

# Tüdőátültetést befolyásoló tényezők: légúti infekciók az első évben

Doktori értekezés

**Jáky-Kováts Zsuzsanna Ágnes**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Müller Veronika, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kristóf Katalin, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Szalai Zsuzsanna, Ph.D., osztályvezető főorvos

Komplex vizsga bizottság elnöke:

Dr. Arató András, az MTA doktora, egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:

Dr. Tory Kálmán, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Szabó László, Ph.D., osztályvezető főiskolai tanár

Budapest  
2017

## TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
2. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI HÁTTÉR.....	5
2.1. A tüdőátültetés története és magyarországi helyzete.....	6
2.2. A tüdőátültetés gyakorlati vonatkozásai.....	8
2.2.1. A tüdőátültetés feltételei.....	8
2.2.2. Betegségspecifikus kiválasztási kritériumok.....	10
2.2.3. A páciensek felkészítése.....	13
2.2.4. A perioperatív időszak és a műtét.....	14
2.2.5. A páciensek tüdőátültetés utáni gondozása.....	14
2.2.6. A graftdiszfunkció formái.....	22
2.3. Immunszuppresszió és fertőzések transzplantáltakban.....	27
2.3.1. Az immunszuppresszív kezelés hatásmechanizmusa.....	27
2.3.2. Légúti infekciók kritériumrendszere mellkasi transzplantált páciensekben.....	28
2.3.3. Az alsó légúti infekciók hatása az alloimmun válaszra és a graftfunkcióra.....	30
2.3.4. Légúti kórokozók műtét utáni megjelenése szolid szervtranszplantáltakban.....	35
2.4. Szezonális krónikus tüdőbetegségekben.....	37
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	39
4. MÓDSZEREK	
4.1. Vizsgált személyek.....	40
4.2. A vizsgálatok menete.....	40
4.3. Hörgőtükrözés.....	40
4.4. Mikrobiológiai vizsgálatok.....	41
4.5. Antimikrobás kezelés.....	42
4.6. A mikrobiológiai eredmények értékelése.....	42
4.7. Az immunszuppresszív terápia figyelembevétele.....	42
4.8. A környezeti tényezők meghatározása.....	43
4.9. Statisztikai analízis.....	43

5. EREDMÉNYEK	
5.1. Klinikai adatok.....	45
5.2. Kórokozóspektrum az első évben.....	47
5.3. A kórokozók megjelenése a műtét óta eltelt idő alapján.....	48
5.4. A bakteriális és gombás fertőzések eloszlása a naptári évben.....	50
5.5. Az alsó légúti fertőzések szezonális különbségei az immunszuppresszió figyelembevételével.....	52
5.6. A környezeti hőmérséklet és páratartalom befolyásoló hatása .....	53
5.7. Az alsó légúti fertőzések gyakorisága alapbetegség szerint.....	56
6. MEGBESZÉLÉS	
6.1. Kórokozóspektrum az első évben.....	57
6.2. A szezonális és az immunszuppresszió hatásai.....	59
7. KÖVETKEZTETÉSEK.....	66
8. ÖSSZEFOGLALÁS.....	68
9. SUMMARY.....	69
10. IRODALOMJEGYZÉK.....	70
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	89
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	92

## 1.RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ALF – alsó légúti fertőzés

ACR – akut celluláris rejekció

AMR – antitest mediált rejekció

AR – akut rejekció

ARAD – azithromycin rezponzív allograft diszfunkció

ATG – anti-thymocita globulin

BAL - bronchoalveolaris lavage

BOS – bronchiolitis obliterans szindróma

CD – cluster of differentiation,

CF- cisztás fibrózis

CLAD – krónikus tüdő allograft diszfunkció (Chronic Lung Allograft Dysfunction)

COPD – krónikus obstruktív tüdőbetegség (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

DLco – a tüdő szénmonoxidra vonatkoztatott diffúziós kapacitása

DSA – donorspecifikus antitest

EBV – Epstein – Barr vírus

FEF25-75 - az erőltetett vitálkapacitás kilégzési áramlásának 25-75% közötti értéke

FEV1 – 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen

FVC – erőltetett vitálkapacitás

IIP – idiopátiás intersticiális pneumonia

IL - interleukin

ILD - intersticiális tüdőbetegség (Interstitial Lung Disease)

IPF- idiopátiás pulmonalis fibrózis

ISHLT – Szív- és Tüdőtranszplantáció Nemzetközi Társasága (International Society of Heart- and Lung Transplantation)

ITO – intenzív terápiás osztály

kALF – alsó légúti fertőzések gyakoriságának  $K_{tac}$  immunszuppressziós korrekciós faktoral súlyozott értéke

$K_{tac}$  - tacrolimus szérum célszint alapján számított immunszuppressziós korrekciós faktor

LAM - lymphangioliomyomatosis

LuTX – tüdőtranszplantáció, tüdőtranszplantált

MHC – major hisztokompatibilitási komplex (major hystocompatibility complex)

MRSA – methycillin rezosztens *Staphylococcus aureus*

NFAT – nukleáris faktor aktivált T-sejtben

NYHA – New York Heart Association

PAH – pulmonális artériás hipertónia

PCR – polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)

PGD – primer graftdiszfunkció

RAS – restriktív allograft szindróma

RSV – respiratory syntitial vírus

TBB – transzbronchiális tüdőbiopszia

TLC – teljes tüdőkapacitás (total lung capacity)

TLR – Toll-like receptor

TOR – target of rapamycin

## 2. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI HÁTTÉR

A tüdőátültetés (LuTX), mint általában a szervátültetés az utóbbi fél évszázadban az orvostudomány fejlődésének egyik legjobb példája. Ismereteink és a terápiás lehetőségek bővülésének köszönhetően egyre szélesebb betegpopuláció számára elérhető, folyamatosan javuló túlélési mutatókkal, ezek által rohamosan növekvő betegszámmal.

A sebészeti technikák és az intenzív terápia rohamos fejlődése mellett kezdettől fogva kihívást jelent a beültetett szervvel szembeni immuntolerancia létrehozása, a megfelelő immunszuppresszió mellett pedig a szervezet fertőzések elleni védelmének megőrzése. A LuTX esetében ez a kettősség hatványozottan jelentkezik, hiszen a belélegzett levegővel és a felső légutakkal való közvetlen összeköttetés révén a tüdő a fertőzések behatolási kapujaként szerepel, saját immunsejtekkel. Feltételezhetően ez is oka annak, hogy a tüdő estében az immuntolerancia fenntartásához a többi szervhez képest agresszívebb immunszuppresszív kezelésre van szükség.

A műtét utáni első év során a fertőzések szerepelnek vezető halálokként. Ezt követően is jelentős szerepet játszanak a LuTX-et követő morbiditásban és mortalitásban, részben közvetlenül a fertőzésen keresztül, másrészt az alloimmunitás aktiválásával az akut és krónikus graftdiszfunkció (CLAD) kialakulásához is jelentős mértékben hozzájárulnak. [1].

Számos tényező és klinikai körülmény vezet megnövekedett fertőzésveszélyhez a LuTX műtét után. A legfontosabb rizikótényezők közé tartozik a recipiens súlyosan károsodott tüdejének általában problémás kórokozókkal történő kolonizációja. Az exacerbációk során szükséges, ismétlődő antibiotikus kezelések miatt gyakran multirezisztens kórokozók népesítik be a légutakat, például cisztás fibrózis (CF) vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő páciensekben. A donorok invazív lélegeztetésben részesülnek és nagy valószínűséggel fertőződnek az intenzív terápiás osztály (ITO) rezidens flórájával. A transzplantáció utáni ITO kezelés szintén az itteni kórokozóspektrum megjelenésének veszélyével fenyeget.

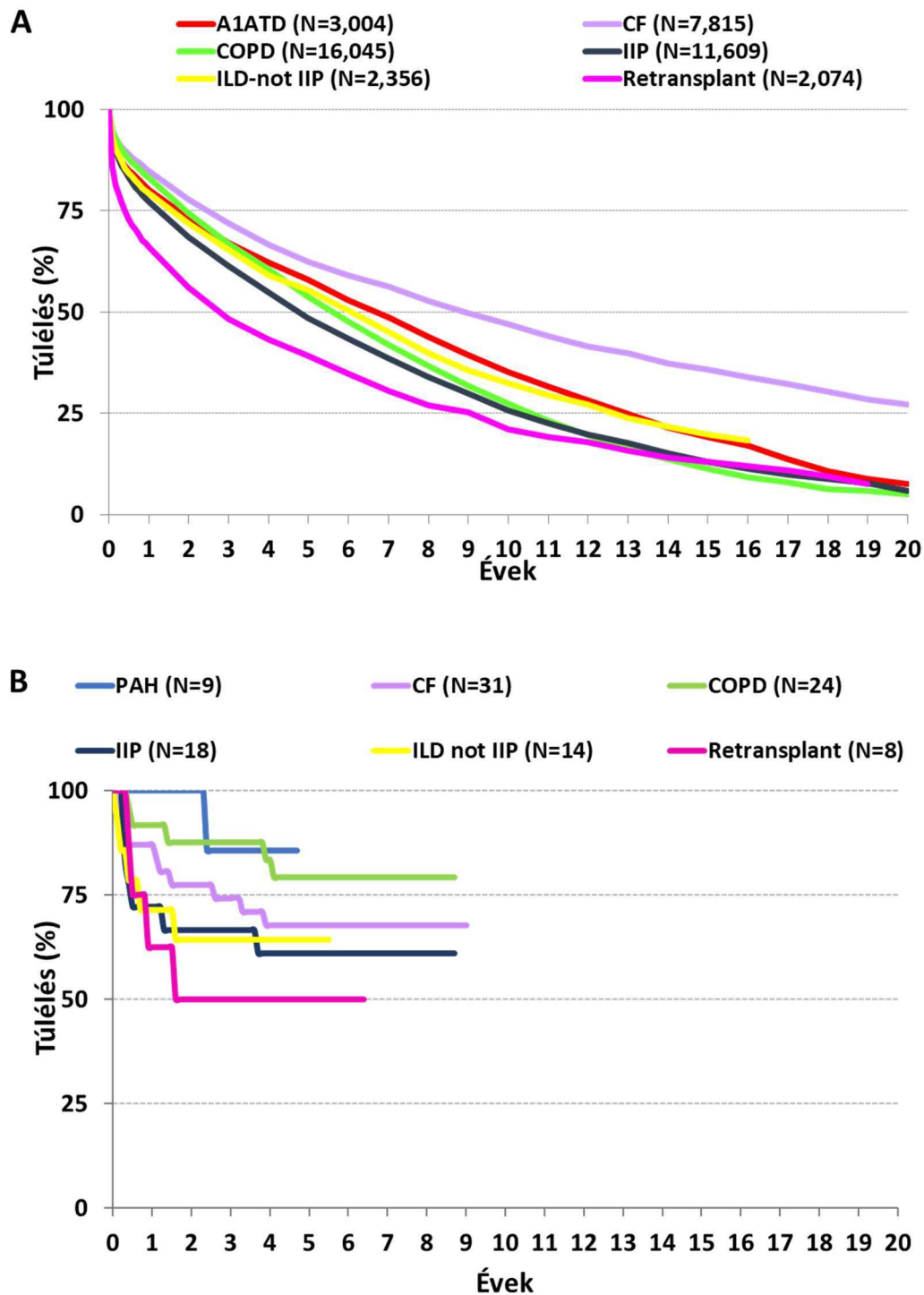
Fentiekén túl a fertőzésekre, kolonizációra hajlamosító tényezőként szerepel a hörgőrendszer átültetés során nem rekonstruálható innervációja, a köhögési reflex kiválthatóságát a légcső és a főhörgő kezdeti szakaszára korlátozva [2]. A károsodott mucociliaris clearance szintén rontja a fertőzések elleni védelmet [3].

Bizonyos kórokozók megjelenése mellett eddig nem tisztázott mechanizmusokon keresztül a krónikus graftelégtelenség (CLAD) egyes típusai gyakoribbá válnak [4], ezért a fertőzésekkel szembeni védelem kiemelt fontosságú a graftfunkció megőrzésében. Ehhez segít hozzá a kórokozók pontos felismerése, valamint a haladéktalanul megkezdett antimikróbás kezelés. A kezdeti empirikus terápia meghatározásában segítségünkre van a korábbi vizsgálatok során ismertté váló kórokozóspektrum, de a kórokozók megjelenését befolyásoló tényezők hatása még kevésbé, inkább csak általánosságban ismert. A rendelkezésünkre álló adatok alapján vizsgáltuk a műtét óta eltelt idő, a környezeti tényezők és az alapbetegség hatásait a fertőzések megjelenésére.

### **2.1. A tüdőátültetés története és magyarországi helyzete**

A magyar tüdőtranszplantációs program 1998-ban indult. Maga a műtét és a posztoperatív intenzív ellátás 2015. decemberéig minden esetben a Bécsi Orvosi Egyetem Mellkassebészeti Klinikáján történt, a hazai műtétes programot beindító magyar sebészorvosok részvételével. A betegek műtéti alkalmasságának elbírálása a Magyar Tüdőtranszplantációs Várólista Bizottság kompetenciája, a retranszplantációk és a magasabb perioperatív kockázattal járó esetekben konzílium történik a bécsi centrum vezetőjével is. 2015. december 12., az első hazai tüdőátültetés óta a legtöbb esetben a műtét és a perioperatív gondozás is Magyarországon zajlik, a Semmelweis Egyetem Mellkassebészeti Klinikáján, mely az Országos Onkológiai Intézet bázisán működik. A magyar tüdőtranszplantált páciensek műtét utáni tartós gondozása kezdetben az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézetben, majd 2008. októberétől a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán folyik, a nem közvetlen perioperatív intenzív ellátást jelenleg a Semmelweis Egyetem Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztálya biztosítja.

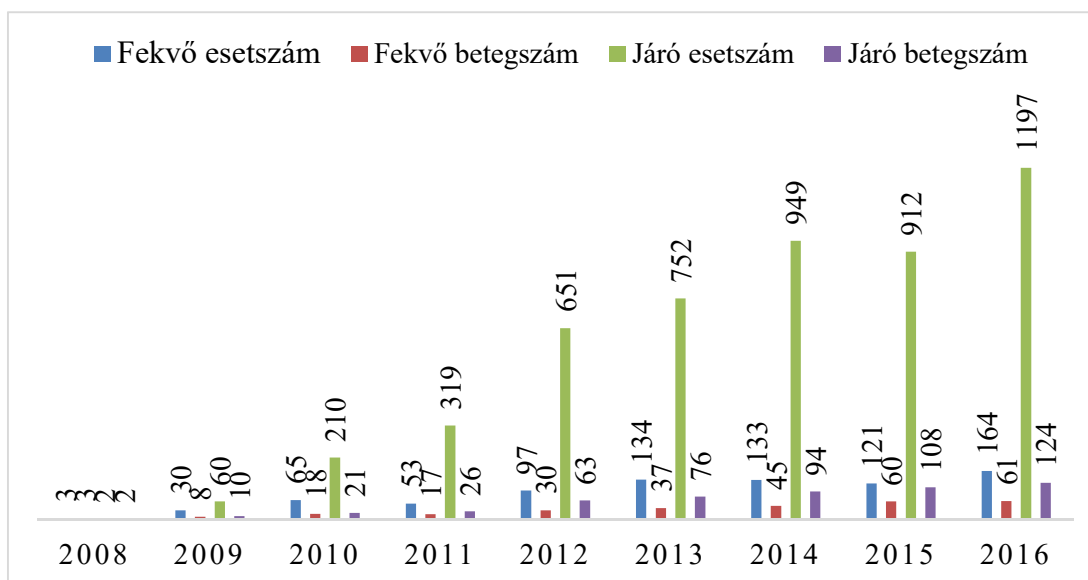
A gondozottak száma dinamikusan növekszik, jelen dolgozat készítésekor már jóval száz felett van. A Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság, az International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) regiszterének [5], valamint a 2008. október 1. után transzplantált magyar páciensek alapbetegség szerinti túlélési adatait az 1. ábra mutatja.



**1.ábra** Tüdőátültetett páciensek túlélése alapbetegségek szerint. A, az ISHLT regisztere, B, a 2008. október óta műtetre került magyar páciensek adatai alapján. A1ATD:  $\alpha$ 1-antitripszin deficiencia, CF: cisztás fibrózis, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease), IIP: idiopátiás intersticiális pneumonitis, idiopátiás pulmonalis fibrózis, ILD-not IIP: nem IIP fibrózisok (interstitial lung disease not IIP).



A járó- és fekvőellátásban részesülő betegek létszáma és ezzel párhuzamosan az esetszámok is folyamatos növekedést mutatnak, a 2016-os évben már összesen 124 LuTX páciens gondozása folyt a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán. A beteglétszám alakulását a 2. ábra mutatja be.



**2. ábra** A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján ellátott tüdőtranszplantált páciensek létszámának és a gondozási esetek számának alakulása.

## 2.2. A tüdőátültetés gyakorlati vonatkozásai

A vizsgálatok értékeléséhez szükséges a klinikai vonatkozások ismerete, ezért az alábbiakban bemutatásra kerül a tüdőtranszplantált páciensek betegútja a kiválasztástól a műtét utáni gondozásig. A szükséges beavatkozásokat, terápiát és a vizsgálatok rendjét folyamatosan bővülő ismereteink határozzák meg. A rendszeresen aktualizált protokollok közül az alábbi összefoglaló alapját a vizsgálati periódusban alkalmazott bécsi tüdőtranszplantációs kézikönyv, valamint a hazai protokoll képezi [6].

### 2.2.1. A tüdőátültetés feltételei

A végstádiumú obstruktív, restriktív vagy vaszkuláris tüdőbetegségben szenvedő páciensek kiválasztásánál lényeges, hogy a beavatkozásból a lehető legtöbbet profitáló betegek optimális időpontban kerüljenek műtétre. A kiválasztás alapvető szempontjai általánosan

megfogalmazva a Bécsi Orvostudományi Egyetem, a Semmelweis Egyetem és az Országos Onkológiai Intézet által létrehozott protokoll alapján a konzervatív és/vagy sebészi terápia eredménytelensége (LuTX kivételével), limitált életkilátás (50% feletti 1 éves mortalitás), az alapbetegség gyors progressziója vagy retranszplantáció szükségessége [6]. A protokoll szerinti kontraindikációkat az 1. táblázat összegzi.

**1. táblázat** A tüdőátültetés ellenjavallatai a hazai protokoll szerint

<b>Abszolút kontraindikációk</b>	<b>Relatív kontraindikációk</b>
<p>Fennálló vagy 5 éven belüli malignus betegség</p> <p>Súlyos szisztémás társbetegség, többszervi elégtelenség</p> <p>Panrezisztens MRSA/<i>Pseudomonas</i></p> <p>HIV</p> <p>Szeptikus állapot, kontrollálatlan infekció</p> <p>Súlyos pszichiátriai megbetegedés, kooperációra való képtelenség</p> <p>Kezeletlen, ill. jelenleg is fennálló szövődménybetegség</p>	<p>Életkor: 65 év, illetve 60 év szív-tüdőátültetésnél (biológiai kor számít)</p> <p>Súlyos osteoporosis</p> <p>Tartós intubáció</p> <p>Korábbi pleurodézis</p> <p>Tartós szteroidkezelés</p> <p>Súlyos izom és/vagy csontrendszeri megbetegedés</p> <p>Súlyos kachexia vagy elhízás (BMI &lt;18 v. &gt;30)</p> <p>Fertőzés, kolonizáció (aktív TBC, nem kezelt, vagy kezelhetetlen Hepatitis B vagy C infekció, multirezisztens <i>Pseudomonas</i>, <i>Burkholderia cepacea</i>, <i>Aspergillus</i>)</p> <p>5 évnél régebbi malignus megbetegedés az anamnézisben</p> <p>Pszichológiai és pszichoszociális labilitás</p> <p>Rehabilitálhatóság hiánya</p> <p>Tisztázatlan háttérű instabil vagy kritikus állapotú beteg</p>

MRSA: meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*, HIV: humán immundeficiencia vírus, BMI: testtömegindex (body mass index), TBC: tüdőtuberkulózis.

A várólista bizottság előtti bemutatásra a tüdőátültetés indikációját jelentő állapotromlás előtt már sort kell keríteni. Az ISHLT külön kiválasztási szempontokat ad meg a betegbemutatásra, majd a listára helyezésre [7].

### 2.2.2. Betegségspecifikus kiválasztási kritériumok

#### *Intersticiális tüdőbetegségek (ILD)*

A bemutatás feltétele:

- Szövetannal vagy képalkotó vizsgálattal igazolt szokásos intersticiális pneumonia (IIP) vagy fibrotizáló nem specifikus intersticiális pneumonia (NSIP), légzésfunkciós értékektől függetlenül.
- Forszírozott vitálkapacitás (FVC) kevesebb, mint a referenciaérték 80%-a, vagy a tüdő szénmonoxidra vonatkoztatott diffúziós kapacitása (Dlco) kevesebb a referenciaérték 40%-ánál.
- Nehézlégzés vagy funkcionális korlátozottság a tüdőbetegség miatt.
- Oxigénpótlás szükségessége.
- Gyulladásos forma gyógyszeres terápiára nem javul.

Várólistára kerülés feltétele:

- Több, mint 10% FVC csökkenés vagy több, mint 15% Dlco csökkenés 6 hónap alatt.
- Hatperces járásteszt során 88% alá csökkenő oxigénszaturáció, vagy 250 m alatti megtett táv, vagy több, mint 50 m csökkenés 6 hónap alatt.
- Pulmonális hipertenzió.
- Légzésromlás, légmell vagy akut exacerbáció miatti hospitalizáció.

#### *Cisztás fibrózis (CF)*

A bemutatás javallata:

- $FEV1 \leq 30\%$  vagy előrehaladott betegség optimális kezelés ellenére gyorsan romló FEV1 értékkel (különösen nőknél), nem-tuberkulotikus mikobakteriózis vagy Burkholderia cepacea komplex jelenléte és/vagy diabetes mellitus egyidejű fennállása.
- Hatperces járástávolság < 400m.
- Pulmonális hipertenzió kialakulása hipoxiás exacerbáció nélkül.

- Klinikai romlás gyakoribbá váló exacerbációkkal, az alábbiak közül bármelyik jelenlétével.
  - o Noninvazív lélegeztetést (NIV) igénylő akut légzési elégtelenség.
  - o Kiterjedtebbé váló antibiotikumrezisztencia és gyenge klinikai javulás az exacerbációkat követően.
  - o Romló tápláltsági állapot adekvát pótlás ellenére.
  - o Légmell.
  - o Életet veszélyeztető hemoptízis bronchiális embolizáció ellenére.

Várólistára kerülés javallata:

- Krónikus légzési elégtelenség
- Tartós NIV
- Pulmonális hipertenzió
- Gyakori kórházi kezelések
- Gyors légzésfunkciós romlás
- Egészségügyi Világszervezet IV. funkcionális osztály.

### *COPD*

A bemutatás javallata:

- Maximális kezelés - gyógyszeres terápia, oxigénpótlás, rehabilitáció - mellett is progresszív betegség.
- A páciens nem alkalmas tüdő volumenredukcióra.
- Krónikus légzési elégtelenség
- A BODE index, egy a testtömegindex, azaz a BMI, a légúti obstrukció, a nehézlégzés (dyspnoe) és a terhelhetőség (exercise capacity) mértéke alapján meghatározott mutató [8] értéke 5 vagy 6
- FEV1<25%

Várólistára kerülés javallata:

- BODE index  $\geq 7$
- FEV1<15-20%
- 3 vagy több súlyos exacerbáció az elmúlt évben.
- Súlyos exacerbáció hiperkapniás légzési elégtelenséggel.
- Közepes vagy súlyos pulmonális hipertenzió.

### *Pulmonalis érbetegségek*

A bemutatás javallata:

- III-IV. New York Heart Association (NYHA) funkcionális osztályozás szerint, vagy kiterjesztett terápia mellett is fennálló tünetek
- Gyorsan progrediáló betegség (mennyiben a testsúly és a rehabilitálhatóság nem problémás)
- Célzott parenterális PAH terápia a tünetektől és a NYHA besorolástól függetlenül.
- Ismert vagy gyanított pulmonális veno-okkluzív betegség vagy pulmonális kapilláris hemangiomatózis.

Várólistára kerülés javallata:

- NYHA III-IV. fokozatú szívelégtelenség legalább három hónapig tartó, prosztanoidokat is tartalmazó terápiás kísérlet ellenére.
- Szívindex (CI)  $< 2 \text{ l/perc/m}^2$
- Az átlagos jobb pitvari nyomás  $> 15 \text{ Hgmm}$ .
- A hatperces járásteszt eredménye  $< 350 \text{ m}$
- Jelentős vérköpés, perikardiális folyadékgyülem megjelenése vagy progresszív jobbszívfélelégelenség, ami veseelégtelenségben, bilirubin-emelkedésben, agyi natriuretikus peptid-emelkedésben vagy visszatérő aszciteszben manifesztálódik. [9,10]

### *Retranszplantáció*

A retranszplantációval kapcsolatban nincs egységes nemzetközi ajánlás. A kritériumok alapvetően az első transzplantációéval egyeznek. A második beültetett szerv funkcióinak megőrzése és a páciensek túlélése alapvetően CLAD esetén és 2 éven túli első graft-élettartam mellett a legjobbak [11]. A magyar páciensek retranszplantációját is végző bécsi centrum CLAD esetén mérlegeli a beavatkozás elvégzését [12].

### 2.2.3. A páciensek felkészítése

Az előkészítés célja a páciens általános állapotának, ezen belül a fizikai és pszichés megküzdőképességének a romló tüdőfunkció ellenére lehető legmagasabb szinten tartása, amely egyrészt közvetlenül, másrészt a műtét utáni mielőbbi felépülésen keresztül is jelentős életminőséget javító tényező.

Ennek alapvető eleme a meglévő, illetve kivizsgálás során felderített egyéb krónikus szervi megbetegedések – vesefunkció-károsodás [13,14] koszorúérbetegség [15], hipertónia, diabétesz, oszteoporózis stb. – optimális kezelése. Az oszteoporózis mérséklésére és az izomerő megtartásához szükséges a napi szteroid bevitel fokozatos csökkentése (12,5 mg prednisolon vagy 16 mg metilprednisolon alá). A szteroid leépítése a műtét és a műtét utáni légzésmechanika szempontjából rendkívül előnytelen cushingoid elhízást is mérsékelheti.

Az állapot megőrzését és műtét utáni rehabilitációt egyaránt segíti a preoperatív gyakorlatok és szükséges ismeretek elsajátítása, ezt követően az otthoni gyakorlatok végzése [16]. A tréning része az izomtömeg növelése rendszeres aerob testmozgással és a rendszeres légzőgyakorlatok [17].

A posztoperatív infekcióprofilaxis első lépéseként ekkor történik az esetleg még hiányzó védőoltások beadása is, így az immunszuppresszió első pillanatától adott a védettség, illetve az átültetés előtt még lehetséges élő attenuált kórokozóval történő vakcináció is.

Fontos a lehetségesig csíramentes környezet biztosítása, ennek érdekében a beteg szobájából a növények eltávolítása és a penész megszüntetése, a háziállatok eltávolítása a lakásból. Az optimális testtömeg megtartása megfelelő étrendet, roboráláshoz akár perkután esophago-gastrostoma beültetését is megkívánja [18]. Fontos a pszichológiai felkészülés is.

A gyakorlatok elsajátítása, a megfelelő étrend kialakítása és a pszichológiai állapotfelmérés a hazai gyakorlatban az esetek többségében légzésrehabilitációs osztályon történik.

A műtét optimális időzítése és a lehető leghatékonyabb szerv-allokáció érdekében rendszeres kontrollvizsgálatok történnek az aktuális állapot felmérése céljából. A várólistára került pácienseknek folyamatosan elérhetőnek kell lenniük.

#### **2.2.4. A perioperatív időszak és a műtét**

A recipiens kiválasztása a vércsoportazonosság vagy kompatibilitás alapján történik, humán leukocytá antigén keresztpróbára logisztikai okokból nincs lehetőség. Törekedni kell a cytomegalovírus (CMV) státusz egyezésére is, CMV IgG negatív recipiens lehetőség szerint nem kap CMV pozitív donortól tüdőt.

A tüdőtranszplantációs riadó során számos szakember csapatmunkájának pontos összehangja szükséges, mivel a graft hidegizkémias ideje 6 óránál nem lehet több. Ennek érdekében a feladatok összehangolását egy ember, a szervtranszplantációs koordinátor irányítja.

Az esetek többségében kétoldali beültetés történik, méretkorrekció szükségessége esetén a lingula és a középső lebeny rezekciójával, esetleg lobáris transzplantációra kerül csak sor. Az anasztomózisok a két főhörgő, az arteria pulmonalis és a bal pitvar szintjén kerülnek kialakításra, a nyirokelvezetés és az innerváció egyesítése nem történik meg. Szükség esetén a műtét alatt és a szervfunkció felépüléséig a páciens gázcseréjét extrakorporális membránoxigenizáció biztosítja.

A műtétet követően a lélegeztetőgépről való mihamarabbi leszoktatás a cél, alapbetegségtől függően akár már 12 órával később extubálható a páciens.

Az intenzív osztályon az intraoperatív már megkezdett antimikrobás profilaxis folytatása és a fenntartó immunszuppresszív terápia is parenterális úton történik. A hazai betegek 2012 óta rutinszerűen kapnak alemtuzumab (anti-CD52) indukciós kezelést, hacsak kontraindikáció nem áll fenn, így az első év folyamán csak calcineurin inhibitor és kortikoszteroidot adunk a beültetett szervvel szembeni immuntolerancia fenntartására.

#### **2.2.5. A páciensek tüdőátültetés utáni gondozása**

##### *Immunszuppresszív kezelés*

Az alap immunszuppresszív kezelés hármas kombinációban történik, az alapszerként adott calcineurin inhibitor tacrolimus vagy Cyclosporin A mellé minden esetben kortikoszteroidot, többnyire prednizolont adunk. A harmadik elemként adott mycophenolate bevezetése indukciós kezelés esetén az első év végén történik. (2. táblázat) Bronchiolitis obliterans szindróma (BOS), illetve beszűkült vesefunkció esetén a tacrolimus dózisát csökkentjük és az

mTOR (mammalian target of rapamycin) gátló everolimus-szal egészítjük ki a terápiát, a két szer szérumszintjének összegét kell a tacrolimusra megadott célértékre beállítani.

## 2. táblázat Immunszuppresszív gyógyszerek adagolása

	<b>Posztoperatív idő</b>	<b>Standard kombináció</b>	<b>Alemtuzumab indukció után</b>
<b>Tacrolimus</b> (szérumszint)	0-3 hónap	15-18 ng/ml	10-12 ng/ml
	4-6 hónap	13-15 ng/ml	8-10 ng/ml
	6-12 hónap	10-12 ng/ml	6-8 ng/ml
	2. évtől	8-10 ng/ml	5-7 ng/ml
	3. év után	8 ng/ml	5 ng/ml
<b>Cyclosporin A</b> (szérumszint)	0-6 hónap	300(-350) ng/ml	200 ng/ml
	6-12 hónap	250(-300) ng/ml	150 ng/ml
	2. évtől	200 ng/ml	150 ng/ml
	3. év után	100-200 ng/ml	100-150 ng/ml
<b>Prednisolon</b> (testtömegdózis)	1- 3. hónap	0.3 mg/kg	
	4-6. hónap	0,2 mg/kg	0,15 mg/kg
	7-12. hónapig	0,15 mg/kg	0,1 mg/kg
	2. évtől	5 mg/nap	
<b>Mycophenolate mofetil</b>		2x1-1,5 g/nap	2. évtől 1-2x500 mg/nap

### *Infekciókontroll*

Rutinszerűen alkalmazunk antimikrobás profilaxist, amely minden páciensnél szinte teljesen azonos. A közvetlen posztoperatív szakban alkalmazott széles spektrumú parenterális antibiotikumok kiválasztását a donor és a recipiens flórája is befolyásolja.

Minden esetben 3 hónapig inhalációs Amphotericin B-t kapnak a páciensek az *Aspergillus* infekciók megelőzésére. Orális valgancyclovirt szintén 3 hónapig adunk a CMV fertőzés és a



következményes magas letalitású pneumonitis megelőzésére [19], kivéve a CMV elleni védettséggel nem rendelkező, a preoperatív kivizsgálás során CMV elleni IgG-re negatívnak bizonyult páciensek esetét, akik 1 évig részesülnek a megelőző kezelésben. CMV elleni IgG-t a műtét utáni 1., 7., 14., és 21. napon kapnak a páciensek [20,21]. A *Pneumocystis jirovecii* fertőzés megelőzésére élethosszig tartó alacsony dózisú, intermittáló sulfametoxazol/trimetoprim kezelést alkalmazunk, gyógyszerérzékenység esetén trimetoprim monoterápiával illetve inhalációs pethidinnel helyettesítve. Inhalációs antibiotikumot – antipseudomonas hatású colistint vagy tobramycint – csak igazoltan érzékeny kórokozó jelenléte esetén adunk.

A rejeckió miatti szteroid lökéskezelés mellé a fertőzések megelőzésére valgancyclovirt, ciprofloxacint és inhalációs Amphotericin B-t adunk. A standard profilaxist a rejeckió gyanújakor végzett hörgőtükrözés során vett mikrobiológiai minták eredményétől függő antimikrobás szerekkel egészítjük ki.

Az infekcióprofilaxis részét képezi a preoperatív védőoltásokon túl – *Pneumococcus*, kullancsenkefalitisz vírus (Tick-Born Encephalitis, TBE vírus), Hepatitis A, B vírus elleni [22] és tetanusz emlékeztető oltás - az influenza elleni vakcináció évenkénti ismétlése is, melyet a műtét utáni első évben nem adunk, ekkor a közvetlen hozzátartozók oltása is javasolt [23,24]. Élő, attenuált kórokozót tartalmazó védőoltást a transzplantált páciensek nem kaphatnak.

A fertőzések megelőzésére pácienseink szigorú rendszabályokat tartanak be: Gyakori kézmosás, rendszeres fogmosás, igényes szájhygiéné, rendszeres fogorvosi kontroll (évente 2x). Kerülni kell a kontaktust beteg emberekkel, még egyszerű megfázás esetén is. Influenzás időszakban kerülendő a tömeg és a sok embert vonzó rendezvény, pl. koncert, mozi. Ilyenkor, ha megoldható, ne utazzon tömegközlekedéssel. Ha a családban fertőző betegség, vagy gyermekbetegség jelenne meg, nem vehet részt a betegápolásban, hanem inkább kerülje a beteget, s jelezze az eseményt kezelőorvosának, aki szükség esetén megelőző kezelést rendel el. A túlszűfolt helyeket járványtól függetlenül is kerülni kell, az első évben mindenképp. Fontos a saját evőeszközök és ivópohár használata. Csak papír zsebkendő javasolt. Háziállatok lakásban való tartása (kutya, macska, papagáj, tengerimalac stb.) alapvetően nem javasolt. Mindenképpen kerülendő a kontaktus az állati ürülékkel. Ne végezzen kerti munkát az első fél évben semmiképpen, a virágföldben élő gombák belélegzése ugyanis káros lehet. Fontos, hogy ne kerüljön kapcsolatba virágfölddel sem, illetve ne végezzen portörleszt. Ne használjon a lakásban levegőpárásítót. Fontos a gyakori takarítás, tisztaság. A transzplantált páciens csak

természetes vizekben fürödhet (folyó, tó, tenger), első évben nem látogathat uszodát, szaunát és termálfürdőt fertőzésveszély miatt. [25]

### *Kontroll vizsgálatok*

A LuTX páciensek szoros utánkövetése rendkívül fontos, mivel így lehetséges a grafftfunkció romlás, az infekciók, a gyógyszer mellékhatások és az alapbetegségek szövődményei mielőbbi észlelése és a szükséges diagnosztikus és terápiás beavatkozások elvégzése.

A szokásos vizsgálatok rendjét a 3. táblázat foglalja össze.

Panaszok, vagy a tervezett kontrollok során kiszúrt eltérések esetén soron kívüli célzott vizsgálatok történnek. Soron kívüli jelentkezést az alábbi esetekben kérünk a páciensektől:

- Ha 2 egymást követő napon 37,5°C feletti testhőmérsékletet mér (hörgőtükrözés után estére belázasodhat, ez még nem kóros, ha lázcsillapító hatására elmúlik, illetve másnap már nem jelentkezik)
- Ha meghűléses vagy influenzaszerű tüneteket észlel: végtag és ízületi fájdalom, torokfájás, fejfájás, stb.
- Köpettel járó köhögés vagy ingerköhögés esetén
- Fokozódó légszomj vagy rendkívüli fáradtság esetén
- Több, mint 2 napja tartó hasmenés esetén
- Húgyúti fertőzés gyanújakor (égő fájdalom vizelésnél, gyakori vizelési inger, zavaros vizelet)
- Ha nyelve vagy a torka lepedékessé válik, esetleg a nyelés is fájdalmas
- Bőrelváltozások: vörös folttal körülvett vagy nedvedző seb sérülést követően vagy ismeretlen eredettel
- Bőrkiütés esetén
- Mielőtt új gyógyszer szedését kezdené meg, amit nem a transzplantációs ambulancián javasoltak, szintén konzultáljon kezelőorvosával, mivel ez megváltoztathatja az immunrendszert befolyásoló gyógyszerek vérszintjét
- Tervezett vagy váratlan műtét, sebészeti beavatkozás, fogászati kezelés esetén

**3. táblázat** Tervezett ellenőrző vizsgálatok rendje tüdőátültetés után.

Vizsgálatok időrendje	Hetek						Hónapok											
	2	3	4	5	6	7	8	10	12	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Bronchoszkópia	X		X				X		X				X					X
Mellkasröntgen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Légzésfunkció	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vérgáz	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X
Rutin labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gyógyszorszint	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CMV Ag szűrés/PCR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EBV Ag szűrés									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HgbA1c									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Csontenzimek					X					X	X	X	X	X	X	X	X	X
24h vizelet					X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Köpet/torokleoltás									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mellkas CT		X								X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nefrológia										X	X	X	X	X	X	X	X	X
Csontsűrűség																		X
Reumatológia																		X
Nőgyógyászat/urológia																		X
Bőrgyógyászat																		X

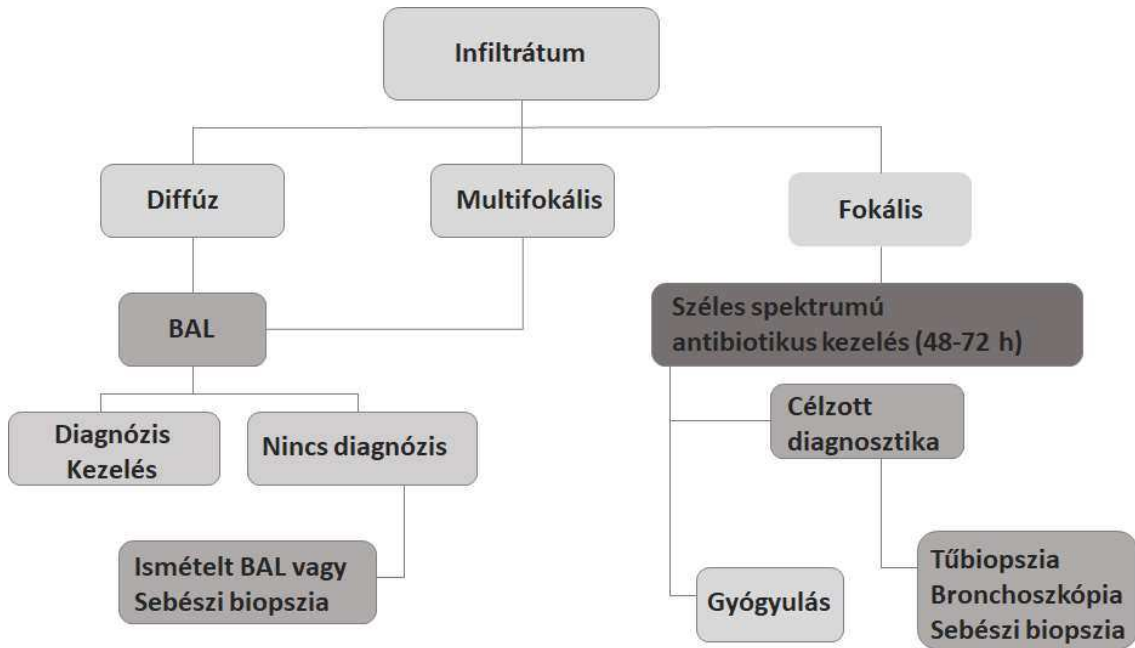
CMV: Cytomegalovírus, EBV: Epstein-Barr vírus, Ag: antigén, PCR: polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction), HgbA1c: hemoglobín A1 c, CT: komputertomográfia.

A szervtranszplantáltak esetében a nem immunszupprimált páciensekhez képest agresszívebb diagnosztikus és terápiás algoritmust alkalmazunk újkeletű radiológiai eltérések esetén. A radiomorfológia alapján valószínűsíthető kórokokat az 4. táblázat foglalja össze.

**4. táblázat** Szervtranszplantációt követően észlelt, lázzal és pulmonális infiltrátummal járó elváltozások differenciáldiagnosztikája, valamint az infekció eredetének jellegzetes kórokozóspektruma

Radiomorfológia	Klinikai lefolyás	
	Akut	Szubakut-krónikus
Infiltrátum	Bakteriális fertőzés ( <i>Legionella</i> is) Tromboembólia	Nocardia Tuberculosis Vírus (ritkán gyógyszer indukálta eltérés, <i>Pneumocystis</i> , tumor)
Kavitációval járó infiltrátum	Gram-negatív baktériumok ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Gombás fertőzés ( <i>Aspergillus</i> ) Nocardia
Peribronchovaszkuláris	Tüdőödéma	Vírus <i>Pneumocystis</i> (ritkán gomba, <i>Nocardia</i> , daganat)
Mikronoduláris		Vírus (CMV), <i>Pneumocystis</i>
Noduláris infiltrátumok (>1 cm <sup>2</sup> )	(ritkán: baktérium, tüdőödéma)	Gombás fertőzés Nocardia Tuberkulózis (ritkán <i>Pneumocystis</i> )

Újkeletű pulmonális infiltrátum esetén a nem immunszupprimált páciensekhez képest agresszívebb diagnosztikus és terápiás algoritmust alkalmazunk, melynek lényegi eleme az alsó légúti flóra vizsgálata érdekében végzett bronchoalveolaris lavage (3. ábra) [26].



**3. ábra** Diagnosztikus algoritmus szervtranszplantáltak új pulmonalis infiltrátuma esetén. BAL: bronchoalveolaris lavage.

A bronchoszkópia során nyert mintából aerob (esetenként anaerob) bakteriológiai, virológiai – légúti patogének direkt kimutatása: influenza A és B, parainfluenza, respiratory syncytial vírus (RSV), adenovírus, valamint külön vizsgálandó a CMV –, mikológiai (beleértve a galaktomannán kimutatását), mikobakteriológiai, *Pneumocystis* irányú vizsgálatok mellett a BAL sejtszámösszetételét is meg kell határozni. A korrekt infektológiai diagnózishoz esetenként transzbronchiális tüdőbiopszia (TBB) is szükséges. LuTX páciensek esetében ez kiegészül azzal, hogy a korábbi tenyésztési eredmények alapján minden esetben haladéktalanul megkezdjük az antibiotikus, alapos klinikai gyanú esetén az antimikotikus kezelést is, illetve a kilökődési reakció megítélésére minden esetben történik TBB, amikor ennek ellenjavallata nincs [26].

#### *Szövődmények és mellékhatások*

A LuTX utáni szövődmények jelentkezhetnek a sebészeti beavatkozással összefüggésben, lehetnek az alapbetegség vagy valamely kísérőbetegség következményei, valamint a fenntartó vagy graftdiszfunkció miatti átmeneti terápia mellékhatásai.

A mindennapi pulmonológiai gyakorlatban kiemelt figyelmet kap a gyógyszer mellékhatások megelőzése, felderítése és ellensúlyozása. A calcineurin inhibitorok okozta vesekárosodás megelőzése illetve mérséklése miatt fontos a bő folyadékbevitel és a vesefunkció rendszeres ellenőrzése, szükség esetén nefrológiai konzílium. A kiegyensúlyozott gyógyszer-szintek fenntartásához fontos a gyógyszer-interakciók figyelembevétele. Elsősorban egyes antimikrobás szerek – azolok, makrolidok – csökkentik a calcineurin inhibitorok lebontását, ezért ilyenkor a dózist csökkenteni és a szérum-szintet szorosán követni kell, a túladagolás és a következményes vesekárosodás megelőzésére. Beszűkült veseműködés, csökkent kreatinin clearance esetén a vesén át ürülő valamennyi gyógyszer dózisát a vesefunkciónak megfelelően csökkenteni kell.

A tartós szteroidkezelés közismert mellékhatásai, a vérnyomás és a szénhidrátanyagcsere befolyásolása mellett az osteoporosis kialakulásához is jelentős mértékben hozzájárul. Műtét után vagy kilökődési reakció idején alkalmazott nagy dózis kortizonpszichózis kialakulásához is vezethet.

Az infekciós szövődmények külön fejezetben kerülnek bemutatásra. Az immunszuppresszív kezelés az infekciók mellett daganatos betegségekre is hajlamosít, melanóma, urológiai, illetve nőgyógyászati szűrés rendkívül fontos. Kialakulhat tüdőrák is, COPD és IPF miatt transzplantált páciensek natív tüdejében 2 illetve 4 százalék gyakorisággal, de előfordulhat akár a beültetett tüdőben is [27].

A légúti szövődmények létrejöhetnek az anasztomózisok területén, de attól disztálisabban is. Az anasztomózis szűkületét okozhatja striktúra, exofitikus növekedésű granulációs szövet, membránképződés. A disztálisabb szűkületek kialakulását akut rejeccióval hozzák összefüggésbe [28]. A disztális szűkület leggyakrabban a bronchus intermedius területén alakul ki. Tracheobronchomalácia feltételezetten infekció vagy iszkémia miatti porckárosodás következtében jöhet létre [29]. A bronchus fisztulán keresztül közlekedhet a pleuraürrel, a mediasztinummal, esetleg érképletekkel is. [30]

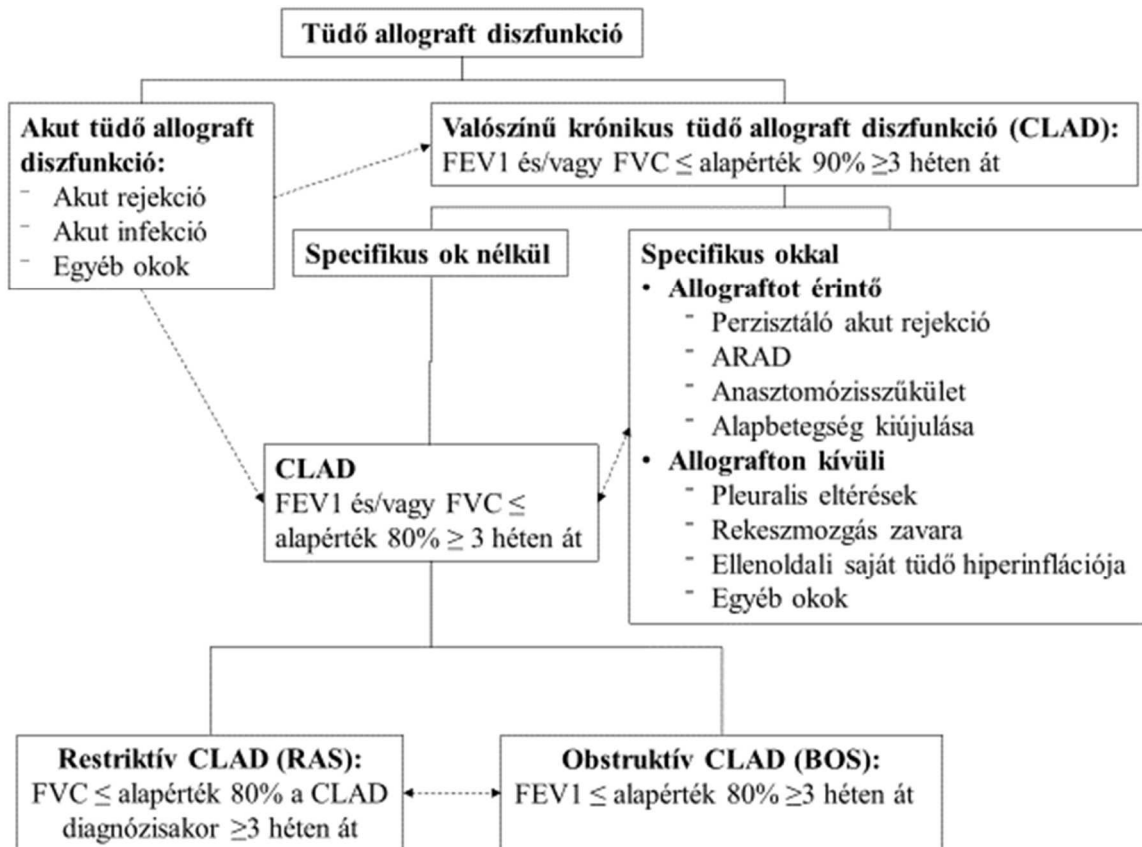
A hasi szövődmények közül saját tapasztalatunk és irodalmi adatok alapján a műtétet követően a bélműködés elhúzódó zavara a leggyakoribb, de előfordul rekeszsérv és a belek vérellátási zavara is. A késői hasi szövődmények közé vastagbél perforáció, epekövesség, májtályog és gastrointestinalis vérzések tartoznak. Az idézett tanulmányban a LuTX csoportban a halálozások 22 százalékáért a hasi szövődmények voltak felelősek [31].

A társuló rekeszizom működési zavar helyreállása után a tünetek perzisztáltak, a páciens kevert típusú alvási apnoe miatt továbbra is éjszakai légzéstámogatásra szorult.

A műtét utáni légzési és ventilációs rendellenességek a hipoxia, az extrakorporális oxigenizáció, a műtét előtti rekeszizom-diszfunkció és a nervus phrenicus károsodásához társulhatnak. A phrenicus ideg elektrostimulációjakor rekeszizom-kontrakciók váltódnak ki. Kevésbé ismert szövődménye a műtétnek a centralis alvási apnoe megjelenése, melynek kialakulásában a károsodott innerváció állhat. Egy 35 éves LuTX páciensnél éjszakai hipoxémiát észleltünk. A rekeszmozgás visszatérése ellenére az éjszakai dyspnoe és az alvászavar megmaradt, poliszomnográfias vizsgálat kevert típusú alvási apnoet igazolt. Egy tanulmány az alvás alatti légzészavarok 63 százalékos arányáról számol be. Centralis alvási apnoe a páciensek 25 százalékában fordult elő, különösen a cyclosporin kezelésben részesülőknél [32].

#### **2.2.6. A graftdiszfunkció formái**

A beültetett tüdő funkcióvesztésének változatos etiológiájú, különböző klinikai képpel járó megnyilvánulási formája van. A nem alloimmun eredetű graftkárosodás legkorábban jelentkező formája az iszkémia-reperfüziós károsodás. Bármely időpontban jelentkezhet fertőzőes eredetű funkcióvesztés. A későbbi időszakban az anasztomózis szűkülete, mögöttes bronchiektáziák kialakulása jelentkezhet, de idő kell az alapbetegségek kiújulásához is, mely elsősorban elsősorban intersticiális érintettséggel járó alapbetegségek, hisztiocitózis és szarkoidózis esetén fordul elő. Az alloimmun károsodások közül a közvetlenül a műtét után jelentkező primer graftdiszfunkció (PGD) rendkívül heves kórkép. Az akut rejekció (AR) döntően az első hónapoktól az első év végéig tartó időszakban jelentkezik, de ritkábban előfordul évekkal az átültetés után is. Sejtmediálta formában, akut celluláris rejekcióként (ACR) illetve antitestmediált kilökődési reakcióként (AMR) léphet fel. Az idült funkcióvesztés összefoglaló neve a krónikus allograft diszfunkció (chronic allograft dysfunction, CLAD). Az obstruktív forma a régóta ismert bronchiolitis obliterans szindróma (BOS), melynek reverzibilis altípusa a neutrophil BOS vagy más néven azithromycin rezponzív allograft diszfunkció (ARAD). A restriktív allograft szindróma (RAS) a közelmúltban került leírásra [33]. Az akut és krónikus funkcióvesztések típusairól a 4. ábra ad áttekintést [34].



**4.ábra** A graftdiszfunkciók különböző formáinak összefoglalása Verleden és mtsai nyomán [34]. FEV1: egy másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen, FVC: forszírozott vitálkapacitás, ARAD: azithromycin rezponzív allograft diszfunkció, RAS: restriktív allograft szindróma, BOS: bronchiolitis obliterans szindróma.

#### *Primer graftdiszfunkció*

A donortüdő beültetését követő első 72 órában jelentkezik, diffúz alveoláris károsodással. Az akut tüdőkárosodás ezen formája feltételezhetően a donortüdő kivételét követő szervezeten kívül töltött idő, majd a beültetést követően a recipiens keringésébe kapcsolódás során létrejövő iszkémia-reperfúziós károsodásra vezethető vissza. Az esetek 10-25%-ban fordul elő és a korai posztoperatív halálozás vezető oka [35]. Diagnózisát és súlyossági fokát az artériás vér parciális oxigénnyomás (PaO<sub>2</sub>) és a belégzett levegő oxigéntartalmának (FiO<sub>2</sub>) hányadosa, illetve a radiológiai képen látott infiltrátumok határozzák meg [36]. Bár a primer graftdiszfunkciót a BOS rizikófaktoraként írták le, hasonló összefüggést az akut celluláris rejekcióval vagy a limfocitás bronchiolitis-szel nem figyeltek meg [37].



*Akut kilöködési reakció, akut celluláris rejekeció*

Az AR celluláris formájának (ACR) diagnózisa a TBB minta szövettani képén alapul, két típusát különböztetjük meg. Perivaszkuláris limfocita infiltrátumok jelenléte A típusú rejekeciót jelez, melynek négy súlyossági fokozata van (A1-4), az A0 az infiltráció hiányát jelzi. A kislégutak mononukleáris infiltrációja, limfocitás bronchiolitis esetében B típusú rejekecióról beszélünk, súlyossági foka B0-2 között változik, Bx, ha nem besorolható (kellően reprezentatív minta hiányában) [38].

*Bronchiolitis obliterans szindróma*

A kislégutak gyulladással járó folyamata. Kialakulásának rizikófaktorai között különböző okok szerepelnek. Korábbi akut alloimmun reakció, egyes fertőzések, de a gasztroözofageális reflux okozta mikroaspirációk is állhatnak a háttérben [39,40]. Klinikai megjelenése a károsodás helyének megfelelően obstruktív tüdőbetegség. Definíció szerint legalább 3 héten át fennálló, egyéb okkal, fertőzéssel, az anasztomózis szűkületével vagy egyéb anatómiai eltéréssel nem magyarázható légúti obstrukció esetén állapíthatjuk meg. A rendszeres légzésfunkciós kontrollok során észleljük a kilégzési áramlás fokozatos csökkenését, mely tapasztalatunk szerint először a közép-kilégzési áramlási paraméterekben (MEF50%, FEF 25-75%), majd a későbbiekben az egy másodperc alatti erőltetett kilégzési levegőtérfogatban (FEV1) is mérhetővé válik. Ezen alapul a diagnózis és a klasszifikáció is (5. táblázat). A referenciaérték LuTX páciensekben nem az átlagpopulációra jellemző referenciérték, hanem a páciens műtét utáni, legalább három hét különbséggel mért két legjobb értékének átlaga. [4]. A BOS általában progresszív, de adekvát kezelés mellett számos esetben stabilizálható.

**5. táblázat** Bronchiolitis obliterans szindróma stádiumbesorolása a légzésfunkciós paraméterek szerint, az adott páciens egyéni, műtét utáni alapértékének százalékában.

	FEV1	FEF25-75
BOS 0	>90%	>75%
BOS 0-p	81-90%	≤75%
BOS I	66-80%	
BOS II	51-65%	
BOS III	≤50%	

BOS: bronchiolitis obliterans szindróma, FEV1: egy másodperc alatti erőltetett kilégzési volumen, FEF25-75: kilégzési áramlási sebesség az erőltetett kilégzési térfogat 25 és 75 százaléka között

A BOS kezdetben egységes diagnózist jelentett, a CLAD szinonimájaként is használatos volt. Később leírásra került a BAL neutrofilával jellemezhető neutrofil BOS, amely azithromycin adása mellett reverzibilis [41], innen származik másik megnevezése, az azithromycin rezponzív allograft diszfunkció (ARAD). Erre az altípusra az igazolt fertőzés hiánya mellett legalább 15%-ot elérő BAL neutrofil sejtarány jellemző [42].

#### *Restriktív allograft szindróma*

A RAS a CLAD közelmúltban leírt [26] formája, amelyet perifériás tüdőfibrozis jellemez és jelentősen befolyásolja a LuTX páciensek túlélését.

A diagnózis ebben az esetben is alapvetően a légzésfunkción nyugszik. A kiindulási FEV1 értékhez képest több, mint 20% csökkenés jelent CLAD-ot, ezen belül a teljes tüdőkapacitás (TLC) visszafordíthatatlan beszűkülésének, azaz a restriktív funkcióváltozás legmegbízhatóbb küszöbértéknek a kiindulási érték 90%-ig való csökkenése bizonyult. A RAS definíció szerint a meghatározott küszöbértéknek megfelelő CLAD. A BOS ezen kritériumrendszer szerint a RAS nélküli CLAD. A RAS páciensek CT képe az intersticiális tüdőbetegségekre jellemző radiológiai eltéréseket mutatott. A RAS előfordulása ebben a populációban hozzávetőlegesen 25%-tól 35%-ig terjedt az évek során. A páciensek CLAD kezdetétől számított túlélése RAS esetén szignifikánsan rosszabb volt, mint BOS mellett (medián túlélés 541 vs 1421 nap;  $p = 0.0003$ ).

A szövettani képet egy közelmúltban megjelent, 16 páciens ékrezekciós, retranszplantáció miatt explantált illetve autopsziás tüdőbiopsziás mintáit elemző vizsgálat szerint parenchymális és pelurális fibroelasztózis jellemzi. A fibroelasztózis döntően szubpleurális elhelyezkedésű, de néhány esetben paraszeptálisan illetve centrilobulárisan is megfigyelhető eltérés. Számos esetben a környező ép tüdőállománytól élesen elkülönülő fibroelasztotikus gócok láthatók, a határterületen elhelyezkedő fibroblasztokkal. Az esetek többségében obliteratív bronchiolitis jelenléte is társul az eltérésekhez és közel azonos arányban van jelen diffúz alveoláris károsodás is [43].

#### *Antitest mediált rejekció*

Az antitest mediált rejekció (AMR) tüdőtranszplantáltakban a diagnosztika fejlődésének köszönhetően a közelmúltban vonult be a klinikai gyakorlatba. Donorspecifikus antitestek (DSA), a C4d komplementalkotó depozíciója, szövettani eltérések és graftdiszfunkció jellemzik. Az irodalomban szereplő eseteírások, kisszámú esetet feldolgozó tanulmányok alapján a klinikai jelek és tünetek nem specifikusak, de DSA jelenléte mindenképpen AMR gyanúját jelenti [44]. A konvencionális immunszuppressziós kezelésre nem reagáló akut graftdiszfunkciós epizódok patológiája is AMR-ra utal. Krónikus formát eddig nem írtak le, bár a CLAD plasmapheresisre reagáló eseteiben valószínűsíthető nem kimutatott antitestek jelenléte.

## 2.3. Immunszuppresszió és fertőzések szervtranszplantáltakban

### 2.3.1. Az immunszuppresszív kezelés hatásmechanizmusa

A transzplantáció utáni immunszuppresszív kezelés bázisát a calcineurin inhibitorok adják. A tacrolimus és a cyclosporin A a T-sejtek aktiválódását gátolják, melyet a calcineurin az NFAT (nukleáris faktor aktivált T sejtben) fehérjéhez kötődve váltana ki [45,46].

A mycophenolate mofetil aktív metabolitja, a mycophenolsav szelektíven gátolja az immunsejtek, a T- és B-sejtek proliferációját és a monocita-makrofág sejtek rekrutmentjét. A T-sejtek apoptózisát is indukálhatja. Gátolja a dendritikus sejtek érését is, valamint csökkenti az interleukin (IL)-1 expressziót és serkenti az IL-1 receptor antagonistá termelődését. Gátló hatást fejt ki az indukálható nitrogén-oxid-szintetáz enzimre is [47,48].

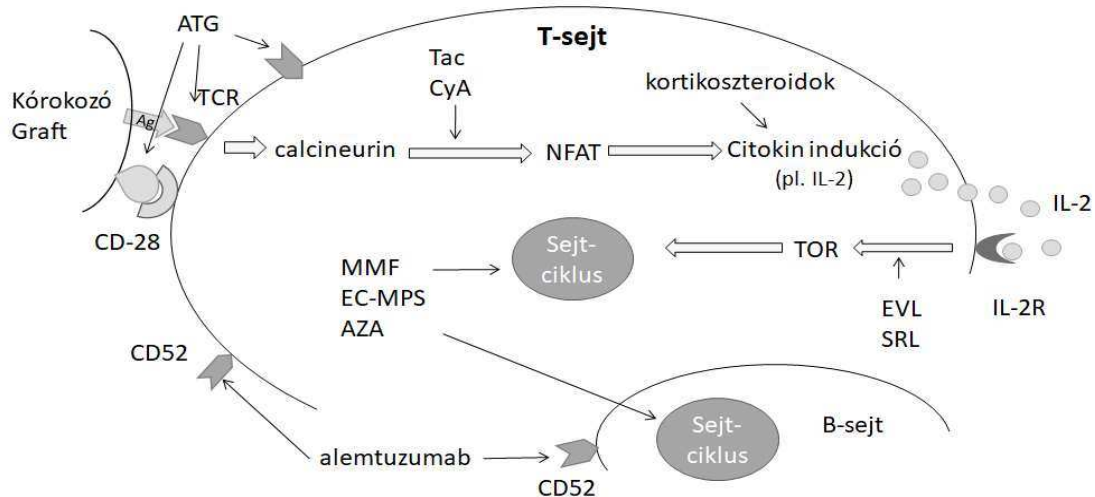
Az mTOR gátlók közül az everolimus szerepel a tüdőátültetés utáni gondozási sémában. Ez a szer az IL-2 sejtproliferációt serkentő hatását gátolja [49].

Az utóbbi években került bevezetésre az anti-CD52 (alemtuzumab) indukciós kezelés, amely aktiválja az antitestfüggő sejtmediálta citotoxicitást, a komplementrendszeren keresztüli citotoxicitást [50] és apoptotikus folyamatokat indukál [51]. Ezek következtében a szignifikáns limfocita-depléció a kezelés után korán kialakul, majd az egyszeri kezelést követően körülbelül egy éven át áll fenn [52]. A T- és B- limfociták, valamint a természetes ölüsejtek száma egyaránt csökken. CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T sejtek hiánya akár 36 hónapon át is fennállhat, míg a B-limfocita alcsoportok jelenléte 3-12 hónap után helyreáll [53]. A CD52 a limfocitákhoz képest kisebb mennyiségben, de kifejeződik a makrofágokon, monocitákon és az eozinofil sejteken is [54,55]. Az alemtuzumab biztonságosnak és hasznosnak bizonyult az akut rejeckió megelőzésében [56]. Hasonlóképpen növelte a BOS- mentes túlélést [57], míg a fertőzések szövődései hasonlóak maradtak a hagyományos immunszuppresszív kezeléssel összehasonlítva [58].

Az egyéb indukciós kezeléseknél a hazai páciensek körében csekély jelentősége van, anti-thymocita globulint (ATG) egy betegünk kapott. Az ATG ló vagy nyúl eredetű poliklonális immunglobulin készítmény, humán T sejt elleni antitestekkel. Az ATG az Fc receptoron és egyéb T sejtek felszínén található fehérjéken keresztül hat, a citotoxikus T-sejtek deplécióját okozva. [59] A basiliximab egy kiméra murin-humán monoklonális antitest, amely nagy affinitással és specifikusan az aktivált T-sejtek interleukin-2 receptorának alpha alegységéhez

köt. Hatásuk így az IL-2 mediált proliferáció és differenciálódás gátlását jelenti, sejtlepleciót azonban nem okoznak [60].

A különböző immunszuppresszív szerek által gátolt folyamatok az antimikrobás és alloreaktív immunválaszban egyaránt szerepet játszanak (5.ábra). Az opportunistá és nem opportunistá fertőzések kockázata is növekedhet.



**5. ábra** Az immunszuppresszió hatásmechanizmusa. Ag: antigén, APS: antigén prezentáló sejt, TCR: T-sejt receptor, Tac: tacrolimus, CyA: cyclosporin A, NFAT: nukleáris faktor aktivált T-sejtben, ATG: anti-thymocita globulin, MMF: mycophenolate mofetil, MPS: mycophenolsav, AZA: azathioprin, TOR: target of rapamycin, EVL: everolimus, SRL: sirolimus.

### 2.3.2. Alsó légúti fertőzések (ALF) kritériumrendszere mellkasi transzplantált páciensekben.

Tekintettel a transzplantált betegek tartósan módosított immunstátuszára, a körükben megjelenő fertőzések klinikuma is eltér az átlagpopulációban megfigyelhetőtől. A publikációk, epidemiológiai adatok és regiszterek egységes kezelhetőségének érdekében az ISHLT korábbi, légúti [61], virális [62] és gombafertőzésekről szóló [63] nemzetközi irányelvek alapján konszenzus dokumentumot adott ki a fertőzések, kolonizációk pontos

meghatározásáról szív- és tüdőtranszplantált páciensek esetében [64]. Jelen fejezet a bakteriális és gombás infekciók diagnosztikus kritériumait tárgyal részletesen, mivel a vírusinfekciók diagnózisa a dolgozat szempontjából csekélyebb jelentőséggel bír.

#### *Baktérium okozta ALF*

A **pneumónia** diagnosztikus kritériumai a következő tünetekből legalább egy: láz vagy hipotermia egyéb kimutatott ok nélkül, leukopenia vagy leukocitózis, valamint legalább kettő az alábbiakból: újonnan jelentkező purulens köpet vagy a köpet jellegének megváltozása vagy megnövekedett mennyiségű leszívott légúti váladék; köhögés, dyspnoe, tachypnoe vagy pleuralis dörzszöreje, crepitatio vagy hörghi légzési hang.; romló gázcsere, fokozódó oxigénigény, növekvő ventilációs igény; pleuralis folyadékgyülem,

Új/romló radiológiai eltérések, pozitív alsó légúti vagy pleuralis kultúra. Fenti feltételek teljesülése esetén AR jelenléte nem befolyásolja a diagnózist.

Amennyiben a fenti kritériumok negatív mikrobiológia mellett teljesülnek, AR kizárása esetén valószínű pneumonia állapítható meg.

**Kolonizációnak** tekintjük, ha pozitív kultúra mellett a páciens tünetmentes vagy korábbi tüneteiben nincs jelentős változás, stabil légzésfunkció és normál bronchoszkópos leletet találunk endobronchialis vérbőség és purulens szekrétaum nélkül, a radiológiai lelet változatlan, a patogén felfedezéséhez/eltűnéséhez nem társul a tünetek vagy a klinikai állapot változása.

**Igazolt tracheobronchitis** áll fenn, ha az alábbiakból legalább egy feltétel teljesül: újonnan jelentkező purulens köpet vagy a köpet jellegének/mennyiségének megváltozása vagy megnövekedett mennyiségű leszívott légúti váladék; és a feltétel teljesülését egy vagy több endobronchialis eltérés kíséri (vérbő nyálkahártya, kifelélyesedés, nekrozis vagy alhártyaképződés nyilvánvaló alternatív diagnózis és invazív parenchymás megbetegedés nélkül). A radiológiai képen nincs új vagy megnövekedett infiltrátum, konszolidáció, kavitáció, kivéve konkurrens tüdőgyulladás esetét, a pozitív légúti kultúra sterilen vett mintából származik vagy szövettani vizsgálat is kimutatja a gyulladást/kórokozót. Nem steril mintavétel és szövettani vizsgálat hiánya esetén **valószínű tracheobronchitist** állapíthatunk meg.

Az **anasztomózis infekciójának** kritériumai a tracheobronchitisével azonosak, de a gyulladással jelek az anasztomózis területére koncentrálnak.

*Gomba okozta ALF*

Az **igazolt pneumónia** diagnosztikus kritériumai:

Szövettani kimutatás vagy pozitív kultúra csak a sterilen vett mintából önmagában igazolt pneumóniát jelent. Ezek hiányában a diagnózis feltétele legalább egy az alábbiakból: láz vagy hipotermia, leukopenia vagy leukocitózis, új purulens köpet vagy a köpet jellegének megváltozása vagy megnövekedett mennyiségű leszívott légúti váladék; köhögés, dyspnoe, tachypnoe vagy pleuralis dörzszörej, crepitatio vagy hörgei légzési hang.; romló gázcsere, fokozódó oxigénigény, növekvő ventilációs igény; pleuralis folyadékgyülem. Emellett a mellkasröntgenen új vagy progrediáló és perzisztáló infiltrátum, konszolidáció, kavitáció, noduláris eltérések vagy mellkas CT felvételen legalább egy ezekből az eltérésekből. A mikrobiológiai eredmények közül egyetlen pozitív BAL vagy perifériás vér kultúra vagy PCR vagy pozitív BAL galaktomannán teszt igazolja a fertőzést, köpetből tenyésztés, PCR vagy direkt kimutatás segítségével két pozitív eredmény szükséges. A *Candida* speciesek akkor tekinthetők fertőző ágensnek, ha más kimutatott kórokozó nincs, egyébként kolonizációnak minősülnek.

Amennyiben a fenti feltételek teljesülése mellett negatív szövettani eredmény is van, a gombás pneumonia valószínűnek tekintendő.

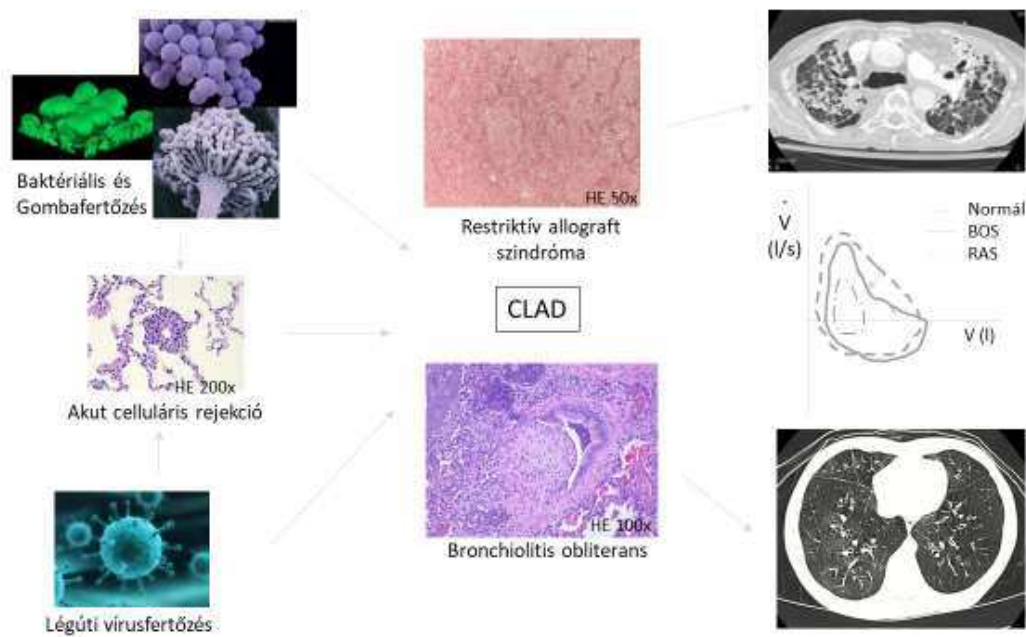
A **gombás tracheobronchitis** kritériumai a pneumóniával egyezők, annak radiológiai jelei nélkül.

### 2.3.3. Az ALF hatása az alloimmun válaszra és a grafftfunkcióra

#### *Graftkárosodással társuló fertőzések*

Egy a különböző fertőző ágensek hatását átfogóan vizsgáló tanulmány szerint a BOS kockázatát a bakteriális, gombás és vírusfertőzések is növelik, a pneumónia jelentősen, akár többszázszorosára is, míg a bronchitis kisebb mértékben. Gram pozitív és Gram negatív pneumóniát követően átlagosan 6 hónappal, gombás pneumonitis után 2 évvel hamarabb jelentkeznek a CLAD. Az infekció jelentkezésének ideje is befolyásolja a prognózist, a CMV és Gram-pozitív fertőzések a korai posztoperatív szakban jelentkezve, míg a gombainfekciók a korai időszakban és 365 napon túl fellépve is a BOS kockázatának növekedésével járnak [65]. A CMV fertőzések az ACR és a BOS gyakoriságát is növelik [66]. A *Chlamydia pneumoniae* [67] fertőzéssel, illetve *Pseudomonas aeruginosa* [68] vagy *Aspergillus* [69]

törzsekkel történt kolonizációval szintén összefüggést mutatott úgy az AR, mint a BOS előfordulása. A csak újabban figyelembe vett RAS rizikótényezőiről kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre, de a BOS-hoz hasonlóan infekciók, *Pseudomonas* kolonizáció és a BAL neutrofilia illetve eozinofilia mellett gyakoribb előfordulását írták le [70]. (6.ábra)



**6.ábra** Fertőzések és a graftdiszfunkció összefüggései. CLAD: krónikus allograft diszfunkció, BOS: bronchiolitis obliterans szindróma, RAS: restriktív allograft szindróma, V: volumen. Szöveti képek Husain és mtsai anyagából [71]

A bakteriális, illetve gombás etiológiai tényezőre utalhat az is, hogy a légúti neutrofil jelenlét szorosan korrelál a BOS megjelenésével [72,73]. A neutrofilia oka lehet fertőzés vagy bakteriális kolonizáció, ami légzésfunkciós romlással is szövődhet [74].

A neutrofil BOS jól reagál a makrolid antibiotikum azithromycin adására, akár jobban, mint az intenzifikált immunszuppresszióra [75,76,77].



*Az ALF okozta graftkárosodás és a fertőzések elleni immunválasz összefüggései az alloimmunitással*

Amennyiben a fertőzések közvetlenül a transzplantált szervet érintik, a graft károsodása a kórokozóval szembeni immunválasz, az alloimmun válasz reaktiválódása és a sejtkárosodás következtében felszabaduló rejtett autoantigének által kiváltott T-sejt aktiválódás következménye egyaránt lehet. [78]

A graftot érő korai ártalmak, így az infekció következtében is, az alloimmun válasz kiváltásában alapvető szerepet játszó mikrobiális és allograft eredetű molekulák szabadulhatnak fel. Ezen molekulák mintázatát a hemopoetikus sejteken vagy sejtekben található patogén felismerő receptorok, mint a Toll-like receptorok és a NOD-like receptorok felismerik. Ezen receptorokon keresztüli jelátvitel elősegíti az antigén bemutató sejtek érését, fokozza a kostimulátoros ligandok expresszióját, az antigénprezentációt és a proinflammatorikus citokinek felszabadulását. [79] A patogénfelismerő receptorok egyes epitél- és endotélsejteken, valamint a légúti simaizom-sejteken is expresszálódnak, így a fertőzés vagy sejtkárosodás közvetlenül ezen sejtek által is felismerésre kerülhet [80].

A gyulladás, így a fertőző ágensek kiváltotta gyulladás és a gyulladás mediálta fibrózis részben az inflammaszómákon keresztül fejlődik ki. A két legtöbbet tanulmányozott típus, az NLR-tartalmú pirin domén 3 és az absent in melanoma 2 inflammaszómák, melyek jellemző funkciója az IL-1 $\beta$  és az IL-18 szekréció elősegítése az előalakok szekrécióján keresztül, melyekből az érett forma a kaszpáz-1 proteolitikus aktivitásán keresztül jön létre. [81,82,83]. Ez a mechanizmus szerepet játszik többek között az invazív aspergillozis elleni védelmet szolgáló immunválasz kiváltásában és a *Lysteria monocytogenes* fertőzések esetében is [84,85]. A kaszpáz-1 aktiváció gyors sejthalálhoz [86,87], piroptózishoz is vezet, amely a plazmamembrán ruptúrájával és proinflammatorikus sejten belüli molekulák felszabadulásával jár [88], fokozva ezzel az immunválasz aktiválódását. [89] Extracellulárisan a neutrofil proteáz képes az előalakból az IL-1 hasítására és egyes irodalmi adatok alapján ez a mechanizmus lehet az IL-1 $\beta$  elsődleges forrása *Pseudomonas* infekció esetén [90].

Az inflammaszóma és az IL-1 aktiváció az antimikróbás immunválasz kiváltása mellett közreműködik a szerkezeti átépülés kialakulásában is. Az IL-1 $\alpha$  és az IL-1 $\beta$  állatkísérletes modellek alapján szerepet játszik a fibrózis kialakulásában [91,92], és emberben is az alveoláris makrofágok IL-1 $\beta$  emelkedett szintjét mutatták ki IPF és azbesztózis miatt gondozott páciensek esetében [93]. Az IL-1 $\alpha$  és az IL-1 $\beta$  hatása szintén állatkísérletes modell

alapján a fibroblaszt proliferáció és a prokollagén-szintézis serkentésén keresztül érvényesül [94]. Összefüggést igazoltak a COPD-s légúti gyulladás és az inflammaszóma aktiválódás között is [95].

Az inflammaszóma aktiváció és az IL-1 expresszió következtében felszaporodó adhéziós molekulák és kemokinek elősegítik az allograft neutrofil szekvesztrációt, a makrofág rekrutmentet és a T-sejtek aktivációját. Ezek mind alapvető lépések a graftot érő káros hatásoktól az allograft diszfunkcióig vezető úton. [96]

Egerekben már évtizedekkel ezelőtt leírták, hogy alloreaktív memória T-sejtek nemcsak alloantigénnel történő szenzitizáció során keletkezhetnek, hanem vírusfertőzések során kiszelektálódó memória T-sejtek is keresztreakcióba léphetnek az alloantigént bemutató major hisztokompatibilitási komplexszel az alloantigének direkt felismerésén keresztül. A keresztreaktivitásnak ezen típusát heterológ immunitásnak nevezték el. [97]

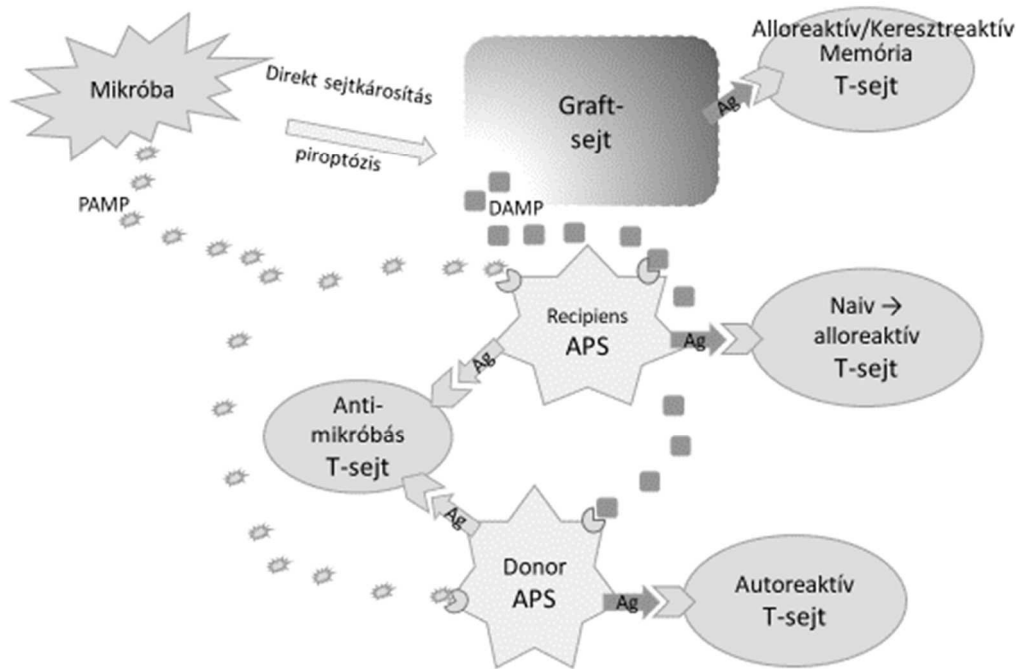
A pretranszplant alloimmunitás hatását vizsgáló friss tanulmány a DSA, ACR és CLAD összefüggéseit elemezve azonban megkérdőjelezi ennek a mechanizmusnak a jelentőségét. A megfigyelt adatok megerősítették az ACR, DSA és CLAD szignifikáns együttállását a korábbi tanulmányokhoz hasonlóan [98,99,100,101,102,103,104]. Ugyanakkor a kapcsolat összetett mechanizmusokon keresztül jön létre és így nehéz ok-okozati összefüggést igazolni. Eseteként a DSA meghatározások között eltelt idő miatt hamarabb megjelenhetnek az antigének, mint hogy detektálták volna őket. Ezen felül, DSA megjelenése egyidejűleg az ACR jelentkezésével, valamint a DSA és a CLAD együttes jelentkezése alapján gyanítható lehetséges kapcsolat a humorális és celluláris immunválasz között. Másfelől az ACR vagy CLAD kialakulása a DSA észlelése előtt arra utal, hogy a graft károsodása a következményes gyulladásos kaszkáddal és az ACR-val illetve CLAD-val járó átépüléssel együtt fokozhatja a HLA molekulák expresszióját és így elősegíti a DSA kialakulását. Emellett a közösségben szerzett légúti vírusfertőzések is a CLAD megnövekedett kockázatával jártak, bár ez a kockázatnövekedés nem volt szignifikáns. A szerzők szerint ennek oka lehet a relatíve kis esetszám és a vizsgálati periódus részében használt nem elég szenzitív víruskimutatási módszer. [105]

A memória T-sejtek ismertén más feltételek mellett aktiválódnak és gyorsabb, intenzívebb immunválaszt váltanak ki, mint a naiv T-sejtek [106], így jelentősebb szerepet játszhatnak az allograft rejekciónak kialakulásában, mint a hasonló arányban jelenlévő naiv T-sejtek [107].

Egyes baktériumok, például a Streptococcus és Staphylococcus törzsek toxinja szuperantigénként a T-sejt készlet 20%-át is aktiválhatja, ugyanakkor heterológ módon alloreaktív T-sejteket is generálhatnak [108].

Klinikai megfigyelések szerint csak egyes bakteriális infekciók járnak az AR megnövekedett gyakoriságával [109]. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy a különféle baktériumtörzsek eltérő proinflammatorikus citokinek termelődését váltják ki [110]. Ismert az is, hogy a különböző infekciók különböző immunválaszt indukálnak. A vírusos és intracelluláris baktériumfertőzések egyes típusú helper T-sejt (Th1), CD8 pozitív citotoxikus és természetes ölüsejt mediálta reakciót, míg az extracelluláris baktériumok Th1 és Th17 sejtek mediálta választ, a gombás fertőzések pedig döntően Th17 sejtek által mediált választ váltanak ki [111].

Az antimikróbás válasz során felszabaduló citokinek hatására csökken az antigénprezentáló sejtek (APS) aktivitási küszöbe, így az alloantigének is „könnyebben” bemutatásra kerülnek. Bár az APS - T-sejt interakciók során felszabaduló citokinekről korábban azt feltételeztük, hogy lokális hatást fejtenek ki, újabb megfigyelések arra engednek következtetni, hogy egyes citokinek bejuthatnak a nyirokcsomókba és módosíthatják az ott lévő limfociták jelentős részét [112].



**7. ábra** A fertőző ágensekre adott immunválasz alloimmunitáshoz vezető elemeinek összefoglalása. PAMP: patogén asszociált molekuláris mintázat (pattern), DAMP: damage associated molecular pattern, károsodáshoz asszociált molekuláris mintázat

#### 2.3.4. Légúti kórokozók műtét utáni megjelenése szolid szervtranszplantáltakban

Egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint LuTX páciensekből vett BAL jelentősen több bakteriális 16S DNS-t tartalmazott, mint az egészséges alanyok mintái, jelezve az intenzívebb jelenlétet, ugyanakkor a mikrobiális diverzitás szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. Ez a megfigyelés igaz volt a transzplantáció indikációjától függetlenül, a COPD, IPF, PAH, illetve CF miatt transzplantált páciensek között nem igazolódott szignifikáns különbség [113]. Az eltérő alsó légúti flóra kialakulásában az immunszuppresszió mellett a transzplantált tüdő bevezetésben részletezett sajátosságai is állhatnak. Az alábbiakban a műtét utáni időszakok szerint tekintem át a LuTX recipiensekben megjelenő kórokozókat.

*Korai posztoperatív szak*

A közvetlen posztoperatív időszakban a poli- illetve pánrezisztens kórokozók jelenlétével fokozottan kell számolni, elsősorban a methycillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és a vancomycin rezisztens *Enterococcus*-ok (VRE), valamint a non-albicans *Candida* fajok gyakoriak. A fertőzés kézenfekvő oka a recipiens vagy a donor szervezetében a transzplantációt megelőzően jelenlévő kórokozók reaktivációja. Az egy hónapon belüli infekciók másik jellegzetes forrása a nozokomiális flóra aspirációja. Ezt leggyakrabban posztoperatív hányás – amelynek hátterében gyomorfeszülés vagy metabolikus okok állhatnak – vagy elhúzódo endotrachealis intubáció okozza. Minél hosszabb a transzplantációt megelőzően vagy követően a hospitalizáció időtartama, annál nagyobb a pneumonia előfordulásának kockázata [114,115]. Emellett a sebfertőzések, katéterfertőzések, *Clostridium difficile* okozta bélfertőzések is problémát okoznak számos esetben.

*Az első fél év*

A műtét utáni második hónaptól az első fél év végéig tartó időszak a donorszervvel, vérkészítményekkel átvitt fertőzések és az opportunisták kórokozók ideje. A jellemzőbb opportunisták kórokozók az *Acinetobacter*, *Listeria* és *Legionella*, de gyakrabban fordulnak elő vírusinfekciók is, elsősorban a herpes simplex vírus (HSV) és a varicella zoster vírus (VZV) által okozottak. A profilaxis megszűntével a CMV infekciók ekkor a leggyakoribbak. A CMV-infekció során kialakulhat pneumonia, de a fertőzés hozzájárulhat a szerv kilökődéséhez is [116]. Külön kiemelendő, hogy a vírus immunszuppresszív hatása révén tovább növeli az opportunisták infekciók kockázatát. Ebben az időszakban már figyelmet kell szentelni az Epstein-Barr vírus (EBV) okozta fertőzéseknek és a következményes poszttranszplantációs limfoproliferatív betegségeknek is. Ez a toxoplasmosis és a *Nocardia* fertőzés tipikus ideje is. A gombainfekciók közül a legjelentősebbek a *Pneumocystis jirovecii*, valamint a *Candida*, *Aspergillus* és *Cryptococcus* fajok által okozottak. [117]

*Hat hónapon túl*

Az első 180 nap után az infekciók megjelenése az immunszuppresszió mértékétől és az expozíciótól függően változik. A jó graftműködést mutató betegeknél az immunszuppresszív kezelés ebben az időszakban már jelentősen csökkenthető, így ebben

a betegcsoportban a közösségben előforduló kórokozók (influenza vírus, respiratory syncytial vírus (RSV), *Pneumococcus*) okozta infekciók dominálnak. Visszatérő rejekeciók esetén azonban ezek kezeléséhez elhúzódóbb és nagyobb dózisú immunszuppresszív kezelés szükséges. A magasabb immunszuppresszió természetesen a késői oportunisták fertőzések magasabb kockázatával jár, ezen betegek lesznek különösen fogékonyak a *Pneumocystis*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides* és *Aspergillus* fajok okozta fertőzésekre. Az *Aspergillusok* okozta megbetegedések közé tartozik a felületes tracheobronchitis és az invazív pulmonális aspergillosis mellett az allergiás broncopulmonális aspergillosis is.

Ebben az időszakban is találkozhatunk CMV fertőzéssel [118], illetve poszttranszplantációs limfoproliferatív betegséggel [119,120]. Ezen felül, egyes recipiensekben meghatározott körülmények esetén visszatérő fertőzések jelentkezhetnek sztereotipikus kórokozókkal, többek között LuTX páciensekben BOS esetén. Ekkor *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* és *Aspergillus* jelenlétére [121,122,123] kell elsősorban számítani.

Visszatérő fertőzésekhez vezethetnek a graft anatómiai eltérései is, mint a légúti szűkület vagy más szervek esetén a vesicourethralis reflux és az epeúti szűkület. [124]

#### **2.4. Szezonális krónikus tüdőbetegségekben**

A szezonális légúti infekciókra gyakorolt hatása régóta ismert egészségesekben és krónikus tüdőbetegekben is.

##### *COPD*

Egy több mint hatezer COPD-s betegen végzett globális vizsgálat az euroatlanti régió kívül is igazolta, hogy a hidegebb időszakban jelentősebben gyakrabban fordult elő COPD exacerbáció az egyéb rizikófaktoroktól függetlenül. Az északi régióban 80%-kal, míg a déli féltekén 71%-kal több antibiotikus és/vagy szisztémás kortikoszteroid kezelést, illetve hospitalizációt igénylő exacerbációt jelentettek. [125]

Egy közelmúltban megjelent tanulmány alapján COPD páciensekben a téli időszakban a külső hőmérséklet csökkenése több, illetve súlyosabb légúti tünett, gyakoribb rohamoldó használattal járt. 5,5°C csökkenés mellett a reggeli FEV1 érték átlagosan 38 ml-es, az esti 26 ml-es csökkenést mutatott. Az épületen belüli hőmérséklet 21°C-ig nem volt befolyásoló

tényező, a környezeti páratartalom és a légszennyezettség bevonása az elemzésbe kismértékben, de erősítette az összefüggést. [126]

### *IPF*

Az idiopátiás tüdőfibrózis akut exacerbációi télen nagyobb számban fordultak elő egy 2017-es, több mint ezer páciens bevonásával végzett vizsgálat alapján [127].

### *CF*

Cisztás fibrózisos gyermekekben az alsó légúti patogének megjelenése szintén szezonalitástól is függ, szignifikánsan több téli methycillin rezisztens *Staphylococcus aureus*, *Achromobacter xylosoxidans* és *Haemophilus influenzae* fertőzéssel [128]. A *Pseudomonas* törzsek megjelenése ugyanakkor a nyári időszakban fordul elő gyakrabban [129], illetve a hőmérséklettel összefüggő földrajzi különbségeket is leírtak, a melegebb régiókban fiatalabb életkorban mutatható ki [130].

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

A szervátültetést követő első évben kiemelt figyelmet igényelnek az infekciós szövődmények. Munkám során a magyar LuTX páciensek alsó légúti kórokozóinak vizsgálatát tűztem ki elsődleges célul, más betegcsoportokban korábban leírt tényezők hatásának figyelembevételével. A műtét óta eltelt idővel változó kórokozók dominálnak külföldi centrumok tapasztalatai alapján. Ismert a szezonális hatása egészségesekben és krónikus tüdőbetegségben szenvedőkben egyaránt. Vizsgálataink során a környezeti tényezők, illetve az első év során változó immunszuppresszió alsó légúti fertőzések kialakulására gyakorolt lehetséges hatásait elemeztük a hazai LuTX páciensekben. Ismereteink szerint ez az első tanulmány, amely az évszakok szerinti különbségeket a kontinentális klímazónában vizsgálja. Munkánk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. Milyen klinikai jellemzői vannak a vizsgálatba bevont hazai LuTX pácienseknek?
2. Milyen légúti kórokozóspektrummal számolhatunk a hazai páciensekben?
3. Hogyan változik az alsó légúti kórokozók megjelenése a műtét óta eltelt idő, illetve az immunszuppresszió lépcsőzetes csökkentése szerint meghatározott időszakokban?
4. Mutat-e az alsó légúti fertőzések (ALF) eloszlása szezonális különbségeket LuTX után?
5. A szezonális különbségek megjelenését befolyásolja-e az immunszuppresszió lépcsőzetes csökkentése?
6. Befolyásolja-e az egyes kórokozócsoportokban az infekciók számát a környezeti hőmérséklet, illetve a relatív páratartalom tüdőtranszplantált páciensekben?
7. Van-e jelentős különbség a kórokozók előfordulásában a transzplantációt indikáló alapbetegség szerint?



## **4. MÓDSZEREK**

### **4.1 Vizsgált személyek**

Alanyaink a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán a közvetlen posztoperatív szakban gondozásba vett LuTX páciensek közül kerültek ki. Valamennyi páciens betöltötte a 18. életévét és a kaukázusi rasszba tartozott. A műtét és a posztoperatív intenzív osztályos valamint mellkassebészeti osztályos ellátás minden esetben a Bécsi Orvosi Egyetem Mellkassebészeti Klinikáján és intenzív osztályain történt, majd a sebészeti osztályról szállították a pácienseket a Pulmonológiai Klinikára további posztoperatív ellátásra. A hazabocsátást követően a rendszeres kontrollok és a grafftal kapcsolatos pulmonológiai problémák miatti hospitalizáció minden esetben intézményünkben történt.

### **4.2. A vizsgálatok menete**

A páciensek rendszeres kontrollja magában foglalta a panaszok és tünetek feltérképezését, a fizikális vizsgálatot, mellkas röntgenfelvételt vagy komputertomográfias vizsgálatát, klinikai laborvizsgálatokat, beleértve a kvalitatív vérkép meghatározást, pulzoxymetriát és légzésfunkciós vizsgálatot és legalább évente végzett diffúziós kapacitás méréssel. A vizsgálatok az első három hónapban hetente, a hatodik hónapig kéthetente, majd az első év végéig havonta, illetve új tünetek, panaszok megjelenésekor történtek a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika Transzplantációs Ambulanciáján. Az adatokat retrospektíven dolgoztuk fel a páciensek kórlapjaiból.

### **4.3. Hörgőtükrözés**

Surveillance bronchoszkópia TBB-val és a BAL mikrobiológiai vizsgálatával protokoll szerint a 2.,4.,8.,12. héten, majd a 6. és 12. hónapban történt a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán. Hörgőtükrözést végeztünk TBB és BAL céljából ALF tünetei esetén, értékelhető köpet hiányában, pneumóniára és/vagy alloimmun reakcióra utaló radiológiai eltérések, valamint légzésfunkciós romlás esetén is. A hörgőtükrözést midazolam szedációban, lidocain lokálanesztéziában végeztük, a páciensek háton fekvő helyzetében.

TBB-t a légmell lehetősége miatt csak az egyik oldalról, lehetőség szerint az alsó és felső lebenyből is vettünk. A BAL során a radiológiai eltérésnek megfelelő szegmens- vagy szubszegmenshörgőbe, eltérés nélkül többnyire a 4. vagy 5. szegmentumba ékelt bronchoszkópon keresztül 120 ml fiziológiás sóoldatot adtunk 40 ml-es frakciókban, majd 0,2 mBAR nyomással szívtuk vissza.

#### 4.4. Mikrobiológiai vizsgálatok

A visszanyert folyadékból vett mintákat rutinszerűen küldtük aerob baktérium és gombatenyésztésre, galaktomannán tesztre a Semmelweis Egyetem Mikrobiológiai Intézetbe. Átmenetileg anaerob baktériumokra is rendszeresen szűrtünk, de tekintettel arra, hogy kezelendő fertőzést nem fedeztünk fel, ezt a vizsgálatot kivettük a protokollból és csak alapos gyanú esetén vizsgáltuk. A *Mycobacterium ssp* direkt kimutatása Ziehl-Neelsen festéssel, valamint folyékony táptalajon és Löwenstein-Jensen táptalajon történő tenyésztése a Pulmonológiai Klinika mikobakteriológiai laboratóriumában történt. A légúti vírusok PCR-rel történő kimutatására az Országos Epidemiológiai Központ légúti virológiai laborjába küldtük ki a BAL-ból vett mintát. A CMV fertőzést a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai Intézetben történő BAL PCR mellett minden tervezett kontroll alkalmával a szérum antigén vizsgálatával is szűrtük, amely vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika virológiai laboratóriuma végezte. A szövettani vizsgálat részeként *Pneumocystis jirovecii* szűrése is megtörtént Grocott festéssel, kezdetben az Országos Korányi és TBC Pulmonológiai Intézet Patológiai Osztályán, majd a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai Intézetben. Akut fertőzés esetén köpet aerob baktérium- és gombatenyésztése történt, korábbi aspergillosis esetén galaktomannán teszt is. Köpet hiányában BAL-ból vett mintát küldtünk mikrobiológiai vizsgálatokra, a korábbi kórokozóspektrum és a klinikum alapján felmerülő kórokozók irányába. A BAL részletes mikrobiológiai vizsgálata megtörtént légzésfunkciós romlás esetén is, valamint novum, ritka kórokozóra, gombafertőzésre, tuberkulózisra vagy atípusos mikobakteriózusra gyanús radiológiai eltérések jelentkezésekor. *Chlamydia pneumoniae* és *Mycoplasma pneumoniae* szerológiai vizsgálatára csak atípusos infekció gyanújakor került sor, ez a vizsgálat a Semmelweis Egyetem Mikrobiológiai Intézet szerológiai laboratóriumában történt.

A műtét utáni megjelenést leíró vizsgálatba az orr-, illetve torokleoltás eredményeit is bevontuk. A szezonális és környezeti tényezők hatását felmérő tanulmányban az ALF-ra fókuszáltunk, így ott csak alsó légúti mintákat vontunk be az analízisbe, ekkor a köpet hiányában vett orr-, illetve torokleoltás baktérium és gombatenyésztési eredményeit nem elemeztük. Nem történt légúti vírusmeghatározás sem felső légúti mintákból.

#### **4.5. Antimikróbás kezelés**

A páciensek antimikróbás profilaxisa a bevezetésben részletezett protokoll szerint történt. Egy páciensnél sulphamethoxazol/trimethoprim helyett trimethoprim monoterápiát adtunk gyógyszerérzékenység miatt. Az ALF epizódokat a korábbi és az akut esetben vett tenyésztési eredmények, a rezisztenciaspektrum, valamint a klinikai tünetek és vizsgálati eredmények alapján kezeltük.

#### **4.6. A mikrobiológiai eredmények értékelés-e**

A legalább  $10^3$  csíraszámú mintákat tekintettük pozitívnak, az alacsonyabb csíraszám felső légúti kontamináció lehetőségére utal. Az ALF-t az ISHLT bevezetésben részletezett konszenzusa alapján definiáltuk: láz vagy fehérvérsejtszám változása ( $<4000$  G/l vagy  $>10000$  G/l) és légúti infekció tünetei vagy csökkent oxigénszaturáció vagy pleurális folyadékgyülem; pneumónia radiológiai jele és köpet vagy köhögés vagy nehézlégzés; vagy a gyulladás endobronchialis jelei által kísért pozitív kultúra [64].

Egyes infekciónak azokat az eseteket tekintettük, ahol a teljes lefolyás alatt egyetlen kórokozó volt kimutatható. Több kórokozó jelenléte esetén, akkor is, ha azok a kórlefordulás során későbbi szuperinfekcióként jelentek meg, többszörös, polimikróbás fertőzésként rögzítettük az esetet. A nozokomiális és területen szerzett fertőzéseket nem különítettük el egymástól.

#### **4.7. Az immunszuppresszív terápia figyelembevétele**

Mivel a lépcsőzetesen egyre alacsonyabb dózisban adott immunszuppresszív kezelés mellett a fertőzésekre való fogékonyság is várhatóan csökken, ezáltal a kezelés módosulása interferálhat a szezonális hatásokkal. Erre való tekintettel bevezettünk egy, a szérum

tacrolimus szintek alapján számított korrekciós faktort. Az immunszuppresszió szintje 6 és 12 hónap között a legalacsonyabb, így a fertőzések kockázata is kevésbé a gyógyszer indukálta súlyos immunhiány által meghatározott, az erre az időszakra a korrekciós faktor  $K_{tac}$ -ot 1-nek vettük. Ehhez képest az indukciós kezelés nélküli páciensekre megadott tacrolimus célszintek reciprokával arányosan számolva, az első három hónapra a  $K_{tac}$  értéke 0,67-re, míg a 4-6. hónapig terjedő időszakra 0,81-re módosult.

Elemeztük az ALF számának alakulását a műtétől eltelt idő függvényében is.

#### **4.8. Környezeti tényezők meghatározása**

Az alsó légúti fertőzések abszolút és  $K_{tac}$  korrigált számát is megvizsgáltuk havi bontásban hőmérséklet és páratartalom alapján. A havi minimum, maximum és átlagos hőmérséklet, valamint relatív páratartalom értékeket az Országos Meteorológiai Szolgálat adatbázisából merítettük [131].

Hideg és meleg időszakra osztottuk az évet, a hideg periódus októbertől ápriliséig tartott, a havi átlaghőmérséklet az éves átlagnak megfelelő  $12^{\circ}\text{C}$  alatt maradt, a minimumhőmérséklet pedig fagyponthoz alatti volt ebben az időszakban. A meleg periódus májustól szeptemberig tartott,  $12^{\circ}\text{C}$  feletti átlaghőmérséklettel. Ebben az időszakban a vizsgálati periódus éveiben a hőmérséklet nem csökkent fagyponthoz alá. A hőmérséklettel ellentétben a relatív páratartalom nagyobb éves változékonyságot mutatott, ezért száraz vagy nedves időszak nem volt egyértelműen elkülöníthető.

A környezeti hőmérséklettel és páratartalommal való korreláció számításánál minden esetben a tárgyhavi, azaz a mintavétel évében mért adott havi átlagértéket vettük figyelembe.

#### **4.9. Statisztikai analízis**

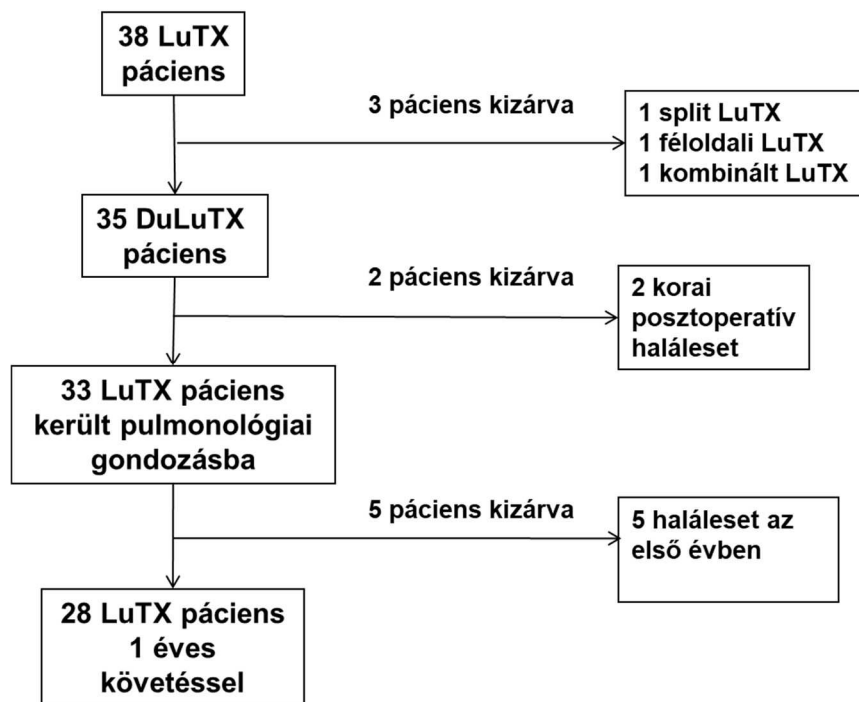
A statisztikai elemzést GraphPad (Graph Pad Prism 4.0 by Graph Pad Software Inc., San Diego, USA) és az IBM Statistical Package for Social Sciences 23 verziószámú (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programmal végeztük. Az adatokat általában  $\text{átlag} \pm \text{SD}$  formában adtuk meg, ettől eltérő eseteket külön jelöltük. Spearman-féle korrelációanalízissel vizsgáltuk az esetleges összefüggéseket. A nem parametrikus adatok esetében a csoportok

összehasonlítását Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával, több csoport esetén Friedman teszttel végeztük.  $P < 0,05$  esetén fogadtuk el az eredményt statisztikailag szignifikánsnak.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. Klinikai adatok

Az első évben megjelenő kórokozók vizsgálatánál a 2008.október 1. és 2010.szeptember 31. között transzplantált 12 páciens, míg az infekciókat befolyásoló tényezők vizsgálatánál a 2008.október 1. és 2012.szeptember 31 között transzplantált 38 páciens adatait dolgoztuk fel. Ez utóbbi vizsgálatban az egyoldali, split vagy szív-tüdő átültetett pácienseket (n=3), valamint az egy éves túlélést el nem érő pácienseket (n=7) kizártuk az analízisből (8.ábra).



**8.ábra** Páciensek kiválasztása az első évi ALF szezonális vizsgálatához

A páciensek adatait és az esetükben alkalmazott immunszuppresszív kezelést az 6. táblázat tartalmazza.

**6. táblázat** A tüdőtranszplantált páciensek jellemzői.

Tüdőátültetett páciensek (n)	Kórokozóspektrum meghatározása (12)	Szezonális és immunszuppresszió hatásának vizsgálata (28)
Életkor a műtét időpontjában (év), átlag±SD (tartomány)	36,96±1,73 (18-56)	38,4±11,9 (20-63)
Nem		
férfi	8 (67%)	16 (57%)
nő	4 (33%)	12 (43%)
Alapbetegség, n (%)		
CF	7 (58%)	12 (43%)*
COPD	3 (25%)	5 (18%)
IPF	1 (8%)	6 (22%)
PAH	1 (8%)	4 (14%)**
LAM		1 (3%)
Indukciós kezelés, n (%)		
alemtuzumab	0 (0%)	4 (14%)
ATG	0 (0%)	1 (3%)
nem kapott	12 (100%)	23(82%)
Immunszuppresszív gyógyszerelés, n (%)		
Tacrolimus	10 (92%)	27 (97%)
Everolimus+Tacrolimus	1 (8%)	0 (0%)
Cyclosporin A	1 (8%)	1 (3%)
Mycophenolate	9 (75%)	23 (82%)
Azathioprine	3 (25%)	1 (3%)
Szteroidok	12 (100%)	28 (100%)

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease), CF: cisztás fibrózis, IPF: idiopátiás pulmonális fibrózis, PAH: pulmonális artériás hipertenzió, BOS: bronchiolitis obliterans szindróma, reTX: retranszplantáció, ATG: antithymocyt globulin.

\* 2 esetben retranszplantáció

\*\* 1 esetben retranszplantáció

A teljes vizsgálati időszakban valamivel több férfi, mint nő került transzplantációra, az életkoruk 18 és 63 év közé esett. A leggyakoribb alapbetegség a CF volt, ezt követték az ILD-k, a COPD és a PAH. Pácienseink 17 százaléka részesült valamilyen indukciós kezelésben, közülük mindenki csak a környezeti tényezőket és a szezonalitást elemző második vizsgálatban szerepelt. A második vizsgálatba bevont páciensek az első időszakban transzplantált páciensek adataival összevetve kiegyensúlyozottabb nemi arányt mutattak, az alapbetegségek aránya jobban közelítette, a nemzetközi adatokat a COPD és az intersticiális tüdőbetegségek miatt transzplantáltak arányának növekedésével.

Az alap immunszuppresszív kezelés tacrolimus, mycophenolate mofetil és szteroid kombinációjából állt. Egy páciens tacrolimus helyett cyclosporin A-t kapott. A mycophenolate-ot szüneteltettük vagy adagját csökkentettük neutropénia esetén. Egy páciensnél intolerancia miatt azathioprinre váltottunk. Alemtuzumab indukciós kezelés mellett mycophenolate-ot az első évben nem adtunk.

## 5.2. Kórokozóspektrum az első évben

Az első 12 páciens tervezett kontrollvizsgálatok során és a kiszűrt eltérések vagy panaszok miatt levett alsó- és felső légúti mintáinak adatait feldolgozó vizsgálatban az első évben leggyakrabban kimutatott kórokozócsoportot a gombák alkották, a páciensek közül *Candida albicans* 82, *Aspergillus* 50, *Pneumocystis* 8 százalékukban volt jelen, ezt követték a Gram-negatív baktériumok a *Pseudomonas species*-ek 60, a *Klebsiella oxytoca* és *pneumophila* összesen 25, az *Acinetobacter* és az *Escherichia coli* 17-17 százalékos előfordulásával, és a Gram-pozitívak: szenzitív *Staphylococcus aureus* a páciensek 50, MRSA 25, *Enterococcus species* pedig 25 százalékból volt kimutatható.

A hosszabb periódust átfogó második, igazolt gombás és bakteriális ALF-ra fókuszáló vizsgálatban az ALF átlagos előfordulási gyakorisága 1,9 eset volt páciensenként. Az összes ALF 46 százaléka volt polimikróbás fertőzés. A kimutatott kórokozókat a 2. táblázat foglalja össze. A legtöbb patogén Gram-negatív baktérium volt, a *Pseudomonas* fajok egyértelmű dominanciájával. A Gram-pozitív fertőzések ritkábban fordultak elő, közülük az *Enterococcusok* és a *Staphylococcus aureus* által okozottak voltak a legjelentősebbek. Az *Enterococcusok* 44 százaléka volt penicillin-rezisztens, vancomycin-rezisztens fertőzést nem detektáltunk. A *Staphylococcus aureus* infekciók 50 százalékból volt jelen MRSA. A gombainfekciók között leggyakrabban az *Aspergillus* fajok fordultak elő (7.táblázat).



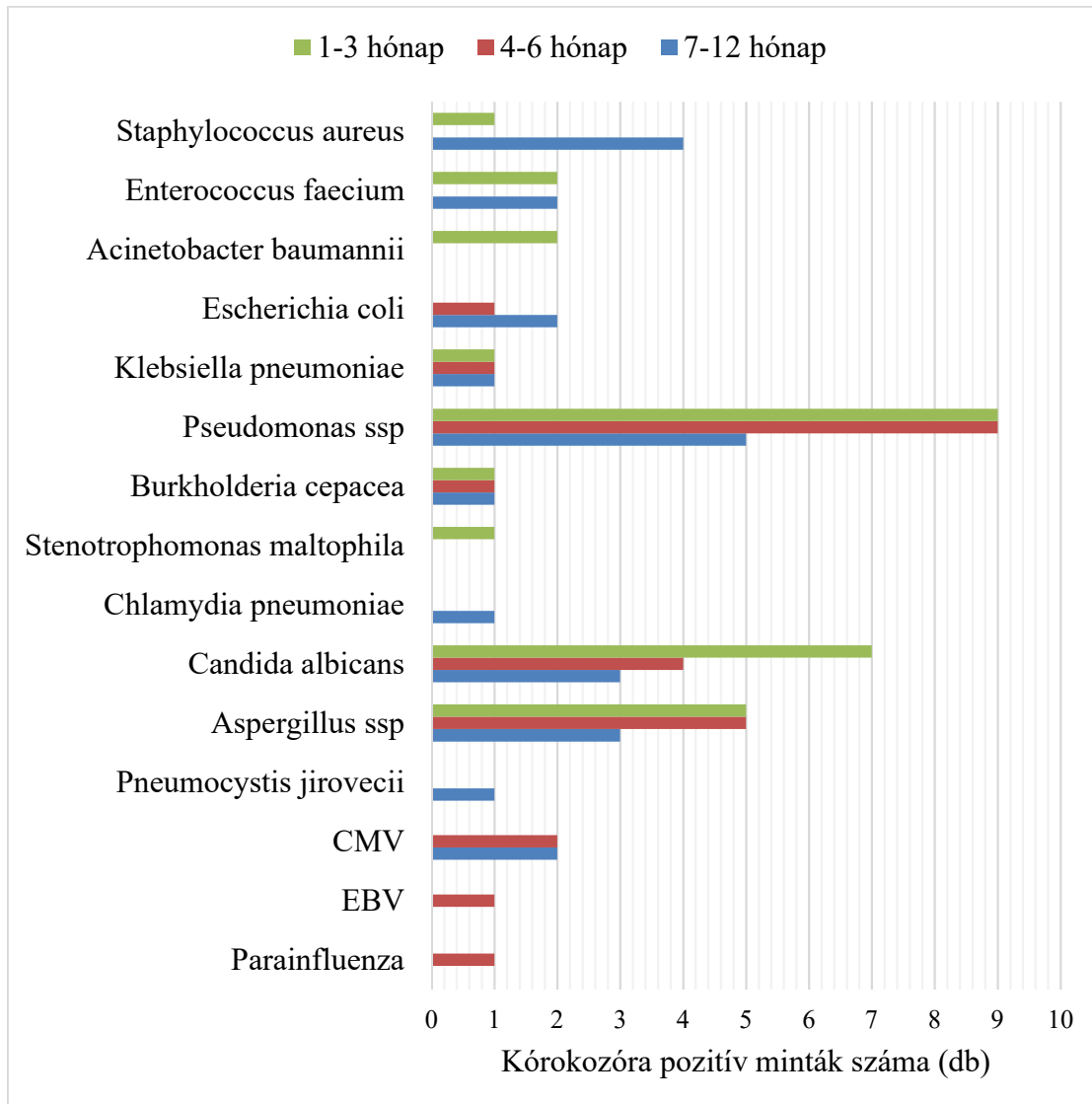
**7. táblázat** Alsó légúti infekciók során vett alsó légúti mintákból kimutatott kórokozók.

<b>Gram-negatív fertőzések</b>	<b>Gram-pozitív fertőzések</b>	<b>Gombás fertőzések</b>
<b>(n)</b>	<b>(n)</b>	<b>(n)</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (28)	<i>Enterococcus spp</i> (13)	<i>Aspergillus spp</i> (25)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (8)	<i>Staphylococcus aureus</i> (6)	<i>Penicillium spp</i> (2)
<i>Klebsiella oxytoca</i> (5)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (2)	<i>Candida krusei</i> (1)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (4)	<i>Mycoplasma pneumonia</i> (2)	<i>Candida albicans</i> (1)
<i>Serratia marcescens</i> (2)	<i>Clostridium perfringens</i> (1)	
<i>Enterobacter cloacae</i> (2)		
<i>Escherichia coli</i> (2)		
<i>Acidaminococcus fermentans</i> (2)		
<i>Bacterioides fragilis</i> (1)		
<i>Burkholderia cepacea</i> (1)		
<i>Chlamydia pneumonia</i> (1)		
<i>Fusobacterium necrophorum</i> (1)		
<i>Pantotea agglomerans</i> (1)		
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (1)		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (1)		

### 5.3. A kórokozók megjelenése a műtét óta eltelt idő alapján

A teljes légúti patogén spektrumot felmérő első vizsgálat adatait elemezve azt találtuk, hogy az első három hónapban nagyszámú *Pseudomonas* volt jellemző, részben a CF páciensek magas arányának köszönhetően. A *Staphylococcus aureus* törzsek 50%-a volt meticillin rezisztens. A harmadik és hatodik hónap között *Pseudomonas* a CF betegekben volt kimutatható, míg *Candida* törzsek a COPD miatt transzplantált páciensekben jelentkeztek, a korábbi felső légúti kolonizációnak megfelelően. Az első három hónapban alkalmazott valgancyclovir profilaxis elhagyását követően két páciensben jelentkezett CMV antigenaemia pozitívitas. Egy betegünkönél egyidejű kislégúti obstrukció is fennállt, mely adekvát kezelés mellett megszűnt. Egy páciensnél jelentkezett invazív broncopulmonális aspergillosis, amely

hosszútávú voriconazole kezelést igényelt. A kórokozók megjelenését a műtét után lépcsőzetesen immunszuppresszióknak megfelelő időszakokban a 9.ábra mutatja.



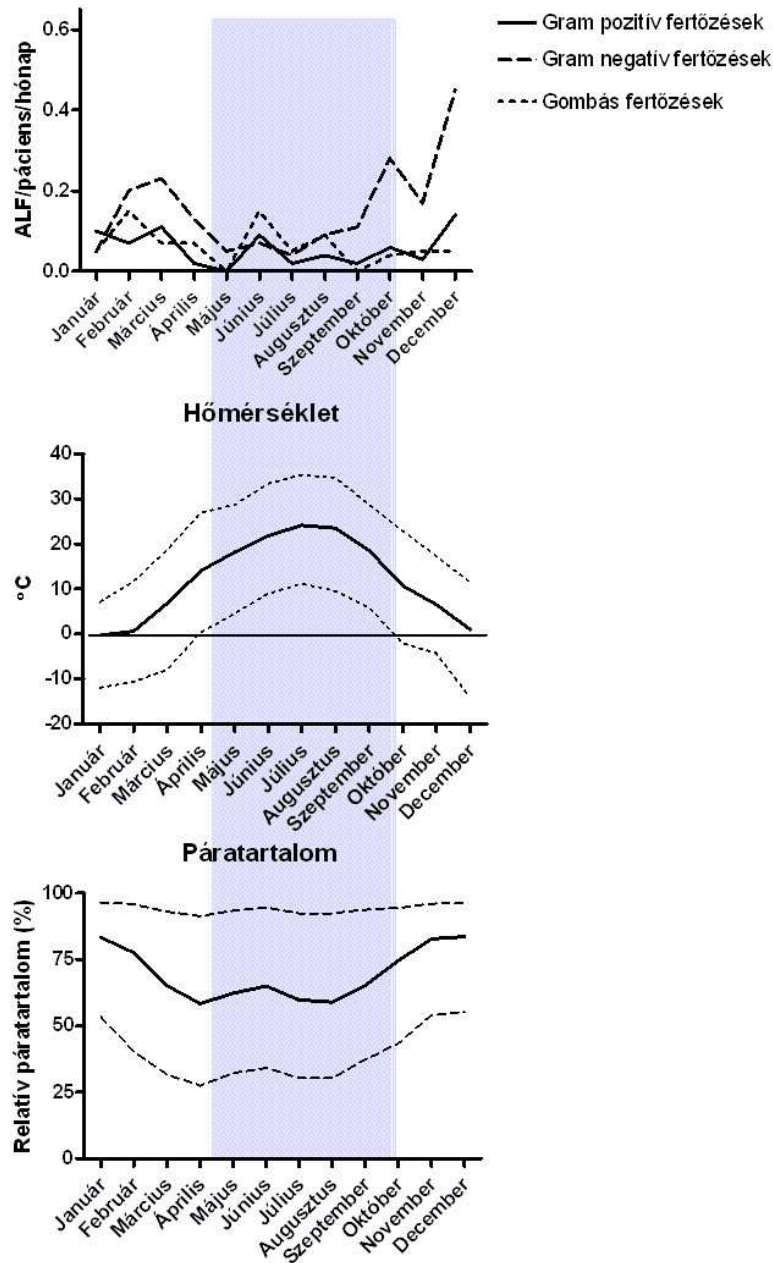
**9. ábra** Légúti mintákból kimutatott kórokozók, a műtét óta eltelt idő és a lépcsőzetesen csökkenő immunszuppresszió alapján meghatározott időszakok szerint, 2008.október és 2010.október között műtétre került LuTX recipiensekben.

A 2008.október 01. és 2012. szeptember 31. között transzplantált páciensek adatainak feldolgozásakor azt találtuk, hogy a műtét óta eltelt idő a várakozásnak megfelelően szignifikáns negatív hatást gyakorolt a fertőzések számára ( $r = -0,846$ ,  $p < 0,001$ ), a bakteriális infekciók frekvenciájára ( $r^2 = -0,844$ ,  $p < 0,001$ ), amelynek háttérében a Gram-negatív ALF ( $r = -0,789$ ,  $p < 0,05$ ) számának csökkenése állt. A Gram-pozitív ALF előfordulása az egész évre

vetítve érdemben nem változott ( $r = -0,410$ ,  $p = 185$ ), és ugyanez mondható el a gombás ALF számáról is ( $r = -0,486$ ,  $p = 0,109$ ).

#### **5.4. A bakteriális és gombás fertőzések eloszlása a naptári évben**

A 10. ábra a fertőzések átlagos számát mutatja a naptári hónapoknak megfelelően, a kontinentális éghajlatnak megfelelő havi átlagos hőmérséklet és relatív páratartalom értékekkel [131] együtt. Az adott hónapok évenkénti értékeinek átlagát tüntettük fel.



**10. ábra** Alsó légúti fertőzések és havi hőmérséklet és páratartalom értékek összesített átlaga

A bakteriális infekciók gyakoribbak voltak a hideg időszakban. Gram-pozitív patogének esetében nem találtunk szignifikáns különbséget az alsó légúti infekciók gyakoriságában. A Gram-negatív infekciók vonatkozásában az ALF gyakoribb volt a hideg időszakban. A gombás ALF mutatott szezonális különbséget. Az eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

**8. táblázat** Alsó légúti fertőzések (ALF) gyakorisága a hideg és meleg időszaknak megfelelően.

<b>ALF</b> (eset/páciens/hónap)	<b>Hideg időszak</b> (átlag±SD)	<b>Meleg időszak</b> (átlag±SD)	
Összes infekció (n=69)	1,68±1,54	0,79±0,92	p<0,01
Bakteriális infekciók (n=85)	2,18±2,44	0,82±1,31	p<0,01
Gram-pozitív infekciók (n=26)	0,64±1,22	0,25±0,80	ns
Gram-negatív infekciók (n=59)	1,54±1,75	0,57±0,96	p<0,05
Gombainfekciók (n=31)	0,68±0,90	0,43±0,88	ns

ALF: alsó légúti fertőzés, ns: nem szignifikáns.

### **5.5 Az ALF szezonális különbségei az immunszuppresszió hatásának figyelembevételével**

Tekintettel arra, hogy az immunszuppresszió változásai potenciálisan befolyásolják a fertőzések előfordulását, elemeztük az ALF szezonális változásait az immunszuppresszió mértéke szerint, a Módszerek fejezetben részletezett módon számított  $K_{tac}$  faktorialis súlyozott értékek felhasználásával is. Ezzel a módszerrel szintén az összes infekció, ezen belül a bakteriális és Gram-negatív fertőzések megjelenése mutatott szignifikáns szezonális különbséget, míg a Gram-pozitív és gombás fertőzések esetében a különbség tendenciaszerűen volt jelen (9. táblázat).

**9. táblázat** Alsó légúti fertőzések  $K_{tac}$  immunszuppressziós faktorról korrigált gyakorisága a hideg és meleg időszaknak megfelelően.

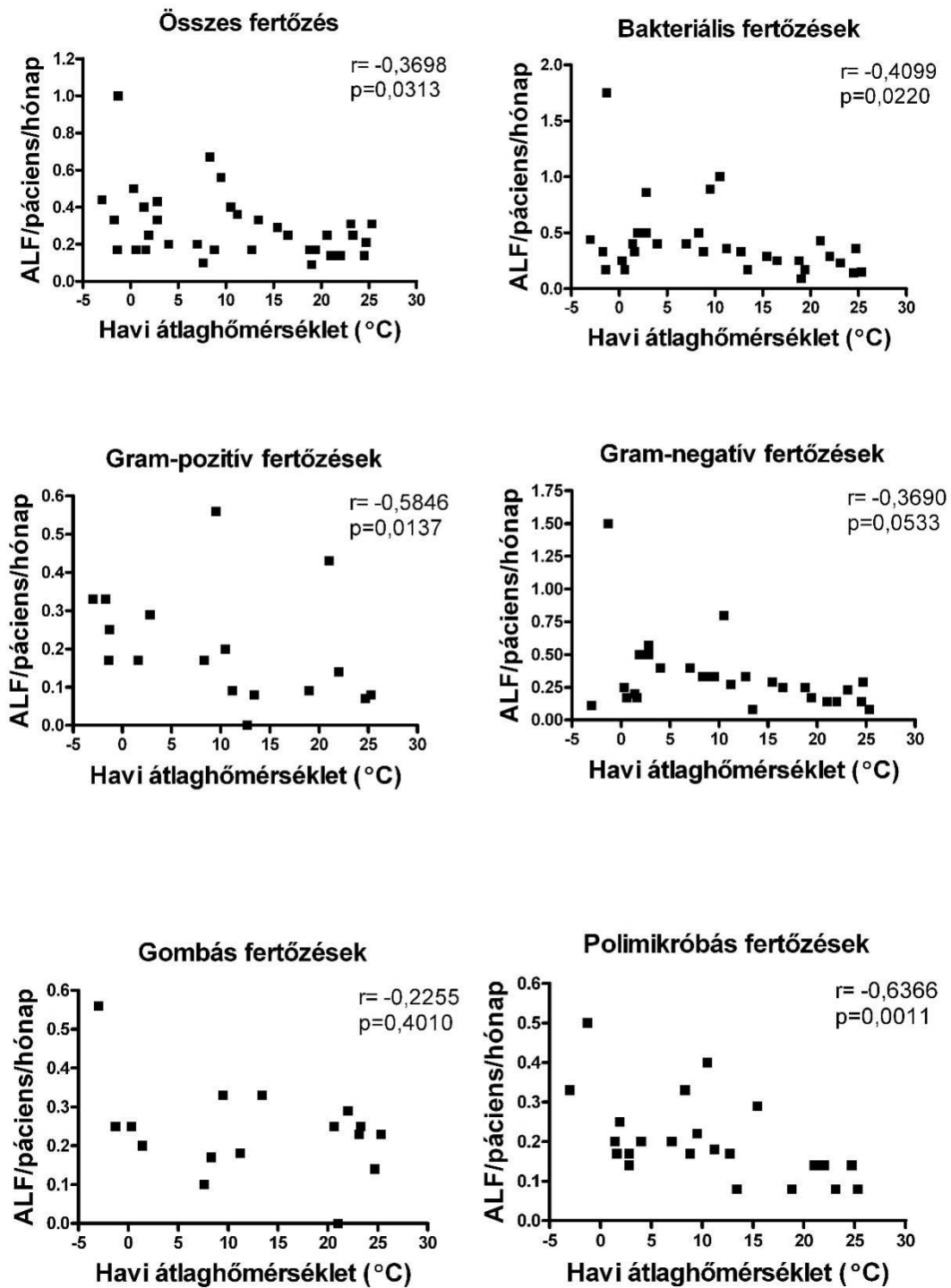
<b>kALF</b> (eset/páciens/hó)	<b>Hideg időszak</b> (átlag±SD)	<b>Meleg időszak</b> (átlag±SD)	
Összes infekció	1,33±1,22	0,66±0,84	p<0,05
Bakteriális infekciók	1,74±2,00	0,70±1,18	p<0,01
Gram-pozitív infekciók	0,54±1,08	0,21±0,68	ns
Gram-negatív infekciók	1,2±1,34	0,49±0,85	p<0,05
Gombainfekciók	0,54±0,73	0,38±0,85	ns

kALF: alsó légúti fertőzések  $K_{tac}$  immunszuppressziós faktorról korrigált értéke, ns: nem szignifikáns.

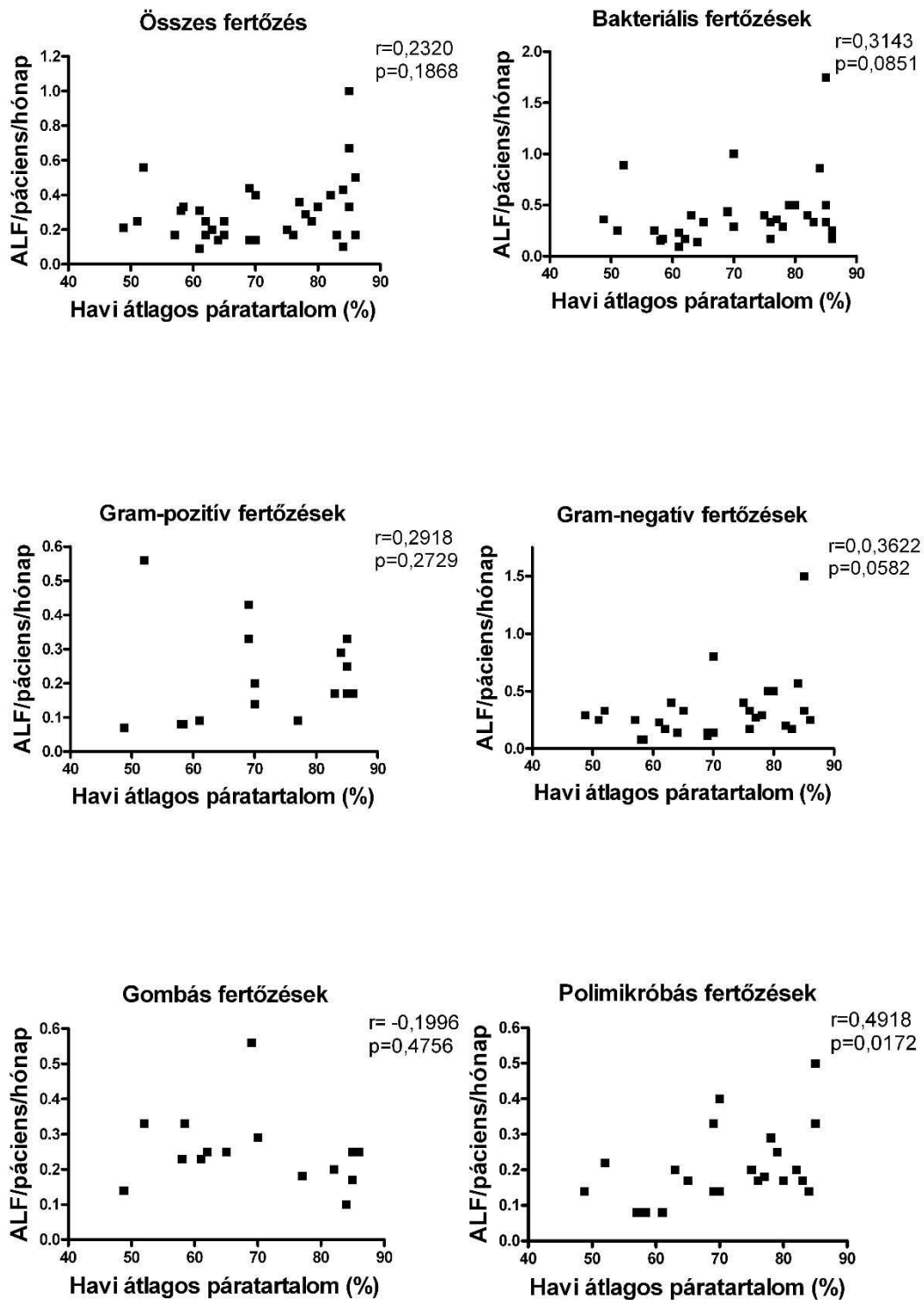
### 5.6. A környezeti hőmérséklet és a páratartalom befolyásoló hatása

A környezeti tényezők meghatározásánál mindig az adott mintavételhez tartozó tárgyhavi hőmérséklet, illetve relatív páratartalom-értékeket vettük figyelembe. Az egy hónapra vonatkoztatott infekciógyakoriságot osztottuk az adott hónapban gondozott egy éven belül műtött páciensek számával is. Erre azért volt szükség, mert a tüdőátültetések nem egyenletesen oszlottak el a vizsgálati periódus folyamán, így az elemzésbe bevont alanyok száma hónapról hónapra változott, 2 és 14 között ingadozva.

Az alacsonyabb havi átlaghőmérséklethez az ALF gyakoriságának növekedése társult. A hőmérséklettel való szignifikáns negatív korreláció az összes ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), a bakteriális ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ), ezen belül a Gram-pozitív ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,001$ ), valamint a polimikróbás ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,001$ ) fertőzésekénél is megjelent, míg a Gram-negatív fertőzésekénél az összefüggés a szignifikanciahatáron volt ( $r = -0,369$ ,  $p = 0,053$ ). (11. ábra). Ezzel szemben a havi átlagos páratartalom emelkedése csak a polimikróbás ALF magasabb gyakoriságával mutatott összefüggést ( $r = 0,492$ ,  $p < 0,05$ ). A Gram-negatív kórokozók magasabb páratartalom melletti gyakoribb előfordulása közel szignifikánsnak bizonyult ( $r = 0,362$ ,  $p = 0,058$ ). (12. ábra).



11. ábra Alsó légúti fertőzések (ALF) havi átlagos gyakorisága a havi átlaghőmérséklet szerint a különböző kórokozócsoportoknak megfelelően.



12. ábra Az alsó légúti fertőzések (ALF) havi átlagos gyakorisága a havi átlagos relatív páratartalom szerint a különböző kórokozó csoportoknak megfelelően.



Megjegyzendő, hogy öt esetben 3-5 különböző mikroba is kimutatható volt egyetlen mintából. Ezekben az esetekben a pácienseknél a neutropénia megelőzte az ALF kialakulását.

### 5.7. Az alsó légúti fertőzések gyakorisága alapbetegség szerint

A CF és nem CF páciensek között nem volt különbség az ALF incidenciában. A gombás fertőzések ugyanakkor tendenciaszerűen magasabb számban jelentkeztek a nem CF miatt transzplantált páciensekben (10. táblázat).

**10. táblázat** Alsó légúti fertőzések gyakorisága alapbetegség szerint.

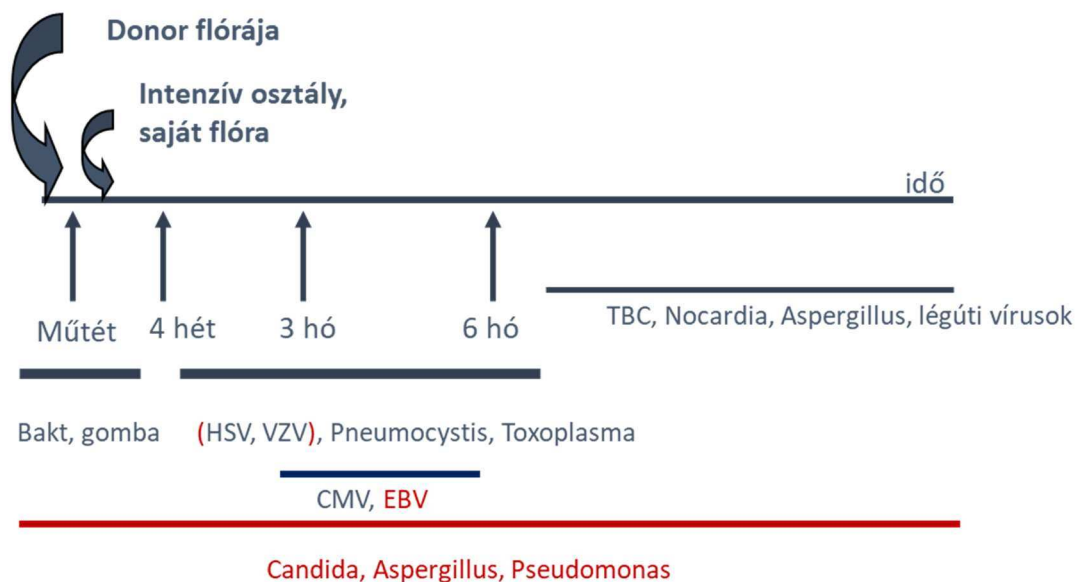
ALF	nem CF (n/páciens, átlag±SD)	CF (n/páciens, átlag±SD)	
Összes infekció	2,56±2,13	2,33±1,50	ns
Bakteriális	2,75±3,41	3,33±2,74	ns
Gram - pozitív	0,81±1,76	1,00±1,47	ns
Gram - negatív	1,94±1,98	2,33±2,31	ns
Gombás	1,50±1,67	0,58±0,67	ns

ALF: alsó légúti fertőzés, CF: cisztás fibrózis, ns: nem szignifikáns

## 6. MEGBESZÉLÉS

### 6.1. Kórokozóspektrum az első évben

Pácienseinknél már a korai posztoperatív időszakban nagy arányban mutattuk ki gomba, illetve *Pseudomonas* jelenlétét, elsősorban a már átültetés előtt jelenlévő felső légúti kolonizáció következtében, CF alapbetegség miatt transzplantáltakban, akik ekkor a pácienseink közel kétharmadát tették ki. Az irodalmi adatokhoz képest magasabb jelenlét (13. ábra, a pácienseinkben észlelt eltérés pirossal jelölve) oka az infekció-kolonizáció meghatározásában jelentkező eltérés is lehet, tekintettel arra, hogy a vizsgálat idején nem volt még egységesített definíció.



**13. ábra** Légúti mintákból kimutatott kórokozók jellegzetes megjelenési ideje tüdőátültetést követően. A hazai adatok eltérését az ábrán pirossal jelöltük. (Mattner és mtsai [132] alapján, módosítva)

A pácienseinkben kimutatott kórokozó jelenlét az esetek jelentős részében kolonizációnak bizonyult. A gomba, különösen az *Aspergillus* törzsek jelenléte komoly terápiás kihívást jelent, mivel a *Pseudomonas aeruginosa*-hoz hasonlóan a CLAD rizikófaktoraként szerepel [4], ezért szoros radiológiai és szérum galaktomannán antigén követés mellett az eradikációra

kolonizáció esetén is minden esetben kísérletet tettünk. A vírusfertőzésekben észlelt eltérés köszönhető a gondozási protokoll különbözőségének is: VZV és HSV nem detektáltunk, bár a szűrővizsgálat nem volt a rutin gondozás része. Másfelől, a tünetmentes EBV fertőzést a hazai protokollban kéthavonta történő EBV szűrés miatt találtuk meg. Ebben a 2008. októbertől 2010. augusztusig tartó vizsgálati periódusban egy páciensnél sem volt *Mycobacterium* species kimutatható.

A két vizsgálat között a kórokozók előfordulásában észlelt különbség köszönhető lehet az ITO flóra változásainak is ezen belül az *Enterococcus*-ok térnyerésének [133]. Az *Enterococcus*-ok növekvő antibiotikumrezisztenciája terápiás kihívást és ehhez kapcsolódóan fokozott mikrobiológiai surveillance igényt jelent, bár az irodalmi adatok ellentmondásosak a szűrés és izoláció megbetegedéseket csökkentő számával kapcsolatban. Hematológiai betegekben elsősorban sporadikus vancomycin-rezisztens *Enterococcus* fertőzéseket észleltek, amelyek előfordulását az izoláció és a szűrés érdemben nem befolyásolta [134], ugyanakkor Japánban a szoros surveillance bevezetésével párhuzamosan a VRE fertőzések emelkedő tendenciája megállt, majd a kórokozó előfordulási gyakorisága csökkenni kezdett [135]. Egy kanadai kórház 2000-2013. közötti időszakban kezelt összes páciensét vizsgáló tanulmány alapján a szűrés és izoláció szignifikánsan befolyásolta a VRE kolonizáció előfordulását, a megbetegedésekre azonban egy bizonyos szint felett nem volt hatással. A szerzők szerint ennek oka a fogékony páciensek alapvetően alacsony száma [136]. Ezen feltételezés alapján az erősen immunzupprimált LuTX populációban feltétlenül indokolt a szoros surveillance fenntartása.

Kisebb mértékben ugyan, de szerepet játszik a CF páciensek változó flórája, a *Stenotrophomonas maltophilia* és az *Achromobacter xylosoxidans* növekvő jelenlétével [137]. Ezen kórokozók műtét utáni kordában tartása szintén komoly felkészültséget igényel, az eddigi irodalmi adatok alapján azonban a túlélést nem befolyásolják jelentősen a CF miatt műtétre került LuTX páciensekben [138].

A *Candida albicans* látszólagos visszaszorulásának, avagy az első vizsgálatban észlelt felülreprezentáltságának háttérében az állhat, hogy a második vizsgálatnál már létező és így itt figyelembe vett konszenzusdefiníció alapján ez a gomba csak akkor tekinthető patogénnek, ha a mintából más kórokozó mikroorganizmus nem mutatható ki [64]. A *Candida albicans* kolonizáció jelentőségéről kevés adat áll rendelkezésre, egy évtizedekkel ezelőtti tanulmány alapján a surveillance mintából kimutatott gomba nem járt az infekció nagyobb

valószínűségével [139]. A *Candida albicans* és a CLAD között eddig nem igazoltak kapcsolatot.

A kórokozóspektrum különbségeit okozhatja az is, hogy az első vizsgálatban nem tettünk különbséget az alsó és felső légúti minták között, míg a szezonális vizsgálatánál csak az alsó légúti mintákat vontuk be az elemzésbe. Tüdőtranszplantált páciensek légúti rezidens flóráját egészséges kontroll alanyokkal összehasonlítva felső légúti mintában nem volt szignifikáns eltérés, míg a BAL vizsgálata jelentősen magasabb baktériumszámot, ugyanakkor kisebb változékonyságot mutatott ki. Emellett a mikroorganizmusokat egy páciensen belül vizsgálva az egészségesek alsó és felső légúti flórája aránylag egységes volt, míg a LuTX páciensekben jelentős különbségek voltak észlelhetők. Bár a BAL-ban bőségesen jelenlévő, felső légúti flórához hasonló, azzal rokon kórokozók a bronchoszkóppal is átkerülhettek, ezek az organizmusok jelezhetnek a tüdőben természetesen jelenlévő, de nem szaporodó baktériumokat is. Az ebben a tanulmányban alkalmazott mintaelőkészítés során nem különítették el az elpusztult organizmusokat sem. Egyes hagyományosan felső légúti mikrobák a fokozott aspirációnak, illetve a légúti tisztulási mechanizmusok károsodásának is köszönhetően lehettek tartósan jelen a tüdőben. [113]

## 6.2. Szezonális és immunszuppresszió hatása

Tudomásunk szerint korábról nem áll rendelkezésre adat az éves hőmérséklet- és páratartalomváltozások ALF-ra gyakorolt hatásáról LuTX páciensekben. A hideg időszakban a bakteriális ALF szignifikáns gyakoriság-növekedését figyeltük meg, melynek hátterében elsősorban a Gram-negatív kórokozók okozta fertőzések álltak. Ez a szezonális hatás megfigyelhető maradt az immunszuppresszív kezelés változásai szerint súlyozott adatok elemzésekor is. LuTX után jól ismert a műtét után eltelt időtől függően specifikus kórokozók megjelenése. A korai műtét utáni szakban a fertőzések megemelkedett gyakoriságával számolhatunk az intenzív osztályos kezelés, a donor és a recipiens flórája és az erőteljes immunszuppresszió következtében [128].

Szív- és vesetranszplantált páciensek orális flóráját vizsgálva, a transzplantált páciensek hajlamosabbak voltak a Gammaproteobaktériumok okozta fertőzésekre (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vibrio*, *Enterobacteriaceae*) és ezen organizmusok jelenléte

pozitívan korrelált a prednisolon és a mycophenolate dózisával [140]. Az orális flóra pontos hatása az alsó légúti flórára nem ismert, bár korábbi irodalmi adatok [112] és saját anyagunk alapján is megállapítható, hogy az alsó és felső légúti mintából eltérő kórokozók tenyészhetnek ki.

Az ALF előfordulási gyakorisága az immunszuppressziótól és a műtét óta eltelt időtől függetlenül magasabb volt a hideg periódusban, jelezve a szezonális nem elhanyagolható befolyását kontinentális éghajlatunkon. A gombás fertőzések incidenciájában sem a hőmérséklet, sem a páratartalom változásai nem jártak együtt szignifikáns változással. Ez részben a legérzékenyebb első három hónap antifungális profilaxisának (inhalációs Amphotericin B) köszönhető.

Korábbi tanulmányok alapján a fertőzések gyakoriságát az indukciós terápia nem befolyásolta jelentősen [141]. A bakteriális ALF téli halmozódását korábban már leírták. Ezen esetek egy része Influenzavírus vagy RSV fertőzéshez társult [142,143]. Az egyébként egészséges normálpopulációban a Gram-pozitív fertőzések a gyakoriak, míg a LUTX páciensek általában Gram-negatív kórokozókkal fertőződtek [144,145]. Ez a tény a meglévő kolonizáció reaktivációjának elsődleges szerepét látszik alátámasztani a külső szuperinfekcióval szemben. Emellett szól az is, hogy a de novo *Pseudomonas* akvizíció megfigyelések szerint inkább a melegebb időszakban és éghajlaton gyakoribb [146].

A hideg időjárás légúti bakteriális fertőzésekre gyakorolt hatásának elemzésekor nem feledkezhetünk meg a vírusfertőzések potenciális közvetítő hatásáról. Igazolt vírusfertőzés elvétve fordult elő a vizsgált páciensekben. Mivel a sorozatos vírusmeghatározások nem igazoltak súlyos vírusfertőzést pácienseinkben, ebben a vizsgálatban a bakteriális és gombás ALF-re fókuszáltunk. Influenza és Parainfluenza vírus fertőzések mellett a bakteriális tüdőgyulladások mérsékelt gyakoriságú, 10-25%-os előfordulását írták le LuTX és csontvelőtranszplantált páciensekben [147, 148], míg tünetes humán immundeficiencia vírus-fertőzött páciensekből vett BAL analízise nem mutatott ki vírusinfekciót az őszi-téli időszakban [149]. Ismert az is, hogy hazánkban az influenzajárvány rendszerint később kezdődik, mint az általunk meghatározott, emelkedett ALF incidenciával járó hideg periódus [150]. A magyarországi influenza szezon december végétől március végéig tartott, a 2009/2010-es tél kivételével, ekkor a járvány az októbertől decemberig tartó időszakban jelentkezett. Emellett egy 2016-ban megjelent tanulmány a felső légúti rhinovírus fertőzés lehetséges szerepét vetette fel az alsó légúti *Pseudomonas aeruginosa* későbbi alsó légúti

megjelenésében [151], bár irodalmi adatok a rhinovírus jelenlétét részben kora őszre, részben a késő tavaszi hónapokra teszik [152,153, 154]. Hazai adat nem áll rendelkezésre.

Egy a *Pneumococcus* hordozást és az invazív betegségeket 7 éven aluli gyermekekben vizsgáló Észak-amerikai tanulmány szerint a *Pneumococcus* okozta megbetegedések szezonális mintázata a klinikai megjelenéstől függően változik. A bakteriémiával járó pneumóniák a késő téli, míg a tüdőgyulladással nem járó megbetegedések ősszel halmozódtak. A *Pneumococcus*-hordozás is szezonális variációt mutatott, késő őszi csúccsal. Az RSV fertőzés szignifikáns asszociációt mutatott a pneumóniákkal, az egyéb légúti betegségekkel azonban nem. A nem-pneumóniás *Pneumococcus* megbetegedések ezzel szemben a megnövekedett hordozással mutattak korrelációt. A szerzők feltételezik, hogy az invazív *Pneumococcus*-pneumonia szezonálisitása mögött a fertőzésre való nagyobb fogékonyság állhat, vírusterhelés talaján, míg az egyéb invazív fertőzések hátterében a baktérium gyakoribb nazofaringeális transzmissziója állhat [155].

Májtranszplantáltakban vizsgálták a műtét időpontjának szerepét. A télen végzett átültetéseket követően a korai posztoperatív szakban több bakteriális infekció jelentkezett és a mortalitás is magasabb volt, ugyanakkor a fertőzések és a halálozás között nem volt kimutatható korreláció [156]. A téli időszakban az emlősöknél károsodott immunműködést figyeltek meg, a rövid nappal immunerősítő hatása ellenére [157].

A fertőzések gyakorisága és a hőmérséklet, illetve a páratartalom között egyaránt találtak összefüggést. Szignifikáns negatív korrelációt mutattunk ki az összes bakteriális ALF, a polimikrobás ALF vagy a Gram-pozitív ALF és a hőmérséklet között. A fertőzések gyakoriságával kapcsolatosan hasonló környezeti hőmérséklettel való korrelációt írtak le gyermekkori *Pneumococcus* infekciók esetében a trópusi régióban [158]. Thaiföldön a relatíve hűvösebb szezon az alsó légúti bakteriális fertőzések megnövekedett előfordulásával járt együtt egy 74 gyermek bevonásával készült tanulmány alapján [159]. A nozokomiális fertőzések ugyanakkor inkább a magasabb hőmérséklet mellett gyakoribbak, a Gram-negatív véráramfertőzések [160] és a sebészeti fertőzések [161] egyaránt, ezekben az esetekben azonban a közvetlen kontaktus útján az eszközöket kolonizáló, illetve a bőrön megtalálható kórokozók játszanak szerepet, szemben az általunk vizsgált légúti flórával. A sebészeti fertőzésekkel foglalkozó tanulmányok között megemlítik a környezeti tényezők hatása mellett a személyzet jelentőségét is, nem zárható ki például, hogy a nyári-őszi időszakban az új belépők kezdetben fokozott kockázatot jelentenek [162]. A sebészeti fertőzések

vonatkozásában is megfigyelhető az irodalom ellentmondásossága, az esetek téli halmozódásával Észak-Amerikában, ugyanakkor nyári csúccsal Finnországban [163,164], ami a háttérben álló mechanizmusok összetettségét jelzi.

Természetesen függ a szezonális a kórikozó csoportoktól is, egy területen szerzett kórokozókban származó véráramfertőzéseket elemző átfogó portugál vizsgálat a Gram-negatív kórokozók nyári, míg a Gram-pozitív kórokozók téli halmozódását találta [165]. Figyelembe kell venni azt is, hogy a nosokomiális fertőzések értelemeszerűen kórházi eseteket dolgoznak fel, míg a mi tanulmányunk során nem tettünk különbséget a nosokomiális és a szokásos terminológia szerint területen szerzett infekciók között, tekintettel a nosokomiális infekciók csekély számára.

A Gram-negatív kórokozók gyakran kolonizálják a végstádiumú tüdőbetegségben szenvedők légutait, így a megtelepedett Gram-negatív flóra szerepet játszhatott a megfigyelt ALF mintázat kialakulásában. Ez a hatás jelentősebbnek tűnt, mint az exogén infekciók és összhangban áll a CF páciensek de novo *Pseudomonas* akvizíciójára és exacerbációira vonatkozó korábbi megfigyelésekkel [166,167,168]. Feltételezhető továbbá, hogy a vegyes kultúrákban korábban kolonizáló *Pseudomonas* lehet kimutatható, nem egyértelmű patogenetikus szereppel. *Pseudomonas* törzsek a 36 polimikrobás kultúrából 22-ben voltak jelen, ebből 6 esetben volt a kórokozó újonnan detektált. A vegyes kultúrájú, *Pseudomonas*-t is tartalmazó mintákat 12 páciensből vettük és a korábbi kolonizációtól független, de novo *Pseudomonas* esetek mindegyikében ALF is igazolható volt.

A Gram-negatív ALF relatíve magas számához hozzájárulhat a nagy arányban jelen lévő CF páciensek felső légúti kolonizációja is, de a CF és nem-CF páciensek között nem mutattunk ki szignifikáns különbséget, és mindkét betegcsoportban gyakrabban fordult elő ALF a hideg időszakban.

A polimikrobás ALF-ok nem csak a hidegebb környezeti hőmérséklettel, hanem az emelkedett relatív páratartalommal is korrelációt mutattak.

Az ALF gyakorisága csökkent a posztoperatív idő előrehaladtával. A jelenség mögött részben az ITO-n szerzett flóra eradikációja állhat, másfelől a lépcsőzetesen csökkenő immunszuppresszió is szerepet játszhat,

Az immunszuppresszió szokásos séma szerinti változásai mellett a fertőzésekre való fogékonyságra hatással van a kilökődési reakciók miatti fokozott terápia is. A vizsgálati időszakot áttekintve, 26 szteroid lökéskezelést igénylő enyhe-mérsékelt (A1-2) rejekciót

észleltünk, 11 eset a meleg időszak öt hónapja, míg 15 eset a hideg időszak 7 hónapja során jelentkezett. Új infekciót a szteroid lökéskézelés alatt, illetve közvetlenül azt követően (3 héten belül) csupán 3 esetben észleltünk, legalább részben a higiénés rendszabályoknak és a széles spektrumú antimikrobás profilaxisnak köszönhetően.

Felmerül, hogy a kórokozóspektrumot befolyásolhatják az esetleges ITO kezelések is. Összesen három páciens került ITO-ra a vizsgálati időszakban, az ekkor megjelenő patogének nem okoztak tartós kolonizációt, az osztályról való kibocsátást követően nem voltak kimutathatóak.

Néhány ALF esetet tünetmentes páciensben diagnosztizáltunk, surveillance bronchoszkópia során észlelt endobronchiális gyulladáshoz jelek és pozitív BAL tenyésztés alapján. Ez a tény befolyásolhatta az eredményeinket, tekintve, hogy az első 6 hónapban több hörgőtükrözés történik, mint a második fél évben. A definíciónak megfelelő ALF egy része észrevétlenül maradhat a hatodik posztoperatív hónap után. Jelenleg nincs egységes nemzetközi ajánlás a vizsgálatok rendjéről. Több vizsgálat során számoltak be tünetmentes páciensekben észlelt akut rejekezióról és infekcióról vagy klinikailag jelentős kolonizációról. [169,170,171,172]. Egy centrum tapasztalatai bemutató, 47 páciens összesen 240 BAL és TBB mintáját feldolgozó tanulmány alapján a CLAD előfordulása és a mortalitás hasonló volt csak tünet indikálta mintavétel és a surveillance bronchoszkópiák megléte esetén is, azonban a tünet indukálta csoport indukciós kezelésként ATG-t kapott, míg a surveillance bronchoszkópiákat is tartalmazó protokoll során daclizumab indukciós kezelést alkalmaztak, ami önmagában befolyásolhatta az eredményeket. Nem szignifikánsan, de eltérés mutatkozott az alapbetegségekben is, a tünetindikált bronchoszkópiák során a CF, míg a surveillance vizsgálatos csoportban az emphysema miatt transzplantált páciensek tették ki a csoport közel 40%-át [173]. A definíció szerinti, tünetmentes, de kezelendő infekciók jelenlétének észlelése lehetővé teszi a megfelelő terápia alkalmazását a súlyosabb tünetek és a teljes gyulladáshoz kaszkád aktiválódása előtt. Ez, valamint a definitív megbetegedést akután nem okozó, de jelenlétükkel a CLAD kialakulását facilitáló patogének időben történő felismerése és lehetőség szerinti kezelése is hozzájárulhat a grafftunkció minél további megőrzéséhez.

Eredményeink értékelésekor természetesen a korlátozó tényezőket is figyelembe kell venni: Az első vizsgálat leíró jellegű és alacsony esetszámmal dolgoztunk.



Bár a szezonális vizsgálatánál csak alsó légúti mintákat dolgoztunk fel, a szignifikáns csíraszám határértékének immunszuppresszió miatti csökkentése mellett a felső légúti kontamináció lehetősége nem zárható ki teljesen. Az elkülönítést segíti, hogy a vizsgálat minden esetben szájon át történt, kikerülve így az elsősorban CF páciensekben jelentős, szeparát kolonizációval rendelkező orrmelléküregeket.

A szokásos mikrobiológiai tenyésztési módszerekkel a passzívan aspirált és nem szaporodó vagy halott kórokozók nem kerülnek felismerésre, holott ezek az organizmusok is hatékony immunológiai aktivátorként szerepelhetnek [113]. A felső légúti normálflórához tartozó kórokozók szintén nem kerülnek rutinszerűen a mikrobiológiai leletbe, bár LuTX pácienseink esetében alapos klinikai gyanú és egyéb kimutatott kórokozó hiányában napi gyakorlatunkban is számolunk velük, amit a Mikrobiológiai Intézettel való szoros együttműködésünk tesz lehetővé.

Kevés vírusfertőzést rögzítettünk a vizsgálati periódusban, ugyanakkor nem képezte a protokoll részét a rutinszerű felső légúti szűrés, valamint nem szűrtünk egyes vírusokra, amelyek jelentőségére a közelmúltban derült fény [174, 154].

A környezeti hőmérséklet és páratartalom meghatározásánál számos tényezőt figyelembe kell venni. A havi átlagos hőmérséklet és páratartalom értékei kissé eltértek az egyes évek azonos hónapjaiban, de az időjárási körülmények alapvetően azonosak voltak. A havi átlaghőmérséklet évek közötti szórása kevesebb volt, mint  $1,93^{\circ}\text{C}$ , a havi átlagos páratartalom szórása pedig  $7,73\%$  alatt maradt. A hőmérséklet és a páratartalom hatásának vizsgálatakor az ALF esetekhez mindig az adott év havi értékeit rendeltük, elkerülve így az évek közötti eltérések módosító hatását.

A tájegységek között megfigyelhető klimatikus különbségek közül a legjelentősebb a csapadékmennyiségben jelentkező eltérés. Magyarországon az éves csapadék  $500\text{-}800\text{ mm}$  között változik, a relatív páratartalom eltérései azonban  $10\text{-}15\%$ -os tartományon belül maradnak. Az átlagos hőmérsékletértékek  $5\text{-}6^{\circ}\text{C}$  tartományon belül változnak. Az egyes időjárási frontok jellemzően átvonulnak az ország teljes területén. [175]

A tanulmány retrospektív jellege miatt csak a tárgyhavi átlagértékekkel dolgoztunk, így a kiugró hőmérséklet és páratartalom értékek rejtve maradhattak. Szintén nem tudtuk figyelembe venni a gyors hőmérsékletváltozások szerepét, ami önmagában elősegíti a tünetes fertőzések kialakulását egy kínai tanulmány alapján, mely a szubtrópusi régióban található Guangzhou metropolisz napi mintegy kétezer megjelenéssel dolgozó gyermekgyógyászati

ambulanciájának kétéves periódusa alatt rögzített adatait dolgozta fel [176]. Finn kutatók 892 frissen besorozott, 17 és 29 év közötti fiatal férfi egyéves utánkövetése során diagnosztizált 634 alsó-és felső légúti infekció háttérét elemezve a megelőző 14 napban csökkenő hőmérséklet, illetve csökkenő páratartalom esetén a infekció növekvő gyakoriságát igazolták [177] Az eredmény értékelésénél figyelembe kell venni, hogy ebben a vizsgálatban a diagnózis a klinikumon alapult és a páciensek negyede asztmás volt, legalább részben ez is okozhatta a szárazabb levegő befolyásoló hatását [178], bár a klimatikus tényezők hatására vonatkozó irodalmi adatok ellentmondásosak [179].

A hőmérséklet-és páratartalom értékek hosszabb periódusra vonatkozó átlagának értékelhetősége mellett szólnak egy görög tanulmány eredményei. Az athéni alapellátó ügyelet 4 éves periódusának légúti fertőzésekre vonatkozó adatait elemezve a napi hőmérséklettel negatív, a napi páratartalommal pozitív korrelációt találtak, ami akkor is fennállt, ha nem a hívás napjának adatait, hanem a megelőző negyedik, illetve hetedik nap hőmérséklet-és páratartalomértékeit vették figyelembe. Érdekességként megemlítjük, hogy ebben a tanulmányban a szélsébség lehetséges hatását is vizsgálták, erre azonban nem igazolódott szignifikáns korreláció. [180]

## 7. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A hazai páciensek átlagéletkora a vizsgált periódusban nem különbözött jelentősen a nemzetközi adatoktól, a nemek eloszlása a férfi túlsúly felől közelít a kiegyenlített nemi arányhoz. Az alapbetegségek eloszlása szerint a vizsgálati periódus elején megfigyelt jelentős CF dominancia csökkent, melynek háttérében elsősorban azILD, kisebb mértékben a COPD miatt transzplantáltak számának növekedése áll.
2. A hazai páciensekben az irodalmi adatokhoz hasonló kórokozóspektrumot észleltünk, de eltérésként jelentkezett a BOS-ra hajlamosító kórokozók – *Pseudomonas aeruginosa* és *Aspergillus* törzsek - relatíve magas jelenléte. A doktori munka elkészítéséhez felhasznált vizsgálati perióduson belül is megfigyelhető volt az ITO flóra változásának megfelelően a korai időszak probléma kórokozóinak változása, az *Enterococcus*-ok megjelenésének köszönhetően. A szoros kontroll mellett már a klinikai tünetek megjelenése előtt, kezdeti stádiumban észlelt károsító tényezők miatti terápiamódosítás hozzájárulhat a hazai páciensek jó túlélési mutatóihoz.
3. A korai posztoperatív szakot elsősorban az intenzív terápiás osztályra jellemző, valamint a recipiens és a donor flóra dominálja, míg a későbbiekben a nozokomiális kórokozók helyét az opportunista fertőzések veszik át.
4. Az október elejétől március végéig tartó hideg periódusban több Gram-negatív és polimikróbás fertőzés fordul elő, mint az áprilistól augusztusig tartó meleg időszakban. A pácienseinkben észlelt szezonális Gram-negatív túlsúly a saját flóra kóroki szerepét támasztja alá az exogén infekciókkal szemben. Ez a tény a tünet- és panaszmentes páciensekben a protokoll szerinti hörgőtükrözés során észlelt kezelendő, az ISHLT konszenzusa alapján meghatározott infekciókkal együtt a surveillance bronchoszkópiák létjogosultságát erősítik meg.  
Megfigyelésünk alapján indokolt a szezonális különbségek figyelembevétele a LUTX páciensek műtét utáni gondozása során jelentkező infekciós tünetek vagy a graftfunkció romlása esetén. Fokozott figyelem szükséges a hideg időszakban empirikus antibiotikus terápia indítása esetén, elsősorban a polimikróbás fertőzések magas száma miatt, míg a gombás fertőzések az egész év során hasonló valószínűséggel fordulnak elő.

5. Az a megfigyelésünk, hogy az ALF és a kALF eloszlása között nem mutatkozott különbség, az immunszuppresszió mellett a szezonális jelentőségét mutatja.
6. Eredményeink megerősítették, hogy a szezonális hőmérsékleti és részben a páratartalombeli változások befolyásolják a bakteriális ALF-k előfordulását a tüdőátültetést követő első évben. A bakteriális és polimikróbás fertőzések gyakorisága negatívan korrelált a környezeti hőmérséklettel, a relatív páratartalommal a polimikróbás fertőzések előfordulása mutatott pozitív korrelációt.
7. A hazai beteganyagban az alapbetegség nem okozott szignifikáns eltérést, *Pseudomonas* jelenlétére minden páciensnél számítani lehet, nem csupán CF miatt transzplantáltakban.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

A tüdőátültetés utáni első évben az immuntolerancia fenntartásához szükséges intenzív immunszuppresszió mellett jelentkező, a kórokozóspektrum és a klinikai megjelenés, szempontjából is unikális infekciók komoly rizikót jelentenek a graft működésére. A szervkárosodás és az alloimmunitás aktiválódásának megelőzése érdekében fontos a mielőbbi adekvát antimikrobás terápia. A megfelelő empirikus választáshoz a páciens saját korábbi flórájának ismerete mellett az azt befolyásoló faktorok ismerete is szükséges. A műtét óta eltelt idő kórokozóspektrumra gyakorolt hatásáról több, külföldi centrum tapasztalatai alapján készült tanulmány is elérhető. A szezonális számos krónikus tüdőbetegségben befolyásolja az infekciók előfordulását, tüdőtranszplantáltakban azonban eddig nem állt rendelkezésre adat. A Semmelweis Egyetemen elsőként gondozásba vett páciensek légúti mintái alapján a hazai páciensek körében az irodalmi adatokhoz hasonló kórokozóspektrummal számolhatunk az első év folyamán. A dominánsan előforduló kórokozók megjelenése a műtét óta eltelt idővel szintén hasonlóan változik, azaz a közvetlen posztoperatív időszakban az intenzív terápiás osztályra jellemző, majd az opportunist, ezt követően a donorszervvel átvitt vagy a recipiens korábbi flórájának megfelelő mikrobák jelenléte dominál, ugyanakkor a hazai páciensek körében a gombák jelenléte jelentősen emelkedett volt. A CF és nem-CF miatt transzplantáltak körében nem mutatkozott szignifikáns különbség a kórokozócsoportok szerinti incidenciában. A szezonális és a környezeti tényezők vizsgálata során azt találtuk, hogy az ALF-ek az októbertől ápriliséig tartó időszakban gyakrabban fordulnak elő, különös tekintettel a bakteriális, ezen belül a Gram-negatív infekciókra. A szezonális különbségek változatlanul megmaradtak az immunszuppresszió figyelembevétele mellett is, megerősítve a szezonális jelentőségét ebben a betegcsoportban is. A polimikrobás és bakteriális fertőzések környezeti hőmérséklettel mutatott korrelációja a szezonális különbségek befolyásoló szerepét támasztja alá.

Számos definíció szerinti ALF-et panaszmentes betegben észleltünk a protokoll szerinti szűrővizsgálatok során, alátámasztva ezzel a surveillance bronchoszkópiák kiemelt fontosságát. Ezen felül, antibiotikumválasztásnál a protokoll szerinti vizsgálatok során megismert flóra mellett hideg időszakban számítani kell a Gram-negatív kórokozók és a polimikrobás fertőzések gyakoribb előfordulására is.

## 9. SUMMARY

During the first year after lung transplant, high amount of immunosuppression is needed to maintain immunotolerance. Infections appearing in this period are of high risk because of unique clinical presentation and special opportunistic and/or polyresistant pathogens. To prevent graft loss and development of alloimmun response, early adequate antibiotic therapy is essential. For the proper empiric antibiotic choice, the recipient's individual flora has to be well known and influencing factors should be taken in account. There are several studies on the influencing effect of the time spent after transplant surgery, based on single center experiences. The seasonality is known to influence the incidence of infections in numerous types of chronic lung diseases., however, there were no data on incidence of respiratory tract infections in lung transplant recipients.

During the first posttransplant year, the pathogen-spectrum was similar to literature data in the first recipients taken in care at Semmelweis University. The variance of dominant pathogens with postoperative time was also similar, that means the microorganisms typical for the intensive care unit were present in the early postoperative phase, then the opportunistic microbes, after it the dominant pathogens are those, which were transmitted with the donor organ or were a part of the recipients' earlier flora. Hungarian patients had elevated number of positive cultures for fungal pathogens. No significant differences were found between CF and non-CF patients in appearance of pathogens.

Investigating effects of seasonality and environmental factors, infections in the period from October to April were found to be more frequent, especially the bacterial, in particular the Gram-negative infections. The seasonal differences found in the study remained the same, if immunosuppression was taken in account, which underlines the effect of seasonality in this group of patients. The polymicrobial and bacterial infections showed negative correlation with the environmental temperature and polymicrobial infections correlated positively with relative humidity. These findings signal the modifying effect of ambient temperature and humidity. Numerous definitive infections were detected by screening examinations in patients without symptoms or complaints, which supports the importance of surveillance bronchoscopies. Based on our results, the surveillance bronchoscopies should be recommended as part of the routine care. Further, beside the patients individual flora, which is known from surveillance bronchoscopies, Gram-negative and polymicrobial infections should be considered when starting antibiotic therapy.

**10. IRODALOMJEGYZÉK**

<sup>1</sup> Corris PA, Christie JD. (2008) Update in transplantation 2007. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(10): 1062–1067.

<sup>2</sup> Higenbottam T, Jackson M, Woolman P, Lowry R, Wallwork J. (1989) The cough response to ultrasonically nebulized distilled water in heart-lung transplantation patients. *Am Rev Respir Dis*, 140:58–61.

<sup>3</sup> Herve P, Silbert D, Cerrina J, Simonneau G, Dartevielle P. (1993) Impairment of bronchial mucociliary clearance in long-term survivors of heart/lung and double-lung transplantation. The Paris-Sud lung transplant group. *Chest*, 03:59–63.

<sup>4</sup> Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, Brozek J, Glanville AR, and the ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. <https://www.ishlt.org/guidelines/standardsStatements.asp> Felkeresve 2017.06.03-án.

<sup>5</sup> <https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry> Felkeresve 2017.06.15-én.

<sup>6</sup><https://tudogyogyasz.hu/Page/Index/16919>. Felkeresve 2017.06.15-én.

<sup>7</sup> Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, SnellGI, Verleden GM, Zanora MR, Glanville AR. (2015) 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 (Consensus Document). *J Heart Lung Transplant*, 34:1-15.

<sup>8</sup> Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Plata VP, Cabral HJ. (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350: 1005–1012.

<sup>9</sup> Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. (1998) The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 17: 679–685.

- <sup>10</sup> Gottlieb J. (2013) Lung transplantation for interstitial lung diseases and pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*, 34:281–287.
- <sup>11</sup> Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, Klepetko W, Schäfers HJ, Duchatelle JP, Khaghani A, Hardesty RL, Patterson GA, Yacoub MH. (1998) Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. *Pulmonary Retransplant Registry. Ann Thorac Surg*, 65:227–234.
- <sup>12</sup> Aigner C, Jaksch P, Taghavi, S, Lang G, Reza-Hoda MA, Wisser W, Klepetko W. (2008) Pulmonary retransplantation: is it worth the effort? A long-term analysis of 46 cases. *J Heart Lung Transplant*, 27:60–65.
- <sup>13</sup> Osho AA, Castleberry AW, Snyder LD, Ganapathi AM, Hirji SA, Stafford-Smith M, Lin SS, Davis RD, Hartwig MG. (2014) Assessment of different threshold preoperative glomerular filtration rates as markers of outcomes in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 98(1):283-9; discussion 289-90.
- <sup>14</sup> Srinivas TR, Stephany BR, Budev M, Mason DP, Starling RC, Miller C, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Schold JD. (2010) An emerging population: kidney transplant candidates who are placed on the waiting list after liver, heart, and lung transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(10):1881-6.
- <sup>15</sup> Wild J, Arrigo M, Isenring BD, Buergi U, Kurowski T, Schuurmans MM, Huber LC, Benden C. (2015) Coronary artery disease in lung transplant candidates: role of routine invasive assessment. *Respiration*, 89(2):107-11.
- <sup>16</sup> Wickerson L, Rozenberg D, Janaudis-Ferreira T, Deliva R, Lo V, Beauchamp G, Helm D, Gottesman C, Mendes P, Vieira L, Herridge M, Singer LG, Mathur S. (2016) Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: An evidence-informed clinical approach. *World J Transplant*, 6(3):517-31.
- <sup>17</sup> Li M, Mathur S, Chowdhury NA, Helm D, Singer LG. (2013) Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*, 32(6):626-32.
- <sup>18</sup> Shah P, Orens JB. (2013) Impact of nutritional state on lung transplant outcomes: the weight of the evidence. *J Heart Lung Transplant*, 32(8):755-6.
- <sup>19</sup> Mitsani D, Nguyen MH, Kwak EJ, Silveira FP, Vadnerkar A, Pilewski J, Crespo M, Toyoda Y, Bermudez C, Clancy CJ. (2010) Cytomegalovirus disease among donor-



positive/recipient-negative lung transplant recipients in the era of valganciclovir prophylaxis. *J Heart Lung Transplant*, 29(9):1014-20.

<sup>20</sup> Solidoro P, Delsedime L, Costa C, Bergallo M, Libertucci D, Ruffini E, Rinaldi M, Baldi S. (2011) Effect of CMV-immunoglobulins (cytotect biotest) prophylaxis on CMV pneumonia after lung transplantation. *New Microbiol*, 34(1):33-6.

<sup>21</sup> Solidoro P, Delsedime L, Bergallo M, Libertucci D, Ruffini E, Costa C, Rinaldi M, Amoroso A, Baldi S. (2009) Combined prophylaxis decreases incidence of CMV-associated pneumonia after lung transplantation. *Transplant Proc*, 41(4):1347-8.

<sup>22</sup> Galar A, Engelson BA, Kubiak DW, Licona JH, Boukedes S, Goldberg HJ, Baden LR, Marty FM, Issa NC. (2014) Serologic response to hepatitis B vaccination among lung transplantation candidates. *Transplantation*, 98(6):676-9.

<sup>23</sup> Dopp JM, Wiegert NA, Moran JJ, Francois ML, Radford KL, Thomas H, Love RB, Hayney MS. (2009) Effect of annual influenza immunization on antibody response in lung transplant patients. *Prog Transplant*, 19(2):153-9.

<sup>24</sup> Schuurmans MM, Tini GM, Dalar L, Fretz G, Benden C, Boehler A. (2011) Pandemic 2009 H1N1 influenza virus vaccination in lung transplant recipients: coverage, safety and clinical effectiveness in the Zurich cohort. *J Heart Lung Transplant*, 30(6):685-90.

<sup>25</sup> Czebe K, Csiszér E, Lang Gy, Müller V, Süttö Z, Kováts Zs, Muraközy G, Bohács A. *Betegtájékoztató a tüdőátültetésről. A Tüdőtranszplantációs Várólista Bizottság, a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika és a bécsi AKH Szív- és Mellkassebészeti Klinika megújított, közös kiadványa 2012.*

<sup>26</sup> Müller V, Kováts Zs, Horváth G. (2012) Szervtranszplantációt kísérő pulmonalis infekciók. [Pulmonary infections following solid organ transplantation]. *Orv Hetil*, 153(23):899-903.

<sup>27</sup> Kotloff RM, Ahya VN. (2004) Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J*, 23(2):334-42.

<sup>28</sup> Hasegawa T, Iacono AT, Orons PD, Yousem SS. (2000) Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 69:1020–1024.

<sup>29</sup> Santacruz JF, Mehta AC. (2009) Airway complications and management after lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*, 6:79 – 93.

- <sup>30</sup> Porhownik NR. (2013) Airway complications post lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*, 19(2):174-80.
- <sup>31</sup> Smith PC, Slaughter MS, Petty MG, Shumway SJ, Kshetry VR, Bolman RM 3rd. (1995) Abdominal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 14(1 Pt 1):44-51.
- <sup>32</sup> Naraine VS, Bradley TD, Singer LG. (2009) Prevalence of sleep disordered breathing in lung transplant recipients, *J Clin Sleep Med* 5:441
- <sup>33</sup> Sato M, Waddel TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, Wadnetz D, Chaparro C, Singer LG, Hutcheon MA, Keshavjee S. (2011) Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart and Lung Transplant*, 7: 735-742.
- <sup>34</sup> Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. (2014) A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 33(2):127-33.
- <sup>35</sup> Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. (2010) Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med* 31(2):161–171.
- <sup>36</sup> Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. (2005) ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart and Lung Transplant*, 24:1454-1459.
- <sup>37</sup> Daud SA, Yusen RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. (2007) Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 175(5):507–513.
- <sup>38</sup> Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, Glanville A, Gould FK, Magro C, Marboe CC, McNeil KD, Reed EF, Reinsmoen NL, Scott JP, Studer SM, Tazelaar HD, Wallwork JL, Westall G, Zamora MR, Zeevi A, Yousem SA. (2007) Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*, 26:1229-1242.

- <sup>39</sup> D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, Hutcheon M, Miller L, Darling G, Keshavjee S. (2005) Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg*, 80:1254-1260.
- <sup>40</sup> Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, Dupont LJ. (2008) Gastro-esophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J*, 31:707-713.
- <sup>41</sup> Verleden GM, Dupont LJ, Vanhaecke J, Daenen W, Van Raemdonck DE. (2005) Effect of azithromycin on bronchiectasis and pulmonary function in a heart-lung transplant patient with severe chronic allograft dysfunction: a case report. *J Heart Lung Transplant*, 24(8):1155-8.
- <sup>42</sup> Verleden SE, Vandermeulen E, Ruttens D, Vos R, Vaneylen A, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. (2013) Neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD) and restrictive allograft syndrome (RAS). *Semin Respir Crit Care Med*, 34(3):352-60.
- <sup>43</sup> Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, Waddell TK, Singer LG, Hutcheon MA, Keshavjee S, Hwang DM. (2013) Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol*, 26(3):350-6.
- <sup>44</sup> Kulkarni HS, Bemiss BC, Hachem RR. (2015) Antibody-mediated rejection in lung transplantation. *Curr Transplant Rep*, 2(4):316-323.
- <sup>45</sup> Samaniego M, Becker BN, Djamali A. (2006) Drug insight: maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2(12): 688-99.
- <sup>46</sup> Hamar P, Liu S, Viklický O, Szabó A, Müller V, Heemann U. (2000) Cyclosporine A and azathioprine are equipotent in chronic kidney allograft rejection. *Transplantation* 69(7): 1290-5.
- <sup>47</sup> Allison AC, Eugui EM. (2005) Mechanism of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation*, 80(2Suppl): S181-90.
- <sup>48</sup> Gabbay E, Walters EH, Orsida B, Whitford H, Ward C, Kotsimbos TC, Snell GI, Williams TJ. (2000) Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increased exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(6):2182-7.

- <sup>49</sup> Halloran PF. (2004) Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 351(26):2715-29.
- <sup>50</sup> Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. (1998) Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*, 332(6162): 323–327.
- <sup>51</sup> Nüchel H, Frey UH, Röth A, Dührsen U, Siffert W. (2005) Alemtuzumab induces enhanced apoptosis in vitro in B-cells from patients with chronic lymphocytic leukemia by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Eur J Pharmacol*, 514 (2-3): 217–224.
- <sup>52</sup> Uettwiller F, Rigal E, Hoarau C. Infections associated with monoclonal antibody and fusion protein therapy in humans. *MAbs* 2011; 3(5): 461–466.
- <sup>53</sup> Morris PJ, Russell NK. (2006) Alemtuzumab (Campath-1H): A Systematic Review in Organ Transplantation. *Transplantation*, 81(10):1361-7.
- <sup>54</sup> Rao SP, Sancho J, Campos-Rivera J, Boutin PM, Severy PB, Weeden T, Shankara S, Roberts BL, Kaplan JM. (2012) Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Exhibit Heterogeneous CD52 Expression Levels and Show Differential Sensitivity to Alemtuzumab Mediated Cytolysis. *PLoS One*, 7(6): e39416.
- <sup>55</sup> Zhao Y, Su H, Shen X, Du J, Zhang X, Zhao Y. (2017) The immunological function of CD52 and its targeting in organ transplantation. *Inflamm Res*, 66(7):571-578.
- <sup>56</sup> Jaksch P, Ankersmit J, Scheed A, Kocher A, Muraközy G, Klepetko W, Lang G. (2014) Alemtuzumab in lung transplantation: an open-label, randomized, prospective single center study. *Am J Transplant*, 14(8):1839-45.
- <sup>57</sup> Furuya Y, Jayarajan SN, Taghavi S, Cordova FC, Patel N, Shiose A, Leotta E, Criner GJ4, Guy TS, Wheatley GH, Kaiser LR, Toyoda Y. (2016) The Impact of Alemtuzumab and Basiliximab Induction on Patient Survival and Time to Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Double Lung Transplantation Recipients. *Am J Transplant*, 16(8):2334-41.
- <sup>58</sup> Wehman B, Griffith BP, Balwan A, Kon ZN, Suffredini DA, Evans C, Garcia JP, Iacono A. (2013) Long-term outcomes following alemtuzumab induction in lung transplantation. *Heart Surg Forum*, 16(5):E252-6.

<sup>59</sup> Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ 3rd, Cantu E 3rd, Lin SS, Palmer SM, Davis RD. (2008) Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 27(5):547-553.

<sup>60</sup> Lake KD. (2001) Immunosuppressive drugs and novel strategies to prevent acute and chronic allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med*, 22(5):559-580.

<sup>61</sup> Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 36(5):309-332.

<sup>62</sup> Humar A, Michaels M. (2006) American Society of Transplantation recommendations on screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant*, 6(2):262-274.

<sup>63</sup> De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study group (EORTC/MSD) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 46(12):1813-1821.

<sup>64</sup> Husain S, Mooney ML, Danzinger-Isakov L, et al. (2011) A 2010 Working Formulation for the Standardization of Definitions of Infections in Cardiothoracic Transplant Recipients. (Consensus Document) *J Heart Lung Transplant*, 30(4): 361-374.

<sup>65</sup> Valentin VG, Gupta MR, Walker JE, Seoane L, Bonvillain RW, Lombard GA, Weill D, Dhillon GS. (2009) Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 28:163-169.

<sup>66</sup> Duncan SR, Paradis IL, Yousem SA, Similo SL, Grgurich WF, Williams PA, Dauber JH, Griffith BP. (1992) Sequeale of cytomegalovirus pulmonary infections in lung allograft recipients. *Am Rev Respir Dis*, 146:1419-25.

<sup>67</sup> Kotsimbos TC, Snell GI, Levvey B, Spelman DW, Fuller AJ, Wesselingh SL, Williams TJ, Ostergaard L. (2005) Chlamydia pneumoniae serology in donors and recipients and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation*, 79:269-75.

- <sup>68</sup> Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA, Gould K, Fisher AJ. (2008) *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*, 85(5):771–4.
- <sup>69</sup> Weigt SS, Elashoff RM, Huang C, Ardehali A, Gregson AL, Kubak B, Fishbein MC, Sagar R, Keane MP, Sagar R, Lynch JP 3rd, Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA. (2009) *Aspergillus* colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*, 9:1903–11.
- <sup>70</sup> Verleden SE1, Ruttens D, Vandermeulen E, Vaneylen A, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Vos R. (2013) Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation*, 15;95(9):1167-72.
- <sup>71</sup> Husain AN, Mirza MK. Lung-Transplantation-related Pathology. [emedicine.medscape.com/article/2078700-overview#a6](http://emedicine.medscape.com/article/2078700-overview#a6) Felkeresve 2017. június 28-án.
- <sup>72</sup> DiGiovine B, Lynch 3rd JP, Martinez FJ, Flint A, Whyte RI, Iannettoni MD, Arenberg DA, Burdick MD, Glass MC, Wilke CA, Morris SB, Kunkel SL, Strieter RM. (1996) Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: role of IL-8. *J Immunol*, 157:4194-4202.
- <sup>73</sup> Zheng L, Whitford HM, Orsida B, et al. (2006) The dynamics and associations of airway neutrophilia post lung transplantation. *Am J Transplant*, 6:599-608.
- <sup>74</sup> Elssner A, Vogelmeier C. (2001) The role of neutrophils in the pathogenesis of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Transpl Infect Dis*, 3(3):168-76.
- <sup>75</sup> Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. (2003) Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*, 168:121–125.
- <sup>76</sup> Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, Schoonis A, Nawrot TS, Dupont LJ, Verleden GM. (2011) A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*, 37:164–17.
- <sup>77</sup> Jain R, Hachem RR, Morrell MR, Trulock EP, Chakinala MM, Yusen RD, Huang HJ, Mohanakumar T, Patterson GA, Walter MJ. (2010) Azithromycin is associated with increased

survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*, 29:531–537.

<sup>78</sup> Chong AS, Alegre ML. (2012) The impact of infection and tissue damage in solid organ transplantation. *Nat Rev Immunol*, 12(6): 459–471.

<sup>79</sup> Kawai T, Akira S. (2011) Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 34:637–50.

<sup>80</sup> Alegre ML, Leemans J, Le Moine A, Florquin S, De Wilde V, Chong A, Goldman M. (2008) The multiple facets of toll-like receptors in transplantation biology. *Transplantation*, 86:1–9.

<sup>81</sup> Lamkanfi M, Dixit VM. (2012) Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 28:137–161.

<sup>82</sup> Yu J, Nagasu H, Murakami T, Hoang H, Broderick L, Hoffman HM, Horng T. (2014) Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(43):15514-9.

<sup>83</sup> Horvath GL, Schrum JE, De Nardo CM, Latz E. (2011) Intracellular sensing of microbes and danger signals by the inflammasomes. *Immunol Rev*, 243:119-35.

<sup>84</sup> Karki R, Man SM, Malireddi RK, Gurung P, Vogel P, Lamkanfi M, Kanneganti TD. (2015) Concerted activation of the AIM2 and NLRP3 inflammasomes orchestrates host protection against *Aspergillus* infection. *Cell Host Microbe*, 17(3):357-68.

<sup>85</sup> Wu J, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. (2010) Involvement of the AIM2, NLRC4, and NLRP3 inflammasomes in caspase-1 activation by *Listeria monocytogenes*. *J Clin Immunol*, 30(5):693-702.

<sup>86</sup> Brennan MA, Cookson BT. (2000) *Salmonella* induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Mol Microbiol*, 38(1):31-40.

<sup>87</sup> Fink SL, Cookson BT. (2006) Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol*, 8:1812–1825.

<sup>88</sup> Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. (2009) Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*, 7(2): 99–109.

- <sup>89</sup> Land WG. (2013) Chronic Allograft Dysfunction: A Model Disorder of Innate Immunity *Biomed J*, 36(5):209-28.
- <sup>90</sup> Karmakar M, Sun Y, Hise AG, Rietsch A, Pearlman E. (2012) Cutting edge: IL-1 $\beta$  processing during *Pseudomonas aeruginosa* infection is mediated by neutrophil serine proteases and is independent of NLRC4 and caspase-1. *J Immunol*, 189(9):4231-5.
- <sup>91</sup> Gasse P, Mary C, Guenon I, Noulin N, Charron S, Schnyder-Candrian S, Schnyder B, Akira S, Quesniaux VF, Lagente V, Ryffel B, Couillin I. (2007) IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest*, 117(12):3786-99.
- <sup>92</sup> Wilson MS, Madala SK, Ramalingam TR, Gochuico BR, Rosas IO, Cheever AW, Wynn TA. (2010) Bleomycin and IL-1 $\beta$ -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J Exp Med*, 207(3):535-52.
- <sup>93</sup> Zhang Y, Lee TC, Guillemin B, Yu MC, Rom WN. (1993) Enhanced IL-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. *J Immunol*, 150(9):4188-96.
- <sup>94</sup> Postlethwaite AE, Raghow R, Stricklin GP, Poppleton H, Seyer JM, Kang AH. (1988) Modulation of fibroblast functions by interleukin 1: increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin 1 $\alpha$  and  $\beta$ . *J Cell Biol*, 106(2):311-8.
- <sup>95</sup> Pauwels NS, Bracke KR, Dupont LL, Van Pottelberge GR, Provoost S, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Lambrecht BN, Joos GF, Brusselle GG. (2011) Role of IL-1 $\alpha$  and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 $\beta$  axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *Eur Respir J*, 38(5):1019-28.
- <sup>96</sup> Weigt SS, Palchevskiy V, Belperio JA. (2017) Inflammasomes and IL-1 biology in the pathogenesis of allograft dysfunction. *J Clin Invest*, 127(6):2022-2029.
- <sup>97</sup> Yang H, Welsh RM. (1986) Induction of alloreactive cytotoxic T cells by acute virus infection of mice. *J Immunol*, 136:1186-93.
- <sup>98</sup> Sundaresan S, Mohankumar T, Smith MA, Trulock EP, Lynch J, Phelan D, Cooper JD, Patterson GA. (1998) HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after



lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*, 65:648–653.

<sup>99</sup> Jaramillo A, Smith MA, Phelan D, Sundaresan S, Trulock EP, Lynch JP, Cooper JD, Patterson GA, Mohanakumar T. (1999) Development of ELISA-detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation. *Transplantation*, 67:1155–1161.

<sup>100</sup> Safavi S, Robinson DR, Soresi S, Carby M, Smith JD. (2014) De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33:1273–1281.

<sup>101</sup> Morrell MR, Pilewski JM, Gries CJ, Pipeling MR, Crespo MM, Ensor CR, Yousem SA, D'Cunha J, Shigemura N, Bermudez CA, McDyer JF, Zeevi A. (2014) De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33:1288–1294.

<sup>102</sup> Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, Iacono AT, Corcoran TE, Buzoianu M, Johnson B, Spichty KJ, Dauber JH, Burckart G, Griffith BP, McCurry KR, Zeevi A. (2005) HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant*, 5:131–138.

<sup>103</sup> Palmer SM, Davis RD, Hadjiliadis D, Hertz MI, Howell DN, Ward FE, Savik K, Reinsmoen NL. (2002) Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*, 74:799–804.

<sup>104</sup> Girnita AL, McCurry KR, Iacono AT, Duquesnoy R, Corcoran TE, Awad M, Spichty KJ, Yousem SA, Burckart G, Dauber JH, Griffith BP, Zeevi A. (2004) HLA-specific antibodies are associated with high-grade and persistent-recurrent lung allograft acute rejection. *J Heart Lung Transplant*, 23:1135–1141.

<sup>105</sup> Bosanquet JP, Witt CA, Bemiss BC, Byers DE, Yusen RD, Patterson GA, Kreisel D, Mohanakumar T, Trulock EP, Hachem RR. (2015) The impact of pre-transplant allosensitization on outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 34(11):1415–1422.

- <sup>106</sup> Seder RA, Ahmed R. (2003) Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nat Immunol*, 4:835–42.
- <sup>107</sup> Macedo C, Orkis EA, Popescu I, Elinoff BD, Zeevi A, Shapiro R, Lakkis FG, Metes D. (2009) Contribution of naive and memory T-cell populations to the human alloimmune response. *Am J Transplant*, 9:2057–66.
- <sup>108</sup> Herman A, Kappler JW, Marrack P, Pullen AM. (1991) Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses. *Annu Rev Immunol*, 9:745–72.
- <sup>109</sup> De Soyza A, McDowell A, Archer L, Dark JH, Elborn SJ, Mahenthalingam E, Gould K, Corris PA. (2001) Burkholderia cepacia complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet*, 358(9295):1780-1.
- <sup>110</sup> Ahmed EB, Wang T, Daniels M, Alegre ML, Chong AS. (2011) IL-6 induced by Staphylococcus aureus infection prevents the induction of skin allograft acceptance in mice. *Am J Transplant*, 11:936–46.
- <sup>111</sup> Zielinski CE, Corti D, Mele F, Pinto D, Lanzavecchia A, Sallusto F. (2011) Dissecting the human immunologic memory for pathogens. *Immunol Rev*, 240:40–51.
- <sup>112</sup> Perona-Wright G, Mohrs K, Mohrs M. (2010) Sustained signaling by canonical helper T cell cytokines throughout the reactive lymph node. *Nat Immunol*, 11(6):520-6.
- <sup>113</sup> Charlson ES, Diamond JM, Bittinger K, Fitzgerald AS, Yadav A, Haas AR, Bushman FD, Collman RG. (2012) Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(6):536-45.
- <sup>114</sup> Kotloff, R. M., Ahya, V. N., Crawford, S. W. (2004) Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 170:22–48.
- <sup>115</sup> Fishman, J. A. Pulmonary infection in immunocompromised hosts. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Editor-in-chief A.P. Fishman 4th edition, TheMcGraw-Hill Companies Medical. 2008: 2230–2240.
- <sup>116</sup> Varga M, Rempert A, Czebe K, Péter A, Toronyi E, Sárváry E, Fehérvári I, Sulyok B, Járny J. (2008) Risk factors, consequences, and possibilities for prevention of cytomegalovirus

infections following organ transplantation. [A cytomegalovirusfertőzés rizikófaktora, hatásai és a megelőzés lehetőségei transzplantációt követően.] *Orv Hetil*, 149: 551–558. [Hungarian]

<sup>117</sup> Fishman JA. (2007) Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 357(25):2606

<sup>118</sup> Humar A, Snyderman D and the AST Infectious Diseases Community of Practice. (2009) Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 9(S4): S78–S86.

<sup>119</sup> Green M, Michaels MG, Webber SA, Rowe D, Reyes J. (1999) The management of Epstein–Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*, 3: 271–281.

<sup>120</sup> Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, Habermann TM, Wiesner PH, Swinnen JL, Woodle ES, Bromberg JS. (1999) Epstein–Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBVPTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation*, 68: 1517– 1525.

<sup>121</sup> Zenati M, Dowling RD, Dummer JS, Paradis IL, Arena VC, Armitage JM, Kormos RL, Hardesty RL, Griffith BP. (1990) Influence of the donor lung on development of early infections in lung transplant recipients. *J Heart Transplant*, 9: 502–508.

<sup>122</sup> Kaditis AG, Phadke S, Dickman P, Webber S, Kurland G, Michaels MG. (2004) Mortality after pediatric lung transplantation: Autopsies vs. clinical impression. *Pediatr Pulmonol*, 37: 413–418. 30.

<sup>123</sup> Sims KD, Blumberg EA. (2011) Common infections in lung transplant recipients. *Clin Chest Med*, 32: 327–341.

<sup>124</sup> Green M. (2013) Introduction: Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transpl*, 13: 3–8.

<sup>125</sup> Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J, Yates JC, Calverley PMA. (2012) Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J*, 39:38-45.

<sup>126</sup> McCormack MC, Paulin LM, Gummerson CE, Peng RD, Diette GB, Hansel NN. (2017) Colder temperature is associated with increased COPD morbidity. *Eur Respir J*, 49(6). pii: 1601501.

- <sup>127</sup> Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschoepe I, Luisetti M, Roman J, Tino G, Schlenker-Heceg R, Hallmann C, du Bois RM. (2017) Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 49:1601339.
- <sup>128</sup> Psoter KJ, De Roos AJ, Wakefield J, Mayer JD, Rosenfeld M. (2017) Seasonality of acquisition of respiratory bacterial pathogens in young children with cystic fibrosis. *BMC Inf Dis*, 17:411.
- <sup>129</sup> Psoter KJ, DE Roos AJ, Wakefield J, Mayer JD, Bryan M, Rosenfeld M. (2016) Association of meteorological and geographical factors and risk of initial *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in young children with cystic fibrosis. *Epidemiol Infect*, 44(5):1075-83.
- <sup>130</sup> Collaco JM, Raraigh KS, Appel LJ, Cutting GR. (2016) Respiratory pathogens mediate the association between lung function and temperature in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 15:794-801.
- <sup>131</sup> [www.met.hu](http://www.met.hu), felkeresve 2014.június 21-én.
- <sup>132</sup> Mattner F, Fischer S, Weissbrodt H, Chaberny IF, Sohr D, Gottlieb J, Welte T, Henke-Gendo C, Gastmeier P, Strueber M. (2007) Post-operative nosocomial infections after lung and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 26(3):241-9.
- <sup>133</sup> Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G, Strommenger B, Kettlitz C, Borgmann S, Schulte B, Jonas D, Serr A, Fahr AM, Eigner U, Witte W. (2005) Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 24(12):815-25.
- <sup>134</sup> Almyroudis NG, Osawa R, Samonis G, Wetzler M, Wang ES, McCarthy PL, Segal BH. (2016) Discontinuation of Systematic Surveillance and Contact Precautions for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) and Its Impact on the Incidence of VRE *faecium* Bacteremia in Patients with Hematologic Malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 37(4):398-403.
- <sup>135</sup> Matsushima A, Takakura S, Yamamoto M, Matsumura Y, Shirano M, Nagao M, Ito Y, Iinuma Y, Shimizu T, Fujita N, Ichiyama S. (2012) Regional spread and control of

vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in Kyoto, Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 31(6):1095-100.

<sup>136</sup> Popiel KY, Miller MA. (2014) Evaluation of vancomycin-resistant enterococci (VRE)-associated morbidity following relaxation of VRE screening and isolation precautions in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35(7):818-25.

<sup>137</sup> Parkins MD, Floto RA. (2015) Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 14(3):293-304.

<sup>138</sup> Lobo LJ, Tulu Z, Aris RM, Noone PG. (2015) Pan-Resistant *Achromobacter xylosoxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia* Infection in Cystic Fibrosis Does Not Reduce Survival After Lung Transplantation. *Transplantation*, 99(10):2196-202.

<sup>139</sup> Sandford GR, Merz WG, Wingard JR, Charache P, Saral R. (1980) The value of fungal surveillance cultures as predictors of systemic fungal infections. *J Infect Dis*, 142(4):503-9.

<sup>140</sup> Diaz PI, Hong BY, Frias-Lopez J, et al. Transplantation-associated long-term immunosuppression promotes oral colonization by potentially opportunistic pathogens without impacting other members of the salivary bacteriome. *Clinical and vaccine immunology: CVI*. 2013;20(6):920–930.

<sup>141</sup> van Loenhout KC, Groves SC, Galazka M, Sherman B, Britt E, Garcia J, Griffith B, Iacono A. (2010) Early outcomes using alemtuzumab induction in lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 10(2): 190-4.

<sup>142</sup> Ortiz JR, Neuzil KM, Victor JC, Wald A, Aitken ML, Goss CH. (2010) Influenza-associated cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Chest*, 137(4): 852-60.

<sup>143</sup> Ben-Shimol S, Greenberg D, Hazan G, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Dagan R. (2015) Seasonality of both bacteremic and non-bacteremic pneumonia coincides with viral lower respiratory tract infections in early childhood, in contrast to non-pneumonia invasive pneumococcal disease, in the pre-PCV era. *Clin Infect Dis*, 60(9): 1384-7.

<sup>144</sup> Zeglen S1, Wojarski J, Wozniak-Grygiel E, Siola M, Jastrzebski D, Kucewicz-Czech E, Zembala M. (2009) Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* colonizations/infections in lung transplant recipients. *Transplant Proc*, 41(8):3222-4.

- <sup>145</sup> Kotloff RM Thabut G. (2015) Lung Transplantation. *Am J Respiratory Crit Care Med*, 184(2): 159-171.
- <sup>146</sup> Psoter KJ, Rosenfeld M, De Roos AJ, Mayer JD, Wakefield J. (2014) Differential geographical risk of initial *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in young US children with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*, 179(12):1503-13.
- <sup>147</sup> Vilchez R1, McCurry K, Dauber J, Iacono A, Keenan R, Griffith B, Kusne S. (2002) Influenza and parainfluenza respiratory viral infection requiring admission in adult lung transplant recipients. *Transplantation*, 73(7): 1075-8.
- <sup>148</sup> Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, Przepiorka D, Lewis VA, Mirza N, Yousuf H, Tarrand JJ, Bodey GP. (1996) Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 22(5):778-82.
- <sup>149</sup> Miller RF, Loveday C, Holton J, Sharvell Y, Patel G, Brink NS. (1996) Community-based respiratory viral infections in HIV positive patients with lower respiratory tract disease: a prospective bronchoscopic study. *Genitourin Med*, 72(1):9-11.
- <sup>150</sup> <http://www.oek.hu/oek.web?to=1670&nid=816&pid=1&lang=hun> Felkeresve 2016 június 14-én
- <sup>151</sup> Peghin M, Hirsch HH, Len Ó, Codina G, Berastegui C, Sáez B, Solé J, Cabral E, Solé A, Zurbano F, López-Medrano F, Román A, Gavaldá J. (2017) Epidemiology and immediate indirect effects of respiratory viruses in lung transplant recipients: a 5 year prospective study. *Am J Transplant*, 17(5):1304-1312.
- <sup>152</sup> Morikawa S, Kohdera U, Hosaka T, Ishii K, Akagawa S, Hiroi S, Kase T. (2015) Seasonal variations of respiratory viruses and etiology of human rhinovirus infection in children. *J Clin Virol*, 73:14-19.
- <sup>153</sup> Monto AS. (2002) The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther*, 24(12):1987-97.
- <sup>154</sup> Le WM, Lemanske RF Jr, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R, Jackson DJ, Gern JE. (2012) Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(9):886-91.

- <sup>155</sup> Weinberger DM, Grant LR, Steiner CA, Weatherholtz R, Santosham M, Viboud M, O'Brien KL. (2014) Seasonal Drivers of Pneumococcal Disease Incidence: Impact of Bacterial Carriage and Viral Activity. *Clin Infect Dis*, 58(2): 188–194.
- <sup>156</sup> Singh N, Wagener MM, Gayowski T. (2001) Seasonal pattern of early mortality and infectious complications in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 7(10):884-9.
- <sup>157</sup> Nelson RJ, Demas GE. (1996) Seasonal changes in immune function. *Q Rev Biol*, 71(4): 511-48.
- <sup>158</sup> Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR, Sobral LS, Saukkoriipi A, Paldanius M, Vainionpää R, Leinonen M, Ruuskanen O. (2010) Seasonal pattern of viral and bacterial infections among children hospitalized with community-acquired pneumonia in a tropical region. *Scand J Infect Dis*, 42(11-12): 839-44.
- <sup>159</sup> Ekalaksananan T, Pientong C, Kongyingyoes B, Pairojkul S, Teeratakulpisarn J, Heng S. (2001) Etiology of acute lower respiratory tract infection in children at Srinagarind Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 32(3): 513-9.
- <sup>160</sup> Chen Y1, Xu X, Liang J, Lin H. (2013) Relationship between climate conditions and nosocomial infection rates. *Afr Health Sci*, 13(2):339-43.
- <sup>161</sup> Kane P, Chen C, Post Z, Radcliff K, Orozco F, Ong A. (2014) Seasonality of infection rates after total joint arthroplasty. *Orthopedics*, 37(2):e182-6.
- <sup>162</sup> Gruskay J, Smith J, Kepler CK, Radcliff K, Harrop J, Albert T, Vaccaro A. (2013) The seasonality of postoperative infection in spine surgery. *J Neurosurg Spine*, 18(1):57-62.
- <sup>163</sup> Koljonen, V, Tukiainen, E, Pipping, D, and Kolho, E. (2009) Surgical site infections at Töölö hospital and the dog days myth. *Duodecim*, 125:1415–1420
- <sup>164</sup> Richet H. (2012) Seasonality in Gram-negative and .healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect*, 18(10):934-40.
- <sup>165</sup> Gonçalves-Pereira J1, Pova PR, Lobo C, Carneiro AH. (2013) Bloodstream infections as a marker of community-acquired sepsis severity. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Clin Microbiol Infect*, 19(3):242-8.

- <sup>166</sup> Psoter KJ, De Roos AJ, Wakefield J, Mayer J, Rosenfeld M. Season is associated with *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in young children with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(11): E483-9.
- <sup>167</sup> Johansen HK, Høiby N. (1992) Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark. *Thorax*, 47(2): 109-11.
- <sup>168</sup> Ortiz JR, Neuzil KM, Victor JC, Wald A, Aitken ML, Goss CH. (2010) Influenza-associated cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Chest*, 137(4): 852-60.
- <sup>169</sup> Glanville AR. (2013) The role of surveillance bronchoscopy post-lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*, 34(3):414-20.
- <sup>170</sup> Guilinger RA1, Paradis IL, Dauber JH, Yousem SA, Williams PA, Keenan RJ, Griffith BP. (1995) The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(6 Pt 1):2037-43.
- <sup>171</sup> Kukafka DS1, O'Brien GM, Furukawa S, Criner GJ. (1997) Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients. *Chest*, 111(2):377-81.
- <sup>172</sup> Lehto JT, Koskinen PK, Anttila VJ, Lautenschlager I, Lemström K, Sipponen J, Tukiainen P, Halme M. (2005) Bronchoscopy in the diagnosis and surveillance of respiratory infections in lung and heart-lung transplant recipients. *Transpl Int*, 18(5):562-71.
- <sup>173</sup> Valentine VG, Gupta MR, Weill D, Lombard GA, LaPlace SG, Seoane L, Taylor DE, Dhillon GS. (2009) Single-institution Study Evaluating the Utility of Surveillance Bronchoscopy After Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 28(1):14-20.
- <sup>174</sup> Bridevaux PO, Aubert JD, Soccia PM, Mazza-Stalder J, Berutto C, Rochat T, Turin L, Van Belle S, Nicod L, Meylan P, Wagner G, Kaiser L. (2014) Incidence and outcomes of respiratory viral infections in lung transplant recipients: a prospective study. *Thorax*, 69(1):32-38.
- <sup>175</sup> <http://www.met.hu/en/idojaras/> Felkeresve 2016.szeptember 6-án



- <sup>176</sup> Liu Y, Guo Y, Wang C, Li W, Lu J, Shen S, Xia H, He J, Qiu X. (2015) Association between temperature change and outpatient visits for respiratory tract infections among children in Guangzhou, China. *Int J Environ Res Public Health*, 12(1):439-54.
- <sup>177</sup> Mäkinen TM1, Juvonen R, Jokelainen J, Harju TH, Peitso A, Bloigu A, Silvennoinen-Kassinen S, Leinonen M, Hassi J. (2009) Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respir Med*, 103(3):456-62.
- <sup>178</sup> Lam HC, Li AM, Chan EY, Goggins WB 3rd. (2016) The short-term association between asthma hospitalisations, ambient temperature, other meteorological factors and air pollutants in Hong Kong: a time-series study. *Thorax*, 71(12):1097-1109.
- <sup>179</sup> Delamater PL, Finley AO, Banerjee S. (2012) An analysis of asthma hospitalizations, air pollution, and weather conditions in Los Angeles County, California. *Sci Total Environ*, 425:110-8.
- <sup>180</sup> Falagas ME, Theocharis G, Spanos A, Vlara LA, Issaris EA, Panos G, Peppas G. (2008) Effect of meteorological variables on the incidence of respiratory tract infections. *Respir Med*, 102(5):733-7.

## 11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### I. Az értekezés témájában megjelent közlemények:

**Kovats Z**, Bohacs A, Sutto Z, Vincze K, Lukacsovits J, Losonczy G, Müller V

Seasonal changes of lower respiratory tract infections in lung transplant recipients during the first posttransplant year. The Hungarian experience

**TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASE** 19: (2) e12671 (2017)

**IF 1.719**

**Kovats Z**, Süttö Z, Muraközy G, Bohács A, Czebe K, Lang Gy, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Müller V

Airway pathogens during the first year after lung transplantation: a single center experience

**TRANSPLANTATION PROCEEDINGS** 43: (4) pp. 1290-1291 (2011)

**IF: 1.005**

Kunos L, **Kováts Z**, Muraközy G, Süttö Z, Bohács A, Czebe K, Lang G, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Müller V

Severe mixed sleep apnea after bilateral lung transplantation in a cystic fibrosis patient: a case report

**TRANSPLANTATION PROCEEDINGS** 43: (4) pp. 1290-1291 (2011)

**IF: 1.005**

Erdélyi T, Bohács A, Vincze K, **Kováts Z**, Sárosi V, Sinkovicz A, Balázs G, Müller V

Successful Tacrolimus therapy extended by everolimus in retroperitoneal angiomyolipoma after lung transplantation: A Case Report.

**CASE REPORTS IN CLINICAL MEDICINE** 3: pp. 636-638 (2014)

Müller V, **Kováts Zs**, Horváth G

Szervtranszplantációt kísérő pulmonalis infekciók. [Pulmonary infections following solid organ transplantation

**ORVOSI HETILAP** 153: (23) pp. 899-903 (2012)

Csiszér E, Füzesi K, Zsiray M, **Kováts Zs**, Müller V, Süttö Z, Bohács A, Czebe K, Lang Gy

COPD-kezelés a gyógyszeres terápia után

**MEDICINA THORACALIS BUDAPEST** 65: (6) pp. 396-400 (2012)

**II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent közlemények:**

Müller V, Gálffy G, Orosz M, **Kováts Z**, Odler B, Selroos O, Tamási L

Characteristics of reversible and nonreversible COPD and asthma and COPD overlap syndrome patients: an analysis of salbutamol Easyhaler data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Jan 12;11:93-101. **(IF:3.046)**

Vincze K, **Kováts Z**, Cseh A, Pasti K, Kiss E, Polgar A, Vasarhelyi B, Szabo AJ, Bohacs A, Tamasi L, Losonczy G, Müller V. Peripheral CD4+ cell prevalence and pleuropulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus patients. *Respir Med.* 2014 May;108(5):766-74. **(IF:3.06)**

Szondy K, Rusai K, Szabo JA, Nagy A, Gal K, Fekete A, **Kováts Z**, Losonczy G, Lukacsovits J, Müller V. Tumor Cell Expression of Heat Shock Protein (HSP) 72 is Influenced by HSP72 [HSPA1B A(1267)G] Polymorphism and Predicts Survival in Small Cell Lung Cancer (SCLC) Patients. *Cancer Invest* 2012 May;30(4):317-22. **(IF:2.238)**

Studinger P, Lénárd Z, **Kováts Z**, Kocsis L, Kollai M. Static and dynamic changes in carotid artery diameter in humans during and after strenuous exercise. *J Physiol.* 2003;550(Pt 2):575-83. **(IF: 1.28)**

Lénárd Zs, Studinger P, **Kováts Zs**, Reneman R, Kollai M. Comparisons of aortic arch and carotid sinus distensibility in humans – relation to baroreflex sensitivity. *Auton Neurosci* 2001;92: 92-99. **(IF: 0.93)**

Egyéb magyar nyelvű közlemények:

**Kováts Zs**, Gál K, Tamási L., Müller V. A 72 kDa súlyú indukálható hő sokkfehérje (Hsp72) szerepe és lehetséges felhasználhatósága pulmonológiai kórképekben. *Med Thor* 2010; 63(4):258-263.

**Kováts Zs**, Csekeő A, Fillinger J, Csomor J, Magyar P, Losonczy Gy, Tamási L, Müller V. Castleman betegség - benignus angiofollicularis hyperplasia. *Med Thor* 2008; Aug 61(4):177-181.

Müller V, Horváth G, Tamási L, Eszes N, Bohács A, Vincze K, **Kováts Zs**, Lázár Zs, Odler B, Kornafeld A, Erdélyi T, Somogyi V, Losonczy Gy. Obstruktív tüdőbetegségekben alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein. Med Thor 2015 Feb; 68(1):6-12.

Tamási L; Eszes N, **Kováts Zs**, Velicsek A, Bohács A, Losonczy Gy, Müller V. COPD Assessment Test (CAT) a hazai mindennapi betegellátásban és egészségesekben. Med Thor 2012 Aug;65(4):267-271.

Gál K, Cseh Á, Szalay B, Rusai K, Vannay Á, Lukácsovits J, Heemann, U, Szabó JA; Losonczy Gy, Tamási L, **Kováts Zs**, Müller V. Dohányfüst és szteroid hatása tüdő-epithelsejtek hősokkfehérje (HSP) 72-rendszerére. Med Thor 2011;64(3):152-160.

Müller V, **Kováts Zs**, Tamási L. A dohányfüst hatásai az immunrendszerre. Med Thor 2007 Feb 60(1):27-33.

## 12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kutatásaimhoz a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikája biztosította a stabil szakmai háttérrel. Ezúton is szeretném megköszönni dr. Losonczy György professzor úr szakmai és személyes támogatását. Szeretném megköszönni témavezetőmnek, prof. dr. Müller Veronikának, hogy útmutatásával, tanácsaival és biztatásával mindvégig irányította, segítette munkámat.

Hálával tartozom munka- és szerzőtársaimnak, dr. Bohács Anikónak, dr. Süttő Zoltánnak, dr. Csiszér Eszternek, dr. Eszes Noéminek és dr. Vincze Krisztinának. Külön köszönettel tartozom dr. Lukácsovits Józsefnek az adatok kiértékelésében nyújtott értékes segítségéért.

További köszönettel tartozom a társintézetek vezetőinek és társszerző kollégáknak: prof. dr. Walter Klepetkonak, prof. dr. Lang Györgynek, dr. Rényi-Vámos Ferencnek, dr. Czebe Krisztinának, valamint a kutatásainkban évek óta aktív szerepet vállaló társintézetek laborvezetőinek, dr. Kristóf Katalinnak, dr. Varga Marinának, dr. Balázs Györgynek, dr. Pápay Juditnak és dr. Fillinger Jánosnak munkájukért, segítségükért és hasznos tanácsaikért. Külön köszönöm a transzplantációs munkacsoport minden dolgozójának, hogy bármilyen kéréssel fordulhattam hozzájuk és hogy önzetlenül segítettek a mintagyűjtésekkel, vizsgálatokkal vagy bármiféle szakmai kérdéssel kapcsolatban, nélkülük bizonyosan nem születhetett volna meg ez a munka.

Természetesen köszönet illeti családom tagjait is, támogatásuk és türelmük nélkülözhetetlen volt a dolgozat elkészítésével járó munka elvégzéséhez.