



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Haemodynamics in children with a Fontan circulation: effects of afterload reduction

Harteveld, L.M.

Citation

Harteveld, L. M. (2023, October 12). *Haemodynamics in children with a Fontan circulation: effects of afterload reduction*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3643760>

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/1887/3643760>

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



Chapter

10



Nederlandse samenvatting



De Fontan procedure bestaat uit een reeks operaties, die wordt verricht bij patiënten met een univentriculair hart om zo de overleving en de kwaliteit van leven van deze patiënten te kunnen verbeteren. Bij een univentriculaire hartafwijking is er maar één functionele ventrikel, ook wel hartkamer genoemd, aanwezig. Dit kan zowel de linker- als de rechterventrikel zijn. In een univentriculaire circulatie wordt het bloed van zowel de long- als de systeemcirculatie rondgepompt door de enige aanwezige ventrikel. Deze situatie leidt zonder ingrijpen tot vroegtijdige complicaties en overlijden. Bij de Fontan procedure worden de pulmonale en systemische circulatie van elkaar gescheiden door de systemische veneuze retour rechtstreeks naar de longslagaders te leiden. Stapsgewijs zal hierbij eerst de vena cava superior en later de vena cava inferior direct op de pulmonaal arteriën worden aangesloten. De laatste stap, het aansluiten van de vena cava inferior op de pulmonaal arteriën kan door middel van een intra-atriale tunnel of een extra cardiale tunnel. Na de Fontan palliatie ontbreekt er een ventrikel die bloed door de pulmonale circulatie pompt. Hierdoor is na palliatie veneuze druk noodzakelijk om de pulmonale vaatweerstand te overwinnen om zo het bloed passief door de pulmonale circulatie te laten stromen.

De laatste decennia is, door vooruitgang in chirurgische technieken, de overleving verbeterd en is het aantal patiënten met een Fontan circulatie dat volwassen wordt toegenomen. Ondanks verbetering in overleving hebben veel Fontan patiënten complicaties, zoals onder andere ritmestoornissen en hartfalen, en is er nog steeds sprake van een verminderde levensverwachting. Een duidelijke therapeutische strategie om de Fontan circulatie te verbeteren en falen van de Fontan circulatie te voorkomen ontbreekt echter nog. Hoewel veel centra hun therapie hebben gericht op het behandelen of voorkomen van systolische ventriculaire disfunctie met behulp van angiotensine-converterende enzym (ACE) remmers, ontbreekt nog steeds bewijs voor de werkzaamheid daarvan bij deze patiënten. In dit proefschrift bestudeerden we daarom de effecten van ACE-remming op verschillende cardiovasculaire en hemodynamische eigenschappen van de Fontan circulatie van pediatrische patiënten. Om de effectiviteit van ACE-remming bij Fontan patiënten verder op te helderen en de pathofysiologie van Fontan falen te begrijpen, bestudeerden we bovendien de hemodynamiek van de Fontan circulatie van pediatrische patiënten. Om een homogene groep patiënten te kunnen onderzoeken werden voor de studie alleen patiënten met een goede of licht verminderde systolische ventrikel functie en met een extra-cardiale Fontan tunnel geïncludeerd. Verschillende pathofysiologische mechanismen kunnen de Fontan circulatie negatief beïnvloeden, zoals systolische en diastolische ventrikeldisfunctie, verminderde vasculaire compliantie en falen van het autonome zenuwstelsel. Aangezien er weinig bekend is over de normale

ontwikkeling van de autonome functie bij gezonde kinderen, bestudeerden wij zowel de normale ontwikkeling van de autonome functie als de autonome functie van pediatrie Fontan patiënten. Ten slotte is in dit proefschrift de literatuur over plastische bronchitis, een ernstige complicatie van de Fontan-circulatie, systematisch bestudeerd om verschillende aspecten van plastische bronchitis bij Fontan patiënten te evalueren.

Alle verschillende onderdelen van dit proefschrift met bijbehorende bevindingen worden hieronder besproken. Eerst zullen de resultaten van de cardiale autonome functie bij gezonde kinderen en pediatrie Fontan patiënten worden besproken. Daarna worden de resultaten van de evaluatie van de Fontan circulatie en de effecten van ACE-remming geëvalueerd. Tenslotte zullen de resultaten van een systematisch literatuuronderzoek van plastische bronchitis worden toegelicht.

Cardiale autonome zenuwactiviteit

Het autonome zenuwstelsel, bestaande uit het parasympathische en sympathische zenuwstelsel, beïnvloedt de bloedsomloop door onder meer de bloeddruk en de hartslag te regelen. De belangstelling voor cardiale autonome zenuwactiviteit is de laatste jaren toegenomen vanwege de relevantie ervan voor bij hart- en vaatziekten. De normale ontwikkeling van cardiale autonome zenuwactiviteit wordt echter nog steeds niet volledig begrepen. Daarom hebben we in dit proefschrift in **hoofdstuk 3** de rijping van de cardiale parasympathische en sympathische activiteit beoordeeld door het meten van de parasympathische activiteit, middels het berekenen van respiratoire sinus aritmie en de hartslag variabiliteit, en de sympathische activiteit, middels het berekenen van de pre-ejectie periode. Voor deze studie werden cardiale parasympathische en sympathische waarden uit 5 verschillende studies gecombineerd, wat resulteerde in een multi-cohortstudie van 4820 gezonde proefpersonen in de leeftijd van 0.5 tot 20 jaar (6-10). Uit onze studie bleek dat de parasympathische activiteit snel toenam na de geboorte, afvlakte tijdens de kindertijd (≈11 jaar), en vervolgens afnam tot in de adolescentie, terwijl de sympathische activiteit een lineaire afname vertoonde van de vroege kindertijd tot in de late adolescentie. Dergelijke patronen kwamen goed overeen met eerdere studies (11-28). Daarnaast was er een verschil in rijping tussen jongens en meisjes, waarbij de parasympathische activiteit bij jongens een latere piek liet zijn in vergelijking met meisjes. Deze latere piek bij jongens is waarschijnlijk het gevolg van verschillen in hormonale veranderingen, aangezien meisjes eerder in de puberteit komen dan jongens. Hoewel de rijpingstrends duidelijk zijn, is er een grote interindividuele variabiliteit in absolute autonome zenuwactiviteit. Deze interindividuele variabiliteit

kan worden veroorzaakt door verschillende factoren, waaronder etniciteit, verschillen in ontwikkeling van lichaamsgrootte, lichaamssamenstelling en start van de puberteit, verschillen in vullingsstatus, hartgrootte, gevoeligheid van de baroreflex, longstrekreflexen en ademhalingsgedrag (frequentie en teugvolume), aangenomen leefstijlpatronen (roken, voedingsgewoonten en lichaamsbeweging), en psychosociale stressblootstellingen. Bovendien kunnen ook de testomstandigheden de absolute waarden beïnvloeden, zoals het tijdstip van de dag, de lichaamshouding, eerdere lichamelijke activiteit en zelfs de analytische strategie om de hartactiviteit van de sympathicus en parasymphaticus te kwantificeren. Dit kan het gebruik van individuele absolute parameters beperken, hoewel groepsvergelijkingen toch waardevol kunnen zijn.

In **hoofdstuk 4** vergeleken we de absolute waarden van de cardiale autonome zenuwactiviteit van Fontan patiënten met die van gezonde controles. Terwijl de parasymphatische activiteit tussen beide groepen vergelijkbaar was, was de pre-ejectieperiode verhoogd bij Fontan patiënten, wat wijst op een lagere sympathische activiteit. Dit staat in contrast met eerdere studies bij volwassen Fontan patiënten die een veranderde autonome functie lieten zien met verminderde parasymphatische en verhoogde sympathische activiteit. Voorzichtigheid is echter geboden bij de interpretatie van de pre-ejectieperiode bij Fontan patiënten, omdat deze gevoelig is voor de effecten van pre- en afterload van het hart, die beide anders zijn bij Fontan patiënten in vergelijking met gezonde controles. Onze bevindingen wijzen op een behouden autonome functie bij jonge Fontan patiënten die in het huidige tijdperk worden behandeld. Met toekomstig onderzoek met meer invasieve metingen kan wellicht beter inzicht worden verkregen in de sympathische activiteit aangezien niet-invasieve metingen beperkte waarde hebben. Aangezien autonome disfunctie is beschreven bij volwassen Fontan patiënten en autonome functie een rol kan spelen bij de achteruitgang van de Fontan circulatie, is het interessant voor toekomstig onderzoek om de ontwikkeling van de cardiale autonome zenuwactiviteit bij Fontan patiënten te onderzoeken.

Evaluatie van de Fontan circulatie

Meerdere pathofysiologische mechanismen kunnen de Fontan circulatie beïnvloeden. Een combinatie van maximale inspanningstesten en het gebruik van volumebelastingstesten, door middel van het acuut verlagen of verhogen van het centraal circulerend volume, kan meer inzicht geven in deze mechanismen.

Maximale inspanningstest

Tijdens een maximale inspanningstest is een adequate toename van de cardiale output (hartminuutvolume) noodzakelijk, welke wordt beïnvloed door de hartslag, preload, contractiliteit van de ventrikel en de afterload. Het is bekend dat bij Fontan patiënten de inspanningscapaciteit verminderd is. Zoals aangetoond in **hoofdstuk 4** kan het percentage van de voorspelde inspanningscapaciteit variëren van 54-72% in één cohort, afhankelijk van de gebruikte parameter, wat vergelijkbaar is met eerdere literatuur.

De belangrijkste beperkende factor van de Fontan circulatie is het onvermogen om de veneuze retour naar het hart te vergroten door het ontbreken van een ventrikel voor de pulmonale circulatie. Bij onze patiëntenpopulatie observeerden we een adequate toename van de hartslag, dat wil zeggen een goede chronotrope competentie, terwijl het slagvolume tijdens piekinspanningen afnam. We vonden dat een verminderde diastolische functie, die van invloed is op de preload, en een verhoogde arteriële stijfheid, die van invloed is op de afterload, gecorreleerd waren met verminderde inspanningscapaciteit. Het is bekend dat diastolische disfunctie en verhoogde arteriële stijfheid al op jonge leeftijd aanwezig zijn bij Fontan patiënten en dat beide in de loop van de tijd kunnen verergeren en daardoor kunnen bijdragen aan een verslechtering van het inspanningsvermogen. In tegenstelling tot andere onderzoeken was de systolische functie, dat wil zeggen de contractiliteit, in onze studie niet gecorreleerd met de inspanningsprestatie. Dit kan worden verklaard door de selectiecriteria van ons studiecohort, waarbij patiënten met een systolische disfunctie werden uitgesloten. Hoewel we de relatie tussen inspanningscapaciteit en verschillende cardiovasculaire parameters hebben onderzocht, hebben we geen andere parameters bestudeerd, zoals de invloed van resterende obstructies in de Fontan tunnel of longslagaders; of verhoogde pulmonale vasculaire weerstand die zal leiden tot energieverlies en verminderde pulmonale bloedstroom.

Acute volumebelastingtesten

Terwijl acute volumebelastingtesten vroeger vaak werden uitgevoerd middels invasieve (laboratorium) studies, worden ze de laatste decennia ook via niet-invasieve studies uitgevoerd. Dit kan door middel van passief heffen van de benen, om zo toename van het centraal circulerend volume na te bootsen, en middels een passieve kieptafel test, welke acute depletie van het centraal circulerend volume weerspiegelt.

Het passief heffen van de benen, als test om de hemodynamische reactie op verhogen van preload te evalueren, is eerder nog niet toegepast bij Fontan

patiënten. Het passief heffen van de benen is een niet-invasieve en betrouwbare test om de reactie op een vulling te voorspellen. In dit proefschrift, in **hoofdstuk 5**, werd de hemodynamische reactie op passief heffen van de benen onderzocht bij Fontan patiënten en gezonde controles. Over het algemeen was de hemodynamische respons van Fontan patiënten vergelijkbaar met de respons van gezonde controles. Bovendien hadden Fontan patiënten die niet reageerden met een toename van het slagvolume niet meer negatieve effecten van het passief benen heffen dan controles. Echter, in een eerdere katheterisatiestudie was een toename van de preload gerelateerd aan een toename van de eind diastolische druk, waardoor de transpulmonale gradiënt, het slagvolume en uiteindelijk de cardiale output bij een deel van de patiënten afnamen. Aangezien de respons op een verhoging van de preload kan worden beïnvloed door verschillen in vullingscondities, kan dit de verschillende resultaten van onze studie in vergelijking met de literatuur verklaren.

Kieptafeltesten kunnen worden gebruikt om een acute orthostatische stressreactie te testen. Een goede reactie op orthostatische stress vereist activatie van het sympathische zenuwstelsel en gelijktijdige afname van vagale activiteit om de hartslag, systemische vasoconstrictie en veneuze retour te verhogen om een adequate bloeddruk en cerebrale bloedstroom te kunnen handhaven. Eerdere studies, meestal uitgevoerd bij volwassen Fontan patiënten, hebben verschillende resultaten laten zien met over het algemeen een verminderde cardiale autonome zenuwactiviteit en verminderde baroreflex gevoeligheid, resulterend in een verminderde autonome reactie op orthostatische stress. In tegenstelling tot deze onderzoeken toonden wij in **hoofdstuk 6** aan dat pediatrie patiënten een voldoende adequate autonome respons hadden tijdens kieptafeltesten met behoud van adequate bloeddruk en cardiale output. Voldoende autonome respons werd aangetoond door een toename in hartslag en aortastijfheid, beide indicatief voor intacte autonome regulatie, en door dezelfde mate van afname in cardiale parasympathische activiteit tussen patiënten en controles. Aangezien eerdere onderzoeken werden uitgevoerd bij volwassen patiënten, kan de leeftijd het verschil in resultaten hebben beïnvloed. Bovendien werd de cardiale output gehandhaafd, wat kan betekenen dat patiënten waarschijnlijk in staat zijn om zich aan te passen aan de Fontan circulatie. Deze patiënten lijken tijdens staan veneuze pooling te vermijden om zo ook een ernstige daling van de centrale veneuze druk te voorkomen. Hoewel pediatrie patiënten zich lijken aan te passen, laten onderzoeken bij volwassen Fontan patiënten een grote afname van de cardiale output zien als reactie op orthostatische stress, wat suggereert dat de aanpassingsmechanismen op de lange termijn mogelijk tekortschieten. Het is interessant om zowel patiënten die goed reageren als patiënten die dat niet doen verder te onderzoeken om het verschil

op te helderen en mogelijk risicofactoren te identificeren voor verslechtering van de circulatie in de loop van de tijd.

ACE remming

Omdat veel Fontan patiënten, zelfs zonder systolische ventrikeldisfunctie, momenteel behandeld worden met ACE remming zonder bewijs van effectiviteit, hebben we in dit proefschrift, in **hoofdstuk 6 en 7**, het effect van ACE remming op de Fontan circulatie onderzocht. De eerdergenoemde methoden om de circulatie te onderzoeken werden ook gebruikt om de effecten van een behandeling met enalapril van 3 maanden te evalueren.

Wij toonden aan dat een behandeling met enalapril gedurende 3 maanden geen effect had op de inspanningscapaciteit van de Fontan patiënten en ook de arteriële stijfheid en zowel de diastolische als systolische ventrikelfunctie niet verbeterde, wat vergelijkbaar was met de twee eerdere kleinere onderzoeken die zijn uitgevoerd bij Fontan patiënten. Enalapril verlaagde echter wel de systolische bloeddruk en de NT pro-BNP-spiegels. Lagere NT pro-BNP-spiegels zouden kunnen duiden op een lagere vullingsdruk, hoewel dit niet direct gemeten is in deze studie, is dit effect van enalapril eerder aangetoond in een kleine katheterisatiestudie bij univentriculaire hartpatiënten. Hoewel enalapril de bloeddruk in rust verlaagde, leidde het niet tot orthostatische hypotensie of een afname van de cardiale output tijdens kieptafeltesten. Tijdens de titratieperiode, waarin de dosering van enalapril werd verhoogd, kreeg een groot deel van de patiënten last van bijwerkingen (42%), zoals een aanzienlijke daling van de systolische bloeddruk, duizeligheid en syncope. Na de titratieperiode kregen patiënten een stabiele dosering, die beter werd verdragen. Met andere woorden, ACE remming heeft een vaatverwijdend effect bij Fontan patiënten wat leidt tot verlaging van de bloeddruk, maar na de titratieperiode zijn de meeste bijwerkingen verdwenen. Deze gewenning wordt verder ondersteund door de goede orthostatische tolerantie wanneer de patiënten zijn ingesteld op enalapril.

Hoewel wij op de korte termijn geen gunstige effecten van enalapril zagen, zou remming van het cardiale renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) op de lange termijn de cardiale remodelering en fibrosering van cardiomyocyten kunnen beperken wat verdere achteruitgang van de ventriculaire functie zou kunnen voorkomen. Toekomstig onderzoek is echter nodig om te onderzoeken of ACE-remming of andere RAAS-remming op de lange termijn gunstige effecten kan hebben bij Fontan patiënten.

Plastische Bronchitis

Plastische bronchitis is een ernstige complicatie die kan ontstaan als de Fontan circulatie faalt. Plastische bronchitis wordt gekenmerkt door de vorming van mucofibrineuze afgietsels in de tracheobronchiale boom, wat leidt tot luchtwegobstructie en mogelijk verstikking. Systematisch literatuuronderzoek in **hoofdstuk 8** toonde aan dat het algehele sterftecijfer bij patiënten met één ventrikel 15.2% was, met een lager algeheel sterftecijfer van 10.5% in gevallen gepubliceerd na 2012. Mortaliteit was geassocieerd met de diagnose van plastische bronchitis binnen 12 maanden na de Fontan palliatie, wat erop zou kunnen wijzen dat een vroeg begin van plastische bronchitis een manifestatie kan zijn van een slechte Fontan circulatie. Verder werd een hogere leeftijd bij de Fontan operatie gevonden als een extra risicofactor, maar of deze bevinding is beïnvloed door andere factoren kon niet worden vastgesteld omdat veel andere mogelijke risicofactoren vaak ontbraken in de studies.

In de literatuur vonden we dat de meeste patiënten met plastische bronchitis werden behandeld met een combinatietherapie, bestaande uit het verwijderen van de luchtwegobstructie, anti-inflammatoire behandeling en behandeling om de hemodynamiek van de Fontan circulatie te verbeteren. Dit leidde uiteindelijk in de meeste gevallen tot een succesvolle behandeling van plastische bronchitis. Op basis van de gegevens uit onze systematische review hebben we daarom een behandelingsalgoritme ontwikkeld waarbij in de acute fase bronchoscopie voor directe verwijdering van een obstructie van de luchtwegen en verneveling met weefselplasminogeenactivator kunnen worden overwogen, naast diagnostische evaluatie. Na de acute fase kan de behandeling het beste bestaan uit een combinatie van alle drie de behandelstrategieën. Het verbeteren van de hemodynamiek kan in deze fase bestaan uit het optimaliseren van de Fontan circulatie door medicatie, chirurgie, antiaritmische therapie en/of het remmen van lymflekkage. Als de plastische bronchitis nog steeds niet verbetert, kan de hemodynamiek worden verbeterd door meer invasieve strategieën, d.w.z. decompressie van de circulatie door het creëren van een fenestratie of een Fontan takedown, en zelfs harttransplantatie kan worden overwogen. In onze casus, die ook in het artikel wordt gepresenteerd, was een tijdelijke Fontan-takedown levensreddend. In de periode dat de Fontan tunnel, de verbinding van de vena cava inferior naar de pulmonaal arteriën, niet meer aanwezig was kon de plastische bronchitis oplossen, herstelde de pulmonale circulatie zich en kon de Fontan circulatie later met succes worden hersteld. Tot slot raden we aan om patiënten profylactisch te behandelen

met antibiotica als preventieve therapie indien de bronchitis is verdwenen. Dit omdat een recidief is geassocieerd met luchtweginfecties.

Hoewel wij een goed overzicht hebben gegeven van alle gevallen in de literatuur, ontbraken veel gegevens van veel gevallen om preciezer te kunnen bepalen welke patiënten risico lopen op het ontwikkelen van plastische bronchitis en welke behandelingsoptie/-strategie het beste zal werken. Grote multicenter cohortonderzoeken zijn nodig om de exacte pathofysiologie te ontrafelen, om te bepalen welke patiënten risico lopen op het ontwikkelen van plastische bronchitis en welke therapeutische strategie het meest effectief is.

Conclusie en toekomstperspectieven

In dit proefschrift werden verschillende aspecten van de Fontan circulatie bestudeerd in een relatief homogene groep pediatrische patiënten, met een extra-cardiale Fontan tunnel en een goede of licht verminderde systolische ventriculaire functie, om niet alleen de effectiviteit en bijwerkingen van ACE-remming te evalueren, maar ook de beperkingen van de inspanningscapaciteit en hemodynamische reactie op acute volumebelastingstesten te bestuderen.

Wij toonden aan dat ACE remming op korte termijn geen positieve effecten had op de inspanningscapaciteit, cardiovasculaire en ventriculaire functie, maar naast de bijwerkingen tijdens de titratieperiode ook geen negatieve effecten had op de bloedsomloop zelf. Toen we de circulatie verder evalueerden, toonden we aan dat zelfs relatief gezonde jonge Fontan patiënten een verminderde inspanningscapaciteit hebben die gecorreleerd is met diastolische disfunctie en aortastijfheid. Tijdens inspanning vertoonden de patiënten een goede chronotrope competentie, wat duidt op een behouden cardiale autonome functie. De behouden autonome functie zou ook kunnen worden afgeleid uit de voldoende respons op acute depletie van het centraal circulerend volume, dat wil zeggen reactie op orthostatische stress. In tegenstelling tot de beperkte inspanningscapaciteit zijn pediatrische Fontan patiënten nog steeds in staat om goed te reageren op acute volumeveranderingen en lijken ze zich goed te kunnen aanpassen aan de Fontan circulatie.

Zoals aangetoond in dit proefschrift, moeten toekomstige therapeutische strategieën ook gericht zijn op het behandelen en voorkomen van diastolische disfunctie en aortastijfheid bij Fontan patiënten om zo de circulatie te optimaliseren en hopelijk verslechtering te voorkomen. Zowel diastolische disfunctie als verhoogde aortastijfheid zijn echter moeilijk te behandelen. Diastolische disfunctie

kan worden veroorzaakt door verminderde ventriculo-arteriële koppeling en myocardiale fibrose. De optimale behandeling zou de ventriculaire vullingsdruk laag houden en de ventriculaire trekkracht verbeteren, maar een dergelijk effectief lusotroop geneesmiddel ontbreekt nog. Bloeddrukverlagende medicijnen kunnen worden voorgeschreven om de systemische vaatweerstand te verlagen, zoals ACE remming. Echter, ondanks dat deze medicijnen de bloeddruk kunnen verlagen door een vasodilaterend effect, zijn ze niet effectief in het verbeteren van de compliantie van de aorta en verlagen van de aortale stijfheid, zoals aangetoond in dit proefschrift. Mogelijke behandelingen om de aortastijfheid te verbeteren met ontstekingsremmers of endotheline-A-receptorantagonisten hebben veelbelovende maar ook tegenstrijdige resultaten laten zien bij patiënten met een biventriculaire hartcirculatie. Elke behandeling kan echter slechts een deel van de oorzaak van de aortastijfheid beïnvloeden. Toekomstig onderzoek is nodig om eerst de exacte pathofysiologie te bepalen en vervolgens medische therapieën te ontwikkelen die zowel de diastolische functie als de aortastijfheid kunnen verbeteren.

Hoewel we diastolische disfunctie en aortastijfheid als beperkende factoren erkennen, hebben we niet alle mogelijke beperkende factoren bestudeerd en slechts een relatief specifieke groep patiënten onderzocht. De pulmonale circulatie, die wordt gezien als een van de belangrijkste beperkende factoren van Fontan circulatie, is bijvoorbeeld niet onderzocht. Desondanks is het verbeteren van de pulmonale circulatie door pulmonale vasodilatoren het belangrijkste aandachtspunt geweest in een aantal recente grote gerandomiseerde onderzoeken en is een lichte toename in inspanningscapaciteit na behandeling met pulmonale vasodilatoren aangetoond, wat veelbelovend is. Of dit verslechtering van de Fontan circulatie op de lange termijn voorkomt, moet echter verder worden onderzocht. Hoewel de systolische ventrikelfunctie geen beperkende factor was in onze populatie, is bekend dat de systolische ventrikelfunctie op termijn verslechtert en leidt tot hartfalen op de lange termijn. Daarom is het voorkomen van verslechtering van de systolische ventrikelfunctie en het behandelen van systolisch hartfalen nog steeds één van de therapeutische doelen. Uit dit proefschrift kunnen we echter concluderen dat er geen gunstig effect is van een kortdurende behandeling met ACE remming bij Fontan patiënten met een goede of licht verminderde systolische ventrikelfunctie. Of ACE remming een rol zou kunnen spelen bij de behandeling van patiënten met een significante systolische disfunctie moet nog worden vastgesteld.

De Fontan populatie bestaat uit een heterogene groep patiënten en daarom kan de oorzaak van de verslechtering van de circulatie en uiteindelijk Fontan falen per patiënt verschillen. Toekomstig onderzoek is niet alleen nodig om medische

therapieën te ontwikkelen voor de verschillende mogelijke beperkende factoren, maar ook om de beperkende factoren te kunnen herkennen en te bepalen welke patiënten het meeste baat hebben bij welke therapie.