

Evaluatie voor longtransplantatie

R. Vos^{1, 2, 3}, G.M. Verleden¹

Samenvatting

Vandaag de dag is (hart-)longtransplantatie een aanvaarde behandeling om de langetermijnoverleving en de kwaliteit van leven te verbeteren bij patiënten met een eindstadium longziekte, zoals emfyseem bij chronisch obstructieve longziekte (COPD) of alfa-1-antitrypsinedeficiëntie, cystische fibrose (CF) of non-CF bronchiëctasieën, interstitiële longziekten (vooral idiopathische longfibrose) en pulmonale hypertensie. Een grondige evaluatie van alle mogelijke comorbiditeiten en (relatieve) tegenaanwijzingen is cruciaal alvorens een patiënt op de longtransplantatiewachttijd geplaatst wordt met het oog op een zo laag mogelijke peri- en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Daarom is het aangewezen dat gezondheidswerkers bewust zijn van de huidige richtlijnen betreffende verwijzing en evaluatie voor (hart-)long transplantatie, zoals besproken in het onderhavige artikel.

Inleiding

Wereldwijd worden er momenteel om en bij de 3.700 (hart-)longtransplantaties per jaar uitgevoerd, een aantal dat jaarlijks verder toeneemt (fig. 1) (1). Ook in de universitaire centra in België is een soortgelijke trend merkbaar, zoals blijkt uit de jaargegevens van UZ Leuven (fig. 2). Aldus werden er in België tijdens de afgelopen vijf jaar gemiddeld 109 longtransplantaties per jaar uitgevoerd, of gemiddeld zo'n tien ingrepen per miljoen inwoners per jaar, waarmee België samen met Oostenrijk koploper is binnen de Eurotransplant-regio (België, Nederland, Luxemburg, Duitsland, Oostenrijk, Hongarije, Kroatië, Slovenië) (tabel 1 en 2).

Per 31.12.2013 werden in totaal reeds 1.439 (hart-)longtransplantaties uitgevoerd in België (Vlaanderen: KU Leuven 771, Universiteit Antwerpen 19; Wallonië: Université catholique de Louvain 194, Université de Liège 2 en Brussel: Université libre de Bruxelles 453)

en stonden er 84 patiënten daadwerkelijk op de wachtlijst voor (hart-)longtransplantatie (2). Er blijft echter een belangrijke discrepantie bestaan tussen het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor transplantatie en op de Eurotransplant-wachtlijst geregistreerd wordt enerzijds en het aantal effectieve ingrepen anderzijds, ondanks een toename van het aantal mogelijke donoren tijdens de afgelopen jaren (fig. 3 en 4). Dit brengt een niet-verwaarloosbare wachtlijstmortaliteit met zich mee. Zo bedroeg de mortaliteit op de longtransplantwachtlijst binnen Eurotransplant de afgelopen drie jaar gemiddeld 10%, in België 9% en in UZ Leuven < 5% (2). Uit de literatuur blijkt dat de wachtlijstmortaliteit progressief kan stijgen tot zo'n 30% naarmate de wachttijd oploopt tot 24 maanden, vooral bij patiënten met longfibrose of mucoviscidose (cystische fibrose -CF) (3). Uiteraard betreft het hier patiënten waarvan de levensverwachting inherent beperkt is door de onderliggende (hart-)longaandoening. Aangezien de mediane Eurotransplant-wachttijd voor (hart-)longtransplantatie twaalf tot vijftien maanden bedraagt, dient men hiermee uiteraard rekening te houden met het oog op een tijdige verwijzing, selectie, evaluatie en het op de wachtlijst plaatsen van een patiënt voor eventuele transplantatie (fig. 5).

De „International Society for Heart and Lung Transplantation” (ISHLT), een professionele, multidisciplinaire organisatie gericht op het verbeteren van de

¹ Dienst longziekten, longtransplantatie-eenheid, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

² Departement voor klinische en experimentele geneeskunde, KU Leuven.

³ Correspondentieadres: prof. dr. Robin Vos, dienst longziekten, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: robin.vos@uzleuven.be

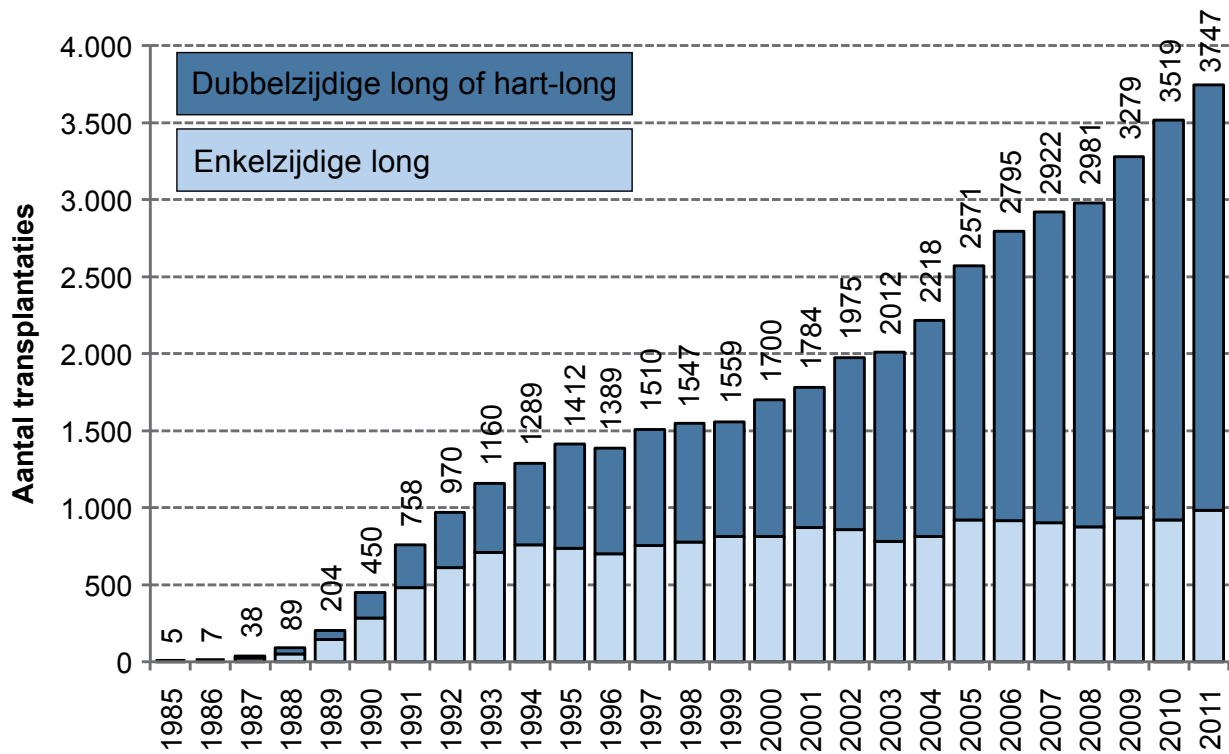


Fig. 1: Aantal (hart-)longtransplantaties bij volwassenen en bij kinderen, per jaar en per type procedure (1985 t.e.m. 2011) (aangepast uit 1).

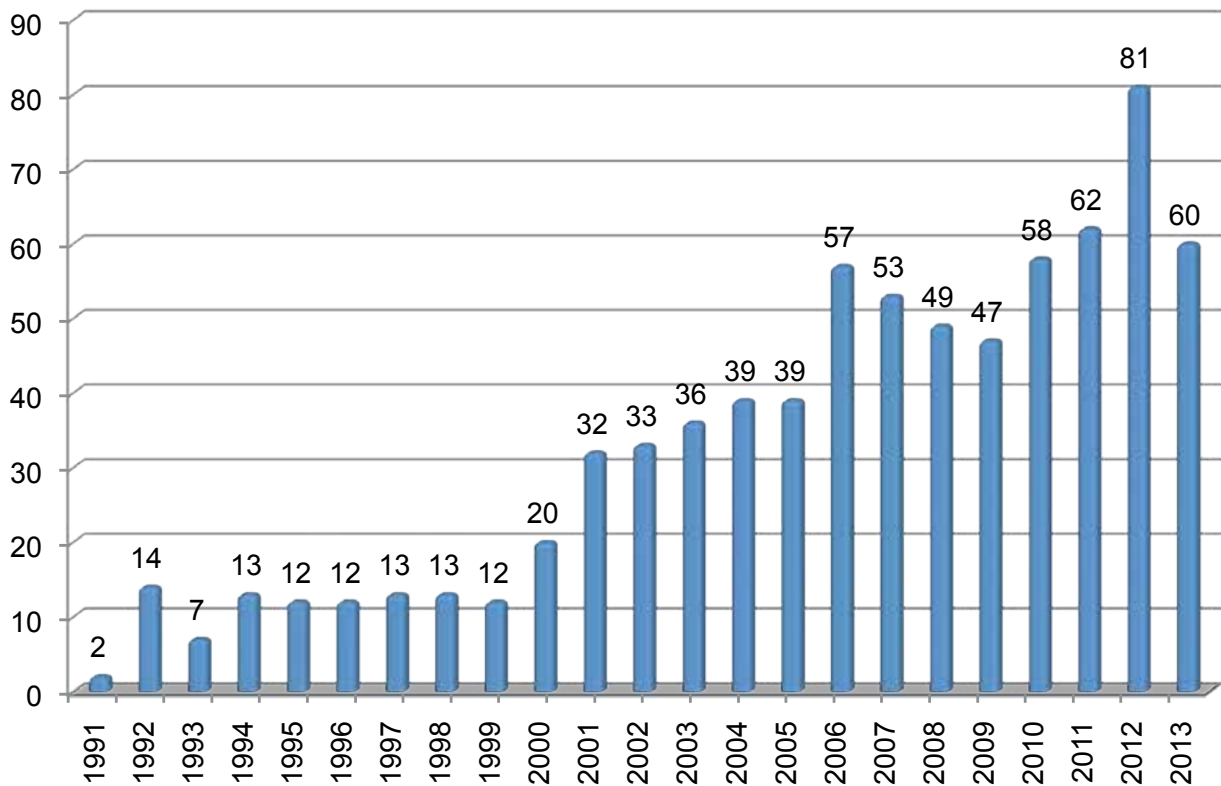


Fig. 2: Aantal (hart-)longtransplantaties per jaar in UZ Leuven (1991 tem 2013). (Bron: Raad voor Transplantatie UZ Leuven 2013).

TABEL 1
Aantal transplantaties in België per jaar, type donor en orgaan (2004 t.e.m. 2013)
 (<http://statistics.eurotransplant.org/>).

Overleden donor	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nier	353	358	445	449	442	428	404	474	480	437
Hart	73	70	73	72	75	68	68	76	77	75
Long	64	63	87	93	82	90	114	111	129	101
Lever	183	189	205	229	199	208	207	255	250	248
„Split“-lever	20	25	12	11	18	12	3	7		2
Pancreas	24	24	26	19	19	13	22	18	13	8
Pancreaseilandjes	18	14	5	13	12	12	7	15	19	9
Totaal	735	743	853	886	847	831	825	956	968	880
Levende donor	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nier	25	32	41	42	45	49	49	40	57	63
Hart	1									
Lever	1	3	1	1		2		2	2	
„Split“-lever	25	24	18	26	13	23	33	35	30	42
Totaal	52	59	60	69	58	74	82	77	89	105
Totaal alle organen	787	802	913	955	905	905	907	1.033	1.057	985

TABEL 2
Aantal longtransplantaties (overleden donor) per miljoen inwoners, per jaar en per land in de Eurotransplant-regio (2004 t.e.m. 2013)
 (<http://statistics.eurotransplant.org/>).

Longtransplantaties per miljoen inwoners	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Oostenrijk	9,6	11,0	12,3	9,9	14,3	13,0	13,6	14,3	14,7	15,1
België	6,2	6,0	8,3	8,8	7,7	8,4	10,5	10,1	11,6	9,0
Duitsland	2,9	3,2	3,1	3,5	3,3	3,3	3,6	4,1	4,4	4,6
Nederland	3,3	3,3	3,3	4,0	3,4	4,1	4,0	4,1	4,8	5,2
Eurotransplant-regio	3,6	3,9	4,0	4,2	4,2	4,3	4,8	5,1	5,2	5,1

zorg voor patiënten met ernstige hart/longziekten middels transplantatie, mechanische ondersteuning en innovatieve therapieën, formuleerde reeds in 1998 en 2006 consensusrichtlijnen voor de selectie en evaluatie van longtransplantatiekandidaten. Een recente update van deze op „expert-opinion” gebaseerde richtlijnen vormt de basis voor dit artikel, waarin vervolgens o.a. algemene indicaties voor longtransplantatiekandidatuur, contra-indicaties, specifieke chirurgische overwegingen, ziektespecifieke transplantatieoverwegingen, uitzonderlijke transplantatie-

omstandigheden en finaal de medisch-chirurgische pretransplantatie-evaluatie overlopen worden (4).

Algemene indicaties voor longtransplantatiekandidatuur

(Hart-)longtransplantatie is vandaag de dag een aanvaarde behandelingsoptie voor patiënten met eindstadium (hart-)longziekte, zoals ernstig emfyseem t.g.v. chronisch obstructief longlijden (COPD) (wereldwijd

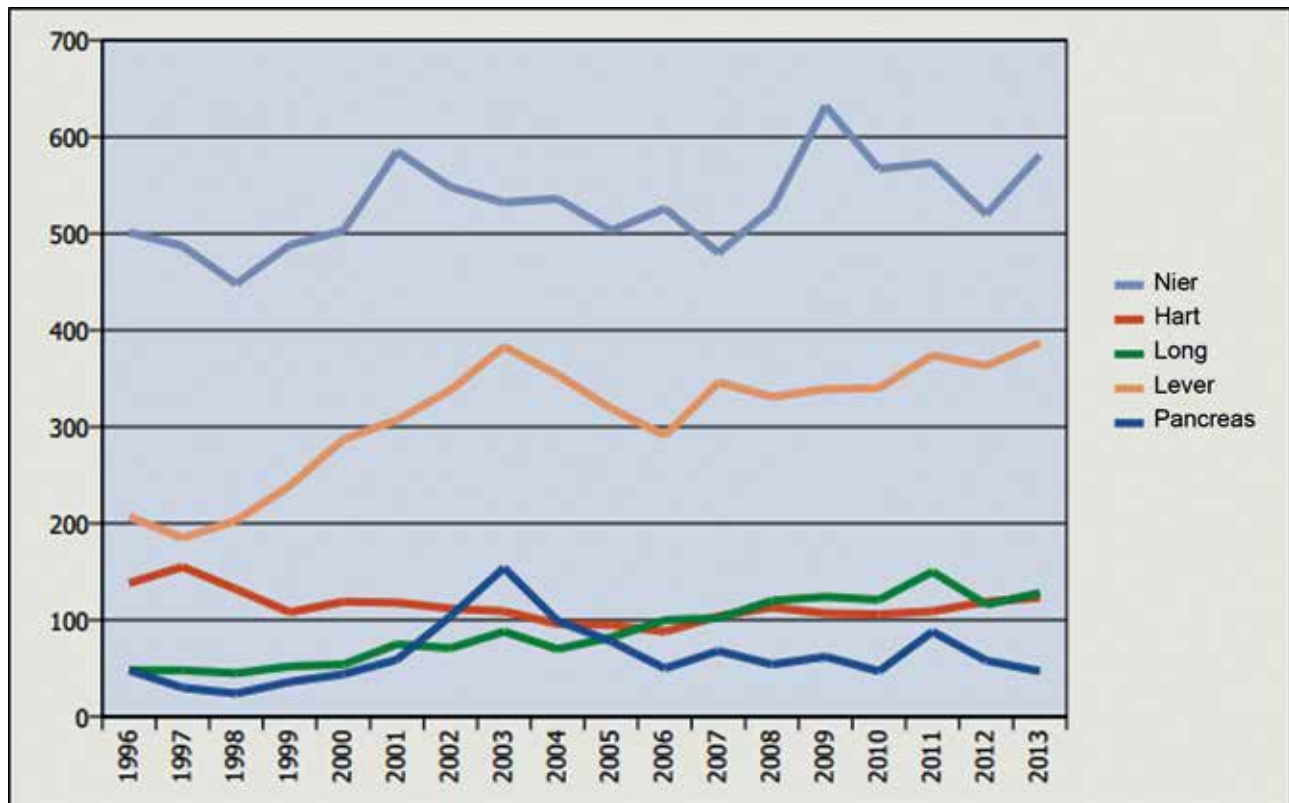


Fig. 3: Aantal registraties voor de Eurotransplant-wachtlIJst gerangschikt per orgaan (1996 t.e.m. 2013 (<http://statistics.eurotransplant.org/>)).



Fig. 4: Dynamiek van de hart-longwachtlIJst, hart-longtransplantaties, longwachtlIJst en longtransplantaties in de Eurotransplant-regio (1991 tem 2012) (2).

33% van alle longtransplantaties) of alfa-1-antitrypsin-edeficiëntie (6%), CF (17%), interstitieel longlijden (o.a. idiopathische longfibrose (24%), sarcoïdose (2,5%) en andere interstitiële longziekten (3,5%)); pulmonale hypertensie (idiopathisch (3,1%) of in het kader van

congenitaal hartlijden/eisenmengersyndroom (1%), postinfectieuze (non-CF) bronchiëctasieën (2,7%), bronchiolitis obliterans (postviraal, na een eerdere beenmerg- of longtransplantatie) (2,6%) (1). Wanneer transplantatie overwogen wordt, is dit in feite een

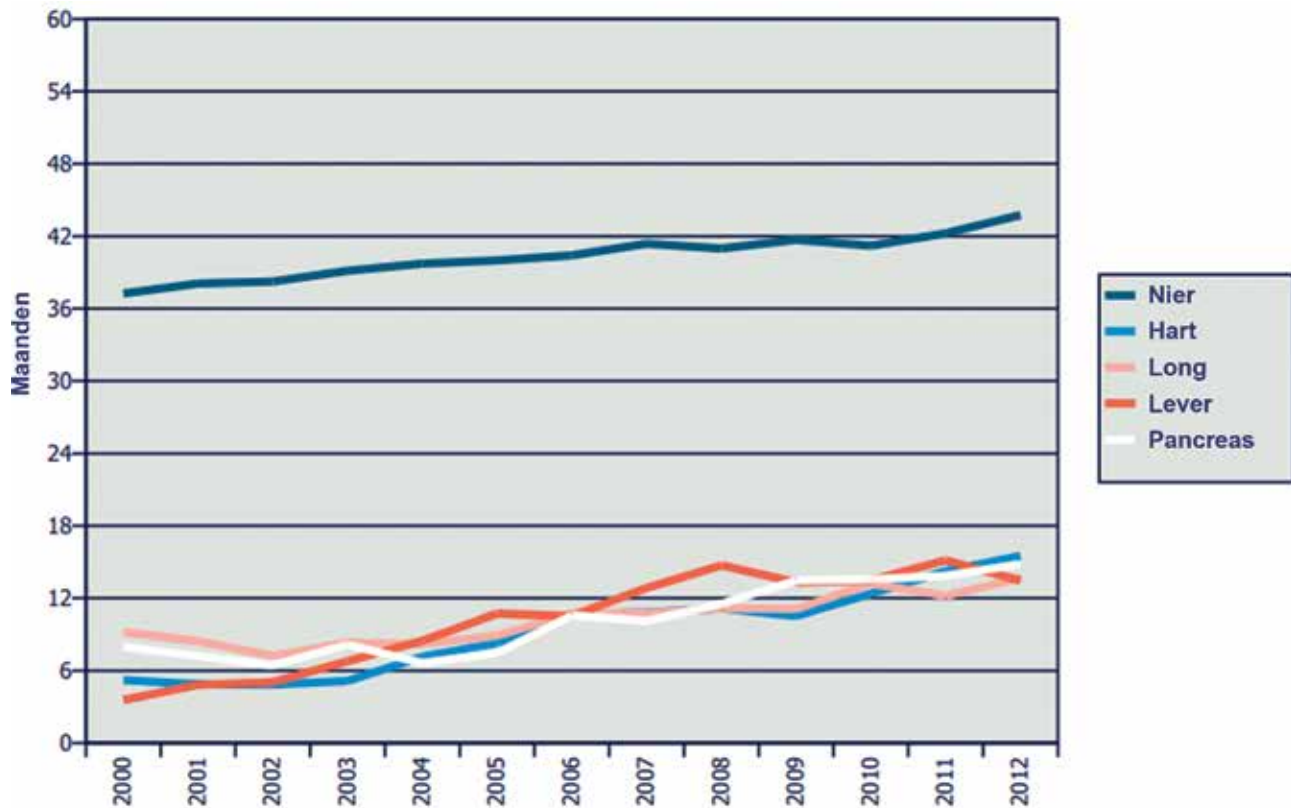


Fig. 5: Mediane wachttijd van patiënten op actieve wachtlijst per einde van het jaar (2000 t.e.m. 2012) (2).

impliciete bevestiging door de zorgverlener dat de betreffende patiënt zonder deze levensreddende procedure slechts een beperkte levensverwachting heeft met de conventionele medicamenteuze behandeling. Uiteraard dient de voorziene risico-batenverhouding van een eventuele transplantatie in het voordeel te zijn van de ingreep vergeleken met het voortzetten van de huidige (medicamenteuze) behandeling alleen. In dit opzicht zijn verwijzing voor eventuele transplantatie enerzijds en effectieve evaluatie, selectie en oplist van een patiënt voor eventuele transplantatie anderzijds twee duidelijk verschillende processen, die toelaten om die patiënten te identificeren die naar alle waarschijnlijkheid het meest baat zullen hebben van een transplantatie-ingreep, rekening houdend met de eventuele wachttijd en wachtlijstmortaliteit. Timing is hierbij cruciaal, maar algemeen kan men zeggen dat men beter een patiënt wat te vroeg verwijst, eerder dan te laat (fig. 6). Vroegtijdige verwijzing laat immers het transplantatiecentrum de flexibiliteit toe om tijdig de nodige pretransplantatie-evaluaties te plannen en uit te voeren, eventueel de algemene toestand van de patiënt preoperatief verder te verbeteren op basis van specifieke bevindingen uit deze evaluatie, specifieke

problemen actief aan te pakken en, niet onbelangrijk, de patiënt te leren kennen alsook psychologisch te begeleiden naar de geplande ingreep toe. Het daadwerkelijk op de wachtlijst plaatsen van de patiënt kan hierbij desnoods tijdelijk uitgesteld worden om de patiënt zo optimaal mogelijk de voorziene wachttijd te laten doorkomen. In dit opzicht kan men stellen dat vroegtijdige verwijzing noch door de patiënt, noch verwijzer of het transplantatiecentrum gezien mag worden als een automatische bevestiging dat deze patiënt daadwerkelijk zal of moet opgelijst worden, niet op het moment van verwijzing en zelfs niet noodzakelijk in de toekomst. Zo is immers gebleken dat gemiddeld zo'n 35% van de voor longtransplantatie verwezen patiënten uiteindelijk op de wachtlijst geactiveerd wordt. De overige patiënten werden niet op de wachtlijst geactiveerd wegens weigering door de patiënt, contra-indicaties voor transplantatie, overlijden alvorens op de wachtlijst of wegens „functioneel nog te goed” voor transplantatie (5, 6). Verwijzing voor transplantatie is dus louter een signaal dat de betreffende patiënt op een gegeven moment voldoet aan de minimale klinische criteria voor een eventuele transplantatie. Eens de patiënt op de wachtlijst geactiveerd wordt, is een

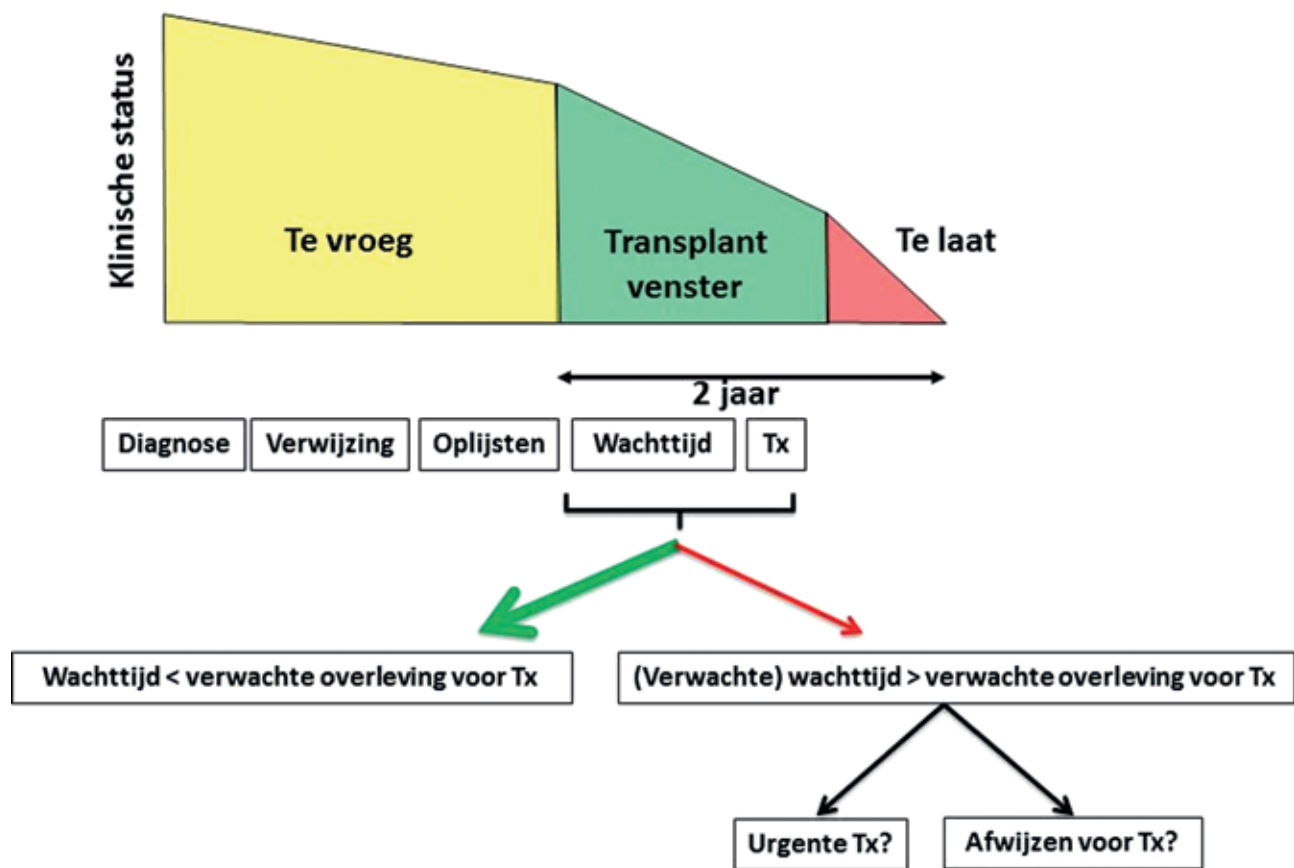


Fig. 6: Tijdsvenster voor longtransplantatie (Tx) (aangepast uit 12).

regelmatige opvolging aangewezen, teneinde de dringendheid van en eventuele nieuwe contra-indicaties (bv. non-compliance, herval van rookgedrag) voor de voorziene transplantatie-ingreep tijdig te kunnen herkennen en dientengevolge de urgentiestatus aan te passen of, in het slechtste geval, de patiënt terug van de wachtlijst te halen. Daarenboven neemt de wachttijd globaal toe voor kleine, vrouwelijke patiënten, vooral indien hun bloedgroep niet A of B is, alsook voor dubbelzijdige in vergelijking met enkelzijdige longtransplantatie. Daarom is het aangewezen dat hulpverleners die patiënten met eindstadium longziekten verzorgen, vertrouwd zijn met de criteria betreffende verwijzing en het op de wachtlijst plaatsen voor (hart-) longtransplantatie. De recent geüpdatete consensusrichtlijnen van het ISHLT vermelden aldus als algemene indicaties voor longtransplant kandidatuur de volgende criteria (4):

1. Hoog risico (> 50%) op overlijden ten gevolge van onderliggende longziekte binnen de twee jaar indien geen transplantatie;
2. Zeer hoge kans (> 80%) op ten minste 90 dagen overleving na transplantatie;

3. Zeer hoge kans (> 80%) op vijfjaarsposttransplantatieoverleving, op voorwaarde dat de functie van het transplantatieorgaan bewaard is;
4. Zeer hoge kans (> 80%) op substantieel symptomatisch voordeel van transplantatie, op voorwaarde dat de functie van het transplantatieorgaan bewaard blijft.

Concreet is het doel van transplantatie dus enerzijds om de overleving van de patiënt met eindstadium longziekte, waarvoor geen andere therapeutische opties meer voorhanden zijn, te verbeteren („langer leven”) en anderzijds om zijn functionele status en kwaliteit van leven („quality of life” – QoL) te verbeteren („meer doen met meer adem”).

Tegenaanwijzingen voor longtransplantatie

Hoewel de perioperatieve mortaliteit vandaag de dag aanvaardbaar laag is (< 5%), is de mogelijke morbiditeit geassocieerd aan een longtransplantatie-ingreep niet verwaarloosbaar. Zo bedroeg de verwikkelingsratio

in een recente review van de „United Network for Organ Sharing”(UNOS)-databank, waarin 12.565 patiënten getransplanteerd tussen 1999-2009 opgenomen werden, gemiddeld 1,9% voor cerebrovasculaire beroerte, 5,4% voor nierfalen met noodzaak tot dialyse, 19,9% voor chirurgisch heringrijpen (oa. bloeding, infectie, etc.) en 42,8% voor postoperatieve infectie (7). Uiteraard beïnvloeden deze postoperatieve problemen de 90-dagenoverleving in negatieve zin. In deze reeks varieerde zo de 90-dagen overleving van 97,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 96,2%-97,9%) in patiënten zonder verwickelingen tot 67,3% (95%-BI: 60,5%-73,2%) in patiënten met drie of meer verwickelingen ($p < 0,001$) (7). Daarom is een zorgvuldig afwegen van de som van alle comorbiditeiten en (relatieve) contra-indicaties cruciaal in de evaluatie voor eventuele (hart-) longtransplantatie. Globaal kan men stellen dat er voor longtransplantatiekandidatuur idealiter qua co-morbiditeit geen majeure extrapulmonale orgaanfunctie aanwezig mag zijn en de patiënt een adequaat gezondheidsgedrag (oa. blijvende rookstop) en therapietrouw moet vertonen.

Tegenaanwijzingen kunnen absoluut zijn of relatief, bij deze laatste is het eerder de som van het geheel dat doorslaggevend zal zijn in de evaluatie voor transplantatie.

Absolute tegenaanwijzingen:

- Maligniteit in de voorgaande twee (vijf) jaar, behalve voor gelokaliseerd, non-melanoomhuidkanker. Hoewel een minimale ziektevrije periode van twee jaar een aanvaardbaar interval is in geselecteerde gevallen, is een ziektevrije periode van minimum vijf jaar vaak een veiliger interval met betrekking tot het risico op ziekterecidief, in bijzonder voor patiënten met een voorgeschiedenis van een hematologische maligniteit, sarcoom, melanoom, borst-, blaas- of nierkanker, hoewel zelfs voor sommige patiënten met deze maligniteiten zelfs na een ziektevrije periode van vijf jaar het recidief risico te hoog blijft om in aanmerking te komen voor transplantatie. Daarom dient elke patiënt met een oncologische voorgeschiedenis geval per geval geëvalueerd en besproken te worden binnen het transplantatieteam.
- Onbehandelbaar, eindstadium extrapulmonaal orgaanlijden betreffende de nieren (creatinineklaring $< 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$), lever(cirrose), coronair lijden (drietaksziekte), hersenen of multiorgaanlijden, tenzij een gecombineerde transplantatie-ingreep (bv. long-lever, long-nier, hart-long) of gecombineerde bypass-chirurgie (CABG) + transplantatie mogelijk is. Coronair lijden behandelbaar middels percutane coronaire interventie en stenting („bare-metal stent”) vormt in principe geen tegenaanwijzing voor transplantatie, op voorwaarde van een goede linkerventrikelfunctie.
- Progressieve neuromusculaire aandoening (multiple sclerose – MS, amyotrofe laterale sclerose – ALS, spinale musculaire atrofie – SMA, enz.). Een stabiele aandoening (bv. MS) is in principe slechts een relatieve tegenaanwijzing.
- Oncorrijeerbare atherosclerotische ziekte met vermoede of bevestigde eindorgaanischemie of -dysfunctie, inclusief perifere atherosclerose (aangezien hierdoor mogelijk geen adequaat perioperatief gebruik van cardiopulmonale bypass of extracorporele membraanoxxygenatie (ECMO) mogelijk is).
- Acute medische instabiliteit (inclusief, maar niet beperkt tot acute sepsis, acuut myocardinfarct, acuut leverfalen)
- Niet-corrigeerbare bloedingsdiathese (inclusief het gebruik van clopidogrel, laagmoleculairgewichtheparines in therapeutische dosis, dabigatran, rivaroxaban, hemofilie).
- Chronische infectie met hoogvirulente en/of resistente kiemen (in het bijzonder, maar niet beperkt tot *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium tuberculosis*).
- Significante thoraxwand (bv. pectus excavatum, „shrunken” hemithorax) of spinale deformatie ((kyfo-)scoliose, ernstige wervelindeukingen, spinale fusie, enz.), gezien technisch moeilijke implantatie en postoperatief moeilijke weaning en revalidatie.
- BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, gezien sterk verhoogde (tot $> 20\%$) postoperatieve mortaliteit, moeilijke weaning en revalidatie (8).
- Vroegere of huidige therapieontrouw betreffende medische behandeling
- Psychiatrische/psychologische condities waardoor onvoldoende coöperatie met het (para-)medische team en/of complexe medische therapie mogelijk is.
- Afwezigheid van adequate of betrouwbare sociale omkadering.
- Misbruik of verslaving aan niet-toegelaten substanties in de afgelopen zes maanden (bv. alcohol, tabak, marihuana en andere verboden drugs). In deze gevallen is eerst voldoende evidentie voor

risicoverminderend gedrag vereist (o.a. permanente rookstop) alvorens transplantatie kan overwogen worden, wat een actieve en herhaalde screening en begeleiding hieromtrent betekent.

Relatieve tegenaanwijzingen

- Leeftijd > 65 jaar. In sommige centra in de Verenigde Staten (VS) wordt geen formele leeftijdsgrens voor transplantatie meer gehanteerd en in deze centra worden geselecteerde patiënten tot 75 jaar aanvaard voor transplantatie. Zo blijkt uit analyse van de UNOS-databank dat in de VS tot 15 à 20% van de getransplanteerde patiënten ouder dan 65 jaar zijn. Deze patiënten hebben globaal een minder goede één-, drie- en vijfjaarsoverleving na transplantatie vergeleken met patiënten ≤ 65 jaar (9). Voor patiënten tussen 60 en 65 jaar is echter niet zozeer de kalenderleeftijd, dan wel de fysiologische reserve en/of het bestaan van andere relatieve tegenaanwijzingen doorslaggevend voor aanvaarding voor transplantatie.
- Ernstig beperkte functionele status met weinig mogelijkheid tot revalidatie.
- BMI < 18 of BMI > 30 kg/m², vooral bij abdominale obesitas, gezien de verhoogde postoperatieve mortaliteit (15-20%), moeilijke weaning en revalidatie (8, 10).
- Ernstige, symptomatische osteoporose gezien postoperatief moeilijke weaning en revalidatie.
- Uitgebreide voorafgaande pleurodese of thoracale chirurgie met longresectie, gezien het risico op hoger perioperatief bloedverlies, beschadiging van n. phrenicus, postoperatieve chylothorax of nood aan heringrijpen. Longvolumereductiechirurgie, lobectomie, medische of chirurgische pleurodese (aanwezig in tot 10% van de verwezen patiënten) vormen op zich echter geen absolute tegenaanwijzingen meer voor eventuele latere longtransplantatie aangezien in goed geselecteerde patiënten, ondanks een mogelijk verhoogde perioperatieve morbiditeit, de middellange- en langetermijnoverleving vergelijkbaar is aan deze van patiënten zonder voorafgaand thoracaal ingrijpen (11, 12). Patiënten met pneumothorax moeten aldus op het acute moment steeds op de best mogelijke manier behandeld worden aangezien de keuze van interventie hun kansen voor toekomstige transplantatie niet in het gedrang brengt. Anderzijds kan longvolumereductiechirurgie, voorbehouden voor patiënten met heterogeen (bovenkwabs) emfyseem met 20% < „forced expiratory volume” (FEV₁) < 45%, residueel volume (RV) > 200% en diffusiecapaciteit (DL_{CO}) > 20% zonder pulmonale hypertensie (PAPs < 45 mmHg), voor sommige patiënten een doeltreffende manier zijn om extra tijd te winnen voor een latere transplantatie, tijd die gebruikt kan worden om de functionele/nutritionele status van de patiënt verder te optimaliseren.
- Chronische extrapulmonale infectie of kolonisatie met multiresistente, hoogvirulente of ongeneesbare bacteriën, mycobacteriën, virussen (bv. hepatitis B- of C-virus (HBV/HCV), hiv) of schimmels, tenzij gecombineerde transplantatie in geselecteerde gevallen. Desondanks neemt de afgelopen jaren de ervaring met solide-organtransplantatie in patiënten met hiv en HBV/HCV (weliswaar onder antivirale therapie) toe (13-15).
- Mechanische en/of extracorporele „life support”, hoewel in zorgvuldig geselecteerde patiënten een succesvolle transplantatie uitgevoerd kan worden. In dit opzicht is er tijdens de afgelopen jaren een tendens ontstaan om patiënten met respiratoir falen op de longwachlijst de periode tot (hoogurgente) transplantatie te overbruggen middels („wakkere”) ECMO, eerder dan via mechanische ventilatie omdat dit actieve revalidatie (en hierdoor minder (adem)spierzwakte) mogelijk maakt (cf. infra).
- Andere medische condities die nog niet geleid hebben tot eindstadium orgaanfalen, zoals diabetes mellitus, arteriële hypertensie, epilepsie, (centraal) veneuze trombose, peptische ulcera of gastro-oesofageale reflux, moeten optimaal behandeld worden voorafgaand aan de transplantatie. Dit is uitermate belangrijk aangezien o.a. het posttransplantatiegebruik van calcineurineremmers (tacrolimus, cyclosporine) op termijn nefrotoxiciteit, diabetes en/of hypertensie veroorzaakt. Verder is ernstige gastro-oesofageale reflux aanwezig in > 50% van de patiënten verwezen voor transplantatie (o.a. ten gevolge van het chronische gebruik van orale steroïden en secundair aan de onderliggende longaandoening, zoals bv. bij idiopathische pulmonale fibrose (IPF), CF en scleroderma), die na de transplantatie kan verergeren door belangrijke gastroparese, o.a. secundair aan het gebruik van calcineurineremmers, perioperatieve beschadiging van n. vagus, hoge dosis steroïden, enz. (16). Aspiratie van het gastro-oesofageale refluxaat na longtransplantatie is op zijn beurt geassocieerd met

pulmonale inflammatie en een verhoogde rejectieprevalentie (17).

Specifieke chirurgische overwegingen met het oog op longtransplantatie

Keuze van procedure: enkelzijdige of dubbelzijdige longtransplantatie of hart-longtransplantatie?

Tijdens de afgelopen drie decennia heeft er voor nagenoeg alle indicaties een progressieve verschuiving plaatsgevonden van enkelzijdige (unilaterale of „single”) naar dubbelzijdige (bilaterale of „sequential single”) longtransplantatie. Zo ondergaat momenteel meer dan 70% van alle COPD-patiënten en 50% van alle patiënten met interstitieel longlijden een dubbelzijdige longtransplantatie. De reden hiervoor is dat er over het verloop van de postoperatieve periode een significant progressief overlevingsvoordeel is bij dubbelzijdige ten opzichte van enkelzijdige longtransplantatie (1). In UZ Leuven ondergaan daarom momenteel in principe alle patiënten een dubbelzijdige transplantatie, tenzij er een tegenaanwijzing is aan één zijde. De voordelen van de keuze voor dubbelzijdige transplantatie zijn o.a. een groter vasculair bed en hierdoor minder kans op ernstig posttransplantatie-reperfusielongoedeem (vooral bij pulmonale hypertensie), volledige verwijdering van alle geïnfecteerd longweefsel waardoor geen kans op „spill-over” infecties (vooral bij septische longaan-doeningen zoals CF), geen risico op ontstaan van maligniteit in de eigen long (+/- 6%, vooral bij COPD en IPF), postoperatief een betere en langer bewaarde longfunctie (twee volwaardig functionele organen i.p.v. één, geen gevaar voor hyperinflatie van de eigen long met secundair hieraan compressie van de getransplanteerde long). De nadelen zijn onder meer een langere en soms meer verwickelde operatieve procedure (o.a. een hoger bloedingsrisico, nood aan ECMO) en mogelijke ethische bezwaren (twee organen voor één patiënt).

Over het algemeen wordt momenteel een enkelzijdige longtransplantatie voorbehouden voor oudere (60-65 jaar) patiënten met COPD of IPF. Dubbelzijdige longtransplantatie is geschikt voor (jongere) patiënten met emfyseem (COPD, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie), interstitieel longlijden (IPF, niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NSIP), sarcoïdose, histiocytose X, lymfangioleiomyomatosis, bronchiolitis obliterans, enz.), CF en non-CF-bronchiëctasiën,

idiopathische/primaire of secundaire pulmonale hypertensie (o.a. eisenmengersyndroom met chirurgisch gecorrigeerde cardiale defecten, cor pulmonale ten gevolge van eindstadium longziekte).

Eenzelfde shift van hart-longtransplantatie naar dubbelzijdige longtransplantatie werd tijdens de afgelopen decennia gezien, vooral door betere chirurgische technieken, mechanische ondersteuning (ECMO) en omdat het inzicht groeide dat het (rechter)hart een formidabele capaciteit heeft tot remodelling indien de onderliggende reden van hartfalen kan verholpen worden (bv. bij primaire pulmonale hypertensie) (1). Momenteel wordt hart-longtransplantatie voorbehouden voor jonge (< 50 jaar) patiënten met oncorrigeerbare congenitale defecten van hartkleppen of intracardiaal vitium (eisenmengersyndroom, transpositie van grote vaten, enz.), irreversibele myocardi-dysfunctie (o.a. ten gevolge van cardiale sarcoïdose, gedilateerde cardiomyopathie, enz.) of idiopathische pulmonale hypertensie (IPAH) met ernstige rechterventrikeldecompensatie. In geselecteerde patiënten met intrinsiek cardiaal lijden door uitgebreide coronaire atheromatose zonder belangrijke myocardi-dysfunctie kan cardiale heelkunde (CABG) met concomitante longtransplantatie overwogen worden, eerder dan hart-longtransplantatie, doch dit vraagt een aangepaste chirurgische aanpak via mediane sternotomie (i.p.v. de gebruikelijke uni- of bilaterale anterieure thoracotomie).

Voorafgaande thoracale chirurgie

Vele patiënten verwezen voor eventuele transplantatie hebben voorafgaand een of andere vorm van thoracal chirurgisch ingrijpen ondergaan, gaande van plaatsing van een „banale” thoraxdrain, tot medische of chirurgische pleurodese, videogeassisteerde thoracoscopische (VATS) of zelfs open longbiopsie (vooral in het kader van pathologische diagnostiek in interstitieel longlijden), lobectomie of zelfs (vaak „hygiënische”) pneumonectomie, longvolumereductiechirurgie of CABG. Zonder dat dit feit op zich een absolute tegenaanwijzing is voor transplantatie, kan men op basis van de weinige literatuur hieromtrent stellen dat voorafgaande thoraxchirurgie, in het bijzonder pleurodese, over het algemeen geassocieerd is met een hoger perioperatief bloedverlies (ten gevolge van noodzakelijke adhesiolyse) en nood aan heringrijpen (hemothorax), een hogere kans op postoperatieve morbiditeit zoals renale disfunctie, primair falen van

het transplantatieorgaan, beschadiging van de n. phrenicus en de chylothorax. Desondanks is in recente reeksen de overleving op middellange en lage termijn vergelijkbaar met deze van patiënten zonder voorafgaande thoraxchirurgie (11, 12).

„Bridging” naar transplantatie

Met „bridging” of overbruggen naar transplantatie wordt een strategie bedoeld die erin bestaat om middels mechanische ondersteuning de acuut gedecompenseerde patiënt te ondersteunen tot er zich een adequaat orgaan aandient. Mechanische ventilatie is vooral nog op heden de meest gebruikte overbruggingsstrategie. Het voordeel hiervan is uiteraard een verbeterde gasuitwisseling, de nadelen zijn echter niet verwaarloosbaar, zoals long- en systemische inflammatie („ventilator-induced lung injury”, „ventilator-associated pneumonia”) en deconditionering van de ademhalingspijpen, alsook van de overige spiergroepen secundair aan de sedatie en bedlegerige toestand van de kritiek zieke patiënt. Dit kan op zijn beurt leiden tot compromitteren van de geschiktheid van een patiënt voor uiteindelijke transplantatie. Dankzij de toegenomen technologische mogelijkheden vinden „extracorporeale levensondersteuning” (ECLS)-technieken voor cardiopulmonale ondersteuning (zoals veno-arteriële of veno-veneuze ECMO) sinds kort de weg naar de dagdagelijkse klinische praktijk, niet alleen als overbruggingsstrategie naar transplantatie, maar ook in de vroegtijdige perioperatieve periode (o.a. per- en postoperatief hemodynamische ondersteuning en ontlasting van het rechter ventrikel, verbeteren van oxygenatie bij reperfusie-longoedeem en hyperacute rejectie). Kort samengevat bestaat deze techniek *grosso modo* uit een (centrifugaal)pomp (ondersteunt/ontlast de hartfunctie) en een membraanoxygenator (ondersteunt/ontlast de longfunctie, uitwisseling CO₂ en O₂), naast een verwarmings-element; en neemt ECLS als dusdanig de belasting van hart/longen over. Aangepast aan de individuele behoeften van de kritiek zieke patiënt (gaande van enkel behandelen van hypercapnisch respiratoir falen, al dan niet uitgebreid naar behandelen van hypoxisch respiratoir falen tot zelfs cardiale ondersteuning), vormt ECLS een elegante oplossing als mogelijke overbruggingsstrategie voor jonge, niet-geïntubeerde patiënten, zonder concomitant multi-orgaanfalen en met een goed revalidatiepotentieel op de longtransplantatiewachttijd. Recente reeksen

tonen aan dat de pre- en posttransplantatieoverleving met ECLS-„bridging” naar longtransplantatie minstens even goed en mogelijk zelfs beter is als deze van patiënten die overbrugd werden met mechanische ventilatie (18, 19). Het gebruik van ECLS laat in geselecteerde patiënten met „wakkere” ECMO (geen volledige sedatie) zelfs actieve revalidatie toe in afwachting van de transplantatie-ingreep, waardoor één van de grootste nadelen van mechanische ventilatie, namelijk deconditionering, vermeden wordt. Anderzijds zijn de mogelijke nadelen zoals bloeding, infectie of vasculaire trombose niet verwaarloosbaar en moet het gebruik van ECLS bij de individuele patiënt steeds zorgvuldig afgewogen worden.

Ziektespecifieke richtlijnen voor verwijzing en het op de wachtlijst plaatsen voor longtransplantatie

Emfyseem, COPD

Rationale en aandachtspunten

Risicofactoren die geassocieerd zijn met een verhoogde mortaliteit bij COPD zijn o.a. hogere leeftijd, noodzaak van zuurstoftherapie, lagere totale longcapaciteit en hoger residueel volume (% van voorspelde waarde), meer homogeen emfyseem (proportioneel meer emfyseem in onder- vs. bovenvelden), een lagere apico-caudale longperfusieratio en een hogere BODE-index: een composiet-score samengesteld uit body mass index (B), % van de voorspelde éénsecondewaarde (FEV₁% predicted) luchtwegobstructie (O), dyspneu (D) en inspanningscapaciteit („exercise”; E) (tabel 3) (20). Zo hebben COPD-patiënten met een FEV₁ < 20% van de voorspelde waarde en een DL_{CO} < 20% van de voorspelde waarde of *homogene* verdeling van het emfyseem op CT-scan een mediane overleving van drie jaar. Dit is significant minder goed dan de verwachte overleving na longtransplantatie, die wereldwijd (voor alle indicaties) mediaan zo’n 5,6 jaar bedraagt, wat oploopt tot zo’n 7,5 jaar voor patiënten nog in leven na de eerste drie maanden postoperatief (1). Los van de BODE-index beïnvloeden ook ernstige exacerbaties de overleving in COPD in negatieve zin. Zo hebben COPD-patiënten met acuut hypercapnisch respiratoir falen een in-hospitaalmortaliteit van meer dan 10% en een tweejaarsoverleving van slechts 49%. Of, naast deze overwegingen betreffende mortaliteit, ook „quality of life” als criterium voor longtransplantatie in aanmerking genomen moet worden blijft heden een heikel

TABEL 3
BODE-index (naar 34).

Punten/Variabele	0	1	2	3
FEV ₁ (%pred)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 49
zesminutenwandelfstand (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
MMRC-dyspneuscore*	0-1	2	3	4
Body mass index (kg/m ²)	> 21	≤ 21		

Totale BODE-indexscore = een schaal van 0 tot 10 punten.

*MMRC dyspneuschaal:

- 0 Alleen kortademig bij zware inspanning.
- 1 Alleen kortademig als ik me haast op vlak terrein of als ik een lichte helling op wandel.
- 2 Door mijn kortademigheid wandel ik op vlak terrein trager dan andere mensen van mijn leeftijd of moet ik stoppen om op adem te komen wanneer ik op mijn eigen tempo wandel.
- 3 Na ongeveer 100 meter wandelen op vlak terrein moet ik een paar minuten stoppen om op adem te komen wanneer ik op mijn eigen tempo wandel.
- 4 Ik ben te kortademig om buitenshuis te gaan of ik ben kortademig tijdens aan- en uitkleden.

FEV₁: „forced expiratory volume in the first second“; FEV₁% pred = % van de voorspelde éénsecondewaarde; MMRC = „modified medical research council“.

punt van discussie gezien de schaarste van donor-organen. Deze overwegingen vormen de uitgangsbasis bij het opstellen van de richtlijnen voor verwijzing en het op de wachtlijst plaatsen voor longtransplantatie in COPD, zoals samengevat in tabel 4.

Interstitieel longlijden (ILD)

Rationale en aandachtspunten

Patiënten met interstitieel longlijden, en in bijzonder met IPF (pathologisch beeld van „usual interstitial pneumonia” – UIP) en fibroserende NSIP, hebben de slechtste prognose van alle indicaties voor longtransplantatie. Prognostische risicofactoren voor een slechtere overleving bij interstitieel longlijden omvatten o.a. hogere leeftijd, dyspneu, lage of afnemende FVC, pulmonale hypertensie, concomitant emfyseem (zogenoemd „combined pulmonary fibrosis and emphysema” – CPFE), uitgebreide radiologische aantasting, lage functionele inspanningscapaciteit, desaturatie bij inspanning en UIP-beeld op histopathologie (21). Zo bedraagt de mediane overleving bij IPF twee tot drie jaar na de diagnose, met een 20-30% vijfjaarsoverleving (22). Dit gegeven onderstreept het belang van een vroegtijdige verwijzing van IPF-patiënten, wat toelaat deze patiënten tijdig op de wachtlijst te plaatsen en te transplanteren, alvorens verdere deterioratie of mogelijk fatale exacerbatie optreedt. Ondanks de recente invoering van de zogenaamde „lung allocation score” (LAS), een numeriek scoresysteem waarbij er een

relatieve prioriteit toegekend wordt voor de toekenning van donororganen aan de receptor die de hoogste urgentie heeft, blijft de wachtlijstmortaliteit voor patiënten met interstitieel longlijden, vooral IPF, hoog. Deze overwegingen vormen het uitgangspunt bij het opstellen van de richtlijnen voor verwijzing en het op de wachtlijst plaatsen voor longtransplantatie in interstitieel longlijden, zoals samengevat in tabel 4. Hierbij dient men rekening te houden dat deze richtlijnen ook gelden voor patiënten met longfibrose in het kader van onderliggende collageen-vasculaire aandoening, reumatoïde artritis of scleroderma indien het longlijden niet beantwoordt aan gepaste medicamenteuze therapie en er geen belangrijke extrapulmonale tegenaanwijzingen voor transplantatie aanwezig zijn. Betreffende scleroderma of systemische sclerose zijn onderliggende intrinsieke nieraantasting en achalasie/slokdarmdysmotiliteit evenwel een belangrijke relatieve tegenaanwijzing voor transplantatie (gezien calcineurinegeïnduceerde nefrotoxiciteit en postoperatieve gastroparese met aspiratierisico) waardoor vele van deze patiënten vaak niet in aanmerking komen voor transplantatie.

Mucoviscidose (CF) en non-CF-bronchiëctasieën

Rationale en aandachtspunten

Uit verschillende retrospectieve studies is gebleken dat FEV₁ de voornaamste negatieve voorspellende risicofactor voor mortaliteit is bij CF. Zo bedroeg de tweejaarsoverleving in CF-patiënten met een FEV₁ van 30% of

TABEL 4

Samenvatting van richtlijnen voor verwijzing en het op de wachtlijst plaatsen van patiënten voor longtransplantatie (aangepast uit 3 en 32).

COPD	Timing voor verwijzing	<ul style="list-style-type: none"> - Progressieve ziekte, ondanks maximale behandeling, inclusief medicatie, revalidatie en zuurstoftherapie - Geen kandidaat voor endoscopische of chirurgische longvolumereductiechirurgie (homogeen emfyseem) - $FEV_1 < 25\%$ predicted - BODE-index 5-6 - $PaO_2 < 60$ mmHg of $PaCO_2 > 50$ mmHg
	Timing voor plaatsen op wachtlijst	<ul style="list-style-type: none"> - BODE-index ≥ 7 - $FEV_1 < 20\%$ predicted - $DL_{CO} < 20\%$ predicted - 3 \times ernstige exacerbatie waarvoor in-hospitaalbehandeling tijdens het voorafgaande jaar - 1 \times acuut hypercapnisch respiratoir falen waarvoor niet-invasieve ventilatie tijdens het voorafgaande jaar - Pulmonale hypertensie (PAPs > 35 mmHg op echo of PAPm > 25 mmHg bij rechterhartkatheterisatie)
Interstitieel longlijden (in bijzonder IPF)	Timing voor verwijzing	<ul style="list-style-type: none"> - NYHA klasse III of IV en hypoxemie bij rust of zuurstofnood, zelfs indien enkel tijdens inspanningen - Histopathologische of radiologische aanwijzingen voor UIP of fibroserende NSIP, onafhankelijk van FVC of DL_{CO} - $FVC < 80\%$ predicted - $DL_{CO} < 40\%$ predicted
	Timing voor plaatsen op wachtlijst	<ul style="list-style-type: none"> - $\geq 10\%$ afname in FVC tijdens voorafgaande 6 maanden - $\geq 15\%$ afname in DL_{CO} tijdens voorafgaande 6 maanden - $SpO_2 < 88\%$ tijdens zesminutenwandelttest - Afgelegde afstand < 250 m tijdens zesminutenwandelttest of > 50 m afname in afgelegde afstand tijdens voorafgaande zes maanden - Pulmonale hypertensie (PAPs > 35 mmHg op echo of PAPm > 25 mmHg bij rechterhartkatheterisatie) - Hospitalisatie wegens respiratoire achteruitgang of acute exacerbatie
CF en non-CF bronchiëctasiën	Timing voor verwijzing	<ul style="list-style-type: none"> - NYHA-klasse IV - $FEV_1 < 30\%$ predicted (vooral als snelle afname in FEV_1, vrouw, infectie met atypische mycobacteriën of <i>Burkholderia non-cenocepacia</i>-species) - Afgelegde afstand < 400 m tijdens zesminutenwandelttest - Klinische deterioratie met toenemende frequentie van exacerbaties en <ul style="list-style-type: none"> • acuut respiratoir falen waarvoor niet-invasieve ventilatie, • toenemende antibiotica resistentie en onvoldoende klinische verbetering na exacerbatie, • verslechterende nutritionele status/wasting, ondanks supplementatie, • pneumothorax of • levensbedreigende hemoptysis ondanks embolisatie van hypertrofe bronchiaalarteries
	Timing voor plaatsen op wachtlijst	<ul style="list-style-type: none"> - $PaO_2 < 60$ mmHg of $PaCO_2 > 50$ mmHg - Chronische niet-invasieve ventilatie - Pulmonale hypertensie - (PAPs > 35 mmHg op echo of PAPm > 25 mmHg bij rechterhartkatheterisatie)
Pulmonaal vasculaire aandoeningen	Timing voor verwijzing	<ul style="list-style-type: none"> - NYHA-klasse III of IV - (Snel) progressieve pulmonale hypertensie ondanks adequate behandeling (inclusief endotheline receptor antagonist, fosfodiësterase inhibitor en /of prostacycline) - Gebruik van parenterale therapie voor pulmonale arteriële hypertensie, onafhankelijk van symptomen of NYHA-klasse. - Diagnose van PVOD of PCH
	Timing voor plaatsen op wachtlijst	<ul style="list-style-type: none"> - NYHA-klasse III of IV, ondanks minimum drie maanden maximale medicamenteuze behandeling, inclusief prostacycline - Afgelegde afstand < 350 m tijdens zesminutenwandelttest - Ongecontroleerde syncope of hemoptysis; of pericardeffusie - Rechterhartfalen: cardiac index < 2 l/min/m², rechter atriale druk > 15 mmHg, gemengd (centraal)veneuze zuurstofsaturatie (SvO₂) $< 60\%$, gestegen nierinsufficiëntie, bilirubine, BNP of recidiverend ascitesvocht

BNP: „brain natriuretic peptide“; COPD: chronisch obstructief longlijden; FEV_1 : „forced expiratory volume in the first second“; NSIP: niet-specifieke interstitiële pneumonitis; NYHA: „New York Heart Association“; PaO_2 : arteriële zuurstofspanning; $PaCO_2$: arteriële koolstofdioxidespanning; PAPm: gemiddelde a. pulmonalis-druk; PAPs: systolische a. pulmonalis-druk; PCH: pulmonale capillaire hemangiomasose; PVOD: pulmonale veno-occlusieve ziekte; SpO_2 : arteriële zuurstofsaturatie; UIP: „usual interstitial pneumonia“.

minder gemiddeld zo'n 50%. Andere risicofactoren voor mortaliteit zijn o.a. hypercapnisch respiratoir falen met $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg, vrouwelijk geslacht, diabetes mellitus, infectie met *Burkholderia cepacia* of met atypische mycobacteriën (vooral *Mycobacterium abscessus*), het aantal exacerbaties en aantal opnames voor intraveneuze antibiotica, lage functionele inspanningscapaciteit (zesminuten wandeltest < 400 m), pulmonale hypertensie en ontwikkelen van pneumothorax (23). Deze overwegingen vormen de basis bij het opstellen van de richtlijnen voor verwijzing en het op de wachtlijst plaatsen voor longtransplantatie in CF; en bij uitbreiding ook in non-CF-bronchiëctasiën, zoals samengevat in tabel 4. Gezien de onderliggende septische longaandoening is herhaalde microbiële evaluatie (inclusief *Burkholderia cepacia*-complex, fungi en atypische mycobacteriën) en gerichte antibiotische behandeling voor, tijdens en na de transplantatie aanwezig. Progressieve pulmonale of extrapulmonale atypische mycobacteriële ziekte ondanks optimale medicamenteuze behandeling of bij een patiënt die optimale behandeling niet verdraagt, is echter een relatieve tegenaanwijzing voor transplantatie. Aangezien patiënten die geïnfecteerd zijn met *Burkholderia cenocepacia* (vooral genomovar III) een sterk verhoogde postoperatieve mortaliteit hebben, vormt dit een absolute tegenaanwijzing voor transplantatie in de meeste centra (24, 25).

Pulmonale vasculaire ziekte (idiopathische pulmonale arteriële hypertensie, secundaire pulmonale hypertensie)

Rationale en aandachtspunten

De ontwikkeling van specifieke medische therapieën, zoals endothelinreceptorantagonisten (ERA), prostacycline en -analogen en fosfodiësterase(PDE)-5-remmers, alsook nieuwe chirurgische behandelingsopties, zoals atriale septostomie en pulmonale trombo-endarteriëctomie (PTE), hebben er tijdens de afgelopen decennia voor gezorgd dat (hart-)longtransplantatie voor vele patiënten met primaire of secundaire pulmonale hypertensie uitgesteld en soms zelfs afgesteld kon worden. Als gevolg hiervan heeft er dus een belangrijke verschuiving plaatsgevonden betreffende de indicaties, timing van verwijzing en van olijsten voor transplantatie. Hoewel ook de mortaliteit door deze medisch-chirurgische progressie gunstig beïnvloed werd, wordt de overleving bij primaire of secundaire pulmonale hypertensie globaal negatief beïnvloed door o.a. de functionele inspanningscapaciteit (NYHA-klasse III of IV,

verminderde afstand bij zesminutenwandelttest), mannelijk geslacht, leeftijd > 60 jaar, geassocieerde portale hypertensie, familiale pulmonale arteriële hypertensie of pulmonale hypertensie geassocieerd aan onderliggende collageen-vasculaire aandoening, gestegen pulmonale vasculaire weerstand, gemiddelde rechter atriale druk of hartritme, verlaagde systolische bloeddruk in rust of DL_{CO} en het voorkomen van pericarduitstorting of nierinsufficiëntie (26). Deze overwegingen vormen de uitgaansbasis bij het opstellen van de richtlijnen voor verwijzing en het op de wachtlijst plaatsen voor (hart-)longtransplantatie in primaire of secundaire pulmonale hypertensie, zoals samengevat in tabel 4. Aangezien er momenteel echter geen medicamenteuze standaardbehandeling beschikbaar is voor patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) of pulmonale capillaire hemangiomatose (PCH), bij wie bovendien een behandeling met vaatverwijders en prostacyclinen tegenaangewezen is (longoedeem), moeten deze patiënten bij diagnosestelling (longbiopt is hiervoor de gouden standaard) steeds verwezen worden voor longtransplantatie.

Uitzonderlijke longtransplantatieomstandigheden

Hertransplantatie

Hertransplantatie vanwege acuut falen van het getransplanteerde orgaan (zelden) of wegens chronische orgaan disfunctie secundair aan bronchiolitis obliterans ten gevolge van chronische resectie (meer frequent), vormt zo'n 1,5-2% van de indicaties voor longtransplantatie wereldwijd, doch de jaarlijkse incidentie hiervan neemt tijdens de afgelopen jaren enigszins toe (1). De selectiecriteria zijn over het algemeen dezelfde als voor een eerste transplantatie-ingreep, enkel ligt de leeftijdsgrens van 50 jaar beduidend lager, aangezien hierboven de postoperatieve mortaliteit onaanvaardbaar hoog wordt. Hertransplantatie kan enkelzijdig of dubbelzijdig gebeuren. Bij een voorafgaande enkelzijdige longtransplantatie moet steeds afgewogen worden of het ter plaatse laten van de eigen long bij hertransplantatie opportuun is (risico op fatale infecties, maligniteit). Globaal is de overleving na hertransplantatie enigszins lager tot vergelijkbaar (in centra met voldoende expertise) met deze na een eerste transplantatie-ingreep.

Multiorgaantransplantatie

Samen met de toenemende expertise en technologische mogelijkheden (inclusief ECLS) is er tijdens de afgelopen jaren een gestage toename van het aantal

„gecombineerde” of multiorgaantransplantaties (andere dan hart-longtransplantatie) merkbaar. De meest voorkomende ingreep is hierbij gecombineerde long-niertransplantatie (vooral sequentieel of minder frequent concomitant uitgevoerd), naast long-levertransplantatie (idem). Samen vormen deze procedures < 1% van de indicaties voor longtransplantatie wereldwijd en worden multiorgaantransplantaties dus uitgevoerd bij zeer geselecteerde, vooral jonge (< 50 jaar) patiënten (bv. gecombineerde long-levertransplantatie bij CF, gecombineerde long-niertransplantatie bij pulmonale hypertensie of interstitieel longlijden met nieraantasting). Globaal is de wachtlijstmortaliteit voor multiorgaantransplantatie hoger (tot 35%), maar, in centra met voldoende expertise, de postoperatieve mortaliteit en langetermijnoverleving (tot 60% na 5 jaar) vergelijkbaar met deze na enkel een thoracale transplantatie-ingreep (2, 9, 27).

Transplantatie voor pulmonale maligniteit

Omdat bij een vroegtijdige stadium van adenocarcinoom met lepidische groei (vroeger genaamd bronchiolo-alveolair celcarcinoom (BAC)) de aanwezige ziekte beperkt is tot de longen, de overleving na resectie van gelokaliseerde ziekte goed is en anderszids de prognose bij bilaterale ziekte na chemotherapeutische behandeling beduidend slechter is, werd in het verleden longtransplantatie voor deze indicatie uitgevoerd in enkele centra. Een analyse van de langetermijnoverleving na transplantatie voor deze indicatie toonde echter dat deze beduidend slechter is dan deze voor andere transplantatie-indicaties (< 40% overleving na vijf jaar), vooral door het zeer hoge risico op recidief van de tumor (tot > 60% binnen vier jaar). Deze overwegingen leidden er toe dat longtransplantatie voor deze indicatie verlaten werd (28).

Een andere, zeldzame vorm van laaggradige maligniteit die mogelijk in aanmerking komt voor transplantatie is het epithelioïd hemangio-endotheliom (EHE), een traag groeiende, goed gedifferentieerde tumor uitgaande van het vasculair endotheel (intermediair te situeren tussen hemangioom en hemangiosaroom) (29). Hoewel deze tumor zich in alle organen kan manifesteren, komt hij het vaakst voor in de lever, de longen en de botten. In geselecteerde, jonge (< 50 jaar) patiënten met lever- en longaantasting kan gecombineerde long-levertransplantatie overwogen worden (of geïsoleerde levertransplantatie indien geen of minimale longaantasting), aangezien er hiervoor momenteel geen adequate medicamenteuze behandeling voorhanden is. De aanwezigheid van (beperkte) botletsels of

lymfeklieraantasting vormt hiervoor in principe geen tegenaanwijzing aangezien deze letsels over het algemeen niet progressief lijken te zijn na transplantatie. De langetermijnoverleving na geïsoleerde levertransplantatie is over het algemeen goed, met een globale één-, vijf- en tienjaarsoverleving van respectievelijk 93%, 83% en 72% en een ziektevrije één-, vijf- en tienjaarsoverleving 90%, 82% en 64% na transplantatie (30). Literatuurgegevens na een gecombineerde long-levertransplantatie ontbreken, maar de eigen ervaring leert dat minstens een zeven- (n = 1) à tienjaarsoverleving (n = 1) na een gecombineerde long-levertransplantatie mogelijk is.

Pediatrische transplantatie

Wereldwijd werden er sinds 2000 zo'n 1.200 long- en 153 hart-longtransplantaties uitgevoerd bij patiënten jonger dan achttien jaar, vooral bij kinderen van elf t.e.m. zeventien jaar (respectievelijk in 75% en 68% van de uitgevoerde pediatrische ingrepen). Transplantatie bij kinderen van tien jaar of jonger gebeurt wereldwijd slechts in enkele gespecialiseerde centra. CF, idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en congenitaal hartlijden zijn de voornaamste indicaties voor (hart-)longtransplantatie in kinderen (31). In UZ Leuven gebeurden tot op heden 17 pediatrische (hart-)longtransplantaties (gemiddelde leeftijd bij ingreep 13,8 jaar, n = 3 patiënten waren tien jaar of jonger, indicaties: CF n = 10, IPAH n = 3, hertransplantatie voor bronchiolitis obliterans n = 2, longfibrose n = 1 en eisenmengersyndroom n = 1). Globaal zijn de absolute en relatieve tegenaanwijzingen voor verwijzing en oplistten voor transplantatie bij kinderen vergelijkbaar met deze bij volwassenen. Gezien de specifieke setting vormen pre- en posttransplantatie-evaluatie, chirurgische aanpak (evt. lobaire transplantatie), (neven-)effecten van immuunsuppressieve therapie en infecties op het ontwikkelende immuunsysteem en de groei van het kind, alsook medicamenteuze therapieontrouw hierbij een belangrijke uitdaging voor het transplantatiecentrum. De vijf- en tienjaarsoverleving na pediatrische (hart-)longtransplantatie bedraagt wereldwijd gemiddeld respectievelijk zo'n 50% en 30% (in UZ Leuven beide 60%).

Medisch-chirurgische pretransplantatie-evaluatie

Vanuit een praktisch perspectief omhelst de medisch-chirurgische pretransplantatie-evaluatie het

uitvoeren van een reeks standaardonderzoeken die erop gericht zijn om de urgentiegraad van transplantatie juist te kunnen inschatten, alsook om de mogelijke factoren en comorbiditeiten te identificeren die het geassocieerde peri- en postoperatieve risico bepalen (o.a. arteriële bloedgasen, nierfunctie en andere orgaanspecifieke functionele testen) (32). Vasculaire aandoeningen en (occulte) maligniteiten (vooral m.b.t. de long, het colon, of gynaecologisch) zijn meer prevalent met toenemende leeftijd. De meeste transplantatieprogramma's trachten dan ook zo goed mogelijk de uitgebreidheid van perifere, centraal neurologisch en coronair vaatlijden in kaart te brengen alvorens overgegaan wordt tot het plaatsen van een patiënt op de wachtlijst. Zo is o.a. een routinecoronarografie bij patiënten > 50 jaar gerechtvaardigd en bij jongere patiënten dient het uitvoeren van een coronarografie op individuele basis, afhankelijk van de rookstatus, de familiale belasting, onderliggende ziekte en comorbiditeit, afgewogen te worden. Eenzelfde principe geldt voor de evaluatie naar een onderliggende maligniteit, waarbij er gericht radiologisch nazicht (oa. echo-/mammografie, CT-scans van de sinussen/thorax/abdomen), endoscopisch nazicht (o.a. coloscopie, gastroscopie, evt. bronchoscopie, neus-keel-oornazicht) en biochemisch nazicht (prostaatspecifiek antigeen – PSA) plaatsvindt; eventueel moet een aanvullende PET-scan gebeuren bij twijfel over of antecedenten van maligniteit. Op te merken is dat de serum-CEA-spiegels (carcino-embryonaal antigeen) vaak verhoogd zijn bij patiënten met eindstadium longziekten, vooral bij IPF, zonder duidelijk voorspellend belang voor het ontwikkelen van pre- of posttransplantatiemaligniteit. Een systematische bepaling van CEA in dus weinig zinvol in deze setting (33). Verder zijn er enkele transplantatiespecifieke zaken die steeds gecontroleerd moeten worden bij de pretransplantatie-evaluatie, zoals een bepaling van de bloedgroep en resusfactor, de aanwezigheid van irreguliere antistoffen, „human leukocyte antigen”(HLA)-typering en eventuele aanwezigheid van circulerende anti-HLA-antistoffen, brede virale en bacteriologische serologische screening (inclusief hiv, hepatitis A/B/C, cytomegalovirus (CMV), herpeszoster virus (HZV), herpes simplex virus (HSV), eppstein-barr virus (EBV) en toxoplasma, syfilis), tuberculine-huidtest (en bij twijfel een aanvullende „interferon-gamma release assay” (IGRA-test)) en afname van kweken (urine, sputum, incl. gram-, ziehl- en schimmelkleuring, faeces/ anale wisser, keel- en neusuitstrijkje, alsook andere kweken op indicatie). Gezien

de operatieve setting moeten steeds ook specifieke allergieën (oa. jodium of andere ontsmettingsstoffen, latex, bepaalde antibiotica) bevestigd worden; en bij twijfel gericht verder nagekeken te worden. Specifiek voor longtransplantatie wordt best steeds ook een ventilatie-perfusiescan met kwantificatie uitgevoerd (laat toe om de functioneel minst goede long eerst te transplanteren en patiënt aldus zo lang mogelijk op de functioneel beste long te ventileren). Indien er echocardiografisch evidentie is voor pulmonale hypertensie (systolische a. pulmonalis-druk (PAPs) > 35 mmHg), wordt aanvullend best ook een rechter hartkatheterisatie verricht ter objectivering en inschatten van de ernst van de pulmonale hypertensie (gemiddelde a. pulmonalis-druk (PAPm) > 25 mmHg; mild, > 40 mmHg; matig, > 55 mmHg; ernstig), de wiggendruk („pulmonary capillary wedge pressure” – PCWP (mmHg)) en het hartdebiet („cardiac output” – CO (l/min); „cardiac index” – CI (l/min/m²)). Deze metingen laten een betere inschatting toe van de kans dat perioperatief gebruikgemaakt moet worden van ECMO of zelfs van een cardiopulmonale bypass. Voor een overzicht van de specifieke medisch-chirurgische pre-transplantatie-evaluatie verwijzen de auteurs de zorgverleners naar de individuele transplantatiecentra; het UZ Leuven pre-longtransplantatiebilan kan online teruggevonden worden op de website van UZ Leuven (<http://www.uzleuven.be/longtransplantatie/>).

Besluit

(Hart-)longtransplantatie is vandaag de dag een aanvaarde behandelingsoptie om de overleving en kwaliteit van leven van patiënten met eindstadium (hart-) longziekte, zoals ernstig emfyseem ten gevolge van chronisch obstructief longlijden (COPD) of alfa-1-antitrypsinedeficiëntie, cystische fibrose (CF) of non-CF-bronchiëctasieën, interstitieel longlijden zoals idiopathische longfibrose en pulmonale hypertensie, te verbeteren. Een zorgvuldig afwegen van de som van alle comorbiditeiten en (relatieve) tegenaanwijzingen is cruciaal in de evaluatie voor eventuele (hart-)longtransplantatie, dit met het oog op een zo laag mogelijke peri- en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Om de patiënt een zo goed mogelijke langetermijnnuitkomst te kunnen bieden, is het aangewezen dat hulpverleners vertrouwd zijn met de huidige richtlijnen betreffende verwijzing en het op de wachtlijst plaatsen voor (hart-)longtransplantatie.

Mededeling

Geen van de betrokken auteurs heeft enige vorm van belangenvermenging met betrekking tot het onderhavige artikel.

R. Vos wordt ondersteund door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen (KAN2014 1.5.139.14) en het Klinisch Onderzoeksfonds (KOF) KU Leuven. G. Verleden wordt ondersteund door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen (G.0723.10, G.0679.12 and G.0679.12) en het Onderzoeksfonds KU Leuven (OT/10/050).

Abstract

Evaluation for lung transplantation

Today, (heart-)lung transplantation is an accepted treatment strategy to improve survival and quality of life in patients with end-stage lung diseases, such as emphysema due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or alfa-1-antitrypsin deficiency, cystic fibrosis (CF) or non-CF bronchiectasis, interstitial lung disease such as idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. A meticulous evaluation of all comorbidities and (relative) contra-indications is crucial before listing for transplantation in order to keep peri- and post-operative morbidity and mortality as low as possible. Therefore, health workers should be acquainted with the current guidelines regarding referral and listing for (heart-)lung transplantation, as discussed in this manuscript.

Literatuur

- YUSEN RD, CHRISTIE JD, EDWARDS LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 965-978.
- EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION. Annual Report 2012.
- DE MEESTER J, SMITS JM, PERSIJN GG, HAVERICH A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 518-524.
- WEILL D, BENDEN C, CORRIS PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1-15.
- DE PERROT M, GRANTON JT, MCRAE K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 910-918.
- MANNES GP, DE BOER WJ, VAN DER BIJ W, GREVINK RG, KOËTER GH. Three hundred patients referred for lung transplantation. Experiences of the Dutch Lung Transplantation Program. Groningen Lung Transplantation Group. *Chest* 1996; 109: 408-413.
- KILIC A, GEORGE TJ, BEATY CA, MERLO CA, CONTE JV, SHAH AS. The effect of center volume on the incidence of postoperative complications and their impact on survival after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1502-1508.
- LEDERER DJ, WILT JS, D'OVIDIO F, et al. Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 887-895.
- VALAPOUR M, PAULSON K, SMITH JM, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: lung. *Am J Transplant*. 2013; 13 *Suppl 1*: 149-177.
- CHAMOGEOGAKIS T, MASON DP, MURTHY SC, et al. Impact of nutritional state on lung transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 693-700.
- SHIGEMURA N, BHAMA J, GRIES CJ, et al. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures. *Am J Transplant* 2012; 12: 1249-1255.
- KREIDER M, HADJILIADIS D, KOTLOFF RM. Candidate selection, timing of listing, and choice of procedure for lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011; 32: 199-211.
- FONG TL, CHO YW, HOU L, HUTCHINSON IV, BARBERS RG, HERRINGTON CS. Outcomes after lung transplantation and practices of lung transplant programs in the United States regarding hepatitis C seropositive recipients. *Transplantation* 2011; 91: 1293-1296.
- GROSSI PA. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17: 586-593.
- CARBONE M, MUTIMER D, NEUBERGER J. Hepatitis C virus and nonliver solid organ transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 779-786.
- FISICHELLA PM, JALILVAND A. The role of impaired esophageal and gastric motility in end-stage lung diseases and after lung transplantation. *J Surg Res* 2014; 186: 201-206.
- FISICHELLA PM, DAVIS CS, KOVACS EJ. A review of the role of GERD-induced aspiration after lung transplantation. *Surg Endosc* 2012; 26: 1201-1204.
- JAVIDFAR J, BACCHETTA M. Bridge to lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation support. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17: 496-502.
- REHDER KJ, TURNER DA, HARTWIG MG, et al. Active rehabilitation during extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Am J Respir Care* 2013; 58: 1291-1298.
- MARTINEZ FJ, FOSTER G, CURTIS JL, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326-1334.
- CARBONE R, BOTTINO G, PAREDI P, SHAH P, MEYER KC. Predictors of survival in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 695-704.
- MURA M, PORRETTA MA, BARGAGLI E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012; 40: 101-109.
- CORRIS PA. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 484-488.
- CHAPARRO C, MAURER J, GUTIERREZ C, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 43-48.

25. ARIS RM, ROUTH JC, LiPUMA JJ, HEATH DG, GILLIGAN PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with Burkholderia cepacia complex. Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; *164*: 2102-2106.
26. ADACHI S, HIRASHIKI A, NAKANO Y, SHIMAZU S, MUROHARA T, KONDO T. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension with Dana Point group 1. *Life Sci* 2014; *118*: 404-409.
27. ARNON R, ANNUNZIATO RA, MILOH T, et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2011; *15*: 254-264.
28. DE PERROT M, CHERNENKO S, WADDELL TK, et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004; *22*: 4351-4356.
29. BAGAN P, HASSAN M, LE PIMPEC BARTHES F, et al. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2006; *82*: 2010-2013.
30. LERUT JP, ORLANDO G, ADAM R, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2007; *246*: 949-957.
31. BENDEN C, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; *32*: 989-997.
32. GLANVILLE AR, ESTENNE M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 2003; *22*: 845-852.
33. HADJILLADIS D, TAPSON VF, DAVIS RD, PALMER SM. Prognostic value of serum carcinoembryonic antigen levels in patients who undergo lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; *20*: 1305-1309.
34. CELLI BR, COTE CG, MARIN JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; *350*: 1005-1012.