Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vasoplegia after heart failure surgery

Vessem, M.E. van

Citation
Vessem, M. E. van. (2022, September 20). *Vasoplegia after heart failure surgery*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3464203

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/3464203

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting, conclusie en toekomstperspectieven

Hartfalen is een chronisch ziekte met hoge mortaliteit en morbiditeit. Voor geselecteerde patiënten met hartfalen in stadium C en D is operatieve behandeling bewezen effectief. Een chirurgische ingreep is echter niet zonder risico's. Vasoplegie, een subtype van vasodilatoire shock, is een ernstige complicatie die kan optreden na een hartoperatie. Deze complicatie wordt vaker gezien bij patiënten met dan bij patiënten zonder hartfalen. Het wordt veroorzaakt door inactivering van vasoconstrictie- en activering van vasodilatatiemechanismen. Het doel van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in de incidentie en risicofactoren van vasoplegie na hartfalenchirurgie. Daarnaast werden de gevolgen van deze complicatie, zowel in de eerste fase na de operatie als tijdens de lange termijn follow-up bestudeerd. Tot slot werden de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het verhoogde risico op vasoplegie in deze patiëntenpopulatie onderzocht.

In de algemene inleiding van dit proefschrift (hoofdstuk 1) werd een overzicht gegeven van de definitie, epidemiologie, pathofysiologie en behandeling van vasoplegie na hartfalenchirurgie. We stelden dat de kenmerken van hartfalenpatiënten hen vatbaarder maken voor het ontwikkelen van vasoplegie. Eerder werd vasoplegie na hartfalenchirurgie alleen bestudeerd na harttransplantatie en implantatie van een left ventricular assist device (LVAD, ook wel steunhart genoemd). In deze populaties werd vasoplegie geassocieerd met een slechtere klinische uitkomst.

In hoofdstuk 2 werd de incidentie, overleving en voorspellers van vasoplegie bij patiënten die hartfalenchirurgie ondergingen onderzocht. Vasoplegie werd gedefinieerd als de continue behoefte aan vasopressoren (noradrenaline ≥0,2 µg/kg/min en/of terlipressine (elke dosis)) in combinatie met een cardiac index ≥2,2 l/min/m^2 gedurende tenminste 12 opeenvolgende uren, beginnend tijdens de eerste 3 dagen postoperatief. In totaal werden 225 hartfalenpatiënten met een linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) ≤35% geïncludeerd, die chirurgisch een linker ventrikel reconstructie, CorCap of LVAD implantatie ondergingen. De incidentie van vasoplegie was 29%. Slechts 71% van de vasoplege patiënten overleefden de eerste 90 dagen na de operatie, vergeleken met 91% van de niet-vasoplege patiënten. Preoperatieve anemie en een hogere thyroxinespiegel waren geassocieerd met een verhoogd risico op vasoplegie. Daarentegen verminderden een hogere creatinineklaring en het gebruik van bètablokkers het risico op vasoplegie. Er werd een risicomodel voorgesteld om het risico op postoperatieve vasoplegie te beoordelen. Dit model had een redelijk onderscheidend vermogen om patiënten met een risico op vasoplegie te identificeren, door ze te verdelen in 3 risicocategorieën: 1) laag risico (<25%), 2) intermediair risico (25-50%) en 3) hoog risico (>50%).

Het doel van de studie beschreven in hoofdstuk 3 was het bepalen van de incidentie en de voorspellers van vasoplegie bij hartfalenpatiënten die een mitralisklep reparatie ondergingen vanwege een functionele mitralisklepinsufficiëntie en het evalueren van het effect van ischemische versus niet-ischemische etiologie op het voorkomen van vasoplegie. Bovendien werd de prognostische impact van vasoplegie op de vroege klinische uitkomst onderzocht. In totaal werden 122 hartfalenpatiënten met een LVEF ≤35% geïncludeerd. De etiologie van de mitralisklepinsufficiëntie was in 48% van de gevallen ischemisch. De incidentie van vasoplegie was 19% en werd niet beïnvloed door etiologie. Binnen 90 dagen na de operatie overleefde slechts 65% van de vasoplege patiënten, vergeleken met 93% van de niet-vasoplege patiënten. Pre-existente hypertensie, een hogere creatinineklaring en het gebruik van bètablokkers waren geassocieerd met een verminderd risico op vasoplegie, terwijl bloedarmoede en langere klem-, cardiopulmonale bypass - en proceduretijden geassocieerd waren met een verhoogd risico op vasoplegie, onafhankelijk van de etiologie van de mitralisklepinsufficiëntie, leeftijd en geslacht.

Het doel van de studie beschreven in hoofdstuk 4 was het bepalen van de effecten van vasoplegie op overleving, hartfunctie en nierfunctie, 2 jaar na chirurgische linkerventrikel reconstructie. In totaal werden 113 hartfalenpatiënten met een LVEF ≤35% geïncludeerd. De hartfunctie werd beoordeeld met behulp van de New York Heart Association Functional Classification (NYHA) en LVEF. De incidentie van postoperatieve vasoplegie was 23%. Na 6 maanden was het overlevingspercentage 62% bij de vasoplege patiënten, vergeleken met 90% bij de niet-vasoplege patiënten. 2 jaar na de procedure was slechts 50% van de vasoplege patiënten nog in leven, vergeleken met 84% van de niet-vasoplege patiënten. Na 2 jaar follow-up was de hartfunctie verbeterd en vergelijkbaar in beide groepen. Ondanks een verbeterde en vergelijkbare hartfunctie in beide groepen, was de nierfunctie verminderd in vasoplege patiënten bij de 2-jaar follow-up, ook na correctie voor creatinineklaring op baseline.

De rationale en opzet van een prospectieve observationele studie naar de vasoresponsiviteit bij patiënten met hartfalen werd beschreven in hoofdstuk 5. Voorgesteld werd dat vasoplegie het resultaat is van activatie van vasodilatie, inactivatie van vasoconstrictie en verminderde gevoeligheid voor vasopressoren, maar de precieze etiologie was nog onduidelijk. Het doel van de Vasoresponsiveness in patients with heart failure (VASOR) studie was het objectiveren en karakteriseren van de veranderde vasoresponsiviteit bij patiënten met hartfalen, voor, tijdens en na hartfalenchirurgie en het identificeren van de etiologische factoren die hierbij betrokken zijn. In deze single-center prospectieve observationele studie werden patiënten geïncludeerd die een hartoperatie ondergingen aan de hartlongmachine. In fase één werden in totaal 36 patiënten geïncludeerd. Hartfalen- en controlepatiënten werden vergeleken met betrekking tot de vasoresponsiviteit, gemeten door een verandering in de systemische

vasculaire weerstand na toediening van een vasoconstrictor (fenylefrine) en een vasodilator (nitroglycerine) pre-, intra- en post-operatief. Bovendien werden bloed- en urinemonsters verzameld en geëvalueerd op het gehalte aan organische stoffen die een rol spelen in het cardiovasculaire systeem (bv. copeptine, angiotensine II). Daarnaast werd de ex vivo vasoreactiviteit beoordeeld door gebruik te maken van geïsoleerde arteriolen die intraoperatief uit vetweefsel werden gehaald. mRNA-analyse en immunohistochemie werden gebruikt om de expressie van signaalproteïnen en receptoren in het vaatbed te beoordelen. Tijdens fase 2 werden alleen de ex vivo vasoreactiviteit testen uitgevoerd bij 12 hartfalers en 12 controlepatiënten.

De resultaten van de in vivo vasculaire reactiviteitstest van de VASOR studie werden besproken in hoofdstuk 6. De vasoreactiviteit na een bolus fenylefrine en nitroglycerine werd perioperatief beoordeeld door het meten van veranderingen in de systemische vasculaire weerstand bij hartfalers (N=18) en controlepatiënten (N=18). De incidentie van postoperatieve vasoplegie was 17% in de hartfalengroep, vergeleken met 6% in de controlegroep. Hartfalers reageerden perioperatief verminderd op een vasoconstrictor in vergelijking met controlepatiënten. De verminderde vasoresponsiviteit was aanwezig op baseline en hield gedurende de gehele perioperatieve periode aan, onafhankelijk van de gebruikte noradrenaline dosering. Na het afkoppelen van de hartlongmachine daalde de vasoresponsiviteit na toediening van een vasoconstrictor nog verder bij patiënten met hartfalen. Er was geen verschil in de dosering nitroglycerine die nodig was om een daling van tenminste 10% van de gemiddelde arteriële druk te bereiken tussen beide groepen. Vasoresponsiviteit intra-operatief was geassocieerd met de hoeveelheid noradrenaline die postoperatief werd toegediend, wat wijst op een verband tussen verminderde vasoresponsiviteit en vasoplegie.

Conclusie en toekomstperspectieven

Vasoplegie is een veel voorkomende complicatie na hartfalenchirurgie, hoewel de incidentie verschilt per type chirurgische ingreep. Het is geassocieerd met slechte vroege en late overlevingskansen. Bij patiënten die vasoplegie hebben doorgemaakt, is de nierfunctie slechter dan bij niet-vasoplege patiënten, ook al is de hartfunctie vergelijkbaar. Preoperatieve factoren die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op vasoplegie (bv. anemie en een hoger thyroxinegehalte) en factoren die geassocieerd zijn met een verlaagd risico (bv. hogere creatinineklaring, gebruik van bètablokkers, pre-existente hypertensie) zouden kunnen worden gebruikt om het risico op vasoplegie preoperatief te beoordelen voor specifieke ingrepen in hartfalers. Ook intra-operatieve factoren die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op vasoplegie (intraoperatieve vasoresponsiviteit, langere klem-, cardiopulmonaire bypass - en proceduretijden) zouden kunnen worden gebruikt om het risico op vasoplegie in te schatten. Verder onderzoek is

nodig om na te gaan of deze resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar andere ziekenhuizen en om het voorgestelde risicomodel te valideren.

Tot nu toe hebben weinig studies zich gericht op de preventie van vasoplegie. Totdat directe preventieve maatregelen beschikbaar komen, zouden patiënten mogelijk baat kunnen hebben bij indirecte maatregelen als preoperatieve hemodynamische optimalisatie, vroegtijdige en agressieve behandeling van vasoplegie en perioperatieve strategieën om de nieren te beschermen. De huidige behandelingsstrategieën van vasoplegie moeten verder worden geëvalueerd met betrekking tot de gebruikte (combinatie van) geneesmiddelen, dosering en timing. Daarnaast moeten toekomstige studies zich richten op (niet)-farmacologische preventieve strategieën. Bijvoorbeeld het gebruik van bloedzuiveringstechnieken om de effecten van de inflammatoire mediatoren die vrijkomen tijdens cardiopulmonale interventies te minimaliseren (bv. CytoSorb, CytoSorbents Corporation, New Jersey, USA).

In dit proefschrift werden de rationale en opzet van de VASOR-studie beschreven. De inclusie van fase 2 loopt en zal naar verwachting in 2022 voltooid zijn. Verder worden momenteel de bloed-, urine- en weefselmonsters geëvalueerd. De verminderde vasoresponsiviteit bij patiënten met hartfalen zou het verhoogde risico op het ontwikkelen van postoperatieve vasoplegie kunnen verklaren. Er is meer onderzoek nodig om deze veranderingen te begrijpen en om de specifieke mechanismen die hierbij betrokken zijn te identificeren. Dit zou kunnen leiden tot beter gerichte therapeutische opties of preventieve strategieën voor vasoplegie, wat zou kunnen leiden tot veiligere chirurgische ingrepen en een verbetering van het resultaat na hartfalenchirurgie.