



# TRANSPLANTACIJA PLUĆA VODIČ

Prof. dr Violeta Mihailović-Vučinić,  
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije,  
Medicinski fakultet, Beograd

Doc. dr Maja Ercegovac,  
Klinika za grudnu hirurgiju, Klinički Centar Srbije,  
Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Branislava Milenković  
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije,  
Medicinski fakultet, Beograd

Doc. dr Sofija Glumac  
Institut za patologiju  
Medicinski fakultet Univerzitet, Beograd

Dr Sanja Dimić - Janjić  
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije

Dr Mihailo Stjepanović  
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije



Izdaje:

Klinika za pulmologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu  
Klinika za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu  
Respiratorno Udruženje Srbije

Beograd, 2018



# **TRANSPLANTACIJA PLUĆA**

## **VODIČ**

Prof. dr Violeta Mihailović-Vučinić,  
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije,  
Medicinski fakultet, Beograd

Doc. dr Maja Ercegovac,  
Klinika za grudnu hirurgiju, Klinički Centar Srbije,  
Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Branislava Milenković  
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije,  
Medicinski fakultet, Beograd

Doc. dr Sofija Glumac  
Institut za patologiju  
Medicinski fakultet Univerzitet, Beograd

Dr Sanja Dimić - Janjić  
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije

Dr Mihailo Stjepanović  
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije

Izdaje:  
Klinika za pulmologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu  
Klinika za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu  
Respiratorno Udruženje Srbije

Beograd, 2018

## **Sadržaj**

|   |    |
|---|----|
| UVOD .....  | 1  |
| 1. KRITERIJUMI ZA IZBOR KANDIDATA ZA TRANSPLANTACIJU .....                          | 2  |
| 1.1. Opšti kriterijumu za odabir kandidata za transplantaciju .....                 | 2  |
| 1.2. Kontraindikacije .....   | 2  |
| 1.3. Posebna hiruška razmatranja kod transplantacije pluća .....                    | 3  |
| 2. PREMOŠČAVANJE VREMENA (BRIDGING) DO TRANSPLANTACIJE PLUĆA UZ POMOĆ APARATA ..... | 4  |
| 3. SPECIFIČNE INDIKACIJE ZA STAVLJANJE NA LISTU KANDIDATA ZA TRANSPLANTACIJU .....  | 7  |
| 3.1. Intersticijalne bolesti pluća .....  | 7  |
| 3.2. Cistična fibroza (CF) .....  | 9  |
| 3.3. HOBP –Hrončna opstruktivna bolest .....  | 11 |
| 3.4. Plućne vaskularne bolesti .....  | 12 |
| 4. POSEBNE OKOLNOSTI U TRANSPLANTACIJI PLUĆA.....                                   | 14 |
| 4.1. Retransplantacija pluća (ponovna transplantacija) .....                        | 14 |
| 5. TRANSPLANTACIJA SRCA I PLUĆA .....   | 15 |
| 6. MULTI-ORGANSKA TRANSPLANTACIJA .....   | 15 |
| 7. KOMBINOVANA TRANSPLANTACIJA PLUĆA I BUBREGA .....                                | 16 |
| 8. KOMBINOVANA TRANSPLANTACIJA PLUĆA I JETRE .....                                  | 16 |
| 9. PEDIJATRIJSKA SELEKCIJA KANDIDATA .....  | 17 |
| 10. SKIDANJE SA LISTE ČEKANJA .....   | 18 |
| PRAKTIČNA PITANJA .....   | 19 |
| LITERATURA KORIŠĆENA PRI IZRADI VODIČA .....  | 33 |

## UVOD

U poslednjih 25 godina razvila se transplantacija pluća kao terapijska opcija za bolesnike sa uznapredovalom plućnom bolešću kod kojih dalja medikamentozna terapija ne donosi očekivani benefit.

U 2010 godini tokom 12 meseci obavljeno je preko 3500 plućnih transplantacija, prema podacima registra Internationalnog Udruženja za transplantaciju srca i pluća. ( International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Registry).

Godine 2011 obavljena je 1830 transplantacija pluća u Americi a u 2012 godini 690 transplantacija pluća obavljeno je u regionu "Eurotransplanta" i još 170 u Engleskoj.

Novi transplantacioni programi postoje danas širom Evrope čime je značajno povećan pristup ovoj terapijskoj opciji. Takođe je povećana saradnja među stručnjacima u podeli iskustava.

Uprkos povećanju aktivnosti na transplantaciji pluća širom sveta povećala se i potreba za donorskim organima , odnosno povećano je vreme čekanja na transplantaciju pluća što je uzrokovalo neprihvatljivo visok mortalitet bolesnika na listi za transplantaciju u mnogim zemljama .

Klinička iskustva koja dele transplantacioni centri doprinela su boljoj proceni kako bi bolesnici stavljeni na listu za transplantaciju zaista bili I transplantirani uz maksimalni benefit za život I kvalitet života posle transplantacije.

Na dalje sistematski pristup u post-transplantacionom periodu , neposrednom post- operativnom periodu značajno je doprineo konstantnom poboljšanju dugotrajnog preživljavanja posle transplantacije pluća .

Ovaj vodič nastao je u saradnji Klinike za pulmologiju i Klinike za grudnu hirurgiju a zasnovan je na dosadašnjem iskustvu stručnjaka iz ove oblasti čija su saznanja objavljena 2015 godine kao "*A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplant Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*" (J HeartLung Transplant 2015;34:1-15)

## **1. KRITERIJUMI ZA IZBOR KANDIDATA ZA TRANSPLANTACIJU**

### **1.1. Opšti kriterijumu za odabir kandidata za transplantaciju**

Transplantaciju pluća treba razmotriti kod odraslih sa hroničnom, terminalnom bolešću koji ispunjavaju sledeće opšte kriterijume:

1. Visok (>50%) rizik od smrti usled postojeće plućne bolesti u naredne dve godine ukoliko se ne spovede transplantacija pluća.
2. Visoka (>80%) verovatnoča za preživljavanje najmanje 90 dana nakon transplantacije pluća.
3. Visoka (>80%) verovatnoča za petogodišnje preživljavanje nakon transplanatacije pluća uz verovatnoču za adekvatnu funkciju grafta sa medicinskom stanovištu.

### **1.2. Kontraindikacije**

Transplantacija pluća je kompleksna terapijska procedura sa značajnim rizikom od perioperativnog morbiditeta i mortaliteta, te je neophodno adekvatno proceniti kontraindikacije i komorbidite. Lista u nastavku nije namenjena da uključi sve moguće kliničke scenarije, već da naznači najčešća polja interesovanja.

#### ***Apsolutne kontrandikacije***

- Malignitet i skora istorija maligniteta. Dvogodišnji period bez oboljenja udružen sa niskim predviđenim rizikom od recidiva nakon transplantacije, može biti prihvatljiv kod lokalizovanih tumora kože, koji su adekvatno lečeni i nisu melanom. (bazocelularni karcinom kože )
- Petogodišnji period bez recidiva je neophodan u najvećem broju slučajeva naročito kod pacijenata sa hematoškim malignitetima, sarkomima, melanomima, i karcinomima dojke, bešike i bubrega. Nažalost za neke grupe pacijenata sa istorijom karcinoma rizik od recidiva ostaje trajno visok čak i nakon 5 godina bez recidiva.
- Neizlečiva odmakla disfunkcija drugog važnog sistema organa.
- Ateroskleroza sa ishemijom i disfunkcijom organa i/ili koronarna bolest bez mogućnosti za revaskularizaciju.
- Akutno tesko stanje: sepsa, infarkt miokarda , insuficijencija jetre.
- Nekorigovana dijateza.
- Hronična infekcija visoko virulentnim i /ili rezistentnim mikroorganizmom, loše kontrolisana i pre transplantacije.
- Infekcija sa *Mycobacterium tuberculosis*.
- Deformatitet zida grudnog koša ili kičme za koji je izvesno da će dovesti do post-transplantacione restrikcije.
- $BMI \geq 35\text{kg/m}^2$
- Loša adherencija ili istorijat loše adherencije na terapiju.
- Psihijatrijsko oboljenje koje uslovjava kooperaciju i adherenciju.
- Neadekvatna socijalna podrška sistema.
- Teško limitiran funkcionalni status sa lošim potencijalom za rehabilitaciju.
- Bolest zavisnosti (alkohol, duvan, marihuana i drugo).

### **Relativne kontraindikacije**

- Životna dob > 65 godina udružena sa niskom fiziološkom rezervom i/ili drugom relativnom kontraindikacijom. Iako se ne može precizno definisati gornja starosna granica kao apsolutna kontraindikacija, stariji od 75 godina u najvećem broju slučajeva neće biti razmatrani kao pogodni kandidati. I pored toga što starosna dob sama po sebi nije kontraindikacija za transplantaciju, sa starijim dobom su učestalija komorbidna stanja koja su sama po sebi apsolutna ili relativna kontraindikacija.
- Gojaznost klasa I (BMI >30.0 - 34.9 kg/m<sup>2</sup>), naročito centralnog tipa.
- Progresivna i teška malnutricija.
- Ekstenzivna prethodna torakohiruška procedura sa resekcijom pluća.
- IMV ili extracorporeal life support (ECLS). Ipak, pažljivo selektovani kandidati sa akutnom ili hroničnom disfunkcijom organa mogu biti uspešno transplantirani.
- Kolonizacija ili infekcija virulentnim ili rezistentnom bakterijom, gljivom ili mikobakterijom (hronična vanplućna infekcija za koju se očekuje da će se pogoršati nakon transplantacije).
- Hepatitis B i C (izvodljivo kod pacijenta bez znakova ciroze i portne hipertenzije). Savetuje se da se sprovodi u centrima sa iskustvenim hepatološkim jedinicama.
- HIV (izvodljivo kod pacijenta sa kontrolisanom bolešću, bez detektibilne HIV- RNA, na retroviralnoj terapiji, bez AIDS). Savetuje se da se sprovodi u centrima sa iskustvom u lečenju HIV pozitivnih pacijentata.
- Burkholderia cenocepacia, Burkholderia gladioli i multirezistentna Mycobacterium abscessus ukoliko je infekcija lečena adekvatno preoperativno i ukoliko postoje razumna očekivanja za adekvatnu postoperativnu kontrolu. Da bi ovi pacijenti bili adekvatni kandidati za transplantaciju potrebna je evaluacija i lečenje u centrima sa iskustvom.
- Ateroskleroza (rizika za post LuTx end-organ disease; PCI- percutaneous coronary intervention ili CABG-coronary artery bypass graft pre LuTx).
- Diabetes Mellitus, hipertenzija, epilepsija, centralna venska opstrukcija, ulkus, GER -ukoliko nisu terminalno oštetile organ i optimalno su lečene pre LuTx.
- Teška, simptomatska osteoporozra.

### **1.3. Posebna hiruška razmatranja kod transplantacije pluća**

#### **Prethodne operacije**

Preporuke:

- Prethodna operacija nije kontraindikacija za transplantaciju pluća
- Pleurodeza je najproblematičnija situacija, ali nije kontraindikacija

- Pneumotoraks kod pacijenta koji u budućnosti može da bude primalač transplantovanih pluća treba da se leči smesta u najboljoj mogućoj meri. Izbor intervencije najverovatnije neće da utiče na prihvatanje za transplantaciju u budućnosti.
- Može se očekivati veća stopa krvavljenja, ponovnih procedura i bubrežna disfunkcija kod pacijenata koji su već imali operacije na grudnom košu. Ova stanja mogu da budu pogoršana shodno dužini vremena koji je pacijent bio na kardiopulmonalnom bajpasu.
- Kod pacijenata koji su po drugim parametrima dobro odabrani za operaciju, na srednjeročne i dugoročne rezultate operacije neće uticati prethodne intervencije na plućima.
- Nasuprot tome, stariji pacijenti (stariji od 65 godina) sa drugim hroničnim bolestima imaju slabe prognoze, i prilikom selekcije trebalo bi uzeti u obzir prethodne intervencije na plućima.

Prethodna torakohirurška procedura može da bude dijagnostička ili terapijska (videoasistirana ili otvorena hirurška biopsija pluća u cilju postavljanja dijagnoze intersticijske bolesti pluća, torakalna drenaža odnosno operacije zbog pneumotoraksa, pleurodeza, LVRS-redukcija volumena pluća kod odabranih bolesnika sa emfizmom). Prethodne hirurške intervencije nose povišeni rizik od intra i postoperativnog krvarenja, naročito ukoliko se transplantacija izvodi uz primenu kardiopulmonalnog bajpasa, povećanu nadoknadu krvi i povišen neposredni postoperativni morbiditet. Veći je i rizik od intraoperativne lezije freničnog nerva i nastanka hilotoraksa zbog lezije ductus thoracicus-a.

## **2. PREMOŠĆAVANJE VREMENA (BRIDGING) DO TRANSPLANTACIJE PLUĆA UZ POMOĆ APARATA**

**ECLS (oprema za ekstrakorporalnu cirkulaciju i podršku) se preporučuje:**

- Kod mladih pacijenata
- Kad nema disfunkcije više organa
- Kada postoje dobri izgledi za rehabilitaciju

**ECLS se ne preporučuje:**

- Kod septičkog šoka
- Kad postoji disfunkcija više organa
- Kod uznapredovale arterijske okluzivne bolesti
- Kod heparinom izazvane trombocitopenije
- Kod dugotrajne prethodne mehaničke ventilacije
- Kod starijih pacijenata
- Kod gojaznih pacijenata

„Premoščavanje vremena do transplantacije“ obuhvata sve one strategije koje koriste podršku aparata kod pacijenata u akutno vrlo lošem stanju dok ne bude dostupan organ za transplantaciju. U idealnom slučaju, premoščavanje do transplantacije treba koristiti sa namerom da se produži život pacijenata koji čekaju transplantaciju, što povećava šanse da se dobije pluće za transplantaciju i povećava verovatnoću uspešnog

ishoda operacije time što se poboljšava predtransplantna klinička stabilnost . Takođe je bolje da su pacijenti na premoščavanju već bili procenjeni od strane tima za transplantacije i da su svi medicinski i psihosocijalni faktori rizika uzeti u obzir pre nego što su pacijenti priključeni za aparat.

Pacijenti kod kojih se iznenada javilo otkazivanje pluća i priključeni su za aparat za održavanje života bez prethodne procene tima za transplantaciju i bez mogućnosti da sam pacijent bude upoznat o transplantaciji kao opciji, imaju generalno uvezši manje šanse za povoljan ishod.

Mehanička ventilacija je danas najčešće korišćena strategija za premoščavanje do transplantacije pluća , ali ventilirani pacijenti su naročito osetljivi na povredu pluća izazvanu ventilacijom i na pneumoniju povezanu sa ventilacijom.

Pacijenti su vezani za krevet i često pod dejstvom sedativa, što smanjuje njihovu mogućnost da dobiju adekvatnu fizioterapiju. Ovo može da vodi do značajnog opadanja njihovog opštег zdravstvenog stanja i može da ugrozi njihovu pogodnost za transplantaciju. Iako je često uspešna, mehanička ventilacija je daleko od „idealnog premoščavanja“ do transplantacije pluća.

Od vremena kada je transplantacija pluća postala izvodljiva operacija, ECLS aparat je priznat kao potencijalni most do transplantacije pluća za pacijente sa prestankom rada pluća. Međutim, početna klinička iskustva osamdesetih i devedesetih godina 20. veka su bila razočaravajuća sa velikom stopom smrtnosti i velikim brojem komplikacija povezanih sa primenom ECLS aparata . Značajan napredak tehnologije ECLS aparata poslednjih godina je doveo do obnovljenog entuzijazma za ECLS aparat kao sredstvo premoščavanja do transplantacije pluća. Moderni ECLS aparati imaju više različitih modova i konfiguracija podrške, sa odgovarajućim nivoom plućne (i srčane) podrške za fiziološke potrebe svakog pacijenta, što vodi do manje morbidnosti i manje komplikacija .

U moderno doba razvoja ECLS aparata, nekoliko skoro objavljenih slučajeva je pokazalo da je stopa smrtnosti posle transplantacije kod odabranih pacijenata koji su bili na ECLS aparatima pre transplantacije, ista kao kod pacijenata koji nisu bili priključeni na aparate . Uprkos ovim obećavajućim rezultatima, primena ECLS aparata za premoščavanje do transplantacije ostaje sporna. Uz slabe ishode u prošlosti, korišćenje ECLS aparata za premoščavanje vremena do transplantacije je povezano sa velikim troškovima i tokom predtransplantne i tokom posttransplantne faze i sa ozbiljnim komplikacijama koje uključuju krvavljenje, vaskularne probleme i infekcije. Ali dobrobit od transplantacije je veća u ovoj grupi pacijenata, uzimajući u obzir visoku smrtnost pre transplantacije povezana sa potrebom za ovim vidom podrške. Bilo kako bilo, bolnice koje koriste ECLS aparate su prihvatile da se posttransplantna smrtnost povećava u srazmeri sa vremenom provedenim na ECLS aparatima pre transplantacije, i treba biti oprezan kod kandidata za transplantaciju koji imaju potrebu za produženim korišćenjem ECLS aparata.

U skrojje vreme, novi ECLS sistemi održavaju pacijentovu stabilnost uz manje komplikacija. Kao sredstvo za premoščavanje do transplantacije, ECLS se sve više koristi kao alternativa mehaničkoj ventilaciji da bi se izbegli štetni efekti mehaničke ventilacije, a ne kao spasonosni tretman za pacijente čiji organizam ne prihvata mehaničku ventilaciju. Fuhner i saradnici su objavili jedan od prvih izveštaja koji pokazuju da je posttransplantaciona stopa preživljavanja kod pacijenata koji su bili povezani na ECLS aparat pre transplantacije viša nego kod kontrolisanih pacijenata u prošlosti kod kojih je premoščavanje vršeno invazivnom mehaničkom ventilacijom (80% prema 50%, p=0,02). U ovoj studiji, ECLS aparati su primenjeni

na svesnim neintubiranim pacijentima kojima je bilo dozvoljeno da se kreću dok su bili na ECLS aparatima i da dobijaju aktivnu fizioterapiju (22).

Analiza podataka iz Ujedinjene Mreže za Davanje Organa (UNOS) je pokazala da se preživljavanje prve godine kod pacijenata koji su bili prethodno priključeni na ECLS aparate značajno poboljšalo od 30% u 2005. na 75% u 2010. godini, i tada je preživljavanje bilo više nego kod pacijenata koji su prethodno bili na mehaničkom ventilatoru.

Indikacije i kontraindikacije korišćenja ECLS aparata za premoščavanje vremena do transplantacije nisu još uvek jasno uspostavljene, zato što je relativno mali broj studija do sada objavljen. Ipak, preporuke za korišćenje ECLS aparata su objavljene .

Generalno, ovi podaci govore da su ECLS aparati delotvorni u održavanju pacijenata sa uznapredovalim problemima vezanim za prestanak rada pluća i u poboljšanju kliničke stabilnosti pacijenata, što na kraju poboljšava ishod posle transplantacije. Potrebno je kliničko napredovanje u ovom polju zato što je stopa smrtnosti pacijenata na listi za transplantaciju pluća i dalje oko 20% . Premoščavanje vremena do transplantacije koristeći ECLS aparate zahteva stalnu procenu potencijalnih kandidata za primaocce organa, zato što česti neurološki problemi, prestanak rada organa i komplikacije izazvane infekcijama isključuju kandidate za transplantaciju.

### **3. SPECIFIČNE INDIKACIJE ZA STAVLJANJE NA LISTU KANDIDATA ZA TRANSPLANTACIJU**

#### **3.1. Intersticijske bolesti pluća**

Specifične indikacije za stavljanje bolesnika na listu kandidata za transplantaciju prikazane su na Tabeli 1.

**Tabela 1.** Intersticijske bolesti pluća - vreme upućivanja i vreme stavljanja na listu za transplantaciju

| <i>Vreme upućivanja</i>  | <i>Vreme stavljanja na listu</i>  |
|--|---|
| Histološka ili radiografsak UIP ili NSIP, neovisno od plućne funkcije  | Pad FVC $\geq 10\%$ tokom 6 meseci praćenja                                     |
| FVC $<80\%$ ili DLCO $<40\%$   | Pad DLCO $\geq 15\%$ tokom 6 meseci praćenja                                    |
| Dispnea i ograničenje aktivnosti zbog plućne bolesti   | Desaturacija 88% ili 6MWDT distanca $<250$ m ili pad za $>50$ m za 6 meseci     |
| Potreba za kiseonikom, čak i ukoliko je samo pri naporu  | Plućna hipertenzija ( kateterizacija desnog srca ili UZ srca)                   |
| Za inflamatorne intersticijske bolesti, nemogućnost za poboljšanje dispneje, potrebe za kiseonikom i/ili plućne funkcije nakon sprovedene medikamentozne terapije. | Hospitalizacija zbog respiratornog pogoršanja, pneumotoraksa ili egzacerbacije. |

##### **3.1.1. Indikacije**

ILD a naročito idiopatska plućna fibroza (IPF), ima najlošiju prognozu među oboljenjima koja su ujedno i najčešće indikacije za transplantaciju pluća. Nedavne svetske promene u alokaciji donorskog pluća, uključujući i procenu LAS score (Lung Alocation Score) u Sjedinjenim Državama i Eurotransplantu, dramatično su povećale stopu transplantacija pluća za kandidate sa ILD. Uprkos tome, smrtnost na listi čekanja ostaje i dalje velika. U fazama 3 studija pacijenata sa IPF-om, pokazalo se da Pirfenidon usporava progresiju bolesti, što se ogleda krozplućnu funkciju, toleranciju napora i preživljavanje . U najnovijem konsenzusu dokumentu Američkog Torakalnog Društva, transplantacija i oksigenoterapija su jedine od metoda koje imaju snažnu preporuku za pacijente sa IPF-om i diskusija o transplantaciji preporučuje se već u vreme dijagnoze . Na osnovu analiza brojna istraživanja su usredsređena su na IPF kao najčešći i najteži tip ILD-a, istovremeno ukazujući da fibrozirajući NSIP-a i drugi tipova progresivnih i na terapiju refraktarnih ILD-a može imati sličnu prognozu.

Prognoza u IPF je uopšteno loša; retrospektivne kohortne studije ukazuju da je prosečno preživljavanje od 2 do 3 godine od dijagnoze, a samo 20% do 30% pacijenata preživljava > 5 godina nakon dijagnoze .

Loša prognoza upravo istice važnost ranog upućivanja pacijenata sa IPF-om, tako da se postavljanja na listu i transplantacija mogu spovesti ubrzano u slučaju akutnog pogoršanja .

Prognošćki faktori u IPF-u su detaljno razmatrani u skorije vreme, i precizirani su klinički prediktori lošeg preživljavanja: starija dob, dispneja, loša plućna funkcija ili progresivni pad plućne funkcije, plućna hipertenzija, istovremeni emfizem, obiman radiografski nalaz, intolerancija napora i desaturacija pri naporu, i histološki UIP. Klinički prediktorski modeli kao što su CRP (*engleski clinical, radiological and physiologic*) KRF (klinički, radiološki i fiziološki) bodovni sistemi nisu našli mesto u praksi . *Du Bois i saradnici* su procijenjivali brojne faktore rizika u velikoj grupi bolesnika sa IPF-om i razvili četvorodelni skoring sistem procene rizika koji podrazumeva starosnu dob, hospitalizacije usled respiratornog razloga, FVC i 24-nedeljnu promenu u FVC. Ukoliko su validirani, naročito kod pacijenata sa IPF-om koji su potencijalni kandidati za transplantaciju pluća, ovaj model bi mogao biti korisna pomoć pri odlučivanju o upućivanju i postavljanju na listu za transplantaciju.

### **3.1.2. Specijalne okolnosti**

ILD čija opsežnost opravdava razmatranje za transplantaciju pluća može biti povezana sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva kao što su skleroderma i reumatoidni artritis. Podaci o specifičnim prediktorima prognoze u ovom domenu su ograničeni . Ukoliko pluća bolest nije reagovala na odgovarajući tretman i nema ekstrapulmonalnih kontraindikacija za transplantaciju, opravdano je koristiti slične smjernice onim koje su primjenjuju za idiopatski ILD.

### **3.2. Cistična fibroza (CF)**

Specifične indikacije za stavljanje bolesnika na listu kandidata za transplantaciju prikazane su na Tabeli 2.

**Tabela 2** Cistična fibroza — vreme upućivanja i vreme stavljanja na listu za transplantaciju

| Vreme upućivanja   | Vreme stavljanja na listu  |
|--|--|
| Pad FEV1 na 30%, ili uznapredovala bolest sa brzim padom FEV1 uprkos optimalnoj terapiji, ili infekcija sa netuberkuloznim mikobakterijama (NTM) ili <i>B.cepacia complex</i> i/ili dijabetes  | Hronična respiratorna insuficijencija (HRI)                                    |
| 6MWDT <400 m   | Samo hipoksija ( $\text{PaO}_2 < 8 \text{ Kpa}$ ili $< 60 \text{ mmHg}$ )      |
| Plućna hipertenzija u odsustvu hipoksične egzacerbacije ( ehokardiografski procenjen SPDK 35 mHg, ili PAP 25 mmHg mereno kategorizacijom desnog srca).   | Sa hiperkapnijom ( $\text{PaCO}_2 > 6.6 \text{ Kpa}$ ili $> 50 \text{ mmHg}$ ) |
| Kliničko pogoršanje uz učestale egzacerbacije i jednim od sledećeg:<br>1. Epizoda akutne respiratorne insuficijencije koja zahteva NIMV<br>2. Rezistencija na antibiotik ili neadekvatan oporavak od egzacerbacija<br>3. Loš nutritivni status<br>4. Pneumotoraks<br>5. Životno ugrožavajuće hemoptizije uprkos bronhijalnoj embolizaciji. | Dugotrajna primena NIMV  |
|  | Česte hospitalizacije  |
|  | Brzo propadanje plućne funkcije  |
|  | WHO funkcionalna klasa IV  |

#### **3.2.1. Indikacije**

Transplantaciju pluća treba razmotriti kod odgovarajućih pacijenata sa CF koji imaju šansu veću od 50% zadovoljstvene preživljavanje koji imaju funkcionalnu NYHA klasu III i IV. Kod pacijenata sa CF procena preživljavanja korišćenjem objektivnih podataka je otežana, obzirom da nijedan pojedinačni faktor nema dovoljnu prediktivnu moć za lošije preživljavanje. Veći deo podataka se najpre odnosi na opštu populaciju pacijenta obolelih od CF, pre nego nasubpopulaciju koja ispunjava kriterijume za transplantaciju. Dodatno, podaci o kandidatima za transplantaciju obolelih od CF su dobijeni iz relativno malih kohorti. Najbolji prediktor za procenu progresije bolesti je praćenje plućne funkcije tokom vremena. FEV1 je najčešće korišćena varijabla u proceni ranog mortaliteta.

U studiji iz 1992. Godine *Kerem et al* je objavio da je  $\text{FEV1} < 30\%$  od predviđenog udružen sa dvogodišnjom stopom mortaliteta kod oko 40% muškaraca i 55% žena.

U studiji *Maier-Hamblett et al* korišćen je registar Fondacije za Cističnu Fibrozu u cilju razvoja modela koji bi najbolje identifikovao kliničke prediktore mortaliteta kod pacijenata sa CF. Utvrđili su da su starosna dob, visina, FEV1, respiratorni mikrobiološki analizati, broj hospitalizacija i broj intravenskih ciklusa antibiotika u

kućnim uslovima, bili značajni prediktori dvogodišnjeg mortaliteta, ali njihov multivarijatni model logističke regresije nije bio bolji prediktor rane smrtnosti od samog FEV1.

Druga studija je ispitivala pacijente sa CF-om koji su upućeni u četiri centra za transplantaciju pluća. Autori su uočili vezu između rane smrtnosti i FEV1 <30% i povišenog Paco<sub>2</sub> > 50 mm Hg (6,6 kPa). Takođe su uočili da je potreba za i upotrebe dodataka u ishrani indikator povećane rane smrtnosti. Pacijenti koji su imali FEV1 <30% od predviđenog, imali su povećanu ranu smrtnost samo kada je Paco<sub>2</sub> bio > 50 mm Hg . U jednoci- tričnoj studiji, Milla i Varwick su takođe utvrdili da je stopa pada FEV1, bolji pokazatelj rane smrtnosti od samog FEV1.

Koristeći bazu podataka Cistic Fibrosis Foundation, *Liou et al* razvio je petogodišnji model preživljavanja. Autori su procijenili uticaj različitih varijabli na preživljavanje i korelaciju sa promenom predviđenog procenta FEV1. Ženski pol, dijabetes, infekcija sa *B. cepacia* i broj egzacerbacija negativno su uticali na preživljavanje pacijenata sa CF, dok sam FEV1 nije bio dovoljan prediktor rane smrtnosti.

Druge preoperativne karakteristike koje su pokazale izvestan uticaj na preživljavanje nakon transplantacije pluća su toleranca npora i plućna hipertenzija. Pređena distanca <400 m tokom šesto-minutnog testa hodanja i plućna hipertenzija su povezani sa lošijom prognozom . Pneumotoaks i prisustvo netuberkuloznih mikobakterioza (NTM) (naročito *M abscessus*) takođe utiče na progresivni pad plućne funkcije i / ili mortalitet naročito u uznapredovaloj bolesti .

### **3.2.2. Posebna razmatranja**

#### ***NTM bolest (Netuberkulozne mikobakterioze )***

Uočeno je povećanje incidence pozitivnih kultura NTM kod pacijenta sa CF . Predložene su sledeće preporuke, iako je ovo tema u kojoj se dokazi uglavnom zasnovaju na prikazima slučajeva .

- Sve pacijentesa CF koji se upućuju na transplantaciju treba ispitati na plućnu NTM-u.
- Pacijenti sa dokazanom NTM koji se procenjuju za transplantaciju pluća moraju imati potvrdu bolesti prema aktuelnim mikrobiološkim smernicama i moraju započeti terapiju pre postavljanja na listu.
- Lečenje treba da bude sprovedeno od strane ili u saradnji sa lekarima koji imaju iskustvo u lečenju takvih pacijenata.
- Progresivno plućno ili ekstrapulmonalno obolenje usled NTM uprkos optimalnoj terapiji ili intolerancija terapije je kontraindikacija za postavljanje pacijenta na listu za transplantaciju pluća.

#### ***B. cepacia kompleks***

Pacijenti sa CF i infekcijom sa *B cepacia complex* imaju bržu progesiju bolesti udruženu sa bržim i progresivnijim opadanjem FEV1. Pacijenti sa infekcijom *B cepacia* kompleksom imaju manje povoljan ishod nakon transplantacije, iako se najveći rizik pokazao ograničenim na pacijente sa infekcijom *B cenocepacia* .

#### **Predložene su sledeće preporuke:**

- Sve pacijente sa CF koji se upućuju na transplantaciju potrebno je ispitati na prisustvo *B cepacie*.
- Pacijenti sa drugim vrstama osim *B cenocepacia* nemaju povećan rizik za smrt nakon transplantacije i mogu biti postavljeni na listu, pod uslovom da su ispunjeni i drugi kriterijumi.
- Pacijenti sa *B cenocepacia* imaju povišen rizik od smrtnosti usled rekurentnog oboljevanja nakon transplantacije.

Preporučuje se da centri koji nastavljaju da prihvataju takve pacijente treba da imaju aktivan istraživački program za procenu novih pristupa u cilju prevencije i kontrole rekurentnog oboljevanja i iskustvo u lečenju ovih pacijenata.

Neophodno je pacijentima predočiti povećan rizik koji je povezan sa ovim infekcijama.

### **3.3. HOBP –Hronična opstruktivna bolest**

Specifične indikacije za stavljanje bolesnika na listu kandidata za transplantaciju prikazane su na Tabeli 3

**Tabela 3.** HOBP - vreme upućivanja i vreme stavljanja na listu za transplantaciju

| Vreme upućivanja   | Vreme stavljanja na listu-<br>(dovoljno je prisustvo jednog kriterijuma) |
|--|--|
| Progresivna bolest uprkos lečenju, rehabilitaciji i oksigenotearpiji             | BODE indeks $\geq 7$   |
| Nije kandidat za endoskopsku ili LVRS  | FEV1 < 15% do 20%  |
| BODE index od 5 do 6   | 3 teške egzacerbacije ili više.  |
| PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg ili 6.6 KPa i/ili PaO <sub>2</sub> <60 mmHg ili 8 KPa | Jedna teška egzacerbacija sa globalnom respiratornom insuficijencijom    |
| FEV1 < 25%   | Umerena do teška PAH   |

*BODE skor \* objašnjenje u tekstu*

*LVRS- lung volume reduction surgery*

#### **3.3.1. Indikacije**

HOBP je načela indikacija za transplantaciju pluća i čini 40% svih transplantacija pluća izvršenih širom sveta (non-alfa-1-antitripsin deficijenta [A1ATD] i A1ATD). Klinički tok HOBP je obično protrahovan, i čak i u uznapredovaloj fazi bolesti kratkoročno i intermedijarno preživljavanje je bolja nego kod drugih bolesti kod kojih se obavlja transplantacija. Osim preživljavanja, kod pacijenata sa HOBP, često je najvažnija klinička karakteristika progresivno smanjenje kvaliteta života. Uzimajući u obzir prevalenciju terminalne HOBP-a kao i permanentan nedostatak donatorskih organa, izazov je precizno definisati trenutak kada pacijentu sa HOBP ponuditi transplantaciju i da li pri odlučivanju uzeti u obzir i pitanje kvaliteta života.

U studiji koja obuhvata 609 pacijenata sa teškim emfizmom randomizovanih za terapiju od strane National Emphysema Treatment Trial (NETT), Martinez i saradnici su analizom utvrdili faktore koji su udruženi sa povećanom smrtnošću I to: starija životna dob, upotreba kiseonika, niži totalni kapacitet pluća i veći rezidualni volumen (od procenjenog%), niža tolerancija kardiopulmonalnog opterećenja, izrađeniji procenat emfizema u donjim plućnim poljima u odnosu na gornja pluća i smanjena perfuzija od gornjih ka donjim partijama pluća.U modifikovani BODE scor ulaze indeks telesne mase (engl. body mass index)(B), opstrukcija disajnih puteva (FEV1%) (O), dispneja (D) i tolerancija naporA (E). BODE scor je u korelaciji sa višim mortalitetom. U nekim studijama, prvobitni BODE scor, koji je razvio *Celli i sar.* je bio u rasponu od 0 do 10, gde je viši scor ukazivao na teže oboljenje i lošije preživljavanje (BODE scor od 7-10 je povezan s smrtnošću od 80% u 4 godine, dok je za scor od 5-6 to bilo 60% u 4 godine) i pokazao se kao bolji pokazatelj preživljavanja od spirometrije .Može se koristiti i originalni modifikovani BODE scor, u zavisnosti od afiniteta i stručnosti lokalnog centra.

Prisustvo 3 ili više egzacerbacije u toku jednogodišnjeg perioda ima negativni uticaj na preživljavanje kod pacijenata sa HOBP. Povećani rizik od mortalitete je nezavisan u odnosu na inicijalnu težinu bolesti izrađenu BODE skorom . Pacijenti sa HOBP i akutnom globalnom respiratornom insuficijencijom imaju hospitalni mortalitet od > 10%, a pacijenti koji su preživeli nakon prijem u bolnicu imaju stopu smrtnosti od 43% u prvoj godini i 49% u drugoj godini nakon prijema.

Međunarodne smernice ISHLT iz 2006.godine za procenu i odabir kandidata za transplantaciju pluća usvojile su BODE index kao korisno sredstvo za procenu kandidata sa HOBP za transplantaciju pluća . Ulogu BODE skora i njegov efekat na preživljavanje u transplantaciji pluća kod HOBP istraživali su *Lahzami et al* koji su pokazali da većina pacijenata sa HOBP ima individualno preživljavanje nakon transplantacije pluća, bez obzira na njihov pre-transplantacioni BODE index. U ovom istraživanju globalna korist u smislu preživljavanja uočenaje samo kod pacijenata sa BODE skorom  $\geq 7$ , što ukazuje da je to potencijalna ciljna grupa za transplantaciju. Kod pacijenata koji su imali BODE skor od 5 do 6, iako se nije očekivala značajna korist u smislu preživljavanja, dokazan je podjednako koristan efekat na kvalitet života nakon transplantacije kao kod pacijenata sa BODE skorom od 7 do 10. Iako su kandidati za transplantaciju pluća sa HOBP-om različiti u odnosu na originalnu populaciju sa HOBP kod koje je prvobitno istraživan BODE skor u studiji od *Celli et al* (mlada životna dob i nepušači), BODE skor može biti koristan u proceni kandidata za COPD za transplantaciju pluća.

### **3.3.2. Posebna razmatranja**

Posebno pitanje za populaciju obolelih od HOBP je uticaj bronhoskopske redukcije volumena (BLVR) ili hiruške redukcije volumena (LVRS) na odabir kandidata za transplantaciju pluća. Kod određenih pacijenata (FEV1 <25% ali > 20%, DLCO > 20% i heterogeni emfizem na kompjuterizovanoj tomografiji), LVRS se može razmotriti kao prvi izbor, ostavljajući transplantaciju kao metodu za pacijente kod kojih nije postignuto poboljšanje sa LVRS ili pacijentekojih koji dolazi do progresivnog pada plućne funkcije nakon inicijalnog poboljšanja. Uspešni LVRS ili BLVR udruženi sa poboljšanjem funkcionalnog i nutritivnog statusa u nekim slučajevima mogu uticati i na boljupodobnost pacijenta za transplantaciju pluća .

## **3.4. Plućne vaskularne bolesti**

Specifične indikacije za stavljanje bolesnika na listu kandidata za transplantaciju prikazane su na Tabeli 4..

**Tabela 4.** Plućne vaskularne bolesti - vreme upućivanja i vreme stavljanja na listu za transplantaciju

| <i>Vreme upućivanja</i>   | <i>Vreme stavljanja na listu</i>  |
|---|---|
| NYHA funkcionska klasa III i IV   | NYHA III ili VI uprkos terapiji prostanoidima najmanje 3 meseca                                 |
| Brzo progredirajuća bolest  | Kardijalni index <2 l/min/m2  |
| Parenteralna terapija za PAH (nevezano za simptome i NYHA klasu)                    | Srednji pritisak desnog atrija > 15 mmHg  |
| Poznata plućna veno-okluzivna bolest (PVOD) ili pulmonarna kapilarna hemangiomatoza | 6MWDT <350m   |
|   | Razvoj hemoptizija, perikardnog izliva, progresivna insuficijencija desnog srca<br>(Ref 61,62). |

### **3.4.1. Indikacije**

Kod pacijenata sa plućnim vaskularnim bolestima nije jednostavno precizno odrediti momenat za upućivanje na transplantaciju pluća. Razvoj ciljanemedikamentozne terapije je doveo do značajne promene u vremenu za upućivanje i postavljanje na listu pacijenata sa idiopatskom plućnom arterijskom hipertenzijom (IPAH) ili plućnom hipertenzijom usled drugih uzroka. Medikamentozna terapija, uključujući prostanoidne, antagoniste endotelinskih receptora i inhibitore fosfodiesteraze, pokazala je efikasnost u lečenju pacijenata sa IPAH, tako da kod većine pacijenata nije potrebno postavljanje na listu za transplantaciju tokom perioda iščekivanja terapijskog odgovora, kao što bi to verovatno bilo uери pre-prostanoida (63, 64). Zbog uopšteno gledano dobrog odgovora na medikamentoznu terapiju, postoje značajne varijacije među transplantacionim centrima u pogledu upućivanja, postavljanja na listu i transplantacije pacijenata sa IPAH. Kod pacijenata sa brzom progresijom bolesti, metode premošćavanje su opcija, ali znatnije otežana u ovoj grupi pacijenata.

U poslednje vreme se razvijaju jednačine za predviđanje smrtnosti pacijenata sa IPAH koji su na listi čekanja na transplantaciju. Jedan takav registar sa objavljenom jednačinom je Američki registar za ranu i dugoročnu procenu PAH (REVEAL), gde su identifikovani faktori udruženi sa povećanom smrtnošću: NIH funkcionalna klasa IV, muški rod u strosnoj dobi  $> 60$  godina, povišen plućni vaskularni otpor (PVR), PAH povezan sa portnom hipertenzijom ili porodična istorija PAH. NIH funkcionalna klasa III, povećan srednji pritisak u desnoj pretkomori, sniženi sistolni krvni pritisak ili povišena srčana frekvencija, smanjena predrena distanca 6-o minutnim testom hodanja, povišena vrednost natriuretičkog peptida mozga (BNP), insuficijencija bubrega, PAH povezana sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva, smanjen difuzijski kapacitet za CO (DLCO), prisustvo perikardnog izliva su takođe povezane sa povećanom smrtnošću. Uprkos kritikama da ovaj registar ne odražava karakteristike stvarne populacije na listi čekanja za transplantaciju pluća, dao je dobar uvid u faktore rizika za smrtnost u ovoj populaciji.

## **4. POSEBNE OKOLNOSTI U TRANSPLANTACIJI PLUĆA**

### **4.1. Retransplantacija pluća (ponovna transplantacija)**

Retransplantacija pluća čini mali procenat plućnih transplantacija godišnje. Ipak, poslednjih godina je ova operacija postala učestalija. Ovaj trend naročito preovladuje u Severnoj Americi i koincidira sa uvodjenjem LAS sistema (skor alokacije organa odnosno pluća-lung allocation score) 2005. godine. Iako bi u prošlosti mnogi od ovih pacijenata bili previše bolesni da prežive duge periode čekanja, LAS sistem im je omogućio prioritetan pristup dostupnim davaocima organa.

Kriterijumi za izbor kandidata za retransplantaciju pluća su generalno isti kao kriterijumi koji se koriste za prvu transplantaciju. Posebna pažnja treba da se obrati na prisustvo ozbiljne bubrežne disfunkcije, koja, ako je prisutna, značajno povećava moguću stopu smrtnosti kod kandidata za retransplantaciju. Multivarijantna analiza pokazuje povećanje rizika kod postajanja dodatnih bolesti.

Kod kandidata za retransplantaciju može da se razmatra transplantacija jednog ili oba plućna krila. Ako je kod prve transplantacije bilo zamjenjeno jedno plućno krilo, mora da se razmotri da li je poželjno ostaviti na mestu plućno krilo prvobitnog donora. Tkivo koje ne obavlja svoju funkciju može da predstavlja izvor stalne imune stimulacije, i njegovo otklanjanja može da bude korisno. Iskustva iz prošlosti pokazuju da je ostavljeno tkivo prvobitnog donora izazivalo fatalne infekcije kod skoro jedne četvrtine pacijenata sa uradjenom retransplantacijom.<sup>70</sup> Ovi faktori navode na zaključak da je uklanjanje tkiva prvobitnog donora koje ne obavlja svoju funkciju poželjno. Trend je da se i kod retransplantacije izvodi bilateralna sekvencijalna transplantacija.

Prepoznati su faktori koji utiču na kratkoročne i dugoročne ishode posle retransplantacije pluća. Pacijenti kojima je retransplantacija uradjena zbog bronchiolitis obliterans sindroma (BOS), pokazuju bolji stepen preživljavanja nego pacijenti kojima je izvršena retransplantacija zbog primarne disfunkcije tkiva donora ili zbog komplikacija u protoku vazduha. Opšte uvezvi, pacijenti koji su prvu operaciju imali više od dve godine pre druge, bolje prolaze neko oni kod kojih je retransplantaciju uradjena ranije. Pacijenti kod kojih je retransplantacija uradjena zbog BOS-a, generalno pokazuju brže propadanje disajnih puteva od pacijenata koji su operisani iz drugih razloga. Međutim, pacijenti kojima je izvršena retransplantacija manje od dve godine posle prve operacije imaju još veći rizik da razviju BOS.

Opšte je prihvaćeno da pacijenti koji su bili mehanički ventilirani pre retransplantacije imaju manje šanse za pozitivan ishod. Skorašnja analiza je pokazala da kada se isključe pacijenti kojima je uradjena retransplantacija manje od 30 dana pre prve, mehanička ventilacija ne predstavlja nezavisni faktor rizika za slab ishod. Ipak, u bolnicama gde se obavlja veliki broj retransplantacija, primećuju se slabiji ishodi kod pacijenata koji su hospitalizovani, sa ili bez potrebe za mehaničkom ventilacijom.

Stopa preživljavanja posle retransplantacije pluća se tokom vremena popravlja, ali je dalje manja od one posle prve transplantacije. Za svakog pojedinačnog pacijenta, retransplantacija treba da se analizira kao faktor rizika za preživljavanje koji zavisi od vremena. Pažnja treba da se posveti i etičkim pitanjima koja su u vezi sa dodelom organa kandidatima za retransplantaciju. Prioritet mladljih pacijenata u razmatranju retransplantacije je u skladu sa mišljenjem javnosti. Ipak, kategoričko stavljanje starijih pacijenata u nepovoljan položaj takođe nije korektno.

## **5. TRANSPLANTACIJA SRCA I PLUĆA**

Pacijenti sa uznapredovalim bolestima srca i pluća koji nisu pogodni za odvojene transplantacije srca i pluća su kandidati za kombinovanu transplantaciju srca i pluća mada je broj ovih intervencija značajno smanjen i izvodi se kod izuzetnih, odabranih pacijenata. Najčešće se uzimaju u razmatranje pacijenti sa nepopravljivom disfunkcijom miokarda ili sa urođenim defektima – nepopravljivi defekti zalistaka ili komora udruženo sa unutrašnjom bolesti pluća ili ozbiljnim stanjem pulmonalne arterijske hipertenzije (PAH).

PAH i povišeni pulmonalni vaskularni otpor (PVR), veći od 5 jedinica po Vudsu, sa PVR indeksom većim od 6, ili sa transpulmonalnom krvom pritiska od 16 do 20 mmHg, treba da budu smatrani kao relativne kontraindikacije za izolovanu transplantaciju srca. Ako je pulmonalni arterijski sistolni pritisk veći od 60 mm Hg udružen sa bilo kojom od ove tri varijable, rizik od otkazivanja rada srca i smrtnosti se povećava. Ako PVR može da se smanji na ispod 2,5 sa vasodilatorom, ali sistolni krvni pritisk pada na ispod 85 mm Hg, pacijent ostaje sa povišenim rizikom od prestanka rada srca i smrtnosti posle izolovane transplantacije srca. Mehanička podrška cirkulaciji može da popravi ove indekse, i da ipak omogući transplantaciju srca i da otkloni potrebu za kombinovanom transplantacijom srca i pluća.

Kod većine pacijenata sa pulmonalnom hipertenzijom povezanim sa otkazivanjem desne komore, izolovana obostrana transplantacija pluća je povezana sa istim ili boljim rezultatima od kombinovane transplantacije srca i pluća. Zbog nedostatka objektivne procene infarkta ili fibrotičnih promena desne komore, kombinovana transplantacija srca i pluća obično nije indikovana. Mogu postojati izuzeci, kao kada srce zauzme veći deo torakalne šupljine i nema dovoljno mesta za plućna krila.

Kod pacijenata sa srčanim bolestima kao što su koronarna arterijska bolest, bolest srčanih zalistaka ili septalni defekti, bez unutrašnje disfunkcije miokarda, korektivna operacija srca sa pratećom transplantacijom pluća je preporučljivija od kombinovane transplantacije srca i pluća. Pacijentima sa sarkoidozom srca i pluća je preporučljiva kombinovana transplantacija srca i pluća.

Teško je uraditi pravovremenu transplantaciju, naročito kod pacijenata sa urođenim srčanim manama. Ipak, indeksi prestanka pravilnog rada desne komore kao što su perzistentni NYHA simptomi funkcionalne klase IV na maksimalnoj terapiji lekovima, sa srčanim indeksom manjim od 2 L/min./m<sup>2</sup> i desnim arterijskim pritiskom većim od 15 mm Hg, indikacije su da se nastavi sa stavljanjem na listu za transplantaciju. Izvesne anomalije kao što je pulmonalna venska stenoza ili PVOD, uz potrebu da se zameni srce, ne reaguju dobro na tretmane lekovima i često zahtevaju ranije stavljanje na listu za transplantaciju.

## **6. MULTI-ORGANSKA TRANSPLANTACIJA**

Postoji narastajući broj potencijalnih kandidata koji imaju višestruku organsku disfunkciju za istovremenu transplantaciju pluća i drugog solidnog organa. Istovremena transplantacija u torako- abdominalnoj regiji nedavno je ispitivana od strane *Volf i sar.* koja su analizirali 122 istovremene transplantacije pluća i jetre (uglavnom za CF) i transplantaciju pluća (uglavnom za restriktivnu bolest pluća ili plućnu hipertenziju).

Autori su zaključili da su takvi pacijenti imali visoku smrtnost na listama čekanja od 34% i 35%, i da ukoliko su transplantirani, istovremena procedura im je omogućila značajno poboljšanje 5-godišnjeg preživljavanje za 59% i 56%. Ovi podaci o preživljavanju su veći u odnosu na samo transplantacije pluća (50% za 5-o godišnje preživljavanje u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), p <0,01), iako manje od onih kod samo abdominalnih transplantacija. Ove razlike mogu odražavati stručnost centara koji izvode ovakve transplantacije. Pomenuti rezultati su u skladu sarezultatima drugih malih serija slučajeva u SAD i Evropi.

## **7. KOMBINOVANA TRANSPLANTACIJA PLUĆA I BUBREGA**

Najčešća kombinacija torako-abdominalne transplantacije je transplantacija bubrega nakon pluća. *Cassuto et al* je istražio UNOS-ovo iskustvo preminulih donora i uočio da su 362 pacijenta kojima su transplantirana pluća postavljena na listu za transplantaciju bubrega, prosečno 6,5 godina nakon transplantacije pluća. Ova statistika ukazuje na to da transplantacije bubrega u ranom period nakon transplantacije pluća retke, i da najčešće predstavljaju neuspeh drugog sistema organa kao sekundarni efekat inhibitora kalcinurina.

Kada se razmatra ukupna korist preživljavanja, transplantacija bubrega nakon transplantacije pluća je bila najnepogodnija kombinacija transplantacije solidnih organa, i vezana je za allograft pluća, jer je 80% umiranja bilosa funkcionalnim graftom bubrega. Presađivanje bubrega od živog donora udvostručuje preživljavanje u poređenju sa preminulim donorom sa dužim vremenom čekanja. *Lonze et al* je sproveo sličnu analizu vezanu za visok mortalitet na listi čekanja, uz sugestijeza transplantacijebubrega sa živih donora, kao i proširenje kriterijuma za donore bubrega, a u cilju postizanja optimalnog pristupa transplantabilnim bubrežima. Većina recipijenata transplantiranog pluća sa terminalnom bubrežnom bolešću ne preživi da dobije kadaverni bubreg, a uticaj bubrežne insuficijencije na plućnu funkciju predstavlja značajnu komponentu pacijentovog progresivnog pogoršanja plućne funkcije.

## **8. KOMBINOVANA TRANSPLANTACIJA PLUĆA I JETRE**

Upućivanje kandidata za transplantaciju pluća sa uznapredovalom bolesti jetre je u porastu. U nekim slučajevima oboljevanje jetre i pluća je u sklopu iste bolesti, kao što su CF i A1ATD, ali mogu biti dva potpuno odvojena procesa. Dostupne informacije o istovremenoj transplantaciji jetre i pluća su uglavnom iz UNOS baze podataka i prikaza slučaja manjih serija, a trenutan broj takvih slučajeva je realitivno mali<100. Na osnovu dostupnih informacija kandidati za kombinovanu transplantaciju pluća i jetre bi trebali da zadovolje za bolest specifične kriterijume za transplantaciju pluća i da imaju uznapredovalu bolest jetre sa biopsijom dokazanom cirozom i portnim gradijentom > 10 mm Hg. Kombinovanu transplantaciju pluća i jetre ne bi trebalo razmatrati kod pacijenata sa albuminima <2,0 g / dl, INR > 1,8 ili prisustvom teškog ascitesa ili hepatične encefalopatije.

Kod pacijenata za kombinovanu transplantaciju jetre i pluća višestruki faktori mogu uticati na odluku vezanu za kombinovanu transplantaciju, uključujući očekivano vreme čekanja za kombinovani i pojedinačni organ, očekivani nivo disfunkcije jetre ili pluća nakon transplantacije jednog organa, prepostavljena količina krvarenja kod pacijenata sa oboljenjem jetre, stepen očekivane progresije bolesti jetre ili pluća nakon transplantacije drugog organa i prisustvom komorbiditeta koji bi mogli komplikovati postoperativni tok primaoca kombinovanog transplantata.

## **9. PEDIJATRIJSKA SELEKCIJA KANDIDATA**

Vreme upućivanja (sličnosti sa kandidatima za odrasle):

- Progresivna bolest pluća na maksimalnoj terapiji.
- Kratko očekivano trajanje života.
- Loš kvalitet života
- Pošto je čekanja, naročito za najmlađe duže, potencijalne kandidate treba što ranije uputiti u centar za transplantaciju.
- Odgovarajuća podrška za decu i porodicu. Od suštinskog je značaja da se dete prilagodi na postupak za transplantaciju i dugoročno praćenje .

Odgovarajući izbor pedijatrijskih (<18 godina) kandidata i pravovremeno postavljanje na listu za transplantaciju je od ključnog značaja za povećanje ukupnog preživljavanja djece i adolescenata u terminalnoj fazi plućne bolesti, a tokom pripreme za transplantaciju pluća . Procena pedijatrijskih kandidata za transplantaciju pluća predstavlja specifičan izazov – usled svojstava osnovne plućne bolesti, hirurškog pristupa, efekata imunosupresivne terapije, uticaja infekcija na imunološki sistem u razvoju i somatski razvoj deteta.

CF je vodeća indikacija za transplantaciju pluća kod pedijatrijskih pacijenata, ali indikacije znatno variraju prema starosnoj grupi. Kod odojčadi, glavna indikacija je urođeno srčano oboljenje.

Kod dece od 1 do 10 godina, CF i IPAH su najčešće indikacije . Uopšteno, apsolutne medicinske i hirurške kontraindikacije za decu koja se pripremaju za transplantaciju pluća su uglavnom dobijene iz podataka o odraslima i stoga su slična. Relativne kontraindikacije ipak mogu varirati od centra do centra, kao npr.hronična plućna infekcija pre transplantacije sa specifičnim patogenima ( B cepacia). Kako je neadherencija tearijskim protokolima vodeći uzrok hronične disfunkcije grafta kod transplantiranih adolescenata, potencijalnu mogućnost neadherence na terapiju treba unapred razmotriti prilikom procene kandidata za transplantaciju. Mehanička ventilacija i ECLS, kao i most ka transplantaciju se kod dece smatra relativnom kontraindikacijom u nekim centrima, ali najnoviji podaci o upotrebi ECLS-a u ovoj pedijatrijskim grupi pokazuju da takvi kandidati nisu obavezno u nepovoljnijem položaju ukoliko su veoma pažljivo odabrani. Izvesni negativni prediktori preživljavanja kod odraslih osoba nakon transplantaciju pluća mogu biti manje relevantni u pedijatrijskom populaciji.

Posebna pitanja u vezi sa odabirom i procenom dece kandidata za retku lobarnu transplantaciju od živog donora nisu predmet ovog dokumenta. Lobarne transplantacije od živih donora su prihvatljiva terapijska opcija u centrima sa iskustvom i za pedijatrijske pacijente kod kojih je mala verovatnoća da će preživeti na listi čekanja.

## **10. SKIDANJE SA LISTE ČEKANJA**

Jedna od težih kliničkih odluka, a vezana je za primaoce organa, tiče se pacijenata koji su trenutno na listi čekanja, ali kod kojih su se kliničke okolnosti promenile, što postavlja pitanje da li pacijent i dalje treba da bude kandidat za transplantaciju. Iako su po definiciji stvari svi ovi pacijenti u jednom trenutku bili uzeti u obzir kao odgovarajući kandidati za transplantaciju, situacija potencijalnih primalaca se mora stalno pratiti zbog promena u statusu koje mogu da smanje preporučljivost transplantacije. Svi pacijenti na listi čekanja moraju biti redovno procenjivani, na subjektivan i objektivan način, što treba da osigura da odabir kandidata ne bude samo u jednom trenutku donešena, statička odluka, već pre kontinuiran proces. To je posebno važno kod pacijenata kojima je vreme do transplantacije premošćeno upotrebo mehaničke ventilacije i/ili ECLS aparata, kod kojih češće dolazi do promena u kliničkom statusu koje isključuju verovatnoću prihvatljivog ishoda transplantacije.

Razvoj bilo koje napred iznesene apsolutne ili relativne kontraindikacije treba da dovede do ponovne procene pacijentove pogodnosti za transplantaciju. Što se tiče sklanjanja sa liste čekanja, bilo privremeno ili za stalno, najčešći razlozi su bitne promene u težini ili stanju rehabilitacije, otkazivanje bubrega, pojавa novog patogenog virusa koji ne reaguje na anti-mikrobsku terapiju, vidljiva medicinska neusklađenost, ili pacijentova ambivalentnost prema transplantaciji. Pozitivne promene koje vode do razmatranje skidanja sa liste čekanja su dobra reakcija na terapiju lekovima (najčešća kod pacijenata sa pulmonalnom hipertenzijom) i/ili poboljšanje u kvalitetu životnog stanja koje može da promeni rizik/korist od transplantacije u tom periodu.

## PRAKTIČNA PITANJA

### 1. KAKO ODREDITI DA LI SU PLUĆA DAVAOCA ODGOVARAJUĆA ZA PACIJENTA NA LISTI ČEKANJA?

Povezivanje davaoca pluća sa primaocem sa liste čekanja se uobičajeno obavlja na osnovu veličine i krvne grupe (ABO). Potencijalni davalac mora da ima procenjeni ukupni kapacitet pluća u okviru određenih granica izmerenog ukupnog kapaciteta pluća potencijalnog primaoca. Takođe, krvna grupa davaoca treba da bude kompatibilna sa potencijalnim primaocem. Ovaj proces povezivanja davaoca i primaoca može da bude otežan ako je primalac razvio antitela na antigene humanog leukocitnog antigen sistema (HLA). Ovo može da bude uzrokovano prethodnim transfuzijama krvi ili trudnoćom, ali u nekim slučajevima razlog je nepoznat. Ako su velike koncentracije određenih HLA antitela prisutne, to može da znači da potencijalni davalac koji nosi isti HL antigen u svojim ćelijama mora biti isključen. Ako potencijalni primalac ima formirana mnogobrojna anti-HLA antitela, to vodi do toga da je jako veliki broj davaoca za njih neodgovarajući zbog rizika od hiperakutnog i odloženog odbacivanja organa.

Kada se potencijalni davalac pluća poveze sa potencijalnim primaocem, glavno pitanje je da li je davalac organa *pogodan* da se iskoristi za transplantaciju. Do ove odluke se dolazi koristeći kriterijume selekcije koji su stvar dogovora i konsenzusa eksperata.

Glavni ograničavajući faktor koji sprečava povećanje broja transplantacija pluća je nedostatak pogodnih davalaca. Veoma mali broj davalaca pluća zadovoljava kriterijume idealnih davalaca organa (tabela 5), i kada bi se ovi kriterijumi striktno poštivali, onda bi veoma mali broj transplantacija pluća bio moguć. Rezultat toga je da centri za transplantaciju pluća često pomeraju granice tako što prihvataju davaoce organa proširujući idealne kriterijume i tako povećavaju broj operacija. Ovi „prošireni kriterijumi“ obuhvataju, na primer, davaoce koji su bili pušači, što donosi malo povećani rizik, ali on je ipak manji nego rizik da osoba sa liste čekanja umre ukoliko se zahvat ne obavi. Trenutno manje od 30% davalaca više organa ima pluća koja su pogodna za transplantaciju. Ostale smatraju da nisu pogodni zbog njihovog funkcionisanja i zbog rizika koji mogu da predstavljaju za primaoca, i iz tih razloga se ne koriste. Na Tabeli 6 prikazane su kontraindikacije za donora pluća.

**Tabela 5.** Kriterijumi za donora pluća

|  | standardni     | prošireni      |
|--|----------------|----------------|
| starost                                | <55 godina     | >55 godina     |
| pušenje                                | <20p/y         | >20p/y         |
| ABO kompatibilija                      |                |                |
| RTG nalaz                              | infiltrati neg | infiltrati poz |
| PO2 (O2 100%,PEEP5)                    | >300           |                |
| trauma toraksa                         | ne             |                |
| aspiracija/sepsa                       | ne             |                |
| sputum Gram<br>(bakterije,gljivice,Le) | ne             |                |

**Tabela 6.** Kontraindikacije za donaciju organa

|  |  |
|--|--|
| 1. MODS zbog sepsе                         |  |
| 2. Karcinom ( osim kože, nekih tumora CNS) |  |
| 3. Virusne infekcije                       | HIV, HTLV I,II<br>rabies, reaktivniHBsAg,morbile West<br>Nile, SARS, adenovirus,enterovirus<br>parvovirus, aktivni HSV,VZV<br>EBV, virusni meningitis/encefalitis<br>Hepatitis B ili C-recipijent sa istim virusima<br>CMV+ profilaksa recipijenta |
| 4. Bakterijske infekcije                   | TB, gangrena/perforacija creva<br>abdominalna sepsa  |
| 5. Gljivične infekcije                     | aktivni kriptokokus, aspergilus,<br>histoplazna, kokcidiooides, kandidemija,   |
| 6. Parazitske infekcije                    | lajšmanija, tripanozoma,<br>strongiloides, malarija,   |
| 7. Bolest priona                           | CJD,vCJD, fatalna insomnia<br>Gerstmann-Straussler Scheinker   |

## **2. KAKO POVEĆATI DOSTUPNOST DAVAODA PLUĆA ZA TRANSPLANTACIJU?**

Stopa smrtnosti pacijenata koji su na aktivnoj listi čekanja ide od 10% do 30% u zavisnosti od bolnice i zemlje gde se vrši transplantacija. Ona može da se značajno smanji povećanjem broja dostupnih pogodnih davalaca pluća. Strategije da se ovo postigne uključuju donošenje zakona o usvajanju sistema prepostavljenog pristanka koji je već na snazi u nekoliko evropskih zemalja, dalje proširenje kriterijuma o pogodnosti davaoca, promena veličine pluća davaoca da odgovara primaocu kome inače ne bi odgovarala po standardnim kriterijumima, ili izvodjenje transplantacije plućnog krila koristeći deo pluća, jedan lobus, koje doniraju živi članovi porodice ili prijatelji. Svi ovi pristupi su uspešno korišćeni u pojedinim bolnicama. Tu su još i dva skorašnja dogadjaja koja daju nadu da se dostupnost pogodnih davaoca pluća može značajno povećati. To su povećana dostupnost organa od davalaca posle cirkulatorne smrti (prestanak rada srca i pluća) i korišćenje *ex vivo* plućne perfuzije kao sredstvo da se od neodgovarajućeg davaoca pluća dobiju organi pogodni za transplantaciju.

Najveći broj davaoca pluća potiče od davaoca koji su pretrpeli smrtonosni moždani udar i kojima je konstatovan prestanak moždane aktivnosti. Dogadjaji koji su se odigrali oko vremena moždane smrti mogu da imaju direktni uticaj na rad pluća davaoca i da dovedu do toga da veliki broj bude neodgovarajući za transplantaciju. Međutim, sada je jasno da pacijenti na intenzivnoj nezi kojima se isključi sistem za održavanje života na kontrolisani način i koji umru zbog prestanka rada sistema podrške cirkulaciji mogu da budu pogodni davaoci pluća za transplantaciju. Dobri ishodi kod primaoca pluća od davaoca posle cirkularne smrti (DCD) nagoveštavaju da će ovo postati važan izvor doniranih organa u budućnosti.

## **2.1 Ex vivo perfuzija doniranih pluća**

Dr. Stin i njegovi saradnici u Švedskoj su bili prvi koji su koristili *ex vivo* perfuziju pluća (EVLP) da bi pripremili pluća pre transplantacije. Prethodna ispitivanja na životinjama vodila su do prve uspešne transplantacije ljudskih pluća gde su organi davaoca bili izloženi *ex vivo* perfuziji pre transplantacije. Ova tehnika je onda proširena da uključuje „popravku“ organa koji su prethodno proglašeni za neodgovarajuće time što se poboljšava oksigenacija i smanjuje plućni vaskularni otpor.

2007. godine izvedena je prva uspešna transplantacija koristeći *ex vivo* perfuziju da poboljša prethodno neodgovarajući organ.

EVLP znači kontrolisanu perfuziju i ventilaciju pluća davaoca u trajanju od nekoliko sati. Perfuzija se izvodi korišćenjem poluautomatskog kola koje koristi rastvor bogat proteinom sa visokim osmotskim pritiskom što pomaže da se odstrani medjuprostorna plućna voda i smanji plućni edem. To takođe ograničava stvaranje mikrotromba i grupisanje ćelija. Strategije ventilacije koriste niski volumen ventilacije i niske koncentracije kiseonika da bi se smanjilo fizičko rastezanje i oksidativni stres zajedno sa neprekidnim pozitivnim izdisajnim pritiskom da bi se oporavile oblasti koje su kolabirale. Terapeutka bronhoskopija sa bronhijalnim ispiranjem na pojedinim mestima smanjuje neusklađenost između ventilacije i perfuzije da bi se izbeglo parenhimatozno oštećenje i da bi se dobili uzorci za mikrobiološku analizu što bi dalje usmerilo antimikrobsku terapiju. Trenutna klinička ispitivanja su u toku da bi se dalje procenila korist *ex vivo* plućne perfuzije što bi dovelo do povećanog broja organa dostupnih za transplantaciju.

## **3. KOJE SU NAJČEŠĆE KOMPLIKACIJE KOD DISAJNIH PUTEVA POSLE TRANSPLANTACIJE PLUĆA**

Anastomoze između bronhija donora i primaoca dobijaju krv iz pulmonalne cirkulacije posle transplantacije i zavise od formiranja kolateralnih krvnih sudova. U prvih nekoliko nedelja, najozbiljnija komplikacija disajnih puteva je dehiscencija primarne anastomoze. Ona može da se manifestuje kao pneumotoraks ili pneumomediastinum, i obično se kao rezultat javlja teška sepsa. U teškim slučajevima, lečenje podrazumeva ponovno otvaranje i rekonstrukciju anastomoze. Nekoliko nedelja po transplantaciji, bronhijalne opstrukcije mogu da se pojave na mestu anastomoze, što može dovesti do smanjenja FEV<sub>1</sub>, dispneje (otežanog disanja) i stridora (struganja u plućima). Bronhoskopska intervencija zbog ovoga stanja podrazumeva dilataciju balonom onoliko puta koliko je to potrebno, a ponekad zahteva i umetanje stentova u disajne puteve da bi simptomi prestali.

## **4. NAJČEŠĆE INFEKCIJE POSLE TRANSPLANTACIJE PLUĆA**

Infekcija je jedan od vodećih razloga morbiditet i mortalitet u periodu posle transplantacije. Ona može biti bakteriološkog, virusnog ili gljivičnog porekla. Tabela 7. prikazuje neke od čestih infekcija koje prate transplantaciju pluća i njihove odlike. Sitomegalovirus (CMV) infekcija je jedna od najčešćih u prvih nekoliko meseci posle transplantacije pluća. Primarna infekcija može da se pojavi kod seronegativnih primalaca koji prime organ od seropozitivnog donora. Kod primaoca koji su seropozitivni može doći do reaktivacije latentne CMV infekcije zbog delovanja imunosupresiva ili do ponovnog inficiranja drugim sojem virusa od seropozitivnog donora. Simptomi mogu da budu vrlo nespecifični, npr. groznica ili letargija, ali mogu da prerastu u pneumonitis ili kolitis i da izazovu otkazivanje rada nekoliko organa i smrt. Još jedna česta oportunistička infekcija je *Pneumocystis jirovecii*, koja zbog svoje težine zahteva doživotnu profilaksu u mnogim bolnicama.

**Tabela 7.** Najčešće post- transplantacione infekcije kod transplantacije pluća

| Post-transplantaciona infekcija | Kliničke karakteristike   |
|---------------------------------|---|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | Može izazvati asimptomatsku kolonizaciju, infekcijom uzrokovanoj egzacerbaciju i pneumoniju.<br>Može se javiti u bilo kom periodu, naročito u prvoj godini.<br>Kod kolonizovanih pacijenata se najčešće primenjuju inhalacioni antibiotici.<br>Udružen je sa povećanim rizikom za BOS.  |
| <i>Cytomegalovirus</i>          | Može prouzrokovati primo-infekciju ili reaktivaciju kod prethodno inficiranog domaćina.<br>Najčešće se javlja u prvih par meseci, ali najveći rizik je u prvoj godini.<br>Recipijenti sa visokim rizikom dobijaju CMV profilaksu za 3-6 meseci nakon transplantacije.<br>Udružen je sa povećanim rizikom za BOS.                                |
| <i>Epstein-Barr virus</i>       | Reaktivacija je najčešća u prvoj godini kada je imunosupresivna terapija najintenzivnija.<br>Reaktivacija vodi u razvoj potransplantacionih limfoproliferativnih oboljenja (engl. post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)).   |
| <i>Aspergillus</i>              | Može izazvati asimptomatsku kolonizaciju, infekciju disajnih puteva i invazivnu ili kavitacionu formu bolesti.<br>Može se javiti u bilo kom periodu, naročito u prvoj godini.<br>Pacijenti kolonizovani sa <i>Aspergillus</i> -om pre transplantacije potrebno je da dobijaju anti-gljivičnu profilaksu for 6–12 nedelja nakon transplantacije. |

## 5. PROBLEMI TERAPIJA IMUNOSUPRESIVIMA POSLE TRANSPLANTACIJE PLUĆA

Korišćenje moćnih imunosupresiva je od izuzetnog značaja za uspešnu brigu o pacijentu sa presadjenim plućima. Njihovo korišćenje zahteva ravnotežu između zaštitnog delovanja protiv odbacivanja stranog tkiva i štetnih efekata zbog toksičnosti ove terapije. Tretman započinje onda kada se obavi presadjivanje i traje celog života. U idealnom slučaju, imunosupresivi za održavanje se sastoje od tri klase lekova: kortikosteroida, inhibitora kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus) i inhibitora čelijskog ciklusa (mikofenolat mofetil ili azatioprin). Mogu se dodatno koristiti tretmani antitelima kao što su anti-timocit globin, basulizumab ili alemtuzumab koji ciljalju specifične populacije leukocita da bi obezbedili brzu i u nekim slučajevima dugotrajnu inhibiciju aktivnosti limfocita.

Korišćenje inhibitora kalcineurina zahteva redovno praćenje nivoa lekova da bi se osigurali terapeutski nivoi plazme, ali takodje da bi se minimalizovali sporedni efekti i toksičnost. Inhibitori kalcineurina postižu svoj efekat tako što blokiraju protein kalcineurin i time smanjuju stvaranje interleukina-2 i naknadno umnožavanje T-limfocita. Njih metabolise p450 sistem u jetri i stoga njihov nivo seruma ima potencijal da na njega utiče interakcija sa širokim spektrom lekova koji se možda dodatno upotrebljavaju. Veoma je važno za pacijenta i njegovog lekara da znaju da prepisivanje mnogih često korišćenih lekova može da dovede do povećanog rizika od trovanja ili do smanjene efikasnosti inhibitora kalcineurina.

Kao primer možemo uzeti korišćenje makrolidnih antibiotika klaritromicina ili eritromicina za lečenje infekcija donjih disajnih puteva ili bolničke upale pluća. Ako se zajedno uzimaju mogu da izazovu ozbiljno trovanje inhibitorom kalcineurina, kao i oštećenje bubrega i stoga ne bi smeli da se piju istovremeno. Preporuka je da se pre prepisivanja bilo kakve nove terapije pacijentu sa presadjenim plućima pažljivo razmotre potencijalne reakcije lekova sa imunosupresorima i da se na osnovu toga biraju lekovi.

### **5.1 Dugoročne posledice korišćenja terapije imunosupresivima**

Postoji veći broj štetnih efekata koji su povezani sa dugoročnim korišćenjem imunosupresiva, posebno inhibitora kalcineurina. Oni obuhvataju hipertenziju, koja pogadja više od 50% pacijenata sa transplantovanim plućima pre kraja prve godine posle operacije i često zahteva tretman lekovima. Dijabetes melitus je takodje čest zbog korišćenja kortikosteroida i inhibitora kalcineurina, naročito takrolimusa. Oštećenje bubrega zbog korišćenja inhibitora kalcineurina je česta štetna posledica i može da bude pogoršano hipertenzijom i dijabetesom koje mnogi pacijenti dobijaju. Kod nekih pacijenata oštećenje bubrega može da se pogorša u potpuno otkazivanje bubrega, što zahteva terapiju hemodializom i na kraju transplantaciju bubrega.

Dugotrajno korišćenje imunosupresiva takođe značajno povećava rizik od karcinoma, naročito od raka kože, ali takodje od karcinoma drugih organa. U prvoj godini posle operacije, oko 3,5% pacijenata dobija neki oblik kancera, što raste na 27% posle 10 godina. Svim pacijentima se savetuje da izbegavaju da se izlažu suncu, koriste zaštitne kreme i odeću koja pokriva kožu. Kod ovih pacijenata su skvamozne ćelije kancera kože mnogo češće nego bazalne ćelije, nasuprot onome što se sreće kod opšte populacije. Savetuje se pažljivo praćenje lezija na koži i obazrivost kod procene sumnjičivih lezija.

Limfoproliferativni sindrom posle transplantacije (PTLD) je poznata komplikacija kod terapije imunosupresivima i prisutna je kod 5% pacijenata sa transplantacijom pluća, što je više nego kod pacijenata sa transplantacijom drugih organa. Javlja se kao rezultat nekontrolisanog bujanja limfoidnih ćelija i često je, ali ne uvek, izazvana Epštajn-Bar virusnom infekcijom. PTLD se najčešće javlja u toku prve godine posle transplantacije kada je imunosupresija na najvišem nivou, i može da se javi bilo na transplantovanim plućima ili na drugim organima, često na jetri, limfnim čvorovima ili gastrointestinalnom traktu. Simptomi mogu da budu nespecifični i da uključuju groznicu, gubitak težine, letargiju i gubitakaha. Najčešći radiološki nalazi su jedan ili više čvorica u plućima. Lečenje uključuje smanjenje antisupresiva i korišćenje Rituksimaba koji cilja na CD20 limfocitne klonove. U nekim slučajevima, kada pomenute mere ne daju efekta, koristi se hemoterapija kao kod limfoma, ali pacijenti u ovoj grupi imaju slabu prognozu.

## **6. ODBACIVANJE TRANSPLANTOVANIH PLUĆA I ŠTA MOŽE DA SE URADI DA BI SE TO SPREČILO**

### **6.1 Morfološki parametri odbacivanja plućnog transplantata**

Odbacivanje transplantata je proces koji može biti posredovan célijama ili antitelima (AMR). Ćelijsko posredovanje je znatno češće, a morfološka slika reakcije odbacivanja može se klasifikovati kao hiperakutna, akutna i hronična reakcija. Klinički znaci odbacivanja nisu specifični, tako da je transbronhijalna biopsija (TBB) trenutno metod izbora za procenu odbacivanja plućnog alografta. Pored TBB, uzorkovanje tkiva se može izvršiti i putem kriobiopsije, koja omogućava dobijanje većeg uzorka u poređenju sa TBB.

Za adekvatnu patohistološku (PH) analizu neophodno je dostaviti najmanje 5 fragmenata plućnog parenhima (obzirom na fokalnu prirodu lezija) sa ekspandiranim alveolama (obavezno prisustvo bronhiola i >100 alveolarnih prostora).

Dalja tehnička obrada tkiva zahteva minimum 3 hematoksilin-eozin obojene pločice sa tri nivoa parafinskog kalupa, kao i primenu adekvatnog histohemijskog bojenja u cilju procene fibroze i identifikacije gljivica. Imunohistohemijska analiza u cilju detekcije citomegalovirusne infekcije je korisna i preporučljiva. Istovremena bronhoalveolarna lavaža (BAL) se može analizirati kako bi se isključila infekcija, ali nema nikakvu ulogu u dijagnozi odbacivanja.

Akutna čelijski posredovana reakcija (ACR) odbacivanja alografta može uticati i na male disajne puteve i na krvne sudove. Karakteriše se mononuklearnim inflamatornim infiltratom perivaskularne lokalizacije (krvni sudovi manjeg kalibra i kapilari) i/ili malih disajnih puteva („zapaljenje malih disajnih puteva“, „limfocitni bronhiolitis“).

U cilju standardizacije terminologije i sistema gradiranja odbacivanja plućnog transplantata Međunarodno udruženje za transplantaciju srca i pluća (ISHLT) je ažuriralo postojeći sistem 1996. godine i opet ga revidiralo u 2007. godini (tabela 8 i 9). PH kriterijumi za dijagnozu čelijski posredovanog odbacivanja deo su tzv. „ABC“ skorинг sistema. A- označava akutno čelijsko odbacivanje, B- inflamaciju disajnih puteva i C- hroničnu reakciju odbacivanja. Ukoliko uzorak dobijen za PH analizu ne ispunjava zadate kriterijume, onda se dodaje sufiks X uz odgovarajuće slovo gradacije.

**Tabela 8.** Klasifikacija akutnog celularnog odbacivanja

| Klasifikacija akutnog celularnog odbacivanja   |                      |  |                      |
|--|----------------------|--|----------------------|
| (Standardizovana gradacija – međunarodnog udruženje za transplantaciju srca i pluća<br>ISHLT) 2007 |                      |  |                      |
| Akutno odbacivanje   |                      | Inflamacija malih disajnih puteva -<br>Limfocitni bronhiolitis |                      |
| ISHLT gradus   | Definicija           | ISHLT gradus   | Definicija           |
| A0   | Nije prisutna        | B0   | Nije prisutna        |
| A1   | Minimalna            | B1R*   | Niskog gradusa       |
| A2   | Blaga                | B2R*   | Visokog gradusa      |
| A3   | Umerena              | Bx   | Ne može se gradirati |
| A4   | Izražena             |  |                      |
| Ax   | Ne može se gradirati |  |                      |

R\* označava revidiran gradus

**Tabela 9**

| <b>Klasifikacija hroničnog odbacivanja - 2007</b>   |  |
|---|--|
| <b>(Standardizovana gradacija – međunarodnog udruženje za transplantaciju srca i pluća ISHLT)</b> |  |
| C   | Hronično odbacivanje- po tipu oštećenja vazdušnih puteva, obliterišući bronhiolitis            |
| C0  | Nije prisutan  |
| C1  | Prisutan   |
| D   | Hronično vaskularno odbacivanje<br>Ubrzana skleroza krvnih sudova grafta (arterije i/ili vene) |

Dijagnostički kriterijumi za AMR drugih solidnih organa su jasno definisani, što nije slučaj sa odbacivanjem plućnog transplantata ovim mehanizmom. Smatra se da AMR nastaje kao posledica akutne i hronične disfunkcije grafta. Ne postoji patognomoničan morfološki supstrat za PH dijagnozu AMR plućnog alografta.

Trenutne preporuke za procenu eventualnog AMR kod ovih pacijenata su dati u tabeli br. 10, i predstavljaju multidisciplinarni pristup dijagnostici ovog vida odbacivanja (uključuju prisustvo kliničkih pokazatelja disfunkcije grafta, cirkulišućih donor specifičnih antitela - DSAs i PH nalaz - „trostruki test“).

**Tabela10.**

| <b>Preporuke za postavljanje dijagnoze odbacivanja alografta pluća posredovanog antitelima<sup>a</sup> (AMR)</b> |   |
|--|---|
| <b>Trostruki test</b>  | <b>Preporuke i karakteristike</b>   |
| Klinički parametri   |   |
| Donor-specifična antitela  |   |
| Patohistološki nalaz   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamacija kapilara.</li> <li>- Akutno oštećenje pluća (sa ili bez difuznog alveolarnog oštećenja) C4d imunopozitivnost ( na imunofluoroscenci ili tehnikom imunoperoksidaze) ili kao rutinska testiranja ili bar u slučajevima gde klinički ili morfološki postoji sumnja na AMR.</li> <li>- C3d imunohistohemijska analiza se ne koristi rutinski.</li> </ul> |

## **6.2 Akutno odbacivanje- klinički i terapijski aspekt**

Akutno odbacivanje je česta pojava koja se dogadja sa skoro 60% pacijenata u toku prve godine . Ovo se dogadja najčešće u toku prva tri meseca, a retko se dogadja posle prve godine. Simptomi akutnog odbijanja uključuju gubitak dah-a, kašalj, hipoksiju, i nespecifične simptome, kao što su groznica ili letargija. Radiograf pluća može da bude normalan ili da pokaže nove infiltrate ili mali pleuralni izliv. Spirometrija obično pokazuje pad u FEV<sub>1</sub> od >10% . Ako pacijent dodje sa ovakvim simptomima, oni zahtevaju dalju procenu transbronhijalnom biopsijom pluća koja traži mogući histološki dokaz o akutnom odbijanju.

Glavni tretman u saniranju akutnog odbijanja je značajno povećanje doze kortikosteroida. U zavisnosti od rezultata, velika doza kortikosteroida se daje intravenozno ako se akutno odbacivanje dogodilo u prva tri meseca posle operacije ili oralno ako se desilo kasnije. Doza se zatim postepeno smanjuje do nivoa održavanja tokom nekoliko nedelja.

## **6.3 Hronično odbacivanje - - klinički i terapijski aspekt**

Hronično odbacivanje, takođe poznato i kao hronična disfunkcija plućnog tkiva donora, nosi slabiju prognozu za oporavak od akutnog odbacivanja, i pogadja 50% – 60% primalaca u roku od 5 godina od transplantacije . Faktori rizika uključuju ponavljanje akutnog odbacivanja više puta, prisustvo HLA antitela pre transplantacije, bolest gastreozfagealnog refluksa, slabo prihvatanje imunosupresiva i bakterijske, virusne i gljivične infekcije. Najčešći oblik hroničnog odbacivanja koji može da usledi posle transplantacije pluća je bronchiolitis obliterans sindrom (BOS). BOS je klinička dijagnoza koja se postavlja posle isključivanja drugih razloga za gubitak funkcije pluća i razvitka progresivne opstrukcije protoka vazduha. Obliterirajući bronhiolitis se patološki nalazi u uzajamnoj vezi sa BOSom i to je histološka dijagnoza koju karakteriše limfocitna upala i prekid epitelijuma disajnih puteva povezana sa taloženjem fibroplastičnog tkiva, što rezultira u delimičnom ili totalnom uništenju malih i srednjih disajnih puteva .

ISHLT je stvorila kriterijume za dijagnozu BOSa bez potrebe za histološkom dijagnozom koja može da ostavi ožiljak na plućima. Ova dijagnoza se zasniva na merenjima FEV<sub>1</sub> i FEV<sub>25-75</sub> (tabela 11). Posle transplantacije, osnovna mera se dobija na osnovu dva očitavanja koja se rade u razmaku od 3 nedelje bez korišćenja inhaliranih bronhodilatatora. Da bi se diagnostikovao BOS mora da postoji pad u FEV<sub>1</sub> od 10 – 19% ili više od 25% smanjenja FEV<sub>25-75</sub> i pad treba da se odražava na dva merenja sa 3 nedelje razmaka medju njima .

CT skeniranje grudnog koša u visokoj rezoluciji sa prikazom udaha i izdaha može da se pokaže korisnim u uspostavljanju dijagnoze i obično će da pokaže blokiranje vazduha, zadebljanje bronhijalnog zida i centralne bronhiekstazije.

Kod tretmana hroničnog odbacivanja koristi se više pristupa i može da uključuje promenu u režimu imunosupresije, kao što je promena lekova za održavanje imunosupresije. Nefarmakoloski imunosupresivni pristupi se takođe koriste, uključujući ekstrakorporalnu fototerapiju (ECP) i totalno limfoidno zračenje (TLI). Tačni mehanizmi kojima ECP i TLI pomažu kod hroničnog odbacivanja nisu dobro opisani.

Tretman koji je najviše uticao na saniranju hroničnog odbacivanja je dugotrajno korišćenje neomakrolid antibiotika azitromicina. Korišćen je i kao tretman protiv BOSa i kao strategija potencijalne prevencije. Prvo ispitivanje azitromicina kao leka je izvedeno 2003. na šest pacijenata sa BOSom. Pet od šest učesnika je pokazalo značajan napredak u FEV<sub>1</sub>(oko 500 mL) u poređenju sa njihovom osnovnom merom . Dalja nekontrolisana ispitivanja su ovo potvrđili i pokazala da takođe ima pozitivan efekat na preživljavanje . Skorašnje nasumično kontrolisano ispitivanje azitromicina koje je počelo mesec dana po transplantaciji je pokazalo da je njegovo korišćenje povezano sa značajnim smanjenjem dogadjanja hroničnog odbacivanja u poređenju sa placebom .

Tabela 11. Bronchiolitis obliterans sindrom (BOS) prema parametrima plućne funkcije

| BOS stadijum | Parametri plućne funkcije  |
|--------------|--|
| BOS-0        | FEV <sub>1</sub> >90% and FEF <sub>25-75</sub> 75% od bazalne    |
| BOS-0p       | FEV <sub>1</sub> 81–90% and FEF <sub>25-75</sub> <75% od bazalne |
| BOS-1        | FEV <sub>1</sub> 66–80% od bazalne                               |
| BOS-2        | FEV <sub>1</sub> 51–65% od bazalne                               |
| BOS-3        | FEV <sub>1</sub> <50% od bazalne                                 |

## 7. ŠTA JE NOVO U TRANSPLANTACIJI PLUĆA I ŠTA NAM TEK PREDSTOJI ?

Kombinacija sve veće dostupnosti DCD donora pluća i EVLP koncepta za tretman pluća donora daje stvarnu nadu da će nedostatak donora pluća biti rešen. Ovo može da otvori put za transplantaciju pluća sve većem broju pacijenata sa uznapredovalim hroničnim bolestima pluća.

Mogućnost da se pomogne pacijentima sa akutnim (ili hroničnim) respiratornim teškoćama bez upotrebe intubacije i invazivne ventilacije, korišćenjem novijih ekstra-korporalnih sistema membranske oksigenacije (ECMO) i uredaja koji potpomažu pluća, nudi izvrsu priliku da se premosti vreme do uspešne transplantacije potencijalnim kandidatima za transplantaciju. Ovo će takođe moći da pomogne da se smanji smrtnost onih koji su na listama za čekanje dok se ne nadje davalac organa.

Dok dugoročna respiratorna funkcija posle transplantacije pluća nastavlja da se poboljšava, izazovi u smanjivanju dugoročnih komplikacija kod hroničnog korišćenja imunosupresora se povećavaju. Smrtnost povezana sa kardiovaskularnim problemima i kancerom je razlog velikog ograničenja u pogledu dugoročnog preživljavanja. Režimi imunosupresije koji vode do tretmana bez upotrebe inhibitora kalcineurina time što će se stvoriti tolerancija tokom vremena su preko potrebnii kod transplantacije pluća. O ovakvim pristupima se trenutno raspravlja i kod transplantacije drugih organa.

## DODATAK

### LAS SKOR - Lung allocation score

Vrednost LAS odražava i težinu bolesti, kao i očekivanu korist posle transplantacije pluća. Pacijent sa najvećom vrednošću LAS-a biti prvi koji će se transplantirati. Ocena se sastoji od procena medicinske hitnosti svakog kandidata pre transplantacije i verovatnoće uspeha nakon transplantacije.

S obzirom na to da se sistem zasniva na konceptu "neto koristi", on će dati prioritet kandidatima koji najhitnije trebaju transplantaciju i od kojih se očekuje da će dobiti najveću korist. (*Eurotransplant Manual© - version 3.7; November 5, 2015*)

Sledeći faktori sadržani su u LAS-u:

1. Visina (cm)
2. Težina (kg)
3. Datum rođenja
4. Kod dijagnoze pluća
5. Nivo pomoći
6. Dijabetes
7. Asistirana ventilacija
8. Potreba za kiseonikom
9. Dopunski kiseonik (FIO<sub>2</sub> u% ili l / min)
10. FVC% predviđeno
11. Sistolni pritisak pulmonalne arterije (mmHg)
12. Srednji pritisak plućne arterije (mmHg)
13. Srednji pulmonalni kapilarni pritisak (mmHg)
14. Trenutni PCO<sub>2</sub> (mmHg)
15. Najveći PCO<sub>2</sub> (mmHg)
16. Najmanji PCO<sub>2</sub> (mmHg)
17. 6-minutni test (m)
18. Serum kreatinin (mg / dl)

LAS se izračunava na osnovu unetih vrednosti putem kalkulatora. Ako nedostaju određene vrednosti, za izračunavanje rezultata koristi se podrazumevana vrednost.

Informacije o visini, težini i datumu rođenja su apsolutne za dodavanje novog kandidata na listu čekanja.

Potrebno je dostaviti informacije o funkcionalnom statusu pacijenta i asistiranoj ventilaciji; inače će izračunati LAS biti 0.

Izračunati LAS koje se zasniva na podrazumevanim vrednostima će uopšteno biti niže u poređenju sa LAS-om na osnovu *izmerenih vrednosti*.

1. *Visina (cm) obavezno potrebno za registraciju*
2. *Težina (kg) obavezno potrebno za registraciju*
3. *Podaci o rođenu obavezno potrebno za registraciju*

**4. Dijagnoza plućne bolesti obavezno**

\* Ako nedostaje ili istekne LAS = 0

**5. Nivo pomoći (nijedan, neki, ukupno)**

Maksimalno 7 dana-Visok

Maksimalno 4 nedelje-Nizak

\* Ako nedostaje ili istekne LAS = 0

**6. Dijabetes (nema dijabetesa, nezavisan od insulina, zavisan od insulina, nepoznato)**

Prilikom prve registracije- Visok

Prilikom prve registracije-Nizak

Podrazumevano: nije dijabetičar

**7. Asistirana ventilacija (nije potrebno, CPAP,NIMV, MV)**

Maksimalno 7 dana-Visok

Maksimalno 4 nedelje-Nizak

\* Ako nedostaje ili istekne LAS = 0

**8. Potreba za kiseonikom (nije potreban, samo noću, u mirovanju)**

Maksimalno 7 dana-VISOK

Maksimalno 4 nedelje-NIZAK

Podrazumevano: nije potrebno

**9. Protok kiseonika (FIO2 u% ili l / min)**

Maksimalno 7 dana-VISOK

Maksimalno 4 nedelje-NIZAK

Podrazumevano: 0

ECMO \*: vrednost pre početka, ali ne starija od 6 meseci

**10. FVC% predviđeno**

Maksimalno 7 dana-VISOK

Maksimalno 4 nedelje-NIZAK

Podrazumevano: 150

**11. Sistolni pritisak plućne arterije (mmHg)**

Maksimum 1 godine-VISOK

Maksimum 1 godine-NIZAK

On se mora meriti samo jednom, po početnoj registraciji. Nije potrebno ponovljeno merenje.

Podrazumevano: 20

**12. Srednji pritisak plućne arterije (mmHg)**

Maksimum 1 godine-VISOK

Maksimum 1 godine-NIZAK

On se mora meriti samo jednom, po početnoj registraciji

Podrazumevano: 15

**13. Vrednost plućnog kapilarnog pritiska (mmHg)**

Maksimum 1 godine-VISOK

Maksimum 1 godine-NIZAK

On se mora meriti samo jednom, po početnoj registraciji

Podrazumevano: 5

**14. Trenutni PCO2 (mmHg)**

Maksimalno 7 dana-VISOK

Maksimalno 4 nedelje-NIZAK

Arterija, kapilarna

Podrazumevano: 40

ECMO \*: vrednost pre početka lečenja

**15. Najviši PCO2 (mmHg)**

Maksimalno 6 meseci-VISOK

Maksimalno 6 meseci-NIZAK

Arterija, kapilarna

Podrazumevano: 40

ECMO \*: vrednost pre početka lečenja

**16. Najniži PCO2 (mmHg)**

Maksimalno 6 meseci -VISOK

Maksimalno 6 meseci-NIZAK

Arterija, kapilarna krv

Podrazumevanio: 40

ECMO \*: vrednost pre početka lečenja

**17. Povećanje PCO2% od najniže do najviših**

Izračunato od ET-VISOK

Izračunato od ET-NIZAK

Podrazumevano: 0

**18. Šesto minutni test (m)**

Maksimalno 7 dana star-VISOK

Maksimalno 4 nedelje-NIZAK

Nedostaje podrazumevano: 46

Ako na mehaničkoj ventilaciji ili ECMO \* ili ako pacijent nije u mogućnosti da izvodi (dokument sa pismenom izjavom) i popunite:0

**19. Kreatinin u serumu (mg / dl)**

Maksimalno 7 dana-VISOK

Maksimalno 4 nedelje-NIZAK

Podrazumevano: 10

**20. Bilirubin (mg / dl)**

Maksimalno 7 dana star-VISOK

Maksimalno 4 nedelje star-NIZAK

Podrazumevano: 0.7

**21. SpO<sub>2</sub> (%)**

Maksimalno 7 dana star-VISOK

Maksimalno 4 nedelje star-NIZAK

Podrazumevano: 50

Za pacijente sa niskom vrednostima LAS: podaci o skriningu mogu biti stariji od 6 nedelja, kako bi se omogućila fleksibilnija vremenska skala pri prikupljanju podataka

Za sve intubirane pacijente i za pacijente sa pneumothorakom: data polja FVC, PAPsis, PAPmean i PCVPmean mogu se koristiti od dатih merenja, bez obzira koliko je star datum merenja.

LAS podaci upisani za pacijenta koji su prvi navedeni za transplantaciju pluća (podaci o skriningu) mogu biti stariji od 6 nedelja. Osim u slučaju da je izračunata LAS vrednost  $\geq 50$ , onda je validnost 7 dana.

Uzorci krvi trebaju biti arterijskog ili kapilarnog porekla. Moraju se uneti **krvni vrednosti u mirovanju**. Vrednosti tokom ili posle vežbanja ili noću nisu prihvatljivi;

**Gasne Analize (GA) u krvi** treba da se izvode nakon titracije kiseonika i prilagođavaju se pulsnom oksimetrijom do saturacije od 90-92%;

GA sa  $pO_2 > 100 \text{ mmHg} (> 13,3 \text{ KPa})$  treba ponoviti s titracijom kiseonika do ciljane zasićenosti kiseonika od 90-92%.

GA poslednje (u datom i vremenu) zasićenju kiseonika, mereno pulsnom oksimetrijom nakon titracije kiseonika i odgovarajućeg protoka kiseonika ili frakcije nakon titracije, treba da se zabeleži na izveštaju o gasovima u krvi.

**Terapija kiseonikom**-je definisan kao protok kiseonika  $> 15 \text{ L / min}$ ; Kod pacijenata sa terapijom O<sub>2</sub>, zasićenje kiseonika (SpO<sub>2</sub>) treba **kontinuirano meriti pulsnim oksimetrijom**, uključujući dokumentaciju SpO<sub>2</sub> i kiseoničku frakciju; U slučaju titriranog protoka kiseonika većeg od  $15 \text{ L / min}$ , treba uneti frakciju kiseonika. Maksimalna dozvoljena vrednost u obrascu podataka treba resetovati sa 26 na  $15 \text{ L / min}$ ; Titracija kiseonika se odnosi i na ventilirane pacijente.

- Najviše/ najniže PCO<sub>2</sub> vrednosti. Bez obzira na vrednosti u GA kiseonika, treba uneti najvišu i najnižu vrednost pCO<sub>2</sub>.
- Za najvišu i najmanju pCO<sub>2</sub> treba koristiti samo GA u stanju mirovanja u poslednja tri meseca. Vrednosti u toku napora, treninga nisu dozvoljeni za listu.
- 6MVT treba izvoditi sa protokom koji je potrebna tokom vežbanja.
- Vrednosti najviših i najnižih pCO<sub>2</sub> u poslednja 3 meseca primjenjuje se samo za Nemačku, za ostale zemlje ostaju vremenski interval od 6 mjeseci.
- Testiranje i unošenje uzorka GA u krvi je odgovornost centara za transplantaciju, Eurotransplant ne može proveriti okolnosti pod kojima su urađene.

U cilju daljeg proučavanja budućeg prilagođavanja sistema LAS, Eurotransplantni grudni savetodavni komitet (EThAC) je odlučio da se sledeći podaci moraju dostaviti i Eurotransplantu:

- završna satO<sub>2</sub> nakon šestominutnog testa hoda
- procenjeni sistolni pritisak desne komore
- prisustvo pneumotoraksa
- potreba za kombinovanim transplantacijama pluća
- potreba za ekstrakorporalnom podrškom
- Bilirubin
- Koagulopatija

#### **Nizak i visok LAS**

Kandidati za transplantaciju sa LAS vrednošću ispod 50 su označeni kao niski kandidati za LAS; oni sa LAS-om od 50 ili više su kandidati visokog LAS-a.

## LITERATURA KORIŠĆENA PRI IZRADI VODIČA

1. 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;25:745-55.
2. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation(ISSH). *Am J Respir Crit Care Med*1998;158:335-9.
3. Shigemura N, Bhama J, Gries CJ, et al. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures. *Am J Transplant* 2012;12:1249-55.
4. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008;86:515-20.
5. Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995;60:139-43.
6. Dusmet M, Winton TL, Kesten S, Maurer J. Previous intrapleural procedures do not adversely affect lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:249-54.
7. Curtis HJ, Bourke SJ, Dark JH, Corris PA. Lung transplantation outcome in cystic fibrosis patients with previous pneumothorax. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:865-9.
8. Senbaklavaci O, Wisser W, Ozpeker C, et al. Successful lung volume reduction surgery brings patients into better condition for later lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:363-7.
9. Shigemura N, Gilbert S, Bhama JK, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. *Transplantation* 2013;96:421-5.
10. Cypel M, Keshavjee S. Extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011;32:245-51.
11. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14- yearsingle-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910-8.
12. Strueber M. Bridges to lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:458-61.
13. Gottlieb J, Warnecke G, Hadem J, et al. Outcome of critically ill lung transplant candidates on invasive respiratory support. *Intensive Care Med* 2012;38:968-75.
14. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:997-1002.
15. Vermeijden JW, Zijlstra JG, Erasmus ME, van der Bij W, Verschueren EA. Lung transplantation for ventilator-dependent respiratory failure. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:347-51.
16. Diaz-Guzman E, Hoopes CW, Zwischenberger JB. The evolution of extracorporeal life support as a

- bridge to lung transplantation. ASAIO J 2013;59:3-10.
17. Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:716-21.
  18. Toyoda Y, Bhama JK, Shigemura N, et al. Efficacy of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:1065-70: [discussion 1070-1].
  19. Shafii AE, Mason DP, Brown CR, et al. Growing experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. ASAIO J 2012;58:526-9.
  20. Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, Davenport DL, Diaz-Guzman E, Zwischenberger JB. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145: 862 -7: [discussion 867-8].
  21. Bittner HB, Lehmann S, Rastan A, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and graft recovery. Ann Thorac Surg 2012;94:942-9: (author reply 949-50).
  22. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:763-8.
  23. Snyder JJ, Salkowski N, Skeans M, et al. The equitable allocation of deceased donor lungs for transplant in children in the United States. Am J Transplant 2014;14:178-83.
  24. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2083-92.
  25. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183: 788-824.
  26. Brown AW, Shlobin OA, Weir N, et al. Dynamic patient counseling: a novel concept in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2012;142: 1005-10.
  27. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1231-7.
  28. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:538-42.
  29. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:459-66.
  30. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:803-9.
  31. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:659-64.
  32. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1171-81.

33. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
34. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
35. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 2004;126:412-9.
36. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canni GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.
37. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 1550 -5.
38. Augarten A, Akons H, Aviram M, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:339-42.
39. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998;113:1230-4.
40. Liou TG, Adler FR, Cahill BC, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001;286: 2683-9.
41. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16: 313-9.
42. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:729-34.
43. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, et al. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:682-9.
44. Venuta F, Tonelli AR, Anile M, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *J Cardiovasc Surg* 2012;53:817-20.
45. Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9:117-23.
46. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:298-306.
47. Lobo LJ, Chang LC, Esther CR Jr, Gilligan PH, Tulu Z, Noone PG. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative *Mycobacterium abscessus* respiratory infections. *Clin Transplant* 2013;27:523-9.
48. Chernenko SM, Humar A, Hutcheon M, et al. *Mycobacterium abscessus* infections in lung transplant recipients: the international experience. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1447-55.
49. De Soysa A, Corris PA. Lung transplantation and the *Burkholderia cepacia* complex. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:954-8.

50. De Soyza A, McDowell A, Archer L, et al. Burkholderia cepacia complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;358:1780-1.
51. De Soyza A, Meachery G, Hester KL, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1395-404.
52. 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;32:965-78.
53. 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;173:1326-34.
54. 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;350:1005-12.
55. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995;152:S77-121.
56. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
57. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692-9.
58. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
59. Lahzami S, Bridevaux PO, Soccal PM, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur Respir J* 2010;36:74-80.
60. Marchand E. The BODE index as a tool to predict survival in COPD lung transplant candidates. *Eur Respir J* 2010;36:1494-5: (author reply 1495).
61. 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.
62. Gottlieb J. Lung transplantation for interstitial lung diseases and pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:281-7.
63. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:679-85.
64. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:1269-75.
65. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension:

- insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72.
66. Eberlein M, Garrity ER, Orens JB. Lung allocation in the United States. *Clin Chest Med* 2011;32:213-22.
  67. Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2006;6: 1212-27.
  68. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:114-20.
  69. Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, et al. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. *Pulmonary Retransplant Registry. Ann Thorac Surg* 1998;65:227-34.
  70. Kawut SM. Lung retransplantation. *Clin Chest Med* 2011;32:367-77.
  71. Brugiere O, Thabut G, Castier Y, et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long-term follow-up in a series of 15 recipients. *Chest* 2003;123:1832-7.
  72. Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J Thorac Cardiovascular Surgery* 2006;132: 407-12.
  73. Aigner C, Jaksch P, Taghavi S, et al. Pulmonary retransplantation: is it worth the effort? A long-term analysis of 46 cases. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:60-5.
  74. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:661-9.
  75. Faro A, Mallory GB, Visner GA, et al. American Society of Transplantation executive summary on pediatric lung transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:285-92.
  76. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of double- lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:277-84.
  77. Januszewska K, Malec E, Juchem G, et al. Heart-lung transplantation in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:738-43.
  78. Wolf JH, Sulewski ME, Cassuto JR, et al. Simultaneous thoracic and abdominal transplantation: can we justify two organs for one recipient? *Am J Transplant* 2013;13:1806-16.
  79. Couetil JP, Houssin DP, Soubrane O, et al. Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. A 4½-year experience.
  80. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1415-22: [discussion 1422-3].
  81. Grannas G, Neipp M, Hooper MM, et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008;85:524-31.
  82. Cassuto JR, Reese PP, Sonnad S, et al. Wait list death and survival benefit of kidney transplantation among nonrenal transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:2502-11.
  83. Lonze BE, Warren DS, Stewart ZA, et al. Kidney transplantation in previous heart or lung recipients. *Am*

- J Transplant 2009;9:578-85.
84. 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;15:254-64.
  85. Barshes NR, DiBardino DJ, McKenzie ED, et al. Combined lung and liver transplantation: the United States experience. *Transplantation* 2005;80:1161-7.
  86. Praseedom RK, McNeil KD, Watson CJ, et al. Combined transplantation of the heart, lung, and liver. *Lancet* 2001;358:812-3.
  87. Yi SG, Burroughs SG, Loebe M, et al. Combined lung and liver transplantation: analysis of a single-center experience. *Liver Transpl* 2014;20:46-53.
  88. Pirenne J, Verleden G, Nevens F, et al. Combined liver and (heart-) lung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2002;73:140-2.
  89. Saggar R, Khanna D, Furst DE, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J* 2010;36:893-900.
  90. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, et al. Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation. *Transplantation* 2013;95:975-80.
  91. 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;22:4351-6.
  92. Zorn GL Jr, McGiffin DC, Young KR Jr, Alexander CB, Weill D, Kirklin JK. Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:45-8.
  93. Garver RI Jr, Zorn GL, Wu X, McGiffin DC, Young KR Jr, Pinkard NB. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. *N Engl J Med* 1999;340:1071-4.
  94. Gomez-Roman JJ, Del Valle CE, Zarzabeitia MT, et al. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in donor lung after lung transplantation: microsatellite analysis demonstrates a recipient origin. *Pathol Int* 2005;55:580-4.
  95. Benden C. Specific aspects of children and adolescents undergoing lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:509-14.
  96. Rama JA, Fan LL, Faro A, et al. Lung transplantation for childhood diffuse lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:490-6.
  97. Huddleston CB. Pediatric lung transplantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13:68-78.
  98. 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 Transplantation* 2013;32:989-97.
  99. Sweet SC. Pediatric living donor lobar lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10:861-8.
  100. Steen S, Liao Q, Wierup PN, et al. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:244-252.
  101. Wierup P, Haraldsson A, Nilsson F, et al. Ex vivo evaluation of nonacceptable donor lungs. *Ann Thorac*

- Surg 2006; 81: 460–466.
102. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a non acceptable donor lung after reconditioning ex vivo. Ann Thorac Surg 2007; 83: 2191–2194.
103. Roden AC, Kern RM, Aubry MC, et all. Transbronchial Cryobiopsies in the Evaluation of Lung Allografts: Do the Benefits Outweigh the Risks? Arch Pathol Lab Med. 2016 Apr;140(4):303-11.
104. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et all. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. J Heart Lung Transplant. 2007 Dec;26(12):1229-42.
105. Speck NE, Schuurmans MM, Murer C, et all. Diagnostic value of plasma and bronchoalveolar lavage samples in acute lung allograft rejection: differential cytology. Respiratory Research. 2016;17:74.
106. Roden AC, Aisner DL, Allen TC, et all. Diagnosis of Acute Cellular Rejection and Antibody-Mediated Rejection on Lung Transplant Biopsies: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. Arch Pathol Lab Med. 2017 Mar;141(3):437-444.
107. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et all. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. J Heart Lung Transplant. 1996 Jan;15(1 Pt 1):1-15.
108. Berry GJ, et al. J Heart Lung Transplant, 2013;32(1):14–21.
109. Levine DJ, et al. J Heart Lung Transplant, 2016;35(4):397–406.
110. NHS Blood and Transplant UK Activity Report 2011–2012. Available from [www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant\\_activity\\_report/](http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/) Date last updated: March 31, 2012; date last accessed
111. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. Eur Respir J 2003; 22: 1007–1018.
112. Borthwick LA, McIlroy EI, Gorowiec MR, et al. Inflammation and epithelial to mesenchymal transition in lung transplant recipients: role in dysregulated epithelial wound repair. Am J Transplant 2010; 10: 498–509.
113. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 297–310.
114. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 121–125.
115. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 772–775.
116. Jain R, Hachem RR, Morrell MR, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 531–537.
117. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. Eur Respir J 2011; 37: 164–172.

