

# Transplantacija pluća

## *Lung Transplantation*

**GORDANA PAVLIŠA<sup>1,2</sup>, FEĐA DŽUBUR<sup>2</sup>, ANA HEĆIMOVIĆ<sup>2</sup>, GZIM REDŽEPI<sup>2</sup>, MIROSLAV SAMARŽIJA<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

<sup>2</sup>Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Transplantacija pluća oblik je liječenja koji se provodi u bolesnika s terminalnom fazom različitih plućnih bolesti. Najčešće indikacije za transplantaciju pluća jesu: kronična opstruktivna plućna bolest, idiopatska plućna fibroza, cistična fibroza, emfizem zbog nedostatka  $\alpha$ -1-antitripsina i primarna plućna hipertenzija. Bolesnik treba biti referiran transplantacijskom centru kada ima manje od 50% šanse da će preživjeti 24 – 36 mjeseci uz maksimalnu medicinsku skrb i/ili ima III. ili IV. stupanj simptoma prema klasifikaciji NYHA-e (*New York Heart Association*). U transplantaciji pluća razlikujemo četiri kirurška postupka: obostrana transplantacija pluća, jednostrana transplantacija pluća, lobarna transplantacija, transplantacija srca i pluća. Nakon transplantacije pluća bolesnici su podložni nizu komplikacija. Infektivne su komplikacije česte zbog visoke razine imunosupresije, direktnog kontakta transplantiranog organa s okolišem i gubitka prirodnih obrambenih mehanizama pluća uključujući mukocilijarni klirens, refleks kašlja i limfatičnu drenažu. Primarna disfunkcija alopresatka nastupa u 24 sata nakon transplantacije. Ona nastaje kao posljedica ozljede alopresatka tijekom transplantacijskog procesa: eksplantacije, hladnog ishemijskog čuvanja ili reperfuzijske ozljede alopresatka nakon implantacije. Unatoč poboljšanju protokola imunosupresije akutno odbacivanje alopresatka javlja se u 30% bolesnika u prvoj godini nakon transplantacije. Razlikujemo akutno stanično, humoralno i hiperakutno odbacivanje. Nakon prve posttransplantacijske godine kronično je odbacivanje primarni uzrok mortaliteta bolesnika s transplantiranim plućem i uzrokuje oko 40% smrtnih ishoda. Razlikujemo dva oblika kroničnog odbacivanja: sindrom obliterirajućeg bronhiolitisa i restriktivni alotransplantatni sindrom. Hitna obrada bolesnika ključ je uspješnog liječenja posttransplantacijskih komplikacija. Ona često uključuje invazivne dijagnostičke postupke da bi se osigurao pravilan terapijski pristup. Hrvatski transplantacijski program djeluje od 2011. godine. Transplantacija pluća učinjena je u 67 bolesnika, transplantacija srca i pluća u dva bolesnika, a u jednog bolesnika retransplantacija pluća.

**KLJUČNE RIJEČI:** transplantacija pluća, indikacije, primarna disfunkcija alopresatka, akutno odbacivanje alopresatka, kronično odbacivanje alopresatka

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Lung transplantation has become a life-saving procedure for the patients with a variety of end-stage pulmonary diseases. The most common indications for lung transplantation are: chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, alpha-1 antitrypsin deficiency related emphysema, and primary pulmonary hypertension. Patients whose life expectancy is predicted at less than 50% over the next 24-36 months despite optimal and maximal medical management and/or if they have class III and IV symptoms according to the New York Heart Association (NYHA) association should be referred for a transplant assessment. There are several types of lung transplantation procedures: single-lung, double-lung, lobar lung, and heart-lung transplantation. Lung transplant recipients are at increased risk for different types of complications. Infectious complications are common due to a high level of immunosuppression, continuous contact of the transplanted organ with the environment along with the loss of defence mechanisms, including the mucociliary clearance, cough reflex and lymphatic drainage. Primary graft dysfunction may occur within the first 24 hours after the transplantation. It can result from allograft injury during transplant process (explantation and preservation of donor organ, cold ischemic storage) or from ischemia-reperfusion injury of the allograft after implantation. Despite improved immunosuppressive regimes, acute rejection affects more than 30% of lung transplant recipients within the first year after transplant. We distinguish acute cellular, humoral and hyperacute rejection. After the first transplantation year, chronic rejection is the primary cause of mortality in lung transplant recipients, accounting for approximately 40% of deaths. There are two types of chronic lung rejection phenotypes: bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome. The key to successful treatment of post-transplant complications is prompt patient evaluation which often includes invasive diagnostic testing to assure appropriate therapeutic approach. Croatian transplantation programme exists since 2011. Lung transplantation had been performed in 67 patients, lung and heart transplantation in two patients, and lung re-transplantation in one patient.

**KEY WORDS:** lung transplantation, indications, primary allograft dysfunction, acute allograft rejection, chronic allograft rejection

## Uvod

→ Transplantacija pluća oblik je liječenja koji se provodi u bolesnika s terminalnom fazom različitih plućnih bolesti.

Prva transplantacija pluća izvedena je 1963. godine, no bolesnik je umro nakon nekoliko dana od posljedica bubrežnog zatajenja i malnutricije (1). U sljedećih dvadesetak godina učinjeno je nekoliko pokušaja transplantacije pluća, ali su bili neuspješni zbog reakcije odbacivanja i problema sa zarašćivanjem bronhalnih i trahealnih anastomoza. Nakon što je početkom 1980-ih u kliničku praksu uveden ciklosporin A, broj se transplantacija pluća povećao. Broj učinjenih transplantacija raste iz godine u godinu. *The International Society for Heart and Lung Transplantation* vodi registar koji uključuje više od 60.000 primatelja iz više od sto transplantacijskih centara svijeta. Prema podacima iz tog registra, od 2010. godine izvodi se više od 4000 transplantacija pluća na godinu. Prema izvješću iz 2015., prosječno preživljenje nakon transplantacije pluća jest 5,7 godina. Prosječno preživljenje duže je nakon bilateralne transplantacije pluća nego nakon jednostrane te nakon bilateralne transplantacije pluća iznosi 7, a nakon jednostrane 4,5 godina. Prosječno jednogodišnje preživljenje iznosi 78%, a petogodišnje 51% (2). U Republici Hrvatskoj program transplantacije pluća počeo je 2011. zahvaljujući suradnji s Klinikom za torakalnu kirurgiju u Sveučilišnoj klinici u Beču (*Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien* – AKH). Cjelokupna predtransplantacijska obrada i posttransplantacijsko zbrinjavanje pacijenata provodi se u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ KBC-a Zagreb koja je Referentni centar za transplantaciju pluća Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Sam transplantacijski postupak i rano posttransplantacijsko zbrinjavanje provodi se u Klinici za torakalnu kirurgiju u AKH u Beču. Do sada je bilateralna transplantacija pluća izvedena u 67 bolesnika, a transplantacija srca i pluća u 2 bolesnice. U jednog je bolesnika učinjena retransplantacija pluća zbog kroničnog odbacivanja.

## Indikacije

Transplantacija pluća terapijski je postupak koji treba razmotriti u bolesnika s uznapredovalom plućnom bolešću čiji se klinički status progresivno pogoršava unatoč maksimalnim terapijskim mjerama.

Najčešće indikacije za transplantaciju pluća jesu: kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (36%), idiopatska plućna fibroza (IPF) (20%), cistična fibroza (CF) (16%), emfizem zbog nedostatka  $\alpha$ -1-antitripsina (7,6%) te primarna plućna hipertenzija (3,5%). Ostale su indikacije rjeđe (svaka od njih do 3%) i uključuju: sarkoidozu, limfangiolejomiozomatozu, sistemske bolesti vezivnog tkiva, intersticijski pneumonitis i retransplantaciju (2).

Bolesnik treba biti referiran transplantacijskom centru kada ima manje od 50% šanse da će preživjeti 24 – 36 mjeseci uz maksimalnu medicinsku skrb i/ili ima III. ili IV. stupanj simptoma prema klasifikaciji NYHA-e (*New York Heart Association*). Na temelju poznavanja prirodnog tijeka bolesti formirani su kriteriji za upućivanje bolesnika na transplantaciju. Kriteriji za upućivanje bolesnika transplantacijskom timu radi obrade, a prema pojedinim indikacijama, navedeni su na tablici 1.

Pri definiranju trenutka za započinjanje predtransplantacijske obrade treba voditi računa i o nekim drugim faktorima koji određuju čekanje na transplantacijskoj listi. Pogodan je organ teže naći za niske osobe te za osobe krvnih grupa 0 i B (3).

**TABLICA 1. Kriteriji za upućivanje bolesnika na obradu za transplantaciju pluća prema indikacijama**

Entitet	Kriteriji
KOPB/ Emfizem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresivna bolest unatoč prestanku pušenja, optimalnom medikamentnom liječenju i respiratornoj rehabilitaciji</li> <li>• <math>FEV_1 &lt; 25\%</math> očekivanoga</li> <li>• indeks BODE 5 ili 6</li> <li>• <math>PaCO_2 &gt; 50</math> mmHg i/ili plućna hipertenzija <math>PaO_2 &lt; 60</math> mmHg</li> </ul>
Cistična fibroza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1 &lt; 30\%</math> očekivanoga</li> <li>• brzi pad <math>FEV_1</math> u bolesnika s optimalnom terapijom</li> <li>• 6-minutni test hoda <math>&lt; 400</math> m</li> <li>• razvoj plućne hipertenzije</li> <li>• učestale hospitalizacije s razvojem respiratorne insuficijencije koja nalaže primjenu neinvazivne ventilacije i/ili sa slabim oporavkom nakon egzacerbacije i/ili pogoršanjem nutritivnog statusa i/ili pneumotoraksom i/ili ponavljanim hemoptizama</li> </ul>
Idiopatska plućna fibroza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• radiološki uzorak uobičajene intersticijske pneumonije (UIP)</li> <li>• <math>DLCO &lt; 40\%</math> očekivanoga</li> <li>• <math>FVC &lt; 80\%</math> očekivanoga</li> <li>• zaduha i funkcionalno ograničenje kao posljedica plućne bolesti</li> <li>• <math>SpO_2 &lt; 89\%</math> u mirovanju ili pri opterećenju</li> </ul>
Plućna hipertenzija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarna ili sekundarna plućna hipertenzija</li> <li>• NYHA III. – IV. unatoč maksimalnoj konzervativnoj terapiji</li> <li>• bolesnici s plućnom venookluzivnom bolešću i plućnom kapilarnom hemangiozom trebaju biti evaluirani za transplantaciju pri postavljanju dijagnoze</li> </ul>

Prilagođeno prema ref. 3

## Izbor pogodnog organa

Pri izboru pogodnog organa treba voditi računa o tome da su donor i primatelj kompatibilne krvne grupe (AB0-kompatibilnost) te podudarne veličine pluća, odnosno prsnog koša. Ako je donorski organ manji od nativnog organa, postoji rizik da transplantirani organ neće moći zadovoljiti metaboličke potrebe primatelja. S druge strane, ako je donorski organ prevelik, nastaju atelektaze. Ako je donorski organ prevelik, kirurškim se tehnikama može prilagoditi veličini prsnog koša (uklanjanjem pojedinog segmenta ili lobusa). Donorski organ ne smije imati znatnu infekciju niti biti oštećen traumom. Radiogram donorskog pluća treba biti uredan. Pri ventiliranju frakcijom 100%-tnog kisika (100%-tni  $\text{FiO}_2$ )  $\text{PaO}_2$  treba biti  $> 300$  mmHg. Donor treba biti negativnih testova na HIV, hepatitis B i C te negativne anamneze na postojanje maligne bolesti (4).

Nedostatak donorskih organa najvažniji je faktor koji ograničava broj transplantacija pluća. Postotak pogodnih organa za transplantaciju znatno je manji za pluća nego za ostale solidne organe. Naime, donorska su pluća podložna brojnim ozljedama prije i nakon moždane smrti donora kao što su trauma prsnog koša, aspiracija, upala pluća povezana s mehaničkom ventilacijom, barotrauma, neurogeni plućni edem. Zbog toga se na različite načine nastoji poboljšati kvaliteta donorskog organa. Primjena izvantjelesne perfuzije pluća (*ex vivo lung perfusion* – EVLP) može znatno obnoviti i popraviti funkciju organa i time povećati broj pogodnih organa za transplantaciju. Tijekom postupka organ se zagrijava do normotermije i ventilira sa 7 ml/kg idealne tjelesne težine donora uz PEEP 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  i 21%-tni  $\text{FiO}_2$ . Organ se perfundira primjenom 7%-tne otopine humanih albumina. Ciljani protok perfuzijske tekućine 40% je srčanoga minutnog volumena donora. Evaluacija organa radi se dva sata nakon započinjanja postupka. Nisu li pri toj evaluaciji zadovoljeni kriteriji za prihvaćanje organa, postupak se nastavlja i organ evaluira nakon 3 i 4 sata. Ako se ni nakon 4 sata ne postigne zadovoljavajuće poboljšanje funkcije organa, on se definitivno odbacuje (5).

## Kirurški postupci

U transplantaciji pluća razlikujemo četiri kirurška postupka:

- obostrana transplantacija pluća
- jednostrana transplantacija pluća
- lobarna transplantacija
- transplantacija srca i pluća.

Vodeći uzrok smrti u bolesnika s transplantiranim plućem jest kronično odbacivanje. Obostrana transplantacija pluća pruža veću funkcionalnu rezervu čime se može kompenzirati gubitak plućne funkcije uzrokovan reakcijom kroničnog odbacivanja. Obostrana transplantacija pluća mandatorni

je postupak u bolesnika čija je osnovna plućna bolest komplicirana infekcijama kao što je to cistična fibroza. U takvih bolesnika infekcija se proširi s bolesnog pluća na transplantirano pa je obvezatno uklanjanje obaju plućnih krila.

Jednostrana transplantacija pluća postupak je pogodan za bolesnike čija osnovna plućna bolest nije komplicirana infekcijama (emfizem zbog nedostatka  $\alpha$ -1-antitripsina – IPF) i ako nemaju plućnu hipertenziju.

Lobarna transplantacija pluća uglavnom se provodi u djece i osoba s vrlo malim prsnim košem, jer transplantirani lobus treba nadomjestiti kompletnu funkciju pluća. Ako se transplantacija provodi od živog donora, redovito je donor roditelj. S obzirom na etička pitanja koja se postavljaju pri transplantaciji sa živog donora, ona se izvodi samo u slučaju hitnosti, odnosno kada pogodan organ s kadavera nije dostupan (2, 6).

Transplantacija srca i pluća postupak je koji se provodi u bolesnika s Eisenmengerovim sindromom, teškim srčanim anomalijama koje nisu pogodne za kardiokiruršku korekciju te rijetko u bolesnika s istodobnom terminalnom bolešću pluća i srca. To je kirurški vrlo zahtjevan postupak, a postotak je ranog mortaliteta velik. Tromjesečno preživljenje iznosi 72%, a jednogodišnje 63%. Prema podacima *The International Society for Heart and Lung Transplantation* iz 2014., 31% bolesnika preživi deset godina (2, 7).

## Komplikacije

Najčešće komplikacije nakon transplantacije pluća jesu: primarna disfunkcija presatka, akutno i kronično odbacivanje transplantata te infekcije.

Infekcije alopresatka znatni su uzrok morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika. Njihova je učestalost najveća u prvoj posttransplantacijskoj godini kada su uzrokom oko trećine smrtnih ishoda. Predisponirajući faktori jesu primjena imunosupresivnih lijekova te narušen mukocilijarni klirens i nedostatak refleksa kašlja jer donorski organ nije inerviran. Također, pluća su organ koji je u direktnom kontaktu s okolišem čime se znatno povećava njegova podložnost razvoju infekcija. Radi prevencije bakterijske infekcije rutinski se postoperativno primjenjuju antibiotici širokog spektra, a terapija modificira nakon prispjeća nalaza kultura donora i primatelja. Kao i u ostalih transplantiranih bolesnika, oportunističke infekcije znatna su opasnost. Zbog toga se rutinski provodi preventivno liječenje protiv citomegalovirusne infekcije te plućnih gljivičnih infekcija uzrokovanih s *Aspergillus* spp. i *Pneumocystis jirovecii* (8).

## Primarna disfunkcija presatka

Primarna disfunkcija presatka događa se do 72 sata nakon transplantacije. Nastaje u oko 10% bolesnika i glavni je razlog ranoga posttransplantacijskog mortaliteta. Smatra se

da je posljedica ozljeda donorskog organa tijekom transplantacijskog procesa (tijekom eksplantacije, transporta, implantacije i reperfuzije).

U kliničkoj slici nalazimo tešku hipoksemiju, plućni edem, a radiološki pojavu difuznih alveolarnih infiltrata. Funkcionalno nalazimo smanjenu plućnu popustljivost (*compliance*), povećanu vaskularnu rezistenciju i intrapulmonalno šantiranje. Tipični histopatološki nalaz jest difuzno alveolarno krvarenje.

U zbrinjavanju ovih bolesnika primjenjuje se protektivna ventilacija pluća uz optimalni balans tekućine. Inhalacijski NO poboljšava ventilacijsko-perfuzijski disbalans, snižava tlak u plućnoj arteriji bez utjecaja na sistemski tlak. U pacijenata s teškom kliničkom slikom primjenjuje se ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO). ECMO pruža bolesniku prikladnu izmjenu dišnih plinova čime se izbjegava agresivna mehanička ventilacija i osigurava vrijeme potrebno za oporavak pluća (9).

## Akutno odbacivanje

Akutno odbacivanje organa posljedica je odgovora imunskog sustava primatelja na transplantirani organ. Unatoč primjeni terapije održavanja i intenzivnim indukcijskim protokolima reakcije odbacivanja važan su uzrok morbiditeta u bolesnika s transplantiranim plućem. U više od 30% bolesnika razvije se akutna reakcija odbacivanja u prvoj posttransplantacijskoj godini (2).

Akutno odbacivanje može biti stanično ili humoralno posredovano. Hiperakutno odbacivanje oblik je humoralno posredovanog odbacivanja koje nastupa u 24 sata od transplantacije u primatelja koji je prije transplantacije imao protutijela usmjerena na HLA-davatelja (10).

Simptomi akutnog odbacivanja jesu zaduha, umor, suhi kašalj, supfebrilitet, pad oksigenacije viši od 10 mmHg, pojava novih infiltrata na radiogramu pluća i pad forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) od barem 10% u odnosu prema bazičnoj vrijednosti. Radiološki nalaz perihilarnih infiltrata, infiltrata donjih režnjeva, septalne linije i pojava pleuralnih izljeva upućuju na akutno odbacivanje.

Budući da se simptomi javljaju kasno, kada je reakcija odbacivanja već uznapredovala, u većini centara provode se rutinske bronhoskopije s transbronhalnom biopsijom radi rane detekcije. Histološki se akutno odbacivanje očituje limfocitnom infiltracijom krvnih žila i dišnih putova. Vaskularna komponenta sastoji se od perivaskularne infiltracije mononuklearima koja se može širiti i subendotelno. Teški stupnjevi karakterizirani su proširenim zahvaćanjem intersticija i zračnih prostora uz oštećenje pneumocita. Težina reakcije odbacivanja stupnjuje se od A0 (nesignifikantne abnormalnosti) do A4 (teški stupanj reakcije) (11).

Pri zahvaćanju dišnih putova limfociti primarno infiltriraju

submukozu bronhiola, a u težim stupnjevima upalna se infiltracija širi bazalnom membranom.

Liječenje se uglavnom sastoji od primjene pulsne doze kortikosteroida i korekcije imunosupresivne terapije održavanja (12).

## Kronično odbacivanje

Kronično odbacivanje alopresatka glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika nakon transplantacije pluća i razlogom je oko 40% smrtnih ishoda (2). Razlikujemo dva klinička fenotipa kroničnog odbacivanja plućnog alopresatka. To su obliterirajući bronhiolitis (BO) i restriktivni alotransplantatni sindrom (RAS) (13). BO je glavna manifestacija kroničnog odbacivanja pluća. Incidencija BO-a rijetka je u prvoj posttransplantacijskoj godini, a nakon prve godine incidencija postupno raste. Kumulativna incidencija u prvih pet posttransplantacijskih godina iznosi 43 – 80%. Klinički se manifestira kao opstruktivna plućna bolest. Patohistološki se očituje submukoznom limfocitnom infiltracijom, oštećenjem epitela malih dišnih putova i stvaranjem mukoznih ulceracija. Zatim dolazi do uraščivanja granulacijskog tkiva u lumen dišnih putova, što rezultira njihovom opstrukcijom. S progresijom bolesti granulacijsko se tkivo organizira i stvara se ožiljno tkivo s posljedičnom trajnom opstrukcijom dišnih putova.

Spirometrijski nalazimo ireverzibilne opstruktivne smetnje ventilacije. Pad forsiranog ekspiratornog protoka izmjerenog tijekom izdisaja iznosi 25 do 75% vitalnog kapaciteta ( $FEF_{25} - FEF_{75}\%$ ) i smatra se ranim znakom BO-a. U ranim fazama BO-a ne nalaze se promjene na sumacijskoj snimci prsnog koša. Na HRCT-u može se vidjeti slika zarobljavanja zraka u ekspiriju (engl. *air trapping*), a u uznapredovaloj fazi područja hiperinflacije i bronhiektazije (14).

RAS je karakteriziran restriktivnim poremećajem ventilacije koji je posljedica fibroziranja plućnog parenhima. Najčešće su predominantno zahvaćeni gornji plućni režnjevi. Od ukupnog broja bolesnika u kojih se razvije kronična disfunkcija alopresatka njih 25 – 35% dobiju RAS. RAS ima znatan negativni utjecaj na preživljenje transplantiranih bolesnika. Prema podacima Torontske grupe, nakon nastupa simptoma kroničnog odbacivanja alopresatka prosječno preživljenje bolesnika s kliničkom slikom BO-a jest 1421 dan, a s RAS-om je 541 dan (15).

Kronično odbacivanje plućnog alopresatka liječi se intenziviranjem imunosupresivne terapije, primjenom lijekova i postupaka s imunomodulatornim učinkom (dugotrajnom primjenom azitromicina, ekstrakorporalnom fotoferezom, primjenom imunoglobulina, plazmaferezom) te antilimfocitnim i antitimocitnim preparatima (antitimocitni globulin, antagonisti receptora IL-2, alemtuzumab). U bolesnika s progresivnim odbacivanjem plućnog alopresatka u obzir dolazi retransplantacija pluća (16).



## Azitromicin u prevenciji i liječenju kroničnog odbacivanja plućnog alopresatka

Zahvaljujući poznatomu protuupalnom i imunomodulatornom učinku azitromicina, on je posljednjih godina uveden u područje transplantacije pluća radi prevencije i liječenja BO-a. Učinak azitromicina u prevenciji BO-a ispitan je u studiji belgijskih autora koji su uključili 83 bolesnika nakon transplantacije pluća. Bolesnike su randomizirali u dvije skupine. Jedna je primala 250 mg azitromicina tri puta na tjedan, a druga placebo. Pokazali su da dodatak azitromicina konvencionalnoj immunosupresivnoj terapiji odgađa razvoj BO-a. Tijekom dvije godine praćenja u 12,5% bolesnika na azitromicinu razvio se BO, za razliku od 44,2% bolesnika na placebo (p = 0,0017). Grupa bolesnika koja je primala azitromicin imala je prosječno bolji FEV<sub>1</sub>, manje neutrofila u dišnim putovima i niže sistemske vrijednosti C-reaktivnog proteina. Sekundarni ishodi kao što su učestalost akutnog odbacivanja, limfocitni bronhiolitis, plućne infekcije, prevalencija kolonizacije dišnih putova i gastroezofagealni refluks bili su podjednake učestalosti među grupama (17). Prolongirana primjena azitromicina može imati povoljan učinak u nekih bolesnika kod kojih se razvije BO. Studija koja je pratila kohortu od 81 bolesnika s BO-om tijekom 1,3 godine pokazala je da 30% bolesnika ima pozitivan odgovor na primjenu azitromicina u pogledu poboljšanja FEV<sub>1</sub> i boljega šestomjesečnog preživljenja. U bolesnika je s pozitivnim odgovorom, nakon šest mjeseci terapije, zabilježen prosječni porast FEV<sub>1</sub> za 16 ± 6%. Skupina bolesnika s pozitivnim odgovorom prije započinjanja terapije imala je višu razinu neutrofila u bronhoalveolarnom lavatu (18).

U retrospektivnoj studiji koja je uključila 107 bolesnika s BO-om liječenih azitromicinom prosječno 3,1 ± 1,7 godina zabilježeno je poboljšanje plućne funkcije u njih 40%. Tijekom studije nisu zabilježeni ozbiljni neželjeni događaji vezani uz terapiju azitromicinom. Ipak, u 33% bolesnika koji su inicijalno odgovorili na terapiju došlo je do naknadnoga ponovnog razvoja BO-a unatoč nastavku primjene azitromicina. U 20% bolesnika došlo je do stabilizacije plućne funkcije. Bolesnici koji nisu odgovorili na terapiju imali su nižu razinu neutrofila u bronhoalveolarnom lavatu i višu incidenciju CMV pneumonitisa, što sugerira da ovaj mehanizam ima važnu ulogu u razvoju BO-a (19).

Također je pokazano da je učinak azitromicina povoljniji ako se lijek primijeni u ranijoj fazi razvoja BO-a (20). Ovaj pozitivan učinak azitromicina u prevenciji i liječenju BO-a objašnjava se njegovim poznatim protuupalnim, imunomodulatornim, antioksidativnim učinkom, ali i sposobnošću da smanjuje gastroezofagealni refluks i aspiraciju (21 – 23).

## Zaključak

U posljednjih tridesetak godina transplantacija pluća postala je standardni postupak liječenja bolesnika s uznapredovalom fazom različitih plućnih bolesti. Ona omogućava produženje životnog vijeka i poboljšanje kvalitete života ovih bolesnika. Iako su infekcije i reakcije odbacivanja i dalje najveća prijetnja transplantiranim bolesnicima, razvoj novih antimikrobnih lijekova i immunosupresivnih režima poboljšava ishode njihova liječenja. Promptna evaluacija, koja često uključuje i invazivne dijagnostičke postupke, omogućava nam postavljanje ispravne dijagnoze i ciljano liječenje, što je ključ uspješne skrbi za te bolesnike.

## LITERATURA

- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963;186:1065–74.
- Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY i sur. 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* 2015;34:1264–77. DOI: 10.1016/j.healun.2014.08.004.
- Weill D, Benden C, Corris PA i sur. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1–15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
- Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:1199–204.
- Cypel M, Yeung JC, Liu M i sur. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011;364:1431–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1014597.
- Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF i sur. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1269–74. DOI: 10.1016/j.healun.2004.10.014.
- Bando K, Armitage JM, Paradis IL i sur. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:1056–65.

8. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:94–100. DOI: 10.1513/pats.200809-113GO.
9. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE i sur. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127:161–5. DOI: 10.1378/chest.127.1.161.
10. Angaswamy N, Tiriveedhi V, Sarma NJ i sur. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol* 2013;74:1478–85. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.07.002.
11. Glanville AR, Aboyoun CL, Havryk A i sur. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 2008;177:1033–40. DOI: 10.1164/rccm.200706-951OC.
12. Fuehner T, Simon A, Dierich M i sur. Indicators for steroid response in biopsy proven acute graft rejection after lung transplantation. *Respir Med* 2009;103:1114–21. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.03.013.
13. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI i sur. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229–42. DOI: 10.1016/j.healun.2007.10.017.
14. Estenne M, Maurer JR, Boehler A i sur. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297–310.
15. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U i sur. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:735–42. DOI: 10.1016/j.healun.2011.01.712.
16. Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP 3rd. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:108–21. DOI: 10.1513/pats.200807-073GO.
17. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE i sur. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011;37:164–72. DOI: 10.1183/09031936.00068310.
18. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T i sur. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36–41. DOI: 10.1097/01.tp.0000295981.84633.bc.
19. Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A i sur. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1358–68. DOI: 10.1016/j.healun.2010.05.023.
20. Federica M, Nadia S, Monica M i sur. Clinical and immunological evaluation of 12-month azithromycin therapy in chronic lung allograft rejection. *Clin Transplant* 2011;25:E381–9. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01435.x.
21. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:566–70. DOI: 10.1164/rccm.200601-071OC.
22. Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Geudens N i sur. Macrolides inhibit IL17-induced IL8 and 8-isoprostane release from human airway smooth muscle cells. *Am J Transplant* 2007;7:76–82. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01586.x.
23. Mertens V, Blondeau K, Pauwels A i sur. Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig Dis Sci* 2009;54:972–9. DOI: 10.1007/s10620-009-0725-4.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Gordana Pavliša, dr. med.  
 Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“,  
 KBC Zagreb  
 Jordanovac 104, 10000 Zagreb, Hrvatska  
 e-mail: gordana\_pavlisha@net.hr  
 Tel.: + 385 1 2385 203

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

4. 7. 2018./July 4, 2018

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

25. 7. 2018./July 25, 2018

