

STUDIEPROTOKOLL

Titel:

Betydelsen av hjärtfunktionen hos donatorn för recipientens utfall - en prospektiv studie för att öka tillvaratagandet av donatorshjärtan

Förkortning: IMPROVED HEART

Engelsk titel: IMPact of donor heart function on Reciepiant Outcomes - a prospectiVE study to increase the utilization of Donor HEARTs

Versionsnummer: 1.2

Datum: 2023-01-25

Sponsor: Jonatan Oras

Huvudprövare/Principal Investigator Göran Dellgren

Innehållsförteckning

Signatursida.....	4
Kontaktuppgifter.....	5
1. Bakgrundsinformation och rational	7
2. Risk-Nytta värdering.....	9
3. Målsättning	10
3.1. Primär frågeställning	10
3.2. Sekundär frågeställning.....	10
3.3. Primär variabel	10
3.4. Sekundär variabel.....	10
4. Studiedesign och Procedur.....	11
4.1. Övergripande studiedesign	11
4.2. Procedurer och flödesschema.....	13
4.3. Biologiska provtagningsförfaranden	16
4.3.1. Hantering, lagring och destruktion av biologiska prover.....	16
4.3.2. Total volym blod per forskningsperson.....	16
4.3.3. Biobank.....	16
4.4. Studieavslut	16
5. Urval av forskningspersoner	17
5.1. Inklusionskriterier.....	17
5.2. Exklusionskriterier.....	17
6. Hantering av oönskade medicinska händelser	17
6.1. Definitioner.....	17
6.1.1. Önskad medicinsk händelse (Adverse Event, AE).....	17
6.1.2. Allvarlig önskad medicinsk händelse (Serious Adverse Event, SAE)	17
6.2. Bedömning av oönskade medicinska händelser	18
6.2.1. Bedömning av orsakssamband	18
6.3. Rapportering och registrering av oönskade medicinska händelser.....	18
6.3.1. Rapportering av oönskade medicinska händelser (AE)	18
6.3.2. Rapportering av allvarliga oönskade medicinska händelser (SAE).....	18
6.4. Uppföljning av oönskade medicinska händelser.....	18
6.5. Oberoende säkerhetskommitté	18

7. Statistik.....	18
7.1. Analyspopulation.....	18
7.2. Statistisk analys	18
7.2.1. Statistisk metod.....	18
7.2.2. Bortfall.....	19
7.3. Justering av signifikans och konfidensintervall	19
7.4. Dimensionsberäkning.....	19
7.5. Interimsanalys (om relevant).....	19
8. Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring	19
8.1. Kvalitetssäkring och sponsors övervakning.....	19
8.2. Monitorering.....	20
8.3. Källdata.....	20
9. Etik	20
9.1. Följsamhet till protokollet och regelverket.....	20
9.2. Etikprövning av studien.....	20
9.3. Procedur för inhämtande av informerat samtycke.....	20
9.4. Dataskydd	21
9.5. Försäkringar.....	21
10. Väsentlig ändring av studien.....	21
11. Insamling, hantering och arkivering av data	22
11.1. Case Report Form (Forskningspersonsformulär)	22
12. Studiens avslutande, rapportering och publicering	22
13. Referenser	22
14. Bilagor	24

Signatursida

Sponsor

Jag har ansvar för att det här protokollet innehåller alla essentiella delar för att genomföra studien. Jag kommer att delge protokollet och all annan viktig studierelaterad information till ansvariga prövare för att de ska kunna genomföra studien på rätt sätt. Jag är medveten om mitt ansvar att hålla de medarbetare som arbetar med studien informerade och utbildade.

Sponsors signatur

Datum

Jonatan Oras

Namnförtydligande

Koordinerande prövare / Huvudprövare

Jag har läst detta protokoll och bedömt att det innehåller alla essentiella delar för att genomföra studien. Genom min underskrift godkänner jag att genomföra studien enligt detta protokoll, Helsingforsdeklarationen, god klinisk sed och de nationella och internationella regelverk som berör denna kliniska studie.

Jag kommer att delge protokollet och all annan viktig studierelaterad information till de medarbetare och ansvariga prövare som medverkar i studien, för att de ska kunna utföra studien på rätt sätt. Jag är medveten om mitt ansvar att kontinuerligt hålla medarbetare och ansvariga prövare som arbetar med studien informerade och utbildade.

Jag är medveten om att kvalitetskontroll kommer att ske av studien i form av monitorering, audit och eventuell inspektion.

Koordinerande prövare/ Huvudprövares signatur

Datum

Göran Dellgren

Namnförtydligande

Kontaktuppgifter

Ansvarsroll i studien	
Sponsor	Jonatan Oras, docent/överläkare AnOpIVA, Område 5, Sahlgrenska universitetssjukhuset Blå stråket 5, vån 5. 413 45 Göteborg +46736370350 jonatan.oras@vgregion.se
Huvudprövare	Göran Dellgren, professor/överläkare Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Bruna stråket 5. 413 46 Göteborg +46313428863 Goran.dellgren@vgreion.se

Synopsis

Titel:	Betydelsen av hjärtfunktionen hos donatorn för recipientens utfall - en prospektiv studie för att öka tillvaratagandet av donatorshjärtan
Kort bakgrund/Rational/Syfte:	Svår hjärtsvikt är en diagnos med mycket dålig prognos. Hjärttransplantation är den bästa behandlingen vid terminal hjärtsvikt men denna typ av behandling begränsas av antalet tillgängliga organ. Cirka 20-25% av möjliga donatorshjärtan omhändertas inte på grund av att de har någon form av funktionspåverkan. Den funktionspåverkan som drabbar organdonatorer är dock vanligtvis reversibel. Ett flertal retrospektiva studier visar att hjärtfunktionen återhämtar sig och mottagare av hjärtan med dysfunktion inte har sämre utfall jämfört med mottagare av hjärtan med perfekt hjärtfunktion. Det saknas dock prospektiva studier om funktionspåverkan hos donatorshjärtat har betydelse för recipienten. Med en systematisk och enkel utredning av hjärtat bör hjärtan som är säkra att transplantera kunna identifieras. Detta kommer därmed att öka antalet tillgängliga donatorer.
Målsättning:	Målet med studien är att öka antalet tillgängliga hjärtdonatorer vilket i sin tur kommer öka antalet hjärttransplantationer.
Studiedesign:	Prospektiv, icke-randomiserad multicenterstudie
Studiepopulation:	Patienter som genomgår hjärttransplantation.
Antal forskningspersoner:	Totalt ska 445 inkluderade patienter transplanterats varav minst 89 patienter ska ha mottagit ett hjärta med påverkad funktion.
Inklusionskriterier:	Patient som accepterats för hjärttransplantation på deltagande center. Ålder 18år eller äldre Patienten ska ha gett samtycke
Exklusionskriterier	Mental oförmåga, ovilja eller språksvårigheter som medför svårigheter att förstå innebörden av att delta i studien. Annan studie där patienten är inkluderad som inte anses kompatibel med aktuell studie.

Effektutvärdering:	Primär utfallsvariabel: Död eller retransplantation ett år efter hjärttransplantationen. Sekundär utfallsvariabel: Vänstersidig moderat eller svår primär graftdysfunktion Studien har flera sekundära frågeställningar som presenteras i protokollet.
Studieperiod:	Q2 2020 – Q2 2027

1. Bakgrundsinformation och rational

Svår hjärtsvikt är en diagnos med mycket dålig prognos där 2-års mortaliteten vid grav hjärtsvikt ligger över 50 %, vilket överstiger många cancerdiagnoser¹. Trots framgångar i farmakologisk behandling och mekaniska pumpar anses hjärttransplantation vara den bästa behandlingen vid terminal hjärtsvikt². Hjärttransplantation som behandling vid terminal hjärtsvikt är dock begränsad av antalet tillgängliga organ³. Kunde vi omhänderta fler organ skulle flera patienter kunna transplanteras. Det är alltså av största vikt att varje hjärta som kan transplanteras framgångsrikt omhändertas.

Det är vanligt med hjärtdysfunktion hos organdonatorer, vilket ses hos 20–25% av möjliga hjärtdonatorer^{16,17}. Hjärtdysfunktion hos organdonatorer är dock vanligtvis sekundär till den sjukdom som ledde till hjärndöd och är reversibel; det är inte något fel på hjärtat i sig men det har hamnat i en icke gynnsam miljö som tillfälligt påverkar dess funktion⁵⁻⁷. En vanlig orsak till hjärtdysfunktion hos organdonatorer är stressinducerad kardiomyopati/Takotsubo kardiomyopati. Stressinducerad kardiomyopati är ett relativt nybeskrivet akut kardiellt syndrom där hjärtat utvecklar regionala väggrörlighetsstörningar orsakat av kraftig katekolaminstimulering av myokardiet⁸⁻¹³. Hos organdonatorer ses en kraftig katekolaminstorm i samband med inklämning och utvecklandet av hjärndöd vilket kan trigga stressinducerad kardiomyopati^{14,15}. Ett av de viktigaste karakteristika för stressinducerad kardiomyopati är dock dess snabba återhämtningsförmåga och hjärtfunktionen normaliseras vanligtvis inom några timmar eller dagar^{8-10,18}. Det ses inte bara en funktionell, utan också en strukturell och biokemisk återhämtning av hjärtat^{10,13}. Utöver organdonatorer med intrakraniella händelser ses stressinducerad kardiomyopati även hos patienter med hypoxiska/anoxiska hjärnskador till följd av hypoxiskt hjärtstopp, och även här är hjärtpåverkan tillfällig^{19,20}.

Det finns tänkbara differentialdiagnoser till stressinducerad kardiomyopati hos potentiella donatorer. Den viktigaste är ischemisk hjärtsjukdom som snabbt och relativt enkelt diagnosticeras med coronarangiografi²¹. Coronarangiografi utförs idag på ungefär en tredjedel av potentiella donatorer och då främst på donatorer med riskprofil för kranskärlssjukdom²². Ytterligare en differentialdiagnos är myokardit, vilket inte har samma reversibilitet som stressinducerad kardiomyopati och ger vanligtvis en annan ekokardiografisk bild.

Det råder en oenighet inom transplantationsvärlden ifall ett hjärta kan ha funktionspåverkan vid transplantation. Enligt tidigare rekommendationer, vilka varit gällande i över 10 år, ska ett hjärta vara i nästintill perfekt skick för att omhändertas för transplantation⁴. Ett donatorshjärta får inte uppvisa mer än lindrigt-måttligt nedsatt hjärtfunktion (EF > 40%) eller regionala väggrörlighetsstörningar för att

transplanteras. Dessa riktlinjer saknade evidens men har fått stort genomslag och det finns en försiktighet att transplantera sådana hjärtan²³. I en undersökning hos amerikanska thoraxkirurger rankades sänkt ejektionsfraktion och regionala hypokinesier som de viktigaste faktorerna att inte omhänderta ett hjärta. Vidare så anses det också vara de viktigaste faktorerna till att hjärtat refuseras för transplantation¹⁷.

Det finns ett antal retrospektiva studier som visar att utfallet inte är sämre för patienter som transplanterats med hjärtan som har/har haft dysfunktion^{16,25,26}. De huvudsakliga studierna presenteras nedan:

- En studie baserad från ett material i USA (UNOS-database) där patienter som mottagit ett hjärta med ejektionsfraktion <50% (n=740) identifierats och jämförts med recipienter till hjärtan med normal funktion (n=30253). Det sågs ingen skillnad i mortalitet ett år efter transplantation mellan grupperna²⁶.
- En studie baserad på samma material visade att långtidsöverlevnaden inte var sämre för recipienter av hjärtan med ejektionsfraktion <50%. Hjärtfunktionen var också densamma för recipienter till hjärtan med normal funktion och funktionspåverkan ett år efter transplantaion²⁷.
- I en studie baserad på samma databas (UNOS-database) identifieras 472 recipienter som mottagit ett hjärta med förbättrad funktion, definierat som EF≤40% vid en undersökning och EF≥50% vid en senare undersökning. Kontrollgrupp var recipienter till hjärtan med normal funktion EF≥55%. Det var inte någon skillnad i mortalitet, "primary graft failure", "allograft vasculopathy" mellan grupperna, även när propensity score matchning utfördes²⁵.
- En studie baserad på ett annat material från USA (California Transplant Donor Network) redovisar siffror där låg ejektionsfraktion (EF<50%, antal patienter inte rapporterat) eller regionala hypokinesier (n=107) inte hade betydelse för utfallet¹⁶.
- En äldre studie baserad på ett material från USA visar att regionala hypokinesier inte har betydelse för mortalitet hos recipienterna. Antalet patienter med regionala hypokinesier är inte rapporterat men 1719 patienter ingick totalt i studien²⁴.
- En studie från Transplantationscentrum, Sahlgrenska analyserade donatorer och recipienter under en 10-årsperiod. Totalt ingick 641 donatorer i analysen och 155 (24%) donatorer hade hjärt-dysfunktion. Recipienter av hjärtan med dysfunktion (n=42) hade inte sämre utfall (död, retransplantation) jämfört med recipienter till hjärtan med normal funktion. Korttidsutfall (IVA-vårdtid, avancerat hemodynamisk stöd, postoperativ dialys, rejektion) skiljde inte heller mellan grupperna. Hjärtfunktionen återhämtade sig snabbt hos recipienterna och redan efter några dagar efter transplantationen hade båda grupperna samma ejektionsfraktion²⁸.

Underlaget i dessa retrospektiva studier är relativt gott och omfattar nästan 1400 patienter. Dessa studier ligger till grund för nyligen publicerade riktlinjer för vilka hjärtan som kan omhändertas för transplantation²⁹. Dessa säger att hjärtan med initialt påverkad funktion bör utredas och de som förbättrar funktionen bör kunna transplanteras. Evidensgraden är dock låg och rekommendationsgraden måttlig (Level of evidence: C, Level of recommendation II). Det saknas prospektiva studier kring transplantation av hjärtan med funktionspåverkan vilket bidrar till den låga evidensgraden och att praxis inte har ändrats

På Transplantationscentrum Sahlgrenska finns erfarenheter att omhändertata hjärtan med påverkad funktion sedan många år. Den kliniska erfarenheten säger att det inte är förenat med komplikationer. Studien refererad till ovan verifierar denna erfarenhet²⁸.

Sammantaget finns det utrymme att öka antalet hjärtdonatorer, och således antalet hjärttransplantationer, om de hjärtdonatorer som har reversibel dysfunktion tillvaratas. Denna studie syftar till att prospektivt utreda hjärtfunktionen hos donatorer och utvärdera ifall det har betydelse för utfallet hos recipienten. Studien sätter upp riktlinjer för utredningsgång samt vilka hjärtan som bör transplanteras, utifrån tidigare retrospektiva studier. Vi förväntar oss att utfallet hos recipienten inte kommer att påverkas av hjärtfunktionen hos donatorn, förutsatt att studiens rekommendationer följs. Våra data säger att ungefär var fjärde potentiell hjärtdonator drabbas av funktionspåverkan. Detta ligger i paritet med andra studier som säger att ca 20% av hjärtan refuseras på grund av påverkad funktion¹⁷. Vi bedömer att ett systematiskt omhändertagande av dessa hjärtan kan öka antalet transplantationer med 20-30%.

2. Risk-Nytta värdering

Redan idag transplanteras patienter med donatorshjärtan med påverkad funktion. I de allra flesta fall sker sådana transplantationer enligt de rekommendationer denna aktuella studie rekommenderar (punkt 5.1). I retrospektiva data har dessa patienter inte sämre utfall på varken kort eller lång sikt, även i justerade data. I retrospektiva studier har vi dock inte kontroll på samtliga co-variater och det kan ha funnits faktorer som ansvarig kirurg tagit hänsyn till som inte kunnat mätas. Det finns alltså en tänkbar risk att patienter har en ökad risk för komplikationer ifall omhändertagandet av sådana hjärtan skulle ske mer liberalt.

Vinsten med att motta ett donatorshjärta med påverkad funktion är recipientens kortare tid i väntan på ett organ. För recipienten innebär det kortare tid på väntelistan. I väntan på transplantation är det inte ovanligt att hjärtfunktionen försämras och patienten kan behöva mekanisk hjärtassist. I värsta fall avlider patienten i väntan på organ. Utöver att dessa risker minskar behöver patienten gå kortare tid med en handikappande sjukdom.

Studien kommer kontinuerligt att utvärdera resultaten för att upptäcka ökade risker för gruppen som mottagit ett hjärta med påverkad funktion. Studien kommer i sådana fall att avbrytas.

Ur ett större perspektiv kommer fler tillgängliga hjärtdonatorer medföra att patienter mer liberalt kan accepteras för transplantation. På sikt hoppas vi att detta kan leda till att riktlinjerna för vilka patienter som är aktuella för transplantation ändras. Förhoppningen är också att färre patienter kommer att behöva mekanisk hjärtassist, en behandling som är dyr och medför begränsningar i dagliga aktiviteter.

Studien kommer inte att utsätta hjärtrecipienter för andra utredningar än de som görs i klinisk uppföljning vilket innebär att det inte är något extra lidande för patienten i studieuppföljningen.

Utifrån våra, och andras retrospektiva data innebär det inte en ökad risk att mottaga ett hjärta som har påverkad funktion. De riktlinjer studien satt upp baseras utifrån studier på 1400 rapporterade patienter. Utifrån kunskapsläget vi har idag bedömer vi att dessa hjärtrecipienter inte har ökad risk för komplikationer eller död. Vinsten för patienterna innebär att de får sin transplantation snabbare, vilket är en gynnsam faktor. Vi bedömer sammantaget att den potentiella vinsten överväger eventuella risker.

3. Målsättning

Syftet med studien är att öka antalet hjärttransplantationer genom att öka antalet tillgängliga hjärtdonatorer. Detta gör vi genom att visa att det är säkert att transplantera hjärtan med påverkad funktion, förutsatt att de utretts och att funktionsstörning ligger inom ramen för studiens riktlinjer. Studien syftar också till att underlätta och påskynda utredningen av möjliga hjärtdonatorer. Vi kommer också att lära oss mer om hjärtdysfunktion hos organdonatorer genom tillgång till vävnadsprover.

Vi bedömer att antalet hjärttransplantationer kan öka med 20-30% om man systematisk kan omhänderta dessa donatorer. Det innebär i praktiken att transplantationskön minskar och att patienter liberalare kan accepteras för hjärttransplantation.

3.1. Primär frågeställning

Den primära frågeställningen är att undersöka om recipienter av donatorshjärtan med regionala väggrörlighetsstörningar och/eller lätt-måttligt globalt sänkt hjärtfunktion har samma utfall som recipienter till hjärtan med normal funktion.

3.2. Sekundär frågeställning

De sekundära frågeställningarna studien avser svara är följande:

Skiljer sig hjärtfunktionen postoperativt hos en recipient som mottagit ett donatorshjärta med funktionspåverkan jämfört med en recipient som mottagit ett donatorshjärta med normal funktion.

Hur mycket ökar antalet hjärttransplantationer och hur mycket snabbare kan en patient transplanteras med ett systematiskt omhändertagande av hjärtan med påverkad funktion?

Påverkar hjärtfunktionen hos donatorn förekomsten av kardiovaskulära händelser eller annan sjukdom över tid hos hjärttransplanterade patienter?

Kan man tidigt förutsäga vilka hjärtan som kommer att förbättra/återhämta funktion under donationsprocessen med kardiella biomarkörer, EKG, ekokardiografisk bild och kliniska data?

Kan man utesluta hjärtdysfunktion orsakat av primär hjärtsjukdom med kardiella biomarkörer, EKG, ekokardiografisk bild och kliniska data?

Har donatorshjärtan med dysfunktion avvikande histologi och/eller biokemi?

3.3. Primär variabel

Primär utfallsvariabel är: Död, re-transplantation eller behov av mekanisk hjärtpump ett år efter hjärttransplantation

3.4. Sekundär variabel

Sekundär utfallsvariabel är: frekvens av moderat eller svår primär vänstersidig graftdysfunktion (PGD)³⁰.

Moderat PGD definieras som att vid 24 timmar efter transplantation uppfylla *minst en av följande*:

- Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ *eller* hemodynamisk påverkan med högersidigt förmakstryck (RAP) $> 15\text{mmHg}$, wedgetryck i pulmonalartär $> 20\text{mmHg}$, cardiac index < 2.0 , medelartärtryck $< 70\text{mmHg}$
samt minst en av följande
- hög-dos inotropi (inotropiscore > 10) *eller* nyinsatt aortablongpump.

Svår PGD definieras som att vid 24 timmar efter transplantation vara beroende av vänstersidig eller biventrikulär mekanisk support i form av antingen ECMO, LVAD, BiVAD eller perkutan LVAD.

För sekundära frågeställningar gäller följande utfallsvariabler.

Behov av interventioner och komplikationer i det postoperativa förloppet omfattande exempelvis mekanisk hjärtpump, aortablongpump, behov av respiratorvård, behov av dialys, dos och tid med inotropa och vasoaktiva läkemedel.

Förekomst av ICD-koder för kardiovaskulär sjukdom i patient- och dödsorsaksregistret hos deltagande patienter vid 3, 5 och 10 år efter transplantationen.

Nivåer av kardiella biomarkörer, förekomst av specifika ekokardiografiska förändringar, EKG-förändringar och kliniska data hos donatorer med återhämtad respektive icke-återhämtad hjärtfunktion under donationsprocessen

Nivåer av kardiella biomarkörer, förekomst av specifika ekokardiografiska förändringar, EKG-förändringar och kliniska data hos donatorer med primär respektive icke-primär hjärtsjukdom

Skattning av antalet extra personer som kunnat hjärttransplanteras i och med att de fått ett hjärta med påverkad funktion.

Förekomst av specifika histologiska förändringar och specifika proteiner i hjärtvävnad med dysfunktion respektive normal funktion.

4. Studiedesign och Procedur

4.1. Övergripande studiedesign

Detta är en icke-randomiserad studie.

Studien består av två protokoll, ett för den möjliga donatorn och ett för hjärtrecipienten. Hjärtfunktionen hos donatorn utreds systematiskt enligt ett protokoll. Hjärtrecipienten följs upp enligt klinisk rutin, som sker enligt ett protokoll. Deltagande i studien kommer inte att ha betydelser för vilket organ recipienten får utan allokering kommer ske enligt klinisk rutin. Respektive avsnitt redovisas nedan.

Utredningsprotokoll för donatorer (Bilaga 1)

För att en möjlig donator ska vara aktuell för studien ska den uppfylla följande kriterium. Personen ska vara identifierad som möjligt donator, ansvarig läkare ska ha haft brytpunktssamtal, donationsviljan

ska vara utredd som positiv och transplantationskoordinator ska ha kontaktats. För en potentiell donator där samtliga kriterier uppfylls planeras ultraljudsundersökning av hjärtat så fort det är lämpligt och logistiskt möjligt. I de fall donationsprocessen fortskrider följer hjärtutredning enligt protokoll (Bilaga 1). Detta kan beskrivas i tre olika scenarion.

- Scenario 1: Visar UCG normal hjärtfunktion accepteras hjärtat för transplantation på sedvanligt vis.
- Scenario 2: Visar UCG global hypokinesi görs en bedömning om hjärtfunktionen är acceptabel enligt uppsatta rekommendationer (se nedan). Om funktionen inte anses acceptabel upprepas UCG. Studiens rekommendation är att upprepa UCG efter tolv timmar eller i anslutning till detta när det är praktiskt genomförbart. UCG kan upprepas flera gånger, till donationsprocessen avslutas eller hjärtfunktion normaliserats.
- Scenario 3: Visar UCG på regional hypokinesi och kranskärlssjukdom inte kan uteslutas kliniskt, genomförs kranskärlsröntgen. Visar kranskärlsröntgen normalt fynd, sker bedömning av hjärtfunktionen enligt scenario 2.

Vid varje UCG utförs undersökningar med EKG och blodprov för kardiella biomarkörer (troponin T, NTproBNP). Kliniska data kommer att registreras från aktuellt vårdtillfälle och donationsprocessen.

Rekommendationer för acceptandet av marginella hjärtan:

- Ejektionsfraktion ska vara över 40%
- Förbättring (men inte nödvändigtvis normalisering) av hjärtfunktionen bör ses. Studien rekommenderar en förbättring på 10% av ejektionsfraktion för att det ska bedömas som en signifikant förbättring.
- Regionala väggrörlighetsstörningar är i sig inte en kontraindikation för hjärttransplantation, såvida kranskärlssjukdom uteslutits enligt kliniska riktlinjer eller med kranskärlsröntgen
- I utvalda fall, exempelvis där ejektionsfraktionen är på gränsen till 40%, får inotropa läkemedel ges för att utvärdera reversibilitet av hjärtfunktionen (inotropitest)
- Kardiella biomarkörer med förhållandevis låga troponinvärden och bild av sjunkande troponin och högt NTproBNP kan vara stödjande i beslutet.

Ovanstående rekommendation baseras på patientunderlaget i tidigare retrospektiva studier och de erfarenheter vi har av dessa donatorer^{16,18,25,26}. Protokollet säkerställer att eventuell hjärtpåverkan som ses är en dynamisk och reversibel process. Studiens rekommendation om förbättrad ejektionsfraktion på 10% är vald för att det anses som en signifikant förbättring och minskar risken för felbedömningar. Beslutet för transplantation av donatorhjärtat ligger fortfarande hos ansvarig thoraxkirurg eftersom det kan finnas sammanvägande faktorer som studieprotokollet inte kan ta hänsyn till. Dessa kommer i sådana fall att dokumenteras.

Recipienterna och uppföljning av recipienterna

Basdata registreras från recipienterna (forskningspersonerna) vid inklusion. Recipienterna kommer att följas avseende död, behov av mekanisk hjärtpump och re-transplantation (primärt utfallsmått) under första året. Korttidsdata kommer att samlas in avseende postoperativt vårdförlopp exempelvis behov av postoperativ mekanisk assist, aortaballongpump, dialys, respiratorvårdtid, inotropa läkemedel, re-operation(er), tid på intensivvårdsavdelning, tid till hemortssjukhus/annan avdelning, tid innan hemgång. Recipienterna kommer att följas enligt klinisk rutin på respektive center, studien planerar

inte några extra undersökningar. Ett exempel ges för uppföljningsprogrammet för Transplantationscentrum, Sahlgrenska (*Bilaga 2*).

Vid ett år efter transplantation slutar studien med aktiv uppföljning av patienten. Långtidskomplikationer som kommer att följas är död, behov av mekanisk hjärtpump, re-transplantation, rejektion/kranskärlsvaskulopati, annan organsvikt. Denna uppföljning, samt att undersöka ifall recipienter till hjärtan med dysfunktion har ökad risk för andra sjukdomar kommer data samlas in från Socialstyrelsens patientregister och dödsorsaksregister. De data som kommer efterfrågas är samtliga ICD-diagnoser och åtgärds-koder patienten vårdats för vid 1, 3, 5 och 10 år efter transplantation.

4.2. Procedurer och flödesschema

Uppföljning sker enligt klinisk rutin på respektive deltagande center. Ett exempel från Transplantationscentrum Sahlgrenska ses i *Bilaga 2*. Om data från en undersökning inte är gjord, för att den inte är kliniskt indicerad faller data bort.

Data samlas in från donatorn under donationsprocessen. Data från recipienter kommer att samlas in vid följande tillfällen: vid inklusion, vid transplantation, vid ett dygn efter transplantation, vid utskrivning från intensivvårdsavdelning (kan upprepas vid återinläggning), vid utskrivning från sjukhus, SAE kontroll upp till 28 dagar, mortalitetskontroll vid 3 och 6 månader, vid ett år efter transplantation.

Ett schema över vilken data som samlas in vid respektive tidpunkt ses på nästa sida.

Fullständig variabellista över vilka data som samlas in när och vilka variabler som efterfrågas från Socialstyrelsen finns presenterat i appendix (*Bilaga 3*).

Instruktioner att registrera data följer nedan:

Pre-op data / transplantation

- Den data som registreras är den som ligger till grund för transplantation. Detta är särskilt viktigt för UCG, hjärkateterisering, VO2 max och GFR där flera undersökningar kan finnas. Vanligtvis är det undersökningarna som är senast innan transplantationsbeslut.
- Om patient accepteras för mekanisk assist som bridge-to-transplant redovisas data som ligger till grund för bridge-to-transplant beslutet
- Patient som får mekanisk assist innan transplantationsutredning initierats (exempelvis akut behov av mekanisk assist, "bridge-to-decision") registreras UCG, hjärkateteriseringsdata, GFR/eGFR *innan* mekanisk assist om undersökning finns tillgängligt.
- För GUCH-patienter registreras den data som finns tillgänglig. Ejektionsfraktion redovisas för systemkammaren.

Vid transplantation

- Den data som registreras är den som finns tillgänglig i närmast anslutning till transplantation. För undersökningarna UCG, hjärkateterisering, VO2 max och GFR registreras den data som är i närmast anslutning till transplantation. Om inga nya data finns sedan accept för transplantation registreras inga nya data.
- För patienter med mekanisk assist registreras inte UCG-data. Data för hjärkateterisering registreras vid grundinställning för varvtal. Registrera den data som finns tillgänglig,

Version Nr: 1.2
Datum: 2023-01-25

vanligtvis finns inte dilaterade värden. Värden för tryck är viktigare än cardiac output (PVR, PCWP, mPAP, CVP, TPG). GFR/eGFR registreras om tillgängligt.

- Ischemitid definieras som spolning till ”cross-clamp release”. För hjärtan som använt hjärtbox registreras total ischemitid samt tid med box.
- Cross-clamp release är tidpunkt för transplantation. Därifrån räknas datum och tid.

Ett dygn efter transplantation

- Om data saknas vid 24 timmar registreras data i närmast anslutning till 24 timmar med följande undantag
 - Data från PA-kateter är aktuella +/- 6 timmar inom 24 timmar. Senare/tidigare värden blir ”missing”
- Första UCG registreras i eCRF under separat rubrik. Datum och tid för undersökning registreras.

Vid utskrivning från IVA

- För IVA åtgärder räknas alla dygn man haft en åtgärd, oavsett hur kort tid, som ett dygn man haft den behandlingen
- Formuläret utskrivning från IVA upprepas vid återinläggning till IVA
- Registera UCG i närmast anslutning till utskrivning från IVA. Om UCG i anslutning till utskrivning är samma som 7 – 14 dagar behöver det ej registreras

UCG vid dag 7 - 14 dagar efter transplantation

- Tolerans för UCG är 7 till 14 dagar efter transplantation, saknas UCG mellan dessa dagar blir värdet ”missing”
- Om flera UCG finns, registrera det i närmast anslutning till 7 dagar
- Översiktliga UCG, exempelvis screening för pericardvätska behöver inte registreras. Om endast sådant UCG finns inom tidsperioden, registrera den data som finns tillgänglig, ofta finns ejektionsfraktion eller hjärtfunktion redovisad.

Utskrivning från transplantationscentrum

- Registrera antalet re-operationer av de som finns tillgängliga i CRF. Åtgärdskod i operationsberättelse används
- För VAC-behandling registreras tid med VAC
- UCG i närmast anslutning till utskrivning registreras
- Dagar på transplantationscentrum är antal dagar från transplantation till utskrivning

SAE bevakas första 28 dagar efter transplantation. SAE kan upprepas ifall flera SAE inträffar på samma patient

Mortalitetskontroll sker vid 3 och 6 månader efter transplantation.

Vid 1 år

- Registrera data som finns tillgänglig i närmast anslutning till 1 år
- Registrera i första hand data från undersökningar gjorda på respektive transplantationcentrum

Schema över undersökningar och datainsamling

	Inklusion	Transplantation	24 h efter tx	7-14 dagar efter tx	IVA utskrivning	Utskrivning från tx-center	3, 6 månader efter tx	1 år efter tx	
Informerat samtycke	x								
Bakgrund	x								
Tidigare sjukdomar	x								
Hjärtstatus vid inklusion	x								
Ekokardiografi	x*	x*	Första post-tx	x*	x*	x*		x*	
Njurfunktion	x*	x*						x*	
Hjärtkateterisering	x*	x*						x*	
Hjärtstatus vid tx		x							
Perioperativa data		x							
Donatorsdata		x							
Hemodynamiska data			x						
Dagar med MCS					x				
Data, IVA					x				
Reoperationer						x			
Rejektion						x		x	
Data, vårdförlopp						x			
Mortalitetskontroll			Om inträffar						
Kranskärlsröntgen								x	
Allvarlig händelse (SAE)			Registreras upp till 28 dagar						

Tx; transplantation, inkl; inklusion, PGD; primär graftdysfunktion, MCS; mekanisk assist, IVA; intensivvårdsavdelning, SAE; serious adverse events

* Om tillgängligt

4.3. Biologiska provtagningsförfaranden

Inga extra prover kommer att tas på forskningspersonerna (hjärtrecipienterna).

I de fall det är logistiskt möjligt och tillåtelse har givits, enligt gällande regelverk, kommer blod och hjärtvävnad att omhändertas från organdonatorerna för histologiska och biokemisk analys.

4.3.1. Hantering, lagring och destruktion av biologiska prover

Hjärtan från organdonatorer som inte transplanteras kommer att omhändertas för vävnadsanalys när så är logistiskt möjligt och tillåtelse givits, enligt gällande regelverk. Hjärtan kommer att undersökas för kranskärlssjukdom och hjärtinfarkt. Vävnadsprov kommer att tas från flera områden med påverkad (hos en sådan donator) respektive normal funktion. Histologiska analyser, Western blot och analys för proteomik planeras. Analyserna planeras att utföras på Wallenberg lab samt Core facilities Sahlgrenska akademien.

Blodprover från donatorer kommer att tas när logistiskt möjligt och tillåtelse har givits, enligt gällande regelverk. Blodprover planeras att analyseras med enzymkopplad immunabsorberande analys (ELISA). Analyserna planeras att genomföras på Wallenberg lab och Immunologlab, Sahlgrenska akademien.

Prover kommer att sparas upp till 10 år efter att studien avslutats.

4.3.2. Total volym blod per forskningsperson

Inget blod kommer att tas från forskningspersonerna.

Från donatorer planeras 20ml blod att tas vid upp till tre tillfällen dvs totalt 60ml blod. Blodprover för analys av troponin T och NTproBNP tas inom hälso- och sjukvården och förstörs direkt efter analys

4.3.3. Biobank

Alla prover som tas i denna studie registreras i en biobank hos Biobank Väst och hanteras enligt gällande biobankslag och regelverk. Lagen reglerar det sätt på vilket prov kan lagras och användas samt regler om kvalitet och säkerhet för biobanker. Proverna kodas/pseudonymiseras för att skydda forskningspersonens identifiering. Alla prover och identifieringslistan/kodlista förvaras säkert och separat för att förhindra att obehöriga personer har tillgång till dessa.

4.4. Studieavslut

Studien avslutas då följande två kriterier är uppfyllda. (1) 455 patienter hjärttransplanterade patienter ska vara inkluderade varav (2) minst 89 patienter ska ha mottagit ett hjärta med påverkad funktion. Studien kommer att fortsätta tills bägge dessa kriterier är uppfyllda.

Studien kan komma att avslutas i förtid om det skulle visa sig att behandlingen medför ett stort antal oönskade allvarliga händelser eller om forskningspersonsrekryteringen inte kan uppfyllas inom rimliga tidsgränser.

Beslut om studieavslut i förtid tas av sponsor.

5. Urval av forskningspersoner

5.1. Inklusionskriterier

För att inkluderas i studien måste deltagaren uppfylla följande kriterier:

- Patient som accepterats för hjärttransplantation på deltagande transplantationscenter
- Forskningspersonen har gett sitt skriftliga samtycke till att delta i studien
- Ålder mer än 18 år

Som forskningsperson avser vi endast de personer som är hjärtrecipenter i studien, hjärtdonatorerna räknas inte som forskningspersoner då de är avlidna.

5.2. Exklusionskriterier

Studien har följande exklusionskriterier:

- Mental oförmåga, ovilja eller språksvårigheter som medför svårighet att förstå innebörden av att delta i studien
- Annan studie, där patienten är inkluderad, som inte anses kompatibel med aktuell studie

6. Hantering av oönskade medicinska händelser

6.1. Definitioner

6.1.1. Önskad medicinsk händelse (Adverse Event, AE)

Efter hjärttransplantation kräver normalt patienten intensivvård med cirkulatoriskt stöd, respiratorvård och ofta dialys. Sådan behandling tillhör det vanliga förloppet efter hjärttransplantation och kommer därför vara svåra att bedöma som oönskade medicinska händelser. Vi bedömer att det inte är möjligt att bedöma adverse events i denna kohort.

6.1.2. Allvarlig oönskad medicinsk händelse (Serious Adverse Event, SAE)

Till allvarliga oönskade medicinska händelser räknas tillstånd som kräver mer invasiva åtgärder eller död. Till SAE räknas:

- Behov av postoperativ mekanisk assist mer än 24 timmar
- Död inom 28 dagar efter transplantation
- Annan händelse som orsakat förlängd vårdtid eller lidande för patienten (exempelvis stroke med sequele) som kan härledas till, eller misstänks kunna härledas till, hjärtfunktion hos donatorn

6.2. Bedömning av oönskade medicinska händelser

6.2.1. Bedömning av orsakssamband

Vi bedömer att AE och SAE kommer vara svåra att härledas till hjärtfunktionen hos organdonatorn. Vid varje SAE kommer särskilt analyseras ifall det kan finnas ett orsakssamband med hjärtfunktionen hos organdonatorn. Förekomst av AE och SAE mellan grupper kommer att analyseras i interimanalyser.

6.3. Rapportering och registrering av oönskade medicinska händelser

6.3.1. Rapportering av oönskade medicinska händelser (AE)

AE kommer ej att rapporteras (se ovan).

6.3.2. Rapportering av allvarliga oönskade medicinska händelser (SAE)

Allvarliga oönskade medicinska händelser (SAE) rapporteras till sponsor på ett särskilt SAE-formulär inom 24 timmar från att prövaren fått kännedom om SAE.

Uppföljande information som beskriver utfall och hantering av SAE rapporteras så fort den informationen finns tillgänglig. Originalen ska sättas in i prövarpärmen.

6.4. Uppföljning av oönskade medicinska händelser

Vid ökad förekomst av SAE vid interimanalys kan studien avbrytas.

6.5. Oberoende säkerhetskommitté

Då studien inte är blindad eller randomiserad planeras ingen oberoende säkerhetskommitté.

7. Statistik

7.1. Analyspopulation

Primär utfallsvariabel kommer att beräknas för de patienter som transplanteras (per protocol). För vissa sekundära utfallsvariabler (tid till transplantation, skattning av antalet ökade transplantationer) kommer även personer som inte transplanteras att ingå i analyser (intention to treat).

7.2. Statistisk analys

7.2.1. Statistisk metod

Primära utfallsvariabeln kommer att analyseras med binär logistisk regression. Utfallsvariabel kommer att vara förekomst av död, re-transplantation eller behov av långvarig mekanisk assist inom ett år efter transplantation. Primär förklarande variabel är förekomst av hjärtdysfunktion hos donatorn, definerat som regionala hypokinesier och/eller ejektionsfraktion < 50%. Analysen kommer att justeras för ålder hos recipient, ålder hos donator, behov av mekanisk assist innan transplantation och "urgent call" status på transplantation.

För statistik signifikans ska p-värdet vara < 0.05.

7.2.2. Bortfall

Saknas primär utfallsvariabel och primär förklarande variabel kommer patienten att censureras ur analysen. Justerande variabler kommer att imputeras med regressionbaserad imputering.

7.3. Justering av signifikans och konfidensintervall

I de fall massignifikans kan förekomma kommer data att justeras med Bonferroni Holm.

7.4. Dimensionsberäkning

Powerberäkningar är gjorda utifrån non-inferiorty beräkningar. Utifrån våra retrospektiva data var frånvaro av död/re-transplantation inom ett år 90%. Vi har beräknat power på att utesluta en skillnad i primary outcome på 10%, vilket är den vinst som kan vara aktuell då patienter kan transplanteras tidigare och fler patienter kan transplanteras. Vi bedömer att 20% av transplantationerna kommer att vara från hjärtan med dysfunktion. Powerberäkning säger då att vi behöver 445 hjärttransplanterade och minst 89 transplanterade hjärtan med dysfunktion. Eftersom vi inte vet den exakta incidensen, utfallet eller transplantationsfrekvensen av hjärtan med dysfunktion i en prospektiv kohort planerar vi primärt att inkludera 500 hjärttransplanterade patienter till studien.

För att svara på våra specifika frågeställningar specifikt kring hjärtdonatorn bedömer vi att vi behöver minst 100 hjärtdonatorer med dysfunktion för att ha en representativ grupp. Med en skattad incidens av hjärtdysfunktion hos donatorn på 25% behövs då minst 400 möjliga hjärtdonatorer i studien. Studien avser dock fortsätta samla in data från samtliga donatorer till primära frågeställningen är besvarad.

7.5. Interimsanalys (om relevant)

Interimsanalys kommer att utföras efter 100 patienter analyserats för primärt utfall och därefter efter var 50 patient som analyseras för primärt utfall. Kriterier för att stoppa studien är en säkerställd överrepresentation av primärt utfallsmått i gruppen patienter som mottagit ett hjärta från en donator med påverkad hjärtfunktion.

Överrepresentation ska vara minst 10 absoluta procent i primärt utfallsmått samt ha statistisk signifikans ($p < 0.05$) för att studien ska avslutas i förtid. En ökad förekomst av SAE på minst 20 absoluta procent samt statistisk signifikans ($p < 0.05$) kan resultera i avslutande av studien.

8. Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring

8.1. Kvalitetssäkring och sponsors övervakning

Sponsor kommer att tillgodose att studiepersonal hålls utbildade och uppdaterade kring studien. Möten (lokala, regionala och centrala) kommer att hållas för uppdatering av studiens

fortskridande och genomgång av eventuella problem. Studiepersonal kommer att hållas utbildade och uppdaterade genom möten och uppdatering av dokument. Studien kommer att monitoreras.

8.2. Monitorering

För att säkerställa att studien genomförs enligt protokollet, att data samlas in, dokumenteras och rapporteras enligt god klinisk sed samt gällande etiska krav, kommer studien att monitoreras av en oberoende monitor innan studien påbörjas, under studiens gång samt efter det att studien avslutats. Monitoreringen utförs enligt studiens monitoreringsplan och syftar till att säkerställa att forskningspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande tillgodoses samt att data i CRF är ifyllda, korrekta och överensstämmer med källdata.

8.3. Källdata

Prövaren måste behålla källdokument för varje forskningsperson i studien. Ett dokument över vad som klassificerats som källdata samt vilka källdata som anges i CRF anges i *Bilaga 4*. Prövaren måste se till att alla källdokument är tillgängliga för monitorering och annan kvalitetskontroll.

Källdata definieras före studiestart på varje enskilt provningsställe (site).

9. Etik

9.1. Följsamhet till protokollet och regelverket

Studien kommer att genomföras i enlighet med studieprotokollet, den senaste versionen av Helsingforsdeklarationen och tillämpliga regelverkskrav. Detta för att säkerställa forskningspersonernas säkerhet och integritet liksom kvalitén på data som samlas in.

9.2. Etikprövning av studien

Det slutgiltiga studieprotokollet, inklusive den slutliga versionen av informerat samtyckesformulär och annan information som ges till forskningspersonerna ska först godkännas eller ges ett skriftligt positivt yttrande av etikprövningsmyndigheten. Etikprövningsmyndigheten ska informeras om eventuella ändringar av protokollet i enlighet med gällande krav.

9.3. Procedur för inhämtande av informerat samtycke

Hjärtrecipienter kommer att efterfrågas om inklusion i studien i det tidsfönster från att han/hon accepteras för transplantation tills det att han/hon transplanteras. I första hand kommer inklusion att efterfrågas i samband med det besök där patienten accepteras för transplantation. Läkare som handlagt transplantationsutredning eller studiepersonal, väl initierad i studien, kommer att efterfråga inklusion. Muntlig och skriftlig information kommer att ges. Patienter kommer då också ges tillfälle att ställa frågor. Patienten kan gå hem och lämna besked till studien senare. Medgivande dokumenteras skriftligt.

Huvudprövaren ska säkerställa att forskningspersonen ges full och adekvat muntlig och skriftlig information om studien, dess syfte, eventuella risker och fördelar samt inklusion-/exklusionskriterier. Forskningspersoner måste också meddelas att de är fria att avbryta sitt deltagande i studien när som helst utan att behöva meddela orsak. Forskningspersonen ska ges möjlighet att ställa frågor och tillåtas tid att överväga den information som lämnats. Om personen väljer att delta så signerar forskningspersonen och prövaren samtycket. En kopia av forskningspersonsinformation samt det signerade samtycket lämnas till forskningspersonen. Forskningspersonens signerade och daterade informerade samtycke måste erhållas innan man utför någon studiespecifik aktivitet i studien. Varje forskningsperson som deltar i studien kommer att identifieras med ett forskningspersonnummer på en forskningspersonsidentifikationslista. Forskningspersonen samtycker till att monitorer får tillgång till deras journal. Om ny information tillkommer i studien så har forskningspersonen rätt att åter ta ställning till om han/hon vill fortsätta sitt deltagande.

9.4. Dataskydd

Om någon del av databehandlingen utförs av någon annan organisation, inom eller utanför EU, så kommer lämpliga avtal och/eller annan dokumentation upprättas, för att säkerställa att bearbetningen genomförs i enlighet med bestämmelser i dataskyddsförordningen och andra relevanta lagstiftningar, innan någon dataöverföring sker.

Det informerade samtyckesformulärets innehåll överensstämmer med relevant integritets och dataskyddslagstiftning. I forskningspersonsinformation och det informerade samtyckesformuläret kommer forskningspersonerna att ges fullständig information om hur insamling, användning och offentliggörande av deras studieuppgifter kommer att ske. Forskningspersonsinformation och det informerade samtyckesformuläret kommer att förklara hur studieuppgifter lagras för att upprätthålla sekretess i enlighet med nationell datalagstiftning. Alla uppgifter som bearbetas av sponsorn kommer att vara pseudonymiserade och identifieras med <<Studiekod/Studie ID/Initialer>>.

Det informerade samtyckesformuläret kommer också att förklara att för verifiering av data kan auktoriserade representanter för sponsorn, samt relevant myndighet, kräva tillgång till delar av sjukhus- eller studiejournaler som är relevanta för studien, inklusive forskningspersonens medicinska historia.

9.5. Försäkringar

Forskningspersonerna är försäkrade av patientskadeförsäkringen under studiens gång.

10. Väsentlig ändring av studien

Väsentliga ändringar av det undertecknade protokollet är endast möjliga genom godkända protokolltillägg (amendments) och enligt överenskommelse från alla ansvariga personer. Uppgifter om icke-väsentliga ändringar ska tydligt noteras i det ändrade protokollet.

I den händelse att väsentliga ändringar av protokollet (t.ex. ändring av huvudsyftet, primära eller sekundära variabler, metod att mäta primärvariabel, ändring av prövningsläkemedel eller dosering) kommer att göras under studiens gång så ska godkännande från Etikprövningsmyndigheten inhämtas innan ändringarna implementeras. En ändring som berör ett nytt prövningsställe, ny prövare och eller en ny forskningspersonsinformation ska godkännas av Etikprövningsmyndigheten.

Icke väsentliga ändringar ska registreras och föras in i dokumentationen när den sedan lämnas in, till exempel i eventuell efterföljande anmälan av en väsentlig ändring eller i samband med inrapportering av End of Trial.

11. Insamling, hantering och arkivering av data

Forskningspersoner som deltar i studien kodas med specifika forskningspersonnummer. Alla forskningspersoner registreras på en forskningspersonsidentifikationslista (subject enrolment and identification list) som kopplar samman forskningspersonens namn och personnummer med ett forskningspersonnummer.

All data ska registreras, hanteras och lagras på ett sätt som möjliggör en korrekt rapportering, tolkning och verifiering. Källdokument kommer att arkiveras i minst 10 år efter att studien är avslutad. Källdata i patientjournalssystem förvaras och arkiveras enligt respektive sjukhusregions bestämmelser.

11.1. Case Report Form (Forskningspersonsformulär)

Ett Case Report Form (CRF) används för datainsamling. Studien använder elektronisk CRF (eCRF). Prövaren ska se till att uppgifterna registreras och att eventuella korrigeringar i CRF sker enligt vad som anges i studieprotokollet och i enlighet med instruktionerna. Prövaren ska säkerställa att de registrerade uppgifterna är korrekta, fullständiga och att rapportering sker enligt de tidslinjer som förutbestämts. Prövaren signerar det avslutade CRFet. En kopia av avslutat CRF kommer att arkiveras på prövningsstället.

12. Studiens avslutande, rapportering och publicering

Primära frågeställningen planeras att publiceras inom ett år från studiens avslutande. Data avseende sekundära frågeställningar gällande donatorn samt vävnadsanalyser kan komma att publiceras innan primära frågeställningen är besvarad och publicerats.

13. Referenser

1. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70:2476-86.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute

and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2016;37:2129-200.

3. Branger P, Samuel U. Eurotransplant international foundation annual report 2016. CIP-Gegevens Koninklijke bibliotheek, Den Haag 2017.
4. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914-56.
5. Dujardin KS, McCully RB, Wijdicks EF, et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2001;20:350-7.
6. Mohamedali B, Bhat G, Zelinger A. Frequency and pattern of left ventricular dysfunction in potential heart donors: implications regarding use of dysfunctional hearts for successful transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:235-6.
7. Zaroff JG, Babcock WD, Shiboski SC, Solinger LL, Rosengard BR. Temporal changes in left ventricular systolic function in heart donors: results of serial echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:383-8.
8. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England journal of medicine* 2005;352:539-48.
9. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2015;373:929-38.
10. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European heart journal* 2018;39:2032-46.
11. Paur H, Wright PT, Sikkell MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706.
12. Shao Y, Redfors B, Scharin Tang M, et al. Novel rat model reveals important roles of beta-adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 2013;168:1943-50.
13. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology* 2015;12:387-97.
14. Mertes PM, Carreaux JP, Jaboin Y, et al. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation* 1994;57:371-7.
15. Chiari P, Hadour G, Michel P, et al. Biphasic response after brain death induction: prominent part of catecholamines release in this phenomenon. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:675-82.
16. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Zaroff JG, Goldstein BA. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Circulation Heart failure* 2013;6:300-9.
17. Tryon D, Hasaniya NW, Jabo B, Razzouk AJ, Bailey LL, Rabkin DG. Effect of left ventricular dysfunction on utilization of donor hearts. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:349-57.
18. Oras J, Grivans C, Dalla K, et al. High-Sensitive Troponin T and N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Early Detection of Stress-Induced Cardiomyopathy in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical care* 2015.
19. Oras J, Lundgren J, Redfors B, et al. Takotsubo syndrome in hemodynamically unstable patients admitted to the intensive care unit - a retrospective study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2017;61:914-24.
20. Cha KC, Kim HI, Kim OH, et al. Echocardiographic patterns of postresuscitation myocardial dysfunction. *Resuscitation* 2018;124:90-5.

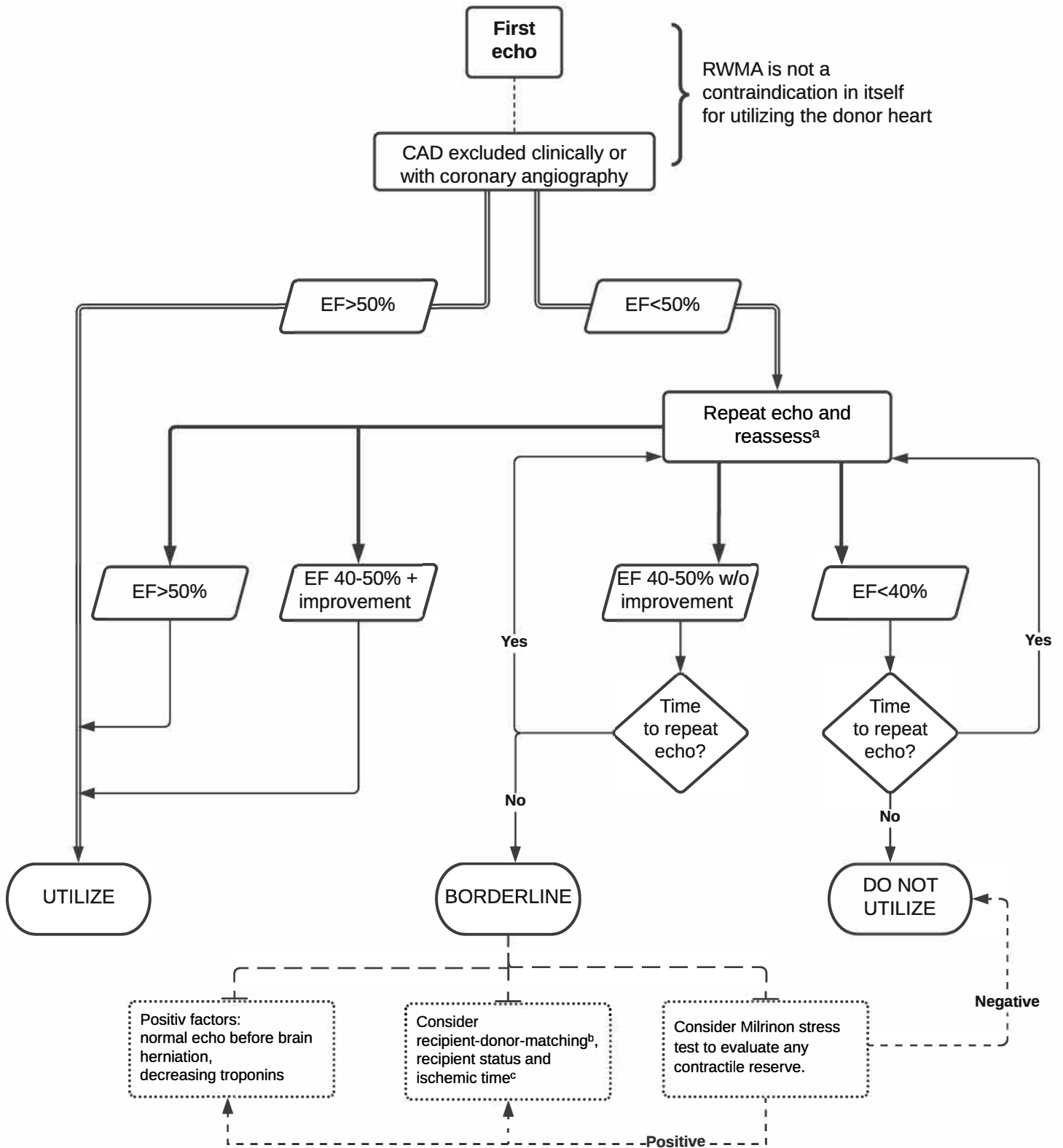
21. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2015.
22. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation* 2002;106:836-41.
23. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, et al. Report From the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2017;17:2559-66.
24. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, et al. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:353-64; discussion 64-5.
25. Madan S, Saeed O, Vlismas P, et al. Outcomes After Transplantation of Donor Hearts With Improving Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70:1248-58.
26. Chen CW, Sprys MH, Gaffey AC, et al. Low ejection fraction in donor hearts is not directly associated with increased recipient mortality. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:611-5.
27. Sibona A, Khush KK, Oyoyo UE, et al. Long-term transplant outcomes of donor hearts with left ventricular dysfunction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2019;157:1865-75.
28. Oras J, Doueh R, Norberg E, Redfors B, Omerovic E, Dellgren G. Left ventricular dysfunction in potential heart donors and its influence on recipient outcomes. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2019.
29. Copeland H, Knezevic I, Baran DA, et al. Donor heart selection: Evidence-based guidelines for providers. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:7-29.
30. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:327-40.

14. Bilagor

Bilaga 1. Utredningsprotokoll för hjärtdonatorer

Bilaga 2. Uppföljning av hjärtrecipienter enligt klinisk rutin vid Transplantationscentrum Sahlgrenska

Bilaga 3. Variabellista



^a Preferably made at least six hours apart

^b -- Donor age:

- < 45 yo preferable
- 45-50 yo if ischemic time < 4 hrs
- > 55 yo only if survial benefit exceeds the decrement in early HT survival

-- Donor size:

- If body weight in donor is not $\geq 30\%$ less than recipient's, its is uniformly safe.
- If female donor, use with caution if donor body weight is $\geq 20\%$ less than male recipient donor weight ¹
- Donor comorbidities and cause of death

^c Ischemic time should be ≤ 4 hrs. If greater other factors in donor and recipient should be ideal ¹

CAD: Coronary artery disease, EF: Ejection Fraction, RWMA: Regional Wall Motion Abnormalities.

Vårdprogram hjärttransplantation, Uppföljning och datarapportering

Kontroller och provtagning

Provtagning sker 2 gånger/ vecka de första 6 veckorna, se tidsplan nedan. Utskrivning till hemmet kan ske efter ca 4 veckor. Mellan rutinkontrollerna på transplantationsmottagningen kontrolleras patienten av sin läkare på hemorten. Under det första postoperativa halvåret har den nytransplanterade patienten täta kontakter med transplantationscentrums specialistläkare. Därefter blir kontrollerna på Sahlgrenska glesare fram till första årskontrollen vilket understryker vikten av en väl fungerande kontakt med patientansvarig kardiolog på hemsjukhuset. □ Kontroller i samband med myokardbiopsi görs i Göteborg under första året därefter på hemmakliniken. Kontakt för konsultation och kopia på provsvar önskas till Transplantationsmottagningen vid avvikande svar eller oklarheter. □ Årskontroller efter första året görs enligt överenskommelse med hemmakliniken på hemorten alternativt Göteborg.

Vid misstanke om infektion eller rejektion skall patienten alltid vända sig till transplantationsmottagningen 031/342 8048/8049 (dagtid) eller till transplantationsavd 138/39 tel 031/342 1139 (kväll, natt och helger) för rådgivning. På samma sätt förordas snabb kontakt om tumörsjukdom upptäcks (ej hudtumörer in situ/begränsad spridning).

Vid infektion skall eventuell behandling alltid ske i samråd med transplantationskunnig läkare.

Tidsplan provtagning, biopsier och andra undersökningar

Provtagningstillfällen postoperativt

- 3 veckor -6 veckor: 1-2 ggr/vecka .
- 7 veckor -3 månader: 1 gång/ vecka
- 4-12 månader : 1 gång/månad
- Efter ca 1 år rekommenderas provtagning var tredje månad beroende på kliniskt tillstånd.

Prover som tas rutinmässigt (vid varje provtagningstillfälle):

- Blodtryck, puls, temperatur, vikt
- Vilo-EKG vid läkarbesök månad 3, 6, 9 och 12
- Hb, LPK, TPK, elektrolytstatus inkl. S-kreatinin och S-Urea
- Leverstatus (ASAT, ALAT, ASP, Bil)
- CRP, SR
- B-glukos, (HbA1C vid behov)
- Cyklosporinkonc./Fk506-konc. Och i förekommande fall everolimus/sirolimus (1 EDTA-rör)
- Cell-Cept koncentration, MPA-AUC vid första vårdtillfället, 3 månads och 1 års kontrollen
- U-albumin/kreatinin kvot och u-sticka vid 3 månader och 1 år.

Virusprover:

- Kvantitativt realtids PCR-CMV på patienter som är:

Vårdprogram hjärttransplantation, Uppföljning och datarapportering

- CMV-mismatch: PCR-CMV kontrolleras vid 3, 4, 5, 6, och 12 månader postoperativt
- CMV-positiva. PCR-CMV kontrolleras vid 3, 4, 5, 6 och 12 månader postoperativt
- EBV-mismatch: PCR-EBV kontrolleras vid 3, 4, 5, 6, 12 månader postoperativt

Lipider

Provtagning vid 3, 6 månader och vid 1 år, därefter årsvis.

Myokardbiopsi:

Schema för rutinmässiga myokardbiopsier:

- Biopsi vecka 2, 3, 4 och 6 postop (ibland vecka 5 ej vecka 6)
- Biopsi vecka 8
- Biopsi månad 3, 4, 6 och 9 samt vid 1-års kontrollen

Därefter beroende på rejektionsmönster eller vid symtom. Överväg tätare kontroll om patientern haft ≥ 3 behandlingskrävande rejektioner.

Andra undersökningar:

3 månaders kontroll (endast första året)

- UCG
- D2D3 i serum (hudkliniken)

Halvårskontroll (endast första året)

- Myokardbiopsi
- Röntgen cor/pulm
- UCG
- Vilo-EKG
- Arbets-EKG
- Njurclearance ($^{51}\text{Cr-EDTA-cl.}$)
- Dietistkonsult
- Eventuellt psykiatrisk konsult

9 månaders kontroll (endast första året)

- Hudkontroll på hemmakliniken

Årskontroll:

- Hjärtkateterisering (vid 1, 3 och 5-årskontroll)
- Myokardbiopsi (se ovan)
- Coronarangiografi (vid 1, 3 och 5-årskontroll, därefter på ordination) kan ersättas med Stress-Ekokardiografi.
- Röntgen cor/pulm
- UCG
- Vilo-EKG
- Arbets-EKG
- Njurclearance
- Odontologkonsult (vid behov)

Vårdprogram hjärttransplantation, Uppföljning och datarapportering

- Gynekologkonsult (vid behov)
- Dietist

Bilaga 3

Variabellista, donator IMPROVED HEART

Vid identifiering

- Är patienten en möjlig donator, uppfylls inklusionskriterier
- Datum och tid
- Scandiatransplantnummer

Bakgrundsdata

- Födelseår
- Vårdande sjukhus
- Kön
- Längd
- Vikt
- BMI
- Rökning
- Hypertoni
- Diabetes, typ av behandling
- Lungsjukdom, typ av lungsjukdom
- Perifer kärlsjukdom
- Hyperlipidemi
- Njursjukdom, typ av njursjukdom
- Neurologisk sjukdom, typ av neurologisk sjukdom
- Autoimmun sjukdom, typ av autoimmun sjukdom
- Malignitet, typ av malignitet
- Missbruk, typ av missbruk
- Psykiatrisk sjukdom, typ av psykiatrisk sjukdom
- Misstanke om, eller bekräftad, klinisk infektion, typ av infektion
 - Infektionsbehandling

Vårdförlopp

- Insjuknandedatum
- Respiratorvård startad datum
- Dödsorsak
 - Hjärtstopp
 - Hypoxi
 - Intracerebral blödning
 - Subarachnoidalblödning
 - Traumatisk hjärnblödning
 - Trombos/emboli
 - Skalltrauma
 - CNS-tumör
- Skademekanism
 - Drunkning
 - Hängning
 - Kvävning
 - Intoxikation
 - Substans
 - Kramper
 - Kardiovaskulär händelse
 - Cerebrovaskulär händelse
 - Penetrerande skalltrauma
 - Trubbigt skalltrauma
 - Meningit
 - Annat
- Datum, tid för klinisk hjärndödsdiagnostik 1 och 2
- Datum, tid för fyrcärlsango 1 och 2
- Datum, tid för dödförklarad
- Kranskärlsröntgen utförd
 - Fynd (normal, ateromatos, stenos, annat)
 - Datum och tid
 - Fynd i fritext

Donation

Donation av hjärta

Orsak ej donation (besvaras bidragande eller avgörande orsak)

- Verifierad hjärtsjukdom
- Misstänkt hjärtsjukdom
- Nedsatt hjärtfunktion
- Hjärtskada (högt troponin)
- Långt hjärtstopp
- Arytmier
- Inotropibehov
- Instabil donator
- Ingen passande recipient
- Storleksmismatch
- Donatorsålder
- Donators komorbiditet
- Blodsmitta
- Förväntat lång ischemitid
- Andra donatorsfaktorer
- Annat
- Offererad annat center
- Utvecklar ej hjärndöd

UCG

Datum och tid

TTE eller TTE

Undersökare (klinisk fysiolog, kardiolog, IVA-läkare)

IVA-läkares namn och kontaktuppgift

Vänsterkammarfunktion

- Ejektionsfraktion
- Rytm
- Frekvens
- VTI
- Slagvolym
- Cardiac index

Högerkammarfunktion

- Grad
- TAPSE
- Dilaterad högerkammare
- D-sign

PA-tryck

- Skattat PA-tryck
- TR Vmax
- RV S'
- TAPSE

Klaffvitier

Regionalitet

- Område med hypokinesi
- Grad av hypokinesi

Övriga fynd (ex pericardvätska)

Neurologstatus vid UCG

- Hjärndöd
- Neurologstatus om ej hjärndöd
- Dilaterad och ljustel vänster pupill
- Dilaterad och ljustel höger pupill
- Medvetandegrad (GCSm/RLS)

Provsvär

- TnT
- TNI
- NTproBNP

Respiratorinställningar

PEEP
Topptryck
Tidalvolym
PaO2
FiO2
Noradrenalin
Milrinon
Levosimendan
Dobutamin
Annan
Metylprednisolon givet (ja/nej)
Datum och tid

Variabellista, recipient IMPROVED HEART

Informerat samtycke

Erhållet

Bakgrundsdata

Ålder

Kön

Längd

Vikt

Skandinumner

Tidigare sjukdomar

Rökning

Hypertoni

Hyperlipidemi

Diabetes

Lungsjukdom

Lungemboli

Leversjukdom

Njursjukdom

Inflammatorisk systemsjukdom

Malignitet

Perifer kärlsjukdom

Annat

Hjärthistorik

Diagnos för transplantation

Tidigare hjärtoperation

Tidigare hjärttransplantation

Pacemaker

NYHA klass

VO2max

Ekokardiografi

Ejektionsfraktion

LVEDD

TAPSE

RV S'

Njursjukdom

Mätt GFR

Esimerat GFR

Hjärtkateterisering, dilaterade och odilaterade värden

Datum

PVR

PCWP

MAP

mPAP

CVP

TPG

CO

CI

Hjärtstatus innan transplantation

Sjukhusvårdad innan transplantation

Om ja, specificera vårdbehov

Inotropi

Respirator

Dialys

Ballongpump

Mekanisk assist

Hemma innan transplantation

Om ja, specificera

LVAD

BIVAD

Annat

Datum för implantation

Levosimendan inom tre månader

Poliklinisk dialys

Perioperativa data

Datum för transplantation

Ischemitid

ECC tid

Annan samtidig transplantation

Kardioplegi

Hjärtbox använd

Om ja, ange tid med hjärtbox

Donatorsdata

Skandinavisk nummer

Ålder

Kön

BMI

Ejektionsfraktion <50% vid senaste UCG

Ejektionsfraktion

RWMA

Om ja, antal segment

Ejektionsfraktion <50% vid något UCG

Om ja, specificera

Ejektionsfraktion

RWMA

Om ja, antal segment

Primär graftdysfunktion

Hemodynamiska data

CVP

PCWP

mPAP

sPAP

Cardiac Output

Cardiac Index

MAP

Inotropi

Dopamin

Dobutamin

Milrinon

Adrenalin

Noradrenalin

Isoprenalin

Other

Aortaballongpump

Mekanisk assist

- VA-ECMO
- LVAD
- BiVAD
- Perkutan VAD
- RVAD
- Annat

Andra orsaker till hjärtsvikt, exempelvis hyperacute rejection, pulmonell hypertension, kirurgisk komplikation

Dagar med mekanisk assist

- VA-ECMO
- LVAD
- BiVAD
- Perkutan VAD
- RVAD
- Annat

Data, intensivvårdsförlopp

- Dagar på ICU
- Dagar med mechanical ventilation
- Dagar med NIV
- Dagar med vasopressor
- Dagar med adrenaline
- Dagar med inotropic support
- Dagar med isoprenaline
- Dagar med NO
- Dagar med flolane
- Dagar med CRRT

Reoperationer, specificera antalet procedurer

- Blödning
- Tamponad
- Sen slutning
- Mediastinit
- Sternuminsuff
- Sårrevision
- Torakotomi
- Reoperation i ljumske
- Re-transplantation
- Annat

Rejektion

- Om ja, specificera
 - Högsta rejktionsgrad
 - Antikroppsmedierad

Data, vårdförlopp

- Dagar på transplantationscentrum
- Utskriven till
 - Annan IVA
 - Vårdavdelning på samma sjukhus
 - Vårdavdelning på annat sjukhus
 - Avliden
 - Hem

Allvarliga händelser (SAE)

- Död inom 28 dagar
- Postoperativ mekanisk assist mer än 24 timmar
- Annan allvarlig händelse

Kranskärlsröntgen

Fritextsvar

Bilaga Variabellista, data från Socialstyrelsen

Socialstyrelsens patientregister

<i>Variabel</i>	<i>Förklaring</i>
DIAGNOS	Diagnoser enligt ICD
HDIA	Angiven huvuddiagnos
INDATUMA	Datum för vårdtillfälle
OP	Åtgärds-koder enligt KVÅ
PVARD	Planerad eller ej planerad vård
UTDATUMA	Utskrivningsdatum
UTSATT	Var patienten skrivs ut/avliden

Socialstyrelsens dödsorsaksregister

<i>Variabel</i>	<i>Förklaring</i>
DODSDATN	Dödsdatum
KAP19	Huvudsaklig skada
MORSAK1_MORSAK48	Dödsorsaker enligt ICD
ULORSAK	Underliggande dödsorsak