



Samenvatting proefschrift T.M. Huijink

“Towards optimal conditions for endothelial integrity during ex vivo kidney machine perfusion”

Promotie: 14 februari 2024
Rijksuniversiteit Groningen

Promotors:

Prof. dr. H.G.D. Leuvenink
Prof. dr. S.P. Berger

Co-promotors:

Dr. J. van den Born
Dr. L.H. Venema

Inleiding

Vanwege het hedendaagse orgaantekort worden regelmatig hoger-risico nieren gebruikt, hetgeen gepaard gaat met een hoger risico op suboptimale transplantatie-uitkomsten. Gezien de toename van het gebruik van hoger-risico nieren zijn de afgelopen jaren verschillende preservatietechnieken ontwikkeld om de kwaliteit van deze organen te optimaliseren, zoals hypotherme machine perfusie (HMP). Naast betere preservatietechnieken zijn er ook technieken nodig voor het beoordelen en eventueel verbeteren van nieren die niet voldoen aan de standaard kwaliteitseisen. Normotherme machine perfusie (NMP) is hiervoor een veelbelovende techniek. Het is echter tot op heden niet duidelijk wat het effect van zowel HMP als NMP is op het endotheel (binnenbekleding van bloedvaten) en de glycocalyx (eGC; een laag van suikers en eiwitten boven op de endotheelcellen). Een goede integriteit van het endotheel (d.w.z. de endotheelcellen en de eGC) is van belang voor goede nierfunctie.

In dit proefschrift wordt endotheelschade tijdens machine perfusie van nieren onderzocht. Hierbij is er gekeken naar schade aan endotheelcellen en de eGC tijdens zowel NMP als HMP. Ook zijn verschillende factoren bekeken die aan deze schade zouden kunnen bijdragen, en zijn condities onderzocht die mogelijk beter kunnen zijn voor de endotheel-integriteit.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 omvat een algemene inleiding, het doel en de opzet van het proefschrift. In Hoofdstuk 2 is met een retrospectieve observationele studie gekeken naar de effecten van HMP op endotheelschade in menselijke nieren. De omvang van endotheelschade en de gevolgen voor het transplantaat (d.w.z. de donornier) werden beoordeeld aan de hand van pre-implantatiebiopten (weefselmonsters van de nier afgenomen voor transplantatie), perfusaatmonsters en gegevens over de klinische uitkomsten verkregen uit de TransplantLines data- en biobank. Uit dit onderzoek is gebleken dat er tijdens HMP sprake is van eGC loslating. Donornieren hebben daardoor wat langer de tijd nodig om op gang te komen na transplantatie. De loslating van de endotheelcellen zelf lijkt in tegenstelling tot de eGC beperkt. Deze specifieke loslating van de glycocalyx lijkt verder geen invloed te hebben op de transplantatie-uitkomsten van de nier.



Omdat er momenteel tal van verschillende perfusieprotocollen (in experimentele setting) voor NMP worden gebruikt, is het van belang om de effecten van de verschillende parameters op eGC-schade te evalueren. Hierdoor zouden perfusieprotocollen geoptimaliseerd kunnen worden, zeker alvorens deze techniek wordt vertaald naar de klinische setting. In dit proefschrift wordt het effect van verschillende perfusieparameters op endotheelschade onderzocht.

Hoofdstuk 3 beschrijft de effecten van hemoglobinegehalten van het perfusaat op de nierfunctie van varkensnieren tijdens NMP. Deze studie toont aan dat hogere hemoglobinegehalten geassocieerd zijn met een betere nierfunctie. Echter zou het aanbevolen hemoglobinegehalte niet te laag of te hoog moeten zijn, en idealiter tussen de 4,5 mmol/L en 6 mmol/L liggen, omdat lagere of hogere concentraties geassocieerd zijn met inferieure nierfunctie of verhoogde schade.

In Hoofdstukken 4 en 5 werd de mate van endotheelschade tijdens NMP op varkensnieren beoordeeld. De effecten van verschillende perfusiedrukken en hemoglobinegehalten van het perfusaat op endotheelschade werden hierbij geëvalueerd. Daarnaast werden de effecten van een phosphorylcholine-gecoate oxygenator op het endotheel bestudeerd. Op basis van de literatuur zou deze oxygenator gunstiger zijn voor de eGC en verlaagt het de ontstekingsreactie tijdens NMP. De effecten van deze potentieel minder schadelijke oxygenator werden derhalve beoordeeld en vergeleken met een niet-gecoate oxygenator tijdens NMP op varkensnieren.

Uit deze onderzoeken bleek dat er tijdens NMP sprake is van eGC loslating (dus endotheelschade), maar de gebruikte druk, hemoglobinegehalte of oxygenator beïnvloedt de hoeveelheid eGC-schade en/of structurele en functionele integriteit van de nier niet. Echter blijft de klinische betekenis van deze eGC-schade voor de transplantatiepatiënt tot op heden onduidelijk.

In Hoofdstuk 6 wordt tot slot een pilotstudie beschreven over de mogelijke verbetering van de flush-out-procedure voor nieren, met behulp van een nieuwe techniek genaamd continue koude regionale perfusie (continuous cold regional perfusion; CCRP). De flush-out-procedure wordt normaliter uitgevoerd na het overlijden van de donor. Deze procedure verwijdert het oude bloed uit de organen en helpt de organen snel af te koelen. Bij de nieuwe CCRP-techniek zijn zuurstof en voedingsstoffen aan de flush-out-oplossing toegevoegd en kan er langer gespoeld worden, hetgeen het metabolisme tijdens langdurige extractiechirurgie kan ondersteunen en daarmee gunstig kan zijn voor het nierendotheel en de eGC. In de beschreven pilotstudie werden geen positieve, maar ook geen nadelige effecten van CCRP op de eGC van de nieren waargenomen.

Tot slot worden in Hoofdstuk 7 een samenvatting van het proefschrift en de algehele conclusies gepresenteerd. Daarnaast wordt een algemene discussie, om de huidige resultaten in perspectief te plaatsen op het gebied van ex vivo machinale perfusie, beschreven.

Conclusie

Dit proefschrift beschrijft het effect van ex vivo machinale perfusie van nieren op de integriteit van het endotheel. Beide perfusiemethoden, zowel HMP als NMP, gaan gepaard met eGC-verlies. Hoewel machineperfusie een waardevolle en veelbelovende techniek is, met wenselijke eigenschappen voor de preservatie, de beoordeling en verbetering van (risico)nieren, verdient het geobserveerde eGC-verlies verder onderzoek om de consequenties en de omvang van deze endotheelschade in de klinische situatie beter te begrijpen. De verkregen kennis in dit proefschrift, samen met toekomstig onderzoek, kan bijdragen aan het optimaliseren van de integriteit van het endotheel tijdens ex vivo machinale perfusie van nieren en het verbeteren van transplantatie-uitkomsten.