

University of Groningen

Transplantation of extended criteria donor livers

van Rijn, Rianne

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van Rijn, R. (2018). *Transplantation of extended criteria donor livers: Improving outcome with optimized donor selection and machine perfusion*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 10

Nederlandse Samenvatting / Dutch Summary



INTRODUCTIE

Met een levertransplantatie wordt de zieke lever vervangen door een gezonde lever van een donor. Het is de enige behandeling voor patiënten met acuut of eindstadium chronisch leverfalen. De oorzaken voor leverfalen zijn onder andere virale infecties, auto-immuun aandoeningen, aangeboren afwijkingen, leververvetting, of blootstelling aan alcohol of geneesmiddelen. Jaarlijks worden in Nederland tussen de 110 en 140 levertransplantaties uitgevoerd.¹ Helaas overlijden er jaarlijks tientallen patiënten op de wachtlijst voordat een donorlever beschikbaar komt. De vraag is namelijk groter dan het aanbod. Hierdoor is er een lange wachtlijst en zijn er strenge eisen om in aanmerking te komen voor plaatsing op de wachtlijst. Een manier om het aanbod aan donorlevers te vergroten is door donorlevers van verminderde kwaliteit te accepteren voor transplantatie. Deze donorlevers noemen we ook wel suboptimale levers of 'extended criteria donor' (ECD) levers. Een voorbeeld van een ECD lever is een lever met vervetting, van een oudere donor of een lever afkomstig van een donor overleden ten gevolge van circulatoir arrest (donation after circulatory death [DCD]).^{2,3}

Het nadeel van transplantatie van ECD levers is dat er een grotere kans bestaat op complicaties na transplantatie. Voor DCD levers is weliswaar de patiëntoverleving niet lager dan de overleving bij 'optimale' donoren⁴⁻⁶, maar de transplantaatoverleving is gemiddeld 10% lager in het eerste jaar na transplantatie ten opzichte van een transplantatie van een lever afkomstig van een donor overleden ten gevolge van hersendood (donation after brain death [DBD]).^{5,7-10} Voornamelijk complicaties aan de galwegen zijn een belangrijke oorzaak voor het falen van de transplantaatlever.^{5,7-10} De galwegen van de lever zijn zeer gevoelig voor de periode van transport waarin de lever zich buiten het lichaam bevindt en geen bloedvoorziening krijgt. De meest beruchte manifestatie van schade aan de galwegen is het optreden van non-anastomotische galwegstricturen (NAS).¹¹ Kenmerkend voor deze complicatie is het ontstaan van vernauwingen (stricturen) van de galwegen. NAS komen voor bij ongeveer 35% van de DCD levertransplantaties, zijn vaak therapieresistent en kunnen leiden tot het opnieuw krijgen van leverfalen waardoor een nieuwe retransplantatie noodzakelijk wordt.^{10,12,13}

DOELSTELLINGEN

Dit proefschrift beschrijft manieren om de uitkomst na transplantatie van een ECD lever te verbeteren. In **hoofdstuk 1** wordt een introductie gegeven van het proefschrift. In de twee volgende hoofdstukken gaan we op zoek naar specifieke subtype ECD levers waarvan de resultaten na transplantatie acceptabel zijn en kosteneffectief zijn. In de volgende hoofdstukken onderzoeken we de rol van machine perfusie als strategie om de uitkomst na transplantatie van een ECD lever te verbeteren. Met name focussen we op het effect van machine perfusie op de galwegen en het ontwikkelen van galwegcomplicaties zoals NAS. Vervolgens wordt de ontwikkeling van een orgaan perfusie kamer (organ preservation and resuscitation unit [OPR unit]) beschreven welke de uitvoering van machine perfusie van longen, levers en nieren op klinisch hoogwaardig niveau faciliteert.

Hoofdstuk 2

In vergelijking met volwassen DCD levers, is er weinig bekend van de uitkomsten na transplantatie van levers afkomstig van kinderdonoren van het DCD type.¹⁴⁻¹⁷ In dit hoofdstuk hebben we de lange-termijn uitkomsten onderzocht van transplantatie van levers die afkomstig zijn van DCD kinderdonoren (≤ 16 jaar) in Nederland. We analyseerden de 10-jaars patiënten- en transplantaatoverleving en de incidentie van NAS. De uitkomsten vergeleken we met die van transplantatie van levers afkomstig van Nederlandse DBD kinderdonoren (≤ 16 jaar). Uit dit onderzoek bleek dat de uitkomst van transplantatie van DCD kinderlevers zeer goed was (10-jaar transplantaatoverleving van 81%) wanneer de periode van warme ischemie in de donor (periode tussen overlijden en het starten van koude preservatie) werd beperkt tot ≤ 30 minuten. Een opvallend resultaat van deze studie was dat er een zeer lage incidentie was van NAS na transplantatie van DCD kinderlevers. Hoewel bij volwassen DCD levertransplantatie NAS beschouwd wordt als meest belangrijke en meest prevalentie complicatie, blijkt dit niet zo te zijn voor kinder DCD donorlevers. Bij volwassen levers is aangetoond dat een verminderd vermogen tot herstel (regeneratie) is geassocieerd met het ontwikkelen van NAS.^{18,19} Een mogelijke verklaring voor de lage incidentie van NAS is dat de galwegen bij kinderlevers beschikken over een beter vermogen tot regeneratie dan bij volwassenen. Hierdoor kan opgelopen schade aan de galwegen beter worden verholpen en ontstaat er geen NAS.

Hoofdstuk 3

De uitkomst en kosten van ECD lever transplantatie zijn uitvoerig uitgezocht voor één type ECD lever: de DCD lever.²⁰⁻²³ Echter DBD levers kunnen ook suboptimaal zijn en geclassificeerd worden als ECD.² In dit hoofdstuk hebben we de uitkomst en financiële impact onderzocht van transplantatie van suboptimale DBD levers. We hebben een prospectieve observationele studie uitgevoerd in samenwerking met de andere twee levertransplantatie centra in Nederland waarbij we gedurende vijf jaar data hebben verzameld van alle levertransplantaties in Nederland tot één jaar follow-up na transplantatie. We hebben de Eurotransplant donor risk index (ET-DRI) gebruikt om de suboptimale DBD donoren te identificeren. De studiepopulatie werd opgedeeld in vier groepen op basis van de ET-DRI. De uitkomst van de studie was dat bij patiënten die werden getransplanteerd met de meest suboptimale DBD donorlevers (de hoogste ET-DRI) de incidentie van galwegcomplicaties hoger was en de kosten voor galwegcomplicaties hoger waren dan in bij andere patiënten. Echter, deze studie toonde geen verschil tussen de studiegroepen wat betreft de totale kosten gedurende 1 jaar na transplantatie, de 1-jaars patiënt- of transplantaatoverleving of de kosteneffectiviteit van levertransplantatie. Een mogelijke verklaring voor dit resultaat is dat de ET-DRI werd ontwikkeld in een grote studiepopulatie met DBD en DCD levertransplantaties, terwijl in deze studie alleen de DBD levertransplantaties werden geanalyseerd.²⁴ Wellicht behoudt de ET-DRI te weinig waarde wanneer het type donor niet meetelt. Om deze hypothese te toetsen, includeerden we de DCD

levers in aanvullende analyses en vonden inderdaad wel een verschil tussen de studiegroepen wat betreft kosten en overleving ten nadele van de groep met de hoogste ET-DRI. Helaas blijft de ET-DRI ten opzichte van andere scoringsmodellen het meest geschikte beschikbare instrument om een studiepopulatie op basis van kwaliteit van de lever in te delen doordat het een continue score is gebaseerd op donorkarakteristieken en gevalideerd is voor onze studiepopulatie.²⁵⁻²⁸ Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op het ontwikkelen van nieuwe scoringsmodellen voor DCD of DBD type levertransplantaties afzonderlijk. In dergelijke scoringsmodellen zullen nieuwe risicofactoren gaan meewegen, zoals donor warme ischemie tijd (tijd van overlijden tot start koelen van de lever) welke niet meegenomen wordt in huidige scoringsmodellen, zoals de ET-DRI, terwijl het een zeer bekende en belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van NAS.^{29,30}

Hoofdstuk 4

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de huidige inzichten betreffende het ontstaansmechanisme van NAS en het veelbelovende beschermende effect van machine perfusie op galwegschade en het ontwikkelen van NAS. De meest recente literatuur associeert het ontstaan van NAS met een verminderd vermogen om galwegschade te herstellen nadat deze tijdens de transplantatie ontstaat als gevolg van ischemie-reperfusie.^{13,18,19,31} Studies laten zien dat de kans op NAS verhoogd is wanneer er schade is ontstaan aan essentiële structuren zoals de peribiliaire vasculaire plexus en de peribiliaire klieren waarin zich stamcellen bevinden.¹⁹ Verder komen verscheidene methoden om galwegschade en -functie te meten aan bod en wordt er een overzicht gegeven van de verschillende toepassingen van machine perfusie. Ten slotte worden de resultaten gepresenteerd van dierexperimenteel en preklinisch onderzoek naar het effect van machine perfusie op de galwegen. Hieruit blijkt dat machine perfusie niet alleen de mate van galwegschade beperkt maar ook de regeneratiecapaciteit van de galwegen verbetert.³²⁻³⁹ Machine perfusie belooft daarmee een kansrijke techniek te zijn om in de klinische situatie de galwegschade ten gevolge van transplantatie te voorkomen en het risico op NAS te verkleinen.

Hoofdstuk 5

Uit experimenteel onderzoek bleek eind-ischemische hypotherme machine perfusie een veelbelovende toepassing van machine perfusie bij ECD levers.³⁸⁻⁴⁴ Hierbij wordt de lever aan een machine aangesloten via de bloedvaten en doorspoeld met een speciale koude bewaarvloeistof vlak voordat de lever in de ontvanger wordt getransplanteerd (reperfusie) en nadat de lever bewaard is in een koelbox met ijs (statische koude preservatie). In het huidige hoofdstuk onderzochten we de veiligheid en de uitvoerbaarheid van twee uur eind-ischemische duale hypotherme geoxygeneerde machine perfusie (DHOPE) bij klinische DCD levertransplantatie. We deden een fase-1, prospectieve, patiënt-controle studie waarin tussen april en november 2014 tien patiënten (≥18 jaar oud) werden geïncludeerd die achtereenvolgens in ons ziekenhuis een DCD levertransplantatie ondergingen. De studie demonstreerde dat DHOPE veilig en uitvoerbaar

was. De patiënten- en transplantaatoverleving waren beide 100% één jaar na transplantatie en er deden zich geen technische stoornissen of mankementen voor met de machine. Gedurende DHOPE steeg de cellulaire energievoorraad aan adenosine 5'-trifosfaat (ATP) 11-voudig. De postoperatieve markers voor leverfunctie (serum bilirubine) waren beter en de markers voor ischemie-reperfusie schade (serum alanine aminotransferase, alkalisch fosfatase en γ -glutamyl transferase) waren lager in de DHOPE groep ten opzichte van een controle groep. De incidentie van postoperatieve complicaties was gelijk in beide groepen. Slechts één patiënt in de DHOPE groep (10%) ontwikkelde NAS ten opzichte van 7 patiënten in de controlegroep (35%). Deze studie suggereerde dat DHOPE de uitkomst na transplantatie kon verbeteren. Vervolgonderzoek in de vorm van een gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie moet echter uitwijzen of DHOPE daadwerkelijk het risico op complicaties zoals NAS verkleint.

Hoofdstuk 6

We onderzochten in dit hoofdstuk het effect van DHOPE op de galwegen van de DCD levers die getransplanteerd werden in de studie beschreven in hoofdstuk 5. We beoordeelden de mate van galweschade middels een erkende semi-kwantitatieve analyse van de galwegbiopten in vergelijking met een controle groep van DCD levers die niet met DHOPE werden behandeld.^{19,45} We toonden aan dat de ernst van de galweschade (stroma necrose en schade aan diepe peribiliaire klieren) toenam bij de controle groep na reperfusie (herstel van de bloedvoorziening in de ontvanger) ten opzichte van het einde van de koude bewaartijd (in de koelbox met ijs). In de levers behandeld met DHOPE zagen we echter geen toename van galweschade. Bovendien was de hoeveelheid galweschade (aan diepe peribiliaire klieren) na reperfusie in de controle groep ernstiger dan in de DHOPE-groep. In tegenstelling tot eerder onderzoek bij varkens, zagen we in deze studie geen effect van DHOPE op de peribiliaire vasculaire plexus of arteriolonecrose.³⁸ Dit verschil in resultaten heeft mogelijk te maken met de duur van de reperfusie welke korter was in deze studie (2 uur) ten opzichte van de studie met varkenslevers (4 uur). Samenvattend laat dit hoofdstuk zien dat DHOPE de ischemie-reperfusie schade aan de galwegen en met name aan de peribiliaire klieren vermindert. Aangezien bekend is dat schade aan peribiliaire klieren geassocieerd is met het ontwikkelen van NAS, suggereert dit onderzoek dat DHOPE het risico op NAS kan verkleinen.¹⁹

Hoofdstuk 7

Hoofdstuk 7 beschrijft het studieprotocol van de DHOPE-DCD Trial welke als doel heeft om de effectiviteit van DHOPE te onderzoeken in het verminderen van de incidentie van NAS na DCD levertransplantatie. Het is een multicenter, internationaal, prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische trial waarin de conventionele manier van bewaren van de lever in statische koude preservatie (koelbox met ijs) wordt vergeleken met een aanvullende behandeling met eind-ischemische DHOPE gedurende twee uur. De studie werd gestart in oktober 2015 en heeft inmiddels 45% van de 158 patiënten geïncludeerd. Op dit moment participeren vijf academische

ziekenhuizen in Nederland en België in de studie (Groningen, Rotterdam, Leiden, Leuven en Gent). Binnenkort zullen nog twee academische centra gaan deelnemen (Birmingham en het Londense King's College Hospital).

Hoofdstuk 8

In dit hoofdstuk beschrijven we de ontwikkeling van een orgaan preservatie en resuscitatie (OPR) unit ten behoeve van simultane machine perfusie van levers, longen en nieren op een klinisch hoogwaardig niveau. In de OPR unit werden optimale omstandigheden gecreëerd voor machine perfusie vanwege de toegenomen toepassing van machine perfusie in de klinische praktijk. Niet alleen de bouw van de ruimte maakte het mogelijk om machine perfusie veelvuldig in onze transplantatie programma's uit te voeren. Ook werden financiële middelen beschikbaar gesteld voor materiaal, machines en toegewijd personeel zoals zogenaamde 'orgaan perfusionisten' wat wellicht een nieuw beroep zal gaan worden.

CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEF

In dit proefschrift staan manieren beschreven om de uitkomst na transplantatie van een ECD lever te optimaliseren. Ten eerste hebben we vastgesteld dat transplantatie van kinder DCD levers leidt tot goede lange termijn uitkomsten en lage incidentie van NAS mits de warme ischemie tijd ≤ 30 minuten is. Ten tweede leidt transplantatie van suboptimale DBD levers weliswaar tot hogere incidentie en kosten voor galwegcomplicaties zoals NAS, maar niet tot lagere overleving of hogere totale kosten. Daarnaast hebben we de veelbelovende resultaten beschreven van de eerste klinische toepassing van DHOPE bij DCD levertransplantatie op zowel klinisch niveau als op niveau van galweschade. Vervolgens hebben we de studieopzet beschreven van een prospectieve, multicenter, internationale, gerandomiseerde, gecontroleerde trial naar de effectiviteit van DHOPE bij DCD levertransplantatie in het verminderen van de incidentie van NAS. Ten slotte, hebben we beschreven hoe de eerste orgaan preservatie en resuscitatie unit (OPR unit) tot stand is gekomen als eerste gespecialiseerde faciliteit voor de klinische toepassing van machine perfusie van longen, levers en nieren.

Het effect van DHOPE berust waarschijnlijk voornamelijk op de regeneratie van de mitochondriën waardoor de cellulaire energievoorraad aan ATP herstelt onder invloed van zuurstof. Vervolgens leidt de regeneratie van de mitochondriën tot verminderd aantal reactieve zuurstofradicalen, minder activatie van Kupffer cellen en minder activatie van het aangeboren immuunsysteem.^{39-41,43,44,46} Als resultaat hiervan zien verschillende studies een lagere hoeveelheid ischemie-reperfusie schade.

Alhoewel DHOPE een veelbelovende techniek is, is er geen consensus over de toepassing van zuurstof en de duale perfusie van zowel de poortslagader als de slagader. Uit onderzoek blijkt dat hypotherme perfusie zonder extra zuurstof een positief effect heeft op ischemie-reperfusie schade na transplantatie wanneer het vergeleken wordt met transplantatie zonder machine perfusie.^{47,48} Echter, hypotherme perfusie met zuurstof blijkt beter dan hypotherme perfusie zonder

toegevoegde zuurstof.^{43,44,46} Ten aanzien van de duale perfusie (poortader en slagader) of enkel perfusie (poortader), zou theoretisch duale perfusie beter zijn vanwege de bloedvoorziening van de galwegen die voornamelijk afhankelijk is van de slagader.^{49,50} Hoewel er een risico bestaat op mechanische schade van de kwetsbare slagader, lijkt het zinvol om duale perfusie te kiezen omdat NAS de meest beruchte complicatie is na DCD levertransplantatie. Bovendien heeft recent onderzoek laten zien dat DHOPE een positief effect heeft op het endotheel (cellen van de bloedvaten).⁵¹ Echter, studies die beide type perfusies vergelijken zijn tot op heden niet uitgevoerd. De meerwaarde van duale ten opzichte van enkele perfusie zal verder onderzocht moeten worden.

DHOPE is een relatief makkelijke en veilige vorm van machine perfusie maar kent beperkingen aangezien bij koude temperaturen de functie van de lever niet kan worden getest zoals bij (sub) normotherme machine perfusie.^{52,53} Hypotherme machine perfusie heeft als doel de ischemie-reperfusie schade te verminderen en daardoor de postoperatieve kans op complicaties te verkleinen. De techniek wordt op dit moment gebruikt om transplantaties te verbeteren van donorlevers die reeds voldoen aan de standaard criteria. Echter ongeveer 70% van de donoren in Nederland valt buiten deze standaard criteria waardoor de lever niet getransplanteerd kan worden.¹ Ook al is de functie van de lever in de donor goed, is er geen garantie voor een succesvolle transplantatie omdat de lever schade oploopt tijdens het transplantatieproces (overlijden van de donor, preservatie buiten het lichaam en opnieuw aansluiten in de ontvanger). Deze levers zouden vlak voor het opnieuw aansluiten in de ontvanger kunnen worden getest met behulp van normotherme machine perfusie.^{33,34,37,54} Ook kan met normotherme machine perfusie onderzoek gedaan worden naar toevoeging van medicijnen en interventies, zoals het toevoegen van stamcellen om de regeneratiecapaciteit van de galwegen te verbeteren⁵⁵⁻⁵⁷ of het meten van het metabolisme met behulp van een MRI scan.^{58,59} Recent zijn er uitstekende uitkomsten gepubliceerd van transplantaties van afgekeurde levers die na normotherme perfusie getransplanteerd werden.^{17,60,61} In Groningen wordt op dit moment ook een dergelijke studie uitgevoerd met hypotherme gevolgd door normotherme perfusie (www.trialregister.nl Trial ID: NTR5972). Er moet nog onderzocht worden of er met normotherme machine perfusie goede lange termijn resultaten worden gehaald en er een acceptabel risico op NAS is. De studie van Watson *et al* rapporteerde namelijk een hoge incidentie van NAS (27%).⁶¹ Vervolgonderzoek zal hierover uitsluitsel moeten geven.

Referenties

1. Netherlands Transplant Foundation (Dutch: Nederlandse Transplantatie Stichting). Annual report 2016. <https://www.transplantatiestichting.nl/bestel-en-download/jaarverslagen>. Accessed 23 December 2017.
2. Durand F, Renz JF, Alkofer B, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:1694-1707.
3. Harring TR, O'Mahony CA, Goss JA. Extended donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2011;15:879-900.
4. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg.* 2010;97:744-753.
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.* 2014;27:1159-1174.
6. Reich DJ, Hong JC. Current status of donation after cardiac death liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:316-321.
7. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation.* 2003;75:1659-1663.
8. Foley DP, Fernandez LA, Leveson G, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg.* 2011;253:817-825.
9. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc.* 2012;44:1545-1549.
10. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;253:259-264.
11. Duffy JP, Kao K, Ko CY, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg.* 2010;252:652-661.
12. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl.* 2007;13:708-718.
13. Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation.* 2011;92:373-379.
14. Gozzini S, Perera MT, Mayer DA, et al. Liver transplantation in children using non-heart-beating donors (NHBD). *Pediatr Transplant.* 2010;14:554-557.
15. Hong JC, Venick R, Yersiz H, et al. Liver transplantation in children using organ donation after circulatory death: a case-control outcomes analysis of a 20-year experience in a single center. *JAMA Surg.* 2014;149:77-82.
16. Hu L, Liu X, Zhang X, et al. Child-to-Adult Liver Transplantation With Donation After Cardiac Death Donors: Three Case Reports. *Medicine.* 2016;95:e2834.
17. Perera T, Mergental H, Stephenson B, et al. First human liver transplantation using a marginal allograft resuscitated by normothermic machine perfusion. *Liver Transpl.* 2016;22:120-124.
18. Karimian N, Op den Dries S, Porte RJ. The origin of biliary strictures after liver transplantation: is it the amount of epithelial injury or insufficient regeneration that counts? *J Hepatol.* 2013;58:1065-1067.
19. op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol.* 2014;60:1172-

- 1179.
20. Axelrod DA, Gheorghian A, Schnitzler MA, et al. The economic implications of broader sharing of liver allografts. *Am J Transplant.* 2011;11:798-807.
 21. Jay CL, Lyuksemburg V, Kang R, et al. The increased costs of donation after cardiac death liver transplantation: caveat emptor. *Ann Surg.* 2010;251:743-748.
 22. Singhal A, Wima K, Hoehn RS, et al. Hospital Resource Use with Donation after Cardiac Death Allografts in Liver Transplantation: A Matched Controlled Analysis from 2007 to 2011. *J Am Coll Surg.* 2015;220:951-958.
 23. van der Hilst CS, Ijtsma AJ, Bottema JT, et al. The price of donation after cardiac death in liver transplantation: a prospective cost-effectiveness study. *Transpl Int.* 2013;26:411-418.
 24. Braat AE, Blok JJ, Putter H, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transpl.* 2012;12:2789-2796.
 25. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254:745-753.
 26. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6:783-790.
 27. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg.* 2002;236:315-322.
 28. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-470.
 29. Laing RW, Scalera I, Isaac J, et al. Liver Transplantation Using Grafts From Donors After Circulatory Death: A Propensity Score-Matched Study From a Single Center. *Am J Transplant.* 2016;16:1795-1804.
 30. Taner CB, Bulatao IG, Perry DK, et al. Asystole to cross-clamp period predicts development of biliary complications in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Transpl Int.* 2012;25:838-846.
 31. Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19:209-216.
 32. Boehnert MU, Yeung JC, Bazerbachi F, et al. Normothermic acellular ex vivo liver perfusion reduces liver and bile duct injury of pig livers retrieved after cardiac death. *Am J Transplant.* 2013;13:1441-1449.
 33. Liu Q, Nassar A, Farias K, et al. Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers. *Liver Transpl.* 2014;20:987-999.
 34. Sutton ME, Op den Dries S, Karimian N, et al. Criteria for Viability Assessment of Discarded Human Donor Livers during Ex Vivo Normothermic Machine Perfusion. *PLoS One.* 2014;9:e110642.
 35. Westerkamp AC, Karimian N, Matton AP, et al. Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion After Static Cold Storage Improves Hepatobiliary Function of Extended Criteria Donor Livers. *Transplantation.* 2016;100:825-835.
 36. Westerkamp AC, Mahboub P, Meyer SL, et al. End-ischemic machine perfusion reduces bile duct injury in donation after circulatory death rat donor livers independent of the machine perfusion temperature. *Liver Transpl.* 2015;21:1300-1311.
 37. Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, et al. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:1400-1409.
 38. Op den Dries S, Sutton ME, Karimian N, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion prevents

- arteriolonecrosis of the peribiliary plexus in pig livers donated after circulatory death. *PLoS One*. 2014;9:e88521.
39. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol*. 2013;59:984-991.
 40. Dutkowski P, Furrer K, Tian Y, Graf R, Clavien PA. Novel short-term hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) system prevents injury in rat liver graft from non-heart beating donor. *Ann Surg*. 2006;244:968-977.
 41. Dutkowski P, Graf R, Clavien PA. Rescue of the cold preserved rat liver by hypothermic oxygenated machine perfusion. *Am J Transplant*. 2006;6:903-912.
 42. Minor T, Efferz P, Luer B. Hypothermic reconditioning by gaseous oxygen persufflation after cold storage of porcine kidneys. *Cryobiology*. 2012;65:41-44.
 43. Schlegel A, Kron P, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic Oxygenated Perfusion (HOPE) downregulates the immune response in a rat model of liver transplantation. *Ann Surg*. 2014;260:931-938.
 44. Schlegel A, Rougemont O, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Protective mechanisms of end-ischemic cold machine perfusion in DCD liver grafts. *J Hepatol*. 2013;58:278-286.
 45. Hansen T, Hollemann D, Pitton MB, et al. Histological examination and evaluation of donor bile ducts received during orthotopic liver transplantation—a morphological clue to ischemic-type biliary lesion? *Virchows Arch*. 2012;461:41-48.
 46. Vekemans K, Liu Q, Brassil J, Komuta M, Pirenne J, Monbaliu D. Influence of flow and addition of oxygen during porcine liver hypothermic machine perfusion. *Transplant Proc*. 2007;39:2647-2651.
 47. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant*. 2010;10:372-381.
 48. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers. *Am J Transplant*. 2015;15:161-169.
 49. Lauth WW. *Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology*. 1st ed. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.
 50. Bruggenwirth IMA, Burlage LC, Porte RJ, Martins PN. Is single portal vein perfusion the best approach for machine preservation of liver grafts? *J Hepatol*. 2016;64:1194-1195.
 51. Burlage LC, Karimian N, Westerkamp AC, et al. Oxygenated hypothermic machine perfusion after static cold storage improves endothelial function of extended criteria donor livers. *HPB*. 2017;19:538-546.
 52. Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P, et al. Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation: A Proposal for Standardized Nomenclature and Reporting Guidelines. *Am J Transplant*. 2016;16:2932-2942.
 53. Lee MP, Gear AR. The effect of temperature on mitochondrial membrane-linked reactions. *J Biol Chem*. 1974;249:7541-7549.
 54. op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant*. 2013;13:1327-1335.
 55. Masoud MS, Anwar SS, Afzal MZ, Mehmood A, Khan SN, Riazuddin S. Pre-conditioned mesenchymal stem cells ameliorate renal ischemic injury in rats by augmented survival and engraftment. *J Transl Med*. 2012;10:243.
 56. Reinders MEJ, van Kooten C, Rabelink TJ, de Fijter JW. Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102:35-43.
 57. Sierra-Parraga JM, Eijken M, Hunter J, et al. Mesenchymal Stromal Cells as Anti-Inflammatory and Regenerative Mediators for Donor Kidneys During Normothermic Machine Perfusion. *Stem Cells Dev*. 2017;26:1162-1170.

58. Buchs JB, Buehler L, Moll S, et al. DCD pigs' kidneys analyzed by MRI to assess ex vivo their viability. *Transplantation*. 2014;97:148-153.
59. Lazeyras F, Buhler L, Vallee JP, et al. Detection of ATP by "in line" 31P magnetic resonance spectroscopy during oxygenated hypothermic pulsatile perfusion of pigs' kidneys. *Magma*. 2012;25:391-399.
60. Mergental H, Perera MT, Laing RW, et al. Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation. *Am J Transplant*. 2016;16:3235-3245.
61. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, et al. Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation*. 2017;101:1084-1098.

