



Samenvatting proefschrift S. Roest

“Improving Heart Transplantation Care”

**Promotie: 9 januari 2024
Erasmus Universitair Medisch Centrum
Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. F. Zijlstra

Copromotor:
Dr. O.C. Manintveld

In de afgelopen tientallen jaren is de zorg voor harttransplantatie patiënten significant verbeterd. Met de introductie van nieuwe immuunsysteem onderdrukkende medicatie (zogenoemde immunosuppressiva waaronder tacrolimus), verbeterde zorg na de operatie, vooruitgang van het openen van de kransslagvaten en multidisciplinaire aanpak van transplantatie patiënten, is de overleving na transplantatie significant gestegen. Echter, er zijn nog steeds knelpunten in de zorg van harttransplantatie patiënten waardoor de overleving van deze selecte patiëntengroep niet verder toeneemt.

De twee grootste knelpunten voor het verbeteren van uitkomsten van de patiënten zijn tekorten aan donoren en zogeheten comorbiditeiten (aandoening die patiënten ontwikkelen naast de hartproblemen) die de overleving verslechteren. Het aantal patiënten op de wachtlijst is nog steeds groter dan het aantal transplantaties per jaar. Dit komt deels door de introductie van steunharten waardoor patiënten langer overleven. Hierdoor is er een zoektocht naar een oplossing om het aantal donoren te laten toenemen. Recentelijk is er in Australië en later het Verenigd Koninkrijk een nieuw soort harttransplantatie geïntroduceerd: de donatie na circulatiestilstand, afgekort als DCD waarbij er gebruik wordt gemaakt van zogeheten machineperfusie. Dit is een apparaat dat het hart weer kan laten kloppen, ook als het uit de donor is, en daarmee de schade aan het hart kan beperken. De harttransplantatie programma's in Australië en het Verenigd Koninkrijk hebben laten zien dat hiermee het aantal transplantaties toenemen zonder een verslechterde overleving. Het eerste doel van dit proefschrift was om te onderzoeken of DCD hartdonatie potentie heeft om het aantal donoren te laten toenemen in Nederland.

Na de harttransplantatie kunnen er meerdere comorbiditeiten ontstaan die de kwaliteit van leven en overleving kunnen verminderen. Veel van deze comorbiditeiten zijn



gerelateerd aan de nauwe balans in immunosuppressiva. Te weinig immunosuppressiva zorgt voor zowel acute- als chronische afstoting van het donorhart wat kan leiden tot orgaanfalen. Aan de andere kant kan teveel immunosuppressiva zorgen voor nierschade (wegens de schadelijke effecten van de medicatie op de nieren), infecties, kanker en nog vele andere problemen. Het tweede doel van dit proefschrift was om te onderzoeken hoe vaak deze comorbiditeiten na harttransplantatie voorkomen. Als derde is onderzocht wat de beste therapie is voor een aantal van deze comorbiditeiten.

In deel I van het proefschrift onderzochten we de wachtlijststerfte en de potentie voor DCD harttransplantatie in Nederland. In **Hoofdstuk 2** vonden wij een wachtlijststerfte in een periode van 5 jaar van 15%. Dit was meer uitgesproken bij kinderen, met een wachtlijststerfte van 26%. Verder vonden we dat DCD hartdonatie potentieel kan leiden tot 100% meer harttransplantaties in Nederland. Dit heeft geleid tot de introductie van DCD harttransplantatie in Nederland in 2021.

In deel II onderzochten we een aantal comorbiditeiten. Een van de meest voorkomende comorbiditeiten na transplantatie is een verminderde nierfunctie en in het ergste geval nierfalen (een nierfunctie onder de 15% of de noodzaak voor dialyse of niertransplantatie). In **Hoofdstuk 3** onderzochten we hoe vaak nierfalen voor kwam, factoren die de kans op nierfalen vergroten en de beste therapie in harttransplantatie patiënten. Wij vonden dat 19,7% van de harttransplantatie patiënten nierfalen ontwikkelden, met 6,45 keer meer kans op overlijden indien ze dit ontwikkelde.

De beste therapie voor patiënten met nierfalen was het ondergaan van een niertransplantatie. Dit verbeterde de overleving significant ten opzichte van dialyse of geen therapie. Kanker komt ook veel voor na harttransplantatie. Recente studies hebben laten zien dat een slechte hartfunctie (hartfalen), de kans op kanker vergroot. In **Hoofdstuk 4 en 5** onderzochten we de invloed van de duur van hartfalen en de invloed van de nierfunctie voor harttransplantatie, op het risico op kanker na harttransplantatie. Wij vonden dat de duur van het hartfalen geen invloed had, maar patiënten met een nierfunctie onder de 30% hadden een significant verhoogde kans op kanker. Ook suikerziekte komt regelmatig voor na harttransplantatie, maar lange termijn studies misten. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we met een glucosetolerantietest (een test waarbij het suikergehalte in het bloed op 2 tijdstippen wordt opgemeten na het drinken van een suikeroplossing), hoe vaak dit voorkwam. Na 8,5 jaar, had 67% van de harttransplantatie patiënten een afwijkende test. Voorstadium van suikerziekte en suikerziekte werd gezien in respectievelijk 55% en 12 % van de patiënten, en is dus zeker is wat in de gaten gehouden moet worden. In **Hoofdstuk 7** kijken we naar de relatie tussen een bepaald type virusinfectie (door het zogeheten cytomegalovirus of afgekort CMV) en aantasting van de kransslagvaten van het donorhart. Oudere studies lieten zien dat een infectie met CMV de kans op aantasting van die vaten vergrootte, echter dit was voor de introductie van middelen die deze infectie voorkomen (profylaxe). Wij vonden dat door het gebruik van profylaxe, deze aantasting voorkomen kan worden. Alleen bij patiënten met een infectie ondanks profylaxe, was de kans op aantasting verhoogd. In **Hoofdstuk 8** kijken we naar de



uitkomsten van het kinderharttransplantatie programma van het Sophia Kinderziekenhuis (het enige kinderziekenhuis waar harttransplantaties plaatsvinden in Nederland). We vonden dat ondanks een hoge wachtlijststerfte (22%), de uitkomsten na de harttransplantatie uitstekend waren met een overleving van 97%, 95% en 88% na 1, 5 en 10 jaar na harttransplantatie respectievelijk. Dit is vergelijkbaar met internationale data.

Aantasting van de kransslagvaten van het donorhart staat beter bekend onder de term cardiac allograft vasculopathy, afgekort CAV. In tegenstelling tot de algemene bevolking, is de aantasting van de kransslagvaten niet op lokale plekken, maar over de gehele lengte van het kransslagvat. Dit kan uiteindelijk leiden tot hartinfarcten, een verminderde functie van het hart en in het ergste geval, overlijden. Tien jaar na een harttransplantatie heeft 46,8% van de patiënten een vorm van CAV. Echter, omdat de zenuwen naar het hart zijn doorgesneden tijdens de transplantatie, voelen de patiënten geen typische pijn op de borst bij een hartinfarct waardoor de kransslagvaten regelmatig moeten worden gecontroleerd. In **Hoofdstuk 9** kijken we of dit kan met CT scans in plaats van hartkatheterisaties zoals aangeraden door de richtlijnen. Dit blijkt uitstekend te gaan, waarbij ook de ernst van de afwijkingen gemeten kunnen worden met speciale metingen. Dit is onderzocht in **Hoofdstuk 10**. In **Hoofdstuk 11** kijken we of de hoeveelheid vet rond het hart is gerelateerd aan de hoeveelheid aantasting van de kransslagvaten. Dit blijkt het geval en zal verder onderzocht moeten worden of dit ook de aantasting op lange termijn kan voorspellen. Naast het hart zijn er nog meer dingen zichtbaar op een CT scan zoals bot en de lever. In **Hoofdstuk 12 en 13** onderzoeken we hoe vaak botontkalking en leververvetting voorkomt na harttransplantatie. In totaal had 43% van de patiënten een afwijkende botdichtheid, waarvan 31% een voorstadium van botontkalking en 13% botontkalking. Verder ontwikkelde 3,2% van de patiënten leververvetting. Dit laat zien dat dit goed in de gaten gehouden moet worden en dat er meer onderzoek gedaan moet worden om dit te voorkomen. Uiteindelijk kan één CT scan dus gebruikt worden voor het monitoren en diagnostisering van meerdere problemen die patiënten kunnen ontwikkelen na harttransplantatie en daarmee de zorg voor deze patiënten kan worden verbeterd.