

Transplantacija pluća

Dujmović, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:333028>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Dujmović

Transplantacija pluća

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac – KBC Zagreb

pod vodstvom prof. dr. sc. Miroslava Samaržije

i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS KRATICA

AIDS – eng. „acquired immunodeficiency syndrome“, sindrom stečene imunodeficijencije

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

ATG – antitimocitni globulin

BAR – bronhalna arterijska revaskularizacija

BLT – eng. „bilateral sequential lung transplantation“, bilateralna (sekvencijska) transplantacija pluća

BODE indeks – eng. „body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity“

BOS – bronhiolitis obliterans sindrom

CF – cistična fibroza

CLAD – eng. „chronic lung allograft dysfunction“, kronična disfunkcija plućnog presatka

CMV – citomegalovirus

DCD – eng. „donor after cardiac death“, donor nakon srčane smrti

DL_{co} – difuzijski kapacitet pluća za ugljikov dioksid

DLT – eng. „double-lung transplant“, transplantacija oba plućna krila

ECLS – eng. „extracorporeal life support“, izvantjelesna potpora

ECMO – eng. „extracorporeal membrane oxygenation“, izvantjelesna membranska oksigenacija

FEV₁ – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

HIV – eng. „human immunodeficiency virus“, virus humane imunodeficijencije

HLA – eng. „human leukocyte antigen“, humani leukocitni antigen, sustav tkivne podudarnosti

HLT – eng. „heart-lung transplantation“, transplantacija srce-pluća

HRCT – eng. „high-resolution computed tomography“, kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

ILD – eng. „interstitial lung disease“, intersticijska bolest pluća

IPAH – idiopatska plućna arterijska hipertenzija

IPF – idiopatska plućna fibroza

ISHLT – eng. „International Society for Heart and Lung Transplantation“, Međunarodno udruženje za transplantaciju srca i pluća

ITM – indeks tjelesne mase

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LAM – limfangiolejomiomatoza

LAS – eng. „lung allocation score“, sustav bodovanja za alokaciju pluća

LVRs – eng. „lung volume reduction surgery“, reduksijska pneumoplastika

MMF – mikofenolat mofetil

MOD – eng. „multi-organ dysfunction“, multiorganska disfunkcija

MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

mTOR – eng. „mammalian target of rapamycin“ ili „mechanistic target of rapamycin“

NHBD – eng. „non-heart beating donor“, donor bez krvne cirkulacije

NSIP – nespecifični intersticijski pneumonitis

NTM – netuberkulozne mikobakterije

NYHA – eng. „New York Heart Association“, funkcionalna klasifikacija za bolesnike sa zatajenjem srca

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PAP – plućni arterijski tlak

PCWP – eng. „pulmonary capillary wedge pressure“, plućni kapilarni tlak

PVOD – eng. „pulmonary veno-occlusive disease“, plućna venookluzivna bolest

SLT – eng. „single-lung transplantation“, transplantacija jednog plućnog krila

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

UIP – uobičajena intersticijska pneumonija

UNOS – eng. „United Network for Organ Sharing“, američka neprofitna organizacija za transplantacije

V/Q omjer – ventilacijsko-perfuzijski omjer

6MWT – eng. „six-minute walk test“, šestominutni test hoda

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY	
UVOD	1
ODABIR KANDIDATA ZA TRANSPLANTACIJU	3
Indikacije	5
Upućivanje bolesnika na transplantaciju	6
Specifični kriteriji odabira kandidata (s obzirom na bolest) za upućivanje na transplantaciju i stavljanje na transplantacijsku listu čekanja	7
Kontraindikacije za transplantaciju pluća.....	10
ALOKACIJA ORGANA	14
ODABIR I ODRŽAVANJE DONORA.....	16
IZBOR KIRURŠKOG POSTUPKA	17
IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA	19
Terapija održavanja	20
Indukcijska terapija.....	20
FIZIOLOŠKE I ANATOMSKE PROMJENE KOJE UTJEČU NA POSTOPERATIVNU SKRB	21
ODBACIVANJE ORGANA.....	23
Akutno (stanično) odbacivanje pluća	23
Kronično odbacivanje pluća, bronhiolitis obliterans sindrom - BOS (sindrom obliterirajućeg bronhiolitisa).....	24
KOMPLIKACIJE, MORBIDITET I INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE PLUĆA	26
Primarna disfunkcija presatka	26
Morbiditet	27
Infekcije	27
MEHANIČKA POTPORA KAO TERAPIJA PREMOŠTENJA DO TRANSPLANTACIJE	30
PROGRAM TRANSPLANTACIJE PLUĆA U HRVATSKOJ	31
ZAHVALE	32
LITERATURA.....	33
ŽIVOTOPIS	43

SAŽETAK

Transplantacija pluća danas je prihvaćen način liječenja bolesnika s uznapredovalim plućnim bolestima nemaligne etiologije čija se oštećena plućna funkcija ne može poboljšati niti stabilizirati svim ostalim raspoloživim konzervativnim ili kirurškim načinima liječenja. Procjena kandidata i pravovremeno upućivanje na transplantaciju te stavljanje na listu čekanja osobito su važni. Predtransplantacijska obrada je zadatak multidisciplinarnog tima koji podrazumijeva specijaliste pulmologe, torakalne kirurge, infektologe, medicinske sestre i tehničare, nutricioniste, fizioterapeute, psihologe i socijalne radnike.

Indikacije za transplantaciju s vremenom se proširuju, a apsolutnih kontraindikacija je sve manje. Posebnu problematiku predstavlja i izbor prikladnog donora kao i njegovo adekvatno održavanje do eksplantacije organa čemu uvelike pridonosi razvoj sve boljih sustava alokacije organa. Nekoliko je mogućih kirurških postupaka transplantacije pluća: SLT, BLT, HLT i presađivanje plućnog reznja odnosno reznjeva živog darivatelja. Izbor kirurškog postupka ovisi o primarnoj dijagnozi primatelja i preferencijama transplantacijskog centra.

Nakon same transplantacije, za konačan ishod ključna je što efikasnija postoperativna intenzivna skrb kao i imunosupresivna terapija.

Transplantacija pluća je zamjena ozbiljne plućne bolesti za stanje kronične imunosupresije i moguće doživotne komplikacije. Osim akutnog staničnog odbacivanja i kroničnog odbacivanja čija je glavna klinička manifestacija BOS, preživljenje nakon transplantacije i dalje ograničavaju bakterijske, virusne ili gljivične infekcije.

Transplantacija pluća ne izvodi se u Republici Hrvatskoj, ali je bolesnicima omogućena transplantacija u Sveučilišnoj bolnici AKH Beč na temelju suradnje s Klinikom za plućne bolesti Jordanovac.

Ključne riječi: transplantacija pluća, odabir kandidata, indikacije, komplikacije, ishodi.

SUMMARY

Lung transplantation is nowadays an accepted therapeutic modality for patients with advanced lung disease of nonmalignant etiology whose altered lung function can't be improved nor stabilized by any other conservative treatment or surgery available. Candidate evaluation, on-time referral and listing are of great importance for the final outcomes. Lung transplant candidates should be evaluated by a multidisciplinary team including pulmonologists, thoracic surgeons, infectious disease specialists, nurses, nutritionists, physiotherapists, psychologists, and social workers.

Indications for lung transplantation are broadening while the number of absolute contraindications is decreasing over time. Donor management and suitable donor organ selection are becoming much easier task with the improvement of the new and more effective allocation systems. Current lung transplant procedural options include SLT, BLT, HLT and living donor lobar lung transplantation. The choice of procedure is based on the primary diagnosis and transplant center preferences. The intensive postoperative care of the lung transplant recipient and effective immunosuppressive regimens remain a key component of all successful transplants.

Lung transplantation substitutes life-threatening lung disease for life-long immunosuppression and various complications. In addition to acute cellular rejection and chronic rejection which presents as BOS, the major impediments to long-term graft and patient survival are bacterial, viral and fungal infections.

Lung transplantation is not performed in the Republic of Croatia, but patients are enrolled in the lung transplantation programme based on collaboration between University Hospital AKH Wien and Department for Respiratory Diseases Jordanovac, UHC Zagreb.

Keywords: lung transplantation, candidate selection, indications, complications, outcomes.

UVOD

Transplantacija pluća danas je prihvaćen način liječenja bolesnika s uznapredovalim plućnim bolestima nemaligne etiologije čija se oštećena plućna funkcija ne može poboljšati niti stabilizirati svim ostalim raspoloživim konzervativnim ili kirurškim načinima liječenja. U prilog proširenosti primjene transplantacije pluća kao načina liječenja govore podatci Međunarodnog udruženja za transplantaciju srca i pluća – „The International Society of Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) prema kojima je do 30. lipnja 2014. u svijetu izvedeno 53760 transplantacija pluća (2091 pedijatrijska) te 4554 kombinirane transplantacije srce-pluća. Samo u razdoblju od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2014 izvedeno je 3614 transplantacija pluća u 141 transplantacijskom centru (1, 2).

Iako je od prve kliničke (alo)transplantacije pluća prošlo više od 50 godina, značajnije preživljenje nakon transplantacije postignuto je tek u osamdesetim godinama 20. stoljeća, uvođenjem ciklosporina i razvojem imunosupresivne terapije općenito (3, 4, 5). Godine 1983., na Sveučilištu u Torontu izvedena je jednostrana transplantacija pluća pacijentu s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF) koja se smatra prvom uspješnom transplantacijom pluća u svijetu, nakon koje je primatelj živio više od 6 godina (6). Prva transplantacija oba plućna krila izvedena je 1986. godine, a bilateralna sekvencijska transplantacija pluća, danas najčešće korištena tehnika, po prvi put je napravljena 1990. godine (7). U to vrijeme, transplantacija pluća postaje terapijom izbora – desetak godina nakon već uspješno etabliranih transplantacijskih postupaka drugih solidnih organa. Uvođenje postupka transplantacije pluća u rutinsku primjenu bilo je otežano anatomskom specifičnošću dišnog sustava i njegovom otvorenosti prema vanjskom svijetu (okolini) te posljedično većoj izloženosti infekcijama i kroničnom odbacivanju. Naime, pluća sukladno svojoj funkciji direktno komuniciraju s vanjskim okolišem i potencijalnim respiratornim patogenima što ih kao organ čini osjetljivijim na infekciju i direktno oštećenje inhaliranim stranim materijalom. To može dovesti do aktivacije imunološkog odgovora koji pokrećući uzročno-posljedični lanac pogoduje procesu odbacivanja presatka (8, 9, 10). Nadalje, implantirani plućni presadak ima oslabljen mehanizam čišćenja mukocilijarnim aparatom, oslabljenu inervaciju i limfnu drenažu što rezultira neučinkovitim uklanjanjem sekreta, mikroorganizama i ostalog materijala iz dišnog sustava (11).

Iako se broj obavljenih transplantacija pluća u svijetu sa svakom sljedećom godinom u kontinuitetu povećava kroz posljednja 3 desetljeća, dugoročni ishodi i dalje su relativno nezadovoljavajući, pogotovo kad ih se uspoređi s ishodima transplantacijskih postupaka s drugim solidnim organima. Medijan preživljenja nakon transplantacije pluća (uzimajući podatke o transplantacijama u razdoblju od 1990.-2013. godine) iznosio je 5.7 godina; Stope preživljenja bile su 89% za 3 mjeseca, 80% za godinu dana, 65% za 3 godine, 54% za 5 godina i 31% za 10 godina (1). S druge strane, stope preživljenja bolesnika nakon transplantacije jetre uzimajući u obzir sve indikacije su 82% za 1 godinu, 71% za 5 godina te 61% za 10 godina (12).

Uspješnost transplantacije pluća kao standarda liječenja bolesnika s uznapredovalim bolestima pluća vidljiv je iz sukcesivnog poboljšanja preživljenja bolesnika podvrgnutih primarnoj transplantaciji pluća uspoređujući rezultate kroz razdoblja: 1990.-1998., 1999.-2008., i 2009.-2013. Tromjesečno preživljenje u posljednjem razdoblju (još traje) u odnosu na najranije razdoblje povećano je s 83% na 91%, a jednogodišnje sa 73% na 84%. Najčešće prijavljivani uzrok smrti u ranom posttransplantacijskom razdoblju (prvih 30 dana nakon transplantacije) su zatajenje funkcije transplantiranog organa i necitomegalovirusne infekcije (ne-CMV). Ostali čimbenici koji značajno doprinose smrtnosti su kardiovaskularni i tehnički čimbenici koji proizlaze iz samog postupka transplantacije. Do kraja prve posttransplantacijske godine, ne-CMV infekcije postaju najčešći uzrok smrti. Nakon prve godine, uzroci smrti su bronhiolitis, zatajenje presatka, ne-CMV infekcije, a sve veći utjecaj imaju i maligne bolesti (1, 2). Osim spomenutih komplikacija, uspješnost postupka transplantacije pluća ovisi i o vrlo strogom odabiru kandidata koji se biraju na način da primljeni organ dovede do zadovoljavajuće dugog preživljenja, odnosno produžetka života kao i poboljšanja njegove kvalitete. Visoka kompleksnost samog kirurškog postupka zahtijeva da transplantacijski centri u kojima se ona izvodi zadovoljavaju visoke kriterije i standarde kvalitete. Također, broj godišnje izvedenih transplantacija u svijetu uvelike je ograničen samo relativnim manjkom dostupnih donorskih organa koji zadovoljavaju minimalne zahtjeve za njihovo iskorištavanje.

ODABIR KANDIDATA ZA TRANSPLANTACIJU

Istovremeno s povećanjem broja izvedenih transplantacija u svijetu i produljenja ukupnog preživljenja takvih bolesnika javlja se i sve veći pritisak rastućeg broja novih bolesnika koji kandidiraju za ovu vrstu liječenja, uz istodobno održanje relativno stalnog broja donorskih organa (13). To je dovelo do nesrazmjernog povećanja bolesnika na listi čekanja i posljedično većoj smrtnosti među njima uzevši u obzir relativnu oskudicu raspoloživih organa pogodnih za transplantaciju (14, 15). Stopa smrtnosti pacijenata koji čekaju prikladan organ u 2007. godini iznosila je oko 13% (16), a prema zadnjim podacima, stopa smrtnosti bolesnika na listi čekanja za transplantaciju pluća i dalje je prilično visoka te iznosi i do 20% (17). Procijenjeni broj bolesnika koji umiru od kroničnih bolesti pluća nadmašuje broj prikladnih donorskih pluća dostupnih za transplantaciju, i to u omjeru većem od 1000 : 1 (1, 18, 19). Etička je odgovornost tako ograničene resurse (organe) alocirati kandidatima za koje se pretpostavi najveća vjerojatnost uspješnog ishoda. U skladu s tim, odabir kandidata za transplantaciju mora biti vrlo strog da bi osigurao najveću korist pojedincima s većom šansom za dulje preživljenje. Kandidati za transplantaciju su oni koji boluju od ozbiljne bolesti za koju transplantacija pluća nudi određene dobiti u vidu preživljenja, a da istodobno ne postoji značajan rizik od smrti na listi čekanja ili neprihvatljiv rizik postoperativne smrtnosti. Dokument ISHLT-a iz 2014. godine navodi opće kriterije koje treba zadovoljiti bolesnik da bi se mogla razmatrati transplantacija pluća kao modalitet njegova liječenja: 1. Visoki (>50%) rizik smrti od bolesti pluća unutar 2 godine ukoliko se ne obavi transplantacija pluća; 2. Visoka (>80%) vjerojatnost preživljavanja barem 90 dana nakon transplantacije pluća; 3. Visoka (> 80%) vjerojatnost petogodišnjeg preživljenja nakon transplantacije uz odgovarajuću funkciju presatka (20). Također, potencijalni primatelji organa trebali bi pokazati interes, motivaciju i znanje vezano uz sam postupak transplantacije, dobru suradljivost pri postupcima liječenja i uzimanju medikamentne terapije te adekvatnu psihosocijalnu strukturu osobnosti i obiteljsku podršku. Važno je da bolesnik bude svjestan činjenice da liječenje metodom transplantacije pluća pruža priliku za dulje očekivano trajanje života i njegovu bolju kvalitetu, ali samo po sebi nije kurativan postupak i u tom smislu neće dovesti do konačnog izlječenja. Transplantacija pluća je zamjena ozbiljne plućne bolesti za stanje kronične imunosupresije i moguće doživotne komplikacije (21). Procjena kandidata za transplantaciju pluća je zadatak multidisciplinarnog tima koji podrazumijeva specijaliste pulmologe, torakalne kirurge, infektologe, medicinske sestre i tehničare, nutricioniste,

fizioterapeute, psihologe i socijalne radnike. Pri upućivanju na početnu procjenu, bolesniku je potrebno objasniti da je transplantacija pluća složen oblik liječenja koji zahtijeva temeljito prethodno planiranje i razmatranje potencijalnih rizika u odnosu na dobiti.

S obzirom na manjak randomiziranih kliničkih studija veće snage dokaza s velikim brojem pacijenata, smjernice i preporuke za odabir kandidata za transplantaciju pluća temeljene su primarno na retrospektivnoj analizi registara, prediktivnim modelima i mišljenjima stručnjaka u tom području, što rezultira varijacijama u kliničkoj praksi među pojedinim centrima. Zbog toga je moguće da pacijent bude odbijen za stavljanje na listu u jednom, a prihvaćen i stavljen na listu čekanja u drugom transplantacijskom centru (22). Različitosti u prihvaćenim selekcijskim kriterijima pojedinih centara (dobna granica, kirurški postupak/tehnika, kolonizacija/infekcija bolesnika mikroorganizmima, veličina tijela) navode se u postojećoj literaturi uz zabilježene dobre ishode. Proširenjem kriterija za odabir pogoduje teže, kritično bolesnim primateljima i povećava im šansu za primanje organa. Svrsishodnost takvih postupaka se procjenjuje. Primjerice, udio transplantacija pluća primateljima starijim od 65 godina se povećava, što je najvidljivije u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje su u 2008. godini primatelji te dobi činili čak 19% ukupnog broja transplantacija, što je porast u usporedbi s postotkom od 5% prije 2002. godine (15). Na temelju prikaza niza slučajeva nekoliko centara, primatelji stariji od 65 godina nisu imali lošije jednogodišnje i trogodišnje stope preživljenja u usporedbi sa skupinom mlađih primatelja (23, 24, 25, 26). S druge strane, podatci američkog UNOS-a (eng. „United Network for Organ Sharing“) bilježe značajnije razlike desetogodišnjeg preživljenja s obzirom na dob (13% stariji od 65 godina, 23% primatelji u dobi između 50 i 64 godine, 38% primatelji mlađi od 50 godina) (15). Navedeni podatci iz baze podataka UNOS-a dobiveni su većim dijelom iz transplantacija obavljenih prije implementacije „lung allocation score“ (LAS) sustava u svibnju 2005. godine, što govori o mogućim doprinosima tog sustava učinkovitijoj raspodjeli doniranih pluća za transplantaciju budući da noviji radovi o utjecaju dobi primatelja na ishod transplantacije pokazuju manje razlike u preživljenju između starijih i mlađih primatelja u razdoblju nakon implementacije LAS sustava (27). Sve navedeno govori u prilog potrebe daljnjeg usavršavanja i formiranja smjernica za odabir primatelja koji će biti podvrgnuti transplantaciji pluća. Prvotni kriteriji odabira primatelja usvojeni su 1998. godine (28). Reviziju smjernica, u obliku konsenzusa, izdalo je ISHLT 2006. godine, te ponovno, uz određene promjene 2014. godine, raspravljajući u tekstu o temama vezanim uz indikacijske kriterije, kontraindikacije, vrijeme upućivanja bolesnika na obradu za transplantaciju, pravodobnom stavljanju na listu čekanja itd (20, 29).

Indikacije

Indikacije za transplantaciju pluća s vremenom su proširivane. One obuhvaćaju različite plućne bolesti s temeljnim patološkim procesom u parenhimu, dišnim putovima i/ili krvnim žilama. Ako govorimo o nepedijatrijskim transplantacijama pluća, prema podacima ISHLT-a, u razdoblju od siječnja 1995. do lipnja 2014. godine najčešća indikacija za transplantaciju pluća bila je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (32% svih transplantacija). Promatrajući samo razdoblje od 1999. do 2013. godine, udio KOPB-a u svim izvedenim transplantacijama pluća se postupno smanjio s 40% na manje od 30%. Druga najčešća indikacija je intersticijska bolest pluća (obuhvaća idiopatsku plućnu fibrozu) – 24% (1). Zabilježen je postupan porast broja transplantacija pluća izvedenih zbog idiopatske plućne fibroze (IPF) – trend koji je posebno naglašen u SAD-u, gdje je IPF najčešća indikacija za transplantaciju (15). Treća najčešća indikacija na koju otpada 16% svih transplantacija je cistična fibroza (CF), a nakon nje oštećenje pluća koje u podlozi ima manjak α_1 -antitripsina – 5%. Nekad vodeća indikacija, idiopatska plućna arterijska hipertenzija (IPAH), trenutno čini 2-4% ukupnog broja indikacija što odražava napredak i razvoj ostalih oblika liječenja tih bolesnika (1). Manje česte indikacije su sarkoidoza, bronhiektazije nepovezane s CF-om, limfangiolejomiomatoza (LAM), konstriktivni bronhiolitis, sekundarna plućna hipertenzija (uz kongenitalne kardiopatije), histiocitoza Langerhansovih stanica i druge. Oštećenja pluća nastala kao posljedica autoimunog procesa u sklopu bolesti vezivnog tkiva (sistemska skleroza, reumatoidni artritis, dermatomiozitis i polimiozitis, Sjögrenov sindrom) predmet su neslaganja u stručnim krugovima budući da u tim slučajevima postoji osnovana sumnja da će izvanplućne manifestacije sistemskih bolesti kompromitirati ishod nakon transplantacije. Konkretno, poremećaj motiliteta jednjaka i refluks koji se često javljaju u sklopu sistemske skleroze povećavaju rizik aspiracije i posljedičnog gubitka presatka. Unatoč tome, postoje dokazi da se jednogodišnje i dvogodišnje preživljenje primatelja pluća s dijagnosticiranom sistemskom sklerozom značajnije ne razlikuje od primatelja s drugim indikacijama za transplantaciju što govori u prilog potrebi detaljne evaluacije individualnim multidisciplinarnim pristupom svakog potencijalnog primatelja kako bi se izvukla najveća moguća korist u danoj situaciji (30, 31). Maligne bolesti pluća nisu indikacija nego štoviše, predstavljaju kontraindikaciju za transplantaciju pluća zbog visoke stope sistemskog povrata bolesti. Isto tako, transplantacija pluća kao vrsta definitivnog liječenja lokalno uznapređovalog bronhioloalveolarnog karcinoma nije indikacija za transplantaciju u većini centara (32). Prema zadnjem dokumentu ISHLT-a o odabiru primatelja pluća iz 2014. godine

preporuča se razmatranje transplantacije pluća za bolesnike s dijagnozom difuznog bilateralnog adenokarcinoma „in situ“ i minimalno invazivnog adenokarcinoma (prije označavani kao bronhioloalveolarni karcinom), uz obavezno uzimanje uzorka tkiva tumora i isključivanje invazivnije bolesti, detaljne redovne radiološke kontrole i osiguranje „back-up“ primatelja u trenutku započinjanja transplantacije u slučaju da se intraoperativno dokaže proširenost bolesti na medijastinalne limfne čvorove ili proširenost ekstrapleuralno. Transplantacija pluća kao terapija navedenih oblika tumora, temeljeno na rijetkim iskustvima u svijetu pokazala se dobrim izborom liječenja bolesnika s bilateralnom difuznom bolesti rezultirajući preživljenjem značajno superiornim u odnosu na prirodni tijek bolesti i s obzirom na neučinkovitost kemoterapije, a unatoč čestom povratu bolesti (32, 33, 34).

Upućivanje bolesnika na transplantaciju

Općenito govoreći, uvijek je bolje ranije uputiti bolesnika na evaluaciju u transplantacijski centar nego što je to indicirano temeljem indikacijskih kriterija za prijavljivanje na transplantacijsku listu čekanja. U suprotnom, velika je mogućnost progresije osnovne bolesti i ulaska nestabilnijeg, ozbiljnije bolesnog primatelja u sam postupak transplantacije što je povezano s povećanom postoperativnom smrtnošću. Ranije upućivanje, osim što povećava vjerojatnost da će primatelju biti dodijeljen prikladan organ i da će biti operiran u relativno dobrom kliničkom stanju, osigurava i dostatno vrijeme za interakciju između primatelja i multidisciplinarnog transplantacijskog tima. Taj kontakt omogućuje bolju edukaciju pacijenta o svim aspektima liječenja što znatno doprinosi suradljivosti i konačnom uspjehu transplantacije. Također, omogućuje rad na otklanjanju mogućih kontraindikacija za transplantaciju prije stavljanja na transplantacijsku listu. Prema smjernicama ISHLT-a iz 2006. godine, upućivanje na predtransplantacijsku obradu se preporuča kad je bolesnikovo dvogodišnje-do-trogodišnje predviđeno preživljenje manje od 50% i/ili kad se bolesnik svrstava u NYHA funkcionalni stupanj III ili IV (29). Detaljni specifični kriteriji za upućivanje bolesnika na transplantacijsku obradu te za stavljanje na transplantacijsku listu čekanja s obzirom na dijagnozu odnosno indikaciju navedeni su u tekstu koji slijedi.

Specifični kriteriji odabira kandidata (s obzirom na bolest) za upućivanje na transplantaciju i stavljanje na transplantacijsku listu čekanja

KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB)

Vrijeme upućivanja:

- Bolest je progresivna unatoč maksimalnom liječenju koje uključuje lijekove, plućnu rehabilitaciju i terapiju kisikom.
- Bolesnik nije kandidat za endoskopsku ili kiruršku operaciju redukcije plućnog volumena (LVRS). Upućivanje na istodobnu procjenu bolesnika za liječenje transplantacijom pluća i LVRS-om je poželjna (u jednom upućivanju).
- BODE indeks 5 ili 6.
- $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ ili 6.6 kPa i/ili $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ili 8 kPa .
- $\text{FEV}_1 < 25\%$ predviđenog.

Vrijeme stavljanja na transplantacijsku listu čekanja (prisutnost jednog kriterija je dovoljna):

- BODE indeks ≥ 7 .
- $\text{FEV}_1 < 15\%$ do 20% predviđenog.
- Tri ili više ozbiljnih egzacerbacija tijekom prethodne godine.
- Jedna ozbiljna egzacerbacija s akutnim hiperkapnijskim respiratornim zatajenjem.
- Umjerena do ozbiljna plućna hipertenzija.

INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA

Vrijeme upućivanja:

- Histopatološki ili radiološki dokaz uobičajenog intersticijskog pneumonitisa (UIP) ili fibrozirajućeg nespecifičnog intersticijskog pneumonitisa (eng. NSIP), bez obzira na plućnu funkciju.
- Poremećaj plućne funkcije: forsirani vitalni kapacitet (FVC) $< 80\%$ predviđenog ili difuzijski kapacitet pluća za ugljikov dioksid (D_{LCO}) $< 40\%$ predviđenog.
- Dispneja ili funkcionalno ograničenje pripisivo bolesti pluća.

- U slučaju upalne intersticijske bolesti pluća (eng. ILD), nemogućnost poboljšanja dispneje, potreba za kisikom, i/ili plućna funkcija nakon klinički indiciranog pokušaja terapije.

Vrijeme stavljanja na transplantacijsku listu čekanja:

- Smanjenje FVC-a $\geq 10\%$ tijekom 6 mjeseci praćenja (napomena: 5%-tno smanjenje je povezano s lošijom prognozom i može opravdati stavljanje na listu).
- Smanjenje $D_{CLO} \geq 15\%$ tijekom 6 mjeseci praćenja.
- Desaturacija na $< 88\%$ ili udaljenost < 250 m na 6-minutnom testu hoda (eng. 6MWT) ili smanjenje prehodane udaljenosti za > 50 m tijekom šestomjesečnog razdoblja.
- Plućna hipertenzija verificirana kateterizacijom desnog srca ili dvodimenzionalnom ehokardiografijom.
- Hospitalizacija zbog pogoršanja disanja, pneumotoraks, ili akutna egzacerbacija.

CISTIČNA FIBROZA (CF)

Vrijeme upućivanja:

- FEV_1 koji je pao na 30% ili se radi o bolesniku s uznapredovalom bolešću s brzim padom FEV_1 bez obzira na optimalnu terapiju (osobito kod žena) koji ima netuberkuloznu mikobakterijsku (NTM) bolest ili infekciju B. cepacia kompleksom i/ili ima dijabetes.
- Udaljenost < 400 m na 6-minutnom testu hodanja.
- Razvoj plućne hipertenzije u odsutnosti hipoksične egzacerbacije (definirana ultrazvučno određenim sistoličkim plućnim arterijskim tlakom – eng. PAP > 35 mmHg ili srednjim PAP-om > 25 mmHg izmjerenim kateterizacijom desnog srca).
- Kliničko pogoršanje karakterizirano povećanjem učestalosti egzacerbacija povezanih s bilo čim od sljedećeg: epizodom akutnog respiratornog zatajenja koje zahtijeva neinvazivnu ventilaciju, povećanjem otpornosti na antibiotike i slabim oporavkom od egzacerbacija, pogoršanjem stanja uhranjenosti unatoč nadomjescima prehrane, pneumotoraksom, životno ugrožavajućom hemoptizom unatoč bronhalnoj embolizaciji.

Vrijeme stavljanja na listu čekanja:

- Kronično respiratorno zatajenje: samo s hipoksijom (parcijalni tlak kisika $[PaO_2] < 8$ kPa ili < 60 mmHg), ili s hiperkapnijom (parcijalni tlak ugljikovog dioksida $[PaCO_2] > 6.6$ kPa ili > 50 mmHg).
- Dugoročna neinvazivna ventilacijska terapija.
- Plućna hipertenzija.
- Česte hospitalizacije.
- Brzo pogoršanje plućne funkcije.
- SZO funkcionalni stupanj IV.

PLUĆNE VASKULARNE BOLESTI

Vrijeme upućivanja:

- Simptomi NYHA funkcionalnog stupnja III ili IV tijekom intenziviranja terapije.
- Brzo progresivna bolest (pretpostavljajući da problemi s masom i rehabilitacijom nisu prisutni).
- Korištenje ciljane parenteralne terapije plućne arterijske hipertenzije (PAH) bez obzira na simptome ili NYHA funkcionalni status.
- Poznata ili suspektna plućna veno-okluzivna bolest (eng. „pulmonary veno-occlusive disease“ – PVOD) ili plućna kapilarna hemangiomatoza.

Vrijeme stavljanja na listu čekanja:

- NYHA funkcionalni stupanj III ili IV unatoč kombiniranoj terapiji koja uključuje prostanoide u trajanju barem 3 mjeseca.
- Srčani indeks < 2 L/min/m².
- Srednji tlak u desnom atrijsu > 15 mmHg.
- Udaljenost na 6-minutnom testu hoda < 350 m.
- Razvoj značajne hemoptize, perikardijalnog izljeva, ili znakova progresivnog desnostranog zatajenja srca (bubrežna insuficijencija, rastući bilirubin, moždani natrijuretski peptid, ili rekurentni ascites) (29, 35, 36).

Kontraindikacije za transplantaciju pluća

Transplantacija pluća je složen oblik terapije s visokim perioperativnim morbiditetom i smrtnošću stoga je važno razmotriti sve kontraindikacije i komorbiditete. Idealan kandidat za transplantaciju je mladi bolesnik s uznapredovalom plućnom bolesti i odsustvom bolesti drugih organa i sustava, s visokom vjerojatnošću za srednje i dugoročno preživljenje. Pažljiva procjena postojanja mogućih kontraindikacija pridonosi manjoj pojavnosti neželjenih kliničkih događaja nepovezanih s presatkom. U nastavku su dane apsolutne i relativne kontraindikacije, s naglaskom na one najučestalije (ISHLT 2014.) (20).

APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE:

- Transplantaciju pluća ne bi trebalo ponuditi odraslim bolesnicima s malignom bolesti u povijesti bolesti. Za nemelanomske lokalizirane kožne karcinome koji su pravilno liječeni poželjan je dvogodišnji interval bez bolesti uz predviđen niski rizik za povrat bolesti nakon transplantacije pluća. Petogodišnji interval bez bolesti svakako je razboritiji izbor u većini slučajeva, posebno kod bolesnika s poviješću hematološke maligne bolesti, sarkoma, melanoma, ili karcinoma dojke, mokraćnog mjehura ili bubrega. Nažalost, za dio bolesnika s karcinomom rizik povrata bolesti ostaje previsok da bi se ulazilo u postupak transplantacije pluća čak i ako je zabilježeno razdoblje bez maligne bolesti kroz petogodišnji interval.
- Neliječena značajna disfunkcija drugog vitalnog organskog sustava (npr. srce, jetra, bubreg, ili mozak) osim u slučajevima u kojima se planira kombinirana istodobna transplantacija dva organa.
- Neliječena aterosklerotska bolest sa suspektnom ili potvrđenom ishemijom organa ili disfunkcijom i/ili koronarnom srčanom bolesti nepogodnom za revaskularizaciju.
- Akutna stanja nestabilnosti, uključujući, ali ne ograničena na akutnu sepsu, infarkt miokarda i zatajenje jetre.
- Povećana sklonost krvarenju (hemoragijska diateza) koja se ne može ispraviti terapijom.
- Kronična infekcija s visoko virulentnim i/ili otpornim uzročnicima koja je loše kontrolirana prije transplantacije.
- Dokaz aktivne infekcija mikobakterijem tuberkuloze
- Značajna deformacija kralježnice ili toraksa za koju se očekuje da će uzrokovati ozbiljne restriksijske smetnje nakon transplantacije.

- Pretilost II ili III stupnja (indeks tjelesne mase – $ITM \geq 35.0 \text{ kg/m}^2$).
- Trenutno nepridržavanje propisanoj terapiji ili povijest ponavljanih ili duljih epizoda nesuradljivosti pri uzimanju terapije za koje se smatra da povećavaju rizik od nesuradljivosti pri uzimanju terapije nakon transplantacije.
- Psihijatrijska ili psihološka stanja povezana s nemogućnošću suradnje s medicinskim djelatnicima/timom i/ili s uzimanjem složene terapije.
- Nepostojanje adekvatnog sustava socijalne potpore na koju se bolesnik može osloniti.
- Ozbiljno ograničen funkcionalni status sa slabim rehabilitacijskim potencijalom.
- Zloupotreba sredstava ovisnosti ili ovisnost (npr. alkohol, duhan, marihuana, ili druge nedopuštene tvari). U mnogim slučajevima, uvjerljivi dokazi o smanjenju rizičnog ponašanja, kao što su suvislo i/ili dugotrajno sudjelovanje u terapiji zloupotrebe tvari i/ili ovisnosti potrebni su da bi se ponudila transplantacija pluća kao način liječenja. Za potvrdu apstinencije mogu se koristiti ponavljana testiranja krvi i urina.

RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

- Dob > 65 godina povezana s niskom fiziološkom rezervom i/ili drugim relativnim kontraindikacijama. Iako se ne može postaviti određena gornja granica dobi kao apsolutna kontraindikacija, odrasli stariji od 75 godina su rijetko primatelji pluća. Isto tako, iako dob sama po sebi ne bi trebala predstavljati kontraindikaciju za transplantaciju, viša dob pri transplantaciji je općenito povezana s komorbiditetima koji su relativne ili apsolutne kontraindikacije.
- Pretilost I stupnja ($ITM 30.0\text{-}34.9 \text{ kg/m}^2$), posebno pretilost centralnog tipa.
- Progresivna ili ozbiljna pothranjenost.
- Prethodni opsežni torakalni kirurški zahvati s resekcijom pluća.
- Mehanička ventilacija i/ili izvantjelesna potpora (eng. „extracorporeal life support- ECLS). Pažljivo odabrani kandidati bez druge akutne ili kronične organske disfunkcije mogu biti uspješno transplantirani.
- Kolonizacija ili infekcija visoko otpornim ili visoko virulentnim bakterijama, gljivama i određenim sojevima mikobakterija (npr. kronična izvanplućna infekcija za koju se očekuje pogoršanje nakon transplantacije).
- Za pacijente s hepatitis B i/ili C infekcijom transplantacija pluća može se razmatrati ukoliko nema značajnih kliničkih, radioloških ili biokemijskih znakova ciroze ili portalne hipertenzije i ukoliko su stabilni uz odgovarajuću terapiju. Transplantacija

pluća u ovom slučaju trebala bi biti izvedena u centrima koji imaju iskustva s bolestima jetre.

- Za pacijente inficirane virusom humane imunodeficijencije (eng. „human immunodeficiency virus“ - HIV) može se razmotriti transplantacija pluća u slučaju kontrolirane bolesti s neizmjerljivim vrijednostima HIV-RNA i potvrdom suradljivosti pri uzimanju antiretrovirusne terapije. Najbolje bi bilo da kandidati koji se razmatraju nemaju bolesti koje definiraju AIDS (eng. „acquired immunodeficiency syndrome“ - AIDS). Transplantacija pluća HIV seropozitivnim bolesnicima trebala bi se izvesti u centrima koji imaju iskustva s liječenjem takvih bolesnika.
- Infekcija bakterijama *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* i na više lijekova otpornom bakterijom *Mycobacterium abscessus* koje su dostatno liječene prije transplantacije i za koje se očekuje adekvatna postoperativna kontrola. Bolesnici bi trebali biti svjesni povećanog rizika pri transplantaciji tijekom infekcije navedenim bakterijama. Transplantacija pluća u ovih bolesnika kao i prethodna procjena trebala bi se provesti u centrima koji imaju značajnija prethodna iskustva.
- Aterosklerotska bolest koja povećava rizik od zatajenja organa nakon transplantacije pluća. Neki od bolesnika će istovremeno biti kandidati i za kombiniranu perkutanu koronarnu intervenciju ili formiranje srčane prenosnice koja može biti izvedena u istom aktu s transplantacijom pluća ili preoperativno, prije nje. Preoperativna procjena, vrsta korištenog koronarnog stenta (metalni ili onaj koji oslobađa lijek) i stupanj koronarne arterijske bolesti koji se smatra prihvatljivim razlikuju se od centra do centra.
- Druga medicinska stanja koja ne rezultiraju zatajenjem organa, kao što su dijabetes melitus, sistemska hipertenzija, epilepsija, centralna venska opstrukcija, peptička ulkusna bolest ili gastroezofagealni refluks trebali bi biti optimalno liječeni prije transplantacije.

Posebno su razmatrana određena kirurška pitanja. Konkretno, ISHLT navodi preporuke vezane uz prethodne kirurške zahvate u području prsišta (20):

- Prethodni kirurški zahvat nije kontraindikacija za transplantaciju pluća.
- Učinjena pleurodeza uzrokuje najviše problema, ali ne smatra se kontraindikacijom.
- Pneumotoraks u bolesnika, budućeg primatelja, treba biti zbrinut što je prije moguće. Izbor intervencije pri liječenju će malo vjerojatno utjecati na prihvatljivost bolesnika za transplantaciju u budućnosti.
- U pacijenata s prethodnim kirurškim zahvatima u području prsišta očekuje se veća učestalost krvarenja, reeksploracija i bubrežnog zatajenja. Navedena stanja mogu biti pogoršana duljim vremenom trajanja kardiopulmonalnog premoštenja.
- U dobro odabраних primatelja, prethodni torakalni kirurški zahvati ne utječu na srednjoročni niti na dugoročni ishod.
- S druge strane, primatelji stariji od 65 godina s pridruženim komorbiditetima imaju lošiji ishod, stoga podatak od prethodnom kirurškom zahvatu treba ozbiljno razmotriti.

Izbor kandidata za transplantaciju odnosno njihovo uvrštavanje na listu čekanja nije jednokratna, konačna selekcija nego kontinuiran proces pri čemu svi bolesnici, jednom stavljeni na listu, moraju biti subjektivno i objektivno procjenjivani i praćeni u određenim vremenskim intervalima. Razvoj bilo koje od prethodno spomenutih apsolutnih ili relativnih kontraindikacija zahtijeva što bržu reevaluaciju bolesnikova statusa na transplantacijskoj listi. Kad se govori o uklanjanju bolesnika s transplantacijske liste čekanja (privremenom ili trajnom) najčešći razlog su bitne promjene u masi, tj. uhranjenosti, rehabilitacijskom statusu, bubrežno zatajenje, infekcija novim virulentnim patogenom koji ne reagira na antimikrobnu terapiju, bolesnikova nesuradljivost ili neodlučnost vezana uz transplantaciju. Osim pojave kontraindikacija, moguć je i razvoj pozitivnih promjena kao poticaja za razmatranje uklanjanja s liste čekanja. Pozitivne promjene su, primjerice, odgovor na terapiju (najčešće u slučaju bolesnika s plućnom hipertenzijom) i/ili poboljšanje kvalitete života koje čine prevagu u odnosu rizika i dobiti od transplantacije - u korist rizika. Praćenje i opetovano procjenjivanje stanja posebno je važno u bolesnika koji su mehanički ventilirani ili onih koji su na izvantjelesnoj potpori kao terapiji premoštenja do transplantacije pluća (20).

ALOKACIJA ORGANA

Pravila alokacije/raspodjele/dodjeljivanja organa razlikuju se među pojedinim državama, ali uglavnom su temeljena na vremenu (vrijeme proteklo od stavljanja na listu čekanja) ili su temeljena na potrebi pojedinog kandidata na listi za organom, ili pak, kombinacijom dvaju navedenih načina. Da bi se smanjila uočena povećana smrtnost na listi čekanja i uklonili očiti elementi nepravedne raspodjele organa te riješio problem alociranja ograničenog broja donorskih organa marginalnim kandidatima s neprihvatljivo visokom posttransplantacijskom stopom smrtnosti, u SAD-u je 2005. godine uveden novi sustav alokacije pluća – „lung allocation score“ (LAS), koji se temelji na medicinskoj urgenciji (rizik smrti bez transplantacije) i ukupnoj koristi od transplantacije (tj. uolikoj mjeri će transplantacija produljiti preživljenje). Dakle, namjera uvođenja novog sustava bila uravnoteženje hitnosti i vjerojatnosti uspješnog ishoda nakon transplantacije te stvaranje prioritizacije za bolesnike s visokom predviđenom korišću za preživljenje i kratkom predviđenom preživljenju na listi čekanja. LAS za pojedinog bolesnika računa se prema formuli: ukupna korist od transplantacije (jednogodišnje preživljenje s transplantacijom – jednogodišnje preživljenje bez transplantacije) umanjena za medicinsku urgenciju (tj. jednogodišnje preživljenje bez transplantacije). Rezultat se izražava na skali od 1 do 100. LAS sustav koristi Coxove regresijske modele razvijene iz analize nacionalne baze podataka UNOS-a da bi se predvidjelo jednogodišnje preživljenje sa i bez transplantacije (37). U modelima je sadržano nekoliko parametara, među kojima je najutjecajnija osnovna dijagnoza.

Kao što je bilo i očekivano, uvođenje novog sustava alokacije uvelike je promijenilo dinamiku transplantacija pluća u SAD-u (15). Budući da je vrijeme provedeno na listi izgubilo prethodni značaj, broj kandidata na aktivnoj listi čekanja se prepolovio u odnosu na razdoblje prije uvođenja LAS-a. Prosječno vrijeme čekanja smanjeno je s 2-3 godine na manje od 200 dana (vrijeme čekanja za četvrtinu bolesnika je ispod 35 dana). Ostvaren je i jedan od glavnih ciljeva uvođenja novog sustava alokacije – smanjenje smrtnosti bolesnika svrstanih na listu čekanja. Smrtnost na listi čekanja smanjena je za sve dijagnostičke skupine osim za IPAHD, što upućuje na LAS podcjenjuje medicinsku urgenciju za bolesnike iz te populacije (38). Povećan je broj transplantacija među bolesnicima s brzo-progresivnim bolestima, pogotovo onih s dijagnozom IPF, a s druge strane, smanjen je broj transplantacija među populacijom bolesnika s KOPB-om. Transplantacija u bolesnika s višim LAS vrijednostima povezana je s većim pobolom i smrtnošću. Za 5% bolesnika s LAS-om većim

od 75, polovica kojih je bila u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) u vrijeme transplantacije, jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije iznosilo je 64% što je manje u usporedbi s 80%-tnim preživljenjem bolesnika s nižim LAS-om. Isto tako, ti bolesnici su imali povišen rizik za infekciju i zatajenje bubrega koje zahtijeva hemodijalizu te dulju inicijalnu hospitalizaciju prilikom transplantacije (39, 40). Prema nekim autorima učinkovitost LAS modela u procjeni jednogodišnjeg preživljenja nakon transplantacije temeljem samo predtransplantacijskih parametara je upitna (41). Zbog toga, i zbog ostalih potencijalnih nedostaka LAS sustava potrebno je osigurati redovitu evaluaciju sustava i razmotriti uvođenje novih prediktivnih čimbenika uz uzimanje u obzir raspoloživih podataka o ishodima. Nakon iskustva u SAD-u, novi način alokacije uveden je i u sustavu Eurotransplanta. Od 10. prosinca 2011. godine alokacija donorskih pluća iz Njemačke, a ubrzo i međunarodna izmjena donorskih pluća iz svih zemalja bazira se na LAS-u. Od 22. travnja 2014. LAS se koristi i za alokaciju donorskih pluća iz Nizozemske (42). Svi transplantacijski centri dužni su sustavu Eurotransplanta putem informatičkog sustava dostaviti podatke o pojedinom bolesniku na listi čekanja radi izračunavanja LAS-a. Obavezni podatci za stavljanje na listu su dijagnoza, datum rođenja, masa i visina; Ukoliko izostaje podatak o funkcionalnom statusu i/ili asistiranoj ventilaciji, bolesniku će biti pripisan LAS vrijednost 0. Ostali potrebni podatci su informacije o dijabetesu, terapiji kisikom, 6MWT, sistoličkom plućnom arterijskom tlaku (PAPsys), srednjem plućnom arterijskom tlaku (PAPmean), plućni kapilarni tlak (eng. „pulmonary capillary wedge pressure“ - PCWP), FVC, serumski kreatinin, parcijalni tlak ugljikovog dioksida (PCO₂). Uz navedeno, tražene informacije su i: bilirubin, trajanje mehaničke ventilacije, koagulopatija, izvantjelesna potpora te saturacija na kraju 6MWT-a, koje se prikupljaju radi stvaranja osnove za daljnju prilagodbu LAS sustava alokacije pluća. Podatci za izračunavanje LAS-a u slučaju bolesnika s visokim LAS vrijednostima (≥ 50) ne bi trebali biti stariji od 3 dana, a u slučaju bolesnika s niskim LAS vrijednostima (< 50) ne bi trebali biti stariji od 7 dana. Niske LAS vrijednosti su valjane 180 dana, a visoke 14 dana. Djeci mlađoj od 12 godina koja su na transplantacijskoj listi za pluća u sustavu Eurotransplanta se bez izračunavanja pripisuje maksimalan LAS (LAS=100) (42).

ODABIR I ODRŽAVANJE DONORA

Transplantacija pluća uvelike je ograničena brojem raspoloživih donorskih organa, što se odražava na vrijeme čekanja bolesnika na transplantacijskoj listi i samim tim na rizik od smrti prije transplantacije (43). Da bi umanjili problem manjka organa, mnogi centri su, analogno proširenju kriterija za odabir primatelja, proširili kriterije i za prihvaćanje donorskog organa. Neki centri povećavaju broj donorskih organa transplantacijom plućnog reznja sa živućeg donora, a neki prihvaćanjem pluća od donora nakon zaustavljanja cirkulacije, tzv. DCD donora (eng. „non-heart-beating donor“ – NHB, eng. „donation after cardiac death“ - DCD) (16). Izvješća o korištenju NHB donora su obećavajuća, s kratkoročnim i srednjoročnim preživljenjem sličnim onome kod konvencionalnog korištenih donora kojima je dokazana moguća smrt (44, 45). Kriteriji prihvatljivosti donora pluća za transplantaciju povijesno su se pokazali prilično rigidnima i bili su uzrok iskorištavanju samo 15 – 25% pluća prijavljenih donora, što je daleko najmanje u usporedbi s ostalim solidnim organima. U jednoj studiji analizirana su pluća koja su proglašena neprikladnim za transplantaciju (46). Plućno tkivo procjenjivano je histološki i mikrobiološki, plućni edem je kvantificiran omjerom volumena ekstravaskularne tekućine i suhe mase pluća. Čak 41% pluća prethodno odbačenih za transplantaciju naknadnom procjenom pokazalo je minimalne ili nikakve abnormalnosti, odnosno bilo je prikladno za upotrebu. Isto tako, donorska pluća prihvaćena prema tzv. proširenim kriterijima povezana su s ishodom nakon transplantacije sličnom onome koji je postignut s donorskim plućima koji su zadovoljavali standardne kriterije (16). Pregled parametara prihvatljivosti donora pluća za transplantaciju dalo je Vijeće za transplantaciju pluća ISHLT-a (47). Kao obilježja idealnog donora pluća navode se dob manja od 55 godina, radiološki nalaz pluća bez osobitosti, podudarnost ABO krvnih grupa, PaO_2 veći od 300 mmHg uz 100% FiO_2 , minimalno pušenje duhanskih proizvoda (< 20 pack-years), odsustvo traume prsišta, isključena sepsa/aspiracija, nepodvrgavanje prethodnim kirurškim zahvatima na srcu/plućima, negativno bojanje plućnih sekreta po Gramu, bez bronhoskopski vidljive purulentne sekrecije. Rizik negativnog ishoda transplantacije povećava se s povećanjem razlike u visini donora i primatelja (donor niži od primatelja) (1). Za konačnu odluku o prihvaćanju donorskih pluća također je bitan i individualizirani pristup, odnosno uspoređivanje kompatibilnosti karakteristika primatelja i darivatelja organa. Iako je proširivanje kriterija za prihvatljivost donorskih pluća dovelo do većeg broja transplantacija, i dalje je nužno definiranje granica prihvatljivosti organa, utemeljeno na dokazima.

Pluća donora kojem je utvrđena moždana smrt su osjetljiva na razne vrste oštećenja, uključujući preopterećenje volumenom, akutno oštećenje pluća, kontuzije, aspiraciju, pneumoniju, kao i na posljedice prethodnog pušenja cigareta. Pridržavanje protokola za održavanje donora, uključujući održavanje ravnoteže tekućina, terapijsku bronhoskopiju i druge postupke poboljšanja plućne funkcije, pokazali su znatno povećanje postotka iskorištenih pluća za transplantaciju, što se uglavnom manifestiralo poboljšanjem parametara oksigenacije u prvotno neprikladnih donora (48, 49). Razvoj sustava „ex vivo“ perfuzije za oporavak (rekondicioniranje) pluća s oštećenjima prije implantacije uvelike pridonosi prethodno navedenim postupcima (50). Razvijen je u Švedskoj, a usavršen u SAD-u. Perfuzijska otopina je hiperonkotski serum koji izvlači vodu iz ekstravaskularnog prostora i uzrokuje dehidraciju edematoznih pluća. „Ex vivo“ perfuzija pluća pokazala se metodom koja značajno popravljala oksigenaciju i priprema prethodno neprihvatljiva pluća da bi bila prikladna za potencijalnu transplantaciju (51). Jedan od glavnih problema „ex vivo“ rekondicioniranja je njegova neučinkovitost u slučaju infekcije, što potvrđuje i iskustvo njegove inicijalne uporabe u sklopu transplantacijskog programa u Brazilu (52). Korištenje tehnologije genske terapije, uz „ex vivo“ perfuziju, transferom IL-10 gena u perfundirana pluća, dovelo je do poboljšanja oksigenacije, smanjenja plućnog vaskularnog otpora, smanjenja produkcije proupalnih citokina te oporavka epitelnih staničnih spojeva (53). Vrlo bitan čimbenik je i način mehaničke ventilacije potencijalnog donora. Rezultati multicentričnog randomiziranog istraživanja pokazali su da korištenje niskog respiracijskog volumena (eng. „tidal volume“) i tzv. protektivnog ventilacijskog protokola (6-8 mL/kg; pozitivni krajnji ekspiratorni tlak, 8-10 cmH₂O) pri održavanju potencijalnog donora osigurava dvostruko veći postotak iskorištenja pluća za transplantaciju (54% naprema 27%, $p < 0.005$) u usporedbi s konvencionalnim ventilacijskim protokolom (10-12 mL/kg; pozitivni krajnji ekspiratorni tlak, 3-5 cmH₂O) (54).

IZBOR KIRURŠKOG POSTUPKA

Postojeći kirurški postupci transplantacije pluća su: 1. transplantacija jednog plućnog krila (eng. „single lung transplantation“ - SLT); 2. transplantacija oba plućna krila (eng. „bilateral [sequential] lung transplantation“ – BLT, „double lung transplantation“ - DLT); 3. transplantacija srce-pluća (eng. „heart-lung transplantation“ - HLT); 4. transplantacija plućnog reznja živog darivatelja (eng. „living donor lobar lung transplantation“). SLT i BLT

su najčešće izvođene i čine više od 97% svih transplantacija u svijetu (1, 2). Od devedesetih godina prošlog stoljeća broj izvedenih bilateralnih sekvencijskih transplantacija pluća (BLT) povećava se iz godine u godinu i danas je najčešće izvođena pojedinačna procedura (1, 55). Na taj način je liječena većina primatelja s dijagnozom cistične fibroze i idiopatske plućne arterijske hipertenzije, a kroz godine je zabilježen pomak s unilateralne na bilateralnu transplantaciju kao modalitet liječenja među bolesnicima s dijagnozom KOPB-a, manjka α_1 -antitripsina te intersticijskom bolesti pluća. Bolesnici u kojih je izvedena BLT imaju bolje preživljenje u usporedbi s bolesnicima u kojih je izveden SLT na temelju podataka ISHLT-a (medijan preživljenja 7.1 godina u usporedbi s 4.5 godina; $p < 0.001$)(1). Broj SLT procedura izvedenih godišnje je stalan unazad posljednjih dvadesetak godina (1). Izvođenje SLT može se argumentirati učinkovitijim iskorištavanjem ionako relativno smanjenog broja raspoloživih pluća za transplantaciju. Također, SLT je podnošljivija i bolje je toleriraju slabiji primatelji lošijeg općeg stanja, ali njome se osigurava manja funkcionalna rezerva (nego izvođenjem BLT) u kontekstu disfunkcije presatka, a uz to, na konačan ishod mogu utjecati komplikacije vezane uz nativno plućno krilo. Transplantacija srce-pluća (HLT) izvodi se u pacijenata s Eisenmengerovim sindromom gdje postoje kirurški nepopravljivi srčani defekti. Izvodi se rjeđe i u teškim slučajevima IPAH, ali iskustvo je pokazalo da u svim ostalim slučajevima IPAH-a, samostalnom transplantacijom pluća i normalizacijom plućnih arterijskih tlakova s vremenom dolazi do oporavka disfunkcionalnog desnog ventrikula. HLT se ponekad koristi u liječenju pacijenata s uznapredovalom bolesti pluća i postojećom ozbiljnom disfunkcijom lijeve klijetke ili teškom koronarnom arterijskom bolešću. Četvrta metoda, transplantacija plućnog reznja/reznjeva sa živog davatelja (eng. „living-donor bilobar transplantation“) prvi put je korištena u devedesetim godinama prošlog stoljeća za liječenje iznimni teških plućnih bolesnika za koje je čekanje na organ kadaveričnog darivatelja smatrano prerizičnim za negativan ishod. Ovaj postupak danas se gotovo i ne koristi nakon skraćenja vremena čekanja uvođenjem LAS-a, zbog mogućih komplikacija zdravlja živućeg donora kao i manjka funkcionalnih prednosti i prednosti u vidu preživljenja u odnosu na ostale kirurške postupke (56).

Odabir kirurškog transplantacijskog postupka temelji se na primarnoj plućnoj bolesti, odnosno dijagnozi i na preferencijama transplantacijskog centra (57). BLT je primarni odabir za primatelje s dijagnozom CF i drugim oblicima supurativne plućne bolesti zbog komplikacija povezanih s ostavljanjem kronično inficiranog plućnog krila „in situ“ pri eventualnom izvođenju SLT. Izbor kirurškog postupka za bolesnike s KOPB-om i IPF i dalje je diskutabilan, budući da i SLT i BLT rezultiraju prihvatljivim, ali ne uvijek nužno

ekvivalentnim ishodima. Povijesno gledano, SLT se koristio češće za navedene indikacije, ali trenutno BLT čini izbor u 2/3 primatelja s KOPB-om i nešto više od polovice postupaka izvedenih među primateljima s IPF. Prednost BLT u odnosu na SLT u vidu preživljenja primatelja liječenih zbog KOPB-a dokumentirana je iskustvima pojedinih centara kao i radovima koji analiziraju podatke registara ISHLT-a, ali korist BLT-a u vidu preživljenja za primatelje starije od 60 godina nije mogla biti potvrđena zbog malog uzorka ispitanika (58, 59, 60). Za pacijente s IPAH-om i one s teškom sekundarnom plućnom hipertenzijom SLT predstavlja povećan rizik za razvoj perioperativnog edema presatka jer gotovo cijeli cirkulirajući volumen nakon transplantacije bude preusmjeren na implantirani presadak (61).

IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA

Supresija imunološkog sustava s ciljem prevencije odbacivanja organa je osnova svakog uspješnog transplantacijskog postupka. Cilj je postizanje stanja imunosupresije koje istovremeno ne ugrožava bolesnika povećanjem rizika od razvoja životno ugrožavajuće infekcije ili razvoja maligne bolesti. Unatoč očitom napretku kroz povijest, primatelji pluća imaju lošije preživljenje i pod rizikom su ranije pojave kroničnog odbacivanja presatka nego bolesnici kojima je transplantirano srce, jetra ili bubreg te zahtijevaju veće bazične terapijske doze imunosupresivnih lijekova. Uzrok tome je, u prethodnom tekstu spomenuta, otvorenost i povezanost dišnog sustava s vanjskom okolinom i stalna izloženost ekstrinzičnim antigenima. Takva izloženost stimulira lokalni upalni odgovor i posljedično dovodi do aktivacije i proliferacije T-limfocita. Drugi uzrok je povezan s činjenicom da plućni presadak sadrži veći broj dendritičkih stanica donora. Problem predstavlja i fenotipska varijabilnost bolesti te heterogenost imunoloških obrazaca odgovora samog organa. Trenutno ne postoji standardiziran imunosupresijski protokol prihvaćen za transplantaciju pluća. Većina istraživanja koja su objavljena su ograničena malim uzorcima, retrospektivna su, serije slučajeva ili predstavljaju konsenzus stručnjaka. Potrebna su daljnja randomizirana klinička istraživanja s ciljem stvaranja optimalnog imunosupresijskog protokola s naglaskom na određivanje globalnog stupnja imunosupresije u bolesnika (62). U uporabi je nekoliko različitih strategija indukcijske imunosupresije i imunosupresivne terapije održavanja.

Terapija održavanja

Osnova imunosupresijskih protokola su inhibitori kalcineurina – takrolimus ili ciklosporin. Dodatnu terapiju čine antagonisti sinteze purina – azatioprin (Imuran) ili mikofenolat mofetil (MMF, Cellcept) i kortikosteroidi – metilprednizolon (Medrol) ili prednizon (Meticorten, Orasone, Deltasone) (63). Najčešće korišteni lijekovi za imunosupresivnu terapiju održavanja godinu dana nakon transplantacije su takrolimus kao inhibitor kalcineurina, MMF kao antagonist sinteze purina, uz kortikosteroide. U nekih bolesnika u terapiju održavanja dodan je sirolimus (Rapamycin, Rapamune) i korišten je 5 godina nakon transplantacije u 16% slučajeva uz inhibitor kalcineurina (64). Sirolimus ili everolimus, mTOR inhibitori, mogu se koristiti u pacijenata koji razviju kronično bubrežno zatajenje povezano s uzimanjem inhibitora kalcineurina.

Indukcijska terapija

Indukcijska terapija podrazumijeva primjenu povećane doze lijeka u vrijeme transplantacije ili u vrlo ranom postransplantacijskom razdoblju radi agresivnije supresije imunološkog odgovora. Interes za indukcijsku terapiju javio se zbog značajnog broja akutnih epizoda odbacivanja u prvoj posttransplantacijskoj godini kao i zbog značajnog utjecaja akutnog odbacivanja presatka na njegovu kasniju funkciju. Interes za primjenu indukcijske imunosupresijske terapije raste što se vidi iz podataka ISHLT-a prema kojima se ona koristi u 60-70% bolesnika (2, 64). Kao indukcijska imunosupresijska terapija najranije su korištena poliklonska protutijela (antitimocitni globulin – ATG, ATGAM) i monoklonska protutijela (muromonab-CD3 – Muromonab, Orthoclone). Prema registru ISHLT-a najčešće korišteni i vjerojatno najbolje istraženi induktori su inhibitori interleukin-2 (IL-2) receptora: daklizumab (Zenapax) i baziliksimumab (Simulect), za koje je dokazano da smanjuju incidenciju akutnog odbacivanja bez povećanja pojave neželjenih učinaka u odnosu na povijesne imunosupresijske protokole bez indukcijske terapije kao kontrolu (65, 66). Još jedan lijek, koji se spominje za indukciju imunosupresije je alemtuzumab (Campath). Alemtuzumab je humanizirano anti-CD52 limfocitno monoklonsko protutijelo koje se primjenjuje neposredno prije transplantacije. Jedna primijenjena doza dovodi do znatne limfoidne deplecije koja može biti prisutna i do godinu dana nakon transplantacije. Alemtuzumab u kombinaciji sa sniženim dozama terapije održavanja (takrolimus, MMF u nižoj dozi i prednizon) u usporedbi s primjenom standardne terapije održavanja bez indukcijske terapije povezan je s podjednakim stopama ranog preživljenja, kao i učestalošću odbacivanja i infekcija (67).

FIZIOLOŠKE I ANATOMSKE PROMJENE KOJE UTJEČU NA POSTOPERATIVNU SKRB

Na postoperativno stanje primatelja pluća utječe njegova primarna dijagnoza, preoperativno stanje i vrsta izvedenog kirurškog postupka. Anatomija i fiziologija transplantiranih pluća je poremećena, a stupanj poremećaja funkcije uvelike je odraz vrste kirurškog liječenja (SLT, BLT ili HLT). Radi pravilnog pružanja postoperativne skrbi, važno je poznavati moguće promjene u funkciji dišnog sustava nakon transplantacije.

Nakon transplantacije, tj. implantacije organa, izostaje njegova inervacija ispod razine bronhalne/ih anastomoza. To dovodi do poremećaja, odsustva refleksa kašlja osim u slučaju SLT kad je inervacija pluća na nativnoj strani očuvana. Inervacija proksimalno od bronhalnih anastomoza je očuvana u svakom slučaju (68). Također, normalni cilijarni prijenos sekreta sluznicom je smanjen kao i njeno čišćenje (11, 69). Navedene promjene pogoduju razvoju infekcije te stoga zahtijevaju redovno mehaničko čišćenje sukcijom dišnih putova.

Hiperaktivnost dišnih putova nakon transplantacije pluća izazvana provocirajućim testovima je zabilježena u literaturi, ali se početno smatralo da nema veći klinički značaj (70). Međutim, potrebna je pažnja prilikom postupaka liječenja koji podrazumijevaju udisanje aerosola i drugih bronhostimulirajućih intervencija. Dobiveni podatci ukazuju na povezanost hiperaktivnosti dišnih putova prilikom provocirajućeg testa metakolinom s posljedičnim razvojem bronhiolitis obliterans sindroma (BOS) (71).

U početnom razdoblju nakon transplantacije, kontrola ventilacije je nešto poremećena uz varijabilan odgovor na hiperkapniju. Bolesnici s osnovnom dijagnozom KOPB-a pokazali su održano smanjen odgovor na CO₂ karakteristično za bolest, koji se ipak, nakon nekoliko tjedana vratio na normalnu razinu osjetljivosti (72).

Difuzijski kapacitet i promjene u ventilacijsko/perfuzijskom omjeru (V/Q omjer) nakon transplantacije, ovisne su o primarnoj bolesti pluća te o izvedenom kirurškom postupku. Nakon SLT u bolesnika s emfizemom ventilacija je intenzivnija na strani nativnog plućnog krila, a 50-80% ukupne perfuzije ide kroz presadak (73). S druge strane, u bolesnika transplantiranih zbog fibroze ili intersticijske bolesti pluća, i ventilacija i perfuzija su povećane na strani presatka zbog visokog vaskularnog otpora u nativnim plućima što takve bolesnike čini gotovo u potpunosti ovisnim o funkciji presatka u ranom postoperativnom razdoblju (74). U slučaju oštećenja presatka, takvi bolesnici bit će znatno ugroženi, a u slučaju bolesnika podvrgnutih SLT zbog KOPB-a stupanj promjene omjera V/Q i abnormalnosti

izmjene plinova nisu tako ozbiljne jer nativna pluća zadržavaju veću plućnu rezervu.

Poremećaj odvodnje limfe problem je u ranom postoperativnom razdoblju, ali dugoročno ne predstavlja problem jer eksperimentalni podatci pokazuju povrat limfne funkcije 3 do 6 tjedana nakon operacije (74). Poremećaj limfne drenaže ima utjecaj na oksigenaciju, mehaničku ventilacijsku potporu te imunološke funkcije.

Kontinuitet bronhalnih arterija, ogranaka silazne aorte koje irigiraju distalnu traheju, karinu i same bronhe ne uspostavlja se nakon implantacije pluća. To čini velike dišne putove osjetljivijim na ishemiju. Kolateralni optok krvi iz plućne arterije se može razviti, za što treba proći nekoliko tjedana do mjeseci (75). U prošlosti su se obećavajućim pokazali pokušaji omotavanja anastomoze dišnih putova omentumom na životinjskim modelima, međutim, transplantacija pluća u ljudi i uz korištenje tzv. omentopeksije s ciljem poticanja bronhalne revaskularizacije rezultirala je i dalje visokom učestalošću ishemije trahealnih odnosno bronhalnih anastomoza (76, 77, 78). Ishemija koja nastaje utječe na cijeljenje bronhalnih anastomoza te može rezultirati dehiscencijom, stenozom, ili infekcijama dišnih putova.

Rijetko, ishemija dišnih putova može dovesti do dehiscencije bronhalne anastomoze koja, ukoliko je opsežna, može rezultirati medijastinitisom, pneumotoraksom, krvarenjem ili smrću.

Primjena sirolimusa u ranom postoperativnom razdoblju povezana je s bronhalnom dehiscencijom i njegovu upotrebu zbog tog treba izbjegavati dok se ne utvrdi da je područje anastomoze potpuno zacijeljelo (79). Učestalost anastomotskih komplikacija je u padu zbog napretka u prezervaciji organa, kirurškoj tehnici i ranoj postoperativnoj skrbi za bolesnika.

Ako dođe do dehiscencije i nekroze, radi se debridman dišnih putova (43). Bronhalna arterijska revaskularizacija (BAR) se rutinski ne izvodi jer je tehnički zahtjevana iako postoje težnje razvoja i standardizacije kirurškog postupka uz obećavajuće rezultate koji naglašavaju korist BAR-a ne samo u smanjenju učestalosti komplikacija povezanih s ishemijom, nego i smanjenje učestalosti infekcija i brže cijeljenje anastomoza (80, 81). Određeni radovi ukazali su na to da direktna BAR može odgoditi razvoj sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa (BOS) (82). Paraliza dijafragme (ošita) posljedično oštećenju freničkog živca javlja se s učestalošću od 3 do 10%, što otežava proces odvajanja od mehaničke potpore postoperativno (83, 84). U slučaju bolesnika transplantiranih zbog KOPB-a povećava se snaga ošita i poboljšava njegova funkcija vjerojatno kao posljedica smanjenja plućnih volumena i normalizaciji oblika dijafragme (85). Prilikom postupka transplantacije pluća moguće su kirurške ozljede živaca: n. vagus, n. laryngeus superior, n. laryngeus recurrens. U slučaju ozljede navedenih živaca, povećava se rizik od refluksa, aspiracije i kronične bakterijske kolonizacije dišnih putova u razdoblju nakon transplantacije. Prema jednoj studiji, disfagija je verificirana u više od 70%

primatelja pluća. Tome vjerojatno djelomično doprinosi i lokalno oštećenje pri endotrahealnoj intubaciji. Povećan rizik trahealne aspiracije uz poremećaj refleksa kašlja uvelike doprinosi razvoju orofaringealnih poremećaja. Gastroezofagealni refluks je čest u bolesnika s uznapredovalim plućnim bolestima prije transplantacije stoga mnogi centri provode probir preoperativno i ispituju funkciju gutanja. Pogoršanje gastroezofagealnog refluksa i odgođeno pražnjenje želuca nakon transplantacije, zabilježeni su u dostupnoj literaturi (86).

ODBACIVANJE ORGANA

Akutno (stanično) odbacivanje pluća

Analiza podataka sadržanim u registrima ISHLT-a za razdoblje od 2004. do 2014. godine pokazuje da je 29% od 12890 primatelja imalo barem jednu epizodu akutnog odbacivanja koja je tretirana odgovarajućom terapijom ili je bilo hospitalizirano zbog odbacivanja u razdoblju između otpusta nakon transplantacije i jedne godine praćenja (1, 2). Taj relativni udio bolesnika s akutnim odbacivanjem, prema određenim izvješćima, penje se i do 90% (22, 87). Većina epizoda akutnog odbacivanja očituje se unutar prve godine nakon transplantacije (22). Kliničke manifestacije obuhvaćaju malaksalost, subfebrilnost, vrućicu, dispneju, kašalj i leukocitozu. Poremećaji oksigenacije i/ili pogoršanje spirometrijskih parametara te prisutnost promjena na radiološkim snimkama prsišta mogu upućivati na dijagnozu. Incidencija akutnog odbacivanja pluća ne može se sa sigurnošću odrediti s obzirom na priličnu varijabilnost prezentacije, i s obzirom na činjenicu da epizoda akutnog odbacivanja može biti klinički inaparentna čak do u 40% slučajeva i prepoznata samo u slučaju patohistološkog pregleda uzorka tkiva dobivenog transbronhijalnom biopsijom (52, 88). U skladu s tim, potrebne su redovne kliničke kontrole, bronhoskopske i transbronhijalne biopsije da bi se utvrdila prisutnost i ozbiljnost epizode odbacivanja. Uglavnom, prva biopsija izvodi se unutar 2 do 4 tjedna nakon transplantacije, a zatim svaka tri mjeseca do kraja prve godine. Ako je odbacivanje verificirano i liječeno, potrebne su daljnje ponavljanje kontrolne biopsije da bi se utvrdio odgovor na terapiju, posebno u slučaju odsutnosti klinički značajnih nalaza. Učestalost i stupanj akutnog odbacivanja su rani pokazatelji razvoja ozbiljne reakcije odbacivanja organa i povezani su s razvojem BOS-a, kliničkog obilježja kroničnog odbacivanja presatka (22, 87, 89). ISHLT je 2007. godine objavio posljednju reviziju sustava stupnjevanja i ocjenjivanja odbacivanja, sa standardiziranom nomenklaturom i histopatološkim nalazima za svaki stupanj odbacivanja: Ocjenjuje količinu perivaskularne i

intersticijske mononuklearne infiltracije (A stupanj), opseg upale malih dišnih putova (B stupanj), prisutnost znakova kroničnog odbacivanja u dišnim putovima (C stupanj) i prisutnost kroničnog vaskularnog odbacivanja (D stupanj) (90). Liječenje akutnog staničnog odbacivanja ovisi o težini epizode odbacivanja. Blagi minimalni stupanj odbacivanja (stupnjevi A1 i A2) ne zahtijevaju specifičnu terapiju. U slučaju perzistencije ili kliničkog pogoršanja, mogu se povećati doze imunosupresivne terapije održavanja. Umjereni i teški oblici akutnog staničnog odbacivanja pluća (stupnjevi A3 i A4) liječe se pulsnom korikosteroidnom terapijom 3 uzastopna dana (1g metilprednizolona dnevno) ili oralnom primjenom prednizona (100mg dnevno, uz snižavanje doze kroz 14 dana do 10 mg/d). Ponavljajući ili refraktorni slučajevi umjerenog ili teškog akutnog odbacivanja mogu zahtijevati dodatne lijekove (inhibitore IL-2 receptora, ATG, alemtuzumab) (91). Hiperakutno odbacivanje je akutno protutijelima posredovano odbacivanje pluća očituje se vrlo rano nakon transplantacije. Obično se javlja u primatelja s prethodno proizvedenim protutijelima na donorske HLA molekule ili endotelne stanice (90). Terapija može uključivati plazmaferezu, intravensku terapiju imunoglobulinima, MMF ili azatioprin. Teži slučajevi mogu zahtijevati terapiju izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (eng. extracorporeal membrane oxygenation - ECMO) (91).

Kronično odbacivanje pluća, bronhiolitis obliterans sindrom - BOS (sindrom obliterirajućeg bronhiolitisa)

Od godine dana nakon transplantacije pa nadalje, kao osnovni uzrok smrti izdvaja se kronično zatajenje presatka, posebno u obliku bronhiolitis obliterans sindroma (BOS), osnovne manifestacije kroničnog odbacivanja pluća. Kroz povijest transplantacije pluća, kronično zatajenje presatka je nazivano kroničnim odbacivanjem ali s vremenom je uočeno da postoje različiti uzroci za njegovi nastajanje, ne samo imunološki: infekcije respiratornim virusima, CMV infekcije, gastroezofagealni refluks, ponavljajuće epizode akutnog staničnog odbacivanja i dr. Nakon toga, definirana je nomenklatura bronhiolitis obliterans sindroma, uključujući i stupnjevanje s obzirom na težinu (92). Bronhiolitis obliterans je fibroproliferativni proces koji suzuje i u konačnici obliterira lumene malih dišnih putova dovodeći do njihove progresivne i nepovratne opstrukcije. U dijagnozi se koristi spirometrija. FEV₁ je vrijednost na temelju koje se BOS definira kao funkcionalni poremećaj. Unatoč tome, ne smije se zaključiti da svi transplantirani bolesnici sa smanjenjem FEV₁ imaju bronhiolitis

obliterans sindrom (64, 90, 93). BOS postoji kad su prisutni karakteristični klinički, radiološki, spirometrijski i patološki elementi, a ostala stanja koja mogu uzrokovati odgođenu disfunkciju presatka su isključena (akutno stanično odbacivanje, limfocitički bronhiolitis, odbacivanje posredovano protutijelima, restriktivni sindrom presatka, folikularni ili eksudativni bronhiolitis, kronično vaskularno odbacivanje, infekcija). Termin kronične disfunkcije presatka (eng. „chronic lung allograft dysfunction“ - CLAD) podrazumijeva sve oblike disfunkcije presatka. Ipak, termini BOS i CLAD ne bi se trebali koristiti kao sinonimi, budući da je termin CLAD hiperonim BOS-u i nije precizno definiran (90). Na BOS treba posumnjati kad prethodno stabilan pacijent razvije dispneju, kašalj, vrućicu i/ili umor. Dijagnoza BOS-a postavlja se spirometrijskim utvrđivanjem FEV₁ vrijednosti koje su jednake ili manje 80% srednje vrijednosti dvije najbolje posttransplantacijske vrijednosti izmjerene u razmaku od najmanje 3 tjedna. CT visoke rezolucije (eng. „High-resolution computed tomography“ - HRCT) može vizualizirati pleuroparenhimalne promjene i/ili zarobljen zrak. Bronhoskopija s bronhoalveolarnom lavažom i transbronhijalnom biopsijom pluća može biti od pomoći za isključenje infekcije ili akutnog staničnog odbacivanja, ali ima slabu prediktivnu vrijednost za BOS. Rizični čimbenici za razvoj BOS-a su neminimalno (stupanj $\geq$ A2) akutnostanično odbacivanje ustanovljeno biopsijom pluća, kasno akutno odbacivanje, te povećavajuća frekvencija i ozbiljnost epizoda akutnog odbacivanja. Također, rizični faktor je i supanj B odbacivanja (limfocitički bronhiolitis). Ostali čimbenici rizika su anti-HLA protutijela, primarna disfunkcija presatka, značajni gastroezofagealni refluks, virusne, bakterijske ili gljivične infekcije. Kolonizacija *Pseudomonas*om i/ili *Aspergillus*om u bolesnika s CF povećava prevalenciju BOS-a. Neutrofilija u bronhoalveolarnom lavatu je prediktivna za razvoj BOS-a (90). U liječenju BOS-a koristi se dugotrajna sistemska terapija kortikosteroidima iako postoje slabi dokazi na temelju kojih se preporuča izbjegavanje upotrebe kortikosteroida u bolesnika sa smanjenjem FEV₁ koji upućuje na BOS. Preporuča se zamjena ciklosporina takrolimusom u bolesnika koji nakon transplantacije razviju BOS, a u imunosupresivnom protokolu kojeg su primali im je osnovni inhibitor kalcineurina bio ciklosporin (90). Empirijsko liječenje azitromicinom se preporuča u svih bolesnika koji razviju sliku bronhiolitis obliterans sindroma, a posebno u onih u kojih je dokazana neutrofilija u bronhoalveolarnom lavatu (reverzibilni fenotip)(90). U slučaju pratećeg gastroezofagealnog refluksa treba se razmotriti kirurška terapija fundoplikacijom gastroezofagealnog spoja, a u refrakternim slučajevima bolesti, potrebno je razmotriti retransplantaciju pluća.

KOMPLIKACIJE, MORBIDITET I INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE PLUĆA

Primarna disfunkcija presatka

Primarna disfunkcija presatka je naziv za oblik akutnog oštećenja presatka karakteriziranog razvojem nekardiogenog plućnog edema unutar 72 sata od transplantacije uz isključenje sekundarnih uzroka (94). Smatra se da nastaje kao posljedica ishemijsko-reperfuzijske ozljede, ali moguć je i utjecaj upalnog procesa povezanog sa stanjem moždane smrti darivatelja organa, kirurške traume te limfatičke disrupcije. Težina bolesti ovisi o različitim čimbenicima – prisutnoj plućnoj hipertenziji, kvaliteti očuvanja organa, infekciji donora, korištenju izvantjelesne cirkulacije tijekom operacije, vremenu ishemije (95). U većini slučajeva, ovo stanje je blago i prolazno, ali u 10 do 20% slučajeva oštećenje pluća je dovoljno teško da izazove ozbiljnu hipoksemiju i klinički tijek sličan akutnom respiratornom distress sindromu (ARDS) (96). Dijagnoza primarne disfunkcije presatka temelji se na prisutnosti sljedećih elemenata: radioloških promjena na snimkama presatka unutar 72 sata od transplantacije, hipoksemije i isključenja mogućih sekundarnih uzroka kao što su opterećenje volumenom, pneumonija, odbacivanje, atelektaze ili opstrukcija plućne venske odvodnje (94). Težina primarne disfunkcije presatka određuje se na temelju omjera PaO_2/FiO_2 (97). Liječenje primarnog zatajenja presatka podrazumijeva prilagodbu mehaničke ventilacije (protektivna ventilacijska strategija), redukciju plućnih tlakova, korištenje dušikovog oksida, hemodinamski stabilizaciju i u teškim slučajevima upotrebu izvantjelesne potpore kao što je ECMO (98). Hitna retransplantacija u ovim slučajevima na temelju iskustava u „AKH Wien“, pokazala je slabe rezultate (99). Teška primarna disfunkcija presatka je vodeći uzrok smrti u perioperativnom razdoblju sa stopom smrtnosti između 30 i 40% (96, 100). Bolesnici koji su preživjeli primarnu disfunkciju presatka imaju veći rizik za kasniju pojavu BOS-a (101). Publikacija ISHLT-a iz 2015. godine u centar razmatranja stavlja problematiku tzv. ranog zatajenja presatka (eng. „early graft failure“ - EGF). Definicija EGF se razlikuje od definicije primarne disfunkcije presatka: EGF podrazumijeva najteže podskupine ranog oštećenja presatka koja rezultira gubitkom organa (1).

Morbiditet

Učestalost bolesti povezanih s imunosupresivnom terapijom nakon transplantacije pluća i njihovih komplikacija povećava se s vremenom praćenja bolesnika – hipertenzija, renalna disfunkcija, dijabetes, hiperlipidemija (1, 2). Ukupne stope pojave malignih bolesti povećavaju se s duljinom vremena praćenja nakon transplantacije: 23% bolesnika 5 godina nakon transplantacije, a 43% bolesnika 10 godina nakon transplantacije imalo je verificiranu malignu bolest. Najčešće se radilo o karcinomima kože, a isto tako, važno mjesto zauzimaju i limfoproliferativne bolesti (1).

Infekcije

Važan uzrok smrtnosti u perioperativnom razdoblju su infektivne komplikacije. Infektivne komplikacije su glavni uzrok smrti između prvog mjeseca i godine dana nakon transplantacije, a i nakon toga ostaju jedan od glavnih čimbenika koji pridonose pobolu i smrtnosti (1, 22, 43, 52). Njihov nastanak uvelike je uvjetovan djelovanjem imunosupresivne terapije, visokih doza kortikosteroida, poremećaja refleksa kašlja, bolnošću i slabošću nakon kirurškog potupka, poremećajem limfne odvodnje, potrebom za dugotrajno mehaničkom ventilacijom, resekcijom bronha uz posljedičnu ishemiju te otvorenošću dišnog sustava prema okolini. Zbog navedenog, ugroženost bolesnika s plućnim transplantatom je veća nego u slučaju transplantacije drugih solidnih organa, te zbog tog postoje stroge međunarodno prihvaćene preporuke specifične profilakse za takve bolesnike nakon transplantacije. Kada govorimo o infekcijama, najveće značenje u ranijem razdoblju nakon transplantacije imaju bakterijske i gljivične infekcije. Zbog toga, pri odabiru profilaktičke antibiotske terapije treba u obzir uzeti antibiotike koje je primao donor kao i rezultate obavljenih mikrobioloških pretraga – hemokultura, kulture sputuma, urinokulture te kulture sputuma primatelja čije se kontrole rade tijekom čekanja na organ. Isto tako, profilaktičkom antimikrobnom terapijom treba pokriti i uzročnike prisutne u jedinici intenzivnog liječenja u kojoj će se odvijati postoperativna skrb za bolesnika. Svi primatelji primaju postoperativnu profilaksu širokog spektra protiv učestalih Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama (npr. cefepim za pacijente bez zabilježene kolonizacije meticilin-rezistentnim stafilokokom aureusom [MRSA], ili cepefim u kombinaciji s vankomicinom za pacijente s prethodnom MRSA infekcijom ili kolonizacijom). Profilaktička terapija širokog spektra mora se nastaviti dok ne budu poznati rezultati intraoperativnih kultura darivatelja i primatelja. Osjetljivi Gram-

negativni organizmi trebaju se tretirati daljnih 8 dana, a stafilokokna infekcija ili kolonizacija treba se liječiti puna 2 tjedna nakon transplantacije jer je teža za eradikaciju. U primatelja s visokorezistentnim ili Gram-negativnim organizmima otpornim na više lijekova koji su identificirani u kulturama donora ili primatelja preoperativno, daljnja terapija može trajati i više od 2 tjedna nakon transplantacije. Također, treba biti oprezan u stanjima koja uvjetuju nastanak empijema (102). Uz antibiotsku profilaksu, bolesnici primaju i dugoročnu profilaksu protiv gljivičnih i virusnih infekcija, kao i specifičnu profilaksu protiv *Pneumocystis* infekcije i toksoplazmoze (sulfametoksazol s trimetoprimom). Potrebno je i napomenuti da se u slučaju aktivnog liječenja infekcije, doze imunosupresiva moraju prilagoditi na nižu razinu, što nažalost može uzrokovati komplikacije vezane uz razvoj odbacivanja organa. U postoperativnom razdoblju, svako kliničko pogoršanje (sekrecija, upalne promjene, analiza plinova u krvi, promjene u hemodinamici) ili radiološki znakovi trebaju se invazivno ispitati bronhoskopijom i bronhoalveolarnom lavažom.

Bakterijske infekcije najčešće se susreću, s vrhom pojavnosti u prvom mjesecu nakon transplantacije (103). Uzročnici mogu biti Gram-pozitivni ili Gram-negativni mikroorganizmi (102). Najčešći uzročnik je *Pseudomonas aeruginosa*, a nakon njega *Staphylococcus aureus*. Pneumonija je učestala kod primatelja pluća, a liječi se odgovarajućim antibioticima, ciljano, s obzirom na antibiogram. Bakterijske infekcije u obliku purulentnog bronhitisa, bronhiektazija i pneumonija ponovno se javljaju kao kasne komplikacije u ljudi koji razviju BOS.

Citomegalovirus (CMV) je najčešći virusni uzročnik koji se susreće nakon transplantacije pluća. Oko 30% primatelja pluća razvija citomegalovirusnu bolest u prvoj godini nakon transplantacije posljedično infekciji, unatoč poduzetim standardni profilaktičkim mjerama (104). Unatoč tome što je većina primatelja IgG pozitivna na CMV, uz imunosupresiju i činjenicu da su pluća uz gastrointestinalni sustav mjesta gdje je virus deponiran, njegova reaktivacija je vrlo česta. Osim reaktivacijom latentne infekcije, bolest se može razviti i posljedično novonastaloj infekciji primatelja donorskim virusom. Seronegativni primatelji koji primaju organ od seropozitivnog darivatelja imaju najveći rizik od razvoja infekcije i takve primarne infekcije uglavnom su teške. Oralni valganciklovir uvelike je zamijenio ganciklovir kao lijek izbor za profilaksu CMV infekcije, zbog svoje bolje bioraspoloživosti, lakše upotrebe i pokazane učinkovitosti (105). Trenutno smjernice predlažu profilaksu u trajanju minimalno 6 mjeseci za donor-seropozitivan/primatelj-seronegativan primatelje, a 3 do 6 mjeseci za slučajeve sa seropozitivnim primateljem (106). Randomizirana kontrolirana studija iz 2010. godine upućuje na koristi profilaktičke terapije u trajanju 12 mjeseci u

usporedbi s kraćim varijantama (104). Uspostavom dobre profilakse, seropozitivan status donora/seronegativan status primatelja gubi važnost kao rizični čimbenik povećane smrtnosti (107). Citomegalovirusna bolest može se prezentirati kao sindrom sličan mononukleozi (vrućica, slabost, leukopenija – CMV sindrom) ili kao tkivnoinvazivna infekcija pluća, gastrointestinalnog trakta ili središnjeg živčanog sustava. Definitivna dijagnoza CMV pneumonije, najčešće manifestacije invazivne bolesti u primatelja pluća, zahtijeva dokaz karakterističnih virusnih inkluzija ili viralnih antigena u uzorcima bioptata pluća ili stanicama dobivenih bronhoalveolarnom lavažom (106). Standard liječenja CMV bolesti je ganciklovir ili za blaže oblike peroralni valganciklovir barem 2 do 3 tjedna, a optimalno do verifikacije dva uzastopna negativna PCR ili antigenska testa iz periferne krvi (106).

Gljivične infekcije, posebno one uzrokovane *Aspergillusom* ili *Candidom*, vrlo su česte. Karakteristično mjesto infekcije je bronhalna anastomoza. Ishemija u području bronhalne anastomoze predisponira infekciju i može rezultirati dehiscencijom i gubitkom funkcije anastomoze, a isto tako može doći i do invazivne diseminirane bolesti (43). S obzirom na to, većina centara preporuča određenu profilaktičku terapiju barem tijekom prva tri mjeseca nakon transplantacije (108). Postoje znatna razilaženja oko izbora antifungalne profilaktičke terapije. Većina centara navodi korištenje inhalacijskog amfotericina, ili amfotericina u kombinaciji s itrakonazolom (109). Infekcije dišnih putova često su asimptomatske i dijagnosticirane samo bronhoskopijom. Liječenje oralnim azolima ili inhalacijskim amfotericinom, te ukoliko je potrebno bronhoskopskim debridmanom, obično je uspješno. Vorikonazol je terapija izbora za invazivnu aspergilozu. Terapija druge linije su ehinokandini i parenteralne lipidne formulacije amfotericina B (56). Unatoč svojoj raspoloživoj terapiji, invazivna aspergiloza je povezana sa smrtnošću do 60% (110).

Kronične infekcije sinusa i donjeg dijela dišnog sustava su veliki problem u bolesnika s cističnom fibrozom. Kronične infekcije uzrokovane većinom patogena, kao što je *Pseudomonas aeruginosa*, danas nisu kontraindikacija za transplantaciju. Istovremeno, samo kronična infekcija vrstom *Burkholderia* smatra se kontraindikacijom za transplantaciju zbog visoke postoperativne smrtnosti (56, 111).

MEHANIČKA POTPORA KAO TERAPIJA PREMOŠTENJA DO TRANSPLANTACIJE

Terapije premoštenja do transplantacije pluća odnose se na strategije stabilizacije akutno dekompenzirajućeg pacijenta umjetnom potporom dok prikladan organ ne bude dostupan (112, 113). Terapija premoštenja primjenjuje se s ciljem produljenja očekivanog života prije transplantacije, na taj način povećavajući šansu za primanje novog organa i za bolji ishod nakon transplantacije (poboljšavajući prijetransplantacijsku stabilnost) (114). Mehanička ventilacija je danas najčešće korištena terapija premoštenja do transplantacije (115, 116). Unatoč prednostima, ventilirani pacijenti su osobito podložni oštećenju pluća induciranim ventilacijom i s ventilacijom povezane pneumonije. Mogućnosti fizikalne rehabilitacije su ograničene jer su pacijenti vezani za krevet i često sedirani. To može izravno utjecati na prikladnost bolesnika za transplantaciju.

ECLS (izvantjelesna potpora), ECMO (izvantjelesna membranska oksigenacija) u zadnje se vrijeme sve više koristi kao terapija premoštenja do transplantacije, čak i kao alternativa mehaničkoj ventilaciji da bi se izbjegle njene negativne posljedice, a ne samo kao kao pomoćna opcija za bolesnike koji se ne stabiliziraju samom mehaničkom ventilacijom. Sve je više izvješća koji argumentiraju prednosti ECLS u odnosu na mehaničku ventilaciju (117). ECLS se u bolesnika primjenjuje i u budnom stanju u neintubiranih bolesnika pri čemu se može provoditi i aktivna fizikalna terapija. Podatci UNOS-a pokazuju znatan napredak kroz vrijeme (2005.-2010.) u jednogodišnjem preživljenju bolesnika (30 na 75%) kod kojih je korištena izvantjelesna potpora kao terapija premoštenja do transplantacije. Indikacije i kontraindikacije za ECLS kao terapiju premoštenja ne mogu se uspostaviti zbog malog broja dosad objavljenih studija, ali trenutno postoje preporuke (112, 114). ECLS se preporuča i opravdan je u bolesnika mlađe dobi, bez multiorganske disfunkcije (eng. „multiple-organ dysfunction“ - MOD), uz postojeći dobar potencijal za rehabilitaciju. ECLS se ne preporuča u slučaju septičkog šoka, MOD, teške arterijske okluzivne bolesti, heparinom inducirane trombocitopenije, u slučaju dulje prethodne mehaničke ventilacije, starije dobi i pretilosti.

PROGRAM TRANSPLANTACIJE PLUĆA U HRVATSKOJ

U Republici Hrvatskoj, kirurški postupak transplantacije se ne izvodi. Prva i jedina transplantacija pluća u Hrvatskoj izvedena je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac 23. travnja 2002. godine. Primatelj je bio muškarac star 64 godine u terminalnoj fazi KOPB-a. Daljni nastavak transplantacija se planirao, no međutim nije zaživio zbog nedovoljnih uvjeta u pogledu opreme i organizacije prikladne jedinice intenzivnog liječenja.

Unatoč tome, hrvatskim bolesnicima je transplantacija pluća kao vrsta liječenja uznapređovalih plućnih bolesti dostupna putem suradnje ostvarene između Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, Sveučilišne bolnice AKH u Beču i sustava Eurotransplanta. Voditelj kirurškog tima u Beču je prof. Walter Klepetko čiji tim je prepoznat u svijetu i do sada je izveo više od 3000 transplantacija pluća s jednogodišnjim preživljenjem oko 90%, i petogodišnjim preživljenjem oko 70%. Suradnja sa Sveučilišnom bolnicom AKH Beč formalno je započela 2011. godine, a hrvatskim bolesnicima dostupna su 4 različita kirurška postupka: transplantacija pluća, transplantacija pluća s rekonstruktivnom operacijom srca, transplantacija srce-pluća i pulmonalna endarterektomija (PEA) (118). Sveučilišna bolnica AKH Beč zadužena je za pretransplantacijski kirurški pregled, periodične kontrolne preglede, transplantaciju pluća i prvi kontrolni pregled nakon transplantacije pluća. Klinika za plućne bolesti Jordanovac, pod vodstvom prof. dr. sc. Miroslava Samaržije, zadužena je za probir, pretransplantacijsku obradu, uvrštavanje na transplantacijsku listu, upućivanje bolesnika u AKH Beč i njihov transport, za rehabilitaciju i posttransplantacijsku skrb i praćenje.

Zaključno s 1. listopada 2015., u Sveučilišnoj bolnici AKH Beč, transplantacijom pluća liječeno je 38 hrvatskih bolesnika, izvedena je jedna retransplantacija pluća, a transplantaciji srce-pluća podvrgnuto je njih dvoje (Eisenmengerov sindrom, PAH i VSD). Indikacije za transplantaciju pluća bile su IPF (9 bolesnika), PAH (8 bolesnika), KOPB (6 bolesnika), IPF i PAH (5 bolesnika), KOPB i PAH (2 bolesnika), manjak α_1 -antitripsina i PAH, CF, LAM, hemosideroza pluća, alveoproteinoza, alveolarna mikrolitijaza, bilateralne bronhiektazije, Kartagenerov sindrom.

ZAHVALE

Srdačno se zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Miroslavu Samaržiji na ukazanom razumijevanju, strpljenju i pruženoj stručnoj podršci prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

LITERATURA

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J.
The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report – 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(10):1265-77.
2. The International Society for Heart and Lung Transplantation. ISHLT Registries. Dostupno na: www.isHLT.org/registries/. Datum pristupa: 5/2016.
3. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung Homotransplantation in Man, Report of the Initial Case. *JAMA* 1963;186(12):1065-74.
4. Taylor JL, Palmer SM. Critical care perspective on immunotherapy in lung transplantation. *J Intensive Care Med* 2006;21:327-44.
5. Reitz BA, Bieber CP, Raney AA, Pennock JL, Jamieson SW, Oyer PE, Stinson EB. Orthotopic heart and combined heart and lung transplantation with cyclosporin-A immune suppression. *Transplant Proc* 1981;13(1 Pt 1):393-6.
6. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314(18):1140-5.
7. Cooper JD. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. *Ann Surg* 1990;212(3):249-56.
8. Alexander BD, Tapson VF. Infectious complications of lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3(3):128-37.
9. Witt CA, Meyers BF, Hachem RR. Pulmonary infections following lung transplantation. *Thorac Surg Clin* 2012;22(3):403-12.
10. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream Infections after Solid-Organ Transplantation. *Virulence* 2016;7(3):329-40.
11. Herve P, Silbert D, Cerrina J, Simonneau G, Darteville P. Impairment of bronchial mucociliary clearance in long-term survivors of heart/lung and double-lung transplantation. The Paris-Sud Lung Transplant Group *Chest* 1993;103(1):59-63.
12. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FS, Burroughs A; All contributing centers (www.eltr.org); European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57(3):675-88.
13. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:1081-91.

14. Ladin K, Hanto DW. Rationing lung transplants – procedural fairness in allocation and appeals. *N Engl J Med* 2013;369:599-601.
15. Yusen RD, Shearon TH, Qian Y, Kotloff R, Barr ML, Sweet S, Dyke DB, Murray S. Lung transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10:1047-68.
16. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwé H, Decker G, De Leyn P, Nafteux P, Lerut T. Lung donor selection and management. *Proc Am Thor Soc* 2009;6:28-38.
17. Snyder JJ, Salkowski N, Skeans M, Leighton T, Valapour M, Israni AK, Hertz MI, Kasiske BL. The equitable allocation of deceased donor lungs for transplant in children in the United States. *Am J Transplant* 2014;14:178-83.
18. Miniño AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2011;59(10):1-126.
19. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
20. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. 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):1-15.
21. Shah PD, Orens JB. Guidelines for the selection of lung-transplant candidates. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17(5):467-73.
22. Orens JB, Garrity ER. General overview of lung transplantation and review of organ allocation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:13-9.
23. Mahidhara R, Bastani S, Ross DJ, Saggar R, Lynch J III, Schnickel GT, Gjertson D, Beygui R, Ardehali A. Lung transplantation in older patients? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:412-20.
24. Vadnerkar A, Toyoda Y, Crespo M, Pilewski J, Mitsani D, Kwak EJ, Silveira FP, Bhama J, Shields R, Bermudez C, Clancy CJ, Nguyen MH. Age-specific complications among lung transplant recipients 60 years and older. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:273-81.
25. Smith PW, Wang H, Parini V, Zolak JS, Shen KR, Daniel TM, Robbins MK, Tribble CG, Kron IL, Jones DR. Lung transplantation in patients 60 years or older: results, complications, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;82:639-43.

26. Tomaszek SC, Fibla JJ, Dierkhising RA, Scott JP, Shen KH, Wigle DA, Cassivi SD. Outcome of lung transplantation in elderly recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:726-31.
27. Kilic A, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Lung transplantation in patients 70 years old or older: Have outcomes changed after implementation of the lung allocation score? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(5):1133-8.
28. American Society for Transplant Physicians, Thoracic Society, European Respiratory Society, International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:335-9.
29. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(7):745-55.
30. Sagar R, Khanna D, Furst DE, Belperio JA, Park GS, Weight SS, Kubak B, Ardehali A, Derhovanessian A, Clements PJ, Shapiro S, Hunter C, Gregson A, Fishbein MC, Lynch JP, Ross DJ, Sagar R. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J* 2010;36:893-900.
31. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, Steen VD, Conte JV, Yang SC, McCurry KR, Borja MC, Plaskon DE, Orens JB, Gelber AC. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3954-61.
32. de Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, Shargall Y, Pierre AF, Hutcheon M, Keshavjee S. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004;22:4351-6.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Gottlieb J. Lung transplantation for interstitial lung diseases and pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:281-7.

37. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, Coke Ma, Garrity ER, Sweet SC, Heiney DA, Grover FL. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2006;6: 1212-27.
38. Chen H, Shiboski SC, Golden JA, Gould MK, Hays SR, Hoopes CW, De Marco T. Impact of the lung allocation score on the lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:468-74.
39. Liu V, Zamora MR, Dhillon GS, Weill D. Increasing lung allocation scores predict worsened survival among lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:915-20.
40. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Davies RR, Xydas S, Takayama H, Ibrahimiye A, Gelijns AC, Bacchetta MD, D'Ovidio F, Arcasoy S, Sonett JR. High lung allocation score is associated with increased morbidity and mortality following transplantation. *Chest* 2010;137:651-7.
41. Gries CJ, Rue TC, Heagerty PJ, Edelman JD, Mulligan MS, Goss CH. Development of a predictive model for long-term survival after lung transplantation and implications for the lung allocation score. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:731-8.
42. Eurotransplant International Foundation. LAS: practical information. Dostupno na: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=las_practical_info. Datum pristupa: 5/2016.
43. Lau CL, Patterson GA, Palmer SM. Critical care aspects of lung transplantation. *J Intensive Care Med* 2004;19:83-104.
44. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, Meyer KC, Kohmoto T, D'Alessandro AM, Love RB. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: long-term follow-up in a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139: 1306-15.
45. Mason DP, Thuita L, Alster JM, Murthy SC, Budev MM, Mehta AC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1061-6.
46. Ware LB, Wang Y, Fang X, Warnock M, Sakuma T, Hall TS, Matthay M. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet* 2002;360:619-20.
47. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, Kotloff R, Morton J, Studer SM, Van Raemdonck D, Waddel T, Snell GI; Pulmonary Council, International Society for Heart and Lung Transplantation. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1183-200.
48. De Perrot M, Snell GI, Babcock WD, Meyers BF, Patterson G, Hodges TN, Keshavjee S. Strategies to optimize the use of currently available lung donors. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1127-34.

49. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, Johnson S, Sako E, Carpenter A, Calhoon J, Cornell JE, Adams SG, Chisholm GB, Nespral J, Roberson A, Levine SM. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:710-6.
50. Wierup P, Haraldsson A, Nilsson F, Pierre L, Scherstén H, Silverborn M, Sjöberg T, Westfeldt U, Steen S. Ex vivo evaluation of nonacceptable donor lungs. *Ann Thorac Surg* 2006;81:460-6.
51. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, Sato M, Laratta J, Azad S, Madonik M, Chow CW, Chaparro C, Hutcheon M, Singer LG, Slutsky AS, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Keshavjee S. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011;364:1431-40.
52. Afonso Júnior JE, Werebe Ede C, Carraro RM, Teixeira RH, Fernandes LM, Abdalla LG, Samano MN, Pêgo-Fernandes PM. Lung transplantation. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13(2);297-304.
53. Cypel M, Liu M, Rubacha M, Yeung JC, Hirayama S, Anraku M, Sato M, Medin J, Davidson BL, de Perrot M, Waddell TK, Slutsky AS, Keshavjee S. Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy. *Sci Transl Med* 2009;1:4ra9.
54. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, Munari M, Boifava S, Cornara G, Della Corte F, Vivaldi N, Malacarne P, Del Gaudio P, Livigni S, Zavala E, Filippini C, Martin EL, Donadio PP, Mastromauro I, Ranieri VM. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2620-7.
55. Hayanga JW, D'Cunha J. The surgical technique of bilateral sequential lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014;6(8):1063-9.
56. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:159-71.
57. Nathan SD. Lung transplantation: disease specific considerations for referral. *Chest* 2005;127:1006-16.
58. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, Arcasoy SM, Blumenthal NP, Kaiser LR, Bavaria JE. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1813-8.
59. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:935-41.
60. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugiere O, Fournier M, Mal H, Leseche G, Porcher R. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients

- with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371:744-51.
61. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-Seventh Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report – 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
 62. Afshar K. Future direction of immunosuppression in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19(6):583-90.
 63. Taylor JL, Palmer SM. Critical care perspective on immunotherapy in lung transplantation. *J Intensive Care Med* 2006;21:327-44.
 64. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(10):1031-49.
 65. Garrity ER Jr, Villanueva J, Bhorade SM, Husain AN, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001;71:773-7.
 66. Borro JM, De la Torre M, Míguez C, Fernandez R, Gonzalez D, Lemos C. Comparative study of basiliximab treatment in lung transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3996-8.
 67. Van Loenhout KC, Groves SC, Galazka M, Sherman B, Britt E, Garcia J, Griffith B, Iacono A. Early outcomes using alemtuzumab induction in lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:190-4.
 68. Nador RG, Singer LG. Physiologic changes following lung transplantation. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/physiologic-changes-following-lung-transplantation/>. Datum pristupa: 5/2016.
 69. Veale D, Glasper PN, Gascoigne A, Dark JH, Gibson GJ, Corris PA. Ciliary beat frequency in transplanted lungs. *Thorax* 1993;48:629-31.
 70. Van Muylem A, Paiva M, Estenne M. Involvement of peripheral airways during methacholine-induced bronchoconstriction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1200.
 71. Stanbrook MB, Kesten S. Bronchial hyperactivity after lung transplantation predicts early bronchiolitis obliterans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2034-9.
 72. Trachiotis GD, Knight SR, Hann M, Pohl MS, Patterson GA, Cooper JD, Trulock EP. Respiratory responses to CO₂, rebreathing in lung transplants recipients. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1709-17.

73. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
74. Boujoukos AJ, Martich GD, Vega JD, Keenan RJ, Griffith BP. Reperfusion injury in single-lung transplant recipients with pulmonary hypertension and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:439-48.
75. Siegelmann SS, Hagstrom JWC, Koerner SK, Veith FJ. Restoration of bronchial artery circulation after canine lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73(5):792-5.
76. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83(3):418-21.
77. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ayabe H, Ferdman A, Cooper JD. Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85(1):134-9.
78. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, Pearson FG, Winton TL, Maurer J. Airway complications after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99(1):14-20.
79. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003;75:1437-43.
80. Tong MZ, Johnston DR, Pettersson GB. The role of bronchial artery revascularization in lung transplantation. *Thorac Surg Clin* 2015;25(1):77-85.
81. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, Iversen M; Copenhagen National Lung Transplant Group. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(11):1834-43.
82. Norgaard MA, Andersen CB, Pettersson G. Does bronchial artery revascularization influence results concerning bronchiolitis obliterans syndrome and/or obliterative bronchiolitis after lung transplantation? *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:311-8.
83. Sano Y, Oto T, Toyooka S, Yamane M, Okazaki M, Date H. Phrenic nerve paralysis following lung transplantation. *Kyobu Geka* 2007;60(11):993-7.
84. Maziak DE, Maurer JR, Kesten S. Diaphragmatic paralysis: a complication of lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:170-3.
85. Cerón Navarro J, de Aguiar Quevedo K, Mancheño Franch N, Peñalver Cuesta JC, Vera Sempere FJ, Padilla Alarcón J. Complications after lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin (Barc.)* 2013;140(9):385-9.

86. Mura M, Ridsdale R, Takahashi H, Waddell TK, Hutcheon M, Hadjiliadis D, Singer LG, Pierre A, Chaparro C, Gutierrez C, Miller L, Darling G, Liu M, Post M, Keshavjee S. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant* 2006;6:1930-8.
87. DeVito Dabbs A, Hoffman LA, Iacono AT, Wells CL, Grgurich W, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Pattern and predictors of early rejection after lung transplantation. *Am J Crit Care* 2003;12:497-507.
88. Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, Glanville AR. Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1062-7.
89. Welsh CH, Wang TS, Lyu DM, Orr J, Meyer KC, Glanville AR, Verleden GM, Wilson KC, Thomson CC, The American Thoracic Society Implementation Task Force. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: summary for clinicians. Bronchiolitis obliterans syndrome complicating lung transplantation. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(1):118-9.
90. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, Glanville A, Gould FK, Magro C, Marboe CC, McNeil KD, Reed EF, Reinsmoen NL, Scott JP, Studer SM, Tazelaar HD, Wallwork JL, Westall G, Zamora MR, Zeevi A, Yousem SA. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(12):1229-42.
91. George EL, Guttendorf J. Lung Transplant. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2011;23(3):481-503.
92. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):440-4.
93. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, Mallory GB, Snell GI, Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297-310.
94. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, Kotloff RM. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998;114:51-60.
95. Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Clin Chest Med* 2011;32(2):279-93.
96. Christie JD, Bellamy S, Ware LB, Lederer D, Hadjiliadis D, Lee J, Robinson N, Localio AR, Wille K, Lama V. Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1231-9.
97. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: definition. A consensus

- statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1454-9.
98. Diaz-Guzman E, Davenport DI, Zwischenberger JB, Hoopes CW. Lung function and ECMO after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012;94(2):686-7.
 99. Aigner C, Jaksch P, Taghavi S, Lang G, Reza-Hoda MA, Wisser W, Klepetko W. Pulmonary retransplantation: Is it worth the effort? A long-term analysis of 46 cases. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:60-5.
 100. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, Radosevich DM, Dahlberg PS. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(4):371-8.
 101. Daud SA, Yusef RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:507-13.
 102. Carlin BW, Lega M, Veynovich B. Management of the patient undergoing lung transplantation: an intensive care perspective. *Crit Care Nurs Q* 2009;32:49-57.
 103. Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, Bou G, de la Torre-Cisneros J, Roman A, Borro JM, Lama R, Cisneros JM; RESITRA cohort. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant* 2007;7:1989-96.
 104. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC, Dunitz J, Milstone A, Reynolds J, Yung GL, Chan KM, Aris R, Garrity E, Valentine V, McCall J, Chow SC, Davis RD, Avery R. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2010;152:761-9.
 105. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Pescovitz MD. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611-20.
 106. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, Allen U, Humar A. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779-95.
 107. Russo MJ, Sternberg DI, Hong KN, Sorabella RA, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Wilt JR, D'Ovidio F, Kawut SM, Arcasoy SM, Sonett JR. Postlung transplant survival is equivalent regardless of cytomegalovirus match status. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1129-34.

108. Campos S, Caramori M, Teixeira R, Afonso J Jr, Carraro R, Strabelli T, Samano M, Pêgo-Fernandes P, Jatene F. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation. *Transplant Proc* 2008;40(3):822-4.
109. Husain S, Zaldonis D, Kusne S, Kwak EJ, Paterson DL, McCurry KR. Variation in antifungal prophylaxis strategies in lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8:213-8.
110. Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP III. Spectrum of aspergillus infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest* 2001;119:169-75.
111. Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of Burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:363-71.
112. Cypel M, Keshavjee S. Extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011;32:245-51.
113. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK, Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910-8.
114. Strueber M. Bridges to lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:458-61.
115. Gottlieb J, Warnecke G, Hadem J, Dierich M, Wiesner O, Fühner T, Strueber M, Haverich A, Welte T. Outcome of critically ill lung transplant candidates on invasive respiratory support. *Intensive Care Med* 2012;38:968-75.
116. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, Yasufuku K, Hutcheon M, Chaparro C, Singer L, Keshavjee S. 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.
117. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as a bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(7):763-8.
118. Samarzija M, Redzevi G, Klepetko W, Jakopovic M. Lung transplantation programme in Croatia. *Rad 522. Medical Sciences* 2015;41:15-23.

ŽIVOTOPIS

Tomislav Dujmović. Student šeste (6.) godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Nacionalni transplantacijski koordinator Ministarstva zdravlja.

Rođen u Požegi, 26. studenog 1991. Nakon Osnovne škole Zdenka Turkovića u Kutjevu (1998.-2006.) i Glazbene škole Požega (1999.-2005.) završio sam prirodoslovno-matematički program Gimnazije u Požegi (2006.-2010). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2010. godine (trenutno ostvareno ECTS bodova – 342.5; Prosjek ocjena – 4.87). Tijekom studija bio sam demonstrator na Zavodu za anatomiju (2011./2012.), demonstrator na katedri za histologiju i embriologiju (2012./2013.), demonstrator na katedri za Patofiziologiju (2013./2014., 2014./2015.). Dobitnik sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta 3. godine medicine (2013.). Od 2012. godine do danas, aktivni sam član Europske studentske medicinske asocijacije Zagreb (EMSA Zagreb) te Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora (SSHLZ). U sklopu aktivnosti navedenih udruga, bio sam član Organizacijskog odbora ZIMS-a („Zagreb International Medical Summit“) 2012., 2013., 2014., te član Organizacijskog odbora „Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine“ 2015., 2016. Član sam novoosnovanog Hrvatskog društva za transplantacijsku medicinu. Kao aktivni sudionik sudjelovao sam na Požeškom simpoziju o infektivnim bolestima, s međunarodnim sudjelovanjem, 2014. godine.

Tomislav Dujmović

Ul. Janka Grahora 24, 10 000 Zagreb

Tel.: 099/701-5555

Email: tomislavdujmovic91mail.com