

Wdrożenie pierwszego w Polsce programu transplantacji płuc szansą na uratowanie chorych z trwałym i nieodwracalnym uszkodzeniem tego narządu



Implementation of lung transplant programme in Poland creates a chance for treatment of patients with irreversible lung disease

Jacek Wojarski¹, Sławomir Żegleń¹, Ewa Kucewicz², Roman Przybylski¹, Dariusz Jastrzębski³, Mirosława Siota⁴, Jan Głowacki⁵, Karina Drżał⁶, Jerzy Nożyński⁷, Marian Zembala¹

¹Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

²Oddział Kliniczny Kardiologii i Intensywnej Terapii Pooperacyjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

³Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

⁴Pracownia Mikrobiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

⁵Pracownia Tomografii Komputerowej, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

⁶Sekcja Rehabilitacji, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

⁷Pracownia Histopatologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2008; 5 (2): 163–170

Streszczenie

Pierwszy program transplantacji serca zapoczątkował w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu w 1985 r. Zbigniew Religa i do chwili obecnej jest on z powodzeniem realizowany – objął ponad 800 pacjentów. Mimo że program transplantacji serca i płuc został z powodzeniem zapoczątkowany w Zabrzu przez Zembalę i współpracowników w roku 2001, a pojedynczego płuca w roku 2002, to jednak uruchomienie pierwszego w Polsce programu transplantacji płuc nastąpiło w Zabrzu dopiero w roku 2004 i do chwili obecnej obejmuje 21 wykonanych transplantacji pojedynczego płuca, obu płuc, serca i płuc.

Zorganizowany program opiera się na fachowej i dobrej współpracy transplantologów, anestezjologów, pulmonologów, kardiologów. Zgromadzone doświadczenie własne i ośrodka w Zabrzu, wsparte szkoleniami i współpracą z ośrodkami zagranicznymi, głównie w Hanowerze (prof. A. Haverich, dr A. Simon) i Pittsburghu (dr Y. Toyoda), wpłynęły na to, że uzyskano dobry wynik zarówno wczesny, jak i odległy. Świadczy o tym fakt, że 15 chorych po transplantacji płuc opuściło szpital i cieszy się dobrą wydolnością po transplantacji. Programem transplantacji płuc kieruje w Zabrzu dr Jacek Wojarski we współpracy ze środowiskiem transplantologów, anestezjologów, pulmonologów i kardiologów.

Słowa kluczowe: przeszczep płuc, biorca płuc, dawca płuc, immunosupresja, powikłania.

Abstract

The first heart transplant programme in Poland was initiated in 1985 in the Silesian Centre for Heart Diseases by Professor Zbigniew Religa. It has been developed successfully since then, and today it involves more than 800 OHT patients.

The idea of the Heart and Lung Transplant Programme arose in Zabrze on the initiative of Professor Marian Zembala and his co-workers. In 2001 the Heart and Lung Transplant Programme was started, and in 2002 the Single Lung Programme. It has taken a few years, however, to begin the first programme of lung transplantation in Poland. Developed in the Silesian Centre for Heart Diseases in 2004, with successful co-operation of the best professional team of transplantologists, anaesthesiologists, pulmonologists and cardiologists, so far this programme has involved 21 transplants: of single lung, double lung, heart and lung. The great experience of the Centre, supported by frequent training, courses and co-operation with well-known, recognised transplant centres abroad, such as one in Hannover (Professor A. Haverich, Dr. A. Simon) and one in Pittsburgh (Dr. Y. Toyoda) may be evidenced by OUT good postoperative short and long-term outcomes: 15 patients after successful lung transplantation were discharged from the hospital with good pulmonary efficiency.

The Lung Transplant Programme in Zabrze has been coordinated by Dr. Jacek Wojarski, in co-operation with transplantologists, anaesthesiologists, pulmonologists and cardiologists.

Key words: lung transplantation, lung recipient, lung donor, immunosuppression, complications.

Adres do korespondencji: dr n. med. Jacek Wojarski, Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii ŚUM, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. 032 373 36 04, faks 032 271 52 66, e-mail: jwoja@wp.pl

Wstęp

Przeszczepianie narządów i tkanek od wielu lat jest uznawaną metodą leczenia. Znajduje zastosowanie w przypadku krańcowej, trwałej, nieodwracalnej niewydolności narządów uszypułowanych (serce, płuca, wątroba, nerki, trzustka) bądź ich nieodwracalnie zaburzonej funkcji, np. szpiku.

Dzisiaj leczenie oparte jest nie tylko na dużym doświadczeniu, ale i szerokiej wiedzy obejmującej poznanie mechanizmów immunologicznych, stojących na przeszkodzie do uzyskania powodzenia w leczeniu przeszczepianiem narządów zarówno w okresie wczesnym, jak i odległym. Znacznie pogłębiona została wiedza związana z przygotowaniem dawcy i biorcy do transplantacji. Poznano patofizjologię najgroźniejszych powikłań występujących u chorych po przeszczepie i opracowano skuteczne środki i metody ich zapobiegania i leczenia. Dynamicznie rozwijająca się transplantologia stała się dziedziną, w której współpraca lekarzy i naukowców wielu specjalności wniosła szczególnie wiele rozwiązań pokonujących kliniczne bariery.

Pierwszą próbę przeszczepienia serca i płuc w Polsce podjął w Zabrze, w roku 1986, u 36-letniej kobiety z zespołem Eisenmenegera i ciężką niewydolnością krążeniowo-oddechową Zbigniew Religa, pionier transplantacji serca i twórca pierwszego w Polsce prowadzonego z powodzeniem programu przeszczepiania serca oraz mechanicznego wspomaganie krążenia. W latach 1986–1997 próby przeszczepiania serca i płuc jednocześnie u pacjentów, u których choroby serca doprowadzały do rozwoju nieodwracalnego nadciśnienia płucnego, były pojedyncze, wykonywane bez powodzenia.

Pierwszego przeszczepienia pojedynczego płuca podjęto się w Zabrze pod kierunkiem Mariana Zembali w 1997 r., u 32-letniej kobiety ze skrajną postacią niewydolności oddechowej w przebiegu ciężkiej postaci limfangioleiomiomatozy oraz w Szczecinie, gdzie pod kierunkiem Tomasza Grodzkiego wykonano przeszczep pojedynczego płata płuca pobranego od spokrewnionego dawcy. Niestety, żaden z tych dwóch zabiegów nie zakończył się powodzeniem.

Dopiero w roku 2001 Marian Zembala, kierujący zespołem chirurgów i anestezjologów w składzie R. Przybylski, J. Perdeus, J. Wojarski, P. Nadziakiewicz, wykonał w Zabrze pierwszy w Polsce zakończony powodzeniem przeszczep serca i płuc u 38-letniego chorego z ciężkim pozawałowym uszkodzeniem serca i nieodwracalnym nadciśnieniem płucnym. Dwa lata później, także pod kierownictwem Zembali, został wykonany pierwszy zakończony powodzeniem przeszczep pojedynczego płuca [1]. Bariera niemożności ratowania chorych z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc została wreszcie przełamana dzięki zgromadzonemu doświadczeniu, wiedzy i ofiarności całego zabrzańskiego zespołu.

Po zdobyciu znacznego doświadczenia płynącego z ponad 700 transplantacji serca, doświadczenia w transplantacjach płuc oraz po szkoleniach odbytych głównie w ośrodkach w Hanowerze (Niemcy) i Pittsburghu (USA), ale korzystając także z doświadczeń ośrodków w Toronto (Kanada), Wiedniu (Austria) i Cambridge (Anglia), zespół pod kierunkiem dra Jacka Wojarskiego, we współpracy z zespołem pulmonologów kierowanym przez Jerzego Kozielskiego z Zabrze i kardiolo-

gów pod kierunkiem Adama Torbickiego z Warszawy i Lecha Polońskiego z Zabrze, zbudował pierwszy w Polsce regularnie funkcjonujący program transplantacji płuc.

Uruchomiony dzięki poparciu Ministerstwa Zdrowia projekt badawczy *Opracowanie i wdrożenie techniki transplantacji płuc jako najskuteczniejszego sposobu leczenia chorych z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc. Analiza medyczno-ekonomiczna kosztów przeszczepu płuc oraz strategia rozwoju transplantologii w Polsce (62R92005C/06661)* zintensyfikował wysiłek całego zabrzańskiego środowiska i współpracujących z nim zespołów pulmonologiczno-kardiologicznych w kraju, nadając bardzo konkretny wymiar czasowy realizacji tego zadania poprzez dodatkowe środki przeznaczone na zbudowanie programu, niewielkie doposażenie sprzętowe uczestniczących w nim ośrodków, a przede wszystkim na analizę medyczno-ekonomiczną wdrożenia całego projektu w Polsce.

Dobór „dawca – biorca” w przeszczepianiu płuc – większe trudności

W odróżnieniu od transplantacji innych narządów uszypułowanych, w przypadku płuc wymagane jest dokładne dopasowanie dawcy wobec biorcy pod względem rozmiarów pojedynczego płuca lub obu płuc. W przeszczepianiu serca dopuszczalne są różnice wzrostu, masy ciała dawcy wobec biorcy nawet do 30%. Pozwala to na nieco większą swobodę w wyborze biorcy. W przypadku przeszczepiania płuc dobór wielkości dawca-biorca musi być bardzo precyzyjny. Funkcja płuc opiera się na zdolności narządu do zwiększania i zmniejszania swojej objętości (wdech-wydech) i jest uwarunkowana mechanizmem występowania podciśnienia w jamie opłucnej. Przeszczepione zbyt duże płuco nie uzyska możliwości dostatecznego rozprężania się, co jest warunkiem wykonania wdechu. Zbyt małe płuco stwarza warunki stałej odmy opłucnowej. Oznacza to, że znalezienie dawcy dla pacjenta jest znacznie trudniejsze aniżeli dla biorcy innego narządu. Jeżeli lista zakwalifikowanych do transplantacji płuc chorych jest zbyt krótka i nie pozwala na swobodniejszy i precyzyjniejszy dobór, może, niestety, się zdarzyć, że pomimo dobrego stanu dawcy [2] pobrane płuco może zostać niewykorzystane. W takich sytuacjach organy przekazuje się nieodpłatnie dla ratowania chorych w krajach objętych przez Eurotransplant.

Lista biorców do transplantacji płuc – dodatkowe przeszkody

Mimo że szacunkowe polskie dane stwierdzają, że docelowe zapotrzebowanie na przeszczepy płuc w Polsce ocenia się na 90–120 rocznie, liczba pacjentów zgłaszanych do transplantacji płuc była niewielka i nie przekraczała kilkunastu. Na przełomie roku 2004/2005 na liście oczekujących na przeszczep było tylko 7 chorych. Wobec konieczności dopasowania grupy krwi i rozmiarów ciała oczekiwanie na właściwego dawcę trwało bardzo długo, jeszcze bardziej spowalniając rozwój programu transplantacji płuc. Z drugiej strony, liczba chorych, którzy umierali z powodu niewydolności oddechowej i trwałego uszkodzenia płuc w młodym wieku rosta,

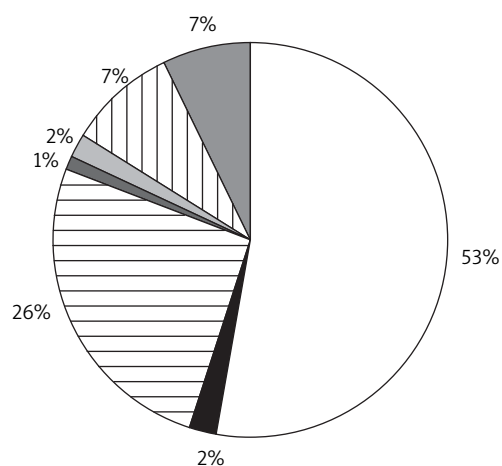
Tab. I. Rodzaje i liczby wykonanych przeszczepów płuc w ŚCChS w Zabrz w okresie XII 2004 do III 2008

Całkowita liczba operacji	21
Przeszczep pojedynczego płuca (SLT)	17
Przeszczep obu płuc (DLT)	3
Przeszczep płuco-serce (HLT)	1

zaczynając przybierać w skali kraju niebezpiecznie wysoki poziom, co dodatkowo stymulowało do poszukiwania innych, wyjątkowo kosztownych dla polskich obywateli rozwiązań, takich jak transplantacje płuc za granicą, głównie w ośrodku w Wiedniu. Istniejący i pogłębiający się impas można było zatrzymać jedynie poprzez determinację w rozwoju programu transplantacji płuc w Zabrz i stymulację do powstania innych ośrodków transplantacji płuc w Polsce (Warszawa, Poznań, Szczecin), udzielając pomocy szkoleniowej i dzieląc się doświadczeniem.

Tylko kilka ośrodków pulmonologicznych w kraju podjęło się zadania kwalifikacji i kierowania chorych do przeszczepu płuc. Wynikało to z wielu przesłanek. Do najważniejszych należy zaliczyć brak w Polsce oddziałów intensywnej terapii pulmonologicznej, wzorowanych na sprawdzonych i dobrze funkcjonujących podobnych oddziałach za granicą (Pulmonary Care), czy sprawdzonych i dobrze funkcjonujących w Polsce oddziałów intensywnej opieki kardiologicznej. Brakowało rozwiązań logistycznych i organizacyjnych umożliwiających rozliczenie chorych kwalifikowanych do transplantacji płuc w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ). Te niezbędne do funkcjonowania programu transplantacji płuc rozwiązania, powstałe z inicjatywy Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrz, wsparte działaniem centrali NFZ i środowiska pulmonologów z Zabrza, Katowic, Warszawy, Poznania, Lublina, Wrocławia, Gdańska, Rabki, Kielc, Krakowa i Bydgoszczy, zostały zakończone powodzeniem dopiero w roku 2007, kiedy to zaistniała procedura refundowana przez NFZ. Niewątpliwie największą inicjatywę wykazała Klinika Pulmonologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrz, prowadzona przez prof. Jerzego Kozielskiego, która w ścisłej współpracy z naszym ośrodkiem wypracowała wiodący w kraju standard wszechstronnej oceny chorego z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc, z uwzględnieniem metod prognozujących czas przeżycia, zwróceniem uwagi na przeciwwskazania, optymalne ustawienie leczenia farmakologicznego, leczenia chorób towarzyszących [3]. W zakresie kwalifikacji chorych do transplantacji płuc z powodu nadciśnienia płucnego wiodącą rolę odegrały środowiska kardiologów i pulmonologów kierowane przez A. Torbickiego w Warszawie i L. Polońskiego w Zabrz.

Liczne spotkania szkoleniowe ze środowiskiem pulmonologów w całym kraju miały na celu poznanie zasad i warunków wymaganych przy kwalifikacji chorego do transplantacji płuc, prognozowania czasu przeżycia wraz ze wspólnym wypracowaniem modelu współpracy, jak również przekonaniem, że program transplantacji płuc jest już z powodzeniem realizowany w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrz.



■ Alpha-1 □ COPD ■ CF ▨ PF ■ PPH ■ Re-TX ▨ Other*

*Other includes:

Sarcoidosis:	2.1%
Bronchiectasis:	0.4%
Congenital Heart Disease:	0.2%
LAM:	0.8%
OB (non-ReTx):	0.7%
Miscellaneous:	4.8%

Ryc. 1. Wskazania do transplantacji płuc zawarte w rejestrze ISHLT (ang. *International Society for Heart and Lung Transplantation*) za rok 2005

Materiał

Od grudnia 2004 [4] do marca 2008 r. w Klinice Kardiologii i Transplantologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrz, obok transplantacji serca, u 21 chorych wykonano transplantacje pojedynczego płuca, obu płuc lub serca i płuc.

W tabeli I przedstawiono aktywność transplantacyjną ośrodka zabrzańskiego w latach 2004–2008 wraz z podziałem na rodzaj wykonanego przeszczepu. Spośród wszystkich transplantacji przeszczep pojedynczego płuca zdecydowanie przeważa w tym materiale, co wynika zarówno z rozkładu jednostek chorobowych stanowiących wskazanie do prze-

Tab. II. Wskazania do przeszczepów płuc w Zabrz

Samoistne włóknienie płuc	8 (38%)
POChP/rozedma	6 (28,5%)
Krzemica	2 (9,5%)
Nadciśnienie płucne	2 (9,5%)
Zarostowe zapalenie oskrzelików płucnych	1 (4,75%)
Sarkoidoza	1 (4,75%)
Wada serca (wrodzona)	1 (4,75%)

Tab. III. Śmiertelność chorych poddanych procedurze przeszczepu płuc

Całkowita śmiertelność	7 (33,3%)
Śmiertelność do 30 dni	1 (4,76%)
Śmiertelność szpitalna (niewypisani)	5 (19,04%)
Zgon w terminie odległym	1 (4,76%)

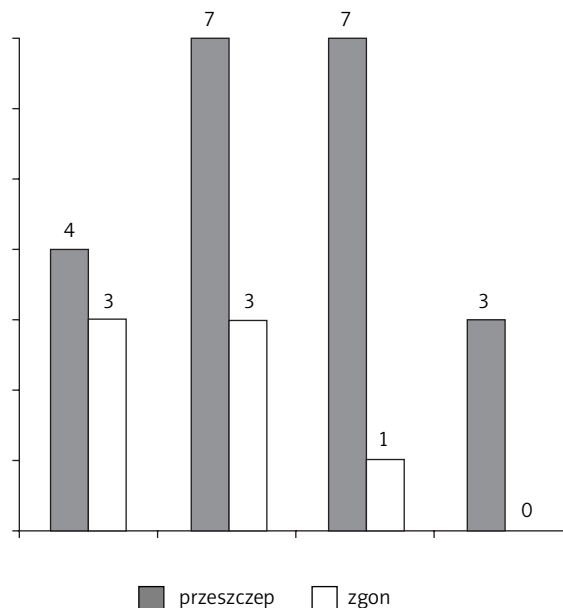
szczepu, jak i rosnącego doświadczenia zespołu i ośrodka. Dlatego schyłkowe postacie zwłóknienia śródmiąższowego płuc i skrajnie ciężkie postacie rozedmy płuc są chorobami, w których przeszczep pojedynczego płuca jest wskazany i który w zupełności wystarcza, aby przywrócić choremu dobrą wydolność oddechową.

Wykaz chorób stanowiących wskazania do przeszczepu w grupie chorych, u których wykonano przeszczep w Zabrze, przedstawiono w tabeli II. Na rycinie 1. przedstawiono wskazania do transplantacji płuc zawarte w rejestrze ISHLT (ang. *International Society for Heart and Lung Transplantation*) za rok 2005 [5].

Rozkład jednostek chorobowych stanowiących wskazania do przeszczepu płuc jest w obu grupach zbliżony – tj. „zabrzańskiej” i ISHLT. Zwraca uwagę przewaga idiopatycznego zwłóknienia nad grupą z rozedmą w grupie chorych z naszego ośrodka. Tym niemniej obie jednostki zajmują dwa pierwsze miejsca w obu przedstawianych grupach. Jest bardzo prawdopodobne, że wraz z rosnącą liczbą przeszczepów również i w naszej grupie proporcje tych dwóch wskazań się odwrócą. Z wielu źródeł wynika, że rozedma płuc staje się jedną z najczęściej występujących chorób płuc, stanowiącą przedwczesną przyczynę zgonów.

Zbliżony rozkład ilościowy wskazań do przeszczepu w naszej grupie chorych w stosunku do danych ISHLT pokazuje, że proces kwalifikacji i proporcje wskazań przebiegają prawidłowo. Jedynym wyjątkiem jest grupa chorych na mukowiscydozę, w której jak na razie nie wykonywaliśmy przeszczepu. To świadoma decyzja, oparta na wiedzy dotyczącej stopnia trudności klinicznych w tej grupie chorych. Mimo że program przeszczepiania płuc należy do najtrudniejszych klinicznie wśród programów transplantacyjnych, zważywszy na częstość występowania powikłań [6], ich różnorodność i trudności w leczeniu, to jednak prowadzenie chorego po przeszczepie płuc z powodu mukowiscydozy obarczone jest jeszcze większymi problemami. Wynika to z natury i przebiegu tej choroby, wiążącej się z lekoopornymi zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi oraz z tego, że nie jest to izolowana choroba płuc, ale także innych narządów, wpływająca znacząco na wynik leczenia i jego przebieg. Choroba właściwie zawsze obejmuje układ pokarmowy, powodując znaczące zaburzenia wchłaniania, co ma ogromny wpływ na stężenia leków immunosupresyjnych oraz farmakodynamikę ich działania.

Rosnące doświadczenie naszego ośrodka oraz prowadzona już opieka nad pojedynczymi chorymi po przeszczepie płuc z powodu mukowiscydozy, u których przeszczep

**Ryc. 2.** Śmiertelność chorych poddanych procedurze przeszczepu płuc w okresie od 2004 do 2008 roku

wykonano za granicą, zbliża nas szybko do podjęcia w Zabrze leczenia również w tej trudnej grupie chorych. Do niemedycznych, ale rzeczywistych barier należy też fakt, że koszty przeszczepiania płuc w tej grupie chorych są istotnie wyższe niż w pozostałych wskazaniach, a poziom dotychczasowej refundacji procedury w Ministerstwie Zdrowia nadal tego nie uwzględnia. Podejmowane przez nas wspólnie ze Stowarzyszeniem Chorych na Mukowiscydozę działania obejmują także i ten ważny obszar.

Wyniki

W tabeli III i na rycinie 2. przedstawiono wyniki śmiertelności w grupie 21 chorych, u których przeszczep płuc wykonano w Zabrze. Nie odnotowano ani jednego przypadku pierwotnej niewydolności przeszczepionego płuca. Zawsze uzyskiwano prawidłową funkcję płuc, z zachowaniem dobrej zdolności do dyfuzji gazów, bez potrzeby używania czasowego ECMO. Utwierdza nas to w przekonaniu, że umiejętność właściwego rozpoznania dawcy płuc została przez nasz zespół opanowana [2], tym bardziej, że sięgnęliśmy już w naszej praktyce po organy z grupy dawców o rozszerzonych kryteriach pobrania i dawców starszych, powyżej 50. r.ż. Fakty te świadczą o dużym doświadczeniu środowiska anestezjologicznego, którego rola w nowoczesnej transplantologii jest niesłychanie ważna i nazbyt często niedoceniana. Tymczasem to od aktywności anestezjologów, ich wiedzy, doświadczenia i lekarskiej pasji służenia najtrudniejszemu choremu w tak dużym stopniu zależy rozwój programu transplantacyjnego.

Spośród 21 chorych poddanych transplantacji płuc w chwili obecnej nie żyje 7 osób. Tylko w 1 przypadku straciliśmy chorą w okresie wczesnym po przeszczepie – była to 28. do-

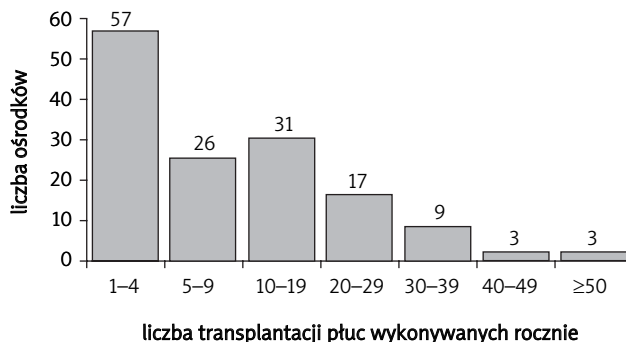
Tabela IV. Powikłania miejscowe, oskrzelowe i naprawcze procedury wewnątrzoskrzelowe u chorych po przeszczepie płuc

Powikłanie	Rodzaj zabiegów	Liczba
przetoka oskrzelowo-płucna	klejenie przetoki	2
zwężenie dróg oddechowych	implantacja stentu	5
	balonowanie	12

ba po transplantacji płuca. Spośród pozostałych chorych 2 było wypisanych po przeszczepie do domu z bardzo dobrym wynikiem i zmarło w okresie powyżej 8. miesiąca z powodu powikłań. Jedna chora zmarła z powodu bardzo szybkiego rozwoju choroby limfoproliferacyjnej przewodu pokarmowego, pomimo szybkiej diagnozy i wdrożonego leczenia onkologicznego. Druga chora zmarła z powodu zakażenia *Pneumocystis carinii*, które było przyczyną niepowodzenia. Spośród 4 pozostałych chorych 2 zmarło w okresie po 7. miesiącu po przeszczepie, a 2 po 2. miesiącu.

Rycina 2., przedstawiająca liczbę zgonów w stosunku do liczby przeszczepów w kolejnych latach, obrazuje najgorsze wyniki w pierwszym roku prowadzenia programu transplantacji płuc. W naszym rozeznaniu, decydujące znaczenie miały 2 czynniki: przede wszystkim bardzo zły stan ogólny biorców w okresie, gdy lista biorców była bardzo krótka, ale także krzywa uczenia się. Te wyniki pokazują wyraźnie, że istnienie tzw. okna terapeutycznego przy kwalifikowaniu chorych do przeszczepu płuc jest faktem. Po przekroczeniu tego „okna” szanse chorych na pomyślne przebycie okresu pooperacyjnego istotnie maleją.

Rycina 3. przedstawia dane ISHLT z roku 2005, pokazujące podział ośrodków prowadzących rejestr w ISHLT, wynikający z liczby przeszczepów płuc wykonywanych rocznie w poszczególnych ośrodkach. Choć dane te nie są do końca aktualne (2005 r.), to jednak pokazują, że ośrodek w Zabrzu już w 2. roku prowadzenia programu „przeszedł” do grupy



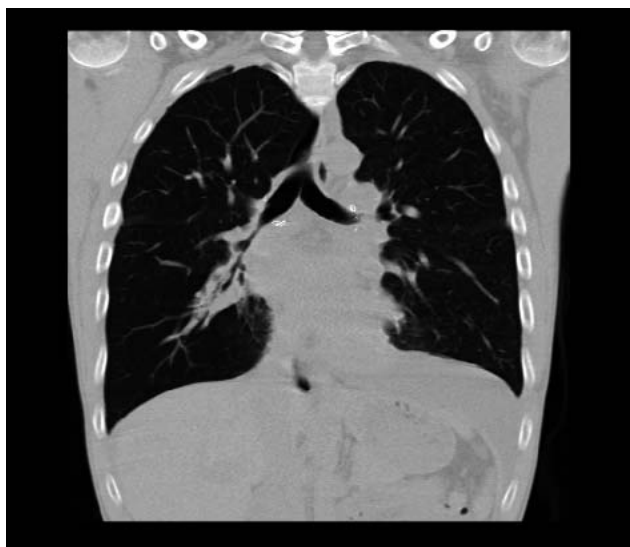
Ryc. 3. Podział ośrodków transplantacyjnych ze względu na liczbę wykonywanych rocznie transplantacji (ang. *International Society for Heart and Lung Transplantation*, 2005)

wykonywającej pomiędzy 5 a 9 przeszczepów rocznie. Jesteśmy przekonani, że w roku 2008 będzie możliwe wykonanie przez nas przynajmniej 10 przeszczepów płuc przy zachowaniu dobrych wyników leczenia. Rok 2009 powinien być kolejnym rokiem widocznego rozwoju programu transplantacji płuc w Zabrzu, co wiąże się z przekroczeniem liczby 20–25 przeszczepień płuc rocznie; według danych ISHLT, stanowi to liczbę pozwalającą uznać dany ośrodek za awansowany w dziedzinie transplantacji płuc i po osiągnięciu której wyniki przeszczepiania ulegają dalszej poprawie.

W chwili obecnej 15 osób po wykonanym w Zabrzu przeszczepie płuc cieszy się zdecydowaną poprawą wydolności i jakości życia i nie wymaga tlenoterapii. Jest bezdyskusyjne, że uratowano 15 spośród przeszczepionych, a pozostałej mniejszej grupie chorych wyraźnie i znamienne przedłużono życie i przywrócono radość i nadzieję.

Immunosupresja w transplantacji płuc nowym, nie tylko w Polsce, doświadczeniem

Pokonanie barier w zakresie pozyskiwania biorcy, dawcy, a następnie całej procedury przeszczepienia narządu wymaga prowadzenia farmakologicznego hamowania na-



Ryc. 4. Przewężenie oskrzela poniżej linii zespolenia chirurgicznego wymagające interwencji



Ryc. 5. Przewężenie oskrzela przez masy włóknisto-grzybicze w linii zespolenia chirurgicznego wymagające interwencji



Ryc. 6. Przykłady częściowego przewężenia oskrzeli niewymagającego interwencji

turalnej i prawidłowej reakcji organizmu, jakim jest odrzucanie przeszczepu [7].

Płuca są narządem o wyjątkowo silnej immunogenności, a także wrażliwości na reakcję odrzucania. Nierozpoznane na czas i nieleczone ostre odrzucanie komórkowe może w krótkim czasie doprowadzić do nieodwracalnego zniszczenia narządu. Zbyt silna ingerencja w układ odpornościowy naraża przeszczepione płuca na ryzyko zakażenia.

Nie ulega wątpliwości, że prowadzenie leczenia immunosupresyjnego jest trudne i wymaga doświadczenia. Badania nad modelem immunosupresji w transplantacji płuc są częścią badań grantu Ministerstwa Zdrowia oraz Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na wdrożenie programu przeszczepów płuc w Polsce.

Rozpoczynając program przeszczepiania płuc w Zabrze, mieliśmy duże doświadczenie w stosowaniu immunosupresji u chorych po przeszczepie serca [7–9]. Na tej bazie opracowaliśmy własny model immunosupresji, w którym zaadaptowano i wdrożono do leczenia najbardziej nowatorskie rozwiązania proponowane przez wiodące ośrodki na świecie.

W naszej klinice badaniu podlegają obecnie 2 protokoły immunosupresji u chorych po transplantacji płuc. Jednym z nich jest protokół stosowany w ośrodku transplantacyjnym w Pittsburghu (USA) z inicjatywy dra Y. Toyody. Jest to protokół, którego nowatorskość polega na zastosowaniu niezwykle silnej indukcji immunosupresji z użyciem preparatu alemtuzumab. Drugi protokół to opracowany na podstawie własnych doświadczeń schemat stosujący nowatorską indukcję immunosupresji poprzez połączenie leczenia cytolitycznego z blokerem receptora dla IL-2. Dalszą wielką innowacyjność stanowi zastosowanie już we wczesnym okresie pooperacyjnym preparatu rapamycyny i oparcie na tym leku zasadniczego leczenia podtrzymującego [7, 10–13]. Według naszego rozeznania, jesteśmy liderem pod względem zastosowania takiej kombinacji leków. Zbliżający się okres odpowiednio długiej obserwacji pozwoli nam przedstawić w najbliższym czasie jej wyniki.

Oba modele protokołów są poszukiwaniem nowych dróg w celu zmniejszenia lub eliminacji zarastającego zapalenia oskrzelików (OB, *obliterative bronchiolitis*), głównego powikłania przeszczepów płuc, które jest odpowiedzialne w największym stopniu za gorsze wyniki odległe w przeszczepach płuc. Model „zabrzański” ma również na celu eliminację neurotoksyczności towarzyszącej stosowaniu leczenia immunosupresyjnego przy użyciu inhibitorów kalcyneuryny.

Powikłania po transplantacji płuc w obrębie drzewa oskrzelowego

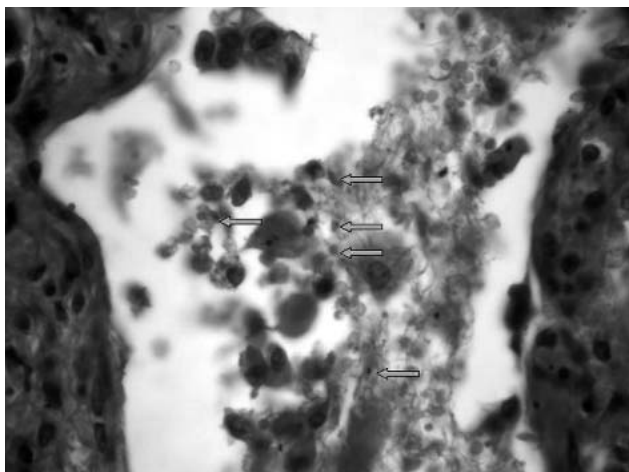
Jedną z cech silnie odróżniających przeszczepę płuc od przeszczepów innych narządów uszypułowanych jest to, że w przeszczepianym płucu nie jest przywracane krążenie anatomiczne, odżywcze dla płuc i oskrzeli. Po przeszczepie krążenie to jest zastępowane przez wsteczne ukrwienie płynące od krążenia czynnościowego. Powoduje to sytuację mniej lub bardziej nasilonego niedokrwienia, zwłaszcza w obrębie dużych oskrzeli, a więc tam, gdzie jest wykonywane zespolenie. Reaktywność oskrzeli na wspomniany uraz, a także na reakcję odrzucania, odnerwienie i zakażenie są nieprzewidywalne. W naszym materiale obserwowaliśmy różne formy takiej reaktywności.

1. Wystąpienie malacji ściany oskrzela z całkowitą jej wiotkością i utratą zdolności utrzymywania otwartego światła
2. Przewężenie (konstrykcję) oskrzeli, nie w mechanizmie skurczu, z tendencją do całkowitego zaciśnięcia światła (ryc. 4.).
3. Wrastanie do światła oskrzela mas składających się z kultur grzybów i tkanki włóknistej, z tendencją do całkowitego zamknięcia światła oskrzela (ryc. 5.).
4. Przewężenie (konstrykcję) w miejscu zespolenia (ryc. 5.).
5. Mieszane lub występujące po sobie wymienione wyżej postaci.

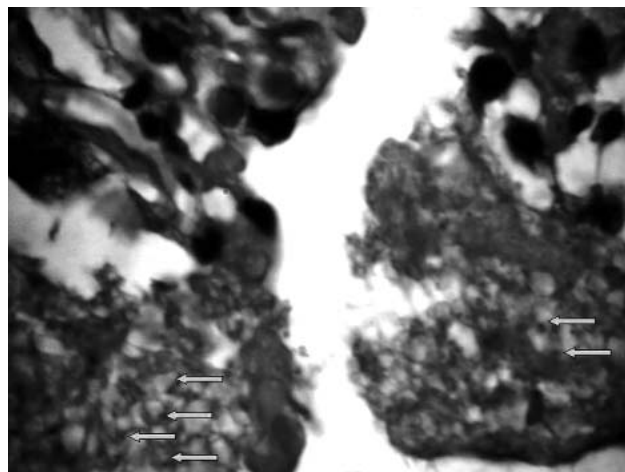
Tego typu powikłania występują u chorych po transplantacjach płuc we wszystkich ośrodkach prowadzących takie programy. Możliwość i umiejętność radzenia sobie z tymi problemami są niezbędne, aby bezpiecznie, z dobrymi wynikami, można było podjąć się prowadzenia nowoczesnego programu przeszczepiania płuc. W naszej grupie pacjentów u 4 chorych wystąpiła potrzeba zastosowania stentów oskrzelowych, w tym u 1 aż trzech. U wszystkich zastosowaliśmy stenty samorozprężalne (Boston Scientific), w tym 2 powlekane. U 3 chorych stosowaliśmy balonowe stenty oskrzeli, uzyskując poszerzenie światła.

Zakażenia

Powikłania infekcyjne u chorych po przeszczepie płuc występują bardzo często. Są trudne do leczenia, będąc częstszą przyczyną zgonów niż ostre odrzucanie. Płuca z racji swego stałego kontaktu ze światem zewnętrznym



Ryc. 7. Biopsja transbronchialna płuca przeszczepionego. Fragment pęcherzyka płucnego zawierającego konglomerat pneumocyst oraz wysięku zapalnego. Pojedyncze pneumocysty zaznaczono strzałką. Barwienie H&E. Pow. 400×



Ryc. 8. Badanie histopatologiczne pośmiertne płuca przeszczepionego. Światło pęcherzyka płucnego wypełnione pneumocystami (strzałka), złuszczonej nabłonka oddechowego, komórkami zapalnymi i bezpostaciową treścią martwiczą. Barwienie H&E. Pow. 400×

narażone są na zakażenia w sposób nieporównywalnie większy niż to się dzieje w przypadku innych narządów uszypułowanych. U chorych bez obniżonej odporności płuca są często zagrożone. W sytuacji gdy chory poddany jest immunosupresji, problem się nasila.

Śmiertelne zagrożenie zaczynają odgrywać patogeny, które u zdrowych osób nie stanowią żadnego zagrożenia. Wirus cytomegalii, kryptokok, *Pneumocystis carinii* to patogeny oportunistyczne, niezwykle groźne dla chorego po przeszczepie płuc [6, 8, 14, 15].

Wielu z biorców płuc, jeszcze w okresie przed przeszczepem, z racji choroby podstawowej ulegało różnym zakażeniom, w tym bakteryjnym. Chorzy ci byli wielokrotnie leczeni antybiotykami z powstaniem lekoopornych szczepów. W niektórych, nawet bardzo renomowanych ośrodkach na świecie stwierdzenie u potencjalnego biorcy płuc zakażenia szczepem *Burkholderia cepacia* lub *Aspergillus* stanowi przeciwwskazanie do transplantacji.

Zakażenie *Pneumocystis carinii* jest tak groźne u chorych po transplantacji płuc, że wszyscy ci pacjenci otrzymują stałą profilaktykę farmakologiczną od przeszczepu aż do końca życia.

W naszym materiale straciliśmy 1 chorą w przebiegu zapalenia płuc spowodowanego tym patogenem (ryc. 7. i 8.).

Również zakażenie wirusem CMV jest tak groźne, że wszyscy chorzy są poddawani leczeniu profilaktycznemu, gdyż rozwinięte zapalenie płuc wywołane CMV jest obciążone bardzo wysoką śmiertelnością. Jedyne odstępstwo od tej reguły występuje w rzadkich sytuacjach, gdy zarówno u biorcy, jak i u dawcy wyniki testów serologicznych w kierunku CMV są ujemne. W naszym ośrodku wszyscy chorzy otrzymują leczenie profilaktyczne, a także leczenie intensywne w oparciu o strategię tzw. *preemptive therapy*, polegającą na wczesnym wykrywaniu namnażania się wirusa z oznaczeniem antygeny pp65 kapsydu wirusa. W 1 przypadku stracili-

śmy chorego w przebiegu ospy wietrznej. Jak się okazało, chory nie przebył tej choroby w dzieciństwie i zakażenie miało piorunujący przebieg.

Częstym problemem chorych po przeszczepie płuca są zakażenia grzybicze. Szczególnie groźne jest zakażenie kryptokokami. W związku z tym jakakolwiek forma pozapłucna zakażenia kryptokokami stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do przeszczepu. W naszym ośrodku wszyscy chorzy otrzymują leczenie zapobiegawcze przez wiele miesięcy po przeszczepie (amphoterycyna B inhalacje).

Podsumowanie

Zgromadzone przez lata w ośrodku zabrzańskim doświadczenie w największym w kraju programie transplantacji serca u dorosłych i dzieci, obejmującym prawie 800 transplantacji serca, było pierwszym cennym doświadczeniem pomagającym w rozwoju nowego i wciąż jedyne w Polsce programu transplantacji płuc. Jednak zasadniczym i najważniejszym powodem zaangażowania i wielkiego wysiłku całego zabrzańskiego zespołu kardiochirurgów, anestezjologów, pulmonologów, kardiologów, bakteriologów, rehabilitantów i pielęgniarek zajmujących się transplantacją był fakt, że w Polsce chorzy z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc byli pozbawieni możliwości transplantacji płuc jako jedynej szansy uratowania życia i przywrócenia zdrowia.

Odpowiadając na rosnące oczekiwania środowiska transplantacyjnego, ale także pulmonologicznego, kardiologicznego, anestezjologicznego w Polsce w latach 2004–2008 uruchomiono program transplantacji płuc. W rezultacie spośród 21 chorych poddanych temu zabiegowi uratowano 15 z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc, co oznacza dobre wyniki wczesne i odległe, uwzględniając fakt, że ośrodek zabrzański jest dopiero na początku tej nowej drogi.

Po raz kolejny misja Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze: „Ratować, nowoczesnie leczyć, dawać nadzieję...”

została potwierdzona, a najważniejsze, że jej największymi beneficjentami stali się najtrudniejsi chorzy.

Praca została przygotowana w ramach projektu celowego „Opracowanie i wdrożenie techniki transplantacji płuc jako najskuteczniejszego sposobu leczenia chorych z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc. Analiza medyczno-ekonomiczna kosztów przeszczepu płuc oraz strategia rozwoju transplantologii w Polsce”(62R92005C/06661).

Piśmiennictwo

1. Wojarski J, Zembala M, Religa Z, Nożyński J. Prowadzenie chorych po przeszczepie płuc z uwzględnieniem powikłań. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63: 93-98.
2. Nożyński J, Konecka D, Wojarski J, Religa Z, Zembala M. Biopsja transbronchialna przeszczepu płuc. *Pneumonol i Alergol Pol* 1995; 63: 93-98.
3. Zembala M, Wojarski J, Nożyński J, Religa Z. Przeszczep pojedynczego płuca, obu płuc, serca i płuc. W: Zembala M, Górski A (red.). *Zarys immunologii klinicznej*. 2000: 264-269.
4. Zembala M, Religa Z, Wallwork J, Large S. Przeszczepy płuc i serca. W: Religa Z (red.). *Zarys kardiologii*. PZWL, Warszawa 1993: 305-310.
5. Nadziakiewicz P, Saucha W, Wojarski J, Wilk J, Zakliczyńska H, Knapik P, Zembala M. Opieka nad dawcą płuc – nowe wyzwanie dla anestezjologa w Polsce. *Kardiochir Torakochir Pol* 2006; 3: 68-72.
6. Wojarski J. Odrzucanie przeszczepionego serca. *Immunosupresja*. W: Religa Z (red.). *Przeszczep serca*. Fundacja Polski Przegląd Chirurg, Warszawa 1997.
7. Zakliczyński M. Immunosupresja u pacjentów po transplantacji serca u progu roku 2006. *Kardiochir Torakochir Pol* 2005; 2: 23-26.
8. Jastrzębski D, Wojarski J, Kozielski J, Zembala M. Kwalifikacja chorych do przeszczepu płuc w zależności od rodzaju rozpoznania. *Kardiochir Torakochir Pol* 2005; 2: 89-94.
9. Zembala M, Wojarski J, Przybylski R, Nożyński J, Nadziakiewicz P, Czyżewski D, Perdeus J, Czaplą J, Glanc W, Jastrzębski D, Zakliczyński M, Zeglen S, Białkowski J, Wodniecki J, Kozielska E, Kozielski J, Knapik P, Kalarus Z, Poloński L. Pierwsze pomyślne transplantacje serca i płuc oraz płuc w Polsce – szansą dla chorych z nieodwracalnym uszkodzeniem tych narządów. *Kardiochir Torakochir Pol* 2004; 1: 98-105.
10. The International Society for Heart and Lung Transplantation. *Heart/Lung Transpl Registry* <http://www.isHLT.org> registres. June 2005.
11. Wojarski J, Kucewicz E, Przybylski R, Saucha W, Jastrzębski D, Drzał K, Wilk J, Szafron B, Simon A, Zembala M. Przeszczep pojedynczego płuca techniką mało inwazyjną u chorego ze skrajną postacią zwłóknienia śródmiąższowego płuc. *Kardiochir Torakochir Pol* 2004; 4: 166-169.
12. Usetti P, Carreno MC, de Pablo A, Gamez P, Varela A. Rapamycin and chronic lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 917-918.
13. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, Kotsimbos T, Whitford H, Waters KN, Richardson M, Williams TJ. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipient with chronic renal failure. *J Heart Lung Transplant* 2002; 5: 540-546.
14. Longoria J, Roberts F, Marboe CC, Stouch BC, Starnes VA, Barr M. Sirolimus potentiates cyclosporine prevention of acute lung rejection. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1999; 117: 714-718.
15. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, Edwards N, Oz M, Marks AR. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplant vasculopathy. *Circulation* 2003; 108: 48-53.