Lotta Orre, biträdande överläkare

Torbjörn Ivert, docent, överläkare; båda vid toraxkirurgiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm
(Torbjorn.Ivert@kirurgi.ki.se)

Lungvolymreducerande kirurgi måste ske på korrekta indikationer

Svenska erfarenheter bekräftar rapport om negativ effekt hos vissa patienter

Cooper introducerade 1994 konceptet att via en median sternotomi utföra bilaterala resektioner av 20–35 procent av emfysematös kroniskt hyperinflaterad lungvävnad. Detta resulterar i bättre elasticitet i kvarvarande lunga, vilket ger högre exspiratoriskt flöde samt effektivare andningsmuskelfunktion, men till priset av mindre total lungvävnad [1-3]. Metoden nådde snabbt stor spridning för att behandla en patientgrupp med invalidiserande symtom. I USA spåddes att tiotusentals operationer skulle utföras årligen. Det visade sig dock snart att alla kirurger inte nådde samma goda resultat. Många opererade patienter tynade på intensivvårdsavdelningar i respirator – inte tillräckligt sjuka för att avlida men utan förmåga att andas själva [4, 5].

Randomiserad studie

I denna fas initierade National Institute of Health Care Financing Administration en randomiserad multicenterstudie, National Emphysema Treatment Trial (NETT), där 17 centrum i USA deltog i syfte att jämföra lungvolymreducerande kirurgi med medicinsk behandling vid lungemfysem [6].

Relativt omfattande inklusionskriterier krävde minst sex månaders rökuppehåll, ingen medicinsk kontraindikation mot kirurgi, definierade minimikrav på fysisk förmåga samt dokumenterad patologisk lungfunktion, bl a forcerad exspiratorisk volym under en sekund (FEV_1) lägre än 45 procent av förväntad volym, men högre än 15 procent för patienter äldre än 70 år. Diffusionskapacitet för kolmonoxid (D_{LCO}) mättes hos samtliga, men inget nedre gränsvärde angavs. Datortomografi utfördes för att klassificera emfysemet som homogent om ena lungan och mer än en tredjedel av den andra lungan hade fullt utvecklat emfysem. Ett sex veckor långt rehabiliteringsprogram var obligatoriskt efter inklusionen, varefter patientens status ånyo utvärderades.

Totalt hade 1 033 patienter randomiserats till juni 2001, varav 140 (14 procent) identifierades som högriskpatienter eftersom de hade FEV_1 <20 procent av förväntat värde samt antingen D_{LCO} <20 procent av förväntat värde eller homogent emfysem. Sammanlagt 69 av högriskpatienterna opererades i genomsnitt 10 dagar efter randomiseringen, 47 via en median sternotomi och 22 med videoassisterad teknik.

SAMMANFATTAT

National Emphysema Treatment Trial visade 16 procents mortalitet en månad efter lungvolymreducerande kirurgi, jämfört med ingen mortalitet i en medicinskt behandlad kontrollgrupp, hos patienter med forcerad exspiratorisk volym och diffusionskapacitet <20 procent av förväntade värde eller homogent emfysem.

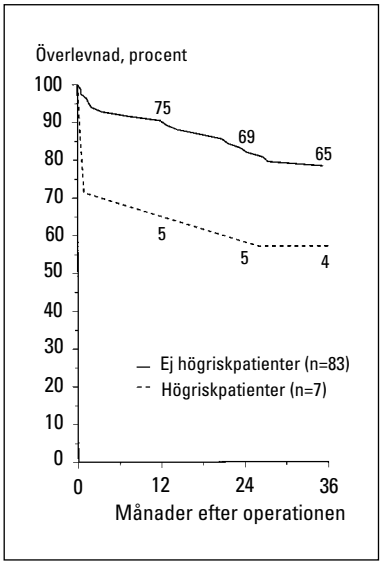
Sju av 90 patienter med emfysem, som genomgått lungvolymreducerande ingrepp på Karolinska sjukhuset, hade reducerad lungkapacitet enligt dessa definitioner. Två av dem avled (29 procent) första månaden jämfört med två av de övriga 83 (2 procent).

Reduktion av lungvolymen kan utföras med relativt låg risk för att lindra dyspné och förbättra fysisk funktion hos patienter med emfysem om avgränsbara målområden för resektioner kan identifieras.

Elva av de opererade högriskpatienterna (16 procent, 95 procents konfidensintervall, 8–27 procent) avled inom 30 dagar jämfört med ingen av dem som randomiserats till medicinsk behandling. Av dem som opererats och som hade FEV_1 och D_{LCO} <20 procent av förväntat värde samt homogent emfysem avled 25 procent inom 30 dagar. Den signifikanta skillnaden i överlevnad kvarstod efter tre års uppföljning. Dödligheten per observerat patientår var 0,43 efter kirurgi och 0,11 med medicinsk behandling (relativ risk 3,9, 95 procents konfidensintervall, 1,9–9,0). Vid kontroll efter sex månader angavs lika livskvalitet i grupperna, men fysisk arbetsförmåga och FEV_1 var i genomsnitt bättre hos de operade patienterna. Dock hade endast 33 procent av de opererade patienterna förbättrad arbetsförmåga efter sex månader.

Lungvolymreducerande operationer på Karolinska sjukhuset

Från oktober 1994 till augusti 2001 utfördes på Karolinska sjukhuset lungvolymreducerande operationer på 90 patienter



***Figur 1**. Lungvolymreducerande operationer på Karolinska sjukhuset 1994–2001, totalt 90 patienter. Streckad kurva visar överlevnad för högriskpatienter med forcerad exspiratorisk volym under en sekund (FEV_1) lägre än 20 procent av förväntat värde samt antingen diffusionskapacitet för kolmonoxid (D_{LCO}) lägre än 20 procent av förväntat värde eller homogent lungemfysem. Antalet observerade patienter varje år i respektive grupp är angivet.*

med lungemfysem. Medelåldern var 62 (36–74) år, och 49 patienter (54 procent) var kvinnor. Sammanlagt 17 patienter (19 procent) hade känd α_1-antitrypsinbrist, och 13 (14 procent) behandlades med syrgas i hemmet. Uppmätta fysiologiska värden före operation framgår av Tabell I.

Diffust emfysem enligt definitionen i NETT förelåg hos endast fyra patienter, varav två hade FEV_1 eller D_{LCO} <20 procent. Majoriteten hade avgränsbara målområden för kirurgisk resektion. Bilateral resektion av lungparenkym destruerad av emfysem utfördes via en median sternotomi hos 61 patienter (68 procent). Resektion begränsad till en lunga utfördes via en posterolateral torakotomi hos 29 patienter (32 procent). Fyra patienter (4 procent) avled inom 30 dagar efter ingreppet. Hos en av dem resulterade kirurgiskt tekniska svårigheter i pulmektomi. Totalt 18 (20 procent) reopererades minst en gång på grund av persisterande luftläckage. Trakeotomi utfördes primärt på fem (6 procent), och ytterligare sju (8 procent) trakeotomerades under vårdtiden på grund av respiratorisk insufficiens och/eller sekretstagnation. Trots att alla patienter hade obstruktiv lungsjukdom inträffade bara ett fall av sternumlossning som krävde resuturering av bröstbenet.

Patienter med hög risk

Totalt 25 patienter (28 procent) hade FEV_1 <20 procent, två av dem avled inom en månad efter operationen (8 procent). Med viss överlappning gentemot den förra gruppen hade 24 patienter (27 procent) D_{LCO} <20 procent, tre av dem avled första postoperativa månaden (13 procent). Sju av patienterna (8 procent) var högriskkandidater för kirurgi enligt definitionerna i NETT, dvs de hade FEV_1 samt antingen D_{LCO} <20 procent av förväntade värden eller homogent lungemfysem.

I högriskgruppen avled 29 procent (2/7 patienter) inom en månad efter operationen jämfört med 2 procent av icke-högriskpatienterna (2/83) (P=0,03 [Fishers exakta test]). En av de avlidna i den senare gruppen fyllde ej helt NETT-definitionerna som högriskpatient men var nära med FEV_1 21 procent och D_{LCO} 19 procent. Figur 1 visar god långtidsöverlevnad hos de högriskpatienter som överlevt första månaden. Av de patienter som följts under tre år var överlevnaden 57 procent hos högriskpatienter och 77 procent hos övriga.

Korrekt indikation för lungvolymreduktion

De delresultat från NETT som publicerades i oktober 2001 var en larmsignal: Lungvolymreducerande kirurgi vid emfysem kunde hos vissa patienter ha en effekt motsatt den förväntade och medföra ökad dödlighet jämfört med medicinsk behandling [6]. Inklusion av patienter till NETT har fortsatt även efter publiceringen av rapporten. Nu exkluderas samtliga högriskkandidater för kirurgi. I NETT var 14 procent högriskpatienter; i Stockholmsmaterialet 8 procent. Anmärkningsvärt många patienter (67 procent) hade diffust emfysem i NETT jämfört med endast 14 procent i vårt material.

Tabell I. Fysiologiska värden före lungvolymreduktion hos 90 patienter.

	Medelvärde	Spridning
FEV_1 (%)[1]	23	(9–44)
DLCO (%)[2]	23	(6–49)
Wmax (watt)[3]	44	(10–130)
p_aO2 (kPa)[4]	10	(7–13)
p_aCO2 (kPa)[5]	5	(4–7)

[1] Forcerad exspiratorisk volym under en sekund i % av förväntad volym
[2] Diffusionskapacitet för kolmonoxid i % av förväntat värde
[3] Maximal arbetsförmåga
[4] Arteriellt syretryck
[5] Arteriellt koldioxidtryck

Resultaten för de få högriskpatienter som genomgått lungvolymreducerande kirurgi i Stockholm visar att slutsatserna i NETT stämmer. Det finns en grupp patienter med kraftigt nedsatt lungfunktion orsakad av emfysem där lungvolymreducerande kirurgi med stor sannolikhet orsakar iatrogent lidande med dyrbar intensivvård och hög mortalitet som följd. Det är tyvärr patienter med den mest handikappande tillvaron, där man haft störst förhoppningar att kirurgi skulle hjälpa, som ej bör komma i fråga för kirurgi. Att det rör sig om komplicerade resurskrävande ingrepp framgår av att 14 procent av patienterna behövde trakeotomi i det postoperativa förloppet och att det hos 20 procent av patienterna krävdes upprepade operationer för att täta postoperativt luftläckage från gravt patologiskt förändrat lungparenkym.

En förklaring till de oväntat dåliga resultaten hos vissa emfysempatienter kan vara att kirurgisk resektion i för hög grad reducerar tillgänglig alveolär yta för gasutbyte hos patienter med lågt D_{LCO} [7]. Vid homogent emfysem är dilemmat att resektionen avlägsnar parenkym som ännu delvis fungerar [8].

De kliniker i Sverige som utför lungvolymreducerande kirurgi vid emfysem har deltagit i VOLREM-studien där 100 patienter randomiserats till antingen kirurgi och träning eller enbart träning under ett år. Från denna studie, där patienterna följdes ett år, har data ännu ej publicerats. Av våra patienter ingick 19 i VOLREM-studien, 11 av dem randomiserades till primär kirurgi och 8 opererades efter ett års träning.

Våra inklusionskriterier har med ökande erfarenheter ändrats: Patienter med FEV_1 eller D_{LCO} <20 procent eller de med homogent emfysem, dvs saknar målområden, accepteras ej längre för lungvolymreduktion. Trots det förekommer både mortalitet och komplikationer. Patienter som kommer i fråga för lungvolymreduktion måste informeras väl om riskerna.

Överdriven initial entusiasm och stora förhoppningar har varit vanliga i medicinhistorien då en ny behandlingsmetod introducerats innan en mer långvarig effekt utvärderats, tekniken utvecklats och korrekta indikationer identifierats. Inom toraxkirurgin har detta observerats i samband med t ex utvecklandet av nya hjärtklaffproteser, vid Vinberg- och Beck-operationer för angina pectoris och användning av syntetiska kärlshuntar i samband med kranskärlskirurgi.

Ackumulerad information visar nu tydligt att lungvolymreduktion inte är ett behandlingsalternativ för alla patienter med lungemfysem. Endast då rätt patientgrupp kan identifie-

ras är lungvolymreduktion ett korrekt effektivt ingrepp, som kan utföras med relativt låg risk.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusen RD, Pohl MS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112(5):1329-30.
2. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(6):2018-27.
3. Hoppin Jr FG. Theoretical basis for improvement following reduction pneumoplasty in emphysema. Am J Respir Crit Care Med 1997;155(2):520-5.
4. Drazen JM. Surgery for emphysema – Not for everyone. N Engl J Med 2001;345:1126-7.
5. Miller Jr JI, Lee RB, Mansour KA. Lung volume reduction surgery: lessons learned. Ann Thorac Surg 1996;61(5):1468-9.
6. National Emphysema Treatment Trial Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. N Engl J Med 2001; 345:1075-83.
7. Chen JC, Serna DL, Brenner M, Powell LL, Huh J, McKenna Jr R, et al. Diffusing capacity limitations of the extent of lung volume reduction surgery in an animal model of emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117(4):728-35.
8. Hamacher J, Bloch KE, Stammberger U, Schmid RA, Laube I, Russi EW et al. Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. Ann Thorac Surg 1999;68(5):1792-8.

SUMMARY

Lung volume reduction surgery must be performed on strict indication Swedish experience confirms report on negative results in some patients

Lotta Orre, Torbjörn Ivert

Läkartidningen 2002;99:4271-3

The National Emphysema Treatment Trial showed a 30 day mortality of 16% after lung-volume-reduction surgery in high risk patients with emphysema and forced expiratory volume in one second and either carbonmonoxid diffusing capacity no more than 20 per cent of their predicted value or homogenous emphysema on computed tomography. There was no mortality in medically treated patients. Seven of 90 patients treated for emphysema with lung-volume-reduction surgery at the Karolinska Hospital in Stockholm had a reduced lung function according to these criteria. Two of the high risk patients (29%) died within one month of the operation compared to two of the remaining 83 patients (2%). Lung-volume-reduction surgery is not a therapeutic option for patients with emphysema and a severely reduced lung capacity but can be performed with a low risk to alleviated symptoms and improve the functional capacity if localised areas for the surgical resection can be identified.

Correspondence: Torbjörn Ivert, Dept of Thoracic Surgery, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (Torbjorn.Ivert@kirurgi.ki.se)

Särtryck
Läkartidningen

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

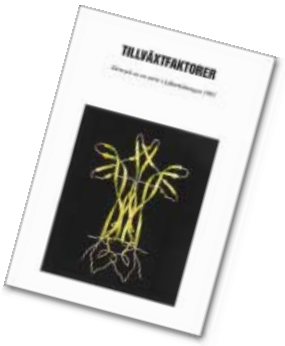
Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprövning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag.

Priset är 75 kronor

Tillväxtfaktorer



Beställer härmed.....ex av "Tillväxtfaktorer"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker