

Uued kopsud- uued probleemid?

Tartu, 11.10.2017

Marget Savisaar

Kopsusiirdamine on näidustatud:

- Kui kroonilise lõppstaadiumis kopsuhaiguse medikamentoosse ravi võimalused on ammendunud:
 - 2 aasta oodatav elulemus kopsusiirdamiseta on < 50%
 - On väga tõenäone (> 80%), et patsient elab siirdamise järgselt vähemalt 90 päeva
 - On väga tõenäone (> 80%), et patsient elab viis aastat normaalse siiriku funktsiooniga
- Kopsusiirdamise eesmärk on patsiendi eluea pikendamine

Kopsusiirdamise tulemused

Alates esimesest kopsusiirdamise katsest inimesel 1963 a (James D. Hardy, Mississippi, USA, haige elas 18 päeva ¹) on paranenud:

- kirurgiline tehnika
- doonororganite käsitlemine
- siiriku isheemilise reperfusioonikahjustuse, immuunosupressiivse ja infektsioonide ravivõimalused

¹ Blumenstock DA, Ann Thorac Surg 1993

Kopsusiirdamise tulemused

Kuid puuduvad endiselt:

- ravijuhiseid vahetuks siirdamisjärgseks haigete käsitluseks

Kopsusiirdamise järgsed ravistrateegiad:

- tuginevad valdavalt ekspertide arvamusele
- on modifitseeritud teiste soliidorganite käsitlusele toetudes
- on välja töötatud erinevate keskuste kogemuste põhjal

Kopsusiirdamise tulemused

- Kopsusiirdamise elulemus ei ole samaväärne teiste soliidorganite siirdamisjärgse elulemisega:
 - 1 aasta elulemus 80%
 - 5-aasta elulemus 53% (nt südamesiirdamine 75%; maksasiirdamine 71%)
 - 10-aasta elulemus 32%

The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2014

Kopsusiiriku eripära

Koloniseerumine patogeenidega:

- Siiriku koloniseerumine retsiipiendi siirdamiseelsete hingamisteede patogeenidega (bronhiektiasiatõbi, tsüstiline fibroos e CF)
- Siiriku koloniseerumine retsiipiendi natiivsest kopsust siirdamiseelsete hingamisteede patogeenidega ühe kopsu siirdamise korral
- Siiriku koloniseerumine kopsuvälistest paikmetest pärinevate patogeenidega (hallitusseened ja mikroobid paranasaalsiinustest nt primaarse immuunpuudulikkuse või CF korral)

Kopsusiiriku eripära

Infektsioonid:

- Pidev kontakt väliskeskkonnaga (hallitused, respiratoorsed viirusinfektsioonid)
- Haigustekitajate ülekande doonororganist (mikroobid, seened, tsütomegaloviirus e CMV)
- Retsipiendi siirdamiseelised hingamisteede patogeenid
- Haigustekitajate ülekande vereproduktidest (CMV)
- Kateetrid, kanüülid jne

Kopsusiiriku eripära

Halvenenud barjääri-kaitsemehhanism:

- Siiriku puudulik innervatsioon ja vaskularisatsioon ning lümfidrenaaz → siiriku halb mukotsiliaarne puhastumus, puudev/puudulik köharefleks
- Alveolaarsete makrofaagide puudulik funktsioon
- Ravimindutseeritud siirdamisjärgne hüpogammaglobulineemia (esinemissagedus 48%-73%, sh raske antikeha IgG puudulikkus 10%-15%) Chambres DC JHLT 2013

Kopsusiiriku eripära

Siirdamisjärgseid probleeme põhjustavad kopsuvälised mehhaanilised tegurid:

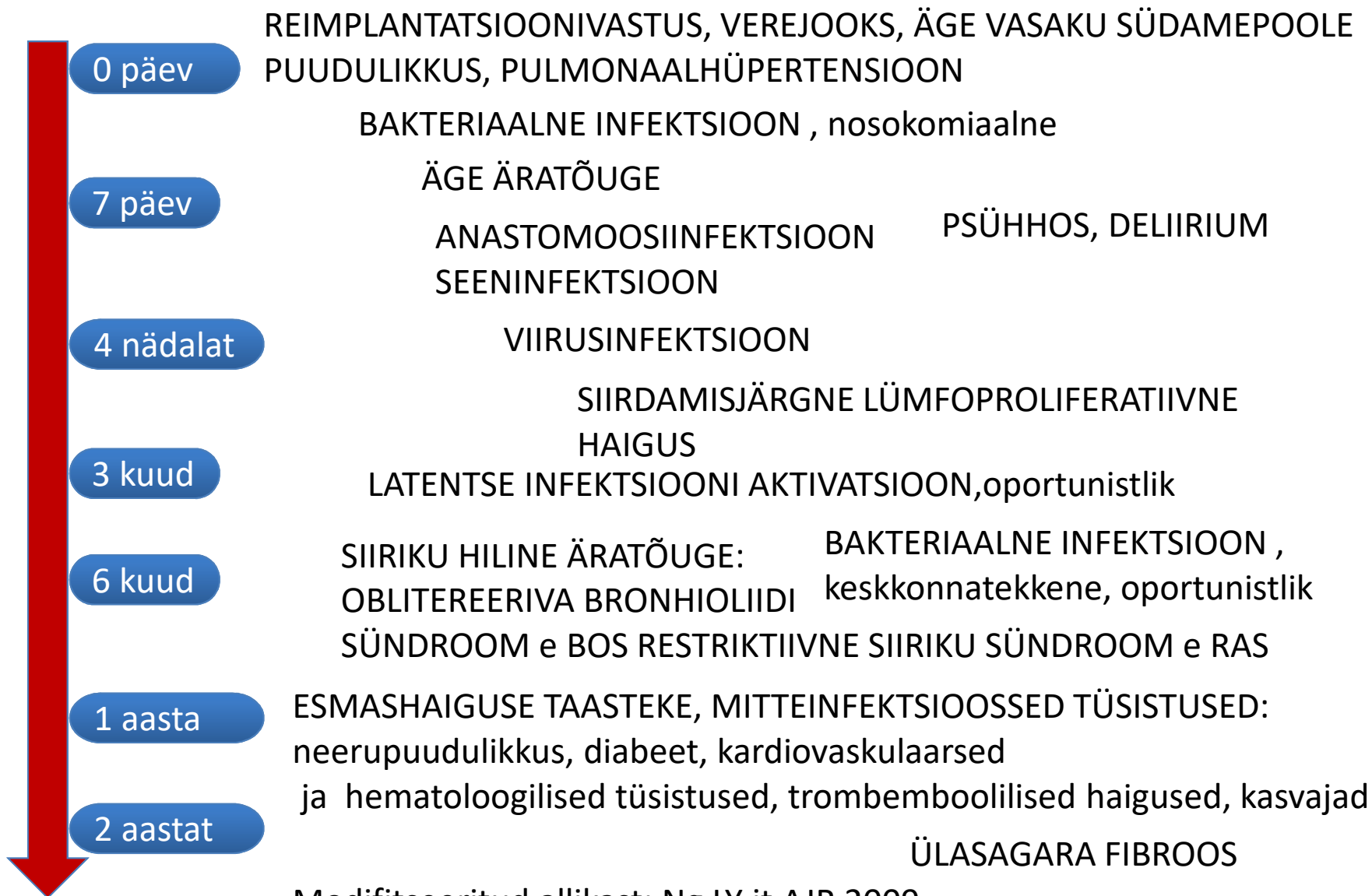
- Rindkeredeformatsioon (küfoos, skolioos, rindkerepoolte mõõtmete erinevus, rindkereõõne suuruse muutus põhihaigusest)
- Roidemurrud, rinnaku dehistsents (operatsiooniaegne- või järgne)
- Vahelihasevärvi kahjustus (operatsioonieelne- või aegne)
- Ülekaal
- Siirdamiseelne ja siirdamisjärgne skeletilihasmassi – ja jõudluse vähenemine (müopaatia, sarkopeenia)

Kopsusiiriku eripära

Kopsud –immunoloogiliselt aktiivsed organid:

- toimivad immunoloogilise filtrina antikehadele ja allogeensetele reaktiivsetele rakkudele
 - Immuuntolerants nn “*combi effect*” kaitseb teist siirikut nt südame-kopsusiirikuga haigetel südamesiirikut, siiriku äratõuke eest

Siirdamise põhjushaiguse taasteke siirikus (sarkoidoos; lümfangioliomüomatoos; histiotsütoos, adenokartsinoom)



Modifitseeritud allikast: Ng LY jt AJR 2009

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

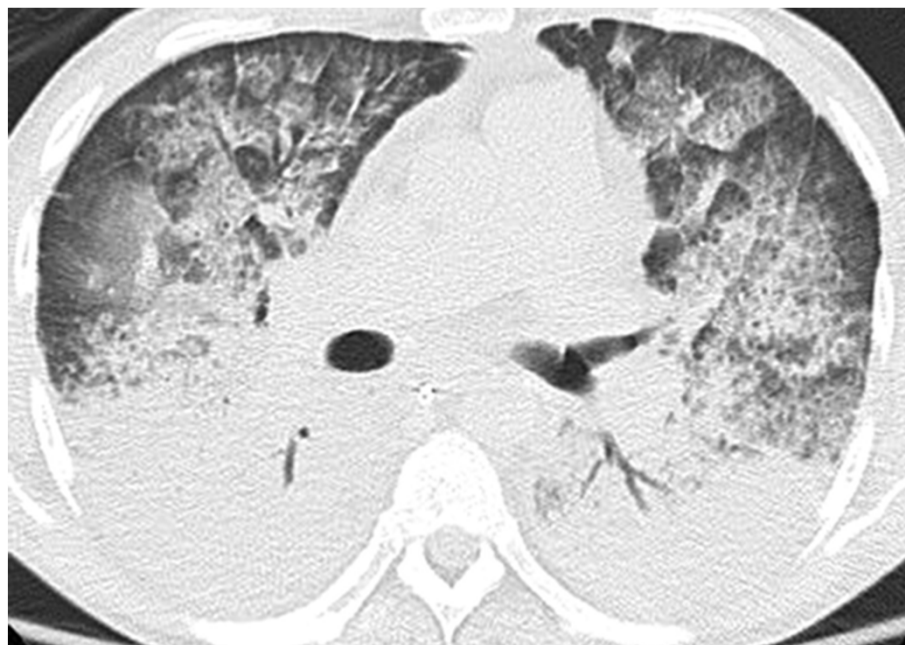
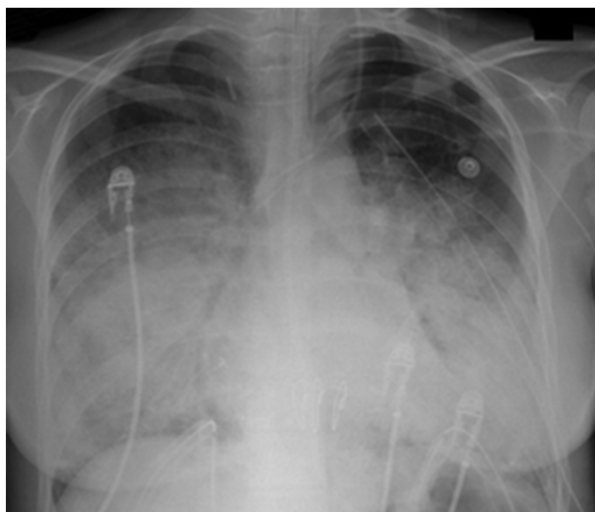
- Intensiivravi periood 2-7 päeva, sellest 24-48 tundi KKV-I (ideaaljuhul)
- Operatsioonitoast saabub haige + 10-15 % lisakaaluga, eesmärgiks on saavutada negatiivne vedelikubilanss (reperfusiooniturse → siiriku düsfunktsioon esimese 72 tunni vältel), kuid säilitada adekvaatne neerufunktsioon

Probleemid:

- Veritsus/verejooks
- Püsiv õhuleke, lümfileke
- Äratõuge (hüperakuutne e trombootilis-hemorraagiline siiriku veresoonekonna kahjustus ; tsellulaarne või antikeha vahendatud äge äratõuge)
- Südamerütmihäired
- Pulmonaalhüpertensioon
- Vasaku südamepoole äge puudulikkus
- Kopsuveeni obstruktsioon
- Dünaamiline emfüsemaatilise natiivse kopsu hüperinfaltsioon, siiriku niverdus/kompressioon
- Psühhoos, deliirium

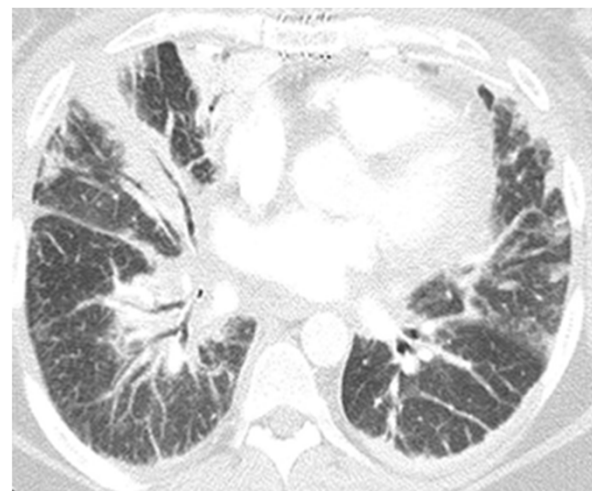
Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

- Reperfusiooniturse *Primary graft dysfunction* (ca 95%), T0,6,24, 48, 72
 - enamasti taandub nädalaga (mõtle vasaku vatsakese puudulikkusele, hüpervoleemia, infektsioonile või äratõukele)



Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

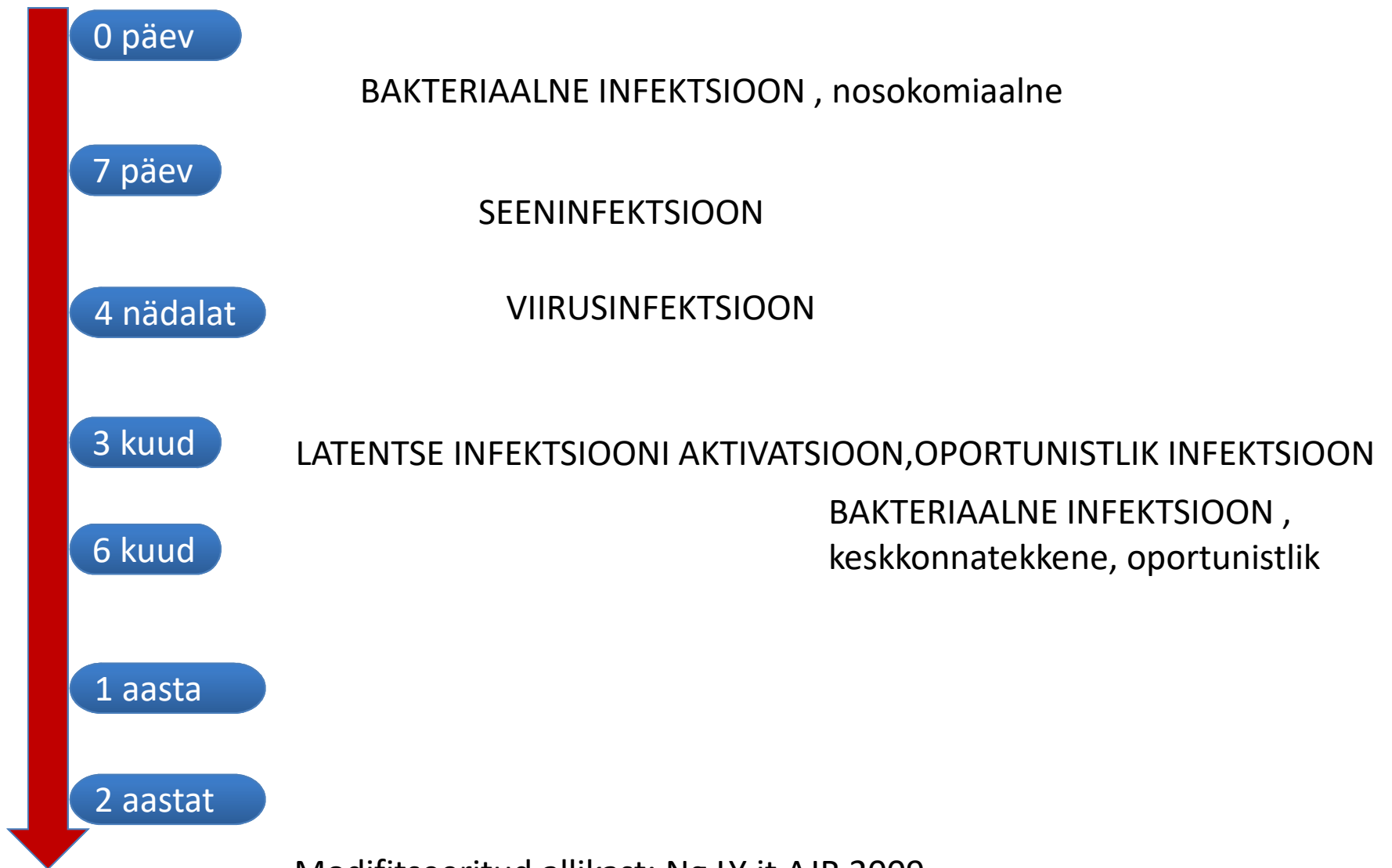
- Hüperakuutne äratõuge
 - Väga harv
 - Tekib vahetult vaskulaarsete anastomooside moodustamise järgselt (retsipiendi antikehad doonori antigeeni vastu)
- Äge äratõuge
 - Sage (2-3 episoodi esimesel 3 kuul)



Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Infektsiooniprofülaktika/ravi (enne nahalõiget operatsioonitoas või intensiivravi/torakaalkirurgia osakonnas):

- kaitsev isolatsioon/kontaktisolatsioon vastavalt patogeenidele
- süsteemne antibakteriaalne ravi piperatsilliin/tasobaktaamiga (7-10 päeva) või ravimi valik vastavalt haigustekitaja (te) tundlikkusele, mis isoleeritud retsiipiendilt, ravi korrigeeritakse doonorilt saadud külvide alusel
- multiresistentsete tüvede korral ravi mitme antibakteriaalse ravimiga (nt 2011 a SA TÜK: kolistiin+ imipeneem+ klaritromütsiin+ levofloksatsiin)
- kolonisatsiooniprofülaktika inhaleeritava tobramütsiini või kolistiiniga (CF haigetel, sh paranasaalsiinuste raviks inhalatsioonid nina-suu maskiga)
- seeninfektsiooni profülaktika inhaleeritava amfoteritsiin Bga (sh paranasaalsiinuste raviks inhalatsioonid nina-suu maskiga, süsteemne ravi eelnevalt teadaoleva hingamisteede kolonisatsiooni korral (*Aspergillus spp*, *Candida spp*) või anastomoosiinfektsiooni lisandumisel vorikonasooliga (jätkub 1-3-6 -9 kuud)
- IGRA positiivsetel tuberkuloosi profülaktika isoniasiidiga
- *Pn.jirovecii*/ *Toxoplasma gondii* profülaktika tripmetoprim-sulfametoksasooliga



Modifitseeritud allikast: Ng LY jt AJR 2009

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

- Bakteriaalse kopsupõletiku risk on kõrgeim esimesel siirdamise järgsel kuul (alaneb 6 kuu möödudes)
- Varane kopsupõletik on valdavalt doonori patogeenist põhjustatud
- Hiline (retsipiendi mikrofloora, eriti *Ps. aeruginosa* infektsioon) bakteriaalne infektsioon võib olla siiriku hilise äratõuke (BOS) vallandajaks
Weil D, JHLT 2002; Sharples LD JHLT 2002, Botha P Transplant 2008
- 72 pneumoonia episoodi 100 kopsusiirdamise retsipiendi (Hispaania kohort) kohta aastas, 82%-l bakteriaalne põhjus Aquilar-Guisado M, Am J Transpl 2007
 - *Ps.aeruginosa* 24.6%
 - *Acinetobacter baumannii*, *St. aureus* 14%
 - *E.coli*, *Kl.pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* 5.3%
 - *Serratia marcescens*; *Pseudomonas putida*, *Burkholderia cepacia* 1.8%
 - *Mycobacterium tuberculosis* 3.5%; *M.avium* 1.8%

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Anastomoosi tüsistused (2-4%)

- Varased (< 3 kuud siirdamise järgselt)
- Hilised (> 3 kuud siirdamise järgselt)

Anastomoosi isheemia → nekroos → dehistsents 1-5 nädalat (õhkemfüseem, õhkrind, pneumomediastiinum, püsiv õhuleke) **fibriinliim, katmata iselaienev metallstent 4-6 nädalat, anastomoosi rekonstruktsioon** → fistul (õhkemfüseem, õhkrind, pneumomediastiinum, püsiv õhuleke, empüeem, mediastiniit) **(ventilatsiooni eripärad- madal VT ja PEEP, kirurgiline ravi anastomoosi rekonstruktsiooniks või erakorraline lobektoomia, pulmonektoomia, fibriinliim, 4-6 nädalaks metallstent)** → paranemine/remodelleerumine → granuloomid **(eemaldamine tangidega või krüotangidega)** → anastomoosi ja mitteanastomoosi stenoos 2-9 kuud siiriku funktsiooni langus, infektsioonid **(balloondilatatsioon, elektrokauternoaga radiaalsed lõiked, iselaienev metall (4-6 nädalat)-või silikoonstent (kuni aasta), anastomoosi rekonstruktsioon, korduvsiirdamine)** → trahhea ja bronhiseinte nõrkus e malaatsia 4 kuud düspnoe, rögaga köha, vilistav-rägisev hingamine **(positiivse lõpprõhuga ventilatsioon, vältida bronhilõõgasteid!)**

Aspergillus spp infektsioon

- Hingamisteede koloniseerumine on sage (20%), on riskiteguriks invasiivsele aspergilloosile
- 3-6 % progresseerub hilisemaks infektsiooniks
- Peamiselt trahheobronhiidi (37%) või anastomoosi infektsioonina (20%)
- Diagnoosimine keeruline (kolonisatsioon vrs infektsioon), sest sümptomeid vähe. Kuldseks standardiks bronhoskoopial hinnatav paikne põletikuline leid, histoloogia ja külvid
- Kolonisatsiooni on soovitatav ravida

Shah SS, Chest 2006

NAME

ID

1

AGE SEX 05/18/2015

07:54:59

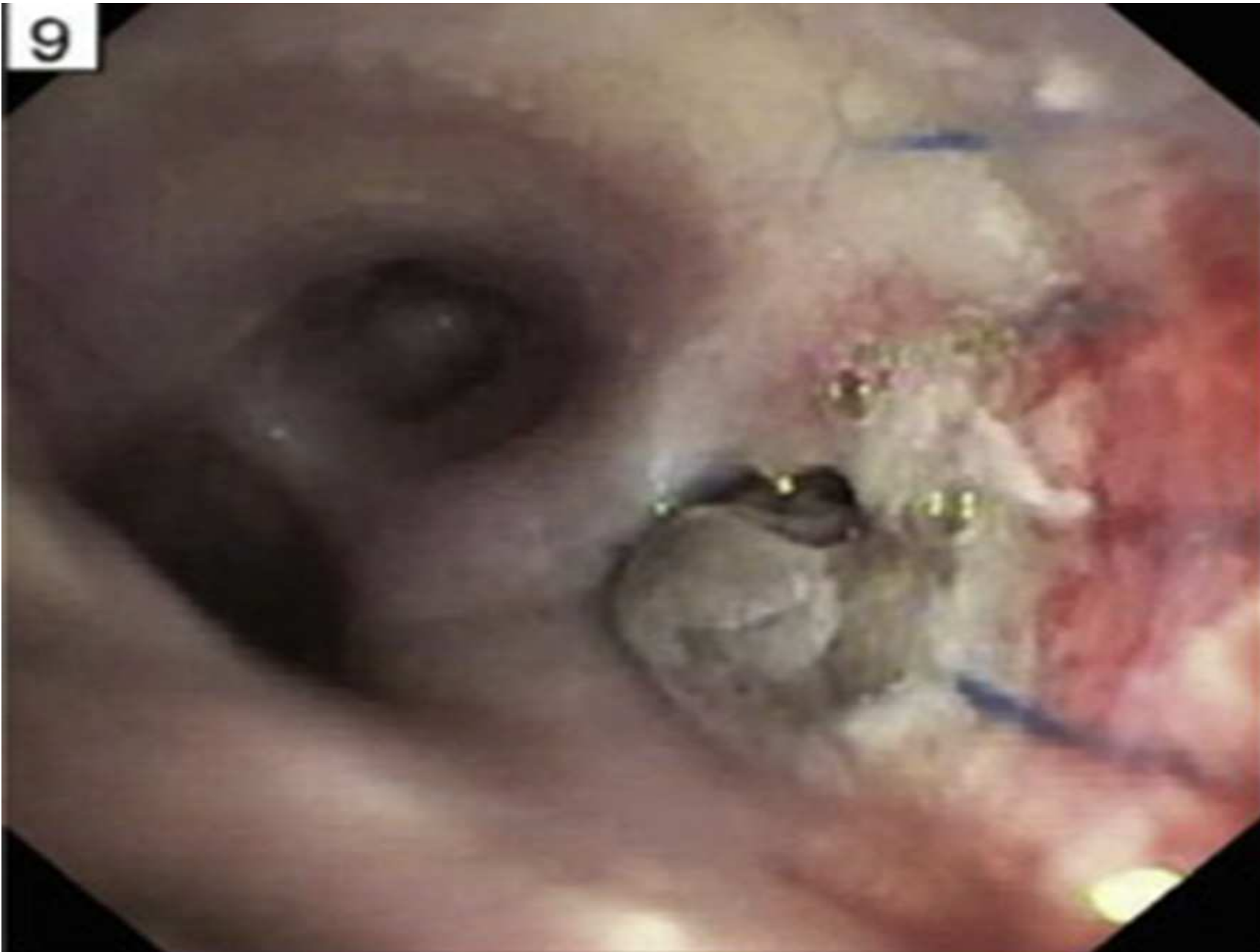
Parem peabronh

COMMENT

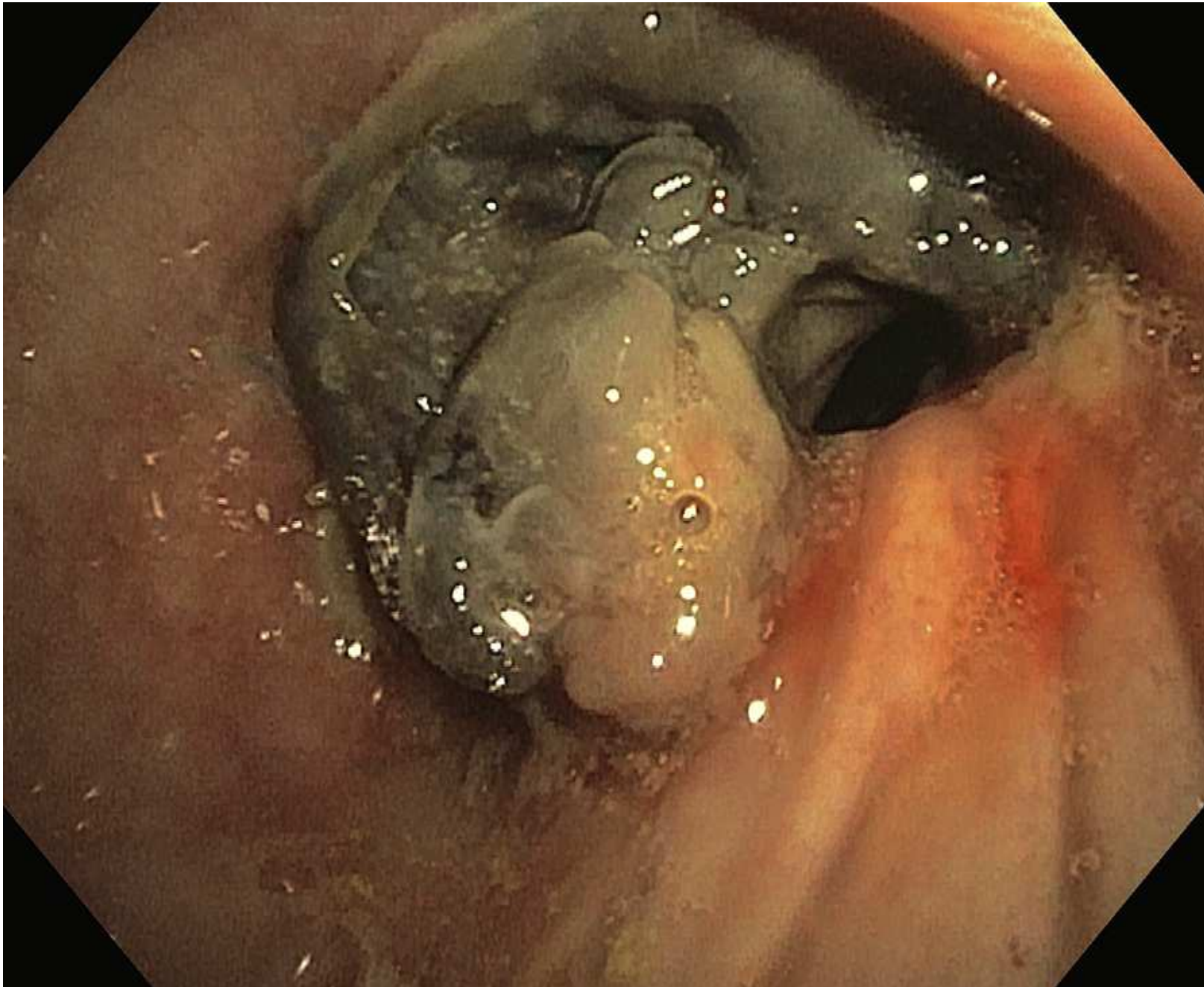
Facultative

Dr.





Bronhomediasinaalne fistul, vasempoolne anastomoos, 6 nädalat postLTx,
Mahajan AK et al, Chest 2017



Eksofüütne granulatsioonkude, Mahajan AK et al, Chest 2017

NAME

ID

1

Parem anastomoos

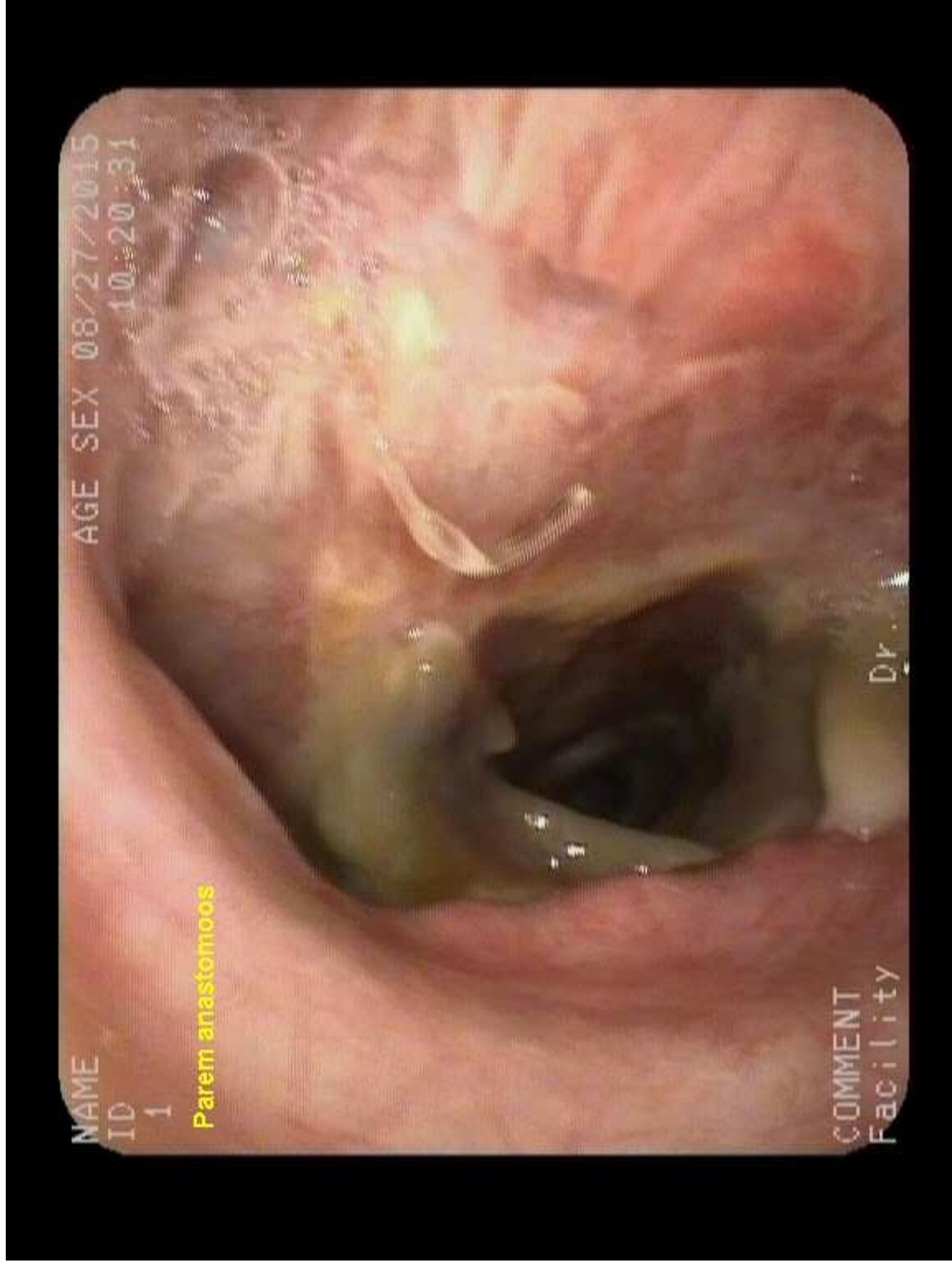
AGE SEX 08/27/2015

10:20:31

COMMENT

Facility

Dr.



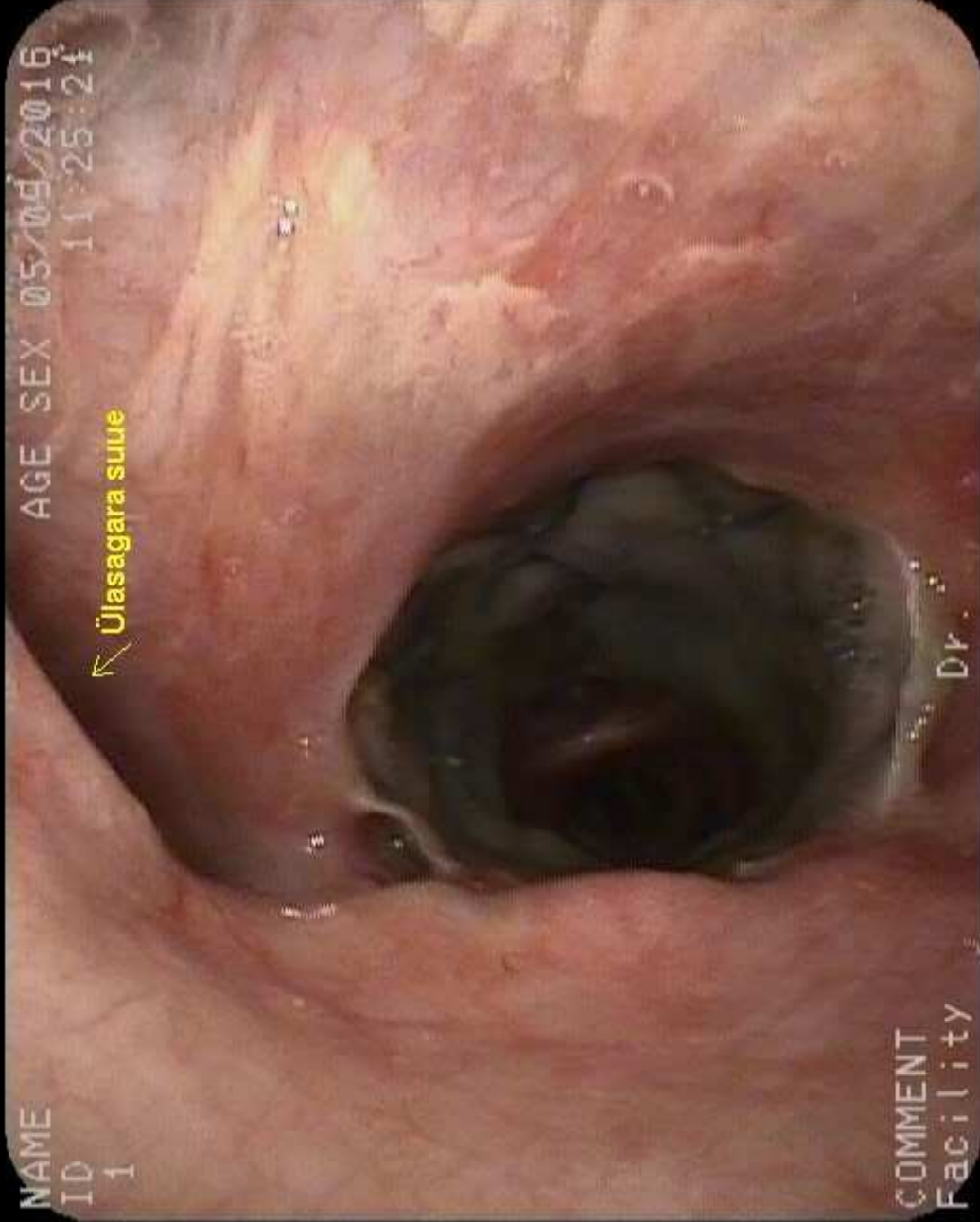
NAME
ID
1

AGE SEX 05/09/2016
11:25:24

↙ Ülasagara suue

COMMENT
Facility

Dr.





AGE SEX- 05/05/2016
1178 19

NAME
ID Vahebronhi stent
1

COMMENT
Facility

Dr.

NAME

Vasak anastomoos, ülasagata bronh. X 05/18/20

ID

1

07:52



COMMENT

Facility

Dr.

NAME
ID
1

AGE SEX 08/27/2015
10:20:36

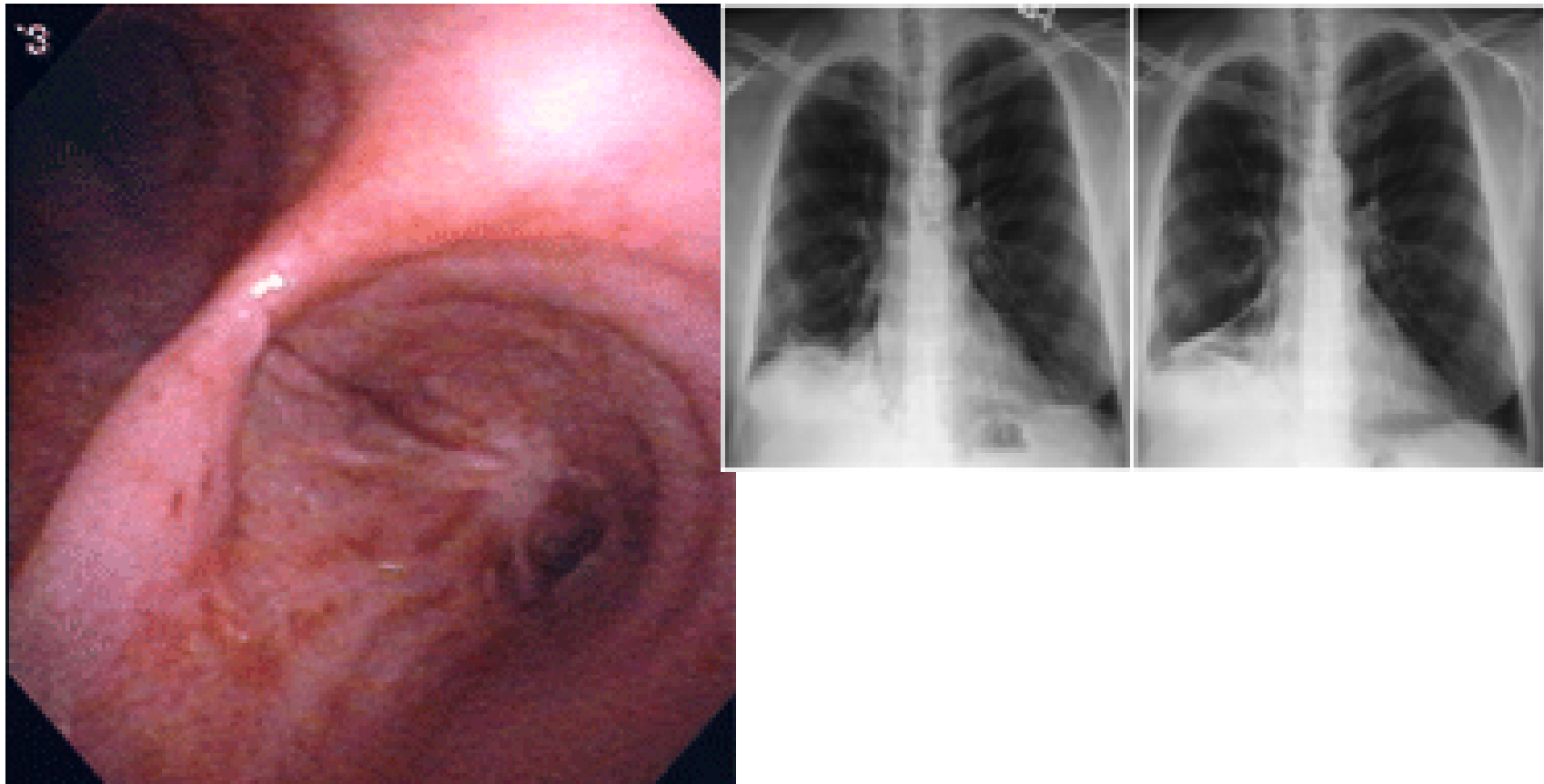
Vasem anastomoos

COMMENT
Facility

Dr.



Vanishing bronchus intermedius syndrome (VBIS)



Esinemissagedus: ca 2% bronhistenoosidest

Keskmine elulemus 25 kuud

Shah SS, Chest 2006



Parempoolne anastomoos, malaatsia, Mahajan AK et al, Chest 2017

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

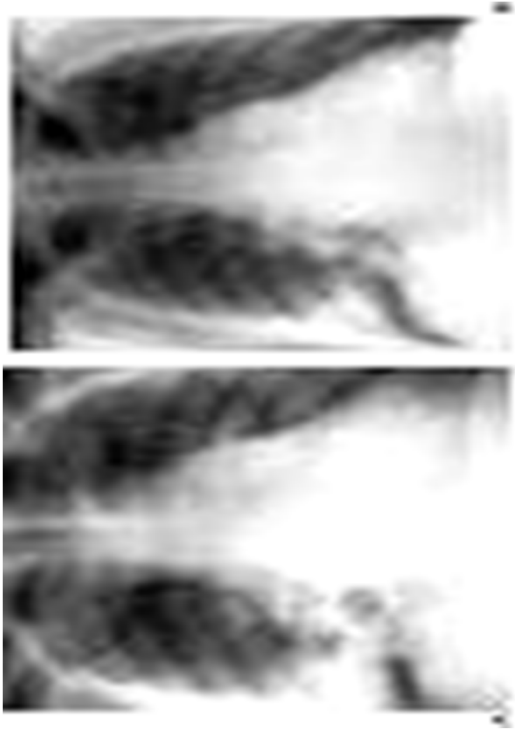
Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika tulenevalt riskist:

- CMV negatiivne doonor ja retsipient- herpesviiruste profülaktika valgantsükloviiriga (meil gantsükloviir iv → valgantsükloviir po); serokonversioonil oht raskekululiseks haiguseks
- CMV positiivne doonor/negatiivne retsipient- profülaktika CMV immunoglobuliini (IVIG) iv ja gantsükloviiri iv → valgantsükloviiriga po (kokku 12 kuud)
- CMV positiivne doonor ja positiivne retsipient → profülaktika CMV immunoglobuliini ja gantsükloviiri → valgantsükloviiriga (kokku 3 kuud)
- Tsütomegalovireemia (CMV DNA koopiad < 800) ja infektsioon (CMV DNA > 800+- koliit, pneumoniit, uveit) vahetus siirdamisjärgses perioodis harvad, sagedamini alates 3-ndast siirdamisjärgsest kuust. Infektsiooni raviks gantsükloviir iv +- CMV IVIG → resistentsuse tekkel esmavalikuks foskarnet iv
- EBV reaktivatsiooni (EBV DNA koopiate tõus vereseerumis) korral on ravivõtteks immunosupressiooni vähendamine

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Immunosupressiivne ravi (kõikidel raviprotokollidel on 3 põhimõtet):

- Immuunreaktiivsus ja äratõuke valmidus on suurim esimesel kuuel kuul, mistõttu on sellel perioodil immuunospressioon intensiivsem ; induksioonifaasi eesmärgiks on saavutada immuuntolerants → 1 siirdamisjärgseks aastaks on immuunosupressiooni intensiivsust (oluliselt) vähendatud
- Kombinatsioonravi (induksioon vastavalt vajadusele neerupuudulikkusega ja või sensibiliseerunud retsipientidele; glükokortikosteroid metüülprednisoloon → prednisoloon+ antimetaboliit mükofenoolhape+ kaltsineuriini inhibiitor takroliimus) eesmärgiks on ravimite sünergistliku toime tulemusena saavutada võimalikult väheste kõrvaltoimetega võimalikult erinevaid immunoloogilisi mehhanisme mõjutav tulem (immunosupressioon)
- Juhtida immuunravi nii, et ei tekiks liigset immuunosupressiooni, mis kätkeb endast infektsiooniohtu (sh latentsete infektsioonide reaktivatsioon ja oportunistlikud infektsioonid) pahaloomuliste kasvajaiguste tekkeriski



Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Immunosupressiivne ravi:

- Alustatakse võimalusel po takroliimusega 1-2 tundi enne operatsiooni
- Perioperatiivses perioodis (operatsioonitoas metüülprednisoloon) manustatakse kõik ravimid intravenoosselt, eesmärkvahemikud (takroliimus) tuleks saavutada ravi 2-4 päevaks (kui on induktsiooniga raviskeem, siis on kaltsineuriini inhibiitori eesmärkvahemiku saavutamise aega)
- Trahhea ekstubatsiooni järgselt soovitatav üleminek suukaudsetele ravimivormidele, va juhul, kui esineb gastroparees, distaalne obstruktsioonisündroom (DIOS) või kõhulahtisus
- Kunstliku kopsude ventilatsiooni korral võib ravimeid manustada ka nasogastraalsondi, jejunaalsondi või gastrostoomi (enne siirdamist paigaldatud, eelkõige CF või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega haigel) , täpsustada ravimite manustamise režiim koostöös kliinilise farmakoloogiga

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Muu tegevus

- Tromboosi profülaktika (kompressioonsukad, madalmolekulaarne hepariin → jätkuv antikoagulatsioon suukaudse antikogaulandiga kindla näidustuse korral)
- Bronhoskoopiad vastavalt vajadusele sekreedi vms eemaldamiseks, protokollipõhiseks biopsiaks, intensiivravi perioodil enne trahhea ekstubatsiooni
- Naha ja limaskestade hooldus (kanüülihaava infektsioon sage; lamatiste profülaktika!, mukosiidi ravi)
- Dieet: energia- ja valgurikas, toores liha ja kala keelatud, immuunmoduleerivate (immuunsuse tugevdamiseks, nt laktobakterid) ainete tarvitamise keeld, joogivesi peab olema kontrollitud allikast
- Taastusravi ja rehabilitatsioon algab intensiivravi perioodis ning jätkub elu lõpuni

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Seedetrakti probleemid:

- mao-söögitoru tagasivoolu profülaktikaks kehaasendi valik vahetus operatsioonijärgses perioodis (ülakeha tõstetud); prokineetiline (metoklopramiid) ja antisekretoorne (esomeprasool → omeprasool vms) ravi
 - tagasivooluhaigust on rohkem retsipientidel, kelle siirdamise põhjushaiguseks kopsufibroos (67%-l patoloogiline refluks)
 - mao-söögitoru tagasivoolu esinemissagedus suureneb siirdamise järgselt (35% → siirdamisjärgselt esinemissagedus 65% Young LR Chest 2003)

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Seedetrakti probleemid (kõhulahtisus):

- *Clostridium difficile* infektsioon on üsna sage esimesel kolmel siirdamisjärgsel kuul (koloniseerumine ja korduvad infektsioonid)
 - Alustada empiirilist ravi metronidasooliga või vankomütsiiniga (kui haigel raviskeemis tsüklosporiin A) kohe, kui on tekkinud kõhulahtisus ja leukotsütoos
 - Raske kulu korral lisaks IVIG manustamine
- Kõhulahtisuse korral: mükofenoolaatmofetiili manustada intravenoosselt, suukaudse ravi puhul minna üle mükofenoolhappele; ravimit manustada peale sööki (aga alati ühtmoodi!)
- Magneesiumi suukaudse asenduse korral manustada peale sööki

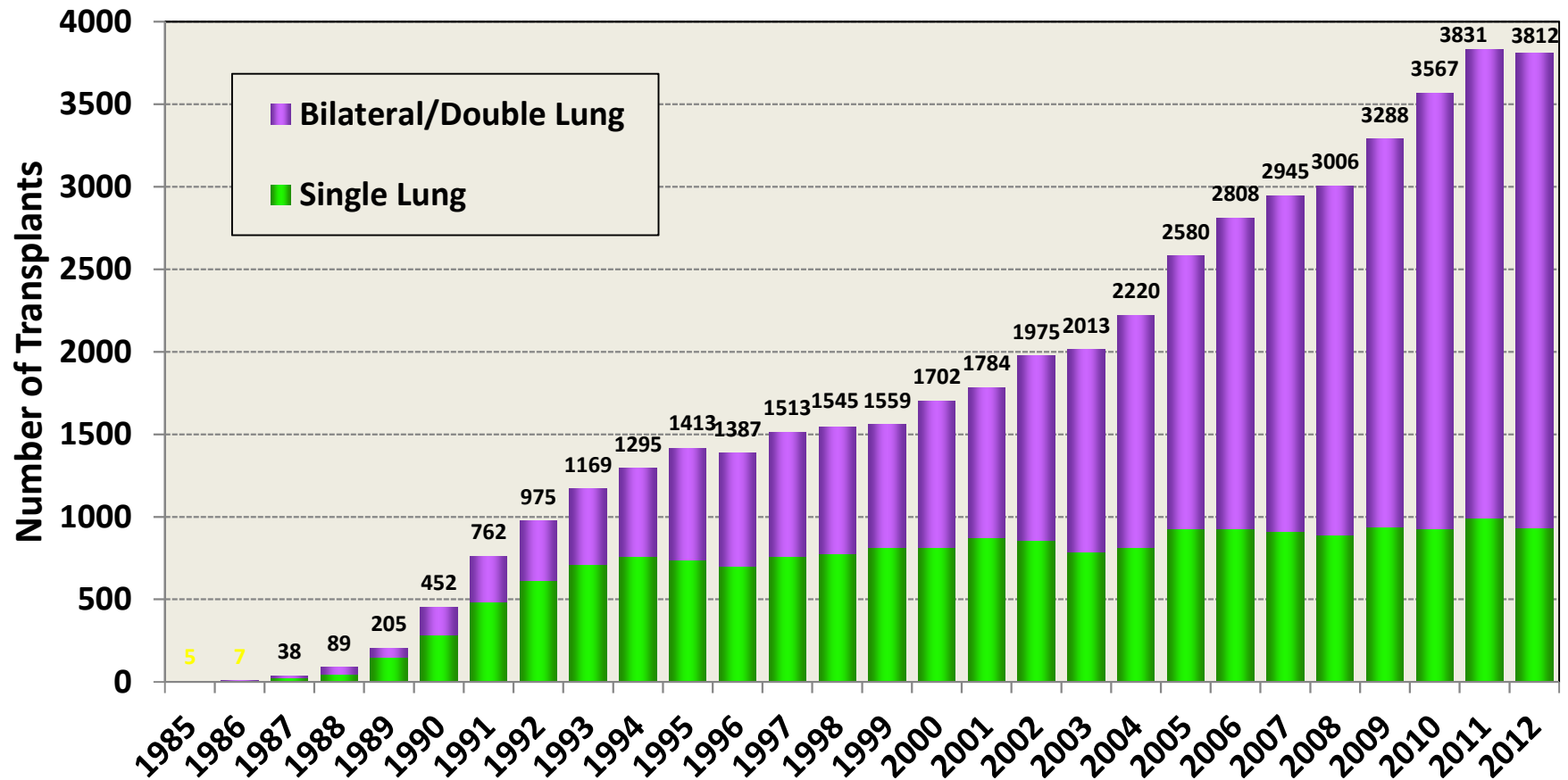
Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Seedetrakti probleemid (kõhukinnisus):

- Kõhukinnisuse ravitaktika on üsna agressiivne, kuna tüsistused võivad olla tõsised (eriti CF haigetel):
 - Soole tühjenemine on vaja saavutada operatsiooni järgselt 48-72 tunni jooksul ja hoida regulaarsena ka edaspidi
 - Kõhukinnisust distaalsest obstruktsioonisündroomist (DIOS) on sagedamini CF haigetel, kellel seda varem esinenud, olnud mekooniumiileus või kellel olnud kõhupiirkonna operatsioone
 - Varane mobilisatsioon, jälgida vedelikubilanssi
 - Valu ravi (epiduraalanalgeesia, suukaudsetest ravimitest eelistada paratsetamooli ja kombinatsiooni oksükodoon/naloksoon)
 - Vajadusel osmootselt aktiivsed kõhulahtistid (makrogool, röntgenontrastaine; suures annuses NAC)

Kopsusiirdamine lastel ja täiskasvanutel

Ühe või kahe kopsu siirdamine



NOTE: This figure includes only the lung transplants that are reported to the ISHLT Transplant Registry. As such, this should not be construed as representing changes in the number of lung transplants performed worldwide.

Anterolateraalne torakotoomia (ühe kopsu siirdamine, SLTx)



Clamshell`i torakotoomia (kahe kopsu järjestikune siirdamine, BLTx)



Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Torakotoomiajärgne valu on ilmselt kõige intensiivsem ja raskemini kontrollitavam operatsioonijärgne valu:

- Roide retraktsioon
- Roidemurd
- Torakotoomiahaava perikostaalne õmblus
 - → Osaline või täielik interkostaalnärvi vigastus/kahjustus → neuropaatiline valu
- Pleuriitiline valu dreenist
- Kostokondraalsete või kostovertebraalsete ühenduste düsartikulatsioon operatsiooniaegsest kehaasendist tingituna (sama poole õlaliigese funktsiooni langus, õlapõimiku vigastus)
- Rinnaku dehistsents

Attri JP, Northern Journal 2016

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Mittepiisav valu ravi põhjustab tüsistusi:

- Äge torakotoomiajärgne valu (30 päeva)
 - piirab sissehingamist, põhjustab hingamislihaste reflektorst kokkutõmmet → atelektaas →
 - puudulik hingamisteede puhastumus süveneb veelgi → hingamisteede obstruktsioon sekreedist → infektsioon →
 - puudulik haavaparanemine
 - suureneb süvaveenitromboosi risk
 - puudulik mobiliseerumine → suureneb süvaveenitromboosi risk, “disuse syndrome”
 - pikeneb haiglaravi periood
- Krooniline torakotoomiajärgne valu (2-6 kuud)
 - elukvaliteedi halvenemine
 - meeleoluhäired
 - infektsioossed tüsistused → siiriku krooniline äratõuge

Attri JP, Northern Journal 2016

Väljakutsed siirdamisjärgses perioodis

Ravitaktika:

- Rinnak stabiliseerida
- Regionaalne analgeesia (epiduraalanalgeesia)
- Paravertebraalne, interkostaalne närviblokaad
- Süsteemne analgeesia (paratsetamool, opioididid, klonidiin, deksmedetomidin, MSPVA)
- Neuropaatilise valu ravi
- Depressiooni, ärevuse jne ravi

Kopsusiirdamine ei ravi vaid asendab
lõppstaadiumis ravimatu haiguse paremini
kontrollitava siirdamise järgse kopsuhaiguse
seisundiga

