

Štandardná farmakoterapia a liečba komplikácií u pacientov po transplantácii pľúc

Michaela Redlichová, Andrea Šenková, Bronislav Drugda, Petr Krištúfek
Klinika funkčnej diagnostiky Slovenskej zdravotníckej univerzity
Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb, Bratislava

Úvod: Transplantácia pľúc v súčasnosti predstavuje prakticky jedinú „kauzálnu“ formu liečby u pacientov v konečných štádiách pľúcnych ochorení pri diagnózach: idiopatická pľúcna fibróza, cystická fibróza, primárna pľúcna hypertenzia, chronická obštrukčná choroba pľúc a i.

Metódy: Autori v príspevku prezentujú svoje názory a skúsenosti s najmodernejšou starostlivosťou o pacientov po tomto radikálnom výkone. V prvej – skôr teoretickej – časti sa venujú časovému harmonogramu pravidelných rutinných kontrol, popisu najčastejších a najobávanejších potransplantačných komplikácií a ich liečbe, druhú časť tvoria dve zaujímavé kazuistiky.

Záver: V období júl 1998 až júl 2003 boli na Slovensku transplantovaní 11 pacientov vo veku 22–48 rokov, z toho 4 ženy, 7 mužov. Z diagnóz bola najviac zastúpená primárna pľúcna hypertenzia (4), potom chronická obštrukčná choroba pľúc s pľúcnym emfyzémom (3 – všetci ex-fajčiari), cystická fibróza (2), pľúcna fibróza (2). Dvaja pacienti exitovali v priebehu prvých mesiacov po zákroku v transplantačnom centre, jeden pacient exitoval na následky hepatálneho zlyhania pri inom operačnom výkone 3 roky po transplantácii, ostatní sú v stabilizovanom klinickom stave. Cieľom autorov je poukázať na nevyhnutnú úzku spoluprácu a koordináciu špecialistov viacerých klinických odvetví pri manažmente pacientov po transplantácii pľúc.

Kľúčové slová: transplantácia pľúc, rejekcie, imunosupresia, infekčné komplikácie.

THE STANDARD PHARMACOTHERAPY AND THE THERAPY OF COMPLICATIONS IN THE PATIENTS AFTER LUNG TRANSPLANTATION

Introduction: Today the lung transplantation represents the only „causal“ therapy for the patients suffering from the idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, primary pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease etc. in the end-stage.

Methods: The authors in their work present their opinions and experiences with the top management of the patients after the lung transplantation. In the first part (which is mostly theoretical) they describe the schedule of the routine posttransplant controls, as well as the most frequent complications and their therapy. In the second part the authors present two interesting case reports.

Conclusion: In the period of July 1998- July 2003 there were 11 patients transplanted from Slovak Republic, aged 22-48, from which 4 were of female and 7 were of male gender. The most patients were suffering from the primary pulmonary hypertension (4), then chronic obstructive pulmonary disease with emphysema (3 - all of them ex-smokers), cystic fibrosis (2), idiopathic pulmonary fibrosis (2). Clinical status of 8 of them is stabilised, 2 patients have died few months after the transplantation, 1 patient have died of hepatal insufficiency after different operation three years after the transplantation. The aim of the authors was to stress, that the patients' good clinical status depends on the very close cooperation among many non-surgical specialists.

Key words: Lung transplantation, rejection, immunosuppressive therapy, infectious complications

Transplantácia pľúc je v súčasnosti považovaná za efektívny liečebný výkon u pacientov s terminálnym postihnutím pľúc a dýchacích ciest pri viacerých pľúcnych ochoreniach. Najčastejšie indikácie podľa celosvetových štatistík⁽¹⁾ sú: *chronická obštrukčná choroba pľúc* (CHOCHP: 39%), *cystická fibróza* (CF: 20%), *idiopatická pľúcna fibróza* (IPF: 17%), *emfyzém* (EP: 10%) a *primárna pľúcna hypertenzia* (PH: 5%). Výkon je uskutočňovaný v Transplantologickom centre na Klinike srdcovo-hrudnej chirurgie v Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, po odsúhlasení transplantačným konzíliom a zdravotnou poisťovňou pacienta.

Od júla 1998 do júla 2003 sa podrobilo transplantácii pľúc (LTx) 11 slovenských pacientov. Perioperačná starostlivosť prebieha v transplantačnom centre, od 2. až 3. týždňa sú pacienti v starostlivosti pľúcneho transplantačného centra v Národnom ústave tbc a respiračných chorôb (NÚTaRCH) Bratislava. Harmonogram štandardných vyšetrení našich pracovníkov uvádzajú tabuľky 1 a 2.

Medikamentóznou liečbu u pacientov po LTx môžeme rozdeliť na štandardnú liečbu a na liečbu komplikácií. Obidve sú

kombináciou imunosupresívnej a antiinfekčnej zložky. Transplantologické centrá využívajú liečebné kombinácie na základe vlastných skúseností a nových teoretických poznatkov, ktoré si overujú a vymieňajú na pravidelne organizovaných kongresoch tohto zamerania.

Štandardná liečba

Imunosupresia

Prehľad najbežnejších a najmodernejších liekov používaných aktuálne v základnej imunosupresívnej schéme:

Intraoperačne

Spravidla 500–1000 mg metylprednizolonu (Urbason, Solumedrol a i.)

Pooperačne

Antithymocytárny globulín (ATG) – iedná sa o polyklonálnu protilátku, ktorá lyzuje imunokompetentné bunky (T-helpery a cytotoxické T-lymfocyty). Využíva sa ako indukčná liečba.

Medzi jej možné nežiaduce účinky patria: trombocytopenia, leukopénia, anafylaktické reakcie. Z preparátov sa využíva ATG (králičia plazma) v dávkovaní 2,5 mg/kg počas 4 hodín po dobu 3-7 dní a ATG (konská plazma) v dávkovaní <10 mg/kg počas 4 h po dobu 3 dní. U pacientov s CF sa indukčná liečba nepoužíva⁽²⁾.

Cyklosporín A (CyA) - pôsobí ako blokátor aktivácie cytotoxických T-lymfocytov cez špecifickú inhibíciu syntézy IL-2 (rastového faktora) v T-helperoch. Na molekulovej úrovni pôsobí Cy v lymfocytoch väzbou na intracelulárny cyklofilín; komplex CyA-cyklofilín sa viaže selektívne, inhibuje enzýmovú aktivitu kalcineurínfosfatázy, a tak blokuje transkripciu génu pre IL-2. Táto inhibícia je závislá od koncentrácie liečiva. Z vedľajších účinkov treba spomenúť nefro- a hepatotoxicitu, hypertenziu, indukciu lymfómov, hirutizmus, gingiválnu hyperpláziu, tremor. Po opatrnom i. v. dávkovaní (1 mg/kg/kontin.za 24 hod.) pred a tesne po extubácii pacienta a po adaptácii na terapeutickú hladinu sa podáva preklenovacia kombinácia i. v. a p. o. formy. Neskôr sa prechádza na výlučnú perorálnu liečbu (dávka per os = i. v. dávka x 3) rozdelenú do 2-3 denných dávok za prísneho sledovania sérovej hladiny CyA (viď nižšie), urey a kreatinínu⁽²⁾.

Tacrolimus (FK 506) - ide o makrolid-laktón vyvinutý z fermentov kmeňa *Streptomyces tsukubaensis*, ktorý blokuje proliferáciu cytotoxických T-lymfocytov pomocou intracelulárneho

bloku transkripcie IL-2-génov. Blokuje aj proliferáciu B-buniek závislú od T-helperov. Z nežiaducich účinkov býva popisovaná nefrotoxicita, hypertenzia, mykózy, alopecia, tremor, bolesti hlavy, hyperglykémia, hnačky. Po úvodnej i. v. liečbe a adaptácii na terapeutickú hladinu po extubácii sa taktiež volí úvodná kombinovaná i. v. + p. o. forma s následným prechodom na perorálne dávkovanie. Liečba sa podáva v 2 denných dávkach a kontroluje sa sledovaním sérovej hladiny tacrolimu.

Sirolimus (rapamycin) - na rozdiel od tacrolimu nebol pôvodne vyvinutý pre tieto účely, ale štruktúrna podoba s tacrolimom bola stimulom, vďaka ktorému sa zistil aj imunosupresívny efekt pri transplantácii orgánov. Ide o mikrobiálny produkt izolovaný z aktinomycety *Streptomyces hygroscopicus*. Napriek potvrdeným antimykotickým vlastnostiam rapamycinu sa dáva prednosť jeho účinkom pri involúcii lymfatického tkaniva⁽³⁾. Štúdie s týmto liekom v ľudskej populácii sú zatiaľ limitované na fázu I a II u pacientov po transplantácii obličiek.

Kortikosteroidy (metylprednizolon) - blokujú produkciu IL-1 v makrofágoch a bránia nahromadeniu lymfocytov do miesta zápalu. Ich nežiaduce účinky sú dobre známe: osteoporóza, steroidný diabetes, prírastok hmotnosti, steroidné akné a i. Dávkovanie začína i. v. bolusom metylprednizolону v dávke 125 mg 8, 16 a 24 hod. po ukončení transplantácie výkonu. Neskôr nasleduje p. o. liečba v úvodnej dávke 1 mg/kg/deň s postupnou redukciiou na 0,5 mg/kg/deň

Tabuľka 1. Časový harmonogram vyšetrení bezprostredne po LTx

vyšetrenie	OP	dni																													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
acidobáza	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x				x								x	
FVP															x							x								x	
spútum								x							x							x								x	
CMV IgM/IgG																														x	
CMV Ag-krv, moč, sliny																															
KO+diff.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x			x				x				x				x	
biochémia, ióny, CRP	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x			x				x				x				x	
hemokoagulačné vyš.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x			x				x				x				x	
hladina CyA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x			x				x				x				x	
rtg hrudníka-zadopredná		x	x	x	x	x	x	x	x				x		x			x				x						x			
CT hrudníka																											x				
BSC (TBB+BAL)	x				x																										
osteodenzitometria																															x
osteo-krv, 24-hod. moč																															x
ortopedická amb.																															p.p.
nefrologická amb.																															p.p.
gynekologická amb.																															p.p.

vyvetlivky: FVP = funkčné vyšetrenie pľúc; CMV Ag = cytomegalovírusový antigén; KO+diff. = diferenciálny krvný obraz; CRP = C-reaktívny proteín; CyA = cyklosporín A; BSC (TBB+BAL) = bronchoskopia s transbronchiálnou biopsiou a s bronchoalveolárnou lavážou; Osteo-krv = serologické parametre kostného obratu; p.p. = podľa potreby

Tabuľka 2. Časový harmonogram štandardných vyšetrení v ďalšom potransplantačnom období

dátum vyšetrenie	týždeň						mesiac								mesiace > 1 rok															
	3-4	5	6	7	8	10	12	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
BSC (TBB+BAL)	x						x			x						x	už len p. p.													
Rtg hrudníka-PA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x		x
CT hrudníka										x						x														x
FVP	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
acidobáza	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
biochémia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x		x
osteo-krv, 24-hod. moč	x							x			x			x			x			x			x			x				
spútum	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x		x
virologia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x		x
osteodenzito- metria	x																x													
amb. pre osteo- porózu				x					x					x							x							x		
nefrologická amb.															x															x
gynekologická amb.															x															x

vysvetlivky: ako pri tabuľke 1.

v priebehu 1. pooperačného týždňa. Dlhodobá udržiavacia dávka sa pohybuje okolo $10-20\text{ mg/deň}^{(2,3)}$.

Mykofenolát-Mofetil (MMF) – je polosyntetický derivát anti-metabolitu – kyseliny mykofenolovej a pôsobí ako selektívny blokátor proliferácie B- a T-lymfocytov tým, že blokuje enzým inozín-monofosfát-dehydrogenázu. MMF blokuje proliferáciu lymfocytov, formovanie cytotoxických lymfocytov a tvorbu primárnych i sekundárnych protilátok. Pre výraznejší efekt je používaný v poslednej dobe namiesto azathioprinu. Z nežiaducich účinkov sú popisované ťažkosti zo strany gastrointestinálneho traktu (nauzea, hnačky), leukopénia, anémia. Dávkovanie p. o. sa uvádza $2-4 \times 1000\text{ mg/deň}$.

Azatioprine – antimetabolit (6-merkaptopurín), ktorý sa ako purínový analóg môže tvoriť v nukleovej kyseline a blokovať tam premenu purínových látok, čím bráni aj proliferácii T-buniek. Hlavnými nežiaducimi účinkami tejto liečby sú leukopénia a hepatotoxicita. Dávkovanie i. v.: $1,5\text{ mg/kg/deň}$, p. o. $3 \times 50\text{ mg}^{(2,3)}$.

Základom väčšiny transplantáčnych programov je trojkombinácia imunosupresív pozostávajúca z cyklosporínu A, azathioprinu a kortikosteroidov. Výhodou tohoto režimu je minimalizácia, resp. predchádzanie renálnej dysfunkcii. Na skoré (perioperačné) podávanie kortikosteroidov sú kontroverzné názory. Viedenský transplantologický tím pod vedením profesora Waltera Klepetku t.č. uprednostňuje udržiavaciu trojkombináciu v zložení: prednizolon, MMF (cca od r. 1996) a CyA alebo FK 506 (tacrolimus), v úvodnej liečbe antithymocytárny globulín (ATG) a i. v. metylprednizolon⁽¹⁾.

Monitorovanie imunosupresívnej liečby

S cieľom zabezpečiť maximálnu ochranu pred neustále hroziacou rejekciou a na druhej strane minimalizovať nežiaduce účinky imunosupresív, je potrebné monitorovať hladinu niektorých imunosupresív (CyA a tacrolimus, niekedy MMF) a podľa nich liečbu modifikovať. Základné schémy:

CyA – cieľová hladina klesá s narastajúcim potransplantačným obdobím:

v úvode (pri nasycovaní): 250–300 ng/ml

prvé 3 mesiace: 300–350 ng/ml

4.–12. mesiac: 250–300 ng/ml

po ukončení 1 roku: 200–250 ng/ml (väčšinou okolo 200 ng/ml)

Tacrolimus – cieľová hladina je spravidla v priebehu prvého roka $15 \pm 3\text{ ng/ml}^{(2)}$, po jednom roku od transplantácie 6–12 ng/ml.

Antiinfekčná liečba

Inhalačná liečba

- Amphotericin B* (druhy rodu *Candida* a *Aspergillus*): $3 \times 10\text{ mg}$ – až do BSC verifikovaného vymiznutia povlaku na anastomóze – spravidla do 12. týždňa
- Gentamycin* (druhy rodu *Pseudomonas*): $2 \times 80\text{ mg}$ – spravidla do 3 týždňov
- Brulamycin*, ev. *Colimycin*: $2 \times 80\text{ mg}$, ev. $2 \times 1\text{ mil. MU}$ denne – u pacientov s CF

ATB liečba

Pokiaľ nebola zistená u recipienta alergická alebo rezistencia, podáva sa tazocín v dávke $3 \times 4,5\text{ g}$ i. v. po dobu 7–10 dní.

Cotrimoxazol per os (profylaxia pneumocystózy, toxoplazmózy) od prekladu na bežné chirurgické oddelenie; spravidla 3 dni v týždni v 2 denných dávkach á 960 mg dlhodobo.

Virostatická liečba

Prvé 3 potransplantačné týždne i. v., potom prechod na p. o. formu:

Gancyclovir: 10 mg/kg i. v. v 2 denných dávkach $3 \times 1000\text{ mg}$ p. o. (spravidla po dobu 3 mesiacov)

Valacyclovir: $3 \times 1000\text{ mg}$ po dobu 7 dní (Herpes zoster) $2 \times 500\text{ mg}$ po dobu 5–7 dní (Herpes simplex)

Do preventívnej antiinfekčnej liečby patrí aj pasívna imunizácia. Najvhodnejšia je pred transplantáciou, ak nebola

uskutočnená, potom najskôr 12 mesiacov po LTx. Aktívna imunizácia oslabenými, alebo inaktívnymi kmeňmi u recipienta nie je možná. V rámci prevencie je vhodné aj očkovanie rodinných príslušníkov (najmä proti chrípke).

Liečba (nechirurgických) komplikácií

Z hľadiska dlhodobého prežívania predstavujú najväčšiu hrozbu reekcie a infekcie.

Reekcia môže prebiehať akútne i chronicky, môže byť sprevádzaná respiračným infektom a môže prebiehať, najmä v úvodnom štádiu aj bez klinickej symptomatológie.

Respiračné infekty sú nežiaducim následkom intenzívnej imunosupresie, alebo progresie základného ochorenia, najmä u cystickej fibrózy a chronickej obštrukčnej choroby pľúc.

Reekcie⁽⁶⁾

Predstavujú klinicky najvýznamnejšiu skupinu potransplantačných komplikácií. V r. 1990 Medzinárodná spoločnosť pre transplantáciu srdca a pľúc (ISHLT) iniciovala vznik tzv. Pracovnej klasifikácie pľúcnych reekcií a stupňov jej závažnosti. Od r. 1995 je základom monitoringu reekcií použitie transbronchiálnej biopsie (TBB) s hodnotením histologických náleзов akútnej (stupne 0-IV) a chronickej reekcie. Vyšetrenie by sa malo realizovať u pacienta bez infekcie vzhľadom na interpretačné problémy pri súčasnej prítomnosti reekčných aj infekčných komplikácií.

Liečba akútnej reekcie

Pri diagnostike akútnej reekcie je dôležité rozhodnutie, či dané štádium (stupeň) si vyžaduje okamžitú liečbu. Základom liečby akútnej reekcie je *intravenózný pulz metylprednizolonu* s následným prechodom na *útočnú dávku prednizolonu* a optimalizáciou dávky CyA a azathioprinu, resp. MMF. Štandardná dávka *metylprednizolonu* býva 500–1 000 mg/deň i. v. 3 po sebe idúce dni, dávka *prednizolonu* býva zvýšená na 0,5–1 mg/kg/deň s následnou postupnou redukciami na udržiavaciu dávku. Pri absencii klinickej symptomatológie, ale významnom poklese vo funkčnom pľúcnom náleze (FVP), stačí niekedy len zvýšenie perorálnej dávky *prednizolonu* (1 mg/kg/d–0,75 mg/kg/d–0,5 mg/kg/d) spravidla po dobu 4 týždňov s postupnou redukciami na udržiavaciu dávku. Popri imunosupresívnej liečbe býva spravidla súčasťou aj *krytie s antiinfekčnou liečbou (gancyclovir/valacyclovir, ciprofloxacín/iné dľa citlivosti, Amphotericín B inh. + u hospitalizovaných pacientov aj fluconazol)*, súčasne so sledovaním stúpajúcich hladín imunosupresív (CyA, FK506)^(2,4).

Pri liečbe *kortikorezistentnej akútnej reekcie* zatiaľ nie sú striktné všeobecne záväzné schémy. Sú 2 základné možnosti: buď liečba *monoklonálnymi protilátkami (OKT3)*, alebo zámena CyA za *tacrolimus* (7). Na vzájomné porovnanie oboch terapeutických možností zatiaľ chýbajú multicentrické porovnávacie štúdie, u oboch však boli popisované remisie reekcií vo vysokom percente, rovnako ako aj nižší počet nasledujúcich reekčných epizód. Vyskúšané boli však aj iné, neoverené formy liečby, ako kompletná iradiácia lymfocytov a inhalácia CyA.

Liečba chronickej reekcie

Hoci sa doba skorého prežívania výrazne zlepšila, dlhodobé prežívanie pacientov po transplantácii pľúc stále ohrozuje

bronchiolitis obliterans (BO). BO sa považuje za analóg neskorých reekčných procesov po transplantácii iných orgánov. Vo všeobecnosti ide o fibroproliferatívny proces vedúci k obliterácii tubulárnych štruktúr orgánu. Výskyt BO je najčastejší počas prvých 2 rokov po transplantácii pľúc, ale tomuto riziku sú pacienti vystavení do konca života, i keď s postupujúcim časom riziko pomaly klesá. Za najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik BO sa považujú skoré a neskoré akútne reekcie (najmä ich recidívy), no svoju úlohu zohráva aj CMV infekcia a ischemizácia dýchacích ciest.

Termín *sydróm bronchiolitis obliterans (BOS)* sa opisuje u pacientov, u ktorých došlo k poklesu FEV1 o > 20% v porovnaní s priemerom 2 najvyšších zachytených potransplantačných hodnôt FEV1. Časový odstup medzi týmito 2 vyšetrenými hodnotami by mal byť 3–6 týždňov a nameraný pokles FEV1 by mal pretrvávajúť minimálne po dobu 1 mesiaca bez iných vysvetliteľných príčin (infekcia, akútna reekcia, komplikácia bronchiálnej anastomózy).

Liečba BO-BOS je často neefektívna. Po definitívnom stanovení diagnózy býva spravidla zahájená intravenóznym pulzom *metylprednizolonu*, prípadne *cytolitickou* liečbou. Súčasne býva *modifikovaný imunosupresívny režim*, na ktorý bol pacient dovtedy nastavený. Pri podávaní tacrolimu (FK 506) namiesto CyA je nižšia incidencia akútnych reekcií, bakteriálnych infekcií a BO, ako aj zmiernenie poklesu FEV1. Vynecháva sa azatioprin a podáva sa Mykofenolát-mofetil (MMF), aplikuje sa lokálna imunosupresia (inhalácia CyA, inhalačné kortikosteroidy). Medzi ďalšie terapeutické stratégie patria: *extrakorporálna fotochemoterapia a ožiarenie lymfocytov*. Podstatou extrakorporálnej fotochemoterapie je izolácia leukocytov z periférnej krvi, ich „liečba“ ex vivo 8-methoxypsoralenom a UV svetlom s následnou reinfúziou do tela pacienta.

Infekčné komplikácie

V potransplantačnej starostlivosti je cieľom podávať imunosupresívnu liečbu tak, aby pacient toleroval transplantát, pri tom nebol ohrozený rizikom ďalšieho oslabenia organizmu akútnym infekčným procesom. Na rozdiel od ostatných orgánov sú pľúca v prakticky permanentnom kontakte s vonkajším prostredím, a tak je riziko infekčných komplikácií podstatne výraznejšie.

Bakteriálne infekcie

Bakteriálne infekcie predstavujú najčastejšiu skupinu infekcií po uplynutí cca 4 mesiacov od transplantácie pľúc a zodpovedajú za väčšinu úmrtí v skorom potransplantačnom období (0–3 mesiace), najmä ak je súčasne prítomná chronická reekcia⁽⁵⁾. Medzi najčastejšie etiologické agens v priebehu prvých 3 mesiacov patria najmä G- (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*), menej často G+ (*Staphylococcus aureus*) mikroorganizmy.

Mnohé transplantované centrá podávajú v úvodných potransplantačných dňoch *profylakticky širokospektrálne ATB*. Ich typ a dávkovanie závisia od klinického stavu recipienta a od kultivačného záchytu. U pacientov s *cystickou fibrózou (CF)* sa všeobecne podávajú dve *antipseudomonádové ATB* – ideálne dľa poslednej kultivácie spúta pred transplantáciou – po dobu 10–14 dní. Pacienti s CF dostávajú inhalačnú ATB profylaxiu doživotne.

V prípade klinických, prípadne laboratórnych známkov akútnej infekcie je potrebné odlíšenie infektu od ev. akútnej rejekcie (rejekcia nebýva spravidla v priebehu prvých dní a často je sprevádzaná rtg infiltrátmi a zmenami oxygenácie, naopak pri infekte môže byť prítomná zvýšená telesná teplota, leukocytóza). Odlíšenie týchto procesov je často veľmi ťažké, preto je ešte pred zistením výsledkov vyšetrení potrebné zahájiť liečbu ATB (najčastejšie 3-gen. cefalosporín+ aminoglykozid, príp. chinolón i. v.) spolu so zvýšenými dávkami KS^(2,5).

Vírusové infekcie

Jedná sa najmä o klinicky závažné ochorenia spôsobené CMV, HSV, HZV, EBV, menej často paramyxovírusmi. Infekcie spôsobené CMV sú stále najzávažnejšie (napr. ťažké pneumonitidy vedúce až k respiračnej insuficiencii), najčastejšie a majú širokú škálu manifestácie od asymptomatickej až po generalizovaný disseminovaný proces. Na CMV-infekciu treba myslieť pri izolácii vírusu z BALT alebo pri mikroskopickom dôkaze virových inklúzií (TBB). Klinicky má infekcia znaky „flu-like“ syndrómu s neproduktívnym kašľom, subfebrilitami až febrilitami, únavou. V diagnostike sa uplatňujú serologické metódy (CMV - titer pl., PCR v periférnej krvi a BALT), spirometrický nález⁽⁵⁾.

Ako najúčinnější v liečbe a profylaxii CMV (no i HSV) ochorenia sa zatiaľ osvedčil gancyclovir a valacyclovin v p.o. liečbe (zpravidla tiež pri úvodnej 3mesačnej profylaxii). Dávkovanie 5mg/kg i. v. 2× denne po dobu 2-4 týždňov v rámci bezprostrednej potransplantačnej profylaxie, ako aj neskoršia 3-mesačná liečba p. o., sú spojené s poklesom mortality. Pri včasných relapsoch ochorení sa odporúča predĺžená liečba. Vhodná je mierna redukcia imunosupresívnej liečby, no vždy s ohľadom na potenciálne riziko rejekcie.

Mykotické infekcie

Mykotické infekcie sa vyskytujú v skorom i neskoršom potransplantačnom období a - v porovnaní s bakteriálnymi - majú vo všeobecnosti menej dramatický priebeh. Najbežnejším mikroorganizmom tohto druhu je *Candida albicans* (najmä v skorom potransplantačnom období) a druhy rodu *Apergillus*. Kolonizácia dýchacích ciest tu býva najčastejšia už v predtransplantačnom období, a to u recipientov s cystickou fibrózou.

Zriedkavejšie sú infekcie spôsobené *Histoplasmou*, ev. *Zygomycetami*.

Pri respiračnej symptomatológii, ktorú nemožno pripísať iným príčinám, užívajú pacienti *itraconazole* v dennej dávke 200-400 mg po dobu cca 2 mesiacov⁽⁵⁾. Názory sa líšia. Sú centrá, ktoré nepodávajú ani inhalačnú antimykotickú profylaxiu, na druhej strane je niekde i. v. liečba *Amphotericinom B* súčasťou štandardného protokolu. Pri klinických znakoch ťažkých aspergillových infekcií, alebo pri podozrení na *prebiehajúcu invazívnu resp. disseminovanú formu* je indikovaná i. v. liečba *Amphotericinom B* (s ohľadom na renálne funkcie), dľa závažnosti stavu i chirurgická intervencia.

Infekcie vyvolané *m. tuberculosis* a atypickými mykobaktériami

Špecifické infekcie boli v potransplantačnom priebehu doteraz opisované predovšetkým u recipientov solidných

orgánov (najmä obličiek). Z atypických mykobakterií boli ako hlavné agens izolované *M. avium*, *M. xenopii* a *M. chelonae*⁽⁴⁾. *M. tuberculosis* citlivé na štandardnú antituberkulóznú liečbu si svoju citlivosť zachovávajú aj pri priemerných dávkach imunosupresív u pacientov po pľúcnej transplantácii.

Infekcie vyvolané parazitmi

Infekcia ubikvitárnym mikroorganizmom *Pneumocystis carinii* (podľa novej terminológie *Pneumocystis jiroveci*) môže spôsobiť u imunokompromitovaných pacientov ťažké pneumónie. Jej výskyt kulminoval najmä pred zavedením profylaktickej liečby. V súčasnosti sa vyskytuje ojedinele vzhľadom na doživotnú profylaxiu trimethoprim-sulfamethoxazolom ihneď po transplantácii. Pre stanovenie diagnózy pneumocystovej pneumónie je potrebná bronchoskopia s bronchoalveolárnym výplachom (BSC s BAL) a pľúcna biopsia.

Kazuistiky

Liečba kortikorezistentnej rejekcie

Pacienta, 27 rokov s cystickou fibrózou sme indikovali na bilaterálnu transplantáciu pľúc pre terminálne štádium pľúcneho postihnutia⁽⁷⁾. Transplantácia pľúc bola realizovaná začiatkom roka 2003 v Transplantačnom centre AKH Viedeň. Pacient bol nastavený na trojkombináciu imunosupresív Sandimmun Neoral (cyklosporín A), Cellcept (mykofenolát), Prednison. Po 14 dňoch od transplantácie sme pacienta prevzali do starostlivosti nášho ústavu. Pri štandardnom kontrolnom bronchoskopickom vyšetrení 4. týždeň po transplantácii bola transbronchiálnou biopsiou diagnostikovaná **akútna rejekcia A1-2**, klinicky i spirometricky bezpríznaková. Podali sme **pulz metylprednizolonu (Solumedrolu)** 3×1g i. v. po dobu 3 dní, následne Prednison s postupnou redukciovou dávkou z 1,25 mg/kg hmotnosti na 0,25 mg/kg hmotnosti. Pri kontrolnom bronchoskopickom vyšetrení po tejto liečbe bola transbronchiálnou biopsiou zistená pretrvávajúca rejekcia A1-2, čo znamenalo pretrvávajúcu, resp. **kortikorezistentnú rejekciu**. Pacient zahájil na Oddelení intenzívnej starostlivosti liečbu **antitymocytárnym globulínom**

Tabuľka 3. Hodnoty funkčných vyšetrení v sledovanom období

dátum	VC (liter)	FEV1 (liter)	MEF50 (liter/sek)
14. 01. 2003	2,57	2,26	2,62
10. 02. 2003	3,48	3,48	4,64
17. 02. 2003	3,83	3,79	4,86
06. 03. 2003	4,27	4,01	5,24
07. 04. 2003	4,24	3,84	3,97
10. 06. 2003	4,97	4,77	6,59

Tabuľka 4. Hodnoty spirometrických vyšetrení v sledovanom období

dátum	VC (liter)	FEV1 (liter)	MEF50 (liter/sek)
05. 11. 2002	4,6	3,68	3,84
15. 01. 2003	4,2	2,9	3,1
20. 02. 2003	4,26	3,19	2,94
05. 03. 2003	4,29	3,2	2,67
17. 03. 2003	3,77	2,65	1,98
26. 03. 2003	4,13	2,99	2,67
10. 04. 2003	4,37	2,7	1,51
09. 06. 2003	4,5	3,54	3,78

IMTIX (králičí thymoglobulín 5 mg/ml), a to 150 mg/deň po dobu 7 dní. Krytie bolo zabezpečené štandardnou schémou: profylaxia anafylaxie (Dithiaden, Solumedrol) a profylaxia infekčných komplikácií (Fortum, Amikacin, Sporanox). Liečbu sme ukončili pri leukopénii $2,4 \times 10^9/l$ a poklese lymfocytov na 4% v diferenciálnom počte. Prebehla bez komplikácií. Kontrolná transbronchiálna biopsia bola bez prítomnosti rejekcie. Funkčné parametre sú uvedené v tabuľke 3. Pribeh zmien spirometrických parametrov počas jednotlivých terapeutických krokov je zobrazený na grafe 1.

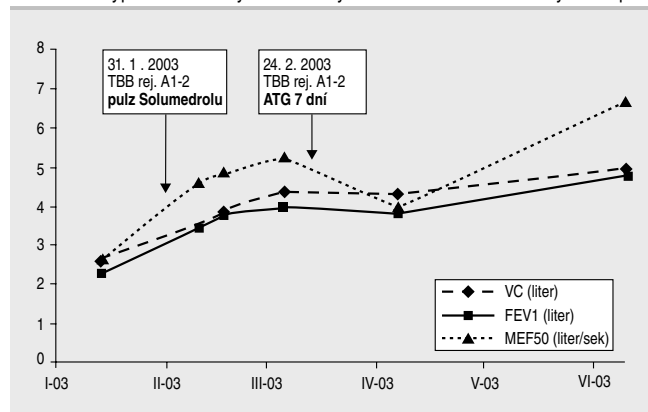
Liečba rejekcie kombinovanej s CMV infekciou

Pacientka, 37 rokov, s primárnou pľúcnou hypertenziou sme indikovali na bilaterálnu transplantáciu pľúc pre terminálne štádium ochorenia. Transplantácia pľúc bola realizovaná v lete r. 2002 v Transplantačnom centre AKH Viedeň. Pacientka bola nastavená na trojkombináciu imunosupresív Sandimmun Neoral (cyklosporín A), Cellcept (mykofenolát), Prednison. Po 18 dňoch od transplantácie sme pacientku prevzali do starostlivosti nášho ústavu. V prvých 6 mesiacoch absolvovala pacientka štandardnú liečbu v rámci potransplantačnej starostlivosti, priebeh liečby i laboratórne a funkčné výsledky a bronchoskopické vyšetrenie po 1-3 mesiacoch od transplantácie boli bez pozoruhodností. Pri kontrolnom bronchoskopickom vyšetrení v januári 2003 po 6 mesiacoch od transplantácie pľúc bola diagnostikovaná **akútna rejekcia A1-2** sprevádzaná poklesom spirometrických parametrov: FEV1 o 20%, VC o 10%, MEF50 o 23% a **klinickými príznakmi**: suchým kašľom a námahovou dýchavicou. Pacientke sme podali **pulz metylprednizolonu** (Solumedrol) v dávke 3×1 g i. v. po dobu 3 dní, následne prednizolon (Prednison) s postupnou redukciou dávky z 1,25 mg/kg hmotnosti na 0,25 mg/kg hmotnosti. Zároveň sme diagnostikovali **pozitívitu CMV-PCR** v BAL, preto sme zahájili liečbu gancyclovírom (Cymevene) v dávke 5 5 mg/kg á 12 hodín parenterálne. Napriek liečbe nedochádzalo pri kontrolných vyšetreniach k významnému poklesu titra protilátok. Po 3 týždňoch liečby pretrvávala pozitívita CMV v BAL. Transbronchiálnou biopsiou sme zistili remisiu rejekcie. Podali sme **hyperimúnnu gamaglobulín** Cytotect v dávke 2×70 ml s odstupom 7 dní. V ďalšom sa stav komplikoval prehĺbením dýchavice a kašľa a poklesom spirometrických parametrov. Stav sme klinicky hodnotili ako **rejekciu**, predpokladali sme, že došlo k jej naštartovaniu pod vplyvom pretrvávajúcej CMV infekcie. Podali sme znovu **pulz metylprednizolonu** v dávke 3×1 g po dobu 3 dní, následne prednizolon s postupnou redukciou dávky z 1,25 mg/kg hmotnosti na 0,25 mg/kg hmotnosti. Kontrolné bronchoskopické vyšetrenie

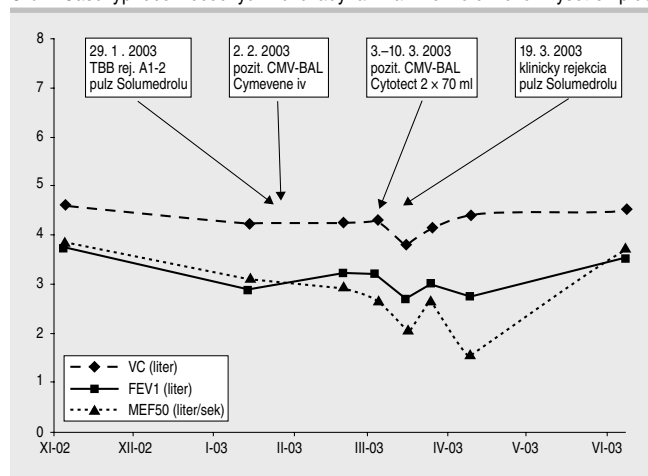
Literatúra

- Hodson M, et al. Advances in Respiratory Medicine, Imperial College Faculty of Medicine, National Heart - Lung Institute. London 2002: 64 s.
- LTX - Manual. Interná príručka viedenského transplantologického centra. Knižnica KFD NÚTaRCH, 1998, Bratislava.
- Hausen B, Morris RE. Review of Immunosuppression for Lung Transplantation. Novel Drugs, New Uses for Conventional Immunosuppressants and Alternative Strategies. In: Clin Chest Med (1997); 18, 2: 353-366.
- Pereszlényi Jr A. Circumstances of Bronchiolitis Obliterans. In: Bratisl lek Listy 2000; 12: 633-638.
- DeSoyza A, Fisher AJ, Small T, Corris PA. Inhaled Corticosteroids and the Treatment of Lymphocytic Bronchiolitis Following Lung Transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 7: 1209-1212.

Graf1. Časový priebeh liečebných krokov a dynamikazmienvofunkčnom vyšetrení pľúc



Graf2. Časový priebeh liečebných krokov a dynamikazmienvofunkčnom vyšetrení pľúc



nie v apríli 2003 bolo bez príznakov rejekcie a došlo k významnému poklesu hodnoty CMV-PCR v BAL, čo korelovalo s **normalizáciou serologických vyšetrení** CMV - protilátok i antigénov v periférnej krvi. Ukončili sme liečbu Cymevene a pacientka pokračovala v štandardnej imunosupresívnej liečbe, ku ktorej sme pridali inhalačné bronchodilatanciá a inhalačné kortikoidy. Z klinického hľadiska ešte pretrvával dráždivý kašeľ a ponáhľavá dýchavica, v orientačnej spirometrii ľahký stupeň obštrukčnej ventilačnej poruchy. Mesiac po ukončení liečby gancyclovírom došlo k výraznému vzostupu všetkých funkčných parametrov a normalizácii klinického stavu s ústupom kašľa i dýchavice. Hodnoty spirometrických parametrov stúpili na hodnoty porovnateľné s výsledkami z novembra 2002. V tabuľke 4 sú uvedené hodnoty spirometrických parametrov a graf 2 znázorňuje priebeh spirometrických hodnôt a koreláciu s jednotlivými terapeutickými krokmi.

- Redlichová M. Transplantácia pľúc na Slovensku, atestačná práca v odbore TaRCH, Katedra TaRCH, SZU, 2002: 43 s.
- Šenková A, Redlichová M, Pereszlényi Jr A, Drugda B, Kristúf P. Problematika transplantácie pľúc na Slovensku. Lek Listy 2002; 13: 3-4.

MUDr. Michaela Redlichová
Klinika funkčnej diagnostiky
Slovenskej zdravotníckej univerzity,
Krajinská cesta 91, 825 56 Bratislava
e-mail: redlich@euroweb.sk