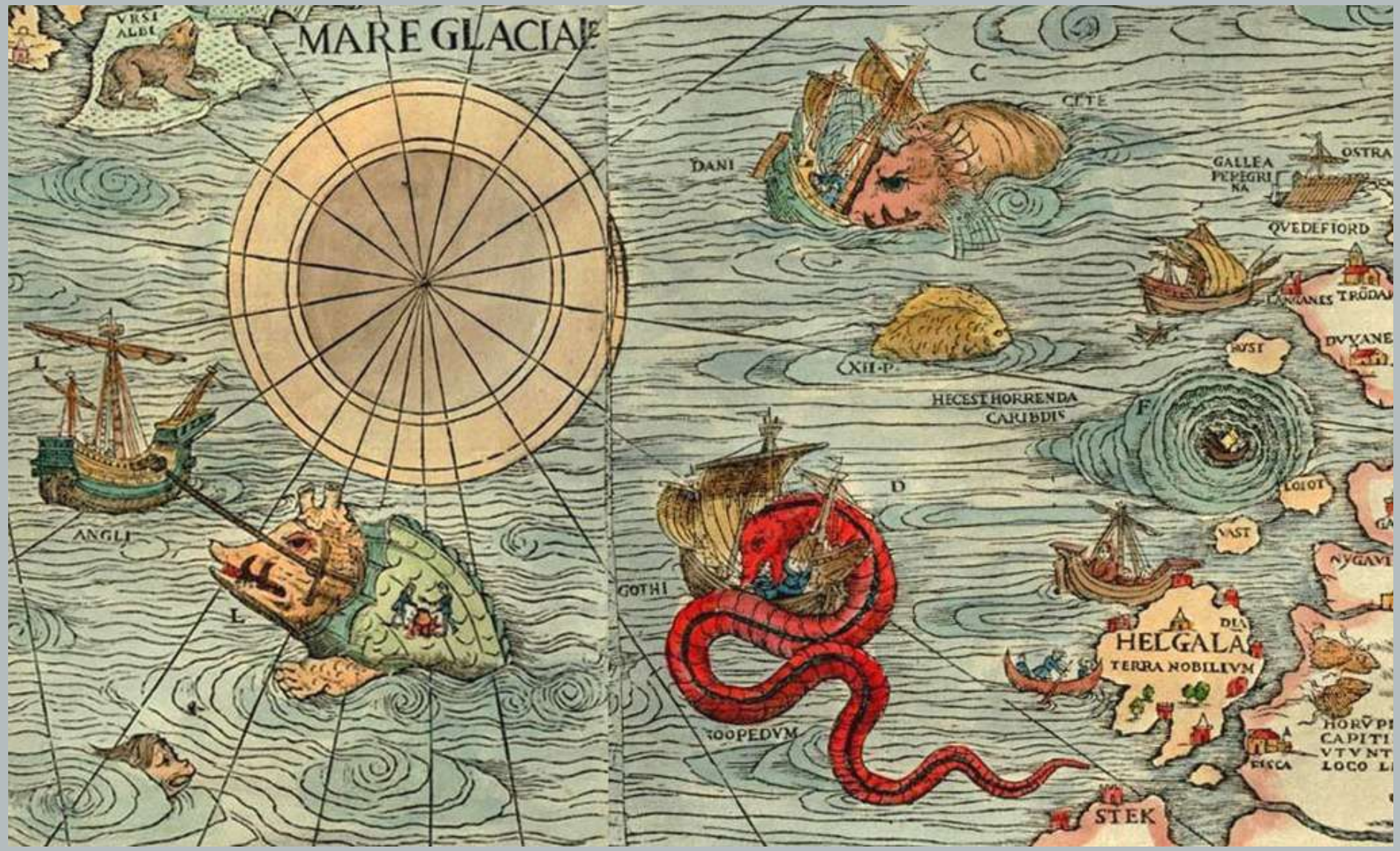
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Επιλογή, Αποτελεσματικότητα, Παρακολούθηση

Κωνσταντίνος Κότσιφας

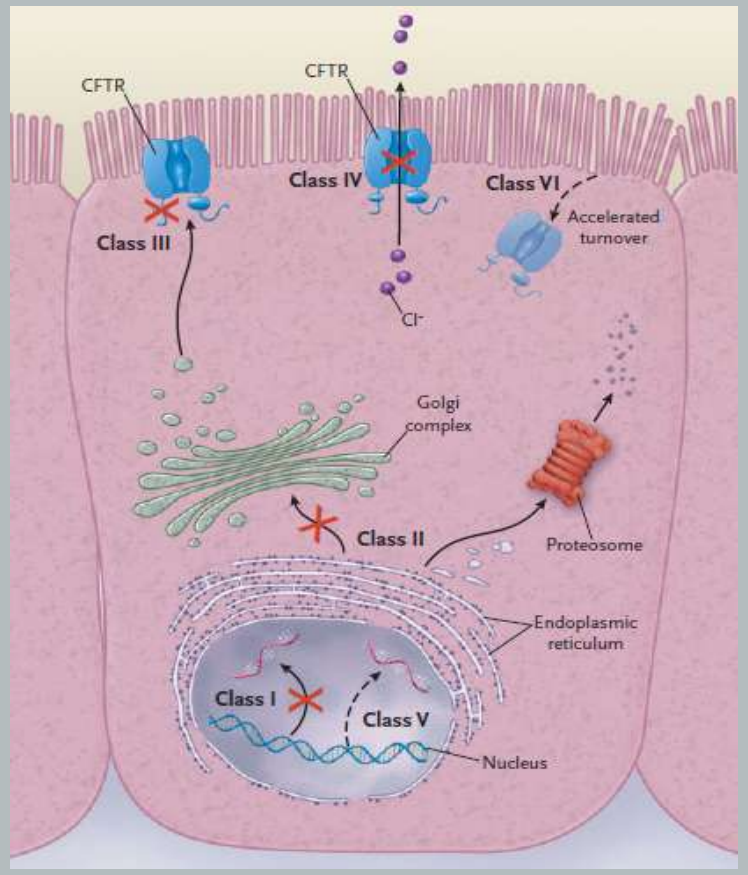
Πνευμονολόγος

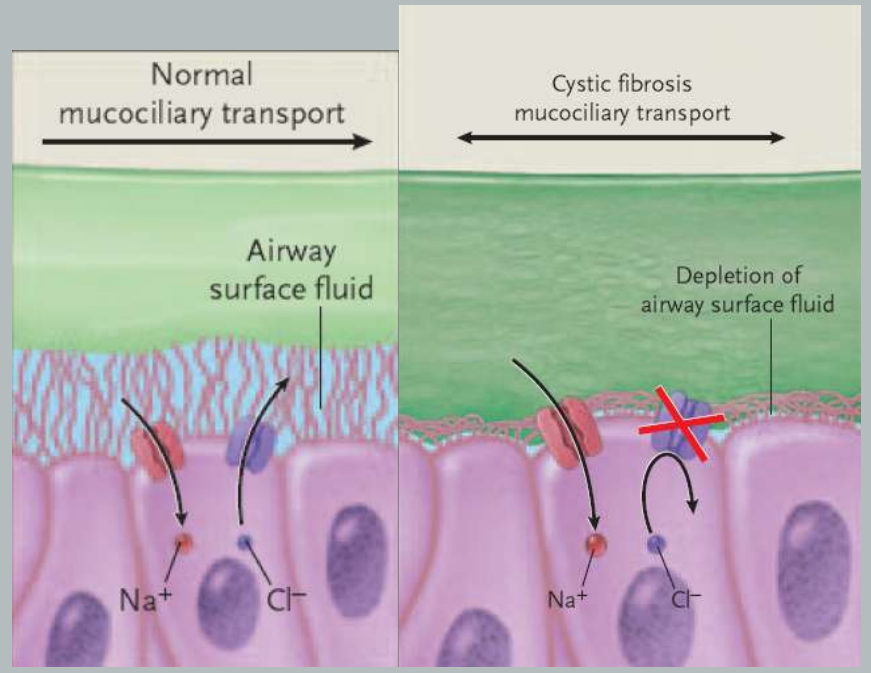
CARTA MARINA ET DESCRIPTIO SEPTEMTRIONALIUM TERRARUM AC MIRABILIUM RERUM IN EIS CONTENTARUM DILIGENTISSIME ELABORATA
ANNO DNI 1539
ISLANDIA
FINMARCHIA
SCRIFINIA
BIARMIA
LAPPIA
BOTNIA
CARELIA
SCANDIA
NORVEGIA
SVECIA
MOSCOVIE
MARE GERMANICUM
MERIDIES

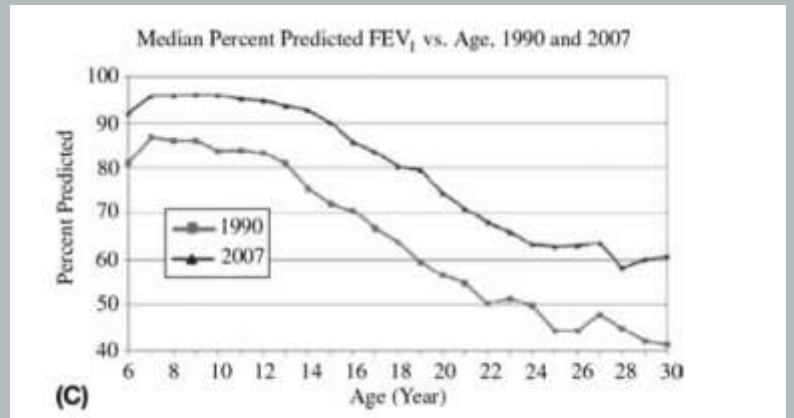


Hic Sunt Dracones

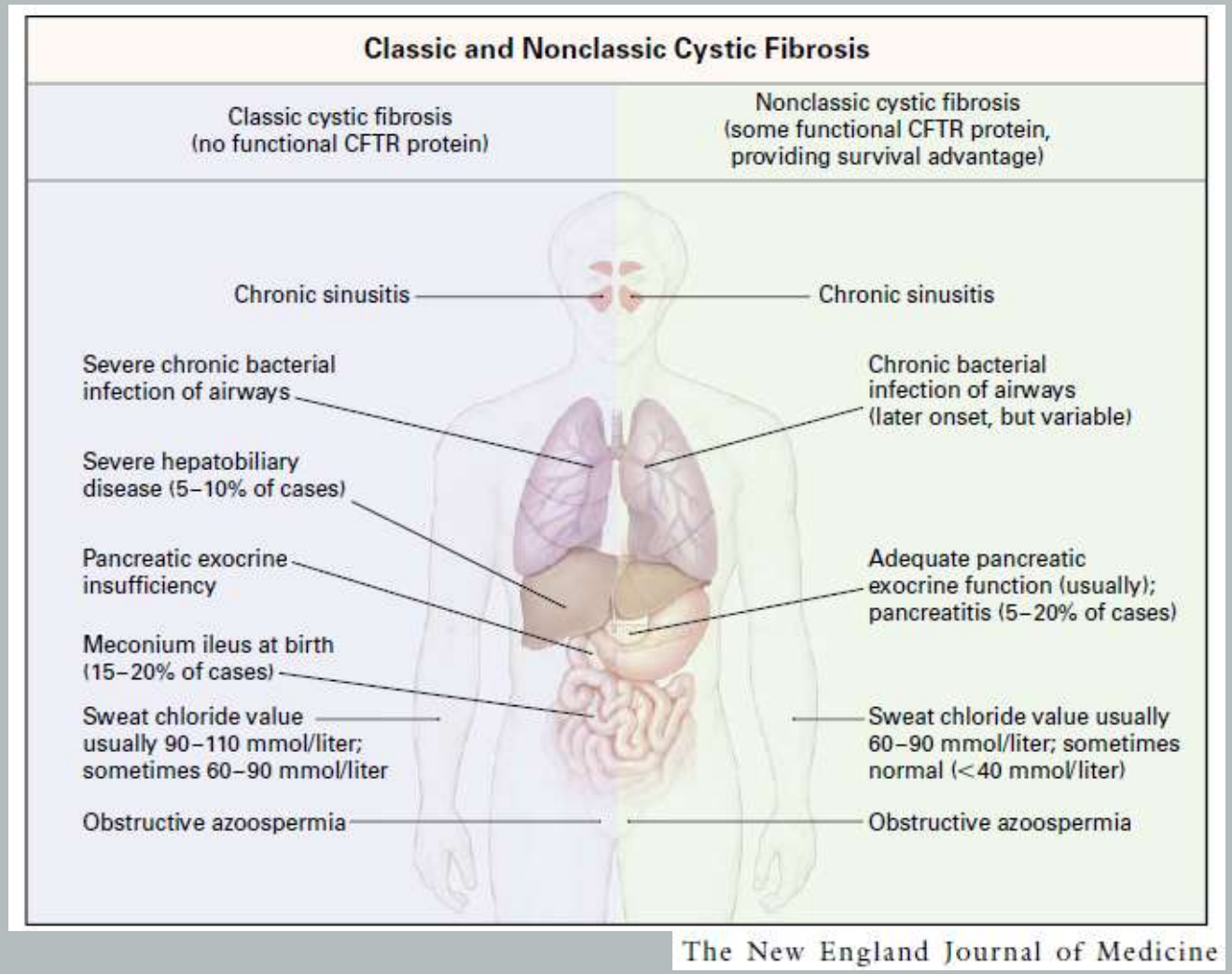
Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator






Median Percent Predicted FEV1 vs. Age, 1990 and 2007
Percent Predicted
100
90
80
70
60
50
40
1990
2007
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
Age (Year)
(C)

ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ
ΜΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



ΟΙ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Καθολική προσβολή 85-90% της θνητότητας

Η φυσική ιστορία της νόσου είναι η προοδευτική καταστροφή των πνευμόνων και η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

- Υποξυγοναιμία σε $FEV_1 < 30\%$ (αρχικά στις παροξύνσεις)
- Πνευμονική υπέρταση (επιβαρύνει την πρόγνωση)
- Υπερκαπνία στα τελικά στάδια, δύσκολα αναστρέψιμη

ΜΕΤΑΜΌΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΌΝΩΝ
Η ΎΣΤΑΤΗ ΛΎΣΗ

Παράταση επιβίωσης
Βελτίωση ποιότητας ζωής

- Επιλογή υποψηφίων
- Επιλογή χρόνου παραπομπής
- Επιλογή κέντρου
- Οικονομική κάλυψη

Μετα-μεταμοσχευτική παρακολούθηση

Στη νοσολογία της Κυστικής Ίνωσης στα υπόλοιπα όργανα προστίθεται η παθολογία του μεταμοσχευμένου πνεύμονα και της ανοσοκαταστολής

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ

- Υψηλός (>50%) κίνδυνος θανάτου εντός 2 ετών χωρίς μεταμόσχευση
- Υψηλή (>90%) πιθανότητα επιβίωσης στις 90 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση
- Υψηλή (>80%) πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης μετά τη μεταμόσχευση υπό την προϋπόθεση καλής λειτουργίας του μοσχεύματος

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

The Journal of Heart and Lung Transplantation

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ

- FEV_1<30%
- Ταχεία έκπτωση της FEV_1
- 6MWT<400m
- Πνευμονική υπέρταση
  - sPAP>35mmHg
  - mPAP>25mmHg
- Προοδευτική κλινική επιβάρυνση με αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων
  - Παρόξυνση που χρειάστηκε ΜΕΜΑ
  - Δύσκολη ανάρρωση μετά από παρόξυνση
  - Αυξημένη μικροβιακή αντίσταση
  - Επιδεινούμενη θρέψη
  - Πνευμοθώρακας
  - Μαζική αιμόπτυση παρά τον εμβολισμό βρογχικών αρτηριών

…ο ασθενής παραπέμπεται για εκτίμηση στο μεταμοσχευτικό κέντρο

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΣΕ ΛΙΣΤΑ

- Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια
  - PaO_2<60mmHg
  - PCO_2>50mmHg
- Χρόνια χρήση ΜΕΜΑ
- Συχνές νοσηλείες
- Πνευμονική υπέρταση
- Ταχεία έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας
- Λειτουργική κατάσταση κατά WHO IV

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Κακοήθεια - τα προηγούμενα 5 έτη
- Σοβαρή ανεπάρκεια δεύτερου μείζονος συστήματος (καρδιάς, νεφρών, ήπατος…)
- Οξεία αστάθεια (σήψη, έμφραγμα μυοκαρδίου …)
- Χρόνια μη ελεγχόμενη λοίμωξη με ισχυρά ή ανθεκτικά μικρόβια *
- Σοβαρή θωρακική δυσμορφία
- Παχυσαρκία (BMI>35)
- Πλημμελής θεραπευτική συμμόρφωση
- Ψυχολογικά / Ψυχιατρικά προβλήματα
- Ανεπαρκές περιβάλλον υποστήριξης
- Λήψη εξαρτησιογόνων ουσιών (καπνός, αλκοόλ, παράνομες ουσίες)

ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Σοβαρή υποθρεψία
- Σοβαρή οστεοπόρωση
- Επεμβατικός μηχανικός αερισμός/ εξωσωματική υποστήριξη

- Λοίμωξη από
  - M. Tuberculosis ✗
  - M. abscessus ±
  - Burkholderia cenocepacia ✗
  - MDR Pseudomonas aeruginosa ✓

ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- **Medical Letter**
- **Certificate of blood type**
- **Lung function incl. DLCO and blood gas**
- **Antibiogram (Sputum)**
- **X-Ray of Thorax (p.a. et lat., in original size on hardcopy)**
- **CT of thorax on CD**
- **Echocardiography incl. PAP**
- **ECG**
- **Ultrasound abdomen and kidneys**
- **Dental chart**
- **Six minute walking Test**

- **Blood tests:**
  - Routine laboratoy values
  - 24-h für creatinine clearance
  - TSH, T3, T4
  - PTH, Calcitonin, Osteocalcin, Vit. D
  - HLA-Typing
  - PRA (panel reactive antibodies)
  - Mendel-Mantoux Test or Quantiferon Gold Standard
  - Virology: CMV (IgG, IgM); EBV (IgG, IgM); HIV; Hepatitis A,B,C

ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Individually:

- ☐ Ventilation-/Perfusionszintigraphy with sidequantification
- ☐ PET or PET-CT
- ☐ Angio-CT of the coronary arteries
- ☐ Coronarangiography
- ☐ Right heart catherization
- ☒ Osteodensidometry
- ☒ CT of the paranasal sinus
- ☐ Doppler Ultra Sound of the Carotides and the peripheral arteries
- ☐ Tumormarkers: CEA, CA19-9, CA 125, α1-Fetoprotein, β-HCG, α2-Globulin, PSA
- ☐ Urological chart
- ☐ Gynecological chart
- ☐ Mammography
- ☐ Stool guaiac test (= test for occult blood in the feces)
- ☐ Vaccinationstatus (Hep. B, Influenza, Pneumococcus)

ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο ασθενής μεταβαίνει στο μεταμοσχευτικό κέντρο…

General examinations:

- Height, weight
- Chest x-ray (a.p. and from side)

Evaluation of general condition:

- Nutritional condition (BMI)
- Muscular strength
- Condition of skin (spontaneous fractures?)
- LTOT dependence (since when, hours/day, L/min in rest or during exercise)
- Mobility (walking distance – 6min walking-test, general activity, ergospirometry)
- Urgency (etiology, progression)
- psychosocial screening
- LA score

ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Consenting of patient:

- Organizational procedure in case of LuTX (mobile phone, transfer to hospital, …)
- Peri- and postoperative risk
- Follow-up (post OP, ICU, normal ward, rehabilitation, …)
- Lifelong medication (and possible adverse reactions)
- Signature of consent forms and ongoing clinical studies

Preoperative therapy:

- Gradual reduction of systemic cortison until < 12,5 mg
- Aerobic training
- Psychological support
- Nutritive support

Αποφασίζεται η ένταξή του στη λίστα…
Δίνονται οδηγίες στο κέντρο αναφοράς…

LAS: LUNG ALLOCATION SCORE

- Καθορίζει τη σειρά προτεραιότητας για τη λήψη μοσχεύματος βάσει κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων
  - Αντιπαραβάλλοντας την πρόγνωση χωρίς και μετά μεταμόσχευση
  - Βαθμολογία 0-100
- Μείωσε το χρόνο αναμονής και την θνητότητα των ασθενών σε λίστα χωρίς να επηρεάσει την επιτυχία της μεταμόσχευσης
- Στις ΗΠΑ από το 2005. Στην Ευρώπη από το 2011

LAS: LUNG ALLOCATION SCORE

LAS Calculator

Eurotransplant

Date of birth	14-12-1988	dd-mm-yyyy
Height	165	cm
Weight	55	kg
Lung Diagnosis Code	Cystic fibrosis	
Assistance level	Some assistance	
Diabetes	Insulin dependent	
Assisted Ventilation	Non-invasive BiPAP or press	
Supplemental Oxygen	At rest	
Amount of oxygen	2	l/m
FVC predicted	50	%
Pulmonary Artery Systolic Pressure	35	mmHg
Mean Pulmonary Artery Pressure	25	mmHg
Pulmonary Capillary Wedge Mean	8	mmHg
Current PCO_2	45	mm
Highest PCO2 is greater than 60 mmHg, please check your data		
Highest PCO_2	70	mm
Lowest PCO_2	40	mm
→ Change in PCO_2	75%	%
Six minute walk distance	340	m
Serum Creatinine	0.5	mg

Your LAS score is: 36.2794

LUNG ALLOCATION

Eurotransplant

Your LAS score is: **36.2794**

ABO matching

HLA matching

Distance donor / recipient

Total lung capacity

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

- Διαδοχική μεταμόσχευση δύο πνευμόνων
- Εγκάρσια θωρακοτομή “clamshell”
- Χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας
- Διάρκεια 6-12 ώρες

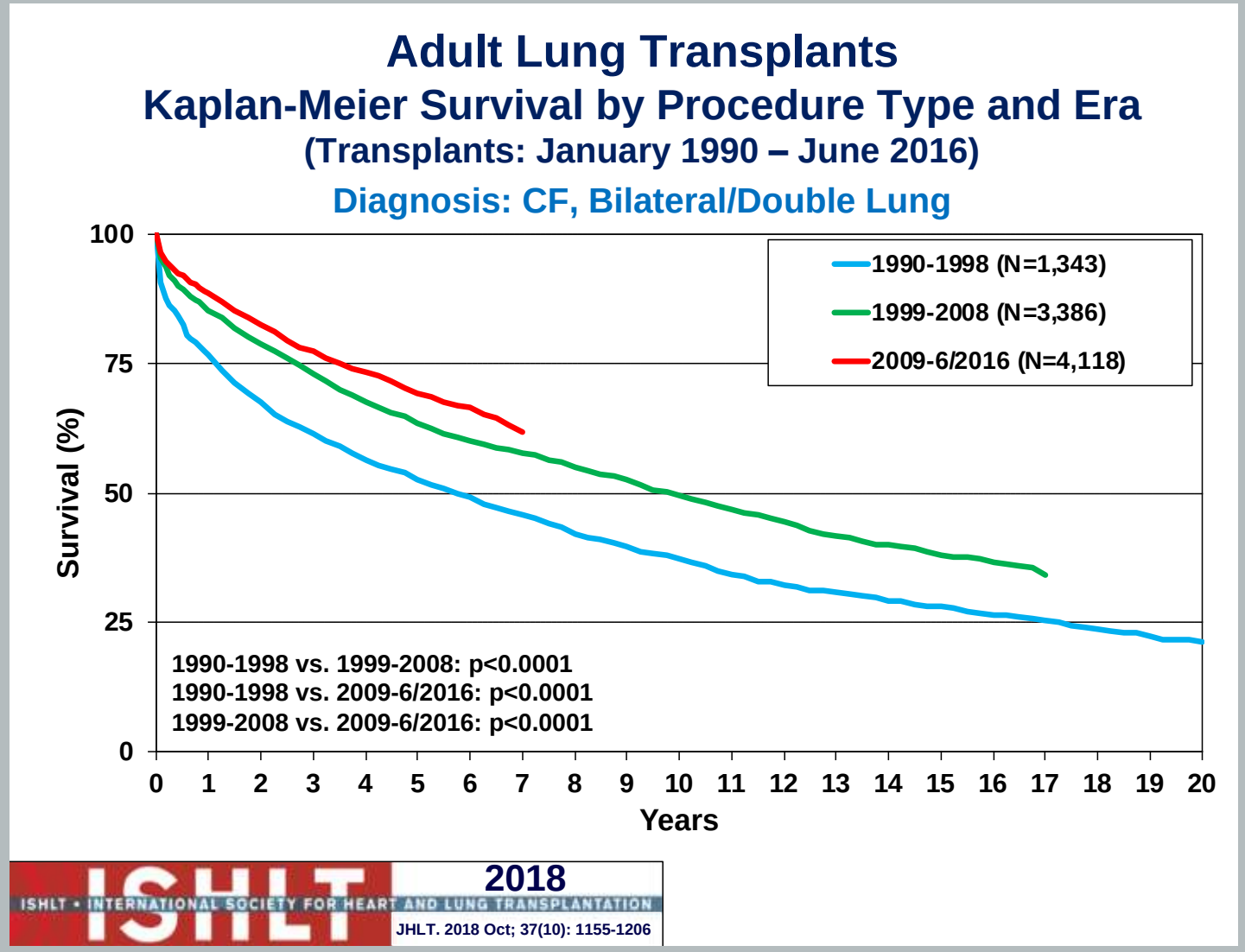
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Study$	#$pa; ents$	30$days$ survival$	1$year$ survival$	3$year$ survival$	5$year$ survival$	10$year$ survival$
Madden 1992	79 pts (HLTx)		**69%$**	**49%$**		
Mendeloff 1998	103 pts	**95%$**	**84%$**	**61%$**		
Wiebe 1998	35 pts	**94%$**	**91%$**	**83%$**	**76%$**	
Aurora 2000	52 children		**75%$**		**35%$**	
Egan 2002	123 pts	**93%$**	**81%$**		**58%$**	**36%$**
Algar 2008	78 pts	**81%$**	**75%$**	**69%$**	**58%$**	**58%$**
Aratari 2008	73 pts	**86%$**	**75%$**	**63%$**	**54%$**	**43%$**
Weiss 2009	1637 pts	**96%$**	**83%$**	**60K75%$**	**50K63%$**	
Meachery 2008	176 pts		**82%$**	**70%$**	**62%$**	**51%$**
Christie 2011	507 pts (90-94)	**91%$**	**74%$**	**60%$**	**52%$**	**36%$**
	1020 pts (95-99)	**92%$**	**81%$**	**67%$**	**57%$**	**42%$**
	3205 pts (00-09)	**95%$**	**85%$**	**71%$**	**61%$**	**46%$**
Benden 2011	948 children	**92%$**	**79%$**	**62%$**	**51%$**	**37%$**
Inci 2012	100 pts	**95%$**	**88%$**	**63K83%$**	**72%$**	

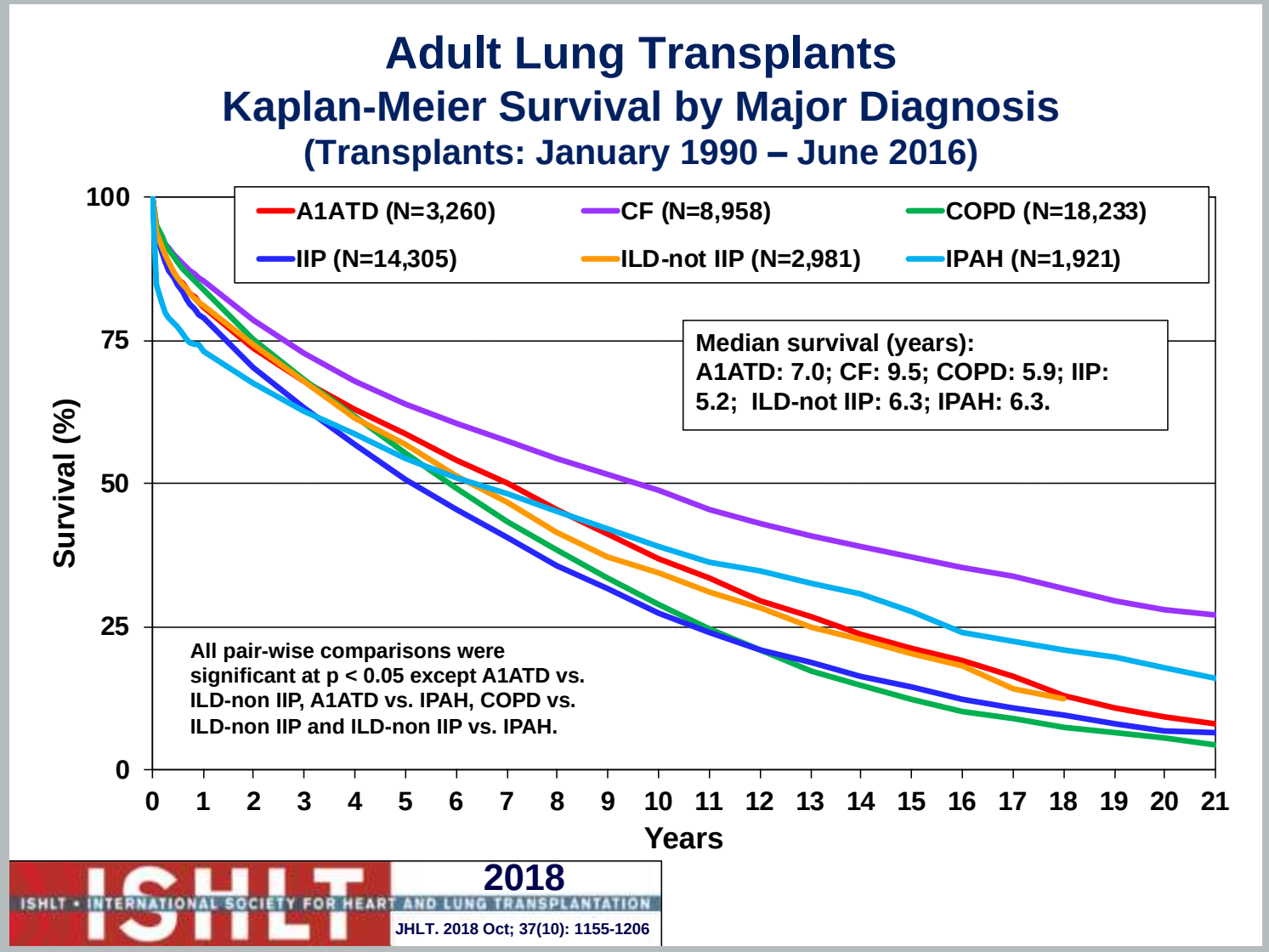
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Υποχώρηση αναπνευστικών συμπτωμάτων
  - δύσπνοια, παραγωγικός βήχας
- Ανάκαμψη αναπνευστικής λειτουργίας
  - FEV_1 70-80%
- Αύξηση ανοχής στην κόπωση
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
  - >85% δίχως καθημερινούς περιορισμούς
- Επιστροφή στο σχολείο, τη δουλειά…

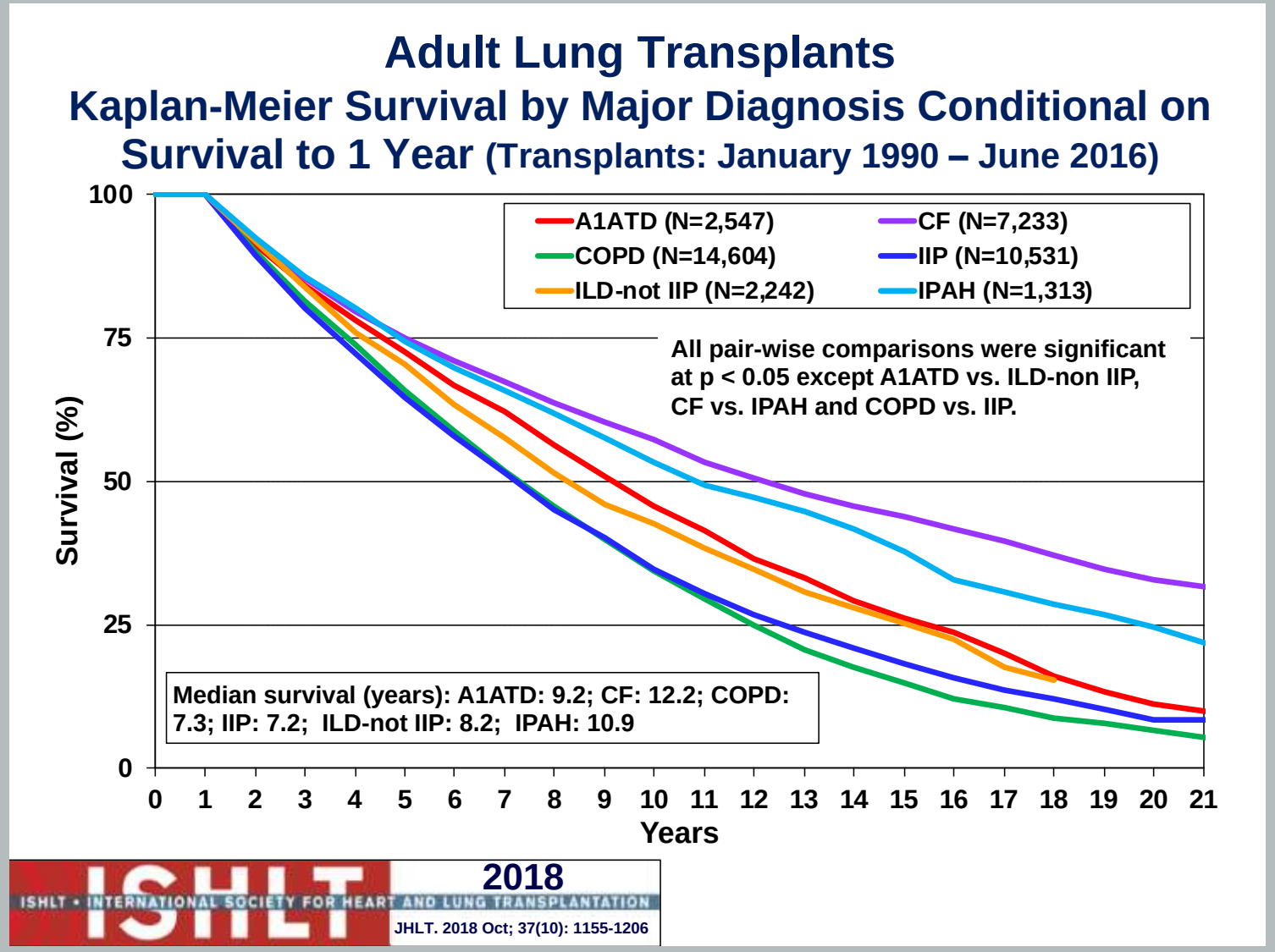
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 14 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2018

ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΑΛΕΙΑ 4

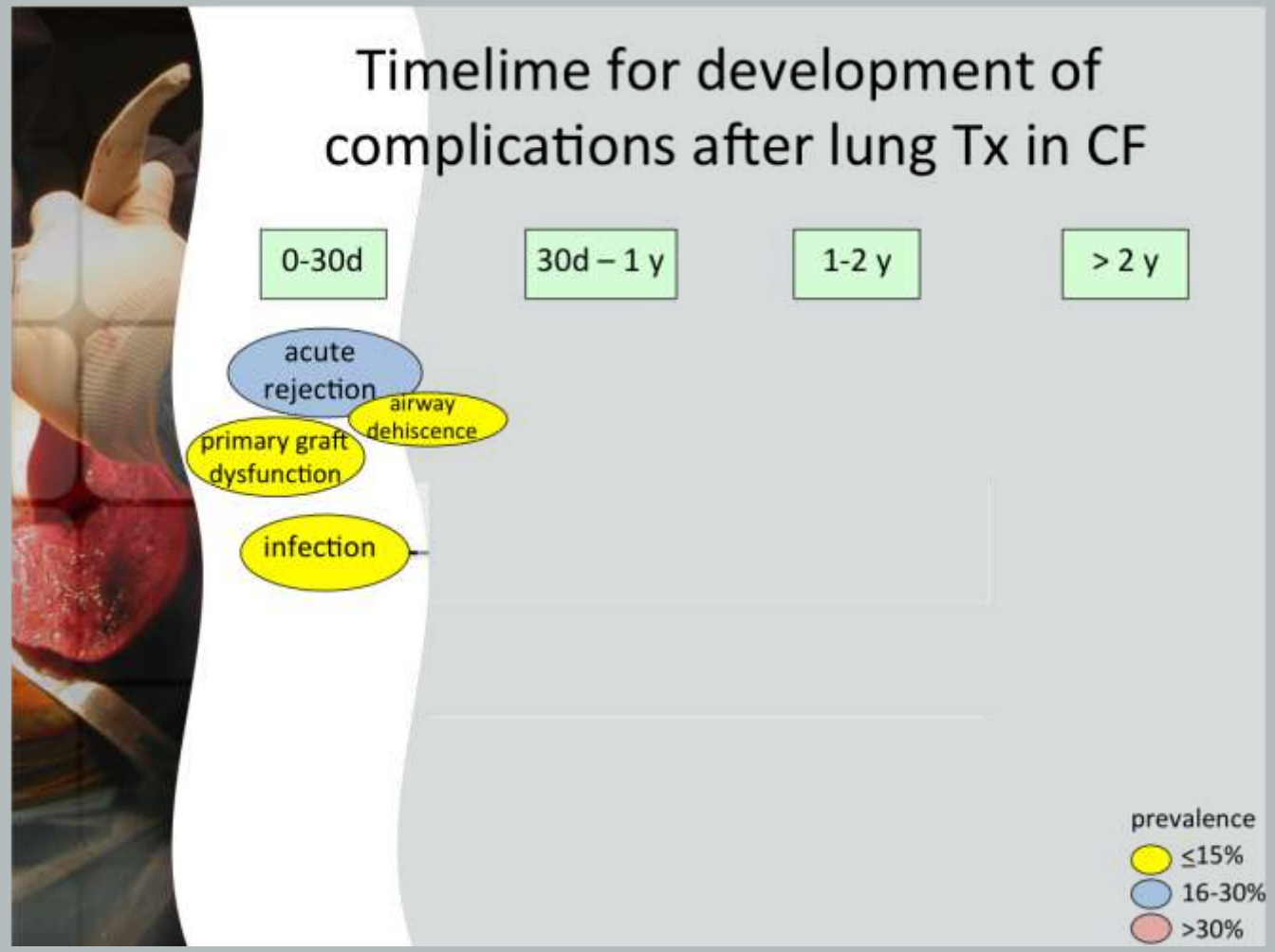
ΕΑ13

ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΟΝΑΔΑ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΤΟΥ Γ.Ν.Α. «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ»

Ελβίρα-Μαρκέλλα Αντωνογιαννάκη[1,2], Ελένη Σταγάκη[1], Θεώνη Παπαγεωργακοπούλου[1], Δημήτριος Παπαδόπουλος[1,3], Σοφία Πουρίκη[1,4], Αλεξάνδρα Νάκου[1], Ειρήνη Μπουργάνη[1], Βασιλική Φιλαδιτάκη[1], Ηλίας Ιγγλέζος[1], Φιλία Διαμαντέα[1]

- 26 μεταμοσχεύσεις την περίδο 2012-2018
  - 42 ασθενείς από το 2004
  - 3 δεύτερη μεταμόσχευση
- 4/26 απεβίωσαν λόγω χρόνιας απόρριψης

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ


Timelime for development of complications after lung Tx in CF
0-30d
30d – 1 y
1-2 y
> 2 y
acute rejection
airway dehiscence
primary graft dysfunction
infection
prevalence
≤15%
16-30%
>30%

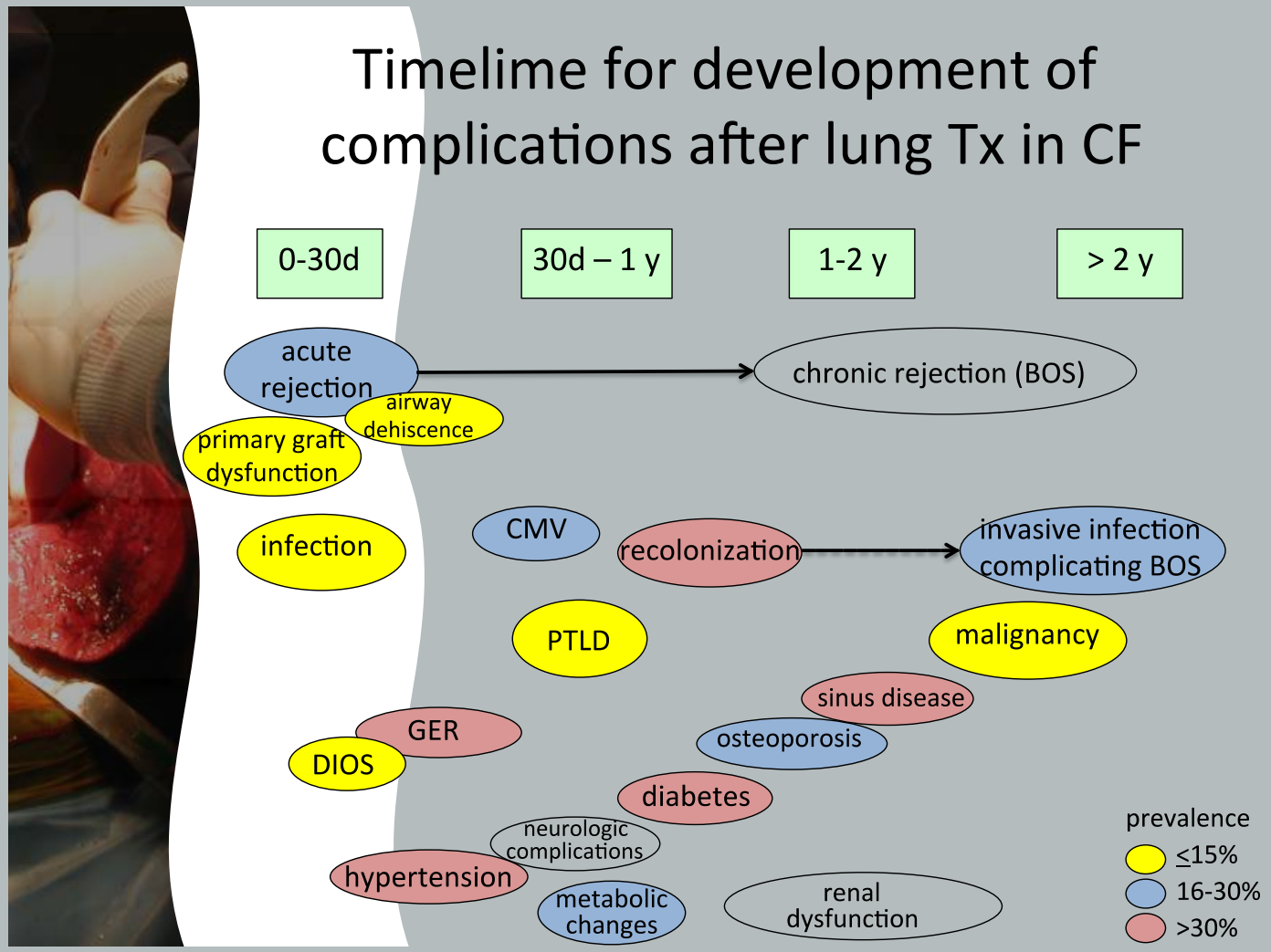
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ανοσοκαταστολή

Λοιμώξεις

Νεοπλασίες

Παρενέργειες φαρμάκων

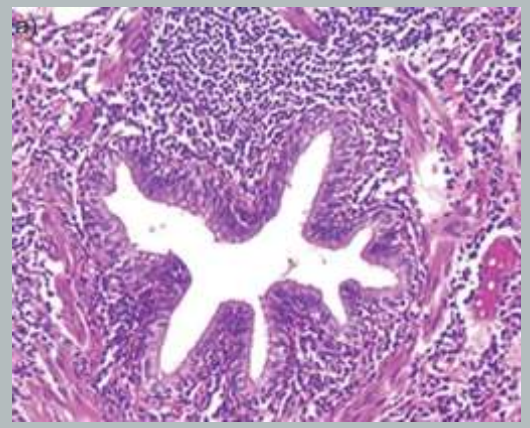


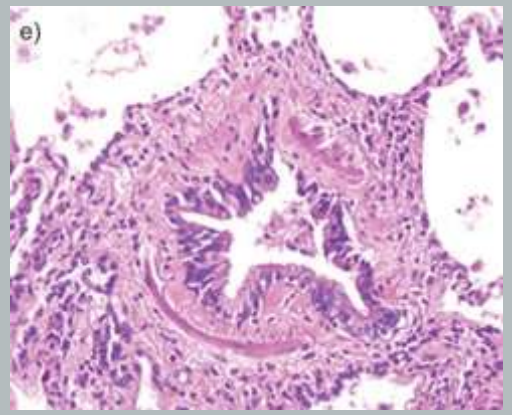
Απόρριψη

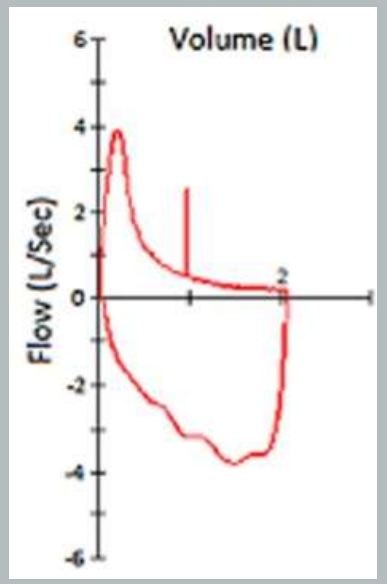
Νοσολογία Κυστικής Ίνωσης

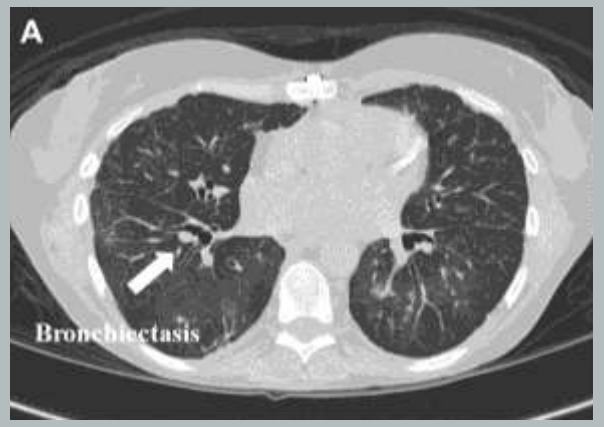
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

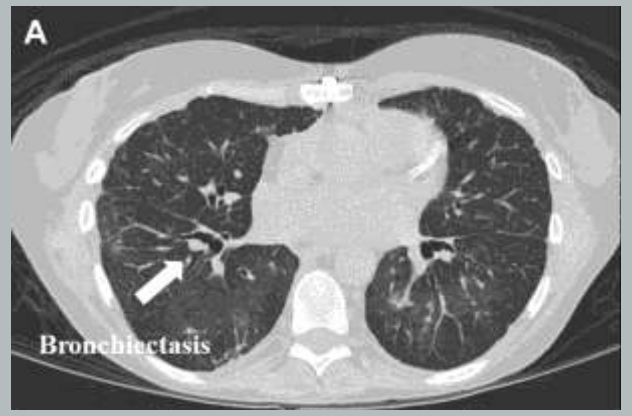
Χρόνια Απόρριψη - Bronchiolitis Obliterans



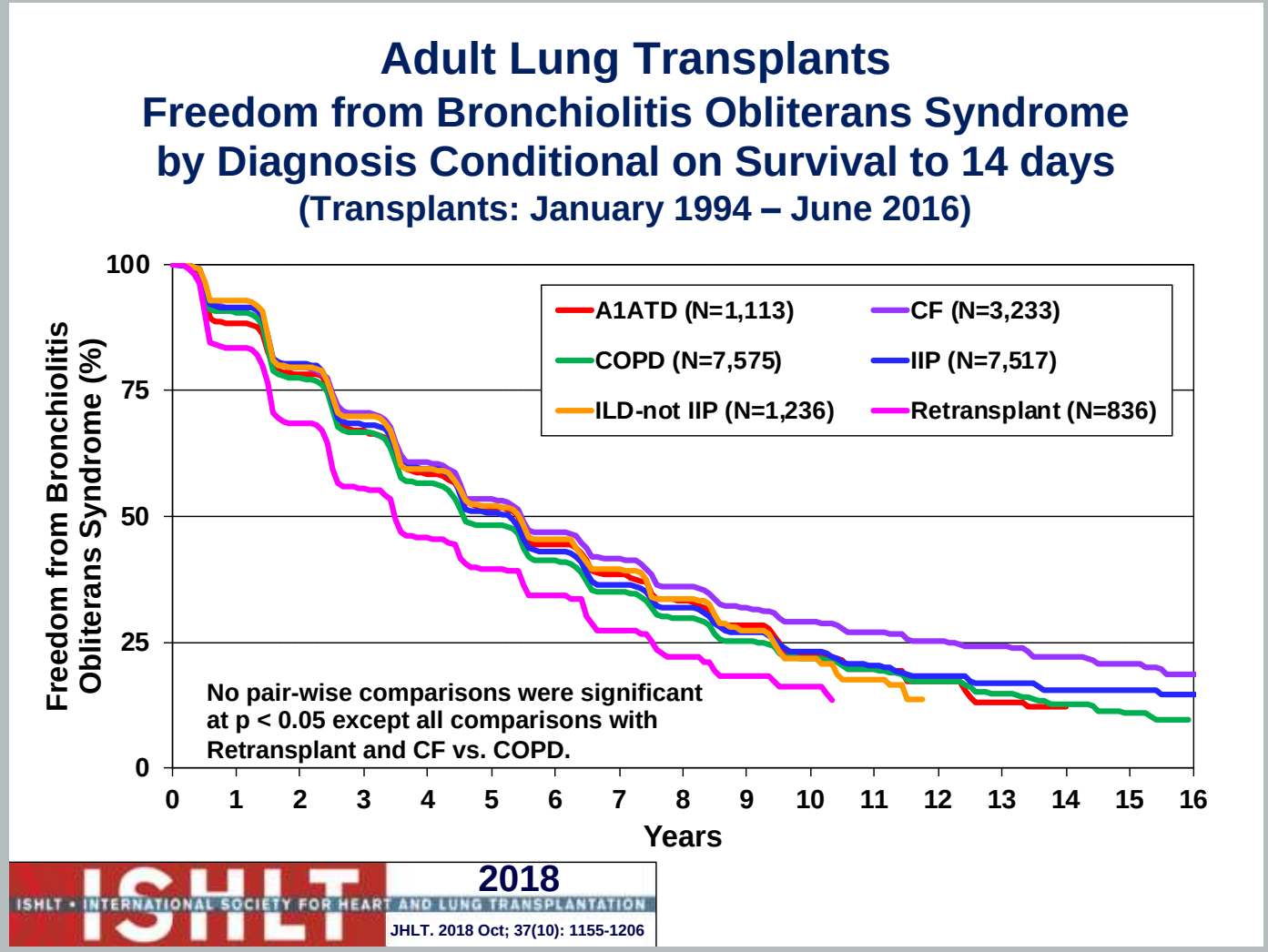








ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ


Adult Lung Transplants
Freedom from Bronchiolitis Obliterans Syndrome
by Diagnosis Conditional on Survival to 14 days
(Transplants: January 1994 – June 2016)
Freedom from Bronchiolitis Obliterans Syndrome (%)
100
75
50
25
0
A1ATD (N=1,113)
CF (N=3,233)
COPD (N=7,575)
IIP (N=7,517)
ILD-not IIP (N=1,236)
Retransplant (N=836)
No pair-wise comparisons were significant at p < 0.05 except all comparisons with Retransplant and CF vs. COPD.
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Years
ISHLT
ISHLT • INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION
2018
JHLT. 2018 Oct; 37(10): 1155-1206

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ - ΦΡΟΝΤΙΔΑ

- Στη ΜΕΘ
- Σε κοινό θάλαμο νοσηλείας
- Σε κέντρο αποκατάστασης
- Στο σπίτι
  - Κοντά στο μεταμοσχευτικό κέντρο
  - Στη μόνιμη κατοικία

- Διαγνωστικός έλεγχος
- Ρύθμιση αγωγής
- Εκπαίδευση
- Φυσιοθεραπεία
- Ψυχολογική υποστήριξη

ΠΑΡΑΚΟΛΟΎΘΗΣΗ

Διαγνωστικός έλεγχος

- Εξετάσεις αίματος
  - Γενική αίματος, έλεγχος σακχάρου, νεφρών, ήπατος, CMV PCR, επίπεδα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, οστικοί δείκτες…
  - Αέρια αρτηριακού (ή τριχοειδικού) αίματος
- Καλλιέργεια πτυέλων
- Α/Α θώρακος
- CT θώρακος
- Λειτουργικός έλεγχος με σπιρομέτρηση ± διάχυση
- Βρογχοσκόπηση με BAL και Διαβρογχικές βιοψίες

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

1. scheduled investigations

- week 1 : every 2nd day: chest xray, blood test, IS levels, blood gases
- week 2: every 2nd-3rd day: chest xray, blood test, IS levels, blood gases
- CT scan (lung) within the first 10-14 days postTX
- lung function test after removal of chest tubes, every week until discharge to rehab
- transbronchial biopies POD 10-14
  4 weeks after TX
  8 weeks
  12 weeks
  6 months
  1 year
  whenever clinically indicated

Τακτική παρακολούθηση στο εξωτερικό ιατρείο. Δυνατότητα νοσηλείας
Συμμετοχή φυσιοθεραπευτή και ενδεχόμενα ψυχολόγου
Κατ' έτος εξέταση από δερματολόγο, νεφρολόγο, ρευματολόγο, γυναικολόγο ♀,ουρολόγο ♂
…πέραν των σχετικών με την Κυστική Ίνωση υποειδικοτήτων

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Ι

- Η μεταμόσχευση πνευμόνων αποτελεί την ύστατη θεραπευτική επιλογή στην καταστροφή του πνεύμονα από την Κυστική Ίνωση.
- Επιτυγχάνει σημαντική παράταση της επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής στην πλειονότητα των περιπτώσεων
- Έχει τα καλύτερα αποτελέσματα από όλες τις υπόλοιπες ενδείξεις μεταμόσχευσης πνευμόνων.
- Η έγκαιρη παραπομπή του ασθενούς και η καλή συνεργασία με το μεταμοσχευτικό κέντρο επιτρέπει την σωστή προετοιμασία του ασθενούς για τη σύνθετη διαδικασία της μεταμόσχευσης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΙΙ

- Η μετά τη μεταμόσχευση πορεία των ασθενών συνδυάζει τα προβλήματα της ανοσοκαταστολής και της απόρριψης του μοσχεύματος με τη νοσολογία της Κυστικής Ίνωσης στα υπόλοιπα όργανα.
- Η παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση προϋποθέτει την ύπαρξη οργανωμένου πλάνου, υποστήριξη από κατάλληλες ειδικότητες και συνεργασία με το μεταμοσχευτικό κέντρο.
- Η χρόνια απόρριψη παραμένει η επιπλοκή που περιορίζει την μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών.

High altitude trekking after lung transplantation: a prospective study using lung ultrasound to detect comets tails for interstitial pulmonary edema in lung transplant recipients and healthy volunteers

Ulrike Weber[1], Judith Schiefer[1], Jakob Mühlbacher[2], Martin Hermann Bernardi[1], Clemens Maria Ortner[1] & Peter Jaksch[3]

Lungs of transplant recipients are able to adapt to altitude and capable of performing prolonged exercise at high altitude after slow ascend.

Transplant International 2018; 31: 1245–1253