
Harttransplantatie bij het jonge kind

Aanbiedingsbrief

Harttransplantatie bij het jonge kind

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 1999/19, Den Haag, 18 november 1999

Dit advies kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Harttransplantatie bij het jonge kind. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/19.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Pediatric Heart Transplantation. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999; publication no. 1999/19.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-286-3

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 7

Executive summary 9

1 Inleiding 11

1.1 Achtergrond 11

1.2 De adviesaanvraag 12

2 Achtergrond harttransplantatie bij kinderen 13

2.1 Behandeling van patiënten met aangeboren hartafwijkingen 13

2.2 Ervaringen met harttransplantatie bij oudere kinderen 14

2.3 Harttransplantatie bij jonge kinderen 15

2.4 Opzet van het advies 16

3 Stand van de wetenschap 17

3.1 De pioniersfase 17

3.2 Recente ontwikkelingen 18

3.3 Indicaties voor harttransplantatie bij kinderen 19

3.4 Overlevingskansen 21

3.5 Resultaten van afzonderlijke centra 22

3.6 Sterfte na harttransplantatie 23

3.7 Overige complicaties na transplantatie 28

3.8 Kwaliteit van leven voor en na transplantatie 29

3.9	Behandelopties bij HLHS	31
<hr/>		
4	Indicatiestelling en behoefte­raming	36
4.1	Welke patiënten?	36
4.2	Inclusiecriteria	37
4.3	Contra-indicaties	37
4.4	Risicofactoren	38
4.5	Juiste tijdstip voor transplantatie	39
4.6	Behoeft­e in Nederland	39
<hr/>		
5	Donorschaarste en wachtlijstproblematiek	42
5.1	Donorcriteria	42
5.2	Wachtlijstproblemen	43
5.3	Mechanische ondersteuning als overbrugging	44
5.4	Donoraanbod in Nederland	44
<hr/>		
6	De huidige praktijk in Nederland bij HLHS	46
6.1	Enquête	46
<hr/>		
7	Ethische en maatschappelijke aspecten	48
7.1	Maatschappelijke keuzes	49
7.2	Individuele keuzes van ouders	50
7.3	Verantwoordelijkheden van de behandelaar	53
<hr/>		
8	Bevindingen	54
8.1	De status van harttransplantatie	54
8.2	Kwaliteit van leven	55
8.3	Behandeling van pasgeborenen met HLHS	55
8.4	Donorschaarste	56
8.5	Ethische vraagstukken	56
8.6	Expertise van het transplantatie­centrum	56
8.7	Aanbevelingen	57
<hr/>		
	Literatuur	59
<hr/>		
	Bijlagen	70
A	De adviesaanvraag	71
B	Totstandkoming van dit advies	73
C	Termen en afkortingen	76
<hr/>		

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

De resultaten van harttransplantatie bij jonge kinderen met aangeboren afwijkingen die onverenigbaar zijn met het leven, of met terminaal hartfalen als gevolg van cardio-myopathie (hartspierziekte), zijn de afgelopen tien jaar duidelijk verbeterd. Gezien de thans bereikte 5-jaarsoverleving van ruim 60 procent en een 10-jaarsoverleving van 50 procent, het goede functionele herstel en de te verwachten kwaliteit van leven, is het gerechtvaardigd om nu ook in Nederland de mogelijkheid van harttransplantatie bij jonge kinderen te overwegen. Ten behoeve van een realistische afweging van behandelopties (inclusief het afzien van ingrijpend medisch handelen) in samenspraak met de ouders, moet echter ook worden gewezen op de dilemma's die deze ingreep bij kinderen meebrengt. Het gaat dan vooral om de onzekere vooruitzichten van deze kinderen op de langere termijn (kans op chronische afstoting, mogelijke noodzaak van re-transplantatie). Er moeten daarom hoge eisen worden gesteld aan de voorlichting aan ouders. Het is correct te stellen dat harttransplantatie bij jonge kinderen thans als een aanvaardbare palliatieve therapie met goede korte en middellange-termijn resultaten kan worden beschouwd.

Voor de behandeling van pasgeborenen met een zogeheten hypoplastisch linkerhart-syndroom (HLHS - een onderontwikkelde linkerharthelft) is naast transplantatie de Norwood-operatie een bruikbaar alternatief. De resultaten hiervan op de korte en middellange termijn zijn vrijwel gelijk aan die van transplantatie.

Een belangrijk probleem voor een programma voor harttransplantatie bij jonge kinderen is gelegen in het huidige zeer geringe aanbod van donororganen. Er is een forse discrepantie tussen het mogelijke aantal transplantatie-kandidaten in ons land (ten hoogste 25 per jaar, inclusief HLHS-patiëntjes) en het actuele aanbod van geschikte donor-

harten in de Eurotransplantregio (45 per jaar, waarvan 5 in Nederland). Dit tekort kan leiden tot onhanteerbaar lange wachttijden en tot hoge sterfte onder de patiënten op de wachtlijst. Om dit te vermijden bestaat thans in veel centra een voorkeur om bij HLHS-patiëntjes een Norwood-operatie te verrichten, zelfs wanneer transplantatie als een betere optie is te beschouwen.

Indien begonnen wordt met een programma voor harttransplantatie voor kinderen, zouden, gezien bovengenoemde problemen, de patiënten met een terminaal hartfalen of een congenitale afwijking waarvoor geen conventioneel behandelalternatief bestaat, prioriteit moeten krijgen. Dit betekent dat beschikbare donorharten allereerst worden benut voor kinderen met een cardiomyopathie of voor kinderen met een aangeboren hartafwijking bij wie eerdere palliatieve operaties geen acceptabele en blijvende verbetering gaven. Voor pasgeborenen met HLHS zou (als levensverlengende medische interventie zinvol is), bij de huidige donorschaarste de voorkeur moeten uitgaan naar de Norwood-strategie. Een en ander betekent dat het te verwachten aantal transplantaties in ons land voorlopig ten hoogste 5 tot 10 per jaar zal bedragen.

Het ligt, bij het kleine aantal transplantatiekandidaten, in de rede om in ons land te beginnen met één centrum. Dit komt de opbouw van de benodigde expertise en de kwaliteit van de transplantaties ten goede. In aanmerking komen de academische centra voor kindergeneeskunde die ruime ervaring hebben met kindercardiochirurgie en met de problematiek van orgaantransplantatie bij kinderen (inclusief voorlichting en begeleiding van kinderen en ouders). Het is wenselijk dat het beoogde centrum ook kan profiteren van de ervaring die is opgedaan met harttransplantatie bij volwassenen. Eveneens om redenen van kwaliteit verdient het de voorkeur om het verrichten van de Norwood-operatie in een klein aantal centra (te denken valt aan twee of drie) te concentreren.

Van een Nederlands centrum dat in aanmerking wil komen voor een harttransplantatieprogramma bij kinderen, moet worden geëist dat het onderzoek verricht naar de uitkomsten van de verrichte transplantaties (overleving, kwaliteit van leven van zowel patiënt als ouders). Ook is samenwerking met een gerenommeerd buitenlands transplantatiecentrum gewenst.

Executive Summary

Health Council of the Netherlands: Pediatric Heart Transplantation. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1999; publication no. 1999/19

The results of cardiac transplantation in young children with complex congenital heart disease not amenable to surgical correction, or with end-stage heart failure due to cardiomyopathy, have shown significant improvement over the last decade. In view of the 60 percent 5-year survival and the 50 percent 10-year survival that patients can — on average — expect today, their good functional rehabilitation and enhanced quality of life, it seems justified that the option of pediatric heart transplantation should now be considered in the Netherlands. In order to realistically weigh the available therapeutic options, closely involving the parents, one should however point out the dilemmas that may confront all parties involved in pediatric transplantation. This concerns in particular the uncertain prospects of these children in the long run (the risk of chronic rejection, a possible need for re-transplantation). For the moment, it is fair to conclude that pediatric heart transplantation is an acceptable palliative therapy with good short and intermediate term results.

For the management of newborn infants with hypoplastic left heart syndrome (HLHS - a condition associated with an underdeveloped left ventricle, mitral valve and aortic root) the so-called Norwood staged repair operation offers an alternative to transplantation. The outcome of this palliative surgical procedure in the short and intermediate term, is comparable to that of cardiac transplantation. The availability of these options means that terminal care is no longer the only choice for these children.

A major challenge to all pediatric heart transplant programmes, is the present-day serious shortage of suitable donororgans. One can observe a huge discrepancy between the expected number of young transplant candidates in the Netherlands (estimated to be

25 per year at the most, including infants with HLHS), and the actual supply of suitable donor hearts in the wider Eurotransplant region (only around 45 per year, including 5 in the Netherlands). This shortage could well lead to unacceptably long waiting times and high mortality among patients on the waiting list. To avoid this situation, many centres nowadays show a preference for performing the Norwood procedure in infants with HLHS (even if transplantation is sometimes considered the superior option).

In view of the problems outlined above, the decision to start a pediatric heart transplant programme in the Netherlands should mean that patients with end-stage cardiac failure or with complex congenital malformations not amenable to conventional surgical repair or palliation, get first priority. This implies that available donor hearts should be allocated first to children with intractable cardiomyopathy or to infants with congenital defects in whom previous palliative surgery has not resulted in acceptable and durable improvement. In view of the present-day donor shortage, one should continue to offer the Norwood procedure as an option to newborns with HLHS (whenever life-prolonging medical intervention is deemed appropriate in such a child). As a result of this strategy, the expected number of transplants in the Netherlands will probably not exceed 10 per year during the first years of the programme.

Because of the expected small number of transplant candidates it seems reasonable to start with just one centre in the Netherlands. This situation will favor the development of the necessary expertise and will be beneficial to the quality and outcome of the transplants (despite a possible learning curve). Appropriate candidates are those university pediatric centres with proven expertise in pediatric cardiosurgery and organ transplantation. The candidate centre should also be in the position to profit from experience gained in an adult cardiac transplant programme. Again for reasons of quality, Norwood procedures should preferably be performed in a limited number of Dutch cardiosurgery centres (two or three at the most).

It is essential that a Dutch centre for pediatric heart transplantation should engage in further research concerning the long-term results of transplantation (survival, quality of life). Close co-operation with a well-established foreign transplant centre is also desirable.

Inleiding

1.1 Achtergrond

In een advies uit 1993, getiteld “Hartchirurgie en interventiecardiologie voor kinderen”, beschreef de Gezondheidsraad de toenmalige mogelijkheden en ontwikkelingen in de zorg voor kinderen met aangeboren hartafwijkingen (*congenital heart disease* - CHD) (GR93). Het betreft in ons land een groep van jaarlijks tussen 1400 en 1500 kinderen (8 per 1000 levendgeborenen). Dat advies ging onder meer over de moeilijke besluitvorming ten aanzien van het al dan niet chirurgisch ingrijpen bij pasgeborenen met aandoeningen die nauwelijks met het leven verenigbaar zijn, zoals het geval is bij patiëntjes met een onderontwikkeld linkerhart (HLHS - hypoplastisch linkerhart syndroom). (Zie voor de verklaring van medische termen en afkortingen in dit advies, de bijlage C.)

Hoewel deze kinderen direct na de geboorte in leven kunnen blijven met behulp van intraveneus toegediende prostaglandines, diende, aldus de Gezondheidsraad, de vraag gesteld te worden of chirurgische interventie (in de vorm van een gefaseerde operatie volgens Norwood) wel zou kunnen leiden tot levensvatbaarheid en een leefbare toekomst. De Raad constateerde dat dikwijls werd besloten om af te zien van verdere behandeling en tot het uitsluitend geven van ondersteunende zorg (waarna de dood spoedig intreedt). Terzijde werd opgemerkt dat in principe een harttransplantatie een behandelingsalternatief zou kunnen vormen, maar dat de ervaring met die ingreep (in een klein aantal centra buiten Nederland) nog zeer beperkt was. In ons land zijn de indicaties alsmede de in- en exclusiecriteria voor harttransplantatie, zoals overeengekomen door de beide daartoe aangewezen centra, vastgelegd in het Protocol Harttransplantatie. Hoewel in dit protocol

geen expliciete leeftijdsgrenzen zijn aangegeven, zijn in Nederland de facto nog geen harttransplantaties bij patiënten jonger dan 10 jaar verricht. Wel is enige ervaring opgedaan met transplantatie in de leeftijdsgroep van 12 tot 17 jaar (Bog97, Dal99).

1.2 De adviesaanvraag

In 1997 bracht de Begeleidingcommissie Harttransplantatie van de (voormalige) Ziekenfondsraad aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) verslag uit over haar bevindingen ten aanzien van het Nederlandse transplantatieprogramma (ZFR97). De Begeleidingscommissie vermeldde onder meer de positieve ontwikkelingen op het gebied van harttransplantaties bij zeer jonge kinderen. Uit internationale publicaties bleek dat, onder meer bij pasgeborenen met HLHS, in buitenlandse centra gunstige resultaten werden behaald. Deze constatering was voor de Minister van VWS in februari 1998 aanleiding om de Gezondheidsraad te verzoeken over de mogelijkheden van harttransplantatie bij zeer jonge kinderen nader te adviseren (zie bijlage A). Het voorliggende advies dient ter beantwoording van dat verzoek.

Achtergrond harttransplantatie bij kinderen

2.1 Behandeling van patiënten met aangeboren hartafwijkingen

Aangeboren hartafwijkingen (CHD) kennen zeer diverse verschijningsvormen. Bekend zijn enkele tientallen verschillende malformaties, grofweg te onderscheiden in misvormingen van het hart zelf of van de hartkleppen, en anatomische afwijkingen van de grote bloedvaten (aorta, longslagader). Patiënten komen in aanmerking voor hartchirurgie (of interventiecardiologie) als zij een aangeboren afwijking hebben die direct na de geboorte levensbedreigend is, die tot ernstige stoornissen in groei en ontwikkeling leidt of die, onbehandeld, aanleiding geeft tot onherstelbare stoornissen van de hartfunctie met een grote kans op later optredende levensbedreigende complicaties (GR93). De behandeling van kinderen, in het bijzonder die van pasgeborenen en kleuters met zeer complexe aangeboren hartafwijkingen, heeft in de laatste decennia een zeer sterke ontwikkeling doorgemaakt. Werden zij voorheen nog voornamelijk palliatief behandeld met één of meer belastende operaties, tegenwoordig kan vaak een goed resultaat worden bereikt met één totale chirurgische reconstructie. Deze totale correcties worden steeds vaker in het eerste levensjaar uitgevoerd. De resultaten van vroege chirurgische interventie bij complexe afwijkingen, bijvoorbeeld een transpositie van de grote vaten (TGA), een ventrikelseptumdefect (VSD) met of zonder obstructie van de rechter ventrikel, of een atriumseptumdefect (ASD), zijn zeer goed te noemen. In chirurgisch-technisch opzicht kan nu vrijwel elke anatomische afwijking worden gecorrigeerd.

Niettemin blijft er een groep pasgeborenen en jonge kinderen met zeer ernstige aangeboren structurele afwijkingen of soms een cardiomyopathie (hartspierziekte), voor wie

het gangbare chirurgisch of medicamenteuze ingrijpen niet effectief is gebleken of een onaanvaardbaar risico oplevert, of voor wie ook ná een conventionele operatie een zeer slechte levensverwachting bestaat. Tot hen behoren onder meer kinderen met een eindstadium van gedilateerde of restrictieve cardiomyopathie, kinderen met fibro-elastose en patiëntjes bij wie een aanvankelijke interventie (zoals een Fontan-operatie vanwege een enkelvoudige ventrikel, waarbij de longcirculatie van de lichaamscirculatie wordt gescheiden en het bloed uit de lichaamscirculatie zónder pompen van het hart de longcirculatie instroomt) niet baatte. Voor al deze kinderen kan harttransplantatie in principe een bruikbare behandeling zijn. En ten slotte zijn er de pasgeborenen met HLHS, voor wie, naast de conventionele chirurgische palliatie (volgens Norwood), ook een transplantatie een optie kan zijn.

2.2 Ervaringen met harttransplantatie bij oudere kinderen

Bij oudere kinderen (10 tot 18 jaar) bestaat al geruime tijd ervaring met harttransplantatie, ook in ons land (Bog97, Dal99). Bij deze kinderen is de onderliggende aandoening meestal het eindstadium van een (aangeboren of verworven) cardiomyopathie, waarvoor geen conventionele chirurgische therapie baat (Par96). Ook treft men in deze leeftijdsgroep kinderen met een congenitale hartafwijking waarvoor zij al eerder een reeks correctieve operaties hebben ondergaan met, uiteindelijk, een onbevredigend resultaat. De resultaten van harttransplantaties bij deze kinderen zijn ongeveer even goed te noemen als die bij volwassen patiënten (Rei82, Spe98), ondanks het feit dat bij kinderen soms zeer complexe reconstructies van structuren rond het hart en de grote vaten moeten worden aangebracht. De gemiddelde 5- en 10-jaarsoverleving na transplantatie in deze patiëntengroep bedraagt thans respectievelijk 60 en 50 procent (zoals blijkt uit de Registry van de International Society of Heart and Lung Transplantation - ISHLT), maar is in ervaren centra nog beter (Bou97). De peri-operatieve sterfte en morbiditeit zijn relatief laag, en het functioneel herstel en de kwaliteit van leven zijn goed en vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten.

Alhoewel harttransplantaties in de leeftijdsgroep 10 tot 18 jaar in Nederland betrekkelijk zelden worden verricht, is er geen reden om deze optie bij patiënten met een eindstadium van hartfalen niet structureel te overwegen (Bog97). Uiteraard geldt hier, net als bij volwassenen, dat het schaarse aanbod van donororganen vooralsnog een belangrijke beperking is.

2.3 Harttransplantatie bij jonge kinderen

In het afgelopen decennium is wereldwijd de belangstelling gegroeid voor harttransplantatie als effectieve, levensverlengende therapie op zeer jeugdige leeftijd (< 10 jaar). De

ISHLT Registry laat zien voor welke aandoeningen thans een transplantatie wordt verricht (Bou97). In de jongste leeftijdsgroep (<1 jaar) gaat het om kinderen met een levensbedreigende aangeboren hartafwijking die zich niet leent voor conventionele chirurgie, kinderen bij wie chirurgische correctie heeft gefaald, alsmede enkele kinderen met een — conventioneel onbehandelbare — familiale cardiomyopathie. Verder betreft het ook pasgeborenen met congenitale afwijkingen als HLHS (gepaard gaande met een onderontwikkelde linkerkamer, mitralisklep-atresie en een onderontwikkelde aortastam), enkelvoudige ventrikel en Morbus Ebstein (anomalie van de tricuspidalis-klep), voor wie conventionele chirurgie vaak wél een optie is maar aan transplantatie soms de voorkeur wordt gegeven. Van de groep patiënten in de leeftijd van 1 tot 10 jaar die een transplantatie ondergaan, heeft ongeveer de helft een cardiomyopathie en bijna 40 procent een congenitale afwijking (waarvoor zij meestal al eerder zijn geopereerd).

Het beoogde doel van deze transplantaties is het bieden van een betere levensverwachting (zowel wat betreft de levensduur als de kwaliteit van leven) en het bereiken van een beter functioneel resultaat (lichamelijke en sociale rehabilitatie) dan met (een reeks van) conventionele chirurgische ingrepen en ondersteunende zorg mogelijk is. Tegenwoordig worden in enkele gespecialiseerde en ervaren pediatrie centra buiten Nederland bij kinderen jonger dan 10 jaar jaarlijks circa 300 harttransplantaties verricht. Daarvan vindt ongeveer de helft plaats in de leeftijdsgroep beneden 1 jaar. Vergeleken met de resultaten die bij oudere kinderen en volwassenen worden behaald, blijven de resultaten bij jonge kinderen — in termen van peri-operatieve sterfte en acuut transplantaatfalen — nog iets achter (Mil96).

In de afgelopen decennia is voor kinderen met HLHS ook een chirurgisch alternatief tot ontwikkeling gekomen: een interventie die — naar zijn pionier — de ‘Norwood-operatie’ wordt genoemd. Deze ingreep omvat een chirurgische reconstructie in drie opeenvolgende fasen en vergroot voor pasgeborenen eveneens de kans op een kwalitatief goede overleving (Hsu95). In veel kindercardiologische centra is de Norwood-operatie thans de voorkeursbehandeling voor zeer jonge patiënten met HLHS, mede omdat transplantatie nog geen ingang heeft gevonden of omdat het donoraanbod zeer gering is. Maar ook valt te constateren dat, ondanks de huidige beschikbaarheid van deze beide behandelingsmodaliteiten voor HLHS, de behandelend artsen (in nauw overleg met de ouders) niet zelden besluiten tot een afwachtend beleid, met uiteindelijk het overlijden van de patiënt als consequentie (Hig94).

2.4 Opzet van het advies

De nu volgende hoofdstukken zijn gewijd aan de recente wetenschappelijke en klinische ontwikkelingen rond harttransplantatie bij kinderen. Ook de keuzen en ethische afwegingen waarvoor de artsen en ouders van deze patiëntjes komen te staan, komen aan de or-

de. Bijzondere aandacht wordt gegeven aan de problematiek van de donorschaarste en de wachtlijsten. Ook wordt de huidige praktijk inzake de behandeling van HLHS-patiënten in Nederland toegelicht. Ten slotte volgen conclusies en aanbevelingen ten aanzien van het verrichten van harttransplantaties bij (zeer) jonge kinderen in ons land.

Stand van de wetenschap

3.1 De pioniersfase

Slechts enkele dagen na de eerste harttransplantatie bij een volwassen patiënt, in 1967 verricht door Barnard in het Grootte Schuurziekenhuis in Kaapstad, is in de VS bij een ruim twee weken oude zuigeling met een tricuspidalis-atresie (onderontwikkeling van de tricuspidalisklep) het hart van een anencefale pasgeborene ingeplant. Het kind overleefde nog slechts enkele dagen (Kan68). Enkele jaren later, in 1969, verrichtte de Amerikaanse hartchirurg Cooley een harttransplantatie bij een baby van twee maanden met een ernstige atrioventriculaire afwijking. Dit kind overleefde nog enkele maanden (Coo91).

De pioniersfase van de harttransplantatie, waarin overal ter wereld teams zich aan de ingreep waagden (vooral bij volwassenen en sporadisch bij kinderen), werd — vanwege de onbevredigende resultaten — echter al snel gevolgd door een ‘stille’ periode. Nog slechts een handjevol centra bleven de transplantatie uitvoeren. Pas aan het begin van de jaren tachtig begon de harttransplantatie aan zijn werkelijke ontwikkeling, onder meer door het ter beschikking komen van ciclosporine-a (Csa) als effectief afstotingonderdrukkend middel bij orgaantransplantaties. Sinds 1984 worden harttransplantaties ook routinematig en succesvol uitgevoerd bij oudere kinderen en adolescenten, voornamelijk in het eindstadium van een cardiomyopathie (Bau81, Rei82).

Eén van de centra die zich in het bijzonder hebben toegelegd op harttransplantatie bij pasgeborenen en jonge kinderen met een aangeboren hartafwijking, is Loma Linda University in de VS. Hier is sinds 1978 door Bailey en medewerkers gewerkt aan de ontwikkeling van deze ingreep. Een fase van proefdieronderzoek, waarbij ruim 400 transplanta-

ties werden verricht bij jonge geiten en bavianen, vormde de basis voor de stap naar de toepassing bij kinderen (Bai82, Bai83, Bai85a, Kaw93b). In oktober 1984 vond de implantatie plaats van een bavianenhart bij een premature pasgeborene met een hypoplastisch linkerhart (HLHS). Deze xenotransplantatie (bekend geworden als de ‘Baby Faecacus’) deed de gemoederen in de beroepsgroep hoog opblaaien, vooral vanwege de ethische aspecten van de ingreep, maar toonde wél aan dat een dergelijke transplantatie in principe mogelijk is (Bai85b). Baby Fae overleed na 20 dagen aan de gevolgen van ABO-bloedgroepen incompatibiliteit (intravasculaire coagulatie), níet ten gevolge van een acute afstotingsreactie. Bailey trok hieruit de conclusie dat het gunstig is de transplantatie uit te voeren gedurende de eerste 30 levensdagen, vanwege de dan nog zwakke immuunrespons van het jonge kind op het vreemde orgaan (Bai84). Tot soortgelijke conclusies kwam de Engelse chirurg Yacoub die zich in dezelfde periode in Londen intensief met harttransplantatie bij pasgeborenen bezighield (Rad87, Rad92, Yac89). De Baby Fae-casus diende, in weerwil van alle commotie, als model voor verdere ontwikkelingen. Eén jaar later, in november 1985, verrichtte Bailey in Loma Linda de eerste geslaagde allotransplantatie (met een menselijk donorhart) bij een pasgeborene (Bai86a, Bai86b, Bai88a). Dit kind is tot op heden de langst overlevende uit deze leeftijdsgroep.

3.2 Recente ontwikkelingen

Het ter beschikking komen van het middel ciclosporine (Csa) betekende medio de jaren tachtig ook voor de toepassing van harttransplantatie een belangrijke doorbraak: het resulteerde in een belangrijke toename van de overleving. Van deze ontwikkelingen in de transplantatie bij volwassenen profiteerden ook oudere kinderen (10 tot 18 jaar), bij wie de indicatie gewoonlijk een terminaal hartfalen als gevolg van een primaire cardiomyopathie is. De resultaten van deze transplantaties verschillen thans niet meer van die bij volwassenen, bij wie de ingreep meestal vanwege een cardiomyopathie of vanwege het eindstadium van ischemische hartziekte wordt verricht.

De toepassing van harttransplantatie bij jonge kinderen met een aangeboren hartafwijking (CHD), vanaf 1984, liet aanvankelijk minder gunstige resultaten zien dan in de groep met een cardiomyopathie het geval was (Bai88c, May90, Pen91b, Zal93). Een verklaring hiervoor is dat de ingreep aanvankelijk vooral werd verricht bij kinderen tussen het derde en tiende levensjaar, die vanwege hun aangeboren afwijking al ettelijke (palliatieve) chirurgische interventies hadden ondergaan (Pen91a). Het betrof kinderen met een heel scala van aandoeningen, zoals een enkelvoudige ventrikel, een complexe transpositie van de grote vaten (TGA), ‘mislukte’ Fontan-operaties, endocardiale fibroelastose, meervoudige klepdefecten, en Morbus Ebstein. Vaak speelden extra risicofactoren een rol die resulteerden in een aanzienlijke peri-operatieve sterfte (tot soms 50 procent) en veelvuldige complicaties (Bau91a, Men91, Tre89). Veel van de kinderen ver-

keerden vlak voor de operatie in een extreem slechte conditie, waarbij ze inotrope middelen en soms mechanische ondersteuning (intra-aortale ballonpomp, *ventricular assist device* - VAD, extracorporele membraanoxygenatie - ECMO) kregen (Dai96, Nid94, Nid96, Pen93). Voorts stuitte de chirurg tijdens de transplantatie dikwijls op uitgebreide weefselverklevingen als gevolg van voorgaande hartoperaties. Een belangrijke risicofactor was ook een falende rechterkamer, meestal het gevolg van onvoldoende reconstructie van stenotische (vernauwde) longvaten (Kan93). Ten slotte hadden veel patiëntjes na de ingreep problemen met residuele pulmonale hypertensie, omdat bij hen vóór de transplantatie de longvaatweerstand al sterk was verhoogd (Coo91).

Vanaf het eind van de jaren tachtig zijn de resultaten bij jonge patiënten aanmerkelijk verbeterd (Bai89, Bai93b, Mil93, Sla94, Sta92a, Sta92b). Dit is het gevolg van een zorgvuldiger patiëntselectie, de sterk toegenomen ervaring van chirurgen met complexe reconstructies, en een zorgvuldiger uitname van donorharten, met voldoende omringend weefsel en vaten (Vou93, Web94). Pas recent, sinds het begin van de jaren negentig, vindt ook harttransplantatie bij pasgeborenen, overwegend met HLHS, een ruimere toepassing. Dit is onder meer het gevolg van een betere herkenning van risicofactoren; intensieve peri-operatieve behandeling van de patiënt (toediening van prostaglandine E1, soms in combinatie met plaatsing van een stent); en aangepaste immunosuppressie waarbij het gebruik van steroïden (prednison) sterk wordt beperkt (Add87, Heh91, Mit98, Raz96, Zic95). Tegenwoordig is de peri-operatieve sterfte bij de HLHS-groep in de zeer ervaren centra teruggebracht tot minder dan 15 procent. Hoewel de overleving van pasgeborenen in de eerste drie jaar na transplantatie nog iets achterblijft bij die in de groep oudere kinderen (62% versus 71%), is zij op langere termijn in beide groepen gelijk: 63% na 5 jaar, 54% na 10 jaar (Bou97, Hos98). In de nu volgende paragrafen worden deze ontwikkelingen nader toegelicht.

3.3 Indicaties voor harttransplantatie bij kinderen

De wereldwijde toepassing van harttransplantatie bij kinderen wordt sinds ruim tien jaar nauwkeurig bijgehouden door de International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT-Registry). Het rapport uit 1997 laat zien dat in 1996 circa 10 procent van alle thoracale transplantaties bij kinderen (0 tot 17 jaar) is verricht: te weten 335 harttransplantaties, 61 longtransplantaties en 23 hart-longtransplantaties (Bou97). Tussen 1982 en 1996 zijn in totaal 3446 harttransplantaties bij kinderen uitgevoerd, in circa 95 centra in de VS en Europa. De verdeling over de diverse indicaties (voor zover aan de ISHLT Registry opgegeven) en over drie leeftijdsgroepen is weergegeven in tabel 1.

Opvallend is dat circa eenderde van alle harttransplantaties bij kinderen is verricht in de leeftijdsgroep < 1 jaar. Ook is uit deze getallen goed te zien hoe bij toenemende leeftijd

Tabel 1 Harttransplantaties bij kinderen; 1982-1996. Percentages per indicatie en per leeftijdsgroep.
Bron: ISHLT Registry 1997 (Bou97).

type aandoening	<1 jaar N = 926	1 - 10 jaar N = 1063	11 - 17 jaar N = 1115
congenitale afwijking	75	40	24
cardiomyopathie	18	51	65
coronairziekte	1,5	2	2
klepgebrek	0,5	0,5	2
re-transplantatie	1,5	3,5	3
overige	3,5	3	4

het aandeel congenitale afwijkingen kleiner wordt en het aandeel cardiomyopathische afwijkingen stijgt.

Voor transplantatie komen in principe in aanmerking dié congenitale defecten, die chirurgisch niet corrigeerbaar zijn, alsmede cardiomyopathische afwijkingen die leiden tot terminaal hartfalen waartegen de conventionele therapieën (diuretica, positieve inotropie, ‘afterload-reductie’) niet baten. In de literatuur vindt men echter een breed spectrum van afwijkingen van het hart waarvoor in de afgelopen jaren een transplantatie werd verricht, waaronder:

- Congenitale hartafwijkingen
 - hypoplastisch linkerhart-syndroom (HLHS), met unilaterale of bilaterale TAPVC (*total anomalous pulmonary venous connection*)
 - HLHS-equivalenten (onder andere complexe *d*- en *l*-transpositie van de grote vaten, univentriculair hart met hypoplasie van de aorta)
 - enkelvoudige ventrikel met subaortale obstructie
 - ernstige symptomatische Morbus Ebstein
 - meervoudige klepdefecten (tricuspidalis- en mitralisklep)
 - pulmonalisklep-atresie met intact ventrikelseptum
 - compleet atrioventriculair septumdefect met hypoplastische linkerventrikel
 - complexe truncus arteriosus
 - interruptie van de aortaboog, met ernstige subaortale stenose
 - eerder uitgevoerde palliatieve of correctieve chirurgie, waarna alsnog een onvoldoende behandelbaar hartfalen optreedt (onder meer bij tetralogie van Fallot, gecorrigeerde transposities, gecombineerd met complexe of meervoudige ventrikelseptumdefecten).

Bij deze opsomming past wel de kanttekening dat een flink deel van de bovenstaande afwijkingen naar de huidige maatstaven eerder in aanmerking komt voor primaire reconstructieve chirurgie, en niet voor transplantatie (zie ook hoofdstuk 4).

- Cardiomyopathie
 - idiopathische cardiomyopathie
 - familiale cardiomyopathie
 - virale cardiomyopathie
 - ischaemische cardiomyopathie
- Congenitale endocardiale fibro-elastose (EFE).

Bij deze aandoeningen is, omdat chirurgische correctie niet mogelijk is, een transplantatie de enige effectieve behandeloptie (Oco94).

3.4 Overlevingskansen

De ISHLT Registry geeft een overzicht van de actuariële overleving van kinderen na een harttransplantatie in de jaren 1982-1996 (gegevens beschikbaar van 3104 transplantaties). Tabel 2 geeft de overlevingskansen per leeftijdsgroep weer. Bij deze cijfers moet men wel in het oog houden dat de overlevingsduur is vastgesteld vanaf de feitelijke transplantatie, niet vanaf het moment van acceptatie voor transplantatie of plaatsing op de wachtlijst.

Deze tabel laat zien dat de overleving in de jongste leeftijdsgroep gedurende de eerste jaren na transplantatie achterblijft bij die in de hogere leeftijdsgroepen; vanaf vijf jaar na de transplantatie is dit verschil echter niet meer significant. De halfwaarde-tijd (50 procent overleving van de gehele groep getransplanteerden) ligt voor alle leeftijdsgroepen op 11 jaar. Dat is gunstig in vergelijking tot harttransplantatie bij volwassenen (halfwaarde-tijd circa 9 jaar) (Bou97).

Voorts blijkt uit de Registry-gegevens dat de helft van alle sterfte na transplantatie plaats vindt in het eerste jaar, en vooral in de eerste drie maanden na de ingreep. Vanaf

Tabel 2 Actuariële overlevingskansen na harttransplantatie per leeftijdsgroep (in %); periode 1982-1996. Bron ISHLT Registry 1997 (Bou97).

leeftijdsgroep	jaren na transplantatie					N
	1	2	3	5	10	
<1 jaar	66	62	61	58	53	926
1 - 10 jaar	72	70	68	62	53	1063
11 - 17 jaar	81	76	70	65	53	1115

één jaar na transplantatie is de gemiddelde sterfte 2,5% per jaar, tot en met het elfde jaar. Tenslotte komt uit deze gegevens naar voren dat de overlevingskansen van patiënten die in de meest recente periode (1994-1996) een transplantatie ondergingen, in de eerste jaren na de ingreep iets beter zijn dan die van patiënten van vóór 1994; dit kleine voordeel verdwijnt echter na 36 maanden.

Over de feitelijke overleving van kinderen na transplantatie op de lange termijn is nog weinig met zekerheid bekend. Sigfusson presenteerde in 1994 de uitkomsten van een onderzoek naar langdurige overlevers van harttransplantatie in drie gerenommeerde Amerikaanse centra: Stanford, Pittsburgh en Columbia (Sig94). Hij volgde een groep van 68 kinderen met een overleving langer dan vijf jaar na transplantatie; de langste overlevingsduur in die groep was 17 jaar. Sigfusson becijferde de waarschijnlijkheid van een 10-jaarsoverleving in die groep (met reeds vijf jaar overleving) op 80 procent, en van een 15-jaarsoverleving op 67 procent. Met de mogelijkheid van late sterfte als gevolg van chronische afstoting (CAV) is in deze extrapolaties echter slechts ten dele rekening gehouden.

3.5 Resultaten van afzonderlijke centra

De bovenstaande gegevens uit de ISHLT-Registry geven de gemiddelde resultaten weer van harttransplantaties die in ruim 90 centra in de VS en Europa zijn verricht. Het is interessant deze gemiddelden te vergelijken met de overlevingscijfers, zoals die bekend zijn uit de kleine groep van centra met een langdurige en uitgebreide ervaring met harttransplantatie voor congenitale afwijkingen (zie tabel 3).

Uit deze gegevens komt naar voren dat de resultaten van harttransplantatie bij kinderen, vooral bij zeer jonge kinderen met complexe aangeboren afwijkingen als HLHS, aanzienlijk beter kunnen zijn in centra met een zeer ervaren team. Opvallend zijn in het bijzonder de goede resultaten die in Loma Linda (Bai93a, Bai93b) en Giessen (Bau98, Dap98, Heh91) zijn behaald in de groep pasgeborenen met HLHS. Overigens moeten, bij onderlinge vergelijking, deze getallen met voorzichtigheid worden gehanteerd omdat in sommige centra het aantal hoog-risico gevallen (CHD met voorafgaande palliatieve interventies of chirurgische correcties) belangrijk groter is dan in andere. Uit bovenstaande tabel komt tenslotte naar voren dat in de zeer ervaren centra (Loma Linda, Columbia) nauwelijks nog verschil bestaat tussen de overleving na transplantatie van patiënten met een aangeboren hartafwijking en patiënten met cardiomyopathie. Tot voor kort waren de uitkomsten van transplantatie bij cardiomyopathie-patiënten significant gunstiger (Hsu95).

Tabel 3 Actuariële overleving na harttransplantatie ingeselecteerde centra (in %). Bronnen: Bai93a, Dap98, Hsu95, Raz96, Vou93, Web94.

centrum	periode	overleving na transplantatie in jaren				
		1	3	5	7	N
Loma Linda (VS)	1985-96					
- CHD, uitsluitend HLHS		84		76	70	142
Pittsburgh (VS)	1988-93					
- cardiomyopathie		83	83			71
- CHD		71	71			
Giessen (Duitsland)	1988-97					
- CHD, met name HLHS		82	80			40
Laënnec, Parijs (Frankrijk)	1987-92					
- cardiomyopathie		71	67			55
- CHD (high-risk)		58	43			
Columbia, NY (VS)	1987-94					
- cardiomyopathie		77	65			110
- CHD		70	64			

3.6 Sterfte na harttransplantatie

Uit de gegevens van de ISHLT Registry, maar ook uit die van afzonderlijke centra, blijkt dat bij pasgeborenen met CHD de peri-operatieve sterfte bij harttransplantatie hoger is dan bij oudere kinderen en volwassenen. De grootste sterfte vindt plaats rond de transplantatie zelf en in de eerste 3 maanden erna. Het is zinvol onderscheid te maken tussen 'vroeg' en 'late' sterfte.

3.6.1 Vroege en late sterfte

Vóór 1988 bedroeg bij pasgeborenen die wegens een aangeboren afwijking een transplantatie ondergingen, de peri-operatieve sterfte 15 tot 25 procent. Deze aanzienlijke sterfte moet vooral op het conto van een, toen nog, inadequate chirurgische techniek worden geschreven (Cha90, Vou93). Er was nog weinig ervaring met de ingreep, er bestond geen standaardtechniek voor de uitgebreide reconstructies aan anatomische structuren en vaten, en veel van de patiënten hadden een instabiele conditie (beademd, met inotrope medicatie en soms mechanisch ondersteund). Uit de ervaringen van de afzonderlijke centra komt duidelijk naar voren dat deze peri-operatieve sterfte snel is verminderd naarmate de ervaring groeide. Kennelijk is de leercurve voor harttransplantatie bij pasgeborenen met CHD ook steiler dan voor transplantatie bij oudere kinderen en volwasse-

nen. In de meest ervaren centra blijft de operatie-gerelateerde sterfte tegenwoordig beneden 5 procent (Con91, Dap98, Ful95, Raz96, Vou93, Web94).

In de periode onmiddellijk volgend na de transplantatie (de eerste 30 dagen doorgebracht in het ziekenhuis) is primaire transplantatiedysfunctie de belangrijkste oorzaak van sterfte (45 procent), gevolgd door acute afstoting (15 procent) en infecties (10 procent). Het transplantaatfalen is dikwijls het gevolg van dysfunctie van de rechterkamer, meestal veroorzaakt door onvoldoende reconstructie van de vernauwde longvaten. Ook ontstaan problemen door het optreden van post-operatieve pulmonale hypertensie. Ten slotte kan transplantaatfalen samenhangen met een discrepantie tussen de afmeting van het donorhart en de lichaamsomvang van de ontvanger. Vooral een te klein donorhart leidt tot problemen (Dap98, Ful95, Pen91, Vou93, Web94).

In de eerste periode na ontslag uit het ziekenhuis (30 dagen tot een jaar) zijn acute afstoting en infecties de belangrijkste oorzaken van sterfte. Na het eerste jaar valt er een verschuiving in de doodsoorzaken waar te nemen: de primaire oorzaak van sterfte wordt dan versnelde coronairsclerose (*cardiac allograft vasculopathy* - CAV). Afstoting blijft eveneens een probleem, maar het infectiegevaar verdwijnt meer naar de achtergrond. Hieronder worden de oorzaken van late sterfte en morbiditeit nader toegelicht.

3.6.2 Pulmonale hypertensie en rechterkamerfalen na transplantatie

Pasgeborenen hebben de eerste weken na de geboorte een reactief longvaatbed, met de neiging tot vaatvernauwing, wat aanleiding geeft tot het toenemen van de longvaatweerstand. Deze verhoogde reactiviteit van de longvaten kan leiden tot pulmonale hypertensie na de transplantatie (Fuk94). Met vaatverwijdende middelen lukt het vaak de longvaatweerstand omlaag te brengen. In sommige centra past men daarom peri- en postoperatief een zorgvuldige profylaxe toe, die er op gericht is de kans op pulmonale hypertensieve crises na de transplantatie te voorkomen of te beperken, onder meer door prostaglandine-infusie, toediening van zuurstof of NO-inhalatie (Dap98, Ful95).

Een gunstige invloed op het voorkomen van complicaties bij pulmonale hypertensie heeft ook de selectie van het donorhart: de donor moet qua lichaamsgewicht en grootte niet te veel afwijken van de ontvanger (*size and body-weight matching*). Een te klein hart geeft vrijwel altijd problemen; een groter hart is acceptabel zolang het lichaamsgewicht van de donor niet meer dan vier keer dat van de ontvanger bedraagt (Raz96, Dap98).

Kinderen met een aangeboren hartafwijking kunnen een verhoogde pulmonale vaatweerstand ontwikkelen op basis van remodelering van het longvaatbed, als gevolg van verhoogde druk of verhoogde bloedstroom door het longvaatbed. Bij transplantatie kan dit tot acute problemen met de rechterkamer leiden. Dit is een intrinsiek en moeilijk be-

handelbaar probleem van het longvaatbed. Door vóór de ingreep de pulmonale vaatweerstand index (PVRI) te bepalen, kan men de kinderen met een verhoogd risico selecteren. Naarmate de PVRI toeneemt (tot meer dan 5 Wood-eenheden - WU), wordt de kans op rechterkamerfalen direct na de transplantatie groter (Add87). De laatste jaren berichten sommige ervaren centra over succesvolle transplantatie bij hoog-risico patiënten met een PVRI van 6 tot 9 WU, zonder verhoogde kans op sterfte maar wel met aanzienlijke rechterkamer-dysfunctie (Add96, Ban93). Zelfs bij patiënten met een PVRI >10 WU is men er in geslaagd, met behulp van maximale therapie met inotrope middelen en vaatverwijders, de pulmonale vaatweerstand zodanig te verlagen dat een transplantatie mogelijk werd (Add96, Web94). Vooralsnog staat een bovengrens voor de PVRI, waarbij transplantatie nog zinvol is, niet vast. Bij een onaanvaardbare verhoging van de PVRI komt de patiënt eventueel in aanmerking voor een hart-longtransplantatie. Ook is bij sommige van deze patiënten met succes een heterotopie harttransplantatie toegepast (bijplaatsen van een donorhart ter ondersteuning van het eigen hart) (Coc95).

3.6.3 *Acute afstoting*

Zoals bij alle orgaantransplantaties, is ook bij harttransplantatie op de kinderleeftijd acute afstoting een groot probleem. Afstoting is de oorzaak van ten minste 15 procent van alle sterfte in de peri-operatieve periode (Rot96). Bailey heeft gesuggereerd dat bij een pasgeborene (gedurende de eerste 30 levensdagen) de immuunrespons tegen een donororgaan zwakker zou zijn, zodat rejectie in die fase een beter te hanteren probleem is (Bai84). Dit zou dan een argument zijn ten gunste van transplantatie in de neonatale periode. Voor dit theoretische voordeel bestaat echter nog geen wetenschappelijke onderbouwing en er is in de praktijk niets van gebleken.

In de afgelopen decennia heeft vooral de ontwikkeling van effectievere immunosuppressieve medicatie een groot effect gehad op het beteugelen van afstoting; inmiddels hebben middelen als ciclosporine (Csa) en, recent, tacrolimus (FK506) en mycofenolaat mofetil (MMF) een brede toepassing gekregen. Andere nieuwe immunosuppressieve middelen, zoals rapamycine, zijn nog in een stadium van evaluatie. Na de toepassing van duotherapie in de jaren tachtig (Csa en prednison), is thans in vrijwel alle centra zogenoemde tripel-therapie gebruikelijk: een combinatie van Csa (of FK506), azathioprine en prednison (Swe95). Dit heeft geleid tot een significante verbetering van de overleving van patiënten (Arm91b, Arm93, Ass96). Sommige centra beginnen al vóór de transplantatie met een conditionering met Csa en azathioprine (Chi93b, Dap98).

Met de toepassing van bovengenoemde vormen van immunosuppressieve medicatie maakt thans nog maar de helft van de kinderen in de eerste maand na transplantatie een rejectie-episode door (Dap98). Voorheen kregen vrijwel alle patiënten te maken met ten minste één episode (Pen91).

Monitoring van afstotingsreacties in het getransplanteerde hart bij kinderen en zuigelingen is verre van eenvoudig. Gewoonlijk gebeurt het stellen van de diagnose, net als bij volwassenen, aan de hand van een uit het hart genomen (endo-myocardiaal) biopt (Bal95, Sig97, Web94, Zal94). Deze invasieve procedure houdt echter wel een zeker risico van complicaties in (er zijn zelfs enkele sterfgevallen door pulmonaire embolie bekend) en wordt nu door sommige vooraanstaande centra afgeraden als routine-diagnostiek (Bar93). Men vertrouwt dan voor routine-afstotingsbewaking op de klinische impressie van de patiënt, op het ECG en op de echo-cardiografische bevindingen (Bou90a, Bou93b, Bou94, Lok94). Uitsluitend bij verdenking op acute rejectie wordt dan nog een myocardiobiopt genomen (Dap98, San96, Tan93). Deze benadering vereist wel een grote ervaring met harttransplantatie-patiënten en follow-up per patiënt door telkens dezelfde arts. Als argument om af te zien van invasieve diagnostiek (biopten), voeren de centra aan dat de frequentie van ernstige, dodelijk verlopende rejecties steeds verder daalt (in ervaren centra nu <5 procent). Overigens zijn de afgelopen jaren ook veiliger methoden ontwikkeld voor het afnemen van een myocardiobiopt bij zuigelingen en kinderen (App91, Pen91b).

Bijzondere aandacht verdient het optreden van ritmestoornissen bij kinderen na harttransplantatie. Deze aritmieën kunnen een indicatie zijn voor het optreden van afstoting of coronairdegeneratie (CAV); indien zich een ritmestoornis voordoet, zal nader onderzoek verricht moeten worden om afstoting uit te sluiten (Par93, Shu98).

3.6.4 *Infecties*

Gemiddeld één op de drie CHD-patiënten krijgt na harttransplantatie te maken met ernstige infectie (Bra90, Hsu95). Het gaat vooral om virale (50%), bacteriële (28%) en schimmelinfecties (5%) (Vou93). Cytomegalovirus (CMV) is het meest risicovol. Door maken van een EBV-infectie (Epstein-Barr virus) hangt mogelijk samen met de ontwikkeling van lymfoproliferatieve ziekte. Vooral patiënten die voor de transplantatie al eerdere hartchirurgie hebben ondergaan, blijken meer gevoelig voor infecties. De oorzaak van deze predispositie is niet duidelijk (Hsu95). De meeste infecties kunnen thans medicamenteus effectief worden behandeld. Eén jaar na de transplantatie vormen infecties, in vergelijking tot andere complicaties, een relatief minder belangrijke oorzaak van morbiditeit (Bor93, Bou97).

3.6.5 *Cardiac allograft vasculopathy (chronische afstoting)*

Vijf jaar na harttransplantatie heeft ongeveer de helft van de volwassen patiënten last van chronische transplantaatdysfunctie, veroorzaakt door een proces van versnelde coronairdegeneratie (tegenwoordig *cardiac allograft vasculopathy* - CAV genoemd). De pa-

thogenese van deze aandoening is vooralsnog niet opgehelderd (Meh95, Ure87). Wél is bekend dat mannelijke ontvangers van een vrouwelijk donororgaan een verhoogde kans op CAV hebben (Meh95, Pah88). Sommigen veronderstellen dat uiteindelijk bij álle transplantaatontvangers — mits zij lang genoeg leven — CAV zal optreden (Hos92, Mil96). Deze aandoening wordt met recht de Achilleshiel van de harttransplantatie genoemd.

Aanvankelijk leek het er op dat CAV ook bij kinderen een belangrijke oorzaak van laat transplantaatfalen en sterfte was (Ber93a, Ber95, Pah90). De ISHLT-Registry laat zien dat bij de transplantaties die vóór 1993 zijn uitgevoerd, circa 1 jaar na transplantatie CAV de belangrijkste doodsoorzaak was (40% van alle late transplantaatfalen). Uit recente overzichten is gebleken dat de incidentie van CAV tussen verschillende centra nogal fors uiteenloopt: in meer ervaren centra is ze inmiddels gedaald tot beneden 15 procent (Add93, Ber95, Bra91, Pah94). Zo beschreef Bailey onlangs de resultaten van de transplantaties in Loma Linda (246 kinderen tussen 1985 - 1994) en constateerde dat bij 21 kinderen (8,5 procent) sprake was van histologisch bevestigde CAV (Bai95). Echter bij slechts 3,5 procent van deze patiënten was sprake van ernstige, symptomatische CAV. Dit percentage verschilde niet over de verschillende leeftijdsgroepen. Volgens Bailey zijn deze goede resultaten te danken aan een zeer zorgvuldige, op de individuele patiënt afgestemde immunoregulatie-strategie (Bai95). In veel kleinere centra is de incidentie van CAV echter nog steeds hoog en verantwoordelijk voor 20 tot 40 procent van de late sterfte (Bra91, Vou93).

Uit de ervaringen van vooral grote centra komt naar voren dat de frequentie van CAV mogelijk samenhangt met het veelvuldig optreden van rejectie-episodes, en langs die weg met de zwaarte van de gebruikte immunosuppressie, met name de langdurige toepassing van steroïden (prednison). Bij recente series harttransplantaties, waarbij ongeveer twee maanden na de ingreep de toediening van prednison werd verminderd of geheel gestopt, zijn ook na twee jaar géén tekenen van CAV gevonden (Dap98, Rad92, Raz96).

Indien bij kinderen na harttransplantatie ernstige CAV wordt geconstateerd, is de enige beschikbare strategie het uitvoeren van een re-transplantatie. Vooralsnog worden deze alleen in de meest ervaren centra (Loma Linda, Pittsburgh, Stanford) uitgevoerd, met circa 50 procent kans op succes (Ber95).

3.7 Overige complicaties na transplantatie

Kinderen krijgen, net als volwassenen, na harttransplantatie te maken met een reeks van mogelijke complicaties die morbiditeit kunnen veroorzaken. Het merendeel van die complicaties houdt verband met, of is zelfs het resultaat van de anti-afstotingstherapie (Add90, Har98a, Par98). De ontvanger van een harttransplantaat moet zich onderwer-

pen aan levenslange immunosuppressie om afstoting van het donorhart te voorkomen. Dit betekent een laveren tussen enerzijds een te zwakke immunosuppressie, waardoor acute en chronische afstoting een kans krijgen, en anderzijds te sterke immunosuppressie, waarbij infecties en lymfomen op de loer liggen. De optimale therapie moet proefondervindelijk worden vastgesteld. Behalve afstoting en infectie, doen zich bij transplantatontvangers vooral ook hypertensie en nierinsufficiëntie voor.

Hoewel de frequentie van hypertensie aanvankelijk vrij hoog was (40 procent van alle getransplanteerden had na één jaar verhoogde bloeddruk), is recent gebleken dat deze klacht reversibel is: bij vermindering of staken van het prednisongebruik daalt de bloeddruk significant. Ook vervanging van ciclosporine door tacrolimus heeft een gunstig effect (Add96, Che98).

Vrijwel alle afstotingsonderdrukkende middelen veroorzaken schade aan de nieren (nefrotoxiciteit). Van transplantatie bij volwassenen is bekend dat sommige patiënten op den duur dialyse behoeven en in een enkel geval zelfs een niertransplantatie moeten ondergaan (Vri92). Gebleken is echter dat de incidentie van nierinsufficiëntie bij kinderen lager is dan bij volwassenen: door gebruik te maken van nieuwe, minder nefrotoxische immunosuppressiva krijgt nu slechts twee procent van de kinderen in het eerste jaar na transplantatie last van nierinsufficiëntie, en dit aantal blijft op langere termijn stabiel (Dap98).

Eveneens samenhangend met het langdurig gebruik van immunosuppressiva zijn klachten van overbehairing en overgroei van het tandvlees (Har98a)

Andere complicaties na transplantatie zijn: matige tot ernstige bloedarmoede, hyperkaliëmie, allergie, chronische maagdarmlklachten en neurologische problemen (Lyn94). Een andere complicatie, van voorbijgaande aard, is het optreden van convulsies die waarschijnlijk worden veroorzaakt door het toxische immunosuppressivum ciclosporine (Bou97, Pen91).

De incidentie van maligniteiten (vooral lymfomen) na hartransplantatie lijkt bij kinderen (in vergelijking tot volwassenen) tot nu toe laag te zijn: circa 1,5 tot 3 procent van de patiëntjes krijgt hier in de eerste drie jaar mee te maken (Arm91a, Ber93b, Ber95, Bou97, Raz96). Men moet echter wel bedenken dat deze kinderen zeer langdurig gebruik zullen maken van immunosuppressiva; daardoor loopt een groot deel van hen de kans ooit een post-transplantatie lymfoom (*post transplant lymphoproliferative disease - PTLD*) te krijgen.

Een belangrijke complicatie na harttransplantatie, waarmee vooral bij pasgeborenen te maken krijgen, is groeivertraging als gevolg van de chronische immunosuppressieve therapie (Add89b, Bau93, Cod94, Har98a, So87, Uza88). Gebleken is dat bij de meeste kinderen wel het lichaamsgewicht toeneemt, maar dat de lengtegroei sterk achterblijft (Pen91). Bernstein vond in een onderzoek onder 32 centra in de VS en Europa, dat bij 24 procent van de getransplanteerden het lichaamsgewicht beneden het 5e percentiel van de

normale groeicurve bleef (Ber95). Recente gegevens uit grote centra als Loma Linda en Giessen laten echter zien dat er bij kinderen die een immunosuppressieve onderhoudstherapie zónder steroïden krijgen, na twee jaar nog geen vertraging van de lengtegroei is (Bau96, Can94, Dap98, Hud96, Liv98, Raz96). Ook van levertransplantaties is bekend dat het staken van de toediening van steroïden een gunstig effect heeft op de groei en niet gepaard gaat met een hogere afstotingsfrequentie (Sup93). Het lijkt er dus op dat dit belangrijke probleem, dat tot nu toe bij een deel van de kinderen ook psychische stoornissen (negatief zelfbeeld) veroorzaakte, overkomelijk is.

3.8 Kwaliteit van leven voor en na transplantatie

Het staat buiten kijf dat de algehele conditie en kwaliteit van leven van patiënten die wachten op een harttransplantatie, buitengewoon beperkt is. Zij zijn chronisch ziek en velen brengen langdurige periodes in het ziekenhuis door en ondergaan talrijke medische en chirurgische ingrepen (Wra94). Door de transplantatie vindt dikwijls een dramatische verbetering plaats van de lichamelijke conditie van de meeste patiënten. De fysieke en functionele status van pasgeborenen en kinderen na harttransplantatie wordt door vele onderzoekers beschreven als goed tot zeer goed (Sig94, Wra92). Dit blijkt onder meer uit onderzoek naar de fysieke belastbaarheid van patiënten met een transplantaat (Nix95). Uit de ISHLT Registry gegevens komt naar voren dat één jaar na hun geslaagde transplantatie 90 procent van de patiëntjes geen enkele beperking van de activiteiten in het dagelijks leven ondervindt; 8 procent heeft enige hulp nodig en 2 procent is geheel van hulp afhankelijk (Bou97, Hsu93, Raz96). In het tweede jaar na de ingreep neemt het percentage kinderen dat volledig rehabiliteert verder toe tot 95. Vóór de transplantatie waren al deze kinderen gediagnostiseerd als NYHA klasse III en IV (functie-classificatie volgens de New York Heart Association), dat wil zeggen ernstig tot volledig invalide. Na de geslaagde transplantatie hebben zij vrijwel allen een normale arteriële druk en een normale linkerventrikelfunctie en zijn te beschouwen als NYHA klasse I (Vou93). Zij hebben ook geen speciaal dieet nodig.

In sociaal opzicht kunnen vrijwel alle kinderen deelnemen aan activiteiten als schoolbezoek en sportbeoefening (Cho94). Toch moet wel degelijk gewaakt worden voor problemen bij de fysieke en sociale rehabilitatie van pasgeborenen en kinderen na een harttransplantatie. In het eerste jaar zal ongeveer de helft van hen nogmaals worden opgenomen in het ziekenhuis wegens rejectie- en infectieproblemen. Daarna zullen zij dikwijls poliklinische controlebezoeken moeten afleggen, hetgeen hun normale schoolgang kan belemmeren.

Van groot belang is het onderzoek naar de ontwikkeling van cognitieve vaardigheden en het gedrag van kinderen na harttransplantatie. Wray en medewerkers (uit het transplantatiecentrum Harefield Hospital, VK) onderzochten de cognitieve status van 65 kin-

deren na transplantatie en vergeleken die (retrospectief) met twee referentiegroepen, te weten 52 kinderen die open-hartchirurgie hadden ondergaan, alsmede 45 gezonde leeftijdgenoten (Wra94). Het onderzoek omvatte een algemene IQ-test, alsmede specifieke cognitieve vaardigheidstests (kortgeheugen, kennisopname, verbaal en schriftelijk formuleren en redeneren, snelheid van informatieverwerking). Ook werden de schoolprestaties van de wat oudere kinderen in het onderzoek betrokken (rekenen, lezen en spellen). Het bleek dat de transplantatiegroep gemiddeld lager scoorde dan de beide referentiegroepen, hoewel deze resultaten nog wel binnen de bandbreedte van de categorie 'normaal' vielen. Op enkele gebieden (kortgeheugen, snelheid van informatieverwerking) scoorde de transplantatiegroep significant slechter dan de 'gezonde' groep. In de schoolprestaties waren er geen opvallende verschillen. Onderzoek naar het gedrag in de verschillende leeftijdsgroepen bracht aan het licht dat kinderen in de jongste, niet-schoolgaande leeftijdsgroep, zowel in de transplantatiegroep als in de hartchirurgie-groep relatief meer probleemgedrag vertoonden (zoals humeurigheid, eetstoornissen, angst en slaapproblemen). Van de oudere kinderen (5 tot 17 jaar) met een harttransplantaat, bleek ongeveer een kwart thuis gedragsproblemen te vertonen (variërend van eet- en slaapproblemen, angst, neerslachtigheid tot neurotisch gedrag). Deze prevalentie was belangrijk hoger dan in de groep 'gezonde' kinderen (10 procent). Wel verminderden de problemen in de transplantatiegroep gaandeweg naarmate de kinderen zich leerden aanpassen aan hun nieuwe situatie (*coping*). Ook andere onderzoekers hebben dit type cognitieve en gedragsproblemen gesignaleerd (Ber77, Dem95, Ste94, Uza89, Uza92).

Een probleem dat steeds op de loer ligt is *non-compliance*: het zich niet houden aan de medicatievoorschriften (Dou93). Een kind moet na transplantatie een groot aantal medicijnen slikken (immunosuppressiva, antistolling, anti-hypertensiva, diuretica, anti-arritmica etc.); soms gaat het om wel 30 doses per dag. De strakke medicatieschema's kunnen in het normale gezinsleven aanleiding geven tot stress. Ook bestaat het gevaar dat bij voorspoedig herstel het kind en de ouders menen dat het medicijngebruik kan worden verminderd (*denial*). Bovendien slaan kinderen soms medicijnen over omdat zij problemen hebben met de gevolgen van sommige medicamenten, zoals overbehairing en een opgezwollen gezicht (*negative body image*). Vooral van adolescenten is bekend dat zij soms rebelleren tegen het strakke immunosuppressieve regiem; het staken van deze medicatie kan zelfs het overlijden tot gevolg hebben (Hsu95). Op dit soort problemen zullen harttransplantatie-kandidaten én hun familieleden ook in psychologisch opzicht voorbereid moeten worden (Uza89). Immers men moet niet onderschatten welke invloed de aanwezigheid van een kind dat een transplantatie heeft ondergaan, op het gezinsleven heeft. Van de pedagogische, affectieve en sociale vaardigheden van de ouders (en van eventuele andere kinderen) wordt veel gevergd. En ook hún kwaliteit van leven wordt door de transplantatie beïnvloed (toezicht houden op medisch regiem van het kind, beperkingen in vrije tijd en bij vakantie, etc.). Uit de praktijk rond levertransplantatie bij kinderen is

overigens gebleken dat, met zorgvuldige begeleiding, de meeste van deze patiënten en hun gezinsleden een normale psychologische aanpassing bereiken (Sto97).

Choy en medewerkers pleiten ervoor de huisarts een belangrijke rol te geven in het bewaken van de rehabilitatie van het kind dat een harttransplantatie heeft ondergaan. Hij kan eerstelijns rejectie- en infectiecontrole verrichten, de bloeddruk en de groei bewaken en de ouders via informatie geruststellen, vooral als de ouders de neiging hebben té beschermend jegens het kind te zijn (Bau91b, Cho94, Law87, Sta89).

3.9 Behandelopties bij HLHS

Kinderen met het hypoplastisch linkerhart-syndroom (HLHS) vormen 3 tot 4 procent van alle patiëntjes met aangeboren hartafwijkingen. Deze diagnose wordt meestal snel na de geboorte gesteld (en dikwijls zelfs al tijdens de zwangerschap). Bij pasgeborenen lijdend aan HLHS zijn gewoonlijk de linkerkamer, de mitralisklep en de grote lichaamslagader sterk onderontwikkeld (Nic95, Oke97). Er is dus alleen een functionerende rechterkamer, die de bloedsomloop voor zowel de longen als de rest van het lichaam voor zijn rekening moet nemen. Dit is direct na de geboorte wel mogelijk omdat de ductus arteriosus (verbinding tussen de lichaam- en de longslagader) en het foramen ovale (opening tussen de boezems) nog open zijn. Wanneer de ductus zich in de eerste 24 uur na de geboorte gaat sluiten, krijgt het lichaam onvoldoende bloed en raakt het kind in een algehele malaise. Zonder behandeling zal de baby spoedig overlijden. De eerste behandeling met prostaglandines is er daarom op gericht de ductus arteriosus weer open te krijgen, zodat de baby kan herstellen van de ziekteverschijnselen. Vervolgens is aan de orde welke behandelstrategie de artsen en de ouders zullen kiezen.

Bij dit type univentriculair defect (alleen de rechterkamer is functioneel) is conventionele chirurgische correctie niet uitvoerbaar. In de jaren zestig en zeventig zijn wel pogingen tot palliatieve interventie ondernomen, maar vrijwel altijd met een teleurstellend resultaat. Mede om die reden werden en worden in veel ziekenhuizen deze kinderen niet verwezen naar een hartchirurg, maar krijgen zij uitsluitend terminale zorg en ondersteuning. Sinds het begin van de jaren tachtig zijn echter twee nieuwe behandelopties voor HLHS ontwikkeld: de Norwood-operatie en de harttransplantatie (Coh97). De beschikbaarheid van deze opties maakt het nu niet meer vanzelfsprekend dat primair gekozen wordt voor een abtinerend beleid (of zoals onlangs een editorial in de *British Medical Journal* stelde: “Terminal care in HLHS is not the only option”) (Oke97). Het is echter wel zo dat ongeveer de helft van de patiëntjes met HLHS niet in aanmerking komt voor enige ingreep, vanwege hersenbeschadiging, syndromale afwijkingen en bijkomende hartafwijkingen.

3.9.1 De Norwood-operatie

Deze operatie — genoemd naar haar pionier — omvat de chirurgische reconstructie van het hart in meerdere fasen. De ingreep is voor het eerst verricht in 1983 en heeft sindsdien enkele wijzigingen ondergaan (Bur85, Nor81, Nor83, Nor92). Tegenwoordig omvat de operatie een chirurgische reconstructie in drie geplande fasen, die uiteindelijk tot doel heeft de volledige scheiding van de systemische en pulmonaire circulatie te bewerkstelligen (Fon90). De operaties worden uitgevoerd met behulp van een hart-longmachine waarbij de patiënt sterk wordt afgekoeld (hypothermie).

- Fase I (Norwood-operatie). Het doel is ervoor te zorgen dat de lichaamslagader groot genoeg is om de bloedsomloop te verzorgen (constructie van een neo-aorta). Voorts worden de takken van de longslagader door middel van een Blalock-Taussig shunt van bloed voorzien; ten slotte vindt een atriale septectomie plaats om de opening tussen de boezems voldoende doorlaatbaar te houden. Deze ingreep dient kort na de geboorte te worden verricht.
- Fase II (hemi-Fontan- of Glenn-procedure). Via een partiële cavopulmonale connectie (PCPC) wordt bereikt dat het zuurstofarme bloed uit hoofd en armen passief, dus zonder een pompende hartkamer, door de longen stroomt. De meeste kinderen ondergaan deze operatie op een leeftijd van zeven maanden.
- Fase III (Fontan-procedure). Aanleg van een tunnel in de boezem vanaf de onderste holle ader en verbinding met de longslagader. Zuurstofarm bloed wordt nu rechtstreeks naar de longslagader geleid, zonder door het hart te worden voortgepompt. Deze ingreep vindt plaats gemiddeld 12 maanden na fase II.

Aanvankelijk waren de resultaten van deze ingrepen niet erg bemoedigend: een hoge peri-operatieve sterfte na de 1e fase operatie (gemiddeld 40 procent) en een beperkte levensverlenging (tot 50 procent 1-jaarsoverleving) (Nor92, Ian94, For95, For97). In de afgelopen jaren zijn deze resultaten belangrijk verbeterd: in ervaren centra is de operatieve sterfte tijdens de 1e fase gedaald tot 15-20 procent. Die tijdens de 2e fase bedraagt 3-8 procent en tijdens de 3e fase 5-12 procent. Bij kinderen die voor de operatie in een goede conditie verkeren, is de sterfte tijdens de 1e fase zelfs minder dan 10 procent. De overleving is eveneens toegenomen; in ervaren centra is de 2-jaarsoverleving circa 74 procent, en de 5-jaarsoverleving 60 - 65 procent (Ian94, Bey98).

Een probleem bij de beoordeling van deze resultaten was tot voor kort dat relatief weinig patiënten alle drie stadia van de ingreep hadden doorlopen, en dat er dus nauwelijks realistische gegevens beschikbaar waren over de lange-termijn overleving na een volledige Norwood-procedure (Dri92). De laatste jaren komen deze gegevens echter wel beschikbaar. Zo berichtte O'Kelly (Michigan, VS) over een groep van 127 pasgeborenen

die in dat centrum een volledige Norwood-operatie hebben ondergaan: de 5-jaarsoverleving voor deze groep is 70 procent en de oudste overlevers zijn nu tussen 12 en 15 jaar oud (Oke97). De meesten van deze kinderen hebben een normale schoolcarrière en een normaal activiteitenpatroon. Beymann (Bad Oeynhausen, Duitsland) beschreef een groep van 57 kinderen die tussen 1990 en 1998 in dat centrum wegens HLHS een Norwood-operatie hebben ondergaan (gemiddeld 11 dagen na de geboorte). De operatieve sterfte bij de 1e fase bedroeg 18 procent. Van de overlevers hebben 25 inmiddels de 2e fase ondergaan en 15 van hen ook de 3e fase. In totaal heeft 26 procent van de oorspronkelijke groep dus inmiddels de volledige palliatie ondergaan. De langste follow-up duur is zeven jaar. Deze kinderen verkeren allen in goede conditie en leven vrijwel zonder beperkingen. Bijna alle kinderen maken een normale (maar enigszins vertraagde) groei door; één kind vertoont tekenen van neurologische schade. Beymann concludeert dat de Norwood-operatie nu een realistische behandeloptie voor pasgeborenen met HLHS is en uitzicht biedt op een langdurige overleving met goede kwaliteit (Bey98). Andere centra vermelden vergelijkbare resultaten (Ban96, Bog98, Bul95, Ker97). Uit deze en andere verslagen wordt tevens duidelijk dat deze strategie vooral succesvol is in handen van een zeer ervaren chirurg met ondersteunend team. Vooral de operatieve sterfte bij de 1e fase operatie blijft aanzienlijk (14 -18 procent). In veel van de kleinere en minder ervaren centra bedraagt deze peri-operatieve sterfte meer dan 30 procent.

Zoals uit bovenstaande gegevens blijkt, functioneren veel kinderen na de derde operatie redelijk tot goed. Ze zijn gewoonlijk in staat tot normale dagelijkse activiteiten (behalve inspannende sportbeoefening). Toch gaat op den duur de hartfunctie wel achteruit en ontstaan er klachten met het inspanningsvermogen. Een probleem is dat sommige kinderen na de 1e fase niet in aanmerking komen voor de volgende operaties, meestal in verband met een te hoge pulmonale vaatweerstand. Deze kinderen hebben een slechte prognose, maar overlijden niet direct.

Soms is het resultaat van de 1e fase Norwood-operatie na enkele maanden onbevredigend. Dan kan alsnog een harttransplantatie worden verricht (Bey98). Een andere ontwikkeling is dat de 1e fase-operatie soms wordt uitgevoerd bij snel verslechterende patiënten die op de wachtlijst staan voor een transplantatie. De Norwood-ingreep beperkt dan wel de sterfte op de wachtlijst, maar de uitkomsten van deze operaties zijn, indien ze langer dan een maand na de geboorte worden uitgevoerd, vaak ongunstig vanwege de slechte hemodynamische toestand waarin deze kinderen voor de operatie verkeerden. Deze strategie moet gezien worden als een vrucht van korte-termijn denken, en is af te raden aangezien veel van deze kinderen de twee zware volgende reconstructieve fasen in de Norwood-procedure niet kunnen doorstaan.

3.9.2 *Harttransplantatie*

De eerste geslaagde transplantaties bij pasgeborenen met HLHS werden in 1985 - 1986 uitgevoerd door Bailey in Loma Linda (VS). De donorharten waren bij deze drie patiëntjes afkomstig van anencefale pasgeborenen. In zijn follow-up rapport schetste Bailey het relatief ongecompliceerde herstel en de verdere groei van deze kinderen (Bai86). Deze resultaten staken toentertijd erg gunstig af tegen de uitkomst van Norwood-operaties, waarbij de helft van de kinderen tijdens de eerste fase overleed en er twijfels waren over de uitkomst op langere termijn. Buiten de VS heeft vooral de Engelse cardiochirurg Yacoub een leidende rol gespeeld in de verdere ontwikkeling van neonatale harttransplantatie.

In de afgelopen decennia heeft de pediatrie harttransplantatie zich gestaag verder ontwikkeld (o.a. chirurgische techniek, immunosuppressie en myocarpreservatie) en zijn de resultaten sterk verbeterd. Thans wordt 10 procent van alle harttransplantaties bij kinderen uitgevoerd, en één op de drie transplantaties bij kinderen betreft een kind jonger dan één jaar. HLHS is de belangrijkste indicatie bij pasgeborenen (60 procent van alle transplantaties < 6 maanden). Aanvankelijk bleven de resultaten in de neonatale leeftijdsgroep wat achter bij de overlevingscijfers van oudere kinderen; echter op dit moment zijn de verschillen in 1-jaarsoverleving klein en op 5 jaar vrijwel verdwenen. De ISHLT Registry geeft een gemiddelde 1-jaarsoverleving voor HLHS-patiënten na transplantatie van 66 procent, en een 5-jaarsoverleving van 58 procent. Individuele centra met ruime ervaring bereiken nog aanzienlijk betere resultaten.

De bovenstaande ontwikkelingen en resultaten hebben diverse onderzoekers aanleiding gegeven om harttransplantatie bij pasgeborenen met HLHS nu te beschouwen als een effectieve en geaccepteerde ingreep (Add96, AHTAC96).

3.9.3 *Keuzebepaling*

Waar een decennium geleden ouders en artsen bij de geboorte van een kind met HLHS gewoonlijk geen andere keus hadden dan abstineren en het bieden van terminale zorg, zijn voor deze groep patiëntjes thans twee — op het oog gelijkwaardige — behandelopties beschikbaar. Zowel transplantatie als de Norwood-operatie kennen een 1-jaarsoverleving van circa 70 procent en een 5-jaarsoverleving van bijna 60 procent. Beide ingrepen bieden (op de middellange termijn) uitzicht op een (relatief) goed functioneel herstel en de mogelijkheid voor het kind om te participeren in — voor zijn leeftijdsgroep gebruikelijke — sociale en fysieke activiteiten. In dit licht valt een abstinierend en afwachtend beleid moeilijker dan voorheen te rechtvaardigen, al kunnen er zeker omstan-

digheden zijn die tot zo'n besluit aanleiding kunnen geven (Oke97). (Zie ook hoofdstuk 7).

Op welke gronden kan nu bij HLHS, indien men een operatie overweegt, een keuze gemaakt worden tussen transplantatie en de Norwood-strategie? Er zijn centra die een sterke voorkeur uitspreken voor transplantatie, omdat deze ingreep uiteindelijk — in functioneel opzicht — superieur is aan de Norwood-operatie (citaat Amerikaanse chirurg Mavroudis: “In the end two ventricles are better than one”). (Mav88). Verontrustend is dat uit onderzoek naar voren lijkt te komen dat de neurologische ontwikkeling van kinderen na een Norwood-operatie slechter is dan na transplantatie (Rog95). In dit onderzoek zijn bij zeven kinderen uit een groep van 11 die een volledige Norwood-procedure hadden ondergaan, sporen van mentale retardatie gevonden. Andere publicaties over recent onderzoek weerspreken dit echter (Bey98, Bov97).

Een belangrijke factor in de te maken afweging is de sterfte. Hoewel de uitkomsten van deze beide opties vergelijkbaar zijn in termen van overleving, verandert het beeld indien men de totale sterftekans (zowel vóór, tijdens, als na de ingreep) in ogenschouw neemt. Bij de Norwood-procedure heeft men te maken met peri-operatieve sterfte en belangrijke morbiditeit bij elk van de drie afzonderlijke operaties. Om een realistisch beeld te krijgen van de transplantatie dient men bij de peri-operatieve sterfte echter ook de sterfte op de wachtlijst op te tellen: deze bedraagt thans 25 procent of meer. Bij de huidige schaarste aan geschikte donoren voor pasgeborenen met HLHS, moet men tot de conclusie komen dat de keuze voor de Norwood-strategie meestal een betere kans op overleving (*overall survival rate*) biedt dan transplantatie. Het is daarom begrijpelijk dat veel centra bij HLHS noodgedwongen de voorkeur geven aan de Norwood-procedure boven transplantatie, zelfs wanneer een harttransplantatie uitzicht zou geven op een betere kwaliteit van leven en geringere morbiditeit.

Indicatiestelling en behoefteeraming

Eerder in dit advies (zie hoofdstuk 3, paragraaf 3.3) is beschreven hoe in de afgelopen decennia bij patiëntjes met zeer uiteenlopende hartafwijkingen een transplantatie is uitgevoerd. Het ging daarbij om een bont palet van aangeboren en verworven aandoeningen, en vaak om combinaties van ernstige anomalieën. Echter dankzij de verdere ontwikkeling van de ‘conventionele’ chirurgie, worden veel van de eerder genoemde hartafwijkingen nu niet meer als een indicatie voor harttransplantatie beschouwd. In dit hoofdstuk wordt aangegeven welke groepen patiënten naar de huidige inzichten in principe kandidaat zijn voor een transplantatie. Behalve het type hartafwijking, is voor de beslissing om te transplanteren mede van belang het stadium van de aandoening, de mogelijk aanwezige contra-indicaties en de risicofactoren die de kans op mislukken van de ingreep kunnen beïnvloeden.

4.1 Welke patiënten?

Op grond van de thans bekende gegevens inzake hun ziektebeloop, de slaagkansen en risicofactoren, zijn de volgende groepen kinderen in principe kandidaat voor een harttransplantatie direct na de geboorte of gedurende de eerste levensjaren (Bou93a, Chi92, Chi93a, Won95).

- a Pasgeborenen en zuigelingen met aangeboren hartafwijkingen die onverenigbaar zijn met het leven, naar de huidige maatstaven inoperabel zijn of met behulp van conventionele therapie niet afdoende behandeld kunnen worden. Het betreft een breed scala
-

- van afwijkingen en combinaties daarvan. Bij pasgeborenen betreft het vooral het hypoplastisch linkerhart-syndroom (HLHS) en varianten daarvan.
- b Kinderen met complexe aangeboren hartafwijkingen bij wie met conventionele chirurgische palliatie of correctie geen afdoende resultaat werd bereikt en die een slechte kwaliteit van leven hebben.
 - c Kinderen met een eindstadium hartfalen als gevolg van een cardiomyopathie (gewoonlijk idiopathisch), zonder verdere medicamenteuze behandelingsmogelijkheden. Deze kinderen hebben een irreversibele myocard-dysfunctie en een grote kans op levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen.

4.2 Inclusiecriteria

Om daadwerkelijk te worden geselecteerd voor harttransplantatie moeten kinderen met de bovenbeschreven indicaties voldoen aan de volgende algemene inclusiecriteria (Bau91a, Lom97).

- Er bestaat een toestand van terminaal hartfalen, met een zeer beperkte levensverwachting. Deze situatie wordt gekenmerkt door:
 - progressieve verslechtering van de LVEF (linkerventrikel-ejectiefractie) en de functionele status, ondanks optimale therapie
 - permanente inotrope of mechanische ondersteuning is noodzakelijk
 - ernstige of levensbedreigende ventriculaire hartritmestoornissen
 - geremde groei of gewichtsverlies
- een normale nier- en leverfunctie, dan wel een reversibele dysfunctie
- een redelijk stabiele metabole en hemodynamische status
- een aanvaardbare neurologische status.

Naast bovengenoemde criteria, moet ook gekeken worden naar de persoonlijkheidskenmerken van zowel de patiënt (indien het een wat ouder kind betreft) als de ouders: is er sprake van een stabiele persoonlijkheid, voldoende motivatie, kan men omgaan met stress en emoties. De patiënt ten slotte moet kunnen rekenen op voldoende psychosociale ondersteuning en een stabiele sociale omgeving (geen extreme relatieproblemen in het gezin, geen verslavingsproblematiek, een vast woonadres).

4.3 Contra-indicaties

Bij kinderen die in principe kandidaat zijn voor een transplantatie, kunnen omstandigheden aanwezig zijn die de slaagkans aanmerkelijk verkleinen of het vooruitzicht op lange termijn ongunstig beïnvloeden. Dit is het geval met kinderen die een te hoge longvaatweerstand hebben, die niet toegankelijk is voor chirurgische of medicamenteuze behande-

ling. Indien bij evaluatie de PVRI meer dan 8 Wood-eenheden bedraagt, kan in de regel beter worden afgezien van transplantatie (Raz95). Wél komen deze kinderen mogelijk nog in aanmerking voor een gecombineerde hart-longtransplantatie.

Andere, thans internationaal gehanteerde exclusiecriteria zijn (Lom97, Raz95):

- aanwezigheid van een systemische infectie
- actieve maligniteit (of minder dan een jaar in complete remissie)
- systemische ziekte die het herstel of de overlevingskans beperkt (onder meer diabetes mellitus, degeneratieve neuromusculaire ziekte)
- extra-cardiale congenitale afwijkingen of metabole ziekte die de prognose nadelig beïnvloeden
- chromosomale en syndromale afwijkingen die gepaard gaan met ernstige comorbiditeit, een beperkte levensverwachting of ernstige psychomotore retardatie.

Het is te verwachten dat, met toenemende ervaring en inzicht, de beroepsgroep de te hanteren contra-indicaties steeds scherper zal formuleren.

4.4 Risicofactoren

Bij kinderen die, volgens bovenstaand schema van in- en exclusiecriteria, in aanmerking komen voor harttransplantatie, kan sprake zijn van een verhoogde kans op complicaties tijdens en na de transplantatie (Add95, Chi95, Mor97, Kic93, Kaw93a). Uit onderzoek is gebleken dat bij een harttransplantatie tijdens de eerste levensjaren de volgende risicofactoren medebepalend zijn voor de uitkomst van de ingreep:

- voorafgaande palliatieve of correctieve interventies met onvoldoende opheffing van perifere pulmonale vernauwingen in het longvaatbed
- matig verhoogde longvaatweerstand (PVR)
- langdurige beademing, inotrope medicatie of mechanische ondersteuning vóór de transplantatie
- grote discrepantie tussen lichaamsgewicht en afmeting van het hart bij donor en ontvanger
- lange koude-ischemietijd van het donorhart
- de noodzaak van acute re-transplantatie.

Deze risicofactoren zijn alle relatief, in die zin dat de te verwachten problemen meestal hanteerbaar zijn of reversibel door het nemen van voorzorgen. Ook in chirurgisch-technisch opzicht bestaan er nauwelijks nog problemen die niet corrigeerbaar zijn, bijvoorbeeld met behulp van weefsel van de patiënt zelf of van de donor. Cruciaal is dat een adequate reconstructie van de pulmonale arteriën plaatsvindt. Onder die voorwaarde is

geen enkele aangeboren hartafwijking op zich een contra-indicatie of risicofactor voor harttransplantatie (Web94).

4.5 Juiste tijdstip voor transplantatie

Men moet er steeds naar streven de transplantatie te verrichten tijdens de zogenoemde *transplant window*, dat is de fase waarin het kind zo ernstig ziek is dat een transplantatie gerechtvaardigd is, maar anderzijds nog in een zodanige conditie verkeert dat de transplantatie tot een goed eind gebracht kan worden (Add97). Bij de groep patiënten met een aangeboren afwijking (en daardoor vaak een abnormale circulatie) betekent dit gewoonlijk dat het kind vrijwel direct na de geboorte op de transplantatie-wachlijst geplaatst moet worden, opdat er voldoende tijd blijft om een geschikte donor te vinden (Add89a, Bau91a). In sommige centra begint het zoeken naar een geschikte donor al tijdens de zwangerschap, nadat de hartafwijking intra-uterien met een echo is vastgesteld.

Bij kinderen met een myocardiale aandoening breekt het moment van transplantatie pas aan wanneer het eindstadium van hartfalen is bereikt; het voorspellen van dit moment is tamelijk lastig. Men neemt in de regel aan dat de transplantatie moet geschieden zodra maximale medicamenteuze en mechanische (defibrillator) ondersteuning geen baat meer geeft.

4.6 Behoeft in Nederland

Uit onderzoek van de Hartstichting blijkt dat jaarlijks in ons land 1400 tot 1500 kinderen met een congenitale of verworven hartafwijking levend ter wereld komen (7 à 8 promille op 200 000 geboorten) (Har98b, GR93). Wil men nu uit dit totaalcijfer de behoefte aan harttransplantatie bij kinderen voor Nederland afleiden, dan stuit men onvermijdelijk op talrijke problemen. Er bestaat geen volledig inzicht in de incidenties van voor transplantatie relevante hartafwijkingen: het betreft een zeer divers scala van enkele tientallen hartafwijkingen die in aard, ernst en frequentie sterk uiteenlopen. Daar komt bij dat voor een groot deel van deze afwijkingen een conventionele chirurgische strategie thans in de meeste centra de voorkeur geniet. Slechts voor een klein aantal indicaties is transplantatie de enig mogelijke therapie of beschouwt men deze als de meest wenselijke behandelstrategie. Op basis van ervaringscijfers uit de kindercardiologische centra in ons land, alsmede ervaringen van buitenlandse transplantatiecentra, kan men wel tot een benadering komen van de aantallen patiënten met afwijkingen die mogelijk in aanmerking komen voor een harttransplantatie. Daarbij is het zinvol uit te gaan van vier groepen hartafwijkingen of-aandoeningen:

- Aandoeningen op basis van hartspierfalen, zonder verdere medicamenteuze behandelingsmogelijkheden. Met name congestieve cardiomyopathie, endocardiale fibro-elastische

tose en status na myocarditis. In totaal gaat het om circa 1,5 procent van alle hartafwijkingen bij jonge kinderen, ofwel 22 patiënten per jaar. Daarbij moet echter worden aangetekend dat in een aantal gevallen herstel of een stationaire toestand intreedt, waardoor deze kinderen niet voor transplantatie in aanmerking komen. Enig houvast heeft men aan recente ervaringscijfers uit Finland, waarbij gekeken is naar ziektebeloop en prognose van kinderen (0 tot 19 jaar) met cardiomyopathie (Aro98). Toegepast op de Nederlandse situatie resulteert dit in hooguit 7 tot 11 patiënten per jaar die kandidaat zijn voor transplantatie.

- Complexe afwijkingen die niet toegankelijk zijn voor primaire conventionele chirurgie, of waarbij met conventionele chirurgie onvoldoende resultaat werd bereikt ('uitgeopereerd'). Dit aantal is bij de huidige chirurgische mogelijkheden moeilijk te bepalen; wel is uit internationale gegevens bekend dat circa 30 procent van de harttransplantaties bij kinderen onder een jaar, plaats heeft bij al eerder geopereerde patiënten. Voor Nederland betekent dit hooguit 2 tot 3 kinderen.
- Ernstige aangeboren afwijkingen die in principe zowel voor conventionele chirurgie als transplantatie in aanmerking komen, en waarbij transplantatie als primaire behandelstrategie wordt gekozen. Men zou kunnen denken aan univentriculaire aandoeningen en varianten daarvan, die in sommige buitenlandse centra wel als kandidaat voor transplantatie worden overwogen (in Nederland circa 1,9 procent van de aangeboren afwijkingen: 25 patiënten per jaar). Bij de huidige cardiochirurgische praktijk zal echter slechts bij hoge uitzondering voor een dergelijke indicatie een transplantatie in plaats van een Fontan-correctie worden overwogen. Voor de behoeftebepaling is deze categorie derhalve irrelevant.
- Hypoplastisch linkerhart-syndroom (HLHS): 2 tot 3 per 10 000 geboorten, ofwel 40 tot 60 kinderen per jaar. Ook voor deze indicatie geldt dat in principe zowel conventionele chirurgie (volgens Norwood) als een transplantatie als behandeloptie beschikbaar zijn. Gebleken is echter dat ongeveer de helft van deze pasgeborenen in een zó slechte fysieke conditie verkeert dat zij in het geheel niet voor chirurgische interventie (en dus ook niet voor transplantatie) in aanmerking komen. Resteert dus een groep potentiële kandidaten voor transplantatie van 20 tot 30 per jaar.

Langs bovenstaande weg komt men tot een schatting van 29 tot 44 potentiële transplantatie-kandidaten per jaar. Men dient dan echter nog rekening te houden met een niet onbelangrijke 'uitval' van potentiële kandidaten. Zo zullen vanwege de eerder beschreven contra-indicaties en exclusiecriteria (bijvoorbeeld: de aanwezigheid van gerelateerde niet-cardiale afwijkingen bij Down-syndroom) nog kandidaten afvallen. Ook overlijden sommige kinderen met gedilateerde of restrictieve cardiomyopathie aan 'plotselinge hartdood' nog voordat zij de screening hebben doorlopen en op de wachtlijst zijn geplaatst. Ten slotte bestaat bij de meeste kindercardiochirurgische centra thans ten aanzien van

HLHS-kinderen een voorkeur voor de Norwood-operatie boven transplantatie (mede ingegeven door de donorschaarste).

Een en ander leidt tot de voorzichtige schatting dat de behoefte aan harttransplantaties bij kinderen, inclusief zuigelingen, in ons land ten hoogste 10 tot 15 patiënten per jaar bedraagt (op basis van cardiomyopathie en aangeboren afwijkingen). Afhankelijk van het te kiezen medisch beleid én de ontwikkeling van het donoraanbod, kunnen daar nog enkele kandidaten met HLHS bijkomen.

Langs andere weg, namelijk uitgaande van de patiëntenpopulatie die zich tussen 1980 en 1998 bij het Wilhelmina Kinderziekenhuis voor chirurgische behandeling van een aangeboren hartafwijking meldde, becijferde onlangs de staf van het Kinderhartcentrum aldaar dat dit voor geheel Nederland zou neerkomen op circa 5 transplantatie-kandidaten (exclusief HLHS) of maximaal 23 transplantatie-kandidaten (inclusief HLHS) per jaar (Ray98, Ray99). Tot soortgelijke bevindingen kwam onlangs het kindercardiologisch team van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam (Bog99).

Donorschaarste en wachtlijstproblematiek

5.1 Donorcriteria

Mondiaal bestaat de ervaring dat de mogelijkheden voor harttransplantatie op de kindereleeftijd zeer sterk worden begrensd door de beschikbaarheid van donorharten (Bou90b, Dor95, Yac90). In principe komen als donor dié kinderen (0 tot 12 jaar) in aanmerking die door een aandoening (aangeboren afwijking, geboortetrauma of ongeval) geen reële overlevingskans hebben en van wie verwacht wordt dat zij spoedig zullen overlijden (of soms al overleden zijn). Meer specifiek gaat het om:

- pasgeborenen met anencefalie (niet aangelegde grote hersenen)
- (premature) pasgeborenen met een lichaamsgewicht van minder dan 2000 gr die als gevolg van asfyxie (verstikking bij de geboorte) een ernstige en irreversibele hersenbeschadiging hebben opgelopen, zodat verder medisch handelen zinloos is
- zuigelingen die overlijden als gevolg van meningitis of wiegedood
- oudere kinderen die overlijden na een (verkeers)ongeval of een cerebrale bloeding (bijvoorbeeld na mishandeling - *battered child*).

Behalve deze donoren, komen ook volwassenen met een laag lichaamsgewicht (maximaal 40 tot 65 kg) in aanmerking, van wie het hart niet gebruikt kan worden voor transplantatie bij een volwassene, maar wel bij een ouder kind.

In een groot deel van Noord-Amerika en Europa bestaan ethische bezwaren tegen het includeren van anencefale pasgeborenen als orgaandonor (DHSS88, Rot90, Wer89). Het

bezwaar schuilt in de onmogelijkheid om bij deze kinderen op reguliere wijze de hersendood vast te stellen. In ons land heeft de Gezondheidsraad zich in deze zin uitgesproken (GR87). Onder andere Bailey (Loma Linda, VS) heeft er voor gepleit om anencefale pasgeborenen (in de VS: circa 2000 per jaar) wél als mogelijke orgaandonor te beschouwen, vooral ten behoeve van pasgeborenen met HLHS (Bai88b, Bot88, Cou95, Pea89). Overigens is in Nederland het aantal levendgeborene anencefale kinderen zeer gering, mede als gevolg van de beschikbaarheid van prenatale diagnostiek die meestal aanleiding geeft tot beëindiging van zo'n zwangerschap.

5.2 Wachtlijstproblemen

Het thans beschikbare aantal donorharten in de VS en Europa blijft ver achter bij het aantal voor transplantatie aangemelde kinderen. Het geringe donoraanbod is daarom op dit moment de belangrijkste beperking voor harttransplantatie op de kinderleeftijd. Er zijn daardoor overal lange wachtlijsten en wachttijden (McM93). Aangezien de levensverwachting van kinderen met een aangeboren hartafwijking soms zeer beperkt is (bij HLHS gemiddeld 25 dagen), is de sterfte op de wachtlijst in de meeste centra zeer hoog (10 tot 40 procent). Morrow deed in 1996 een onderzoek onder Amerikaanse centra: van 118 patiënten op de wachtlijst stond na zes maanden nog zes procent op die lijst; 59 procent had intussen een transplantatie ondergaan, 31 procent was overleden en 4 procent was als niet-transplantabel van de lijst gehaald. Kinderen met HLHS hadden een mortaliteit van 77 procent binnen drie maanden; van de overige kinderen met een aangeboren afwijking bedroeg de mortaliteit 55 procent binnen zes maanden (Mor97).

In de grotere centra is de kans op tijdige transplantatie relatief het grootst: in Loma Linda is er voor circa 70 procent van de kinderen op de wachtlijst binnen drie maanden, en zelfs voor 82 procent binnen zes maanden een donorhart. Daartoe worden de donorcriteria wel steeds verder opgerekt: een discrepantie in het lichaamsgewicht tussen donor en ontvanger van 4:1 wordt inmiddels geaccepteerd (Tam96). Ook worden donorharten uit ver weg gelegen ziekenhuizen opgehaald, met het risico van een langere koude-ischemietijd; de verbeterde preservatie van donororganen reduceert hierbij ten dele de risico's (Kaw90). Bailey heeft ook voorgesteld om de diagnose 'onbehandelbare hartafwijking' al tijdens de zwangerschap (in utero) te stellen om het zoeken naar een passende donor te versnellen. Indien dan een geschikte donor is gevonden, vindt de geboorte met behulp van een keizersnede plaats, en wordt aansluitend de transplantatie uitgevoerd. In het kindercardiacum in Giessen (Duitsland) is de gemiddelde wachttijd 53 dagen. Dit wordt generaliseerd door (in Eurotransplant verband) bij de toewijzing van donororganen de hoogste urgentie aan deze kinderen te geven. Desondanks is de sterfte op de wachtlijst in dit centrum circa 25 procent (Dap98).

Als een laatste uitweg wordt soms bij HLHS-patiënten op de transplantatie-wachtlIJst één of twee maanden na de geboorte alsnog een Norwood-operatie (1e fase) uitgevoerd; de resultaten zijn in die gevallen echter matig omdat deze kinderen voor de ingreep vaak al in een slechte hemodynamische toestand verkeren (Ian94).

De onvermijdelijke consequentie van de aanhoudende donorschaaarste is — zoals al eerder is opgemerkt — dat de selectiecriteria voor harttransplantatie op de kinderleeftijd gaandeweg strenger worden en de donorcriteria steeds ruimer. Dit laatste heeft een nadelige invloed op de kwaliteit van de transplantatie.

5.3 Mechanische ondersteuning als overbrugging

Gedurende de wachttijd verslechtert de conditie van veel kinderen; de meesten van hen verblijven voortdurend in het ziekenhuis en moeten ondersteund worden met inotrope medicijnen, beademing of mechanische ondersteuning, zoals ECMO (extracorporele membraan-oxygenatie) of een intra-aortale ballonpomp (Eme93).

Behalve om de circulatie van de patiënt te ondersteunen in een situatie van ernstig acuut hartfalen (*rescue*), wordt het kunsthart (*mechanical circulatory support device* - MCS) steeds vaker ook toegepast om de patiënt in staat te stellen de lange wachttijd (weken tot maanden) als gevolg van donorschaaarste te overbruggen. Bij volwassen patiënten is al ruime ervaring opgedaan met dergelijke *bridge-to-transplant* systemen (ECMO en *ventricular assist devices* - VADs). Voor gebruik bij kinderen zijn deze VAD-systemen nog volop in ontwikkeling (Dai96). Een volledig implanteerbaar systeem (*total artificial heart* - TAH) is voor kinderen nu nog niet beschikbaar.

5.4 Donoraanbod in Nederland

Uit cijfers van Eurotransplant blijkt dat in 1997 en 1998 in zeven bij deze organisatie aangesloten transplantatiecentra in totaal ongeveer 20 harttransplantaties per jaar bij kinderen van 0 tot 5 jaar werden verricht. Het betrof uitsluitend Duitse centra (waaronder Giessen, Bad Oeynhausen en Berlijn). In de overige bij Eurotransplant aangesloten landen (Nederland, België, Luxemburg en Oostenrijk) vonden geen harttransplantaties in deze leeftijdscategorie plaats. Wel vond in 1998 bij 17 kinderen in de leeftijdsgroep van 6 - 15 jaar een harttransplantatie plaats, waarvan 2 in Nederland. Tabel 4 toont de oorsprong van de voor deze transplantaties ter beschikking gekomen donoren.

Uit de tabel blijkt dat de laatste twee jaar bij Eurotransplant gemiddeld per jaar ongeveer 60 mogelijke donoren in de leeftijd van 0 tot 5 jaar worden gemeld. Van circa 1 op de 5 aangemelde donoren is het hart echter niet door de nabestaanden voor transplantatie aangeboden; van de resterende ter beschikking gekomen donorharten kon vervolgens bijna

Tabel 4 Donoraanbod (0 - 5 jaar) in de Eurotransplant-regio (ET). Bron: Eurotransplant.

donoraanbod uit	Oostenrijk		België/ Luxemburg		Duitsland		Nederland		buiten ET		totaal
	1997	1998	1997	1998	1997	1998	1997	1998	1997	1998	
donor beschikbaar, maar hart niet aangeboden	1	0	2	0	4	6	6	5	?	?	24
hart aangeboden, maar niet gebruikt	0	1	3	1	7	6	3	3	8	11	43
hart gebruikt	0	0	2	3	19	15	1	1	2	9	52
totaal gemelde donoren	1	1	7	4	30	27	10	9	10	20	119

de helft niet worden benut (afgekeurd om medische redenen of geen geschikte ontvanger aanwezig). Uiteindelijk is van 42 procent van alle aangemelde donoren het hart voor transplantatie gebruikt.

In Nederland zijn in 1997 en 1998 jaarlijks gemiddeld 10 donoren in de leeftijd van 0 tot 5 jaar aangemeld; echter van slechts één donor per jaar kwam het hart daadwerkelijk voor transplantatie ter beschikking. Neemt men de groep donoren in de leeftijd van 0 tot 14 jaar in beschouwing, dan komen in Nederland jaarlijks zes donorharten daadwerkelijk ter beschikking (NTS98). Opvallend in bovenstaande tabel is het grote percentage weigeringen door nabestaanden in Nederland (50 procent).

Aldus blijkt dat het huidige donoraanbod in ons land volstrekt ontoereikend is voor de maximaal te verwachten aantallen transplantaties (zie 4.6). Bij gelijkblijvend aantal donoren wordt zelfs de — beperkte — behoefte voor patiënten met cardiomyopathie en fibro-elastose niet volledig gedekt. Voor de groep oudere kinderen (10 - 14 jaar) die een transplantatie behoeven, is de situatie wellicht minder nijpend, omdat voor hen ook organen ter beschikking kunnen komen van volwassen donoren met een laag lichaamsgewicht (tussen 40 en 65 kg) die ongeschikt zijn voor volwassen ontvangers. Dit aantal bedroeg de afgelopen periode gemiddeld 11 per jaar. Indien in de toekomst ook jonge kinderen (<10 jaar) met congenitale afwijkingen op de wachtlijst voor transplantatie zullen komen, dan valt — bij onveranderd donoraanbod — te vrezen dat een aanzienlijk deel van hen zal overlijden voordat een donorhart beschikbaar komt. Van de groep pasgeborenen met HLHS zou dit zelfs meer dan de helft kunnen zijn.

De huidige praktijk in Nederland bij HLHS

6.1 Enquête

Ter voorbereiding van dit advies heeft het secretariaat van de Gezondheidsraad een enquête gehouden onder alle Nederlandse kindercardiologische centra. Gevraagd is in het bijzonder naar het beleid in de afgelopen jaren bij de behandeling van pasgeborenen met HLHS. Het betreft de academische kindziekenhuizen (WKZ Utrecht en SKZ Rotterdam) en de academische kinderhartcentra in Leiden, Amsterdam (AMC en AZVU), Nijmegen, Groningen en Maastricht. De drie centra in Leiden en Amsterdam vormen thans één kindercardiologisch centrum. De uit de enquête verkregen gegevens zijn samengevat in tabel 5.

Uit tabel 5 blijkt dat van alle pasgeborenen met HLHS die in de laatste jaren in de centra zijn gezien, minder dan eenderde een chirurgische behandeling (in casu: een Norwood-procedure) onderging. Harttransplantaties zijn tot nu toe in de groep patiënten met HLHS niet verricht. Bij ruim tweederde van deze kinderen is, in overleg met de ouders, besloten tot een abtinerend beleid. De Norwood-operaties kwamen bijna alle voor rekening van een tweetal centra: het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht en het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam (Bog98). De andere centra kozen vrijwel altijd voor een abtinerend beleid.

In bijna tweederde van de gevallen waarin de diagnose HLHS al in een vroeg stadium (meestal vóór de 22e week) van de zwangerschap werd gesteld, is de zwangerschap om die reden voortijdig afgebroken.

Tabel 5 Beleid inzake behandeling bij HLHS in Nederland (1996-1998).

patiënten in alle centra	1996	1997	1998	totaal
aantal pasgeborenen gezien met HLHS	27	32	33	92 (100%)
- aantal Norwood-procedures	4	11	13	28 (31%)
- aantal verwezen voor transplantatie (buitenland)	0	0	1 ^a	1 (1%)
- patiënten voor wie besloten is tot abstineren	23	21	19	63 (67%)
aantal diagnoses HLHS tijdens de zwangerschap	9	12	15	36 ^b
- waarvan afgebroken	6	6	8	20

Het is niet zo eenvoudig om deze Nederlandse gegevens te vergelijken met het elders, in het buitenland gevoerde beleid inzake zorg voor HLHS-patiënten, aangezien betrouwbare gegevens vrijwel ontbreken. De beste vergelijkingsmaatstaf vormen de gegevens die Gutgesell en medewerkers in 1995 verzamelden over 40 academische ziekenhuizen in de VS (Gut95). Zij inventariseerden het medisch beleid bij 600 kinderen met HLHS die in deze ziekenhuizen waren gezien. Van deze kinderen onderging 60 procent géén chirurgische ingreep, terwijl bij 34 procent een Norwood-operatie werd uitgevoerd en bij 6 procent een harttransplantatie. In deze beide laatste groepen was de 5-jaarsoverleving vrijwel gelijk, namelijk circa 50 procent. Voor 360 kinderen die geen chirurgische ingreep ondergingen (en derhalve zijn overleden), kon van 15 procent met zekerheid worden vastgesteld dat in overleg was besloten af te zien van behandeling; van de overige 45 procent viel in het onderzoek niet vast te stellen of ze waren overleden in afwachting van chirurgische palliatie of transplantatie, of dat ook bij hen bewust van behandeling was afgezien. De conclusie die uit deze Amerikaanse gegevens getrokken kan worden, is dat het aandeel van harttransplantatie in de behandeling van kinderen met HLHS tamelijk beperkt is. Ruwweg de helft van alle pasgeborenen met HLHS komt blijkbaar niet in aanmerking voor chirurgische palliatie of correctie; voor de overigen blijkt in veel centra een voorkeur te bestaan voor de Norwood-operatie als behandelstrategie. Zou men deze trends toepassen op de Nederlandse situatie, dan zou daaruit volgen dat — ook bij de beschikbaarheid van harttransplantatie als behandeloptie — voor het merendeel van de patiënten met HLHS de voorkeur wordt gegeven aan een Norwood-operatie.

Ethische en maatschappelijke aspecten

Tot aan het eind van de jaren tachtig was harttransplantatie op de kinderleeftijd, en in het bijzonder bij pasgeborenen, een controversieel onderwerp (Eng83). De aanzienlijke perioperatieve sterfte, de beperkte overlevingsduur en de hoge incidentie van CAV (transplantaatfalen door chronische reëctie), stelden artsen en ouders van kinderen met inoperabele aangeboren afwijkingen voor moeilijke beslissingen (Ise94, Win91). Moest — bijvoorbeeld voor een kind met een terminale cardiomyopathie — worden gekozen voor de zeer belastende transplantatie, waarvan de uitkomsten discutabel waren en de perspectieven op langere termijn nog onduidelijk, of kon beter worden afgezien van verdere behandeling met als consequentie het spoedige overlijden van het kind? Voor kinderen met HLHS bestond weliswaar al het alternatief van een (gefaseerde) Norwood-operatie (zie 3.9), maar deze optie was, vanwege de langdurige belasting van kind en ouders, en de beperkte overleving, evenmin bemoedigend. Nu, ruim een decennium later, kan men zich afvragen of — bij de huidige stand van wetenschap — deze ethische vragen in een ander licht zijn komen te staan en of er eventueel nieuwe dilemma's opdoemen. In dit hoofdstuk wordt een poging ondernomen om deze vragen te identificeren en — zo mogelijk — van een antwoord te voorzien. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen keuzevraagstukken op het niveau van de samenleving en de individuele beslissingen waarvoor patiënten, hun ouders en de behandelend artsen zich geplaatst zien.

7.1 Maatschappelijke keuzes

Is het zinvol een zó belastende ingreep als harttransplantatie aan te bieden aan jonge kinderen? Beantwoording van deze primaire vraag vergt een goed inzicht in zowel de resultaten als de mogelijke negatieve aspecten van de behandeling. Tal van onderzoekers menen dat het op wetenschappelijke gronden thans gerechtvaardigd is om bij jonge kinderen harttransplantatie als mogelijkheid te overwegen (Add96, AHTAC96, Doe97, Hsu95, Kel98, Mil96, Rad92, Sig94). De uitkomsten bij kinderen zijn op de korte en middellange termijn — ook in vergelijking tot andere vormen van orgaantransplantatie — aanzienlijk verbeterd: de ingreep kan levensreddend zijn, er is uitzicht op een aanzienlijke levensverlenging en de kwaliteit van leven na transplantatie is alleszins acceptabel. Men mag echter niet de ogen sluiten voor de problemen die zich bij de introductie van deze behandeloptie in ons land zullen voordoen.

7.1.1 *Donorschaarste*

In hoofdstuk 5 van dit advies is geschetst hoe ernstig de beperkingen van het schaarse donoraanbod zijn voor het verrichten van harttransplantatie. Het is wel- haast zeker dat ook in de nabije toekomst het donoraanbod, vooral dat van kinderharten, ontoereikend zal zijn voor de vraag. Ook bij het huidige stimuleringsbeleid (wetgeving, voorlichting aan publiek en beroepsgroepen, facilitering ziekenhuizen) is niet te verwachten dat op korte termijn wachtlijsten en wachttijden korter zullen worden. Voor het transplantatiebeleid betekent de donorschaarste dat zeer strikte indicaties moeten worden geformuleerd en dat wellicht prioriteiten moeten worden gesteld ten aanzien van bepaalde patiënten, om excessieve sterfte op de wachtlijst voor transplantatie te voorkomen. Anderzijds kan de schaarste ertoe leiden dat de acceptatiecriteria voor donorharten worden versoepeld, hetgeen mogelijk negatieve gevolgen heeft voor de kwaliteit van transplantatie.

7.1.2 *Zoeken naar alternatieve behandelopties*

Het sombere perspectief van de donorschaarste is er mede oorzaak van dat veel energie wordt gestoken in het zoeken naar alternatieve behandelmogelijkheden, te weten: xenotransplantatie (gebruik van dierlijke organen) en toepassing van het permanente mechanisch kunsthart (Hug98, Kap95, Kop91, Tat93). Hoewel op beide gebieden de laatste jaren belangrijke vooruitgang is geboekt, bestaat nog niet de verwachting dat deze alternatieven op afzienbare termijn (vijf jaar) in de praktijk toepasbaar zullen zijn bij kinderen. Aan ouders van patiënten zal hierover realistische informatie moeten worden gege-

ven, opdat zij geen overdreven verwachtingen koesteren over de spoedige beschikbaarheid ervan.

7.1.3 *Zijn de kosten te rechtvaardigen?*

De kosten van een harttransplantatie bij een kind zijn aanzienlijk: in de VS circa \$210 000, in Duitsland ongeveer DM 200 000. Daarbij komen nog de kosten van nazorg en medicatie (\$15 000 of DM 20 000 per jaar). Voor Nederland zijn de kosten van transplantatie bij kinderen nog niet bekend; voor volwassenen bedragen deze circa 180 000 gulden (totale kosten eerste jaar) plus 30 000 gulden voor elk volgende jaar (schatting Academisch Ziekenhuis Utrecht). Dit zijn hoge bedragen in vergelijking tot de kosten van vele andere zorgbehoeften in de samenleving. Zo rijst de (politieke) vraag of dergelijke hoge kosten voor één individu gerechtvaardigd zijn. Ter nuancering zij hier opgemerkt dat het om een zeer kleine groep kinderen gaat, zodat de totale kosten in het totaal van de uitgaven voor gezondheidszorg een betrekkelijk ondergeschikte rol spelen. Daarbij komt dat de kosten van transplantatie ook afgewogen moeten worden tegen de eveneens zeer kostbare andere behandelopties (Norwood).

7.2 **Individuele keuzes van ouders**

Ouders en artsen die moeten beslissen over de behandeling van een kind met een aangeboren afwijking, zien zich gesteld voor een zeer moeilijke afweging, waarbij beslissingen over 'leven en dood' niet uit de weg kunnen worden gegaan (Cam95). Bijna altijd gaat het om jonge kinderen die zelf geen mening over de voorgestelde behandeling kunnen uitspreken; slechts in een enkel geval kan men het (oudere) kind zelf naar zijn opvatting vragen.

7.2.1 *Wel of niet afzien van behandeling*

Tot voor kort was de gangbare opvatting onder kindercardiologen dat een pasgeborene met HLHS (of andere inoperabel geachte hartafwijking) geen zinvolle behandeling geboden kon worden die uitzicht gaf op levensverlenging en een acceptabele kwaliteit van leven. Op grond hiervan stelde men de ouders gewoonlijk voor om niet medisch te intervensiëren en uitsluitend terminale zorg te bieden (Oke97). Nog steeds is in sommige centra zo'n abtinerend beleid gebruikelijk. De ontwikkeling van effectieve behandelopties bij HLHS, zoals harttransplantatie en de Norwood-operatie, maken echter dat het thans moeilijk te rechtvaardigen is dat de behandelaar als enige optie een abtinerend beleid voorstelt. De arts zal ten minste de ouders moeten informeren over de beschikbare opties, en met hen de voor- en nadelen daarvan bespreken. Anders ligt het wanneer het kind bij

de geboorte in een zodanig slechte conditie verkeert dat ook van een transplantatie of een Norwood-operatie geen zinvolle levensverlenging of kwaliteitsverbetering te verwachten valt. Dan is chirurgisch interveniëren te beschouwen als een medisch zinloze handeling, en dus niet in het belang van het kind. De praktijk leert dat circa de helft van de kinderen geboren met HLHS in zo'n uitzichtloze situatie verkeert.

In het algemeen gesproken moet gesteld worden dat het beleid rond abstineren bij HLHS aan een heroverweging toe is. Zeker als men bedenkt dat voor de meeste andere congenitale hartafwijkingen (ook de zeer complexe) thans zonder aarzeling wordt gekozen voor correctieve of palliatieve chirurgie.

7.2.2 *De keuze tussen transplantatie en de Norwood-operatie*

Zoals uit de voorgaande hoofdstukken al is gebleken, zijn de resultaten van harttransplantatie ongeveer gelijk aan die van de Norwood-operatie (althans op de korte en middellange termijn). Beide ingrepen bieden ongeveer 60 procent van de patiënten uitzicht op ten minste vijf jaar overleving, met een goede kwaliteit van leven. Beide behandelingen kennen echter ook specifieke nadelen en risico's (Mar95).

Bij de Norwood-operatie ondergaan de kinderen in een tijdsbestek van één tot anderhalf jaar drie grote operaties, waardoor de kans op neurologische schade niet gering is. Ook komen niet alle kinderen in aanmerking voor de 2e of 3e fase, vanwege een te hoge pulmonale vaatweerstand. Een nadeel is verder dat de Norwood-operatie een palliatief karakter heeft: deze compenseert het ontbreken van een functionele linkerkamer maar brengt geen 'normale' circulatie tot stand. Het is nog grotendeels onbekend welke gevolgen dit op lange termijn voor het hart of voor de patiënt heeft (maar te verwachten is dat door overbelasting van de rechterkamer hartfalen zal optreden). Een belangrijk voordeel is echter dat er na de ingreep geen noodzaak bestaat voor 'zware' en levenslange medicatie (zoals toxische anti-afstotingsmiddelen). Een voordeel is ook dat deze ingreep snel na de geboorte kan worden uitgevoerd, en dat niet op een donor hoeft te worden gewacht.

Harttransplantatie betekent de definitieve opheffing van de hartafwijking: het nieuwe hart brengt een anatomisch en functioneel correcte circulatie tot stand. Na een geslaagde transplantatie kent de patiënt — in theorie — geen fysieke beperkingen. Tegenover dit onmiskenbare voordeel staan twee ernstige nadelen. Na een harttransplantatie moet — voor zover thans bekend — de patiënt levenslang immunosuppressieve medicatie gebruiken, waaraan ernstige nadelen kleven (kans op maligniteiten, nierschade, groeivertraging, gevoeligheid voor infecties). Een tweede, veel acuter risico is de kans op de transplantatiewachtlijst te overlijden voordat een geschikt donorhart beschikbaar komt (25 tot 50 procent van de wachtenden, afhankelijk van het donoraanbod). Dit sombere perspectief doet vele kindercardiologen en cardiochirurgen er — in de huidige situatie van donorschaarste — toe besluiten de voorkeur te (blijven) geven aan de Norwood-procedure.

7.2.3 *Lange-termijnperspectief na transplantatie*

Op de vraag hoe lang een kind goed kan functioneren met een donorhart is ook vandaag nog geen duidelijk antwoord te geven. Op dit punt blijft, vooral voor de ouders, een groot dilemma bestaan. Hoewel zonder twijfel een aanzienlijke (en in kwalitatief opzicht acceptabele) levensverlenging van vijf tot tien jaar voor de meeste kinderen mogelijk is, zijn de vooruitzichten na deze periode onduidelijk (Mav89, Sig94). In recente series transplantaties zijn na vijf jaar geen tekenen zijn gevonden die wijzen op versnelde coronairdegeneratie (CAV), maar dit betekent echter nog niet dat CAV niet in een later stadium alsnog zal optreden (zoals na transplantatie bij volwassenen vaak het geval is). Men moet er daarom ernstig rekening mee houden dat kinderen die als pasgeborene of kleuter een harttransplantatie hebben ondergaan, in de puberteit of adolescentie opnieuw met terminaal hartfalen worden geconfronteerd, waardoor wellicht re-transplantatie noodzakelijk is (Mic93). Over de uitkomsten van zo'n re-transplantatie is thans nog onvoldoende bekend (behalve dat de risico's groter zijn dan bij een eerste transplantatie). Om bovenstaande redenen moet men harttransplantatie bij kinderen dan ook feitelijk beschouwen als een palliatieve ingreep.

Eveneens onbekend is hoe op de langere termijn de lichamelijke ontwikkeling van het kind zal verlopen: lichaamsgroei, mentale en emotionele ontwikkeling worden door de transplantatie en de noodzakelijke medicatie zeker beïnvloed. Thans zijn op de middellange termijn de ervaringen niet ongunstig, maar de vooruitzichten op langere termijn zijn onbekend. Voor de Norwood-operatie bij pasgeborenen met HLHS gelden deze onzekerheden in vrijwel dezelfde mate. Het is daarom voorstelbaar dat ouders en artsen bij de geboorte van een kind met deze complexe hartafwijking besluiten af te zien van behandeling, ook al biedt een transplantatie of een Norwood-procedure uitzicht op directe levensverlenging. In gesprekken die bij de totstandkoming van dit advies gevoerd zijn met ouders van kinderen met een aangeboren hartafwijking en met enkele kinderen die een transplantatie hebben ondergaan, is overigens gebleken dat deze kinderen en ouders zich bij het maken van keuzes en het stellen van doelen — heel bewust — vooral richten op de korte termijn. Ook wanneer op de tienerleeftijd keuzes gemaakt worden inzake school, beroepsopleiding of het aangaan van relaties, laten deze kinderen zich nauwelijks afschrikken door de kans dat het leven mogelijk eindigt voordat de doelen worden verwezenlijkt. Oudere kinderen met een harttransplantaat zeggen uit het stellen van doelen en het “zo normaal mogelijk leven” juist ook kracht te putten. Zij zeggen zich bewust te zijn van het feit dat de door de transplantatie toegevoegde levensjaren beperkt in aantal zullen zijn.

7.3 Verantwoordelijkheden van de behandelaar

Bij medische behandelingen geldt als uitgangspunt (ook vastgelegd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst — WGBO) dat de patiënt zelf, na voldoende gk-informeerd te zijn, besluit of hij de behandeling en de mogelijke langetermijn-gevolgen wil ondergaan. Bij transplantatie op de kinderleeftijd (en zeker bij een pasgeborene) kan aan deze eis van *informed consent* door de patiënt uiteraard niet worden voldaan en moeten de ouders, in samenspraak met de arts, de beslissing voor het kind nemen. Zij zullen moeten beslissen over de aanvaardbaarheid van een levenslange behandeling, en de mogelijkheid van een beperkte levensverwachting. In lijn met de WGBO is vereist dat oudere kinderen (vanaf 12 jaar) actief in de besluitvorming worden betrokken. Het is wenselijk om ook kinderen jonger dan 12 jaar naar hun mening te vragen. De ervaring heeft immers geleerd dat kinderen met een ernstige ziekte die al veelvuldig behandelingen hebben ondergaan, vaak veel inzicht en oordeelvermogen bezitten ten aanzien van de gevolgen van bepaalde keuzes. Wanneer zij zich tegen een belastende behandeling uitspreken, moet aan dat oordeel veel gewicht worden toegekend.

De WGBO bepaalt ook het (juridisch) kader waarbinnen de verantwoordelijkheid van artsen voor het informeren van patiënten en hun familieleden wordt aangegeven. Ouders die geconfronteerd worden met een levensbedreigende hartafwijking bij de geboorte van hun kind, voelen het als een morele plicht om dat leven in stand te houden. Zij zullen vaak geneigd zijn elke strohalm, in de vorm van medische interventie, aan te grijpen om hun kind te ‘redden’. Dit maakt het voor hen moeilijk een realistische afweging van behandelingsmodaliteiten en hun mogelijke uitkomsten te maken. Artsen dragen in die omstandigheid bijzondere verantwoordelijkheid voor het zorgvuldig informeren van deze ouders: zij moeten er voor waken valse verwachtingen te wekken. In openheid moeten zij aangeven wanneer óók een harttransplantatie of andere chirurgische interventie geen uitzicht op zinvolle levensverlenging bieden (*end of life decision*). Ook moet de arts de — soms moeilijke — inschatting maken van de belastbaarheid van de ouders wanneer zij ervoor kiezen hun kind een zware en langdurige behandeling te laten ondergaan.

Bevindingen

Op grond van de voorgaande beschrijving van de stand van wetenschap en verkenning van recente ontwikkelingen, laten zich over de toepassing van harttransplantatie bij kinderen in de eerste levensjaren de volgende conclusies en aanbevelingen formuleren.

8.1 De status van harttransplantatie

In het afgelopen decennium zijn de resultaten van harttransplantatie bij het jonge kind, in termen van complicaties, overleving en kwaliteit van leven, zodanig verbeterd dat het gerechtvaardigd is om voor kinderen met een terminaal hartfalen of afwijkingen die onverenigbaar zijn met het leven, de mogelijkheid van een transplantatie te overwegen. Vooral de resultaten van harttransplantatie bij wat oudere kinderen (10-17 jaar), vanwege aangeboren hartafwijkingen of een cardiomyopathie, verschillen niet wezenlijk van de uitkomsten van transplantatie bij volwassenen. Voor deze groep wordt transplantatie inmiddels in brede kring als een geaccepteerde therapie beschouwd. Ook kinderen die al eerdere palliatieve of correctieve ingrepen hebben ondergaan, kunnen — wanneer zij in een later stadium met hartfalen of onbehandelbare mechanische defecten in het hart worden geconfronteerd — alsnog voor een transplantatie in aanmerking komen.

Een aangeboren afwijking houdt op zich geen extra risicofactor in voor sterfte of morbiditeit na transplantatie; de uitkomst van transplantatie in termen van overleving en complicaties is gelijk voor zowel patiënten met een aangeboren hartafwijking als met een eindstadium van hartziekte (zoals cardiomyopathie). De overleving na transplantatie in de groep pasgeborenen met een congenitale hartafwijking (zoals HLHS) blijft in de eer-

ste twee jaar wel achter bij die van oudere kinderen (als gevolg van een hogere ‘vroege’ sterfte), maar dit verschil is na drie jaar vrijwel verdwenen. De gemiddelde overleving van kinderen met een aangeboren afwijking na harttransplantatie (voor alle indicaties) is na vijf jaar 60 procent en na tien jaar 53 procent. In zeer ervaren centra kunnen deze percentages aanmerkelijk hoger zijn.

8.2 Kwaliteit van leven

Het functioneel herstel na harttransplantatie is voor de meeste kinderen goed: zij zijn gewoonlijk in staat tot die activiteiten die voor gezonde kinderen van hun leeftijd gebruikelijk zijn (spelen, schoolopleiding). De intensieve medische en psychosociale begeleiding van de patiënt vraagt echter wel voortdurende en nauwgezette aandacht van ouders en (huis)arts. Men moet bedacht zijn op de gevaren van onvoldoende therapietrouw. Ook de begeleiding van het gezin, om zich aan te passen aan de bijzondere eisen die het omgaan met het kind stelt, vraagt bijzondere aandacht.

Waar de resultaten van harttransplantatie op de korte en middellange termijn relatief gunstig zijn, bestaat over het beloop op de langere termijn nog veel onduidelijkheid. Het optreden van coronairdegeneratie, groeistoornissen of maligniteiten als gevolg van de noodzakelijke levenslange anti-afstotingsbehandeling baart nog veel zorgen. Zoals de zaken nu staan moet men er rekening mee houden dat na circa 10 tot 15 jaar opnieuw ernstig hartfalen optreedt. Het behandelperspectief in die situatie (re-transplantatie, kunsthart, xenotransplantaat) is nog onduidelijk. Mede door het ontbreken van een langetermijn-perspectief moet harttransplantatie vooralsnog als een palliatieve behandeling worden gekenschetst.

8.3 Behandeling van pasgeborenen met HLHS

Behalve harttransplantatie, is voor pasgeborenen met een hypoplastisch linkerhart-syndroom ook een andere behandeloptie aanwezig: de gefaseerde operatie volgens Norwood. De resultaten van deze ingreep, in termen van overleving, zijn voor de korte en middellange termijn gelijkwaardig aan die van transplantatie. Op de langere termijn bestaan wel zorgen vanwege het risico van neurologische schade als gevolg van de herhaalde chirurgische ingrepen. Ook bestaat er — op termijn — gerede kans op falen van de rechterkamer (die als systeemventrikel dienst doet). Ondanks deze risico's is de Norwood-strategie thans in veel centra de voorkeursbehandeling bij kinderen met HLHS, vooral omdat niet hoeft te worden gewacht op het ter beschikking komen van een donororgaan, met alle risico's van verslechtering en sterfte op de wachtlijst. Overigens is uit ervaringsgegevens bekend dat bij ongeveer de helft van de pasgeborenen met HLHS de fysieke conditie dusdanig slecht is, dat ook transplantatie en Norwood-strategie geen uitzicht bieden op een

acceptabele levensverlenging. Een afwachtend beleid en terminale zorg verdienen dan de voorkeur.

8.4 Donorschaarste

Een groot probleem bij harttransplantatie op de kinderleeftijd vormt het zeer beperkte donoraanbod. Dit heeft tot gevolg dat de wachttijd sterk kan oplopen en de sterfte op de wachtlijst zeer hoog wordt. Dit zal vooral het geval zijn voor kinderen met HLHS, bij wie de levensverwachting slechts enkele maanden bedraagt. Ook voor het welslagen van een transplantatieprogramma in Nederland vormt het donoraanbod een aanzienlijke beperking: op dit moment is de discrepantie tussen de potentiële vraag naar transplantatie en het actuele aanbod van donororganen zeer groot. Deze situatie maakt dat bij uitvoering van harttransplantatie bij kinderen in ons land de toepassing van mechanische ondersteuning ('kunsthart') soms noodzakelijk zal zijn, zodat deze expertise onderdeel van een transplantatieprogramma dient te vormen.

8.5 Ethische vraagstukken

Rondom de toepassing van harttransplantatie op de kinderleeftijd zijn er, vooral gezien de onzekerheden over het beloop op de langere termijn, nog moeilijk te beantwoorden ethische vragen. Het betreft onder meer de beslissing van ouders in het belang van hun kind en de verantwoordelijkheid van artsen voor goede voorlichting en begeleiding, de gevolgen van donorschaarste en de maatschappelijke aanvaardbaarheid van de hoge kosten. Dit laatste komt vooral tot uiting in de keuze voor een behandelbeleid bij pasgeborenen met HLHS. Waar voorheen een afwachtend beleid met terminale zorg de gangbare benadering was, zijn er nu twee onderling vergelijkbare behandelopties in beeld gekomen: transplantatie en de Norwood-operatie. Dit maakt het moeilijk te rechtvaardigen dat artsen een abtinerend beleid als enige optie voorstellen. Anderzijds kleven aan de transplantatie-optie ook belangrijke nadelen. Dit heeft tot gevolg dat de toepassing van transplantatie nooit vanzelfsprekend is, en dat de keuze vóór of tegen die ingreep (of voor abtineren) steeds de uitkomst van zorgvuldig overleg met de ouders moet zijn, dat rekening houdt met individuele omstandigheden en wensen.

8.6 Expertise van het transplantatiecentrum

Gebleken is dat harttransplantatie bij kinderen vooral tot goede resultaten leidt in handen van een zeer ervaren team. Dit komt met name tot uiting in de lage peri-operatieve sterfte (minder dan 10 procent) en de toegenomen overleving (een 5-jaarsoverleving van 65 procent of meer) die in gerenommeerde centra worden bereikt. Deze relatie tussen uitkomst

en ervaring geldt overigens voor alle complexe chirurgie bij aangeboren hartafwijkingen. Er is een relatief lange leerperiode nodig om tot optimale resultaten te komen. Deze bevindingen noodzaken tot concentratie van behandeling van aangeboren hartafwijkingen, en met name transplantatie, in een klein aantal centra.

8.7 Aanbevelingen

Gezien de voorgaande conclusies en het huidige donoraanbod in Nederland en de Eurotransplant-regio, verdient de volgende strategie ten aanzien van harttransplantaties bij kinderen aanbeveling.

- *Aanwijzing centra*

Om redenen van kwaliteit dient het verrichten van harttransplantaties bij kinderen te worden geconcentreerd in specifiek toegeruste kindercardiologische centra. Gezien het in ons land te verwachten kleine aanbod van kinderen die kandidaat zijn voor transplantatie (maximaal 25 per jaar) en het nog beperktere donoraanbod, ligt het in de rede om met een transplantatieprogramma in Nederland in één centrum te beginnen.
- *Kwaliteitscriteria*

Een aan te wijzen transplantatiecentrum moet beschikken over het volledige gamma van pediatrische zorg (medisch, chirurgisch en verpleegkundig) om de complexe klinische problematiek rond harttransplantatie bij kinderen optimaal het hoofd te bieden. Van belang is een multidisciplinaire infrastructuur voor behandeling, begeleiding en onderzoek. Het centrum dient voorts ruime ervaring en expertise te bezitten op het terrein van de behandeling en begeleiding van kinderen met aangeboren hartafwijkingen en hun ouders. Van essentieel belang is dat zo'n centrum expertise bezit op het terrein van voor- en nazorg rond orgaantransplantatie bij kinderen. Van belang is ook dat zo'n centrum mede kan steunen op ervaring opgedaan in een harttransplantatieprogramma voor volwassenen. Ten slotte is nauwe samenwerking met een ervaren buitenlands centrum voor harttransplantaties bij kinderen — zeker in de startfase — gewenst (ten behoeve van opleiding en monitoring).
- *Selectie van patiënten en allocatie van donororganen*

Het zal zinvol zijn om bij de toewijzing van het kleine aantal ter beschikking komende donorharten voorshands prioriteit te geven aan de groep kinderen met een terminaal hartfalen die geen baat hebben bij een conventionele chirurgische ingreep (vooral kinderen met cardiomyopathie). Ook de groep kinderen bij wie een aanvankelijke palliatieve of correctieve ingreep niet tot een blijvende en acceptabele verbetering heeft geleid (zoals *failed Fontan-procedures*), verdient voorrang. De groep oudere kinderen (>10 jaar) komt ook in aanmerking voor harten van volwassen donoren met een laag lichaamsgewicht.

Voor de pasgeborenen met HLHS kan dit voorkeursbeleid tot gevolg hebben dat (zoals nu in enkele centra al het geval is) in de regel wordt gekozen voor een Norwood-procedure als primaire behandeloptie. Pas wanneer het donoraanbod in deze leeftijdscategorie stijgt, zou overwogen kunnen worden ook met transplantatie bij deze patiëntengroep ervaring op te doen. Aan het zeer beperkte aanbod van donororganen, afkomstig van pasgeborenen en jonge kinderen zou in de voorlichting aan publiek en medische professie bijzondere aandacht besteed moeten worden.

- *Concentratie Norwood-operaties*

Gezien het huidige en toekomstige kleine aantal Norwood-procedures in de Nederlandse kindercardiochirurgische centra bij patiënten met HLHS, is het goed om ook deze expertise in slechts enkele centra te concentreren; te denken valt aan twee of drie landelijk goedgespreide centra (waaronder het aan te wijzen transplantatiecentrum, zoals hierboven bedoeld).

- *Onderzoek en samenwerking*

De aan te wijzen centra dienen te participeren in (langetermijn-) onderzoek naar het beloop van de gezondheid van patiënten, hun functionaliteit en hun kwaliteit van leven na een transplantatie of Norwood-operatie, en aan hun lichamelijke groei en cognitieve ontwikkeling. Zo'n onderzoek kan het best in internationaal verband plaatsvinden.

Literatuur

-
- Add87 Addonizio LJ, Gersony WM, Robbins RC e.a. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 76 (Supp 5): V52-5.
- Add89a Addonizio LJ, Hsu DT, Fuzesi L e.a. Optimal timing of pediatric heart transplantation. *Circulation* 1989; 80: 84-9.
- Add89b Addonizio LJ, Hsu DT, Rose EA e.a. Linear growth in pediatric cardiac transplant patients. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 134A.
- Add90 Addonizio LJ, Hsu DT, Smith CR e.a. Late complications in pediatric cardiac transplant recipients. *Circulation* 1990; 82: 295-301.
- Add93 Addonizio LJ, Hsu DT, Douglas JR e.a. Cardiac transplant in children with markedly elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S93.
- Add95 Addonizio L, Hayes C, Gersony W, ea. Management of hypoplastic left heart syndrome: Norwood procedure versus transplantation (abstract). *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S47.
- Add96 Addonizio LJ. Current status of cardiac transplantation in children. *Current Opinions in Pediatrics*. 1996; 8: 520-6.
- Add97 Addonizio LJ, Kichuk MR, Chen JM. Benefits and pitfalls of transplantation for patients with congenital heart disease. In: Franco KL (red.). *Pediatric cardiopulmonary transplantation*. Armonk, NY: Futura Publishing Comp., 1997: 115-48.
- AHTAC96 Australian Health Technology Advisory Committee. Paediatric heart transplantation - review of Nationally Funded Centre status. Australian Health Ministers' Advisory Council, Canberra, 1996.
- App91 Appleton SR, Miller LW, Nouri S, e.a. Endomyocardial biopsies in pediatric patients with no irradiation: use of internal jugular venous approach and echocardiographic guidance. *Transplantation* 1991; 51: 309-11.
-

- Arm91a Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS e.a. Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 877-87.
- Arm91b Armitage JM, Fricker FJ, Del Nido P e.a. The clinical trial of FK 506 as primary and rescue immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 3058-60.
- Arm93 Armitage JM, Fricker FJ, del Nido P e.a. A decade (1982 to 1992) of paediatric cardiac transplantation and the impact of FK506 immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 464-73.
- Aro98 Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O e.a. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. *Pediatrics* 1998; 101: 369-76.
- Asa96 Asante-Korang A, Boyle GJ, Webber SA e.a. Experience of FK506 immune suppression in pediatric heart transplantation: a study of long-term adverse effects. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 415-22.
- Bac92 Backer CL, Zales VR, Idriss FS e.a. Heart transplantation in neonates and in children. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 311-9.
- Bai82 Bailey LL, Lacour-Gayet F, Perier P e.a. Orthotopic cardiac transplantation in the neonate: survival studies in a goat model. In: Brewer LA, red. *Proceedings of Beijing Symposium on cardiothoracic surgery*. New York: China Academic and John Wiley & Sons Inc, 1982: 342-50.
- Bai83 Bailey LL, Li Z, Lacour-Gayet F e.a. Orthotopic cardiac transplantation in the cyclosporine-treated neonate. *Transplant Proc* 1983; 15: 2956-9.
- Bai84 Bailey LL, Li ZJ, Roost H e.a. Host maturation after orthotopic cardiac transplantation during neonatal life. *Heart Transplant* 1984; 3: 265-7.
- Bai85a Bailey LL, Jang J, Johnson W, e.a. Orthotopic cardiac xenografting in the newborn goat. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 265-7.
- Bai85b Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, e.a. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* 1985; 254: 3321-9.
- Bai85c Bailey LL. Deep hypothermia and total circulatory arrest for cardiac surgery. In: Yingkai W, Peters RM, red. *International practice in cardiothoracic surgery*. Beijing, China: Science Press, 1985: 135-44.
- Bai86a Bailey LL, Concepcion W, Shattuck H e.a. Method of heart transplantation for treatment of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 1-5.
- Bai86b Bailey LL, Nehlsen-Canarella S, Doroshov R e.a. Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315: 949-51.
- Bai88a Bailey LL. Orthotopic transplantation during early infancy as therapy for incurable congenital heart disease. *Ann Surg* 1988; 208: 279-85
- Bai88b Bailey LL. Donor organs from human anencephalics: a salutary resource for infant heart transplantation. *Transplant Proc* 1988; 10: 35-8.
- Bai88c Bailey LL, Assaad AN, Trimm RF e.a. Orthotopic transplantation during early infancy as therapy for incurable congenital heart disease. *Ann Surg* 1988; 208: 279-86.
- Bai89 Bailey NA, Lay P. New horizons: infant cardiac transplantation. *Heart & Lung* 1989; 18: 172-8.
-

- Bai93a Bailey LL, Gundry SR, Razzouk AJ e.a. Bless the babies: one hundred fifteen late survivors of heart transplantation during the first year of life. The Loma Linda University Pediatric Heart Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 805-14.
- Bai93b Bailey LL. Heart transplantation techniques in complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S168-75.
- Bai95 Bailey LL, Zuppan CW, Chinnock RE e.a. Graft vasculopathy among recipients of heart transplantation during the first 12 years of life. *Transpl ant Proc* 1995; 27: 1921-5.
- Bal95 Balzer DT, Moorehead S, Saffitz JE e.a. Utility of surveillance biopsies in infant heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 1095-101.
- Ban93 Bando K, Konishi H, Komatsu K e.a. Improved survival following pediatric cardiac transplantation in high-risk patients. *Circulation* 1993; 88: 218-23.
- Ban96 Bando K, Turrentine MW, Sun K ea. Surgical management of hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 70-6.
- Bar93 Baraldi-Junkins C, Levin HR, Kasper EK e.a. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 63-7.
- Bau98 Bauer J, Dapper F, Kroll J, ea. Herztransplantation im Säuglingsalter: Erfahrungen am Kinderherzzentrum Giessen. *Z Kardiol* 1998; 87: 209-17.
- Bau81 Baum D, Stinson EG, Shumway NE. The place for heart transplantation in children. In: Godman MJ, red. *Pediatric cardiology*. London: Churchill Livingstone, 1981: 741-7.
- Bau91a Baum D, Bernstein D, Starnes VA e.a. Pediatric heart transplantation at Stanford: results of a 15-year experience. *Pediatrics* 1991; 88: 203-14.
- Bau91b Baum D, Cutler DC, Fricker FJ e.a. Physiologic and psychological growth and development in pediatric cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 848-55.
- Bau93 Baum M, Chinnock R, Ashwal S e.a. Growth and neurodevelopmental outcome of infants undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S211-17.
- Bau96 Baum M, Chinnock R, Larsen R e.a. Intermediate follow-up of somatic growth of infant heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: S82.
- Ber77 Bernstein DM. Psychiatric assessment of the adjustment of transplanted children. In: Simmons RG, Klein S, Simmons RL (red.): *Gift of life. The social and psychological impact of organ transplantation*. New York: John Wiley and Sons, 1977: 119-47.
- Ber93a Berry GJ, Rizeq MN, Weiss LM e.a. Graft coronary disease in pediatric heart and combined heart-lung transplant recipients: a study of fifteen cases. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S309-19.
- Ber93b Bernstein D, Baum D, Berry G e.a. Neoplastic disorders after pediatric heart transplantation. *Circulation* 1993; 88: 230-7.
- Ber95 Bernstein D. Long-term outcome of pediatric heart transplantation. *Proceedings of an International Workshop on pediatric cardiothoracic surgery*. Am Heart Congress 1995.
- Bey98 Beymann T, Thies WR, Göllnitz F, e.a. Results after Norwood operation and cavopulmonary anastomoses for anatomical and functional hypoplastic left heart syndrome (HLHS). Abstract at 12th Annual Meeting of the EACTS.
-

- Bog97 Bogers AJJC, Balk AHMM, Witsenburg M e.a. Harttransplantatie bij kinderen. Tijdschr Kindergeneesk 1997; 65 Suppl 1: 16.
- Bog98 Bogers AJJC, Frohn-Mulder IME, Witsenburg M e.a. Initial experience with the Norwood procedure for aortic atresia in the hypoplastic left heart. Cardiovasc Engineering 1998; 3: 67-70.
- Bor93 Bork J, Chinnock R, Ogata e.a. Infectious complications in infant heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1993; 12: S199-202.
- Bot88 Botkin J. Anencephalic infants as organ donors. Pediatrics 1988; 82: 250-6.
- Bou90a Boucek MM, Hodgkin DD, Mathis CM e.a. Accuracy of echocardiographic rejection surveillance in infant cardiac transplantation. J Heart Transplant 1990; 9: 63.
- Bou90b Boucek MM, Kanakriyeh MS, Mathis CM e.a. Cardiac transplantation in infancy: donors and recipients. J Pediatric 1990; 116: 171-6.
- Bou93a Boucek MM, Mathis CM, Razzouk A e.a. Indications and contraindications for heart transplantation in infancy. J Heart Lung Transplant 1993; 12: S154-8.
- Bou93b Boucek M, Mathis C, Kanakriyeh M e.a. Serial echocardiographic evaluation of cardiac graft rejection after infant heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1993; 12: 824-31.
- Bou94 Boucek MM, Mathis C, Boucek R, ea. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 66-73.
- Bou97 Boucek MM, Novick RJ, Bennett LE e.a. The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: first official pediatric report - 1997. J Haert Lung Transplant 1997; 16: 1189-1206.
- Bov96 Bove EL, Lloyd TR. Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome: contemporary results. Ann Surg 1996; 224: 387-94.
- Bra90 Braunlin EA, Canter CE, Olivari MT e.a. Rejection and infection after pediatric cardiac transplantation. Ann Thorac Surg 1990; 49: 385-90.
- Bra91 Braunlin EA, Hunter DW, Canter CE e.a. Coronary artery disease in pediatric transplant recipients receiving triple-drug immunosuppression. Circulation 1991; 84: 301-9.
- Bur85 Burris R. Surgical repair of hypoplastic left heart syndrome during the Norwood procedure: a literary review and case report. Proceedings of the American Academy of Cardiovasculair Perfusion 1985; 6: 195-7.
- Cam95 Campbell AG, McHaffie HE. Prolonging life and allowing death: infants. J Med Ethics 1995; 21:339-44.
- Can94 Canter CE, Moorhead S, Saffitz JE e.a. Steroid withdrawal in the pediatric heart transplant recipient initially treated with triple immunosuppression. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 74-9.
- Car94 Carrel T, Neth J, Pasic M e.a. Should cardiac transplantation for congenital heart disease be delayed until adult age? Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8: 462-8.
- Cha90 Chartrand C, Guerin R, Kangah M, e.a. Pediatric heart transplantation: surgical considerations for congenital diseases. J Heart Transplant 1990; 9: 608-17.
- Che98 Cheung A, Menkis AH. Cyclosporine heart transplantation. Transplant Proc 1998; 30: 1881-3
- Chi92 Chiavarelli M, Boucek MM, Nehlsen-Canarella SL e.a. Neonatal cardiac transplantation. Arch Surg 1992; 127: 1072-6.
-

- Chi93a Chiavarelli M, Gundry SR, Razzouk AJ e.a. Cardiac transplantation for infants with hypoplastic left heart syndrome. *JAMA* 1993; 270: 2944-7.
- Chi93b Chinnock RE, Baum MF, Larsen R e.a. Rejection management and long-term surveillance of the pediatric heart transplant recipient: the Loma Linda experience. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S255-64.
- Chi95 Chinnock RE, Larsen RL, Emery JR e.a. Pretransplant risk factors and causes of death or graft loss after heart transplantation during infancy. *J Heart Lung Transplant* 1995; 2: 206-9.
- Cho94 Choy M, Buckley C, Parrish MD. Pediatric heart transplantation: general primary community care. *Prog Pediatr Cardiol* 1994; 3: 16-9.
- Cod94 Codoner-Franch P, Bernard O, Alvarez F. Long-term follow-up of growth in height after successful liver transplantation. *J Pediatrics* 1994; 124: 368-73.
- Coc95 Cochrane A, Adams D, Radley-Smith R, ea. Heterotopic heart transplantation for elevated pulmonary vascular resistance in pediatric patients. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 296-301.
- Coh97 Cohen DM, Allen HD. New developments in the treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 44-50.
- Con91 Constanzo-Nordin MR, Liao Y, Grusk BB ea. Oversizing of donor hearts: beneficial or detrimental? *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 717-30.
- Coo91a Cooley DA. Pediatric heart transplantation in historical perspective. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 787-90.
- Coo91b Cooper MM, Fuzesi L, Addonizio LJ e.a. Pediatric heart transplantation after operations involving the pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 386-95.
- Cou95 Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association. The use of anencephalic neonates as organ donors. *JAMA* 1995; 273: 1614-8.
- Dai96 Daily B, Pettitt T, Sutera S e.a. Pierce-Donachy pediatric VAD: progress in development. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 437-43.
- Dal99 Dalinghaus M, Witsenburg M, Balk AHMM e.a. Harttransplantatie in Nederland; een te overwegen optie voor gemiddeld 5 kinderen per jaar. *Ned Tijdsch Geneesk* 1999; 143: 2170.
- Dap98 Dapper F, Bauer J, Kroll J e.a. Clinical experience with heart transplantation in infants. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1998;
- Dem95 DeMaso DR, Twente AW, Spratt EG, ea. Impact of psychologic functioning, medical severity, and family functioning in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 1102-8.
- DHSS88 Report of a working party on organ transplantation in neonates. Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the UK. Department of Health and Social Security 1988.
- Doe97 Doelling NR, Kanter KR, Sullivan KM e.a. Medium-term results of pediatric patients undergoing orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1225- 30.
- Dor95 Doroshow RW, Ashwal S, Saukel GW. Availability and selection of donors for pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 52-8.
- Dou93 Douglas JF, Hsu DT, Addonizio LJ. Noncompliance in paediatric heart transplant patients (abstract). *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:S92.
-

- Dri92 Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH e.a. Five to fifteen year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 1992; 85: 469-96.
- Eme93 Emery JR. Strategies for prolonged survival before heart transplantation in the neonatal intensive care unit. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S161-3.
- Eng83 English TAH. Commentary: Is cardiac transplantation suitable for children? *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 57-8.
- Fon90 Fontan F, Kirklin JW, Fernandez G e.a. Outcome after a 'perfect' Fontan operation. *Circulation* 1990; 81: 1520-36.
- For95 Forbess JM, Cook N, Roth SJ e.a. Ten-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 1995; 92: 262-6.
- For97 Forbess JM, Cook N, Seraf A ea. An institutional experience with second- and third-stage palliative procedures for hypoplastic left heart syndrome: the impact of the bidirectional cavopulmonary shunt. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 665-70.
- Fuk94 Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ e.a. Risk factors for graft failure associated with pulmonary hypertension after pediatric heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 985-9.
- Ful95 Fullerton DA, Campbell DN, Jones SD e.a. Heart transplantation in children and young adults: early and intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 804-12.
- Gen98 Gennary AR, Cant AJ, Spickett GP e.a. Effect of immunosuppression after cardiac transplantation in early childhood on antibody response to polysaccharide antigen. *Lancet* 1998; 351: 1778-81.
- GR87 Gezondheidsraad: Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. Advies inzake het gebruik van anencefalen voor transplantatiedoeleinden. Den Haag: Gezondheidsraad, 1987.
- GR93 Gezondheidsraad: Commissie Hartchirurgie en interventiecardiologie voor kinderen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993; publikatie nr 1993/20.
- Gun93 Gundry SR, Alonso de Begona J, Kawauchi M e.a. Transplantation and reanimation of hearts 30 minutes after warm, asystolic "death". *Ann Thorac Surg* 1993;
- Gut95 Gutgesell HP, Massaro TA. Management of hypoplastic left heart syndrome in a consortium of university hospitals. *Am J Cardiol* 1995; 76: 809-11.
- Har98a Harmon W. Pediatric organ transplantation. *Transplant Proc* 1009; 30: 1925-5.
- Har98b Nederlandse Hartstichting. Cijfers en feiten over aangeboren hartafwijkingen. Mededelingenblad oktober 1998.
- Heh91 Hehrlein FW, Netz H, Moosdorf R e.a. Pediatric heart transplantation for congenital heart disease and cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 112-7.
- Hig94 Higgins SS, Paul SM, Hardy CE e.a. Infant heart transplantation: a survey of physician beliefs. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 59-65.
- Hos92 Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future directions. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 9-23.
- Hos98 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM e.a. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656-8.
-

- Hsu93 Hsu D, Garofano R, Douglas J e.a. Exercise performance after pediatric heart transplantation. *Circulation* 1993; 88: 238-42.
- Hsu95 Hsu DT, Guaegebeur JM, Michler RE e.a. Heart transplantation in children with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 743-9.
- Hud96 Huddleston C, Mendeloff E, Canter C. Growth following heart transplantation in neonates. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: S82.
- Hug98 Hughes J. Xenografting: ethical issues. *J Med Ethics* 1998; 24: 18-24.
- Ian94 Iannettoni MD, Bove EL, Mosca RS e.a. Improving results with first-stage palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1994; 107: 934-40.
- Ise94 Iserson KV. Heart transplantation: other ethical questions. *Arch Peadiatr Adolesc Med* 1994; 48:321-2.
- Kan68 Kantrowitz A, Haller J, Joos H e.a. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol* 1968; 22: 782-90.
- Kan93 Kanter KR, Vincent RN, Miller BE e.a. Heart transplantation in children who have undergone previous heart surgery: is it safe? *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S218-23.
- Kap95 Kaplon RJ, Michler RE, Xu H e.a. Absence of hyperacute rejection in newborn pig-to-baboon cardiac xenografts. *Transplantation* 1995; 59: 1-6.
- Kaw90 Kawauchi M, Gundry SR, Alonso de Begona J e.a. Prolonged preservation of human pediatric hearts: correlation of ischemic time and subsequent function. *Surg Forum* 1990; 41: 211-2.
- Kaw93a Kawauchi M, Gundry SR, Alonso de Begona J e.a. Male donor into female recipient increases risk of pediatric heart allograft rejection. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 716-8.
- Kaw93b Kawauchi M, Gundry SR, Alonso de Begona J e.a. Prolonged survival of orthotopically transplanted heart xenograft in infant baboons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 779-86.
- Kel98 Kelly D, Mayer AD. Paediatric transplantation comes of age. Editorial. *BMJ* 1998; 317: 897.
- Ker97 Kern JH, Hayes CJ, Michler RE ea. Survival and risk factor analysis for the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol* 1997; 80: 170-4.
- Kic93 Kichuk M, Hsu DT, Douglas J ea. Outcome in children with cardiomyopathy awaiting cardiac transplantation. *Circulation* 1993; 88: 195.
- Kop91 Koppert E, Holfert GW, Dew PA ea. Preliminary in vitro evaluation of the first neonatal total artificial heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1991; 36: M122-8.
- Law87 Lawrence MN, Fricker J. Pediatric heart transplantation: quality of life. *J Heart Transplant* 1987; 6: 329-33.
- Liv98 Livi U, Caforio ALP, Gambino A ea. Cyclosporine-based steroid-free therapy in pediatric heart transplantation: long-term results. *Transplant Proc* 1998; 30: 1975-6.
- Lok94 Loker J, Darragh R, Ensing G, ea. Echocardiographic analysis of rejection in the infant heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1014-8.
- Lom97 Loma Linda International Heart Institute. Pediatric heart transplantation protocol. Loma Linda: Loma Linda International Heart Institute, 1997.
- Lyn94 Lynch BJ, Glauser TA, Canter C, ea. Neurologic complications of pediatric heart transplantation. *Arch Peiatr Adolesc Med* 1994; 148: 973-9.
-

- Mar 95 Marceletti C. Bioethics and medicine: children. *Med Law* 1995; 14: 9-12.
- Mav88 Mavroudis C, Harrison H, Klein JB, ea. Infant orthotopic cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 912-24.
- Mav89 Mavroudis C, Harrison HL. Perspectives in infant orthotopic cardiac transplantation. *Cardiac Surg: State Art Rev* 1989; 3: 331-51.
- May90 Mayer JE, Perry S, O'Brien P e.a. Orthotopic heart transplantation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 484-92.
- McM93 McManus RP, O'Hair DP, Beitzinger JM e.a. Patients who die awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 159-72.
- Meh95 Mehra MR, Ventura HO, Escobar A e.a. Does donor and recipient sex influence the development of cardiac allograft vasculopathy? *Transplantation Proceedings* 1995; 27: 1926-9.
- Men91 Menkis AH, McKenzie FN, Novick RJ e.a. Expanding application of transplantation after multiple prior palliative procedures. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 722-6.
- Mic93 Michler RE, Edwards NM, Hsu D e.a. Paediatric retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S319-27.
- Mil93 Miller WW, Kaye MP, Baum D. Pediatric heart, heart-lung and lung transplantation: the world experience from 1984-1993. *Progr Pediatr Cardiol* 1993; 2: 4-8.
- Mil96 Miller LW. Heart transplantation in the pediatric population. *Kidney Int* 1996; 40: S85-7.
- Mit98 Mitchell MB, Campbell DN, Clarke DR, ea. Infant heart transplantation: improved intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 242-52.
- Mor97 Morrow WR, Naftel D, Chinnock R e.a. Outcome of listing for heart transplantation in infants younger than six months: predictors of death and interval to transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1255-66.
- Nic95 Nicolson SC, Steven JM, Jobs DR. Hypoplastic left heart syndrome. In: Nichols DG, Cameron DE (red.). *Critical heart disease in infants and children*. St. Louis: Mosby, 1995: 863-84.
- Nid94 Nido PJ del, Armitage JM, Fricker FJ e.a. Extracorporeal membrane oxygenation support as a bridge to pediatric heart transplantation. *Circulation* 1994; 90: II66-9.
- Nid96 Nido PJ del. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support in children. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 336-9.
- Nix95 Nixon PA, Fricker FJ, Noyes BE e.a. Exercise testing in pediatric heart, heart-lung, and lung transplant recipients. *Chest* 1995; 107: 1328-35.
- Nor81 Norwood W, Lang P, Castaneda A e.a. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 511-9.
- Nor83 Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia - hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308: 23-6.
- Nor92 Norwood WI, Jacobs ML, Murphy JD. Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1025-9.
- NTS98 Nederlandse Transplantatie Stichting. *Jaarverslag 1998*. Leiden 1998.

- Oco94 O'Connell JB, Moore CK, Waterer HC. Treatment of end stage dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: S52-6.
- Oke97 O'Kelly SW, Bove EL. Hypoplastic left heart syndrome. *BMJ* 1997; 314: 87-8.
- Pah88 Pahl E, Fricker FJ, Trento A, e.a. Late follow-up of children after heart transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20: 743-6.
- Pah90 Pahl E, Fricker J, Armitage J e.a. Coronary arteriosclerosis in pediatric heart transplant survivors: limitation of long-term survival. *J Pediatr* 1990; 116: 177-83.
- Pah94 Pahl E, Zales VR, Fricker FJ e.a. Posttransplant coronary artery disease in children. A multicenter national survey. *Circulation* 1994; 90: 1156-60.
- Par93 Park JK, Hsu DT, Hordof AJ, e.a. Arrhythmias in pediatric heart transplant recipients: prevalence and association with death, coronary artery disease, and rejection. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 956-64.
- Par96 Park MK. Primary myocardial Disease. In: Park MK (red.): *Pediatric cardiology for practitioners*. St. Louis: Mosby, 1996: 271-84.
- Par98 Parisi F, Abbatista AD, Squitieri C ea. Twelve years of cyclosporine in pediatric heart transplantation: what is the future? *Transplant Proc* 1998; 30: 1967-8.
- Pea89 Peabody JL, Emery JR, Ashwal S. Experience with anencephalic infants as prospective organ donors. *N Engl J Med* 1989; 321: 344-50.
- Pen91a Penkoske PA, Rowe RD, Freedom RM e.a. The future of transplantation after multiple prior palliative procedures. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 722-6.
- Pen91b Pennington DG, Noedel N, McBride LR e.a. Heart transplantation in children: an international survey. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 710-5.
- Pen93 Pennington DG, Swartz MT. Circulatory support in children. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 233-7.
- Rad87 Radley-Smith RC, Yacoub MH. *Circulation* 1987; 76: 12.
- Rad92 Radley-Smith RC, Yacoub MH. Long-term results of pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S277-81.
- Ray98 Raymakers GJ, Bertels RA. Paediatric cardiac transplantation and bridge to transplant. An exploration of the situation in the Netherlands. University Hospital, Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht 1998.
- Ray99 Raymakers GJLM, Bertels RA, Bennink GBWE, ea. Harttransplantatie in Nederland; een te overwegen optie voor gemiddeld 5 kinderen per jaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1425-8.
- Raz95 Razzouk J, Bailey LL. Infant heart transplantation. In: Nichols DG, Cameron DE (red.). *Critical heart disease in infants and children*. St. Louis: Mosby, 1995:437-50.
- Raz96 Razzouk AJ, Chinnock RE, Gundry SR e.a. Transplantation as a primary therapy for hypoplastic left heart syndrome: intermediate term results. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1-7.
- Rei82 Reitz BA, Jamieson SW, Gaudiani VA e.a. Method for cardiac transplantation in corrected transposition of the great arteries. *Cardiovasc Surg* 1982; 23: 293-6.
- Rog95 Rogers BT, Msall MR, Buck GM e.a. Neurodevelopmental outcome of infants with hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr* 1995; 126: 496-8.
- Rot90 Rothenberg LS. The anencephalic neonate and brain death: an international review of medical, ethical and legal issues. *Transplant Proc* 1990; 22: 1037-9.
-

- Rot96 Rotondo K, Naftel D, Boucek R e.a. Allograft rejection following cardiac transplantation in infants and children: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: S80.
- Rui93 Ruiz CE, Zhang HP, Larsen RL. The role of interventional cardiology in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S164-7.
- San96 Santos-Ocampo S, Sekarski T, Saffitz J e.a. Echocardiographic characteristics of biopsy-proven cellular rejection in infant heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 25-34.
- Sig94 Sigfusson G, Fricker F, Bernstein D e.a. Long term survivors of pediatric heart transplantation: a multicenter report of 68 children who have survives greater than five years. *Circulation* 1994; 90: 1-97
- Sig97 Sigfusson G, Fricker FJ, Bernstein D e.a. Long-term survivors of pediatric heart transplantation: a multicenter report of sixty-eight children who have survived longer than five years. *J Pediatr* 1997; 130: 862-71.
- Sla94 Slaughter MS, Braunlin E, Bolman RM e.a. Pediatric heart transplantation: results of 2- and 5-year follow-up. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 624-30.
- So87 So SK, Chang P, Najarian JS e.a. Growth and development in infants after renal transplantation. *J Pediatr* 1987; 110: 343-50.
- Spe98 Speziali G, Driscoll DJ, Danielson GK e.a. Cardiac transplantation for end-stage congenital heart defects: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 923-8.
- Sta89 Starnes VA, Bernstein D, Oyer PE e.a. Heart transplantation in children. *J Heart Transplant* 1989; 8: 20-6
- Sta92a Starnes VA, Oyer PE, Bernstein D e.a. Heart, heart-lung and lung transplantation in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 306-10.
- Sta92b Starnes VA, Griffin ML, Pitlick PT e.a. Current approach to hypoplastic left heart syndrome - palliation, transplantation, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 189-95.
- Ste94 Stewart SM, Kennard BD, Waller DA e.a. Cognitive function in children who receive organ transplantation. *Health Psychol* 1994; 13: 3-13.
- Sto97 Stone RD, Beasley PJ, Treacy SJ e.a. Children and families can achieve normal psychological adjustment and a good quality of life following paediatric liver transplantation: a long term study. *Transplant Proc* 1997; 29: 1571-2.
- Shu98 Shumway SJ. Heart transplantation in the pediatric age-group and for end-stage congenital heart defects. Editorial. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1025-6.
- Sup93 Superina R, Acal R, Bilik R e.a. Growth in children after liver transplantation on cyclosporine alone or in combination with low-dose azathioprine. *Transplant Proc* 1993; 25: 2580.
- Swe95 Swenson JM, Fricker FJ, Armitage JM. Immunosuppression switch in pediatric heart transplant recipients: cyclosporine to FK506. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1183-8.
- Tam96 Tamisier D, Vouhe P, le Bidois J e.a. Donor-recipient size matching in pediatric heart transplantation: a word of caution about small grafts. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 190-5.
- Tan93 Tantengco MV, Dodd D, Frist WH e.a. Echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in children: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 203-10.
-

- Tat93 Tatsumi E, Khanwilkar PS, Rowles JR ea. In vivo long-term evaluation of the Utah electrohydraulic total artificial heart. *ASAIO J* 1993; 39: M373-80.
- Tre89 Trento A, Griffith BP, Fricker FJ e.a. Lessons learned in pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1989; 46: 617-23.
- Ure87 Uretsky BF, Murali S, Reddy S e.a. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Circulation* 1987; 76: 827-34.
- Uza88 Uzark K, Crowley D, Callow L e.a. Linear growth after pediatric heart transplantation. *Circulation* 1988; 78: II-492.
- Uza89 Uzark K, Crowley D. Family stresses after pediatric heart transplantation. *Progr Cardiovasc Nurs* 1989; 4: 23-7.
- Uza92 Uzark KC, Sauer SN, Lawrence KS, ea. The psychosocial impact of paediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1160-7.
- Vou93 Vouhé PR, Tamisier D, Le Bidois J e.a. Pediatric cardiac transplantation for congenital heart defects: surgical considerations and results. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1239-47.
- Vri92 VRicella L, DeBegona J, Gundry S, ea. Aggressive peritoneal dialysis for treatment of acute kidney failure after neonatal heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 320-9.
- Web94 Webber SA, Fricker FJ, Michaels M e.a. Orthotopic heart transplantation in children with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1664-9.
- Wer89 Wert GM de, Beaufort ID de. Anencephalen als orgaan-'donor': enkele ethische kanttekeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 683-6.
- Win91 Winnubst-van den Berghe JM, Koudstaal J. Harttransplantaties bij pasgeborenen. Medisch-ethische overwegingen. *Med Contact* 1991; 23: 715-6.
- Won95 Wong PC. Current indications for pediatric heart transplantation. *Proceedings of an International Workshop on pediatric cardiothoracic surgery. Am Heart Congress* 1995.
- Wra92 Wray J, Radley-Smith R, Yacoub M. Effect of cardiac or heart-lung transplantation on the quality of life of the paediatric patient. *Qual Life Res* 1992; 1: 41-6.
- Wra94 Wray J, Pot-Mees C, Zeitlin H e.a. Cognitive function and behavioral status in paediatric heart and heart-lung transplant recipients: the Harefield experience. *BMJ* 1994; 309: 837-41.
- Yac89 Yacoub MH, Banner NR. Recent developments in lung and heart-lung transplantation. In: Morris P (red.). *Transplantation reviews. Vol 3. London: Bailliere Tindall* 1989: 1-29.
- Yac90 Yacoub MH, Mankad P, Ledingham S. Donor procurement and surgical techniques for cardiac transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2: 153-61.
- Zal93 Zales VR, Stapleton PL. Neonatal and infant heart transplantation. *Pediatr Clin Nth Am* 1993; 40: 1023-45.
- Zal94 Zales VR, Crawford S, Backer CL e.a. Role of endomyocardial biopsy in rejection surveillance after heart transplantation in neonates and children. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 766-71.
- ZFR97 Ziekenfondsraad. *Evaluatie harttransplantaties 1995. Amstelveen 1997, publikatie nummer 735.*
- Zic95 Zickmann B, Boldt J, Knothe C e.a. Anaesthesia for heart transplantation in newborn and suckling infants. Special aspects of the hypoplastic left heart syndrome. *Anaesthesist* 1995; 44: 250-6.
-

-
- A De adviesaanvraag
 - B Totstandkoming van dit advies
 - C Termen en afkortingen

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op van 25 februari 1998 verzocht de Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Sport de Gezondheidsraad advies uit te brengen met betrekking tot harttransplantatie bij kinderen. De brief van de Minister (nr CSZ/ZT/982456) luidt als volgt:

In haar evaluatie van het harttransplantatieprogramma in het jaar 1995 van 23 januari 1997 (bijgevoegd) is de begeleidingscommissie harttransplantatie (BLTX) van de Ziekenfondsraad ingegaan op de mogelijkheid van harttransplantatie bij (zeer) jonge kinderen. Volgens de commissie zijn er diverse internationale publicaties verschenen waarin verbeteringen van de resultaten van harttransplantatie bij deze kinderen worden geconstateerd. Met name zou dit het geval zijn op het indicatiegebied "onderontwikkelde linkerkamer" bij jonge zuigelingen.

Gezien deze gunstige resultaten geeft de commissie mij thans in overweging of de tijd niet rijp is om in Nederland eveneens een onderzoeksprogramma naar harttransplantatie bij (zeer) jonge kinderen te starten. Alvorens hierover te beslissen, acht zij echter een nadere advisering hieromtrent van de Gezondheidsraad gewenst. Zoals ik op 3 oktober 1997 in mijn reactie op de evaluatie (eveneens bijgevoegd) heb aangegeven, deel ik deze mening.

Met het oog op bovenstaande verzoek ik u mij te informeren en te adviseren aangaande de stand van wetenschap inzake harttransplantatie bij (zeer) jonge kinderen, alsmede over de wenselijkheid om in Nederland een onderzoeksprogramma op dit gebied te starten. Punten die daarbij naar mijn mening specifiek aandacht behoeven zijn: indicatiegebieden, kwaliteit van leven, overleving, inbedding/afstemming van een

eventueel programma met andere onderzoeks- en/of transplantatieprogramma's en de beschikbaarheid en allocatie van donororganen.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
namens deze,
de Directeur Curatieve Somatische Zorg
w.g. drs NC Oudendijk

Totstandkoming van dit advies

Literatuuronderzoek

De werkzaamheden aan het voorliggende advies vingen aan in juni 1998. Door middel van een gericht literatuuronderzoek (Medline) is de actuele stand van wetenschap inzake harttransplantaties bij kinderen in kaart gebracht. Voorts zijn de onderwerpen geselecteerd waarover nog nadere informatie diende te worden ingewonnen.

Informatie via deskundigen

In het najaar van 1998 zijn diverse gesprekken gevoerd met deskundigen. Over de problematiek rond de zorg voor kinderen met een aangeboren hartafwijking is gesproken met leden van de staf van het Kinderhartcentrum van het Academisch Ziekenhuis Groningen, te weten:

- prof. dr T Ebels, cardiopulmonaal chirurg
- prof. dr P Sauer, kinderarts-neonatoloog
- dr J Strengers, kindercardioloog

Waardevolle informatie over de actuele praktijk in vooraanstaande centra voor harttransplantatie bij kinderen is verkregen van de volgende deskundigen:

- prof. dr J Quaegebeur, kindercardioloog, New York
 - prof. dr F Dapper, kindercardioloog, Giessen/Hamburg
-

Toetsing in beraadsgroepen

Op basis van de op de hiervoor aangegeven wijze verzamelde informatie, is door drs MA Bos, staflid van de Gezondheidsraad, een concept-advies opgesteld, waarin de stand van wetenschap met betrekking tot harttransplantaties bij kinderen was beschreven. Zowel in de Beraadsgroep Ethiek en Recht als in de Beraadsgroep Geneeskunde van de Gezondheidsraad hebben twee toetsingen plaatsgevonden.

Gespreksronde

Om de gewenste informatie bijeen te brengen en nader inzicht te krijgen in de opvattingen van de Nederlandse kindercardiologische centra, is op 12 april 1999 ten kantore van de Gezondheidsraad een gespreksronde gehouden, waaraan deelnamen:

- dr M Dalinghaus, kindercardioloog; Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- prof. dr T Ebels, cardiopulmonaal chirurg; AZ Groningen
- dr RP Kamphuis, kinderpsycholoog; LUMC; Leiden
- dr EJ Meyboom, kindercardioloog; Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- dr CFM Pulles-Heintzberger, kindercardioloog; AZ Maastricht
- dr N Sreeram, kindercardioloog; Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- prof. dr JMJJ Vossen, kinderarts/hemato-oncoloog; LUMC, Leiden
- dr DL Willems, ethicus; AMC/UVA, Amsterdam
- drs MA Bos, secretaris bij de Gezondheidsraad
- dr W Dondorp, secretaris bij de Gezondheidsraad
- drs G Jambroes, secretaris bij de Gezondheidsraad
- prof. dr JA Knottnerus, vice-voorzitter Gezondheidsraad (voorzitter van de bijeenkomst)

Informatie Eurotransplant

Voor meer inzicht in de actuele situatie rond het aanbod van donororganen ten behoeve van harttransplantatie bij kinderen, is informatie ingewonnen bij dr G Persijn, medisch directeur Eurotransplant Foundation te Leiden.

Enquête onder kindercardiologische centra in Nederland

Nadere informatie over de zorg voor pasgeborenen met HLHS werd in mei 1999 verkregen door middel van een schriftelijke enquête onder de Nederlandse centra voor kindercardiologie. Alle centra gaven hieraan hun volledige medewerking.

Gesprekken met patiënten en hun ouders

Om inzicht te krijgen in de problematiek van kinderen met aangeboren afwijkingen en in hun kwaliteit van leven voor en na transplantatie, zijn in juni 1999 diverse gesprekken gevoerd met patiënten en hun ouders. Dank gaat daarbij in het bijzonder uit naar:

- mevrouw I van der Klis, Hartenark te Bilthoven, die de organisatie van een gespreksronde met ouders van kinderen met een aangeboren hartafwijking op zich nam
- de families van Santen, Eveleens en Canter Cremers
- de familie Schot in Loosdrecht

Termen en afkortingen

aangeboren hartafwijking

afwijking aan het hart ontstaan tijdens de zwangerschap, vaak met een erfelijke oorzaak

afstoting (= rejectie)

proces van uitstoting van een getransplanteerd orgaan

anencefalie

ontbreken van de grote hersenen en het schedeldak

anti-aritmica

geneesmiddelen tegen hartritmestoornissen

aorta

grote lichaamsslagader

atriale septectomie

resectie van het boezemtussenschot

atrioventriculaire afwijking

afwijking tussen hartboezem en hartkamer

atriumseptumdefect (ASD)

aangeboren defect in het boezemtussenschot

Blalock-Taussig shunt

maken van een aansluiting van de aorta subclavia op de aorta pulmonalis om de bloedstroom door het longvaatbed te verbeteren

cardiac allograft vasculopathy (CAV)

proces van chronische afstoting door versnelde coronairdegeneratie

cardiomyopathie

aandoeningen waarbij het primair defect in de hartspier zelf is gelegen

- *congestieve cardiomyopathie*: hartspierziekte met verlies van systolische kracht en als gevolg daarvan verwijding (dilatatie) van de linker of rechter hartkamer
- *gedilateerde cardiomyopathie*: synoniem voor congestieve myopathie
- *idiopathische cardiomyopathie*: hartspierziekte met onbekende oorzaak
- *restrictieve cardiomyopathie*: hartspierziekte waarbij een toegenomen stijfheid van de kamers een normale vulling bemoeilijkt

CHD

congenital heart disease

congenitale hartafwijking

aangeboren hartafwijking

coronair- of coronaire

betrekking hebbend op kransslagader

ductus arteriosus

bij de foetus bestaande verbinding tussen de lichaamslagader en de longslagader, sluit zich na de geboorte

echocardiogram

met behulp van ultrageluid verkregen afbeelding van gedeelten van het hart

ECMO - extracorporele membraanoxygenatie

methode om met behulp van een membraanoxygenator de gaswisseling van de longen over te nemen

ejectiefractie

maat voor de pompfunctie van het hart

enkelvoudige ventrikel

aangeboren hartafwijking waarbij rechter en linker kamer één gezamenlijke holte vormen

fibro-elastose (endocardiaal)

aandoening met toename van fibro-elastisch weefsel in het hart

Fontan-operatie

operatie om een tricuspidaalklepatresie te verhelpen

foramen ovale

opening tussen de hartboezems

hartfalen (decompensatio cordis)

toestand waarbij het hart als pomp tekortschiet

hyperkaliëmie

te hoog kaliumgehalte van het bloed

hypoplastisch linkerhart-syndroom (HLHS)

aangeboren hartafwijking, waarbij functioneel alleen een rechterkamer aanwezig is

immunosuppressie

onderdrukking van de afstotingsreactie met medicatie

immuunrespons

afweerreactie

inotrope middelen

geneesmiddelen die de samentrekking van het hart verbeteren

interventiecardiologie

vakgebied binnen de cardiologie dat zich bezighoudt met catheterinterventies

ischemie

zuurstofgebrek

ISHLT

International Society of Heart and Lung Transplantation

koude-ischemietijd

tijd dat een orgaan niet-doorbloed buiten het lichaam verkeert

linker-ventrikelfunctie

mate waarin de linker hartkamer in staat is de pompfunctie uit te oefenen

LVEF - linkerventrikel-ejectiefractie

maat voor de functie van de linkerkamer

MCS - mechanical circulatory support

mechanische apparatuur om de pompfunctie van het hart te ondersteunen

mitralisklepatresie

afwezigheid van de mitralis-hartklep

Morbus Ebstein (Ziekte van Ebstein)

congenitale hartafwijking met misvorming van de tricuspidalis-hartklep

myocardiobiopt

stukje weefsel afgenomen van de hartspier

myocarditis

ontsteking van de hartspier

Norwood-operatie

1e fase van een correctieve operatie in drie stappen bij het hypoplastisch linkerhart-syndroom

NYHA classificatie

functionele classificatie van de ernst van hartaandoeningen volgens New York Heart Association

PCPC - partiële cavopulmonale connectie

2e fase van de Norwood-operatie; ook wel Glenn-procedure genoemd. De bovenste holle ader wordt losgemaakt van de boezem en aangesloten op de rechter longslag-ader

prostaglandinen

hormoonachtige stof

PTLD - post transplant lymfoproliferative disease

maligniteit als gevolg van langdurig gebruik van afweeronderdrukkende middelen

pulmonale hypertensie

verhoogde druk in de longvaten

PVRI - pulmonary vascular resistance index

maat voor de longvaatweerstand

stent

metalen kokertje dat in een vernauwd bloedvat wordt ingebracht om het vat open te houden

TAPVC

total anomalous pulmonary venous connection; afwijking optredend bij het hypoplastisch linkerhart-syndroom

tetralogie van Fallot

aangeboren hartaandoening met vier afwijkingen: ventrikelseptumdefect, vernauwing van de pulmonalisklep, hypertrofie van de rechterkamer, dextropositie van de aorta

transpositie van de grote vaten (TGA)

aandoening waarbij de aorta uit de rechterkamer en de truncus pulmonalis uit de linker hartkamer ontspringt

tricuspidalisklep

drieslippige hartklep

truncus arteriosus

aangeboren afwijking waarbij uit het hart slechts één groot bloedvat ontspringt, dat zich splitst in een aorta en een longslagader

univentriculair hart

synoniem voor: enkelvoudige ventrikel, monoventrikel

ventricular assist device (VAD)

mechanische pomp om de functie van de hartkamer te ondersteunen

ventrikelseptumdefect (VSD)

aangeboren afwijking met onderbreking van het hartkamertussenschot

verworven hartafwijking

aandoening na de geboorte ontstaan onder meer door een virusinfectie of ziekte

xenotransplantatie

implantatie van een dierlijk orgaan bij de mens