



## Samenvatting proefschrift A. Brat

“Targeting macrophages in renal transplantation”

**Promotie: 12 april 2023**  
**Rijksuniversiteit Groningen**

**Promotores:**  
Prof. dr. H.G.D. Leuvenink  
Prof. dr. R.J. Ploeg

Dit proefschrift beschrijft een aantal studies welke ontworpen zijn om het aantal postmortaal gedoneerde nieren te vergroten (deel 1) en de kwaliteit ervan te verbeteren (deel 2).

### **Deel 1**

**Hoofdstuk 2** beschrijft de introductie van een nieuw protocol voor uDCD donoren in een samenwerkingsverband tussen drie transplantatiecentra (UMCG, Maastricht UMC en Radboud UMC). Dit protocol is geïmplementeerd op de spoedeisende hulp afdelingen ten behoeve van long- en nierdonatie na extramurale hartstilstand (OHCA). Gedurende dit project zijn 553 patiënten aangekondigd als OHCA op de spoedeisende hulp. Ondanks alle inzet leidde dit echter niet tot daadwerkelijke donaties en de daaruit volgende transplantaties. Redenen om de donatieprocedures voortijdig af te breken waren afwezigheid van een getuige tijdens de hartstilstand, geen toestemming van de familie voor donatie, te lange duur van de reanimatie en orgaanspecifieke contra-indicaties zoals een pre-existente longaandoening.

Dit onverwachte onvermogen om het donor aanbod uit te breiden initieerde de zoektocht naar mogelijke verklaringen waarom het project niet succesvol was, ondanks een eerdere inschatting van een redelijk potentieel (niet gepubliceerde data).

**Hoofdstuk 3** vergelijkt data van Nederlandse reanimatiedatabanken binnen verschillende demografische gebieden met de data van ons eigen uDCD project en data van bekende succesvolle uDCD programma's in het buitenland. We veronderstellen hierbij dat het potentieel van uDCD in Nederland is overschat wanneer men zich baseert op reanimatiedata. Dit verschil tussen het uDCD potentieel gebaseerd op deze data en wanneer dit geëxtrapoleerd wordt naar populatiegrootte wordt bevestigd door de aantallen van daadwerkelijke donoren in succesvolle programma's zoals in Barcelona en Frankrijk. Niet alleen het aantal inwoners maar ook de populatiedichtheid en aanrijtijden van ambulances zijn argumenten die



meegewogen moeten worden wanneer een centrum de ambitie heeft om een uDCD programma te implementeren.

## **Deel 2**

Zowel het aanbod in kwantiteit, als de kwaliteit van donororganen zijn belangrijke factoren in het succes van transplantaties. **Hoofdstuk 4** geeft een overzicht van de huidige mogelijkheden orgaankwaliteit te verbeteren door middel van nieuwe preservatie technieken. Van hypotherme naar normotherme perfusie en van regionale naar ex-vivo perfusie geeft machine perfusie vele mogelijkheden om nierfunctie te beschermen of zelfs te verbeteren tussen donor en ontvanger.

De Europese Machine Perfusie studie liet de mogelijkheden en voordelen zien van hypotherme machine perfusie (HMP) en onderbouwde daarmee ook de implementatie in de dagelijkse praktijk. **Hoofdstuk 5** beschrijft de introductie en evaluatie van HMP als vervanger van static cold storage (SCS) als standaard preservatie methode voor postmortale donoren in Nederland. We zagen een beperkt aantal complicaties ten gevolge van het gebruik van machine perfusie, geen leidde tot het verloren gaan van de nier voor transplantatie. Dit bewijst dat HMP haalbaar en veilig is als standaard preservatie methode. Deze retrospectieve studie bevestigt de eerdere resultaten van HMP in de dagelijkse praktijk buiten de gecontroleerde omgeving van een gerandomiseerde studie, met een afname van het voorkomen van DGF, welke het meest uitgesproken is in de (oudere) DCD groep.

Als onderdeel van de Consortium voor Orgaan Preservatie in Europa (COPE) studies is een gerandomiseerde klinische studie ontworpen om het effect van de toevoeging van zuurstof aan HMP in nieren van DCD3 donoren in de leeftijd van 50 jaar en ouder te onderzoeken. **Hoofdstuk 6** beschrijft deze zogenoemde COMPARE studie waarin het positieve effect van de toevoeging van zuurstof gezien werd in de sensitiviteitsanalyse van het primaire eindpunt, met een significant betere eGFR 1 jaar na transplantatie in de geoxygeneerde HMP groep (HMPO<sub>2</sub>). Daarnaast werd ook een betere transplantaatoverleving gezien in de HMPO<sub>2</sub> groep vergeleken met de niet geoxygeneerde groep. Daarnaast liet de HMPO<sub>2</sub> groep minder ernstige complicaties zien en minder rejections in vergelijking met de HMP groep.

De HMP technologie beschreven in hoofdstuk 6 is uitgerust met 100% zuurstof. Hoewel de toevoeging van zuurstof ten behoeve komt van de nier is de noodzaak om 100% zuurstof toe te dienen weinig onderzocht. **Hoofdstuk 7** beschrijft de vergelijking van 100%, 21% en niet geoxygeneerde HMP versus SCS als preservatie methoden gedurende 24 uur in een laboratorium setting, waarbij de nierfunctie en geïnduceerde oxidatieve stress in een 4-uur durend normotherm perfusie model geanalyseerd zijn. Deze studie bevestigt de superioriteit van HMP boven SCS in de functionele bepalingen. We konden echter niet een significant verschil in functionele uitkomsten tussen de verschillende HMP groepen aantonen. Het analyseren van de metabole activiteit liet een hogere zuurstof consumptie zien in de HMP groepen, met significant hogere ATP waarden na 24 uur preservatie in de geoxygeneerde HMP groepen. De aanwezigheid van oxidatieve stress werd onderzocht door het meten van TBARS welke significant hoger in de SCS groep gedurende reperfusie dan in de middels HMP



gepreserveerde nieren. Wat betreft de markers voor nierschade en de histologie werden de voordelige effecten van HMP boven SCS gezien middels significant lagere waarden van de nierschade markers en ook significant lagere necrose scores binnen de HMP groep.

De evaluatie van orgaankwaliteit wordt idealiter verricht voorafgaand aan de transplantatie. Er zijn echter maar een gelimiteerd aantal biomarkers beschikbaar waarvan de meeste niet klinisch gevalideerd zijn. **Hoofdstuk 8** beschrijft het gebruik van proteomics als een middel om eiwitten in het perfusaat te identificeren die correleren met de post-transplantatie uitkomst van DBD nieren. Ondanks de kleine groepen laten deze analyses wel veelbelovende resultaten zien die inzicht geven in de routes gerelateerd aan orgaan kwaliteit en in deze techniek als mogelijkheid van niet invasieve interventies met voorspellende waarde pre-transplantatie.