



Samenvatting proefschrift Cyril Moers

“Preserving organ function of marginal donor kidneys”

**Promotie: 7 december 2011
Rijksuniversiteit Groningen**

Promotor:
Prof. dr. R.J. Ploeg

Co-promotores:
Dr. H.G.D. Leuvenink

Niertransplantatie is de beste medische behandeling voor patiënten die lijden aan eindstadium nierfalen. De afgelopen decennia is de samenstelling van de overleden donorpool radicaal veranderd, zodanig dat er steeds meer organen beschikbaar komen van oudere donoren, die vaak al meerdere nevenziekten hebben, of van zogenaamde non-heart beating donoren bij wie de orgaanuitname pas kan beginnen wanneer het hart al enkele minuten stil heeft gestaan. Zulke orgaandonoren worden ook wel marginale donoren genoemd, omdat hun organen in het algemeen van mindere kwaliteit zijn in vergelijking met die van jonge, gezonde hersendode donoren. Dit proefschrift beschrijft de resultaten van klinische en pre-klinische studies op het gebied van niertransplantatie van overleden donoren. In deze studies wordt de invloed die verscheidene karakteristieken van overleden orgaandonoren op het transplantatieresultaat hebben gekwantificeerd. Tevens wordt het effect onderzocht van interventies vóór of gedurende orgaanpreservatie, die zijn gericht op het beter conserveren van de orgaankwaliteit voorafgaand aan de transplantatie. Daarnaast beschrijft het proefschrift twee studies waarin biomarkers worden gemeten in de orgaanpreservatievloeistof en de vasculaire weerstand wordt bepaald tijdens machinale preservatie van donornieren, met als doel het voorspellen van de vitaliteit en de functie van het orgaan na transplantatie. Hoewel de resultaten van de studies in dit proefschrift betrekking hebben op nieren afkomstig van alle typen donoren, zijn ze het meest relevant voor marginale donornieren. Aangezien de functie en levensduur van zulke nieren na transplantatie vaak suboptimaal zijn, is extra informatie over hun kwaliteit nog vóór transplantatie belangrijk. Tevens zijn nieuwe interventies die de orgaanfunctie ná transplantatie verbeteren noodzakelijk.



Het proefschrift begint met een samenvoeging van een tweetal review-artikelen waarin de huidige stand van zaken omtrent non-heart beating donatie wordt beschreven. Pathofysiologische mechanismen van ischemie-reperfusie schade worden besproken, waarna er een actueel overzicht wordt gegeven van de huidige klinische ervaring en wetenschappelijke evidence over transplantatieresultaten per orgaan.

Een volgend hoofdstuk beschrijft een retrospectieve studie in de Amerikaanse Organ Procurement and Transplantation database, waarin is onderzocht wat de precieze invloed is van de donorleeftijd op het transplantatieresultaat. De conclusie van deze studie is dat de donorleeftijd een buitengewoon grote invloed heeft op de nierfunctie en de transplantaatoverleving na niertransplantatie. Bovendien bleek uit simulaties dat old-for-old allocatie, een systeem waarbij oudere ontvangers juist oude donornieren krijgen, weinig voordelen heeft. Dit systeem wordt op dit moment gehanteerd binnen Eurotransplant. Op basis van resultaten uit deze studie is het echter zeer de vraag of een dergelijk allocatie-systeem wel gerechtvaardigd is.

Normotherme recirculatie is het onder (nabij-)fysiologische omstandigheden kortdurend warm en ge-oxygeneerd recirculeren van een non-heart beating donororgaan, direct na het warm ischemische insult in de donor dat optreedt als gevolg van de hartstilstand. Enkele grote transplantatiecentra in de wereld gebruiken deze methode in de overtuiging hiermee de orgaankwaliteit te verbeteren. Verondersteld wordt dat door normotherme recirculatie de cellulaire energie-status herstelt, het orgaan de kans krijgt gedeeltelijk te herstellen van de warme ischemieschade en dat cellulaire protectieve processen op gang kunnen komen om verdere schade tijdens koude preservatie en na reperfusie te voorkomen. Tot nu toe zijn er echter nauwelijks klinische of pre-klinische studies verricht naar de effectiviteit en het precieze mechanisme van normotherme recirculatie. In een dierexperimentele studie vonden wij onverwacht geen aanwijzingen dat normotherme recirculatie in staat is om de vitaliteit van ernstig ischemisch beschadigde donornieren te verbeteren. Daarom is het belangrijk dat er eerst meer van dergelijke mechanistische studies, alsmede een gerandomiseerde klinische trial worden verricht, alvorens normotherme recirculatie op grote schaal wordt ingevoerd in de kliniek.

De meerderheid van de studies in dit proefschrift zijn het uitvloeisel van de Machine Preservation Trial. Deze grote internationale gerandomiseerde klinische studie onderzocht het effect van machinale preservatie versus statisch koud bewaren (cold storage) van nieren afkomstig van overleden donoren. De primaire bevindingen van deze studie zijn dat machinale preservatie leidt tot significant minder vertraagd op gang komende nieren (delayed graft function) en zorgt voor een significant betere 1-jaars transplantaatoverleving (N Engl J Med 2009;360(1):7-1). Daarnaast bleek dat de transplantaatoverleving na machinale preservatie ook na 3 jaar aanzienlijk beter is dan na statisch koud bewaren, met name bij nieren afkomstig van oudere hersendode donoren (zogenaamde "expanded criteria" donoren). Verrassend genoeg bleek machinale preservatie geen enkel effect te hebben op de transplantaatoverleving van



non-heart beating donornieren. Wel reduceerde machinale preservatie het risico op delayed graft function in deze categorie donornieren significant.

Een kosteneffectiviteitsstudie met data van de Machine Preservation Trial toonde aan dat brede invoering van machinale preservatie voor alle typen overleden donornieren zeer waarschijnlijk zal leiden tot lagere kosten in vergelijking met statisch koud bewaren zoals dat nu gebruikelijk is.

In data afkomstig van de Machine Preservation Trial werd onderzocht in hoeverre een zestal biomarkers in de machinale preservatievloeistof, alsmede de de vasculaire weerstand van de donornier tijdens machinale preservatie een voorspellende waarde hebben voor verscheidene uitkomstmaten na transplantatie. Er bleek een significant verband te bestaan tussen de concentraties van enkele biomarkers en ook de vasculaire weerstand enerzijds en het risico op delayed graft function na transplantatie anderzijds. De voorspellende waarde van deze verbanden was echter buitengewoon laag. Bovendien bestond er geen significant verband met de transplantaatoverleving. Daarom concluderen deze studies dat deze biomarkers en vasculaire weerstandsmetingen nooit mogen worden betrokken bij beslissingen over wel of niet transplantabel zijn van een donornier, zoals in meerdere centra wereldwijd de praktijk is. Dergelijke metingen zijn hooguit relevant om bij individuele ontvangers medicamenteus danwel anderszins te anticiperen op de mogelijke nierfunctie na transplantatie. ◀