

Machineperfusie in de strijd tegen het tekort aan donororganen

Stilstaande donorharten geschikt maken voor harttransplantatie

Door het nijpende tekort aan donorharten bestaat er behoefte aan nieuwe methodes en technieken waardoor het aantal beschikbare donorharten toeneemt. In het UMC Groningen vindt onderzoek plaats naar zo'n nieuwe techniek, machineperfusie. In dit artikel belichten de auteurs de huidige stand van zaken rondom harttransplantaties en machineperfusie.

Vincent van Suylen, promovendus Cardiothoracale Chirurgie, en Michiel Erasmus, Cardiothoracale Chirurg, UMC Groningen

E-mail: v.van.suylen@umcg.nl

In Nederland zijn er drie centra die harttransplantaties uitvoeren: het UMC Utrecht, het Erasmus MC Rotterdam en het UMC Groningen. Jaarlijks worden er in deze drie centra samen ongeveer 40 harttransplantaties uitgevoerd; het aantal patiënten dat wacht op een donorhart is echter veel groter.¹ Daarom is er behoefte aan nieuwe methodes die het aantal geschikte donorharten kunnen vergroten. Zo zijn er in het UMC Groningen – in samenwerking met het Groningse bedrijf Organ Assist – twee perfusiemachines ontwikkeld. Hiermee kunnen de kransslagaderen van het hart worden doorspoeld met een zuurstofrijke bewaarvloeistof en kunnen harten buiten het lichaam getest worden. Met het gebruik van deze perfusiemachines streven we ernaar om een deel van de harten dat nu wordt afgewezen voor transplantatie, in de toekomst toch beschikbaar te kunnen maken voor harttransplantatie.

Hartdonatie

De casuïstiek (*casus 1 en casus 2*) beschrijft de twee typen postmortale donoren, de DBD- en DCD-donor. Voor harttransplantaties worden in Nederland uitsluitend donorharten van DBD-donoren gebruikt. Bij de DBD-donatieprocedure wordt het hart stilgelegd door koude bewaarvloeistof in de kransslagaderen te laten lopen. Dit wordt bewerkstelligd door het hoge kaliumgehalte en de lage temperatuur (4-8°C) van de vloeistof. Het hart koelt af naar ongeveer 20°C. Bij een DBD-donor wordt de functie van het hart voorafgaand aan de donatieprocedure onderzocht. Alleen bij

Casus 1

Donatie na vaststellen hersendood

Donation after Brain Death, DBD-donor

Een vrouw van 57 jaar is met een grote bloeding onder haar hersenvlies opgenomen op een Intensive Care (IC). Ze is niet meer bij bewustzijn en moet worden beademd. Enkele dagen daarvoor is ze van de trap gevallen. Nadat de neurochirurg de bloeding verwijderd had, trad er geen verbetering op. Daarmee was er sprake van een zeer zorgelijke situatie zonder verdere behandelopties. Het slechte nieuws wordt met de familie besproken en ook orgaandonatie komt ter sprake. Mevrouw staat geregistreerd in het donorregister. Tijdens en na deze gesprekken gaan de beademing en behandeling bij mevrouw door. De neuroloog wordt gevraagd om te beoordelen of ze hersendood is geraakt. De onderzoeken die deze hersendood vaststellen zijn onderdeel van het Nederlandse hersendoodprotocol. De neuroloog stelt via deze onderzoeken vast dat mevrouw hersendood is. Bij iemand die hersendood is, blijft het hart kloppen omdat het hart, anders dan de ademhaling, niet afhankelijk is van

aansturing vanuit de hersenen. Iemand die hersendood is, is overleden. Voor een goed verloop komt een transplantatiecoördinator (TC) naar de IC om met de familie te praten. De TC zet verschillende onderzoeken in om te beoordelen welke organen van mevrouw geschikt zijn voor transplantatie. Dit meldt de TC aan Eurotransplant, de Europese organisatie die de organen toekent aan een patiënt op de transplantatiewachlijst. Dit alles neemt meerdere uren in beslag. Nadat familie afscheid heeft genomen van mevrouw, wordt ze naar het operatiecomplex gebracht. Hier worden de organen uitgenomen door een donatieteam. Aan de hand van de eerdere onderzoeken van de TC en de bevindingen tijdens orgaanuitname op het operatiecomplex wordt geconcludeerd dat het hart goed functioneert en dus geschikt is voor transplantatie. Het hart wordt met een vloeistof stilgelegd en vier uur later getransplanteerd in de ontvanger.

een goede functie wordt het gebruikt omdat het dan, ook na stilleggen en koud bewaren, nog goed zal functioneren in de ontvanger.

Nadat het hart is uitgenomen, wordt het hart ondergedompeld in een steriele koude vloeistof. Daarna wordt het hart in een koelbox op ijs bewaard en met een ambulance vervoerd van

het donorziekenhuis naar het transplantatiecentrum. Door het verlagen van de temperatuur neemt het energieverbruik van het hart af en is het langer houdbaar. Deze methode – ‘cold storage’ – biedt de mogelijkheid om het hart tot 4-6 uur nadien te kunnen transplanteren. Ondanks dat het hart niet klopt, gaat het energieverbruik

van het hart op een laag niveau door. Dit gebeurt zonder dat er toevoer is van zuurstof; deze toestand wordt 'koude ischemie' genoemd.

DCD-procedure

De DCD-donatieprocedure verloopt op verschillende punten anders dan de DBD-procedure. De DCD-donor overlijdt als gevolg van zuurstoftekort van het hart waardoor de bloedsomloop stil gaat staan. Het hart testen voorafgaand aan dit stilstaan is niet toegestaan, omdat iemand dan nog

patiënt is en dit testen niet in belang is van de behandeling van de patiënt. De reden dat deze harten niet worden gebruikt, is dan ook dat er momenteel geen mogelijkheid is om te testen of het hart nog goed functioneert na het stoppen van de bloedsomloop ten gevolge van het zuurstoftekort.

Het zuurstoftekort veroorzaakt schade aan het hart, dit wordt ischemische schade genoemd. Deze schade is omkeerbaar. De schade is te vergelijken met een myocardinfarct, waarbij er door het dichtzitten van

één kransslagader een deel van de hartspier geen zuurstof krijgt en er daar dus ischemie ontstaat. Het hart van een DCD-donor bevindt zich in een vergelijkbare situatie, echter is er overal ischemie en niet alleen in het gebied van één kransslagader. De daadwerkelijke hoeveelheid schade die het hart oploopt tijdens het overlijdensproces, is vooraf onduidelijk. Dit komt doordat de agonale fase – de periode tussen het staken van de behandeling en het stoppen van de bloedsomloop – zeer onvoorspelbaar

Casus 2

Donatie na circulatiestilstand na stoppen van de behandeling

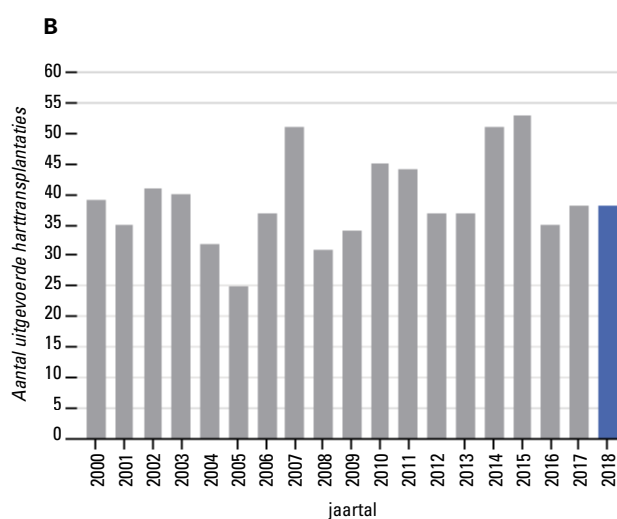
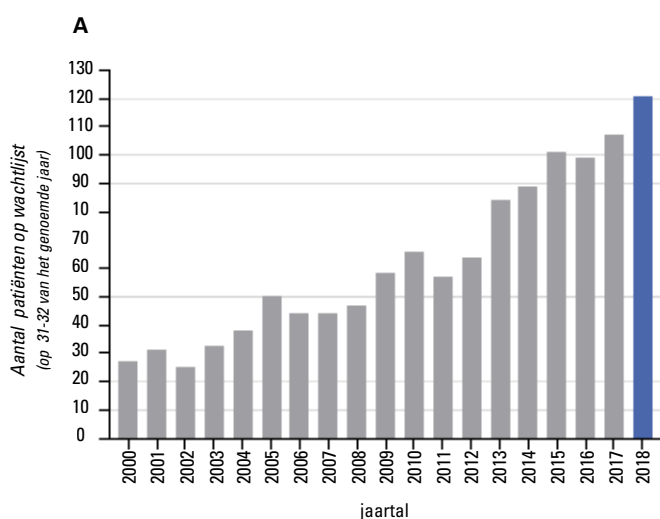
Donation after Circulatory death, DCD-donor

Ook de 49-jarige heer J. is opgenomen op de IC. Deze patiënt was niet meer aanspreekbaar, nadat hij op een dag iets voelde knappen in zijn hoofd. Hij moest gelijk worden beademd. In het ziekenhuis wordt een CT-scan van de hersenen gemaakt, waarop een bloeding in de hersenen wordt gezien. In de dagen daarna gaat patiënt klinisch achteruit. Na een week wordt er in een familiegesprek besproken dat de hersenen niet zullen herstellen en dat verder behandelen medisch gezien niet zinvol is. Deze keuze staat los van het vaststellen van hersendood. Bij de heer J. wordt geen hersendood vastgesteld.

Tijdens dit gesprek met familie komt ook orgaandonatie aan de orde; in de situatie van de heer J. is orgaandonatie mogelijk als hij is overleden na het stoppen van de behandeling. Na het staken van de behandeling zal het hart na enige tijd stil gaan staan wegens zuurstofgebrek. Bij een dergelijke DCD-donatie kunnen de longen, nieren, alvleesklier en lever gedoneerd worden. Zijn familie geeft toestemming voor donatie.

In overleg met de familie wordt het moment bepaald waarop de behandeling wordt gestopt. Op dit afgesproken tijdstip wordt de beademing gestaakt en

alle vaat- en hartstimulerende medicatie wordt gestopt; uitsluitend pijnstilling en sedatie worden gecontinueerd. De heer J. overlijdt binnen 25 minuten na het staken van de behandeling. Eerst is hij gestopt met ademen en daarna is zijn hart stil gaan staan. Volgens het donatieprotocol moet er vijf minuten worden gewacht om zeker te zijn dat zijn bloedsomloop definitief gestopt is. Vijf minuten later wordt hij als patiënt officieel overleden verklaard. Hij wordt vervolgens snel naar het operatiecomplex gebracht om de organen in goede staat uit te kunnen nemen.



Figuur 1. A) Het jaarlijks aantal patiënten in Nederland dat op de wachtlijst staat voor het ontvangen van een donorhart. Het aantal is vastgesteld op 31 december van het aangegeven jaar. B) Het aantal harttransplantaties uitgevoerd in Nederland per jaar. Cijfers afkomstig uit de jaarverslagen van de Nederlandse Transplantatie Stichting: https://www.transplantatiestichting.nl/publicatie_page/nts-jaarverslagen



Figuur 2. De perfusiemachine om harten te bewaren op kamertemperatuur. Links de pompunit met kunstlong. Rechts het opgevouwen steriele veld met zicht op de deksel van het reservoir waar het hart in ligt tijdens de perfusie.

verloopt. Dit kan minuten tot uren in beslag nemen. Na de agonale fase vindt er een vijf minuten 'no-touch' plaats, zoals omschreven in de casus, waarmee met zekerheid gezegd kan worden dat iemand overleden is. Pas daarna wordt de donor naar de operatiekamer gebracht. Tijdens deze gehele periode gaat het schadeprocess gewoon door; dit wordt 'warme ischemie' genoemd. Het hiervoor genoemde zorgt er dan ook voor dat op een DCD-procedure veel meer tijdsdruk ligt, omdat gebleken is dat die warme ischemie maximaal 30 minuten mag duren. Bij een DBD-procedure is het moment dat het hart wordt stilgelegd met het donatieteam gezamenlijk bepaald en daarmee is de procedure veel beter voorspelbaar en is er minder tijdsdruk.

Als bewaarmethode wordt het hart bij DBD-donatie nog met 'cold storage' bewaard. DCD-harten hebben al schade opgelopen door het overlijdensproces en deze aansluitende periode van koude ischemie door het hart met cold storage te bewaren is dan ook bij DCD-harten niet gewenst.

Nieuwe technieken op komst

Er is een toenemend tekort aan donorharten (*figuur 1*); aan het eind van 2018 stonden er 121 personen op de wachtlijst om een donorhart te ontvangen (*figuur 1A*) terwijl er maar 38 harttransplantaties werden uitgevoerd in het Erasmus MC Rotterdam, UMC Utrecht en UMC Groningen tezamen (*figuur 1B*). Om de patiënten de wachttijd te laten overleven, krijgen ze vaak eerst een

kunstmatig steunhart. Ondanks de mogelijkheid om patiënten een steunhart te geven, zijn er dringend nieuwe technieken nodig om het aanbod aan donorharten te vergroten. Een van deze technieken wordt momenteel in het UMC Groningen ontwikkeld, waarmee DCD-donorharten wel gebruikt kunnen worden voor transplantatie

Machineperfusie van harten

Het idee achter de nieuwe techniek is dat verdere ischemische schade kan worden voorkomen, eerdere schade kan herstellen en dat het hart buiten het lichaam getest kan worden. De werking van deze machines is in principe vrij eenvoudig en gebaseerd op de hart-longmachine die bij hartoperaties dagelijks wordt gebruikt om tijdelijk de functie van het hart en de longen over te nemen.

Voor DCD-donorharten worden in feite twee machines ontwikkeld (*figuur 2 en figuur 3*). Een eerste machine – die wordt gebruikt om het hart te bewaren – laat het hart herstellen van de schade die is opgelopen tussen het staken van de behandeling en het aansluiten van het hart op deze perfusiemachine. Het voornaamste kenmerk van deze machine is het kleine formaat, dat vergelijkbaar is met een koelbox (*figuur 2*). De tweede machine – die het hart weer opwarmt tot lichaamstemperatuur (37°C) zodat het hart weer gaat kloppen – biedt ook de mogelijkheid om de pompfunctie van het hart te kunnen meten. Deze laatste machine is groter van omvang

en heeft een houder waarin het hart vrij kan bewegen. Deze machine staat in het ziekenhuis waar de transplantatie plaatsvindt (*figuur 3*).

Beide machines werken volgens hetzelfde principe: vanuit een reservoir van de perfusiemachine wordt een vloeistof door een pomp richting de kunstlong gepompt. Daar wordt de vloeistof van zuurstof voorzien en in de kransslagaderen van het hart gepompt, waardoor de hartspier weer zuurstof en voeding krijgt.

Perfusie bij kamertemperatuur

In tegenstelling tot de cold storage, wordt de hartspier met de machineperfusie dus continu van zuurstof voorzien. Om dit veilig en met zo min mogelijk schade voor de hartspiercellen te kunnen doen, is er bij de ontwikkeling van de bewaarmachine gekozen voor een perfusietemperatuur van 20°C. Deze kamertemperatuur heeft drie voordelen:

- 1) De temperatuur van het hart is ongeveer 20°C als het wordt uitgenomen bij de donorprocedure. Dit betekent dat tijdens de bewaarperiode niet verder afgekoeld hoeft te worden. Verder koelen naar 0 – 4°C geeft schade aan de celwand, iets wat niet gebeurt bij 20°C.
- 2) Door niet lager te koelen dan 18°C, blijven veel celprocessen nog op een laag niveau functioneren. Door het toevoegen van zuurstof in de vloeistof kunnen de hartcellen doorgaan met voeding verbranden en worden er energiebouwstenen in

de cel aangemaakt voor herstel. Op deze temperatuur is er geen bloed nodig voor het zuurstoftransport.

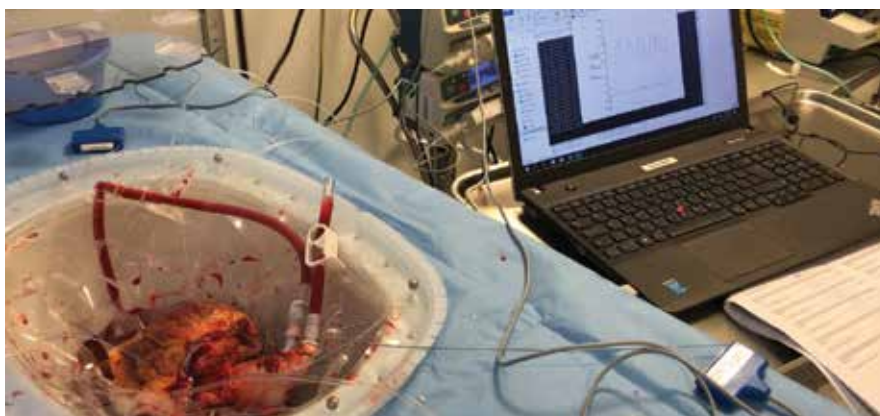
- 3) Het hart op 20°C bewaren is erg praktisch aangezien er geen extra machine tijdens het vervoer nodig is om het hart op 37°C te houden

Testen bij lichaamstemperatuur

Afhankelijk van zijn medische voorgeschiedenis reageert (en herstelt) ieder hart anders op het gaan stilstaan door zuurstofgebrek. Zoals eerder genoemd is er bij DCD-donatie de onzekerheid over hoeveel schade het hart tijdens het proces van overlijden precies oploopt. Daarom is het belangrijk dat er, voordat het hart wordt getransplanteerd, nog een evaluatie plaatsvindt van het gedoneerde hart. Nadat het hart van het donorziekenhuis naar het transplantatiecentrum wordt vervoerd – en in die periode dus continu is doorspoeld met zuurstofrijke vloeistof op kamertemperatuur – wordt de hartfunctie getest in het transplantatiecentrum. Het hart wordt aangesloten op de tweede perfusiemachine en opgewarmd naar lichaamstemperatuur (figuur 3). Ondanks dat het hart niet meer in een lichaam zit en er geen aansturing meer is vanuit de hersenen (vergelijkbaar met de hersendoodsituatie), zijn hartcellen toch in staat om zelfstandig samen te trekken en de pompfunctie van het hart uit te voeren. Gedurende het opwarmen worden er steeds meer hartcellen actief, wat ervoor zal zorgen dat het hart in zijn geheel weer gaat kloppen. Op 20°C was er geen bloed nodig voor het zuurstoftransport, maar bij het opwarmen en het actiever worden van het hart is het toevoegen van bloed essentieel. Om te meten hoe krachtig het hart klopt, wordt een ballon in het hart geplaatst. Het hart knijpt deze ballon samen, waardoor er een inschatting kan worden gemaakt of dit hart in staat zal zijn om de bloedsomloop van de ontvanger van het donorhart in stand te houden.

Pre-klinische studie

In december 2018 zijn we in Nederland begonnen met het testen van de perfusiemachines. Dit gebeurt met harten die zijn afgewezen voor transplantatie. Het doel is om vast te stellen of de hiervoor besproken perfusiestrategie



Figuur 3. De perfusiemachine op lichaamstemperatuur. Door software wordt de pompkracht van het hart gevisualiseerd en geëvalueerd.

in de toekomst het aantal beschikbare donorharten kan vergroten.

Voorwaarde voor het gebruik van een voor transplantatie afgewezen donorhart is dat nabestaanden expliciet toestemming geven voor dit onderzoek. Een andere voorwaarde is dat de donorlongen van die donor wel geaccepteerd zijn om te transplanteren in het Erasmus MC Rotterdam, in het UMC Utrecht of in het UMC Groningen. Er is dan een team aanwezig uit dat ziekenhuis dat, naast de longen, ook het hart uit kan nemen. Het hart wordt dan in het donorziekenhuis aangesloten op onze bewaarmachine. Vervolgens wordt het hart op die machine op 20°C naar het UMCG vervoerd. In de *Organ Perfusion and Resuscitation Room*, een speciaal ontwikkelde ruimte waar nu ook al long-, lever- en nierperfusies plaatsvinden, wordt het hart op de testmachine geëvalueerd.

De (nabije) toekomst

De hierboven beschreven techniek is momenteel nog in ontwikkeling. Er wordt geprobeerd om deze techniek zo snel mogelijk in de kliniek toe te passen, maar dit zal nog enige tijd op zich laten wachten. Er is al wel een machine die in ziekenhuizen in het buitenland wordt gebruikt. Hiermee is in verschillende landen al ervaring opgedaan met veelbelovende resultaten.^{2,3} Dit is een perfusiemachine waarbij het hart kloppend op lichaamstemperatuur wordt bewaard en vervoerd. Het lijkt erop dat deze machine in de klinische praktijk in Nederland zal worden ingevoerd. Het tekort aan donorharten blijft namelijk schrijnend en daarmee is het wachten op de

preservatiemachine die in Groningen momenteel ontwikkeld wordt niet gewenst. Een andere techniek die het aantal donorharten omhoog brengt, ter overbrugging tot onze machine beschikbaar is, is meer dan welkom.

Conclusie

Door het tekort aan donorharten is er dringend een verandering nodig op het gebied van harttransplantatie. Het gat tussen de vraag en het aanbod van donorharten kan worden verkleind door harten van DCD-donoren te gaan accepteren voor transplantatie. Hiervoor zal de bewaartechniek verbeterd moeten worden en zullen de harten goed geëvalueerd moeten worden. Een mogelijkheid hiervoor is het vervangen van de 'ouderwetse' cold storage methode door machineperfusie. Deze techniek wordt momenteel uitgebreid onderzocht in het UMC Groningen. Dit onderzoek draagt significant bij aan de ontwikkeling van klinisch bruikbare perfusiemachines. ♥

Literatuur

1. Nederlandse Transplantatie Stichting. Jaarverslagen 2014-2018. Beschikbaar via https://www.transplantatiestichting.nl/publicatie_page/nts-jaarverslagen. Geraadpleegd 08 januari 2020.
2. Chew HC, Iyer A, Connellan M, Scheuer S, Villanueva J, Gao L, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Heart Transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (12): 1447–59.
3. Page A, Messer S, Large SR. Heart transplantation from donation after circulatory determined death. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018; 7 (1): 75–81.