

# Transplantacija pluća u bolesnika sa cističnom fibrozom

Dorian Tješić-Drinković, Duška Tješić-Drinković\*

*Transplantacija pluća je sve češća terapijska mogućnost u završnom stadiju plućne bolesti. Jedna od najčešćih indikacija za transplantaciju danas je cistična fibroza, i to kako kod odraslih tako i u djece. Cistična fibroza nije samo bolest pluća nego je multisistemska bolest koja ima svoje posebnosti, o kojima treba voditi računa u izboru kandidata za transplantaciju. Transplantacija pluća danas je opcija za sve bolesnike s cističnom fibrozom i uznapredovanom plućnom bolešću koji ispunjavaju danas prihvatljive kriterije.*

**Ključne riječi:** cistična fibroza; transplantacija pluća

## UVOD

Zadnja terapijska mogućnost za produljenje života bolesnika u terminalnoj fazi plućne bolesti je transplantacija pluća. Prva transplantacija pluća obavljena je 1963. god., a nakon toga su bila potrebna gotovo dva desetljeća da se poboljšaju tehnički uvjeti i terapijske mogućnosti, kao i da se uspostave određeni selekcijski kriteriji koji su omogućili daljnji napredak transplantacije i preživljavanja bolesnika nakon nje.

Kod bolesnika sa cističnom fibrozom (CF) transplantacija pluća prvi put je obavljena 1983. god. (*University of Pittsburgh*), a kod djeteta sa CF-om 1987. god. (*University of Toronto*). Danas se u svijetu radi oko 3900 transplantacija pluća na godinu prema podacima *International Society for Heart and Lung Transplantation Registry* (1). U odrasloj dobi CF je po učestalosti treća indikacija za transplantaciju, dok u adolescenata čini 2/3 svih transplantacija. Iako raste broj transplantiranih pluća u svijetu, ona uvelike zaostaju za brojem transplantacija drugih solidnih organa, kao što su jetra, srce i bubreg (2).

CF nije samo bolest pluća nego je i multisistemska bolest, pa tako i transplantacija pluća ne znači bolesnikovo konačno izlječenje, već je riječ o prijelazu u drugi oblik bolesti u kojem su i dalje prisutne manifestacije CF-a na drugim organskim sustavima koje su i prije postojale. Unatoč potencijalnim komplikacijama vezanih za transplantaciju, kao i za druge medicinske komorbiditete, produženje životnog vijeka u transplantiranih bolesnika sa CF-om je bolje u odnosu na one kod kojih je transplantacija učinjena iz drugih razloga (3).

U nastojanju poboljšanja ishoda transplantacije te kakvoće života i očekivane duljine preživljavanja nakon transplantacije, primjenjuju se mnogi pokazatelji procjene bolesnika u završnoj fazi plućne bolesti prije transplantacije, tako i u procjeni očekivane duljine preživljavanja nakon nje. U tom smislu transplantacija pluća kod CF-a ima i svoje posebnosti i o njima će biti riječi u daljnjem tekstu.

## INDIKACIJA I VRIJEME ZA TRANSPLANTACIJU PLUĆA

Posljednjih desetljeća uz iskustvo oko samog postupka transplantacije i posttransplantacijskog oporavka rasle su i indikacije za transplantaciju pluća. Zahvaljujući tome, transplantacije su se počele izvoditi sve više, pa i kod djece. U odraslih bolesnika CF znači treću indikaciju za transplantaciju iza kronične opstruktivne plućne bolesti i one intersticijske (1, 3). Kod djece do godinu dana glavne indikacije su kongenitalne srčane bolesti, primarna plućna hipertenzija i plućne vaskularne bolesti, dok su pulmonarna alveolarna proteinoza, intersticijske plućne bolesti te bronhopulmonalna displazija rjeđe indikacije (4). U skupini djece između 6 i 11 godina te u skupini adolescenata CF je najčešća indikacija i čini 56%, odnosno 72% svih transplantacija (1, 3, 5).

\* KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Dorian Tješić Drinković, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: [dorian.td@gmail.com](mailto:dorian.td@gmail.com)

Primljeno/Received: 1. 2. 2015., Prihvaćeno/Accepted: 27. 2. 2015.

Određiti optimalno vrijeme za uvrštenje bolesnika na popis za transplantaciju osjetljiv je proces, pri kojemu je važno imati na umu dvije okolnosti: da bolesnik bude uvršten na popis dovoljno rano, kako bi mogao dočekati transplantaciju, te da je adekvatno procijenjena njena korist, kako bi preživljavanje nakon transplantacije bilo dulje nego da bolesnik nije transplantiran.

Jedna od prvih i najčešće navođenih preporuka za transplantaciju temelji se na izvještaju transplantacijskog programa pluća iz Toronta iz osamdesetih godina prošlog stoljeća (6), u kojem se preporuča da bolesnika treba planirati za transplantaciju kad vrijednost FEV<sub>1</sub> padne ispod 30% očekivanih vrijednosti. Praksa je pokazala da je procjenu teško bazirati na samo jednom pokazatelju, pa su slijedila redefiniiranja kriterija. Tako se danas u procjeni bolesnika primjenjuje kombinacija kliničkih i laboratorijskih pretraga te funkcijskih testova koji pružaju bolji uvid u korisnost transplantacije (7, 8, 9). Kod bolesnika sa CF-om takav se pristup posebno ističe zbog multisistemske prirode bolesti. Zato je osim plućne komponente bolesti važno uključiti i njene druge parametre radi što bolje selekcije bolesnika i boljeg posttransplantacijskog tijeka (10, 11).

Donedavno su kriteriji za dodjelu transplanta nakon uvrštenja na popis bili određeni vremenom boravka na popisu, što je često imalo pogubne posljedice za one bolesnike koji su bili u većoj hitnosti za transplantaciju. Tijekom vremena i su i nove smjernice za transplantaciju pluća u djece iznad 12 godina i odraslih, koje je 2005. god. objavio stečenog iskustva proizašle *United Network of Organ Sharing and the Organ Procurment and Transplantation Network* (12). Za razliku od prethodnog sustava dodjele organa baziranog isključivo na vremenu provedenom na popisu za transplantaciju, u novom sustavu je uvedeno načelo procjene potrebe za transplantacijom bez obzira na dužinu boravka na popisu. Procjena stanja podrazumijeva bodovanje čitavog niza čimbenika kao što su dob, BMI, plućna funkcija, ovisnost o kisiku, prisutnost plućne hipertenzije, bolesnikov funkcionalni status (6 min. test hoda), potreba za neinvazivnom ventilacijom, kardiološki status, bubrežna funkcija itd. Procjena tih čimbenika je značajna za procjenu bolesnikovog trenutnog stanja, tj. hitnosti transplantacije, ali i uspješnosti preživljavanja nakon nje (12). Osim procjene na početku taj sustav predviđa i aktualizaciju bolesnikova stanja dva puta na godinu. Takav sustav procjene kriterija za dodjelu donacijskih pluća nazvan je LAS sustav prema engl. „*a lung allocation score*“. Zahvaljujući njemu, bolesnik s hitnijom potrebom za transplantatom ima mogućnost ranije transplantacije, bez obzira na dužinu boravka na popisu (12).

U djece mlađe od 12 godina takav sustav nije zaživio zbog različitosti dijagnoza u toj životnoj dobi i malog broja bolesnika, pa se kod njih i dalje primjenjuju kriteriji dodjele pluća

temeljem dužine boravka na popisu uz ograničenja vezana za kompatibilnost ABO krvne grupe i veličinu prsnoga koša primatelja pluća (13).

Osim navedenih sustava dodjele donacijskih organa postoje i drugi pristupi. Tako je primjerice u državama Ujedinjenog Kraljevstva i Australije procjena odnosa rizika i koristi transplantacije prepuštena liječniku koji izravno skrbi o bolesniku, a dodjela organa se temelji prvenstveno na geografskoj blizini donora i primatelja. Tek ako se ne može iskoristiti donacijski organ, onda se s ponudom organa ide dalje po sustavu rotacije. Takav pristup omogućuje određenu fleksibilnost kao i uključivanje organe „granične kakvoće“, pa prosudba o korisnosti i riziku zahvata leži na direktnoj procjeni liječnika koji skrbi o bolesniku (14).

## OSOBITOSTI PROCJENE BOLESNIKA SA CF-om

### *Prisutnost bakterija, gljivica i infekcije*

U vrijeme kada dolazi u obzir razmatranje transplantacije pluća, većina bolesnika je kolonizirana bakterijama i gljivicama. Kolonizacija ili infekcija prvenstveno se odnosi na prisutnost mukoidnog ili nemukoidnog soja *Ps. aeruginosa*. Zasad je malo dokaza o većem i značajnijem utjecaju pseudomonasa na konačan ishod transplantacije (3). Nasuprot tome nalaz *B. cepacia* kompleksa ima značajan učinak na posttransplantacijski ishod, te se smatra da je kod takvih bolesnika preživljavanje nakon transplantacije za 15-20% lošije. Posebno značenje ima prisutnost *B. cepacia* genovara III. (*B. cenocepacia*), koja je značajno povezana s lošim transplantacijskim ishodom i koja u nekim centrima za transplantaciju znači apsolutnu kontraindikaciju za sam zahvat (15).

Prisutnost *Staphylococcus aureus*, metilicilin-osjetljivog ili metilicilin-rezistentnog, čini se da značajnije ne utječe na konačan ishod transplantacije, iako je kod rezistencije potrebno dati mnogo više antibiotske terapije (16). Također nema pouzdanih podataka o utjecaju *Stenotrophomonas maltophilia* ili *Achromobacter xyloxydans* na posttransplantacijska zbivanja (17).

Za razliku od bakterija, manje je jasna situacija oko značenja i uloge kolonizacije gljivicama u dišnom putu na transplantacijski ishod. *Aspergillus spec.*, koji se najčešće izolira kod bolesnika sa CF-om, čini se nema veći utjecaj, iako je često prisutan kod komplikacija na mjestima ispod spoja presatka, ali neovisno o tome je li riječ o CF-u ili nije. U slučaju potrebe terapija antimikoticima prije i nakon transplantacije omogućuje uspjeh zahvata (3). Osim *Aspergillus spec.* važno je spomenuti *Scedosporium apiospermum* koji se javlja rjeđe, ali zato može imati implikacije u posttransplantacijskom razdoblju, posebno kod bolesnika s obliterirajućim bronhio-litisom. *Scedosporium* ima značajnu sposobnost disemina-

cije i može uzrokovati invazivne bolesti, pa treba primijeniti supresivnu antifungalnu terapiju kod bolesnika koji su njime kolonizirani, iako se čini da je teško postići njegovu eradikaciju (17).

Mikobakterije, najčešće među njima *Mycobacterium avium* kompleks, prisutne su u 10-15% bolesnika sa CF-om i uglavnom ne uzrokuju komplikacije nakon transplantacije. No treba izdvojiti multiplorezistentan *Mycobacterium abscessus* koji brzo raste i može uzrokovati infekcije mekih tkiva. Zato uklanjanje takvih inficiranih pluća ne osigurava bolesnika od pojave infekcije i nakon transplantacije (18).

### Dijabetes

Što bolesnici sa CF-om dulje žive, to je i prevalencija dijabetesa vezanog za CF (CFRD, prema engl. *cystic fibrosis related diabetes*) veća. Smatra se da oko 30% odraslih bolesnika sa CF-om u vrijeme transplantacije ima CFRD. Kod bolesnika sa CF-om dijabetes se obično povezuje s lošijim ishodom bolesti, neovisno o transplantaciji. Loše kontroliran dijabetes znači i relativnu kontraindikaciju za samu transplantaciju. U svakom slučaju dijabetes, a pogotovo onaj loše kontroliran, pogoduje razvoju mikrovaskularnih komplikacija, posebno na bubrezima i retini. Oko 20% transplantiranih bolesnika, koji prije transplantacije nisu imali dijabetes, mogu ga razviti u ranoj posttransplantacijskoj fazi pa ih s tim rizikom treba upoznati prije zahvata (19).

### Probavni i jetreni aspekti bolesti

Postoje izvještaji o teškim kolitisima uzrokovanim *Clostridium difficile* u posttransplantacijskom razdoblju. U nekim od tih slučajeva prisutne su bile atipične prezentacije bez proljeva kao dominantnog simptoma, u drugima je bilo potrebno učiniti kolektomiju, a smrtnost je bila značajnija u slučajevima kad se stanje nije prepoznalo navrijeme (20).

Distalni intestinalni opstruktivni sindrom (DIOS, prema engl. *distal intestinal obstructive syndrome*) javlja se češće u bolesnika koji je te probleme imao i prije transplantacije. U ranom posttransplantacijskom razdoblju DIOS je relativno čest i obično je potaknut upotrebom opijata i manjim unosom tekućine na usta, a zbog otežane mogućnosti uobičajenog liječenja polietilenglikolom, lavažom crijeva ili gastrografinom često zahtijeva kirurško rješavanje (21).

Gastroezofagealni refluks je čest kod bolesnika s uznapređovalom plućnom bolešću i prepoznat je kao rizičan čimbenik u posttransplantacijskom razdoblju, prvenstveno u smislu razvoja disfunkcije presatka. Značajnu ulogu pritom ima djelovanje pepsina i žuči na presadak tako da terapijska primjena antacida nije dostatna. Stoga se kod bolesnika koji otprije imaju poznate smetnje sve više primjenjuje laparoskopna fundoplastika (22).

Mnogi bolesnici sa CF-om imaju poremećaj jetrene funkcije, ali uz sačuvanu sintetsku funkciju jetre mogu se transplantirati. Tek u 2 do 5% bolesnika razvija se prava dekompenzirana ciroza i tada treba razmatrati i transplantaciju jetre. Bolesnicima s teškom portalnom hipertenzijom mogu se transplantirati pluća uz dobar ishod preživljavanja. Dugoročno sama transplantacija pluća nije pokazala značajniji utjecaj na razvoj teških jetrenih komplikacija (23).

### Sinitis

Sinitis je čest kod bolesnika sa CF-om, a česta je i kolonizacija i infekcija s patogenima, sličnim onima koje nalazimo u donjem dišnom putu. U strahu od širenja infekcije u transplantirana pluća zbog imunosupresije u mnogim se centrima rade preventivne operacije i drenaže sinusa. Unatoč tome ishod bolesnika nakon transplantacije se nije promijenio te se zasad rutinska operacijska drenaža sinusa ne preporuča. Ipak, nedavne studije su pokazale da kirurška terapija nakon transplantacije pluća može donekle smanjiti učestalost kolonizacije patogenima u donjem dišnom putu (22).

### Uhranjenost

Neishranjenost je neovisan rizični čimbenik lošeg ishoda u bolesnika sa CF-om. Loša uhranjenost pogoduje i lošijem ishodu nakon transplantacije kao i za vrijeme boravka na transplantacijskom popisu. Obično se smatra da težinu ispod 80 percentile ili BMI manji od 17 treba uzeti kao vrijednosti kod kojih se ne preporuča transplantacija. U poboljšanju uhranjenosti obično se primjenjuje supstitucija prehrane putem nasogastričnih sonda ili insercijom perkutane želučane ili jejunalne sonde. Nakon transplantacije bolesnik obično dobiva na težini, što je povezano s poboljšanjem općeg stanja nakon zahvata, te je odraz manje potrošnje energije za disanje i primjene terapije kortikosteroidima (24).

### Drugi razni aspekti bolesti

Među druge aspekte CF-a može se ubrojiti osteoporoza koja je relativna kontraindikacija za transplantaciju. Često je prisutna u završnoj fazi bolesti, a u nastojanju da se popravi koštani status, u terapiju se obično uvode kalcij, vitamin D i bisfosfonati (25).

Bolesnici koji su ovisni o asistiranoj ventilaciji imaju visok rizik smrtnog ishoda. Ipak, u nekih od njih je transplantacija obavljena za vrijeme dok su bili na mehaničkoj ventilaciji. U takvim se situacijama valja držati individualnog pristupa uz oprez prilikom donošenja odluke o transplantaciji (26).

Naposljetku, postoje aspekti bolesti koji nisu sasvim specifični samo za CF. Među njima su prisutnost određene fizičke izdržljivosti za sam zahvat, zatim prisutnost maligne bolesti, nekontrolirane infekcije, ovisnosti o lijekovima, drogi, alkoholu, pušenju, sve što je i apsolutna kontraindikacija za zahvat u mnogim centrima za transplantaciju. Prije odluke o zahvatu treba svakako provjeriti i određene socijalne preduvjete kao i odsutnost psihijatrijske bolesti, koji mogu negativno utjecati na suradnju ili pridržavanje terapije (27).

### KONTRAIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU

S vremenom i stjecanjem iskustva u transplantaciji pluća smanjivao se i broj apsolutnih kontraindikacija, a većina njih su postale relativne. Razlike u pojedinim relativnim kontraindikacijama često su odraz iskustva i stavova pojedinih transplantacijskih centara koje treba poštovati.

U apsolutne kontraindikacije ubraja se aktivna infekcija tuberkuloze, HIV-a, infekcija hepatitsa B ili C, zatim maligne bolesti, insuficijencija bubrega, jetrene i srčane funkcije te ireverzibilna bolest središnjeg živčanog sustava ili neuromuskularna bolest.

U relativne kontraindikacije ubrajaju se teška malnutricija, dijabetes, osteoporoza, kompresivne frakture kralježaka, upotreba sistemskih kortikosteroida, infekcija s *Burckoledriom cepatia* ili multiplo rezistentnim mikroorganizmima. Neki transplantacijski centri infekciju *Burckoledriom cepatia*, posebno genovara III. (*B. cenocepattia*), ubrajaju u apsolutne kontraindikacije. U relativne kontraindikacije mogu se ubrojiti teži psihološki poremećaj bolesnika ili njegovatelja u obitelji te čitav niz psihološko-socijalnih problema od suradljivosti u provođenju terapije (posebno adolescenata), ekonomskih poteškoća, udaljenosti stanovanja i nemogućnosti redovitih kontrola (11).

### KIRURŠKI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE

Prije doniranja pluća svakog se donatora provjerava analizom plinova u krvi, radiološkim pregledom pluća, bronhoskopskim pregledom te mikrobiološkom analizom dišnog puta. Radi se probir na hepatitis A, B, C, HIV, virus varicella-zoster, CMV, EBV i herpes virus infekciju.

Tehnički postupak transplantacije kod djece ne razlikuje se značajnije od onog kod odraslih. Većina djece se danas podvrgava bilateralnoj sekvencijskoj transplantaciji pluća s tzv. "teleskopskom bronh na bronh" anastomozom (28).

Transplantacija srce-pluća danas se rijetko primjenjuje, pa i u slučajevima izražene desnostrane srčane hipertrofije kao posljedice plućne hipertenzije. Srčani poremećaj se u slučaju uspješne obostrane transplantacije pluća obično

sam riješi (29). Transplantacija jednog plućnog krila se rijetko izvodi (4).

Moguća je i transplantacija pluća od živućeg donora, obično članova obitelji primatelja, u situacijama kad bolest brzo napreduje, a dostupnost drugih pluća nije vjerojatna (30). Treba znati da takav zahvat i nije bez rizika za donora pluća i s tim treba upoznati obitelj.

Također postoje tehničke varijacije koje se mogu primjenjivati u smislu smanjenja veličine pluća, zatim transplantacija jednog lobusa te podjela donatorskog pluća u dva manja oblikovana „plućna krila“. Navedene mogućnosti izvode se uglavnom u odraslih bolesnika (1), dok opisanih iskustava u djece nema ili su tek sporadična i bez prave mogućnosti procjene.

Nakon zahvata moguće su komplikacije koje se dijele u one neposredne nakon zahvata, zatim u rane i kasne komplikacije. U neposredne komplikacije ubrajaju se krvarenja, oštećenje živaca, dehiscijencije na mjestima anastomoza (vaskularnih ili dišnih), pojava fibrotičnih struktura, granulacijskog tkiva ili kolapsa dišnog puta na mjestu spojeva. Od ostalih komplikacija treba spomenuti hiperakutno i akutno odbacivanje transplanta kao posljedice intenzivnog imunološkog odgovora primatelja, zatim disfunkciju presatka koji je vezan za teži i dugotrajniji postupak transplantacije i ishemije. Pojava rane infekcije je multifaktorskog uzroka, od imunosupresije, gubitka refleksa kašlja, oštećenja cilijarne funkcije i promijenjenog imunološkog odgovora na lokalnoj razini (2).

Rane komplikacije su one koje nastaju tijekom mjesec dana i šest mjeseci nakon transplantacije. U njih se ubrajaju infekcije od oportunističkih uzročnika (*Pneumocystis*, *Candida*) do virusnih infekcija (CMV). Druge su komplikacije vezane za imunosupresiju. U praksi je teško naći pravu mjeru između nepotrebno velike supresije, koja pogoduje infekcijama, i nedovoljne imunosupresije koja pogoduje odbacivanju presatka.

U kasne komplikacije ubrajaju se infekcije koje su započele ranije a traju, toksična djelovanja lijekova te reakcije odbacivanja presatka. Posebno značajne komplikacije tog razdoblja su posttransplantacijska limfoproliferativna bolest i bronhiolitis obliterans (2).

### UZROCI SMRTNOSTI NAKON TRANSPLANTACIJE

Odbacivanje presatka i infekcije su vodeći razlozi smrtnosti u prvoj godini nakon transplantacije. Kirurške komplikacije prevladavaju kao uzrok smrtnosti tijekom prvog mjeseca nakon transplantacije. Nakon prvog mjeseca pa do kraja prve godine pola smrtnosti posljedica je infekcija. Nakon prve godine uz infekcije vodeći uzrok smrtnosti je bronhio-

litis obliterans. Smrtnost od limfoproliferativne bolesti nije česta, javlja se u tijeku prve godine nakon transplantacije i s vremenom se lagano povećava (4).

## OČEKIVANI ISHOD I KAKVOĆA ŽIVOTA

Većina bolesnika nakon transplantacije osjeća olakšanje pri disanju uz poboljšanje oksigenacije i plućne funkcije te lakšeg podnošenja napora. Poboljšanje plućne funkcije vidljivo je poboljšanjem vrijednosti FVC-a i FEV<sub>1</sub> od 38% na 82%, odnosno od 20% na 80% očekivanih vrijednosti (30, 32). Fizička izdržljivost postupno raste tako da dopušta sudjelovanje u dnevnim aktivnostima bez posebnih ograničenja, dok je maksimalan fizički napor ipak smanjen. Sva ta zbivanja utječu na poboljšanje kakvoće života transplantiranih bolesnika (33, 34).

Dugoročno praćenje transplantiranih bolesnika sa CF-om pokazuje da je njihovo preživljavanje nakon prve godine bilo oko 80%, nakon 5 godina 59%, a nakon 10 godina 38%, odnosno da je preživljavanje CF bolesnika kao skupine bolje u usporedbi s transplantiranim iz drugih razloga (22, 35, 36). Ipak, za pedijatrijske bolesnike sa CF-om, a posebno za adolescente, pokazatelji preživljavanja su slabiji nego što su rezultati nakon transplantacije iz drugih razloga (9, 11).

Za kakvoću života nakon transplantacije načelno vrijedi da je usko povezana s dužinom preživljavanja i da ju je teško procijeniti. Istraživanje kakvoće života koje se odnosi na zdravstveno stanje bolesnika (HRQL, prema engl. *health-related quality of life*) pokazalo se boljim kod bolesnika sa CF-om u odnosu na one koji su transplantirani iz drugih razloga. Tako su bolesnici sa CF-om pokazali bolju mobilnost, više energije te volju za povratkom na posao ili u školu u odnosu na druge, iako je i kod njih HRQL bio poboljšani (35).

Treba istaknuti da postignuta kakvoća života nakon transplantacije postupno opada tijekom vremena, a pogotovo pojavom komplikacija i potrebe liječenja (36). Iako postoje pokazatelji koji mogu predvidjeti koji bolesnici mogu imati duže ili kraće preživljavanje nakon transplantacije, zasad nema modela koji bi prepoznali bolesnike sklone eventualno boljem životu nauštrb skraćenog.

## ZAKLJUČAK

Kod bolesnika sa CF-om transplantacija pluća postaje sve dostupnija i posljednja je terapijska mogućnost za produljenje života u završnom stadiju plućne bolesti. Posljednjih desetljeća postignut je značajan napredak u razumijevanju cijelog niza čimbenika koji mogu utjecati na ishod prije i poslije transplantacije. Unatoč tome, odabir trenutka za upućivanje nekoga na transplantaciju i dalje

ostaje osjetljivo pitanje. Preživljavanje bolesnika je poboljšano ne samo primjenom bolje selektivnosti za transplantaciju, već i usavršavanjem kirurške tehnike, boljom pripremom transplanta, boljim posttransplantacijskim liječenjem i ranijim prepoznavanjem komplikacija. Zdravstveno stanje nakon transplantacije je bolje u odnosu na ono prije zahvata, a samim tim i kakvoća života, iako je njena procjena otežana u pedijatrijskoj populaciji.

Treba zapamtiti da transplantacija pluća kod bolesnika sa CF-om ne znači i konačno izlječenje, već je prijelaz u jedno novo medicinsko stanje u kojem su sve druge manifestacije CF-a i dalje prisutne.

### Kratice:

CF – cistična fibroza (CF, od engl. *cystic fibrosis*)  
 CFTR – transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (CFTR, od engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)  
 CFRD – dijabetes povezan sa cističnom fibrozom (CFRD, od engl. *cystic fibrosis related diabetes*)  
 DIOS – distalni intestinalni opstruktivni sindrom (DIOS, od engl. *distal intestinal obstructive syndrome*)  
 HRQL – kakvoća života koje se odnosi na bolesnikovo zdravstveno stanje (HRQL, od engl. *health-related quality of life*)

### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

### DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Svi autori jednako su doprinijeli izradi rada/All authors have equally contributed to a manuscript writing

### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

## LITERATURA

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:1009-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.004>
2. Noyes BE. Pediatric Lung Transplantation. In: Chernick V, Boat TF, Wilmontt RW, Bush A. Eds. *Kending's disorders of the respiratory tract in children.* 1<sup>st</sup> ed. Saunders, Philadelphia; 2006:259-67. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7216-3695-5.50019-5>
3. Hadjilias D. Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chest.* 2007;131:1224-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-1163>



4. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry for the International Society for Heart and Lung Transplantation. Seventh official pediatric report-2004. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:933-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2004.06.011>
5. Benden C, Aurora P, Edwards L, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1123-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.08.011>
6. Karen E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med.* 1992;326:1187-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199204303261804>
7. Robinson W, Waltz DA. FEV1 as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:198-202.
8. Aurora P, Whitehead B, Wade A, Bowyer J, Whitmore P, Rees PG, Tsang VT, Elliott MJ, De Leval M. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999;354:1591-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03031-7)
9. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2143-52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa066359>
10. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2006.03.011>
11. Spahr JE, Love RB, Francois M, Radford K, Meyer KC. Lung transplantation for cystic fibrosis: Current concepts and one center's experience *J Cystic Fibrosis.* 2007;6:334-50.
12. United Network of Organ Sharing: Information for Transplant Professionals about the Lung Association Score System. Accessed April 18.2005. at [www.unos.org](http://www.unos.org).
13. Sweet SC. Pediatric lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:122-7. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200808-095GO>
14. Kotsimbos T, Williams TJ, Anderson GP. Update on lung transplantation: programmes, patients and prospects. *Eur Respir Rev.* 2012;21:271-305. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00006312>
15. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with Burkholderia cepacia complex: survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2102-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.11.2107022>
16. Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am J Infect Control.* 2003;31(suppl):6S-62S. <http://dx.doi.org/10.1067/mic.2003.78>
17. Tamm M, Malouf M, Glanville A. Pulmonary Scedosporium infection following lung transplantation. *Transplant Infect Dis.* 2001;3:189. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3062.2001.30402.x>
18. Olivier K, Weber DJ, Lee JH, et al. Nontuberculous mycobacteria: II. Nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:835-40. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200207-679OC>
19. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, et al. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2004;3:209-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2004.08.001>
20. Yates B, Murphy D, Black F, et al. Pseudomembranous colitis in four patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Thorax.* 2007;2:554-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.048652>
21. Gilljam M, Chapamo C, Tullis E, et al. GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123:37-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.1.37>
22. Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Org Transpl* 2008;13:484-8. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0b013e32830fe6b8>
23. Meachery G, De Sozza A, Nicholson A, et al. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax.* 2008;63:725-31.
24. Singer LG, Brazelton TR, Doyle RL, et al. Weight gain after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:894-902. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498\(02\)00807-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498(02)00807-0)
25. Conway SP, Oldroyd B, Morton A, et al. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax.* 2004;59:699-703. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2002.002568>
26. Bartz RR, Love RB, Levenson GE, et al. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:433-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498\(02\)00667-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-2498(02)00667-8)
27. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: the International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:703-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199810150-00033>
28. Spray TL, Mallory GB, Canter CB, Huddleston CB. Pediatric lung transplantation. indications, techniques, and early results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:990-9.
29. Katz WE, Gasior TA, Quinlan JJ, Lazar JM, Firestone L, Griffith BP, Gorcsan J. Immediate effects of lung transplantation on right ventricular morphology and function in patients with variable degrees of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:384-91. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00502-1](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00502-1)
30. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:403-11.
31. Santos F, Lama R, Alvarez A, Algar FJ, Quero F, Cerezo F, Salvatierra A, Baamonde C. Pulmonary tailoring and lobar transplantation to overcome size disparities in lung transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:1526-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.058>
32. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Paradowski LJ, Lackner RP, Ogden WD, et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:224-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70383-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70383-7)
33. Levy RD, Ernst P, Levine SM, et al. Exercise performance after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:27-33.
34. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Zamel N, Maurer JR. Long term results of lung transplantation for cystic fibrosis. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2002;22:602-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(02\)00376-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(02)00376-7)
35. Vermeulen KM, van der Bij W, Erasmus ME, Duiverman EJ, Koeter GH, TenVergert EM. Improved quality of life after lung transplantation in individuals with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:419-26. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20009>
36. Liou TG, Woo MS, Cahill BC. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:459-63. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000245716.74385.3f>

## SUMMARY

## Lung transplantation in cystic fibrosis

Do. Tješić Drinković, Du. Tješić Drinković

*The rate of lung transplantation, the most aggressive therapy available for end-stage lung disease, is increasing and cystic fibrosis is one of the most frequent indications for the procedure, both in children and adults. The burdens of comorbidities related to the underlying cystic fibrosis are important considerations and present unique challenges in candidates for lung transplantation. Lung transplantation is the final treatment option for all patients with advanced cystic fibrosis lung disease if they meet the currently accepted inclusion criteria.*

**Keywords:** cystic fibrosis; lung transplantation