

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE**

Ciclo 35

**Settore Concorsuale:** 06/E1 - CHIRURGIA CARDIO - TORACO - VASCOLARE  
**Settore Scientifico Disciplinare:** MED/21 - CHIRURGIA TORACICA

**TRAPIANTO DI POLMONE ED EX-VIVO ESPERIENZA INIZIALE IN DUE CENTRI  
TRAPIANTI DI POLMONE**

**Presentata da:** Domenica Giunta

**Coordinatore Dottorato**

Gaetano Domenico Gargiulo

**Supervisore**

Niccolò Daddi

**Co-supervisore**

Piergiorgio Solli

**Esame finale anno 2023**

# **INDICE**

## **1. BACKGROUND**

- 1.1. Cenni storici
- 1.2. Protocolli e device
- 1.3. DCD – Donation after cardiac death

## **2. METODI**

- 2.1. Protocollo
- 2.2. XPS
- 2.3. Procedura
- 2.4. Endpoints

## **3. RISULTATI**

## **4. CONCLUSIONI**

## **5. BIBLIOGRAFIA**

## **6. ABSTRACT**

## 1. BACKGROUND

Attualmente il trapianto polmonare rappresenta l'unica soluzione percorribile per l'insufficienza respiratoria end-stage. La principale limitante ad un suo impiego più estensivo è rappresentata dalla scarsità di polmoni idonei.

I criteri standard per un donatore di polmone sono: età del donatore inferiore o uguale a 55 anni, compatibilità gruppo sanguigno AB0, normalità RX torace, PO<sub>2</sub>:FIO<sub>2</sub> ratio >350 mmHg, assenza di traumi toracici e/o precedenti interventi chirurgici, assenza di infezioni e/o segni evidenti di aspirazione/infezione, nessuna storia di fumo. Nel corso degli anni, per superare questa carenza di donatori, alcuni programmi hanno avviato l'uso di donatori marginali o estesi, che hanno mostrato risultati equivalenti relativamente a morbilità e mortalità rispetto a trapianti eseguiti con polmoni ottenuti da donatori con criteri standard. (1,2)

L'impiego di donatori marginali, così come numerose altre strategie possono essere adottate per fronteggiare la disparità donatore-ricevente, come uso di organi da donatori a cuore non battente, trapianto lobare da vivente, pur tuttavia senza un significativo impatto clinico allo stato attuale (3).

In questo contesto si colloca il progetto di ricondizionamento ex-vivo che permette di ampliare i criteri per l'ottenimento dell'organo ed implementare la valutazione dell'idoneità dello stesso durante la complessa fase di prelievo multiorgano aumentando significativamente la quota di organi idonei al trapianto polmonare. L'implementazione risulta possibile attraverso il ricondizionamento di organi cosiddetti "marginali" o giudicati inizialmente non idonei al trapianto al fine di meglio valutarli e renderli adatti al trapianto. L'Ex Vivo Lung Perfusion (EVLP) consente inoltre di estendere il pool dei possibili donatori di polmone non più ai soli pazienti che vanno incontro al processo di accertamento di morte encefalica ma anche ai donatori a cuore fermo (Donor after Cardiac Death – DCD).

L'EVLP fornisce al graft ossigeno e sostanze nutritive in normotermia (37 °C), così da sostenere il metabolismo cellulare aerobico attivo ex vivo, mantenendolo funzionale per più

di 12 ore ed oltre (4,5). Il ricondizionamento ex-vivo apre infine nuovi orizzonti terapeutici legati alla possibilità di associare terapie specifiche “curative” alla perfusione polmonare.

L'attuale pratica clinica per la conservazione del graft è la conservazione statica a freddo (6). L'ipotermia indotta protegge infatti il graft riducendo il metabolismo cellulare e il fabbisogno di ossigeno. Dall'altro canto, la conservazione statica a freddo presenta diversi limiti, non permette una valutazione fisiologica della funzionalità polmonare e talora lascia misconosciute delle lesioni polmonari nascoste che, una volta impiantato, possono concorrere nel determinare una Primary Graft Dysfunction (PGD) (7). L' EVLP permette invece di superare questi problemi, riattivando la funzione metabolica cellulare attraverso un apporto di ossigeno e sostanze nutritive e consentendo pertanto una valutazione fisiologica in tempo reale che può portare alla rigenerazione del graft.

## **1.1 Cenni storici**

Leonardo da Vinci descrisse per la prima volta la possibilità di perfondere in modo isolato un organo già nei suoi schizzi del XV secolo. Alexis Carrel e Charles Lindbergh ritornarono molti anni dopo, nel 1935, sull'idea di perfusione d'organo ex vivo (8). Trent'anni dopo, lo sviluppo della STEEN Solution™ (XVIVO Perfusion, Goteborg, Svezia), una soluzione extracellulare tamponata con una pressione colloidale ottimizzata che funge da perfusato, ha permesso di realizzare il primo trapianto con polmoni ricondizionati nel 2005. Nel 2001 Steen e colleghi dimostrarono la fattibilità del ricondizionamento polmonare in un paziente i cui organi venivano prelevati da un donatore con caratteristiche inizialmente non adeguate, sottoposti alla procedura di ricondizionamento e infine trapiantati con successo (9).

Il Toronto Lung Transplant Program ha portato l'EVLP un ulteriore passo avanti (5). Nel 2008 Cypel e colleghi, del centro trapianti dell'Università di Toronto (Canada) misero a punto una tecnica standardizzata di ricondizionamento polmonare ex-vivo (EVLP) descrivendo un protocollo “Toronto”, con soluzione acellulare e “atrio chiuso, utilizzando una strategia di protezione del polmon e con ventilazione protettiva e flusso a bassa portata (7). Durante l'EVLP secondo questo protocollo, veniva già nel 2008 dimostrato come i graft potessero

essere rivalutati e ricondizionati, diminuendo l'edema polmonare, eliminando sostanze nocive e tossiche, e reclutamento di aree elettiche/cintuse.

I primi dati giunti, erano relativi a 20 trapianti da polmoni marginali dopo un periodo di 4 h di ricondizionamento (10). Lo studio si era concentrato nello specifico sul porre in evidenza l'importanza dell'EVLP nel ridurre il tasso di Primary Graft Dysfunction (PGD) dopo trapianto di polmoni da donatori marginali dopo ricondizionamento ex-vivo (EVLP). Venti trapianti effettuati con questa tecnica venivano confrontati con 116 trapianti consecutivi effettuati con tecnica standard, con risultati a breve e medio termine sovrapponibili. Non venivano registrati eventi avversi.

Nel 2012 venivano presentati i risultati del trial clinico canadese "HELP" che riportava l'analisi di 50 casi di trapianti effettuati con tecnica di ricondizionamento EVLP confrontati con 253 trapianti effettuati con preservazione dei polmoni con tecnica classica senza EVLP. L'incidenza di primary graft dysfunction (PGD) e la sopravvivenza ad un anno dei pazienti trapiantati risultavano simili nelle due coorti (11). L'anno dopo si rendevano disponibili i risultati del trial clinico "NOVEL", effettuato comparando due coorti di pazienti (31 vs. 31) trapiantati di polmone con tecnica EVLP vs. tecnica standard. In particolare, il ricondizionamento dei polmoni veniva eseguito con l'utilizzo dell'apparecchiatura XPS. In questo studio i risultati di sopravvivenza ad un anno e di incidenza di PGD erano simili nelle due coorti. Inoltre, l'analisi della tipologia di donatori prelevati in base ai dati del registro UNOS evidenziava un incremento della percentuale di utilizzo di donatori inizialmente rifiutati nella coorte di pazienti trapiantati con tecnica EVLP. La percentuale di utilizzo dei polmoni prelevati da donatori inizialmente inaccettabili, trattati con tecnica di EVLP risultava del 54% (12).

Questi e diversi altri studi negli anni a venire hanno dimostrato la validità dell'EVLP nel processo di valutazione e ricondizionamento dei polmoni. Numerosi studi di ricerca hanno stanno ancora esplorando l'enorme potenziale dell' EVLP come piattaforma per terapie avanzate (13). Sono stati studiati diversi approcci terapeutici basati su EVLP, che vanno dalla somministrazione di successo di farmaci, come antibiotici, farmaci fibrinolitici e antinfiammatori a terapia genica all'utilizzo di dispositivi terapeutici come la dialisi e un irradiatore UVC (14,15,16).

## 1.2 Protocolli e device

Ad oggi tre sono i protocolli adottati nei vari centri di trapianto di polmone: il protocollo di Toronto, il protocollo di Lund e l'OCS (Organ Care System) che prevede di un sistema portatile di perfusione, ventilazione e monitoraggio che permette di trasportare il graft tra il sito del donatore e quello del ricevente riducendo il tempo di ischemia fredda come evidenziato nella Figura 1.1 (17).

**Figura 1.1** Protocolli

Parameter	Lund system	Toronto system	OCS
<b>Perfusion</b>			
Target flow	40% of cardiac output	40% of cardiac output	2–2.5 L/min
<b>Pressure (mmHg)</b>			
Pulmonary artery	Depends on the flow	≤20	≤20
Left atrial pressure	3–5	0 (open)	0 (open)
Perfusate	Steen solution	Steen solution + RBCs (HCT: ~14%)	Steen solution + RBCs (HCT: ~15–20%)
Power pump	Rolling pump	Centrifugal pump	Piston pump
Starting temperature (°C)	32	32	34
Tidal volume (mL/kg)	7	5–7	7
Respiratory rate	7	20	10
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	5	5	5–7
FiO <sub>2</sub> (%)	21	50	12
Membrane oxygenator gas flow	Titrated to pulmonary artery PCO <sub>2</sub> 34–38 mmHg	Titrated to pulmonary artery PCO <sub>2</sub> 34–38 mmHg	–
<b>Temperature (°C)</b>			
Start of ventilation	32	32	32
Start of perfusion	15	25	32
Start of evaluation	37	37	37

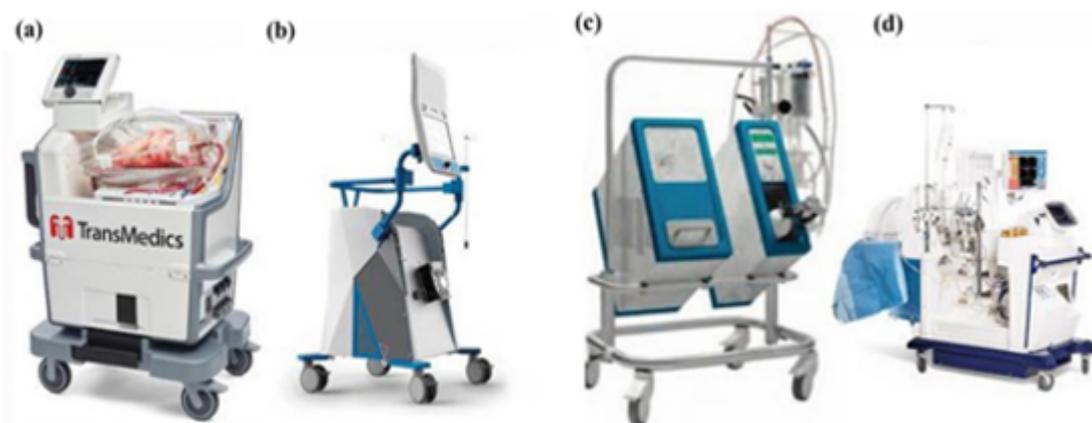
EVLP, ex vivo lung perfusion; RBC, red blood cell; HCT, hematocrit; OCS, Organ Care System.

Il protocollo di Toronto è il sistema più utilizzato. Il sistema di Lund è un'estensione del protocollo EVLP originale (9), l'OCS è attualmente l'unico sistema EVLP portatile. Per entrambi i sistemi, Toronto e Lund, il polmone del donatore è crioconservato dopo il prelievo e durante il trasporto e viene collegato al dispositivo EVLP per la perfusione normotermica una volta giunti al centro trapianto di riferimento. D'altra parte l'OCS (*Organ Care System*) consente al polmone donatore di essere connesso al dispositivo al termine del prelievo, riducendo così il tempo di ischemia fredda.

Attualmente ci sono quattro device disponibili in commercio, che permettono di applicare uno o un ibrido dei tre protocolli standard: Lung Assist™ by Organ Assist (c), XVIVO

Perfusion System (XPS)™ by XVIVO (d) , Vivoline LS1™ di Vivoline Medical (b) e OCS™ di TransMedics (a) (Figura 1.2).

**Figura 1.2** Dispositivi in commercio



### 1.3 DCD – Donation after cardiac death

I primi trapianti di polmone sono stati eseguiti da a cuore non battente (Donation after Circulatory Death: DCD), ma negli anni a seguire le donazioni da donatori in morte cerebrale (Donation after Brain Death: DBD) hanno preso il sopravvento. Dal 1995 si è acceso un rinnovato interesse per DCD e la procedura si è diffusa dopo l'esperienza di Steen nel 2001 (18). L'EVLP ha infatti permesso di estendere il pool dei possibili donatori di polmone non più ai soli pazienti che vanno incontro al processo di accertamento per morte cerebrale, ma anche DCD. In particolare, possono essere considerati come potenziali donatori anche i pazienti classificati secondo la classificazione di Maastricht (19) come classe II (*uncontrolled DCD* - pazienti in arresto cardiaco che giungono alla donazione in seguito ad un tentativo di rianimazione senza successo) e classe III (*controlled DCD* - *withdrawal of life sustaining therapy*).

Diversi studi e le esperienze riportate da diversi Colleghi, hanno dimostrato che la valutazione ex-vivo non è obbligatoria per gli organi prelevati da donatori DCD. Con la crescente evidenza che dimostra che la donazione di polmone DCD in donatori selezionati

è sicura e fattibile senza EVLP, anche a Toronto si è iniziato a trapiantare i polmoni dei donatori DCD senza EVLP (20).

In Italia la legislazione sull'accertamento di morte per arresto cardiaco è molto diversa dal resto del mondo: il tempo di verifica del tracciato elettrocardiografico - e quindi di osservazione di un'assenza completa di attività cardiaca e di circolo - è di 20 minuti, contro i 5-10 degli altri Paesi dell'UE. Tale vincolo normativo dei "20 minuti" pone l'Italia in una condizione del tutto particolare rispetto al resto del mondo. Dopo l'esperienza pilota, intrapresa a Pavia nel 2007 (21), di donazione di organi da persone decedute a seguito di un arresto cardiaco divenuto irreversibile nonostante il massimo tentativo terapeutico svolto dal personale del 118 e del pronto soccorso, dal 2015 sono stati sviluppati programmi di *donazione a cuore fermo* in numerosi ospedali e in differenti regioni Italiane (22). Questa nuova attività di donazione, condotta con tecniche innovative di preservazione degli organi, ha portato non solo a trapianti di rene ma anche di fegato e polmone con buoni risultati.

Il centro trapianti del Policlinico di Milano è stato il pioniere in Italia nel trapianto di polmone con polmoni da donatori DCD. Il programma Lung-DCD, iniziato nel 2014 è partito concentrandosi su donatori *uDCD* (uncontrolled) e partendo dal presupposto che il tessuto polmonare può dissociare l'ischemia dall'ipossia, da qui la possibilità di preservare i polmoni per un lungo periodo di tempo utilizzando una continua pressione positiva nelle vie aeree (CPAP). I polmoni vengono ventilati durante la fase di prelievo e successivamente valutati utilizzando EVLP (23,24). Presso il centro di Milano, dal 1° novembre, dal 2014 a luglio 2019, sono state 11 procedure di trapianto effettuato con polmoni provenienti da donatori DCD; cinque di questi erano *uncontrolled-DCD* e sei erano *controlled-DCD*. Tutti i pazienti sono ancora in vita.

Negli ultimi 5 anni, il numero di procedure di trapianto eseguite in Italia con graft da donatori DCD è in aumento: nel 2019, 115 su dei 3.449 trapianti da donatori deceduti provenivano da DCD (4,5%) (23). Come conseguenza dei tempi ischemici più lunghi dovuti al *no touch period* di 20 minuti, e di una non sempre ottimale valutazione dell'organo durante il prelievo da donatore a cuore non battente, in Italia resta pratica comune riprofondere i polmoni da DCD.

## 2. METODI

Lo scopo principale del progetto era quello di analizzare i risultati a breve e medio termine del trapianto polmonare effettuato impiegando polmoni sottoposti a procedura di ricondizionamento ex-vivo, confrontandoli con quelli del trapianto polmonare effettuato utilizzando donatori "standard". Alla casistica iniziale che includeva i casi effettuati presso l'Ospedale Sant'Orsola Malpighi di Bologna, sono stati aggiunti i dati relativi ad un secondo centro trapianti italiano: l'ISMETT di Palermo.

L'esito clinico dei soggetti trattati con EVLP polmonare è stato confrontato con quello dei riceventi sottoposti a trapianto standard nello stesso arco temporale. Al momento dell'inserimento in lista d'attesa per trapianto d'organo, ai potenziali destinatari è stato chiesto di firmare un consenso informato sulla possibilità di ricevere graft ricondizionati. Al termine della procedura EVLP, in caso di polmoni idonei al trapianto, i riceventi sono stati informati che stavano ricevendo polmoni ricondizionati specificandolo nel consenso informato.

I dati sono stati raccolti retrospettivamente (da Giugno 2013 per quanto riguarda l'ISMETT e dal 2014 quelli dell' Ospedale S. Orsola-Malpighi) e in maniera prospettica dal 2019. Per tutti i polmoni ricondizionati con EVLP, è stato seguito il protocollo di Toronto.

### Criteri di Inclusione dei Donatori

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg;
- Edema polmonare riscontrato alla radiografia del torace, alla broncoscopia o in caso di valutazione del polmone durante la fase di prelievo;
- Valutazione chirurgica di organo non idoneo al trapianto standard per ragioni diverse dall'edema
- Embolia polmonare
- Trauma contusivo
- DCD – Donatio after cardiac death
- Ragioni logistiche
- Embolia polmonare

## Criteri di esclusione dei Donatori

- Evidenza di polmonite e/o persistenza di secrezioni alla broncoscopia, con segni radiologici di epatizzazione del parenchimale e conferma in fase di prelievo;
- Evidenza di contenuto gastrico all'aspirazione bronchiale;
- Evidenza di significativo trauma o contusione polmonare.

Al termine della perfusione i polmoni vengono giudicati idonei o non idonei al trapianto, secondo i criteri di seguito elencati.

## 2.1 Protocollo

Il protocollo adottato in entrambi i centri (Bologna e Palermo) è il protocollo di Toronto (3). Le principali differenze tra la tecnica di Toronto e altri metodi EVLP sono: l'uso di un perfusato acellulare (Steen solution), l'utilizzo di un circuito chiuso con una pressione in atrio sinistro positiva e un basso flusso di perfusione.

Gli organi vengono prelevati con la medesima procedura standardizzata del prelievo di blocco polmonare e conservati in soluzione fredda a 4°C per il trasferimento al Centro Trapianti, dove saranno ricondizionati.

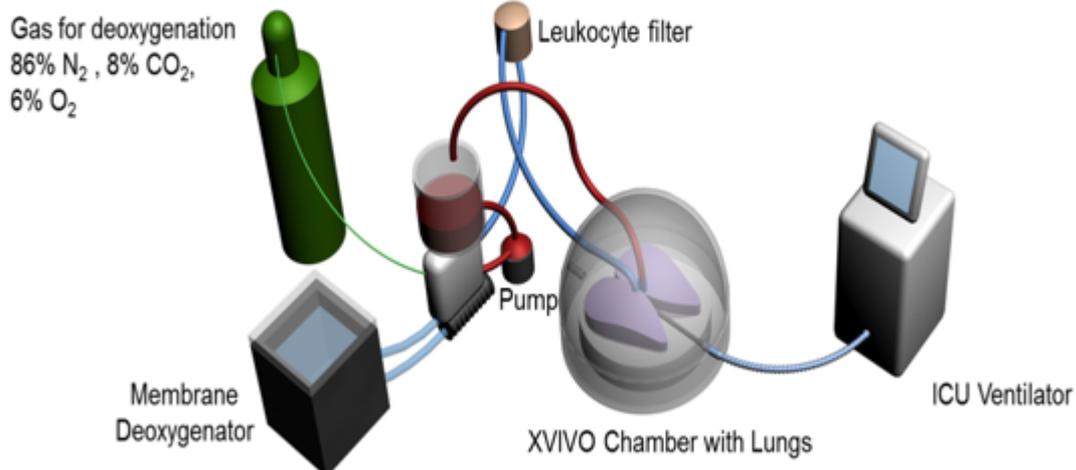
Il sistema prevede il collocamento del blocco polmonare in un box rigido nel quale i polmoni saranno collegati ad un sistema di ventilazione e perfusione, costituito da un set di cannule, una pompa centrifuga ed una membrana che permetta la deossigenazione del perfusato, il tutto connesso ad uno scambiatore di calore ed un filtro arterioso leucocitario.

La procedura viene eseguita in una sala operatoria e richiede un team composto da un chirurgo esperto di EVLP ed eventuale secondo assistente, un perfusionista, un infermiere di sala operatoria e un anestesista.

Figura 2.1 Steen Solution



**Figura 2.2** Circuito EVLP



Sebbene il protocollo sia il medesimo, i device usati sono differenti. A Palermo è in uso il Sistema XPS. A Bologna, come componenti del circuito EVLP sono stati utilizzati device (ventilatore, cardiohelp, circuiti) già presenti in struttura ed altri (campana, cannule) creati ad hoc della XVIVO per la procedura di ricondizionamento secondo il medesimo protocollo.

## 2.2 XPS

L'apparecchio XPS prodotto dalla ditta XVIVO-Perfusion è un dispositivo per il ricondizionamento di polmoni ex-vivo (EVLP) basato su pompa centrifuga e costituito da un'apparecchiatura che racchiude tutti i macchinari necessari per la procedura di EVLP ed è il dispositivo utilizzato presso l'ISMETT di Palermo.

**Figura 2.3** XPS



Le caratteristiche di unicità dell'apparecchiatura sono riconducibili a:

- Unica apparecchiatura ad essere stata testata in studi clinici con dimostrata efficacia per il ricondizionamento di organi che non erano stati considerati idonei a scopo di trapianto (12).

- Unica apparecchiatura idonea al protocollo di ricondizionamento “ad atrio chiuso” secondo la tecnica originale di Toronto.

Altre caratteristiche significative:

- Include un apparato di pompa centrifuga di ultima generazione e un apparato di ventilazione di ultima generazione.
- Ha acquisito certificazione CE per gli usi sopra descritti.
- Ha acquisito certificazione FDA per gli usi sopra descritti.
- I risultati dell'utilizzo della apparecchiatura sono disponibili in letteratura e in trial clinici
- Permette il ricondizionamento dei polmoni anche senza l'utilizzo di una sala operatoria dedicata

L' XPS™ consente inoltre un monitoraggio continuo e preciso dei dati emodinamici e respiratori. Infine è specificamente progettato per consentire la scansione a raggi X e TC durante la procedura EVLP normotermica. In caso di una indisponibilità mobili, l'XPS™ può essere trasportato all'interno dell'ospedale grazie alla presenza di una batteria integrata che consente di avere una autonomia di 20 minuti, permettendo di eseguire la radiografia simultanea senza interrompere il processo EVLP.

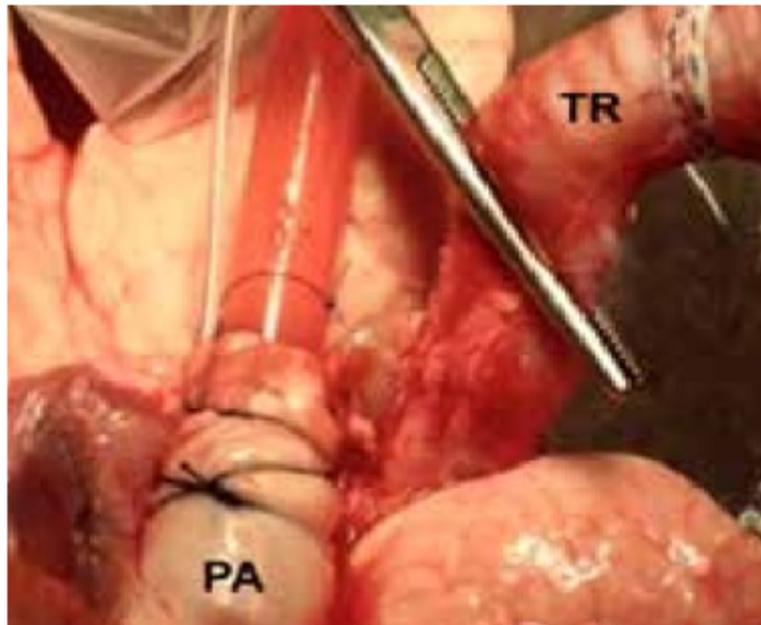
## **2.3 Procedura**

La durata della procedura varia da un minimo di 4 ore ad un massimo di 6 ore, ma in letteratura sono descritti casi di EVLP > 24 h. I polmoni prima di essere collegati al circuito vengono perfusi con Perfadex® sia in maniera anterograda, sia in maniera retrograda, al fine si “lavare” il più possibile il circolo polmonare eliminando eventuali trombi o emboli presenti all'interno. L'eventuale presenza di materiale trombotico potrebbe comportare l'innalzamento delle pressioni in arteria polmonare durante EVLP, compromettendone l'esito.

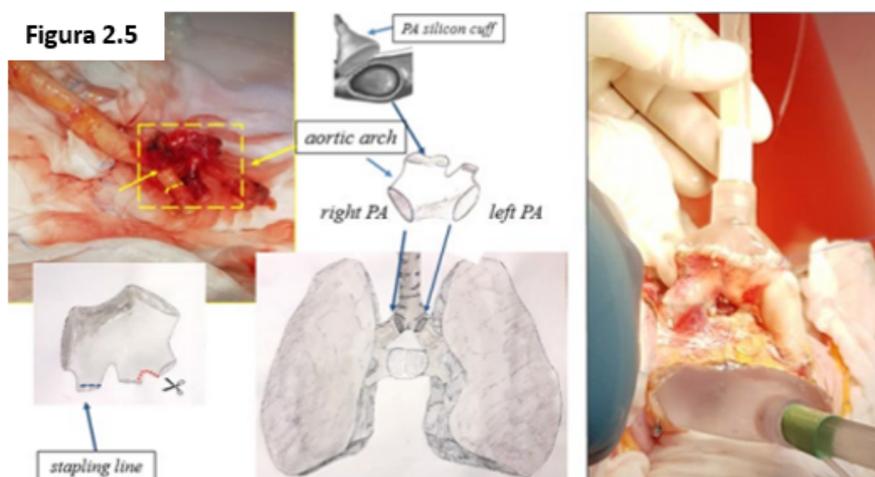
Su back-table si procede poi alla cannulazione dell'arteria polmonare. Se il tronco comune è sufficientemente lungo la cannula viene direttamente inserita e legata con fettuccia a vaso

(Figura 2.4). In caso di lesioni vascolari o se il tronco comune è troppo corto, una cannula specifica può essere usata, suturandola con una continua di Prolene 5-0 al vaso.

**Figura 2.4** Connessione cannula arteriosa

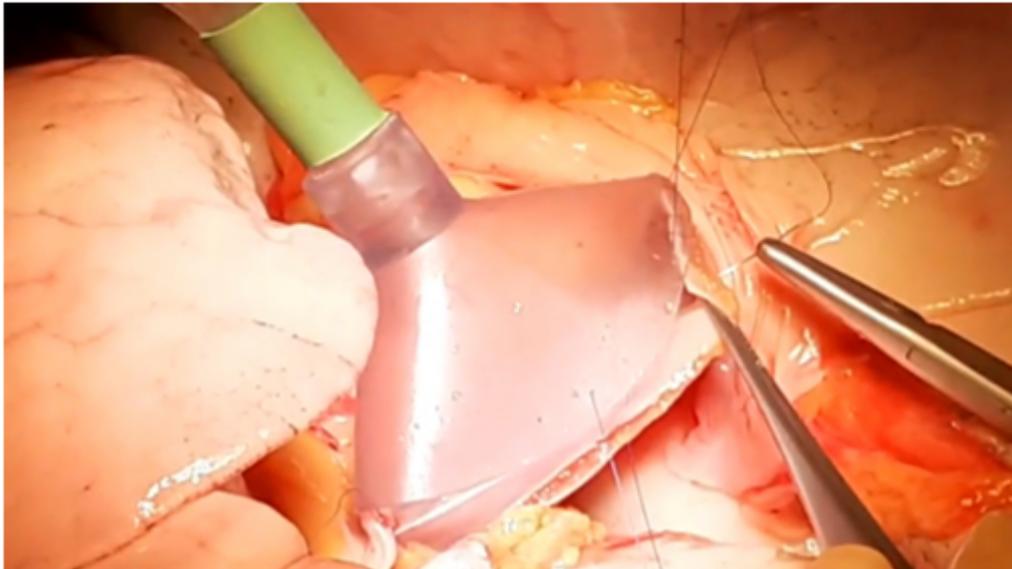


In uno dei casi di polmoni riperfusi e poi trapiantati presso il Sant'Orsola, durante la fase di prelievo, il tronco principale dell'arteria polmonare (PA) è stato accidentalmente sezionato lasciando i rami destro e sinistro scollegati, pobbnendo un problema cruciale per il posizionamento della cannula in PA. Al problema si è ovviato usando un patch dell'aorta del donatore è stato utilizzato per il ricondizionamento (25). L'aorta ascendente nello specifico è stata suturata al ramo destro della polmone, l'aorta discendente è stata suturata al ramo sinistra, e la cannula è stata suturato sul tetto dell'arco dell'aorta (Figura 2.5).



Si ritaglia poi la cuffia in silicone della cannula verde in base alle dimensioni della cuffia atriale del blocco bipolmonare e si procede alla sutura della cannula (Figura 2.4), avendo cura ad evitare soluzioni di continuo che possono causare durante la perufione leak del perfusato o possono fare imbarcare aria dalla cannula, creando problemi nella gestione della perfusione stessa.

**Figura 2.6**



La trachea, infine, viene clampata al di sopra della carena così da mantenere i polmoni inflati durante le manovre di connessione alla macchina e solo dopo viene rimossa la linea di sutura sulla trachea eseguita durante il prelievo. Rimossa l'estremità del tubo endotracheale oltre la cuffia, un tubo endotracheale viene inserito dentro la trachea e fissato alla stessa con una fettuccia. Al termine di questa manovra, viene clampato il tubo e rimosso il clamp precedentemente posizionato sulla via aerea (Figura 2.6).

**Figura 2.6**



Watanabe et al. Ex vivo lung perfusión. J Thorac Dis 2021;13(11):6602-6617 | <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-2021-23>

La cannula in arteria polmonare viene connessa al circuito dopo deairing e a seguire si connette la cannula venosa. Le cannule vengono ancora alla campana così da noi avere problem di kinking delle cannule stesse o del circuito durante la perfusione. Nel frattempo viene fatto il priming del circuito con 2 litri di STEEN, 500 mg di metilprednisolone, 3,000 UI di eparina non frazionata e antibiotico (Meropenem 0.5 g e Amphotericina 50 mg in un centro, imipenem/cilastatin 500 mg/500 mg nell'altro).

A questo punto, la perfusione ed il riscaldamento degli organi possono avere inizio, rispettando le tappe del protocollo (Fig. 2.7).

**Figura 2.7**

	Perfusion time (min)					
	0	10	20	30	40	50
Perfusion temp. (°C)	20	30	37	37	37	37
Flow (% calculated flow)	10	20	30	50	80	100
Ventilation	none	none	Start(>32°C)			
Gas exchanger	none	none	Start(>32°C)			
Left atrial pressure (mmHg)	3-5	3-5	3-5	3-5	3-5	3-5

- **PERFUSIONE** Il flusso target corrisponde al 40 % della portata normale, calcolata come percentuale del flusso normale (CI 2.4L/min) rispetto al BSA ideale, calcolato quindi su BMI ideale di 24 per i maschi e 22 per le femmine. Il flusso va aumentato ogni 10 minuti circa fino al raggiungimento del 100 % del flusso target a 50 minuti.
- **TEMPERATURE** A 10 minuti si imposta il riscaldatore a 32 °C, A 20' aumentare il riscaldatore a 37°C.
- **VENTILAZIONE** Partire con la ventilazione polmonare e con la miscela di gas per la deossigenazione quando la temperatura supera i 32°C.

**A. Deossigenazione perfusato:** Partire con 1L/min della miscela miscela di gas che consente la deossigenazione del perfusato (O<sub>2</sub> 6% - CO<sub>2</sub> 8% - N 86%). A regime (ventilazione e perfusione ex vivo), la CO<sub>2</sub> nel gas in uscita dovrebbe essere inferiore a quello in entrata (6% - 35-45mmHg). Da regolare il flow in base alla CO<sub>2</sub> misurata durante le fasi di valutazione.

**B. Ventilazione polmonare (Fig. 2.7):**

- a. Mantenimento: CMV, PEEP 5, TV 7 ml/Kg, RR (respiratory rate) 7 atti/minuto, I:E=1:2 (33%), FiO<sub>2</sub> 0,21
- b. Reclutamento (al 50° minuto circa): RRper 10 atti, PEEP 5, Tidal Volum 10 cc/kg, FiO<sub>2</sub> 100 % per 10 minuti
- c. Al termine di questi 10 minuti si eseguono\_EGA pre e post- ossigenatore
- d. Si riportano le impostazioni come nella fase di mantenimento e 10 minuti dopo si eseguono manovre e misure di meccanica respiratoria, registrando i parametri ventilatori ed emodinamici necessari.

**MONITORAGGIO**

**A. EMODINAMICA**

Durante la perfusione occorre monitorare i seguenti parametri emodinamici e

- PAP: <15 mmHg. È importante il trend nel corso delle ore e non solo il valore assoluto.

- LAP: 3-5 mmHg
- PVR:  $[PAP-LAP] \times 80 / \text{flusso pompa (dyne/sec/cm}^5)$ . Dovrebbero rimanere  $< 200$

Occorre tenere sempre monitorato il livello di Steen solution nel reservoir; una riduzione  $> 50$  cc/hr può essere indicativo del fatto che il polmone trattiene fluidi.

## **B. FUNZIONE RESPIRATORIA: meccanica e scambi gassosi polmonari**

- VALUTAZIONE DELLA MECCANICA POLMONARE
- VALUTAZIONE DEGLI SCAMBI GASSOSI POLMONARI

Vengono considerati come indici di funzionalità gli scambi gassosi ( $PaO_2$  al 100%), pressione arteriosa polmonare, resistenze vascolari polmonari (PVR), compliance e pressione delle vie aeree.

In caso di danno polmonare irreversibile la compliance si riduce, aumentano la pressione delle vie aeree e le resistenze vascolari polmonari (concordemente con un aumento della pressione arteriosa polmonare) ed infine si riducono i flussi e la  $PaO_2$ . In generale viene svolta una valutazione sull'andamento di questi valori, più che sul singolo valore assoluto, dopo manovre di reclutamento polmonare ed aspirazione bronchiale. Una radiografia del torace ed una broncoscopia vengono eseguite dopo un'ora e dopo tre ore dalla perfusione.

In caso di sospette lesioni polmonari localizzate ad un singolo polmone o a parte di esso, può essere eseguita un'emogas selettiva da vena polmonare per valutare l'idoneità del polmone macroscopicamente indenne.

Al termine dell'EVLP, se giudicato idoneo, l'organo viene nuovamente raffreddato fino  $10^\circ\text{C}$  in circa 10 minuti. Viene poi sospesa la ventilazione (con una  $FiO_2$  impostata al 50 % per lo storage del graft) e il tubo endotracheale viene clampato mantenendo i polmoni inflati ( $7$  mL/kg e PEEP  $5$  cmH $_2$ O). Un flush anterogrado con 1,5 litri di Perfadex viene eseguito attraverso la cannula posta in arteria polmonare. Le cannule in vena e arteria vengono infine rimosse e i polmoni vengono ristorati a  $4^\circ\text{C}$  fino all'impianto.

### Criteria di Inclusione dei Donatori per il trapianto dopo Riperfusione Ex-Vivo

- Delta di PaO<sub>2</sub> maggiore di 350 mmHg (misurata con una FiO<sub>2</sub> del 100%) a due misurazioni consecutive nei tempi dopo 2 ore, 3 ore o 4 ore di perfusione;
- Stabilità o miglioramento dei parametri di funzionalità d'organo (PVR, compliance, pressione delle vie aeree);
- Radiografia del polmone normale;
- Assenza di secrezioni all'aspirazione bronchiale;
- Giudizio clinico positivo del team trapiantologico.

### Criteria di Esclusione dei Donatori per il trapianto dopo Riperfusione Ex-Vivo

- Delta di PaO<sub>2</sub> minore di 350 mmHg (misurata con una FiO<sub>2</sub> del 100%) a due consecutive misurazioni nei tempi dopo 2 ore, 3 ore o 4 ore di perfusione;
- Deterioramento maggiore del 10% dei parametri di funzionalità d'organo (PVR, compliance, pressione delle vie aeree);
- Radiografia del polmone patologica;
- Presenza di secrezioni all'aspirazione bronchiale;
- Giudizio clinico negativo del team trapiantologico.

## **2.4 Endpoints**

Lo scopo principale del progetto era quello di analizzare i risultati a breve e medio termine del trapianto polmonare effettuato impiegando polmoni sottoposti a procedura di ricondizionamento ex-vivo. Alla casistica iniziale, sono stati aggiunti i dati relativi ad un secondo centro trapianti italiano: l'ISMETT di Palermo.

Gli end-point primari dello studio erano punteggi PGD entro 72 ore dopo il trapianto secondo i criteri ISHLT (26), durata della degenza in terapia intensiva, durata dell'intubazione e mortalità del ricevente a 30 giorni.

Durante la raccolta dati, alla luce del basso tasso registrato di polmoni ricondizionati

registrati retrospettivamente, attenzione è stata posta sulle caratteristiche dei polmoni ricondizionati e poi giudicati non idonei.

### 3. RISULTATI

Sommando i dati relativi ad entrambi i centri, dal 2013 sono stati eseguiti in totale 26 procedure di riperfusione. Sei volte i polmoni sono stati giudicati idonei al trapianto al termine con 5 trapianti doppi e un trapianto singolo sinistro.

Nella maggior parte dei casi (Fig. 3.1) i polmoni non sono stati giudicati idonei al trapianto in corso di EVLP a causa di scambi non ottimali ( $n$  14, 54% dei casi) e/o per edema polmonare (sia alla valutazione macroscopica che alla radiografia del torace eseguita durante il ricondizionamento Fig. 3.2). In 8 casi abbondanti secrezioni sono state una concausa nel giudicare i graft non trapiantabili.

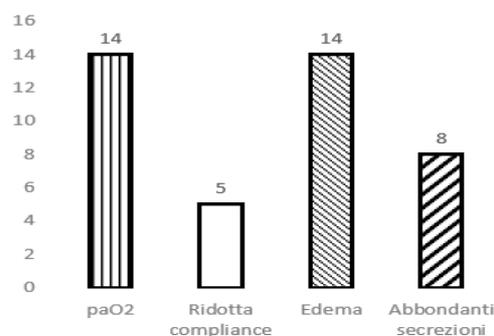


Figura 3.1 Motivo per cui i polmoni ricondizionati non sono stati giudicati idonei

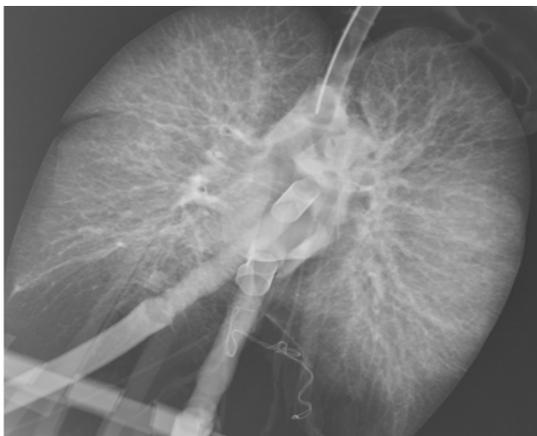
La Tabella 1 mostra le caratteristiche di tutti i donatori con polmoni giudicati non idonei a trapianto secondo tecniche standard ma meritevoli di ricondizionamento secondo i criteri prima elencati. Confrontando le caratteristiche dei donatori poi scartati da quelle dei donatori che hanno generato graft idonei al trapianto dopo ricondizionamento (Scartati vs. trapiantati), non sono emerse sostanziali differenze tra i due gruppi relativamente ad età del donatore e giorni di degenza in terapia intensiva. Nel caso dei graft non trapiantati, i donatori avevano radiografie o TC (Tomografia computerizzata) del torace meno favorevoli e un PaO<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> al 100% inferiore, ma con differenze statisticamente non significative ( $P > 0,05$ ).

**Tabella 1.** Caratteristiche dei polmoni selezionati per EVLP

	Tutti (n=26)	No Tx (n=20)	Si Tx (n=6)	<i>p</i>
Età, anni	43±14	38 ±18.26	41±7.4	0.7202
Causa di morte				
• CVA <i>n</i>	13	11	2	
• Trauma <i>n</i>	12	8	4	
• Post-anoxia <i>n</i>	1	1	/	
ICU, days	3±0.9	2.41± 9	3 ± 1.5	0.22
Storia di fumo		9	5	
Anomalie Rx/TC		9	3	0.8
Last paO <sub>2</sub> con FiO <sub>2</sub> 100%	273±74.32	274.1 ± 79.83	317.33 ± 85.42	0.2651

Dati relativi a tutti i polmoni sottoposti ad EVLP, con confronto tra quelli poi giudicati idonei al trapianto (Si Tx) da quelli scartati (Student's t test;  $p < 0.05$ ). *n*, numero di pazienti, ICU, intensive care unit,

Quattordici tra tutte le procedure di EVLP sono state eseguite procedure per ricondizionare i polmoni dei donatori la cui PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> era inferiore a 300 mmHg (con un valore mediano di 273±74.32 mmHg), in 8 casi per aspetto macroscopico non idoneo (scarsa compliance, edema e contusioni). Relativamente ai polmoni ricondizionati e poi trapiantati, in 3 su 6 si tratta di graft ottenuti da donatori DCD (ultimi 3 casi della Tabella 2). In due casi, i graft presentavano alla valutazione un danno da trauma contusivo: nel caso 5 il polmone destro non è stato giudicato idoneo a causa di mancato recupero dopo EVLP, il controlaterale invece è stato trapiantato dopo che un'emogras selettiva dalla vena polmonare ha dimostrato ottimi scambi (Fig. 3.3) ; nel secondo caso (caso 3 Tabella 2) è stato invece eseguito un doppio trapianto di polmone dopo resezione polmonare non anatomica dell'area contusa, dopo 4 ore di riperfusione.



**Figura 3.2** Polmoni rifiutati per quadro di severo edema polmonare alla radiografia



**Figura 3.3** Polmone sinistro idoneo dopo EVLP e trapiantato

La durata media dell'EVLP è stata di  $262.4 \pm 37.1$  min. Il rapporto P/F medio è aumentato da 317.33 (range 200-429) prima dell'EVLP a 426,33 (range 341-550) a 4 h dall'inizio dell'EVLP. Il delta medio pO<sub>2</sub> si è sempre mantenuto superiore a 350 mmHg ad ogni valutazione (ogni ora). Le broncoscopie a 1 e 3 ore durante la perfusione erano normali tutti e 6 i casi, con minime secrezioni di scarsa rilevanza clinica. Le radiografie polmonari hanno mostrato una sostanziale stabilità. In merito opportuno ricordare che 3/6 polmoni non presentavano segni di edema polmonare ma l'indicazione al ricondizionamento era data dal fatto che provenissero da donatori DCD. Nei due casi che presentavano aree contusive, la radiografia è rimasta invariata, tanto che al termine delle 4 ore il polmone destro in un caso, ed una piccola area (che è stata resecata), nessuna *restitutio ad integrum* si era verificata.

**Tabella 2.** Caratteristiche dei donatori dei polmoni trapiantati dopo EVLP

Causa di morte	Età	ICU days	Smoke	RX	Bronchoscopy	Macroscopy	Pre pO <sub>2</sub>	Hours EVLP	pO <sub>2</sub> last
1 Cerebrovascolare	40	6	si	positive	negative	negative	200	3	410
2 Cerebrovascolare	45	4	si	negative	negative	negative	255	4,5	460
3 Cerebrovascolare	38	3	si	positive	negative	positive	360	4	390
4 Cerebrovascolare	29	3	no	positive	negative	positive	280	4	430
5 Trauma	51	2	si	negative	negative	negative	390	4	400
6 Trauma	43	2	si	negative	negative	positive	419	4	403

Le caratteristiche dei riceventi sono descritte nella Tabella 3. Le caratteristiche antropometriche dei pazienti sono abbastanza simili. Due dei 6 pazienti erano in lista per insufficienza respiratoria secondaria a fibrosi polmonare idiopatica, due per ipertensione polmonare, un paziente per fibrosi cistica. Di questi 5 pazienti sopra descritti, nessuno è arrivato in ventilazione meccanica o con supporto extracorporeo pre-operatorio. Un solo paziente (caso 5) è stato trapiantato dopo esser stato inserito in lista d'attesa urgente dopo fibrosi polmonare secondaria da H1N1 con necessità di ventilazione meccanica e supporto con ECMO veno-venoso femoro-giugulare.

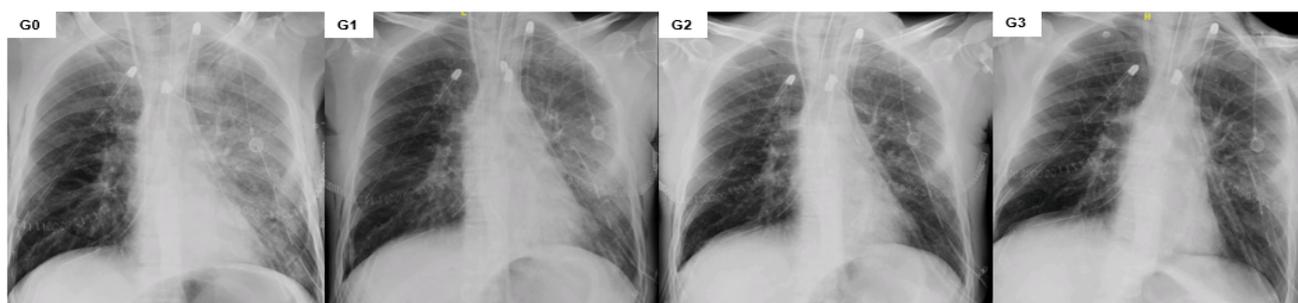
Quattro trapianti sono stati eseguiti in supporto extra-corporeo: tre dei quattro riceventi erano affetti da ipertensione polmonare (due primitiva ed una secondaria a fibrosi polmonare) ed in questi casi il trapianto è stato eseguito in CEC (Circolazione extra-corporea); nel Caso n° 4 invece, il ricevente era già in supporto veno-venoso che è stato switchato intraoperatoriamente in ECMO veno-arterioso centrale.

**Tabella 3.** Caratteristiche riceventi e intra-operatorie durante il trapianto

	Disease	Eta' AI Tx	Sesso	Altezza (Cm)	Peso (Kg)	Tipo Di Trapianto	Intub Pre Tx	Ecmo Pre-op	Cec/Ecmo Intra-operatoria
Caso 1	IPF	66,79	M	170	77	Singolo	NO	NO	NO
Caso 2	FC	35	M	173	58	Doppio	NO	NO	NO
Caso 3	HP	48,3	M	175	77	Doppio	NO	NO	SI
Caso 4	HP	48	M	163	65	Doppio	NO	NO	SI
Caso 5	Fibrosi post H1N1	53	M	168	73	Doppio	SI	SI	SI
Caso 6	IPF	66	M	159	48	Doppio	NO	NO	SI

IPF – Fibrosi polmonare idiopatica; FC – Fibrosi Cistica; HP – Iperensione Polmonare.

Sono stati poi valutati gli outcome dei riceventi sottoposto a trapianto dopo ricondizionamento del graft sono stati valutati. Difficile il confronto con i trapianti da donatore standard data l'esiguità del campione in esame. Come mostrato nella Tabella 4, una Primary graft dysfunction di Grado 0 e 1 nelle 72 ore dopo il trapianto non è mai stata registrata. In un caso (Caso 1, trapianto singolo sinistro), una PGD di grado 3 è stato registrata in G0 con necessità di supporto ECMO veno-venoso; il paziente è poi deceduto in IV giornata post-operatoria in seguito ad una ischemia intestinale e MOF (Multi Organ Failure). Nel Caso 2, dopo un iniziale deterioramento della funzionalità respiratoria, si è assistito ad un miglioramento degli scambi e del quadro radiologico (Figura 3.4).



**Figura 3.4** Evoluzione radiologica Caso 2 dalla prima giornata post-trapianto (G0) a 72 ore dal trapianto (G3)

Il decorso è stato caratterizzato da un evento ischemico con danno emiplegico destro, lentamente recuperato con adeguata riabilitazione, e da complicanze a livello delle vie aeree (stenosi bronchiale trattata con posizionamento di stent). Il paziente è vivo a 7 anni dal trapianto.

**Tabella 4.** Outcome dei riceventi trapiantato con polmoni ricondizionati con EVLP

	Ecmo post (giorni)	MV post (giorni)	Degenza in ICU (giorni)	Degenza in ospedale (giorni)	PGD0	PGD24	PGD48	PGD72	Complicanze	Mortalità a 30 giorni	Status paziente
Caso 1	4	4	4	4	3	3	3	3	Ischemia intestinale	Deceduto	Deceduto
Caso 2	0	13	19	65	2	3	2	2	Ischemia cerebrale	Vivo	Vivo
Caso 3	2	8	15	52	3	3	3	1	Perdite aeree prolungate	Vivo	Vivo
Caso 4	2	3	11	41	3	3	3	2	-	Vivo	Vivo
Caso 5	3	7	16	38	3	3	2	2	-	Vivo	Vivo
Caso 6	5	8	5	28	3	3	3	3	Ischemia intestinale	Vivo	Deceduto

In due dei riceventi trapiantati da DCD (casi 4, 5), il decorso post-operatorio è stato pressochè regolare. Entrambi i pazienti sono stati trapiantati per una ipertensione polmonare severa con necessità di ECMO (V-A femoro-femorale) per supporto emodinamico, con conseguente allungamento dei tempi di degenza in terapia intensiva e degenza complessiva ma in assenza di complicanze degne di nota. Entrambi i pazienti sono vivi a 3 anni dal trapianto.

La mediana di follow-up è di 1198 giorni. Confrontando i dati relativi a questa piccola coorte di pazienti con i pazienti sottoposti a trapianto polmonare con donatori standard, l'analisi della sopravvivenza secondo Kaplan–Meier ha mostrato una differenza in termini di sopravvivenza tra i due gruppi ad 1 anno dal trapianto con 83% vs. 66% (Standard vs. EVLP) con una riduzione della differenza tra i due gruppi a 3 anni (70.1 % vs. 66.6 %) a 3 anni.

#### 4. CONCLUSIONI

Attualmente il trapianto polmonare rappresenta l'unica soluzione percorribile per l'insufficienza respiratoria end-stage (27). La principale limitante ad un suo impiego più estensivo è rappresentata dalla scarsità di polmoni idonei. Dati internazionali indicano, infatti, che la percentuale di idoneità dei polmoni è intorno al 20% (5), anche se però tale dato risulta ben lontano dalle statistiche italiane. In Italia la percentuale di idoneità per il trapianto di polmone è di poco superiore al 7% (28).

Questo fenomeno ha condotto ad un allarmante incremento del tempo medio d'attesa in lista. L'incremento dei tempi d'attesa, unitamente all'estensione delle indicazioni al trapianto, ha condotto negli anni ad un progressivo peggioramento clinico dei pazienti in lista con un elevato rischio di andare incontro ad un deterioramento emodinamico acuto, spesso irreversibile. L'implementazione risulta possibile attraverso il ricondizionamento di organi cosiddetti "marginali" o addirittura giudicati inizialmente non idonei al trapianto, perchè marginali o organi da donatori a cuore non battente, al fine di valutarli al meglio ma soprattutto renderli adatti al trapianto.

Nella nostra esperienza, l'EVLP ha permesso di eseguire il trapianto di polmone in 6 casi su 26 (23%), un dato non in linea con la letteratura. Il basso tasso di ricondizionamento positivo può suggerire una non accurata selezione dei graft da perfondere. Nella nostra esperienza, soprattutto in un fase iniziale, sono stati trattati con EVLP, includendo donatori con contusioni polmonari o con sospette infezioni. Tuttavia non sono state identificate differenze tra i due gruppi (polmoni ricondizionati vs. polmoni non idonei a trapianto dopo EVLP) in termini di età, giorni di ventilazione meccanica, storia di fumo o alterazioni agli esami radiologici. L'unica differenza, seppur lieve e non statisticamente significativa ( $p 0.26$ ) era la scarsa ossigenazione, dovuta ad un modesto edema polmonare esistente. Discorso a parte è quello relativo ai polmoni la cui indicazione ad essere ripperfusi era data dal fatto che fossero stati ottenuti da donatori DCD, pur trattandosi di polmoni altrimenti idonei. Senza un programma di ricondizionamento, sia i polmoni con  $pO_2$  bassa che i quelli da DCD, non sarebbero stati accettati per il trapianto. Seppure ancora con scarso impatto sul numero di trapianti eseguiti e conseguentemente sulla lista d'attesa, l'EVLP ha aumentato il volume dell'attività dei due centri. Si tratta sicuramente di una bassa percentuale, ma per entrambi i centri è un'esperienza iniziale ed in divenire.

Da una più attenta valutazione dei dati, emerge come in gran parte dei polmoni rifiutati dopo EVLP era presente più d'uno tra i criteri di esclusione da idoneità secondo tecnica standard; nella maggior parte dei casi coesistevano scambi non ottimali, aspetto macroscopico suggestivo per edema polmonare e secrezioni schiumose alla broncoscopia. I polmoni ricondizionati per modesto edema o scambi non ottimali ( $<350$  mmHg) ma con regolare aspetto macroscopico/radiologico, al contrario, hanno mostrato avere migliori outcome.

Un discorso a parte occorre fare in merito agli organi da donatori DCD. Tutti i polmoni da DCD valutati e ricondizionati sono stati poi trapiantati con ottimi outcome. Rispetto agli organi provenienti da donatori DBD, i polmoni da DCD presi in considerazione avevano buoni scambi, minimo edema all'ispezione e buona compliance. L'indicazione ad EVLP era data pertanto non da necessità di ricondizionare i polmoni ma da quella di valutarli, considerati un tempo ischemico prolungato e di una non ottimale valutazione dell'organo (soprattutto per *i DCD uncontrolled*).

L'indicazione all'EVLP pertanto condiziona fortemente il successo o meno della procedura stessa. In ambo i Centri si è posto come obiettivo futuro quello di incrementare il pool di organi idonei, incrementando sia il programma di prelievo da DCD che quello di ricondizionamento ex situ degli organi, ma cosa più importante, sono state ridefinite le indicazioni alla riperfusione (come descritte nel protocollo) al fine di ottimizzare le risorse e aumentare il tasso di ricondizionamento e di trapianti di conseguenza.

Non in linea con la letteratura sono i dati relativi all'outcome dei trapianti, in particolar modo all'outcome a breve tempo dopo il trapianto (11, 29). I pazienti sottoposti a trapianti polmonare con polmoni ricondizionati presso i due centri oggetto di studio hanno mostrato risultati sovrapponibili ai pazienti sottoposti a trapianto polmonare convenzionale in termine di out-come a medio termine, ma un alto tasso di PGD (*Primary Graft Dysfunction*) di grado 3. L'alto tasso di PGD3 nella nostra popolazione potrebbe essere attribuito ad una elevata incidenza dell'impianto di ECMO, dovuta dal tipo di ricevente. Tre riceventi su 6 erano affetti da severa ipertensione polmonare e l'indicazione a ECMO post-operatoria è stata dovuta alla patologia di base e non da un P/F ratio basso o altri segni di PGD.

Nel paziente con ipertensione polmonare secondaria, l'ECMO è stata prolungata postoperatoriamente come da protocollo di trattamento di routine del centro per riceventi con ipertensione polmonare (30). In tali casi non sono applicabili i criteri di classificazione della PGD standard, che classifica automaticamente tutti i pazienti in ECMO postoperatorio come PGD3. Lo svezzamento del dispositivo ECMO è stato veloce, <48 h in due casi e 3 giorni in uno, con un completo recupero della funzione polmonare e un successivo periodo postoperatorio senza eventi con estubazione precoce in entrambi i pazienti e nessuna complicanza ECMO-relata. In 2 casi su 4 il decorso post-operatorio è stato caratterizzato da complicanze vascolari, risolte in un caso ma nell'altro esitate nel decesso del ricevente.

Non sono state osservate complicanze correlate all'EVLP e 4/6 riceventi sono vivi e senza segni di Chronic lung allograft dysfunction (CLAD).

Due sono le conclusioni che emergono dall'analisi di questi pochi dati che racchiudono esperienza iniziali di due centri di trapianto polmonare a medio volume

1. L'EVLP può essere utilizzato nei polmoni dei donatori da DCD con buon esito (trapianto) e in donatori marginali che con PaO<sub>2</sub> <350 mmHg in assenza di infezioni, contusioni severe.
2. I riceventi che hanno ricevuto polmoni da questi donatori, che sono stati valutati e trattati con EVLP, hanno avuto una sopravvivenza globale e libera da CLAD simile rispetto ai riceventi polmonari da donatore convenzionale.

Le procedure eseguite nei due centri sono tuttavia numericamente esigue e ciò costituisce un limite nella ricerca condotta. Il limite principale dello studio è rappresentato dal piccolo numero di pazienti ma, seppur limitati, questi primi risultati sono incoraggianti e rappresentano un'esperienza interessante, proveniente da due centri di piccolo-medio volume, che suggerisce un potenziale uso delle tecniche di ricondizionamento adottando alcuni accorgimenti e ponendosi dei limiti nell'indicazione al ricondizionamento, almeno in una fase iniziale.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Kron I, Tribble C, Kern J, Daniel T, Rose C, Truwit J et al. Successful transplantation of marginally acceptable thoracic organs. *Ann Surg.* 1993; 217: 518-524;
2. Shumway S, Hertz M, Petty M, Bolman R. Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994; 57: 92-95
3. Meers C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Coosemans W, Decaluwe H, De Leyn P, et al. The number of lung transplants can be safely doubled using extended criteria donors; a single-center review. *Transpl Int.* 2010;23:628–35;
4. Cypel M, Rubacha M, Yeung J, Hirayama S, Torbicki K, Madonik M, et al. Normothermic Ex Vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:2262–9;
5. Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:1319–25;
6. Fischer S, Matte-Martyn A, De Perrot M, et al. Low potassium dextran preservation solution improves lung function after human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:594,
7. Tatsuaki Watanabe, Marcelo Cypel, Shaf Keshavje. Ex vivo lung perfusion *J Thorac Dis* 2021;13(11):6602-6617;
8. Carrel A, Lindbergh CA. The Culture Of Whole Organs. *Science* 1935;81:621-3;
9. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):2191–4;
10. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1431–40;
11. Cypel M et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;
12. Sanchez PG, Davis RD, D'Ovidio F, et al. Normothermic ex vivo. lung perfusion as an assessment of marginal donor lungs – the NOVEL lung trial. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:S16–17 Daisuke Nakajima, Hiroshi Date. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery (2021)* 69:625–630;

13. Tatsuaki Watanabe, Marcelo Cypel, Shaf Keshavjee. Ex vivo lung perfusion. *J Thorac Dis* 2021;13(11):6602-6617;
14. Cypel M, Feld JJ, Galasso M, et al. Prevention of viral transmission during lung transplantation with hepatitis C-viraemic donors: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:192-201;
15. De Wolf J, Glorion M, Jouneau L, Estephan J, Leplat JJ, Blanc F, Richard C, Urien C, Roux A, Le Guen M, Journois D, Schwartz-Cornil I, Sage E. Challenging the Ex Vivo Lung Perfusion Procedure With Continuous Dialysis in a Pig Model. *Transplantation*. 2022 May 1;106(5):979-987. doi: 10.1097/TP.0000000000003931. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34468431;
16. Andreasson A, Karamanou DM, Perry JD, et al. The effect of ex vivo lung perfusion on microbial load in human donor lungs. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:910-6;
17. Daisuke Nakajima, Hiroshi Date. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2021) 69:625–630 <https://doi.org/10.1007/s11748-021-01609-1>;
18. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001;357:825-9;
19. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893-4;
20. Divithotawela C, Cypel M, Martinu T, Singer LG, Binnie M, Chow CW, Chaparro C, Waddell TK, de Perrot M, Pierre A, Yasufuku K, Yeung JC, Donahoe L, Keshavjee S, Tikkanen JM. Long-term Outcomes of Lung Transplant With Ex Vivo Lung Perfusion. *JAMA Surg*. 2019 Dec 1;154(12):1143-1150. doi: 10.1001/jamasurg.2019.4079. PMID: 31596484; PMCID: PMC6802423;
21. Geraci PM, Sepe V. Non-heart-beating organ donation in Italy. *Minerva Anestesiol* 2011;77;
22. De Carlis L, Lauterio A, De Carlis R, et al. Donation after cardiac death liver transplantation after more than 20 minutes of circulatory arrest and normothermic regional perfusion. *Transplantation* 2016;100:e21-2;
23. Palleschi A, Musso V, Mendogni P, Zanierato M, De Feo TM, Cardillo M, Nosotti M. Donation after circulatory death program in Italy. *Curr Chall Thorac urg* 2022;4:5;
24. Valenza F, Citerio G, Palleschi A, et al. Successful transplantation of lungs from an uncontrolled donor after circulatory death preserved in situ by alveolar recruitment maneuvers and assessed by ex vivo lung perfusion. *Am J Transplant* 2016;16:1312

25. Antonacci F, Dolci G, Calabrese F, Salvaterra E, Daddi N, et al. (2021) Normothermic Ex-Vivo Lung Perfusion (Evlp) Requiring Pulmonary Artery (Pa) Reconstruction after its Main Trunk Accidental Division during Harvesting. *Ann Case Report* 6: 687. DOI: 10.29011/2574-7754.100687;
26. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part II: Definition. A Consensus Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation (Consensus Statement) *J Heart Lung Transplant*. 2005 Oct;24(10):1454-9;
27. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al: International Guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a Consensus Report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(7):745-55;
28. Reports CIR – SIT – Attività di donazione([www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cnt.jsp](http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cnt.jsp));
29. Aigner C, Slama A, Hotzenecker K, Scheed A, Urbanek B, Schmid W et al. Clinical ex vivo lung perfusion—pushing the limits *Am J Transplant* 2012; 12 1839-47;
30. Clemens Aigner, Wilfried Wisser, Shahrokh Taghavi, György Lang, Peter Jaksch, Damian Czyzewski, Walter Klepetko, Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 31, Issue 3, March 2007, Pages 468–474

# **ABSTRACT**

## **Background**

Il trapianto polmonare rappresenta l'unica soluzione percorribile per l'insufficienza respiratoria end-stage. La principale limitante ad un suo impiego è rappresentata dalla scarsità di polmoni idonei. In questo contesto si colloca il progetto di ricondizionamento ex-vivo. L'implementazione risulta possibile attraverso il ricondizionamento di organi cosiddetti "marginali" o giudicati inizialmente non idonei al trapianto e da donatori a cuore fermo (Donor after Cardiac Death – DCD).

## **Scopo**

Lo scopo principale del progetto è quello di analizzare i risultati a breve e medio termine del trapianto polmonare effettuato impiegando polmoni sottoposti a procedura di ricondizionamento ex-vivo in due centri trapianti di polmone a basso volume.

## **Materiali e Metodi**

I dati sono stati raccolti retrospettivamente (da Giugno 2013 per quanto riguarda l'ISMETT e dal 2014 quelli dell' Ospedale S. Orsola-Malpighi) e in maniera prospettica dal 2019.

## **Risultati**

Sommando i dati relativi ad entrambi i centri, dal 2013 sono stati eseguiti un totale di 26 procedure di riperfusione. Sei volte i polmoni sono stati giudicati idonei al trapianto al termine con 5 trapianti doppi e un trapianto singolo sinistro. I risultati in termine di sopravvivenza a medio termine sono risultati sovrapponibili a quelli disponibili in letteratura, tuttavia è stato registrato un alto tasso di PGD (Primary Graft Dysfunction) di grado 3, da imputare alla patologia di base del ricevente (ipertensione polmonare), che per protocollo di istituto rimane con supporto cardio-respiratorio (ECMO) dopo il trapianto.

## **Conclusioni**

L'EVLP si conferma in centri di piccolo e medio volume un metodo sicuro ed efficace per implementare in numero di polmoni idonei al trapianto.