

**MIDDELLANGE TERMIJN RESULTATEN  
VAN KLINISCHE ORTHOTOPE  
HARTTRANSPLANTATIES**

**MEDIUM TERM RESULTS IN CLINICAL ORTHOTOPIC  
HEART TRANSPLANTATION**

Papier:  
Van Stolk en Reese bv  
Rotterdam

Druk:  
Drukkerij Van As bv  
Oud Beijerland

**MIDDELLANGE TERMIJN RESULTATEN  
VAN KLINISCHE ORTHOTOPE  
HARTTRANSPLANTATIES**

**MEDIUM TERM RESULTS IN CLINICAL ORTHOTOPIC  
HEART TRANSPLANTATION**

**PROEFSCHRIFT**

ter verkrijging van de graad van doctor  
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam  
op gezag van de Rector Magnificus  
Prof. Dr. C.J. Rijnvos  
en volgens besluit van het College van Dekanen.

De openbare verdediging zal plaatsvinden op  
woensdag 9 januari 1991 om 13.45 uur

door

**BAHERAMSJAH MOCHTAR**

geboren te Djakarta

## **PROMOTIECOMMISSIE**

**Promotor:** Prof. Dr. E. Bos

**Co-promotor:** Dr. W. Weimar

**Overige leden:** Prof. Dr. H.A. Huysmans

Prof. Dr. M.L. Simoons

Prof. Dr. J. Jeekel

"I would recommend that only those who have a solid intellectual grasp of the art and science of heart transplantation and conduct of such procedures including, most importantly, the postoperative care, should consider such a program. In the absence of intellectual mastery, high motivation and complete dedication, it would be unwise for any physician or surgeon to start a heart transplant program.

The environment in which such a program is set and grows should be capable of enriching as well as supporting it."

J.G. Copeland, 1984

Aan Wanda,  
Fendi, Yoeri en Kenneth.

Aan mijn ouders.

Ter nagedachtenis aan  
P. A. Fredriksz

Het verschijnen van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door steun van de Nederlandse Hartstichting.

## INHOUDSOPGAVE

---

<b>Hoofdstuk 1 Inleiding</b>	<b>9</b>
<b>Hoofdstuk 2 Acceptatieprocedure</b>	<b>15</b>
2.1 Indicatiestelling	15
2.2 Voorbereiding	17
<b>Hoofdstuk 3 Donorprocedure</b>	<b>21</b>
3.1 Organisatie	21
3.2 Donorselectie	22
3.3 Techniek donorhart excisie	24
3.4 Preservatie donorhart	25
<b>Hoofdstuk 4 Operatietechniek</b>	<b>27</b>
4.1 Anaesthesie en extracorporale circulatie	27
4.2 Chirurgische techniek orthotope harttransplantatie	28
<b>Hoofdstuk 5 Postoperatieve periode</b>	<b>35</b>
5.1 Immunosuppressie	35
5.2 Infectie preventie	37
5.3 Diagnostiek acute afstoting	38
5.4 Afstotingsbehandeling	39
5.5 Hartfunctie onderzoek	40
<b>Hoofdstuk 6 Resultaten</b>	<b>43</b>
6.1 Patiëntengegevens	43
6.2 Donorgegevens	44
6.3 Chirurgische complicaties	46
6.4 Overleving	48
6.5 Ziekenhuismortaliteit	48
6.6 Late mortaliteit	50
6.7 Hartfuncties	51
6.8 Acute afstoting	53
6.9 Chronische afstoting	58

6.10 Infectie	60
6.11 Nefrotoxiciteit & Hypertensie	65
6.12 Overige complicaties	70
6.13 Casus appendix	72
<b>Hoofdstuk 7 Discussie</b>	<b>85</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>105</b>
<b>Lijst van afkortingen</b>	<b>113</b>
<b>Summary</b>	<b>115</b>
<b>Literatuur</b>	<b>121</b>
<b>Nawoord</b>	<b>147</b>
<b>Curriculum vitae</b>	<b>149</b>







## HOOFDSTUK 1

## INLEIDING

---

Het algemene principe om terminaal functionerende organen te vervangen door donororganen werd in de vorige eeuw reeds toegepast. Huidtransplantaties werden in de 19e eeuw verricht door Reverdin (1869, 1871) en Thiersch (1886). De Franse fysioloog Bert (1864) ontdekte dat er een belangrijk verschil was tussen auto- en allotransplantaties van de huid: auto-transplantaties resulteerden in succes, maar allotransplantaties werden necrotisch. MacEwen verrichtte succesvolle allotransplantaties met bot (1887) en Zirm met cornea (1906).

De eerste klinische orgaantransplantatie bij de mens, waarbij gebruik werd gemaakt van een menselijke postmortale donornier, werd in 1933 verricht door de Russische chirurg Voronoy. Hiermee bleek weliswaar dat klinische niertransplantatie chirurgisch-technisch mogelijk was, maar het belangrijkste probleem, de afstoting van het vreemde donororgaan bleef onopgelost.

De ontsluiting van de intrinsieke eigenschappen van het afweersysteem door Gibson en Medawar (1943, 1946) en het gebruik van immunosuppressiva, zoals azathioprine (AZA) en steroïden, maakten het mogelijk om succesvolle niertransplantaties te verrichten bij niet verwante donoren (Starzl 1963).

Voorafgaand aan de eerste klinische harttransplantatie in 1967 door Barnard werden al vele dierexperimentele harttransplantaties verricht.

Hairston (1965) heeft hierover een uitvoerig historisch overzicht geschreven. De experimenten betroffen veelal heterotope transplantaties, waarbij het donorhart niet het hart van de ontvanger verving, maar op een andere plaats in het lichaam geïmplanteed werd. Bij orthotope transplantaties vervangt het donorhart het hart van de ontvanger en wordt in de normale positie in de thorax geïmplanteed.

In het begin van deze eeuw rapporteerden Carrel en Guthrie (1907) de eerste dierexperimentele ervaringen met een heterotope transplantatie van het hart in de hals bij een hond.

In 1933 onderzocht Mann de electrocardiografische patronen bij heterotopie harttransplantaties in de hals en in 1964 beschreef Abbott een techniek voor heterotopie implantatie van het donorhart in het abdomen. Demikhov (1946) introduceerde de orthotopie transplantatie van het hart. De experimenten van Demikhov werden toen verricht zonder ondersteunende technieken, zoals extracorporale circulatie en hypothermie.

De techniek, die uiteindelijk zou leiden tot de klinische toepassing van harttransplantaties, begon met de studies van Lower en Shumway (1960). De essentie van deze techniek, de orthotopie transplantatie, bestond uit het in situ laten van delen van het linker en rechter atrium van de acceptor, waarbij gebruik werd gemaakt van lange atriale anastomoses in plaats van aparte naden op de afzonderlijke venae pulmonales en de caeve inferiores en superiores. Reemtsma (1962) was de eerste chirurg, die bij honden een transplantaat overleving van 27 dagen wist te bereiken door gebruik te maken van foliumzuurantagonisten als immunosuppressivum. Met behulp van AZA werd de transplantaat overleving verlengd tot 32 dagen (Reemtsma 1964). De Stanford groep gebruikte een combinatie van steroïden, AZA en 6-mercaptopurine, waardoor een gemiddelde overleving van 17 dagen bereikt werd. Na een orthotopie harttransplantatie en zonder het gebruik van immunosuppressie, stierven de honden binnen 7 dagen (Lower 1965).

Ook in Rotterdam werden experimentele harttransplantaties verricht.

Jongsma (1978) vergeleek bij honden het orthotopie met het heterotopie transplantatie model. Bos (1979) maakte een studie van orthotopie harttransplantatie modellen, waarbij gewezen werd op het belang van weefseltypering. Penn (1979) beschreef het patroon van de chronische afstoting na orthotopie transplantatie bij honden.

Cyclosporine A (CsA) werd experimenteel gebruikt door Kostakis (1977) bij heterotopie harttransplantaties bij ratten en door Calne (1978) bij orthotopie harttransplantaties bij varkens. De mediane overleving van de CsA groep was aanzienlijk langer dan in de met AZA en prednison behandelde contrôle groep.

De ervaringen van de klinische niertransplantaties met AZA en prednison en de ontwikkeling in het laboratorium van een techniek van orthotopie harttransplantatie hebben de aanzet gegeven tot de eerste harttransplantatie bij de mens.

Na de eerste klinische orthotope harttransplantatie van Barnard in 1967 werd in vele centra een begin gemaakt met een transplantatie programma. Vanwege de hoge vroege mortaliteit door infectie en afstoting werd het merendeel van deze programma's echter onderbroken. Een 1-jaars patiënt overleving van 22 % was in 1968 net haalbaar (Pennock 1982).

Slechts vier centra, de Stanford University en het Medical College van Virginia in de USA, L'Hôpital la Pitié in Parijs en het Groote Schuur Hospitaal in Kaapstad bleven harttransplantaties verrichten, zij het bij een beperkt aantal patiënten.

De tien jaren na de eerste harttransplantatie werden gekenmerkt door verbetering van de resultaten mede door een strikte selectie van patiënten en intensieve postoperatieve zorg. Door een meer behoedzame toediening van immunosuppressiva en door een betere preventie, diagnostiek en behandeling van infecties verminderde het aantal ernstige complicaties. Ook werd vooruitgang geboekt in de diagnostiek van afstotingen. Een voltageverlies van 20 % of meer in het QRS-complex van het ECG was lange tijd de enige aanwijzing voor een acute afstoting (Stinson 1969). De introductie van de techniek van de percutane transveneuze endomyocardiopsie (EMB) door Caves (1973) heeft er toe bijgedragen, dat een acute afstoting in een vroeger stadium kon worden vastgesteld, waardoor de behandeling met immunosuppressiva sneller kon worden ingesteld. De invoering van konijnen antihumaan thymocyten globuline (rabbit ATG = R-ATG) als immunosuppressivum (Bieber 1976), monitoring van T-lymfocyten in het perifere bloed voor de vroege diagnose van afstoting (Bieber 1977) en de klinische toepassing van retransplantaties (Copeland 1977, Watson 1980) hebben er eveneens toe bijgedragen dat een betere patiënt overleving bereikt werd.

Ook de ontwikkeling van een succesvolle methode van myocardprotectie bleek een andere belangrijke vooruitgang. Tegenwoordig wordt een goede protectie van het donorhart verkregen door het tot stilstand te brengen m.b.v. koude cardioplegievloeistof met een hoge concentratie kalium. Hierna volgt immersie in ijskoud (4°C) fysiologisch zout. Het donorhart is dan beschermd tegen ischemische schade gedurende maximaal 4 uur (Roe 1977, Swanson 1979). Deze methode maakt transport van het donorhart van het ene ziekenhuis naar het andere mogelijk. In de praktijk kunnen hierdoor afstanden van 1000 km. overbrugd worden.

Het is noodzakelijk, dat er een goede communicatie tussen donor- en ontvangercentrum aanwezig is en dat het transport efficiënt georganiseerd wordt (Thomas 1978).

Het gunstige effect van pretransplantatie bloedtransfusie op de transplantaat overleving is in de niertransplantatie-literatuur vele malen bevestigd (Opelz 1973, Opelz & Terasaki 1978). Consequente pretransplantatie bloedtransfusies is een geaccepteerde en succesvolle methode geworden om de overleving van een niertransplantaat te verlengen. Er zijn recent rapporten verschenen over de gunstige effecten van pretransplantatie bloedtransfusies op de overleving van ontvangers van een harttransplantaat (Katz 1987, Kerman 1988). Echter de publicatie van Yacoub (1987) kon dit niet bevestigen.

Door de hierboven vermelde veranderingen werden in de kliniek van de harttransplantatie met een immunosuppressie schema, bestaande uit R-ATG, prednison en AZA een transplantaat en patiënt overleving bereikt van 50 tot 70 procent na 1 jaar en van 30 tot 50 procent na 5 jaar (Dong 1977).

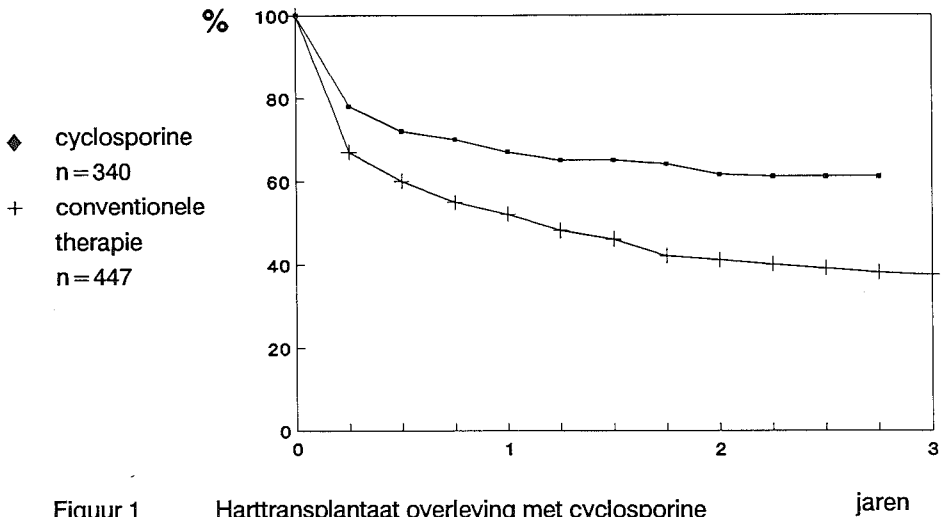
De introductie van Cyclosporine A (CsA) in 1980 (Pennock 1982) heeft sindsdien een verdere verbetering van de resultaten te zien gegeven.

CsA is een cyclisch peptide, dat uit 11 aminozuren bestaat. Deze metabooliet van de fungus species *Tolypocladium Inflatum* Gams remt de productie van lymfokinen door geactiveerde T-cellen en voorkomt daardoor de ontwikkeling van allogene reacties (Borel 1982).

De klinische toepassing van CsA na harttransplantatie resulteerde in een lagere incidentie van afstotingen, een verminderd aantal afstotingsbehandelingen, en ook een lagere incidentie van infecties. De patiënt en transplantaat overleving verbeterde zodanig, dat vele centra gestimuleerd werden tot het (weer) opzetten van een transplantatieprogramma.

De International Society for Heart Transplantation publiceerde in 1984 het cumulatieve resultaat van 21 centra.

De 1- en 2-jaars overleving van in totaal 787 getransplanteerde patienten werd grafisch weergegeven (Kaye 1985). (figuur 1)



Figuur 1 Harttransplantaat overleving met cyclosporine of met conventionele therapie. (gegevens Heart Transplant Registry, 1984)

Hierbij is een duidelijk verschil in overleving te zien tussen patiënten, die conventionele immunosuppressie ontvingen ( $n = 447$ ) en patiënten, die met CsA ( $n = 340$ ) werden behandeld.

Ook de individuele centra in de U.S.A en Europa publiceerden hun verbeterde resultaten door het gebruik van CsA als immunosuppressivum (Griffith 1983, Oyer 1983, Wallwork 1983). Een 1- en 2-jaars overleving van 80 procent werd haalbaar.

In 1984 werd in Rotterdam een harttransplantatieprogramma gestart. In dit programma werken het Academisch Ziekenhuis te Rotterdam, het Academisch Ziekenhuis te Leiden en het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein samen. Tot en met 1988 werden 89 harttransplantaties uitgevoerd. In tabel Ia is het aantal harttransplantaties per jaar weergegeven.

Het doel van dit proefschrift is de beschrijving van de verkregen resultaten bij deze 88 patiënten.

Het betreft de middellange termijn resultaten van klinische orthotopie harttransplantaties over een periode van 1 tot 5 jaar. Alle patiënten ontvingen preoperatief bloedtransfusies, terwijl tevens een uniform CsA/prednison immunosuppressieprotocol werd gehanteerd. De verkregen middellange termijn resultaten werden vergeleken met gegevens uit de literatuur.

**Tabel Ia. HARTTRANSPLANTATIEPROGRAMMA ROTTERDAM  
TRANSPLANTATIES PER JAAR**

---

1984	:	1
1985	:	8
1986	:	15
1987	:	33
1988	:	32
1989	:	34

---



**Het protocol.** Voor het begin van het transplantatieprogramma werd een protocol samengesteld waarin de voorbereiding, behandeling, nabehandeling en organisatie van het harttransplantatieprogramma zijn beschreven. Alle disciplines die betrokken zijn bij het transplantatieprogramma gebruiken dit boek als leidraad, waardoor een uniform beleid bij de behandeling van de patiënten nagestreefd wordt.

Het protocol is in de periode van 1987 - 1989 op enkele punten gewijzigd. Deze veranderingen zullen in de volgende hoofdstukken behandeld worden.

## 2.1 INDICATIESTELLING

**Indicatie voor orthotope harttransplantatie.** Voor de patienten met een onbehandelbaar hartfalen zijn in de loop der jaren algemeen geaccepteerde indicaties voor transplantatie ontwikkeld (Lower 1979, Copeland 1979, Hunt 1981, Cooper 1983, Thompson 1983).

### **Tabel I. INDICATIES EN VOORWAARDEN VOOR ORTHOTOPE HARTTRANSPLANTATIE.**

- Eindstadium van cardiomyopathie, ischemisch hartlijden, hartkleplijden of een congenitaal corvitium.
- Klasse IV NYHA\*.
- Geen mogelijkheid op klinische verbetering door chirurgische of medicamenteuze behandeling.
- Minder dan 10 % kans om 1 jaar te overleven.
- Leeftijd 50 jaar of jonger (vanaf 1987 leeftijd 55 jaar of jonger).
- Psychosociaal stabiel en coöperatieve instelling.

\* NYHA = New York Heart Association

De indicatiestelling in ons centrum is grotendeels gebaseerd op deze elders opgebouwde klinische ervaring (tabel I).

Tabel I en II geven een samenvatting van de indicaties en contra-indicaties voor een harttransplantatie.

Patiënten komen in aanmerking voor een harttransplantatie indien zij in een eindstadium van cardiomyopathie, ischemisch hartlijden, hartkleplijden of een congenitaal corvitium verkeren. Als een eindstadium is bereikt, kan in het algemeen verwacht worden, dat 90 % van deze patiënten binnen 1 jaar zal overlijden (Wilson 1983, Massie 1981, O'Connell 1982, Pantley 1984). Bijna altijd zullen zij volgens de New York Heart Association (NYHA) te classificeren zijn in klasse IV.

Om voor transplantatie in aanmerking te komen dienen mogelijkheden tot een belangrijke verbetering van de klinische toestand met medicamenteuze of chirurgische behandeling niet te verwachten te zijn.

**Contra-indicaties voor orthotope harttransplantatie.** Als leeftijds criterium hebben wij aanvankelijk een bovengrens van 50 jaar gehanteerd. Deze grens was gebaseerd op de vroege ervaringen van de Universiteit van Stanford (Dong 1977). Vanaf 1987 is de leeftijdsgrens verhoogd naar 55 jaar.

**Tabel II.      CONTRAINDICATIES VOOR ORTHOTOPE  
HARTTRANSPLANTATIE**

---

Pulmonale vaatweerstand  $> 480 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ , niet reagerend op vaatverwijders.

Aanwezigheid van een andere ernstige ziekte, die het herstel of de overleving zouden kunnen beperken, zoals:

- insuline afhankelijke diabetes mellitus.
- irreversibele lever- en nierfunctiestoornissen.
- maligniteit.
- ernstige perifeer of cerebro-vasculair vaatlijden.

Actieve infectie, actieve ulcera ventriculi/duodeni, recent pulmonaal infarct.

Drugverslaving, alcoholische cardiomyopathie, psychose of mentale ziekte.

Afwezigheid van adequate psychosociale steun.

---

Een pulmonale hypertensie, met een pulmonale vaatweerstand  $> 480 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  of 6 Wood eenheden, berekend met 100 % zuurstof en zonodig na toediening van vaatverwijders, wordt tegenwoordig als de belangrijkste hemodynamische contraïndicatie voor een orthotopie harttransplantatie beschouwd. Dit gegeven kwam voort uit het feit dat patiënten met een verhoogde pulmonale vaatweerstand na een orthotopie harttransplantatie overleden ten gevolge van een falen van het rechter hart (Stinson 1972, Dong 1977).

De pulmonale vaatweerstand = gemiddelde pulmonaaldruk (mmHg) — gemiddelde pulmonaalwiggedruk (mmHg) x 80 / cardiac output (l/min.). De aanwezigheid van een maligniteit of een systeemziekte, die het herstel of de overleving na operatie zou compromitteren, wordt eveneens beschouwd als contra-indicatie voor een harttransplantatie. Ook een belangrijk perifeer of cerebrovasculair lijden en irreversibele ernstige lever- en nierfunctiestoornissen (creatinine klaring  $< 30 \text{ ml/min.}$ ) worden gerekend tot de contra-indicaties. Dit geldt tevens voor actieve infecties, potentiële infectieuze haarden, insuline afhankelijke diabetes mellitus, actieve ulcera ventriculi/duodeni en een recent pulmonaalinfarct.

Belangrijke neurologische afwijkingen, obesitas, een psychiatrische voorgeschiedenis, alcoholisme en drugmisbruik kunnen eveneens een probleem vormen. Verwacht mag worden dat deze laatste groepen patiënten na de operatie niet in alle gevallen psychosociaal stabiel en coöperatief ingesteld zullen zijn ten aanzien van een intensieve medische nabehandeling.

## 2.2 VOORBEREIDING

**Vooronderzoek.** Indien bij de eerste beoordeling op basis van brieven een indicatie voor transplantatie aanwezig lijkt en er geen doorslaggevende bezwaren tegen transplantatie zijn gevonden wordt de patiënt opgeroepen voor een poliklinisch of klinisch onderzoek.

In dit vooronderzoek wordt, naast de routine bepalingen, die voor elke open hartoperatie noodzakelijk zijn, specifiek aanvullend onderzoek verricht. Dit omvat echocardiografie, radionuclide angiografie, hartcatheterisatie met coronairangiografie en een inspanningsonderzoek. Bij de hartcatheterisatie worden eveneens de drukken in het rechter systeem gemeten. Tevens wordt

een echografie van buikorganen en nieren, een gebitsfoto en een longscintigram gemaakt om eventueel aanwezige infectieuze foci te detecteren. De microbiologische screening omvat bacterieel, parasitair en virologisch onderzoek. Hierbij worden een neus- en keeluitstrijk, urine, sputum en faeces gekweekt. Tevens wordt het bloed onderzocht op Hepatitis B virus (HBV) en op antilichamen tegen Varicella Zoster-virus (VZV), Herpes simplex-virus (HSV), Epstein-Barr-virus (EBV), Cytomegalievirus (CMV), Humaan Immunodeficiëntievirus (HIV) en Toxoplasma. Tabel III geeft een samenvatting van het onderzoek.

**Tabel III SPECIEEL VOORONDERZOEK ORTHOTOPE  
HARTTRANSPLANTATIE**

---

Echocardiogram (2 dimensionaal).
Radionuclide angiografie.
Hartcatheterisatie met coronairangiografie.
Inspanningsonderzoek.
Echografie van buikorganen en nieren.
Longscintigrafie.
Gebitsfoto.
Virologie: CMV, HIV, HBV, VZV, EBV, HSV*.
Bacteriologie/parasitologie: urine-, faeces-, neus/keelkweek
faeces: wormeieren, cysten, strongyloïdes
serologie: toxoplasma

---

* CMV	=	Cytomegalievirus
HIV	=	Humaan Immunodeficiëntie virus
HBV	=	Hepatitis B virus
VZV	=	Varicella Zoster virus
EBV	=	Epstein-Barr virus
HSV	=	Herpes Simplex virus

**Protocollaire bloedtransfusies.** Naar aanleiding van de publicaties van Dossetor (1967), Opelz (1973, 1978), Persijn (1977), Morris (1978), Kerman (1983), Smith (1981) en Glass (1985) waarbij niertransplantatie ontvangers, die pretransplantatie bloedtransfusies hadden ondergaan, een significant langere transplantaat overleving vertoonden, hebben wij ons geconformeerd

aan het bloedtransfusieprotocol van de Nederlandse niertransplantatie klinieken.

Een onderdeel van het protocol is de screening op cytotoxische antilichamen bij de potentiële ontvanger.

Sera van potentiële ontvangers worden getest tegen een standaard panel lymfocyten om het percentage panel reactieve antilichamen (PRA) te bepalen. Bij negatieve screening werd aanvankelijk overgegaan tot het geven van 3 protocollaire bloedtransfusies. Patiënten, die reeds bloedtransfusies gehad hebben, ondergaan dit protocollair bloedtransfusie beleid niet. Vanaf 1987 wordt bij negatieve screening overgegaan op slechts één protocollaire transfusie in plaats van drie.

Indien de patient CMV seronegatief is, wordt ernaar gestreefd CMV seronegatief bloed te geven.

Twee weken na een transfusie vindt screening plaats op antilichamen tegen lymfocyten. Bij een PRA > 10 % wordt geen volgende transfusie meer gegeven. Immers, indien het serum van de ontvanger veel lymfocytotoxische anti-lichamen tegen T-cellen bevat, kan het moeilijk zijn een donor voor deze ontvanger te vinden, omdat de kans op een positieve kruisproef tussen donorlymfocyten en acceptorserum dan groot zal zijn. Bij aanwezigheid van een laag percentage PRA blijft de mogelijkheid van een positieve kruisproef echter nog wel aanwezig (Bolman 1985), maar deze kans zal navenant laag zijn.

Tijdens of na de ziekenhuisopname wordt de potentiële ontvanger besproken in een vergadering (werkgroep), waarbij cardiologen, internisten en thoraxchirurgen en andere medewerkers uit de drie samenwerkende ziekenhuizen aanwezig zijn. In die bespreking wordt de indicatie voor harttransplantatie gesteld. Dit is het geval, wanner men van mening is dat geen andere behandelingsmogelijkheden voor de ontvanger meer voor handen zijn.

Indien de patiënt voor transplantatie is geaccepteerd blijft hij/zij mede onder poliklinische/klinische contrôle van het harttransplantatieteam.



### 3.1 ORGANISATIE

In 1967 werd er ten behoeve van de niertransplantatie een internationale organisatie voor de uitwisseling van organen opgericht (Eurotransplant, Leiden).

De uitwisseling van de nieren geschiedt op basis van HLA-matching. In deze organisatie werken klinieken en laboratoria uit de Benelux, West-Duitsland en Oostenrijk samen. In haar computerbestand heeft deze organisatie alle relevante gegevens opgeslagen van patiënten, die wachten op een niertransplantatie.

Eurotransplant is ook behulpzaam bij de harttransplantaties. De uitwisseling van donorharten geschiedt op basis van urgentie, waarbij de ernst van de klinische conditie van de ontvanger bepalend is. Op de wachtlijst van Eurotransplant worden de ontvangers ingedeeld naar urgentieklassen. Hoog urgente ontvangers (code 0) zijn patiënten, die wachten op een retransplantatie. Urgente ontvangers (code 1) zijn patiënten, die intraveneuze inotropica en/of mechanisch circulatoire ondersteuning nodig hebben.

Onder code 2 (niet urgent) vallen de patiënten, die op een transplantatie wachten en niet intensief verzorgd worden.

Voor een effectieve orgaanwerving zijn in Nederland 7 transplantatie-coördinatoren werkzaam. Artsen en specialisten in ziekenhuizen kunnen hun potentiële orgaandonoren aanmelden bij de transplantatie-coördinator van één van de 7 regionale transplantatiecentra.

De gegevens van elke potentiële hartdonor worden beoordeeld door een lid van het transplantatieteam. Deze gegevens betreffen de doodsoorzaak, intraveneuze inotrope medicatie en de status van alle vitale functies en met name die van het hart.

De transplantatie-coördinator regelt het transport van het hartchirurgische team naar het donorziekenhuis en hiermee samenhangend het tijdstip, waarop de cardiëctomie van het donorhart verricht kan worden. Het cardiëc-

tomieteam bestaat uit een cardiochirurg, assistent en transplantatie-coördinator. Het team neemt zowel het noodzakelijk instrumentarium mee om de cardiëctomie te verrichten, als het materiaal voor de preservatie en het transport van het donorhart.

Nadat het cardiëctomieteam het transplantatiecentrum Rotterdam verlaten heeft, wordt de potentiële ontvanger naar de operatiekamer gebracht. Regelmatige communicatie tussen het cardiëctomieteam en de transplantatiechirurg is noodzakelijk om de transplantatiechirurg op de hoogte te houden van het tijdstip, wanneer de cardiëctomie begint en van de verwachte duur van de terugreis. De chirurg, die de transplantatie uitvoert kan dan het tijdstip berekenen voor het moment van de mediane sternotomie en voor het aansluiten van de ontvanger aan de hart-longmachine. De cardiëctomie bij de ontvanger begint pas dan wanneer het donorhart in de operatiekamer gearriveerd is.

### 3.2 DONORSELECTIE

Elke potentiële orgaandonor dient te voldoen aan bepaalde criteria alvorens acceptatie tot hartdonatie volgt. Het vaststellen van de "hersendood" vindt plaats conform het rapport van de adviescommissie "Hersendoodcriteria" van de Gezondheidsraad 1983.

De leeftijd van de donor dient onder de 35 jaar te liggen, vanwege de prevalentie van verborgen coronaire hartziekten bij oudere donoren. Uit de gegevens van Stanford (Bieber 1981) blijkt dat patiënten, die een hart ontvangen van een donor jonger dan 35 jaar, een lagere incidentie van transplantaat atherosclerose vertoonden dan patiënten, bij wie het hart van een donor boven de leeftijd van 35 jaar werd geïmplanteerd. Met behulp van coronairarteriografie is het mogelijk de aanwezigheid van ernstige coronairsclerose uit te sluiten bij donoren ouder dan 35 jaar. De donor moet een blanco cardiale voorgeschiedenis hebben, het ECG dient geen afwijkingen te vertonen en er mag bij echocardiografisch onderzoek geen pathologie aantoonbaar zijn.

ABO bloedgroep compatibiliteit met de acceptor is een belangrijke factor. Wanneer een hart van een donor met een ABO incompatibiliteit ten opzich-



te van de ontvanger wordt getransplanteerd leidt dit in het algemeen tot een snelle destructie van het transplantaat (Dausset 1966).

De gewichtsdiscongruentie tussen donor en ontvanger mag variëren van -30 % tot +30 %. Indien er sprake is van een gewichtsdiscongruentie van meer dan 30 % bestaat de kans dat het technisch onmogelijk is een congruente verbinding tussen de atria en de grote bloedvaten van de acceptor en donor te maken en het hart in de pericardholte van de ontvanger te plaatsen.

#### Tabel IV      CRITERIA VOOR ACCEPTABELE HARTDONOREN

---

Hersendood verklaring.

Leeftijd  $\leq$  35 jaar.

Normaal hart (voorgeschiedenis, auscultatie, thoraxfoto, ECG, en echocardiogram).

Goede hemodynamische status.

ABO bloedgroep compatibiliteit.

Lymfocytotoxische kruisproef negatief (bij een PRA  $>$  10 %).

Gewichtsdiscongruentie van + 30 % tot - 30 %.

---

Bij een negatieve discongruentie is het mogelijk dat het donorhart onvoldoende systeemdruk opbouwt. Bovendien bestaat er dan, zeker bij een verhoogde pulmonale vaatweerstand bij de ontvanger, een grote kans op rechter ventrikelfalen van het kleine donorhart.

Potentiële donoren komen niet in aanmerking voor donatie (en specifiek een hartdonatie) als er sprake is van: de aanwezigheid van een maligniteit (een uitzondering is een primaire cerebrale maligniteit), een infectie en diabetes mellitus. Er mogen geen potentieel overdraagbare infecties zijn (zoals bijvoorbeeld in het geval van anti-HIV of HbsAg positieve donoren), die uiteindelijk tot ernstige infecties bij de acceptor kunnen leiden.

Een cardiaal trauma en Q golven op het ECG evenals een langdurige ernstige hypotensie ( $<$  60 mmHg) van meer dan 30 minuten zijn eveneens redenen om een hart niet te accepteren. Ook werd door ons een negatieve

lymfocytotoxische kruisproef tussen donorlymfocyten en ontvanger serum geëist. Een kruisproef wordt als positief geïnterpreteerd, wanneer meer dan 10 % van de donorlymfocyten in aanwezigheid van acceptorserum en complement gedood worden. Een positieve kruisproef wijst op de aanwezigheid van gepreformeerde donor gerichte antilichamen. Dit kan na de transplantatie tot een hyperacute afstoting van het transplantaat leiden (Weil 1981). Deze vorm van afstoting is onbehandelbaar en heeft de dood van de patiënt tot gevolg (Singh 1983). Tabel IV en V geven een samenvatting weer van de inclusie- en exclusiecriteria voor een hartdonatie.

**Tabel V            EXCLUSIECRITERIA HARTDONATIE**

---

Maligniteit (uitgezonderd primaire hersentumor).  
Cardiaal trauma.  
Langdurige hypotensie.  
Infectie.  
Q golven op het ECG.

---

### 3.3 TECHNIEK DONORHART EXCISIE

De meeste hartdonaties vinden plaats in het kader van een multi-orgaan donatie. Het betreft dan een gelijktijdige donatie van meerdere organen zoals: lever, nieren, hart en pancreas. De voorbereiding en de preparatietechniek bij lever en/of nier donatie zijn beschreven door Starzl (1984).

De preparatie van lever, pancreas en nieren wordt verricht door andere transplantatieteams. Deze procedure begint altijd voorafgaand aan de preparatie van het donorhart. De donor cardiëctomie wordt verricht zoals door Hardesty beschreven (1985). Na de mediane sternotomie en het openen van het pericard volgt een uitvoerige inspectie van het hart. Als er een duidelijk contusiebeeld, coronairsclerose of andere grove pathologie aanwezig is, wordt van cardiëctomie afgezien. Indien het hart geen zichtbare afwijkingen

vertoont wordt de donor gehepariniseerd met een intraveneuze dosering van 300 E/kg en kan de cardiëctomie beginnen.

De aorta ascendens wordt gedeeltelijk gesepareerd van de stam van de arteria pulmonalis. De vena cava superior wordt ongeveer 2 cm. proximaal van de overgang naar het rechter atrium geligeerd. De vena cava inferior wordt afgeklemd en geïncideerd, waarna het hart zichzelf ledigt. Vervolgens wordt de aorta ascendens afgeklemd.

Een koude (4°C) cardioplegieoplossing "St. Thomas oplossing" (Hearse 1978) wordt via een aparte infuusnaald in de aorta ascendens geïnfundeerd. De bovenste rechter longvene wordt geïncideerd om de linker ventrikel te decomprimeren. Koud (4°C) fysiologisch zout wordt over het donorhart gegoten om het orgaan sneller te laten koelen. Hierna worden de vena cava inferior, de linker pulmonaalvenen, de arteria pulmonalis, de vena cava superior en de rechter pulmonaalvenen gekliefd. Nadat ook de aorta is gekliefd, wordt het hart geplaatst in een plastic zak met koud (4°C) fysiologisch zout. Daarom heen wordt smeltend ijs aangebracht en waarna het geheel in een koelbox getransporteerd wordt.

### 3.4 PRESERVATIE DONORHART

Voor preservatie van het donorhart wordt externe hypothermie met koud fysiologisch zout (4°C) toegepast en een infusie van 1 liter koude cardioplegieoplossing via de aorta ascendens in het kransslagaderstelsel toegevend. Het hart is nu klaar voor transport naar het transplantatiecentrum. De ischemietijd van het donorhart begint op het moment dat de aorta ascendens van de donor afgeklemd wordt.

De ischemietijd eindigt op het moment dat de vaatklem van de aorta van de ontvanger wordt verwijderd en de bloedperfusie door de coronairarteriën van het donorhart hersteld wordt. Er wordt naar gestreefd een ischemieduur van 4 uur niet te overschrijden (Hardesty 1983).



#### 4.1 ANAESTHESIE EN EXTRA-CORPORALE CIRCULATIE

**Anaesthesie.** In de operatiekamer worden onder steriele condities intrave-neuze en intra-arteriële lijnen ingebracht.

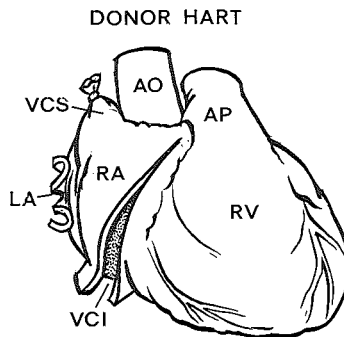
Alle ontvangers hebben een extreem slechte linker ventrikelfunctie; daarom worden geen medicamenten gebruikt, die de reeds gecompromitteerde hart-functie verder kunnen verslechteren.

De inductie geschiedt met Fentanyl<sup>®</sup> (fentanyl, 15 microgr/kg) i.v. en vervolgens Pavulon<sup>®</sup> (pancuronium, 0.1 mg/kg) i.v., waarna de patient endo-tracheaal geïntubeerd wordt. Vervolgens wordt inhalatie anaesthesie met de bij andere open hartoperaties gebruikelijke anaesthesie technieken toege-past.

**Extra-corporale circulatie.** Het extracorporaal circuit bestaat uit modulaire roller pompen van Stöckert (Stöckert Instrumente GMBH, München, Duitsland), een Scimed Kolobow oxygenator (Fa Scimed, Minneapolis MN, U.S.A.), een Bentley BCR 3500 cardiotoemieservoir (Fa Baxter-Bentley, Irvine CA, U.S.A.) en een Tygon S 50 HL voorverpakt slangensysteem (Fa Cobe, Lakewood CD, U.S.A.). De hart-longmachine wordt gevuld met Haemacel<sup>®</sup>, vers gevoren plasma (FFP), erythrocytenconcentraat, waaraan in het hart-longmachine circuit eveneens heparine, cefamandol (Mandol<sup>®</sup>) en albumine is toegevoegd. Tijdens de extracorporale circulatie wordt de pa-tiënt gekoeld tot 28°C (matige hypothermie). De flow constante tijdens de extracorporale circulatie is 2.4 l/m<sup>2</sup>/min. De patiënt wordt pas opgewarmd bij het aanleggen van de laatste grote vaatnaad.

## 4.2 CHIRURGISCHE TECHNIEK ORTHOTOPE HARTTRANSPLANTATIE

**Preparatie van het donorhart.** Het hart wordt in een kom met koud fysiologisch zout (4°C) gelegd en geprepareerd voor implantatie in de ontvanger. De rechter atriumholte wordt geopend, waarbij de incisie posterolateraal bij de vena cava inferior begint en doorloopt naar de basis van het rechter hartoor. Het gebied van de sinus coronarius en de sinoatriale knoop wordt hiermee omzeild (modificatie volgens Barnard 1968). De vena cava superior wordt gesloten met een dubbelrijige naad prolene® 4/0. Het weefsel tussen de openingen van de vier pulmonaalvenen wordt geexcideerd, zodat er een grote opening ontstaat. Het donorhart is nu klaar voor implantatie. (fig. 4.1)



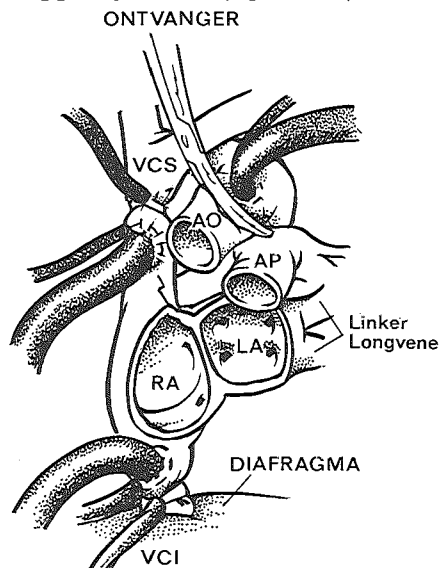
**Figuur 4.1 Donorhart na excisie (rechts antero-lateraal overzicht).**

Afkortingen, die bij de tekeningen in dit hoofdstuk gebruikt worden:

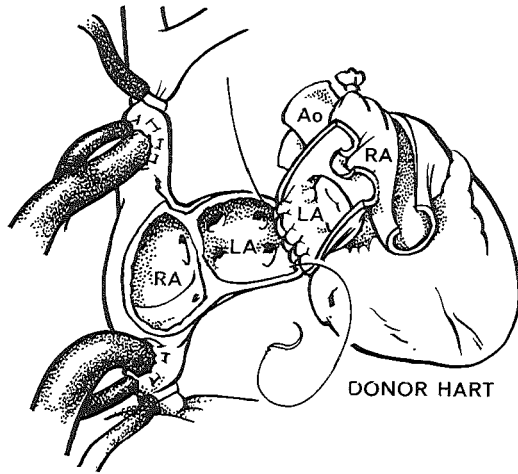
LA	=	linker atrium.
RA	=	rechter atrium.
VCS	=	vena cava superior.
VCI	=	vena cava inferior.
RV	=	rechter ventrikel.
AP	=	arteria pulmonalis.
AO	=	aorta.
LV	=	linker ventrikel.

**Operatie bij de ontvanger.** Na het verrichten van de mediane sternotomie wordt het pericard in de lengte geopend en de randen hiervan opzij gehecht. Na heparinisatie van de patiënt met een dosering van 300 E/kg i.v. worden de aorta ascendens, de vena cava superior (VCS) direct en de vena cava inferior (VCI) via de laterale wand van het rechter atrium gecannuleerd (DLP®-canule). De extracorporale circulatie wordt nu gestart. Snoeren worden om de VCS en VCI geplaatst om de veneuze terugvloed uit deze aderen naar het rechter hart te verhinderen. De aorta wordt proximaal van de aortacanule afgeklemd.

**Excisie van het hart van de ontvanger.** Het hart wordt geëxcideerd door de wand van het rechter en linker atrium en het atriumseptum te klieven, zodanig dat er een rand atriumwand achterblijft. De snede in de atriumwanden verlopen dorsaal van de beide hartoren, waarmee deze eveneens geëxcideerd worden en later het risico van thrombusvorming in deze holten voorkomen kan worden. De aorta en de arteria pulmonalis worden juist distaal van de semilunaire kleppen gekliefd (figuur 4.2).

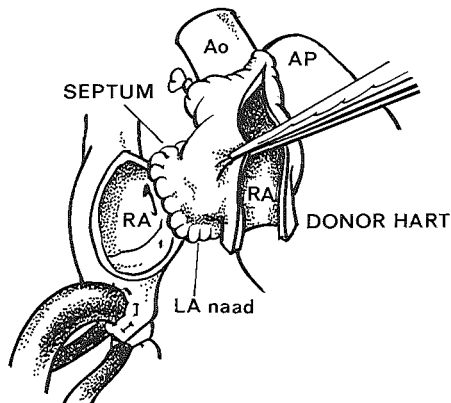


**Figuur 4.2**    Overzicht van de pericardholte na excisie van het hart van de acceptor.



**Figuur 4.3a** Het begin van de anastomose tussen de twee linker atria en in tekening 3 b zijn de randen van de linker atria geanastomoseerd.

Als hechtmateriaal wordt niet resorbeerbaar monofilament materiaal gebruikt. De linker atriumwanden van donor en acceptor worden met elkaar verbonden met een doorlopende hechting prolene<sup>®</sup> 3/0. Het beginpunt van de vaatnaden wordt lateraal in het midden van het linker atrium gekozen.

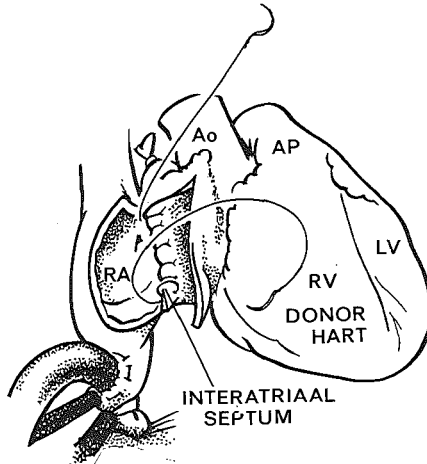


**Figuur 4.3b**

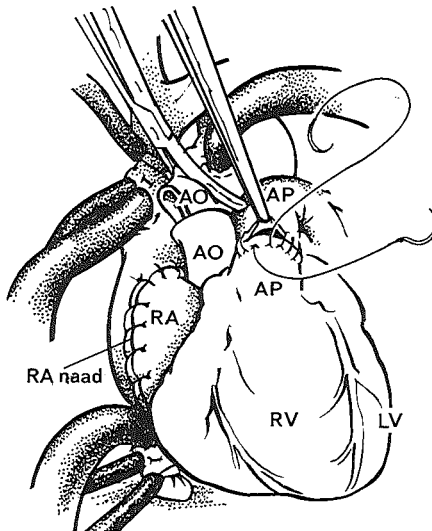


De hechting wordt gecontinueerd, zowel langs de craniale als de caudale rand van het linker atrium, naar het atriumseptum en wordt hier geknoopt. De anastomose van het atrium septum is dubbelrijig (figuur 4.3a en 4.3b).

Met een prolene® hechting 4/0 wordt het septale deel van het rechter atrium op de rest van het atrium septum van de ontvanger gehecht.



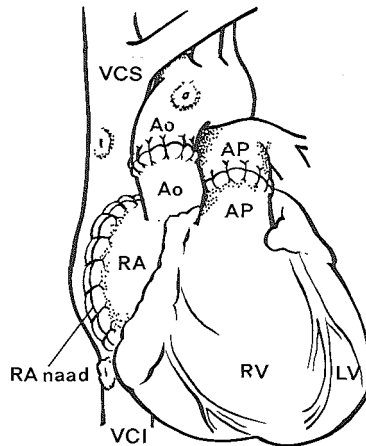
**Figuur 4.4a** De anastomose tussen de twee septa wordt verricht.



**Figuur 4.4b.** De anastomose van het septum is gereed; de randen van de rechter atria zijn geaanastomoseerd; het begin van de anastomose van de grote vaten.

Vervolgens worden met een doorlopende hechting prolene<sup>®</sup> 4/0, zowel aan de craniale als aan de caudale zijde, de rechter atriumwanden geanastomoseerd.

Hierna worden eveneens met doorlopende hechtingen prolene<sup>®</sup> 4/0 de beide arteriae pulmonales van donor en ontvanger en daarna de aorta-uiteinden geanastomoseerd (figuur 4.4a, 4b en 4c).



**Figuur 4.4c** De complete orthotopie harttransplantatie.

Bij 2 patiënten werd een gewijzigde implantatietechniek verricht. Het betrof respectievelijk een patiënt met een eindstadium van een gecorrigeerde transpositie met dextrocardie en een andere patiënt met een situs inversus totalis met dextrocardie.

Ernstige complicaties van deze operatie kunnen, gezien de lange anastomosen, bloedingen zijn. Systemische luchtemboliën dienen ook voorkomen te worden. Zorg moet daarom besteed worden om alle lucht uit het linker atrium en de linker ventrikel te evacueren, voordat het donorhart begint te kloppen. Door reperfusie van het coronairsysteem kan het hart spontaan gaan kloppen. Als dit niet spontaan gebeurt dan vindt een elektrische defibrillatie plaats.

Bij het beeindigen van de extracorporale circulatie wordt gestart met een dopamine/isoprenaline infusie. Dit is noodzakelijk, omdat het hart totaal gedenerveerd is en neurale regelmechanismen geen invloed meer op het hart uitoefenen (Carleton 1969 en Ebert 1968).

Een standaard procedure is om 2 atriale en 2 ventriculaire pacemaker draden (Medtronic® 6500) in te hechten om bij een eventueel passagère atrio-ventriculair blok en bradycardie een sequentiële prikkeling van het donorhart te kunnen bewerkstelligen.

Een rechter ventrikelbiopsie wordt genomen om als uitgangsbioptie te dienen. Hiermee kunnen later de vervolgbiopties vergeleken worden. Dit is het zogeheten "nul"-biopt.

Tenslotte wordt een linker atriumlijn ingebracht via punctie van de bovenste rechter longvene. De linker atriumdruk dient als parameter voor de "preload" en "afterload" van het getransplanteerde hart.

Nadat het sternum gesloten is, wordt een suprapubische blaascatheter of een urethra catheter ingebracht. Dit geschiedt na de ingreep om de kans op het ontstaan van urineweginfecties te verkleinen (Pennock 1982). Vanaf 1987 wordt geen suprapubische catheter meer ingebracht, maar alleen een urethra catheter direct voor de aanvang van de operatie.



## HOOFDSTUK 5

## POSTOPERATIEVE PERIODE.

---

De directe postoperatieve zorg van de patiënt is in principe gelijk aan de zorg, die alle patiënten krijgen na een andere vorm van een open hartoperatie.

Een isoprenaline/dopamine infuus of atrio-ventriculaire pacemaker wordt gebruikt om de hartfrequentie tussen de 90 en 110 slagen per minuut te handhaven.

Er wordt naar een systolische bloeddruk van 110-120 mmHg (gemiddelde arteriële druk 70-85 mmHg) gestreefd. Als maat voor de vulling en de functie van de linker ventrikel wordt de meting van de linker atriumdruk gebruikt. Een linker atriumdruk van < 10 mmHg wordt acceptabel beschouwd. Getracht wordt de patient zo snel mogelijk, d.w.z binnen 24 uur, te extuberen. Een antibioticum in de vorm van cefamandol (Mandol<sup>®</sup> 4 x 1g) i.v. wordt gedurende tenminste 3 dagen toegediend en eventueel gecontinueerd totdat de kweken van de preservatievloeistof van het donorhart en de kweken van de vullingsvloeistoffen van de hart-longmachine bekend zijn.

In het algemeen worden op de tweede postoperatieve dag de linker atriumdruklijn en de drains verwijderd. Zodra de hemodynamische toestand zich heeft gestabiliseerd en de conditie van de patiënt het toestaat, wordt geleidelijk begonnen met de fysiotherapie. De strikte isolatie blijft gehandhaafd tot ongeveer de zevende postoperatieve dag waarop het eerste myocardiobiopt wordt genomen. Indien geen afstoting te zien is op het eerste endomyocardiale biopt, wordt de isolatie opgeheven. Een intensieve bacteriologische screening is een vereiste en noodzakelijk om mogelijk vroeg optredende infecties op te sporen.

### 5.1 IMMUNOSUPPRESSIE

Een uur voordat de patiënt onder narcose gebracht wordt voor de operatie, wordt begonnen met CsA in een dosering van 3 mg/kg/24 uur. De infusie wordt continue toegediend met een perfusorpomp.

Tevens wordt methylprednisolon (Diadreson-F<sup>®</sup>) in een dosering van 0.3 mg/kg intraveneus toegediend, waarna doorgedaan wordt met 0.25 mg/kg intraveneus iedere zes uur gedurende 3 dagen. Vanaf het moment waarop de orale medicatie mogelijk is wordt prednisolon vervangen door prednison. De dosering van de prednison wordt stapsgewijs verminderd tot een dosering van 10 mg/dag bereikt is. Deze dosering wordt na ongeveer 3 maanden bereikt. Op de postoperatieve afdeling wordt CsA gedurende 72 uur in een dosering van 3 mg/kg/24 uur gegeven via een apart intraveneus infuus. Na 48 uur wordt gestart met 8 mg/kg/24 uur, verdeeld in twee orale giften. De intraveneuze dosering CsA wordt in de directe postoperatieve fase aangepast aan de diurese. CsA veroorzaakt een vermindering van de nierdoorbloeding waardoor een oligurie kan ontstaan. Dagelijks worden daarom CsA plasmaspiegels afgenomen, waarbij gestreefd wordt naar plasmaspiegels tussen 100-200 ng/ml CsA. De bepaling van CsA spiegels werd tot eind 1988 bepaald met de aspecifieke 125 I-RIA methode (Cyclotrac, Incstar, Stillwater MN, U.S.A) (Hesse 1987). Later werd overgegaan op een specifieke monoclonale RIA methode (Cyclotrac-SP).

De orale dosering wordt geregeld afhankelijk van de plasmaspiegels, de nierfunctie en de klinische toestand (tabel VI).

**Tabel VI. IMMUNOSUPPRESSIE**

Cyclosporine:	Pre- en peroperatief	3 mg/kg/24 uur i.v.
	Postoperatief	8 mg/kg/24 uur oraal
Streefspiegel plasma		100 - 200 ng/ml*
		50 - 150 ng/ml**
Prednisolon	Pre- en peroperatief	1 mg/kg/dag i.v.
Prednison	Postoperatief	60 mg/dag ged. 3 dagen, afname tot 10 mg na 3 mnd.

\* conventionele aspecifieke Radio Immuno Assay

\*\* specifieke monoclonale Radio Immuno Assay

Vanaf 1987 is een prospectief gerandomiseerde studie opgezet, waarbij 2 immunosuppressie protocollen in de eerste week na transplantatie vergeleken worden.

In het behandelingsprotocol A (Cyclosporine peroperatief) wordt cyclosporine vanaf de eerste dag na de operatie gegeven, zoals hierboven beschreven is.

In het behandelingsprotocol B (OKT3 + Azathioprine postoperatief) wordt direct na de transplantatie gestart met OKT3 5 mg i.v. gedurende 7 dagen. Tevens wordt azathioprine 50 mg i.v. gedurende 6 dagen gegeven. Pas op de 6e dag (samen met de laatste gift azathioprine) wordt begonnen met cyclosporine.

## 5.2 INFECTIE PREVENTIE

Speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen om het risico van een infectie te verkleinen. Op de afdeling voor intensieve zorg wordt de patiënt omgekeerd geïsoleerd verpleegd, waarbij in de kamer een atmosferische overdruk heerst. Vanaf de eerste postoperatieve dag werd als profylaxe tegen schimmelinfecties Nystatine<sup>®</sup> (nystatine) suspensie per os gegeven in een dosering van 4 x 100.000 E, gecombineerd met Fungizone<sup>®</sup> (amfotericine B) zuigtabletten in een dosering van 4 x 10 mg.

Een toxoplasmose profylaxe bij toxoplasma seronegatieve ontvangers werd toegepast in de vorm van Rovamycine<sup>®</sup> (spiramycine) in een dosering van 4 x 750 mg tot de uitslag van de toxoplasma serologie van de donor bekend was. Bij een positieve uitslag werd deze medicatie gedurende 3 maanden gecontinueerd met Daraprim<sup>®</sup> (pyrimethamine) in een dosering van 25 mg/dag.

CMV seronegatieve ontvangers kregen peroperatief profylactisch anti-CMV hyperimmunoglobuline (Cytotect, Biotest Pharma GMBH, Frankfurt, Duitsland) toegediend in een dosering van 150 mg/kg via de hartlongmachine. Tevens werd er naar gestreefd CMV seronegatieve patiënten te transfunderen met CMV negatief bloed. Postoperatief ontvingen CMV seronegatieve patiënten op dag 2, 7, 14, 35, 56 en 77 profylactisch 100 mg/kg anti-CMV hyperimmunoglobuline.

In de eerste postoperatieve week werden dagelijks thoraxfoto's gemaakt om snel opkomende longinfecties vroegtijdig op te kunnen sporen. Tevens werd een intensieve bacteriologische, virologische en parasitologische monitoring verricht.

### 5.3 DIAGNOSTIEK ACUTE AFSTOTING

Als de gouden standaard voor de diagnostiek van een acute afstoting dient het endomyocardiobiopt (EMB).

De benadering geschiedt via de vena jugularis, zoals door Caves (1973) beschreven is. Onder lokaal anaesthesie wordt een catheter geplaatst in de vena jugularis interna. Een bioptoom wordt vervolgens door de schacht van de catheter in het rechter atrium gelegd. Onder doorlichting wordt de bioptoom in de rechter ventrikel gebracht, waar de biopsiën uit de rechter ventrikel apex of het septum genomen worden. De criteria volgens Billingham (1981) worden gehanteerd voor de beoordeling van de myocardiobiopsiën (tabel VII).

**Tabel VII. BEOORDELINGSCRITEIA VOOR ACUTE AFSTOTING**

---

Geen afwijking	: klasse 0
Gering infiltraat	: klasse 1 (mild) Endocardiaal en interstitieel oedeem; verspreid perivascular en endocardiaal infiltraat met pyroninofiele lymfocyten.
Matige afstoting	: klasse 2 ("moderate") Perivascular, endocardiaal en interstitieel infiltraat van pyroninofiele lymfocyten. Focale myocytneecrose.
Ernstige afstoting	: klasse 3 ("severe") Vaatwand-myocytneecrose met interstitiële bloedingen. Interstitieel infiltraat van segmentkernigen en pyroninofiele lymfocyten.
Herstel fase	: klasse 4 ("resolving") Actieve fibrose, enkele kleine niet-pyroninofiele lymfocyten en plasmacellen en hemosiderine.



Dit beoordelingssysteem deelt de histologische bevindingen in een milde, matige en ernstige vorm van afstoting.

In alle afstotingsklassen kan het lymfocytair infiltraat gekleurd worden met methyl-groen-pyronine. De methyl-groen-pyronine kleuring is een maat voor de RNA (ribonucleïnezuur) activiteit van mononucleaire cellen en is een aanwijzing voor de activiteit in het cellulair infiltraat.

Ter vaststelling van een afstoting worden hartbiopten in de eerste 6 weken in een frequentie van 1 maal per week genomen, van 6 tot 12 weken 1 maal per 2 weken, van 12 tot 24 weken 1 maal per 4 weken, van 24 tot 36 weken 1 maal per 6 weken, van 36 tot 52 weken 1 maal per 8 weken en na 1 jaar 1 maal per 4 maanden. Dit wordt in principe levenslang gecontinueerd.

**Diagnostiek van de chronische afstoting:** een chronische afstoting is een histologische diagnose. In de coronairarteriën is een endotheelbeschadiging opgetreden met als gevolg proliferatie van myointimacellen, thrombusformatie en uiteindelijk een depositie van lipiden materiaal (Griep 1977, Lurie 1981).

Met behulp van nader onderzoek, zoals veranderingen in het ECG, uitval op de thalliumscan en vaatwandafwijkingen op het coronairangiogram, kan in de kliniek het begin en het beloop van een chronische afstoting bestudeerd worden.

## 5.4 AFSTOTINGSBEHANDELING

Een matige tot ernstige afstoting met myocyt necrose (score 2) wordt in eerste instantie behandeld met 3 x 1 gr methylprednisolon i.v. gegeven op drie achtereenvolgende dagen. Na 3 tot 7 dagen wordt een myocardiopunt genomen om het effect van de therapie te controleren.

Bij resistente vormen van afstoting, d.w.z. die niet reageren op een behandeling met steroïden en bij een matige afstoting in de eerste 4 weken na transplantatie, wordt gedurende 21 dagen een R-ATG kuur gegeven in een aanvangsdosering van 4 mg/kg i.v. in 4 uur. De dosis wordt aangepast aan het aantal T-lymfocyten, gemeten in het perifere bloed. Er wordt gestreefd naar een aantal van 50-150 cellen/mm<sup>3</sup>.

Bij een overgevoeligheid voor R-ATG of een afstoting na R-ATG behandeling wordt OKT3 (monoclonaal antilichaam gericht tegen het T-cel recep-

tor complex) toegediend in een dosering van 5 mg/dag i.v. gedurende 10 dagen (tabel VIII).

**Tabel VIII. PROTOCOL BEHANDELING TIJDENS AFSTOTINGS-EPISODE**

- 
1. Prednisolon: 1 gr i.v. gedurende 3 dagen.
  2. R-ATG: 4 mg/kg i.v. gedurende 3 weken (T-cellen 50 - 150/mm<sup>3</sup>).
  3. OKT3: 5 mg/kg i.v. gedurende 10 dagen.
- 

Na de toediening van OKT3 verdwijnen de CD3+ cellen uit de circulatie binnen 1 tot 2 dagen (Sweeney 1987, Gilbert 1987, Klein 1988, Weimar 1988, Costanzo-Nordin 1987).

## **5.5 HARTFUNCTIE ONDERZOEK**

Een hartfunctie onderzoek wordt zowel routinematig als bij een klinische indicatie verricht.

Twee-dimensionale echocardiografie wordt bij elke afname van een myocardiopert uitgevoerd, om een eventuele perforatie met pericardeffusie uit te sluiten.

Radionuclide angiografie in rust met meting van de linker ventrikel ejectiefractie wordt in het eerste jaar 4 maal en daarna 2 maal per jaar verricht.

Een inspanningsonderzoek wordt verricht met opklimmende belasting na 3 maanden, 6 maanden, en vervolgens iedere 6 maanden na transplantatie.

Een kwantitatieve Thalliumscintigrafie wordt na 6 maanden verricht en vervolgens telkens 6 maanden na hartcatheterisatie. Indien belangrijke scintigrafische afwijkingen geconstateerd worden, volgt aansluitend een coronairangiografie.

Een hartcatheterisatie met coronairangiografie wordt ieder jaar verricht. Het coronairangiogram dient om eventueel optredende versnelde transplantaat atherosclerose (chronische afstoting) vroegtijdig te kunnen detecteren.

Tabel IX geeft een samenvatting van het onderzoek.

**Tabel IX.      HARTFUNCTIE ONDERZOEK NA  
                  HARTTRANSPLANTATIE**

---

Echocardiogram (twee-dimensionaal).  
Radionuclide angiografie.  
Inspanningsonderzoek.  
Thalliumscintigrafie.  
Hartcatherisatie met coronairangiografie

---



## 6.1 PATIENTEN GEGEVENS

In de periode van juni 1984 tot en met december 1988 ondergingen 9 vrouwen en 79 mannen een orthotope harttransplantatie.

De duur van het na-onderzoek varieerde van 6 maanden tot 53 maanden met een mediaan van 21 maanden.

De leeftijd van de jongste patiënt was 12 jaar en van de oudste patiënt 56 jaar. De mediane leeftijd bedroeg 46 jaar.

De preoperatieve diagnose was een eindstadium van een ischemische cardiomyopathie in 44 patiënten, een congestieve cardiomyopathie in 42 patiënten en een restrictieve cardiomyopathie in 2 patiënten.

Eén patiënt onderging een retransplantatie vanwege een chronische afstoting 8 maanden na de eerste harttransplantatie.

Negentien maal betrof de transplantatie een reoperatie: zestien maal na kransslagaderchirurgie en/of linker ventrikel aneurysmectomie en drie maal na mitraalklepchirurgie.

De preoperatieve patiëntengegevens worden vermeld in tabel 6.1.

Alle patiënten bevonden zich in een klinische conditie klasse IV van de NYHA. De mediane waarde van de berekende ejectie fractie (EF) van de linker ventrikel bedroeg 15 %, de pulmonale wiggedruk (Pwp) 23 mmHg en de cardiac output (CO) 3.6 l/min.

De mediane pulmonale vaatweerstand (PVR) bedroeg 210 dyn.sec.cm<sup>-5</sup>.

Alle 88 patiënten werden behandeld met digoxine, diuretica en vaatverwijders. Bij 31 patiënten was het gebruik van intraveneuze inotropica nodig om een adequate bloeddruk en voldoende nierperfusie te handhaven.

Bij 7 van de 31 patiënten was in de directe preoperatieve fase het gebruik van de intra-aortale ballonpomp noodzakelijk ter ondersteuning van de circulatie.

**Tabel 6.1 SAMENVATTING PATIENTEN GEGEVENS**


---

Aantal patiënten	88	
Aantal transplantaties	89	
Aantal mannen/vrouwen	79/9	
Leeftijd (jr) mediaan (spreiding)	46	(12-56)
Gewicht (kg) mediaan (spreiding)	72	(38-95)
Preoperatieve diagnose:		
congestieve cardiomyopathie	42	
ischemische cardiomyopathie	44	
restrictieve cardiomyopathie	2	
chronische afstoting	1	
LVEF (%)	15	(3-56)
Pwp (mmHg)	23	(5-39)
CO (l/min)	3.6	(1.1-7.0)
PVR (dyn.sec.cm <sup>-5</sup> )	210	(55-517)

---

LVEF	=	linker ventrikel ejectie fractie
Pwp	=	pulmonale wiggedruk
CO	=	cardiac output
PVR	=	pulmonale vaatweerstand

## 6.2 DONOR GEGEVENS

De donorgegevens worden vermeld in tabel 6.2.1

De mediane leeftijd van de donoren bedroeg 21 jaar (spreiding 11 - 43 jr.). Het betrof 32 vrouwen en 57 mannen. Zes maal was het donorhart afkomstig van een donor ouder dan 35 jaar (36 jr (3x), 37 jr (1 x), 38 jr (1 x), 43 jr (1x)) . Cerebrale traumata en subarachnoïdale bloedingen waren de meest voorkomende doodsoorzaken. Vijftien maal betrof het een donorhart uit het buitenland; vierenzeventig maal uit Nederland, waarvan vierendertig maal uit de regio Leiden/Rotterdam.

Tabel 6.2.1 GEGEVENS HARTDONOREN

---

Leeftijd (jr) mediaan (spreiding)	21	(11-43)
leeftijdsverdeling:	10 - 19 : 30	
	20 - 29 : 39	
	30 - 39 : 19	
	40 <sup>+</sup> : 1	
Mannen/vrouwen	57/32	
Gewicht donoren (kg) mediaan (spreiding)	70	(25-90)
Oorzaak hersendood:		
subarachnoïdale bloeding	28	
trauma capitis	53	
schotwond hoofd	5	
cerebrale veneuze thrombose	3	
Herkomst donoren :		
buitenland	15	
regio Leiden/Rotterdam/Nieuwegein	34	
andere regio Nederland	40	

---

In tabel 6.2.2 is de overeenkomst van de bloedgroepen tussen ontvangers en donoren in een kruistabel weergegeven. Drieëntwintig harten van donoren met bloedgroep O werden getransplanteerd bij acceptoren met bloedgroep non-O.

**Tabel 6.2.2 BLOEDGROEP MATCH TUSSEN ONTVANGER EN DONOR**

	DONOR				
	O	A	B	AB	
ACCEPTOR	O	30			30
	A	14	28		42
	B	9		5	14
	AB		1		2 3
	53	29	5	2	89

### 6.3 CHIRURGISCHE GEGEVENS

De chirurgische gegevens worden vermeld in tabel 6.3.

De totale ischemietijd van het donorhart bedroeg 1,5 tot 4,5 uur (mediaan 154 minuten).

De operatietijd bij de ontvanger varieerde van 4 uur tot 12,5 uur (mediaan 345 minuten).

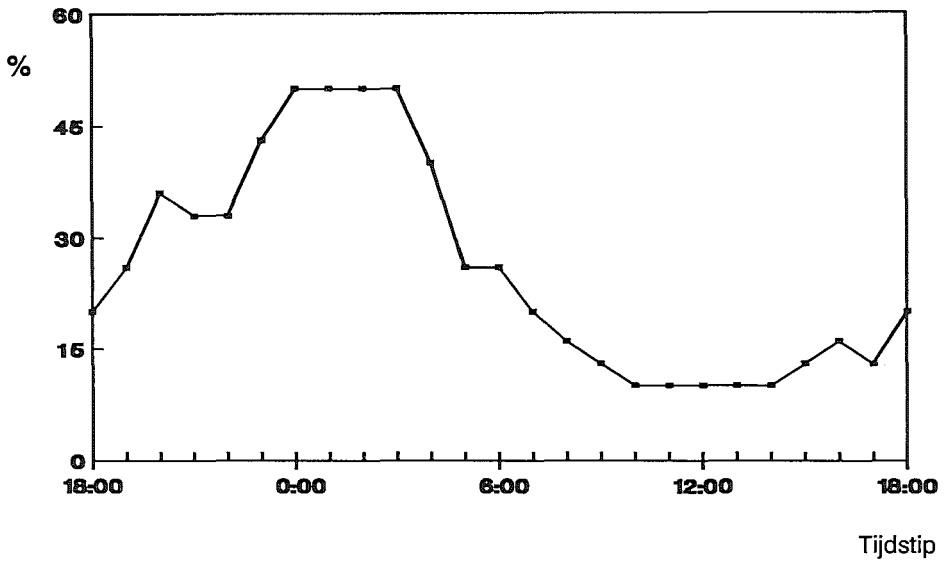
De operatie vond 72 maal plaats tussen 18.00 's avonds en 06.00 uur 's ochtends. (fig. 6.3).

In de laatste 2 jaar werd een belangrijke afname van het bloedverlies tijdens transplantatie geconstateerd (2650 cc versus 1575 cc;  $p < 0.01$ ; Wilcoxon's rank test). Het mediane bloedverlies over de laatste 3 jaar was respectievelijk 2650, 2000 en 1575 cc.

Het meeste bloedverlies kwam voor bij de 19 reoperaties (mediaan 3000 cc).



Figuur 6.3 OPERATIETIJDEN



Tabel 6.3 CHIRURGISCHE GEGEVENS

Donorhart ischemietijd		mediaan	154 min
		spreiding	87-280 min
Operatieduur ontvanger		mediaan	345 min
		spreiding	240-790 min
Bloedverlies:	bij primaire operaties	mediaan	2010 cc
		spreiding	600-16500 cc
	bij reoperaties	mediaan	3000 cc
		spreiding	1520-16500 cc
Bloedverlies jaar	1985/1986	mediaan	2650 cc
		spreiding	785-16550 cc
	1987	mediaan	2000 cc
		spreiding	750-7000 cc
	1988	mediaan	1575 cc
		spreiding	600-6470 cc

Excessief bloedverlies na de transplantatieprocedure maakte het noodzakelijk bij 10 patiënten een resternotomie te verrichten om de oorzaak van de bloeding op te sporen. Voor een acute harttamponade moest bij één van deze 10 patiënten, onder niet steriele condities, het sternum geopend worden. In de daarop volgende herstelfase trad desondanks geen mediastinale wondinfectie op.

Bij vier andere patiënten werd eveneens een spoed rethoracotomie verricht. Dit werd gedaan om een "low output" syndroom, veroorzaakt door een harttamponade, uit te sluiten. Een inwendige hartmassage was in al deze 4 gevallen noodzakelijk om de hartactie te herstellen. Het totale percentage verrichte resternotomiën bedroeg 15 % (14/89). In deze groep van 14 patiënten kwam éénmaal een mediastinale wondinfectie voor (7 %).

Een sternumwondinfectie met mediastinitis kwam in onze totale serie van 89 transplantaties drie maal voor (4 %). Deze sternumwondinfecties werden met succes behandeld door middel van een substernaal aangelegd spoelsysteem.

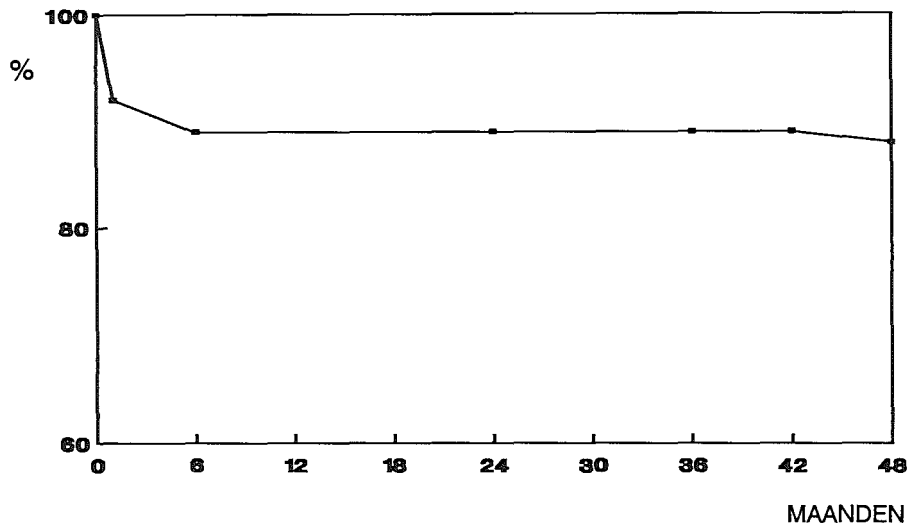
## 6.4 OVERLEVING

Bij analyse van de gegevens d.d. juni 1989 waren 59 van de 88 patiënten meer dan 1 jaar, 35 patiënten meer dan 2 jaar en 14 meer dan 3 jaar in leven na hun harttransplantatie. Slechts 1 van de 88 patiënten onderging, vanwege een chronische afstoting na 8 maanden, een retransplantatie. De actuariële patiënt overleving volgens de Kaplan-Meier methode van de eerste 88 harttransplantatie patiënten bedroeg 89 % na 1, 2 en 3 jaar en na 4 jaar 88 %, bij een mediane follow-up van 21 maanden (fig.6.4.1). De actuariële transplantaat overleving na 1, 2 en 3 jaar was 88 % (fig. 6.4.2).

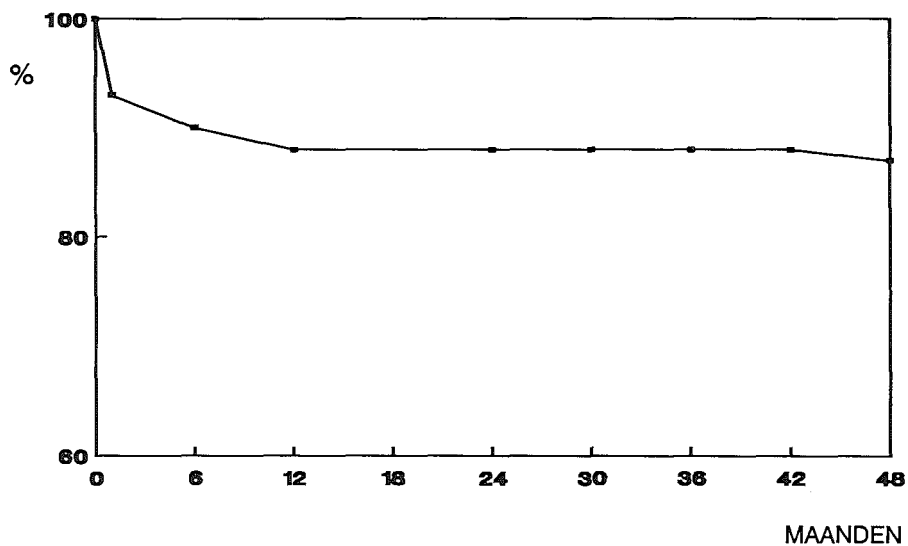
## 6.5 ZIEKENHUISMORTALITEIT

Zes patiënten overleden binnen 30 dagen na de transplantatie (ziekenhuismortaliteit 6.7 %). Er kon in onze serie geen relatie worden vastgesteld tussen de ischemietijd van het donorhart en de ziekenhuismortaliteit. De mediane ischemietijd van de zes overleden patiënten bedroeg 164 minuten (spreiding 128-225 minuten).

**Figuur 6.4.1 ACTUARIELE PATIENT OVERLEVING**



**Figuur 6.4.2. ACTUARIELE TRANSPLANTAAT OVERLEVING**



Twee patiënten overleden aan de gevolgen van een acute afstoting. De overige vier patiënten overleden aan de gevolgen van respectievelijk een rechter ventrikel falen, een acute tamponade, een anoxische encefalopathie en een falen van het donorhart (tabel 6.5).

**Tabel 6.5 GEGEVENS ZIEKENHUIS MORTALITEIT**

Geslacht	leeftijd (jaren)	diagnose	tijd (dagen)	oorzaak
man	49	ICM	8	rechter ventrikelfalen en pulmonale hypertensie (casus 1)
man	16	CCM	5	anoxische encefalopathie (casus 2)
vrouw	55	ICM	0	donorhartinsufficiëntie
man	55	CCM	12	acute tamponade (casus 3)
man	50	ICM	8	acute afstoting (casus 4)
man	49	CCM	12	acute afstoting

ICM = Ischemische cardiomyopathie  
CCM = Congestieve cardiomyopathie

## 6.6 LATE MORTALITEIT

Vijf patiënten overleden op respectievelijk 2, 4, 5, 11 en 43 maanden na de transplantatie. Deze vijf patiënten overleden aan de gevolgen van een acute

afstoting (n = 2), een chronische afstoting, een panencefalitis e.c.i. en een CMV infectie bij een immunoblastair lymfoom (tabel 6.6).

**Tabel 6.6 GEGEVENS LATE MORTALITEIT**

Geslacht	leeftijd (jaren)	diagnose	tijd (mnd)	oorzaak
man	47	CCM	11	onbehandelbare afstoting; CMV infectie, immunoblastair lymfoom (casus 5)
man	43	CCM	3.5	panencefalitis e.c.i. (casus 6)
man	46	ICM	2	acute afstoting
man	53	CCM	5	immunoblastair lymfoom; CMV infectie
man	45	ICM	43	chronische afstoting (casus 7)

ICM = Ischemische cardiomyopathie  
 CCM = Congestieve cardiomyopathie  
 CMV = Cytomegalievirus

## 6.7 HARTFUNCTIES

Teneinde geïnformeerd te blijven over de functie van het harttransplantaat wordt elk jaar een linker ventrikel en coronairangiografie verricht, waarbij tevens hemodynamische metingen in rust worden uitgevoerd.

De hemodynamische parameters van de hartcatheterisatie voor en na 1, 2 en 3 jaar zijn weergegeven in tabel 6.7.

**Tabel 6.7. HEMODYNAMISCHE PARAMETERS ORTHOTOPE HARTTRANSPLANTATIE**

mediaan (spreiding) voor en na harttransplantatie

	Voor HTX (N = 89)	Na 1 jaar (N = 59)	Na 2 jaar (N = 35)	Na 3 jaar (N = 14)
EF (%)	15 (3-56)	66 (51-73)	68 (46-81)	71 (49-80)
PVR (dyn.sec.cm <sup>-5</sup> )	210 (55-517)	108 (40-208)	90 (51-251)	112 (69-152)
CO (l/min)	3.6 (1.1-7.0)	6.7 (3.9-10.4)	6.5 (4.9-11.6)	6.5 (4.8-11.2)
Pwp (mmHg)	23 (5-39)	5 (0-20)	6 (2-15)	6 (2-14)
LVEDD (mmHg)		9 (0-26)	8 (0-19)	8 (2-21)
MAP (mmHg)		105 (78-148)	106 (76-137)	102 (80-129)
CI l/min/m <sup>2</sup>		3.5 (2.2-5.7)	3.5 (2.0-5.6)	3.4 (2.6-5.3)

EF = ejection fraction  
 LVEDD = left ventricular end diastolic pressure  
 CO = cardiac output  
 CI = cardiac index  
 Pwp = pulmonary wedge pressure  
 PVR = pulmonary vascular resistance  
 MAP = mean arterial pressure

De ejectiefractie (EF) als maat voor de functie van de linker ventrikel bedroeg na 1 jaar gemiddeld 66 %, na 2 jaar 68 % en na 3 jaar 71 %.

De normaalwaarden van de ejectiefractie liggen tussen 56 - 78 %. De cardiac output na 1, 2 en 3 jaar was respectievelijk 6.7, 6.5 en 6.5 l/min.

Het inspanningsonderzoek gaf mediane belastingwaarden van 140 Watt te zien na respectievelijk 6 maanden, 1 en 2 jaar. De normaalwaarde van een inspanningsonderzoek bij een gezond persoon van 40 jaar en een gewicht van 75 kg is 180 Watt.

### 6.8 ACUTE AFSTOTING

Een acute afstoting wordt vastgesteld op histologische gronden. Alleen wanneer in het endomyocardiobiot het beeld van een lymfocytair infiltraat met myocyt necrose werd waargenomen (klasse 2 vlg. Billingham) vond een af-

Tabel 6.8.1 ACUTE AFSTOTING

TIJD	AANTAL PATIENTEN	AANTAL AFSTOTINGEN	INCIDENTIE
0 - 3 mnd	88	83	0.94
3 - 12 mnd	81	41	0.50
12 - 24 mnd	59	4	0.06
>24 mnd	35	1	0.02
		129	1.52

Aantal patiënten zonder afstotingsepisode = 29

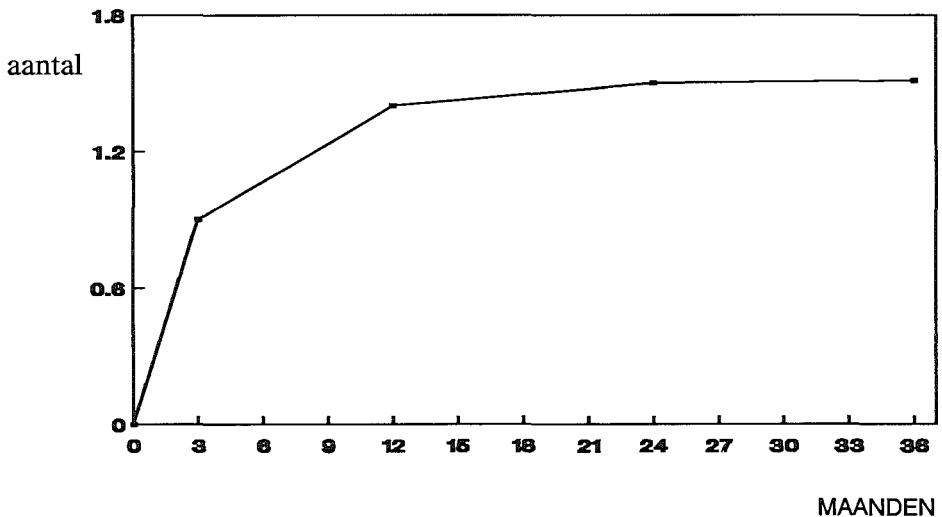
"	"	met 1	"	= 24
"	"	met 2	"	= 17
"	"	met 3	"	= 9
"	"	met >3	"	= 9

stotingsbehandeling plaats. In de totale groep van 89 transplantaties werd 129 maal een afstoting gediagnostiseerd. Negenentwintig patiënten bleven echter vrij van afstoting terwijl 37 patiënten meer dan 1 afstotingsepisode doormaakten.

De meeste afstotingen ( $N = 83$ ) traden binnen 3 maanden na de transplantatie op. Hierna daalde de incidentie tot 0.50 (41 afstotingsepisodes bij 81 patiënten) in de periode tussen 3 en 12 maanden na transplantatie. (tabel 6.8.1)

Na het eerste postoperatieve jaar werden nauwelijks meer afstotingen gezien. De cumulatieve incidentie van acute afstotingen over een periode van 2 jaar is grafisch weergegeven in fig. 6.8.1.

**Figuur 6.8.1 CUMULATIEVE INCIDENTIE VAN ACUTE AFSOTINGEN**

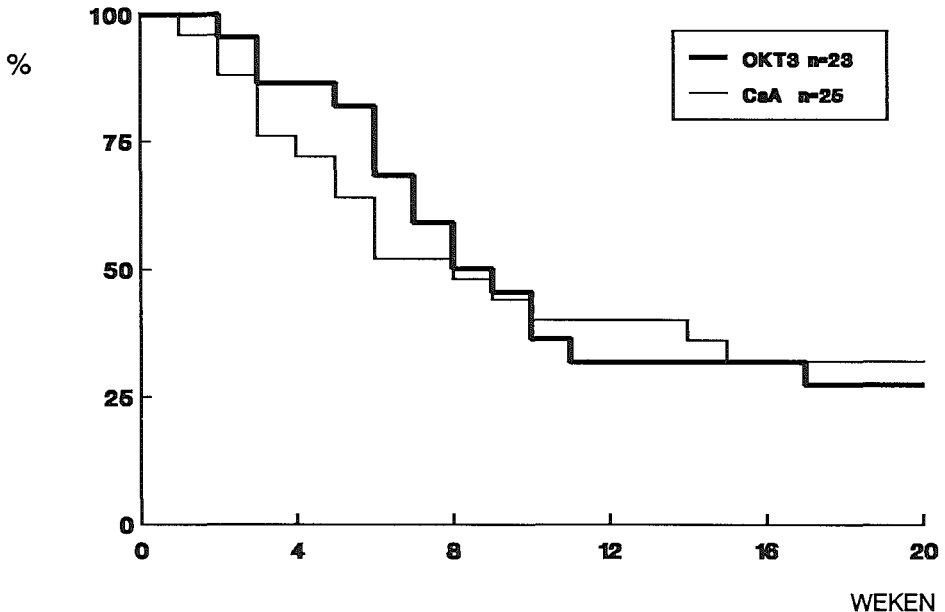


In een poging het aantal afstotingen te verminderen werd een gerandomiseerde studie uitgevoerd, waarbij 25 patiënten de standaard initiële immunosuppressieve therapie (CsA en lage doses steroïden) ontvingen (Weimar 1989). Drieëntwintig andere patiënten kregen in plaats van CsA vanaf de dag van transplantatie gedurende 7 dagen OKT3 plus azathioprine toegediend, terwijl CsA vanaf dag 5 werd voorgeschreven. De vrijheid van afstoting na 1, 2 en 3 maanden was 68 %, 46 % en 40 % voor de CsA groep en 84 %,



48 % en 32 % voor de OKT3 groep. Er werd geen statistisch significant verschil geconstateerd tussen beide curves van vrijheid van afstoting. (fig. 6.8.2.).

**Figuur 6.8.2 VRIJHEID VAN AFSOTING**



In totaal ontvingen 59 patiënten één of meer afstotingsbehandelingen. In 24 gevallen bleek slechts één behandeling noodzakelijk. Achttien patiënten ontvingen met succes gedurende 3 achtereenvolgende dagen 1 gr. methylprednisolon intraveneus. Bij zes patiënten werd een eenmalige R-ATG kuur toegepast.

Voor 35 patiënten bleken meerdere behandelingen nodig.

Dit betrof 2 of meer achtereenvolgende methylprednisolon kuren bij 17 patiënten en een combinatie van i.v. steroïden, R-ATG en/of OKT3 bij 18 patiënten. In 5 van deze laatste 18 werd geen complete remissie bereikt, waarna deze patiënten op een onderhouds immunosuppressieve therapie van CsA, azathioprine en prednison werden geplaatst. Dit bleek in alle 5 gevallen voldoende om verdergaande afstoting te voorkomen.

In totaal overleden 3 patiënten aan de gevolgen van een acute afstoting op respectievelijk dag 8, 12 en 36. In alle drie de gevallen betrof het een klasse 3 afstoting, gedefinieerd als vaatwandnecrose en myocytolyse met interstitiële bloedingen en insterstitieel infiltraat van segmentkernigen en pyronifiele lymfocyten.

We hebben getracht een verband te vinden tussen het aantal acute afstotingen in het eerste jaar en het aantal HLA-klasse 2 (DR) verschillen tussen donor en acceptor. Aangezien beschreven is dat ook het ABO bloedgroepsysteem een rol kan spelen in de immunoreactiviteit werd ook deze factor nader onderzocht. Tenslotte werd nagegaan of het preoperatieve percentage circulerende anti-HLA antilichamen (panel reactieve antistoffen = PRA) van invloed was op de incidentie van afstotingen in het eerste jaar na transplantatie. Twee donor/acceptor combinaties werden van analyse uitgesloten. Het betrof in beide gevallen een technisch/chirurgische problematiek te weten: een peroperatief donorhartfalen ten gevolge van ischemie en een tot de dood leidende aortanaadlekkage. In de overgebleven 87 donor/acceptor combinaties was het gemiddelde verschil voor HLA-A 1.29, voor HLA-B 1.59 en voor HLA-DR 1.44. Twee combinaties waren compatibel voor HLA-A en B, vijf combinaties voor HLA-DR. Geen van de combinaties was zowel voor HLA-A en B als voor HLA-DR compatibel. In tabel 6.8.2 wordt het aantal afstotingen weergegeven van de patiënten, die ingedeeld zijn aan de hand van het aantal DR-mismatches met de donor.

**Tabel 6.8.2 ACUTE AFSTOTING IN HET EERSTE JAAR EN MISMATCH VOOR HLA-DR**

DR-MISMATCHES	PATIENT N	AFSTOTINGEN		TOT	GEM.
		0,1	>1		
0 DR	5	5	0	3	0.60
1 DR	39	21	18	59	1.51
2 DR	43	25	18	62	1.44
	87	51	36	124	1.43

N = 87 transplantaties bij 86 patiënten.

Er werd geen statistisch significant effect van DR compatibiliteit gevonden op de incidentie van afstotingen in het eerste jaar. Vervolgens werden de patiënten ingedeeld in bloedgroep O en bloedgroep non-O (tabel 6.8.3).

**Tabel 6.8.3 ACUTE AFSTOTING IN HET EERSTE JAAR, MISMATCH VOOR HLA-DR EN ABO BLOEDGROEP**

DR-MISMATCHES bloedgr.non-O	PATIENT N	AFSTOTINGEN		TOT.	GEM.
		N 0,1 >1			
0 DR	3	3	0	2	0.66
1 DR	27	14	13	40	1.48
2 DR	27	13	14	48	1.77
	57	30	27	90	1.58
<b>bloedgr. O</b>					
0 DR	2	2	0	1	0.50
1 DR	12	7	5	19	1.58
2 DR	16	2	4	14	0.90
	30	21	9	34	1.13

In de acceptoren met bloedgroep O (N = 30) werden in totaal 34 afstotingen (gemiddeld 1.13) geconstateerd, hetgeen weliswaar beduidend lager leek, maar niet significant verschillend was met het aantal afstotingen (N = 90) in de 57 non-O bloedgroep acceptoren (gemiddeld 1.58). Uit dezelfde tabel kan worden opgemaakt, dat alleen bij ontvangers met bloedgroep non-O het aantal afstotingen toeneemt met het aantal mismatches voor HLA-DR. Het verschil in afstoting tussen de 27 ontvangers met 1 DR verschil en de 27 ontvangers met 2 DR verschil is echter niet statistisch significant.

In tabel 6.8.4 worden de patiënten ingedeeld op basis van het preoperatieve percentage HLA-antilichamen. Ook hier werd geen statistisch significant verschil gevonden in de incidentie van afstotingen tussen patiënten met een preoperatief hoog (> 10 %) en met een laag (< 10 %) percentage PRA.

**TABEL 6.8.4 RELATIE ACUTE AFSTOTING IN HET EERSTE JAAR EN HET PERCENTAGE PRA**

PRA (peak %)	PATIENTEN N	AFSTOTINGEN		TOTAAL	GEM.
		N 0,1	>1		
0 - 10	64	39	25	89	1.39
11 - 25	12	6	6	19	1.58
26 - 50	8	4	4	13	1.62
51-100	3	2	1	3	1.00
	87	51	36	124	1.43

## 6.9 CHRONISCHE AFSTOTING

Zoals in de inleiding reeds is vermeld, bestaat een chronische afstoting uit een aantasting van de coronairarteriën en arteriolae. Het kenmerk van een chronische afstoting is een endotheelbeschadiging met een proliferatie van myointimacellen, thrombusformatie en uiteindelijk een depositie van lipiden materiaal. De oorzaak van de chronische afstoting is een humorale immuunreactie.

Met behulp van kwalitatieve analyse van het coronairangiogram is het mogelijk het verloop van de transplantaat atherosclerose te vervolgen. Indien randafwijkingen in het coronairsysteem werden waargenomen, werd dit beschouwd als een chronische afstoting.

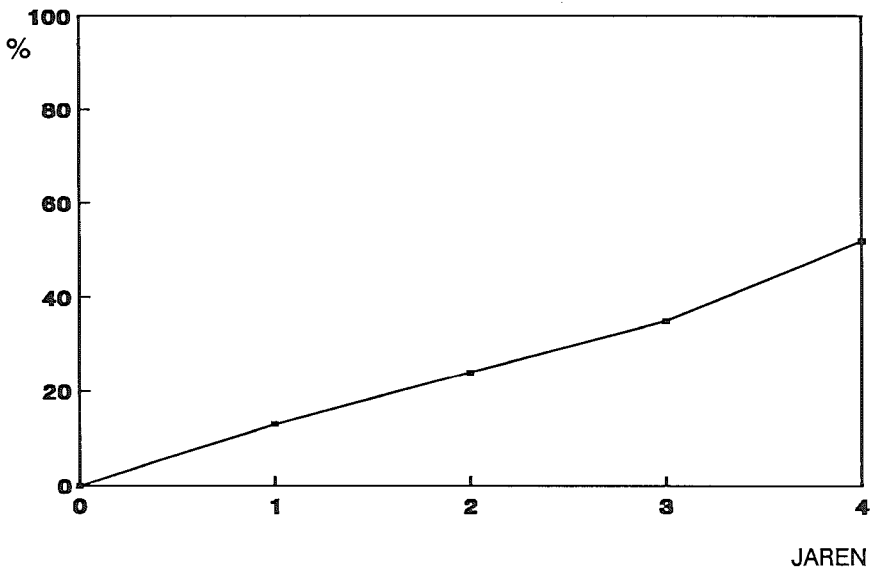
Van de 59 patiënten, die langer dan 1 jaar na de transplantatie geleefd hebben, was dit reeds bij 6 patiënten in het eerste jaars onderzoek het geval. Bovendien werd op histologische gronden een chronische afstoting vastgesteld bij de patiënten beschreven in casus 5, 7 en 8 respectievelijk bij obductie na 11 en 43 maanden en na cardiëctomie na 8 maanden.

Bij 5 van de 35 patiënten, die meer dan 2 jaar na de transplantatie hebben geleefd, werd in het tweede jaars onderzoek eveneens coronairsclerose waargenomen. Bij één van deze 5 patiënten was dit ook al na 1 jaar het geval. Bij 2 van de 12 patiënten werden na 3 jaar voor het eerst randafwijkingen in het coronairsysteem gezien.

In totaal werden bij 15 van de 88 patiënten (17%) aanwijzingen voor versnelde coronairsclerose gevonden, waarvan 8 in het eerste jaar, 4 in het tweede jaar, 2 in het derde jaar en 1 (casus 7) in het vierde jaar.

De actuariële incidentie van chronische afstoting bedroeg 13 % na 1 jaar, 24 % na 2 jaar, 35 % na 3 jaar en 52 % na 4 jaar (fig. 6.9).

**Figuur 6.9** ACTUARIELE INCIDENTIE VAN CHRONISCHE AFSOTING



De 15 patiënten, waarbij een aanwijzing voor versnelde coronairsclerose werd gevonden, maakten in het eerste jaar in totaal 34 afstotingsepisodes (gemiddeld 2.3) door. Deze afstotingsincidentie was hoger dan die van de 71 patiënten, bij wie geen chronische afstoting werd geconstateerd (2.3 versus 1.2). Dit verschil was echter statistisch niet significant.

De patiënten met versnelde coronairsclerose verschilden niet van de overige patiënten voor wat betreft het percentage preoperatieve panel reactieve antilichamen, het aantal HLA-DR mismatches met de donor en het voorkomen van symptomatische CMV infecties.

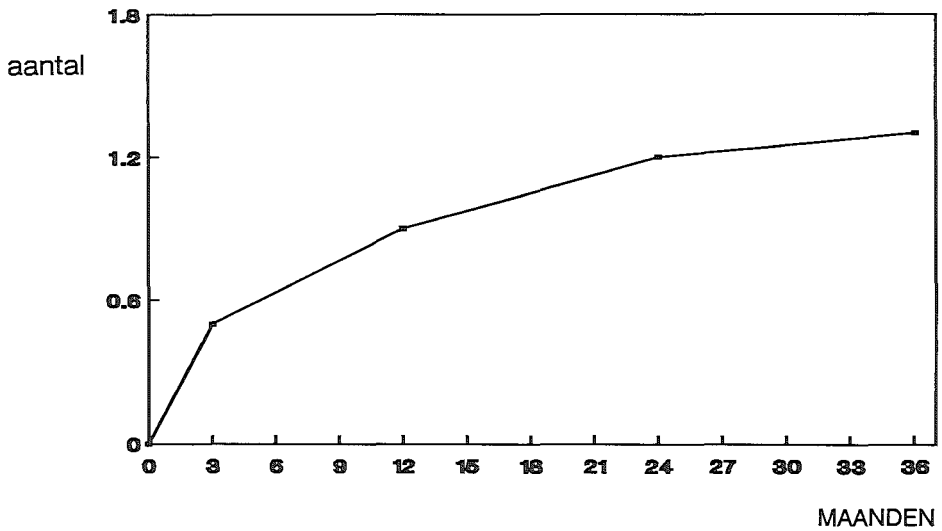
## 6.10 INFECTIE

**Infectie episode.** Een infectie episode wordt hier gedefinieerd als een ziekteperiode, die gepaard gaat met een rectaal gemeten temperatuur van meer dan 37.5°C, die langer dan 72 uur aanhoudt, en waarvoor een ziekteverwekker is gevonden. Bij een gelokaliseerde infectie kan temperatuurverhoging afwezig zijn.

Een ernstige infectie wordt hier gedefinieerd als een infectie, die lethaal of invaliderend verloopt, indien geen adequate therapie tegen het oorzakelijk agens gegeven kan worden. In totaal werden 110 infecties geconstateerd (tabel 6.10.1).

**Tabel 6.10.1 INFECTIE**

TIJD	AANTAL INFECTIES	INCIDENTIE	AANTAL PATIENTEN
0 - 3 MND	48	0.54	88
3 - 12 MND	33	0.40	81
12 - 24 MND	19	0.30	59
>24 MND	10	0.28	35
	110	1.52	

**Figuur 6.10 CUMULATIEVE INCIDENTIE VAN INFECTIES**

Het merendeel hiervan werd in het eerste jaar waargenomen, zoals ook te zien is in figuur 6.10, waar de cumulatieve infectie incidentie grafisch is weergegeven.

**Tabel 6.10.2 INFECTIES**

	N
- Bacterieel	41
- Viraal	48
- Parasitair	7
- Fungaal	13
- Van onbekende aard	1

De meest voorkomende infecties waren van bacteriële (41/110 = 37 %) en virale (48/110 = 43 %) oorsprong. Zeven infecties bleken van parasitaire aard en 13 werden door schimmels veroorzaakt (tabel 6.10.2).

**Tabel 6.10.3**

Bacteriële infecties (41 x)	Locatie
Haemofilus influenzae (6 x)	
Pneumococcus pneumoniae (13 x)	bovenste luchtwegen,
Streptococcus hemolyticus (6 x)	sinussen, longen (6 x)
Klebsiella pneumoniae (3 x)	
Brahammalis catarrhalis (2 x)	
Stafylococcus aureus (3 x)	sternumwond (2 x), sinus max.(1x)
Stafylococcus epidermidis (1 x)	sternumwond
Listeria monocytogenes (1 x)	sepsis
Escherichia Coli (3 x)	urinewegen
Campylobacter pylori (1 x)	pylorus
Salmonella paratyphi (1 x)	sepsis
Enterobacter cloacae (1 x)	bacteriaemie

De bacteriële infecties waren voornamelijk gelokaliseerd in de bovenste luchtwegen (tabel 6.10.3).

Gerichte antibiotische therapie bleek steeds voldoende om de infectie te bestrijden.

**Tabel 6.10.4**

Virale infecties (48 x)	
Herpes hominis type 1	27 x
Varicella zoster	6 x
Cytomegalie	14 x
Influenza B	1 x

Van de 48 virale infecties werden er 27 veroorzaakt door het Herpes hominis virus type 1 en 14 door CMV (tabel 6.10.4).



Met name CMV infecties gingen gepaard met ziekteverschijnselen. Onder een symptomatische CMV infectie wordt verstaan een ziekte met tenminste 2 van de volgende symptomen: koorts ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) in 3 opeenvolgende dagen, pneumonitis, leucocytopenie, thrombocytopenie en gastroïntestinale symptomen. Dit virale syndroom moet bevestigd worden door isolatie van het CMV uit een of meer specimina, een viervoudige titerstijging, die niet gerelateerd is aan een CMV hyperimmunoglobuline infusie, seroconversie van CMV IgM of pathognomonische bevindingen bij biopsiën.

Van de 42 CMV seronegatieve acceptoren ontvingen er 38 passieve immunisatie met anti-CMV hyperimmunoglobuline. Drie van deze 38 patiënten (7 %) maakten een symptomatische CMV infectie door.

Het donorhart was in 2 gevallen afkomstig van een CMV seropositieve donor. De overige 35 CMV seronegatieve acceptoren maakten geen manifeste CMV infectie door. De andere 4 klinisch belangrijke CMV infecties traden op bij CMV seropositieve acceptoren. Het betrof hier waarschijnlijk reactivaties van latent aanwezig CMV.

Van de 7 parasitaire infecties werden er 6 veroorzaakt door *Toxoplasma gondii* en 1 door *Pneumocystis carinii*. De 13 schimmelinfecties werden voornamelijk veroorzaakt door *Candida albicans* (6 x), *Pytiriasis versicolor* (5 x), *Trichophyton rubrum* (1 x) en *Nocardia Asteroides* (1 x). Deze schimmelinfecties waren voornamelijk gelokaliseerd in de mond en op de huid. In totaal werden 21 ernstige infecties gezien (tabel 6.10.5).

#### Tabel 6.10.5 ERNSTIGE INFECTIES

CMV-infecties (7)
Varicella Zoster infectie (3)
EBV-infectie (1)
Enterobacter sepsis (1)
Listeria Monocytogenes sepsis (1)
Salmonella bacteriaemie (1)
Toxoplasma Gondii myocarditis (1)
Pneumocystis carinii pneumonie (1)
Nocardia long (1)
Sternumwondinfecties (3)
Panencefalitis e.c.i. (1)

Zeven werden door het CMV veroorzaakt. Dit virus was mede de doodsoorzaak bij de patiënt beschreven in casus 5.

Bij een andere patiënt had deze infectie, gecombineerd met hoge koorts en lymfomen, een fatale afloop 5 maanden na transplantatie.

Eén patiënt overleed aan de gevolgen van een panencefalitis (casus 6), maar in dit geval werd geen ziekteverwekker aangetoond.

Driemaal werd een ernstige bacteriële infectie (*Listeria monocytogenes*-sepsis, *Salmonella* bacteriaemie, *Enterobacter* sepsis) gediagnostiseerd en driemaal een *Varicella zoster* infectie in het ophthalmicus gebied en trigeminus gebied.

Tevens waren er 3 sternumwondinfecties met als aetiologisch agens een *Stafylococcus aureus* (twee maal) en een *Stafylococcus epidermis* (éénmaal). Deze sternumwondinfecties werden succesvol behandeld met een substernaal aangelegd spoelsysteem.

Bovendien werd 1 EBV infectie geconstateerd. Deze EBV infectie was de oorzaak voor de ontwikkeling van een lymfoproliferatieve aandoening. Na behandeling met Aciclovir trad een remissie op.

Een ernstige parasitaire infectie kwam één maal voor bij een patiënte, die 2 maanden na transplantatie een manifeste *Toxoplasma gondii* myocarditis doormaakte. (foto no. 1).

In latere biopten bleken deze in aantal toegenomen. Preoperatief was patiënte *Toxoplasma* seronegatief, terwijl de donor *Toxoplasma* seropositief was. Op de 10e postoperatieve dag bleek de anti-*Toxoplasma* IgG titer al aantoonbaar. De *Toxoplasmacysten* verdwenen na twee weken behandeling met pyrimethamine en sulfadiazine.

Tenslotte werden 2 ernstige longinfecties geconstateerd. Zij werden veroorzaakt door de parasiet *Pneumocystis carinii* en door de schimmel *Nocardia asteroides*.

Vijftien van de in totaal 110 infecties en 7 van de 21 ernstige infecties ontstonden binnen twee weken na een afstotingsbehandeling.

Het betrof vier ernstige CMV infecties, één *Toxoplasma* infectie, twee minder ernstige CMV viremïën, een sinusitis met *Haemophilus influenzae*, een *Salomonella* bacteriaemie, één EBV-infectie met lymfoom ontwikkeling en vijf herpes simplex infecties.

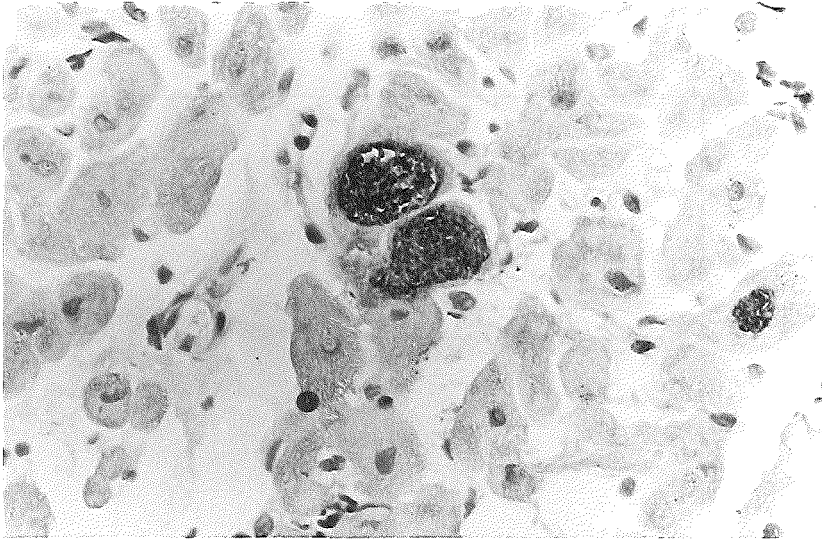


Foto 1: Microscopische opname van een myocardiobiopsie. Drie intracellulair gelegen toxoplasmacysten zijn aanwezig. (immuunperoxydase reactie met anti-toxoplasma; 100x)

De infecties na een afstotingsbehandeling bleken vaker een ernstig karakter te hebben dan de infecties, die in de tijd niet gerelateerd waren aan een afstotingsbehandeling ( $p < 0.05$ ,  $\chi^2$  test).

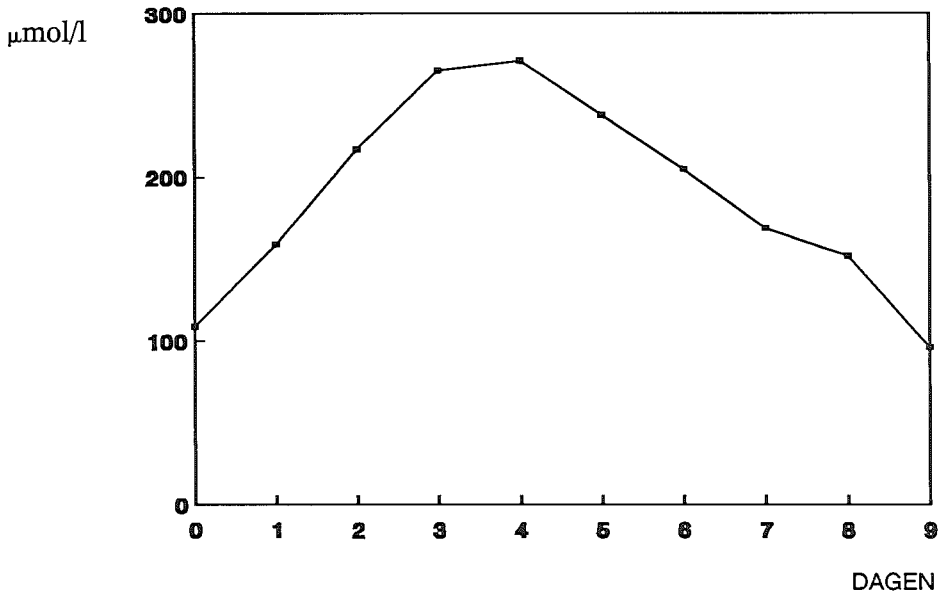
### 6.11 NEFROTOXICITEIT EN HYPERTENSIE

Bij alle patiënten, die vanaf de dag van transplantatie CsA toegediend kregen, werd een verminderde urineproductie vastgesteld in de directe postoperatieve fase. Er trad een passagère stijging van de mediane serum kreatinine spiegel op van  $109 \mu\text{mol/l}$  tot  $271 \mu\text{mol/l}$  op de 4e postoperatieve dag, gevolgd door een daling tot  $96 \mu\text{mol/l}$  op dag 9. (fig. 6.11.1). Het acute effect van CsA op de nierfunctie bleek dus geheel reversibel.

De hierbij behorende CsA dosering na 1 week bedroeg  $600 \text{ mg/dag}$ .

Indien de urineproductie verminderde, werd de CsA dosering aangepast of gestaakt op geleide van de CsA serum spiegels.

Hemodialyse was alleen nodig bij de patiënt beschreven in casus 1.

**Figuur 6.11.1 MEDIANE SERUM KREATININE SPIEGEL**

In de periode 1987-1988 werd door middel van een gerandomiseerde studie, het effect van sequentieel OKT3 en CsA therapie op de nierfunctie nagegaan. De OKT3 groep kreeg van dag 0 tot 6 de combinatie van OKT3 en azathioprine als initiële immunosuppressie, die pas vanaf de 6e dag vervangen werd door CsA. De controle groep gebruikte CsA vanaf de eerste dag na transplantatie.

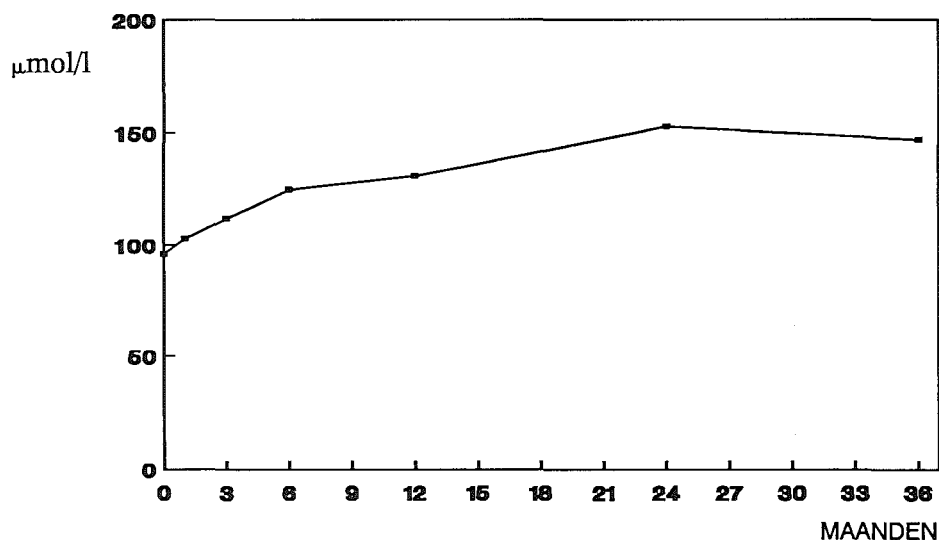
In tabel 6.11.1 zijn de perioperatieve serum kreatinine waarden vermeld.

**Tabel 6.11.1. SERUM KREATININE ( $\mu$ MOL/L), MEDIAAN EN SPREIDING VOOR EN NA HARTTRANSPLANTATIE**

	preoperatief	week 1	week 2,3
OKT3 (N = 23)	116 (81 - 214)	97 (69 - 228)	93 (79 - 111)
CsA (N = 25)	115 (78 - 133)	208 (136 - 485)	100 (64 - 203)

In de OKT3 groep ( $N = 23$ ) werd een daling van  $116 \mu\text{mol/l}$  tot  $93 \mu\text{mol/l}$  gezien, terwijl in de CsA groep het mediane serum kreatinine steeg van  $115 \mu\text{mol/l}$  tot  $208 \mu\text{mol/l}$  en daarna weer daalde tot  $100 \mu\text{mol/l}$  in de tweede week. Ook op langere termijn kan CsA de nierfunctie beïnvloeden.

**Figuur 6.11.2 MEDIANE SERUM KREATININE SPIEGEL**



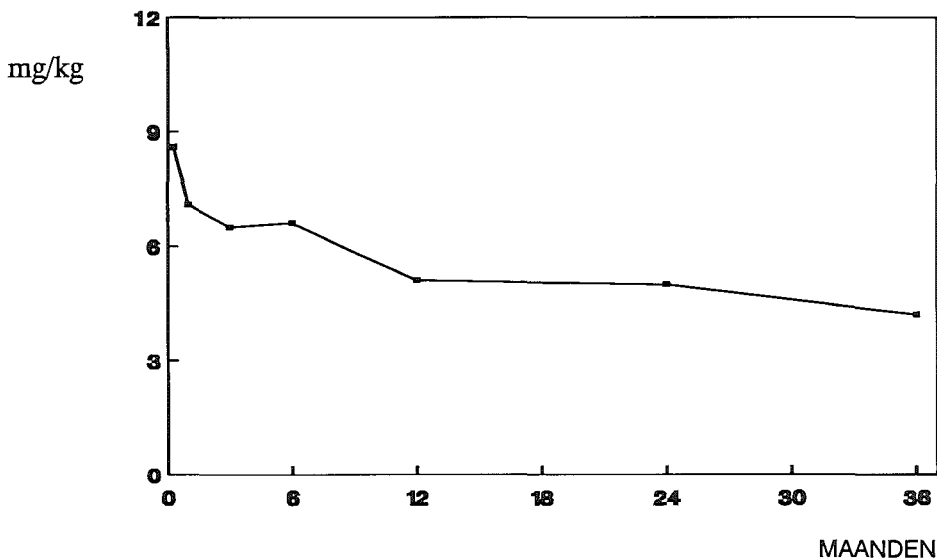
In fig. 6.11.2 is de stijging van het serum kreatinine over een periode van 36 maanden weergegeven. De kreatinine spiegel steeg van een preoperatieve mediane waarde van  $109 \mu\text{mol/l}$  tot  $125 \mu\text{mol/l}$  na 6 maanden en tot  $131 \mu\text{mol/l}$  na 12 maanden. Bij de 35 patiënten, die 2 jaar vervolgd werden, was de kreatinine spiegel  $153 \mu\text{mol/l}$  en bij de 14 patiënten, die 3 jaar vervolgd werden was dit  $147 \mu\text{mol/l}$ .

Hypertensie wordt ook dikwijls geconstateerd (tabel 6.11.2). Tachtig procent van de patiënten gebruikten na 1,2 en 3 jaar calciumantagonisten ter behandeling van de hypertensie.

De mediane waarden van de kreatinine spiegel, de bloeddruk, de cyclosporine dosering zijn eveneens in deze tabel vermeld. Tevens worden het lichaamsgewicht en de CsA dosering/kg/dag vermeld. Het verloop van de kreatinine spiegel en de erbij horende CsA dosering kg/dag zijn grafisch

weergegeven in de tijd in fig. 6.11.2 en 6.11.3. Er werd geen verband gevonden tussen de vermindering van de nierfunctie en de CsA dosering of de CsA plasma spiegels.

**Figuur 6.11.3 MEDIANE CsA DOSERING**



De delta kreatinine werd nader geanalyseerd voor de 36 patiënten, die meer dan 2 jaar hebben geleefd na de transplantatie.

De mediane delta kreatinine van 0 - 6 maanden was + 14  $\mu\text{mol/l}$ , van 6 - 12 maanden + 9  $\mu\text{mol/l}$  en van 12 - 24 maanden + 10  $\mu\text{mol/l}$ . De mediane delta kreatinine van 0 - 24 maanden was + 31  $\mu\text{mol/l}$ . De uiteindelijke delta kreatinine van 0 - 24 maanden kon goed voorspeld worden op grond van delta kreatinine van 0 - 6 maanden: Patiënten met een delta kreatinine (0 - 24 mnd) van < 30  $\mu\text{mol/l}$  vertoonden in de periode 0 - 6 mnd een mediane delta kreatinine daling van - 8  $\mu\text{mol/l}$ .

De patiënten met een delta kreatinine (0 - 24 mnd) van > 30  $\mu\text{mol/l}$  vertoonden in de periode 0 - 6 mnd een mediane delta kreatinine stijging van + 32.5  $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0.01$ , p waarde Wilcoxon's rank test).

**Tabel 6.11.2 NIERFUNCTIE EN BLOEDDRUK NA HARTTRANSPLANTATIE**

mediaan(spreiding)	1 WEEK	1 MAAND	3 MAANDEN	6 MAANDEN	12 MAANDEN	24 MAANDEN	36 MAANDEN
Patiënten(N)	87	82	81	79	59	35	14
Lich.gewicht	70 (40-96)	70 (39-95)	73 (47-99)	76 (49-102)	78 (52-110)	80 (55-100)	84 (60-100)
CsA*	600 (100-1200)	500 (150-2000)	475 (150-1400)	500 (150-1400)	400 (250-1000)	400 (200-1000)	350 (200-600)
CsA**	8.6 (2.5-12.5)	7.1 (3.8-21)	6.5 (3.2-14.1)	6.6 (3.1-13.7)	5.1 (4.8-9.1)	5.0 (3.6-10.0)	4.2 (3.3-6.0)
Kreatinine	122 (54-458)	103 (44-220)	112 (54-222)	125 (63-234)	131 (81-225)	153 (84-221)	147 (83-192)
Bloeddruk systolisch	150 (100-220)	140 (100-180)	140 (110-190)	150 (120-210)	140 (110-170)	140 (120-160)	130 (110-170)
diastolisch	100 (55-130)	90 (60-130)	95 (70-130)	100 (80-130)	100 (70-130)	90 (80-110)	90 (70-110)
Hypertensie %			67	76	85	82	80

Lichaams gewicht kg.

\* CsA mg/dg

\*\* CsA mg/kg/dag

Bloeddruk mmHg

Kreatinine  $\mu$ mol/l

## 6.12 OVERIGE COMPLICATIES

In tabel 6.12 wordt de overige belangrijke klinische morbiditeit vermeld. Het betrof 8 maal neurologische problemen.

Een patiënt van 45 jaar ontwikkelde op de tweede postoperatieve dag het beeld van een asymmetrische paraparese. Omdat dit mogelijk het effect van cyclosporine zou kunnen zijn (Atkinson 1984), werd de cyclosporine toediening gestaakt en tijdelijk vervangen door ALS.

Geleidelijk verbeterde het neurologisch beeld zich weer. De patiënt is weer hersteld en heeft als restverschijnsel een hypotone blaas. Deze hypotone blaas maakte dat transurethrale catheterisatie lange tijd noodzakelijk was. De insulden, die direct postoperatief optraden, werden veroorzaakt door een waterscheidingsinfarct in het cerebrum of een toxiciteit voor CsA.

De lymfomen in onze serie ontwikkelden zich 4, 7 en 9 maanden na transplantatie. Bij de patiënt beschreven in casus 5 werd bij de obductie een immunoblastair lymfoom in alle lymfeklieren, lever, milt, hart en nieren gevonden. Bij de 2 andere patiënten kon een EBV infectie aangetoond worden.

Het langdurig gebruik van corticosteroïden kan leiden tot ongewenste bijwerkingen (Hayes 1985).

Een maagulcus en een osteonecrose kwam in onze patiëntenserie eveneens voor. Diabetes mellitus ontwikkelde zich bij 4 patiënten, zodat behandeling met insuline en Daonil® noodzakelijk was.

Bij één patiënt werd 2 jaar na transplantatie de corticosteroïd dosering uitgeslopen en vervangen door azathioprine, vanwege de moeilijk te behandelen diabetes mellitus en de ontwikkeling van een vollemaansgezicht. In het derde jaar na de transplantatie werd een acute afstoting gediagnosticeerd, zodat besloten werd wederom prednison aan de immunosuppressie toe te voegen.



**Tabel 6.12 BELANGRIJKE OVERIGE KLINISCHE MORBIDITEIT**

---

Asymmetrische paraparese (1)  
Insulten direct postoperatief (5)  
Polyneuropathie (1)  
Partial stroke direct postoperatief (1)  
Aseptische botnecrose (1)  
Stenose arteria iliaca (1), waarvoor Dotter procedure.  
Prostatectomie (1)  
Uterusextirpatie (1)  
Ulcus duodeni (1)  
Rechter ventrikelperforatie na EMB (4)  
Forse pericardeffusie (1), waarvoor ontlastende punctie.  
Diabetes mellitus (4), waarvan insuline afhankelijk (1).  
Plaveiselcelcarcinoom linker bovenkwab (1), waarvoor lobectomie.  
Pacemaker implantatie (1)  
Lymfomen (3)

---

### 6.13 CASUS APPENDIX

In casus 1 wordt een voorbeeld van het falen van de rechter ventrikel beschreven.

**Casus 1:** De patiënt was een 49 jarige man met een gewicht van 75 kg in een eindstadium decompensatio cordis ten gevolge van een ischemisch hartlijden. Hij was afhankelijk van inotrope medicatie, bestaande uit dobutamine en dopamine. De gemeten pulmonale vaatweerstand was  $410 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Het donorhart was afkomstig van een 18-jarige vrouw met een lengte van 1.70 cm en een gewicht van 62 kg.

De ischmietijd van het donorhart bedroeg 2 uur en 30 minuten. Tijdens de operatie ontstond er een duidelijke dilatatie van de rechter ventrikel van het transplantaat. Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door het falen van de rechter ventrikel ten gevolge van een te hoge longvaatweerstand. Deze persisteerde ondanks de toediening van nitroprusside en prostaglandine E1. Met de blijvende rechts decompensatie bleef er een forse leverstuwung bestaan.

De bloeddruk bleef voortdurend laag en instabiel ondanks volume expansie en inotrope stimulatie.

Na enkele uren ontstond er een anurie, waardoor het noodzakelijk was de CsA toediening te staken en te vervangen door H-ALS (horse antilymfocyte serum) en azathioprine.

Desondanks waren we genoodzaakt hemodialyse te laten verrichten op de 4e, 5e en 7e postoperatieve dag. Op de 8e dag werden tamponade verschijnselen geconstateerd, waarvoor een rethoracotomie noodzakelijk werd geacht. Er werden geen tekenen van een tamponade gevonden. Na deze ingreep ontstond een progressieve hypotensie, gevolgd door een bradycardie en een circulatiestilstand.

Bij obductie werden uitgebreide ischemische veranderingen van het myocard gezien, maar geen afstotingsverschijnselen. Er werd een pleksgewijze infarctering van de rechter ventrikel en een circumferent subendocardiaal infarct van de linker ventrikel gevonden. De coronairarteriën waren gaaf. In de takken van de arteriae pulmonales waren tot ver in de periferie

atherosclerotische plaques te vinden, zoals voorkomt bij een langer bestaande ernstige pulmonale hypertensie (foto no. 2a en 2b).



Foto 2a Macroscopische opname van een intrapulmonaal verlopende tak van de arteria pulmonalis. Let op de atherosclerotische plaques in de intima tot ver in het perifere gedeelte van de arterie.

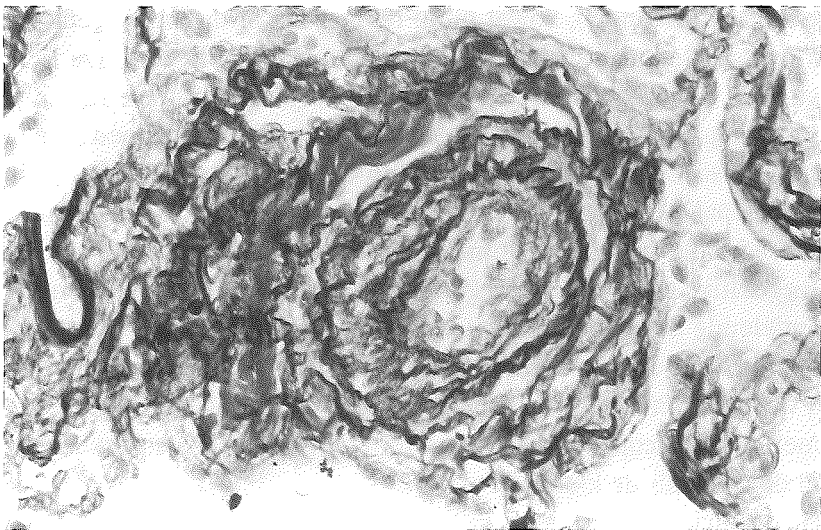


Foto 2B Microscopische opname van een klein perifeer subpleuraal gelegen longvaatje. Let op de muscularisatie van de wand en de intimahyperplasie waarin vooral longitudinale cellen. Dit beeld past bij pulmonale hypertensie (Elastica van Gieson kleuring; 100 x)

In casus 2 wordt een voorbeeld van een anoxische encefalopathie beschreven.

**Casus 2:** De patiënt was een 15-jarige jongen in een eindstadium decompensatio cordis ten gevolge van een congestieve cardiomyopathie. Hij was gezond tot 10 dagen voor de transplantatie. Bij opname in het ziekenhuis bleek hij afhankelijk van inotrope medicatie, bestaande uit dobutamine en dopamine. Vanwege de slechte circulatie was hij erg onrustig. De gemeten pulmonale vaatweerstand was  $100 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ . Bij de inleiding van de narcose, na het toedienen van Pavulon<sup>®</sup> i.v., ontstond een ventrikelfibrillatie. De patiënt werd direct endo-tracheaal geïntubeerd en werd uitwendige hartmassage toegepast. Tijdens de resuscitatie werd een arteriële canule in de arteria femoralis communis rechts ingebracht en een veneuze canule in de vena femoralis rechts, waarna de circulatie door de hartlongmachine werd overgenomen. Hierna begon het hart weer spontaan te kloppen. De tijdsduur vanaf de ventrikelfibrillatie tot aan de overname van de circulatie door de hartlongmachine bedroeg 20 minuten. Tijdens de cardiëctomie werden grote stolsels gevonden, zowel in de rechter als in de linker ventrikel. De daaropvolgende harttransplantatie verliep ongecompliceerd. De ischemietijd van het donorhart bedroeg 88 min. In de postoperatieve fase bleek hij diep comateus. De circulatie was stabiel, de diurese kwam goed op gang. Na 5 dagen persisteerde het diepe coma, en liet de CT-scan van het cerebrum een bilateraal oedeem zien. De neuroloog kwam tot de conclusie dat de prognose infaust was en dat er niet meer te verwachten was dan een "persistent vegetative state". In overleg met de ouders van de patiënt en met alle behandelende disciplines werd toen besloten de beademing te staken. De patiënt overleed kort nadien. Bij obductie bleken de hersenen oedemateus en er werd inklemming van de cerebellaire tonsillen geconstateerd.

Uitvoerig microscopisch onderzoek toonde een diffuse cortexnecrose van zowel de grote als de kleine hersenen.

Ook in de nucleus anterior van de thalamus en in het putamen werd ischemie gezien. De ouderdom van de afwijkingen werd geschat op drie tot vijf dagen, zodat het waarschijnlijk werd geacht dat de cerebrale beschadiging het gevolg was van de circulatiestilstand tijdens de inleiding van de narcose.

In casus 3 wordt een voorbeeld van een acute tamponade beschreven.

**Casus 3:** De patiënt was een 54-jarige man in een eindstadium van een congestieve cardiomyopathie.

De gemeten pulmonale vaatweerstand was  $133 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Na een wachttijd van drie maanden kwam er een donorhart beschikbaar afkomstig van een man van 18 jaar. De ischemietijd van het donorhart bedroeg 220 minuten. De implantatieprocedure verliep ongecompliceerd. Na de transplantatie verliep het herstel vlot en kon hij zonder problemen gemobiliseerd worden. De initiële immunosuppressie bestond uit prednison, OKT3 en azathioprine. Op de 6e dag na de transplantatie werd de immunosuppressie volgens protocol overgezet in CsA en prednison. Het eerste endomyocardiobiot op de 9e postoperatieve dag toonde geen tekenen van afstoting. Het echografisch onderzoek liet een goed contractiepatroon van de linker ventrikel zien; er was geen pericardeffusie aanwezig. Op de 11e dag ontstond peracut een circulatiestilstand, waarbij er aanvankelijk nog een sinusritme aanwezig was, later echter een asystolie. De patiënt werd zonder succes gereanimeerd. Bij obductie werd een harttamponade gevonden. De oorzaak hiervan was een dehiscentie van de aortanaad aan de dorsale zijde. Een infectie als oorzaak van deze dehiscentie kon niet aangetoond worden.

In casus 4 wordt een voorbeeld van een acute lethale afstoting beschreven.

**Casus 4:** De patiënt was een 50-jarige man in het eindstadium van een ischemische cardiomyopathie. Vijf maanden voor de transplantatie had hij een kransslagader overbruggingsoperatie ondergaan. Een maand na deze operatie vond heropname plaats in verband met hartfalen. De gemeten pulmonale vaatweerstand was  $224 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ .

Toen een donorhart beschikbaar kwam, trad er tijdens het transport van de patiënt naar de operatiekamer een ademstilstand op, waarna hij met succes gereanimeerd werd. Het donorhart werd niet geschikt bevonden, vanwege een bij inspectie vastgestelde oude pericarditis, hetgeen later histologisch werd bevestigd. Dertien dagen hierna kwam opnieuw een donorhart beschikbaar. Het donorhart was afkomstig van een 18-jarige vrouw. De ischemietijd van het donorhart bedroeg 164 minuten. Na de transplantatie was een rethoracotomie noodzakelijk vanwege een forse hemato-thorax rechts. Hierbij werd 900 cc oud bloed met stolsels verwijderd. Na deze ingreep verliep het herstel vlot en kon de patiënt zonder problemen gemobiliseerd wor-

den. De initiële immunosuppressie bestond uit CsA i.v. en corticosteroiden, waarbij adequate CsA serum spiegels bereikt werden.

Het endomyocardiobiot, genomen 1 week na de transplantatie, vertoonde geen acute afstoting. Op de achtste dag ontstond echter koorts tot 39°C. Aanvankelijk waren hierbij geen ziekteverschijnselen aanwezig. In de daaropvolgende nacht ging de patiënt zich echter geleidelijk steeds slechter voelen, hij was moe en klaagde over kortademigheid met vage drukpijn in de borst. In de ochtend bleek de bloeddruk gedaald. Als mogelijke oorzaak voor dit ziektebeeld werd in eerste instantie een septische shock overwogen, waarna gestart werd met antibiotica. Kort nadat de patiënt overgebracht was naar de coronary care unit voor intensieve zorg werd een asystolie geconstateerd. Elektrische stimulatie van het hart via de peroperatief aangebrachte epicardiale elektroden had geen succes. Mechanische ondersteuning door middel van eerst uitwendige hartmassage en later inwendige hartmassage mocht eveneens niet baten.

Bij obductie werden in het myocard van het donorhart diffuse infiltraten van pyroninofiele lymfocyten en eosinofielen gezien en myocytneecrose, passend bij acute afstoting.

In casus 5 wordt een voorbeeld van onbehandelbare afstotingen en een immunoblastair lymfoom beschreven.

**Casus 5:** De patiënt was een 46 jarige man in het eindstadium van een congestieve cardiomyopathie.

De preoperatieve pulmonale vaatweerstand bedroeg  $300 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Voor transplantatie was de toediening van dopamine noodzakelijk. De harttransplantatie werd uitgevoerd met een donorhart van een 15 jarige mannelijke donor. De ischemietijd van het donorhart bedroeg 2 uur en 25 minuten. Het postoperatieve beloop werd gekenmerkt door meerdere afstotingsepisodes (foto no. 3).

In de eerste 3 maanden traden 3 afstotingsepisodes op, die met respectievelijk steroiden, R-ATG (900 mg) en wederom steroiden werden behandeld. Na de 3e maand traden wederom afstotingen op met zeer ernstige myocytneecrose. De behandeling bestond dit keer uit 2250 mg R-ATG in de 4e maand en 900 mg R-ATG in de 6e maand. In de 7e maand werden, vanwege een geringe myocytneecrose, bolus injecties steroiden gegeven.

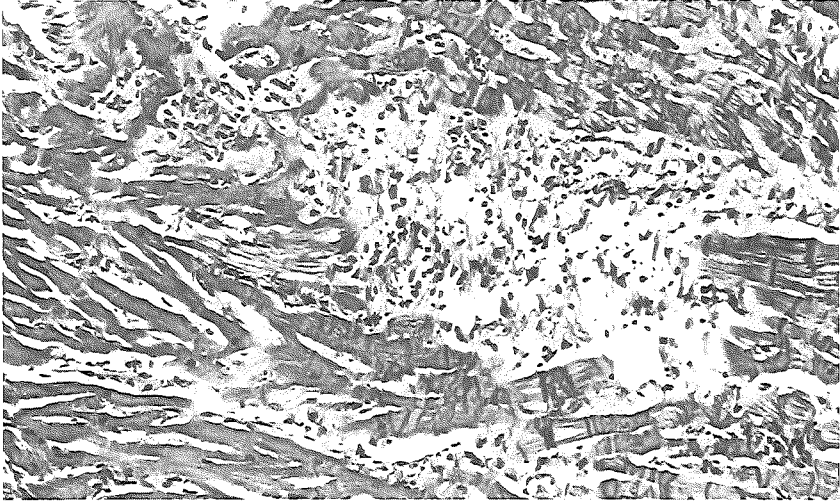


Foto 3 Microscopische opname van het hartbiopt van de patiënt beschreven in casus 5. Let op het interstitieel oedeem en het infiltraat van geactiveerde lymfocyten. Centraal in het infiltraat worden enkele necrotische myocyten gezien. Het beeld past bij een matige afstoting (klasse 2). (Haematoxyline-Azophloxine; 40x)

In de 11e maand werd opnieuw een forse myocyt necrose met infiltraat in het biopt gezien.

De behandeling bestond opnieuw uit R-ATG (150 mg). Vanwege het optreden van hoge koorts, die aanvankelijk geduid werd als een overgevoeligheid voor R-ATG, werd overgegaan op H-ALS.

Desondanks bleef de koorts bestaan, hetgeen nu als een infectie werd geïnterpreteerd. Daarop werd besloten de immunosuppressie te staken.

Inmiddels was in het bloed een polyclonale proliferatie van B-cellen aangetoond.

Geleidelijk verslechterde de hemodynamische toestand van de patiënt en overleed hij 11 maanden na transplantatie.

Bij obductie bleek er sprake te zijn van een immunoblastair lymfoom, dat uitgebreid aanwezig was in alle lymfeklieren, lever, milt, nieren en hart (foto no.4a en 4b).

Opvallend was het vasculitis beeld van het myocard met een intimaproliferatie van de grote en de middelgrote coronairarteriën waarschijnlijk als gevolg van een chronische vasculaire afstoting (foto no. 5).

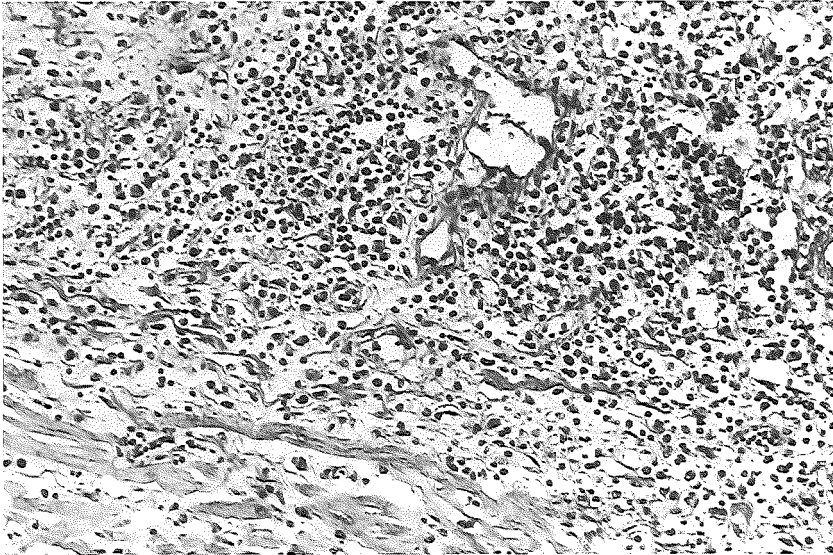


Foto 4a      Microscopische opname van het immunoblastair lymfoom in het hart

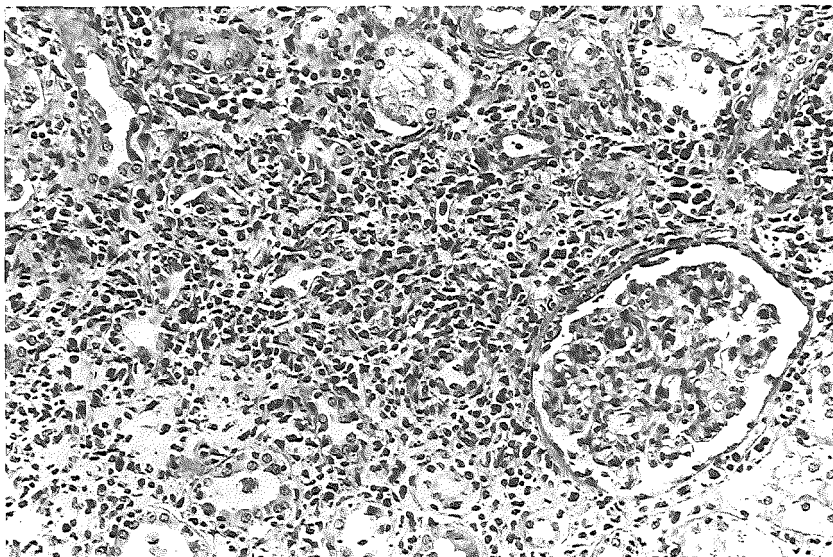


Foto 4b      Microscopische opname van het immunoblastair lymfoom in de nier  
(Haematoxyline-Azophloxine; 40x)



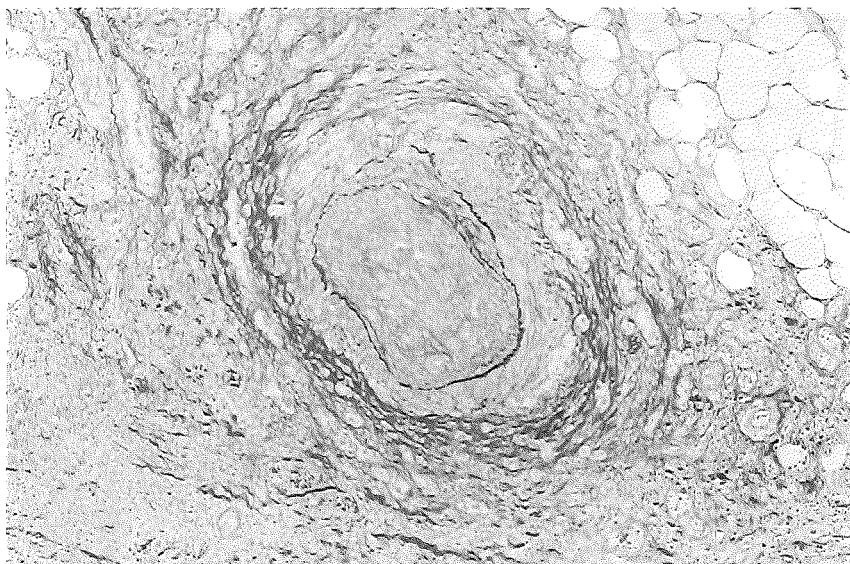


Foto 5 Microscopische opname van een doorsnede van een epicardiaal gelegen coronairarterie, waarvan het lumen volledig is afgesloten door een fibromusculaire intimaprolieratie. (Elastica van Gieson kleuring; 16x)

In de longen werd een beginnende interstitiële pneumonie gevonden, waaruit CMV gekweekt werd.

In casus 6 wordt een voorbeeld van een lethaal verlopende infectie beschreven.

**Casus 6:** De patiënt was een 42 jarige man met een congestieve cardiomyopathie in een eindstadium.

De harttransplantatie vond plaats met een donorhart van een vrouw van 35 jaar. De ischietijd van het donorhart bedroeg 1 uur en 50 minuten.

De late postoperatieve fase werd gekenmerkt door langdurige koorts, waarvan de oorzaak niet aangetoond kon worden. Omdat de acceptor *Toxoplasma* seronegatief was en de donor seropositief, werd profylactisch reeds spiramycine gegeven. Afstotingsperiodes traden niet op. Twee maanden na de transplantatie ontstond een hemi-parese rechts. Op grond van het klinisch beeld, de CT-scan en de liquor bevindingen werd gedacht aan een haemorrhagische infarcering in cerebro ten gevolge van een embolie. In de 3e maand kreeg de patiënt opnieuw hoge koorts met een verminderd bewustzijn, tachypneu en onrust. De CT-scan liet nu multipale niet goed afgrensbare

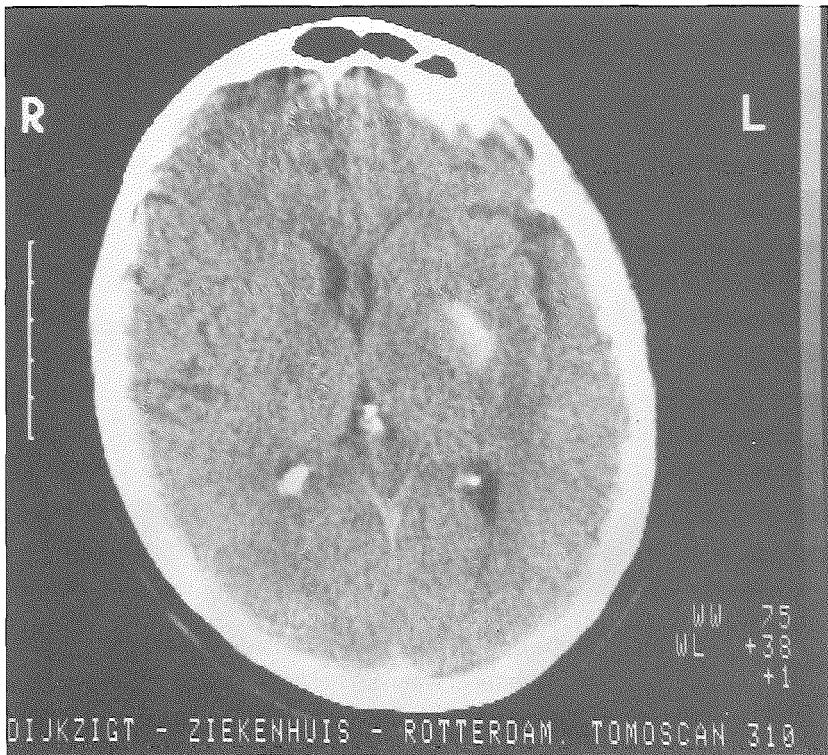


Foto 6 CT-schedel: laesie in het achterste been van de capsula interna en subinsulair links met minimale tot geen ruimte innemende werking.

laesies zien (foto no. 6). In de liquor waren antilichamen tegen *Toxoplasma* aantoonbaar.

Gezien de bovenvermelde bevindingen volgde behandeling met cefotaxim/gentamycine en de combinatie pyrimethamine/sulfadiazine. Na het starten van deze therapie daalde de koorts niet en bleef de patiënt comateus. Pas nadat de immunosuppressie tijdelijk werd verminderd, daalde de temperatuur en trad een geringe verbetering van het neurologische beeld op.

In deze fase werd een afstoting vastgesteld (klasse 2), die niet behandeld werd gezien de ernst van het infectieuze proces. De volgende dag ontwikkelde de patiënt een hoge temperatuur. Er trad een apneu en vervolgens een circulatiestilstand op. De patiënt overleed 4 maanden na de transplantatie. Bij obductie werd een massale necrotiserende panencefalitis van onbekende oorsprong gevonden. Er kon geen cerebrale Toxoplasmose of CMV infectie aangetoond worden.

In het myocard kon eveneens geen *Toxoplasma gondii* infectie aangetoond worden, maar wel was er het beeld van een acute afstoting (klasse 2) met een uitgebreide myocytneecrose aanwezig.

In casus 7 wordt een voorbeeld van een chronische afstoting beschreven.

**Casus 7:** Deze man van 40 jaar onderging een harttransplantatie wegens een terminaal ischemisch hartlijden.

De preoperatieve pulmonale vaatweerstand bedroeg  $210 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ . De harttransplantatie vond plaats met een donorhart van een man van 20 jaar. De ischemietijd van het donorhart bedroeg 3 uur en 9 min. De postoperatieve fase werd gekenmerkt door 2 afstotingsepisodes in de eerste 3 maanden. Deze beide episodes werden behandeld met steroïden.

In de daaropvolgende 9 maanden traden geen afstotingen op. Tijdens de 1 jaars controle werd een verminderde linker ventrikelfunctie waargenomen (berekende ejection fractie 31 %). De 13e tot 21e maand na transplantatie werden gekenmerkt door 4 afstotingsepisodes, die behandeld werden met respectievelijk intraveneuze steroïden, met een verhoging van de prednison dosering in de 13e maand en vervolgens met R-ATG (1000mg) in de 15e maand.

OKT3 werd in de 17e maand gegeven, vanwege een anafylactische reactie op R-ATG. Op de 21e maand bleken steroïden i.v. voldoende om een afstoting te behandelen.

Na deze periode traden gedurende 21 maanden geen afstotingen meer op. Tijdens de 2 en 3 jaars controle bleek de linker ventrikelfunctie sterk verbeterd te zijn (EF resp. 68 % en 57 %). Er waren geen belangrijke afwijkingen in het coronairstelsel aantoonbaar. Drieënveertig maanden na transplantatie overleed patiënt plotseling thuis.

Bij obductie werden tekenen van een chronische afstoting in de coronairarteriën gezien. Ook was er een acute afstoting met myocytneecrose aanwezig. Er werd een verse thrombus in de rechter coronairarterie gevonden. De oorzaak van de plotse dood is een chronische afstoting geweest met een rechter ventrikel infarct en een daarmee samenhangende ritmestoornis.

In casus 8 wordt een voorbeeld van een chronische afstoting beschreven met daarop volgend een succesvolle retransplantatie.

**Casus 8:** De patiënt was een 30 jarige man met een ischemische cardiomyopathie. Het donorhart was afkomstig van een man van 33 jaar. De ischietijd van het donorhart bedroeg 1 uur en 42 minuten. Het postoperatief beloop verliep ongestoord. Een maand na de transplantatie bleek er sprake van een afstotingsepisode, die succesvol met steroïden behandeld werd. Tijdens de 6e maand na transplantatie ontstond er een duidelijke achteruitgang van de linker ventrikelfunctie. Op het echocardiogram en met behulp van de thalliumscan werd een lage ejectiefractie (EF = 23 %) geregistreerd. Op het coronairangiogram konden ook sclerotische wandafwijkingen worden aangetoond.

Gedurende deze periode ging de klinische conditie van de patiënt achteruit en mondde uit in een decompensatio cordis. Besloten werd tot een retransplantatie. Acht maanden na de eerste transplantatie onderging patiënt deze retransplantatie. Na 4 en 7 maanden traden afstotingsepisodes op, die behandeld werden met steroïden. Twaalf maanden na de retransplantatie bedroeg de linker ventrikel ejectiefractie 78 % en het coronairsysteem vertoonde angiografisch geen afwijkingen.



Foto 7

Microscopische opname van een doorsnede door de ramus descendens anterior van de linker coronairarterie van het hartpreparaat van de eerste transplantatie. Het lumen van de arterie is vrijwel volledig afgesloten door een fibrocellulaire intimaproliferatie waarin ook nog enkele geactiveerde lymfocyten. (Elastica van Gieson kleuring; 16x)

Microscopisch onderzoek van het eerste getransplanteerde hart liet een intima verdikking van de coronair arteriën zien, waarbij het gehele lumen geoccludeerd was met los fibreus weefsel, terwijl de media geïnfilteerd waren met mononucleaire cellen (foto no. 7). Ook de patiënten beschreven in casus 2 en 4 vertoonden dit beeld van een chronische afstoting.



### Overleving

De eerste 89 harttransplantaties te Rotterdam in de periode 1984-1988 resulteerden in een actuariële één-, twee- en drie-jaars patiënt overleving van 89 %. De actuariële één-, twee- en drie-jaars transplantaat overleving bedroeg 88 %.

De Registry van de International Society for Heart Transplantation (Kaye 1987, Fragomeni 1988, Heck 1989) vermeldt een 82 % één-jaars, een 80 % twee-jaars patiënt overleving en een 78 % drie-jaars patiënt overleving. Deze gegevens zijn verzameld in de periode van 1985 tot 1988.

In geslachtsverdeling, leeftijd van donor en acceptor en indicatie tot harttransplantatie was in onze serie geen verschil met de gegevens van de Registry.

De in dit proefschrift beschreven serie harttransplantaties toont aan dat het programma, waarin het Academisch Ziekenhuis Leiden, het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein samenwerken, geleid heeft tot resultaten die vergelijkbaar zijn met die van centra, die reeds langer harttransplantaties uitvoeren.

### Chirurgische complicaties

De directe perioperatieve chirurgische problemen na harttransplantatie zijn bloedingen en sternumwondinfecties.

Een overmatig bloedverlies kan leiden tot een acute harttamponade en een hartstilstand. Bij één patiënt uit onze serie werd, onder niet steriele condities, het sternum geopend voor een acute harttamponade. De circulatie herstelde zich weer na het opheffen van de tamponade.

Bij 14 patiënten (15 %) was een rethoracotomie noodzakelijk. In 10 gevallen wegens abundant bloedverlies van meer dan 200 ml/uur gedurende enkele uren en in 4 gevallen voor een onbegrepen "low output" syndroom. In deze groep van 14 patiënten kwam éénmaal een mediastinale wondinfectie voor (7 %). Een sternumwondinfectie met mediastinitis kwam in onze serie van 89 transplantaties drie maal voor (4 %). Dit is een vergelijkbaar percentage met hetgeen in de literatuur vermeld wordt.

Sternumwondcomplicaties komen in ongeveer 2 % voor na een mediane sternotomie bij open hartoperaties (Serry 1980). Na een harttransplantatie wordt een incidentie voor mediastinitis van 3-7 % opgegeven (Miller 1986). Indien een sternuminfectie met een mediastinitis mocht optreden, bestaat de behandeling uit chirurgisch debridement van het sternum. Bij het opnieuw sluiten van het sternum worden mediastinale drains achtergelaten voor continue wondspoeling met antibiotica (Engelman 1973). Bij een niet effectieve behandeling is de morbiditeit en mortaliteit hoog, omdat een recidief van de infectie optreedt met de kans op een sepsis en het ontstaan van mediastinale abscessen.

### **Ziekenhuismortaliteit en ischaemie van het donorhart.**

De ziekenhuismortaliteit (mortaliteit binnen 30 dagen na de ingreep) in onze serie bedroeg 6.7 %. De serie verzameld door de Registry toont een ziekenhuismortaliteit van 8.9 % (Heck 1989). In de Registry gegevens werd tevens een relatie aangetoond tussen de ziekenhuismortaliteit en de duur van de ischmietijd van het donorhart. In onze beperkte serie kon geen relatie aangetoond worden tussen de ischmietijd van het donorhart en de ziekenhuismortaliteit.

Billingham (1980) beschreef dat een beschadiging van het capillair endotheel ontstaat bij donorharten, die na een langere ischmietijd (4 - 5 uur) geïmplanteerd werden. De duur van de ischmietijd bleek gecorreleerd met de ernst van de ultrastructurele vaatwandveranderingen.

Vele studies naar een langdurige preservatie (> 5 uur) van het donorhart zijn o.a. verricht door Kaye (1981) en Guerrathy (1981), maar hebben nog geen klinische toepassing gevonden. Recent is een nieuwe vloeistof ontwikkeld (Wahlberg 1987), waarmee de preservatie van nier en pancreas bij honden gedurende maximaal 72 uren en lever gedurende maximaal 30 uren mogelijk is. Met deze zogeheten UW (= University of Wisconsin) oplossing zijn door Belzer 9 orthotope levertransplantaties met succes beschreven, waarbij lange koude ischmietijden mogelijk bleken (Kalayoglo 1988). De preservatietijd was gemiddeld 12.7 uur met een spreiding van 11 tot 20 uur. Deze UW oplossing kan mogelijk in de toekomst ook voor de langdurige preservatie van donorharten gebruikt worden (Swanson 1988).



### **Pulmonale vaatweerstand**

Een belangrijke probleem zijn de patiënten met een gefixeerde pulmonale hypertensie en een niet door nitroprusside te verminderen pulmonale vaatweerstand van meer dan  $640 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Deze patiënten hebben een zeer hoog risico om te overlijden na een orthotope harttransplantatie ten gevolge van een falen van de rechter ventrikel (Stinson 1972, Dong 1977).

Kirklin (1988) verrichtte een multivariante analyse naar de risicofactoren voor een vroege dood na harttransplantatie. De verhoogde pulmonale vaatweerstand bleek een risicofactor, waarbij het effect echter continue variabel was en niet dichotoom.

Een patiënt uit onze groep (casus 1) overleed 1 week na de transplantatie aan de gevolgen van een verhoogde pulmonale vaatweerstand.

### **Acute afstoting**

Een hyperacute afstoting zoals door Hart (1983) beschreven is, kwam in onze serie niet voor. De meerderheid van onze ontvangers (74 %) hadden een PRA van 0 - 10% en werden de ontvangers met een PRA > 10 % alleen na een negatieve lymfocytotoxische kruisproef getransplanteerd.

In de studie van Kormos (1986) werd een significant verschil aangetoond voor de ziekenhuissterfte tussen acceptoren met een PRA  $\geq 16$  % en acceptoren met een lagere PRA waarde.

De overleving na 30 dagen was respectievelijk 90 % bij een PRA van minder dan 16 % en 70 % bij een PRA van meer dan 16 %.

Een belangrijk gegeven is, dat in de studie van Kormos transplantaties verricht werden zonder een prospectieve kruisproef, maar dat deze pas na transplantatie verricht werd. Bij een positieve kruisproef werd een 2-jaars patiënt overleving van 39 % gevonden, bij een negatieve kruisproef was dit 74%.

Uit bovenstaande gegevens blijkt dat het verstandig is pas te transplanteren na een negatieve kruisproef zeker bij een PRA van > 0%.

Een vroege afstoting werd in het verleden gecorreleerd met een verhoogde kans op mortaliteit (Baumgartner 1979). Na de introductie van CsA onder vinden patiënten echter minder afstotingsepisodes gedurende de eerste maanden na transplantatie (Pennock 1982).

Bovendien verlopen de afstotingen onder CsA therapie minder heftig. Het begin van de acute afstoting gaat zelden gepaard met een hemodynamische

verslechtering, zoals dat vaak wel gezien werd met de conventionele wijze van immunosuppressie.

Uit de gegevens van de Registry (Fragomeni 1988) blijkt echter dat ook tegenwoordig nog acute afstotingen in 24 % van de gevallen de oorzaak van de dood is na harttransplantatie.

In onze serie van 88 patiënten overleden in totaal 11 patiënten, waarvan 3 patiënten (27 %) ten gevolge van een acute afstoting. In casus 4 wordt een voorbeeld van een acute lethale afstoting beschreven.

De incidentie van de acute afstoting in onze groep was in de eerste 3 maanden 0.94 en in het eerste jaar 1.4. Dit komt overeen met de resultaten uit de verschillende grotere centra, waar de incidentie van de acute afstoting varieert tussen 0.6 tot 1.9 per patiënt (Jamieson 1984, Michler 1986, Spratt 1986, Frazier 1985, Yacoub 1985, Barnhart 1985).

In de hier aangehaalde literatuur wordt helaas niet de duur van het follow-up onderzoek vermeld en worden de periodes van acute afstoting niet gedefinieerd, zodat een goede vergelijking met onze serie niet mogelijk is. Copeland (1986) vermeldt dat transplantatie patiënten met CsA immunosuppressie en een follow-up duur van meer dan 1 jaar een gemiddelde afstotingsepisode van  $1.4 \pm 0.3$  per patiënt hebben. De groep uit Cambridge (Hakim 1988) vermeldt een cumulatieve afstotingsincidentie van 1.25 in het eerste jaar. In die groep van 62 patiënten bestond de immunosuppressieve onderhoudstherapie eveneens uit CsA en een lage dosering corticosteroiden.

In onze serie waren na het eerste jaar 23 % (14/59) van de patiënten vrij van afstotingsepisodes. In de niertransplantatie kliniek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam bleef 50 % van de niertransplantatie ontvangers, die alleen met CsA en prednison behandeld waren, 1 jaar vrij van afstotingen. Verschillende factoren kunnen als oorzaak voor het verschil in afstotingsincidentie tussen hart- en niertransplantaties aangewezen worden: het immunosuppressieve effect van uremie bij niertransplantatie kandidaten, de verschillen in de hantering van de afstotingscriteria tussen de twee getransplanteerde organen en hun verschillen in overeenkomsten in klasse I en II transplantatie antigenen van donor en acceptor.

De HLA-mismatch gradering tussen donor en acceptor in onze groep was voor HLA-A 1.29, HLA-B 1.59 en HLA-DR 1.44. Deze cijfers liggen beduidend hoger dan voor de niertransplantatie groep. De cijfers voor de nier-

transplantatie groep zijn voor HLA-A 0.56, HLA-B 0.94 en HLA-DR 0.67 (Weimar 1987).

Hoewel in de literatuur een relatie wordt aangetoond tussen HLA-DR matching en de incidentie van acute afstotingsepisodes (Pfeffer 1987, Kerman 1988) en de transplantaat overleving (Kormos 1986, Yacoub 1987, Raffoux 1987) wordt dit in onze serie niet gevonden. In de uitgebreide analyse van meer dan 2.000 harttransplantaties, de Collaborative Heart Transplant Study, wordt eveneens geen effect van HLA-matching op de harttransplantaat overleving gevonden (Opelz 1989).

Het blijft dus onduidelijk of prospectieve HLA matching van donorharten op basis van transplantatie antigenen een verbetering kan zijn voor de resultaten van de harttransplantatie.

Nu nog is echter prospectieve HLA matching voor ontvanger/donor door de logistieke en technische problemen momenteel nog niet mogelijk. De huidige DR-typering bij de donor geschiedt met de conventionele cytotoxische methode en duurt vele uren, vaak langer dan de toegestane koude ischemie periode van het donorhart.

Er zijn nieuwe snelle methoden in ontwikkeling zoals een flow cytometrische methode (Talbot 1988) en een immunomagnetische methode (Vartdal 1988). Met deze methoden kan binnen 1,5 uur HLA typering verricht worden, waardoor het mogelijk is goed "gematchte" HLA ontvangers te selecteren, voordat cardiëctomie bij de donor verricht wordt. Dit zou dan kunnen leiden tot minder afstotingsepisodes na de transplantatie en een verbetering van de resultaten van de harttransplantatie op langere termijn.

Een andere mogelijkheid om een afname van acute afstotingsepisodes te bewerkstelligen, is de toepassing van variabele immunosuppressie. De beste combinatie van immunosuppressiva is vaak nog onderwerp van discussie. Een methode is het gebruik van een lage dosering CsA in combinatie met AZA en corticosteroiden (Griffith 1985, Bolman 1988).

CsA wordt ook gecombineerd met AZA in plaats van prednison (Yacoub 1985).

Het gebruik van CsA met corticosteroiden alleen, zoals in ons protocol beschreven is, wordt ook door andere centra toegepast (Baumgartner 1987, Spratt 1986).

Om het risico van acute afstotingen in de eerste maanden na transplantatie te verminderen, wordt het gebruik van R-ATG (Spratt 1987) of OKT3

(Gilbert 1987) als profylactisch immunosuppressivum in de directe fase na de transplantatie toegepast. De waarde van het profylactisch gebruik van OKT3 kon in onze serie niet worden aangetoond.

Alhoewel een therapie met een bolus steroïden een belangrijke peiler van de afstotingstherapie is, hebben studies aangetoond dat het geven van steroïden alleen, vaak ineffectief is (Griffith 1984).

In onze serie was bij 18 patiënten een éénmalige behandeling met steroïden voldoende en bij 17 patiënten waren 2 of meer achtereenvolgende methylprednisolon kuren noodzakelijk. Een combinatie van intraveneuze steroïden, R-ATG en/of OKT3 was uiteindelijk bij 18 patiënten afdoende om de afstoting te behandelen.

### **Infectie**

Patiënten onder immunosuppressie hebben een verhoogde kans op infecties, in het bijzonder na een intensieve behandeling van acute afstotingsepisodes (Reese 1984) en met name in de vroege periode na de transplantatie. In die periode is de dosering van de immunosuppressiva hoog (Cooper 1983). De infectie incidentie in onze groep was 0.9 in het eerste jaar en 1.2 in de eerste twee jaar na transplantatie. De meeste infectie episodes traden op in de eerste 3 maanden na de transplantatie (incidentie 0.54). De meest voorkomende infecties waren bacterieel (37 %) en viraal (43 %). Er werden in totaal 21 ernstige infecties gediagnostiseerd. Een ernstige infectie was mede de doodsoorzaak bij 3 patiënten, waarvan 2 afzonderlijk beschreven in casus 5 en 6.

Alle bacteriële infecties reageerden goed op antibiotische therapie. De meerderheid van de virale infecties waren mild.

Met conventionele therapie vormden infecties in 58 % de doodsoorzaak bij getransplanteerde patiënten in Stanford (Pennock 1982). Uit de gegevens van de Registry blijkt, dat een infectie nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak (43 %) in de periode na de eerste maand na een harttransplantatie is (Heck, 1989).

In de vroege periode na transplantatie wordt een infectie episode van 1.5 per patiënt gerapporteerd (Griffith 1984, Reese 1984). Zo meldt Copeland (1986), dat transplantatie patiënten onder CsA immunosuppressie en een follow-up duur van langer dan 1 jaar gemiddeld  $1.5 \pm 0.3$  infectie episodes doormaakten.

Patiënten met CsA immunosuppressie ondergaan minder ernstige bacteriële en schimmelinfecties dan patiënten met conventionele immunosuppressie. Mogelijk is dit een gevolg van een afname van de afstotingsincidentie (Reese 1984, Barnhart 1985, Dresdale 1985, Hofflin 1987). Patiënten behandeld met CsA vertonen ook een lagere incidentie van lethale infecties. Dit geldt in het bijzonder voor de infecties, die veroorzaakt worden door fungi en protozoa. Bij seropositiviteit van de hartdonoren bestaat er een duidelijke verhoogde incidentie van primaire CMV en *Toxoplasma gondii*-infecties bij de seronegatieve ontvangers.

De serologische status van de donor is dus een aanwijzing voor de mogelijke aanwezigheid van deze pathogenen in het getransplanteerde hart (Hakim 1985).

CMV infecties veroorzaken een hoge morbiditeit en mortaliteit mede ten gevolge van superinfecties met opportunistische microorganismen (Rand 1978, Betts 1982).

De incidentie van CMV infecties is hoog bij: a. patiënten, die afstotingsbehandeling(en) ondergaan (Metselaar 1986) (70 - 80 % van de harttransplantatie patiënten ondergaan in het eerste jaar één of meerdere afstotingsbehandelingen) en b. CMV seronegatieve ontvangers, die het virus door orgaan of bloedproducten van CMV seropositieve donoren krijgen (Metselaar 1988). De incidentie en mortaliteit ten gevolge van ernstige symptomatische CMV infecties is in 4 studies in harttransplantatie patiënten uitvoerig beschreven (Dummer 1985, Wreghitt 1987, Preiksaitis 1983, Milbradt 1987). Deze studies toonden aan dat CMV seronegatieve ontvangers met een hart afkomstig van een seropositieve donor in 91 % van de gevallen een symptomatische CMV infectie ontwikkelden. De aan een CMV infectie gerelateerde mortaliteit was hoog (28 %).

Om de incidentie van een CMV ziekte bij CMV seronegatieve ontvangers te reduceren zijn enkele opties mogelijk. Een van de mogelijkheden is een passieve immunisatie met anti-CMV immunoglobulinen. In ons centrum wordt een studie verricht naar de effectiviteit van een anti-CMV immunoglobuline preparaat (Cytotect<sup>®</sup>) bij CMV seronegatieve harttransplantatie ontvangers. De eerste gift immunoglobuline werd gegeven tijdens de transplantatie in een dosering van 150 mg/kg lichaamsgewicht. Daarna werd Cytotect<sup>®</sup> gegeven op dag 2, 7, 14, 35, 56 en 77 in een dosering van 100 mg/kg lichaamsgewicht. Alle patiënten (N = 24) ontwikkelden hoge anti-CMV antilichaam titers (Metselaar 1987). De incidentie van een primaire CMV

ziekte na passieve immunisatie van de ontvangers, die een seropositief donorhart kregen, was 13 %. Dit is beduidend lager dan het percentage van 81 %, dat in bovenstaande studies is aangegeven.

Er werden geen belangrijke bijwerkingen ten gevolge van het gebruikte globuline preparaat waargenomen. Een transmissie van HIV, HBV en non-A, non-B hepatitis- virus werd niet aangetoond (Metselaar 1989).

Concluderend kan gesteld worden, dat een passieve immunisatie met anti-CMV immunoglobulinen, de incidentie van symptomatische CMV infecties kan reduceren bij CMV seronegatieve ontvangers van een CMV seropositief donorhart.

Analoge bevindingen betreffende de serologische status van donor en acceptor zijn aangetoond bij de overdracht van *Toxoplasma gondii* met het donorhart. Ook hierbij komt een hoge morbiditeit en mortaliteit bij seronegatieve ontvangers voor (Ryning 1979, Luft 1983, Hakim 1985).

Bij *Toxoplasma* seronegatieve ontvangers van een *Toxoplasma* positief donorhart wordt daarom een profylaxe met pyrimethamine (spiramycine) aangeraden. In een recente publicatie uit Cambridge (Hakim 1986) wordt vermeld dat 14 van de 119 seronegatieve ontvangers (12 %) een hart van een seropositieve donor kregen. Zonder profylaxe ontwikkelden van de eerste 7 seronegatieve patiënten vier een klinisch manifeste *Toxoplasma* infectie. Daarentegen ontwikkelden de volgende 7 seronegatieve ontvangers, die wel profylactisch pyrimethamine kregen, geen *Toxoplasma* infectie en trad geen seroconversie op. Eén patiënt uit onze groep ontwikkelde een manifeste *Toxoplasma* infectie, die gelocaliseerd was in het myocard.

Gezien de bovenvermelde bevindingen (Hakim 1986) kan geconcludeerd worden, dat profylaxe met pyrimethamine de incidentie van een symptomatische *Toxoplasma* infectie bij *Toxoplasma* seronegatieve ontvangers van een *Toxoplasma* seropositief donorhart zou kunnen reduceren.

### **Nefrotoxiciteit**

CsA is nu in alle centra, waar orgaantransplantaties worden verricht, het immunosuppressivum van de eerste keus.

Door een vermindering van de nierdoorstroming kan het gebruik van CsA echter tot een acute nierinsufficiëntie aanleiding geven. Ook kan een chronische nierinsufficiëntie ontstaan ten gevolge van een tubulointerstitiële beschadiging en een glomerulosclerose (Myers 1984).

In vele centra is CsA vervangen door AZA en anti-T cell immunoglobulinen gedurende de initiële postoperatieve periode. Dit werd gedaan om de incidentie van nierfunctie stoornissen te reduceren (Griffith 1985, Cabrol 1985).

Indien men echter CsA nauwkeurig doseert op geleide van de urineproductie en plasma spiegels, kan het medicament veilig toegediend worden. Toch zagen wij ook bij onze patiënten een passagère stijging van de mediane kreatinine spiegel van preoperatief 109  $\mu\text{mol/l}$  via 271  $\mu\text{mol/l}$  op de 4e postoperatieve dag, gevolgd door een daling tot 96  $\mu\text{mol/l}$  op dag 9. Bij een patiënt, beschreven in casus 1, was haemodialyse in de directe postoperatieve fase nodig. Door gebruik te maken van anti-T-cell antilichamen in de directe postoperatieve periode, kunnen de nefrologische problemen verder worden verminderd (Weimar 1988).

De lange termijn effecten van CsA in onze groep moeten nog beschouwd worden. Een verslechtering van de nierfunctie kan zowel in het eerste half jaar als in het tweede half jaar na de transplantatie voorkomen; er zijn echter ook patiënten, die pas in het 2e jaar een stijging van het serum kreatinine te zien geven. Uiteindelijk leidde dit tot een mediane waarde van het serum kreatinine gehalte van 131  $\mu\text{mol/l}$  na 1 jaar, 153  $\mu\text{mol/l}$  na 2 jaar en 147  $\mu\text{mol/l}$  na 3 jaar. Het preoperatief serum kreatinine gehalte was gemiddeld 109  $\mu\text{mol/l}$ . De uiteindelijke delta kreatinine van 0 - 24 maanden kon goed voorspeld worden op grond van de delta kreatinine van 0 tot 6 maanden. Deze bevindingen wijzen op een variabiliteit in de gevoeligheid van de patiënten voor het gebruik van CsA. Tot nu toe heeft een verslechtering van de nierfunctie op middellange termijn niet tot een terminale nierinsufficiëntie geleid.

De in deze patiënten serie gehanteerde bepaling van de CsA plasmaspiegels geschiedde met behulp van een specifieke RIA (= radio immuno assay), waarbij polyvalent antiserum gebruikt wordt.

Hiermee wordt niet alleen het CsA molecuul zelf, maar worden ook de CsA metabolieten gemeten. Sedert oktober 1988 wordt een meer specifieke RIA gehanteerd, waarbij monoclonale antilichamen gebruikt worden.

Deze monoclonale antilichamen kunnen differentiëren tussen het CsA molecuul en zijn metabolieten (Quesniaux 1987). Met deze specifieke RIA is het mogelijk om het CsA bij de harttransplantatie patiënten effectiever te doseren.

Wij beschouwen de huidige therapie met CsA en prednison (zogenaamde dubbel therapie) aanvaardbaar met betrekking tot de nefrotoxiciteit en zien geen reden tot het overgaan naar de therapie met CsA + AZA + prednison (zogenaamde tripel therapie).

Hypertensie gerelateerd aan het gebruik van CsA komt bij nagenoeg alle patiënten voor en kan moeilijk te behandelen zijn.

Na 1, 2 en 3 jaar werden 85, 82 en 80 procent van de patiënten uit onze serie behandeld met anti-hypertensiva. De gevolgen van hypertensie op lange termijn op de ontwikkeling van transplantaat atherosclerose en de nierfunctie behoeft zorgzame aandacht.

Andere series vermelden hypertensie bij 20 tot 80 % van de getransplanteerde patiënten (Oyer 1983, Hardesty 1983, Hunt 1983, Hakim 1988).

Een adequate contrôle van de bloeddruk is soms moeilijk te bereiken ondanks het gebruik van calciumantagonisten en diuretica (Hunt 1983).

### **Maligniteiten**

De ervaring met langdurige immunosuppressie met CsA en het verhoogde risico op de ontwikkeling van maligniteiten op lange termijn is nog beperkt. Zoals bij alle vormen van immunosuppressie is ook onder een therapie met CsA de kans op de novo maligniteiten vergroot.

Elke vorm van immunosuppressie kan leiden tot de ontwikkeling van bepaalde vormen van huidcarcinomen, immunoblastaire lymfomen en cervixcarcinomen. Ook Ho (1985) kon een relatie aantonen tussen EBV infecties en het voorkomen van lymfomen en lymfoproliferatieve afwijkingen na transplantatie. Het gebruik van CsA immunosuppressie geeft een verhoogde incidentie van lymfomen te zien (Penn 1987).

Deze lymfomen ontwikkelen zich gemiddeld 11 maanden na transplantatie (Penn 1987). Zij maken 40 % van alle tumoren uit, die kunnen ontstaan bij patiënten na een orgaantransplantatie. Na harttransplantatie wordt een incidentie van 4.6% vermeld (Nalesnik 1988). Een bijzonderheid van de aan het gebruik van CsA gerelateerde lymfoproliferatieve processen is dat, na een drastische reductie van de immunosuppressieve therapie, een complete remissie mogelijk is (Starzl 1984).



### Hemodynamische evaluatie

Recente resultaten van een kwantitatief pre- en postoperatief hemodynamisch onderzoek van de rechter ventrikelfunctie in de eerste week na transplantatie (Coreos 1988) tonen aan dat de rechter atriumdrukken bij 50 % van de patiënten hoger was dan de normaal waarden. De systolische pulmonaaldruk was eveneens bij 50 % van de patiënten verhoogd. Dezelfde bevindingen werden geregistreerd voor de gemiddelde pulmonaaldruk (66 %) en de pulmonale wiggedruk (61 %).

De resultaten van een andere studie (Bhatia 1987) tonen aan dat 2 weken na transplantatie de gemiddelde pulmonaaldruk en de rechter ventrikel en linker ventrikel druk nagenoeg weer de bovengrens van de normaal waarden bereikt zijn.

Meerdere hemodynamische studies hebben aangetoond dat 1 jaar na een transplantatie de drukken in de rechter ventrikel en de arteria pulmonalis zich weer normaliseren (Greenberg 1987, Kemkes 1986, Bhatia 1987, Frist 1987, Coreos 1988).

Ook in onze patiëntengroep zagen wij een duidelijke daling van de pulmonale vaatweerstand naar  $108 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$  na 1 jaar,  $90 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$  na 2 jaar, en  $112 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$  na 3 jaar. De resultaten van het hemodynamisch onderzoek 1, 2 en 3 jaar na transplantatie tonen eveneens een goede linker ventrikelfunctie aan. De gemiddelde arteriële druk (105, 106 en 102 mmHg) was na 3 jaar duidelijk verhoogd. Deze gegevens komen overeen met de recent gepubliceerde resultaten uit Stanford (Frist 1987), waar bij 109 patiënten onder immunosuppressie met CsA gedurende 4 jaar ieder jaar een hemodynamisch onderzoek werd verricht.

Het getransplanteerde hart blijft gedenerveerd en staat daardoor niet meer onder directe contrôle van het autonome zenuwstelsel. De functie van het hart is in rust en tijdens inspanning afhankelijk van intrinsieke cardiale mechanismen en de respons op circulerende catecholaminen (Pope 1980).

De frequentie in rust van het gedenerveerde hart is  $100 \pm 10$  slagen per minuut. Deze hoge frequentie duidt aan dat er geen normale vagus tonus aanwezig is. In onze patiëntenserie werd aangetoond dat er bovendien sprake is van een veranderd dag/nacht ritme van de hartslag (Wenting 1986,1987). De hartfrequentie bleef steeds hoog en de variabiliteit van de hartfrequentie was steeds gering.

Kavanagh (1988) kon bewerkstelligen dat bij 36 harttransplantatie patiënten (leeftijd 21 -57 jaar) met een gericht conditie trainingsprogramma, zij in staat waren 170 Watt op de fietsergometer te produceren en 24 - 36 km per week te hardlopen.

Het inspannings onderzoek in onze groep patiënten liet een mediane belastbaarheid van 140 Watt na 1 en 2 jaar zien.

### **Chronische afstoting**

De complicaties veroorzaakt door een langdurige immunosuppressie met CsA en corticosteroiden en de ontwikkeling van coronairsclerose zullen de bepalende factor worden voor de overleving van harttransplantatie patiënten op lange termijn.

Minick beschreef in 1966 voor het eerst dat de versnelde transplantaat atherosclerose immunologisch bepaald is.

Chronische afstoting is waarschijnlijk het resultaat van een immunologisch geïnitieerde endotheelbeschadiging met als gevolg een proliferatie van myointimacellen, thrombusformatie en uiteindelijk depositie van lipiden (Lurie 1981, Griep 1977). Dit proces produceert atheromateuse laesies, die morfologisch vergelijkbaar zijn met de "natuurlijk" optredende atherosclerose van coronairarteriën.

Hess heeft gesuggereerd dat cytotoxische antilichamen, gericht tegen HLA-DR van het getransplanteerde vaat endotheel, een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van transplantaat atherosclerose (Hess 1983).

Dierexperimenten suggereren dat plaatsjesremmers en antistollings therapie deze vorm van transplantaat atherosclerose kunnen voorkomen (Bieber 1981). Onlangs is tevens geopperd dat hyperlipidemie een belangrijke factor kan zijn in de ontwikkeling van de chronische afstoting (Becker 1987).

De groep van Stanford beschouwen eveneens een verhoogd totaal cholesterol (266 mmol/l) en hoge LDL (= low-density lipoproteïne) spiegels (176 mmol/l) als potentiële risicofactoren voor het ontstaan van transplantaat coronairsclerose (Gao 1988).

Een virale oorzaak voor het ontstaan van transplantaat coronairsclerose is een mogelijkheid. Twee recente studies (Grattan 1989, Mc Donald 1989) tonen aan dat CMV-infecties bij harttransplantatie patiënten geassocieerd zijn met een grotere kans op een chronische afstoting.

De ontwikkeling van een versnelde kransslagadersclerose in het transplantaat (chronische afstoting) blijft een belangrijk probleem. Het anders zo be-

langrijke waarschuwingssymptoom angina pectoris is door de denervatie van het hart niet aanwezig. Een plotse dood is vaak de enige manifestatie van de chronische afstoting.

De gegevens van Stanford laten zien dat chronische afstoting de belangrijkste doodsoorzaak is na het eerste jaar na transplantatie (Billingham 1989).

Met behulp van het coronairangiogram kan het verloop van arteriosclerose bestudeerd worden. Door middel van een kwantitatieve analyse wordt elke aanwijzing voor coronairsclerose, zowel in de belangrijke proximale segmenten of in de distale takken, als abnormaal beschouwd. Vijf jaar na transplantatie is met behulp van coronairangiografie, een coronairsclerose aan te tonen bij 40 % van de patiënten (Nitkin 1985). Deze afwijkingen zijn meestal diffuus in het vaatstelsel verspreid en niet meer te behandelen met coronairchirurgie of angioplastiek (Hastillo 1985). Indien geen retransplantatie wordt uitgevoerd zal de versnelde transplantaat atherosclerose uiteindelijk tot de dood van de patiënt leiden (Copeland 1979).

Indien als toevalsbevinding in het endomyocardiale biopst uitbreide arteriosclerose van de intramurale kleine coronairarteriën wordt gevonden zal dit snel leiden tot een dysfunctie van het transplantaat. Hierbij hoeft een coronair angiogram nog geen significante afwijkingen te vertonen (Palmer 1985).

In een actuariële curve uitgezet is de geconstateerde chronische afstoting in onze serie na 1 jaar 13 %, na 2 jaar 24 %, na 3 jaar 35 % en na 4 jaar 52 %. In 1985 rapporteerden Zusman et al. over de prevalentie van arteriosclerose na transplantatie bij patiënten met conventionele immunosuppressie en immunosuppressie met CsA. In de "conventionele" groep was na 3 jaar 72 %, na 4 jaar 61 % en na 5 jaar 57 % vrij van coronairsclerose. In de "CsA" groep was dit 72 % na 3 en 4 jaar. Deze verschillen waren niet significant.

De recente studie van Gao (1989) heeft bovenstaande gegevens nogmaals bevestigd. De recente gegevens van Pittsburg (Uretsky 1987, Narrod 1989) laten een prevalentie voor coronairsclerose zien van 5.8 % na 1 jaar, van 15.5 % na 2 jaar, van 46.7 % na 3 jaar en 66 % na 6 jaar. Ze vonden een positieve correlatie tussen 2 of meer acute afstotingsepisodes en de ontwikkeling van arteriosclerose, wijzend op allogene reacties als oorzaak van dit proces. Van de patiëntengroep bij wie na 2 jaar coronairsclerose werd gevonden, had 83% meerdere afstotingsperiodes doorgemaakt. Daarentegen had slechts

25% van de patiënten, die na 2 jaar vrij van coronairsclerose was, meerdere afstotingsperiodes doorgemaakt.

De groep van Stanford kon bij 20 patiënten die voor een chronische afstoting een retransplantatie ondergingen, een relatie aantonen tussen het aantal afstotingsepisodes en de ontwikkeling van een chronische afstoting (Gao 1988). De transplantaat overleving na de tweede transplantatie was evenwel 55 %, 25% en 10 % na 1, 2 en 5 jaar.

De groep uit Richmond heeft de cumulatieve afwezigheid van harttransplantaat arteriosclerose van 161 getransplanteerde patiënten berekend (Pascoe 1987). Na 1, 2, 3, 4 en 5 jaar was dit respectievelijk 99 %, 96 %, 75 %, 63 % en 50 %.

Uit een recente publicatie uit Hannover (Frimpong-Boateng 1987) kwam naar voren dat juist de getransplanteerde patiënten uit de subgroep van de ischemische cardiomyopathie een groter risico hebben voor een versnelde transplantaat atherosclerose op lange termijn.

Door Gao (1987) en co-auteurs kon echter geen statistische correlatie gevonden worden tussen de ontwikkeling van transplantaat coronairsclerose en de oorspronkelijke ischemische cardiomyopathie van de ontvanger.

Gezien de bovenvermelde gegevens kan verwacht worden dat ook onder immunosuppressie met CsA de prevalentie van chronische afstoting zal toenemen. Chronische afstoting zal uiteindelijk de limiterende factor in het harttransplantatie programma worden.

### **Leeftijd van de ontvanger**

Aanvankelijk rapporteerde de groep van Stanford (Dong 1977) een significant betere overleving in getransplanteerde patiënten van 45 jaar en jonger ten opzichte van de oudere patiënten. De immunosuppressie bestond toen uit azathioprine en prednison. De 1-jaars overleving van patiënten in de leeftijd van 31 jaar tot 40 jaar was 62 % en van de leeftijdsgroep van 51 tot 60 jaar 30 %.

Deze verschillen werden verklaard door een verhoogde gevoeligheid voor complicaties zoals afstoting, infecties en de bijwerkingen van corticosteroiden.

Recente ervaringen met CsA immunosuppressie laten zien dat de leeftijd als onafhankelijke factor de overleving op middellange termijn wel beïnvloedt.

De gegevens van Frazier (1988) over 28 getransplanteerde patiënten in de leeftijdsgroep van 60 - 66 jaar zijn bemoedigend. De 1-jaars overleving was 83 %. De incidentie van infectie en afstoting onder tripel therapie immunosuppressie was vergelijkbaar met die in de jongere leeftijdsgroep. Dezelfde gunstige resultaten werden beschreven door Olivari (1988) bij 23 patiënten ouder dan 55 jaar.

De verzamelde gegevens van de Registry (Fragomeni 1988) tonen aan dat er voor de patiënten in de leeftijdsgroep van 56 tot 65 jaar geen verhoogde ziekenhuismortaliteit (10 %) is bij een 1-jaars overleving van 80 %.

Een mogelijke verklaring (Frazier 1988) voor deze gunstige overleving is het moeilijk te definiëren fenomeen van de verminderde immuunrespons bij de oudere patiënten, waarbij een lagere afstotingsincidentie werd waargenomen (1.21 versus 1.70). Een andere verklaring (Kerman 1988) is dat 50 % van de patiënten in de oudere leeftijdsgroep in het verleden een hartoperatie onderging. Dit ondersteunt de opvatting van het gunstige effect van pretransplantatie bloedtransfusies op de transplantaat overleving.

Waarschijnlijker is echter dat de strengere selectiecriteria voor de oudere transplantatie kandidaat een rol spelen (Copeland 1988).

De meest recente gegevens uit Cambridge (Fabbri 1990) over 38 patiënten in de leeftijdsgroep van 55 tot 63 jaar laten evenwel een minder gunstig resultaat in overleving zien ten opzichte van de jongere leeftijdsgroep. De 1, 2 en 3 jaars overleving was 68 %, 61 % en 61 % voor de oudere patiënten populatie en 88 %, 86 % en 83 % voor de jongere groep. Dezelfde resultaten bij 31 patiënten ouder dan 55 jaar worden door Amrein (1990) in Frankrijk vermeld. Bovendien was de ziekenhuis mortaliteit hoger en waren er postoperatief veel gastro-intestinale complicaties in de oudere patiënten groep.

Een beperkte ervaring met harttransplantatie bij kinderen is beschikbaar. De gegevens verkregen bij kinderen, die een "conventionele" therapie na harttransplantatie kregen, deden vermoeden dat de leeftijdsgroep onder de 12 tot 15 jaar een hoger risico heeft door de technische moeilijkheden met herhaalde endomyocardiopsiën, de effecten van steroïden en het moeizaam hanteren van een strikt medicamenteus regime (Baum 1981). De introductie van CsA, gecombineerd met een lagere dosering corticosteroiden, laat tegenwoordig geen verschil in overleving zien tussen kinderen ouder dan 5 jaar en volwassenen in de leeftijd van 19 - 55 jaar (Pennington 1985).

Een recente publicatie van Stanford (Starnes 1987) laat zelfs een 1-jaars overleving van 83 % en een 5-jaars overleving van 69 % zien bij 27 getransplanteerde kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar.

Orthotopie harttransplantaties bij neonaten met het hypoplastisch linker hart syndroom is tot op heden alleen door Baily (1988) met succes toegepast. Van de 14 verrichte transplantaties hebben 11 kinderen (78 %) de operatie overleefd. De follow-up had een spreiding van 1 tot 29 maanden, met een mediaan van 12 maanden.

De conclusie lijkt gewettigd, dat harttransplantie bij jongere patiënten met succes uitgevoerd kan worden. Bij patiënten ouder dan 55 jaar kan dit niet bevestigd worden.

### **Pretransplantatie bloedtransfusies**

Het gunstige effect van pretransplantatie bloedtransfusies op de transplantaat overleving is in de literatuur van de niertransplantatie vele malen beschreven (Opelz 1973, Opelz & Terasaki 1978). Het gunstige effect van pretransplantatie bloedtransfusie op de overleving na harttransplantatie kon door Dong (1973) echter niet bevestigd worden. Keogh (1987) rapporteerde een lagere afstotingsfrequentie bij een kleine serie patiënten, die pretransplantatie bloedtransfusie ontvingen. Een retrospectieve analyse van de gegevens uit Richmond (Katz 1987) wijzen er op dat pretransplantatie bloedtransfusie een gunstig effect heeft op de overleving van patiënten na een harttransplantatie. De toegenomen transplantaat overleving gold zowel voor ontvangers, die in het verleden reeds bloedtransfusies kregen als voor ontvangers, die protocollaire bloedtransfusies toegediend kregen. De overleving in de getransfundeerde groep was 68 % en 51 % na 1 en 5 jaar, terwijl in de niet-getransfundeerde groep de overleving respectievelijk 35 % en 16 % was. In deze patiënten groep uit Richmond bestond de immunosuppressie alleen uit azathioprine, prednison en ATG.

De gegevens uit Houston (Kerman 1988) laten eveneens een betere 1-jaars overleving zien bij preoperatief met bloed getransfundeerde ontvangers, met een immunosuppressie bestaande uit CsA en prednison (81 % versus 69 %). Tevens werden minder afstotingen in de getransfundeerde groep waargenomen (afstotingsincidentie 1.3 versus 1.9).

Yacoub zag geen significant verschil in de overleving tussen patiënten, die wel pretransplantatie bloedtransfusies kregen en die geen pretransplantatie bloedtransfusies ontvingen (Yacoub 1987).

In onze patiënten groep kregen alle patiënten protocollair voor de transplantatie één of meerdere bloedtransfusies toegediend. We hebben ons hierbij geconformeerd aan het protocol van de bloedtransfusies, zoals gebruikelijk is in de Nederlandse niertransplantatie klinieken.

In de recente studie van Lagaay (1989) werd de invloed van HLA compatibiliteit tussen bloed-donoren en de ontvangers van pretransplantatie bloedtransfusie onderzocht op transplantaat overleving. De niertransplantaat overleving was significant hoger, indien compatibiliteit voor ten hoogste één HLA-DR met de bloeddonor aanwezig was (81 % versus 57 % na 5 jaar). Bloedtransfusie, waarbij een mismatch aanwezig is voor 2 HLA-DR antigenen werd als een contraïndicatie beschouwd.

Een prospectief gerandomiseerde studie zou het belang van een pretransplantatie bloedtransfusie in combinatie met een immunosuppressie met CsA moeten kunnen aantonen. Met name kan dit van belang zijn met betrekking tot de late ontwikkeling van transplantaat arteriosclerose.

### **Toekomstige aspecten**

De verdere schaalvergroting van nationale en internationale harttransplantatie programma's, verruiming van de leeftijdsindicatie en de nieuwe methoden ter ondersteuning van patiënten in een eindstadium van hartfalen, zoals de toepassing van de intra-aortale ballonpomp, de linker kamer ondersteunings apparaten en het tijdelijk kunsthart, heeft het aantal potentiële ontvangers drastisch doen toenemen (Hill 1986). Het grote aantal potentiële ontvangers overtreft al ruimschoots het aantal beschikbare donoren.

In 1985, 1986, 1987 en 1988 zijn respectievelijk 1009, 1415, 2200 en 2450 harttransplantaties in de wereld verricht (Fragomeni 1988, Heck 1989). In 1987 verrichtten 109 centra in de Verenigde Staten 1436 harttransplantaties. Buiten de Verenigde Staten, waaronder 79 centra in Europa, werden in datzelfde jaar ongeveer 700 transplantaties verricht.

Het tekort aan donoren heeft er mede toe bijgedragen, dat op onze transplantatie wachtlijst 20 % van de kandidaten overleden voordat een donorhart ter beschikking kwam (Balk 1988).

Een methode om vroeg een acute afstoting van het getransplanteerde hart te kunnen bepalen is één van de belangrijke te verwachten ontwikkelingen op het gebied van harttransplantatie.

Noninvasieve en indirecte fysiologische methoden om een acute afstoting te bepalen worden bestudeerd. Veranderingen in de linker ventrikel massa en compliantie kunnen een afstoting aantonen (Sagar 1981).

In het bijzonder de isovolumetrische relaxatietijd gemeten met twee-dimensionale en Doppler echo-cardiografische studies lijkt met CsA behandelde patiënten goed te correleren met een afstoting (Dawkins 1985, Desruennes 1989). Veranderingen in de ejectiefractie, gemeten met een multigated bloodpool radionucleïde scan, zijn eveneens gebruikt om een acute afstoting te detecteren (Novitzky 1989). Hierbij werd ook een correlatie beschreven met de histologische bevindingen in het endomyocardiale biopt.

De veranderingen in de aantallen lymfocyten van het perifere bloed zijn ook bestudeerd als een mogelijke indicator voor een afstoting. In het algemeen zijn de veranderingen in de ratio van absolute aantallen CD4 + en CD8 + T-lymfocyten niet geassocieerd met een afstoting (Reichenspurner 1984, Kawaguchi 1986). Van de zogeheten cytoimmunologische monitoring (CIM) werd een gevoeligheid van 95 % en een specificiteit van 72 % gerapporteerd (Ertel 1985). In de meeste centra lijkt de voorspellende waarde van de CIM voor de detectie van afstoting helaas laag (Pelletier 1988, Hanson 1988, Jutte 1989).

Ook sequentiële bepaling van oplosbare interleukine-2 receptor spiegels in het plasma voor de detectie van afstoting is niet betrouwbaar (Jutte 1990).

De hierboven vermelde noninvasieve methoden voor de detectie van een acute afstoting zijn nooit 100 % specifiek en sensitief, waardoor deze methoden niet als een gouden standaard voor de bepaling van een acute afstoting gehanteerd kunnen worden.

Harttransplantatie heeft zich geleidelijk ontwikkeld tot een algemeen geaccepteerde vorm van therapie voor een terminaal hartlijden met als resultaat een toename van de overleving en een verbetering van de kwaliteit van het leven. De nazorg op korte en lange termijn eisen veel aandacht op van zowel de getransplanteerde patiënt als de transplantatie artsen. De grote vooruitgang in de toekomst zal afhangen van prospectieve HLA-matching, de ontwikkeling van meer selectieve immunosuppressiva, immunologische of andere noninvasieve technieken om vroege afstoting op te sporen, en de preventie van versnelde transplantaat arteriosclerose.



Onze huidige resultaten, gemeten aan de 4 jaar ervaring met de eerste hier beschreven 88 patiënten en een mediane follow-up van 21 maanden zijn bemoedigend.

Bovendien is gebleken dat de 50 patiënten, die hierna in ons programma werden getransplanteerd (1989 tot heden), de goede resultaten in dit proefschrift beschreven, niet weerspreken.

Ik dank de familieleden van de te vroeg overleden donoren voor hun "gift of life".



**HOOFDSTUK 8****SAMENVATTING**

---

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van de eerste 89 orthotop harttransplantaties, verricht in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt in de periode van juni 1984 tot en met december 1988. De mediane follow-up periode bedraagt 21 maanden.

In hoofdstuk 1 wordt een kort historisch overzicht gegeven van de orgaantransplantaties in het algemeen, waarna een beschrijving volgt van de experimentele harttransplantaties.

Na de eerste klinische orthotop harttransplantaties in 1967 werden door de slechte resultaten vele transplantatieprogramma's gestaakt. De 1-jaars overleving na harttransplantatie in 1968 was 22 %.

De resultaten van de 1-jaars overleving werden geleidelijk beter door een meer strikte selectie van de patiënten en een verbeterde postoperatieve zorg. Door een meer behoedzame toediening van de immunosuppressiva en door de verbeterde preventie, diagnose en behandeling van infecties verminderte het aantal complicaties. Ook werd vooruitgang geboekt in de diagnostiek van afstotingen.

Met de conventionele immunosuppressie, bestaande uit R-ATG, prednison en azathioprine, werd in 1978 een 50 - 70 % één-jaars overleving bereikt.

Een enorme aanwinst bleek de verbeterde preservatie van het donorhart met koude cardioplegievloeistof, waardoor het donorhart gedurende maximaal 4 uur beschermd is tegen ischemische schade.

Het gunstige effect van pretransplantatie bloedtransfusies op de niertransplantaat overleving en waarschijnlijk ook op de harttransplantaat overleving wordt toegelicht.

De doorbraak tot het opzetten van nieuwe transplantatie programma's kwam na de introductie van CsA in 1982.

Een 1- en 2- jaars overleving van 80 % werd in 1984 haalbaar.

In navolging hiervan ging in 1984 te Rotterdam van start een harttransplantatie programma, waarin het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam, het Academisch Ziekenhuis te Leiden en het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein samenwerken.

**Hoofdstuk 2** is gewijd aan het protocol, dat dient als leidraad bij de behandeling van patiënten, zodat een uniform beleid nagestreefd kan worden. Essentiële veranderingen in de tijd worden nader toegelicht.

In dit protocol worden de indicatie en contraïndicaties voor orthotope harttransplantaties uiteengezet.

In het speciële vooronderzoek wordt een overzicht gegeven van de specifieke aanvullende onderzoeken.

Sectie 2.2. handelt over het belang van pretransplantatie bloedtransfusies op de transplantaat overleving. Tevens wordt ingegaan op het belang van de screening van cytotoxische antilichamen = (PRA) van de potentiële ontvanger.

De definitieve beslissing voor harttransplantatie wordt genomen door een werkgroep. Dit is het geval, wanneer men van mening is dat geen andere behandelingsmogelijkheden voor handen zijn.

In **hoofdstuk 3** wordt de organisatie van de donorprocedure uiteengezet en met name wordt gewezen op de belangrijke rol van de transplantatie-coördinator. De selectiecriteria van de donoren worden toegelicht, waarbij in het bijzonder gewezen wordt op het belang van de lymfocytotoxische kruisproef. De maximale leeftijd van de donor is op 35 jaar gesteld.

De techniek van de excisie van het donohart en de preservatie van het transplantaat worden stapsgewijs beschreven.

In **hoofdstuk 4** wordt de perioperatieve voorbereiding van de acceptor toegelicht. De inductietechniek en het extracorporaal circuit worden beschreven.

Vervolgens wordt stapsgewijs de chirurgische techniek van de orthotope harttransplantatie uiteengezet.

Omdat het implantaat een totaal gedenerveerd hart is, worden uit voorzorg zowel atriale en ventriculaire pacemakerdraden ingehecht. Tevens wordt een linker atrium druklijn achtergelaten, dat dient als parameter voor de "preload" en "afterload" van het hart.

In **hoofdstuk 5** wordt een beschrijving gegeven van de directe postoperatieve periode.

Het belang van een dopamine/isoprenaline infusie ter ondersteuning van de hartactie wordt uiteengezet.

In sectie 5.1 wordt het immunosuppressie protocol nader toegelicht. De immunosuppressie bestaat uit CsA en corticosteroiden (tabel VI).

In 1987 is gestart met een prospectief gerandomiseerde studie, waarbij 2 immunosuppressie protocollen vergeleken worden.

Sectie 5.2 is gewijd aan de preventie van infecties, waarbij de passieve immunisatie met anti-CMV hyperimmunoglobuline speciaal wordt toegelicht. De gouden standaard voor de beoordeling van een afstoting is het endomyocardiale biopt (= EMB). De criteria van Billingham worden gehanteerd voor de beoordeling van de myocardbiopsiën.

De behandeling van een acute afstoting bestaat uit de toediening van methylprednisolon i.v.

Bij resistente vormen van afstoting wordt overgestapt op het gebruik van R-ATG en eventueel OKT3 (tabel VIII).

Tenslotte wordt een overzicht gegeven van de specifieke hartfunctie onderzoeken.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van het eigen onderzoek beschreven. Acht en tachtig patiënten, 9 vrouwen en 79 mannen, ondergingen in 1984 - 1988 een orthotopie harttransplantatie. De preoperatieve diagnose was een eindstadium van een ischemische cardiomyopathie (44 patiënten), een eindstadium van een congestieve cardiomyopathie (42 patiënten), een eindstadium van een restrictieve cardiomyopathie (2 patiënten) en een chronische afstoting (1 patiënt). De klinische conditie van alle patiënten werd geclassificeerd volgens NYHA klasse IV. De mediane pulmonale vaatweerstand was  $210 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$  en de mediane ejectie fractie van de linker ventrikel was 15 %.

De duur van het follow-up onderzoek varieerde van 6 - 53 maanden met een mediane follow-up van 21 maanden.

De mediane leeftijd van de donoren was 21 jaar (11 - 43 jaar). De belangrijkste doodsoorzaken waren een cerebraal trauma en een subarachnoïdale bloeding.

De mediane ischemietijd van het donorhart was 154 minuten. Het mediane bloedverlies bij primaire operaties was 2010 cc en bij reoperaties 3000 cc.

In sectie 6.4, 6.5 en 6.6 wordt de overleving vermeld.

De actuariële patiënt overleving (Kaplan-Meier methode) is 89 % na 1, 2 en 3 jaar en 88 % na 4 jaar. De hospitaalmortaliteit is 6.7 % (6 patiënten).

Vijf andere patiënten overleden respectievelijk op 2, 4, 5, 11 en 43 maanden na de transplantatie. De doodsoorzaken van deze patiënten worden beschreven.

In sectie 6.7 worden de resultaten van het jaarlijkse hartfunctie onderzoek beschreven.

De classificatie NYHA klasse 1 is op deze getransplanteerde groep van toepassing. De ejectie fractie als maat van de linker ventrikelfunctie bedraagt na 1, 2 en 3 jaar respectievelijk 66 %, 68 % en 71 %.

Een inspanningsonderzoek met de fietsergometer liet na 1 en 2 jaar een mediane belastbaarheid zien van 140 Watt.

In sectie 6.8 en 6.9 wordt de incidentie van afstotingen vermeld.

In de totale groep van 88 patiënten werd 129 maal een afstoting gediagnosticeerd. De meeste afstotingen traden binnen de eerste 3 maanden op (incidentie 0.94). In het eerste jaar was de afstotingsincidentie 1.44, waarna een afname van de afstotingsincidentie te constateren viel. In een poging het aantal afstotingen te verminderen werd in 1987 - 1988 een gerandomiseerde studie uitgevoerd, waarbij 2 immunosuppressie protocollen vergeleken werden (CsA groep versus OKT3 groep). Er werd geen statistisch significant verschil geconstateerd tussen de beide actuariële curves van vrijheid van afstoting (fig. 6.8.2).

In totaal ontvingen 59 patiënten één of meer afstotingsbehandelingen.

Negen en twintig patiënten bleven vrij van afstotingsepisodes en 24 patiënten maakten slechts 1 afstotingsepisode door. Drie patiënten overleden aan de gevolgen van een acute afstoting. Er kon geen relatie tussen het aantal HLA-DR mismatches donor/ontvanger en het aantal afstotingsepisodes in het eerste jaar aangetoond worden. Alleen bij ontvangers met bloedgroep non-O nam het aantal afstotingen toe met het aantal mismatches voor HLA-DR.

Een chronische afstoting, waarbij een arteriosclerotische verandering van de coronairarteriën en arteriolae aanwezig is, was na 43 maanden de doodsoorzaak bij een transplantatie patiënt (casus 7). Bij een andere patiënt (casus 5) was een chronische afstoting mede de doodsoorzaak na 11 maanden. De patiënt beschreven in casus 8 onderging na 7 maanden met succes een retransplantatie vanwege een chronische afstoting.

De actuariële incidentie van transplantaat coronairsclerose was 13 % na 1 jaar, 24 % na 2 jaar, 35 % na 3 jaar en 52 % na 4 jaar.

In totaal werden 110 infecties geconstateerd.

De cumulatieve infectie incidentie was 1.52, waarbij de meeste infecties binnen de eerste 3 maanden optraden (incidentie 0.54). Na 1 jaar was de infectie incidentie 0.94.

Bacteriële en virale infecties vormden met respectievelijk 37 % en 43 % het merendeel van de infecties. Er waren 21 ernstige infecties (tabel 6.10.5).

Een sternuminfectie met mediastinitis kwam in onze groep 3 maal voor.

In sectie 6.11 worden de complicaties van het gebruik van CsA besproken.

Alle patiënten hadden in de directe postoperatieve fase een passagère oligurie met een stijging van de mediane serum kreatinine spiegel.

De nefrotoxiciteit van CsA werd ook op middellange termijn waargenomen.

De mediane serum kreatinine spiegel steeg van 109  $\mu\text{mol/l}$  preoperatief tot 271  $\mu\text{mol/l}$  op dag 4, en daalde tot 96  $\mu\text{mol/l}$  dag 9.

De mediane serum kreatinine spiegel na 1, 2 en 3 jaar was respectievelijk gemiddeld 131  $\mu\text{mol/l}$ , 153  $\mu\text{mol/l}$  en 147  $\mu\text{mol/l}$ .

De verandering van de kreatinine waarde (delta kreatinine) over 2 jaar kon goed voorspeld worden op grond van de delta kreatinine in de eerste 6 maanden.

Met de huidige dubbel therapie (CsA en prednison) zijn de nierfunctiestoornissen aanvaardbaar, zodat een omzetting naar de zogeheten tripel therapie (CsA, AZA, prednison) niet nodig is.

Nierfunctiestoornissen en hypertensie zijn de belangrijkste neveneffecten van het gebruik van CsA.

Na 1, 2 en 3 jaar hadden respectievelijk 85 %, 82 % en 80 % van de patiënten hypertensie en gebruikten ze calciumantagonisten als medicatie.

Eén ernstige neurologische complicatie in de vorm van een tijdelijke asymmetrische paraparese werd bij 1 patiënt waargenomen. Tevens werden bij 5 patiënten in de directe postoperatieve fase insulten waargenomen. Lymfoproliferatieve afwijkingen ontwikkelden zich bij 3 patiënten, waarvan er 2 een lethale afloop hadden.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van het onderzoek besproken en worden aan de hand van een literatuuronderzoek enkele conclusies getrokken. Hierbij komt naar voren dat de resultaten, die bereikt zijn, vergelijkbaar zijn met de resultaten van andere transplantatie centra, die reeds lang lopende transplantatie programma's hebben.

De actuariële 1-, 2- en 3-jaars overleving van 89 % in onze patiënten groep zijn gunstige resultaten, vergeleken met de opgegeven 1-, 2- en 3-jaars overleving van respectievelijk 82 %, 80 % en 78 % door de Registry van de International Society for Heart Transplantation.

Specifieke chirurgische problemen zoals overmatig bloedverlies met een kans op een acute harttamponade kwam bij 14 patiënten (15 %) voor. Bij deze 14 patiënten was een rethoracotomie noodzakelijk. In deze groep van 14 patiënten kwam éénmaal een mediastinale wondinfectie voor (7 %). Een sternumwondinfectie met mediastinitis kwam in deze serie van 89 transplantaties drie maal voor (4 %).

De ziekenhuismortaliteit in onze serie is 6.7 %, hetgeen een gunstig resultaat is ten opzichte van de ziekenhuissterfte van 8.9 %, die door de Registry wordt gemeld.

In onze beperkte serie werd geen relatie aangetoond tussen de ischemietijd van het donorhart en de ziekenhuismortaliteit.

Uit literatuurgegevens blijkt transplantatie na een negatieve kruisproef verstandig te zijn, zeker bij ontvangers met een PRA > 0 %.

Zowel de afstotingsincidentie (1.4) als de infectie incidentie (0.9) na het eerste jaar komen overeen met de resultaten uit andere grote centra.

Hoewel in de literatuur een duidelijke relatie tussen het aantal DR-"mismatches" en de incidentie van acute afstotingen in het eerste jaar wordt aangetoond, kan dit in onze serie niet gevonden worden. Het blijft onduidelijk of prospectieve HLA-"matching" en dus uitwisseling van donorharten op basis van HLA een verbetering kan zijn voor de resultaten na transplantatie. Een mogelijkheid om een afname van acute afstotingsepisodes te bewerkstelligen is de toepassing van een variabele immunosuppressie.

De waarde van het profylactisch gebruik van OKT3 kan in onze serie niet worden aangetoond. De beste combinatie van immunosuppressiva is echter nog onderwerp van discussie.

CMV-infecties veroorzaken een hoge morbiditeit en mortaliteit na transplantatie.

Uit de studie, verricht naar de effectiviteit van CMV-hyperimmunoglobuline, is gebleken dat passieve immunisatie met anti-CMV immunoglobuline de incidentie van symptomatische CMV infecties kan reduceren bij CMV seronegatieve ontvangers van een seropositief donorhart.

Op langere termijn zullen nefrotoxiciteit en hypertensie ten gevolge van langdurig CsA gebruik bijzondere aandacht vragen.



Concluderend beschouwen we de huidige dubbel therapie (CsA + prednison) aanvaardbaar met betrekking tot de nefrotoxiciteit en zien geen reden tot omzetting naar de zogeheten tripel therapie (CsA + AZA + prednison).

Aan de hand van de gegevens uit de literatuur kan worden vastgesteld, dat ook onder immunosuppressie met CsA, de prevalentie van versnelde transplantaat atherosclerose na 2 jaar progressief zal toenemen.

De uiterste leeftijdsgrens van 15 tot 55 jaar wordt aan de hand van literatuuroverzichten ter discussie gesteld. In de oudere patiëntengroep treedt een verbetering in de 1-jaars overleving op, waarbij de hospitaalmortaliteit en de 1- en 2-jaars overleving vergelijkbaar zijn met de resultaten van de jongere groep. Echter twee recente publicaties vermelden een minder gunstig resultaat in de oudere leeftijdsgroep.

Het gunstig effect van pretransplantatie bloedtransfusies op de overleving van harttransplantatie patiënten wordt aan de hand van 2 recent verschenen publicaties toegelicht. Door verschillende auteurs wordt de waarde van pretransplantatie bloedtransfusies onder CsA immunosuppressie evenwel niet bevestigd.

De tot op heden ontwikkelde noninvasieve methoden voor de detectie van een acute afstoting zijn niet 100 % specifiek en sensitief, waardoor het endomyocardiale biopst tot nu toe nog steeds als gouden standaard ter bepaling van een acute afstoting gebruikt wordt.

Onze middellange termijn resultaten na 5 jaar ervaring met de eerste 88 patiënten en een mediane follow-up van 21 maanden zijn bemoedigend. Het is gebleken dat de 50 patiënten, die later in 1989 en 1990 getransplanteerd zijn, dezelfde resultaten te zien geven. Verder onderzoek naar een meer specifieke vorm van immunosuppressie met minder bijwerkingen en het identificeren van factoren, die optimale "matching" tussen donor en ontvanger kunnen bevorderen, zullen in de toekomst een verdere verbetering van de harttransplantaties te zien geven.



## LIJST VAN AFKORTINGEN

---

ATG	=	antithymocyten globuline (polyclonaal anti-pan T cel antilichaam preparaat)
AZA	=	azathioprine
EMB	=	endomyocardiopsie
CsA	=	cyclosporine A
OKT3	=	monoclonaal anti-pan T cel antilichaam (Ortho Kung T3)
NYHA	=	New York Heart Association
PH	=	pulmonale hypertensie
PVR	=	pulmonale vaatweerstand
EF	=	ejectiefractie
CO	=	cardiac output
HLA	=	humaan leucocyten antigeen
PRA	=	panel reactieve antistoffen

---



## SUMMARY

---

Many clinical orthotopic heart transplant programs were initiated after the first transplantation by Barnard in 1967. Most of them were discontinued because of the high failure rate. However, in the few remaining centers the one year graft survival gradually improved, due to a more stringent patient selection, a more cautious use of immunosuppressive agents and a better management of infection complications.

In 1978 a 50 - 70 % one year graft survival could be achieved with conventional immunosuppressants, including R-ATG, prednisone and azathioprine. Other factors, e.g. a better donor heart preservation and pretransplant blood transfusions, also contributed to the improved results. An attempt is made to explain the beneficial bloodtransfusion effect. In the last part of chapter I the introduction of cyclosporine A (CsA) in transplantation medicine is discussed. With the use of this new immunosuppressive agent an 80 % one and two year graft survival became possible in 1984. These results encouraged us to start a heart transplant program in cooperation with our colleagues in the University Hospital Leiden and the St. Antonius Hospital Nieuwegein.

Chapter 2 focuses on the protocol, which serves to ensure uniform patient management. In this protocol the indications and contraindications for orthotopic heart transplantation are explained. Specific pretransplant investigations are reviewed.

Essential changes in this protocol are discussed.

Section 2.2 concerns the pretransplant blood transfusions. Special attention is paid to the importance of screening for cytotoxic anti-HLA antibodies of the potential recipient. A working group decides whether there is an indication for heart transplantation.

In chapter 3 the organizational aspects of the donor procedure are described, in particular the important role of the transplant coordinator. The donor criteria are mentioned and the importance of the lymphocytotoxic cross-match is pointed out.

The excision and the preservation of the donor heart are described step by step.

In chapter 4 the preoperative preparation of the acceptor, the induction technique and the extra-corporeal circuit are described. Thereafter the surgical technique of orthotopic heart transplantation are depicted step by step.

In chapter 5 the direct postoperative period is described. The importance of a dopamine/isoprenaline infusion, which supports the heart action, is explained.

In section 5.1 the immunosuppressive protocol, which consists of CsA and corticosteroids, is given in detail (table VI).

In 1987 we compared 2 immunosuppressive protocols in a prospective randomized study.

Section 5.2 describes measures to prevent infections, particularly the passive immunization with anti-CMV hyperimmune globuline. Thereafter rejections and anti-rejection treatment are discussed.

The endomyocardial biopsy (EMB) is the golden standard for diagnosing rejection. The Billingham criteria are used for classification of histology of the endomyocardial biopsies. The rejection treatment consists of 3 x 1 g methylprednisolone i.v. If the rejection persists a second course of methylprednisolone or R-ATG and eventually OKT3 are administered (table VIII). Finally a review of specific heartfunction tests is given.

In chapter 6 the results of our own study are described. In the period 1984-1988 orthotopic heart transplantation was performed in eighty-eight patients, 9 women and 79 men. The preoperative diagnosis was ischaemic cardiomyopathy (44 patients), congestive cardiomyopathy (42 patients), restrictive cardiomyopathy (2 patients) and chronic rejection (1 patient). All patients were classified in the clinical condition class IV according to the NYHA criteria. The median pulmonary vascular resistance was 210 dyn.sec.cm<sup>-5</sup> and the median left ventricular ejection fraction was 15 %. The follow-up period ranged from 6 - 53 months with a median of 21 months. The median age of the donors was 21 years (11 - 43 years). The most frequent causes of death were cerebral trauma and subarachnoidal bleeding. The median donorheart ischemia time was 154 minutes. The median blood loss in primary operations was 2010 cc and in redo-operations 3000 cc.

Sections 6.4, 6.5 and 6.6 concerns calculation of survival after heart transplantation. The actuarial patient survival (Kaplan-Meier method) was 89 % after 1, 2 and 3 years and 88 % after 4 years. The hospital mortality was 6.7 % (6 patients); five other patients died at 2, 4, 5, 11 and 43 months after transplantation. The causes of death of these patients are described.

In section 6.7 the annual results of heartfunction tests are given. The NYHA classification I does apply to the transplanted group. The left ventricle function measured by ejection fraction was 66 %, 68 % and 71 % after 1, 2 and 3 years respectively. An exercise test with a cycle ergometer showed a median exercise performance of 140 Watt after 1 and 2 years respectively.

Sections 6.8 and 6.9 describe the incidence of rejection.

In these groups of 88 patients a total number of 129 rejections was diagnosed, most of which were seen in the first 3 months (incidence 0.94), while the rejection incidence in the first year was 1.44.

Fifty-nine patients were treated for one or more rejection episodes. To reduce the number of rejections a prospective randomized study, comparing 2 different immunosuppressive protocols (CsA group versus OKT3 group), was initiated in 1987. No statistical significant difference in actuarial freedom of rejection between the two groups could be demonstrated. Twenty-nine patients remained free from rejection and 24 patients experienced only 1 rejection episode. Three patients died from an acute rejection.

A relation between the number of HLA-DR mismatches between donor and acceptor and the number of rejection episodes in the first year could not be demonstrated. Only recipients with bloodgroup non-O showed an increase in rejection incidence.

Chronic rejection, consisting of arteriosclerotic changes in coronary arteries and arteriolar, was the cause of death in one patient 43 months after transplantation (case 7). In another patient (case 5) chronic rejection was diagnosed at autopsy 11 months after transplantation. In the patient described in case 8, chronic rejection necessitated retransplantation after 7 months.

The actuarial incidence of transplant coronary sclerosis was 13 % at one year, 24 % at two years, 35 % at three years and 52 % at 4 years.

A total number of 110 infections was diagnosed. The mean number of infections was 1.52 per patient most of which were seen in the first 3 months (incidence 0.54). The infection incidence in the first year was 0.94.

Bacterial and viral infections accounted for the majority of infectious problems.

Twenty-one serious infections were diagnosed (table 6.10.5). Three sternal infections with mediastinitis occurred in this group.

In section 6.11 the complications of the use of CsA are discussed. Impaired kidney function and hypertension are the most important side effects of CsA. All patients experienced a transient oliguric phase with a rise in serum creatinine in the immediate postoperative period. CsA nephrotoxicity was also noticed on long term. Serum creatinine rose from 109  $\mu\text{mol/l}$  in the preoperative phase to 271  $\mu\text{mol/l}$  on day 4, and declined to 96  $\mu\text{mol/l}$  on day 9. Thereafter serum creatinine rose to 131  $\mu\text{mol/l}$ , 153  $\mu\text{mol/l}$  and 147  $\mu\text{mol/l}$  after one, two and three years respectively.

The change in serum creatinine (delta creatinine) over a 2 year period could be predicted on the delta creatinine in the first 6 months.

After 1, 2 and 3 years respectively 85 %, 82 % and 80 % of the patients showed hypertension and were taking calcium antagonists as medication.

One serious neurologic complication consisting of a temporary asymmetric paraparesis was observed in one patient. In five patients epileptic seizures were demonstrated in the direct postoperative period. Lymphoproliferative disorders developed in three patients, of which 2 had a lethal outcome.

In chapter 7 the results of the study are discussed and compared with the data from the literature.

The actuarial one-, two- and three year survival in our patients was 89 %, which compares favourably with the one-, two- and three year survival of respectively 82 %, 80 % and 78 % given by the Registry of the International Society for Heart Transplantation.

Specific surgical problems such as abundant blood loss with potential acute heart tamponade occurred in 14 patients (15 %). It was necessary to perform rethoracotomy in these 14 patients. In this group of 14 patients a mediastinal wound infection occurred once (7 %). In our series sternal wound infections with mediastinitis did occur three times (4 %). The hospital mortality in our series was 6.7 %, while 8.9 % was reported by the Registry.

In our limited series no relation between donor heart ischemia time and hospital mortality was demonstrated.

Moreover, compared with the data from the literature, our strategy to transplant only after a negative crossmatch seems to be a wise one, especially in patients with a PRA > 0 %.



Both the incidence of rejection (1.4) and of infection (0.9) in the first year agree with the results of other large centers.

In our series of 89 transplants a clear relation between the number of DR-mismatches and the rejection incidence in the first year could not be observed. Our findings are in contrast with data from the literature, by which exchange of donorhearts on the basis of HLA-DR match is advised to reduce the rejection incidence.

Another possibility to achieve this is the application of variable immunosuppression. The beneficial effects of prophylactic use of OKT3 on rejection incidence could not be demonstrated in our series.

CMV infections may result in serious disease and even mortality after transplantation. However, passive immunization with anti-CMV immunoglobuline proved to reduce the incidence of symptomatic CMV infections in CMV seronegative heart recipients of a seropositive donor.

CsA induced impaired kidney function and hypertension will deserve special attention in the future. At the moment we consider the present double therapy (CsA + prednisone) acceptable in relation to nephrotoxicity and we feel that there is no reason for conversion to the so-called triple therapy (CsA + AZA + prednisone).

From the data in the literature it seems that even with CsA immunosuppression the prevalence of accelerated graft atherosclerosis will increase progressively after 2 years.

The patient age range of 15 - 55 years, used in the protocol as a selection criterium, is critically discussed on the basis of overviews in literature. In the older age group hospital mortality and one- and two year survival are comparable to that of the younger age group. However, 2 recent reports demonstrate less favourable results in the elderly patients.

The beneficial effect of pretransplant blood transfusions on survival of heart transplant patients is defended on the basis of 2 recently presented publications, although it is clear that several authors do not confirm the value of pretransplant blood transfusions under CsA immunosuppression.

The available non-invasive methods for detection of acute rejection are neither highly specific nor sensitive which leaves histology as the only tool for detection of acute rejection.

Our medium term results in the first 88 patients with a median follow-up of 21 months are encouraging. It is also encouraging that the 50 patients, transplanted in 1989 and 1990 have presented the same results.



## LITERATUUR

---

**Abbott CP, Lindsey ES, Creech O jr., et al.**

A technique for heart transplantation in the rat.

Arch Surg 1964;89:645.

**Amrein C, Vulser C, Farge D, et al.**

Is heart transplantation a valid therapy in elderly patients ?

Transplant Proc 1990: in press.

**Atkinson K, Biggs J, Darveniza P, et al.**

Cyclosporine associated central nervous system toxicity after allogeneic bone marrow transplantation.

N Engl J Med 1984;310:527.

**Baily LL, Assaad AA, Trimm RF, et al.**

Orthotopic transplantation during early infancy as therapy for incurable congenital heart disease.

Ann Surg 1988;208:279.

**Balk AHMM, Simoons ML, Mochtar B, et al.**

Heart transplantation, a sensible alternative.

Neth J Cardiol 1988;1:35.

**Barnard CN.**

A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town.

S Afr Med J 1967;41:1271.

**Barnard CN.**

What we have learned about heart transplants.

J Thorac Cardiovasc Surg 1968;56:457.

**Barnhart GR, Hastillo A, Goldman MH, et al.**

A prospective randomized trial of pretransfusion/azathioprine/  
prednisone/ versus cyclosporine/prednisone/immunosuppression in  
cardiac transplant recipients: preliminary results.

*Circulation* 1985;72 II:227.

**Baum D, Stinson EB, Shumway NE.**

The place for heart transplantation in children.

*Pediatric Cardiol* 1981;4:741.

**Baumgartner WA, Reitz BA, Oyer PE, et al.**

Cardiac homotransplantation.

*Curr Probl Surg* 1979;26:6.

**Baumgartner WA, Augustine S, Borkon AM, et al.**

Present expectations in cardiac transplantation.

*Ann Thorac Surg* 1987;43:585.

**Becker DM, Markakis M, Sension M, et al.**

Prevalence of hyperlipidemia in heart transplant recipients.

*Transplantation* 1987;44:323.

**Bert P.**

Experiences et considerations sur la greffe animale.

*J de l'Anat* 1864;1:69.

**Betts RF.**

CMV virus infection in transplant patients.

*Progr Med Virol* 1982;28:44.

**Bhatia SJS, Kirshenbaum JM, Shemin RJ, et al.**

Time course of resolution of pulmonary hypertension and right  
ventricular remodeling after orthotopic cardiac transplantation.

*Circulation* 1987;76:819.

**Bieber CP, Griep RB, Oyer PE, et al.**

Use of rabbit antithymocyte globulin in cardiac transplantation.  
Relationship of serum clearance rates to clinical outcome.  
*Transplantation* 1976;22:478.

**Bieber CP, Lydick E, Griep RB, et al.**

Relationships of rabbit ATG serum clearance rates to circulating T-cell levels, rejection onset and survival in cardiac transplantation.  
*Transplant Proc* 1977;9:1031.

**Bieber CP, Jamieson SW, Reitz BA, et al.**

Complications in long-term survivors of cardiac transplantation.  
*Transplant Proc* 1981;13:207.

**Billingham ME, Baumgartner WA, Watson DC, et al.**

Distant heart procurement for human transplantation: ultrastructural studies.  
*Circulation* 1980;62 suppl.1:11.

**Billingham ME.**

Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy.  
*Heart Transplant* 1981;1:25.

**Billingham ME.**

Graft coronary disease: the lesions and the patients.  
*Transplant Proc* 1989;21:3665

**Bolman RM, Anderson RW, Elick B, et al.**

Cardiac transplantation without a prospective crossmatch.  
*Transplant Proc* 1985;17:209.

**Bolman RM, Cance C, Spray T, et al.**

The changing face of cardiac transplantation: The Washington University Program, 1985-1987.  
*Ann Thorac Surg* 1988;45:192.

**Borel JF.**

Immunological properties of Cyclosporine A.  
Heart Transplant 1982;1:237.

**Bos E.**

Models in orthotopic canine cardiac allotransplantation.  
Thesis, Rotterdam 1979.

**Cabrol C, Gandjbakch I, Pavic A, et al.**

Heart transplantation in Paris, at "La Pitié" hospital.  
Heart Transplant 1985;4:476.

**Calne RY, Rolles K, White DJG, et al.**

Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with  
Cyclosporin A.  
Lancet 1978;i:1183.

**Carleton RA, Heller SJ, Najafi H, et al.**

Haemodynamic performance of a transplanted human heart.  
Circulation 1969;40:447.

**Carrel A, Guthrie CC.**

The transplantation of veins and organs.  
Am J Med 1905;10:1101.

**Caves PK, Billingham ME, Stinson EB, et al.**

Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart.  
Lancet 1974;i:821.

**Cooper DKC, Lanza RP, Boyd ST, et al.**

Factors influencing survival following heart transplantation.  
Heart Transplant 1983;3:86.

**Copeland JG, Griep RB, Bieber CP, et al.**

Successful retransplantation of the human heart.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:242.

**Copeland JG, Stinson EB.**

Human heart transplantation.  
Current Probl Cardiol 1979;4(8):1.

**Copeland JG.**

Facts to be considered prior to undertaking a heart transplantation program.  
Heart Transplant 1984; 3:275.

**Copeland JG, Emery RW, Levinson MM, et al.**

Cyclosporine: an immunosuppressive panacea ?  
J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:26.

**Copeland JG.**

Cardiac transplantation after 60 years of age.  
Ann Thorac Surg 1988;45:115.

**Coreos T, Tamburino C, Léger P, et al.**

Early and late hemodynamic evaluation after cardiac transplantation;  
a study of 28 cases.  
J Am Coll Card 1988;11:264.

**Costanzo-Nordin MR, Silver MA, O'Connell JB, et al.**

Successful reversal of acute cardiac allograft rejection with OKT3  
monoclonal antibody.  
Circulation 1987;76 suppl.V:71.

**Dausset J, Rapaport FT.**

The role of blood group antigens in human histocompatibility.  
Ann NY Acad Sci 1966;129:408.

**Dawkins KD, Oldershaw PJ, Billingham ME, et al.**

Noninvasive assessment of cardiac allograft rejection.  
Transplant Proc 1985;17:215.

**Demikhov VP.**

Experimental transplantation of vital organs.  
Byull Esksp Biol Med 1950; vol.4.

**Demikhov VP, transl. by B. Haigh**

Experimental transplantation of vital organs,  
New York, Consultants Bureau, 1962.

**Desruennes M, Solis E, Cabrol A, et al.**

Doppler Echocardiography: An excellent non invasive method for  
the detection of acute cardiac allograft rejection.  
Transplant Proc 1989;4:3634.

**Dong E, Stinson EB, Griep RB, et al.**

Cardiac transplantation following failure of previous cardiac surgery.  
Surg Forum 1973;24:150.

**Dong E, Shumway NE.**

Current results of human heart transplantation.  
World J Surg 1977;1:157.

**Dossetor JB, Mc Kinnon KJ, Gault MH, et al.**

Cadaver kidney transplants.  
Transplantation 1967;5:844.

**Dresdale AR, Drusin RE, Lamb J, et al.**

Reduced infection in cardiac transplant recipients.  
Circulation 1985;72 (3 pt 2)II:237.

**Dummer JS, White LT, Ho M, et al.**

Morbidity of Cytomegalovirus infection in recipients of heart or  
heart-lung transplants who receive cyclosporine.  
J Infect Dis 1985;152:1182.

**Ebert PA.**

The effects of norepinephrine infusion on the denervated heart.  
J Cardiovasc Surg 1968;29:414.

**Emery RW, Cork RC, Levinson MM, et al.**

The cardiac donor: a six year experience.  
Ann Thorac Surg 1986;41:356.



**Engelman RM, Williams CD, Gouge TH.**

Mediastinitis following open-heart surgery.  
Arch Surg 1973;107:772.

**Ertel W, Reichenspurner H, Hammer C, et al.**

Cytoimmunologic monitoring: A method to reduce biopsy frequency after cardiac transplantation.  
Transplant Proc 1985;17(1):204.

**Fabbri A, Wheeldon D, Mc Goldrick JP, et al.**

Cardiac transplantation in patients over 54 years of age using triple therapy immunosuppression.  
Transplant Proc 1990: in press.

**Fragomeni LS, Kaye MP.**

The Registry of the International Society for Heart Transplantation: fifth official report-1988.  
Heart Transplant 1988;7:249.

**Frazier OH, Cooley DA, Painvin GA, et al.**

Cardiac transplantation at the Texas Heart Institute: comparative analysis of two groups of patients (1968-1969 and 1982-1983).  
Ann Thorac Surg 1985;39:303.

**Frazier OH, Macris MP, Duncan JM, et al.**

Cardiac transplantation in patients over 60 years of age.  
Ann Thorac Surg 1988;45:129.

**Frimpong-Boateng K, Haverich A, Schäfers HJ, et al.**

Results of orthotopic heart transplantation for ischaemic cardiomyopathy.  
Eur J Cardio-Thorac Surg 1987;1:98.

**Frist WH, Stinson EB, Oyer PE, et al.**

Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:685.

**Gao SZ, Schröder JS, Alderman EL, et al.**

Chemical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient.  
*Circulation* 1987;76 (suppl 5):56.

**Gao SZ, Schröder JS, Hunt S, et al.**

Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients.  
*Am J Cardiol* 1988;62:876.

**Gao SZ, Schröder JS, Alderman EL, et al.**

Prevalence of accelerated coronary artery disease in heart transplant survivors. Comparison of cyclosporine and azathioprine regimens.  
*Circulation* 1989;80:100.

**Gibson T, Medawar PB.**

The fate of skin homografts in man.  
*J Anat* 1943;77:299.

**Gilbert EM, DeWitt ChM, Eiswirth CC, et al.**

Treatment of refractory cardiac allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody.  
*Am J Med* 1987;82:202.

**Glass NR, Miller DT, Sollinger HW, et al.**

A four-year experience with donor blood transfusion protocols for living-donor renal transplantation.  
*Transplantation* 1985;39:615.

**Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al.**

Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis.  
*J Am Med Assoc* 1989;261:3561.

**Greenberg ML, Uretzky BF, Reddy PS, et al.**

Longterm hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone.  
*Circulation* 1987;71:487.

**Grieff RB, Stinson EB, Bieber CP, et al.**

Control of graft arteriosclerosis in human heart transplant recipients.  
Surgery 1977;81:262.

**Griffith BP, Hardesty RL, Thompson ME, et al.**

Cardiac transplantation with cyclosporine: The Pittsburgh experience.  
Heart Transplant 1983;4:251.

**Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT.**

Powerful but limited immunosuppression for cardiac transplantation  
with cyclosporine and low-dose steroid.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:35.

**Griffith BP, Hardesty RL, Lee A, et al.**

Management of cyclosporine toxicity by reduced dosage and azathio-  
rine.  
Heart Transplant 1985;4:410.

**Guerrathy AJ.**

Prolonged preservation of the isolated canine heart.  
Heart Transplant 1981;1:9.

**Hairston P.**

Heart transplantation: past, present and future.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1965;1:50.

**Hakim M, Wreghitt TG, English TAH, et al.**

Significance of donor transmitted disease in cardiac transplantation.  
Heart Transplant 1985;4:302.

**Hakim M, Esmore D, Wallwork J, et al.**

Toxoplasmosis in cardiac transplantation.  
Br Med J 1986;292:1108.

**Hakim M, Wallwork J, English TAH.**

Cyclosporin A in cardiac transplantation: medium term results in 62  
patients.  
Ann Thorac Surg 1988;46:495.

**Hanson CA, Bolling SF, Stoolman LM, et al.**

Cytoimmunologic monitoring and heart transplantation.  
Heart Transplant 1988;7:424.

**Hardesty RL, Griffith BP, Deeb GM, et al.**

Improved cardiac function using cardioplegia during procurement and transplantation.  
Transplant Proc 1983;15:1253.

**Hardesty RL, Griffith BP, Debski RF, et al.**

Experience with cyclosporine in cardiac transplantation.  
Transplant Proc 1983;15:2553.

**Hardesty RL, Griffith BP, Trento A, et al.**

Multiple cadaveric organ procurement for transplantation with emphasis on the heart.  
Surg Rounds 1985;8:20.

**Hart DN.**

The effects of antibodies on organ allograft survival.  
Heart Transplant 1983;2:143.

**Hastillo A, Cowley MJ, Vetrovec G, et al.**

Serial coronary angioplasty for atherosclerosis following heart transplantation.  
Heart Transplant 1985;4:192.

**Hayes RC, Murad F.**

In: The pharmacological basis of therapeutics. (Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al. eds.)  
New York, Macmillan 1985;7:1463.

**Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV.**

Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: the importance of magnesium in cardioplegic infusates.  
J Thorac Cardiovasc 1978;75:877.

**Heck CF, Shumway SJ, Kay MP.**

The Registry of the International Society for Heart Transplantation.  
Sixth official Report - 1989  
Heart Transplant 1989;8:271.

**Hess ML, Hastillo A, Mohanakumar T, et al.**

Accelerated atherosclerosis in cardiac transplantation: role of cytotoxic  
B-cell antibodies and hyperlipidemia.  
Circulation 1983; 68 (suppl.11):94.

**Hesse CJ, van de Bemd A, Vermeer C, et al.**

An accurate, simple and rapid 125 I-Cyclosporin assay.  
Transplant Proc 1987;19:4025.

**Hill DJ, Farrar DJ, Hershon JJ, et al.**

Use of a prosthetic ventricle as a bridge to cardiac transplantation for  
postinfarction cardiogenic shock.  
N Engl J Med 1986;314:626.

**Ho M, Miller G, Atchison RW, et al.**

Epstein-Barr virus infections and DNA hybridization studies in post-  
transplantation lymphoma and lymphoproliferative lesions: the role of  
primary infection.  
J Infect Dis 1985;152:876.

**Hofflin JM, Postasman I, Baldwin JC, et al.**

Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclo-  
sporine and corticosteroids.  
Ann Intern Med 1987;106:209.

**Hunt SA, Stinson EB.**

Cardiac transplantation.  
Ann Rev Med 1981;32:213.

**Hunt SA.**

Complications of heart transplantation.  
Heart Transpl 1983;3:70.

**Jamieson SW, Oyer P, Baldwin J, et al.**

Heart transplantation for end-stage ischemic heart disease:  
the Stanford experience.  
Heart Transplant 1984;3:224.

**Jongsma C.**

The problem of the heart transplantation model.  
Thesis, Rotterdam 1978.

**Jutte NHPM, Daane R, van den Bemd JMG, et al.**

Cytoimmunological monitoring to detect rejection after heart trans-  
plantation.  
Transplant Proc 1989;21:2519.

**Jutte NHPM, Hesse CJ, Balk AHMM, et al.**

Sequential measurements of soluble interleukin 2-receptor levels in  
plasma of heart transplant recipients.  
Transplantation 1990: in press.

**Kalayoglo M, Stratta RJ, Hoffman RM, et al.**

Extended preservation of the liver for clinical transplantation.  
Lancet 1988;i:617.

**Katz MR, Barnhart GR, Goldman MH, et al.**

Pretransplant transfusions in cardiac allograft recipients.  
Transplantation 1987;4:449.

**Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ, et al.**

Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic  
cardiac transplantation.  
Circulation 1988;77:162.

**Kawaguchi A, Mohanakumar T, Lee HM, et al.**

T-lymphocyte analysis in cardiac allograft recipients treated with  
cyclosporine.  
Ann Thorac Surg 1986;42:517.

**Kaye MP, Tago M, Subramanian R.**

Prolonged preservation of myocardium.  
Heart Transplant 1981;1:12.

**Kaye MP, Elkombe SA, O'Fallon WM.**

The International Heart Transplantation Registry: the 1984 report.  
Heart Transplant 1985;4:290.

**Kaye MP.**

The Registry of the International Society for Heart Transplantation:  
Fourth official report 1987.  
Heart Transplant 1987;6:63.

**Kemkes BM, Reichenspurner H, Osterholzer G, et al.**

Hemodynamic results after orthotopic heart transplantation.  
Transplant Proc 1986;28:31.

**Keogh A, Baron DW, Spratt P, et al.**

The effect of blood pretransfusion on orthotopic cardiac transplantation.  
Transplant Proc 1987;2:2845.

**Kerman RH, van Buren C, Payne W.**

The influence of pretransplant blood transfusions from random donors  
on immune parameters affecting cadaveric allograft survival.  
Transplantation 1983;36:50.

**Kerman RH, van Buren CT, Lewis RM, et al.**

The impact of HLA-A,B and DR blood transfusions and immune  
responder status on cardiac allograft recipients treated with  
cyclosporine  
Transplantation 1988;45:333.

**Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, et al.**

Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation.  
Heart Transplant 1988;7:331.

**Klein JB, McLeish KR, Bunke M, et al.**

Use of OKT3 monoclonal antibody in the treatment of acute cardiac allograft rejection.  
Transplantation 1988;45:727.

**Kormos RL, Colson YL, Trento A, et al.**

The effect of histocompatibility and preformed antibodies in outcome of heart transplantation in a single center  
Heart Transplant 1986;5:394.

**Kostakis AJ, White DGJ, Calne RY.**

Prolongation of rat heart allograft survival by cyclosporine A  
IRCS Med Sci 1977;5:243.

**Lagaay EL, Henneman IPH, Ruigrok M, et al.**

Effect of one-HLA-DR-antigen-matched and completely HLA-DR-mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts.  
N Engl J Med 1989;321:701.

**Lower RR, Shumway NE.**

Studies on orthotopic transplantation of the canine heart.  
Surgical Forum 1960;11:18.

**Lower RR, Dong E, Shumway NE.**

Long-term survival of cardiac homografts.  
Surgery 1965;58:110.

**Lower RR, Szentpetery S, Quinn J, et al.**

Selection of patients for cardiac transplantation.  
Transplant Proc 1979;1:293.

**Luft BJ, Yehudith M, Arango FG, et al.**

Primary and reactivation toxoplasma infection in patients with cardiac transplants.  
Ann Intern Med 1983;99:27.



**Lurie KG, Billingham ME, Jamieson SW, et al.**

Pathogenesis and prevention of graft arteriosclerosis in an experimental heart transplant model.  
*Transplantation* 1981;31:41.

**MacEwen W.**

The osteogenic factors in the development and repair of bone.  
*Ann Surg* 1887;6:289

**Mann FC, Priestley JT, Markowitz J, et al.**

Transplantation of the intact mammalian heart.  
*Arch Surg* 1933;26:219.

**Massie B, Ports T, Chatterjee K, et al.**

Long-term vasodilator therapy for heart failure: clinical response and its relationship to hemodynamic measurements.  
*Circulation* 1981;63:269.

**McDonald K, Rector TS, Braunlin EA, et al.**

Association of coronary artery disease in cardiac transplant recipients with cytomegalovirus infection.  
*Am J Cardiol* 1989;64:359.

**Medawar PB.**

Immunity to homologous grafted skin II. Relationship between antigens of blood and skin.  
*Br J Exp Pathol* 1946;27:15.

**Metselaar HJ, Rothbarth PhH, Wenting GJ, et al.**

Mononuclear subsets during cytomegalovirus disease in renal transplant recipients treated with cyclosporine and rabbit antithymocyte globulin.  
*J Med Virol* 1986;19:95.

**Metselaar HJ, Velzing J, Rothbarth PhH, et al.**

A pharmacokinetic study of anti-cytomegalovirus hyperimmunoglobulins in cytomegalovirus seronegative cardiac transplant recipients.  
*Transplant Proc* 1987;19 (no 6):4063.

**Metselaar HJ, Ploeg RJ, van Loon AM, et al.**

Prevention of CMV infection by screening for CMV antibodies in renal allograft recipients and their blood and kidney donors.  
Scan J Infect Dis 1988;20:135.

**Metselaar HJ, Velzing J, Rothbarth PhH, et al.**

Prophylactic use of anti-CMV immunoglobulins in heart transplant recipients; a study on its safety.  
Transplant Proc 1989;21:2504.

**Michler RE, Smith CR, Drusin RE, et al.**

Reversal of cardiac transplant rejection without massive immunosuppression.  
Circulation 1986; 74 suppl.3:68.

**Milbradt H, Schäfers HJ, Flik J.**

Häufigkeit und serologische diagnose von cytomegalie infektionen nach herztransplantation.  
Dtsch Med Wschr 1987;112:1779.

**Miller R, Ruder J, Karwande SV, et al.**

Treatment of mediastinitis after heart transplantation.  
Heart Transplant 1986;5:477.

**Minick CR, Murphy GE, Campbell WG Jr.**

Experimental induction of atherosclerosis by the synergy of allergic injury to arteries and lipid rich diet: 1. Effect of repeated injection of horse serum in rabbits fed a dietary cholesterol supplement.  
J Exp Med 1966;124:635.

**Morris PJ.**

Blood transfusion and transplantation.  
Transplantation 1978;26:276.

**Myers BD, Ross J, Newton L, et al.**

Cyclosporine associated chronic nephropathy.  
N Engl J Med 1984;311:699.

**Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, et al.**

The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-Prednisone immunosuppression.  
Am J Pathol 1988;133:173.

**Narrod J, Kormos R, Armitage J, et al.**

Acute rejection and coronary artery disease in long-term survivors of heart transplantation.  
Heart Transplant 1989;8:418.

**Nitkin RS, Hunt SA, Schroeder JS.**

Accelerated atherosclerosis in a cardiac transplant patient.  
J Am Coll Cardiol 1985;6:243.

**Novitzky D, Cooper DKC, Boniaszczuk J.**

Diagnosis of acute cardiac rejection by changes in left ventricular volumes.  
Transplant Proc 1989;21:2533.

**O'Connell JB, Gunor RM.**

Dilated congestive cardiomyopathie: prognostic features and therapy.  
Heart Transplant 1982;2 (1):7.

**Olivari MT, Antolick A, Kaye MP, et al.**

Heart transplantation in elderly patients.  
Heart Transplant 1988;7:258.

**Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, et al.**

Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants.  
Transplant Proc 1973;5:253.

**Opelz G, Terasaki PI.**

Improvement of kidney-graft survival with increased number of blood transfusions.  
N Engl J Med 1978;299:799.

**Opelz G.**

Effect of HLA-matching in heart transplantation  
Transplant Proc 1989;21:794.

**Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, et al.**

Cyclosporine in cardiac transplantation: A 2 year follow-up.  
Transplant Proc 1983;15:2546.

**Palmer DC, Tsai CC, Roodman ST, et al.**

Heart graft arteriosclerosis.  
Transplantation 1985;39:385.

**Pantley BA, Bristow JD.**

Ischemic cardiomyopathy.  
Prog Cardiovasc Dis 1984;27:95.

**Pascoe EA, Barnhart GR, Carter Jr, WH, et al.**

The prevalence of cardiac allograft arteriosclerosis.  
Transplantation 1987;44:838.

**Pelletier IC, Montplaisir S, Pelletier G, et al.**

Lymphocyte subpopulation monitoring in cyclosporine treated patients  
following heart transplantation.  
Ann Thorac Surg 1988;45:11.

**Penn I.**

Cancers following cyclosporine therapy.  
Transplantation 1987;43:I:32.

**Penn OCKM.**

Chronic rejection after orthotopic cardiac transplantation.  
Thesis, Rotterdam 1979.

**Pennington DG, Sarafrair J, Swartz M.**

Heart Transplantation in children.  
Heart Transplant 1985;4:441.

**Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, et al.**

Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation, and cost.

J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:168.

**Persijn GG, van Hooff JP, Kalff MW, et al.**

Effects of blood transfusions and HLA matching on renal transplantation in the Netherlands.

Transplant Proc 1977;9:503.

**Pfeffer PF, Foerster A, Froysaker, et al.**

Correlation between HLA-DR mismatch and rejection episodes in cardiac transplantation.

Transplant Proc 1987;19:691.

**Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, et al.**

Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients.

Am J Cardiol 1980;46:213.

**Preiksaitis JK, Rosno S, Grumet C, et al.**

Infections due to herpes virus in cardiac transplant recipients. Role of the donor heart and immunosuppressive therapy.

J Infect Dis 1983;147:974.

**Quesniaux V, Schreier MH, van Regenmortel MHV.**

The potential of monoclonal antibodies for cyclosporine monitoring.

Transplant Proc 1987;19(1):1715.

**Raffoux C, Mayor V, Cabrol C, et al.**

The influence of HLA matching in cardiac allograft recipients in a single center.

Transplant Proc 1987;19:3559.

**Rand KH, Pollard RB, Merigan TC.**

Increased pulmonary superinfections in cardiac-transplant patients undergoing primary cytomegalovirus infection.

N Engl J Med 1978;298:951.

**Reemtsma K, Williamson WE, Iglesias F, et al.**

Studies in homologous canine heart transplantation: prolongation of survival with folic acid antagonists.  
*Surgery* 1962;52:127.

**Reemtsma K.**

The heart as a test organ in transplantation studies.  
*Ann Ny Acad Sci* 1964;120:778.

**Reese IJ, Painvin GA, Zeluff B, et al.**

Infection in cyclosporine immunosuppressed cardiac allograft recipients.  
*Heart Transplant* 1984;3:239.

**Reichenspurner H, Ertel C, Hammer C, et al.**

Immunologic monitoring of heart transplant patients under cyclosporine immunosuppression.  
*Transplant Proc* 1984;16:1251.

**Reverdin JL.**

Greffe epidermique.  
*Bull Soc Imp Chir Paris* 1869;10:511.

**Reverdin JL.**

Sur la greffe epidermique.  
*Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'academie des sciences.* 1871;73:1280.

**Roe BB, Hutchinson JC, Fishman NH, et al.**

Myocardial protection with cold, ischaemic potassium induced cardioplegia.  
*J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:366.

**Ryning FW, McLeod R, Maddox JC, et al.**

Probable transmission of toxoplasma gondii by organ transplantation.  
*Ann Intern Med* 1979;90:47.

**Sagar KB, Hastillo A, Wolfgang TC, et al.**

Left ventricular mass by M-mode echocardiography in cardiac transplant patients with acute rejection.

Circulation 1981;64 (suppl.11):217.

**Serry C, Black PC, Javid H, et al.**

Sternal wound complications. Management and results.

J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:861.

**Singh G, Thompson M, Griffith B, et al.**

Histocompatibility in cardiac transplantation with particular reference to immunopathology of positive serologic crossmatch.

Clin Immunol Immunopathol 1983;28:56.

**Smith MD, Williams JD, Coles GA, et al.**

Blood transfusions, suppressor T-cells, and renal transplant survival.

Transplant Proc 1981;13:181.

**Spratt P, Esmore D, Baron D, et al.**

Effectiveness of minimal dosage cyclosporine in limiting toxicity and rejection.

Heart Transplant 1986;5:8.

**Spratt P, Esmore D, Baron D, et al.**

Effects of low-dose cyclosporine A on toxicity and rejection in cardiac transplantation.

Transplant proc 1987;19 no. 2:2847.

**Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, et al.**

Cardiac transplantation in children and adolescents.

Circulation 1987;76 (suppl V):43.

**Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR.**

The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance.

Surg Gynec Obstet 1963;117:385.

**Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, et al.**

A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement.  
Surg Gynecol Obstet 1984;158:223.

**Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al.**

Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy.  
Lancet 1984;1:583.

**Stinson EB, Dong E, Bieber CP, et al.**

Cardiac transplantation in man. Early rejection.  
J Am Med Assoc 1969;207:2233.

**Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS.**

Haemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man.  
Circulation 1972;45:1183.

**Swanson DK, Dufek JH, Kahn DR.**

Myocardial preservation for transplantation.  
Transplant Proc 1979;2:478.

**Swanson DK, Pasaoglu Ilhan, Berkoff HA, et al.**

Improved heart preservation with UW preservation solution.  
Heart Transplant 1988;7:456.

**Sweeney MS, Sinnott JT, Cullison JP, et al.**

The use of OKT3 for stubborn heart allograft rejection: An advance in clinical immunotherapy ?  
Heart Transplant 1987;6:324.

**Talbot D, Stratton A, Givan AL, et al.**

DR typing in less than three hours using a flow cytometer.  
Transplant Proc 1988;20:382.

**Thiersch C.**

Über hautverpflanzungen.  
Zbl Chir Suppl 1886;24:13.



**Thomas FT, Szentpetery SS, Mammana RE, et al.**

Long distance transportation of human hearts for transplantation.  
Ann Thorac Surg 1978;26:344.

**Thompson ME.**

Selection of candidates for cardiac transplantation.  
Heart Transplant 1983;3:65.

**Uretsky BF, Murali S, Reddy P, et al.**

Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone.  
Circulation 1987;76:827.

**Vartdal F, Bratlie A, Thorsby E.**

Immunomagnetic tissue typing offers new possibilities in cadaveric transplant donor-recipient HLA matching.  
Transplant Proc 1988;20:384.

**Voronoy Y.**

Sobre el bloques del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación del rinon cadavérico como metodo de tratamiento de la anuaria consecutiva a aquella intoxicación.  
Siglo Méd 1936;97:296.

**Wahlberg JA, Love R, Landegaard L, et al.**

72-Hour preservation of the canine pancreas.  
Transplantation 1987;43:5.

**Wallwork J, Cory-Pearce R, English TAH.**

Cyclosporine for cardiac transplantation: U.K. trial.  
Transplant Proc 1983;15:2559.

**Watson DC, Reitz BA, Oyer PE, et al.**

Sequential orthotopic heart transplantation in man.  
Transplantation 1980;30:401.

**Wenting GJ, van den Meiracker AA, Ritsema van Eck HJ, et al.**

Lack of circadian variation of blood pressure after heart transplantation.

J Hypertension 1986;4 (suppl6):78.

**Wenting GJ, van den Meiracker AH, Simoons ML, et al.**

Circadian variation of heart rate but not of blood pressure after heart transplantation.

Transplant Proc 1987;19:2554.

**Weil R, Clarke DR, Iwaki Y, et al.**

Hyperracute rejection of a transplanted human heart.

Transplantation 1981;32:71.

**Weimar W, Hendriks GFJ, Wenting GJ, et al.**

Prophylactic antilymphocyte globulin and HLA-DR matching reduce the incidence of rejection after cadaveric kidney transplantation.

Transplant Proc 1987;19:3612.

**Weimar W, Baumgartner D, Hendriks GFJ, et al.**

The prophylactic use of orthoclone OKT3 in kidney and heart transplantation.

Transplant Proc 1988;20:96.

**Weimar W, Essed CE, Balk AHMM, et al.**

OKT3 delays rejection crises after heart transplantation.

Transplant Proc 1989;21:2497.

**Wilson JR, Schwartz S, St John Sutton M, et al.**

Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity.

J Am Coll Cardiol 1983;2:403.

**Wreghitt TG, Hakim M, Gray JJ.**

A detailed study of cytomegalovirus infections in the first 160 heart and heart-lung transplant recipients at Papworth Hospital Cambridge, England.

Transplant Proc 1987;19:2495.

**Yacoub M, Alivizato P, Khaghani A, et al.**

The use of cyclosporine, azathioprine, and antihymocyte globulin with or without low-dose steroids for immunosuppression of cardiac transplant patients.

Transplant Proc 1985;17:221.

**Yacoub M, Festenstein H, Doyle P, et al.**

The influence of HLA matching in cardiac allograft recipients receiving Cyclosporine and Azathioprine.

Transplant Proc 1987;19:2487.

**Zirm E.**

Eine erfolgreiche totale keratoplastik.

Arch F Ophtal 1906;64:580.

**Zusman DR, Stinson EB, Oyer PE, et al.**

Determinants of accelerated graft atherosclerosis in conventional and cyclosporine treated heart transplant recipients.

Heart Transplant 1985;4:587.



## NAWOORD

---

Harttransplantatie vereist een multidisciplinaire aanpak. Velen hebben bijgedragen aan het onderzoek, beschreven in dit proefschrift. Enkelen wil ik met name noemen.

Prof. dr. J. Nauta dank ik voor mijn opleiding tot cardiopulmonaal chirurg. Prof. dr. E. Bos, promotor, dank ik voor zijn aanzet tot het schrijven van dit proefschrift en de stimulerende begeleiding bij alle fasen van het onderzoek. Dr. W. Weimar, mijn co-promotor, heeft mij in 1989 uit het diepe dal van de wetenschap getrokken. Zijn niet aflatende steun was onmisbaar voor de vorming van dit boek.

Prof. dr. M.L. Simoons dank ik voor zijn kritische en nauwgezette beoordeling van het manuscript.

De overige leden van de promotiecommissie ben ik eveneens zeer erkentelijk voor hun zeer kritische bijdrage.

Aggie Balk dank ik voor haar inbreng tijdens de vele didactische discussies over transplantatie problemen.

Nienke Essed heeft mij op een plezierige en deskundige wijze begeleid bij het beoordelen van de vele myocardiobioten.

Willij Zuidema heeft op voortreffelijke wijze de uiteindelijke versie van het manuscript tot "floppie" verwerkt.

De medische en verpleegkundige staf dank ik voor hun inzet in de vele nachtelijke uren en weekeinden, waarop transplantaties "gepland" worden.

De maatschap cardiologie van het St. Franciscus Gasthuis en Hans de Boer dank ik voor de verzorging van de lay-out.

Mijn ouders dank ik dat zij mij de gelegenheid gaven om geneeskunde te studeren en voor hun onnavolgbare steun in mijn verdere opleiding.

Mijn vrouw Wanda ben ik dankbaar voor haar onmisbare steun tijdens de voorbereiding van dit proefschrift. Haar geduld werd vaak op de proef gesteld. Dit proefschrift is opgedragen aan haar en mijn drie zoons.



## CURRICULUM VITAE

De auteur van dit proefschrift werd op 30 september 1950 te Djakarta geboren. In 1968 behaalde hij het diploma HBS-B aan het Johannes Calvijn Lyceum te Rotterdam.

De studie geneeskunde werd in 1968 begonnen aan de Medische Faculteit van de Rijksuniversiteit te Leiden.

In 1975 werd het artsexamen afgelegd.

Van 1975 tot 1977 werd de opleiding Algemene Heelkunde gevolgd in het St. Jozef Ziekenhuis te Venlo (opleider: L.E.B. ten Berge †).

De opleiding tot cardiopulmonaal chirurg werd gevolgd in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam (opleider: Prof. dr. J. Nauta).

In 1981 vond inschrijving plaats in het specialistenregister.

Sedert 1983 is hij als staflid verbonden aan de afdeling thoraxchirurgie (hoofd: Prof. dr. E. Bos). Tevens is hij vanaf 1983 als cardiochirurg werkzaam in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam.

Met dank aan:

Het Rode Kruis Bloedbank Rotterdam, Biotest-Seralco, Krijnen Medical, DLP-Holland, Baxter Bentley, Soho Disposables, Cilag, Sarva-Syntex, Sandoz



