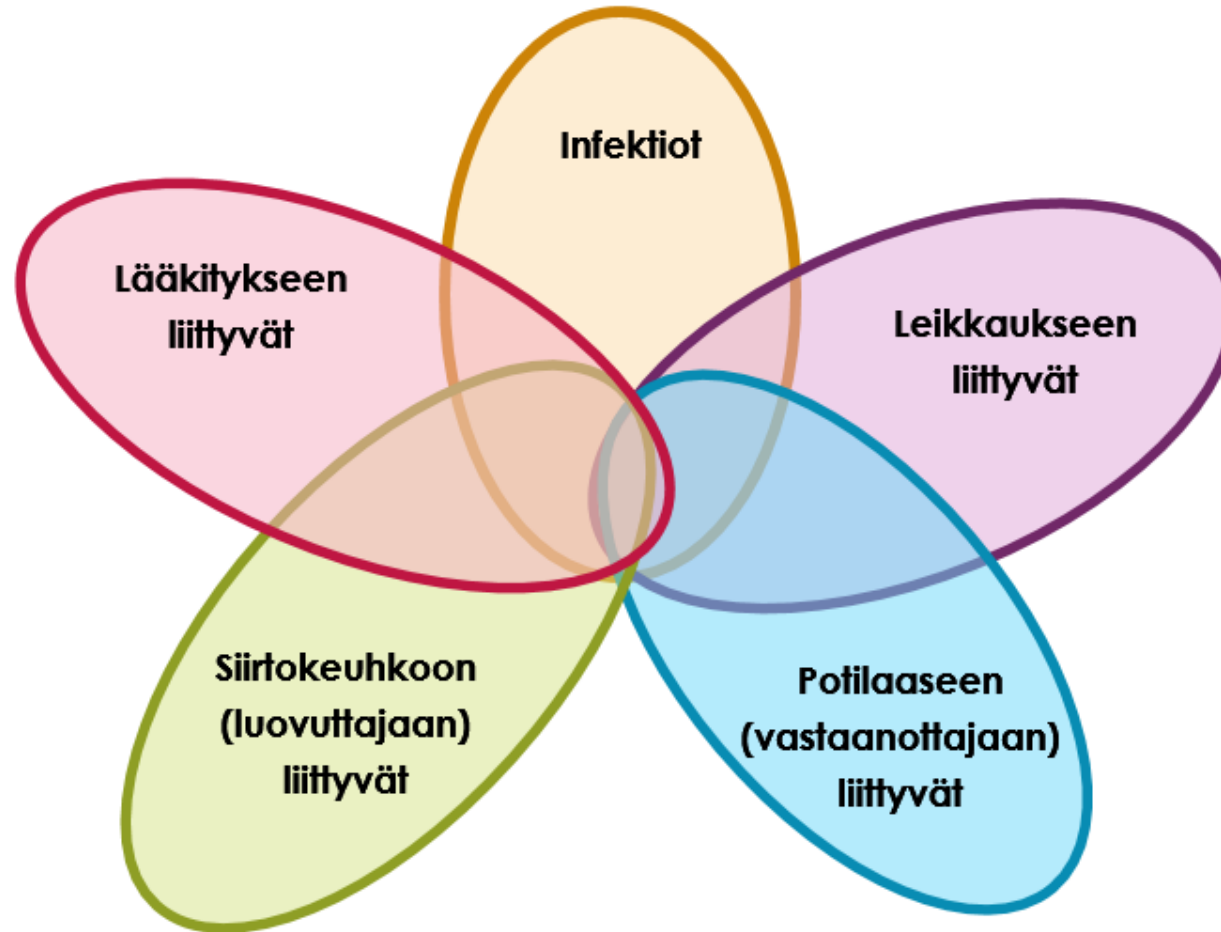


# KEUHKONSIIRTO POTILAAN MYÖHÄISKOMPLIKAATIOT

SKLY vuosikokous 17.03.2022

Elina Heliövaara, HUS

# KEUHKONSIIRRON JÄLKEISET HAITTAVAIKUTUKSET



# HYLJINNÄNESTOLÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUKSIA

Lääke	Sivuvaikutus
Steroidit	Hypertensio, hyperlipidemia, osteoporoosi, hyperglykemia/diabetes, painon nousu, kaihi, psykologiset haitat, infektioltaisuus
Antimetaboliitit (mykofenolaatti, atsatiopriini)	Luuydinsuppressio, maksatoksisuus, GI-haitat, infektioltaisuus, maligniteetti
Kalsineuriini-inhibiittorit (siklosporiini, takrolimuusi)	Munuaistoksisuus, hypertensio, hyperglykemia, hyperlipidemia, vapina, päänsärky, neurotoksisuus, infektioltaisuus, maligniteetti

# KEUHKONSIIRRON JÄLKEISET MYÖHÄISKOMPLIKAATIOT

- Krooninen keuhkosiirteeseen toimintavajaus (CLAD)
- Infektiot
- Diabetes
- Verenpainetauti
- Munuaisten vajaatoiminta
- Kaihi
- Koronaaritauti
- Neurologiset haitat
- Akuutti sellulaarinen hyljintä
- Vasta-ainevälitteinen hyljintä

- Keuhkosairauden uusiminen keuhkosiirteessä
- Sytopeniat
- Hyperkolesterolemia
- Metabolinen oireyhtymä
- Osteoporoosi
- Refluksitauti
- Psykiatriset haitat
- Maligniteetti
  - PTLD
  - Ihon maligniteetit
  - muut

# ISHLT:N JULKAISEMAT PÄIVITYKSET CLAD:STA



## Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT



Geert M. Verleden, MD, PhD,<sup>a,1</sup> Allan R. Glanville, MBBS, MD,<sup>b,1</sup>  
 Erika D. Lease, MD,<sup>c</sup> Andrew J. Fisher, BMedSci, MBBS,<sup>d</sup>  
 Fiorella Calabrese, MD,<sup>e</sup> Paul A. Corris,<sup>d</sup> Christopher R. Ensor, PharmD,<sup>f</sup>  
 Jens Gottlieb,<sup>g</sup> Ramsey R. Hachem,<sup>h</sup> Vibha Lama,<sup>i</sup> Tereza Martinu, MD,<sup>j</sup>  
 Desley A.H. Neil, BMedSc, MBBS,<sup>k</sup> Lianne G. Singer, MD, FRCPC,<sup>j</sup>  
 Greg Snell, MD,<sup>l</sup> and Robin Vos, MD, PhD<sup>a</sup>

*From the <sup>a</sup>Lung Transplant Unit, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; <sup>b</sup>St. Vincent's Hospital, Sydney, New South Wales, Australia; <sup>c</sup>Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington, USA; <sup>d</sup>Institute of Transplantation, Freeman Hospital, Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust and Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle, UK; <sup>e</sup>Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, Pathological Anatomy Section, University of Padova Medical School, Padova, Italy; <sup>f</sup>Florida Hospital Transplant Institute, Orlando, Florida, USA; <sup>g</sup>Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Member of the German Center for Lung Research, Hannover, Germany; <sup>h</sup>Division of Pulmonary & Critical Care, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri, USA; <sup>i</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan, USA; <sup>j</sup>Toronto Lung Transplant Program, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>k</sup>Department of Cellular Pathology, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK; and the <sup>l</sup>Lung Transplant Service, The Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia.*

## CONSENSUS STATEMENT

## Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT



Allan R. Glanville, MBBS, MD,<sup>a,1</sup> Geert M. Verleden, MD, PhD,<sup>b,1</sup>  
 Jamie L. Todd, MD,<sup>c</sup> Christian Benden, MD, FCCP,<sup>d</sup> Fiorella Calabrese, MD,<sup>e</sup>  
 Jens Gottlieb, MD,<sup>f</sup> Ramsey R. Hachem, MD,<sup>g</sup> Deborah Levine, MD,<sup>h</sup>  
 Federica Meloni, MD, PhD,<sup>i</sup> Scott M. Palmer, MD, MHS,<sup>c</sup> Antonio Roman, MD,<sup>j</sup>  
 Masaaki Sato, MD, PhD,<sup>k</sup> Lianne G. Singer, MD, FRCPC,<sup>l</sup> Sofya Tokman, MD,<sup>m</sup>  
 Stijn E. Verleden, PhD,<sup>b</sup> Jan von der Thüsen, MBBS, PhD,<sup>n</sup>  
 Robin Vos, MD, PhD,<sup>b</sup> and Gregory Snell, MD<sup>o</sup>

*From the <sup>a</sup>Lung Transplant Unit, St. Vincent's Hospital, Sydney, New South Wales, Australia; <sup>b</sup>University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; <sup>c</sup>Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Duke University, Durham, North Carolina, USA; <sup>d</sup>University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>e</sup>Department of Cardiothoracic and Vascular Sciences, University of Padova Medical School, Padova, Italy; <sup>f</sup>Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Member of the German Center for Lung Research, Hannover, Germany; <sup>g</sup>Division of Pulmonary & Critical Care, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri, USA; <sup>h</sup>Pulmonary Disease and Critical Care Medicine, University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio, Texas, USA; <sup>i</sup>Department of Respiratory Diseases Policlinico San Matteo Foundation & University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>j</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>k</sup>Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>l</sup>Toronto Lung Transplant Program, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>m</sup>Norton Thoracic Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona, USA; <sup>n</sup>Department of*

# KROONINEN KEUHKOSIIRTEEN TOIMINTAVAJAUS (CLAD)

- **CLAD määritelmä**
  - $\geq 20\%$  lasku FEV1 perustasosta (= kahden parhaan, vähintään kolmen viikon välein toisistaan mitatun postoperatiivisen FEV1:n keskiarvo)
  - Muut FEV1-laskun syyt poissuljettu
  - FEV1 lasku säilyy toistetuissa mittauksissa yli 3 kk ajan
- **Fenotyypit:**
  - Obliteroiva bronkioliitti, bronchiolitis obliterans syndrome (BOS)
  - Siirrännäisen restriktiivinen oireyhtymä, restrictive allograft syndrome (RAS)
  - Mixed (täyttää sekä BOS että RAS kriteerit)
  - Undefined (piirteitä sekä BOS että RAS)

# FEV1 LASKUN EROTUSDIAGNOSTIIKKA

- **Akuutti sellulaarinen hyljintä**
- **Infektio**
- **Aspiraatio**
- **Keuhkoembolia**
- **Lääkeainereaktio keuhkossa**
- **Maligniteetti**
- **Keuhkosairauden uusiminen keuhkosiirteessä**
- **Painonnousu**
- **Ilmatieahtaus**
- **Vasta-ainevälitteinen hyljintä**
- **Pleuranesteily**
- **Palleahermohalvaus**
- **Ikääntyminen**
- **Keuhkoödeema (esim. sydämen vajaatoiminta)**
- **Myopatia**
- **Neuropatia**
- **Rintakehän alueen leikkaus**

# CLAD RISKITEKIJÄT

- **Akuutti sellulaarinen hyljintä**
- **Lymfositäärinen bronkioliitti**
- **BAL neutrofilia**
- **Refluksitauti**
- **Luovuttajaspesifiset vasta-aineet (DSA) ja vasta-ainevälitteinen hyljintä**
- **Infektiot, esimerkiksi**
  - **CMV ja monet muut virukset**
  - **Pseudomonas Aeruginosa**
  - **Aspergillus**



# CLAD LUOKITUS

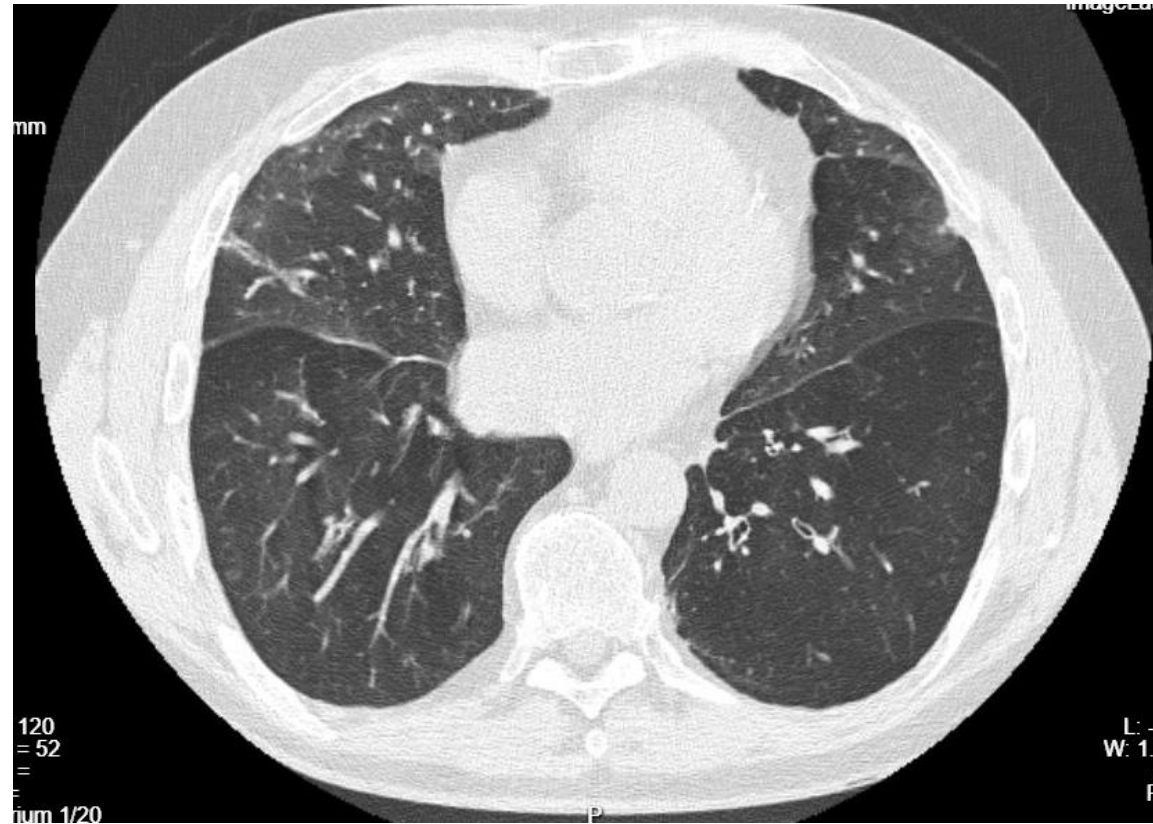
CLAD luokka	Spirometria
CLAD 0	FEV1 >80% perustasosta
CLAD 1	FEV1 >65 – 80% perustasosta
CLAD 2	FEV1 >50 – 65% perustasosta
CLAD 3	FEV1 >35 – 50% perustasosta
CLAD 4	FEV1 ≤35% perustasosta

# CLAD ILMAANTUVUUS JA TAUDINKULKU

- Kansainvälisissä aineistoissa noin puolelle keuhkonsiirtopotilaista tulee CLAD kun on kulunut 5 vuotta siirrosta
- Suomalaisessa aineistossa (v.2003-2015) CLAD todettiin 43%:lla potilaista, diagnoosin mediaani oli 2.3 v keuhkonsiirron jälkeen
- BOS on yleisin CLAD muoto, joka esiintyy noin 70%:lla CLAD sairastavista potilaista
- Taudinkulku vaihtelee
  - Nopeasti etenevä
  - Portaittain etenevä
  - Stabiloituva taudinkulku

# BOS

- FEV1 laskee  $\geq 20\%$  perustasosta, FEV1/FVC  $< 0.7$
- Obliteroiva bronkioliitti missä ilmaantuu ensin läiskittäisenä subepiteliaalista fibroosia, ja BOS:n edetessä fibroosi tukkii pienten ilmäteiden lumenia
- Ilmasalpausta ekspirium-kuvissa



# RAS

- FEV1 laskee  $\geq 20\%$  perustasosta, TLC laskee  $\geq 10\%$  perustasosta ja nähdään pysyvät varjostumat keuhkojen kuvantamistutkimuksissa
- Kehopletysmografia on ”kultainen standardi” TLC:n määrittämiseen
- TLC perustaso = niiden kahden TLC-arvon keskiarvo jotka on määritetty samanaikaisesti tai lähellä kahta parasta postoperatiivista FEV1-arvoa
- Diffuusi alveolaarivaurio, alkuvaiheessa voi olla mattalasimuutoksia, RAS:n edetessä yleensä keuhkojen kärkiin painottuva interstiftiaalinen fibroosi ja joillain potilailla myös pleuraan liittyvä fibroosi (pleuroparenkymaalinen fibroelastoosi)

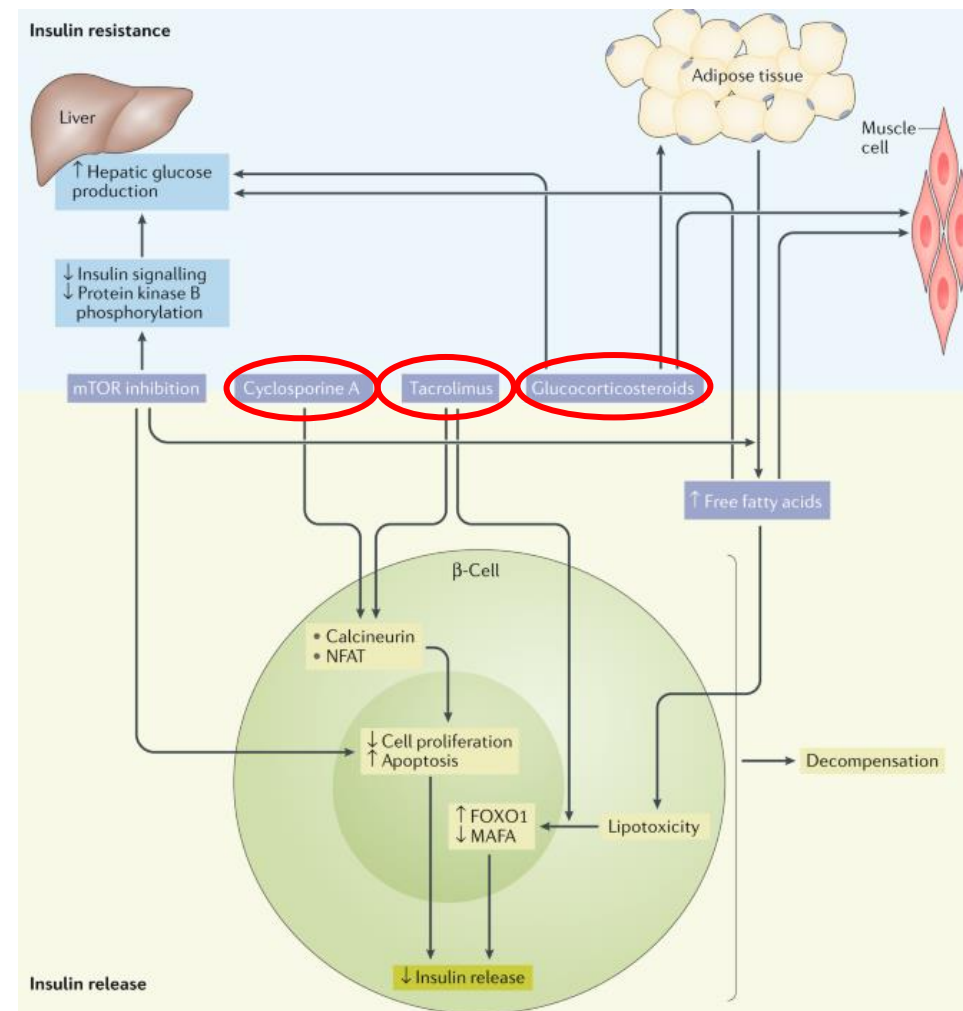


# CLAD HOITO JA ENNUSTE

- Ei vakiintunutta hoitoa
- Immunosuppression tehostus siklosporiini > takrolimuusi
- Atsitromysiini
- GERD hoito (fundoplikaatio)
- Re-transplantaatio
- Kokeelliset hoidot (mm pirfenidoni, kehonulkoisen fotofereesihoito)
- CLAD on keuhkonsiirtopotilaan yleisin kuolinsyy ja aiheuttaa yli 40% keuhkonsiirtopotilaiden kuolemista (kun >1 v siirrosta)
- BOS:ssa mediaaniennuste 3-5 v, RAS:ssa vain 1-2 v diagnoosista

# DIABETES

- **Altistavia tekijöitä mm ikä, obesiteetti, geneettinen alttius, hyljinnäestolääkkeet**
- **Diabetes todetaan jopa 30-40%:lla potilaista kun keuhkonsiirrosta on kulunut 5 vuotta**

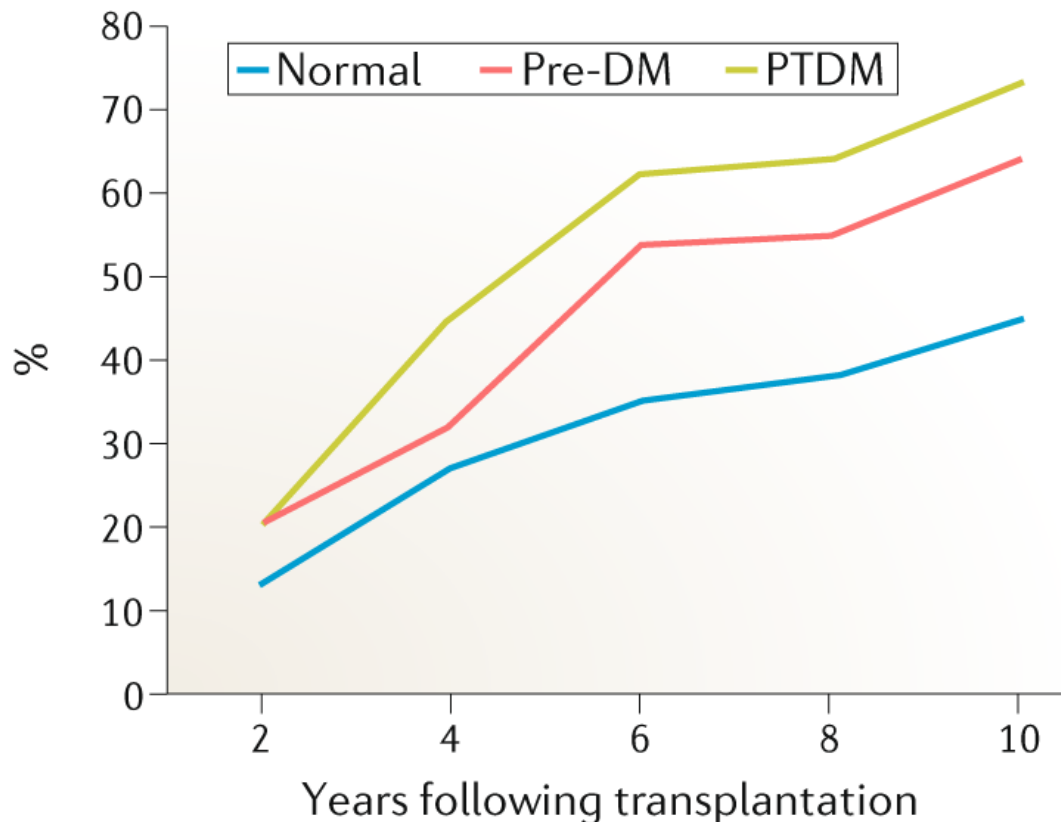


Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. Nat Rev Endocrinol. 2019 Mar;15(3):172-188.

# DIABETES

- Ensisijaisia lääkityksiä mm metformiini, gliptiinit ja insuliini
- CF-potilaille insuliinihoito
- Diabetesohjaus, painonhallinta
- Siirtoa edeltävä ja siirronjälkeinen diabetes lisäävät kuolleisuuden riskiä merkittävästi

## d Overall mortality in lung transplant recipients



Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. Nat Rev Endocrinol. 2019 Mar;15(3):172-188.

# KROONINEN MUNUAISTEN VAJAATOIMINTA

- Riskitekijöitä:
  - **Kalsineuriini-inhibiittorien aiheuttama munuaistoksisuus**
  - Korkea ikä
  - Naissukupuoli
  - Verenpainetauti
  - Diabetes
  - Siirtoa edeltävä alentunut GFR
  - Aiempi tupakointi
  - Siirron jälkeinen akuutti munuaisten vajaatoiminta



# KROONINEN MUNUAISTEN VAJAATOIMINTA

- Seurantatutkimukset:
  - P-Krea (vaikuttaa ikä, sukupuoli, lihasmassa, proteiininsaanti)
  - Laskennallinen GFR (Cockcroft-Gault kaavalla)
  - Isotooppi-menetelmällä määritetty GFR
  - Proteinuria (U-prot, U-AlbKrea)
- Haasteena se että kroonisen munuaisten vajaatoiminnan määritelmä on vakiintumaton
- Tutkimuksissa esitetyt prevalenssit vaihtelevia:
  - 24-62%:lla on munuaisten vajaatoimintaa 5 v siirrosta
  - 41%:lla on munuaisten vajaatoimintaa 10 v siirrosta

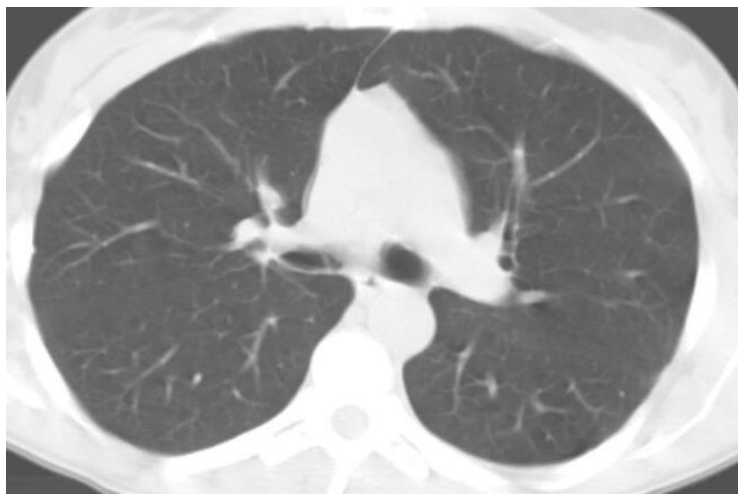
# KROONINEN MUNUAISTEN VAJAATOIMINTA

- **Hoito**
  - Immunosuppression ja/tai muiden munuaistoksisten lääkkeiden keventäminen
  - Verenpainetaudin hoito (ACE-estäjä/AT-reseptorisaalpaaja, kalkkisaalpaaja)
  - Hyperlipidemian hoito statiineilla
  - Anemian hoito
  - Dialyysi
  - Munuaissiirto
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta heikentää pitkäaikaisselviytymistä
  - Kuolleisuuden riskin arvioitu lisääntyvän x4-5

# KEUHKOSAIRAUDEN UUSIMINEN SIIRTOKEUHKKOISSA

- **Lymfangiroleiomyomatoosi**
  - Raportoitu 3.7-7% uusiutumistaipumusta
  - Siirron jälkeen on kuvattu aiheuttaneen mm ilmarintoja
  - Voi harkita immunosuppression muokkaamista sirolimuusi-pohjaiseksi
  - Eteneminen yleensä hidasta, ei vaikuttane pitkäaikaisennusteeseen

# LAM UUSIMINEN SIIRTOKEUHKKOISSA



6 V SIIRROSTA



11 V SIIRROSTA



16 V SIIRROSTA

# KEUHKOSAIRAUDEN UUSIMINEN SIIRTOKEUHKOON

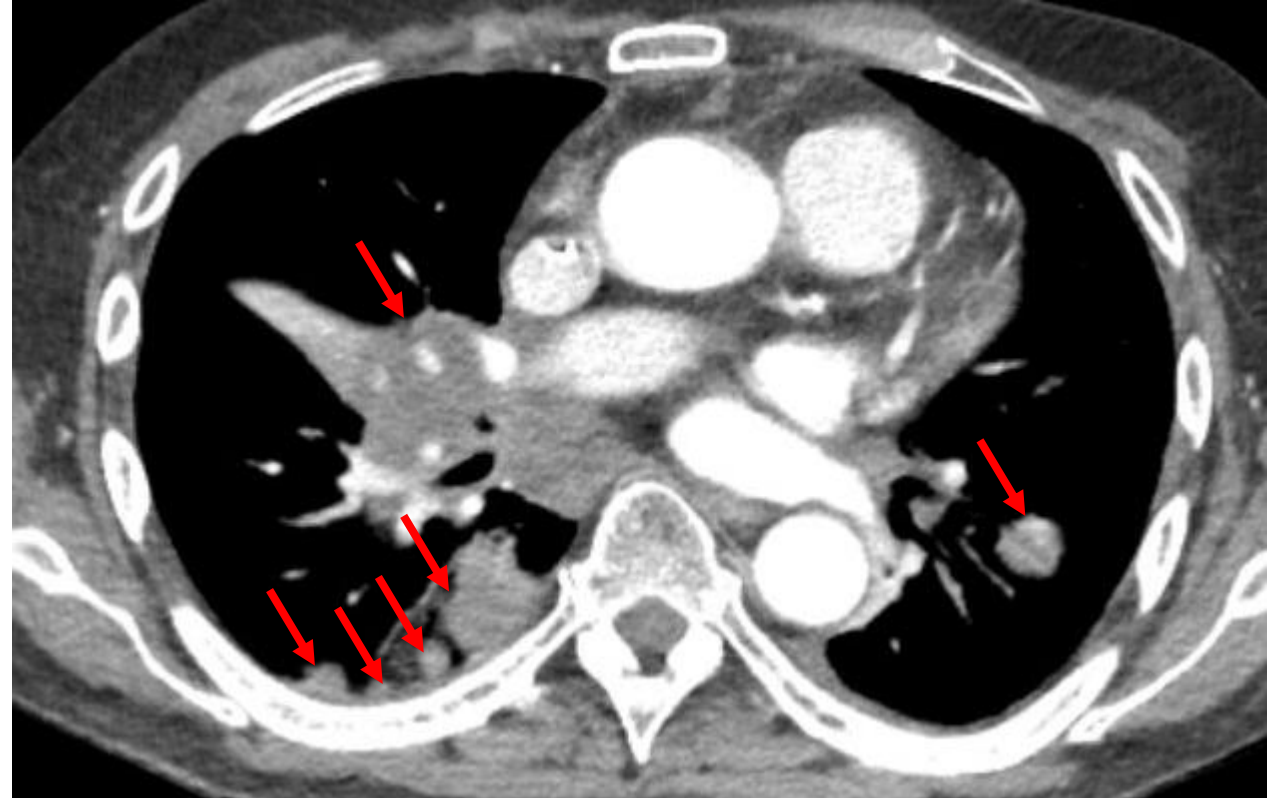
- **Allerginen alveoliitti**
  - Uusiutumista raportoitu 6%:lla
  - Yleensä liittyy siirronjälkeiseen altistumisen jatkumiseen samalle orgaaniselle pölylle joka aiheutti allergisen alveoliitin
- **Alfa-1-antitrypsiinin puute**
  - Emfyseema voi uusiutua keuhkosiirteeseen
  - Harvinaista, lähinnä tapauselostuksia raportoitu

# MALIGNITEETTI

- Esiintyvyys kasvaa ajan myötä keuhkosiirron jälkeen
- Toiseksi yleisin kuolinsyy keuhkosiirtopotilailla kun on kulunut 5-10 vuotta siirrosta
- Maligniteettiriskiä lisäävät
  - Kalsineuriini-inhibiittorit estävät solun DNA-korjausmekanismeja ja vaurioituneiden solujen apoptoosia
  - Antimetaboliittien on todettu altistavan erityisesti ihokasvaimille
  - Ikääntyvä keuhkosiirtopopulaatio
  - Vastaanottajan ja/tai luovuttajan tupakointitausta, muut inhalaatioaltisteet
- Immunosuppressio ja sen haittavaikutukset vaikuttavat myös syöpähoitoihin
  - Munuaisten vajaatoiminta voi estää sytostaattien käyttöä
  - Immunosuppressio voi heikentää systeemisten syöpähoitojen tuloksia

# POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE ELI PTLD **HUS\***

- Noin 95% ihmisistä saa Epstein Barr virustartunnan aikuisikään mennessä
- EBV jää latentiksi B-muistisoluihin, missä normaali immuunijärjestelmä pitää sen kurissa
- Immunosuppression myötä EBV:n infektoimat B-solut alkavat jakaantua hallitsemattomasti > PTLD
- PTLD riski riippuu immunosuppression tasosta



# PTLD:N DIAGNOSTIIKKA JA HOITO

- EBV-nukleinihapon seuranta verikokeena
- Vartalon TT, tarvittaessa pään MRI, skopiatutkimukset
- Tavoitteena koepala mistä tarkempi määrittely (monomorfinen vs polymorfinen PTLD)
- Hoito pohjautuu yleensä rituksimabiin (anti-CD20 monoklonaalinen vasta-aine)
- PAD:sta ja levinneisyydestä riippuen rituksimabihoitoon voidaan liittää sytostaattihoidoa, leikkaus tai sädehoitoa
- Immunosuppression keventäminen (yleensä antimetaboliitin lopetus, kalsineuriini-inhibiittorin pitoisuustavoitteen kevennys)
- Ennuste riippuu taudin levinneisyydestä ja PAD:sta



- Kumulatiivinen insidenssi on 31% kun on kulunut 5 v siirrosta, ja 47% kun on kulunut 10 v siirrosta
- Yleisin ihokasvain on okasolusyöpä
  - Riski on yli 100x verrattuna normaaliväestöön
  - Voi metastasoida ja johtaa kuolemaan
- Tyvisolusyöpä eli basalioma
  - Riski on 4-10x verrattuna normaaliväestöön
  - Voi kasvaa paikallisesti erittäin aggressiivisesti
- Lisäksi syövän esiasteet kuten aktiivinen keratoosi ja Bowenin tauti ovat yleisiä
- Riskitekijöitä ikä, miessukupuoli, aurinkoaltistus, aiempi ihokasvain
- Hoitona leikkaushoito riittävällä terveeseen kudoksen marginaalilla
- Ennaltaehkäisyä aurinkosuojaus, säännöllinen ihon tarkastus ihotautilääkärillä

# KIINTEÄT KASVAIMET

- Yleinen syöpäriski on lisääntynyt, syövän hoito on vaikeaa ja hoitotulokset ovat monesti heikompia kuin normaaliväestössä
- Keuhkosityöpä
  - Riski lisääntynyt erityisesti COPD- ja keuhkofibroosipotilailla
  - Riskitekijöitä myös aiempi tupakointitausta, ikä, miessukupuoli, yhden keuhkon siirto
  - Myös poistetusta keuhkosta voi löytyä keuhkosityöpä

# SUOMALAISTEN KEUHKO- JA BLOKKISIIRTOPOTILAIDEN SYÖVÄT

<b>Maligniteetti</b>	<b>Potilaiden määrä</b>
PTLD	24
Melanooma	3
Keuhkon tai keuhkopussin syöpä	5
GI-syöpä	3
Haimasyöpä	2
Pään ja kaulan alueen syöpä	1
Kurkkusyöpä	1
Rintasyöpä	2
Munuaissyöpä	1
Virtsarakkosalisyöpä	3
Eturauhassyöpä	1
Myelooma	1
<b>Yhteensä</b>	<b>47</b>

- Costa J, Benvenuto LJ, Sonett JR. Long-term outcomes and management of lung transplant recipients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Jun;31(2):285-297.
- Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant.* 2020 Jun;25(3):268-273.
- Ahya VN, Diamond JM. Lung Transplantation. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):425-433.
- Ahya VN, Kawut SM. Noninfectious pulmonary complications after lung transplantation. *Clin Chest Med.* 2005 Dec;26(4):613-22, vi.
- Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Mar;15(3):172-188.
- Olland A, Falcoz PE, Massard G. Malignancies after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2018 May;10(5):3132-3140.
- Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *J Cyst Fibros.* 2019 Oct;18 Suppl 2:S10-S18.
- Nykänen A, Raivio P, Peräkylä L, Stark C, Huuskonen A, Lemström K, Halme M, Hämmäinen P. Incidence and impact of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation - single-center 14-year experience. *Scand Cardiovasc J.* 2020 Jun;54(3):192-199.
- Rashtak S, Dierkhising RA, Kremers WK, Peters SG, Cassivi SD, Oflay CC. Incidence and risk factors for skin cancer following lung transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jan;72(1):92-8.
- Solé A, Zurbano F, Borro JM, Monforte V, Ussetti P, Santos F. Prevalence and Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Maintenance Lung Transplant Patients: ICEBERG Study. *Transplant Proc.* 2015 Jul-Aug;47(6):1966-71.
- Heshmatnia J, Mirenayat MS, Rezaei M, Bongomin F, Bakhshayeshkaram M, Tabarsi P, Sheikhy K, Mortezaee V. Relapse of Lymphangiomyomatosis Five Years after Bilateral-Lung Transplantation. *Arch Iran Med.* 2021 Sep 1;24(9):701-703.
- Banga A, Sahoo D, Lane CR, Farver CF, Budev MM. Disease Recurrence and Acute Cellular Rejection Episodes During the First Year After Lung Transplantation Among Patients With Sarcoidosis. *Transplantation.* 2015 Sep;99(9):1940-5.

# KIITOS

