

# Screening ex vivo machineperfusie bij DCD-harten

Versie 09-03-2023

## **Aanleiding**

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft een projectiesubsidie verleend voor implementatie van ex vivo machineperfusie bij donatie na circulatoire dood (donation after circulatory death, DCD) harttransplantatie. Recentelijk is deze subsidie door VWS verlengd tot en met eind december 2023. VWS heeft aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd of de effectiviteit van ex vivo machineperfusie bij DCD-harttransplantaties in voldoende mate is aangetoond en kan instromen in het verzekerde basispakket. Om te bepalen of er bij bovengenoemde interventie een formele duiding noodzakelijk is vindt deze screening plaats, waarbij het risico zal worden ingeschat dat bovengenoemde interventie al dan niet volgens de wetgeving (stand van wetenschap en praktijk) instroomt in het basispakket. Daarnaast wordt er een inschatting gemaakt van het totale kostenbeslag van de interventie. Op basis van de uitkomsten van de screening besluit Zorginstituut Nederland of er een duiding plaats gaat vinden.

## **Achtergrond harttransplantaties**

De wachtlijst voor een donorhart is groot, in oktober 2022 staan er zo'n 126 hartpatiënten op deze lijst.<sup>1</sup> Het aanbod is echter beperkt, van deze patiënten op de wachtlijst zal één op de zeven overlijden aangezien er niet tijdig een donorhart voor hen beschikbaar zal zijn.<sup>2</sup> Vanwege het tekort aan hartdonoren is gekeken welke mogelijkheden er zijn om de pool van hartdonoren te vergroten. Op dit moment worden in Nederland ongeveer 40 transplantaties per jaar uitgevoerd met donatie na hersendood (donation after brain death, DBD)-harten. Indien aan deze behandeloptie transplantaties met DCD-harten kunnen worden toegevoegd, zou het donorpotentieel kunnen verdubbelen.<sup>3</sup>

## **Donatie na circulatiestop**

Tot 2015 werden alleen DBD-harttransplantaties verricht. DCD-harttransplantaties werden niet uitgevoerd omdat door stilstand van het hart bij uitname de hartfunctie niet beoordeeld kan worden en er schade door warme ischemie optreedt en preservatie met de gebruikelijke methode niet goed mogelijk is.<sup>4</sup>

In tegenstelling tot hartdonatie na hersendood (DBD) is er bij DCD per definitie sprake van een circulatiestop. Door de afwezigheid van circulatie ondervindt het hart schade (warme ischemie). Dit treedt niet op bij DBD, omdat er bij DBD nog perfusie is van het hart ondanks dat de patiënt/donor is overleden. Bij beide procedures (DBD en DCD) treedt aanvullend schade op wanneer het hart op ijs vervoerd wordt (koude ischemie).

De gebruikelijke preservatie na uitname van het hart bij de donor is statische koude preservatie (static cold storage, SCS), waarbij het hart in preservatievloeistof wordt verpakt en vervoerd op smeltend ijs in een polystyreen doos. Schade door ischemie en reperfusie leidt tot vroege disfunctie van het harttransplantaat (primaire transplantatiedysfunctie (primary graft dysfunction, PGF) of vertraagde transplantatiefunctie (delayed graft function, DGF) en overlijden. Daarnaast wordt het risico op rejecties en late transplantatiedysfunctie (cardiale allograft vasculopathie) verhoogd.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Gegevens Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS), geraadpleegd oktober 2022 via

[www.transplantatiestichting.nl/publicaties-en-naslag/cijfers-over-donatie-en-transplantatie/organen-cijfers-afgelopen-maanden](http://www.transplantatiestichting.nl/publicaties-en-naslag/cijfers-over-donatie-en-transplantatie/organen-cijfers-afgelopen-maanden)

<sup>2</sup> 'Eerste succesvolle DCD-hartdonaties in Nederland', bericht van UMC Utrecht d.d. 6-5-2021, via

[www.umcutrecht.nl/nieuws/eerste-succesvolle-dcd-hartdonaties-in-nederland](http://www.umcutrecht.nl/nieuws/eerste-succesvolle-dcd-hartdonaties-in-nederland) en Roest S, et al. Waiting list mortality and the potential of donation after circulatory death heart transplantations in the Netherlands. *Neth Heart J.* 2021;29(2):88-97.

<sup>3</sup> 'Hartdonatie en transplantatie van "Donation after Circulatory Death" donoren', door N.P. van der Kaaij, namens de drie harttransplantatiecentra, ontvangen 5-7-2022 per email van het Ministerie van VWS aan Zorginstituut Nederland.

<sup>4</sup> Kaffka, S.E.; Vervoorn, M.T.; Brouwer, M, et al. Hoe behoud je een donorhart na circulatoir overlijden. *NTVG: 2022; 166: D6602.* Via [www.ntvg.nl/artikelen/hoe-behoud-je-een-donorhart-na-circulatoir-overlijden](http://www.ntvg.nl/artikelen/hoe-behoud-je-een-donorhart-na-circulatoir-overlijden)

<sup>5</sup> Nillson, J.; Jernryd, V.; Qinn, G., et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *2020; 11: 2976.*

### ***Machineperfusie ex vivo hartperfusie***

Sinds 2015 wordt DCD-harttransplantatie met machineperfusie in Nederland verricht. Er zijn twee technieken voor machineperfusie bij DCD-harttransplantatie, namelijk direct procurement and perfusion (DPP) en normotherme regionale perfusie (NRP).

DPP, ook ex vivo hartperfusie (EVHP) of ex situ hartperfusie (ESHP) genoemd, is de machineperfusie techniek die we bekijken in deze screening. Bij DPP wordt het hart van de donor binnen 30 minuten na hartstilstand na preservatie met een koude vloeistof (koude cardioplegie) uitgenomen en aan de perfusiemachine aangesloten en met normotherm geoxygeneerd bloed geperfundeed, waardoor het hart weer gaat kloppen. Vervolgens wordt het hart op de machine vervoerd naar het ontvangende transplantatiecentrum. Op dit moment is er één machine op de markt die een CE-markering en FDA goedkeuring heeft, namelijk het Organ Care System (OCS) van TransMedics.<sup>6</sup> Door DPP wordt de duur van koude ischemie beperkt tot de periode vóór de normotherme perfusie, dit in tegenstelling tot de traditionele koude bewaring.<sup>7</sup> DPP kan gedurende enkele uren ingezet worden waarbij de hartfunctie<sup>8</sup> beoordeeld kan worden op basis van de perfusiedruk, coronaire flow en de lactaatconcentratie.<sup>9</sup> Hierdoor kan het potentieel aan hartdonoren, zoals hierboven aangegeven, verhoogd worden als een hart ook na een circulatiestilstand gedoneerd kan worden.

Een andere methode voor machineperfusie van DCD-harttransplantatie is centrale NRP. Hierbij blijft het hart in eerste instantie in situ en wordt na afsluiten van de hersenvaten de circulatie zo snel mogelijk, in ieder geval binnen 30 minuten na de hartstilstand, via een transportabele hart-longmachine weer op gang gebracht. Wanneer het hart weer gaat kloppen (in de donor) kan de functionaliteit worden beoordeeld met echo's (echocardiografie) en drukmetingen van het hart. Vervolgens wordt het hart gecontroleerd gestopt, uitgenomen en vervoerd naar het ontvangende ziekenhuis.

Deze techniek wordt in enkele andere landen toegepast, maar is vanwege mogelijke ethische en/of emotionele bezwaren in Nederland (nog) niet gangbaar.<sup>10</sup>

Bij potentiële donoren voor DCD-harttransplantaties is de circulatie afhankelijk van levensverlengende behandelingen en zal een hartstilstand optreden zodra deze handelingen gestaakt worden. Wanneer een donor in aanmerking komt voor DCD-harttransplantatie zal het tijdstip van staken van deze handelingen ('switch-off' oftewel WLST, 'withdrawal of life-sustaining treatment') gepland worden, om de warme ischemietijd te beperken tot maximaal 30 minuten.

### ***Richtlijnen, standpunten en protocollen***

Er is geen Nederlandse richtlijn over ex vivo hartperfusie bij DCD. Enkele internationale richtlijnen en standpunten behandelen ex vivo machineperfusie bij harttransplantatie. Een overzicht is te vinden in bijlage 1. Het Engelse NICE concludeert dat ex vivo machineperfusie de preservatietijd verlengt t.o.v. SCS en DCD-harttransplantatie mogelijk maakt. Hierdoor wordt het aantal geschikte organen voor transplantatie vergroot. Het bewijs over veiligheid op de korte termijn is volgens NICE voldoende voor toepassing van ex vivo machineperfusie met standaard governance en audit. De Internationale Society for Heart and Lung Transplantation adviseert in een position paper over DCD om ex vivo machineperfusie vooral te gebruiken om de functie van het donorhart voor transplantatie te onderzoeken. Een Canadese richtlijn over DCD-harttransplantatie vermeldt dat DPP bij DCD uitvoerbaar is, maar wacht op goedkeuring

<sup>6</sup> 'Hartdonatie en transplantatie van "Donation after Circulatory Death" donoren', zie vorige voetnoot.

<sup>7</sup> Beuth, J, Falter F, Pinto Ribeiro RV, et al. New Strategies to Expand and Optimize Heart Donor Pool: Ex Vivo Heart Perfusion and Donation After Circulatory Death: A Review of Current Research and Future Trends. *Anesth Analg*. 2019 Mar;128(3):406-413.

<sup>8</sup> Beide ventrikels zijn niet volledig gevuld, waardoor de functie en daarmee de kwaliteit van het hart lastiger is te beoordelen.

<sup>9</sup> Kaffka SE, Vervoorn MT, Brouwer M, et al. Hoe behoud je een donorhart na circulatoir overlijden. *NTVG*: 2022; 166: D6602.

<sup>10</sup> In een recent artikel (*NTVG*, 14-10-2022) zijn argumenten voor en tegen NRP beschreven teneinde het debat over NRP in Nederland op gang te brengen: Kaffka, S.E.; Vervoorn, M.T.; Brouwer, M, et al. Hoe behoud je een donorhart na circulatoir overlijden. *NTVG*: 2022; 166: D660komen meer organen beschikbaar voor transplantatie. 2.

door de Canadese overheid. De Amerikaanse Zorgverzekeraar AETNA concludeert dat er onvoldoende bewijs is voor de toepassing van OCS bij harttransplantatie.

## **Literatuur**

### Systematische review

Er zijn enkele systematische reviews over ex vivo machineperfusie bij DCD-harttransplantaties gepubliceerd. In de meest recente systematische review en meta-analyse van Langmuur et al. (2022) werd normotherme machineperfusie middels OCS (DPP) bij DCD-harttransplantatie vergeleken met OCS bij DBD-harttransplantatie en DBD-harttransplantatie met SCS.<sup>11</sup> Een totaal van 12 studies met 741 patiënten werd geïncludeerd (waarvan 87 met een OCS-DCD-harttransplantatie (3 studies; zie hierna) en 173 met een OCS-DBD-harttransplantatie). De gepoolde overleving was op 30 dagen en 1 jaar niet statistisch significant verschillend tussen OCS-DCD- en SCS-DBD-harttransplantaties (OCS-DCD vs. SCS-DBD: 30 dagen: 96,6% vs. 95,7%; 1 jaar: 89,3% vs. 87,0%). De auteurs rapporteren dat graft dysfunctie in de OCS-DCD groep in 1 studie relatief vaak voorkwam (gepoolde percentages bij OCS-DCD- en SCS-DBD-harttransplantaties niet vermeld).<sup>12</sup>

Een van de beperkingen van deze meta-analyse is dat er verschillen zijn tussen de baselinekenmerken van de donoren en ontvangers van de gepoolde OCS-DCD- en SCS-DBD-groepen die de resultaten van OCS-DCD-harttransplantatie t.o.v. SCS-DBD-harttransplantatie gunstig beïnvloed kunnen hebben.

### Observationele studies

De meta-analyse includeerde 3 observationele studies (Chew et al. (2019)<sup>13</sup>, Mehta et al. (2019)<sup>14</sup>, Messer et al., (2020)<sup>15</sup>) met meer dan 5 DCD-harttransplantaties na toepassing van ex vivo machineperfusie. De studies hebben relatief kleine patiënten aantallen (range: 7-57) en rapporteren voornamelijk korte termijn uitkomsten. Bij 2 studies (Mehta et al. (2019), Messer et al. (2020)) werden de uitkomsten van patiënten met DCD-harttransplantatie met DPP vergeleken met patiënten met gematchte DBD-harttransplantatie met preservatie met SCS. Beide studies laten zien dat de overleving na 30 dagen en 1 jaar na DCD-harttransplantatie vergelijkbaar is met DBD-harttransplantatie. Postoperatief heeft in deze studies een aanzienlijk deel van de patiënten met DCD-harttransplantatie extracorporale membraan oxygenatie (ECMO, ook wel extracorporeel life support, ECLS genoemd)<sup>16</sup> of een intra-aortale ballonpomp (IABP)<sup>17</sup> nodig vanwege PGF/DGF (ECMO: range: 35%-43%, IABP: range: 9%-29%). Dit percentage lijkt hoger te zijn dan bij DBD-harttransplantaties (Messer et al. (2020)). Een studie (Chew et al. (2019)) vermeldt dat binnen een week herstel naar een normale cardiale functie plaats vond. Uit deze studies blijkt dat door ex vivo machineperfusie de bestaande donorpool van DBD-harttransplantaties kan uitbreiden met DCD-harttransplantaties (range schattingen: 15-48%). Van de potentiële DCD-harten werd meer dan 70% behandeld met DPP (range: 72%-78%) en uiteindelijk meer dan 50%

---

<sup>11</sup> Langmuur SJJ, Amesz JH, Veen KM et al (2022). Normothermic Ex Situ Heart Perfusion With the Organ Care System for Cardiac Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation* 106(9): 1745-1753.

<sup>12</sup> Chew HC, Iyer A, Connellan M, Scheuer S, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Heart Transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1447-59. [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719303328](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719303328)

<sup>13</sup> Chew HC, Iyer A, Connellan M, Scheuer S, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Heart Transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1447-59.

<sup>14</sup> Mehta V, Taylor M, Hasan J, et al. Establishing a heart transplant programme using donation after circulatory-determined death donors: a United Kingdom based single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29(3):422-9. [www.researchgate.net/profile/Vipin-Mehta-2/publication/333193966\\_Establishing\\_a\\_heart\\_transplant\\_programme\\_using\\_donation\\_after\\_circulatory-determined\\_death\\_donors\\_A\\_United\\_Kingdom\\_based\\_single-centre\\_experience/links/5e8796c392851c2f527b934d/Establishing-a-heart-transplant-programme-using-donation-after-circulatory-determined-death-donors-A-United-Kingdom-based-single-centre-experience.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Vipin-Mehta-2/publication/333193966_Establishing_a_heart_transplant_programme_using_donation_after_circulatory-determined_death_donors_A_United_Kingdom_based_single-centre_experience/links/5e8796c392851c2f527b934d/Establishing-a-heart-transplant-programme-using-donation-after-circulatory-determined-death-donors-A-United-Kingdom-based-single-centre-experience.pdf)

<sup>15</sup> Messer S, Cernic S, Page A, et al. A 5-year single-center early experience of heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(12):1463-75. [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249820317654](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249820317654)

<sup>16</sup> ECMO is een vereenvoudigde vorm van een hartlongmachine en wordt ter ondersteuning van de hartlongfunctie gebruikt. Bloed wordt uit de patiënt geleid en door een kunstlong gepompt waar zuurstof toegediend wordt en koolstofdioxide afgevoerd wordt. Vervolgens wordt het bloed teruggegeven aan de patiënt.

<sup>17</sup> Een intra-aortale ballonpomp (IABP) is een apparaat dat ervoor zorgt dat de kransslagaders beter doorbloed worden en het hart meer zuurstof krijgt. Hierdoor verbetert de pompfunctie van het hart.

getransplanteerd (range: 51%-64%). Van de DCD-harten die behandeld werden met DPP werd tenminste 70% (range: 70%-88%) getransplanteerd.

### **Evaluatie machineperfusie bij harttransplantaties in Nederland**

Met behulp van de subsidie van het ministerie van VWS is sinds 2021 de DCD-procedure voor harttransplantaties met DPP in drie ziekenhuizen gestart: UMC Utrecht, UMC Groningen en het Erasmus MC. Er is een landelijk in-/exclusieprotocol vastgesteld door de stuurgroep DCD-hartdonatie, deze criteria zijn grotendeels vergelijkbaar met DBD-harttransplantatie en zijn te vinden in bijlage 3.

#### Aantal

De potentiële toename van het aantal hartdonoren door machineperfusie bij DCD-hartdonatie wordt geschat op 40 hartdonoren per jaar. De eventuele toename door de nieuwe donorwet is nog onduidelijk en kan hierdoor nog niet meegenomen worden. Dit zou een verdubbeling zijn van het aantal harttransplantaties.

Sinds de officiële start in Nederland in maart 2021 zijn tot en met 12 december 2022 in totaal 38 DCD-harttransplantaties uitgevoerd middels de DPP-methode waarvan 21 in 2021 en 17 in het jaar 2022. In totaal waren er in deze periode 53 donoren wat leidt tot een acceptatiepercentage van 72% (38/53). Van deze transplantaties werden er 21 (55%) door het UMC Utrecht uitgevoerd, 13 (34%) door het Erasmus MC en 4 (11%) door het UMC Groningen. De verschillen in aantallen per centrum worden grotendeels verklaard door de wachtlijst en in minder mate door capaciteit tijdens de COVID-periode.

#### Uitkomsten

In de door de drie harttransplantatiecentra aangedragen documentatie zijn de uitkomsten van dit cohort beschreven tot juli 2022.<sup>18</sup> Van maart 2021 tot 30 juni 2022 werden 42 donoren geaccepteerd voor DCD-hartdonatie. Hiervan zijn 37 donorharten (37/42=88%) behandeld met DPP en werden uiteindelijk 31 donorharten (31/37=84% (of 31/42=74%)) getransplanteerd. De overige 6 (6/37=16%) zijn na plaatsing op de OCS (DPP) afgewezen. Van deze 31 DCD-harttransplantaties is de overleving bij 30 dagen 94% (2 van de 31 patiënten zijn overleden). Van deze 31 DCD-harttransplantaties ontving 26% (8/31 patiënten) ECLS (ECMO) vanwege primair graft falen (PGF). De gemiddelde duur van de tijdelijke ECLS was 7,8 dagen (range 1-26 dagen) waarbij de hartfunctie normaliseerde en de ECLS bij alle patiënten succesvol kon worden verwijderd.

De volgende tabel toont een samenvatting van de resultaten van DCD-harttransplantatie met DPP uit de 3 studies en van de Nederlandse data. Hieruit blijkt dat de resultaten in Nederland overeenkomen met de internationale resultaten.

DCD harttransplantatie	Techniek	Aantal, n	30 dagen overleving, %	1 jaars-overleving, %	Primair graft falen waarvoor ECLS, n (%)
Australië (Chew 2019)	DPP	23	95%	95%	8 (35%)
Nederland (zie boven)	DPP	31	95%	- nnb	8 (26%)
Manchester (Mehta 2019)	DPP	7	100%	-	3 (43%)
Papworth (Messer 2020)	DPP	57	96%	86%	13 (23%)

*Tabel 1. Overleving van DCD-harttransplantatie resp. incidentie primair graft falen waarvoor ECLS, in de verschillende landen/klinieken.*

*DPP=Direct Procurement and Perfusion; ECLS=Extracorporeal Circulatory Life Support; nnb=nog niet bekend. 'Papworth' betreft het Royal Papworth Hospital in Cambridge.*

<sup>18</sup> Hartdonatie en transplantatie van "Donation after Circulatory Death" donoren', door N.P. van der Kaaij, namens de drie harttransplantatiecentra, ontvangen 5-7-2022 per email van het Ministerie van VWS aan Zorginstituut Nederland.

In aanvullende aangeleverde documentatie met data tot en met 12 december 2022 blijkt dat er van de inmiddels 38 getransplanteerde patiënten er 3 zijn overleden, echter allen niet ten gevolge van cardiaal falen. De berekende 120 dagen overleving is 95% en de 1-jaars-overleving is 92% waarbij opgemerkt dient te worden dat 19 patiënten deze follow-up inmiddels hebben bereikt. De 30 dagen- en de 1-jaarsoverleving zijn vergelijkbaar met die van DBD-harttransplantaties (N=151) in Nederland in de periode 2017-2020, die respectievelijk 94% en 86% bedroegen.<sup>19</sup>

### Kosten

De verwachting is dat het aantal DPP-procedures bij DCD-donorharten in 2024 zal uitkomen op 35. Dit zal naar schatting leiden tot 25 DCD-harttransplantaties (70% van 35). Er zijn aanvullende vaste kosten op de vaste kosten die reeds zijn berekend voor long- en leverperfusies. De kosten voor de aanschaf van drie TransMedics OCS bedragen in totaal € 989.175 (3 x € 329.725). De totale variabele kosten bedragen in het meest gunstige scenario € 31.684 en in het meest ongunstige scenario € 46.897 per procedure. Dit betekent dat de totale variabele kosten van 35 DPP-procedures voor 2024 naar schatting minimaal € 1.108.940 (35 x € 31.684) en maximaal € 1.641.395 (35 x € 46.897) bedragen.<sup>20</sup>

De kosten van een DCD-harttransplantatie zijn gelijk aan de kosten van een DBD-harttransplantatie plus de behandeling van complicaties die vaker voorkomen zoals behandeling met ECMO of IABP van PGF.

Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van de aantallen en bedragen uit tabel 2.<sup>21</sup>

**Tabel 2 Directe kosten van een DBD-harttransplantatie o.b.v. 25 patiënten**

Directe kosten	Maximum tarief <sup>1</sup>	Max-max tarief <sup>1</sup>	Aantal patiënten	Kosten o.b.v. max tarief	Kosten o.b.v. max-max tarief
Begeleiding bij harttransplantatie <sup>2</sup>	€ 37.889	€ 41.678	25	€ 947.225	€ 1.041.950
Harttransplantatie <sup>3</sup>	€ 32.330	€ 35.563	25	€ 808.250	€ 889.075
Nazorg na harttransplantatie <sup>4</sup>	€ 3.206	€ 3.527	25	€ 80.150	€ 88.175
<b>Totaal</b>	<b>€ 73.425</b>	<b>€ 80.768</b>		<b>€ 1.835.625</b>	<b>€ 2.019.200</b>

<sup>1</sup> [https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC\\_721877\\_22/1/](https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_721877_22/1/), tarieventabel 20230101, februari 2023.

<sup>2</sup> NZa: Zorgproduct 979001164, februari 2023.

<sup>3</sup> NZa: Zorgproduct 979001257, februari 2023.

<sup>4</sup> NZa: Zorgproduct 979001172, februari 2023.

Op basis van voorgaande gegevens liggen de kosten voor 2024 naar schatting tussen de € 3,9 miljoen (€ 989.175 + € 1.108.940 + € 1.835.625) en € 4,6 miljoen (€ 989.175 + € 1.641.395 + € 2.019.200).<sup>22</sup> Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met complicaties en de kosten van medicatie na ontslag omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

Uitbreiding van het basispakket met 35 machineperfusie procedures en 25 DCD-harttransplantaties kost naar schatting maximaal € 4,6 miljoen in 2024 en voor de jaren erna maximaal € 3,7 miljoen.

### Registratie

De uitkomsten van alle harttransplantaties worden geregistreerd in de Nederlandse Orgaan Transplantatie Registratie, die wordt beheerd door de Nederlandse Transplantatie Stichting. Daarnaast is voor de DCD-hartdonaties een REDCap database opgezet. De uitkomsten van

<sup>19</sup> Analyse Nederlandse Transplantatiestichting op verzoek van Zorginstituut Nederland, medegedeeld in mail dd 30-1-2023.

<sup>20</sup> VWS – scenario analyse DCD Hart, medegedeeld in mail dd 4-1-23 (inclusief Clinical Phone Support en Technical Service).

<sup>21</sup> Bron: ZPD/Vektis/Zorginstituut Nederland – Gegevensbron 2019 t/m 2021. Op basis van analyses op de declaratiedata gaan wij uit van de NZa tarieven van de drie zorgproducten die het meest voorkomen qua begeleiding, harttransplantatie en nazorg. De gemiddelde ligduur per patiënt bedraagt (o.b.v. bovenstaande gegevens) 18 dagen.

<sup>22</sup> Wij nemen aan dat de drie TransMedics OCS in het eerste jaar (2024) in één keer worden afgeschreven.

harttransplantaties worden jaarlijks besproken in een gezamenlijke vergadering van de drie harttransplantatie centra.

### **Bespreking**

Door het tekort aan hartdonoren en het gegeven dat één op de zeven hartpatiënten tijdens het wachten op een donorhart overlijdt is het belangrijk dat alle mogelijkheden worden benut om het potentieel aan donoren voor harttransplantatie te vergroten. Dit kan door naast DBD-hartdonatie ook DCD-hartdonatie met ex vivo machineperfusie/DPP toe te passen. In Nederland wordt dit inmiddels met subsidie van VWS toegepast.

Uit de beschikbare studies blijkt dat DPP het aantal hartdonoren kan vergroten. Daarnaast laten de studies zien dat toepassing van DPP bij DCD-harttransplantatie leidt tot een vergelijkbare korte (30 dagen) en langere (1 jaar) termijn overleving, ten opzichte van DBD-harttransplantatie. Bij DCD-harttransplantatie is de kans op PGF groter, maar patiënten worden hiervoor behandeld met ondersteuning van de hartfunctie met ECMO of een ballonpomp waarna de hartfunctie kan herstellen. De resultaten uit Nederland sluiten hierbij aan.

Op basis van de screening lijkt DPP bij DCD-harttransplantatie op de korte termijn een effectieve techniek, die leidt tot een vergroting van de donorpool voor harttransplantatie. Een kanttekening is dat het aantal onderzochte patiënten relatief klein is, en gegevens over de lange termijn ontbreken over de overleving en het optreden van chronische transplantaatdysfunctie van DCD-harttransplantatie middels de DPP-procedure. Daarom is het van belang dat nieuwe patiënten vervolgd worden en de resultaten van de behandelingen gedocumenteerd en geëvalueerd (blijven) worden.

### **Advies aan VWS**

- Geen duiding door Zorginstituut Nederland aangezien het risico klein is dat deze zorg onterecht zal instromen in het basispakket. Bovendien is de budgetimpact lager dan € 10 miljoen.
- We adviseren om de thoraxchirurgen een landelijk registratie- en evaluatieprotocol op te laten stellen waarbij de uitkomsten van ex vivo machineperfusie bij DCD-harttransplantatie jaarlijks worden geëvalueerd en teruggekoppeld aan zorgverzekeraars, VWS en Zorginstituut Nederland.
- Middelen (zoals perfusiekamers, personeel en machines) moeten efficiënt, duurzaam en doelmatig worden ingezet. We bevelen aan dat NZa, zorgverzekeraars en VWS samen met de behandelaren tot de meest doelmatige bekostiging van deze zorg komen.

## Bijlage 1

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/Aanbeveling
NICE, February 24, 2016 <sup>23</sup>	Normothermic extracorporeal preservation of hearts for transplantation following donation after brainstem death. Interventional procedures guidance.	<p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Current evidence on the efficacy of normothermic extracorporeal preservation of hearts for transplantation following donation after brainstem death shows that the procedure extends preservation times compared with conventional cold storage. The evidence on safety is adequate in the short term. Therefore, this procedure may be used with standard arrangements for clinical governance and audit. The usual consent procedures for organ donation and implantation must also be followed.</li> <li>• NICE encourages further research into normothermic extracorporeal preservation of hearts for transplantation following donation after brainstem death. Outcomes should include primary graft function, graft function in the long term and device-related complications.</li> </ul>
NICE, November 29, 2016 <sup>24</sup>	OCS Heart system for heart transplant. Medtech innovation briefing.	<p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The innovative aspects are that the Organ Care System is the only system available in clinical practice that may preserve a donor heart in a near-normothermic and beating state from retrieval until heart transplantation. Using the OCS allows hearts to be transported over longer distances than cold storage, and is the only available technology which allows donation after circulatory death. Both of these factors may result in an increased number of hearts suitable for donation.</li> <li>• The intended place in therapy would be as an alternative to heart preservation using cold ischaemic storage in people needing heart transplantation. NICE interventional procedures guidance on normothermic extracorporeal preservation of hearts for transplantation following donation after brainstem death found that the evidence for short-term safety was sufficient for the procedure to be used with normal arrangements for clinical governance and audit.</li> <li>• The key points from the evidence summarised in this briefing are from 5 studies published since December 2015 (n=158 transplants in total). Overall, no adverse events were reported. Patients who received hearts donated after brainstem death and preserved using the OCS Heart system were found to have similar survival at 30 days and 2 years in comparison with cold storage preservation.</li> <li>• Key uncertainties around the evidence and technology are that there is limited evidence for using the OCS Heart system for hearts that do not meet standard donor criteria.</li> </ul>
International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), 2022 <sup>25</sup>	ISHLT position paper on thoracic organ transplantation in controlled donation after circulatory determination	<p>Extra-corporal perfusion and evaluation</p> <p>Although similar post-transplant outcomes in heart and lung recipients from DBD versus cDCD have been reported in single-center and registry-based series, the impact of the total warm ischemic period on DCD organ viability cannot</p>

<sup>23</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg549>

<sup>24</sup> <https://www.nice.org.uk/advice/mib86/resources/ocs-heart-system-for-heart-transplant-pdf-63499411285189>

<sup>25</sup> Holm AM, Courtwright A, Olland A, Zuckermann A, et al (2022). ISHLT position paper on thoracic organ transplantation in controlled donation after circulatory determination of death (cDCD). J Heart Lung Transplant. 41(6):671-677.

	of death (cDCD).	<p>be tested until after certification of death following cardiac arrest. To decrease the risk for the recipient, organ function should be evaluated prior to transplantation. This can be done either in-situ, or using ex-situ evaluation with ex-vivo heart perfusion (EVHP) or ex-vivo lung perfusion (EVLPE).</p> <p>With appropriate consideration of the ethical principles involved in organ donation, DCD can be undertaken in a morally permissible manner. In all cases, the introduction of DCD programs should be in accordance with local legal regulations. Countries lacking a DCD pathway should be encouraged to develop national ethical, professional and legal frameworks to address both public and professional concerns.</p>
Canadese multidisciplinaire werkgroep van alle relevante stakeholders, 2021 <sup>26</sup>	Heart donation and transplantation after circulatory determination of death: expert guidance from a Canadian consensus building process.	Review of current evidence and international experience of DCD heart donation (DPP and NRP) determined that DCD heart donation could be used to provide opportunities for more heart transplants in Canada, saving additional lives. Although candid discussion identified a number of potential barriers and challenges for implementing DCD heart donation in Canada, it was determined that DPP implementation is feasible (pending regulatory approval for the use of an ex situ perfusion device in humans) and in alignment with current medical guidelines for DCD. Nevertheless, further work is required to evaluate the consistency of NRP with current Canadian death determination policy and to ensure the absence of brain perfusion during this process.
AETNA, September 7, 2021 <sup>27</sup>	Heart transplantation. TransMedics Organ Care System.	<p>On September 2021, The FDA granted premarket approval (PMA) of TransMedics Organ Care (OCS) Heart System for use with organs from donors after brain death (DBD). The OCS Heart System is indicated for the preservation of DBD donor hearts deemed unsuitable for procurement and transplantation at initial evaluation due to limitations of prolonged cold static cardioplegic preservation (e.g., more than 4 hours of cross-clamp time). This indication is based on the results of the OCS Heart EXPAND Trial, the associated OCS Heart EXPAND Continued Access Protocol (CAP) and the OCS Heart PROCEED II Trial.</p> <p>However, there is currently insufficient evidence to support the use of TransMedics Organ Care System (OCS) Heart System for heart transplantation.</p>

<sup>26</sup> Shemie SD, Torrance S, Wilson L, et al (2021). Heart donation and transplantation after circulatory determination of death: expert guidance from a Canadian consensus building process. *Can J Anaesth.* 68(5):661-671.

<sup>27</sup> [https://www.aetna.com/cpb/medical/data/500\\_599/0586.html](https://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0586.html)



## Bijlage 2

Resultaten per studie beschreven:

1. In de retrospectieve single-center studie van Chew et al.<sup>28</sup> uit Australië werden van de 45 uitgenomen donorharten uiteindelijk 33 harten (33/45= 73%) behandeld met DPP. Hiervan werden er 23 (23/33=70% (of 23/45= 51%)) succesvol getransplanteerd. De uitkomsten van patiënten met een DCD-harttransplantatie met perfusie werden vergeleken met 106 gematchte patiënten met een DBD-harttransplantatie met SCS. Bij 8 patiënten (35%) was postoperatief ECMO noodzakelijk (bij merendeel vanwege DGF). Twee patiënten (9%) (onder wie één die ook ECMO kreeg) ontvingen postoperatief ondersteuning met een intra-aortale ballonpomp (IABP). Daarnaast werd bij 4 patiënten (17%, geen ECMO) postoperatief een verminderde linker ventrikelfunctie gevonden, welke succesvol met inotropica werd behandeld. Bij de laatste follow-up hadden alle ontvangers een NYHA-klasse<sup>29</sup> 1 (vóór harttransplantatie was dit NYHA klasse 3-4) en een normale functie van de ventrikels. De totale overleving van het OCS-DCD-cohort (95% bij 1 maand, 1 jaar en 2 jaar) was vergelijkbaar met die van het met SCS-DBD-cohort. De auteurs vermelden dat het gebruik van DCD-harttransplantatie heeft geleid tot een toename van 15% harttransplantaties per jaar en dat dit naar verwachting zal stijgen bij het updaten van het DCD-protocol (door minder strikte donorcriteria).
2. De studie van Mehta et al.<sup>30</sup> is een retrospectieve single-center studie uit het Verenigd Koninkrijk waarbij 8 van de 11 potentiële donorharten (72%) werden behandeld met DPP. Uiteindelijk zijn hiervan 7 harten (7/8= 88% (of 7/11= 64%)) getransplanteerd. Bij 3 patiënten (43%) was post-transplantatie ECMO noodzakelijk, bij 2 patiënten (29%) werd een IABP ingezet. De 30-dagen overleving was 100% en de 90-dagen overleving was 86%. Toepassing van DPP bij DCD leidde hier tot een toename van 23% harttransplantaties.
3. De studie van Messer et al.<sup>31</sup> betreft een retrospectieve single-center studie in het Verenigd Koninkrijk, waarbij van de 128 potentiële donorharten 100 (78%) behandeld werden met machineperfusie (DPP: n=75; NRP: n=25). Hiervan zijn 79 harten (79/110= 79% (of 79/128=59%), DPP: n=57 (76%); NRP: n=22 (88%)) daadwerkelijk getransplanteerd. De uitkomsten van de patiënten met een DCD-harttransplantatie met perfusie werden vergeleken met gematchte patiënten met een SCS-DBD-harttransplantatie (n=79). Postoperatief was ECMO of een IABP noodzakelijk bij respectievelijk 32% en 15% van de DCD-harttransplantaties met machineperfusie (DPP: 33% en 18%) vs. bij 23% (p=0,28) en 6% (p=0,12) van de SCS-DBD-harttransplantaties. De 30 dagen-overleving na DCD-harttransplantatie met machineperfusie (DPP en NRP) was 97% (DPP: 96%), de 1-jaars overleving was 91% (DPP: 86%) en was vergelijkbaar met die na SCS-DBD-harttransplantatie (30 dagen: 99%, p=1; 1 jaar: 89%, p=0,72). Volgens de auteurs kunnen DCD-harttransplantatie het potentieel aan hartdonoren met 48% kan verhogen.

<sup>28</sup> Chew HC, Iyer A, Connellan M, Scheuer S, Villanueva J, Gao L, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Heart Transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1447-59.

<sup>29</sup> New York Heart Association classificatie is een internationale standaard waarmee de ernst van de (hart)kwal of ademnood wordt ingedeeld in één van de vier mogelijke graderingen.

<sup>30</sup> Mehta V, Taylor M, Hasan J, et al. Establishing a heart transplant programme using donation after circulatory-determined death donors: a United Kingdom based single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(3):422-9.

<sup>31</sup> Messer S, Cernic S, Page A, et al. A 5-year single-center early experience of heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(12):1463-75.

### **Bijlage 3**

#### **Landelijke inclusie- & exclusiecriteria DCD-harttransplantatie**

##### Inclusie criteria

- DCD donor type 3 \*
- Leeftijd <58 jaar oud
- Gegeven consent
- Normale cardiale echografie
- Normaal elektrocardiogram
- Normaal coronair angiogram of coronaire CT
- Verwachting te overlijden <2 uur na withdrawal of life-sustaining treatment (WLST) \*
- Lichaamsgewicht van donor >50 kg \*

##### Relatieve exclusie criteria

- Niveau boven de maximale inotrope score, afhankelijk van epinefrine, dopamine of dobutamine-infusie
- Noradrenaline >0.3 ug/kg/min
- Hematocriet <0,25 l/l bij donor \*

##### Absolute exclusie criteria

- DCD donor type 1, 2 of 4 \*
- Eerdere cardiale chirurgie ondergaan
- Eerdere sternotomie in de middellijn
- Bekende aangeboren hartziekte
- Bekende coronaire hartziekte
- Myocardinfarct
- Insuline afhankelijke diabetes mellitus
- Maligniteit in de afgelopen 5 jaar (behalve basaalcelcarcinoom (BCC))
- Melanoom in de voorgeschiedenis
- Hepatitis B/C positief
- Secundaire intracerebrale tumoren
- HIV/AIDS
- Intracerebraal lymfoom
- Creutzfeldt Jacob
- Tuberculose
- Lichaamsgewicht van donor <50 kg \*

Criteria aangeduid met \* zijn aanvullend ten opzichte van de in-/exclusiecriteria bij DBD-harttransplantatie.