

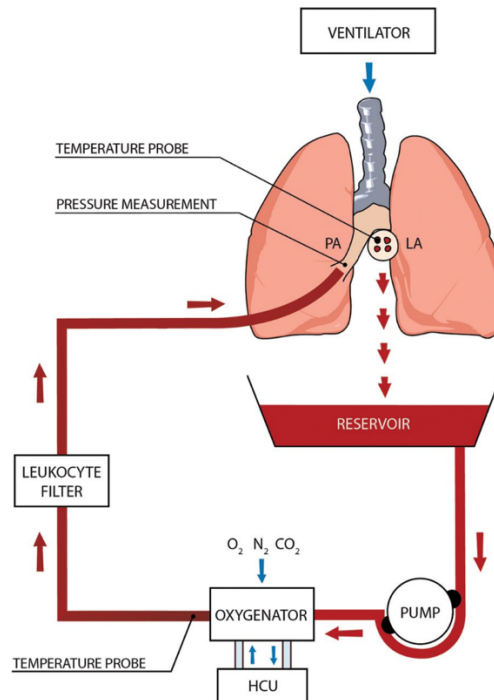
## ***Een blik op de toekomst van longtransplantatie***

***Cedric Stabel en Lode Van Gossum***

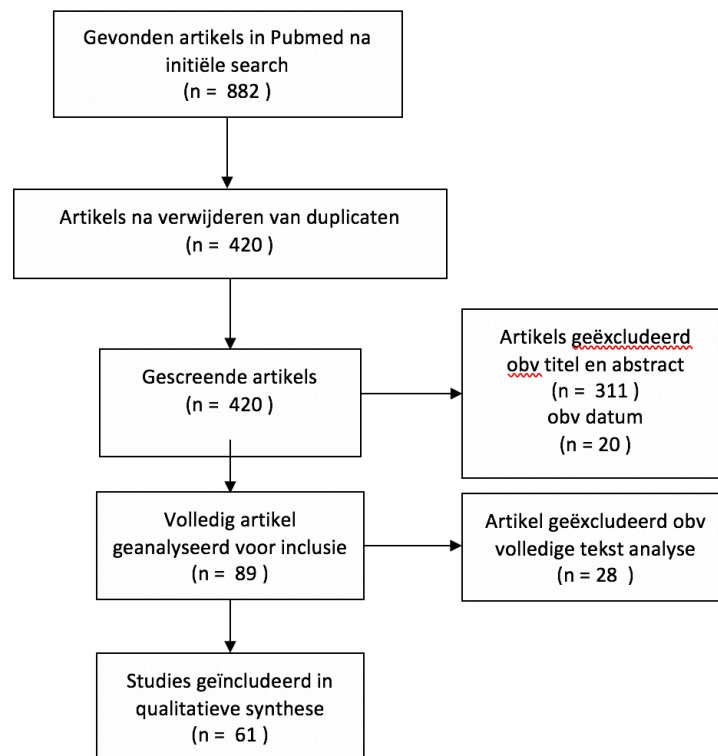
Ondanks sensibilisering en verschillende pogingen om het aantal donorlongen te doen toenemen blijft de wachtlijst lang en sterven er nog steeds mensen vooraleer zij een levensreddende transplantatie kunnen ondergaan. In 2001 werd tijdens een transplantatie voor het eerst gebruik gemaakt van een toestel om donorlongen op lichaamstemperatuur te bewaren en de toestand van de longen te evalueren.<sup>1</sup> Indien de longtoestand niet ideaal blijkt te zijn, kunnen via dit toestel geneesmiddelen worden toegediend om te proberen de longen toch geschikt voor transplantatie te maken. Wij deden onderzoek naar alle beschreven medicatie en hebben met onze review getracht voor het eerst een volledige oplijsting hiervan te maken.

Longtransplantatie blijft voor vele longziekten in hun eindstadium de beste en soms enige behandeling. Het aantal van deze ingrepen neemt dan ook progressief toe met in 2012 zo'n 3500 longtransplantaties wereldwijd.<sup>2</sup> Initieel werden orgaandonoren voornamelijk gevonden bij hersendode patiënten waarbij hartslag en ademhaling door machines worden onderhouden. Bij het uitzetten van deze machines stopt hun ademhaling en bloedcirculatie waarna de organen uit het lichaam kunnen worden gehaald. Deze gecontroleerde setting blijft echter zeldzaam, waardoor het aantal op deze manier verkregen organen ver achterloopt op de vraag. Indien ook patiënten, overleden ten gevolge van het stoppen van hun bloedcirculatie (en zo ook hun ademhaling), als potentiële donoren zouden kunnen worden toegelaten, zou deze groep aanzienlijk uitbreiden. Het nadeel is echter dat deze patiënten in een ongecontroleerde situatie sterven en de organen zo gedurende enige tijd zonder bevoeiing in het nog warme lichaam zitten. Dit berokkent veel schade waardoor naar schatting in slechts 15-25% van de gevallen het de moeite waard is om de organen uit het lichaam te halen en transplantatie te overwegen.<sup>3</sup>

Een mogelijke oplossing voor dit probleem kan geboden worden door het EVLP- of Ex-Vivo Lung Perfusion toestel (figuur 1). Deze machine kreeg zijn naam omdat het longen (lung) bevoeit (perfusion) en beademt buiten het lichaam (ex vivo). Het omvat een orgaankamer, een ventilator en een circulatiepomp die de longen in een dynamische en fysiologische toestand houdt. Voordelen zijn dat de longen langer bewaard kunnen blijven in vergelijking met de gebruikelijke bewaring op ijs, dat de toestand van en schade aan de longen geëvalueerd kan worden en dat geneesmiddelen kunnen worden toegediend om de longfunctie te verbeteren of zelfs herstellen.<sup>4-7</sup> Uitgezonderd het toedienen van antibiotica om bacteriële overgroei te voorkomen en zoutrijke oplossingen om vochttopstapeling in de longen te vermijden, bevindt het toedienen van medicatie aan longen tijdens EVLP zich voornamelijk in een experimentele setting. Voor zover wij weten, werd nog nooit een overzicht van al deze hulpstoffen in de zoektocht naar longherstel gemaakt. Daarom schreven wij een review van de huidige literatuur op basis van 61 artikels om een volledig overzicht van deze hulpstoffen te geven en ze te categoriseren waarbij we eveneens punten voor toekomstig onderzoek blootleggen (figuur 2).



*Figuur 1.* Schematische voorstelling van een EVLP opstelling. Bevloeiing via de pomp komt de longen binnen via de longarterie (PA) en verlaat de longen via het linker atrium van het hart (LA). Een ventilator is aan de luchtpijp gekoppeld en voorziet de longen van zuurstof. De bevoeiingsvloeistof in de PA is zuurstofarm, zuurstof wordt opgenomen in de longen en zuurstofrijk verlaat de vloeistof de longen via het LA. Een oxygenator (functioneert als ons lichaam dat zuurstof verbruikt) haalt de (in deze opstelling overtollige) zuurstof uit de bevoeiingsvloeistof. (Met toestemming overgenomen van Andreasson et al.<sup>8</sup>)



*Figuur 2.* Schematische voorstelling van de gebruikte zoekstrategie. In 2001 werd EVLP voor het eerst in de kliniek toegepast. Artikels van vroeger werden aldus geëxcludeerd. Een meer uitgebreid overzicht van de zoekstrategie kan in appendix 1 van de review worden teruggevonden.

Therapie kan in verschillende vormen worden toegediend, namelijk via de luchtpijp ofwel via de longbloedvaten. De toedieningswijze, dosis, toestand (vloeibaar, gasvormig,...),... spelen een belangrijke rol in het mogelijk herstellend effect op de longen. Dit verklaart mee het grote en nog steeds toenemend aantal studies.

In het eerste hoofdstuk wordt medicatie besproken die tijdens EVLP als therapie kan worden toegediend om het bloed te verdunnen of om reeds gevormde klonters op te lossen. De vorming van bloedklonters in donorlongen is een immers belangrijke reden om deze organen voor transplantatie af te wijzen.

Bronchodilatatie of het openzetten (dilatatie) van de kleinere luchtwegen (bronchi) is een therapie die goed gekend is bij de algemene bevolking als puffers die bijvoorbeeld bij astma worden gebruikt. Mooi openstaande luchtwegen zijn logischerwijs gewenst tijdens EVLP om het gasmengsel en eventueel andere therapie tegen lagere druk tot dieper in de longen te krijgen. Daarnaast is bewezen dat het ook vocht opstapeling in de longen vermindert.

Ten derde zitten longen tijdens het transplantatieproces onvermijdelijk een periode zonder zuurstof. Dit genereert allerlei stoffen die vrijgezet worden wanneer de organen opnieuw van zuurstof worden voorzien en op hun beurt allerlei ontstekingsfactoren in werking zetten die schade aan het orgaan berokkenen. Meer en meer worden deze cascades ontrafeld en kunnen we deze beïnvloeden met medicatie (hoofdstuk 8) of tegenwoordig zelfs door het ter plaatse brengen van kleine stukjes genetisch materiaal (hoofdstuk 3).

Wat betreft de gassen zijn zuurstof in een lagere concentratie, waterstof, stikstofmonoxide, edelgassen of anesthesiegas reeds onderzocht met een meer of minder gunstig effect.

Stamcellen, cellen met het potentieel om tot verschillende celtypes uit te groeien, hebben in studies eveneens reeds hun nut bewezen.

In het zesde hoofdstuk wordt surfactant besproken. Deze stof is amfifiel en zorgt ervoor dat de ademhaling vergemakkelijkt en de longen niet dichtklappen. Prematuur geboren kindjes hebben bij de geboorte regelmatig ademhalingsproblemen omdat het surfactant in hun longen nog niet aangemaakt kan worden.

Wat betreft de setup van het EVLP toestel en de gebruikte bevoeiingsvloeistof zijn er 3 algemeen aanvaarde en gebruikte protocols waar we eveneens een hoofdstuk aan hebben gewijd.

We kunnen besluiten dat EVLP in toenemende mate een rol speelt wat betreft de bewaring, evaluatie en het herstel van donorlongen voor transplantatie. Onderzoek, onder andere in diermodellen, naar mogelijke medicatie om suboptimale longen toch bruikbaar te maken draait op volle toeren, maar de klinische praktijk blijft voorlopig achter. Hoewel het moeilijk is om conclusies te trekken uit zoveel verschillende studies met elk een eigen opzet, boden we als eerste een volledig en extensief overzicht in deze materie. Tot slot kwamen we ook geen enkele studie tegen die mogelijke schadelijke effecten van EVLP onderzocht. Zo zal in de toekomst belangrijk worden om te bepalen voor welke longen EVLP een voordeel kan bieden en zal eveneens een grondige kosten-baten analyse gemaakt moeten worden.

1. Steen, S. *et al.* Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* **357**, 825–829 (2001).
2. Yusef, R. D. *et al.* The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **33**, 1009–24 (2014).

3. Van Raemdonck, D. *et al.* Lung donor selection and management. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **6**, 28–38 (2009).
4. Van Raemdonck, D., Neyrinck, A., Cypel, M. & Keshavjee, S. Ex-vivo lung perfusion. *Transpl. Int.* **28**, 643–656 (2015).
5. Van Raemdonck, D., Rega, F., Rex, S. & Neyrinck, A. Machine perfusion of thoracic organs. *J. Thorac. Dis.* **10**, S910–S923 (2018).
6. Cypel, M. *et al.* Normothermic *Ex Vivo* Perfusion Prevents Lung Injury Compared to Extended Cold Preservation for Transplantation. *Am. J. Transplant.* **9**, 2262–2269 (2009).
7. Hsin, M. K. Y. *et al.* Extension of donor lung preservation with hypothermic storage after normothermic ex vivo lung perfusion. *J. Hear. Lung Transplant.* **35**, 130–136 (2016).
8. Andreasson, A. S. I., Dark, J. H. & Fisher, A. J. Ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation--State of the art. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* **46**, 779–788 (2014).