

Dutch summary / Nederlandse samenvatting

AFKORTINGEN

ANF	Acuut nierfalen
BMI	Body mass index
CCI	Comprehensive Complication Index
CNF	Chronisch nierfalen
DBD	Donation after brain death; donatie na hersendood
DCD	Donation after circulatory death; donatie na circulatoire dood
DWIT	Donor warme ischemietijd
HOPE	Hypotherme geoxygeneerde machineperfusie
IC	Ischemische cholangiopathy
IRS	Ischemie / reperfusie schade
MELD	Model for end-stage liver disease; model voor eind stadium leverfalen
NMP	Normotherme machineperfusie
NRP	Normotherme regionale perfusie
PNF	Primaire non-functie
PRS	Postreperfusiesyndroom
UNOS	United network for organ sharing
WIT	Warme ischemietijd

SAMENVATTING, DISCUSSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Wereldwijd worden er jaarlijks meer levertransplantaties verricht (1). Desalniettemin, door de uitbreiding van de donor pool met veelal grafts van oudere donoren, steatotische grafts en “donation after circulatory death” (DCD) grafts, is de kwaliteit van de gemiddelde donorlever niet gegarandeerd. Daarom zoeken transplantatiechirurgen en hepatologen wereldwijd naar de limieten om deze organen te gebruiken, aan de hand van hun risico op postoperatieve complicaties, retransplantatie en mortaliteit. In dit proefschrift hebben wij de focus gelegd op (I) de extra morbiditeit en risico-inschatting in DCD levertransplantatie en (II) de toename in renale complicaties door het gebruik van deze DCD en andere marginale donorlevers.

Risicoanalyse in DCD levertransplantatie

Hoofdstuk 2 dienst als samenvatting over het toenemende gebruik van (Maastricht type III) DCD donorlevers. Door de extra warme ischemietijd in de donor, hebben deze organen meer last van lever ischemie/reperfusie schade (IRS) (2). DCD grafts worden daarom uitgenomen met de ‘super-rapid’ chirurgische techniek, om de lever sneller naar de ontvanger te kunnen transporteren (3). Desondanks is het gebruik van DCD levers geassocieerd met een hogere incidentie van specifieke complicaties, zoals primaire non-functie (PNF), ischemische cholangiopathie (IC) en acuut nierfalen (ANF) (4–6). Dit leidt tot een slechtere overleving van de graft en de patiënt. Eerdere studies die de resultaten van DCD en ‘donation after brain death’ (DBD) grafts onderzochten hebben uiteenlopende resultaten laten zien (7–11). Om het risico te minimaliseren, hanteren de meeste centra selectiecriteria voor de donoren en ontvangers van DCD grafts, zoals een maximum voor de leeftijd en body mass index (BMI) voor de donor en relatief lage Model for End-stage Liver Disease (MELD)-scores van de ontvanger. Enkele centra hebben hun uitkomsten gerapporteerd door middel van ‘propensity score matching’. Na het matchen van DCD grafts met hun DBD tegenhangers aan de hand van donor en ontvanger risicofactoren, lijken de uitkomsten van DCD grafts slechter dan in studies zonder matching (12–15). Deze studies brengen echter wel het ‘echte’ additionele risico van deze grafts aan het licht en benadrukken het belang van selectie van donor en ontvanger met het gebruik van deze organen.

Eerdere studies naar de uitkomsten van DCD levertransplantatie hebben met name overleving en specifieke complicaties zoals IC, geanalyseerd. Voor de patiënt zijn echter alle postoperatieve problemen en complicaties van belang. Daarom hebben Clavien et al van het Zurich Universiteitsziekenhuis een nieuwe methode ontwikkeld

om alle postoperatieve complicaties samen te voegen: De Comprehensive Complication Index (CCI) (16,17). Dit nieuwe instrument combineert alle complicaties (aan de hand van de Clavien-Dindo classification) tot één getal, wat gemakkelijk gebruikt kan worden om de uitkomsten tussen groepen te vergelijken (18). In **Hoofdstuk 3** presenteren wij een vergelijkende studie naar de uitkomsten van de patiënten na levertransplantatie met DCD en DBD organen, aan de hand van de CCI. De eerste meting aan het einde van de ziekenhuisopname liet vergelijkbare resultaten zien in beide groepen. Echter, tegenovergestelde uitkomsten werden geobserveerd na een half jaar, waar DCD ontvangers een significant hogere CCI hadden. Zij hadden ook een vaker behoefte aan een retransplantatie, maar de lange termijn overleving voor deze patiënten was gelijk aan DBD ontvangers. Daarnaast waren de BMI van de ontvanger, de duur van de warme ischemietijd én het gebruik van een DCD graft geassocieerd met een gecompliceerd postoperatief beloop (CCI >60 na 6 maanden). Deze CCI >60 grens is recentelijk ook getest in een groot Canadees cohort van DCD, DBD en levende-donor levertransplantatie, waarbij de resultaten gedurende ziekenhuisopname ook geen verschillen liet zien (19). Helaas is dezelfde analyse in deze studie niet herhaald na zes maanden. De volgende stap die het team in Zürich om risico-inschatting in lever transplantatie te verbeteren is “benchmarking”. Door middel van een multicenter-uitkomstanalyse van meer dan 2.000 laag-risico patiënten, hebben zij een nieuwe benchmark geformuleerd voor patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan (20). De auteurs hebben de benchmark cut-off na zes maanden gezet op een CCI van 37.2, wat aanzienlijk lager is dan in ons DCD cohort (53.4 punten). Daarbij moet worden benadrukt dat deze benchmark studie bestaat uit patiënten met het laagst ingeschatte risico. Wij denken dat het essentieel is om zo’n benchmark te ontwikkelen voor DCD levertransplantatie, om de best mogelijke resultaten te voorspellen in deze specifieke groep patiënten.

De extra periode van warme ischemie; de donor warme ischemietijd (DWIT) is verantwoordelijk voor de additionele lever IRS in DCD grafts. Daarom hebben wij de duur en het verloop van de eerste periode van DWIT onderzocht in **Hoofdstuk 4**. Deze agonale fase is de periode tussen het stoppen van de behandeling van de donor en zijn of haar overlijden. Er is een wijde variantie in de duur van hypoxie en hypotensie gedurende deze periode tussen donoren. In de meeste landen wordt hypotensie (systolische bloeddruk <50 mm Hg) gezien als het begin van de functionele DWIT (de periode waarin de ischemie daadwerkelijk aanwezig is) (21,22). Echter, op basis van klinische ervaring, is onze hypothese dat hypoxie (SpO₂ <80%) een belangrijkere rol speelt in de aanvang van warme ischemie in DCD donoren. Onze resultaten laten zien dat SpO₂ passeerde de grens van 80% al twee minuten na het

stoppen van de behandeling, in vergelijking met negen minuten voor de grens van hypotensie, resulterend in een langere hypoxische agonale fase. Alleen de duur van deze hypoxische periode was geassocieerd met de ernst van de lever IRS, gemeten aan de hand van de peak transaminasen na levertransplantatie. Daarnaast hadden ontvangers van een DCD grafts waarbij de agonale fase langer was dan 13 minuten meer postoperatieve complicaties en een hogere kans op verlies van de graft binnen 90-dagen en op de lange termijn. Dit is de eerste studie waarin het belang van vroege en langdurige hypoxie gedurende de agonale fase wordt aangetoond. Er is maar weinig kennis over de exacte pathofysiologie van de hepatocytschade gedurende de agonale fase, maar de pathofysiologie van hypoxische hepatitis kent eenzelfde patroon. Tot wel 10% van de ernstig zieke patiënten opgenomen op de intensive care met cardiogene/respiratoir falen of septische shock hebben klinische tekenen van hypoxische hepatitis (23). Tot op heden werd gedacht dat hypotensie de voornaamste factor is in hepatische schade, maar recente studies laten zien dat mechanismen van hypoxie, zoals hypoxemie, dysoxie en congestie van de lever een nog belangrijkere rol spelen, terwijl shock maar werd geobserveerd in de helft van de patiënten (24). Waarschijnlijk zijn intensieve observationele proefdier studies met specifieke hypoxische and hypotensieve agonale fase modellen nodig om de pathogenese van ischemie gedurende deze periode in DCD donatie te begrijpen.

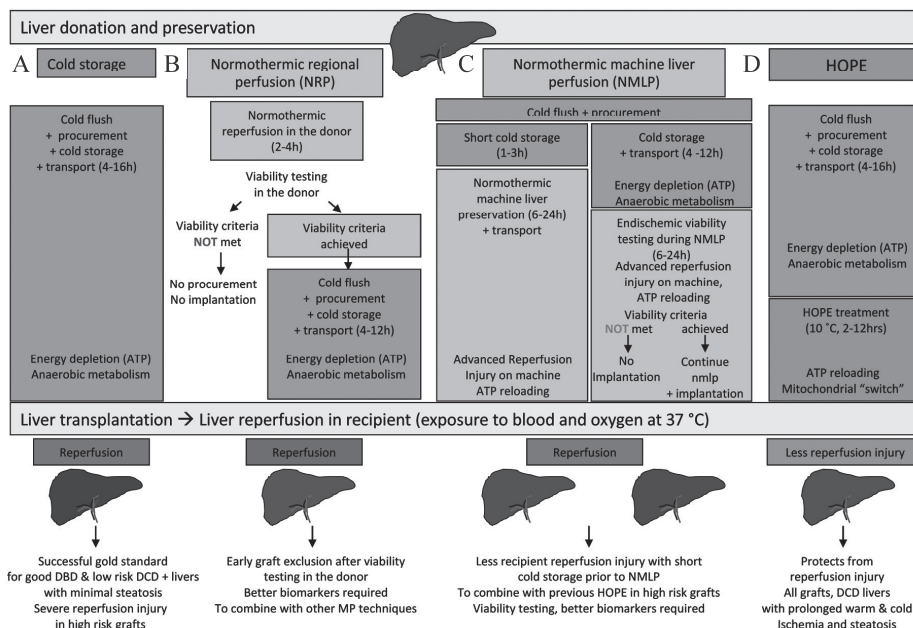
In **Hoofdstuk 5** wordt een nieuw predictiemodel gepresenteerd dat is ontwikkeld om de transplantatiechirurgen te assisteren in het matchen van DCD donoren en ontvangers: de *UK DCD Risk Score*. De nationale database van het Verenigd Koninkrijk met meer dan 1000 DCD levertransplantaties is gebruikt om dit model te ontwikkelen, dat bestaat uit de zeven sterkste voorspellers voor het verlies van de graft (duur van functionele DWIT en koude ischmietijd, MELD-score, leeftijd van de donor en ontvanger, donor BMI en retransplantatie). Onze nieuwe score heeft een betere predicatieve waarde (C-statistiek van 0.79) dan de eerder gepubliceerde scores van de University of California in Los Angeles en King's College Hospital in Londen (25,26). De score is ook gevalideerd in een groot nationaal cohort uit de Verenigde Staten (UNOS) en de lokale DCD populatie in Birmingham. Mogelijke donor/ontvanger combinaties worden ingedeeld in drie categorieën: laag risico (0-5 punten), hoog risico (6-10 punten) en futiel (>10 punten) en het aantal punten in de score is ook voorspellend voor het verlies van de graft door PNF of IC. De score is snel en gemakkelijk te berekenen tijdens de beoordeling van een orgaanaanbod en heeft daarbij een grote potentie om het beslissingsproces in DCD levertransplantatie te verbeteren. Daarnaast kan met behulp van de drie risicogroepen worden bepaald of de graft waarschijnlijk geen behandeling met machineperfusie nodig heeft (laag

risico), machineperfusie wordt aangeraden (hoog risico) of de graft moet worden afgewezen als er geen adequate machineperfusie beschikbaar is (futiel).

Risicoverdeling en machineperfusie voor DCD grafts

Er is een substantieel verschil in de benadering van DCD levertransplantatie tussen de Verenigde Staten en de Europese landen, zoals het Verenigd Koninkrijk en Nederland. Het percentage DCD grafts van de totale levertransplantaties met postmortale donoren is de laatste jaren toegenomen tot 24% in het Verenigd Koninkrijk en 30% in Nederland in 2016 (27,28). Daarentegen, in de Verenigde Staten is het aantal DCD levertransplantaties gelijk gebleven op een laag niveau van 5% in 2006 tot 6% in 2016 (29). Dit is waarschijnlijk het resultaat van het gebruik van meer *extended criteria* DCD donoren (hogere leeftijd / hoger BMI) in de Europese landen (21). In het Verenigd Koninkrijk heeft men daarnaast ook nog de zogenoemde centrumallocatie voor DCD grafts, wat de chirurgen de mogelijkheid geeft om DCD grafts te matchen met een geschikte ontvanger (30). Recentelijk zijn er ook in de Verenigde Staten inspanningen gedaan om het risico tussen de donor en ontvanger te verdelen, zodat meer DCD grafts gebruikt kunnen worden voor transplantatie (31).

DCD grafts zijn één van de belangrijkste doelwitten voor machineperfusie in levertransplantatie en verschillende technieken zijn over de laatste jaren ontwikkeld, waarvan er momenteel drie in de klinische praktijk worden gebruikt (**Figuur 1**): (I) normotherme regionale perfusie (NRP) in de donor en de ex-vivo technieken (II) normotherme machine perfusie (NMP) en hypotherme geoxygeneerde machineperfusie (HOPE) (32). Gedurende NRP in Maastricht type III donoren wordt een abdominaal regionaal circuit aangelegd voor perfusie door cannulatie van de aorta/arteria iliaca communis en cross-clamping van de thoracale aorta met de reguliere super-rapid uitnametechniek. Daarnaast wordt een extra katheter ingebracht in de vena cava inferior voor de teruggave van bloed, gevolgd door 2-3 uur in-situ perfusie (33). NRP werd als eerste geïntroduceerd in Spanje in ongecontroleerde (Maastricht type II) DCD donoren om de organen te resusciteren na de hartstilstand voor de uitname van de organen (34). De uitkomsten van de eerste serie uit Barcelona waren bevredigend met een één jaars-overleving van de DCD grafts van 73%. Dit was wel met een zéér strenge selectie, want maar 12% van de geperfundeerde grafts werd gebruikt (35). De eerste resultaten van NRP in Maastricht type III donoren vanuit Spanje en het Verenigd Koninkrijk lieten betere resultaten zien met 80-90% één jaars-graftoverleving (33,36). Maar ook hier werd maar 40-50% van de grafts gebruikt, dus het is noodzakelijk dat de beoordeling van graftfunctie tijdens NRP wordt verfijnd om de utilisatie van DCD grafts te uit te breiden zonder het risico voor



Figuur 1 – Schade en protectiemechanismen in de drie machine perfusietechnieken

Uit Schlegel et al, Minerva Anesthesiologica, 2018 (32).

de patiënt te vergroten. In de eerste studie met NMP in mensen ($n=20$) werden de grafts direct na de uitname aan de machine verbonden, zodat de koude ischেমietijd wordt gereduceerd tot een minimum, waarna de grafts voor 10-15 uur worden geperfundeed (37). De grafts die machineperfusie ondergingen (waarvan 4 DCD's) hadden een lagere piek serum transaminase, in vergelijking met grafts die op ijs werden getransporteerd. Er werd geen verschil geobserveerd in graftoverleving na één jaar. Een vergelijkbare Canadese studie in een gecombineerd DCD/DBD cohort bevestigde de haalbaarheid en veiligheid van deze techniek, maar wederom werd geen duidelijk voordeel gevonden ten opzichte van opslag van de lever op ijs (38). Het Consortium for Organ Preservation in Europe heeft onlangs de resultaten van zijn gerandomiseerde studie gepubliceerd (39). De meest opmerkelijke uitkomst van deze studie was het lagere afwijzingspercentage in de machine groep, wat mogelijk het resultaat is van chirurg-gerelateerde bias van een 'werkend' orgaan op de machine, in vergelijking met simpele opslag op ijs, om een meer zekere beslissing te nemen het orgaan te gebruiken. Ook in deze studie was de postoperatieve transaminase piek lager in de machineperfusie groep, net als de incidentie van *early allograft dysfunction*, maar ook hier werd geen verschil gezien in de overleving van

graft en patiënt op de lange termijn. Tot op heden zijn er geen studies die het effect van NMP specifiek in DCD grafts hebben geanalyseerd.

NRP en NMP zijn beiden arbeidsintensieve en logistiek veeleisende preservatietechnieken, omdat extra spullen en personeel nodig zijn voor de uitname. De eind-ischemische HOPE techniek is minder veeleisend, omdat de graft volgens de normale procedure kan worden uitgenomen en getransporteerd en pas bij aankomst in het transplantatiecentrum wordt aangesloten op de machine voor 2-3 uur perfusie. Het Zürich Universiteitsziekenhuis heeft de meeste ervaring met HOPE voor DCD grafts, omdat er een langere *no-touch* periode is van 10 minuten, opgelegd bij door de Zwitserse wet. De eerste HOPE-DCD grafts hadden vergelijkbare of zelfs betere graftfunctie als vergelijkbare DBD grafts van hun centrum (40). Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat HOPE effectief is tegen de ontwikkeling van IC in een studie met vergelijkbare niet geperfundeerde DCD grafts van twee andere Europese centra, waaronder het Erasmus MC (41). De transplantatiegroep uit Groningen heeft hun eerste ervaring met HOPE (specifiek D-HOPE, waarbij de lever wordt geperfundeerde door de vena portae en de arteria hepatica) en hun eerste resultaten zijn ook positief over de potentie van deze perfusietechniek om biliaire stricturen te reduceren (42,43). Daaropvolgend is een multi-centrum gerandomiseerde studie geïnitieerd in Nederland, waarin de uitkomsten van HOPE worden vergeleken met standaard opslag op ijs voor DCD grafts en de *D-HOPE* studie is momenteel patiënten aan het rekruteren (NCT02584283).

Het risico voor de nieren na levertransplantatie

Renale complicaties na levertransplantatie komen steeds meer voor door (I) de *ziekte eerst* allocatie van patiënten op de wachtlijst voor een levertransplantatie, waarbij patiënten met nierfalen prioriteit krijgen en (II) het de uitbreiding van het gebruik van marginale grafts met meer lever IRS leidend tot extra nier schade in de vroege postoperatieve fase (44,45). **Hoofdstuk 6** dienst als samenvatting van de donor, ontvanger en chirurgische risicofactoren voor ANF na levertransplantatie met een focus op de impact van graftkwaliteit op het ontstaan van deze complicatie. Postoperatief ANF is geassocieerd met een toename in het gebruik van ziekenhuismiddelen en kosten, retransplantatie en mortaliteit (46–49). Patiënten met ANF hebben daarnaast ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronisch nierfalen (CNF), met name als zij dialyse-behoefstig zijn in de eerste periode na levertransplantatie (50). CNF na levertransplantatie is het resultaat van verschillende risicofactoren en wordt vaak geanalyseerd volgens het *drie-factoren* model (51). De eerste schade aan de nieren vindt al plaats voor de transplantatie, aangezien veel patiënten met

gedecompenseerde cirrose ook nierfalen hebben. Peri-operatieve gebeurtenissen, zoals extensief bloedverlies en reperfusieschade gedurende de transplantatie en postoperatieve complicaties zijn verantwoordelijk voor de tweede *hit* aan de nieren. De laatste schade komt door langdurige blootstelling aan nefrotoxische immunosuppressie en het ontstaan van nieuwe chronische ziektes, zoals diabetes mellitus.

In **Hoofdstuk 7** hebben wij de impact geanalyseerd van het postreperfusiesyndroom (PRS) op de ontwikkeling en ernst van ANF na levertransplantatie. PRS is het eerste teken van ernstige lever IRS na reperfusie en is in het verleden al geassocieerd met postoperatieve dialysebehoefte en een verhoogd mortaliteitsrisico (52). Onze bevindingen laten zien dat de mate van bloeddrukdaling na reperfusie een lineaire relatie heeft met de ernst van lever IRS en postoperatief ANF. Bovendien, patiënten met PRS hadden meer dan twee keer zoveel kans om ANF te ontwikkelen en de patiënt overleving was ook slechter voor patiënten met ernstig ANF. Onze resultaten zijn recentelijk bevestigd in een groot levende donor cohort uit Zuid-Korea (53,54). PRS kan worden gebruikt als vroeg waarschuwingssignaal voor andere potentiële problemen na de transplantatie en PRS wordt ook regelmatig gebruikt in de beoordeling van vroege graftfunctie in machineperfusie (33,39). In aanvulling hierop, biomarkers die tot uiting komen bij ernstige lever IRS zijn geassocieerd met postoperatief ANF en benadrukken hiermee het belang van PRS in de ontwikkeling van renale complicaties na levertransplantatie (55,56).

In **Hoofdstuk 8** wordt een nieuwe periode van warme ischmietijd in DCD levertransplantatie gepresenteerd om de invloed van alle warme ischemieperiodes te analyseren: de gecombineerde warme ischmietijd (gecombineerde WIT). Dit is de som van de agonale and asystolische fase gedurende DWIT en de implantatie warme ischmietijd. We hebben de duur van deze gecombineerde WIT en de ernst van ANF na DCD levertransplantatie geëvalueerd in de twee cohorten van het Erasmus MC in Rotterdam en het Queen Elizabeth ziekenhuis in Birmingham. In beide centra was de duur van gecombineerde WIT gerelateerd aan de ernst van ANF en patiënten waarbij deze periode langer dan 60 minuten duurde hadden vaker ANF. Daarnaast bevestigden onze resultaten ook dat patiënten met ernstig ANF (KDIGO criteria graad 2/3) slechtere postoperatieve uitkomsten hadden, zoals een langere opnameduur en een hoger retransplantatie- en mortaliteitsrisico. De nieuwe gecombineerde WIT zou ook gebruikt kunnen worden om het risico voor andere complicaties van DCD grafts te evalueren, zoals PNF en IC.

Vroege identificatie van patiënten met een verhoogd risico op post-transplantatie ANF is essentieel om deze complicatie te voorkomen. Dit motiveerde ons om een predictiemodel te ontwikkelen om het risico voor ANF voor iedere patiënt te voorspellen. We hebben ernstig ANF gekozen als uitkomstmaat, omdat deze de sterkste relatie heeft met andere postoperatieve uitkomsten in eerdere studies. De score heeft de meeste klinische waarde als hij direct beschikbaar is aan het einde van de transplantatieprocedure, zodat preventieve maatregelen kunnen worden genomen om verdere schade aan de nieren te voorkomen. De ontwikkeling van deze nieuwe *AKI Prediction Score* wordt gepresenteerd in **Hoofdstuk 9**. Met gebruik van de welbekende *Framingham* risicomodellen hebben we een gemakkelijk te gebruiken model ontwikkeld met vijf risicofactoren: BMI van de donor en ontvanger, transplantatie met een DCD graft, transfusie met plasma gedurende de procedure en de duur van de implantatie. Drie risicogroepen zijn geïdentificeerd om patiënten in te delen met een laag, gemiddeld en hoog risico op ANF. Bij een gemiddeld risico adviseren wij een niersparend immunosuppressie protocol waarbij calcineurine-inhibitoren in de eerste dagen na levertransplantatie wordt gemeden (57,58). Daarbij is vroege dialyse effectief gebleken in het verminderen van de mortaliteit in ernstig zieke patiënten op de IC en daarom zou vroege dialyse overwogen kunnen worden in patiënten met een hoog risico, aan de hand van de *AKI Prediction Score* (59). Deze potentieel nuttige toepassingen van de score maken de *AKI Prediction Score* uniek. Het is niet de eerste predictiemodel voor AKI, maar eerdere scores maakten allen gebruik van postoperatieve risicofactoren, waaronder het gebruik van immunosuppressie (60,61).

Een logische consequentie van pre-transplantatie nierproblemen en ANF in de peri-operatieve periode is de ontwikkeling van CNF. Vijf jaar na de levertransplantatie zijn gemiddeld 2% van de patiënten dialysebehoefstig of hebben een niertransplantatie ondergaan. Dit getal loopt op tot 11% van de patiënten die nog in leven zijn 25 jaar na transplantatie (62). Het toenemende gebruik van marginale grafts gedurende de laatste jaren met meer postoperatief ANF als gevolg, was voor ons de reden om de invloed van deze grafts op CNF te onderzoeken (63). In **Hoofdstuk 10** tonen wij dat patiënten die een marginale graft ontvangen (DCD grafts en DBD grafts van oudere of obese donoren of een lange koude ischemietijd), niet direct een verhoogd risico hebben op CNF en de incidentie van CNF na vijf jaar was 40% voor ontvangers van standaard, marginale DBD en DCD grafts. Echter, patiënten die ernstig ANF met dialysebehoefte hadden na de transplantatie hadden wel een significant verminderde nierfunctie op de lange termijn. Met name patiënten met dialyse na de transplantatie die nog een andere complicatie krijgen, hebben een groter risico om geen volledig herstel van hun nierfunctie te krijgen op de lange termijn.

Algemene conclusie

In **Deel I** van dit manuscript wordt de extra morbiditeit voor patiënten die een DCD graft ontvangen geanalyseerd met de nieuwe CCI, langdurige hypoxie gedurende DCD donatie geïdentificeerd als de drijvende kracht voor lever ischemie en introduceren wij een nieuwe score om de transplantatiechirurg te assisteren in het beslissingsproces voor de beste combinatie van DCD donor en ontvanger. De bevindingen gepresenteerd in **Deel II** benadrukken de invloed van DCD en andere marginale grafts op de ontwikkeling van postoperatief ANF. Ondanks dat er geen directe relatie werd geobserveerd tussen deze levers en lange termijn nierfunctie, ernstig ANF met dialysebehoefte zou ten allen tijden voorkomen moeten worden, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op nierfunctiestoornissen op de lange termijn. Onze nieuwe AKI Prediction Score kan nuttig zijn in het identificeren en limiteren van ernstig ANF en bijkomende ontwikkeling van CNF.

REFERENTIES

1. Global Observatory on Donation and Transplantation. Liver Transplantation Worldwide. 2016.
2. Xu J, Sayed BA, Casas-Ferreira AM, Srinivasan P, Heaton N, Rela M, et al. The Impact of Ischemia/Reperfusion Injury on Liver Allografts from Deceased after Cardiac Death versus Deceased after Brain Death Donors. *PLoS One*. 2016 Jan;11(2):e0148815.
3. Perera MTPR. The super-rapid technique in Maastricht category III donors: has it developed enough for marginal liver grafts from donors after cardiac death? *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(2):131–6.
4. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011 Feb;253(2):259–64.
5. Leithead JA, Tariciotti L, Gunson B, Holt A, Isaac J, Mirza DF, et al. Donation After Cardiac Death Liver Transplant Recipients Have an Increased Frequency of Acute Kidney Injury. *Am J Transplant*. 2012 Apr;12(4):965–75.
6. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival Following Liver Transplantation from Non-Heart-Beating Donors. *Ann Surg*. 2004; 239(1):87–92.
7. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, et al. Donation After Cardiac Death; The University of Wisconsin Experience With Liver Transplantation. *Ann Surg*. 2005;242(5):724 <last_page> 731.
8. Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, Englesbe MJ, Delmonico FL. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg*. 2006 Oct;244(4):555–62.
9. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J, Hewitt WR, Taner BC, Cornell D, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: An analysis of a large single-center experience. *Liver Transplant*. 2009 Sep;15(9):1028–35.
10. Laing RW, Scalera I, Isaac J, Mergental H, Mirza DF, Hodson J, et al. Liver transplantation using grafts from donors after circulatory death: A propensity-matched study from a single centre. *Am J Transplant*. 2016 Jan 4; 16:1795–804.
11. Blok JJ, Detry O, Putter H, Rogiers X, Porte RJ, van Hoek B, et al. Long-term results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transpl*. 2016;(1527–6473 (Electronic)):1–22.
12. Pine JK, Aldouri A, Young AL, Davies MH, Attia M, Toogood GJ, et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transpl*. 2009 Sep;15(9):1072–82.
13. De Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris a. J, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: Long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant*. 2009; 9(4):773–81.
14. Callaghan CJ, Charman SC, Muiesan P, Powell JJ, Gimson AE, van der Meulen JHP, et al. Outcomes of transplantation of livers from donation after circulatory death donors in the UK: a cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3(9):e003287.
15. Firl DJ, Hashimoto K, O'Rourke C, Diago-Usó T, Fujiki M, Aucejo FN, et al. Impact of donor age in liver transplantation from donation after circulatory death donors: A decade of experience at Cleveland Clinic. *Liver Transplant*. 2015 Dec;21(12):1494–503.
16. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien P-A. The comprehensive complication index: A novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):1–7.

17. Clavien P-A, Vetter D, Staiger RD, Slankamenac K, Mehra T, Graf R, et al. The Comprehensive Complication Index (CCI®): Added Value and Clinical Perspectives 3 Years "Down the Line". *Ann Surg.* 2017 Jun;265(6):1045–50.
18. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
19. Kollmann D, Sapisochin G, Goldaracena N, Hansen BE, Rajakumar R, Selzner N, et al. Expanding the donor pool: Donation after circulatory death and living liver donation do not compromise the results of liver transplantation. *Liver Transplant.* 2018 May 14;
20. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, Marquez M, Dondero F, Rayar M, et al. Defining Benchmarks in Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2017;267(3):1.
21. Intensive Care Society, NHS Blood and Transplant, British Transplantation Society. Organ Donation after Circulatory Death. Report of a consensus meeting. 2010;
22. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int.* 2016 Jul;29(7):749–59.
23. Waseem N, Chen P. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4:263–8.
24. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int.* 2012; 32(7):1039–52.
25. Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P, Xia VW, Kaldas FM, Petrowsky H, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg.* 2011 Sep;146(9):1017–23.
26. Khorsandi SE, Giorgakis E, Vilca-Melendez H, O'Grady J, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Developing a donation after cardiac death risk index for adult and pediatric liver transplantation. *World J Transplant.* 2017; 7(3):203–12.
27. National Health Services Blood and Transplant. Organ donation and transplantation. Activity Report 2016/17. 2017.
28. Brangel P, Undine S. Annual Report 2016 Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant International Foundation. 2016.
29. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2018 Jan;18:172–253.
30. Kalisvaart M, Schlegel A, Muiesan P. Attitudes and barriers to the use of donation after cardiac death livers: Comparison of a United States transplant center survey to the United Network for Organ Sharing data. *Liver Transplant.* 2018 Jan;24(1):144–5.
31. Sher L, Quintini C, Fayek SA, Abt P, Lo M, Yan P, et al. Attitudes and barriers to the use of DCD livers: Comparison of a U.S. transplant center survey to the United Network for Organ Sharing data. *Liver Transplant.* 2017; Epub ahead of print.
32. Schlegel AA, Kalisvaart M, Muiesan P. Machine perfusion in liver transplantation: An essential treatment or just an expensive toy? *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(2):236–45.
33. Oniscu GC, Randle L V., Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MTPR, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death - The United Kingdom experience. *Am J Transplant.* 2014; 14(12):2846–54.
34. de la Rosa G, Fondevila C, Navasa M. Liver transplantation in Spain. *Liver Transplant.* 2016;22(9):1259–64.
35. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation

- after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(1):162–70.
36. Minambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodríguez-San Juan JC, et al. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. *American Journal of Transplantation.* 2017 Jan 31;
 37. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MTPR, et al. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant.* 2016; 16(6):1779–87.
 38. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S, et al. Preliminary Single-Center Canadian Experience of Human Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: Results of a Clinical Trial. *Am J Transplant.* 2017;17(4):1071–80.
 39. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018;50(3): 50–8.
 40. Dutkowski P, Schlegel A, De Oliveira M, Müllhaupt B, Neff F, Clavien PA. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol.* 2014;60(4):765–72.
 41. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg.* 2015;262(5):764–71.
 42. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg.* 2017;
 43. van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transplantation.* 2018;2–26.
 44. Sethi A, Estrella MM, Ugarte R, Atta MG. Kidney function and mortality post-liver transplant in the Model for End-Stage Liver Disease ERA. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:139–44.
 45. Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, Müllhaupt B, Geier A, Raptis DA, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transplant.* 2011 Jun;17(6):674–84.
 46. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg.* 2014;261(6): 1207–14.
 47. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl.* 2009;15(5):475–83.
 48. Contreras G, Garces G, Quartin AA, Cely C, LaGatta MA, Barreto GA, et al. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):228–33.
 49. Klaus F, Silva C da, Meinerz G. Acute Kidney Injury After Liver Transplantation: Incidence and Mortality. *Transplant Proc.* 2014;46(6): 1819–21.
 50. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931–40.
 51. Sharma P, Bari K. Chronic Kidney Disease and Related Long-Term Complications After

- Liver Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Sep;22(5):404–11.
52. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl.* 2009;15(5):522–9.
 53. Jun I, Kwon H, Jung K, Moon Y, Shin W, Song J, et al. The Impact of Postreperfusion Syndrome on Acute Kidney Injury in Living Donor Liver Transplantation: A Propensity Score Analysis. *Anesth Analg.* 2018;Epub ahead.
 54. Chae MS, Lee N, Park DH, Lee J, Jung HS, Park CS, et al. Influence of oxygen content immediately after graft reperfusion on occurrence of postoperative acute kidney injury in living donor liver transplantation. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(31):e7626.
 55. Jochmans I, Meurisse N, Neiryneck A, Verhaegen M, Monbaliu D, Pirenne J. Hepatic ischemia-reperfusion injury associates with acute kidney injury in liver transplantation: Prospective cohort study. *Liver Transpl.* 2017; 1–60.
 56. Pulitano C, Ho P, Verran D, Sandroussi C, Joseph D, Bowen DG, et al. Molecular Profiling of Post-Reperfusion Milieu Determines Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: a Prospective Study. *Liver Transplant.* 2018 Apr 23;
 57. Iglesias JI, DePalma J a, Levine JS. Risk factors for acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation. *BMC Nephrol.* 2010; 11(1):30.
 58. Utsumi M, Umeda Y, Sadamori H, Nagasaka T, Takaki A, Matsuda H, et al. Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transpl Int.* 2013;26(8):842–52.
 59. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 May 24;315(20):2190–9.
 60. Park MH, Shim HS, Kim WH, Kim H-J, Kim DJ, Lee S-H, et al. Clinical Risk Scoring Models for Prediction of Acute Kidney Injury after Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. *PLoS One.* 2015;10(8): e0136230.
 61. Zongyi Y, Baifeng L, Funian Z, Hao L, Xin W. Risk factors of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation in China. *Sci Rep.* 2017;7(January):1–11.
 62. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation—a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol.* 2014;61(2):286–92.
 63. Leithead J a, Rajoriya N, Gunson BK, Muiesan P, Ferguson JW. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol.* 2014 Jun;60(6): 1180–1186.