

**Het kunsthart: een reëel alternatief?**

**Een simulatiemodel voor de wachtdynamiek**

© Rathenau Instituut, Den Haag, 2002

Rathenau Instituut  
Koninginnegracht 56

Correspondentieadres:  
Postbus 85525  
2508 CE Den Haag

Telefoon 070 - 342 15 42  
Telefax 070 - 363 34 88  
E-mail [info@rathenau.nl](mailto:info@rathenau.nl)  
Website: [www.rathenau.nl](http://www.rathenau.nl)

Uitgever Rathenau Instituut: Carla Huisken  
Basisvormgeving: Hennie van der Zande, Amsterdam  
Grafische productie: Herbschleb & Slebos, Monnickendam  
Pre-press en druk: Meboprint, Amsterdam  
Bindwerk: Meeuwis, Amsterdam

Dit boek is gedrukt op kringlooppapier

Eerste druk: februari 2002

ISBN 90-806772-3-X

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

W. Taeke van Beekum. Het kunsthart: een reëel alternatief? Een simulatiemodel voor de wachtlijstdynamiek. Den Haag: Rathenau Instituut, 2002; Werkdocument 85

Preferred citation:

W. Taeke van Beekum. Het kunsthart: een reëel alternatief? Een simulatiemodel voor de wachtlijstdynamiek. Den Haag: Rathenau Instituut, 2002; Working document 85

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het Rathenau Instituut.

No part of this book may be reproduced in any form, by print, photo-print, microfilm or any other means without prior written permission of the holder of the copyright.

# **Het kunsthart: een reëel alternatief?**

## **Een simulatiemodel voor de wachtdijndynamiek**

*Auteurs:*

W. Taeke van Beekum, met bijdragen van Christian Gijtenbeek

*Projectcoördinatie Rathenau Instituut:*

dr. Koos van der Bruggen

drs. Gert van Dijk

*Bestuur Rathenau Instituut*

dr. C.J. Kroese (voorzitter)

mw. prof.dr. I. de Beaufort

ir. P.P. 't Hoen

prof.dr. W.K.B. Hofstee

mw. dr. B.E.C. Plesch

mw. mr. J.A. Schaap

prof.ir. E.J. Tuininga

prof.dr. W. van Vierssen

dr. D. van Zaane

# Voorwoord

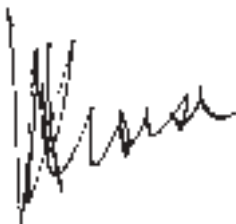
Mensen die in aanmerking komen voor een harttransplantatie, hebben in de regel zonder die ingreep nog slechts een korte tijd te leven. Om die reden groeit de wachtlijst voor donorharten, in tegenstelling tot die voor nieren, de laatste jaren dan ook niet meer. Er is sprake van een evenwicht tussen het aantal nieuwe mensen op de wachtlijst, het aanbod aan donorharten en de sterfte op de wachtlijst. Met een groter aanbod van mogelijkheden om de niet meer functionerende harten te vervangen, zou de sterfte kunnen worden teruggedrongen en mogelijk meer mensen tot de wachtlijst kunnen worden toegelaten. Daarom wordt gewerkt aan alternatieven voor menselijke organen als kunstorganen en xenotransplantaten. De debatten die zich daarover afspelen richten zich veelal op de ethische aanvaardbaarheid en de termijn waarop ze geïntroduceerd worden, en niet zozeer op de gevolgen die hun introductie heeft op de omvang van de wachtlijsten. Daarom blijft de veronderstelling dat deze alternatieven een positief effect zullen hebben op de wachtlijsten ten onrechte doorgaans onbesproken. Kunstharten en xenotransplantaten zullen immers, zeker de eerste jaren na introductie, geen ‘permanente’ vervanging kunnen bieden. Het alternatieve transplantaat is in de eerste plaats bedoeld om de tijd waarin op een geschikt donororgaan kan worden gewacht, te verlengen: het is een *bridge to transplant*. Een patiënt die een kunsthart heeft gekregen, zal nog steeds behoefte aan een humaan donorhart hebben. Een behoefte die – althans met de huidige stand van de techniek – binnen afzienbare tijd alsnog acuut zal worden. Evaluaties van programma’s waarin kunstharten zijn toegepast, laten wel zien dat er, althans voor de betreffende patiënten, sprake is van positieve effecten.

Maar wat zijn de effecten voor de andere patiënten op de wachtlijst? Gegeven de beperkte beschikbaarheid van menselijke donorharten, ligt het voor de hand om te veronderstellen dat het inzetten van kunstharten en xenotransplantaten leidt tot verstoringen van de ‘normale’ gang van zaken op de wachtlijst. Vragen die hierbij opkomen zijn: Leidt de introductie van *bridges to transplant* tot minder of juist tot meer doden op de wachtlijst? Wat zijn de effecten op de wachtlijsten en -tijden? Is er iets te zeggen over een optimaal aantal in te zetten kunstharten? Dragen deze alternatieve technieken wel bij tot verhogen van het totale ‘rendement’ van het gehele transplantatieprogramma?

Om op deze vragen antwoord te vinden heeft het Rathenau Instituut, in het kader van het project Het tekort voorbij? De toekomst van orgaanvervanging aan TNO-PG gevraagd onderzoek te verrichten naar de effecten van de introductie van orgaanvervangende technieken als

een kunstmatig (steun)hart of xenotransplantatie. Hiertoe hebben de onderzoekers een computermodel ontwikkeld waarmee de effecten op de wachtlijst worden gesimuleerd.

Dit model wordt gepresenteerd in het nu voorliggende rapport met bijbehorende cd-rom. Een belangrijke conclusie is dat vooralsnog van de introductie van kunstharten geen spectaculaire reductie van het aantal personen op de wachtlijst mag worden verwacht. Er zal vrij snel een nieuw evenwicht worden bereikt. Hoe dat allemaal in zijn werk gaat, kunt u zelf uitvinden door gebruik te maken van het simulatieprogramma op de cd-rom.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C.J. Kroese', with a stylized flourish at the end.

Dr. C.J. Kroese  
Voorzitter Rathenau Instituut

# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord</b>	<b>5</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>9</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>11</b>
1.1 Aanleiding	11
1.2 Vraagstelling onderzoek	12
1.3 Opzet rapportage	13
<b>2 Huidige stand van zaken en knelpunten</b>	<b>15</b>
2.1 Wachtlijsten	15
2.2 Harttransplantaties	16
2.3 Niertransplantaties	16
2.4 Nier-Pancreastransplantaties	17
2.5 Enkele kenmerkende getallen	18
<b>3 Ontwikkelingen en alternatieven</b>	<b>19</b>
3.1 Mogelijke alternatieven voor allotransplantatie	19
3.2 Xenotransplantatie	21
3.2.1 Immunologische acceptatie van het xenograft	21
3.2.2 Functionele compatibiliteit van organen tussen soorten	22
3.2.3 Het eventuele introduceren van nieuwe virussen tussen soorten	23
3.2.4 Conclusie met betrekking tot xenotransplantatie	24
3.3 Weefsel (tissue-) engineering	24
<b>4 Mechanische ondersteuning van het falende hart</b>	<b>27</b>
4.1 Inleiding	27
4.2 Korte termijn ondersteuning	27
4.2.1 Intra-Aortic Balloon pumps	28
4.2.2 Hemopomp en centrifugale pompen	28
4.3 Lange termijn ondersteuning	29
4.3.1 Total Artificial Heart	29
4.3.2 Left Ventricular Assist Device. (LVAD)	30
4.4 Problemen met MCS en eventuele toekomstige oplossingen	31
4.4.1 Bloedingen	31
4.4.2 Trombo-embolie	32
4.4.3 Infectie	32
4.5 Conclusie	33
<b>5 5 Het simulatiemodel HartX</b>	<b>35</b>
5.1 Inleiding, achtergrond en doel van het model	35

5.2	Opzet en werkingsprincipe van het simulatiemodel	37
5.2.1	De compartimenten van de wachtlijst	38
5.2.2	De compartimenten van de getransplanteerden met een donorhart	43
5.2.3	De compartimenten van de kunstharten	44
5.3	Verantwoording: toetsing aan bekende cijfers, kwalitatieve toetsing	46
<b>6</b>	<b>Enkele scenario's</b>	<b>49</b>
6.1	Inleiding	49
6.2	Scenarios bekijken: transplantatie van donorharten	49
6.3	Scenario's met toepassing van kunstharten	51
6.4	Conclusies en aanbevelingen op grond van de resultaten van de simulaties	53
	<b>Summary</b>	<b>55</b>
	<b>Literatuurlijst</b>	<b>59</b>
	<b>Bijlagen</b>	
A	Realisatie van het model HartX in Microsoft Excel	63
B	Gebruik van de bijgeleverde cd-rom	69



# Samenvatting

Dit rapport is het resultaat van een onderzoek dat oorspronkelijk werd opgezet om de organisatorische en financiële consequenties van alternatieven voor allotransplantatie (transplanteren van organen of weefsels van de ene mens naar de andere), in het bijzonder van xenotransplantatie (transplanteren van dier naar mens), in kaart te brengen. Al vroeg werd besloten om het onderzoek in de breedte te beperken tot vervanging van hart, nier en alvleesklier. Naarmate in de oriënterende fase het besef groeide dat xenotransplantatie de eerstkomende 10 jaar hoogstwaarschijnlijk niet tot de mogelijkheden zal behoren, werd het steeds minder dringend om de oorspronkelijke vraagstelling te beantwoorden. Dus werd besloten om meer naar mogelijke consequenties van andere alternatieven voor allotransplantatie te gaan kijken.

Uit een verkenning van wat er op dit gebied zoal speelde, kwam het kunsthart als een van de weinige alternatieven naar voren die naar alle waarschijnlijkheid op korte termijn werkelijk toepassing gaat vinden. Deze technologie wordt in een afzonderlijk hoofdstuk nader aan de tand gevoeld. Daarbij komt het concept *'bridge to transplant'* naar voren, waarmee aangegeven wordt dat kunstharten, voorlopig althans, vooral gezien worden als een tijdelijke oplossing voor mensen op de wachtlijst waarvoor nog geen donorhart voorhanden is. Voortbordurend op dit concept bleek het interessant om de dynamiek van de wachtlijst te bestuderen als kunstharten met een beperkte levensduur worden toegepast en er dus steeds patiënten terugstromen naar de wachtlijst.

Omdat het niet goed mogelijk is om de ingewikkelde dynamiek rederenderwijs in beeld te brengen, werd besloten om een kwantitatief simulatiemodel op te zetten. Dit model werkt als compartimentenmodel. Het laat zien hoeveel patiënten zich in de loop van de tijd in elke onderkende toestand of compartiment bevinden en hoelang de gemiddelde wachttijden zijn. Het model werd gemaakt met behulp van het spreadsheetprogramma Microsoft Excel. Om het geschikt te maken voor gebruik door anderen dan de ontwikkelaars, werd er een Visual Basic programma omheen geschreven.

Met het model kunnen de gevolgen van verschillende vormen van behandelbeleid in de vorm van scenario's worden bekeken. Een van de eerste verrassende uitkomsten was, dat er in een gewoon transplantatieprogramma al na betrekkelijk korte tijd een min of meer stabiele situatie kan ontstaan waarin er evenwicht is tussen de instroom van patiënten, het aanbod van donorharten en de uitstroom, in de regel

door overlijden. Simulatie van het introduceren van kunstharten in zo'n stabiele situatie laat zien dat er inderdaad gunstige effecten zijn. Het aantal mensen op de wachtlijst neemt af en de gemiddelde wachttijd wordt navenant korter.

Maar er kwam ook een verontrustende uitkomst naar voren. Er blijken tijdelijk meer mensen te overlijden als kunstharten, met een veronderstelde beperkte tijd van goed functioneren, worden geïntroduceerd. Dit effect van meer sterfte dan bij gewoon continueren van het donorharten programma, neemt toe naarmate er meer kunstharten worden toegepast. Als vervolgens de tijd waarin het kunsthart goed functioneert wordt verlengd, wat we als resultaat van voortgaande ontwikkeling mogen verwachten, dan blijkt dat het kunsthart in dit opzicht al dicht bij het donorhart moet komen voordat de extra sterfte verdwijnt.

De bevindingen uit de gesimuleerde scenario's worden tenslotte vertaald in enkele aanbevelingen. Deze betreffen behalve de vanzelfsprekende raad om de introductie van kunstharten doordacht uit te voeren, ook de wijze waarop ervaringen zowel geconcentreerd verworven moeten worden als degelijk uitgewisseld. Ook wordt aanbevolen om het simulatiemodel verder te ontwikkelen als instrument voor monitoring van de voortgaande ontwikkeling en voor ondersteuning van besluitvorming.

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Vervangingsgeneeskunde, het transplanteren van menselijke organen, is geleidelijk aan gemeengoed geworden. Was de eerste menselijke harttransplantatie nog een reden om het Groote Schuur Ziekenhuis in Kaapstad voor jaren op de wereldkaart te zetten, nu, nog maar enkele decennia later, kijkt niemand meer op van zo'n ingreep.

Niertransplantaties hadden een minder spectaculaire entree. Zij werden al jaren zonder veel ophef uitgevoerd met naaste familieleden van de patiënt als donor, voordat de eerste transplantatie van een nier van een niet verwante donor plaatsvond. Ook niertransplantatie heeft inmiddels nauwelijks nog iets spectaculairs.

Dit alles wijst er op dat deze ingrepen relatief nog maar weinig risico met zich meebrengen. Deels is dat het gevolg van ervaring: het zijn 'routineklussen' geworden. Maar ook de spectaculaire vorderingen op het gebied van het beperken van afstotingsreacties dragen er toe bij dat deze ingrepen nog maar zo weinig ophef veroorzaken.

Dat deze ingrepen zo geruisloos kunnen plaatsvinden, geeft aan dat ze zeer succesvol zijn. En het is nu juist dit succes dat de grootste reden van bezorgdheid aan het worden is. Omdat de operaties relatief zo weinig risico met zich meebrengen, worden er steeds minder beperkingen gesteld voor de indicatie. En zo brengt bijvoorbeeld het verruimen van de leeftijdsgrenzen, als logische consequentie van het succes van de ingreep, samen met de vergrijzing van de bevolking een niet te keren groei van de vraag naar donororganen met zich mee.

En tegenover die groeiende vraag staat niet een evenredig groeiend aanbod. De omvang van het aanbod aan donororganen is de resultante van diverse invloeden, die voor het grootste deel geen samenhang hebben met de parameters die de vraag bepalen. Het groeiende verschil tussen vraag en aanbod zal er toe leiden dat steeds meer patiënten die in alle opzichten binnen de termen vallen, toch niet zullen worden getransplanteerd, met alle gevolgen van dien. Om deze reden heeft het zoeken naar aanvaardbare alternatieven voor de huidige vormen van vervangingsgeneeskunde ook in maatschappelijk opzicht een zekere prioriteit.

De thans gangbare vervangingsgeneeskunde betreft, als het om organen gaat, zonder uitzondering allotransplantatie. Allotransplantatie wil zeggen dat er organen van ((hersens-)dode) mens naar mens worden

overgeplant. Als één van de mogelijke alternatieven voor allotransplantatie wordt de laatste tijd gedacht aan xenotransplantatie. Xenotransplantatie houdt in dat de donor tot een andere biologische soort behoort dan de ontvanger. Het gaat dan dus om het transplanteren van dierlijke organen naar de mens. Dat kunnen natuurlijk niet organen van een willekeurig dier zijn. Om te beginnen moet het dier biologisch gezien niet al te ver van de mens af staan en een min of meer passend orgaan kunnen leveren. Maar er zal ongetwijfeld ook nog de nodige genetische manipulatie moeten plaatsvinden om afstotingsreacties bij voorbaat al niet te groot te maken. Er zijn op deze weg al enkele veelbelovende stappen gezet.

De mogelijkheden lijken nu zo dichtbij te komen dat ook de niet direct betrokkenen zich gaan afvragen of dit allemaal wel zo moet: rond het thema xenotransplantatie is een maatschappelijk debat op gang gekomen. Dat debat richt zich met name op diverse relevante ethische vraagstukken.

Het lijkt er op dat er in het kader van dit debat erg weinig aandacht werd gegeven aan de meer praktische aspecten van mogelijke alternatieven, zoals de organisatorische en financiële consequenties. Om die reden heeft het Rathenau Instituut aan TNO-PG opdracht gegeven om de organisatorische en financiële consequenties van alternatieven voor allotransplantatie te verkennen.

## **1.2 Vraagstelling onderzoek**

De oorspronkelijke vraagstelling voor dit onderzoek luidde: "wat zijn de gevolgen van nieuwe vormen van vervangingsgeneeskunde voor de organisatie van de gezondheidszorg, de huidige transplantatiesystematiek en de financiering van de zorg?"

Toen in de loop van het onderzoek zowel bij de onderzoekers als bij de opdrachtgever het inzicht in de opgeworpen problematiek groeide, zijn in goed overleg diverse malen aanpassingen van de vraagstelling overeengekomen.

De eerste van die aanpassingen betrof een inperking van de breedte van het onderzoek. Gezien de aard en omvang van de huidige problemen rond allotransplantatie en de verwachte ontwikkelingen met betrekking tot mogelijke alternatieven, werd besloten om dit onderzoek tot drie organen te beperken. Dat zijn nieren, hart en pancreas.

Toen in de loop van het onderzoek bovendien duidelijk werd dat het niet waarschijnlijk is dat het alternatief van xenotransplantatie, dat wel de aanleiding vormde voor de oorspronkelijke vraagstelling, op afzienbare termijn tot algemeen aanvaarde, brede toepassing zal

komen, werden opnieuw de bakens verzet. Het leek niet meer zo zinnig om al uitgebreid aandacht te schenken aan organisatorische en financiële consequenties van ontwikkelingen die nog een lange weg hebben te gaan voordat zij werkelijk de praktijk bereikt hebben. Ditmaal werd besloten dat de aandacht vooral gevestigd zou worden op het enige orgaanvervangende alternatief voor allotransplantatie waarvan verwacht mag worden dat het op redelijk korte termijn zijn invloed zal doen gelden op de praktijk. Het betreft het kunsthart.

Aan kunstharten (waaronder hier ook de zogenaamde Ventricular Assist Devices worden gerekend) wordt al vele jaren gewerkt. Geleidelijk aan komt het moment in zicht dat een kunsthart een alternatief gaat vormen voor een donorhart. Voordat het echter zover is, zullen we er van uit moeten gaan dat er kunstharten worden toegepast die maar voor een beperkte duur in de patiënt kunnen functioneren. Het laatste deel van het onderzoek spitste zich daarom toe op de vraag wat deze beperkte duur voor betekenis zou kunnen hebben voor de dynamiek van de wachtlijst.

### **1.3 Opzet rapportage**

In dit rapport wordt eerst, in hoofdstuk 2, aandacht gegeven aan een beknopte schets van de huidige toestand met betrekking tot allotransplantatie. Vervolgens worden bestaande of in de toekomst te verwachten alternatieven voor allotransplantatie op de gebieden van nieren, hart en pancreas globaal besproken (hoofdstuk 3). Hoofdstuk 4 richt zich wat uitgebreider op de diverse mogelijkheden voor mechanische ondersteuning van het falende hart. In hoofdstuk 5 gaan we eerst in op de opzet van het simulatiemodel HartX waarmee enkele mogelijke gevolgen van het toepassen van kunstharten voor de dynamiek van de wachtlijst kunnen opgespoord en geïllustreerd. Daarna wordt in dat hoofdstuk de validiteit van het model aannemelijk gemaakt door toetsing van enkele modeluitkomsten aan getallen uit de praktijk. In hoofdstuk 6 geven we vervolgens enkele voorbeelden van resultaten van simulaties. In datzelfde hoofdstuk worden tenslotte conclusies uit die resultaten getrokken en daarop gebaseerde aanbevelingen gedaan.

Nadere details over de realisatie van het simulatiemodel HartX in Microsoft Excel, worden in bijlage A gegeven.



# 2 Huidige stand van zaken en knelpunten

## 2.1 Wachlijsten

Een van de centrale thema's van de orgaantransplantatie betreft de wachtlijstproblematiek. Om een aanduiding te geven van de omvang van dit probleem, wordt in onderstaand schema een overzicht gegeven van het aantal patiënten dat 'actief' wacht op een orgaantransplantatie.

**Tabel 1: Aantallen patiënten op de actieve wachtlijst voor organen in Nederland**

	1997	1998	1999	2000
Nier	1001	1169	1306	1278
Hart	28	22	30	29
Lever	27	34	46	60
Alvleesklier	4	8	16	2
Long	62	55	58	62

Wachlijsten ontstaan door een samenspel van factoren. Het aanbod van donororganen is beperkt. Levende donoren zijn er toch al niet zo veel, al neemt hun aantal de laatste jaren toe. Zij kunnen alleen voor nierpatiënten iets betekenen. Van alle sterfgevallen komt slechts een zeer klein deel in aanmerking voor eventuele orgaandonatie. Tot voor kort ging het alleen om patiënten die hersendood raakten. En dat komt maar in weinig gevallen voor. Sinds kort worden er voor nierdonaties ook wel donoren gebruikt die een hartstilstand hebben gekregen. Maar ook dan gaat het om een beperkt aantal omdat deze zogenaamde NHB (non-heart-beating) procedure alleen onder zeer bepaalde omstandigheden kan worden uitgevoerd. Bij dat alles heeft ook nog slechts een beperkt deel van de burgers zich laten registreren als potentiële donor. En de nabestaanden van niet-geregistreerden geven lang niet altijd toestemming voor donatie.

Het succes van transplantatieprocedures is zo groot, dat er steeds maar weer mogelijkheden zijn om de indicatie te verruimen. Los daarvan zouden de demografische ontwikkelingen waarschijnlijk al leiden tot een groei van de vraag. We zien dus een groeiende vraag en een krap, min of meer stagnerend, aanbod. Onder die omstandigheden zijn wachtlijsten onvermijdelijk.

Aan ieder orgaan is grote behoefte. De wachtlijst van nierpatiënten is echter het grootst. Dat komt omdat nierpatiënten, al dan niet in afwachting van een niertransplantatie, kunnen worden gedialyseerd. Plaatsing op deze wachtlijst betekent dus niet dat uitblijven van een transplantatie onvermijdelijk leidt tot overlijden. Patiënten die wachten op een donorhart, een lever of een long, worden pas op een wachtlijst geplaatst wanneer er geen andere medische behandeling meer mogelijk is. Deze patiënten overlijden wanneer niet binnen korte tijd een geschikt donororgaan beschikbaar komt. Deze wachtlijsten zijn daarom vanzelf beperkt van omvang.

## **2.2 Harttransplantaties**

Bij 80% van de patiënten op de wachtlijst voor harttransplantatie is coronairlijden met cardiomyopathie de belangrijkste indicatie. Alle conventionele opties, conservatief of chirurgisch, ter verbetering de situatie moeten zijn geprobeerd voordat plaatsing op de wachtlijst kan worden overwogen. De patiënt moet gezien de prognose en de ernst van het lijden toe zijn aan transplantatie en in een zodanige conditie zijn dat hij of zij de transplantatie kan doorstaan. Een getransplanteerd hart gaat gemiddeld 8 jaar mee.

Er zijn diverse contra-indicaties voor harttransplantatie. Onder de 'absolute' vallen onder andere: nierinsufficiëntie, ernstig lever- of longlijden en orgaanschade als gevolg van Diabetes Mellitus(DM). Chronische longziekte en DM zonder orgaanschade vormen relatieve contra-indicaties.

## **2.3 Niertransplantaties**

In principe komt iedereen met een terminale nierinsufficiëntie in aanmerking voor niertransplantatie, maar patiënten die nog niet worden gedialyseerd, worden niet op de wachtlijst opgenomen.

Niertransplantaties worden onderscheiden in 3 (of 4) vormen. Ten eerste de postmortale niertransplantatie: uitgaande van een hersendode (of hartdode) donor. In Nederland worden deze nieren door Eurotransplant toegewezen aan een patiënt op de wachtlijst. De toewijzing geschiedt op grond van een puntenstelsel waarbij onder andere de antigene overeenkomst tussen de weefsels van de donor en ontvanger en de tijd die de patiënt reeds op de wachtlijst staat belangrijk zijn. Voor nieren is deze antigene overeenkomst tussen donor en ontvanger veel belangrijker dan voor andere organen.

Ten tweede zijn er transplantaties met een levende bloedverwant als donor, waarbij er tussen de donor en de patiënt een eerste of tweede



graad van bloedverwantschap bestaat. Ten derde worden tegenwoordig steeds meer transplantaties verricht met de nier van een levende niet bloedverwante donor.

De laatste tijd wordt er steeds meer ervaring opgedaan met de vierde vorm van nierdonatie, dat betreft de nieren van donoren die aan een hartstilstand zijn overleden. Bij deze zogenaamde NHB procedures moet er korte tijd na het overlijden worden begonnen met het doorspoelen van de nier met conserverende vloeistoffen. Dat kan alleen onder heel bijzonder omstandigheden.

Overleving van het transplantaat is afhankelijk van de herkomst. Nieren van levende bloedverwanten geven in de regel de beste vooruitzichten. Contra-indicaties specifiek voor niertransplantaties zijn er niet. Twee groepen patiënten verdienen wel aparte aandacht: diabetespatiënten en hepatitispatiënten. De eersten komen aan de orde in de volgende paragraaf.

## **2.4 Nier-Pancreastransplantaties**

Diabetes Mellitus type 1 met een ernstige nierinsufficiëntie is de indicatie voor gecombineerde nier-pancreastransplantatie. Anders gezegd: als de nierinsufficiëntie het gevolg is van gevorderde Diabetes Mellitus type I, dan kan een gecombineerde transplantatie worden overwogen. Daarmee wordt dan niet alleen de complicatie van de DM I weggenomen, maar ook de ziekte zelf aangepakt. Patiënten komen voor deze ingreep alleen in aanmerking als zij een leeftijd van minder dan 50 jaar hebben. Ernstig niet te behandelen coronairlijden vormt een absolute contra-indicatie. Een gecombineerde nier-pancreastransplantatie is technisch moeilijker dan alleen een niertransplantatie. Het aantal peri-operatieve complicaties is bij de gecombineerde transplantatie dan ook hoger. Transplantatie van de pancreas alleen wordt in Nederland slechts zeer sporadisch verricht.

Voor patiënten in een vroeg stadium van diabetes of met beginnende secundaire complicaties is insulinebehandeling vooralsnog de meest veilige en effectieve therapie (al zou transplantatie van alleen het pancreas of van eilandjes van Langerhans hier in de nabije toekomst een rol van betekenis kunnen gaan spelen) Op het gebied van glucosepiegel-regulatie en insulinetoediening vinden bovendien nog voortdurend verbeteringen plaats. Het is daarom nog maar de vraag of transplantatie voor diabetespatiënten in de toekomst een aantrekkelijke optie zal blijven.

## 2.5 Enkele kenmerkende getallen

In de hierna volgende tabel worden enige kenmerkende getallen gegeven over de aantallen transplantaties, instroom en wachtlijsten van de laatste jaren.

**Tabel 2: Aantallen van in Nederland uitgevoerde transplantaties per orgaan. Eronder staan weergegeven het aantal nieuwe registraties op een wachtlijst en tenslotte het aantal patiënten op de wachtlijst op 31 december van dat jaar**

		1995	1996	1997	1998	1999	2000
Nier	Transplantatie	491	506	510	487	480	
	Nieuw	696	700	792	833	806	
	Wachtlijst	993	1005	1011	1177	1322	
Hart	Transplantatie	48	60	53	41	45	
	Nieuw	67	70	74	48	70	
	Wachtlijst	37	26	28	22	30	
Pancreas	Transplantatie (incl. nier-pancreas)	11	17	0	16	19	
	Nieuw	16	21	19	24	36	
	Wachtlijst	6	12	0	8	14	

Vooraf bij de niertransplantatiewachtlijst is een duidelijke stijgende tendens van het aantal nieuwe registraties op de wachtlijst. Tegelijkertijd daalt het aantal niertransplantaties, vooral wegens het geringere aanbod van donororganen. Het gevolg is dat zowel het aantal wachtenden als de gemiddelde individuele wachttijd toeneemt.

Het is niet mogelijk om met de bovenstaande getallen op een eenvoudige manier te boekhouden (zoets als: wachtlijst dit jaar = wachtlijst vorig jaar – aantal getransplanteerden + nieuwe registraties), bijvoorbeeld omdat gedurende het jaar mensen om verschillende (medische) redenen weer van de wachtlijst worden afgevoerd, of komen te overlijden of omdat er getransplanteerden binnen korte tijd moeten worden ge-hertransplanteerd en dus weer op de wachtlijst terugkomen. Om toch wat meer inzicht in de dynamiek te verkrijgen, is het verderop in dit rapport beschreven simulatiemodel ontwikkeld.

# 3 Ontwikkelingen en alternatieven

## 3.1 Mogelijke alternatieven voor allotransplantatie

Er zijn diverse mogelijkheden te bedenken via welke het tekort aan donororganen zou kunnen worden opgelost. Deze laten zich als volgt samenvatten:

1. Toename van het aantal humane organen door effectieve stimulering van donaties
2. Beter medische verzorging van potentiële transplantatiepatiënten
3. Meer gebruik van suboptimale donororganen
4. Alternatieve chirurgische procedures
5. Implanterbare orgaanvervangende mechanische apparaten
6. Gentherapie
7. Tissue-engineering
8. Xenotransplantatie

De eerste vier onderwerpen uit deze rij vallen buiten het bestek van dit onderzoek. Het ging immers niet primair om oplossingen voor het tekort aan donororganen, maar om consequenties van alternatieve transplantatievormen. In dit hoofdstuk zullen daarom voornamelijk de 'nieuwe' technieken (5 t/m 8 van de lijst) besproken worden.

Een iets andere benadering van het indelen van potentiële alternatieven met ongeveer hetzelfde resultaat is gegeven in de hiernavolgende tabel 3. Daarin wordt voor de drie organen hart, nieren en pancreas een compact overzicht gegeven van bestaande behandelingen, (moleculair) biologische alternatieven voor allotransplantatie en medisch technische of mechanische alternatieven.

**Tabel 3: Schematisch overzicht van de diverse alternatieven voor allotransplantatie voor de drie organen van dit rapport**

	Technologie	Hart	Nier	Pancreas	Opmerking
Bestaande behandelingen	Allo-transplantatie	Hart-transplantatie	Nier-transplantatie: Levende donor; Hersendode; Steeds meer NHB	Nier-pancreas-transplantatie (beperkte indicatie: << # IDDM patiënten)	
	Medisch-technisch alternatief	–	Hemodialyse CAPD/CCPD	Insuline-toediening: Pomp, pen + BGM	
(Moleculair) Biologische alternatieven	Xeno-transplantatie	(Aangepast) varkenshart	(Aangepaste) varkensnier	Pancreas, Eilandjes van Langerhans	Zoönosen! Zeker niet <5jr, wsch. niet <10 jr opgelost
	Gentherapie	Angiogenese?	?	β-cel genese?	Organisatorische en financiële gevolgen niet specifiek voor transplantatie problematiek
	Cel-transplantatie	?	–	β-cel transplantatie	
	‘Tissue-engineering’	In vitro gekweekt hartspier-weefsel	In vitro gekweekt nierweefsel	Eilandjes v L. transplantatie	Op korte termijn hoogstens experimentele toepassingen
Medisch-technische alternatieven	Implanteerbare kunstorganen	VAD, Kunsthart	Implanteerbare kunstnier	‘Artificial pancreas’	Alleen VAD en kunsthart in routine verwacht < 5jr.
	Andere ontwikkelingen	–	–	Insuline verneveling	

Van de moleculair biologische alternatieven vallen eigenlijk alleen over xenotransplantatie en weefsel engineering op dit moment zinnige dingen te zeggen. Dat wordt in de hierna volgende paragrafen gedaan. Als enig reëel alternatief voor allotransplantatie dat op korte termijn mogelijkwerwijs invloed op de transplantatiepraktijk zal hebben, komt het VAD of kunsthart uit tabel 3 naar voren. Aan dit onderwerp wordt daarom in het volgende hoofdstuk meer aandacht besteed.

## 3.2 Xenotransplantatie

Het groeiende tekort aan humane donororganen heeft onder andere geleid tot onderzoek naar transplantatie van organen en weefsels van dier naar mens. Xenotransplantatie begon al in 1960, zij het weinig succesvol, met de transplantatie van nieren van chimpansees naar mensen. [Platt, 1996] Vanaf 1980 wordt voornamelijk het varken als potentiële 'donor' gebruikt. Voor het varken is gekozen omdat het makkelijk te fokken is, de grootte van organen komt grofweg overeen met de afmetingen van menselijke organen en varkens zijn makkelijk beschikbaar.

Ondanks het enthousiasme en het grote aantal onderzoeken dat op dit terrein plaatsvindt, moet er toch kritisch naar de resultaten gekeken worden, omdat er nog een aantal grote problemen te overwinnen zijn. Het grootste is waarschijnlijk het ethische probleem dat zich voordoet bij het gebruik van dieren als een bron voor donororganen. Omdat het hier beschreven onderzoek in feite onderdeel uitmaakt van een project dat zich nadrukkelijk richt op deze ethische kant, laten we dit aspect hier verder buiten beschouwing. Daarnaast zijn er enkele niet te verwaarlozen hindernissen:

1. Immunologische acceptatie van het xenograft
2. Functionele compatibiliteit van organen tussen soorten
3. Het eventuele introduceren van nieuwe virussen tussen soorten.

### 3.2.1 Immunologische acceptatie van het xenograft

De transplantatie van xenografts (transplantaat afkomstig van andere soort) zoals hart, lever en nieren naar een niet gemodificeerde 'host' (ontvanger) leidt vaak tot hyper-acute xenograft afstoting. Deze afstoting is het gevolg van directe wisselwerking tussen al aanwezige antilichamen in het menselijk lichaam en antistoffen aanwezig op de xenograft cellen, en gaat daarom snel. De antilichamen in de mens heten 'xenoreactive natural antibodies' (XNA) en zijn ook al in de mens aanwezig voordat lichaamsvreemd weefsel geïmplant wordt. De antistof waar XNA aan bindt heet Gal-alpha-1,3Gal. [Sandrin *et. al.*, 1993]

Het is al lang bekend dat hyperacute afstoting van een xenograft een groot probleem is dat succesvolle xenotransplantatie in de weg staat. Daarom zijn er verschillende strategieën ontwikkeld om dit probleem op te lossen. [Bach *et. al.*, 1995] Dat zijn onder andere het verlagen van de XNA concentratie in de host en het veranderen van het 'uiterlijk' van het Gal-alpha-1,3Gal antistof. Deze technieken hebben beide tot gevolg dat de wisselwerking tussen XNA en de Gal antistof minder heftig verloopt.

Een andere oplossing is voorgesteld waarbij de host wordt blootgesteld aan een retrovirus. Dit virus brengt het varkens epitoom tot uitdrukking op de beenmerg cellen van de host waardoor de host deze stoffen als lichaamseigen gaat zien. Inbrengen van een xenograft in dit gemodificeerde systeem zal dan niet tot een afweerreactie leiden, omdat er geen lichaamsvreemde stoffen worden geïntroduceerd. [Bracy *et. al.*, 1998] Deze oplossing vereist echter genetische modificatie van de host, wat onder andere grote ethische problemen met zich meebrengt.

Een meer praktische aanpak is om het xenograft (eigenlijk het donordier) te modificeren in plaats van de ontvanger. Er zijn bepaalde regulatoren die het complement systeem van de mens regelen en activeren. Deze menselijke regulatoren worden tot uiting gebracht op het xenograft, waardoor inbrengen van het xenograft in de mens niet tot activering van de het complement systeem zal leiden. [Dalmasso *et. al.*, 1991] Deze techniek is tot nu toe erg succesvol gebleken [Bhatti *et. al.*, 1999]

Ondanks deze successen is het probleem van afstoting nog niet opgelost. Mocht men het probleem van acute afstoting overwinnen, dan is er altijd nog het probleem van vertraagde afstoting (of de niet hyperacute afstoting). Dit proces is meer complex dan hyperacute afstoting en bepaalt het lot van het xenograft op de lange termijn. Het wordt gedreven door complexe interacties tussen xenograft endotheel cellen en menselijke antilichamen, macrofagen en bloedplaatjes. [Candinas *et. al.*, 1996]

Gegeven de complexe aard van dit probleem en de systemen die hierbij een rol spelen, zal de oplossing ervan een combinatie moeten worden van verschillende strategieën. Deze zullen zich moeten richten op het voorkomen van de activatie van xenograft endotheel cellen en de activatie tegengaan van menselijke macrofagen en NK cellen. Conventionele immunosuppressieve medicijnen zijn niet voldoende om deze vorm van afstoting tegen te gaan.

### **3.2.2 Functionele compatibiliteit van organen tussen soorten**

Zelfs als de enorme barrières gevormd door de afstotingsproblematiek worden overwonnen, blijven er nog diverse andere problemen bestaan. Het is nog maar de vraag of een xenograft fysiologisch 'functioneert' in een andere omgeving zoals het menselijk lichaam. Een voorbeeld waarbij het xenograft niet volledig functioneert in het menselijk lichaam is het varkenshart. Normaal werkt een varkenshart onder een andere hydrostatische druk dan in het menselijke circulatoire systeem heerst. Bovendien zijn bepaalde (stuur-)eiwitten moleculair incompatibel, wat kan leiden tot slecht functioneren van

belangrijke processen in het lichaam. [Hammer *et. al.*, 1996]

Een ander voorbeeld is dat bepaalde eiwitten die worden geproduceerd door een xenograft, een antilichaam-reactie opwekken. Deze kan tot gevolg hebben dat een menselijk eiwit dat vitale functies zou moeten aansturen, geneutraliseerd wordt.

Tot nu toe is er te weinig zicht op het functioneren van xenografts in het menselijk lichaam. Theoretische modellen schieten tekort om voorspellingen te kunnen doen over de potentie van compatibele orgaanfuncties. Meer inzicht in deze problematiek zou verkregen kunnen worden door middel van in vivo modellen die rekening houden met orgaan specifieke karakteristieken.

### **3.2.3 Het eventuele introduceren van nieuwe virussen tussen soorten**

De genoemde problemen zijn tot dusver betrekkelijk herkenbaar en voorspelbaar. Er is echter een ander probleem dat veel minder makkelijk te voorspellen is en waarbij de gevolgen nog drastischer kunnen zijn. 'Xenosis' is een term die er een aantal jaren geleden voor geïntroduceerd werd. Het betreft de overdracht tussen soorten van infecterende 'agents' door middel van een xenograft. De problemen van afstoting en functionele compatibiliteit beperken zich tot de ontvanger van het xenograft. Xenosis echter heeft de potentie om nieuwe of ongewone infectieziektes te introduceren in een hele gemeenschap. [Fishman, 1997]

Het risico van infectie door bacteriën, schimmels, parasieten en exogene virussen kan worden geminimaliseerd door donordieren vrij te houden van pathogenen. Het echte gevaar wordt veroorzaakt door het overbrengen van porcine endogenous retroviruses (PERV) via het xenograft. PERVs maken deel uit van het varkensgenoom en worden dus via de 'germline' doorgegeven. Het is aangetoond dat PERVs zo geactiveerd kunnen worden dat ze virussen produceren die infectie van bepaalde menselijke cellen tot gevolg hebben. [Patience *et. al.*, 1997]. Aan de andere kant zijn er al duizenden mensen in contact gekomen met xenogeen materiaal door blootstelling aan varkenscellen of -weefsel. Hierbij is er nog niet één bewezen geval van virale infectie bekend geworden. [Paradis *et. al.*, 1999]

Op dit moment is er te weinig substantieel bewijs om een goed onderbouwde uitspraak over het al dan niet reëel zijn van de gevaren te kunnen doen. Dit betekent echter niet dat de zorgen zomaar aan de kant gezet kunnen worden. Beleidsmakers in Amerika hebben clinical trials met xenotransplantaten van niet-humane primaten naar de mens verboden. De grote druk van industrie en het nijpend tekort aan donororganen leidt echter tot een klimaat dat klinische tests met var-

kensweefsel waarschijnlijk (onder streng toezicht) zal toelaten [Stoye, 1998].

### **3.2.4 Conclusie met betrekking tot xenotransplantatie**

Xenotransplantatie is mogelijk een oplossing voor het donortekort met enorme potentie. De risico's bij xenotransplantatie zijn misschien wel klein, maar de eventuele gevolgen voor patiënt en samenleving zouden catastrofaal kunnen zijn.

Bij deze stelling wordt er vanuit gegaan dat de ethische problematiek rond xenotransplantatie tot een algemeen aanvaarde oplossing te brengen is. In het huidige diervriendelijke klimaat is dit misschien wel een te vergaande veronderstelling. Maar ook als deze hindernis genomen wordt, dan zijn er nog altijd de 'technische' problemen van xenotransplantatie die nu nog de ontwikkeling tot volwaardige techniek in de weg staan. Deze problemen worden gevormd door afstotingsreacties en de onzekere functionele compatibiliteit van xenografts.

Ervan uitgaande dat ook deze technische problemen in de toekomst worden opgelost, zal men altijd nog te kampen kunnen hebben met het probleem van eventuele retrovirussen. De zorgen rond deze problematiek moeten zeker niet onderschat worden, mede omdat er unieke ethische problemen aan vast zitten zoals het gevaar voor infecties dat ook niet betrokkenen zouden kunnen lopen. De drempel van algemene acceptatie van xenotransplantatie is misschien nog wel hoger dan de drempel die de technische problematiek veroorzaakt.

Al met al is de huidige situatie nog zo ver af van afdoende oplossingen van de aangeduide problemen, dat een realisatie van xenotransplantatie als acceptabel alternatief voor het tekort aan donororganen de eerstkomende 5 en waarschijnlijk zelfs 10 jaar niet te verwachten valt. Om deze reden werd al vroeg in dit onderzoek besloten dat het anticiperen op organisatorische en financiële consequenties nu zeker niet opportuun en wellicht zelfs futiel zou zijn.

## **3.3 Weefsel (tissue-) engineering**

Als de nodige organen niet op een acceptabele manier uit dieren verkregen kunnen worden, waarom zouden we dan niet proberen om ze zelf te fabriceren? Dit was een van de redenen waarom weefsel engineering, een betrekkelijk nieuwe techniek die deze problemen zou moeten verhelpen, zoveel aandacht heeft gekregen.

Weefsel engineering is een interdisciplinaire aanpak die de principes van engineering en levens-wetenschappen toepast voor het ontwikke-



len van biologische substituten die weefsel functies herstellen, behouden of verbeteren [Langer, 1997]

De laatste jaren is er een enorme vooruitgang geboekt op het gebied van weefsel engineering. Met name de vooruitgang die is geboekt met onderzoek gericht op het verkrijgen en modificeren van stamcellen heeft veel hoop gegeven. Dat juist stamcellen in deze technieken een belangrijke functie hebben, ligt voor de hand. Dit zijn immers cellen die zich nog niet gespecialiseerd hebben, ze zijn 'omnipotent'. Om die reden kunnen zij als geschikte 'grondstof' worden gezien voor deze vorm van engineering. Er worden vele toepassingen van deze technieken voorzien. Voor de onderhavige problematiek zijn vooral de volgende onderwerpen van belang: de fabricage van insuline producerende cellen, het gebruik van gemodificeerde levercellen als *bridge to transplant* en het fabriceren van hybride kunstorganen. [Martin *et. al.*, 1997]

Hybride kunstorganen vormen een brug tussen kunstorganen gemaakt van synthetisch materiaal en compleet biologisch afgeleide organen gefabriceerd door middel van weefsel engineering. In hybride kunstorganen worden synthetische materialen en gekweekte cellen samengebracht. De techniek van hybride kunstorganen wordt voornamelijk toegepast voor ondersteunen van leverfuncties [Kaptanoglu *et. al.*, 2000], nierfuncties en hartfuncties (met name hartkleppen). [Hoerstrup *et. al.*, 2000]

De uitdagingen voor weefselengineering zijn talrijk. Men is nog maar sinds kort onderzoek gestart naar biomaterialen, die als ondersteuning dienen voor cellen van zoogdieren. Dit gebied verdient meer aandacht in de toekomst. Natuurlijke materialen, zoals collagenen, zijn zeer nuttig omdat zij informatie bevatten waarmee gedifferentieerde functies voor de diverse cellen worden aangestuurd en gehandhaafd. Toekomstig onderzoek zal zich hier ook op moeten toespitsen. Onderzoek naar moleculen die het gedrag van cellen kunnen beïnvloeden, onderzoek naar het verwerken van polymeren, onderzoek naar de preservatie van cellen zijn andere voorbeelden van gebieden waar nog de nodige energie ingestoken zal moeten worden.

Gesteld kan worden dat weefsel engineering een enorm potentieel heeft. De huidige ontwikkeling wijst erop dat deze technologie in de toekomst veel nuttige toepassingen zal brengen. Er is echter nog veel interdisciplinair onderzoek nodig in veel verschillende onderzoekgebieden voordat deze toepassingen werkelijkheid worden. Het lijkt echter hoogst onwaarschijnlijk dat er *op korte termijn* resultaten worden geboekt die tot substantiële veranderingen in de transplantatiepraktijk gaan leiden.



# 4 Mechanische ondersteuning van het falende hart

## 4.1 Inleiding

Voor het mechanisch ondersteunen van de bloedsomloop: Mechanical Circulatory Support (MCS) zijn in de loop van de tijd verschillende apparaten ontwikkeld. Thans beschikbare apparaten verschillen in configuratie, anatomische locatie, stromingskarakteristieken en duurzaamheid. Om optimale klinische effectiviteit te bereiken bij toepassing van een mechanisch hulpmiddel is het niet alleen nodig dat men een zo goed mogelijk beeld heeft van de toestand van de patiënt, men zal ook moeten beschikken over kennis van de karakteristieken van elk mogelijk toepasbaar apparaat.

Als gekeken wordt naar duurzaamheid dan wordt het onderscheid korte termijn en lange termijn gemaakt. [Frazier, 2000] Apparaten voor korte termijn ondersteuning worden voornamelijk gebruikt wanneer myocardiaal herstel verwacht wordt, zoals in gevallen van shock en acute myocarditis. Het gaat meestal om perioden korter dan een maand. [Chu *et. al.*, 2000] Apparaten voor lange termijn ondersteuning worden vooralsnog vooral toegepast bij patiënten die wachten op een harttransplantatie. Het apparaat zal dan dienst doen als '*bridge to transplant*'.

In sommige gevallen kunnen apparaten die geschikt zijn voor lange termijn ondersteuning, als alternatief voor transplantatie dienst doen. Dit alternatief heeft voordeel voor een tweetal patiëntengroepen. Ten eerste de groep patiënten met chronische hartklachten die wachten tot een menselijk hart beschikbaar is. Ten tweede de groep van patiënten met contra-indicaties voor transplantatie, zoals een hoge leeftijd, andere ziekten en slecht functioneren van de nieren.

## 4.2 Korte termijn ondersteuning

Korte termijn MCS is een belangrijke strategie voor acuut hartfalen zoals bij cardiogene shock. Bovendien heeft het ontwikkelen van apparaten voor deze toepassing zoveel kennis opgeleverd dat het mogelijk is meer geavanceerde apparaten te ontwikkelen die boven-

dien breder inzetbaar zijn. Korte termijn MCS wordt voornamelijk gebruikt bij patiënten die leiden aan acute myocarditis en hartfalen na transplantatie. Korte termijn MCS heeft ook bewezen succesvol te zijn bij patiënten met een overdosis drugs in het lichaam. De apparaten zijn voornamelijk extern, zij worden niet geïmplanteerd.

#### **4.2.1 Intra-Aortic Balloon pumps**

Dit is een van de meest simpele en best betaalbare MCS systemen die nu beschikbaar zijn. Het is ook 's werelds meest gebruikte MCS systeem. De IABP werd geïntroduceerd in 1962 door Mouloupoulos, en is 6 jaar later voor het eerst geïmplanteerd in een mens. De IABP is ontwikkeld voor korte termijn ondersteuning, het is echter ook gebruikt voor perioden van een aantal maanden. Het systeem is zelfs een keer als 'bridge to transplant' gebruikt. [Reemtsma *et. al.*, 1978]

Het systeem heeft echter ook verschillende nadelen. Een IABP reguleert zijn pomp op basis van de cardiac output. Dit betekent dat het systeem niet werkt bij patiënten zonder cardiac output. Bovendien zal een onregelmatig hartritme, bijvoorbeeld bij patiënten met hartritme stoornissen, de ballon cyclus verstoren waardoor de IABP bij deze patiënten niet voldoende zal ondersteunen. Een laatste nadeel is dat de patiënten met een IABP bedgebonden zijn. Met name hierdoor is de IABP een systeem dat voornamelijk voor korte termijn ondersteuning gebruikt wordt, maar zelfs dan is de overlevingskans niet hoger dan 48%. [Frazier, 2000]

#### **4.2.2 Hemopomp en centrifugale pompen**

De hemopomp is een apparaat dat in een katheter wordt aangebracht. Het bestaat uit een externe motor en een axiale stroompomp die meestal in de aorta het bloed verpompt. De hemopomp is voor het eerst aangebracht in de Texas Heart Institute in 1988. [Chu *et. al.*, 2000] Hij is vooral ontworpen voor het direct ontlasten van een niet meer functionerend ventrikel en is daarmee een korte termijn ondersteuning. Dit apparaat is nooit veel gebruikt omdat het duurder is dan de meeste andere pompen. Bovendien brengt een Hemopomp veel complicaties met zich mee. [Chu *et. al.*, 2000]

Een goedkoper en niet minder goed alternatief voor de Hemopomp is de 'centrifugal BioMedicus pump'. Net als de Hemopomp voorziet ook deze pomp het lichaam van een continue axiale bloedstroom. Deze stroom wordt opgewekt door de centrifugale kracht van impeller die wordt aangedreven door de (externe) rotatormotor. De BioMedicus pomp kan zowel het linker als het rechter ventrikel ondersteunen.

Het gebruik van de BioMedicus pomp heeft een groot aantal voordelen. Omdat de pomp geen kleppen heeft zal hij niet zo snel bloeddeeltjes

beschadigen. Bovendien is hij veelzijdig en makkelijk te implanteren en kan hij ook gebruikt worden bij kinderen. Deze pomp werd voor het eerst als *bridge to transplant* gebruikt in 1988 in de Texas Heart Institute. [Chu *et. al.*, 2000] Een positief neveneffect van deze implantatie is dat het onderzoekers heeft gestimuleerd om onderzoek te doen naar kleinere implanteerbare pompen voor gebruik in kinderen en kleine volwassenen.

De nadelen die het gebruik van de BioMedicus met zich meebrengt, hangen samen met het feit dat het gaat om een extracorporale pomp. Dat houdt in dat er een permanente opening in de huid van de patiënt moet zijn. En juist dat levert een grote kans op infecties. Bovendien is voor het gebruik en de supervisie van de BioMedicus pomp een speciaal getraind team nodig.

Een ander alternatief voor tijdelijke MCS is de Abiomed BVS 5000. [Mahmood *et. al.*, 2000] Het apparaat is paracorporeel en kan gebruikt worden voor biventriculaire ondersteuning tot maximaal 30 dagen. De voordelen zijn het gemak waarmee het geïmplanteerd kan worden, en het gemak in gebruik van het apparaat. Het systeem ondersteunt de bloedsomloop voldoende met minimale hemolyse (bloedafbraak).

Een groot nadeel echter wordt veroorzaakt door de paracorporeale aard van het apparaat. Doordat de borstkas gedurende het gebruik van de Abiomed open blijft, is de patiënt bedgebonden. Hierdoor zal het apparaat alleen voor korte termijn MCS kunnen worden gebruikt. Bovendien is de open borstkas natuurlijk zeer ontvankelijk voor infecties.

De Abiomed is wel eens gebruikt als een *bridge to transplant* [Mahmood *et. al.*, 2000], maar dit is niet gebruikelijk. Men heeft al veel ervaring met het gebruik van centrifugale bloedpompen en de Hemo-pomp. Deze apparaten hebben echter alle hetzelfde nadeel, namelijk dat de patiënt bedgebonden blijft waardoor alleen een korte termijn ondersteuning mogelijk is. De pompen worden voornamelijk gebruikt bij patiënten met een acute cardiogene shock.

## 4.3 Lange termijn ondersteuning

Men spreekt over lange termijn MCS als het gaat om apparaten die vooral als *bridge to transplant* worden gebruikt. Het gaat meestal om perioden langer dan één maand.

### 4.3.1 Total Artificial Heart

Een Total Artificial Heart (TAH) is een apparaat dat volledige controle heeft over het cardiovasculaire systeem. Bovendien is een uitgangs-

punt dat de patiënt mobiel blijft. Het TAH werd voor het eerst als *bridge to transplant* gebruikt in 1969. [Chu *et. al.*, 2000] Dit TAH kon de patiënt 72 uur in leven houden waarna een humaan hart kon worden getransplanteerd. Het doel (*bridge to transplant*) werd bereikt, een groot nadeel echter was dat de patiënten een groot risico op infectie hadden.

In 1985 werd het Jarvik-7 TAH voor het eerst geïmplant. Dit TAH had de mogelijkheid om de bloedsomloop voor lange tijd te ondersteunen. Het probleem met deze pomp was echter dat de patiënten bedgebonden waren waardoor het niet voldeed als permanente implantatie. Het werd wel veel gebruikt als *bridge*. Na 1990 werd de techniek van de Jarvik-7 overgedragen aan Cardio West, die in 1993 verder ging met onderzoek naar het TAH.

De CardioWest TAH is een implanteerbaar, biventriculair apparaat. Het is in staat het cardiovasculaire systeem volledig te ondersteunen. Er zijn onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van de CardioWest TAH als *bridge to transplant* [Arabia *et. al.*, 1998] die aangeven dat 70% van de patiënten succesvol zijn behandeld.

De voornaamste complicaties van een TAH zijn bloedingen, tromboembolie, infectie, stroke (CVA) en schade aan organen. [Arabia *et. al.*, 1998] Deze problemen kunnen worden geminimaliseerd met betere patiëntselectie en patiëntgerichte aanpassingen aan het TAH.

Het grootste probleem met de CardioWest was nog wel dat de patiënten het ziekenhuis niet konden verlaten. Mede hierom werden onderzoeken gestart die moesten leiden tot de ontwikkeling van praktische TAHs. Deze moeten patiënten in staat stellen hun gewone activiteiten te hervatten. Twee van deze onderzoeken zijn nog steeds in gang. Deze betreffen het Abiomed [Mahmood *et. al.*, 2000] en het Penn State TAH [Frazier, 2000]. Beide TAHs zijn electromechanische apparaten en moeten de patiënt in staat stellen het ziekenhuis te verlaten en een normaal leven te hervatten. De resultaten van deze onderzoeken zijn nog niet beschikbaar, zodat er nog geen uitspraken kunnen worden gedaan over de lange termijn bruikbaarheid van deze kunstharten.

### **4.3.2 Left Ventricular Assist Device (LVAD)**

Er zijn verschillende apparaten beschikbaar die zorgen voor mechanische ondersteuning van de linker ventrikel. De meest succesvolle zijn de implanteerbare pompen. Deze kunnen zowel voor korte termijn ondersteuning als voor *bridge to transplant* gebruikt worden. Deze apparaten zijn de HeartMate LVAD [Frazier, 2000] en de Novacor LVAD [Vettor *et. al.*, 1995].

Verschillende klinische studies hebben bewezen dat lange termijn implantatie met deze LVAD systemen een lage morbiditeit oplevert. Bovendien bevorderen ze de metabolische en lichamelijke rehabilitatie. [Kormos *et. al.*, 1994] Er is bewezen dat het gebruik van implanteerbare LVAD systemen de overlevingskans na transplantatie significant verhoogt. [Frazier *et. al.*, 1994] Deze betrouwbaarheid en effectiviteit heeft ertoe geleid dat implanteerbare LVAD systemen veel gebruikt worden voor zeer zieke patiënten die wachten op transplantatie

Bovendien worden zowel de HeartMate als de Novacor geëvalueerd als alternatieven voor transplantatie. De grote voordelen die het gebruik van LVAD systemen met zich meebrengen hebben geleid tot een uitgebreide clinical trial genaamd REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the treatment of Congestive Heart Failure). [Rose *et. al.*, 1999] Deze studie is ontworpen om het klinische voordeel van het gebruik van LVAD als eventueel alternatief voor transplantatie aan het licht te brengen. Lange termijn resultaten van dit onderzoek zijn nog niet beschikbaar.

Het gebruik van implanteerbare LVAD systemen brengt echter ook nadelen en complicaties met zich mee. De complicaties kunnen worden verdeeld in de tijdstippen waarop ze voorkomen. Vroege of preoperatieve complicaties zijn voornamelijk embolie en schade van rechter ventrikel. Late complicaties zijn voornamelijk infectie, trombo-embolie, en schade aan het LVAD. [Piccione, 2000]

## **4.4 Problemen met MCS en eventuele toekomstige oplossingen**

Gedurende de laatste 20 jaar heeft MCS zich ontwikkeld tot een technologie die 'wereldwijd' wordt toegepast en die in staat is patiënten met acute of chronische hartklachten te helpen. Er zijn echter een groot aantal problemen die nog overwonnen moeten worden. Deze komen in de hierna volgende paragrafen aan de orde.

### **4.4.1 Bloedingen**

Ernstige bloedingen zijn een veelvoorkomend postoperatieve complicatie bij patiënten met VADs. De incidentie varieert enorm, maar over het algemeen kan gesteld worden dat bloedingen voorkomen bij 22% tot 73% van de patiënten met een geïmplanteerde LVAD [Pennington *et. al.*, 1985]. Postoperatieve bloedingen worden beïnvloed door de duur van de chirurgische ingreep en coagulatie defecten door contact van bloed met kunstmatige materialen. Bloedingen komen vaker voor bij patiënten met centrifugale pompen dan bij patiënten met pulsa-

tiële apparaten zoals de LVAD. [Swartz *et. al.*, 1994] Een extra gevaar dat een ernstige bloeding met zich meebrengt is schade aan organen.

#### 4.4.2 Trombo-embolie

Een tweede veel voorkomende complicatie is trombo-embolie. Determinanten die trombus formatie (vorming van stolsels) beïnvloeden zijn voornamelijk de turbulente bloedstroom, de kans op schade aan bloedplaatjes en het ontwerp van het apparaat. Bovendien wordt door langdurig contact van bloed met kunstmatige materialen trombus formatie versterkt. De prevalentie van trombus formatie verschilt van 17% in the Thoratec VAD tot 47% in de Novacor LVAD.

#### 4.4.3 Infectie

Infectie komt bij veel patiënten met een MCS toepassing voor, maar het vormt een bijzonder probleem bij patiënten met een kunsthart. Patiënten die de transplantatie overleven hebben veel immunosuppressieve medicamenten nodig. Vergrote kans op infectie is het onvermijdelijke gevolg. De incidentie van infectie bij patiënten die een TAH als *bridge to transplantation* geïmplantiseerd kregen bedraagt 36%. [Griffith *et. al.*, 1988]

Infecties komen met name voor op die plaatsen waar delen van het apparaat de huid passeren. Deze 'driveline tracts' zijn volgens veel onderzoekers een belangrijke bron voor infectie. [Conger *et. al.*, 2000] Een andere grote infectiebron is de plek waar bloed langdurig contact heeft met kunstmatige materialen. Wanneer dit materiaal veel hoeken en onregelmatigheden heeft, zal de kans op infectie groter zijn dan bij vlakke, regelmatige oppervlakken. [Strauss, 1984]

Verskillende risicofactoren spelen ook een rol bij het beïnvloeden van infectie. Dat zijn onder andere een lange opname in het ziekenhuis, veel chirurgische ingrepen, langdurige intraveneuze -en intubatie ondersteuning.

Naast deze 'externe' risicofactoren zijn er een aantal interne risicofactoren die een infectie ook kunnen bevorderen. Dit geldt met name patiënten met diabetes mellitus, hoge bloeddruk en bloed- of vaatziekten. [Arabia *et. al.*, 1998] Een zorgvuldige selectie van kandidaten voor implantatie van een MCS is vanuit dit oogpunt van groot belang.

De bovengenoemde problemen van bloedingen, trombo-embolie en infectie worden voornamelijk veroorzaakt door langdurig contact van bloed met kunstmatige materialen. Bovendien wordt het infectieprobleem nog eens versterkt doordat extracorporale apparaten worden gebruikt. Er zijn een groot aantal onderzoeken gestart om juist hier verbeteringen in aan te brengen.



De UTAH groep heeft een verband ontdekt tussen de overlevingstijd en de kans op infectie en trombose. Hoe langer de ondersteuning met een TAH, hoe groter de kans op infectie en trombose. De factoren die de infectie en trombose veroorzaakten waren externe 'drivelines' en suboptimale materialen voor bewaren van bloed. Zij stelden daarom dat pneumatische TAHs plaats moeten maken voor kleinere, elektrisch aangedreven implanteerbare apparaten. Bij elektrische aandrijving is het mogelijk om energie naar het kunsthart te brengen via inductie, dwars door de intacte huid.

Dit is dan ook de techniek waar de meeste onderzoeksinstituten hun programma's op richten. Een tweetal onderzoeken waar veel van verwacht wordt zijn de ABIOMED [Frazier, 2000; Mahmood *et. al.*, 2000] en het Penn State TAH. [Rosenberg *et. al.*, 1998] Deze TAHs zullen implanteerbaar zijn en permanente ondersteuning bieden. Verwacht wordt dat infectie en trombose bij deze TAHs minimaal zullen zijn.

De toekomst van de bloedpomp wordt voornamelijk in de weg gestaan door het probleem van bloedingen en wederom trombose. Ook hier is het noodzakelijk verbeteringen aan te brengen in de materialen die langdurig contact hebben met het menselijk bloed. Net als bij TAHs zullen ook bloedpompen implanteerbaar en kleiner moeten worden. Verwacht wordt dat met name de axiale bloedpomp een geduchte concurrentie voor het TAH zal vormen. De pompen zijn klein, ze kunnen geïmplant worden in patiënten en biventriculaire ondersteuning bieden. Bovendien is de opgewekte bloedstroom continu waardoor er geen kleppen nodig zijn. Hierdoor kan de complexiteit beperkt blijven en kunnen de kosten van het apparaat significant gereduceerd worden. Eén type axiale pomp waarvan veel verwacht wordt is de Jarvik J-2000. [Mahmood *et. al.*, 2000]

Parallel aan de ontwikkelingen op het gebied van de kunstmatige organen zijn ontwikkelingen op het gebied van micro-electromechanische systemen. [Mitamura, 1999] Sensoren en actuatoren met zeer kleine afmetingen zijn sterk in opkomst. Vooral de micro-electrode die zenuwactiviteit kan waarnemen en verwerken zal van groot nut kunnen zijn voor het 'fysiologisch' aansturen van kunstharten. Deze ontwikkelingen zijn in volle gang en zullen waarschijnlijk in de naaste toekomst bijdragen aan het succes van de zoektocht naar goed functionerende implanteerbare kunstorganen.

## 4.5 Conclusie

Gedurende de laatste 20 jaar heeft mechanische ondersteuning van de bloedsomloop (Mechanical Circulatory Support of MCS) een grote vlucht gemaakt. De ontwikkelde systemen en technieken worden

wereldwijd toegepast om patiënten met acuut en chronisch hartfalen in leven te houden.

Voorname­lijk voor patiënten die wachten op een geschikt humaan hart, biedt MCS vaak een uitkomst. Een veilig, permanent TAH is nog niet ontwikkeld. De LVAD technologie heeft zich wel al zover ontwikkeld dat patiënten met een LVAD het ziekenhuis kunnen verlaten terwijl ze wachten op een donorhart. Deze patiënten zijn in staat hun normale leven weer op te pakken. Een bijkomend voordeel van LVAD implantatie is dat de ventrikels er door ontlast worden. Dit heeft in sommige gevallen volledig herstel van de patiënt tot gevolg.

Hiertegenover staan de problemen die nog overwonnen moeten worden. Permanente implantatie van een LVAD of TAH wordt in de weg gestaan door problemen zoals infectie, bloedingen en trombose. Identificatie van de juiste populatie voor transplantatie is zeer belangrijk, en enorm complex. Naast hartklachten leiden patiënten vaak aan co-morbiditeiten die de lange termijn toepassing van een LVAD of TAH in de weg staan.

In de volgende generatie LVADs en TAHs moeten de problemen van de huidige systemen zijn verholpen. Tegen het einde van dit decennium kunnen we onder andere ontwikkelingen verwachten in verbeterde biomaterialen, nieuwe energiebronnen en genetisch gemodificeerde materialen voor opslag van bloed. Deze ontwikkelingen zullen niet alleen de veiligheid van MCS implantatie verhogen, maar ook leiden tot een grotere sociale acceptatie van MCS. Dit laatste zal een direct gevolg zijn van het kleiner worden van de apparaten. De huidige apparaten zijn nog erg groot en doen erg ‘robotachtig’ en soms beangstigend aan. Kleinere apparaten die soms zelfs helemaal weggewerkt worden, zullen deze angst waarschijnlijk voor een groot deel wegnemen.

# 5 Het simulatiemodel HartX

## 5.1 Inleiding, achtergrond en doel van het model

Het doel van het model is om meer inzicht te krijgen in de dynamiek van het 'systeem' van een harttransplantatieprogramma. Met name de vraag wat de invloed op de wachtlijst zou kunnen zijn van het inzetten van kunstharten (of andere mechanische circulatie ondersteunende implantaten) met een beperkte tijd van functioneren, was aanleiding voor het opzetten van het model.

De vragen die op dit gebied leven, komen voort uit ongerustheid over de 'verstorende' effecten op de wachtlijst. De redenering hierachter is dat kunstharten, zeker de eerstkomende jaren, geen 'permanente' vervanging kunnen bieden. De consequentie daarvan is, dat een patiënt die een kunsthart heeft gekregen, binnen afzienbare tijd acute behoefte aan een humaan donorhart zal hebben. Het ligt dan voor de hand dat deze patiënten met de hoogste prioriteit op de wachtlijst terugkomen. Terwijl in de selectie van patiënten die in aanmerking voor een kunsthart zouden komen, een 'normale' hoge prioriteit juist vaak een contra-indicatie zal zijn, omdat er dan in veel gevallen sprake zal zijn van een conditie die te slecht is om implantatie van het experimentele kunsthart en de noodzakelijke tweede operatie voor transplantatie van een donorhart te kunnen verdragen.

Omdat toepassing van een kunsthart soelaas kan bieden als er gereede twijfel is over het op tijd beschikbaar komen van een donorhart, worden deze kunstorganen wel aangeduid als '*bridge to transplant*'. Met het bovenomschreven effect voor ogen, zou het wellicht beter zijn om te spreken van een '*tunnel to transplant*': de betreffende patiënt schuift als het ware onder de wachtenden door naar de hoogste prioriteit.

Terzijde zij hier opgemerkt dat wachtlijstproblemen die zich kunnen voordoen met de huidige generatie MCSen in wezen het gevolg zijn van allocatie-systemetiek. Deze problemen zouden niet meer voorkomen als de MCSen (zoals in Duitsland al gebruikelijk is) zouden worden opgevat als een onderdeel van de pre-transplantatie verzorging van de patiënt en niet als alternatief voor transplantatie met de verhoogde prioriteit als gevolg. Als MCSen worden opgevat als deel

van de zorg, blijven de patiënten op hun plaats op de wachtlijst. Effecten van de toepassing zijn dan veel minder storend. Hoogstens lijdt het tot een groter tekort aan donorharten omdat de mortaliteit op de wachtlijst erdoor zou kunnen worden gereduceerd.

De problemen met de wachtlijst waar we ons hier op richten hebben betrekking op een mogelijk binnenkort te verwachten nieuwe generatie kunstharten. Deze zullen veel meer dan de huidige generatie, wel gezien kunnen worden als min of meer volwaardig alternatief voor een donorhart. Alleen ligt het in de rede om te veronderstellen dat de duurzaamheid vooralsnog beperkt zal zijn. Gegeven de beperkte beschikbaarheid van donorharten, ligt het voor de hand om te veronderstellen dat het inzetten van kunstharten aldus wel zal leiden tot verstoringen van de 'normale' gang van zaken op de wachtlijst. Vragen die opkomen zijn: leidt de verschuiving van prioriteiten tot meer doden op de wachtlijst? Wat zijn de veranderingen in wachttijden? Is er iets te zeggen over een optimaal aantal in te zetten kunstharten? Dragen kunstharten wel bij tot verhogen van het totale 'rendement' van het transplantatieprogramma?

De onderlinge afhankelijkheden van verschillende elementen in het 'systeem' van harttransplantaties zijn te ingewikkeld om door alleen maar logisch te redeneren op bovenstaande vragen betrouwbare antwoorden te vinden. Daarom is het zinnig om een simulatiemodel op te zetten waarin de afhankelijkheden zijn verwerkt. Hoe betrouwbaar de daarmee gevonden antwoorden zijn, hangt dan wel af van de robuustheid van het model. In ieder geval kan een model er aan bijdragen dat we beter begrijpen hoe de dynamiek van het systeem werkt en wellicht kunnen we er mee achterhalen welke parameters van kritische invloed zijn op essentiële eigenschappen van het systeem.

Tenslotte nog een opmerking naar aanleiding van de eerste werkelijke plaatsing van een kunsthart die plaatsvond in de zomer van 2001, omstreeks de tijd dat dit rapport in en afrondende fase verkeerde. Het betrof een werkelijk experimentele toepassing. De patiënt die het kunsthart ontving was al van de wachtlijst afgeschreven omdat zijn toestand inmiddels te slecht was om met enige hoop op succes een transplantatie van een donorhart uit te voeren. In de berichten over deze ingreep werd er wel melding van gemaakt dat het niet uitgesloten werd dat het kunsthart niet alleen het vrijwel zekere overlijden van de patiënt zou uitstellen, maar wellicht zelfs zou kunnen leiden tot voldoende verbetering van zijn toestand om een transplantatie toch weer haalbaar te maken.

In het hierna nader besproken simulatiemodel is een andere benaderingswijze gekozen dan in het bovengenoemde, strikt experimentele, geval. Het model richt zich vooral op de situatie waarin de technologie zover ontwikkeld is dat er over meer routinematige toepassing kan

worden gedacht. Dat wil dus zeggen dat de fase van strikt experimentele toepassing bij eigenlijk afgeschreven patiënten achter de rug is.

## **5.2 Opzet en werkingsprincipe van het simulatiemodel**

Het simulatiemodel HartX is opgezet als zogenaamde compartimenten model. Het uitgangspunt daarbij is dat iedere patiënt op elk moment in één compartiment verblijft. Dat compartiment is dan representatief voor de toestand waarin de patiënt verkeert. Er wordt een eindig aantal discrete toestanden onderscheiden. Alle toestanden of compartimenten vormen samen de basis van 'het systeem'.

Behalve de toestand van de patiënt, wordt ook de tijd in discrete stappen opgedeeld. Elke tijdstap, of periode, heeft een beperkte duur. De toestand van het systeem wordt in het model gevolgd door aan het eind van elke periode te bezien hoe de patiënten dan verdeeld zijn over de diverse compartimenten. Daarmee is impliciet ook aangegeven dat het met het model onmogelijk is om de gang van een enkele patiënt door het systeem te volgen, de toestand van het systeem wordt alleen vastgelegd in termen van het aantal patiënten in elk compartiment aan het eind van elke tijdstap.

Naast de verzameling toestanden of compartimenten, is er een tweede element nodig om het systeem te beschrijven. Dat is de manier waarop de verdeling van de patiënten zich wijzigt als we naar de volgende tijdstap overgaan. Daarvoor zijn drie verschillende mogelijkheden. De belangrijkste daarvan bestaat uit de zogenaamde overgangsmatrices.

Een overgangsmatrix is een tabel die voor elk compartiment aangeeft hoe de patiënten daarin zich in de volgende periode over de (andere) compartimenten zullen herverdelen. De getallen in de tabel geven dus eigenlijk overgangskansen voor elke mogelijke transfer tussen compartimenten. Het zal duidelijk zijn dat deze tabellen grote aantallen nullen bevatten, omdat er nu eenmaal slechts een beperkt aantal van alle mogelijke overgangen tussen compartimenten ook realiteitswaarde heeft.

In de praktische uitvoering van het model is de verzameling compartimenten opgedeeld in een drietal subverzamelingen. Dat zijn respectievelijk die van de wachtlijst, die van patiënten die een donorharttransplantatie kregen en die van de patiënten die een kunsthart kregen geïmplanteerd. Voor elk van deze subverzamelingen bevat het model een afzonderlijke overgangsmatrix. Deze opdeling is mogelijk omdat het 'verkeer' tussen deze subverzamelingen niet al te ingewik-

keld is. De opdeling heeft het voordeel dat de dynamiek in de subverzamelingen nu goed afzonderlijk zichtbaar gemaakt kan worden.

Een tweede mechaniek dat de verandering tussen tijdstappen beïnvloedt, is het transplanteren of implanteren zelf. De beschikbare harten worden volgens een aflopende urgentievolgorde verdeeld over de (prioriteits-) compartimenten van de wachtlijst. Dat betekent dat de beschikbare harten eerst aan de patiënten met de hoogste prioriteit worden gegeven, de dan overblijvende aan de op één na hoogst prioriteit en zo verder. In het model is daarbij voor elke prioriteitsklasse ook nog een compatibiliteitspercentage ingebouwd. Hiermee wordt weerspiegeld dat de kans dat voor een patiënt een passend hart beschikbaar komt, kleiner zal zijn naarmate de urgentie van de patiënt hoger is. De gedachte daarachter is dat hoe hoger de urgentie is, hoe beperkter de periode waarin een het donorhart beschikbaar moet komen.

Het derde mechaniek waarmee de gang van zaken wordt beïnvloed, betreft de in- en uitstroom van het systeem. De uitstroom wordt gevormd door de patiënten die overlijden. Daarbij wordt onderscheiden uit welke subverzameling van compartimenten deze overledenen afkomstig zijn. Er wordt dus onderscheid gemaakt tussen sterfte op de wachtlijst, sterfte van de getransplanteerden met een donorhart of van degenen die een kunsthart kregen geïmplant.

Met betrekking tot de instroom gaat het in de eerste instantie om het aantal patiënten dat per tijdstap met een indicatie voor harttransplantatie instroomt op de wachtlijst. Deze instroom gaat met een zekere verdeling over de diverse prioriteitscompartimenten. Om deze reden is de instroom van patiënten onderdeel van de overgangsmatrix van de wachtlijst. Het aantal patiënten dat instroomt, kan in het model voor elke periode naar keuze worden ingevuld.

De tweede vorm van invoer betreft het aantal donorharten en kunstharten dat per periode beschikbaar is. Deze aantallen kunnen in het model eveneens naar keuze voor elke tijdstap afzonderlijk worden ingevoerd.

### **5.2.1 De compartimenten van de wachtlijst**

De wachtlijst is het meest complexe deel van het model. Hij bestaat uit vier compartimenten. Daarmee worden ook vier prioriteitsklassen aangeduid. De instroom van nieuwe geïndiceerden voor een harttransplantatie komt hoofdzakelijk binnen in het compartiment met de laagste prioriteit: P3. Voor het gemak nemen we even aan, dat dit vooral patiënten betreft die ergens in de periferie op de wachtlijst worden gezet. Definitieve plaatsing zal in een transplantatiecentrum gebeuren. Daarbij valt een gedeelte van de patiënten weer af: zij komen bij

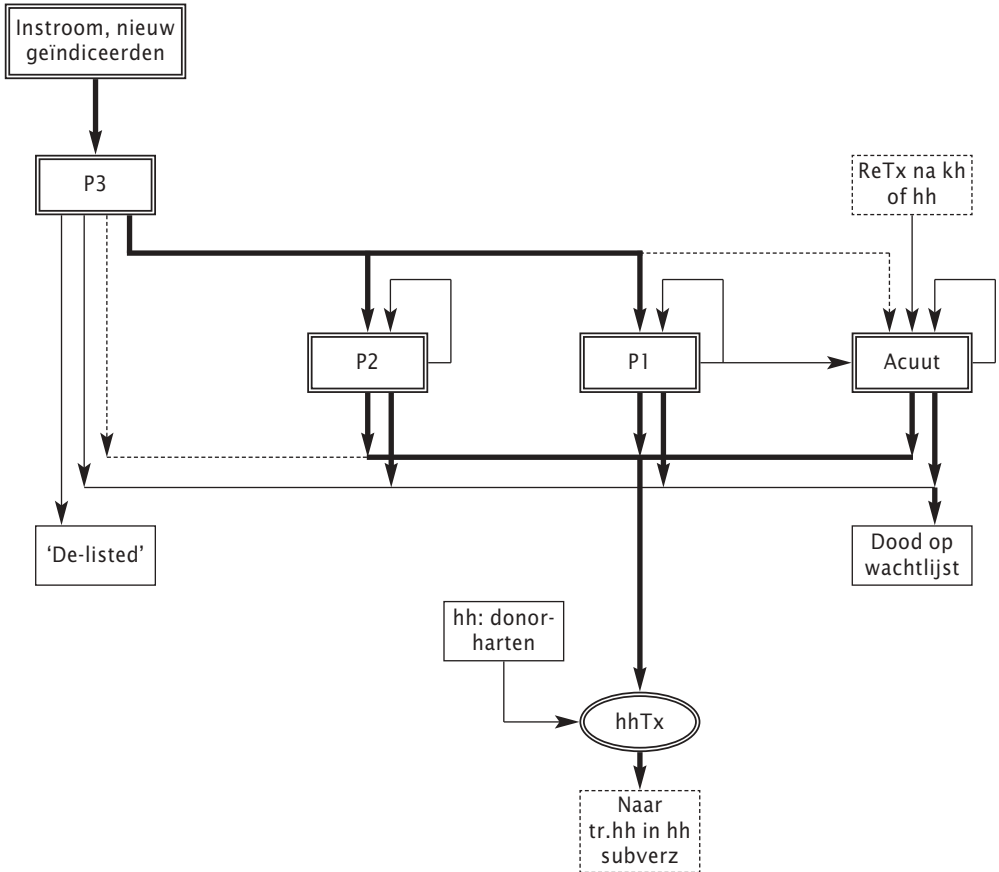
nader inzien toch niet in aanmerking en worden 'delisted'. De overige worden in één van twee prioriteitsklassen P2 of P1 ingedeeld.

Het compartiment 'acuut' is vooral bedoeld voor mensen bij wie het donorhart kort na de transplantatie faalt of bij wie een kunsthart is geïmplantéerd dat na verloop van tijd niet goed meer functioneert. Deze patiënten zullen bij de toedeling met de hoogste prioriteit voor een donorhart in aanmerking komen.

De toedeling van beschikbare donorharten vindt plaats in de volgorde Acuut, P1, P2, P3, waarbij steeds de donorharten die over zijn, worden doorgeschoven naar de groep in het volgende, minder prioritaire, compartiment.

De gang van zaken in de wachtlijst, voor het geval dat er nog geen gebruik wordt gemaakt van kunstharten, is nader in kaart gebracht in figuur 1. De pijlen geven aan tussen welke compartimenten bij elke tijdstap doorstroming kan plaatsvinden. Met de dikke pijlen is aangegeven wat als een 'normale carrière' gezien zou kunnen worden: instromen in P3, dan ingedeeld worden in P2 of P1 en van daaruit worden getransplanteerd. Doorschuiven naar een hogere prioriteit op de wachtlijst is niet gebruikelijk. Om die reden zijn er in het schema geen pijlen voor gezet. De realisatie van het model is wel van dien aard dat doorschuiven eenvoudig kan worden gerealiseerd.

**Figuur 1: Schematische weergave van de compartimenten van de wachtlijst**

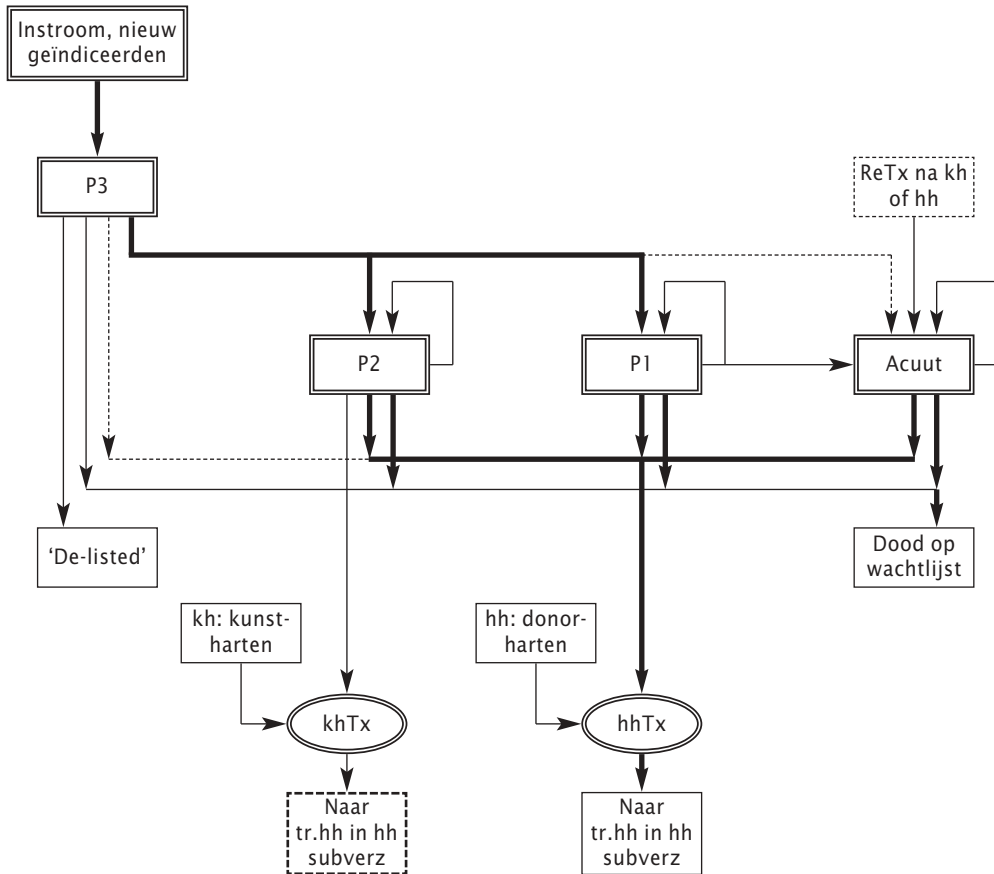


Legenda: P3, P2, P1: compartimenten met oplopende prioriteit; ReTx na hh: patiënten die terugkeren voor hertransplantatie na een falend donorhart; hhTx: transplantatie van (humaan) donorhart; tr.hh: het eerste compartiment van de subverzameling van de donorharten.

Als er wèl kunstharten worden toegepast, dan wijzigen enkele dingen in het schema van de wachtlijst. Het gaat vooral om het vertrek uit P2 van degenen die een kunsthart krijgen geïmplanteerd. Kunstharten worden alleen geïmplanteerd in mensen die in het compartiment P2 zijn. De reden waarom dit zo is, werd hierboven al omschreven. Het betreffende schema is in figuur 2 gegeven.



**Figuur 2: Schematische weergave van de compartimenten van de wachtlijst in het geval dat er wel implantaties van kunsthartten plaatsvinden**



Legenda: P3, P2, P1: compartimenten met oplopende prioriteit; ReTx na hh of kh: patiënten die terugkeren voor hertransplantatie na een kunsthart of na een falend donorhart; khTx: implantatie van kunsthart; hhTx: transplantatie van (humaan) donorhart; tr.kh en tr.hh: de eerste compartimenten van de subverzamelingen van resp. kunsthart en donorhart.

De manier waarop patiënten bij iedere tijdstap al dan niet in een ander compartiment terecht komen, wordt bepaald door de overgangsmatrix voor de wachtlijst. Een realisatie van de overgangsmatrix voor de wachtlijst is gegeven in tabel 4. In deze tabel zijn de kolommen de bestemmingen. Elke rij geeft aan hoe de patiënten die zich op een zeker tijdstip in het betreffende compartiment bevinden, zich een tijdstap later over de compartimenten verdeeld zullen hebben. De getallen geven fracties weer. Het zal duidelijk zijn dat er voor iedere rij moet gelden dat de fracties opgeteld samen één moeten opleveren.

Anders zouden er immers patiënten bijkomen of verdwijnen. En dat kan alleen via de instroom en door transplantatie of overlijden.

**Tabel 4: De overgangsmatrix van de wachtlijst**

wachtlijst	p3	p2	p1	acuut	dood op wl	De-listed
n.ind	0.80				0.10	0.10
p3		0.30	0.50		0.10	0.10
p2		0.75	0.05		0.20	
p1			0.75	0.05	0.20	
acuut				0.05	0.95	

Legenda: n.ind: nieuw geïndiceerde patiënten; P3, P2, P: compartimenten met oplopende prioriteit.

In het gegeven voorbeeld is te zien dat van de patiënten die nieuw instromen in de volgende periode er 10% overleden zullen zijn, 10% zal van de wachtlijst zijn verdwenen ('de-listed') en de overige 80% zal naar P3 doorschuiven. Van de patiënten die zich in het compartiment P3 bevinden, zullen er in de volgende tijdstap 10% zijn overleden, en nog eens 10% zijn 'de-listed'; 30% wordt ingedeeld in P2, en 50% in P1. Van de patiënten in het compartiment acuut zal slechts een kleine fractie overleven, tenzij er natuurlijk op tijd passende donorharten beschikbaar komen. Overigens moet hier worden opgemerkt dat het gegeven voorbeeld niet berust op gegevens uit de praktijk. Zulke gedetailleerde gegevens over de dynamiek van de wachtlijst zijn niet voorhanden.

Er moet worden opgemerkt dat de herverdeling over de compartimenten van de wachtlijst alleen maar volgens de cijfers van de overgangsmatrix verloopt als er geen patiënten van de wachtlijst verdwijnen. Met name zullen de patiënten die in een gegeven periode een transplantatie ondergaan, de volgende periode niet meer teruggevonden worden op de wachtlijst. Omdat de toewijzing van beschikbare harten niet pro rata verloopt, kan dat in het model ook niet via het mechanisme van een overgangsmatrix worden gerealiseerd. Er is daarvoor een ander mechanisme ingebouwd, dat in 5.3 wordt aangeduid.

De fracties in de voorlaatste kolom van tabel 1, kunnen evenmin direct vergeleken worden met de cijfers over sterfte op de wachtlijst zoals die in de werkelijkheid optreden. Deze tabel geeft namelijk de overgangskansen, als er verder geen gebeurtenissen zijn die de aantallen op de wachtlijst beïnvloeden. De cijfers hebben in de werkelijkheid betrekking op de situatie waarin transplantaties vanzelfsprekend wél plaatsvinden. Daarom is de werkelijke sterfte op de wachtlijst aanzienlijk minder dan wanneer er geen transplantaties zouden plaatsvinden. (maar in dat geval zou het bijhouden van een wachtlijst ook futiel zijn).

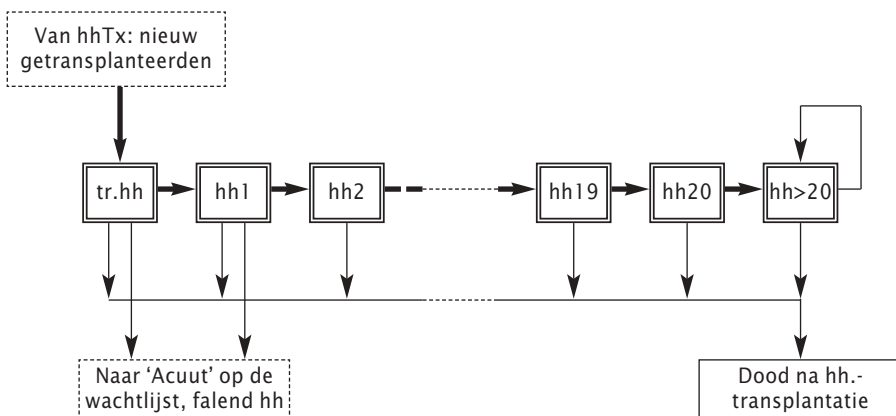
Voor de toetsing aan de werkelijkheid, waaraan in paragraaf 5.3 aandacht wordt gegeven, moeten uitkomsten van het hele model worden gebruikt. De getallen in de overgangsmatrices zijn in de eerste plaats systeemparameters en geen uitkomsten.

### 5.2.2 De compartimenten van de getransplanteerden met een donorhart

De subverzameling van compartimenten van getransplanteerden met een donorhart, is aanzienlijk eenvoudiger dan die van de wachtlijst. Eén van de redenen daarvoor is dat een transplantatiepatiënt die eenmaal een donorhart heeft ontvangen, niet in aanmerking komt voor hertransplantatie als het donorhart het na enige tijd begeeft. Als het donorhart binnen korte tijd na de transplantatie blijkt te falen, dan wordt dat eerder opgevat als een complicatie van de operatie. In die gevallen komen patiënten weer wel voor hertransplantatie in aanmerking. We zagen ze in de wachtlijst al verschijnen in het compartiment 'acuut'.

Nieuw getransplanteerden komen binnen in het compartiment tr.hh. Vandaar schuiven ze bij elke tijdstap door naar het volgende compartiment. In het model zijn 21 van deze compartimenten opgenomen. De laatste daarvan bevat de patiënten die meer dan 20 perioden geleden een harttransplantatie ondergingen. Behalve doorschuiven naar het volgende compartiment kunnen patiënten vanzelfsprekend ook overlijden. In figuur 3 is een schema van de subverzameling van de compartimenten van de getransplanteerden met een donorhart gegeven.

**Figuur 3: De compartimenten van de getransplanteerden met een donorhart**



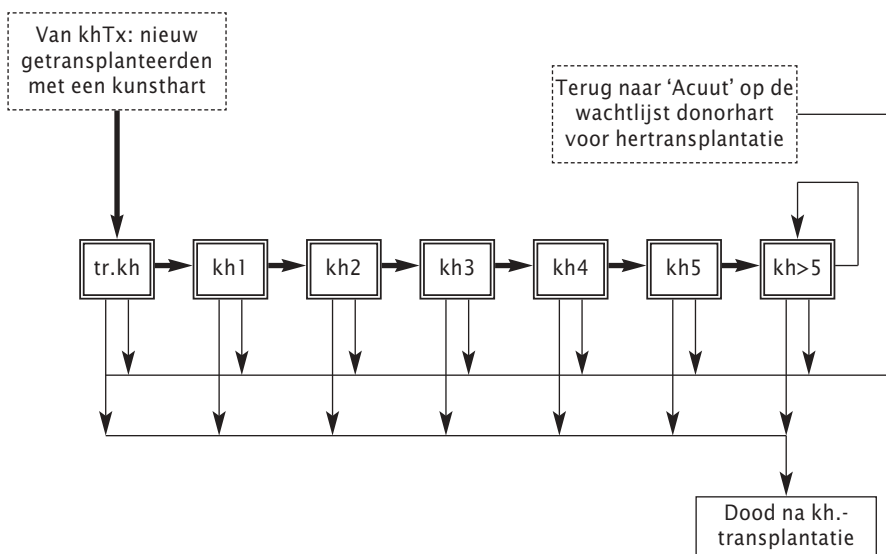
Legenda: hhTx: transplantatie van donorhart; tr.hh: patiënten die in de afgelopen periode een donorhart kregen getransplanteerd; hh1: patiënten die één periode geleden werden getransplanteerd; etc...

Het zal duidelijk zijn dat de overgangsmatrix voor deze compartimenten er erg eenvoudig uitziet. Afgezien van de patiënten die teruggaan naar de wachtlijst vanwege een falend donorhart in de eerste paar perioden, hoeft voor elk compartiment alleen maar aangegeven te worden welke fractie van de patiënten bij elke volgende tijdstap overleden zal zijn. De overigen schuiven uiteraard door naar het volgende compartiment.

### 5.2.3 De compartimenten van de kunsthart

De compartimenten van de kunsthart hebben weer een iets meer gecompliceerde samenhang. Bij kunsthart gaan we er van uit dat deze, zeker voorlopig nog, niet langer dan ten hoogste één jaar in de patiënt kunnen functioneren. De rij van opeenvolgende toestanden is daarom veel korter gemaakt. Zoals in fig 4, dat een schematisch overzicht van deze subverzameling geeft, te zien is, is het belangrijkste verschil met de compartimenten voor de donorhart, dat er nu vanuit ieder compartiment patiënten terugvloeien naar de wachtlijst voor donorhart.

**Figuur 4: De compartimenten van de kunsthart**



Legenda: khTx: implantatie van kunsthart; tr.kh: patiënten die in de afgelopen periode een kunsthart kregen geïmplantéerd; kh1: patiënten die één periode geleden een kunsthart kregen; etc...

Ook voor de compartimenten van de kunsthart is er een overgangsmatrix. Deze is weergegeven in tabel 5. Deze tabel werkt volgens hetzelfde principe als de tabel van de wachtlijst, tabel 4. Op elke regel is aangegeven waar we de patiënten uit het betreffende compartiment in

de volgende tijdstap terug zullen vinden. In dit geval vinden we niet alleen de compartimenten voor de opeenvolgende tijdstappen, maar ook de compartimenten van de wachtlijst terug. In het gegeven voorbeeld, vloeien de patiënten met een kunsthart alleen maar terug naar het compartiment 'Acuut' van de wachtlijst, voor alle overige compartimenten is een nul ingevoerd. Dit is in overeenstemming met het schema van figuur 4.

In principe zou er voor gekozen kunnen worden om deze patiënten ook naar andere compartimenten van de wachtlijst te laten terugvloeien. Een andere benadering, meer van toepassing op de huidige situatie met VAD's, is om de patiënten met een kunsthart op de wachtlijst te laten staan. Er is een versie van het model gemaakt met deze benadering. Uitkomsten van simulaties verschillen dan niet veel van wat nu hier wordt gegeven.

**Tabel 5: De overgangsmatrix voor de compartimenten van de kunsthart**

Kunsthart	kh1	kh2	kh3	kh4	kh5	kh>5	acuut	p1	p2	p3	dood na kh
<b>tr.kh</b>	0.70										0.30
<b>kh1</b>		0.80									0.20
<b>kh2</b>			0.60				0.20				0.20
<b>kh3</b>				0.30			0.50				0.20
<b>kh4</b>					0.10		0.70				0.20
<b>kh5</b>						0.10	0.60				0.30
<b>kh&gt;5</b>							0.50				0.50

Legenda: khTx: implantatie van kunsthart; tr.kh: patiënten die in de afgelopen periode een kunsthart kregen geïmplant; kh1: patiënten die één periode geleden een kunsthart kregen; etc...; acuut, p1,p2,p3: compartimenten van de wachtlijst met aflopende prioriteit.

Ook hier geldt, dat de gegeven cijfers gefingeerd zijn. Met het, naarmate de tijd verstrijkt, sterk groeien van de fractie die naar 'acuut' gaat, is tot uitdrukking gebracht dat de overlevingskansen van kunsthart beperkt zijn. Ook is, in overeenstemming met de huidige praktijk, in de matrix tot uitdrukking gebracht dat patiënten die recent een kunsthart kregen geïmplant (dat zijn de patiënten in de compartimenten tr.kh en kh1), de eerste paar maanden niet kunnen worden getransplanteerd: zij hebben geen kans om in 'acuut' terecht te komen. Twee van dergelijke zware operaties zo kort na elkaar wordt niet haalbaar geacht.

Er zij hier nogmaals opgemerkt dat patiënten die in het compartiment 'acuut' van de wachtlijst terechtkomen, daar eigenlijk slechts kunnen overleven als er een donorhart ter beschikking komt. Dat is ook te zien aan de cijfers op de laatste regel van tabel 4.

## 5.3 Verantwoording: toetsing aan bekende cijfers, kwalitatieve toetsing

Om het model zo goed mogelijk op de werkelijkheid te laten lijken, moeten de diverse parameters zodanig worden ingesteld dat het gedrag van het model met de werkelijkheid overeenkomt.

Een aantal van die instellingen zijn vanzelfsprekend al impliciet in het model ingebouwd, omdat de structuur waarmee het opgezet niet volstrekt willekeurig gekozen is. Het meest sprekende voorbeeld daarvan is het gedeelte dat de toewijzing van donorharten en kunst-harten weergeeft. De volgorde waarin mensen in diverse compartimenten van de wachtlijst aan de beurt komen, kan niet simpel veranderd worden. Daarvoor is eigenlijk een geheel nieuwe definitie van (een deel van) het betreffende werkblad nodig.

Ook zijn in de manier waarop de overgangsmatrices zijn ingevuld al impliciete overeenstemmingen met de werkelijkheid gerealiseerd. Een goed voorbeeld daarvan is het weglaten van de meeste cijfers waarmee overgangen van het domein van donorharten naar de wachtlijst worden aangegeven. Omdat patiënten die eenmaal een donorhart hebben ontvangen in de regel niet nog een keer daarvoor in aanmerking komen, staan in de betreffende cellen van de overgangsmatrix allemaal nullen ingevuld.

Op een vergelijkbare manier is het concept *'bridge to transplant'* impliciet in het model verwezenlijkt. De patiënten die terugvloeien naar de wachtlijst komen daar terecht in het compartiment 'acuut'. Bij de toewijzing van donorharten is dat het compartiment dat het eerst aan de beurt komt.

Een volgende categorie van overeenstemming met de werkelijkheid vormen de invoergegevens betreffende de instroom van nieuwe patiënten met een indicatie voor harttransplantatie en het aantal beschikbare donorharten. Deze gegevens passen per definitie bij de werkelijkheid omdat het voor het model invoergegevens zijn en we dus vrij kunnen kiezen welke waarde zij hebben.

Het aantal nieuwe patiënten met een indicatie voor harttransplantatie schommelt de laatste jaren tussen 55 en 65 per jaar. Als redelijke schatting is dus een waarde van 15 per periode van 3 maanden goed bruikbaar. Ook het aantal beschikbare donorharten (of liever het aantal getransplanteerde donorharten) is in het model een vrij te kiezen invoergrootheid. Cijfers over de laatste jaren geven aan dat een aantal van 12 per periode van drie maanden de werkelijkheid redelijk benadert.

Voor het 'fitten' van het model op andere bekende gegevens, moeten diverse systeemp parameters worden aangepast. Een van de meest bekende 'performance' karakteristieken van een transplantatie programma is de zogenaamde overlevingscurve. Met een overlevingscurve wordt aangegeven welk deel van het aantal getransplanteerde organen na zekere tijd nog goed functioneert. Voor harttransplantaties zijn de volgende cijfers bekend: na 8 jaar functioneert nog ongeveer de helft van het oorspronkelijk aantal getransplanteerde harten; logischerwijs volgt daaruit dat na 16 jaar nog 25% over is. Verder is de één jaarsoverleving 90%, de 5 jaarsoverleving 75% en de 10 jaars-overleving 49%.

De parameters die direct bepalen welke overlevingscurve bij het model hoort, zijn de fracties 'dood' voor de compartimenten van de donorharten in de betreffende overgangsmatrix. Na enig zoeken blijkt een uniform percentage van 1,9% per 3 maandsperiode tot een redelijk goede 'fit' te leiden. Dit is weergegeven in figuur 5. Dit sterftepercentage komt overeen met een sterfte van 7,8% per jaar.

Er is een merkwaardige consequentie van deze overlevingscurve. Volgens het model zou dit leiden tot een gestabiliseerd aantal patiënten in leven met een donorhart dat ver boven de 400 ligt. Het werkelijke cijfer ligt op ongeveer 110. Dit verschil is zó groot, dat het niet aan sterfte wegens andere oorzaken kan worden toegeschreven. Hier moet dus nog nader onderzoek plaatsvinden.

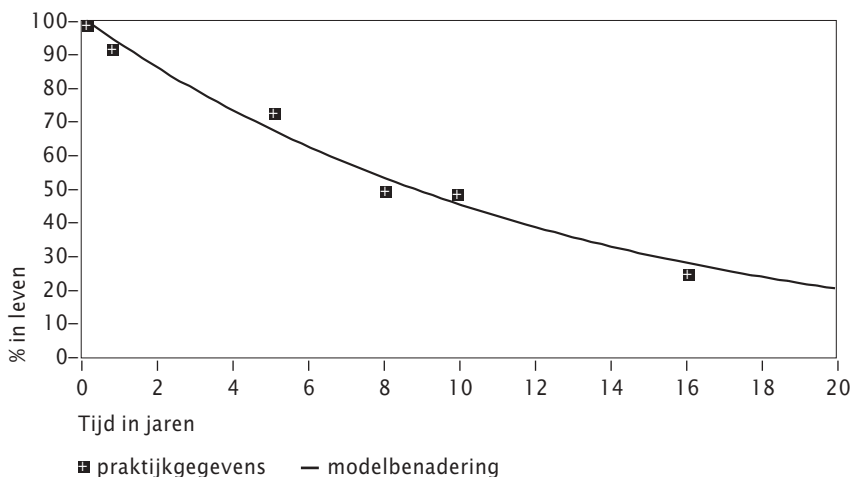
Overigens kan worden opgemerkt dat de overlevingscurve van donorharten voor de eigenlijke bedoeling van het model maar een beperkte betekenis heeft. Dat komt vooral omdat eenmaal getransplanteerde patiënten niet meer op de wachtlijst terugkeren. Zij verdwijnen dus als het ware uit beeld als ze eenmaal zijn getransplanteerd.

Tenslotte zij nog opgemerkt dat de 'eenvoudige' uniforme sterfte voor alle compartimenten van de donorharten, die voldoende is voor een goede fit aan de bekende gegevens, het mogelijk maakt om het model aanzienlijk te vereenvoudigen. Daarmee zou dan echter wel een stuk flexibiliteit ingeleverd worden.

Een laatste bekend getal waartegen het model moet worden getoetst, betreft de sterfte op de wachtlijst. Deze wordt vooral bepaald door de getallen in de overgangsmatrix van de wachtlijst. Bij de getallen in de overgangsmatrix zoals gegeven in tabel 4, blijkt de sterfte op de wachtlijst uit te komen op een waarde van ruim 20%. Het gegeven betreffende de werkelijkheid luidt dat de sterfte op de wachtlijst tussen 15 en 25% ligt. De gegeven parameters leveren dus een goede overeenstemming op. Overigens moet hier worden opgemerkt dat het aantal mensen op de wachtlijst en bij gegeven sterftcijfers dus ook het percentage dat overlijdt, sterk afhangt van de criteria voor indica-

tiestelling. In de praktijk is er een verband tussen indicatiestelling en het aantal beschikbare donorharten.

**Figuur 5: Toetsing van het model aan bekende cijfers mbt tot de overlevingscurve (sterftepercentage model: 7,8%/jr)**



Tot slot zij nog opgemerkt, dat een kwalitatieve toetsing van het model plaatsvond als onderdeel van een Workshop die eind april 2001 werd gehouden. De workshop werd door het Rathenau Instituut georganiseerd en gehouden bij TNO-PG. Een 25-tal genodigden uit diverse organisaties en disciplines discussieerden onder leiding van prof. Hans Dirken over het gepresenteerde. Dat betrof in grote lijnen de inhoud van dit rapport. Aan de hand van een demonstratie en de resultaten die het model laat zien werd nader op de opzet en werking van het model ingegaan. Vooral de discussie over in hoeverre de gekozen mechanismen in het model overeenkomen met de gang van zaken in de werkelijkheid, bleek zeer waardevol. Er bleken niet of nauwelijks veranderingen in de opzet nodig te zijn. Ten aanzien van enkele kleine details, met name betreffende onderdelen van de overgangsmatrices, zijn de aangedragen verbeteringen doorgevoerd. Overigens leidde dat niet tot wezenlijk verschillende uitkomsten van het model.



# 6 Enkele scenario's

## 6.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden enkele scenario's belicht die met het hiervoor beschreven model zijn gesimuleerd. Omdat de resultaten van deze simulaties het best kunnen worden bekeken door het model vanaf de bij dit rapport geleverde cd-rom in de PC te laden, zullen we in dit rapport de resultaten niet al te uitgebreid beschrijven. In de hierna volgende paragrafen wordt stap voor stap aangegeven welke handelingen moeten worden verricht. Hierbij wordt verondersteld dat de lezer het model vanaf de cd-rom in zijn PC heeft geladen, volgens de aanwijzingen die zijn gegeven in bijlage B. Er wordt stap voor stap toegevoerd naar de volgens de onderzoekers meest saillante uitkomsten. Het kan daarbij helemaal niet uitgesloten worden, dat anderen met het model geheel andere effecten zichtbaar maken. Uiteindelijk was het er om te doen om door middel van simulaties meer inzicht te verkrijgen in de dynamiek van de wachtlijst.

## 6.2 Scenario's bekijken: transplantatie van donorharten

Nadat de Excel file met het model is geopend, verschijnt een welkomstschermb. Lees dit zorgvuldig en klik dan op de knop 'sluiten'. Nu kan gekozen worden tussen 'scenario's bekijken' en 'scenario's aanpassen'. Kies voor het eerste. Er verschijnt een lijst van 10 voorgeprogrammeerde scenario's. Hiervan zijn de laatste vier geen echte scenario's, maar afbeeldingen van de verschillende overlevingscurven van donor- en kunstharten die in de andere scenario's zijn gebruikt.

Het eerste scenario kiest u door de regel aan te klikken en dan op de knop 'verder' te klikken. Nu verschijnt het scherm met de grafiek. Hierop zijn enkele bedieningsorganen gegeven. Aan de rechterkant is een lijst met parameters met achter elke parameter twee knoppen. Door de linkerknop aan te klikken kunt u van die parameter het verloop in de tijd in de grafiek zichtbaar maken. Door een tweede keer op dezelfde knop te klikken verdwijnt de curve weer. Met de knoppen in de rechter kolom kunt u hetzelfde doen met de curven die werden berekend in het vorige scenario dat werd bekeken. Op deze manier kunt u steeds alle curven uit het laatste scenario vergelijken met die uit het vorige.

Aan de linkerkant van het scherm ziet u een 'scrollbar'. Door met de muis het schuifje te verslepen kan de verticale schaal van de grafiek meer of minder uitgerekt worden. Hiermee is het mogelijk om details beter te bekijken of juist te bezien waar een curve in de grote getallen heengaat.

Het eerste scenario is geen echt transplantatie scenario. Het geeft alleen maar een beeld van de opbouw van de wachtlijst bij een constante instroom van 15 patiënten per drie maanden. Als u in dit scenario de curven voor 'aantal op wachtlijst', 'tijd op wachtlijst' en 'aantal doden/3 mnd' aanzet met de betreffende knoppen in de linker kolom, dan ziet u de bijbehorende drie curven op de grafiek verschijnen.

Wat hierbij opvalt, is dat er na ongeveer 7 jaar een evenwicht wordt bereikt tussen de instroom op de wachtlijst en de uitstroom, die in dit geval het gevolg is van 'delisting' en overlijden. Het aantal op de wachtlijst stabiliseert op 96 patiënten die gemiddeld 19 maanden op de wachtlijst staan. Het zal duidelijk zijn dat beide getallen het directe gevolg zijn van de waarschijnlijkheden zoals die in de overgangsmatrix van de wachtlijst zijn ingesteld.

Door rechtsonder in het beeld te kiezen voor 'ander scenario' komt u terug in het scherm 'kies een scenario' met de lijst van 10 scenario's. Klik nu op regel 2 en vervolgens op 'verder'. Nu ziet u, na het aanklikken van de betreffende knoppen in de linker kolom, hoe na 10 jaar het transplantatieprogramma gestart wordt met 12 donorharten per drie maanden. Het aantal patiënten op de wachtlijst loopt terug tot 31, de wachttijd tot een hart bedraagt gemiddeld 8 maanden en de gemiddelde tijd op de wachtlijst zakt naar 6 maanden. In dit scenario duurt het tientallen jaren voordat opnieuw een stabiele toestand intreedt, waarbij de instroom in het systeem in evenwicht is met de uitstroom. De laatste wordt in dit geval gevormd door de optelsom van 'delisted', dood op de wachtlijst en dood na transplantatie.

In dit scenario, waarbij gebruik gemaakt is van een overlevingscurve van de donorharten met een halfwaardetijd van 8,5 jaar, verdwijnt het totale aantal patiënten in leven met een donorhart, geheel uit beeld. Het blijkt op ruim boven de 400 te stabiliseren. Dit is een onwaarschijnlijk groot aantal. Om deze reden en omdat het zo lang duurt voordat een stabiele toestand intreedt, zijn de overige scenario's gemaakt met een wat minder optimistisch overlevingscurve, die u terugvindt in scenario nummer 8.

Door achtereenvolgens 'ander scenario', nummer 3 op de lijst en 'verder' aan te klikken, krijgt u een transplantatie programma te zien met deze tweede overlevingscurve. Hierbij is vanaf periode 1 tegelijk begonnen met de instroom op de wachtlijst (15 per 3 maanden) en het transplanteren van 12 harten per drie maanden. Het aantal levende

getransplanteerden blijkt zich nu na een kleine 20 jaar te stabiliseren op een aantal ruim boven de 100. Voor het overige zijn er geen veranderingen in aantallen of wachttijden, wat ook te verwachten was, omdat eenmaal getransplanteerden voor de dynamiek van de wachtlijst geen rol meer spelen.

### **6.3 Scenario's met toepassing van kunstharten**

In de drie volgende scenario's van de lijst, de nummers 4, 5 en 6, is de vorige, nummer 3, als uitgangspunt gekozen om te kijken naar effecten van het implanteren van kunstharten. In deze drie kunstharts-scenario's bekijken we eerst wat het effect van het aantal kunstharten is bij gegeven 'performance' en dan wat het effect is van verbetering van de performance.

Roep via 'ander scenario', 'nummer 4' en 'verder' de grafiek op van het eerste kunstharts-scenario. Hierin worden vanaf jaar 30, als het donorhartenprogramma stabiel geworden is, tot aan jaar 45, elke 3 maanden 3 kunstharten geplaatst. De overlevingscurve hiervan vindt u in scenario nummer 9.

Deze kunstharten leiden, na een korte periode nodig voor stabiliseren, tot aanzienlijke effecten: het aantal mensen op de wachtlijst daalt van 31 naar 15, de tijd op de wachtlijst daalt van 6 naar 3 maanden en de wachttijd tot een hart komt terug van 8 naar iets meer dan 3 maanden. Er zijn permanent 8 patiënten in leven die een kunsthart hebben.

Aan de curve die het totaal aantal mensen met een donorhart weergeeft, is te zien dat de kunstharten concurreren met de donorharten: het aantal neemt geleidelijk aan af. In de werkelijkheid zou een dergelijk effect waarschijnlijk direct gecompenseerd worden door de indicatiecriteria iets te verruimen, al zou dat binnen het systeem dat binnen Eurotransplant is afgesproken, eigenlijk niet zonder meer kunnen. In het model zouden we deze toestand kunnen simuleren door de instroom van patiënten te verhogen of het delistings-percentage te verlagen. We hebben daarvan afgezien, omdat daarbij tegelijk ook andere overgangskansen zouden moeten worden ingevoerd. Dat alles zou wel zeer speculatief worden.

De bovengenoemde positieve effecten van de kunstharten op de dynamiek van de wachtlijst, met name de afname van het aantal wachtden en van de wachttijd, duiden er op dat toepassen van kunstharten de beoogde effecten zullen hebben. Maar er rijzen twijfels als we naar het aantal sterfgevallen per drie maanden kijken. Daar merken we, het sterkst aan het begin, een kleine stijging op.

Deze merkwaardige toename van de sterfte bij het invoeren van kunstharten kan natuurlijk wel verklaard worden. Het ontvangen van een kunsthart betekent namelijk dat de betreffende mensen in een toestand met grotere intrinsieke risico's worden gebracht.

Om te bekijken wat er gebeurt als het aantal kunstharten wordt gevarieerd, kunt u doorklikken naar het volgende scenario. Daarin is alleen het aantal te plaatsen kunstharten verhoogd van 3 per 3 maanden naar 10 per 3 maanden, alle overige cijfers zijn hetzelfde als in scenario 4.

Deze uitbreiding van het kunsthartprogramma heeft enkele onverwachte effecten. Met de wachttijden gebeurt niet veel, maar het aantal op de wachtlijst neemt weer toe! En ook het aantal doden is aanzienlijk meer gestegen dan we al hadden geconstateerd bij het vorige scenario.

Er valt wel te begrijpen waarom het aantal op de wachtlijst weer toeneemt. Dat moet de consequentie zijn van de toegenomen vraag naar donorharten wegens het terugstromen van de kunsthartpatiënten. Het idee van *'tunnel to transplant'* wordt zo wel treffend geïllustreerd, met de aantekening dat er aan het eind van de tunnel niet voor elke patiënt een transplantatie wacht, maar er eerder sprake is van toegenomen schaarste.

Dat het aantal doden groter wordt is deels te verklaren uit het toegenomen aantal mensen dat met een kunsthart in een toestand met grotere risico's wordt gebracht. Maar ook het toegenomen aantal op de wachtlijst speelt wellicht een rol, omdat verblijven op de wachtlijst nu eenmaal meer risico betekent dan leven met een donorhart. En bij de gegeven parameters neemt het aantal patiënten met een donorhart af als gevolg van het plaatsen van (te) veel kunstharten.

Het zal duidelijk zijn, dat de effecten die we zo te zien krijgen nauw samenhangen met de 'performance' van het kunsthart. In de scenario's 4 en 5 gaat het om kunstharten met de overlevingscurve die is gegeven als scenario 9. De halfwaardetijd is hierbij betrekkelijk laag gekozen, ongeveer 9 maanden. Dat is voor een vroege generatie kunstharten een aannemelijke waarde.

De vraag die zich nu voordoet, is wat er gebeurt als we zouden beschikken over kunstharten met een betere performance. De situatie waarin de kunstharten even goed presteren als donorharten kan in eerste benadering eenvoudig gesimuleerd worden: het betekent praktisch gewoon een uitbreiding van het aantal beschikbare harten. Dit min of meer triviale geval kan de lezer zelf bestuderen door het betreffende aantal in scenario 3 te wijzigen. Met behulp van de 'Wizard' die verschijnt na het aanklikken van 'scenarios aanpassen' in

het startscherm, moeten de daarvoor nodige stappen zichzelf nu wel wijzen. (Wees op uw hoede bij wijzigingen in de overgangsmatrices!)

Overigens is het verhogen van het aantal donorharten inderdaad slechts een eerste benadering. Want als kunstharten equivalent zouden zijn aan donorharten, dan zouden er ook hele andere veranderingen plaats gaan vinden. De wachtlijst zou dan niet gedictieerd worden door het aantal beschikbare donorharten, maar waarschijnlijk door beschikbare middelen en de operatiecapaciteit. En dat betreft een dynamiek waarmee in de opzet van het huidige model in het geheel geen rekening is gehouden.

In de voorgeprogrammeerde scenario's is een minder ingrijpende benadering gekozen. Er zijn aan de halfwaardetijd van de kunstharten veranderingen aangebracht door de kansen in de betreffende overgangsmatrix stapsgewijs te wijzigen. Daarbij bleek dat de performance aanzienlijk moest verbeteren, de halfwaardetijd moest naar ruim twee jaar worden gebracht, voordat de negatieve effecten van het grote aantal kunstharten significant waren gecompenseerd. U vindt de resultaten in scenario 6. Scenario 10 geeft de hierin toegepaste overlevingscurve van de kunstharten.

## **6.4 Conclusies en aanbevelingen op grond van de resultaten van de simulaties**

- Het eerste dat kan worden geconcludeerd is dat de primaire opzet van het model is geslaagd. Het blijkt mogelijk om met betrekkelijk eenvoudige middelen inzicht te verwerven in een dynamica die zich met verbale redeneringen minder eenvoudig zou hebben blootgegeven.
- Dit gezegd hebbende, moet meteen worden gewaarschuwd voor een al te groot vertrouwen in de resultaten van de simulaties. Het model is gebaseerd op diverse aannames die op zich allemaal wel redelijk zijn, maar tegelijkertijd reden zijn voor enige omzichtigheid met betrekking tot conclusies. Men bedenke daarbij dat het in het beperkte bestek van dit project niet mogelijk was om het model uitputtend te valideren.
- Ondanks de noodzaak om de resultaten van het model met enige reserve te beschouwen, geven zij wel aanleiding voor het advies om voorzichtig te beginnen met het toepassen van kunstharten. Met name het, overigens achteraf ook goed te beredeneren, effect van extra sterfte zou aanleiding moeten zijn voor gepaste omzichtigheid.
- Om de kunsthart-technologie verder te ontwikkelen in de richting van betere performance, zullen ervaringen in de praktijk onmisbaar

blijken. Hierbij gaat het zowel om praktijkervaringen die nodig zijn om de noodzakelijke vaardigheden te ontwikkelen (de 'learning curve') als om ervaringen die nodig zijn om de techniek van het kunsthart verder te ontwikkelen.

- De noodzaak voor praktijkervaring gericht op vaardigheid leidt logischerwijs tot de aanbeveling om toepassing van deze technologie te concentreren in hoogstens twee centra in Nederland. Plaatsen van de voorziening in het regime van artikel 2 WBMV ligt dus voor de hand.
- De praktijkervaring die nodig is voor verdere ontwikkeling van de techniek zou enerzijds vragen om zo ruim mogelijke toepassing om snelheid van ontwikkeling te bevorderen. Maar als de benodigde aantallen in een betrekkelijk klein adherentiegebied als Nederland moeten worden bereikt, dan lopen we het risico van de toegenomen sterfte, zoals de resultaten van de simulaties duidelijk voorspellen. Het ligt dus voor de hand om het risico te spreiden door middel van goed georganiseerde internationale samenwerking. Dat bij het dergelijke 'poolen' van adherentiegebieden tegelijkertijd voor een degelijk 'pooling' van informatie over ervaringen moet worden gezorgd, ligt voor de hand. Toch is een expliciete aanbeveling hier op zijn plaats.
- Het zou een goede zaak zijn om het hier gepresenteerde model verder te verfijnen en te valideren parallel aan de groeiende toepassing van kunstharten die we op korte termijn tegemoet kunnen zien. Omdat er in de naaste toekomst naar alle waarschijnlijkheid alleen maar een groter tekort aan donorharten zal ontstaan, neemt de druk op het toepassen van kunstharten omgekeerd evenredig toe. Om een goede afweging te maken over de daarbij onvermijdelijk optredende risico's, is een model zoals hier gepresenteerd een bruikbaar hulpmiddel. Idealiter zou het voortdurend actueel gehouden moeten worden om de voortgang te monitoren en steeds de best mogelijke antwoorden te kunnen geven op de vraag naar consequenties van zowel voorgenomen wijzigingen in beleid als van veranderingen in de technologie.
- Tenslotte lijken de resultaten van de hier gepresenteerde simulaties er op te wijzen dat toepassing van kunstharten op grote schaal pas acceptabel wordt als de performance in de buurt van die van donorharten komt. Om de performance te monitoren is in de eerste plaats de degelijk 'pooling' van informatie nodig die hiervoor al werd aanbevolen. Maar om goed onderbouwde uitspraken over toepassing op grote schaal te kunnen doen, zal er ook een model moeten worden ontwikkeld dat minder statisch omgaat met de systeemparameters dan het hier gepresenteerde. Uiteindelijk was dit nog slechts een vingeroefening.

# Summary

This report is the result of a research project that originally was meant to give an overview of the organisational and financial consequences of alternatives for allotransplantation (transplanting organs or tissue from one human being to another). In particular attention should be paid to xenotransplantation (transplanting from animals to human beings). As it became clearer and clearer that xenotransplantation would not be a realistic option in the forthcoming ten years, it was decided to pay attention to other alternatives for allotransplantation.

A first exploration learned that the artificial heart in fact is the only application that can be realised at rather short notice. Artificial hearts can be '*bridges to transplant*': a temporal solution for people on the waiting list for a human heart. Given this situation we decided to study the dynamics of the waiting list if artificial hearts with a limited 'life' are applied and because of that an increasing number of patients are put on the waiting list again.

It was decided to develop a quantitative simulation model to make the complex dynamics visible. This model works as a compartment model. It shows how many patients are in each compartment during a certain period of time and how long the average waiting times are. The model was developed with the spreadsheet programme Microsoft Excel. A Visual Basic programme was written to make the programme accessible for other users.

The model makes it possible to calculate the consequences of different options in treatment policy via scenarios. One of the surprising results was that in a normal transplantation programme already after a relative short time a more or less stable situation may arise, in which there is an equilibrium between inflow of patients, supply of donor hearts and outflow, mainly because of mortality. Simulation by introducing artificial hearts shows that there are positive effects. The number of people on the waiting list decreases and because of that the waiting time is also reduced

But there was also a disquieting result. It appears that temporarily more people die if artificial hearts, which perform well only during a rather short period, are introduced. This effect of more deaths than would occur in just continuing the normal donor heart programme, increases when more artificial hearts are used. If the time of a good performance of the artificial heart is prolonged, which can be expected because of technological developments, it turns out that the perfor-

mance of the artificial heart should almost equal that of a human heart before additional mortality disappears.

The results of the simulated scenarios are translated into some recommendations. First is of course the warning to be very cautious when introducing artificial hearts. Experiences should be exchanged between research centres. Another recommendation is to further develop this simulation model as an instrument for the ongoing development and as a support for policy making.

## **Conclusions and recommendations**

First it can be concluded that the primary intention of the model has been successful. With rather simple means it is possible to gain a clear insight in a dynamic situation that is not easily explained by verbal reasoning.

This being said, a warning must be given for too great a confidence in the results of simulations. The model is based on assumptions that are reasonable and sound, but there is reason to be careful in drawing conclusions. It was not yet possible to give an exhausting validation of the model.

Despite some reservation in judging the results, there is reason to start very carefully with introducing artificial hearts. Especially the effect of additional mortality, although understandable, should lead to appropriate cautiousness.

For further developing artificial heart technology to direction of a better performance, practical experience will be indispensable. It concerns experience that is necessary to develop the essential skills (the learning curve) as well as experience that is necessary for further developing the technical construction of the artificial heart.

The need to get practical experience leads to the recommendation to concentrate the application of this technology in only one or two centres in the Netherlands.

The practical experience that is essential for further development of the technology on the one hand asks for a broad application to further the speed of technological development. But as the necessary numbers are to be reached in a small country such as the Netherlands, there is a great risk of additional mortality, as the simulation model predicts. Therefore it would be better to spread the risks by a good organised international co-operation. Of course this should be accompanied with a good system of information exchange.

It would be a good thing to refine and validate the model presented here in a way parallel to the foreseeable growing application of artificial hearts in the near future. Because of the probably increasing shortage of human hearts, the pressure of applying artificial hearts will grow. In order to make a sound judgement on the risks a model as presented here is a useful tool in assessing risks. Ideally it should be kept up to date to monitor the ongoing developments by always



giving the best possible taxation of the consequences of both new policy and new technology.

The results of the simulations executed in our research project indicate that application of artificial hearts on a larger scale is only acceptable if the performance nearly equals that of human hearts. For monitoring the performance a good exchange of information is necessary, as was said before. But for making well-funded judgements on applications on a larger scale, a model should be developed that is less static in combining system parameters than the present model. After all this was only a 'finger exercise'.



# Literatuurlijst

## Literatuur xenotransplantatie

- Bach F.H., et al. (1995). Barriers to xenotransplantation *Nature Medicine*, 1, pp. 869-873.
- Bhatti F.N., et al. (1999). Three-month survival of HDAFF transgenic pigs hearts transplanted into primates. *Transplantation Proceedings* 3, p. 958.
- Bracy J.L., D.H. Sachs, J. Lacomini. (1998). Inhibition of xenoreactive natural antibody production by retroviral gene therapy. *Science* 281, pp. 1845-1847.
- Candinas D., et al. (1996). T cell independence of macrophage and natural killer cell infiltration, cytokine production, and endothelial activation during delayed xenograft rejection. *Transplantation* 62, pp. 1920-1927.
- Dalmasso A.P., et. al. (1991). Inhibition of complement-mediated endothelial cell cytotoxicity by decay-accelerating factor. Potential for prevention of xenograft hyperacute rejection. *Transplantation* 52, pp. 530-533.
- Fishman J.A. (1997). Xenosis and xenotransplantation: addressing the infectious risks posed by an emerging technology. *Kidney International – Supplement* 58, S41-S45.
- Hammer C., S. Dommer, A. Allmeling. (1996). Cross species interaction of xenogenic interleukins. *Transplantation Proceedings* 28, pp. 858-859.
- Paradis K., et al. (1999). Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* ;285, pp. 1236-1241.
- Patience C., Y. Takeuchi, R.A. Weiss. 1997. Infection on human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Natural Medicine* 3, pp. 282-386.
- Platt J.L. (1996). The immunological barriers to xenotransplantation. *Critical Reviews in Immunology*, 16, pp. 331-358.
- Sandrin M.S., et al. (1993). Anti-Pig IgM antibodies in human serum react predominantly with Gal(alpha1-3)Gal epitopes. *Proceeding National Academy of Science USA* 90, pp. 11391-11395.

Stoye J. (1998). No clear answers on safety of pigs as tissue donor source *Lancet* 352, pp. 76-82.

### **Literatuur tissue-engineering**

Hoerstrup S.P., et al. (2000). New pulsatile bioreactor for in vitro formation of tissue engineered heart valves. *Tissue Engineering* 6, pp. 75-79.

Kaptanoglu L., A.T. Blei. (2000). Current Status of Liver Support Systems. *Clinics in Liver Disease*. 4, pp. 711-729.

Langer R. (1997). Tissue Engineering: A new field and its challenges. *Pharmaceutical Research* 14, pp. 840-841.

Martin I., et. al., (1997). Producing prefabricated tissues and organs via tissue engineering. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 16, pp. 73-80 .

### **Literatuur kunstharten**

Arabia F.A., et al. (1998). Infections with the Cardiowest Total Artificial Heart. *ASAIO Journal* 44, pp. 336-339.

Chu S., R. Hsu. (2000). Current status of artificial hearts and ventricular assist devices. *Journal of the Formosan Medical Association* 99, p. 79-85.

Conger J.L., et. al. (2000). Infection and Thrombosis in Total Artificial Heart Technology: Past and Future Challenges – A Historical Review. *ASAIO Journal* 46, pp. 22-27.

Frazier O.H., et al. (1994). Improved survival after extended bridge to cardiac transplantation. *Annual Thorac Surgery* 57, pp. 1416-1422.

Frazier O.H. (2000). Future Directions of Cardiac Assistance. *Seminars in Thorac and Cardiovascular Surgery* 12, pp. 251-258.

Frazier O.H. (2000). Mechanical cardiac assistance: historical perspectives. *Seminars in Thorac and Cardiovascular Surgery* 12, pp. 207-220.

Griffith B., et al. (1988). The artificial heart: infection related morbidity and its effect on transplantation. *Annual Thorac Surgery* 44, pp. 11-13.

Kormos R.L., et al. (1994). Chronic Mechanical Circulatory Support: rehabilitation, low morbidity, and superior survival. *Annual Thorac Surgery*. 57, pp. 51-58.

Mahmood A.K., et al. (2000). Critical review of current left ventricular assist devices. *Perfusion* 15, pp. 399-420.

Mitamura Y. (1999) New Technologies for the 21<sup>st</sup> century. *Medical Device Technology*, nr. 12, pp. 8-14.

Pennington D., et al. (1985). Long term follow up of postcardiotomy patients with profound cardiogenic shock treated with ventricular assist devices. *Circulation*, 72, pp. 216-226.

Piccione W. (2000). Left Ventricular Assist Device Implantation: Short and Long-Term Surgical Complications. *Journal Heart Lung Transplant* 19, pp. 89-94.

Reemtsma K., et. al. (1978). Cardiac transplantation for patients requiring mechanical circulatory support. *New England Journal of Medicine* 298, pp. 670-671.

Rose E.A., et al. (1999). The REMATCH trial: Rationale, design, and end points. *Annual Thorac Surgery* 67, pp. 723-730.

Rosenberg G., et al. (1998). Dynamic in vitro and in vivo performance of a permanent total artificial heart. *Artificial Organs*, 22, pp. 87-94.

Strauss M.J. (1984). The Political history of the artificial heart. *New England Journal of Medicine* 310, pp. 332-336.

Swartz M., et al. (1994). Risk stratification in patients bridged to cardiac transplantation. *Annual Thorac Surgery*. 58, pp. 1142-1145.

Vetter H.O., et al. (1995). Experience with the Novacor left ventricular assist system as a bridge to transplantation, including the new wearable system. *Journal for Thorac and Cardiovascular Surgery* 109, pp. 74-80.



# Bijlage A

## Realisatie van het model HartX in Microsoft Excel

### A.1 Inleiding

Het in de vorige paragrafen omschreven model is gerealiseerd in het spreadsheetprogramma Microsoft Excel. Het model is ondergebracht op een aantal werkbladen. De structuur van het model vindt zijn weer-  
slag in deze bladen. Het hart van het model is het blad 'tabellen en uit-  
komsten'. Dit is het blad waarop de variabele gegevens zoals de  
instroom, het aantal donorharten en het aantal kunstharten per  
periode, in principe worden ingevoerd, en vrijwel alle berekeningen  
plaatsvinden. Door de definitie van de berekeningen is in feite de  
structuur van het model vastgelegd.

Een tweede blad is het blad 'overgangsmatrices'. Hierop staan de hier-  
voor al beschreven matrices waarmee de dynamiek in de drie subgroe-  
pen van compartimenten is vastgelegd. Er is ook een rijtje getallen op  
terug te vinden die aangeven welke percentages van de beschikbare  
donorharten bruikbaar zijn voor de patiënten in de verschillende  
compartimenten van de wachtlijst. De belangrijkste eigenschappen  
van de overgangsmatrices zijn in de paragrafen hiervoor al beschre-  
ven. Verdere omschrijving blijft hier dan ook achterwege.  
Aan het belangrijkste werkblad: hetgeen waarop de berekeningen  
woorden uitgevoerd, wijden we hier een afzonderlijke paragraaf.

### A.2 Het werkblad tabellen en uitkomsten

Zoals gezegd is het werkblad 'tabellen en uitkomsten' het hart van het  
model. Om te kunnen begrijpen hoe het model werkt, is het goed om  
te bedenken hoe een spreadsheet programma functioneert. Een spre-  
adsheet bestaat uit een groot aantal cellen. Deze cellen zijn allen  
afzonderlijk te adresseren, met een indeling op het laagste niveau van  
kolommen (verticaal, aangeduid met letters) en rijen (horizontaal,  
aangeduid met cijfers). Een werkblad bevat dus deze rijen en kolom-  
men. Werkbladen vormen weer samen een boek. Zo zijn er dus in  
wezen vier coördinaten nodig om een cel aan te wijzen.

De inhoud van een cel kan van alles zijn. Voor ons doel gaat het vooral om cellen die ofwel getallen bevatten ofwel formules die getallen opleveren. In formules kan gebruik gemaakt worden van de inhoud van andere cellen. Er zijn honderden verschillende mathematische en logische functies die in formules kunnen worden gebruikt. Voor het model HartX is de functie 'productmat' van cruciaal belang. Met deze functie worden nieuwe verdelingen over compartimenten uitgerekend door een matrixvermenigvuldiging uit te voeren met de bestaande verdeling over compartimenten en de overgangsmatrix als argumenten.

Het spreadsheetprogramma berekent wat er in alle gedefinieerde cellen hoort te staan. Die rekenslagen worden op commando uitgevoerd. Meestal is dat simpelweg het indrukken van de 'enter' toets nadat de inhoud van een cel is veranderd door de gebruiker. Het is essentieel om te bedenken dat deze berekeningen worden uitgevoerd in een vaste volgorde: rij voor rij van boven naar beneden en per rij cel voor cel van links naar rechts. Deze manier van rekenen heeft verstrekkende consequenties: het rekenprogramma moet bij de berekening van een nieuwe waarde voor een cel kunnen beschikken over alle getallen die daarvoor nodig zijn. Bij het opzetten van een tamelijk gecompliceerde spreadsheet als HartX moest daar terdege rekening mee worden gehouden.

Op het werkblad 'Tabellen en uitkomsten' van HartX loopt de tijd verticaal. Een rij vertegenwoordigt dus de toestand van het systeem op een bepaald moment. De rij daaronder geeft dan de toestand één periode later en zo verder. De belangrijkste parameters om de toestand te karakteriseren zijn de aantallen patiënten die zich in ieder compartiment bevinden. De kolommen van het werkblad hebben de namen van de compartimenten van de drie subverzamelingen. Omdat er op een specifiek manier wordt gerekend, was het nodig om op een rij meerdere malen op de inhoud van de compartimenten terug te komen.

Lopende over een rij van dit werkblad van links naar rechts treffen we de volgende kolommen aan:

#### **Kolom(men) Inhoud**

---

B	het nummer van de tijdstap
D t/m H	de vier compartimenten van de wachtlijst, het betreft hier het resultaat van de matrixvermenigvuldiging van de laatst bijgewerkte verdeling over de wachtlijst (die verderop in de regel boven de huidige is te vinden) en de betreffende overgangsmatrix; dit is dus de verdeling over de wachtlijst voordat er patiënten uitstromen wegens transplantatie of instromen voor hertransplantatie. De instroom uit de vorige periode is wel meegenomen

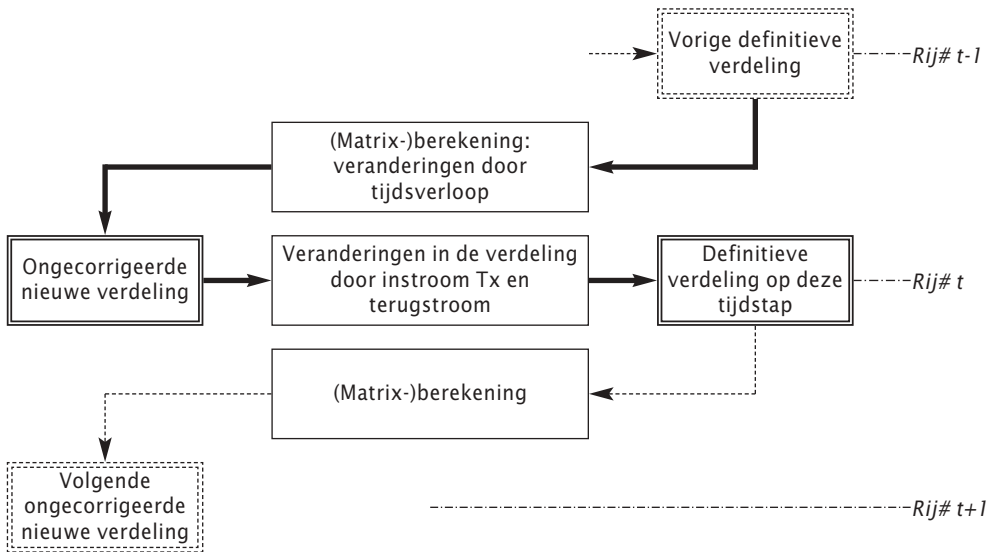


J t/m AI	de compartimenten van de donorharten en de mogelijke bestemmingen van mensen die daaruit verdwijnen (wachtlIJst of dood); deze reeks bevat eveneens het resultaat van de matrixvermenigvuldiging met de vorige verdeling die verderop in de rij erboven is te vinden
AK t/m AU	de compartimenten van de kunstharten; hiervoor geldt mutatis mutandis hetzelfde als voor de vorige reeks
AW	opnieuw een kolom met de aanduiding van het periode nummer
AX t/m BA	de compartimenten van de wachtlIJst nadat de aantallen patiënten die uit beide transplantatie groepen terug komen erbij zijn opgeteld; in wezen gaat het alleen om het bijtellen van de kunsthartpatiënten die terugvloeien naar 'acuut'; het model is echter zo opgezet dat eventueel terugvloeien naar andere compartimenten van de wachtlIJst zonder meer ingevuld kan worden
BC	het aantal beschikbare donorharten in deze periode; dit is een invoer gegeven
BD	idem voor de kunstharten, eveneens een invoergegeven
BF	het aantal in het compartiment p2 van de wachtlIJst nadat de beschikbare kunstharten zijn geïmplanteerd; dit getal mag natuurlijk niet negatief worden
BG	het restant van de kunstharten, voor het geval er zich minder patiënten in p2 bevonden dan er kunstharten beschikbaar waren
BH	het aantal patiënten dat overblijft in het compartiment 'acuut' nadat de beschikbare (en passende!) donorharten zijn getransplanteerd
BI	het aantal dan overgebleven donorharten
BJ t/m BO	beide laatste kolommen driemaal herhaald, maar nu voor resp. de compartimenten p1, p2 en p3 van de wachtlIJst.
BQ	de kolom met het aantal patiënten met een nieuwe indicatie voor harttransplantatie; dit is een invoer gegeven: de instroom voor de volgende periode; ook dit is een invoergegeven
BR t/m BU	de vier compartimenten van de wachtlIJst herhaald in omgekeerde volgorde, nu met de aantallen die overblijven nadat rekening is gehouden met instroom voor hertransplantatie (in deze uitvoering alleen naar 'acuut' vanuit de kunstharten) en de uitstroom wegens transplantatie of overlijden; samen met de hiervoor genoemde instroom vormen deze vier de uitgangswaarden voor de berekening van de ongecorrigeerde verdeling in de volgende periode (dus aan het begin van de volgende rij)
BV t/m CY	vervolgens komen weer alle compartimenten van beide transplantatiegroepen terug, nu met de toevoeging van de recent getransplanteerden in de kolom tr.hh resp. tr.kh; deze beide reeksen zijn de definitieve waarden van de

verdelingen in deze periode, zij vormen weer het uitgangspunt voor de (matrix)berekening van de verdeling in de volgende periode, te vinden aan het begin van de volgende rij

Hiermee zijn alle waarden en berekeningen genoemd die nodig zijn voor het berekenen van de opeenvolgende toestanden (dwz verdeling van de aantallen in de diverse compartimenten). Ter verduidelijking is in figuur 7 de berekeningsvolgorde tussen en in opeenvolgende rijen nog eens schematisch weergegeven.

**Figuur 7: Schematische weergave van de berekeningscyclus op het werkblad 'Tabellen en uitkomsten'**



Op het werkblad komen na de kolommen die nodig zijn voor de berekening van de achtereenvolgende toestanden nog een aantal kolommen die gebruikt worden 'voor de statistiek': om het verloop van enkele kenmerkende grootheden te kunnen volgen. Dat zijn achtereenvolgens:

**Kolom(men) Inhoud**

DA	een aanduiding van het nummer van de periode
DB t/m DD	drie kolommen met aantallen overledenen in deze periode resp. op de wachtlijst, na donorharttransplantatie en na kunsthartimplantatie
DE	het totaal aantal overledenen in deze periode
DF	het cumulatieve aantal overledenen tot en met deze periode

DH	de instroom in de wachtlijst in deze periode; dat zijn de nieuw geïndiceerden plus de kunsthartpatiënten die voor donorharttransplantatie op de wachtlijst terug komen
DI	de uitstroom van de wachtlijst exclusief de overledenen; dat betreft dus het aantal getransplanteerde patiënten in deze periode
DJ	het totale aantal op de wachtlijst in deze periode
DL	het totale aantal patiënten op dat moment in leven met een donorhart
DM	idem voor een kunsthart
DN	totaal aantal levenden na een van beide operaties
DO	het jaar; er is voor gekozen om vier perioden in een jaar te laten vallen; dit is willekeurig, maar om het rekenen met reële getallen mogelijk te maken, moet deze keus worden vastgelegd
DP	tijd op de wachtlijst; dit is de tijd die het zou duren voordat de hele wachtlijst leeg is, als er geen instroom meer zou zijn en de uitstroom gelijk zou blijven met de waarde van dat moment; er is een schaalfactor meegenomen zodat de uitkomst van de berekening de wachttijd in maanden weergeeft
DQ	idem voor de verwachte tijd (ook in maanden) op de wachtlijst voordat men voor transplantatie aan de beurt is (en niet voordien overlijdt)

---

NB: Er is voor gekozen om alle aantallen patiënten die in het model worden berekend, met honderd te vermenigvuldigen. Dus om op echte aantallen te komen, moeten de laatste twee cijfers steeds worden weggelaten, dan wel het getal op honderdtallen worden afgerond. Deze ingreep was nodig om niet terecht te komen in allerlei complicaties die kunnen optreden als afrondingsartefacten van dezelfde orde van grootte zijn als de getallen zelf. Hierbij moet ook worden bedacht dat het model vooral betrekking heeft op waarschijnlijkheden. Het is weliswaar verleidelijk om de getallen als aantallen echte patiënten te beschouwen, maar het betreft in wezen alleen maar schattingen van de verwachtingswaarden, dus de gemiddelden van de mogelijke uitkomsten.



# Bijlage B

## Gebruik van de bijgeleverde cd-rom

### B.1 Inhoud van de cd-rom

Op de bijgeleverde cd-rom treft u twee bestanden aan:  
Het bestand "Kunsthart rapport.pdf" bevat de PDF-versie van de inhoud van dit rapport. U kunt dit bestand lezen met behulp van de gratis verspreide 'Adobe Acrobat Reader'.  
Het bestand "HartX simulatiemodel" is het model dat in dit rapport wordt beschreven. Het is een Microsoft Excel bestand voorzien van een Visual Basic bedieningsprogramma.

### B.2 Systeemvereisten

Om met het simulatiemodel te kunnen werken heeft u een PC nodig waarop Windows 95, 98, NT of 2000 draait en bovendien Microsoft Excel, versie 95 of hoger, is geïnstalleerd. Het laatste programma maakt onder andere deel uit van het Microsoft Office pakket. Het simulatiemodel beslaat ongeveer 1,9 Mb. Voor het Visual Basic programma is Windows voldoende.

### B.3 Het simulatieprogramma starten

Er zijn twee manieren om het simulatieprogramma op gang te brengen:  
Via de knop openen in een al opgestart Excel programma. Daarna bijvoorbeeld browsen naar de cd-speler (meestal F-schijf) en dubbelklikken op HartX.  
Via de Windows Explorer naar de cd-speler en dan dubbelklikken op HartX.

In de regel zal uw PC waarschuwen dat het bestand macro's bevat. Klik op 'Macro's activeren' of 'Enable macros' om het programma te starten.

Opm.: Het is verstandig om er voor te zorgen dat er geen andere Excel werkbladen openstaan als het model draait. De rekencommando's die het model regelmatig geeft, nemen dan zo min mogelijk tijd in beslag.

## **B.4 Werken met het simulatieprogramma**

Nadat u het programma hebt gestart verschijnt er een welkomstscherm met toelichting. Na het aanklikken van de knop 'sluiten' komt het startscherm op. Hierop worden twee mogelijkheden geboden. Bekijken van (voorgeprogrammeerde) scenario's. Hoe dit verder te doen vindt u in hoofdstuk 6 van dit rapport.

Aanpassen van scenario's. Hiermee kunt u vrijwel alle parameters van het model en de diverse invoergegevens naar eigen inzicht veranderen. Een 'Wizard' programma leidt u stap voor stap langs de mogelijkheden. Dit wijst zichzelf.

Mocht u problemen ondervinden met het programma, neem dan contact op met [wt.vanbeekum@pg.tno.nl](mailto:wt.vanbeekum@pg.tno.nl) of per telefoon: 071 5181482.



