Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj Napoca
Facultatea de Medicină
Catedra de Urologie

Coordonarea programului de transplant

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand **Luscalov Dan Adrian,**
Conducător de doctorat **Prof. Dr. Mihai Lucan**

CUPRINS

INTRODUCERE 15

STADIUL ACTUAL AL CUNOAŞTERII
1. Istoria transplantului 19
1.1. Perioada I: Experiment 19
1.2. Perioada a II-a: primele transplante 20
1.3. Perioada a III-a: imunosupresia și era modernă 21
2. Generalități 22
2.1. Aloanticorpi donor-specifici (DSA) 23
2.2. Măsurarea reactivității celulare donor-specifice 24
2.3 Evaluarea toleranței 25
2.4. Inducția toleranței 26
2.5. Imunomodularea donatorului și inducerea toleranței 26
2.6. Xenotransplantul 27
2.7. Celulele stem 27
3. Donatorul în moarte cerebrală 28
3.1. Abordarea familiei 29
3.2. Alocarea organelor 29
3.3. Evaluarea donatorilor 29
3.4. Managementul donatorilor 31
4. Donatorii vii, aspecte generale 31
4.1. Primele transplante de la donator viu 32
4.2. Transplantul hepatic 33
5. Aspecte etice ale donării și transplantului de organe și țesuturi 34

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ
1. Ipoteza de lucru/obiective 37

2. Studiul 1 – Donatorul în moarte cerebrală 37
2.1. Introducere. Identificarea donatorilor 37
2.2. Ipoteza de lucru 38
2.3. Obiective 39
2.4. Material şi metodă 39
2.5. Managementul DMC 53
2.6. Evaluarea clinică a potenţialilor donatori 66
2.7. Contraindicaţiile clinice în donarea de organe 69
2.8. Lărgirea criteriilor de acceptare a donatorilor şi a organelor pentru transplant 71
2.9. Alocarea organelor 73
2.10. Beneficiul individual al transplantului 81
2.11. Rezultate 81
2.12. Concluzii 84
3. Studiul 2 – Donatorul viu 85
3.1. Introducere 85
3.2. Ipoteza de lucru 87
3.3. Obiective 89
3.4. Material şi metodă 89
3.5. Transplantul renal de la donator viu 94
3.6. Transplantul hepatic de la donator viu 99
3.7. Rezultate 106
3.8. Concluzii 108
4. Discuţii generale privind aspecte etice şi legislative în transplant
4.1. Definiţia eticii şi principiile eticii medicale 109
4.2. Respectul pentru autonomie 109
4.3. Principiul beneficienţei 110
4.4. Principiul non-maleficienţei 110
4.5. Principiul justiţiei 110
4.6. Remodelarea prezumţiilor etice 110
4.7. Tipuri de acord de donare de organe 112
4.8. Obţinerea consimţământului pentru donarea de organe şi ţesuturi 112
4.9. Principii legale şi etice generale în transplantul de organe 113
4.10. Abordarea familiei 116
4.11. Opiniile diferitelor religii desore donarea de organe 127
4.12. Comerţul în transplantul de organe 128
4.13. Principii legale şi etice în cazul donatorului decedat 129
4.14. Principii legale şi etice în cazul donatorului viu 131
4.15. Legislaţia în domeniul transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană 132
5. Concluzii generale 135
6. Originalitatea şi contribuţiile inovative ale tezei 137
7. Referinţe 139
8. Anexe 145

Cuvinte cheie: transplant renal, evaluare, donator viu, donator în moarte cerebrală

Introducere:

Transplantul este o modalitate de substituție a insuficienței unui organ, țesut sau celulelor. Organele care pot fi transplantate sunt cordul, plămânii, ficatul, pancreasul și rinichii, țesuturile ce pot fi transplatate sunt corneea, pielea, oasele și tendoanele, la transplantul de celule discutăm despre transplantul de celule stem (așa numitul transplant medular).

Transplantul se poate realiza cu organe provenite de la două tipuri de donatori: vii și aflați în moarte cerebrală. Transplantul de de la donator viu se poate realiza în cazul rinichiului, ficatului și a celulelor stem. Restul organelor și țesuturilor pot fi transplantate doar de la donator aflat în moarte cerebrală.

În aceste condiții, din punct de vedere etic utilizarea donatorilor în moarte cerebrală este de preferat celei a donatorilor vii. Toată organizarea în vederea unui transplant îi revine coordonatorului de transplant.

Ipoteza de lucru:

Agenția Națională de Transplant s-a înființat în 2006. În acel moment România se afla pe ultimul loc în Europa cu o rată de 0,5 donatori în moarte cerebrală la un milion de locuitori, fără o legislație clară, dar cu obligativitatea de a implementa trei Directive Europene în legislația românească.

Scopul înființării ANT a constat în formarea unor specialiști în domeniul transplantului. Aceștia urmau să implementeze și să adapteze Directivele Europene la legislația românească cu scopul clar de a scoate România de pe ultimul loc în Europa în ceea ce privește donatorii în moarte cerebrală și pentru a asigura un cadru propice desfășurării activității de transplant de organe, țesuturi și celule, respectând normele de securitate și siguranță a transplantului.

Studiul 1. Donatorul în moarte cerebrală.

Ipoteză de lucru

Ideal ar fi ca toți pacienții aflați în moarte cerebrală sau care evoluează spre acest status să fie raportați coordonatorului de transplant, indiferent de afecțiunea de bază sau istoricul medical. Acest lucru nu se întâmplă în realitate și de aceea coordonatorul trebuie să caute metode alternative de a identifica acest lot de pacienți. Există două tipuri de mecanisme:

- Circuitul administrativ
- Monitorizarea de către coordonator a pacienților aflați în stare neurologică critică

Obiective

Obiectivul principal al acestui studiu a fost găsirea unor soluții pentru creșterea numărului de donatori în moarte cerebrală.

Material și metodă

Pentru atingerea obiectivelor, a fost necesară regândirea integrală a procesului de donare de la donator în moarte cerebrală. În acest scop, în prima perioadă a studiului am participat la o serie de cursuri şi congrese organizate în ţări cu o experienţă foarte mare în domeniul donării de organe de la donatori în moarte cerebrală. Am încercat să copiem modelul spaniol în ceea ce priveşte declararea morţii cerebrale, cu implementarea unei structuri de coordonare de transplant similare celei din Spania.

Odată stabilit sistemul de coordonare, am trecut la modificarea procesului de declarare a morţii cerebrale începând, evident, cu explicarea conceptului de moarte cerebrală, mai întâi personalului medical din secţiile de anestezie şi terapie intensivă, apoi şi publicului larg.

Diagnosticul morţii cerebrale

Absenţa ireversibilă a funcţiilor SNC, incapacitatea homeostaziei fiziologice spontane, cu funcţie cardiocirculatorie spontană (uneori susţinută farmacologic,) cât şi asistarea ventilatorie, toate acestea definesc moartea cerebrală, acceptată în marea majoritate ţărilor lumii ca fiind moartea legală a individului.

Sisteme de alocare a organelor

Fiecare alocare este declanşată de identificarea unui donator decedat. Ea cuprinde distribuţia tuturor organelor recoltabile unui grup de primitori. Se termină cu transplantarea fiecărui organ recoltat candidatului ales. Alocarea organelor este legată de recoltarea organelor şi ţesuturilor şi se realizează 7/24/365. Tratează problemele de logistică legate de transportul organelor prelevate în funcţie de organ, de organizarea generală a sistemului de transplant şi de transportul echipei medicale. Alocarea unui organ se face de obicei după o schemă predefinită. Informaţiile necesare unei alocări de organe trebuie să fie disponibile şi, implicit, să rezolve alte probleme logistice legate de testele de laborator, HLA şi compatibilitatea donator-primitor.

Tipuri de sisteme de alocare:

- sistemele de alocare bazate pe centru
- sistemele de alocare bazate pe pacient

Criterii de alocare a organelor

- Urgenţe: în multe ţări, o prioritate naţională sau supranaţională de alocare este oferită pacienţilor a căror condiţie actuală le pune viaţa în pericol şi care va fi îmbunătăţită după transplant. O asemenea prioritate trebuie să asigure un acces echitabil la transplant pacienţilor care nu pot aştepta prea mult pe lista de aşteptare.
- Grupa de sânge ABO: posibilităţile imunologice de a oferi organe de la persoane cu grupa de sange O la diferiţi receptori şi organe de la donatori de grupa A sau B la receptori AB nu pot fi folosite sistematic fără efecte adverse asupra ratelor de acces a transplantelor pentru receptori O. Pentru a menţine echitatea, alocarea de organe respectă, în general, identitatea grupelor de sânge dintre donator şi primitor. Restricţia compatibilităţii grupelor de sânge este de multe ori folosită pentru subgrupele de pacienţi cu acces redus la transplant: ea constă în alocarea organelor de la donatori A

la primitori AB ăi de la donatori O la primitori B.

- Geografia şi distanţa dintre centrul de transplant şi centrul unde se află donatorul: distribuţia geografică a centrelor de donare în raport cu cele de transplant este un criteriu major în sistemele de alocare bazate pe centru. Este de asemenea un criteriu important în multe sisteme bazate pe pacient, din cauza nevoii de a scăpa de constrângerile logistice şi de a minimiza timpul de ischemie rece.
- Accesul la prioritățile de alocare implică de multe ori o cerere de la centrul de transplant, care va fi examinată de echipa de la Instituția de Alocare a Organelor sau de experți externi.
- Priorități de alocare de organe multiple: pacienții care necesită un transplant multiplu de organe au o prioritate în multe sisteme de alocare. Oferta este prioritară şi secvențială candidaților la transplantul multiplu de organe şi programe în funcție sistemul de alocare (bazat pe centru sau pe pacient).
- Donarea de organe de la un donator în viață: folosirea unui organ de la un donator în viață este în unele țări restricționată de lege la un primitor anume. Urgența "clubului de donatori în viață" în anumite țări va creşte cu siguranță problematica alocării de organe în acest context. Potrivirea dintre donator şi primitor este luată în considerare în selectarea donatorului.

Rezultate

Respectarea protocoalelor de diagnosticare, evaluare, recoltare, transport şi alocare a organelor se face cu scopul de a beneficia de cât mai multe organe de calitate foarte bună, ceea ce se va traduce printr-un număr mai mare de grefe funcționale şi o durată de supraviețuire a grefei mai mare.

Datorită deficitului de organe şi creşterii proporției de donatori marginali, reluarea rapidă a funcției renale necesită:

- transport mai rapid şi mai sigur;
- soluții de conservare renală îmbunătățite; la ora actuală, în România se folosesc aceleaşi soluții de conservare ca în toată Europa: Custodiol şi, mai puțin, Wisconsin;
- durată de conservare cât mai mare.

În cazul rinichilor există două variante de conservare şi transport:

- hipotermia statică în gheață;
- maşina de perfuzie renală (figura 9).

Hipotermia statică în gheață este tehnica de conservare standard pentru transplantul renal.

Maşina de perfuzie renală, însă, pare a fi o alternativă promițătoare pentru Hipotermia statică în gheață. Încercări de utilizare a maşinii de perfuzie s-au făcut încă din anii '60, punându-se accent pe creşterea duratei de conservare a rinichiului în afara organismului ("ex vivo"). Mulți cercetători consideră că utilizarea maşinii de perfuzie renală ajută la utilizarea mai multor donatori marginali şi îmbunătățeşte calitatea grefelor renale.

Având în vedere deficitul extrem de mare de organe pentru transplant din România, ne-am hotărât să folosim şi în Institutul Clinic de Urologie şi Transplant Renal Cluj astfel de maşini de perfuzie renală.

Pentru a evalua eficienţa maşinilor de perfuzie, între anii 2008-2011 am selectat 200 de donatori în moarte cerebrală de la care pentru rinichi s-au folosit atât maşinile de perfuzie renală, cât şi hipotermia statică în gheaţă. Cei 400 de rinichi i-am împărţit în două grupuri:

- grup A: 150 de grefe conservate în gheaţă
- grup B: 250 de grefe conservate în maşinile de perfuzie renală.

La toate grefele conservate pe maşinile de perfuzie s-au înregistrat rezistenţa şi rezistenţa la flux la fiecare 15 minute. În rest, s-au păstrat aceleaşi condiţii de conservare pentru toate cele 400 de grefe:

- temperatură constantă (2-8°C)
- greutatea medie a donatorilor
- cauza decesului
- timp de ischemie caldă şi rece.
- tehnici chirurgicale
- medicamente imunosupresoare.

La compararea rezultatelor s-a remarcat faptul că grefele din grupul A au avut o reluare imediată a funcţiei renale în proporţie de 76% (114), în timp de grefele din grupul B şi-au reluat funcţia imediat în proporţie de 90,40% (226), în condiţiile în care 11 grefe nu şi-au reluat funcţia niciodată, 5 (3,33%) din grupul A şi 6 (2,4%) din grupul B (graficul 1). Mai mult decât atât, durata medie de reluare tardivă a funcţiei renale a fost de 10,2 zile pentru grefele din grupul A şi de doar 7,8 zile pentru grefele din grupul B.

În ceea ce priveşte înregistrarea rezistenţei la flux, s-a remarcat faptul că reluarea imediată a funcţiei renale este asociată cu o medie a rezistenţei de 0,27mmHg, în timp ce reluarea întârziată a funcţiei renale s-a produs la rezistenţe medii de 0,42mmHg. Grefele renale cu o rezistenţă mare (media de 0,71mmH) nu şi-au reluat funcţia niciodată.

Concluzii

Maşina de perfuzie renală oferă informaţii importante despre viabilitatea grefei, reduce semnificativ durata reluării funcţiei renale, permite păstrarea grefelor pe o durată mai mare după prelevare (chiar peste 24 de ore), permiţând monitorizarea şi controlul microcirculaţiei, precum şi intervenţii farmacologice şi de diagnostic în timpul conservării. Deci maşina de perfuzie renală este o tehnologie eficientă ce permite utilizarea unui număr mai mare de donatori, mai ales dintre cei marginali.

Creşterea costurilor de conservare este compensată prin creşterea numărului de grefe viabile şi printr-o evoluţie mai bună a rinichilor transplantaţi.

Alocarea organelor nu a ajuns la o soluţie definitivă: rămâne o problemă încă deschisă şi în mişcare. Mai multe probleme se vor ridica în viitor, datorită schimbărilor

intervenite în ştiinţele medicale, în nevoile populaţiei şi în demografie.

Criterii mai clare şi mai coerente de alocare focalizate pe beneficiul individual al transplantului sunt susceptibile de a schimba fundamental abordarea alocării de organe.

Folosirea instrumentului de simulare pentru a promova o dezbatere bazată pe evidenţe cu centrele de transplant vor susţine schimbările din politicile de alocare.

În final, sondajul şi evaluarea statistică a rezultatelor vor ajuta progresiv la transformarea obiectivelor pe care schemele de alocare îşi propun a le atinge în termen de echitate, transparenţă, practicabilitate şi eficacitate în fapte.

Aceste puncte cheie în alocarea de organe sunt în mod clar parte din atribuţiile şi responsabilităţile Organizaţiilor Nationale de Transplant din Europa. Ele au dat naştere la recomandări precise în Carta Alba a consorţiului Allianze-O[66].

Studiul 2. Donatorul viu

Ipoteză de lucru

Acordul informat este expresia autonomiei fiecărui individ. Autonomia este unul dintre principiile de bază ale eticii biomedicale care se traduce prin posibilitatea fiecărui individ de a acţiona liber şi raţional.

Acordul informat necesită:

- existenţa discernământului sau a capacităţii de a înţelege şi asimila toate informaţiile
- deţinerea tuturor informaţiilor relevante
- decizie liberă şi voluntară
- acceptarea şi semnarea documentului de acord

Importanţa acordului informat constă în oferirea tuturor informaţiilor necesare potenţialului donator pentru a-i permite acestuia luarea unei decizii în deplină cunoştinţă a situaţiei. Dar acordul informat necesită şi timpul necesar pentru ca donatorul să înţeleagă toată informaţia care i se oferă şi să i se şi răspundă la întrebări.

Donatorul trebuie să îndeplinească o serie de cereri:

- să aibe discernământ
- să fie de acord să doneze fără nici o constrângere
- să fie compatibil medical şi psihosocial
- să fie complet informat despre riscurile şi beneficiile atât ale sale, cât şi ale primitorului
- să fie informat despre alternativele terapeutice ale primitorului.

În transplantul renal au mai fost propuse şi alte alternative cel puţin la fel de controversate, cum ar fi:

- transplantul încrucişat;
- transplant încrucişat pe lista de aşteptare.

Obiective

Donatorul viu este o persoană sănătoasă. Mergând pe principiul „primum non nocere”, donatorul trebuie să rămână o persoană sănătoasă și după actul donării. Pentru a atinge acest deziderat este necesară realizarea unei evaluări pretransplant extrem de stricte și extensive, astfel încât să poată fi eliminat și cel mai risc de donare ce poate fi identificat pretransplant.

În paralel cu modificările aduse procesului de recoltare de organe de la donator în moarte cerebrală am modificat și evaluarea pretransplant a donatorului viu. Odată modificată această evaluare, am dorit să vedem și eficiența ei. Evaluarea eficienței am realizat-o cu ajutorul unui chestionar de evaluare conceput de noi pe care donatorii vii au trebuit să-l completeze.

Material și metodă

Cele mai importante beneficii ale transplantului de la donator viu sunt:

- posibilitatea de a alege momentul efectuării transplantului, astfel încât se evită degradarea stării generale a prmitorului, ceea ce duce și la creșterea probabilității de a trece de transplant cu succes;
- calitate superioară a grefei datorată stării de sănătate perfecte a donatorului, organul nefiind deteriorat de instalarea morții cerebrale, iar timpul de ischemie rece este extrem de redus;
- crește oferta de organe pentru transplant: acces crescut la transplant atât pentru primitor, cât și pentru pacienții de pe listele de așteptare;
- reducerea costurilor de transplant, aspect pozitiv și pentru societate: s-a demonstrat că un pacient transplantat este mai puțin costisitor pentru societate încă din primul an posttransplant comparativ cu un pacient dializat;
- beneficiile psihosociale ale donatorului, prin creșterea stimei de sine.

Riscurile donatorului viu sunt:

- pe termen scurt: este evident că există un procent de morbiditate-mortalitate asociat cu intervenția chirurgicală, mai redus în cazul rinichiului, mai ales odată cu introducerea recoltării laparoscopice (0,23% morbiditate, cu 0,03% mortalitate), dar evident mai mare în cazul hepatectomiei de lob drept (30% morbiditate, cu 0,5% mortalitate);
- pe termen lung: incidența complicațiilor pe termen lung la transplantul renal de la donator viu este extrem de mică, dar repercusiunile pentru donatorul de ficat nu sunt, încă, cunoscute;
- psihologic, dependent de mai mulți factori, cum ar fi conflictele familiale sau succesul transplantului și evoluția primitorului.

Evaluarea medicală constă în următoarele testări[72]:

a) *screeningul preliminar*

b) *examinarea clinică*
c) *evaluarea funcției renale*
d) *testarea funcției pulmonare*
e) *testarea funcției cardiace*
f) *imagistica*
g) *teste de laborator*
h) *alte evaluări medicale*:
i) *probleme frecvente care necesită discuții*:

Rezultate

Pentru a evalua evoluția donatorilor vii posttransplant am realizat un chestionar pe care l-am oferit unei serii de 417 de donatori vii pe care i-am împărțit în două grupe: - grupa A: 31 de donatori în transplant încrucișat și grupa B cu 386 de donatori în transplantul clasic. Rata generală de răspuns a fost de 89,93%. Donatorii au fost stratificați în funcție de vârstă, sex și relația cu primitorul. Chestionarul evalua modul de percepție al propriei stări de sănătate a donatorilor vii (Anexa 1).

La evaluarea răspunsurilor, surpriza mare a constat în faptul că toți donatorii din grupul A ar repeta actul de donare, în timp ce 1,16% din donatorii din grupul B ar refuza actula de donare, iar 2,02% ar mai avea nevoie de timp de gândire. Donatorii din grupul A s-au întors la activitățile zilnice mai repede față de cei din grupul B (14,41±2,61 zile față de 19,37±2,97 zile) (graficul 4). Aceeași situație a apărut la întoarcerea la locul de muncă (43,14±4,13 zile pentru grupul A față de 49,22±5,6 zile pentru grupul B) (graficul 5). Evaluarea stării proprii de sănătate ca bună a apărut la 89,66% dintre cei din grupul A față de doar 77, 75% dintre cei din grupul B (graficul 6), iar perioada posttransplant a fost grevată de mai puține probleme de sănătate la cei din grupul A (93,1%) față de cei din grupul B (65,9%) (graficul 7). O îmbunătățire a vieții sociale a fost înregistrată mai frecvent la subiecții din grupul A.

Concluzii

Donatorii vii înrudiți și mai ales cei din transplantul încrucișat sunt foarte motivați să-și ajute apropiații și au avut o evoluție socială și profesională pozitivă.

Totuși, transplantul de la donator viu trebuie să fie complementar transplantului de la donator cadavru, nu să-l înlocuiască.

Transplantul de la donator viu este susținut de rezultatele bune pentru primitor și de risc de morbiditate și mortalitate redus pentru donator.

Programele de transplant de la donator viu trebuie să fie foarte bine legiferate în fiecare stat, astfel încât să fie evitate comercializarea și traficul de organe.

Protecția donatorului viu trebuie să fie o prioritate în toate programele de transplant, tocmai pentru că donatorii sunt persoane sănătoase care trebuie să rămână sănătoase și după realizarea donării

Definiţia eticii şi principiile eticii medicale

Conform definiţiei date de Dicţionarul Colegiului Webster, etica este un set de valori sau principii morale care guvernează un individ sau un grup de indivizi.

Cele patru principii etice de bază care trebuie respectate în multe contexte etice, nu doar cele etice medicale, sunt: respectul pentru autonomie, principiul beneficienţei, principiul non-maleficienţei şi principiul justiţiei.

Primum non nocere şi donarea de la donator viu

Primum non nocere - principiu amintit deja, înseamnă să nu rănești pacientul. Întrebarea etică este: este lezarea donatorului justificată de beneficiul adus receptorului? Este acceptabil să lezezi, să riști să lezezi sau chiar să cauzezi moartea donatorului pentru beneficiul unui primitor?

Totdeauna există un risc în cazul donării de la donator viu, aşa cum există un risc în orice intervenţie chirurgicală. Nefrectomia la donator viu nu este considerată o operaţie cu risc vital. Se spune ca donatorii de rinichi nu regretă.

Tipuri de acord de donare de organe

Consimţământul pentru donare poate fi exprimat în două moduri:

- "*opting in*" sau *consimţământ informat* (existând în ţări precum SUA, Marea Britanie sau Canada) – atunci când populaţia îşi exprimă în timpul vieţii acceptul sau opoziţia faţă de donarea de organe;
- "*opting out*" sau *consimţământ prezumat* (existent în majoritatea ţărilor din Europa) – orice cetăţean este considerat potenţial donator, cu excepţia cazurilor în care persoana şi-a exprimat în timpul vieţii opoziţia faţă de donarea de organe.

Etica alocării organelor

Prima abordare ar face cea mai bună utilizare a resurselor limitate, în timp ce cea de a doua ar face ca aceste resurse să rişte să se piardă, transplantând organele unor pacienţi care ar putea muri sau rejecta organul.

Multe sisteme de sănătate înclină spre maximizarea eficienţei, dar majoritatea ţărilor încearcă să armonizeze ambele abordări.

O a treia abordare se referă la distribuţia echitabilă a organelor – aceasta urmăreşte să ofere oportunităţi egale pentru toţi pacienţii. Astfel, se va pune accentul pe minimizarea timpului de aşteptare şi utilizarea cu precădere a organelor de la donatori locali, indiferent de matching.

Comerţul în transplantul de organe

Atât timp cât vânzarea de organe este ilegală, va exista totdeauna o "piaţă neagră" pentru acestea. Reglementările legislative urmăresc să asigure protecţia atât a donatorilor, cât şi a primitorilor. Argumentele din dezbaterile publice se bazează pe îngrijorările cu privire la libertatea individului, protecţia celor slabi în faţa celor bogaţi şi păstrarea vieţii şi a demnităţii umane.

Societatea de Transplant (The Transplantation Society), la fel ca multe alte organizații internaționale, s-a opus întotdeauna comerțului de organe, în acest sens TTS elaborând în anul 2008 "*Declarația de la Istanbul cu privire la traficul de organe și turismul pentru transplant*". Argumentul major folosit împotriva vânzării de organe este acela că organele umane nu au preț și ar trebui donate doar din motive altruistice.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Poate cel mai important element inovativ al acestei teze de doctorat este reprezentat chiar de absența unei astfel de lucrări în România și cum domeniul transplantului și, în mod deosebit, cel al coordonării de transplant sunt la început și în plină dezvoltare, o astfel de prezentare a activității unui coordonator de transplant era necesară.

Participarea la diverse studii, cursuri, congrese, precum și cercetările personale mi-au permis să îmi aduc contribuția la îmbunătățirea legislației din domeniul transplantului în România. Dacă până în 2006, anul înființării Agenției Naționale de transplant, România avea o legislație redusă și foarte permisivă în domeniul transplantului, de atunci legislația s-a modificat complet, astfel încât astăzi România are o legislație de transplant modernă, adaptată cerințelor europene.

Această teză de doctorat evidențiază unele aspecte mai puțin cercetate în domeniul transplantului:

- prin utilizarea timp de patru ani a mașinilor de perfuzie renală, am demonstrat eficiența crescută a acestora în raport cu hipotermia statică atât în ceea ce privește costurile, cât și calitatea organelor transplantate;
- mașina de perfuzie renală permite îmbunătățirea calității grefei prin reducerea rezistenței la flux în periferie, permițând totodată accesul la tratamente în caz de necesitate;
- prin informațiile dobândite la cursuri și congrese am participat la modificarea cadrului legislativ în concordanță cu Directivele Europene, ceea ce s-a materializat prin:
    - dezvoltarea unui sistem de coordonare de transplant foarte bine pus la punct;
    - creșterea anuală a numărului de donatori în moarte cerebrală, ceea ce a scos România de pe ultimul loc în Europa la acest capitol;
    - inversarea raportului donator viu/donator în moarte cerebrală în Centrul de Transplant Cluj: dacă în 2005 aveam 75% transplante de la donator viu, în 2011 am ajuns la 80% transplante de la donator în moarte cerebrală;
    - apariția celei mai restrictive legislații de transplant de la donator viu din România, astfel încât s-au redus până la dispariție suspiciunile de trafic de organe, aspect la care România se afla pe primul loc în Europa în anul 2004;

- un sistem de alocare a rinichilor mai bun, ceea ce a însemnat îmbunătățirea ratei de supraviețuire a grefelor și a pacienților;
- un sistem de evaluare a donatorilor vii îmbunătățit în scopul protejării acestora, consecința fiind că peste 97% dintre ei ar repeta gestul donării.

Nu în ultimul rând, evaluarea percepției stării proprii de sănătate a donatorului am realizat-o utilizând un chestionar conceput de mine și care a dus la obținerea unor rezultate surprinzătoare.

„Iuliu Haţieganu" University of Medecine and Pharmacy of Cluj Napoca
Faculty of Medicine
Urology Department

Transplant Program Coordination

ABSTRACT OF PhD THESIS

PhD **Luscalov Dan Adrian,**
PhD Advisor **Prof. Dr. Mihai Lucan**

CONTENTS

INTRODUCTION 3

Work Assumption 3

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE
General 3
Brain-Dead Donor 4
Family Approach 4
Organ Allocation 4
Donor Evaluation 5

PERSONAL CONTRIBUTION
Research 1 – Brain-Dead Donor 5
Work Assumption 5
Objectives 5
Material and Method 5
Brain Death Diagnosis 6
Organ Allocation Systems 6
Organ Allocation Criteria 6
Results 7
Conclusions 8
3. Research 2 – Living Donor 9
Work Assumption 9
Objectives 9
Material and Method 10
Results 11
Conclusions 11

Definition of Ethics and Principles of Medical Ethics 11
Primum Non Nocere and Donation from a Living Donor 12
Types of Organ Donation Agreement 12
Ethics of Organ Allocation 12
Trade in Organ Transplantation 12
Originality and Innovative Contributions of the Thesis 13
Bibliography 14

Keywords: renal transplant, assessment, living donor, brain-dead donor

Introduction:

Transplant is a way of substitution of the failure of an organ, tissue or of cells. Organs that can be transplanted are the heart, lungs, liver, pancreas and kidney, and tissues that can be transplanted are the cornea, skin, bones and tendons; in the case of cell transplantation, we are talking about stem cell transplantation (the so called bone marrow transplant).

Transplant can be performed by organs from two types of donors: living and brain-dead. Transplant from a living donor can be performed for kidney, liver and stem cells. The rest of organs and tissues can be transplanted only from brain-dead donors.

Under these circumstances, the ethical use of brain-dead donors is preferable to living donors. The entire organization for a transplantation falls upon the transplant coordinator.

Work Assumption:

The National Transplant Agency was established in 2006. At that time, Romania was the first in Europe at a rate of 0.5 brain-dead donors per million inhabitants, without a clear legislation, but with the obligation to implement three European Directives in Romanian legislation.

The purpose of establishing the NTA consisted in the formation of transplantation professionals. They were to implement and adapt European Directives to Romanian legislation with the express aim of removing Romania of the last place in Europe in terms of brain-dead donors and of providing a favourable framework for carrying out the activity of organ, tissue and cell transplantation, while observing security and safety rules of transplantation.

Current State of Knowledge

General

In addition to the surgical technique of transplant performance which has evolved over time, at the same time with the evolution of general surgery, the most important element of a successful transplantation relies on donor-recipient compatibility. In the process of making waiting lists for an organ transplantation (liver, kidney, heart, pancreas, lungs), elements defining donor-recipient compatibility must take the main place, because it is according to these parameters that most suitable recipients are to be selected for a particular donor.

The most important barrier to organ transplantation is the immunological response of the recipient to donor molecules, recognized as foreign by the immune system of the recipient. The reason for this recognition is genetic polymorphism. The most important polymorphic molecules in transplantation are encoded in the HLA region. The HLA region is highly polymorphic, and HLA molecules are expressed on cell membranes, so they are accessible to antibodies and to cytotoxic T lymphocytes. These features make HLA molecules an important element in immunological recognition.

Brain-Dead Donor

Currently, the main difficulty in developing transplantation programs is the shortage of organs. Organ procurement is performed mainly from brain-dead patients. For this reason, the diagnosis of brain death is an essential step in procuring organs for transplantation.

The transplant coordinator is not directly responsible for brain death diagnosis. However, he / she must have detailed knowledge in this area. Armed with adequate knowledge of the concept and diagnosis of brain death, the coordinator will be able to:

1. strengthen its knowledge about brain death, needed for public awareness about transplantation programs;
2. establish contact with the next of kin of potential donors, while providing precise answers to any questions they may have on brain death;
3. inform health professionals unfamiliar with methods of diagnosing brain death;
4. work in terms of logistics (tools, management, etc.) in difficult cases, where it is necessary to apply non-standard diagnostics methods

Family Approach

Clearly, running a family interview asking for donation is something to be learned, since tactics is necessary to address the family. Although there are people who know what's best to say in every moment, it was shown that family interview is a systematic process[1], based on scientific evidence, that, by way of experience, allows us to approach families facing the most difficult time, but the only one we have. The end result of our work as transplantation coordinators depends on our expertise in these situations.

Organ Allocation

Organ allocation is a complex process for organ collection and transplantation. Given the growing need for transplantation organs despite significant efforts and improvements in many countries, organ allocation still fails to cover the growing need of organs for transplantations[2]. On the one hand, organ allocation is a decision with positive individual results, offering a chance of life for a patient with end-stage disease. On the other hand, selecting a patient for transplant means excluding other patients waiting for a transplant and therefore exposed to the dangers of the end-stage disease they suffer from. In this context, organ allocation is the crucial interface between supply and demand[3]. According to medical knowledge, organ allocation is done based on the general immunological and morphological principles of compatibility[4]. Since most candidates for a transplant have their life threatened by an organ failure, organ allocation requires strong guarantees in terms of justice and fairness[5]. Allocation criteria also take into account the specific conditions in the recipient, such as medical emergencies, and the reduced access to transplant[6]. Organ allocation policies are usually an empirical compromise between equity, justice, efficiency, practicability,

quality of post-transplant results and technical constraints due to the collection and to the limited cold ischemia time, different for each organ or tissue[7].

Donor Evaluation

There is general agreement about the biggest challenge that the world of transplantation faces, namely: the shortage of organs and, therefore, the discrepancy between the large number of patients and the shortage of available organs.

The total number of current donors is determined by various factors, such as:

- the involvement of the transplantation coordinator,
- organisational systems,
- health systems,
- cultural factors,
- social consensus, etc.

Personal Contribution

Research 1. Brain-Dead Donor

Work Assumption

Ideally, all brain dead patients or evolving to this status should be reported to the transplant coordinator, regardless of the underlying disease or medical history. This is not the case in reality, which is why the coordinator must seek alternative methods to identify this group of patients. There are two types of mechanisms:

- Administrative circuit
- Monitoring by the coordinator of neurologically critical patients

Objectives

The main objective of this research was to find solutions for increasing the number of brain-dead donors.

Material and method

To achieve objectives, it was necessary to rethink the entire donation process from brain-dead donors. To this end, in the first period of the research we attended a number of courses and congresses organized in countries with a large experience in the field of organ donation from brain-dead donors. We tried to copy the Spanish model on brain death declaration, with the implementation of a transplant coordination structure similar to that of Spain.

Once established the coordination system, we went to change the process of declaring brain death, obviously starting by explaining the concept of brain death, first to the medical staff of anaesthesia and intensive care wards, and then to the general public.

Brain Death Diagnosis

The irreversible absence of the functions of the CNS, the inability of spontaneous physiological homeostasis, with a spontaneous cardio-circulatory function (sometimes

pharmacologically sustained), as well as ventilatory assistance, all these define brain death as accepted in most countries of the world as the legal death of the individual.

Organ Allocation Systems

Each allocation is triggered by identifying a deceased donor. It includes distribution of all organs collectible to a group of recipients. It ends by the transplantation of each collected organ to the chosen candidate. Organ allocation is related to organ and tissue collection and is performed 7/24/365. It treats logistical problems related to the transportation of collected organs depending on the organ, to the general organization of the transportation system and to the transport of the medical team. Organ allocation is usually done according to a predefined schema. Information necessary for organ allocation must be available and, thus, solve other logistical issues related to laboratory testing, HLA and donor-recipient compatibility.

Types of allocation systems:

- centre-based allocation systems
- patient-based allocation systems

Organ Allocation Criteria

- Emergencies: in many countries, a national or supranational allocation priority is given to patients whose current condition is life-threatening and which will be improved after transplant. Such a priority must ensure equitable access to transplantation of patients who cannot wait too long on the waiting list.
- AB0 blood type: immunological possibilities of providing organs from people with 0 blood type to different receptors and organs from donors of A or B types to AB receptors cannot be used systematically without adverse effects on access rates of transplants for 0 receptors. To maintain fairness, organ allocation generally observes blood type identity between donor and recipient. The restriction of blood type compatibility is often used for the subgroup of patients with reduced access to transplantation: it consists in allocating organs from A donors to AB recipients and from 0 donors to B recipients.
- Geography and distance between the transplantation centre and the centre where the donor is: the geographic distribution of donation centres in relation to transplantation centres is a major criterion in centre-based allocation systems. It is also an important criterion in many patient-based systems, because of the need to get rid of logistical constraints and to minimize cold ischemia time.
- Access to allocation priorities often involves a call from the transplantation centre, that will be considered by the team of the Organ Allocation Institute or by external experts.
- Multiple organ allocation priorities: patients requiring a multiple organ transplant have priority in many allocation systems. The offer is primary and sequential for candidates of multiple organ transplant and of programs based on the allocation system (centre-based or patient-based).
- Organ donation from a living donor: using an organ from a living donor is

restricted by law to a particular recipient, in some countries. The emergency of the "living donors club" in some countries will definitely increase organ allocation issues in this context. Matching between donor and recipient is considered in donor selection.

Results

Compliance with organ diagnosis, evaluation, collection, transport and allocation is done in order to benefit of as many very good quality organs, which will be translated into a higher number of functional grafts and a longer graft survival.

Due to organ shortage and to the increasing proportion of marginal donors, the rapid resumption of renal function requires:

- faster and safer transport;
- improved renal preservation solutions; currently, in Romania are used the same preservation solutions as across Europe: Custodiol and, less, Wisconsin;
- longer shelf-life.

In the case of kidneys, there are two types of preservation and transport:

- static hypothermia in ice;
- renal perfusion machine.

Static Hypothermia in ice is the standard preservation technique for renal transplants.

Renal perfusion machine, however, seems to be a promising alternative to Static Hypothermia in ice. Attempts to use the perfusion machine have been made since the early '60s, focusing on increasing kidney shelf-life of a kidney outside the body ("ex vivo"). Many researchers believe that the use of renal perfusion machine helps in using more marginal donors and improves the quality of kidney grafts.

Given the extreme shortage of transplantation organs in Romania, we decided to also use such renal perfusion machines in the Clinical Institute of Urology and Renal Transplant of Cluj.

In order to evaluate the effectiveness of perfusion machines, between 2008-2011, we selected 200 brain-dead donors for the kidneys of whom both renal perfusion machines and static hypothermia in ice were used. We divided the 400 kidneys into two groups:

- group A: 150 grafts preserved in ice
- group B: 250 grafts preserved in renal perfusion machines.

In all grafts preserved by perfusion machines resistance and flow resistance were registered every 15 minutes. For the rest, the same preservation conditions were kept for all the 400 grafts:

- constant temperature (2-8°C)
- average weight of donors
- cause of death
- hot and cold ischemia time.
- surgical techniques

- immunosuppressive drugs.

When comparing results, it was noted that grafts in group A had an immediate resumption of renal function in 76% (114), while grafts in group B resumed their immediate function rate in 90.40% (226), while 11 grafts failed to function again, 5 (3.33%) in group A and 6 (2.4%) in group B (Figure 1). Moreover, the average time of delayed resumption of renal function was 10.2 days for grafts in group A and only 7.8 days for grafts in group B.

Regarding flow resistance registration, it was noted that the immediate resumption of renal function is associated with an average resistance of 0.27 mmHg, while the delayed resumption of renal function occurred at average resistances of 0.42 mmHg. Highly resistant kidney grafts (average of 0.71 mmH) never resumed their function again.

Conclusions

The renal perfusion machine provides important information on graft viability, it significantly reduces renal function resumption time, allows grafts to be kept for a longer time after collection (even more than 24 hours), allowing monitoring and microcirculation control, as well as pharmacological and diagnostic interventions during preservation. So the renal perfusion machine is an effective technology that allows the use of a larger number of donors, especially of the marginalized.

The increased preservation costs are compensated by increasing the number of viable grafts and by a better evolution of transplanted kidneys.

Organ allocation has not reached a final solution: it still remains an open and moving problem. More problems will arise in the future because of the changes in medical sciences, in population needs and demographics.

More clear and consistent allocation criteria focused on individual benefit of transplantation are likely to fundamentally change the approach of organ allocation.

Using the simulation tool in order to promote an evidence-based debate with transplant centres will support changes in allocation policies.

Finally, statistical survey and evaluation of results will progressively help transform the goals that allocation schemes aim to achieve, in terms of equity, transparency, practicability and effectiveness in action.

These key points in organs allocation are clearly part of the duties and responsibilities of National Transplant Organisations in Europe. They have given rise to specific recommendations in the White Paper of Allianze-O[8] consortium.

Research 2. Living donor

Work Assumption

The informed consent is an expression of autonomy of each individual. Autonomy is one of the basic principles of biomedical ethics which means each individual's ability to act freely and rationally.

Informed consent needs:

- existence of discernment or the ability to understand and assimilate all the information
- possession of all relevant information
- free and voluntary decision
- acceptance and signing of the consent

The importance of the informed consent is to provide all necessary information in order to allow the potential donor to make a decision of the situation in full knowledge. But informed consent also requires time for the donor to understand all the information that it is provided with and to be answered its questions.

Donors must meet a series of demands:

- to have discernment
- to agree to donate without coercion
- be medically and psychosocially compatible
- be fully informed about both its and the recipient's risks and benefits
- be informed about the therapeutic alternatives of the recipient.

In renal transplantation other alternatives have been proposed, at least as controversial, such as:

- cross-transplant;
- cross-transplant on the waiting list.

Objectives

The living donor is a healthy person. Following the principle of "primum non nocere", the donor must remain a healthy person after the act of donation, too. In order to achieve this goal, it is necessary to conduct a very strict and extensive pre-transplant evaluation, so that even the lowest donation risk that can be identified before transplant should be removed.

In line with changes to the organ collection process from brain-dead donors, we also changed the pre-transplant evaluation of the living donor. Once modified this evaluation, we wanted to see its efficiency. We made the evaluation of effectiveness by using an evaluation questionnaire designed by us, a questionnaire that living donors had to complete.

Material and method

The most important benefits of living donor transplantation are:

- choice of time for the transplant, so that degradation of the general condition of the recipient should be avoided, which may increase the likelihood of a successful transplant pass;
- high graft quality due to donor's perfect health condition, the organ not being damaged by installation of brain death and cold ischemia time being greatly reduced;
- increase of the supply of organs for transplantation: increased access to transplant for both the recipient, and for the patients on waiting lists;

- reduction of costs of transplantation, a positive issue for society: it has been shown that a transplanted patient is less costly for society in the first year post-transplant compared with a dialysis patient;
- donor's psychosocial benefits, by self-esteem increase.

Living donor risks are:

- short term: it is obvious that there is a morbidity-mortality rate associated with surgery, lower for kidney, especially with the introduction of laparoscopic collection (0.23% morbidity, by 0.03% mortality), but obviously higher in right lobe hepatectomy (30% morbidity, by 0.5% mortality);
- long term: incidence of long-term complications on living donor kidney transplantation is extremely low, but the repercussions for liver donors are not yet known;
- psychologically, depending on several factors, such as family conflict or successful transplant and recipient's evolution.

Medical evaluation consists of the following tests[9]:

a) preliminary screening
b) clinical examination
c) renal function assessment
d) lung function testing
e) cardiac function testing
f) imaging
g) laboratory tests
h) other medical evaluations:
i) issues that require further discussion:

Results

In order to assess the evolution of living donors after the transplant we made a questionnaire that we gave to a series of 417 living donors whom we divided into two groups: - group A: 31 cross-transplant donors and group B with 386 classic transplant donors. The overall response rate was 89.93%. Donors were stratified by age, gender and relationship to the recipient. The questionnaire was an assessment of the perception of living donors about their health condition.

When evaluating responses, the big surprise was the fact that all donors in group A would repeat the act of donation, while 1.16% of donors in group B would refuse the act of donation, and 2.02% would need time to think. Donors in group A returned to daily activities sooner than those in group B (14.41±2.61 days, compared to 19.37±2.97 days). The same situation occurred on returning to work (43.14±4.13 days for group A compared to 49.22±5.6 days for group B). Assessment of the health status as good occurred in 89.66% of patients in group A, compared to only 77.75% of those in group B, and the post-transplant period was affected by fewer health

problems in those in group A (93,1%), compared to those in group B (65,9%). An improvement of social life was recorded more frequently in subjects in group A.

Conclusions

Kindred living donors, especially those in cross transplantation are highly motivated to help relatives and had a positive social and professional development.

However, transplantation from a living donor should be complementary to the transplantation from a cadaver donor, it shouldn't replace it.

Transplantation from a living donor is supported by the good results for the recipient and the reduced morbidity and mortality risk for the donor.

Transplantation programs from living donors must be well legislated in each state, so as to avoid the sale and trafficking of organs.

Living donor protection must be a priority in all transplantation programs, precisely because donors are healthy people who must stay healthy after donation, too.

Definition of Ethics and Principles of Medical Ethics

As defined by Webster's College Dictionary, ethics is a set of values or moral principles governing an individual or a group of individuals.

The four basic ethical principles to be observed in many ethical contexts, not just the medical ethic ones are: respect for autonomy, the principle of beneficence, the principle of non-maleficence and the principle of justice.

***Primum non nocere* and Donation from a Living Donor**

Primum non nocere – a principle already mentioned, refers to the idea of not hurting the patient. The ethical question is: is donor injury justified by the benefit to the receiver? Is it acceptable to injure, to take the risk of injury or to cause donor death for the benefit of a recipient?

There is always a risk in donations from a living donor, like there is a risk in any surgery. Nephrectomy in a living-donor is not considered a life-threatening operation. They say kidney donors have no regrets.

Types of Organ Donation Agreement

The consent for donation can be expressed in two ways:

- "*opting in*" or *informed consent* (existing in countries like the U.S., UK or Canada) - when people express their lifetime's acceptance or opposition to organ donation;
- "*opting out*" or *presumed consent* (available in most countries in Europe) - every citizen is considered a potential organ donor, except for the person who, during its lifetime, has expressed its opposition to organ donation.

Ethics of Organ Allocation

The first approach would make the best use of limited resources, while the second would make these resources risk to lose, by transplanting organs of patients who might die or reject the organ.

Many health systems tend to maximize efficiency, but most countries seek to harmonize both approaches.

A third approach concerns the equitable distribution of organs - it aims to provide equal opportunities for all patients. Thus, they will focus on minimizing the waiting time and on using organs from local donors, regardless of matching.

Trade in Organ Transplantation

As long as organ sale is illegal, there will always be a "black market" for them. Legislative regulations aim to ensure protection of both donors and recipients. Arguments in public debates are based on concerns about individual freedom, protection of the weak against the rich and preservation of life and human dignity.

The Transplantation Society, like many other international organizations, has always opposed organ trade; to this end, the TTS has developed in 2008 the "*Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism*". The major argument used against the sale of organs is that human organs have no price and should be donated exclusively for altruistic reasons.

Originality and Innovative Contributions of the Thesis

Perhaps the most important innovative element of this thesis is the very absence of such work in Romania and, given that the field of transplantation and, in particular, the coordination of transplantation are starting and fully growing, such a presentation of the activity of a transplantation coordinator was needed.

My attendance of various studies, courses, congresses and my personal research allowed me to bring my contribution to improving transplant legislation in Romania. If until 2006, the year of establishment of the National Agency for Transplant, Romania had a short and very permissive legislation in the field of transplantation, since then legislation has completely changed, so that today Romania has a modern transplant legislation adapted to European requirements.

This PhD. thesis presents some aspects less investigated on transplantation:

- by using, for four years, renal perfusion machines, we demonstrated their increased efficiency against static hypothermia both in terms of costs and in terms of quality of transplanted organs;
- the renal perfusion machine allows for improvement of graft quality by reducing flow resistance in the periphery, while allowing access to treatments if necessary;
- through the information gained from courses and conferences, we contributed in amending the legislative framework in line with European directives, which was materialized in the:
    - development of a very well done transplant coordination system;
    - annual increase in the number of brain-dead donors, which took Romania out of the last place in Europe in this respect;
    - reversal of the living donor / brain-dead donor report in Cluj Transplant Centre: if, in 2005 we had 75% of transplants from

living donors, in 2011 we have reached 80% of transplants from brain-dead donor;

- emergence of the most restrictive living donor transplantation laws in Romania, so that suspected organ trafficking was reduced to vanishing, an issue according to which Romania was ranked first in Europe in 2004;
- a better kidney allocation system, which meant improving graft and patient survival rates;
- an improved system of evaluation of living donors in order to protect them, with the result that over 97% of donors would repeat the gesture of donation.

And not least, we made the assessment of donor's own perception of its health condition by using a questionnaire developed by me and which has yielded surprising results.

Bibliography

1. Smith RC, Marshall-Dorsey A, Osborn G, Shebroe V, Lyles JS, Stoffelmayr B et al. Evidence-based guidelines for teaching patient-centered interviewing. Patient education and counselling. 2000; 39:27-36;
2. First MR, Transplantation in the nineties. Transplantation. 1992 (53): 1-11; Spital A. The shortage of organs for transplantation: where do we go from here? N Engl J Med. 1991 (325): 1243-6;
3. De Meester J, Persijn G, Class HJ, Frei U. In the queue for a cadaver donor kidney transplant: new rules and concepts in the Eurotransplant international Foundation. Nephrol Dial Transplant. 2000: 333-8;
4. Doxiadis IIN, Fijter de J, Mallat M, et al. Matching for HLA in cadaveric renal transplantation revisited: major impact of the full HLA-DR compatibility allowing simpler and equitable allocation of organs In: Hum Immunol. 2003; 64 (10 Suppl): S33;
5. Howard DH. Hope versus efficiency in Organ Allocation. Transplantation. 2001; 72: 1169-73;
6. Jacquelinet C, Houssin D. Principles and pratice of cadaver organ allocation in France. in JL Touraine et al. Organ allocation, Kluver Academic Publishers, GB. 1998; 3-28;
7. De Meester J, Persijn G, Wujciak T, et al. The new Eurotransplant kidney allocation system: report one year after implementation. Transplantation. 1998 (66): 1154-9;
8. Alliance-O: European Group for Coordination of National Research Programmes on Organ Donation and Transplantation. 2004-2007. White Paper. ERA-NET scheme, EC 0011853;

9. Luscalov DA, Aspecte etice și legislative ale donării și transplantului de organe și țesuturi. Clujul Madical 2012; Vol. 85; No. 4: 560-565. B+ category Journal.