



Samenvatting proefschrift V. van Suylen

“Facilitating the improvement and enlargement of the donor pool in cardiothoracic transplantation”

**Promotie: 8 september 2021
Rijksuniversiteit Groningen**

Promotor:
Prof. dr. M.A. Mariani
Prof. dr. F. Rega

Copromotor:
Dr. M.E. Erasmus

Hart- en longtransplantaties zijn inmiddels beproefde behandelmogelijkheden voor geselecteerde patiënten die lijden aan hart- of longfalen waarbij andere therapieën niet (meer) toereikend zijn. Het aantal transplantaties is echter beperkt door het ontoereikende aantal geschikte donororganen.

Bij alle beschikbare donorharten en donorlongen wordt er onderscheid gemaakt tussen twee subtypes van donatieprocedures, namelijk donatie na circulatiestilstand (Donation after Circulatory Death, DCD) en donatie na hersendood (Donation after Brain Death, DBD). Met betrekking tot orgaanpreservatie is het voornaamste verschil tussen de DCD- en de DBD-donor dat de ventilatie en bloeddorstrooming van organen in de DBD-donor niet onderbroken worden tot het moment van preservatie van de organen. DBD-organen worden daardoor niet blootgesteld aan warme ischemie, maar deze organen kunnen wel blootgesteld worden aan schade ten gevolge van het intreden hersendood. In de DCD-donor stopt de ventilatie en bloeddorstrooming, ingezet als gevolg van het staken van de behandeling van de donor, al voordat de preservatie van de organen wordt. Daarmee worden de organen blootgesteld aan warme ischemie.

Longen zijn relatief goed bestand tegen ischemie, maar het hart is erg kwetsbaar in een ischemische omgeving. Gezien deze kenmerken ondervinden longen en harten in verschillende mate de gevolgen van een DBD- of DCD-procedure. Daardoor zijn enerzijds de gebruikte techniek voor preservatie en anderzijds de noodzaak om een orgaan ex situ te evalueren sterk afhankelijk van zowel het donororgaan als het donortype. Zowel ex vivo longperfusie (EVLP) als ex situ hartperfusie (ESHP) spelen een belangrijke rol in het faciliteren van het doen toenemen en verbeteren van de beschikbare donororganen, enerzijds als een preservatietechniek en anderzijds als een platform om de functie van organen te kunnen evalueren.

Het doel van dit proefschrift was om strategieën die de beschikbare cardiothoracale donororganen verbeteren en doen toenemen te verkennen en te beschrijven. De



studies werden ontwikkeld om 1) de toepassing van DCD-longtransplantatie en EVLP te evalueren en beschrijven, 2) het potentieel te verkennen van DCD-hartdonatie om het aantal beschikbare donorharten te vergroten en 3) een ESHP-strategie te ontwikkelen die preservatie en evaluatie van donorharten mogelijk maakt.

Deel 1: Longtransplantatie

Het doel van Hoofdstuk 2 was het vergelijken van de uitkomsten tussen DCD- en DBD-longtransplantaties. Deze nationale, retrospectieve multicenter cohortstudie toonde aan dat DCD- en DBD-longtransplantatie-ontvangers gelijkwaardig presteerden op de korte en lange termijn. Er werd dan ook geconcludeerd dat ook de lange termijn uitkomsten na DCD-longtransplantatie gelijk zijn aan de uitkomsten na DBD-longtransplantatie en dat DCD-longdonatie het aantal beschikbare donorlongen substantieel kan laten toenemen. In een subanalyse van de bilaterale longtransplantatie-ontvangers was de longfunctie vergelijkbaar tussen DCD en DBD. Wanneer er gefocust werd op de unilaterale longtransplantatie-ontvangers leek de longfunctie in DCD slechter te zijn dan in DBD, zonder dat daar een oorzaak voor werd gevonden. In de toekomst zullen studies nodig zijn die de eventuele impact van de slechtere postoperatieve longfunctie na unilaterale longtransplantatie bestuderen.

In Hoofdstuk 3 zijn de uitkomsten na conventionele longtransplantatie vergeleken met de uitkomsten na onze eerste ervaringen met longtransplantaties van initieel afgekeurde donorlongen die werden geoptimaliseerd middels EVLP. DCD- en DBD-donorlongen waren gelijk verdeeld binnen beide groepen. De uitkomsten in patiënten die EVLP-longen ontvingen waren vergelijkbaar met de uitkomsten bij ontvangers van conventionele donorlongen. Strikte inclusiecriteria werden toegepast in deze studie, maar met de opgedane ervaring en groeiende kennis zullen deze criteria verder versoepeld worden in de toekomst. Door het accepteren van initieel afgewezen donorlongen voor EVLP werd het aantal uitgevoerde longtransplantaties binnen het centrum succesvol vergroot.

Deel 2: Harttransplantatie

Het doel van Hoofdstuk 4 was het beschrijven van de Nederlandse wachtlijstmortaliteit en het bestuderen van het potentieel van DCD-hartdonatie om het aantal harttransplantaties te laten toenemen. Binnen twee retrospectieve cohorten werd aangetoond dat Nederland te maken heeft met een hoge wachtlijstmortaliteit van 15% en dat DCD-hartdonatie de theoretische mogelijkheid heeft om het aantal harttransplantaties toe te laten nemen in de orde van grootte van 26-40%. De mogelijkheid om hartdonatie na euthanasie uit te voeren werd benoemd als een potentieel voordeel van het Nederlandse wettelijke systeem boven de systemen in het buitenland. Hoewel een aanzienlijke toename van transplantatie-aantallen wordt verwacht, zullen de daadwerkelijke aantallen nog sterk afhankelijk zijn van de cardiale screening van deze DCD-donoren in de praktijk.

Hoofdstuk 5 had als doel om te voorzien in een overzicht van de bestaande literatuur over ESHP met een focus op de verschillende perfusietemperatuurstrategie en om aanwezige hiaten binnen ESHP te identificeren. Een overzicht werd gepresenteerd waarin aspecten van ESHP werden beschreven voor drie voornaamste



temperatuurclassificaties: normothermie, subnormothermie en hypothermie. Er werd een aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies opgemerkt, waardoor het niet mogelijk was om algemene conclusies te trekken. Hoewel er geen superioriteit van de ene temperatuur boven de ander werd aangetoond, leek ESHP ongeachte de perfusietemperatuur wel superieur te zijn aan statische koude preservatie. Bij het ontwikkelen van een ESHP-strategie zal de keuze voor een specifieke perfusietemperatuur bepaald worden door het doel van de ESHP. Toekomstige studies en meta-analyses zouden van grote toegevoegde waarde zijn om hierin een optimale perfusietemperatuur te definiëren.

Hoofdstuk 6 focuste zich op de vergelijking tussen een nieuwe ESHP-strategie met statische koude preservatie. De hypothese was dat ESHP met een subnormotherme (21°C) perfusietemperatuur een adequate en veilige preservatie van donorharten zou bewerkstelligen. Varkensharten werden gepreserveerd middels ESHP met een acellulaire en geoxygeneerde perfusievloeistof op 21°C en vergeleken met statische koude preservatie gedurende zes uur. Na preservatie en de daaropvolgende opwarming van de harten ten behoeve van evaluatie in beide groepen, was de linkerventrielfunctie initieel superieur in de ESHP-groep en werd de functie vergelijkbaar met de statische koude preservatie aan het einde van de evaluatieperiode. De initieel superieure functionele uitkomsten suggereren dat de ESHP-strategie op van de 21°C een goed alternatief kan zijn voor geoxygeneerde ESHP, met theoretische fysiologische voordelen ten opzichte van normothermie of diepe hypothermie.

Als vervolg op de vergelijkbare uitkomsten tussen de twee groepen in Hoofdstuk 6, de subnormotherme ESHP-preservatiestrategie werd ingebouwd in de bestaande infrastructuur van orgaandonatie in Nederland. Een nationale samenwerking maakte het mogelijk om humane afgewezen donorharten te includeren in de preklinische studie van Hoofdstuk 7. Het studieontwerp en de gedachtegang achter deze nog lopende studie werden beschreven, inclusief een uitgebreide beschrijving van een nieuwe techniek waarmee de linkerventrikel ex situ geëvalueerd kan worden middels analyses van gegenereerde druk/volume-curves. Deze studie beoogt langere preservatie van tot op heden afgewezen donorharten mogelijk te maken en daarmee het aantal beschikbare donorharten te vergroten.

In Hoofdstuk 8 had als doel om het potentieel van hartdonatie na euthanasie voor zowel klinische harttransplantatie als voor wetenschappelijk onderzoek op humane donorharten te onderstrepen. De studie werd uitgevoerd in het kader van de in Hoofdstuk 7 beschreven studie. De gegevens van twee opvolgende hartdonatieprocedure na euthanasie werden prospectief verzameld. Er werd geconcludeerd dat hartdonatie na euthanasie van grote toegevoegde waarde is voor onderzoeksdoeleinden en dat deze harten van voldoende kwaliteit kunnen zijn voor klinische harttransplantatie. De complexe combinatie van euthanasie en hartdonatie kan op een ethisch verantwoordelijke manier en is chirurgisch technisch haalbaar, en kan bijdragen aan het inkorten van de harttransplantatiewachttijd.



Cardiothoracale donatie en transplantatie is over de jaren aan verschillende veranderingen onderhevig geweest: donorcriteria zijn liberaler geworden, eerder ongebruikte donororganen hebben de weg naar de kliniek gevonden en nieuwe (technische) innovaties zijn ingevoerd. Alle studies in dit proefschrift hebben strategieën verkend en geëvalueerd die de verbetering en toename van de beschikbare cardiothoracale donororganen mogelijk maken.