

Kopsutransplantatsiooni juhend

Kopsusiidamise näidustused ja vastunäidustused

Sisukord:

1. Kopsutransplantatsiooni näidustused	2
1.1 Kriteeriumid patsientide võtmiseks transplantatsioonieelseks evaluatsiooniks ja kopsutransplantatsiooni üldised näidustused	2
1.2 Kopsutransplantatsiooni näidustused haiguste kaupa	2
1.2.1 Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK), α 1-antitrüpsiini puudulikkus (AAT)2	
1.2.2 Idiopaatiline pulmonaalne fibroos (IPF) ja mittespetsiifiline interstitsiaalne pneumoonia (NSIP).....	3
1.2.3 Tsüstiline fibroos (CF) ja teised bronhiektasid põhjused	4
1.2.4 Süsteemsete sidekoehaigustega assotsieeritud kopsude fibroos	5
1.2.5 Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH).....	5
1.2.6 Sarkoidoos	6
1.2.7 Lümfangiiolemüomatoos (LAM).....	6
1.2.8 Pulmonaalne Langerhans' rakuline histiotsütoos (LCH) eosinofiilne granulomatoos	6
2. Kopsutransplantatsiooni vastunäidustused.....	8

Koostanud:

Tanel Laisaar, Marget Savisaar

TÜ Kliinikum

Versioon 1
17.05.2010

1. Kopsutransplantatsiooni näidustused

1.1 Kriteeriumid patsientide võtmiseks transplantatsioonieelseks evaluatsiooniks ja kopsutransplantatsiooni üldised näidustused

Evaluatsiooniks kopsutransplantatsiooni suhtes peaks suunama kõik lõppstaadiumis kopsuhaiged, kelle vanus on alla 65 aasta ja kellel puuduvad ilmsed vastunäidustused transplantatsiooniks. Käesolev juhend toetub eelkõige rahvusvahelise südame- ja kopstransplantatsiooni seltsi (ISHLT) 2006. aastal publitseeritud konsensusdokumendile (Orens).

Kopsutransplantatsioonile tuleks suunata patsient kellel on progresseeruv raske kopsuhaigus, mille alternatiivsed ravivõimalused on ebaefektiivsed või ammendunud, kelle oodatav eluiga 50% tõenäosusega on alla 2-3 aasta ja kelle elukvaliteet transplantatsiooniga seoses tõenäoliselt paraneb. Kriteeriumid, mis on aluseks patsiendi suunamisel evaluatsiooniks transplantatsiooni suhtes on märkimisväärselt liberaalsemad, kui kriteeriumid, mis on aluseks patsiendi võtmisel transplantatsiooni ootelehele. Äärmiselt oluline on evaluateerida patsienti pigem varem kui liiga hilja. Mitmete, sageli kiirelt progresseeruva haiguskuluga, teadaoleva efektiivse või puuduva etiopatogeneetilise ravita haiguste puhul peaks transplantatsioonile mõtlema koheselt peale diagnoosi püstitamist - IPF, LAM, PVOD, PCH. Nn. „liiga vara“ evaluateeritud haiged, samuti aeglaselt progresseeruva haigusega (KOK, alfa-1 antitrüpsiini puudulikkus) patsiendid tuleks võtta passiivsele ootelehele ning reevaluateerida kord 0,5 aasta tagant.

Konkreetsed näidustused haiguste kaupa patsientide suunamisel evaluatsiooniks on toodud allpool koos kopsutransplantatsiooni ootelehele võtmise näidustustega.

1.2 Kopsutransplantatsiooni näidustused haiguste kaupa

Kopsutransplantatsiooni haigusspetsiifiliste näidustuste leidmiseks hinnatakse haigusest tulenevat prognostilist eluiga mitmete faktorite põhjal nagu kliinilised andmed (haiguse staadium, radioloogiliste muutuste ulatus, histopatoloogilised tunnused, ägenemiste sagedus, reageerimine ravimitele, infektsioonide hulk, hospitaliseerimine intensiivravi osakonda, püsiv lisahapniku vajadus või kopsude mehhaanilise ventilatsiooni vajadus haiguse ägenemise ajal, progresseeruv kehakaalu langus jne), laboratoorsed (PaO₂ ja PaCO₂, neeru-, maksafunktsioon jne) ja funktsionaalsed näitajad (pulmonaalsed funktsionaalsed parameetrid, koormustaluvuse hindamise testid, ehkardiograafia jne). (Orens, Nathan, Glanville). Patsiendi võtmisel ootelehele tuleb arvestada ka eeldatavat doonororgani ooteaega.

1.2.1 Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK), α 1-antitrüpsiini puudulikkus (AAT)

Suunamisel transplantatsioonile on määravaks järjepidev tervisliku seisundi halvenemine vaatamata optimaalsele ravile (bronhilõõgastid, loobumine suitsetamisest, rehabilitatsioon, kodune hapnikravi, endoskoopiline või kirurgiline kopsumahu vähendamine). Kõrge riski

kontingendiks tuleb lugeda neid KOK haigeid, kellel on anamneesis hüperkapniaga kulgenud ja hospitaliseerimist vajavad ägenemised, püsiv hüpokseemia, sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon (Chaouat) või parema südamepoole puudulikkuse tunnused (Marulli, Selimovic). KOKi haige transplantatsioonile suunamisel ja ootelehel võtmisel lähtutakse BODE indeksist (vt. lisa)

Näidustus KOK ja AAT haige transplantatsioonile suunamiseks

- BODE indeks üle 5

Näidustus transplantatsiooniks

- Patsiendid BODE indeksiga 7-10 või vähemalt üks järgnevaist:
 - Anamneesis hospitaliseerimine hüperkapniaga kulgeva ägenemise tõttu ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$)
 - Vaatamata hapnikravile esinev pulmonaalne hüpertensioon, *Cor pulmonale* või mõlemad
 - $\text{FEV}_1 < 20\%$ eeldatavast normist ja/või $\text{DLCO} < 20\%$ eeldatavast normist ja/või homogeenne kopsude emfüseem.

1.2.2 Idiopaatiline pulmonaalne fibroos (IPF) ja mittespetsiifiline interstitsiaalne pneumoonia (NSIP)

Idiopaatiliste interstitsiaalsete pneumooniate hulgas on süsteemsete sidekoehaigustega mitteseotud IPF (morfoloogiliselt UIP) sagedaseim ja halvima prognoosiga (Orens, ATS/ERS consensus). Keskmine IPF patsientide elulemus alates diagnoosi kinnitamisest on 2,8-4,8 aastat sõltuvalt fibroosi radioloogilisest väljendatusest, histopatoloogilistest muutustest, pulmonaalhüpertensiooni olemasolust ja reageerimisest ravile (Mason, Bjorarker, Mogulkoc, Thabut, Hostenenthal). Halva haiguskuluga on samuti NSIP fibrootiline vorm ja UIP/NSIP segavorm, mille puhul tavapäraselt keskmiseks elulemuseks on 2 aastat diagnoosimise hetkest (Nathan). IPF kulg on küllaltki varieeruv ja etteaimamatu. Proportsionaalselt pikemale asümptomaatilisele perioodile järgneb tavaliselt suhteliselt kiire kopsufunktsiooni halvenemine, radioloogiliste muutuste ja hingamispuudulikkuse süvenemine. (Rinaldi, Thabut). Kuna enamusel juhtudel on medikamentoosne ravi tagasihoidliku efektiga ja haigusest tingituna prognoositav eluiga lühike, siis on kindlasti soovitatav IPF patsientide varane evaluatsioon kopsutrapiidatsioonile suhtes. (Orens, Rinaldi, Thabut).

Näidustus IPF ja NSIP haige transplantatsioonile suunamiseks

- Histoloogiliselt või radioloogiliselt tõendatud UIP olenemata VC väärtustest
- Histoloogiliselt kinnitatud NSIP fibrootiline vorm

Näidustus transplantatsiooniks

- Patsiendid, kellel on histoloogiliselt või radioloogiliselt tõendatud UIP ja vähemalt üks järgnevaist:
 - $\text{DLCO} < 39\%$ eeldatavast normist
 - FVC langus 10% või enam 6-kuise jälgimisperioodi vältel

- Saturatsiooni langus alla 88% 6 minuti kõnnitesti ajal
 - Meekärgjoonis (fibroosi skoor > 2) peeneraldu meetodiga KT uuringul (HRCT)
 - Patsiendid, kellel on histoloogiliselt tõendatud NSIP ja vähemalt üks järgnevaist:
 - DLCO < 35% eeldatavast normist
 - FVC langus 10% või enam või DLCO langus enam kui 15 % 6-kuise jälgimisperioodi vältel
-

1.2.3 Tsüstiline fibroos (CF) ja teised bronhiektasid põhjused

CF haigete eeldatav eluiga on viimasel ajal oluliselt pikenenud (enamuse jõeab täiskasvanuikka). Siiski, raske CF kulu korral, mil tegemist on ulatuslike bronhiektasid, halveneva kopsufunktsiooni ja süveneva hingamispuudulikkusega on transplantatsioon ainsaks elukvaliteeti ning elulemust parandavaks ravivõtteks juba lapseas. (Spahr, Quattruchi). Vaatamata sellele, et CF ja mitte CF bronhiektasid kulgivate haiguste korral on enamasti hingamisteed koloniseeritud multiresistentsete organismide ja seente poolt, on sepsis ainsaks absoluutseks transplantatsiooni vastunäidustuseks. (Orens, Aurora). *Burkholderia cepacia* genomivaar III (*cenocepacia*) ja *Burkholderia gladioli* on mitmete uuringute alusel näidanud olulist seotust transplantatsioonijärgse kõrgema suremusega ja on seetõttu samuti tõsiselt võetavaks transplantatsiooni vastunäidustuseks (Murray).

CF multisüsteemne avaldumus ja mitteinvasiivse ventilatsiooni vajadus ei ole vastunäidustusteks juhul, kui patsiendi toitumus on adekvaatne, infektsioon ja kaasnevad probleemid raviga kontrollitud (Orens, Spahr, Aurora). Mitte-CF bronhiektasid patsientide (bronhiektasid sekundaarselt immuundefitsiitsussündroomile, infektsioonidele jne) korral tuleks transplantatsiooninäidustuse otsustamisel toetuda CF kriteeriumitele (Orens).

Näidustus CF ja bronhiektasid haige transplantatsioonile suunamiseks

- FEV₁ < 30% pred. või FEV₁ kiire halvenemine, iseäranis noorte naiste puhul
 - Kopsuhaiguse ägenemisel on esinenud vajadus hospitaliseerida intensiivravi osakonda
 - Antibakteriaalselt ravi vajavate ägenemiste hulk on varasemaga võrreldes suurenenud
 - Ravile allumatu ja/või korduv õhkrind
 - Korduvad verikõha episoodid, mis ei ole kontrollitavad embolisatsiooniga
-

Näidustus transplantatsiooniks

- Hapniksõltuv hingamispuudulikkus
 - Hüperkapnia
 - Sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon
-

1.2.4 Süsteemsete sidekoehaigustega assotsieeritud kopsude fibroos

0,5% transplantatsioonide koguarvust moodustavad transplantatsioonid süsteemset sidekoehaigusest tingitud kopsufibroosi (UIP või NSIP) ja/või pulmonaalhüpertensiooni tõttu. (Trulock) Olgugi, et süsteemse skleroosi haigete transplantatsiooni tulemused on olnud suhteliselt head, ei ole piisavate andmete puudusel konsensuspõhiseid kriteeriume välja töötatud. Ainsaks teadaolevaks vastunäidustuseks on aktiivse vaskuliidi olemasolu (Orens).

1.2.5 Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

Ravimata idiopaatilise pulmonaalse hüpertensiooni (IPAH) puhune keskmine elulemus täiskasvanutel ja lastel on 2,8 aastat. (D'Alonzo). Süsteemse skleroosiga assotsieeruva pulmonaalhüpertensiooniga patsientide prognoos on võrreldes IPAH grupiga halvem, seda ka epoprostenool ravi foonil. Samal ajal on kongenitaalse südamerikke (šhunt vasakult paremale) puhuse PAH patsientide prognostiline elulemus võrrelduna IPAH oluliselt parem. Haiguspetsiifilise ravi puudumise tõttu ja PAH ravis efektiivse ravimi epoprostenooli piiratud rakendatavuse tõttu on PAH seotud seisundite hulgas väga halva prognoosiga pulmonaalne venooklusioon haigus (PVOD) ning pulmonaalne kapillaarne hemangiomaatoos (PCH), haigusseisundid, mille ainsaks tervistavaks võimaluseks on kopsusiirdamine (Orens). Viimase aastakümne edusammud PAH medikamentoosises ravis on võimaldanud haiguse kulgu modifitseerides märkimisväärselt parandada patsientide elukvaliteeti ja pikendada eluiga. Patsientide lülitamine transplantatsiooni ootelehele peaks toimuma ravi foonil jätkuvalt halveneva funktsionaalse seisundi ja hemodünaamika parameetrite korral püüdes siiski vältida kriitiliselt haigete arvumist kandidaatide hulka (Orens, Klepetko). Preoperatiivse inotroopse ravi vajaduse korral on soovitavaks kirurgiliseks ravimeetodiks pigem südame- ja kopsude transplantatsioon kui kahe kopsu transplantatsioon (Toyoda).

Näidustus PAH haige transplantatsioonile suunamiseks

- Vaatamata käimasolevale ravile NYHA III või IV funktsionaalsele klassile vastav südamepuudulikkus
- Kiirelt halvenev haiguskulg

Näidustus transplantatsiooniks

- Maksimaalsel medikamentoosel ravil püsib NYHA III või IV funktsionaalsele klassile vastav südamepuudulikkus
 - Madal koormustaluvus (läbib < 350 m 6 minuti kõnnitesti)
 - Intravenoosse epoprostenooli või tema ekvivalendi ebapiisav raviefekt
 - Südameindeks (CI) < 2 liitrit/minutis
 - Paremas koja rõhk üle 15 mmHg
-

1.2.6 Sarkoidoos

Multisüsteemse haaratuse tõttu on sarkoidoos äärmiselt komplitseeritud haigus. Raskendavateks asjaoludeks võivad osutada kaasnevad südame-, maksa-, neeru-, närvisüsteemi kahjustus, bronhiektasid multiresistentsete haigustekitajatega ja *Aspergilluse* kolonisatsiooniga, sekundaarse pulmonaalhüpertensiooni ja hüpokseemia olemaolu. Kuna tegemist on valdavalt kroonilise, väga varieeruva haiguskuluga haigusega, on üsna keeruliseks ülesandeks transplantatsiooni ajastamine (ISHLT).

Näidustus sarkoidoosihaige transplantatsioonile suunamiseks

- NYHA III või IV funktsionaalsele klassile vastav südamepuudulikkus

Näidustus transplantatsiooniks

- Oluliselt langenud füüsiline koormustaluvus (NYHA III või IV funktsionaalne klass) ja vähemalt üks järgnev tunnus:
 - Rahuoleku hüpokseemia
 - Pulmonaalne hüpertensioon
 - Parema koja rõhk üle 15 mmHg

1.2.7 Lümfangioleiomüomatoos (LAM)

LAM on väga harv haigus, mille ravivõimalused on piiratud ja seisnevad peamiselt komplikatsioonide ravis. Lõppstaadiumis hingamispuudulikkusega LAM-i ainsaks ravivõimaluseks on kopsusiirdamine. Haigete elulemus on üldjuhul sümptomite tekkest mõõdetuna keskmiselt 10 aastat (Orens). Halva prognoosi tunnusteks on FEV₁/FVC langus (obstruktsioon), suurenenud kopsude totaalkapatsiteet (TLC) ja histoloogilises preparaadis tsüsiliste muutuste domineerimine võrreldes silelihasproliferaatsiooniga (Reynaud-Gaubert).

Näidustus LAM haige transplantatsioonile suunamiseks

- NYHA III või IV funktsionaalsele klassile vastav südamepuudulikkus

Näidustus transplantatsiooniks

- Kopsufunktsiooni ja füüsilise võimekuse väljendunud langus (VO₂ < 50 % eeldatavast)
- Rahuoleku hüpokseemia

1.2.8 Pulmonaalne Langerhans´ rakuline histiotsütoos (LCH) eosinofiilne granulomatoos

LCH hõlmab kliiniliselt avalduselt ja prognoosilt äärmiselt mitmekesist, teadmata etioloogiaga haigusgrupp, mis on kopsude transplantatsiooni väga harvaks põhjuseks (Trulock, Tazi). Kõrgeks riskirühmaks tuleb pidada patsiente, kellel esineb LCH assotsieeritud PH, alanenud kopsude difusioonivõime, FEV₁ ja FEV₁/FVC langus, suurenenud residuaalmahu (RV) ja TLC suhe (Orens).

Näidustus LCH haige transplantatsioonile suunamiseks

- NYHA III või IV funktsionaalsele klassile vastav südamepuudulikkus

Näidustus transplantatsiooniks

- Väljendunud kopsufunktsiooni ja füüsilise võimekuse langus
 - Rahuoleku hüpokseemia
-

2. Kopsutransplantatsiooni vastunäidustused

Mitte kõigi lõppstaadiumis kopsuhaigusega haigete puhul ei ole võimalik kopsutransplantatsiooni kui ravimeetodit kasutada. Lisaks patsiendi oma motiveeritusele ja nii füüsilisele kui ka vaimsele valmisolekule kopsutransplantatsiooni läbi teha on vajalik ka patsiendi perekonna ja lähedaste igakülgne toetus ning abi. Potentsiaalne transplantatsiooni kandidaat peab olema loobunud suitsetamisest vähemalt 6 kuud ja ta peab olema võimeline läbi tegema pulmonaalset rehabilitatsiooniprogrammi.

Üldised vastunäidustused kopsutransplantatsiooniks

- äge haigus
- ravimatu ekstrapulmonaalne infektsioon
- HIV infektsioon
- B ja C hepatiit
- alla 5 aasta tagasi ravitud pahaloomuline kasvaja
- raske organpuudulikkus (neer, maks)
- väljendunud rindkereseina või lülisamba deformatsioon
- raske koronaarhaigus või südamepuudulikkus
- suitsetamine
- alkoholi või narkosõltuvus
- kontrollimatu psüühikahäire
- mittekoopereeruv patsient

Lisaks absoluutsetele vastunäidustustele on mitmeid nn. relatiivseid vastunäidustusi, milliste esinemise korral tuleb põhjalikult kaaluda kasu ja kahju vahekorda konkreetse patsiendi puhul. Mitme relatiivse vastunäidustuse kooseksisteerimine muudab kopsutransplantatsiooni vägagi riskantseks.

Kopsutransplantatsiooni relatiivsed vastunäidustused

- vanus > 65a
- adipoosus (BMI > 130%)
- kahheksia (BMI < 70%)
- varasem rindkereoperatsioon
- kriitilises seisundis haige (JH, ECMO)
- haige kes ei ole võimeline rehabilitatsiooniks
- koduse/lähedaste toetuse puudumine
- raske osteoporoos
- kolonisatsioon ravimresistentsete haigustekitajatega (bakterid, seened, mükobakterid)
- ravimata diabeet, hüpertoonia, haavandtõbi, reflukshaigus

Kirjandus

1. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report – 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782–95.
2. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2006; 25: 745-55
3. Nathan SD. Lung transplantation: disease specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127: 1006-16
4. Rutherford RM, Lordan JL, Fisher AJ, Corris PA. Historical overview of lung and heart-lung transplantation. *Lung and heart-lung transplantation*. Edited by Lynch JP, Ross DJ. Taylor and Francis Group. 2006: 1-20
5. Davis RD, Pasque MK. Pulmonary Transplantation. *Ann Surg* 1995; 221: 14-28
6. Newsletter Transplant 2007. Council of Europe 2007; Vol12 (No 1): p10
7. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, Kotloff R, Morton J, Studer SM, van Raemdonck D, Waddel T, Snell GI. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22: 1182-1200
8. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Seebacher G, Lang G, Taghavi S, Wisser W, Klepetko W. Extended donor criteria for lung transplantation – a clinical reality. *Eur J Cardioth Surg* 2005; 27: 757–761
9. Botha P, Rostron AJ, Fisher AJ, Dark JH. Current strategies in donor selection and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 143-151
10. Puri V, Patterson GA. Adult lung transplantation: technical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 152-164
11. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J* 2003; 22: 845-852
12. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone´ A, Ehrart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-194
13. Marulli G, Rea F. Lung transplantation for emphysema. *Transplantation proceedings* 2008; 40: 2006-2009
14. Selimovic N, Andersson B, Bergh C-H, Mårtensson G, Nilsson F, Bech-Hanssen O, Rundqvist B. Pulmonary hemodynamics as predictors of mortality in patients awaiting lung transplantation. *Transpl Int* 2008; 21: 314-319
15. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint statement of the American Thoracic Society (ATC), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATC board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
16. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, Mehta AC, Minai OA, Petterson GB, Blackstone EH. Lung transplantation for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1121-1128

17. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, MYERS JL, TAZELAAR HD, SCHROEDER DR, OFFORD KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203
 18. MOGULKOC N, BRUTSCHE MH, BISHOP PW, GREAVES SM, HORROCKS AW, EGAN JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 103-108
 19. HOSPENTHAL MA. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: implications for respiratory care. *Respir Care* 2006; 51: 382-391
 20. THABUT G, MAL H, CASTIER Y, GROUSSARD O, BRUGIÈRE O, MARRASH-CHAHLA R, LESÈCHE G, FOURNIER, M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 469-475.
 21. RINALDI M, SANSONE F, BOFFINI M, EL QARRA S, SOLIDORO P, CAVALLO N, RUFFINI E, BALDI S. Single versus Double Lung Transplantation in Pulmonary Fibrosis: A Debated Topic. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 2010-2012.
 22. SPAHR JE, LOVE RB, FRANCOIS M, RADFORD K, MEYER KC. Lung transplantation for cystic fibrosis: Current concepts and one center's experience. *J of Cystic Fibrosis* 2007; 6: 334-350
 23. QUATTRUCCI S, CIMINO G, BERTASI S, BENEDETTI VALENTINI S, BOSSI A, D'ALU V, LOCORRIERE L, SCACCHI C, ROLLA M, The Italian Group for Lung Transplantation. Lung transplantation for Cystic Fibrosis in Italy. *Transplantation Proceedings* 40; 2003-2005
 24. AURORA P, CARBY M, SWEET S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 589-594
 25. MURRAY S, CHARBENEAU J, MARSHALL BC, LIPUMA JJ. Impact of burkolderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 363-371
 26. D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM, BERGOFSKY EH, BRUNDAGE BH, DETRE KM, FISHMAN AP, GOLDRING RM, GROVES BM, KERNIS JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349
 27. KLEPETKO W, MAYER E, SANDOVAL J; TRULOCK EP, VACHIERY J-L, DARTEVELLE P, PEPKE-ZABA J, JAMIESON SW, LANG I, CORRIS P. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 73S-80S
 28. TOYODA Y, THACKER J, SANTOS R, NGUYEN D, BERMUDEZ C, KORMOS R, JOHNSON B, CRESPO M, PILEWSKY J, TEUTEBERG J, ALVAREZ R, MATHIER M, MCNAMARA D, MCCURRY K, ZENATI M, HATTLER B. Long-Term Outcome of Lung and Heart-Lung Transplantation for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1126-1122
 29. REYNAUD-GAUBERT M, MORNEX J-F, MAL H, TREILHAUD M, DROMER C, QUÉTANT S, LEROY-LADURIE F, GUILLEMAIN R, PHILIT F, DAURIAT G, GRENET D, STERN M. Lung transplantation for Lymphangiomyomatosis: The French Experience. *Transplantation*. 2008; 86: 515-520
 30. TAZI A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 1272-1285
- BODE INDEKS:**
31. CELLI BR, COTE CG, MARIN JM, CASANOVA C, MONTES DE OCA M, MENDEZ RA, PINTO PLATA V, CABRAL HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(10): 1005-1012