

IMPROVED Heart

IMPact of donor heart function on Recipient Outcome

- a prospectiVE study to increase the utilization of Donor HEARTs.

BAKGRUND

IMPROVED HEART är en prospektiv multicenter observationsstudie med syftet att förbättra tillvaratagandet av donatorshjärtan med påverkad hjärtfunktion och således öka antalet hjärttransplantationer.

Svår hjärtsvikt har en dålig prognos där 2-års mortaliteten ligger på över 50 %¹. Trots framgångar i farmakologisk behandling och mekaniska pumpar anses hjärttransplantation vara den bästa behandlingen vid terminal hjärtsvikt, men denna typ av behandling begränsas av antalet tillgängliga organ.

Enligt gällande rekommendationer från ”The International Society for Heart and Lung Transplant” (ISHLT) ska ett hjärta vara i nästintill perfekt skick för att omhändertas för transplantation², men hjärtdysfunktion ses hos cirka 20-25% organdonatorer och en vanlig orsak är stressinducerad kardiomyopati/Takotsubo syndrom^{9,10}.

Stressinducerad kardiomyopati är ett relativt nybeskrivet akut kardiellt syndrom där hjärtat utvecklar regionala väggrörlighetsstörningar och sänkt ejektionsfraktion orsakat av kraftig katekolaminstimulering av myokardiet³⁻⁸. Hos organdonatorer ses denna katekolaminstorm i samband med snabb ICP-stegring, inklämning och utvecklandet av hjärndöd, vilket således kan trigga stressinducerad kardiomyopati^{11,12}. Ett av de viktigaste karakteristika för stressinducerad kardiomyopati är dock dess snabba återhämtningsförmåga, och hjärtfunktionen normaliseras vanligtvis inom timmar eller dagar^{3-5,13}.

Ett flertal retrospektiva studier har visat att utfallet inte är sämre för patienter som transplanterats med ett hjärta som har/har haft dysfunktion jämfört med de patienter som mottagit ett hjärta med normal hjärtfunktion.^{14-16,19}. Det saknas dock prospektiva studier inom detta område.

SYFTE

Syftet med IMPROVED HEART-studien är att öka antalet hjärttransplantationer genom att förbättra tillvaratagandet av hjärtdonatorer. Detta genom att visa att det är säkert att transplantera hjärtan med påverkad funktion, förutsatt att de möjliga hjärtdonatorerna utretts och utvärderats systematiskt enligt studiens riktlinjer. Vi bedömer att antalet hjärttransplantationer kan öka med 20–30% vilket skulle minska transplantationskön och patienter skulle mer liberalt kunna erbjudas hjärttransplantation som behandling.

STUDIEPOPULATION

Studien består av två protokoll, ett för den möjliga hjärtdonatorn och ett för hjärtrecipienten. Här tas enbart protokollet för den möjliga donatorn upp. Recipienten kommer att följas upp enligt redan etablerade rutiner.

Inklusionskriterier

- Patienten skall ha identifierats som möjlig donator, dvs. nyttillkommen svår hjärnskada, RLS > 6 eller GCS < 5, respiratorvård vid ankomst till eller under vårdtiden på intensivvårdsavdelning, patientens hjärnfunktioner är inte metaboliskt eller farmakologiskt påverkade, samt nyttillkommet bortfall av minst en kranialnervsreflex.
- Ett brytpunktsbeslut skall vara fattat.
- Donationsviljan skall vara utredd som positiv, alt s.k. förmodat samtycke.
- Transplantationskoordinatören skall ha kontaktats.
- Donatorsålder ≥ 18 år och ≤ 70 år.

STUDIEDESIGN

När samtliga kriterier ovan uppfyllts planeras ultraljudsundersökning av hjärtat så fort det är logistiskt möjligt, även om patienten inte är dödförklarad. Ett tidigt UCG ökar chanserna att värdera patientens hjärtfunktion med upprepade UCG, om hjärtfunktionen skulle vara påverkad, och på så sätt bättre kunna påvisa reversibiliteten vid stressinducerad kardiomyopati.

Donatorsprotokoll

Möjliga donators hjärtfunktion följes enligt ett särskilt utredningsprotokoll i nära samarbete med thoraxkirurgen.

Beslut om upprepade hjärtultraljud och eventuell coronarangiografi förmedlas till vårdande intensivvårdsavdelning via transplantationskoordinator.

Vid varje UCG insamlas data enligt studiens donatorsprotokoll och det i så nära anslutning till UCG som möjligt. Var god se dokument "Donatorsprotokoll" och dokument "Instruktion till donatorsprotokoll IVA".

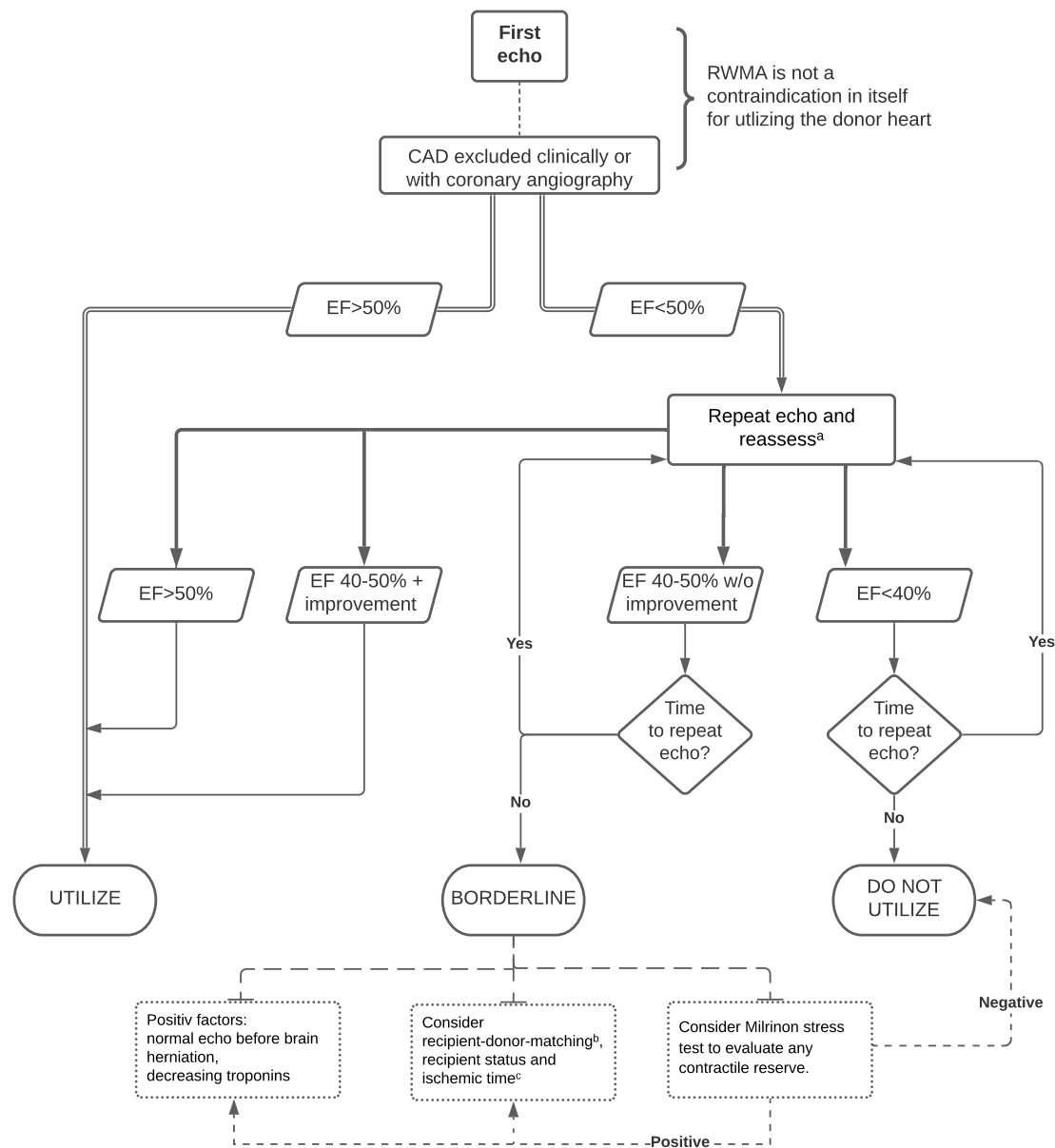
Rekommendationer för accepterandet av donatorshjärtan med påverkad funktion

Som tidigare nämnts skall ett hjärta enligt gällande rutiner från ISHLT vara i nästintill perfekt skick för att accepteras för transplantation². Rekommendationen att inte omhänderta ett hjärta med regionala väggrörlighetsstörningar har bristfälligt vetenskapligt stöd och data stöder inte att regionala väggrörlighetsstörningar skulle vara förenat med sämre utfall. Rekommendationen baseras på en över 30 år gammal retrospektiv studie som inte hade hjärtdysfunktion som primärt utfallsmått¹⁷. Trots detta finns en försiktighet framför allt hos amerikanska thoraxkirurger att inte omhänderta hjärtan med regionalitet och/eller EF < 50%¹⁸.

Studiens rekommendationer baseras på dagens kunskapsläge. Beslut för transplantation av donatorshjärtat ligger fortfarande hos ansvarig thoraxkirurg. V.g. se Figur 1

- Regionala väggrörlighetsstörningar är i sig inte en kontraindikation för hjärttransplantation, såvida kranskärlssjukdom uteslutits enligt kliniska riktlinjer eller med kranskärlsröntgen.
- EF > 50% vid första UCG → Tillvarata hjärtat.
- Är EF < 50% vid första UCG upprepas undersökningen, minst sex timmar emellan. Ses en förbättring på UCG med EF nu 40-50% är förslaget att tillvarata hjärtat.
- Är EF 40-50% utan tecken på reversibilitet efter ett andra UCG utförs ytterligare ett UCG i mån av tid, och så vidare, tills det inte bedöms logistiskt möjligt att upprepa undersökningarna. Då vägs flera faktorer samman som till exempel donator-recipientmatchning, recipientstatus, förväntad ischemitid m.m. Kardiella biomarkörer med förhållandevis låga och sjunkande troponinvärden samt högt NTproBNP kan vara stödjande i beslutet att det rör sig om stressinducerad kardiomyopati. För att värdera eventuell kontraktill reserv kan Milrinon stress test övervägas.
- Är EF < 40% upprepas UCG och om ingen återhämtning omhändertas hjärtat normalt inte. Undantagsfall finns, ett hundratal fall stöds i litteraturen med gott resultat.

Sammantaget finns det utrymme att öka antalet hjärtdonatorer och således antalet hjärttransplantationer om de donatorshjärtan med dysfunktion systematiskt och noggrant utreds.



^a Preferrably made at least six hours apart

^b -- Donor age:

- < 45 yo preferrable
- 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.

¹ The International Society of Heart and Lung Transplantation

Guidelines for the care of heart transplant recipients J Heart Lung Transplant 2010;29:914 –956

Figur 1. Utredningsprotokoll av donatorshjärtan.

Rana Doueh
 Specialistläkare Anestesi och Intensivvård
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
 Mobilnummer: 073- 975 72 04
 Telefon arbete: 031 – 343 07 28
 Mail: rana.doueh@vgregion.se

Referenser:

1. Shah KS XH, Matsouaka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;2017;70:2476-86.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Paur H, Wright PT, Sikkil 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.
7. 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.
8. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology* 2015;12:387-97.
9. 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.
10. Tryon D, Hasaniya NW, Jabo B, Razzouk AJ, Bailey LL, Rabkin DG. Effect of left
11. 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.
12. 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
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.