

Izazovi u transplantaciji pluća

Challenges in Lung Transplantation

FEĐA DŽUBUR, MIROSLAV SAMARŽIJA

KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb

SAŽETAK _____ Tijekom proteklih 40 godina transplantacija pluća postala je održiva opcija za bolesnike s nizom nemalighnih plućnih bolesti kojima su iscrpljene sve druge mogućnosti konzervativnog liječenja. Iako je prva transplantacija pluća u čovjeka obavljena četiri godine prije prve transplantacije srca, još davne 1963., sve do sredine osamdesetih nije bilo velikih pomaka u navedenom području. Razlozi nisu bili tehničke prirode, već odraz potrebe za boljim imunosupresivnim lijekovima, odnosno protokolima njihove primjene. Tek uvođenjem ciklosporina u kliničku praksu transplantacija pluća doživljava svojevrsnu renesansu te se još tijekom devedesetih godina počinje širiti izvan granica SAD-a. Najčešće indikacije za transplantaciju pluća su kronična opstruktivna plućna bolest, idiopatska plućna fibroza, hipersenzitivni pneumonitis, idiopatska plućna hipertenzija, cistična fibroza te potom rijetki plućni entiteti kao što su sarkoidoza pluća, alveolarna mikrolitijaza, alveolarna proteinoza, limfangioleomijaomatoza i slično. Od 2000. bilježi se stalan rast transplantacijskih postupaka pluća s približno 4 500 postupaka godišnje u posljednjih nekoliko godina. Trenutni ograničavajući faktor je broj odgovarajućih donorskih pluća. Unatoč povoljnim rezultatima posljednjih godina transplantacija pluća i dalje je opterećena rizikom mortaliteta i morbiditeta koji su povezani s primarnom disfunkcijom transplantata (PGD), brojnim infekcijama, većom incidencijom sekundarnih malignih bolesti te kroničnom disfunkcijom alografta pluća (CLAD). Prema nedavnom izvješću ISHLT registra (engl. *International Society for Heart and Lung Transplantation*), medijan preživljenja za odrasle primatelje od 2010. je 6,7 godina. Srednje preživljenje bolesnika transplantiranih u našoj ustanovi iznosi 96 mjeseci, što je više od ISHLT prosjeka. Za poboljšanje ishoda liječenja kronične disfunkcije transplantata potrebni su nam bolja dijagnostika kroničnog odbacivanja i bolji protokoli imunosupresije.

KLJUČNE RIJEČI: transplantacija pluća, nemaligne plućne bolesti, kronična opstruktivna plućna bolest, idiopatska plućna fibroza, ciklosporin, imunosupresija

SUMMARY _____ Over the past 40 years, lung transplantation has become a worthwhile option for patients with a range of non-malignant lung diseases who have consumed all other options for conservative treatment. Although the first human lung transplant was performed 4 years before the first heart transplant, way back in 1963, there were no major developments in this field until the mid-1980s. The reasons were not of a technical nature, but rather a reflection of the need for better immunosuppressive drugs, or protocols for their use. Only with the introduction of ciclosporin into clinical practice, lung transplantation experienced a kind of renaissance and began to spread outside the USA in the 1990s. The most common indications for lung transplantation are chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, idiopathic pulmonary hypertension, cystic fibrosis and rare pulmonary entities such as lung sarcoidosis, alveolar microlithiasis, alveolar proteinosis, lymphangioleiomyomatosis. Since 2000, there has been a steady increase in lung transplant procedures with approximately 4,500 procedures per year in the last few years. The current limiting factor is the number of suitable donor lungs. Despite favorable results in recent years, lung transplantation is still burdened by mortality and morbidity rates associated with primary graft dysfunction (PGD), numerous infections, higher incidence of secondary malignancies, and chronic lung allograft dysfunction (CLAD). According to a recent report from the ISHLT Transplant Registry (*International Society for Heart and Lung Transplantation*), the average survival for adult recipients as of 2010 is 6.7 years. The average survival of patients transplanted in our institution is 96 months, which is higher than the ISHLT average. To improve treatment outcomes for chronic graft dysfunction, we need more enhanced diagnostics of chronic rejection and better immunosuppression protocols.

KEY WORDS: lung transplantation, non-malignant lung diseases, chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, ciclosporin, immunosuppression

Uvod

Tijekom proteklih 40 godina transplantacija pluća postala je održiva opcija za bolesnike s nizom nemalighnih plućnih bolesti kojima su iscrpljene sve druge mogućnosti konzervativnog liječenja. Iako je prva transplantacija pluća u čovjeka obavljena četiri godine prije prve transplantacije srca, još davne 1963. (1, 2), sve do sredine osamdesetih nije bilo velikih pomaka u navedenom području. Razlozi nisu bili tehničke prirode, već odraz potrebe za boljim imunosupresivnim lijekovima, odnosno režimima primjene

istih. Tek uvođenjem ciklosporina u kliničku praksu transplantacija pluća doživljava svojevrsnu renesansu te se još tijekom devedesetih godina počinje širiti izvan granica SAD-a. Od 2000. bilježi se stalan rast transplantacijskih postupaka pluća s približno 4 500 postupaka godišnje u posljednjih nekoliko godina (3). Trenutni ograničavajući faktor je broj odgovarajućih donorskih pluća. Unatoč povoljnim rezultatima posljednjih godina transplantacija pluća i dalje je opterećena rizikom mortaliteta i morbiditeta koji su povezani s primarnom disfunkcijom transplantata

(PGD), brojnim infekcijama, većom incidencijom sekundarnih malignih bolesti te kroničnom disfunkcijom alografta pluća (CLAD) (4).

Indikacije i kontraindikacije za transplantaciju pluća

Četiri su osnovne skupine bolesnika koje razmatramo kao potencijalne kandidate za transplantaciju pluća. Prema ukupnom udjelu bolesnika, i dalje prednjače bolesnici s KOPB-om (kronična opstruktivna plućna bolest), koji čine gotovo trećinu svih bolesnika (3, 5). U Republici Hrvatskoj, nažalost, i dalje imamo značajnu stopu pušača, kako muškaraca tako i žena te adolescenata, stoga ne očekujemo značajno smanjenje udjela bolesnika s KOPB-om među kandidatima za transplantaciju pluća. Posljednjih nekoliko godina velik je porast bolesnika s bolestima plućnog intersticija; navedeni porast ne smije se interpretirati kao porast incidencije navedenih bolesti nego isključivo kao posljedica bolje dijagnostike i liječenja istih. Cilj svih transplantacijskih centara je da polovica bolesnika koje transplantiramo bude zbog intersticijskih bolesti. Ti bolesnici imaju brzu progresiju bolesti što vodi lošem ishodu ako se ne primijeni transplantacijsko liječenje. Bolesnici s idiopatskom plućnom hipertenzijom, kroničnom tromboembolijom te srčanim greškama bez dominantnoga desno-lijevog pretoka čine do 15 % ukupne populacije transplantiranih bolesnika (6). Posljednjih pet godina bilježi se osjetni pad transplantiranih bolesnika s cističnom fibrozom zbog dolaska novih terapijskih mogućnosti koji značajno smanjuju simptome, egzacerbaciju bolesti te produljuju životni vijek navedene populacije bolesnika. Ukupno 10 % ostalih transplantiranih bolesnika čine bolesnici s rijetkim plućnim bolestima kao što su sarkoidoza, limfangioleiomiomatoza, alveolarna proteinoza, alveolarna mikrolitijaza, histiocitoza, GVHD (engl. *graft versus host disease*) pluća (reakcija, tj. bolest presatka protiv domaćina) i druge rijetke plućne bolesti. Ti se bolesnici procjenjuju zasebno te je potrebno isključiti prisutnost bolesti/zahvaćenost drugih organskih sustava (5, 6).

Prilikom obrade bolesnika za transplantaciju pluća potrebno je pomno pregledati sve organske sustave te isključiti njihovu disfunkciju. Time se smanjuje mogućnost komplikacija kirurškog zahvata i ranoga postoperativnog tijeka (7). Potrebno je isključiti postojanje malignih bolesti na način da se učini PET-CT uz endoskopiju probavnog sustava te ultrazvučni pregled genitourinarnog trakta. Ako su bolesnici ranije imali malignu bolest, potrebno je čekati pet godina od posljednje terapijske opcije da bi se nekoga proglasilo izliječenim, što ovisi o vrsti tumora. Maligne bolesti s niskim malignim potencijalom kao što su kožni tumori ili neki tumori štitnjače mogu se eventualno transplantirati nakon dvije godine. Reverzibilni poremećaji

pojedinih organskih sustava te latentne infekcije moraju se riješiti prije same transplantacije pluća (8). Također je potrebno napraviti serologiju na pojedine viruse; kronični hepatitis B ili C moraju se prevesti u fazu kronične bolesti bez detektabilnih virusa u krvi te se potom ti bolesnici mogu transplantirati. Za HIV bolesnike transplantacija pluća nije terapija izbora zbog loše mogućnosti izbora imunosupresije. Za razliku od ostalih transplantacija solidnih organa, socioekonomski uvjeti i suradljivost bolesnika puno su važniji te mogu biti relativna kontraindikacija za transplantaciju pluća. Pregled psihologa i psihijatra također su dio rutinske obrade. U kontraindikacije spada još i osteoporoza te nizak ili visok indeks tjelesne mase (ITM) (5). Ako bolesnici imaju ITM ispod 18 kg/m², potrebno je povećati nutritivnu podršku; takvi bolesnici nisu dobri kandidati jer nemaju dovoljnu zalihi masnog tkiva niti dovoljno veliku mišićnu masu da podnesu kirurški zahvat. Za bolesnike čiji je ITM veći od 25 kg/m² uz abdominalnu pretilost ili preko 28 kg/m², potrebna je redukcijska dijeta. Problem takvih bolesnika počinje nakon kirurškog zahvata kada abdominalna masa krene pritiskati na dijafragmu, tj. pluća, i nije moguće imati odgovarajuću ventilaciju. Svaki centar ima vlastiti cenzus za stavljanje bolesnika na listu za transplantaciju pluća ovisno o dobi bolesnika (7). Trenutni stav našeg centra kao i većine srednjoeuropskih centara je stavljanje na listu bolesnika do dobi od 65 godina uz transplantaciju pluća do 67. godine. Centri u SAD-u i Kanadi stavljaju bolesnike do 70 godina uz rijetke iznimke izvan tog okvira. Za bolesnike koji su u završnom stadiju kroničnog odbacivanja, a mlađi su od 50 godina uz očuvane druge organske sustave, postoji mogućnost retransplantacije pluća. Rezultati retransplantacije značajno su lošiji u odnosu na primarnu transplantaciju zbog niza kirurških komplikacija te imunizacije bolesnika (5, 8, 9).

Odabir donora za transplantaciju pluća

Ograničavajući čimbenik za povećanje broja transplantacije pluća je broj potencijalnih donora kao i kvaliteta donorskih pluća. Politraumatizirani donori, donori stariji od 60 godina, dugogodišnji pušači (više od 20 *pakiranja/godina*) te bolesnici koji su više od sedam dana na mehaničkoj ventilaciji obično nisu dobri za transplantaciju pluća (4). Ako nisu poznati anamnestički podaci o pušenju, radiomorfološki znakovi KOPB-a ili intersticijske plućne bolesti uz kisik ispod 300 mmHg (uz ventilaciju 100 % kisikom uz PEEP 5 mmHg kroz 15 minuta) isključuju navedene bolesnike iz kruga potencijalnih donora. Također, zakonski okvir u RH ne dozvoljava uzimanje organa od bolesnika s cirkulacijskim arestom. Zakonom je zabranjena eutanazija, dok se u nekim zemljama poput, primjerice, Nizozemske koriste i organi eutanaziranih donora. Upotreba sustava za izvantjelesno održavanje pluća koji su trenutno

u razvoju također će povećati broj potencijalnih donora za više od 20 % (10 – 12).

Sam način "matchinga", tj. spajanje donora i primatelja, ovisi o podudarnosti krvne grupe, podudarnosti tipizacije tkiva te adekvatne veličine samih pluća (13). Veličina, tj. volumen pluća, dobiva se iz proračunskih tablica (engl. *total lung capacity*, TLC) te na temelju izmjera na RTG-u odnosno CT-u. Bilo bi idealno kada bi imali volumetrijsko mjerenje kompjuteriziranom tomografijom svih donora te bi se time podigla kvaliteta i olakšao odabir primatelja. Za bolesnike s intersticijskim plućnim bolestima odabiremo manje donore. Suprotno njima, bolesnici s emfizemom zahtijevaju veće donore. Bolesnici s plućnom hipertenzijom i rijetkim plućnim bolestima obično dobiju istovjetnu veličinu organa, odnosno unutar 5 – 10 % razlike veličine. Dio centara radi resekciju i smanjivanje, tj. prilagođavanje organa, uz nešto veću količinu problema s vaskularnim i bronhalnim anastomozama (4, 14).

Rezultati transplantacije pluća

Preživljenje je vjerojatno najdirektnija procjena ishoda nakon transplantacije pluća. Kod transplantacije ostalih solidnih organa krajnji oblik odbacivanja/disfunkcije presatka može se privremeno ili trajno nadomjestiti drugim metodama ili modernim uređajem za nadomještanje funkcije. Veliki registri kao što je ISHLT (engl. *International Society for Heart and Lung Transplantation*) pružaju nam informacije o procjenama preživljenja na temelju multicentričnih međunarodnih podataka. Registar ISHLT sakupio je podatke o više od 64 000 primatelja presađenih pluća. Prema nedavnom izvješću registra, medijan preživljenja za odrasle primatelje od 2010. je 6,7 godina, ali čini se da obostrani primatelji pluća imaju bolji medijan preživljenja od primatelja s jednim plućima (7,8 naspram 4,8 godina) (3). Obično se rezultati prikazuju u dva ili tri zasebna odjeljka. Jedan dio prati preživljenje bolesnika unutar 2 mjeseca od transplantacije i pokazuje direktni efekt kirurškog i intenzivističkog liječenja. Drugi dio pregleda nam pokazuje preživljenje bolesnika u prvih 12 mjeseci; indirektno nam pokazuje kvalitetu pulmološke skrbi te plućnu rehabilitaciju. Preživljenje nakon 12 mjeseci pokazuje ukupnu kvalitetu praćenja bolesnika i smanjenja dugoročnih komplikacija uz adekvatnu terapiju kronične disfunkcije presatka (3, 5).

Rezultati transplantacije pluća još nisu tako dobri kao kod drugih transplantacija solidnih organa. Lošiji rezultati posljedica su veće imunogenosti pluća zbog veće količine endotela i imunoloških stanica te činjenice da su pluća jedini organ koji se transplantira nesterilan te trajno ostaje izložen vanjskim patogenima. Rani ishodi znatno su poboljšani tehničkim napretkom u dobivanju transplantata, očuvanju, implantaciji, perioperativnoj njezi, imunosupresiji i

postoperativnome medicinskom liječenju. Međutim, dugoročno preživljavanje minimalno se poboljšalo tijekom posljednja dva desetljeća. Različite komplikacije s odgođenim početkom, kao što je kronična disfunkcija presatka (engl. *chronic lung allograft dysfunction*, CLAD) ili oportunistička infekcija, i dalje značajno utječu na kvalitetu života primatelja, preživljenje i dugoročne ishode (5). Nekada su transplantacije jednog pluća bile češće od obostranih, a danas je broj obostranih transplantacija premašio broj transplantacija jednog pluća (3).

Primarna (akutna) disfunkcija presatka (PGD) i kronična disfunkcija presatka (CLAD)

Primarna disfunkcija presatka definirana je kao ozljeda pluća koja se javlja unutar prva 72 sata nakon transplantacije pluća što se odražava pojavom difuznog edema/infiltracije alografta na radiografiji prsnoga koša. Teški PGD je najčešći uzrok rane smrtnosti i također je povezan s kasnijom disfunkcijom presatka (15). Stoga oni koji prežive ovu početnu komplikaciju ostaju u riziku od dugotrajnog morbiditeta i smrtnosti. Zabilježeno je da je rutinska primjena veno-arterijske ekstrakorporalne membranske oksigenacije (VA ECMO) tijekom transplantacije pluća značajno smanjila stope teških PGD-a nakon transplantacije alografta pluća (8, 16).

Nakon 6 – 12 mjeseci od transplantacije postoji mogućnost pojave kroničnog odbacivanja (CLAD). Dva su osnovna oblika kroničnog odbacivanja: opstruktivni oblik, odnosno obliterirajući bronhiolitis (BOS) koji čini 85 – 90 % svih kroničnih odbacivanja, te restriktivni oblik (RAS). Patofiziološki mehanizmi nastanka nisu u potpunosti poznati; vjerojatno postoji vanjski okidač (primjerice, virusni respiratorni infekt) koji "ogoli" pojedine epitope presatka te potom potakne urođeni imunološki sustav da putem aktiviranih limfocita ili protutijela krene odbacivati presadak. Pulsne doze kortikosteroida ili povećavanje doze imunosupresije ne mogu zaustaviti proces odbacivanja (8). Primijećeno je da se nakon nekih virusnih respiratornih infekcija kao što su RSV, CMV, parainfluenza, influenza te adenoviroze pojavljuje bronhiolitis obliterans. Cilj je ranije otkrivanje infekcija te odgovarajuća terapija uz radiomorfološko isključivanje drugih uzroka te ranije započinjanje ciljane terapije kroničnog odbacivanja. Dio centara već dulji niz godina koristi ekstrakorporalnu fotoferezu kao način zaustavljanja, tj. deaktivaciju limfocita u kroničnom odbacivanju (16, 17). Za restriktivni oblik koji je uzrokovan protutijelima nema odgovarajuće terapije te se proces pokušava zaustaviti uklanjanjem protutijelima postupkom imunoadsorpcije te blokadom stvaranja s reindukcijom alemtuzumabom ili daratumumabom koji potiče plazma stanice na apoptozu. Pokušaji s inhalacijskim

imunosupresivima kao što je ciklosporin, bortezumibom ili mTOR inhibitorima nisu dali nikakvih rezultata u pogledu produljenja života. Do sada je publicirana samo jedna studija s belataceptom u transplantaciji pluća, koja nije pokazala benefite pretežito zbog lošeg dizajna same studije (18).

Infekcije i ostale komplikacije nakon transplantacije pluća

Između implantacije desnog i lijevog plućnog krila aplicira se visoka doza metilprednizolona (obično 1 g) te dva sata nakon transplantacije indukcijska terapija alemtuzumabom, antagonistima receptora za interleukin-2 (daclizumab) ili imunoglobulinima protiv humanih T-limfocita (19). Ako se primijeni indukcija imunosupresije, smanjuje se rizik od akutnog odbacivanja te se već s manjim koncentracijama kalcijneurinskih inhibitora može postići odgovarajuća imunosupresija. Prema literaturi, najčešće se upotrebljavaju antagonisti receptora za interleukin-2 iako dio centara i dalje ne koristi indukcijsku terapiju. Naš centar ima najviše iskustava s alemtuzumabom, monoklonalnim protutijelom na CD52 koji uzrokuje apoptozu svih stanica koje imaju navedeni receptor (limfociti, NK stanice, memorijske stanice, dio granulocita itd.) (20). Negativni učinak navedene terapije je veći rizik od infekcija; u ranoj fazi to su obično nozokomijalne infekcije te potom i oportunističke infekcije. Nakon 6 – 12 mjeseci stopa infekcija opada, no i dalje je povišena u odnosu na opću populaciju bez obzira na profilaktičku terapiju i preporučeno cijepljenje (21).

U ranom postoperativnom tijeku kod nekih se bolesnika reaktivira postojeća kolonizacija ili se inficiraju nozokomijalnim infektima iz jedinica intenzivnog liječenja. Obično se radi o gram negativnim bakterijama, MRSA-i, *Acinetobacteru* ili multirezistentnim sojevima *Pseudomonasa*. Nakon 3 – 6 tjedana smanjuje se stopa navedenih infekcija te raste incidencija gljivičnih infekcija; obično *Aspergillus* ili plijesni, jako rijetko invazivne kandidijaze te *Pneumocystis carinii* (22). Većina centara daje profilaksu inhalacijskim amfotericinom tijekom tri mjeseca uz prethodnu inhalaciju bronhodilatatora. Jedan dio centara daje statine u svrhu prevencije invazivnih gljivičnih infekcija (21, 23). Nakon 6 mjeseci i provedene rehabilitacije mikrobiološka flora slična je općoj populaciji uz veću stopu rijetkih infekcija te nozokomijalne infekcije kao što su reaktivacije VZV-a, CMV-a, infekcije JC virusom i slično. Tuberkuloza, netuberkulozne mikobakterije, *Nocardia* infekcije imaju 20 – 30 puta veću incidenciju u odnosu na opću populaciju (21 – 24).

Ako se ne daje profilaksa za CMV i EBV infekciju, kod 4 – 7 % bolesnika može se razviti posttransplantacijska limfoproliferativna bolest. Uz profilaksu hiperimunim gamaglobulinom protiv CMV-a navedeni se rizik smanjuje na stopu ispod 0,5 %. Nakon 6 mjeseci također se povećava

incidencija tumora; najčešće se radi o kožnim tumorima s niskim malignim potencijalom kao što su bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom. Nažalost, dio bolesnika razvije malignome s izrazito brзом progresijom kao što su tumori probavnog sustava, pluća ili genitourinarnog trakta. Mogućnosti liječenja izrazito su ograničene te je prognoza jako loša; više od 90 % bolesnika umire unutar 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze (9, 21, 25).

Program transplantacije pluća u Republici Hrvatskoj

Prva transplantacija pluća u Hrvatskoj obavljena je 2003. na Klinici za torakalnu kirurgiju Jordanovac u Zagrebu. Sljedećih godina transplantacija pluća u Hrvatskoj nije se provodila sve do 2021. Pogrešna je bila tadašnja ideja da će potreba za transplantacijom biti 0,5 transplantacija na milijun stanovnika što je premalo da bi male zemlje imale vlastiti transplantacijski program. U tom razdoblju bolesnici kojima je bila potrebna transplantacija pluća transplantirani su u Beču – njih ukupno 82 (26). Razvijena je bliska suradnja s Odjelom za torakalnu kirurgiju Sveučilišne bolnice u Beču (AKH), što je dovelo do prve bilateralne transplantacije pluća u Hrvatskoj 17. travnja 2021. Do sada je ukupno transplantirano 26 bolesnika – 17 (65 %) muškaraca i 9 (34 %) žena. Prosječna dob bolesnika bila je 56 godina, u rasponu od 12 do 67 godina. Smanjenje volumena pluća poduzeto je u 7 (27 %) bolesnika. Smanjenje volumena pluća temeljilo se na preferencijama kirurga te su resecirani srednji režanj i lingula. Unutar dva mjeseca preminuo je samo jedan bolesnik; u narednih dvanaest mjeseci još samo jedan te u daljnjem razdoblju još jedan bolesnik. Srednje preživljenje bolesnika transplantiranih u našoj ustanovi iznosi više od 100 mjeseci; ako se gleda cijela kohorta bolesnika (oni transplantirani u AKH u Beču i KBC-u Zagreb), ono iznosi 96 mjeseci što je više od ISHLT izvješća (21, 25, 26). Bolji su rezultati postignuti na temelju strožeg odabira kandidata te učestalijih kontrola i manjega statističkog uzorka. Planovi za budućnost su početak programa plućne trombendarterektomije i balon plućne dilatacije kod bolesnika s kroničnom tromboembolijom pluća u svrhu produljenja života ili prethodnu terapiju bolesnika prije samog postupka transplantacije.

LITERATURA

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963;186(12):1065-74. doi:10.1001/jama.1963.63710120001010.
2. Chang SH, Chan J, Patterson GA. History of Lung Transplantation. *Clin Chest Med.* 2023 Mar;44(1):1-13. doi: 10.1016/j.ccm.2022.11.004.
3. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A i sur. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report – 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(10):1060-72. doi:10.1016/J.HEALUN.2021.07.021.
4. Orens JB, Garrity ER. General overview of lung transplantation and review of organ allocation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(1):13-9. doi:10.1513/PATS.200807-072GO
5. Snell GI, Yusef RD, Weill D i sur. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, Part I: Definition and grading – a 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(10):1097-103. doi:10.1016/J.HEALUN.2017.07.021.
6. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: a national cohort study. *Am J Transplant* 2009;9(7):1640-9. doi:10.1111/J.1600-6143.2009.02613.X.
7. Yusef RD, Edwards LB, Dipchand AI i sur. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(10):1170-84. doi:10.1016/J.HEALUN.2016.09.001.
8. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM i sur. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014;44(6):1479-503. doi:10.1183/09031936.00107514.
9. Randhawa SK, Yang Z, Morkan DB i sur. One-Year Survival Worse for Lung Retransplants Relative to Primary Lung Transplants. *Ann Thorac Surg.* 2022 Apr;113(4):1265-1273. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.112.
10. Cypel M, Rubacha M, Yeung J i sur. Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(10):2262-99. doi:10.1111/J.1600-6143.2009.02775.X.
11. Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L i sur. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):255-60. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2008.09.049.
12. Abdelnour-Berchtold E, Ali A, Baciu C i sur. Evaluation of 10°C as the optimal storage temperature for aspiration-injured donor lungs in a large animal transplant model. *J Heart Lung Transplant* 2022;41(12). doi:10.1016/J.HEALUN.2022.08.025.
13. Fakhro M, Larsson H, Malmsjö M, Algotsson L, Lindstedt S. ABO-identical matching has no superiority in long-term survival in comparison to ABO-compatible matching in lung transplantation. *J Cardiothorac Surg* 2019;14(1):1-10. doi:10.1186/S13019-019-0846-6/TABLES/4.
14. Shepherd HM, Farahnak K, Harrison MS i sur. Utilizing computed tomography volumetry for size matching prior to lung transplantation: a case series. *J Thorac Dis.* 2023 Apr 28;15(4):2233-2239. doi: 10.21037/jtd-22-1203.
15. Suzuki Y, Cantu E, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34(3):305-19. doi:10.1055/S-0033-1348474.
16. der Hovanessian A, Wallace WD, Lynch JP, Belperio JA, Weigt SS. Chronic lung allograft dysfunction: evolving concepts and therapies. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39(2):155-71. doi:10.1055/S-0037-1618567.
17. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoum C i sur. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Apr;35(4):397-406. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1223.
18. Huang HJ, Schechtman K, Askar M i sur. A pilot randomized controlled trial of de novo belatacept-based immunosuppression following anti-thymocyte globulin induction in lung transplantation. *Am J Transplant.* 2022 Jul;22(7):1884-1892. doi: 10.1111/ajt.17028.
19. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 2006;81(10):1361-7. doi:10.1097/01.TP.0000219235.97036.9C.
20. Benazzo A, Auner S, Boehm PM i sur. Outcomes with alemtuzumab induction therapy in lung transplantation: a comprehensive large-scale single-center analysis. *Transpl Int.* 2021;34(12):2633-43. doi:10.1111/TRI.14153.

21. Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC i sur. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, Part II: Epidemiology, risk factors, and outcomes-a 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(10):1104-13. doi:10.1016/J.HEALUN.2017.07.020.
22. Solé A, Morant P, Salavert M i sur. Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(5):359-65. doi:10.1111/J.14690691.2005.01128.X.
23. Malouf MA, Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1611-6. doi:10.1164/AJRCM.160.5.9808113.
24. Glanville AR, Scott AIR, Morton JM i sur. Intravenous ribavirin is a safe and cost-effective treatment for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(12):2114-9. doi:10.1016/J.HEALUN.2005.06.027.
25. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant*. 2020 Jun;25(3):268-273. doi: 10.1097/MOT.0000000000000753. PMID: 32332197.
26. Kopjar T, Džubur F, Hiršl D i sur. Lung transplantation at the University Hospital Center Zagreb in Croatia. *Acta Med Croatica* 2022;76:221-230.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

dr. sc. Feđa Džubur, dr. med.
KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti
Ulica Jordanovac 104, 10 000 Zagreb
e-mail: fedja1104@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

24. prosinca 2023./December 24, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. prosinca 2023./December 30, 2023

