



## Samenvatting proefschrift Fenna E.M. van de Leemkolk

“The challenge of quality assessment and regional perfusion to increase donor organ utilisation”

**Promotie: 15 mei 2024**  
**Leids Universitair Medisch Centrum**

**Promotors:**  
Prof. dr. R.J. Ploeg  
Prof. dr. I.P.J. Alwayn

**Copromotors:**  
Dr. V.A.L. Huurman

### Introductie

Het kunnen transplanteren van organen bij patiënten met orgaan falen is een bijzondere en vooral prachtige verworvenheid in de geneeskunde. De overleving van patiënten en de functie op lange termijn van het getransplanteerde orgaan is in de afgelopen jaren significant toegenomen. Dit komt onder andere door de toename van kennis van de immunologie, de toepassing van moderne chirurgische technieken en doordat complicaties na de transplantatie eerder worden herkend en beter worden behandeld. Voor veel patiënten betekent dit dat hun kwaliteit van leven aanzienlijk is toegenomen dankzij een goed functionerend transplantaat.

Door deze succesvolle vorm van behandeling is het aantal patiënten dat wacht op een transplantatie aanzienlijk toegenomen en daarmee ook de vraag naar een passend donororgaan. Helaas is er nog altijd sprake van een tekort aan geschikte donororganen.<sup>1,2</sup> Een donororgaan kan afkomstig zijn van een levende of overleden donor. De meest bekende vorm van een overleden donor is de ‘*Donation after Brain Death*’ donor, ofwel DBD-donor. Ten gevolge van een onherstelbare hersenbeschadiging is bij deze donor de hersendood, en daarmee het overlijden, vastgesteld. Met behulp van machines die de essentiële functies ondersteunen, krijgt het lichaam van de DBD-donor voldoende zuurstof en wordt de bloedsomloop van de belangrijkste organen in stand gehouden, totdat deze verwijderd worden ten behoeve van transplantatie.

Als reactie op de kloof tussen vraag en aanbod van geschikte donororganen probeert men de pool van donororganen afkomstig van overleden donoren te vergroten. Dit betekent dat tegenwoordig steeds vaker donororganen van zogenoemde ‘hoog risico’ donoren worden geaccepteerd. Bij deze vorm van orgaandonatie gaat het om patiënten die niet hersendood zijn, maar waarbij het voortzetten van de medische



behandeling niet zinvol is. Onafhankelijk van de mogelijkheid tot orgaandonatie zal de behandeling worden gestaakt. Het gevolg is een circulatiestilstand en overlijden van de donor waarna de organen alsnog kunnen worden verwijderd. Hierbij is er sprake van orgaandonatie bij een ‘*Donation after Circulatory Death*’ donor, ofwel DCD-donor. In totaal zijn er vijf subtypes van DCD-donatie die afhankelijk zijn van de omstandigheden en criteria (Tabel 1, Hoofdstuk 1).<sup>3</sup>In Nederland zijn er twee subtypes DCD-donoren (type 3 en type 5) waarvan hun organen mogen worden gebruikt voor transplantatie. Bij een DCD-donor type 3 is er besloten om te stoppen met de levensondersteunende behandeling. Dit zal leiden tot een ademstilstand gevolgd door een circulatiestilstand en daarmee het overlijden van de donor. In het geval van een DCD-donor type 5 is er sprake van een euthanasieprocedure in het ziekenhuis, gevolgd door orgaandonatie na overlijden.

Tussen het staken van de levensondersteunende behandeling en het overlijden van de DCD-donor is er sprake van een eerst verminderde en uiteindelijk slechte bloedvoorziening van de organen. Hierdoor treedt er een tekort aan zuurstof en voedingsstoffen op waardoor er ischemische schade aan de donororganen ontstaat. De exacte hoeveelheid ischemische schade aan het donororgaan is ten tijde van de donatieprocedure niet goed in te schatten en komt pas tot uiting na transplantatie van het orgaan in de ontvanger. Hierdoor wordt een DCD-donatie tot op zeker hoogte een soort ‘black box’.

De klinische uitkomsten van donororganen afkomstig van een ‘hoog risico’ donor zijn acceptabel, maar er is een grotere kans op complicaties na transplantatie en slechtere orgaanfunctie in de ontvanger vergeleken met uitkomsten van een orgaan afkomstig van een ‘standaard risico’ donor.<sup>4-8</sup> Door onzekerheid of de kwaliteit van ‘hoog risico’ donororganen wel voldoende is om te kunnen functioneren na transplantatie, worden deze donororganen vaak afgewezen en niet gebruikt. Een gevolg hiervan is dat het aantal donororganen dat beschikbaar komt bij een DCD-donor veel lager is dan bij een DBD-donor.<sup>9-11</sup> Dit roept dan ook direct de vraag op of de afwijzing van deze donororganen, op basis van de aanname dat zij waarschijnlijk niet geschikt zijn, wel gerechtvaardigd is. Zijn er veel donororganen onterecht ‘in de prullenbak’ beland, terwijl ze na een goede beoordeling wel degelijk getransplanteerd hadden kunnen worden?

Dit proefschrift richt zich dan ook op de mogelijkheden hoe we het gebruik van donororganen kunnen verhogen zonder de resultaten na transplantatie te verslechteren. In het eerste deel van het proefschrift hebben we de klinische risicobeoordeling onderzocht van donornieren met acute nierschade en gekeken hoe de beoordeling van donororganen kan worden verbeterd met behulp van klinisch relevante biomarkers. Biomarkers kunnen worden gebruikt om de kwaliteit van donororganen beter te beoordelen. Hiermee wordt de behandelend arts geholpen bij de beslissing om al dan niet een donororgaan te accepteren voor transplantatie. In het tweede deel van dit proefschrift onderzoeken we of het conserveren van donororganen, met behulp van een nieuwe machineperfusie techniek, kan bijdragen



aan het behouden of zelfs verbeteren van de kwaliteit van donororganen voorafgaand aan transplantatie.

## Deel I. De verbetering van de kwaliteitsbeoordeling van donororganen

### Klinische risicobeoordeling van donornieren met acute nierschade

In **Hoofdstuk 2** richten we ons op de transplantatie van nieren die afkomstig zijn van donoren met acute nierschade. In veel Europese landen en internationale orgaanuitwisselingssystemen is het op dit moment standaard om nieren met acute nierschade te weigeren voor transplantatie. Dit is gebaseerd op de verwachting dat deze nieren niet goed op gang komen en nooit zullen functioneren, met als gevolg dat de patiënt afhankelijk zal blijven van de dialyse behandeling. Daarom hebben we onderzocht of het afwijzen van deze nieren gerechtvaardigd is. In een retrospectieve analyse met behulp van de *National Transplant Registry* (in het Verenigd Koninkrijk), werden overleden donoren (n=11.649) geïnccludeerd. Zoals verwacht, bleek dat de kans groter was dat nieren werden afgewezen als er sprake was van acute nierschade (geclassificeerd volgens de AKIN-criteria stadium 1 t/m 3). In totaal werden 30.4% van de nieren met acute nierschade geweigerd. De kans op afwijzing was 20 keer hoger voor nieren met de meest acute nierschade (AKIN stadium 3) vergeleken met nieren zonder acute nierschade. De nieren met acute nierschade (AKIN stadium 3) die wel werden getransplanteerd, lieten een hoger percentage zien van 'Delayed Graft Function' (DGF; het vertraagd op gang komen van de nier na transplantatie) en 'Primary Non-Function' (PNF; direct transplantaat falen). Je zou hierdoor kunnen denken dat de terughoudendheid om nieren met acute nierschade te weigeren en niet te gebruiken, gerechtvaardigd is.

Bij verdere evaluatie van de resultaten hebben we ook gekeken naar de uitkomsten na transplantatie op langere termijn. Hierbij zagen we dat er slechts 2% verschil was in de transplantaatoverleving tussen de nieren met acute nierschade (AKIN stadium 1 t/m 3) vergeleken met de nieren zonder acute nierschade (transplantaatoverleving na één jaar 89% versus 91%,  $p=0.02$ ; OR 1.20 (95% BI: 1.03-1.41)). De vraag is dan ook in hoeverre deze 2% verschil klinisch relevant is? Het transplanteren van een nier met acute nierschade geeft dus 2% meer kans op het verlies van het transplantaat na één jaar. Echter, het risico op transplantaat falen is aanzienlijk hoger dan deze 2% indien een patiënt deze nier met acute nierschade laat passeren en langer afhankelijk blijft van de dialysebehandeling. Op basis van deze bevindingen zouden nieren met acute nierschade (AKIN stadium 1 of 2) niet mogen worden afgewezen, omdat ze vergelijkbare resultaten hebben en, indien geaccepteerd, aanzienlijk zullen bijdragen aan het vergroten van de donorpool. Bij nieren met een zeer uitgesproken vorm van acute nierschade (AKIN stadium 3) is meer voorzichtigheid geboden.

### Beoordeling van donororganen met behulp van klinisch relevante biomarkers



De beoordeling van de kwaliteit en ‘*viability*’ van een donororgaan, voorafgaand aan transplantatie, is essentieel om optimale resultaten na transplantatie te bereiken. Helaas zijn er op dit moment nog geen geavanceerde en objectieve methodes die dit kunnen bewerkstelligen.

Met behulp van een meer moleculaire benadering hebben we een aantal potentiële biomarkers in Hoofdstuk 3, 4 en 5 verder onderzocht. Het gebruik van diverse biomarkers – wellicht naast of in combinatie met de bekende klinische criteria (zoals bijvoorbeeld donorleeftijd) – zou van toegevoegde waarde kunnen zijn bij de beoordeling van donororganen.

### De identificatie van een biomarker profiel in de donor

In **Hoofdstuk 3** hebben we een moleculair profiel proberen te identificeren die het directe transplantaat falen (‘*Primary Non-Function*’ PNF) van de nier voorspelt. De mogelijkheid om te kunnen voorspellen of een nier al dan niet direct na transplantatie zal gaan functioneren, kan de onzekerheid over de kwaliteit van de nier verkleinen en een toename van orgaangebruik mogelijk maken. In deze studie hebben we gebruik gemaakt van de nationale *QUality in Organ Donation* (QUOD) biobank in het Verenigd Koninkrijk, die systematisch bloed, urine en weefselsamples van overleden donoren tijdens de gehele orgaandonatieprocedure verzameld. Voor onze analyse hebben we samples van urine en bloedplasma gebruikt en drie verschillende groepen geselecteerd bestaande uit DCD donoren waarbij nieren niet direct functioneerden en nooit op gang zijn gekomen (‘*Primary Non Function*’ PNF, groep 1), niet direct functioneerden maar uiteindelijk wel vertraagd begonnen te functioneren (‘*Delayed Graft Function*’ DGF, groep 2) of direct functioneerden (‘*Immediate Function*’ IF, groep 3). In totaal hebben wij 3.955 eiwitten in de urine en 914 eiwitten in het bloedplasma van de donoren geïdentificeerd. Hiervan waren 87 eiwitten in zowel de urine als in het bloedplasma van de PNF-groep verrijkt. Na analyse met de zeer gevoelige massaspectrometrie-methode werd een statistisch significant verschil gevonden voor 29 eiwitten in urine of bloedplasma in de PNF-groep (PNF versus DGF/IF;  $p < 0.001$ ). Van deze 29 eiwitten hebben we de top drie eiwitten met de meeste significantie (Gelsolin; GSN, IGFBP3; Insuline-achtige groeifactor-bindend eiwit, IGF2R; Insuline achtige groeifactor 2-receptor) verder onderzocht. Hierbij gebruikten we een conventionele standaard test (ELISA) die geen significant verschil liet zien maar minder gevoelig is dan de modernere massaspectrometrie methode. Het is van belang om te noemen dat de techniek, waarmee de eiwitten worden onderzocht, zowel specifiek als ook sensitief (gevoelig) moet zijn. De identificatie van de 29 eiwitten, met behulp van de geavanceerde massaspectrometrie-methode, is een eerste stap in de richting van het herkennen van een ‘voorspellend eiwit-profiel’. Verdere validatie en analyse van deze eiwitten is nodig, voordat ze kunnen worden gebruikt als klinisch voorspellend moleculair profiel van PNF.

### De validatie van een biomarker tijdens machineperfusie



Nadat een donororgaan is uitgenomen gaat het op transport naar de ontvanger. In deze tijd moet het orgaan zo goed mogelijk worden gepreserveerd. Vaak worden donororganen in een gekoelde vloeistof op ijs bewaard, maar steeds vaker wordt er gebruik gemaakt van dynamische orgaanpreservatie technieken (Figuur 1, Hoofdstuk 1). Met behulp van een machinale pomp stroomt er continue een vloeistof (het perfusaat) door het orgaan, terwijl het orgaan zich buiten het lichaam bevindt, alsof er een circulatie bestaat waarbij de pomp het hart vervangt. Machineperfusie van organen kan op verschillende temperaturen worden uitgevoerd: (i) koud (hypotherm), (ii) lauw (subnormotherm) of (iii) warm (normotherm). Machineperfusie heeft de potentie om niet alleen de kwaliteit van het donororgaan voorafgaande aan een transplantatie te behouden of zelfs te verbeteren, maar het biedt ook de mogelijkheid om het donororgaan buiten het lichaam te beoordelen.

In eerdere studies van de lever is het vrijkomen van Flavin Mononucleotide (FMN) tijdens machineperfusie beschreven als een klinisch zeer relevante biomarker. Deze studies suggereren dat FMN, gemeten met behulp van fluorescentiespectrometrie tijdens machineperfusie van de lever, de hoeveelheid ischemische schade in de donorlever kan voorspellen. Hiermee vormt het een belangrijke marker om de kwaliteit van de donorlever te beoordelen. Naar aanleiding van deze veelbelovende studies in de lever, hebben we de rol van FMN bij de bepaling van de kwaliteit voor donornieren tijdens machineperfusie onderzocht in **Hoofdstuk 4**. In de COPE-COMPARE trial zijn tijdens koude machineperfusie van nieren - met en zonder zuurstof - (*Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion* = HMPO<sub>2</sub> of *Hypothermic Machine Perfusion* = HMP) perfusaat samples verzameld.<sup>12</sup> Gebruikmakend van fluorescentiespectrometrie hebben we deze perfusaat samples in onze studie verder onderzocht. Hierbij zagen we dat de intensiteit van de fluorescentie gedurende de machineperfusie van nieren in beide groepen (met en zonder zuurstof) toenam. Je zou dus kunnen veronderstellen dat hoe langer een nier op de machine wordt gehouden, des te meer FMN er wordt gemeten en dat er meer ischemische schade in het orgaan is ontstaan. Echter, we stelden vast dat de intensiteit van de fluorescentie niet correleerde met de uitkomsten na niertransplantatie, zoals wel eerder beschreven bij de studies over levertransplantatie. Naar aanleiding van deze bevindingen hebben we verder onderzoek gedaan naar FMN. Omdat de fluorescentiespectrometrie-methode een vrij specifieke methode is (met andere woorden, er kunnen meerdere fluorescente stoffen op dezelfde golflengte worden gemeten en dezelfde uitslag geven), hebben we gebruik gemaakt van een veel gevoeliger methode (LC-MS/MS). Deze techniek is in staat om uitzonderlijk kleine stofjes (o.a. moleculen of molecuulcomplexen) van elkaar te onderscheiden. Hierbij ontdekten we dat er geen FMN in de perfusaat samples aanwezig was. Dit leidde tot onze conclusie dat FMN helaas niet als relevante voorspellende biomarker voor de transplantaatfunctie van de nier kan worden gebruikt.

#### Een nieuwe methode voor de kwantificering van een biomarker



De alvleesklier bestaat onder andere uit de eilandjes van Langerhans waar  $\beta$ -cellen in zitten die insuline maken. In het geval van Type 1 Diabetes (T1D) vernietigt het afweersysteem de (meeste)  $\beta$  cellen. Een transplantatie van eilandjes afkomstig van een donoralvleesklier is een therapie voor deze patiënten. Hierna hebben patiënten geen diabetes meer en zijn ze (geheel of gedeeltelijk) onafhankelijk geworden van insulinetoediening. Bij progressie van de ziekte T1D worden op den duur steeds meer eigen  $\beta$ -cellen vernietigd. Eveneens zullen bij de transplantatie van eilandjes (die in de poortader van de lever van de ontvanger worden ingebracht) een aantal  $\beta$ -cellen de procedure niet lang overleven. Als  $\beta$ -cellen doodgaan, komt het DNA van deze cellen vrij in de bloedbaan. Het DNA van een  $\beta$ -cel is ongemethyleerd voor insuline, waardoor de  $\beta$ -cel insuline kan maken. In recente studies wordt ongemethyleerd insuline (*INS*)-DNA als een  $\beta$ -cel specifieke marker beschreven. Deze marker kan de behandelend arts informatie geven over bijvoorbeeld de progressie van de ziekte T1D, maar ook over de hoeveelheid dode  $\beta$ -cellen na een transplantatie van de eilandjes van Langerhans. Overigens is de concentratie van ongemethyleerd *INS*-DNA in het circulerende bloedvolume van een patiënt bijzonder laag. Met de tegenwoordig vaak gebruikte bisulfiet-methode is het erg uitdagend om de juiste concentratie te meten.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we een nieuwe methode om de kwantificering van deze ongemethyleerd *INS*-DNA marker te vergemakkelijken. Met behulp van een methylerings-gevoelig restrictie-enzym wordt het ongemethyleerd *INS*-DNA 'geknipt' en kan, in combinatie met een digitale PCR test (wat DNA kan vermenigvuldigen en kwantificeren), de fractie van ongemethyleerd *INS*-DNA worden berekend. Hiermee kan een snelle en specifieke kwantificering van  $\beta$ -cellen worden berekend. We hebben deze test ontwikkeld, gevalideerd in cellijnmodellen en verder onderzocht in samples met verschillende 'zuiverheden' van de eilandjes van Langerhans. In deze studie laten we zien dat er een significante correlatie is tussen de 'zuiverheid' van een eilandjespreparaat en ongemethyleerd *INS* DNA ( $R^2 = 0.8318$ ,  $p < 0.0001$ ). Door op betrouwbare wijze de zuiverheid van een eilandjespreparaat te kunnen bepalen, heeft deze techniek toegevoegde waarde bij het bepalen van de kwaliteit van de eilandjes van Langerhans tijdens de isolatie, de kweek en vervolgens de transplantatie van de eilandjes van Langerhans.

## Deel II. Optimalisatie van orgaanpreservatie

Naast het verbeteren van de beoordeling van de kwaliteit van donororganen en daarmee het verminderen van de onzekerheid wat betreft de uitkomst na transplantatie, kunnen nieuwe orgaanpreservatie technieken ook substantieel bijdragen om het gebruik van donororganen toe te laten nemen. Machineperfusie heeft de potentie om de kwaliteit van het donororgaan te verbeteren en biedt ook de mogelijkheid om het donororgaan tijdens de perfusie te beoordelen. In het tweede deel van dit proefschrift hebben we gekeken hoe we met behulp van nieuwe



technieken van orgaanpreservatie de kwaliteit en de beoordeling van de geschiktheid van donororganen kunnen verbeteren.

Machineperfusie technieken kunnen buiten het donorlichaam plaatsvinden, bijvoorbeeld door koude machineperfusie van donornieren zoals beschreven in Hoofdstuk 4. In de afgelopen jaren is er ook een machineperfusie techniek ontwikkeld die in het donorlichaam plaatsvindt na overlijden en voordat de organen zijn verwijderd. Deze nieuwe machineperfusie techniek bij DCD-donoren, is de abdominale normothermische regionale perfusie van de buikorganen, afgekort als aNRP, die wij in **Hoofdstuk 6** en **Hoofdstuk 7** hebben onderzocht. Tijdens aNRP wordt via de slagader in de lies of rechtstreeks in de grote buikslagader in de onderbuik van de DCD-donor een canule ingebracht vlak na het overlijden. Deze wordt vervolgens verbonden met een machineperfusie-systeem dat gedurende korte tijd ervoor zorgt dat het bloed op lichaamstemperatuur (normotherm) door de bloedvaten in de buikholte wordt gepompt (Figuur 2, Hoofdstuk 1). Zuurstof wordt aan het bloed toegevoegd waardoor de cellen van de donororganen, na eerdere circulatiestilstand, hun metabolisme weer kortdurend kunnen hervatten. Met behulp van deze aNRP techniek lijkt het mogelijk om tijdens de perfusie de kwaliteit van de donororganen te beoordelen en wellicht te verbeteren. De 'black-box' situatie bij een DCD donor wordt hierdoor meer transparant, wat kan helpen bij de beslissing of het donororgaan geschikt is voor transplantatie of niet.

In **Hoofdstuk 6** focussen we op de toegevoegde waarde van aNRP in vergelijking met de tot op heden gebruikte standaard orgaanpreservatie technieken. Met behulp van een systematisch literatuuronderzoek werden er 24 studies geïdentificeerd die aNRP hebben geëvalueerd als techniek om abdominale donororganen (lever, nieren en alvleesklier) beter te beoordelen en de functie en uitkomsten na transplantatie te verbeteren. Deze studies tonen aan dat aNRP veilig en haalbaar is in zowel de ongecontroleerde als de gecontroleerde DCD-donoren (uDCD en cDCD, Tabel 1, Hoofdstuk 1). Sommige onderzoeken vinden minder complicaties en een hoger percentage van transplantaatoverleving, indien gebruik wordt gemaakt van aNRP. Een belangrijke kanttekening bij dit systematisch literatuuronderzoek is dat de diverse artikelen lastig met elkaar te vergelijken zijn. Dit komt onder andere door nationale verschillen in donormanagement, maar ook door andere wet- en regelgeving rondom orgaantransplantatie waardoor protocollen uiteenlopen. Daarnaast vonden we een gebrek aan uniformiteit voor wat betreft de definities (bijvoorbeeld voor de definitie van de warme ischemie tijd, wanneer begint de ischemische schade precies) en de toepassing van diverse uitkomstmaten. Consensus over de verschillende aNRP-protocollen en uniforme definities zijn dan ook noodzakelijk om de toegevoegde waarde van de aNRP-techniek, met behulp van een gerandomiseerde klinische studie, naast andere orgaanpreservatietechnieken te kunnen beoordelen.

In **Hoofdstuk 7** hebben we de huidige protocollen voor het beoordelen van de 'viability' van de lever tijdens aNRP verder systematisch onderzocht en gecorreleerd



aan klinische uitkomsten. In dit systematische literatuuronderzoek werden er uiteindelijk 15 studies geïdentificeerd waarbij aNRP werd toegepast in ongecontroleerde of gecontroleerde DCD-donoren (uDCD of cDCD). In al deze studies werd een combinatie van de volgende criteria gebruikt om te beoordelen of de donorlever geschikt was voor transplantatie: (i) macroscopische beoordeling (beoordeling met het blote oog), (ii) microscopische beoordeling (beoordeling onder de microscoop), (iii) ALAT-niveau in het perfusaat, of (iv) lactaat-niveau in het perfusaat. In cDCD-donoren was de macroscopische beoordeling de belangrijkste bepalende factor voor acceptatie van transplantatie. In uDCD-donoren was dit de hoogte van het ALAT-niveau in het perfusaat. Het percentage donorlevers dat geaccepteerd en uiteindelijk gebruikt werd voor transplantatie (de 'Organ Utilisation Rate') was 16% voor uDCD-donoren en 64% voor cDCD-donoren. Dit verschil in orgaan gebruik van de lever tussen deze twee types DCD-donatie heeft te maken met het verschil in uitkomst na transplantatie. Het blijkt dat direct transplantaat falen ('Primary non Function' PNF) vaker voorkomt bij levertransplantaten afkomstig van uDCD-donoren en ook de transplantaat- en patiëntoverleving is na één jaar slechter dan die van levers afkomstig van cDCD-donoren (PNF: 13% vs. 3%; 1-jaar transplantaatoverleving: 75% vs. 82%; 1-jaar patiëntoverleving 91% vs. 93%). Er werden geen verschillen gevonden in het voorkomen van niet-anastomotische stricturen (NAS), een uitermate lastige complicatie na levertransplantatie. Op basis van deze studies zou de huidige beoordeling van het ALAT-niveau in uDCD-donoren een overschatting geven op grond van de zeer hoge - en niet aanvaardbare - incidentie van PNF van de lever, afgewogen tegen een bescheiden 'Organ Utilisation Rate' van 16%. Aan de andere kant kan de macroscopische beoordeling van cDCD levers juist een onderschatting geven, aangezien de klinische uitkomsten van deze levertransplantaten lijken op die van aanzienlijk betere DBD-donor levers, alhoewel de 'Organ Utilisation Rate' wel lager is dan die bij DBD-donoren.

## Conclusie

In dit proefschrift zijn verschillende manieren onderzocht hoe we het gebruik van donororganen, afkomstig van overleden donoren, kunnen verhogen zonder de resultaten na transplantatie te verslechteren.

De resultaten in het eerste deel van dit proefschrift geven aan dat het afwijzen van donornieren met acute nierschade (AKIN stadium 1 of 2) niet gerechtvaardigd is. Deze donornieren geven namelijk vergelijkbare resultaten na transplantatie, in vergelijking met donornieren die geen schade bevatten. Het accepteren van donornieren met acute nierschade (AKIN stadium 1 of 2) kan dan ook de donorpool vergroten en hierbij het orgaan gebruik verhogen. Klinisch relevante biomarkers, zoals cel vrij ongemethyleerd insuline-DNA, FMN, GSN, IGFBP3 en IGF2R zijn in dit proefschrift geïdentificeerd en verder onderzocht. Een aantal van deze markers kunnen, indien op de juiste manier geanalyseerd en gevalideerd, een belangrijke bijdrage leveren aan een betere beoordeling van de 'viability' van het donororgaan.





Hiermee ondersteunen zij de behandelend arts bij de soms moeilijke beslissing of een donororgaan moet worden geaccepteerd of geweigerd voor transplantatie. Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft verschillende aspecten van abdominale regionale perfusie (aNRP). Deze relatief nieuwe machineperfusie techniek blijkt veilig en goed toepasbaar. Op dit moment ontbreekt het echter aan consensus over diverse klinisch relevante beoordelingsparameters tijdens perfusie, beter gestandaardiseerde protocollen en uitkomstmaten. Ondanks een inspirerend chirurgisch enthousiasme en een grote belangstelling om deze orgaanperfusie techniek als nieuwe standaard bij DCD-donatie te gebruiken, is een gerandomiseerde klinische studie nog steeds noodzakelijk. Hiermee kan de superioriteit van aNRP voor elk individueel buikorgaan (lever, nier en alveesklier) wetenschappelijk worden aangetoond, in vergelijking met andere succesvolle orgaanperfusie technieken die we op dit moment ter beschikking hebben. Indien met deze klinische studie kan worden aangetoond dat aNRP betere transplantatieresultaten oplevert en tegelijkertijd het orgaan gebruik verhoogd, zal deze techniek de minst complexe methode en waarschijnlijk de meest kosteneffectieve vorm zijn van orgaanpreservatie bij DCD-donatie.

## Referenties

1. Eurotransplant. *Annual Report 2021* Accessed June 14, 2022 [https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/06/ET\\_Annual-Report-2021\\_LR.pdf](https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/06/ET_Annual-Report-2021_LR.pdf)
2. Global Observatory on Donation and Transplantation. *International Report on Organ Donation and Transplantation Activities. Executive Summary 2020*. Accessed June 14, 2022 <http://www.transplant-observatory.org/2020-international-activities-report/>
3. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. Jul 2016;29(7):749-59. doi:10.1111/tri.12776
4. Shahrestani S, Webster AC, Lam VW, et al. Outcomes From Pancreatic Transplantation in Donation After Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. Jan 2017;101(1):122-130. doi:10.1097/tp.0000000000001084
5. O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Harrison EM. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. Nov 2014;27(11):1159-74. doi:10.1111/tri.12403
6. Schaapherder A, Wijermars LGM, de Vries DK, et al. Equivalent Long-term Transplantation Outcomes for Kidneys Donated After Brain Death and Cardiac Death: Conclusions From a Nationwide Evaluation. *EClinicalMedicine*. 2018;doi:10.1016/j.eclinm.2018.09.007
7. Callaghan CJ, Charman SC, Muiesan P, Powell JJ, Gimson AE, van der Meulen JH. Outcomes of transplantation of livers from donation after circulatory death donors in the UK: a cohort study. *BMJ Open*. Sep 3 2013;3(9):e003287. doi:10.1136/bmjopen-2013-003287



8. Blok JJ, Detry O, Putter H, et al. Longterm results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transpl.* Aug 2016;22(8):1107-14. doi:10.1002/lt.24449
9. Lomero M, Gardiner D, Coll E, et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation.* Jan 2020;33(1):76-88. doi:10.1111/tri.13506
10. Bendorf A, Kelly PJ, Kerridge IH, et al. An international comparison of the effect of policy shifts to organ donation following cardiocirculatory death (DCD) on donation rates after brain death (DBD) and transplantation rates. *PloS one.* 2013;8(5):e62010. doi:10.1371/journal.pone.0062010
11. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation.* Jul 2011;24(7):676-86. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x
12. Jochmans I, Brat A, Davies L, et al. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation (COMPARE): a randomised, double-blind, paired, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020;396(10263):1653-1662. doi:10.1016/s0140-6736(20)32411-9