



Jonge onderzoeker zet longafstoting op het voorplan en behaalt de Jacqueline Bernheim Prijs

Stijn Verleden (KULeuven) is de auteur van een werk ('Risk Factors and Phenotypes of Chronic Rejection after Lung Transplantation') dat de door het Fonds voor Hartchirurgie gelanceerde Jacqueline Bernheim Prijs recent in de wacht sleepte.

Met eenvoudige bewoordingen tracht hij ons te schetsen wat dit werk inhoudt en wat de gunstige gevolgen kunnen zijn van het door hem geplande onderzoek voor patiënten die lijden aan afstoting na longtransplantatie, een ernstige aandoening die helaas vaak heel snel een dodelijke afloop kent.

OH. Vooraleer we in de details van uw onderzoek treden, zou u misschien even het algemene kader kunnen schetsen van de longtransplantaties?

Longtransplantatie is de enige therapie voor sommige patiënten in het eindstadium van een longziekte. Voorbeelden zijn rokersemyseem, IPF (interstiële pulmonale fibrose), mucoviscidose. Dus is er een hele waaier van patiënten. Wereldwijd gebeuren er ongeveer 3.800 transplantaties per jaar. In Leuven zijn er dat 60. We zijn bij de grootste centra in Europa qua aantal transplantaties, wat uiteindelijk wel mooi is voor een klein landje. De overleving bij longtransplantaties blijft nog steeds slechter dan die van andere orgaantransplantaties.

Dat maakt het erger voor de mensen, maar interessanter voor ons, uit wetenschappelijk oogpunt dan. Een van de redenen hiervoor is eigenlijk de ontwikkeling van afstoting. Vijftig procent van de patiënten ontwikkelen afstoting binnen de vijf jaar na transplantatie, wat dus duidt op een enorm belang van het probleem. Die afstoting zorgt ervoor dat de mensen weer ziek worden. Hun longfunctie zakt weer. Eigenlijk zijn ze weer 'back to the beginning'. Ze hebben terug een eindstadium longziekte. Ze kunnen enorm goed geweest zijn voor een aantal jaren. Wij bekijken het zo: de jaren dat ze goed zijn

geweest, hebben ze gewonnen. Maar we willen nu toch trachten die afstoting tegen te gaan, te behandelen, preventie te doen, zoeken naar risicofactoren en natuurlijk het mechanisme te trachten achterhalen.

OH. Geeft u ons een voorbeeldje uit uw eigen werk?

In het eerste deel van het werk hebben we bijvoorbeeld PM₁₀ onderzocht en hebben we kunnen aantonen dat luchtvervuiling – vooral de acute pieken in fijn stof (want dat is eigenlijk PM₁₀, fijn stof) – ervoor zorgen dat de patiënten meer afstoting ontwikkelen. Dat duidt er dus op dat er inderdaad werk moet gemaakt worden van beperking van fijn stofconcentraties in de lucht. Dat is zelfs al zichtbaar in zulk een kleine patiëntenpopulatie. Een drietal dagen na fijn stof pieken, observeerden we veel meer mensen met een fase van acute afstoting. Ze hebben klachten, veel slijmen, en dan komen ze binnen voor verder onderzoek. Dat is een voorbeeld van de maatschappelijke relevantie van dit probleem.

Het is een multifactorieel probleem. Het is dus niet alleen fijn stof. Onze patiënten staan chronisch onder medicatie waardoor ze veel vatbaarder zijn voor infecties. Dus als wij een longontsteking krijgen, is dat erg, maar als onze patiënten dat krijgen, is dat levensbedreigend natuurlijk. En dat is bijvoorbeeld ook een van die triggers waardoor ze afstoting kunnen ontwikkelen. Infecties en fijn stof zijn een probleem. Longen staan direct in contact met de buitenwereld. Je ademt continu bacteriën. Voor iemand die chronisch onder medicatie staat, kan dat het begin zijn voor een grote immunorespons die ervoor zorgt dat de patiënt terug heel ziek wordt.

OH. Kunt u voor onze lezers enkele punten uitpikken en meer uitleg geven?

We werken vooral op de onderliggende immunologie, omdat die zeer belangrijk is voor onze patiënten. Voornamelijk dan de rol van de witte bloedcel die *neutrofiel* heet. De neutrofiel

voorspelt of een patiënt gaat reageren op therapie. Er zijn patiënten met heel veel neutrofielen in hun longen. U moet zich voorstellen, normaal gezien zitten er drie à vijf procent neutrofielen in uw luchtwegen, maar bij die patiënten loopt dat op van vijftien tot vijftiennegentig procent. Neutrofielen gaan door hun te groot aantal de luchtwegen aantasten. Bij afstoting is de inflammatie (ontsteking) ontregeld.

Inflammatie is zeer gunstig voor een gezonde mens zoals u en ik. Die zorgt ervoor dat bacteriën bestreden worden, dat de dingen die er niet horen te zijn verdwijnen. Maar bij zo'n patiënten die chronisch onder immuunsuppressiva staan, wat alles onderdrukt, die kunnen niet alles bestrijden. Als de neutrofiel ten gevolge van een zekere trigger (bijvoorbeeld infectie of fijn stof) verschijnt, zal die moeilijk terug verdwijnen en begint dan te delen en te delen, zodanig dat heel de luchtweg vol zit, en dat is veel teveel inflammatie. En dat gaat een nadelig effect hebben. Inflammatie in het algemeen heeft een voordelig effect, maar in dit geval is het teveel.

OH. Er is ook sprake van infecties bij uw patiënten. Kunt u uitleggen wat infectie is, en het verband met inflammatie?

Een infectie betekent dat er een bacterie of een virus of een schimmel in de longen geraakt is en massief dingen begint aan te tasten, begint op de vreten. Het immuunsysteem wil daartegen vechten, en dit gaat meestal gepaard met inflammatie, omdat dat de manier is waarop het immuunsysteem die slechte cellen probeert weg te krijgen. Dus het is wel gerelateerd, maar het is niet omdat er inflammatie is dat er infectie is. Maar meestal gaat infectie wel met inflammatie samen.

Hier zijn we niet zozeer gespecialiseerd in infecties. We zijn meer gespecialiseerd in het inflammatoire aspect van de ziekte. Aan infectie is er niet veel te doen. Als je bijvoorbeeld de griep hebt, zegt de dokter meestal dat je het moet uitzieken. Dus er bestaat niet veel tegen. Je kunt je laten inenten, wat onze patiënten normaal gezien moeten doen, maar zelfs dan heb je nog kans

om een infectie op te lopen.

OH. En dus die patiënten die immunosuppressie krijgen, waar werkt die dan in?

Die behandeling zorgt ervoor dat bepaalde witte bloedcellen onderdrukt worden. Dat is belangrijk, zodat het lichaam de long niet gaat aanvallen. Omdat je dus met een vreemd orgaan in je lichaam zit. Een massieve aanval van uw immuunsysteem zou dadelijk leiden tot orgaanfalen. Daarom hebben immunosuppressiva de transplantatie een enorme boost gegeven.

Als de patiënt veel neutrofielen heeft in zijn luchtwegen, wil dat zeggen dat azithromycine ervoor kan zorgen dat die neutrofielen verdwijnen. Hierdoor worden de patiënten terug gezond. Dit betekent dus dat voor de azithromycine-gevoelige patiënten er nu geen afstoting meer is. We kunnen ze dus behandelen. Gevoelig zijn betekent dat de patiënt reageert op het medicament. Zo stijgt de longfunctie terug. Bij andere patiënten, met vaak veel minder witte bloedcellen in de luchtwegen, is er geen reactie, en bij hen kunnen we niet veel doen als therapie.

OH. Betekent dit dat er minstens twee groepen van patiënten bestaan?

We hebben nu al aanwijzingen voor drie types, en waarschijnlijk zullen er in de toekomst nog meer komen. Binnen de patiëntengroep die niet beantwoordt aan azithromycine, lijken er twee types te bestaan: één met een relatief goede prognose, een ander met een zeer slechte prognose.

We zijn momenteel op zoek naar de reden hiervoor. Genetica zal zeker een rol spelen. Dat is een van onze belangrijkste toekomstige projecten. We kijken bijvoorbeeld ook naar de rol van de immuunsuppressiva. We denken dat sommige patiënten misschien een te lage dosis krijgen, waardoor ze afstoting ontwikkelen. Er zijn waarschijnlijk nog veel andere oorzaken. We kijken ook bijvoorbeeld naar infectie. Bij sommige patiënten die gevoeliger zijn voor schimmelinfecties, zou het kunnen zijn dat de schimmel zorgt voor dat type van afstoting. Het zijn allemaal dingen die we in

de toekomst verder willen bekijken.

OH. Gaat dat via zogenaamde multivariaatanalyse?

Voor elke patiënt brengen we verschillende variabelen in rekening. We werken met een zeer diverse populatie. Mensen met mucoviscidose, een ziekte die zwaar genetisch bepaald is, verschillen van rokers die een longtransplantatie krijgen omwille van het roken, dat een omgevingsfactor is. Mensen met pulmonale hypertensie hebben dan weer een genetische afwijking. Dus moeten we de verschillende aspecten van elke patiënt in rekening brengen. Heeft de patiënt een enkele of een dubbele longtransplantatie gehad? Welke onderliggende ziekte heeft hij? Hoe oud is hij? Heeft hij ooit nog een andere orgaantransplantatie ondergaan? We hebben patiënten die ook een lever of een nier hebben gekregen ...

Bij elke onderzoek moet je rekening houden met de details, want die bepalen heel veel. Patiënten die getransplanteerd zijn wegens mucoviscidose zijn jonger. De leeftijd is ook altijd iets dat in rekening moet gebracht worden. We zien dan ook belangrijke verschillen tussen die groepen. Bijvoorbeeld patiënten met mucoviscidose leven langer dan patiënten die getransplanteerd zijn wegens emfyseem, wat op zich niet onlogisch is, want die patiënten zijn ook jonger. We onderzoeken sommige dingen globaal, maar we moeten ook rekening houden met de achtergrond van de patiënt.

OH. Uiteindelijk neemt u in de praktijk beslissingen op basis van eenvoudige zaken, zoals die algemene toestand.

Ik denk dat dat ook te maken heeft met onze niche. We zijn met zo weinig mensen die dat onderzoek uitvoeren op dit type ziekten, dat we de beperkingen kennen van ons onderzoek. We weten dat we met een laag aantal patiënten bezig zijn, we weten dat we niet met 10.000 patiënten een onderzoek gaan kunnen doen. We weten dat als iemand afkomt met een studie van 300 à 400 patiënten, dat een zeer indrukwekkende studie is. En als er dan subanalyses gebeuren, dan moeten we dat



Het vrachtwagenverkeer op onze wegen en het hoge aantal dieselmotoren van het Belgische wagenpark liggen in ons land aan de oorsprong van de sterke luchter vuiling veroorzaakt door fijnstof.

van elkaar aannemen dat dat met een lager aantal patiënten is. Ons doel is inderdaad om niet alleen het globale beeld in rekening te brengen, maar af en toe ook naar details te kijken. Wij vertrekken vooral van een complicatie. Bijvoorbeeld, de patiënt lijdt aan afstoting, dan gaan we van die patiënt weefsel en lavagevocht trachten te verzamelen, zelfs eventueel bloed... om dan op die problematiek in te zoomen. En dat is denk ik ook een van de sterkten van ons labo, dat we al sinds 2001 materiaal aan het verzamelen zijn. Vooralsnog heeft er geen enkele patiënt geweigerd om iets te doneren aan ons. Dus elke patiënt die momenteel moet getransplanteerd worden, tekent een document waarin staat dat een deel van het voor diagnose afgenomen weefsel zal dienen voor het wetenschappelijk onderzoek.

OH. Maar hoe hebt u zich toegespitst op de luchtvervuiling?

Bij heel veel chronische ziekten, inclusief CVA (cerebro-vasculair accident) – en ook bij astma-opstoten – zijn er zware aanwijzingen dat luchtvervuiling belangrijk is. Wij dachten dat onze patiënten die bovendien onder immuunsuppressiva staan, nog meer vatbaar zouden zijn voor het effect van de lucht-

vervuiling. We doen ons onderzoek samen met een heel bekende epidemioloog die gespecialiseerd is in luchtvervuiling. Interessant is ook dat we in de longen van onze patiënten heel veel zwarte puntjes zien, die zouden kunnen overeenkomen met fijn stof dat geïnhaald wordt en ervoor zorgt dat neutrofielen worden aangetrokken. Eigenlijk is alles wel een beetje gelinkt...

OH. In Parijs zegt de burgemeester nu al dat er binnenkort geen dieselauto's meer mogen rijden. Wat denkt u daarover?

Het is niet echt realistisch om auto's af te schaffen. Maar er gaat toch iets moeten gebeuren. Als je de kaart van België ziet, licht die rood op qua fijn stofconcentraties. Onze buurlanden doen het een heel stuk beter. Ik begrijp dus dat mensen ermee inzitten, vooral als het om een naaste gaat die bijvoorbeeld overlijdt aan een CVA als gevolg van fijn stof. Diesel is veel schadelijker dan gewone benzine. De overheid heeft diesel altijd gepromoot, via een lagere prijs. Maar nu lopen de prijzen stilaan gelijk, en misschien zal op termijn diesel duurder worden.

OH. U spreekt hier over fenotypes. Kunt u even uitleggen wat

een fenotype is?

Een fenotype is eigenlijk een bepaalde klinische presentatie van een patiënt, die de prognose van de patiënt voorspelt.

OH. En wat is een prognose?

Dat is de toekomst van de patiënt, in dit geval dus hoelang de patiënt nog zal overleven na diagnose. Dat is natuurlijk heel belangrijk voor de patiënt. Hoelang ga ik nog leven, nog een half jaar, of eerder een tiental jaar? Moet ik iets veranderen? Een extra pilletje nemen? In de praktijk krijgen onze patiënten regelmatig een CT van de thorax of RX van de longen. Dat laat ons toe te zien of er veranderingen zijn in de longen. Soms nemen we kleine biopten van de long als routine-controle, om te zien wat er gebeurt, en we zien dan soms dingen die overeenkomen met een bepaald fenotype. Zo proberen we onze patiënten juist te karakteriseren.

OH. In de literatuur ziet men vaak fenotype enerzijds en genotype anderzijds. Gaat dat in feite om twee onderscheiden zaken? Want uiteindelijk hebben we allemaal een genotype en allemaal een fenotype?

Vooralsnog weten we nog niet of een bepaald genotype zal leiden tot een

fenotype van afstoting, omdat we simpelweg niet het juiste aantal patiënten hebben voor onze studies. Het fenotype is hoe de patiënt er in de praktijk uitziet. En het genotype is dan hoe de patiënt er genetisch uitziet.

OH. Kunt u ook een woordje kwijt over de zogenaamde explant-longen?

Bij bepaalde patiënten in het eindstadium van hun ziekte wordt er een nieuwe transplantatie als laatste redmiddel aangeboden. Sommige patiënten gaan daar op in. Meestal zijn het iets jongere patiënten die die optie krijgen. We weten dat de overleving slechter is na een nieuwe transplantatie, en we moeten dan ook denken aan het aantal donoren dat niet onbeperkt is. De longen worden opgehaald aan het O.K. (operatiekwartier) en meegenomen naar het labo. We blazen dan de longen op onder druk, zodat we ze in opgeblazen toestand kunnen bestuderen, wat de situatie in de patiënt weerspiegelt. Door gebruik te maken van CT (computertomografie) hebben we gekeken naar het aantal, de aard en de lokalisatie van obstructies in de luchtwegen. We zien bijvoorbeeld dat een luchtweg zich afsluit over één millimeter, dus praktisch niets, en dan gaat de luchtweg weer open, maar daar kan dan geen lucht meer passeren. Dat verklaart waarom de patiënten zo'n slechte longfunctie hebben. Wat gebeurt er nu precies? Die alveolen, dus de longblaasjes, zijn volledig onaangetast. Eigenlijk gebeurt alles puur in de luchtwegen, en niet in de longblaasjes. Maar als je dan weet dat zestig procent van de luchtwegen afgesloten zijn, kan je je wel inbeelden waarom de patiënt zich niet goed meer voelt. Er gaan wel gaatjes open tussen de longblaasjes, en de zone die dan toch nog lucht krijgt gaat open. Het lijkt een beetje op emfyseem, een soort shuntfenomeen, en dan krijgen de naburige blaasjes toch nog lucht. Een klein poortje dat opengaat, waar de lucht kan passeren.

OH. Uw onderzoek gaat ook over behandeling. Niet alleen

fundamenteel onderzoek, maar ook klinisch dus. De rol van vitamine D bijvoorbeeld lijkt heel belangrijk.

Vitamine D zit in het voedsel en wordt door zonlicht geactiveerd. Het wordt in de lever verwerkt en heeft een belangrijke activiteit op het bot. Bij osteoporose is er vaak een gebrek aan vitamine D. Recente gegevens wijzen erop dat vitamine D ook een ontstekingsremmend effect heeft. Bij emfyseem bijvoorbeeld heeft het gehalte vitamine D in het bloed een belangrijk effect op de ontsteking in de long. Dit was de aanleiding om het effect van vitamine D ook eens bij onze patiënten na te gaan. We zagen dat de helft van onze patiënten deficiënt is. Hoe komt dat? Waarschijnlijk omdat sommige patiënten meer binnen zitten. Het gaat vaak om oudere mensen, die dus vaker thuis blijven. We hebben vastgesteld dat patiënten met een laag vitamine D-gehalte een slechtere longfunctie hebben dan patiënten met een normaal gehalte vitamine D. Als gevolg van deze data zijn we begonnen met een grote studie hier in Leuven, waarbij we het effect van supplementen vitamine D willen nakijken op een grondige wetenschappelijke manier. Vijftig patiënten krijgen supplementen, en vijftig niet. De data worden volgend jaar verwacht. De totale follow-up van de patiënten zal twee jaar duren, en nu zitten we al op een jaar.

OH. Ook montelukast, een geneesmiddel dat tegen astma wordt gebruikt, is in uw belangstelling gevallen.

Sommige patiënten ontwikkelen chronische afstoting, ondanks alles wat we proberen om dat te verhinderen. We zoeken naar een manier om dat op zijn minst te vertragen, en liefst te verbeteren. Bij longafstoting na stamceltransplantatie bijvoorbeeld werd montelukast voor het eerst gebruikt voor patiënten met dalende longfunctie. Men zag dat de longfunctie spectaculair terug steeg. Als gevolg van die literatuur hebben we montelukast, een medicament dat overigens heel onschuldig is, getest in onze patiën-

tenpopulatie. We zagen dat er wel degelijk een vertraging was in de longfunctiedaling. Dus geen herstel, dus het is geen definitieve oplossing, maar toch al een vertraging. En elke vertraging is mooi meegenomen.

OH. Hoe onderzoek je de longfunctie?

Men gebruikt spirometrie. Hierbij moet de patiënt in een seconde zoveel mogelijk lucht uitblazen. Het toestel meet dan hoeveel lucht effectief is uitgeblazen. Dat is eigenlijk heel belangrijk in onze patiëntenpopulatie. We gebruiken dit namelijk als criterium van afstoting. Dus als de longfunctie begint te zakken, dan weten we dat we moeten opletten. Het is daarom dat onze patiënten om de drie maanden naar hier moeten komen om de longfunctie te meten. Wanneer de longfunctie met meer dan twintig procent zakt, wordt dit beschouwd als afstoting. Dus voor ons is dat een heel belangrijk teken. Het lijkt simplistisch, maar het is het beste dat we hebben op dit moment. Het is een relatief ongevaarlijke methode van sampling. De patiënten moeten alleen blazen. Er moeten geen stalen genomen worden, geen bloed afgenomen worden... de patiënt moet gewoon blazen. De patiënten hebben trouwens allemaal een toestelletje thuis, waarin ze zelf kunnen blazen. In principe moet dat elke dag, 's morgens en 's avonds. Ze kunnen zichzelf dan opvolgen en anomalieën vaststellen, zodat ze tijdig naar het ziekenhuis kunnen gaan. In de praktijk stoppen de meeste na twee of drie jaar om dat regelmatig te gebruiken. Dat is jammer, want voor ons is het wel een ideale niet-invasieve manier om te weten hoe het met onze patiënt gaat. En de methode is simpel, maar daarom nog niet simplistisch (lacht).

Ik wil wel onderstrepen dat onze patiënten hier een zeer nauwgezette follow-up krijgen. De eerste maanden moeten ze twee à drie keer per week komen. Later wordt van de patiënt verwacht dat hij om de drie tot vier maanden op consultatie komt. Elk jaar krijgt de patiënt een uitgebreid onderzoek: foto van de longen, botaantasting, hartfunctie...



Alles wordt nagegaan omdat zo'n patiënt ook een hele investering betekent voor de gezondheidszorg. De patiënt krijgt heel veel medicatie die terugbetaald wordt. En we willen natuurlijk dat de patiënt het zolang mogelijk goed stelt met het orgaan dat hij gekregen heeft.

OH. Welke medicamenten worden momenteel gebruikt om het immuunstelsel te onderdrukken?

Al onze patiënten staan onder een zogenaamde triple therapie. Dus alle patiënten staan chronisch onder medrol-therapie, dus steroïd-therapie. Ze krijgen ook twee types immuunsuppressiva.

OH. U doet ook onderzoek van de pleura?

Bij een bepaald type van afstoting zien we dat de pleura enorm dik is. Normaal is de pleura een à vier millimeter. Bij onze patiënten is dat tussen vier en vijf centimeter. Dus de pleura is gigantisch verdikt, wat dus voor een deel de daling van de longfunctie kan verklaren. We willen weten of de pleura niet op de een of andere manier in staat is het orgaan binnen te dringen en daar eigenlijk een soort fibrosevorming te veroorzaken. Ze noemen dat 'scar tissue'-accumu-

laties. Fibrose is een reactie die in elk orgaan kan plaatsvinden, meestal als gevolg van een inflammatoire respons. Teveel inflammatie, teveel ontsteking, waarbij het orgaan zegt van 'kijk, nu is het genoeg, ik kan er niet meer tegen vechten, ik ga dat deel van het orgaan afsluiten, ik ga daar fibrose van maken'. Het is eigenlijk een soort herstelmechanisme van het orgaan, maar helaas loopt dit in de meeste gevallen volledig mis en komt er teveel fibrose...

OH. Denkt u dat u op termijn oplossingen zou kunnen bieden voor ziekten zoals mucoviscidose?

Mucoviscidose waarschijnlijk in eerste instantie niet. Dat is eigenlijk een longziekte waar onze patiënten het minste gelijkenissen mee hebben. Maar bij IPF (interstitiële pulmonale fibrose) kunnen de inzichten die we nu hebben wellicht van belang zijn. Een goed voorbeeld is azithromycine, een antibioticum. Momenteel krijgen zowel emfyseempatiënten (met COPD) als mucoviscidosepatiënten dat geneesmiddel, omdat er veel bewijs is dat het de inflammatie in de long kan onderdrukken. Dat is eigenlijk een goed voorbeeld van iets dat uit de wereld van de longtransplantatie komt – we hebben heel veel werk

verricht over azithromycine om te zien hoe het werkt – en nu wordt dat bij bijna elke longaandoening – behalve pulmonale hypertensie – gebruikt op routinebasis. Wat dus toch wel duidt, het is een klein wereldje, maar het heeft zijn nut... Emfyseempatiënten hebben dankzij azithromycine minder ziekte-opstoten, dat is wetenschappelijk bewezen. Minder opstoten betekent minder hospitalisaties, minder klachten, enz. Dat is toch een mooi gegeven, als je weet dat die behandeling voornamelijk in de wereld van de longtransplantatie geoptimaliseerd is geweest.

OH. Algemeen besluit?

We hopen met dit onderzoek toch de longtransplantatiepatiënten een overleving te bezorgen die minimaal gelijkaardig is aan die van de andere weefsel- en orgaantransplantaties, om zo toch betere vooruitzichten te geven aan die patiënten. Als patiënten minder gehospitaliseerd worden, is dat ook gunstig voor de gezondheidszorg. Dat is dus ons doel, op heel lange termijn. ■

Dokter Marc Sertyn
Medisch Journalist