

Lungtransplantation i Sverige – över 500 patienter har opererats



GERDT C RIISE, docent, överläkare, sektionschef för lungtransplantation, transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
gerdt.riise@gu.se
FOLKE N NILSSON, professor, överläkare, toraxkirurgiska

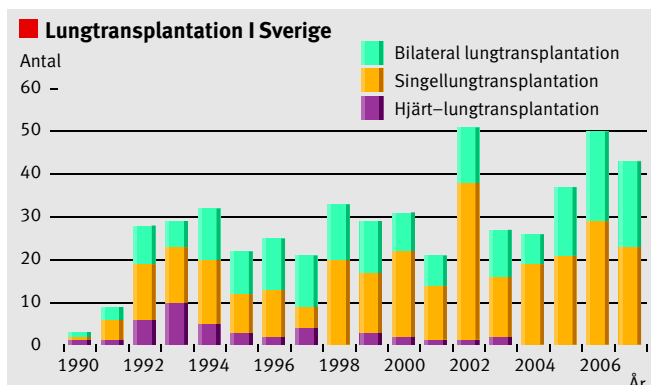
kliniken, transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
LENNART E HANSSON, med dr, överläkare, lungkliniken, område lung- och allergisjukdomar, hjärt- och lungdivisionen, Universitetssjukhuset i Lund

Den första lungtransplantation på människa genomfördes redan 1963. Under de påföljande 20 åren gjordes ytterligare ett fyrtiotal operationer där överlevnaden var kort – högst veckor. Den stora förändringen kom i och med introduktionen av ciklosporin i slutet av 1970-talet, som i det närmaste revolutionerade resultaten för transplantationer av solida organ. Internationellt har antalet utförda lungtransplantationer successivt ökat från 1990, då det utfördes 415 transplantationer. Totalt har nu mer än 25 000 lung- och hjärt-lungtransplantationer utförts [1]. I Sverige inleddes verksamheten 1990 vid universitetssjukhusen i Lund och Göteborg, och vi har fram till 31 december 2007 sammantaget transplanterat 512 patienter: Lund 186 och Göteborg 326 (Figur 1).

Indikationer

Huvudindikationen för transplantation är lungsjukdom eller pulmonell hypertension i slutstadiet med en förväntad överlevnad <2 år. Det primära behandlingsmålet är överlevnadsvinst, och flera studier har visat att vid avancerad cystisk fibros, lungfibros och primär pulmonell arteriell hypertension åstadkommer lungtransplantation detta [2-4]. Vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är resultaten mer motsägelsefulla när det gäller överlevnad [5], men en klar vinst i både lungfunktion och livskvalitet har påvisats [6]. Ett stöd för att remittera patienter med svår KOL för lungtransplantation är det sk BODE-index, som värderar BMI, grad av luftvägsobstruktivitet, dyspné och arbetsförmåga med 6 minuters gångtest [5]. En poäng på >5 av maximalt 10 utgör för närvarande indikation för att kontakta ett transplantationscentrum för diskussion om eventuell utredning [7].

Man bör i övrigt ha uttömt de medicinska behandlingsmöjligheter som finns för grundsjukdomen, och patienten bör vara i stabil fas, dvs inte vårdas i respirator eller ECMO. Samtidigt bör patienten inte vara för orkeslös eller kakektisk för



Figur 1. Lungtransplantationer i Sverige 1 januari 1990 till och med 31 december 2007.

att kunna ha chanser att överleva transplantationen. Ett vanligt problem är därför att avgöra när man ska erbjuda transplantation. Riktlinjer har utarbetats för de vanligaste diagnoserna av International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) och är att betrakta som stöd i beslutet [7]. Varje patient måste dock bedömas utifrån sina individuella förutsättningar. Då lungtransplantation för många patienter är mer en palliativ än en kurativ åtgärd så gäller det att väga in även möjliga förbättringar i livskvalitet i ett beslut om eventuell transplantation (Fakta 1).

Kontraindikationer

Genomgången malignitet de senaste två åren, med undantag av basaliom eller skivepitelcancer i huden, är en absolut kontraindikation. Vanligen vill man ha en recidivfri period om fem år efter behandlad cancersjukdom. Malnutrition med uttalad undervikt, övervikt (BMI >30) och obehandlad osteoporos är riskfaktorer för ökad postoperativ mortalitet.

Vissa patientgrupper, tex de med cystisk fibros, har kroniska infektionsproblem och där får aktuella mikrobiella agens värderas och eventuellt behandlas innan patienten accepteras för transplantation. Aktiv hepatit B, hepatit C och HIV är kontraindikationer.

Avancerad njur- eller leverskada är kontraindikationer på grund av risken för förvärring när höga doser immunsuppressiv medicinering sätts in postoperativt. Glomerulär filtration mätt med Cr-EDTA-clearance bör därför ligga över 50 ml/timme.

Icke-åtgärdbar kranskärslsjukdom och cerebrovaskulär

SAMMANFATTAT

Lungtransplantation är numera etablerad behandlingsmetod som sista åtgärd vid avancerad lungsjukdom i slutstadiet.

I Sverige inleddes verksamheten 1990 vid universitetssjukhusen i Lund och Göteborg, som fram till slutet av 2007 har transplanterat 512 patienter.

Våra svenska centra har klart högre överlevnadssiffror vid 1-, 5- och 10-årsintervallen än

motsvarande internationella centra.

Operationsfrekvensen de senaste tre åren är i stigande, och en ökande andel utgörs av bilateral lungtransplantation.

Med ökande kunskap används organ från äldre donatorer, och även fler äldre recipienter accepteras efter noggrann preoperativ utvärdering.

sjukdom exkluderar patienten från lungtransplantation på grund av risken för accelererad kardioskleros av den immunsuppressiva medicinerings. Systemsjukdomar, som systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artrit, dermatomyositis mfl med risk för multiorganpåverkan på flera organ är kontraindicerande.

Oförmåga att följa givna ordinationer och/eller missbruk är förenat med dålig överlevnad. Ålder över 60 år är ingen absolut kontraindikation, men då överlevnadsresultaten tyvärr är sämre för denna grupp är man restriktiv med att lungtransplantera äldre. Det är dock inte fel att remittera en äldre patient som annars är vid god vigör utan övrig komorbiditet för värdering av eventuell lungtransplantation.

Alla faktorer angivna i Fakta 2 bör beaktas av de läkare som överväger remiss för lungtransplantation. Vid eventuella oklarheter är det bra att kontakta transplantationscentrum i Göteborg eller Lund för direkt diskussion.

Donatorselektion

För att accepteras som lungdonator ska donatorn vara yngre än ca 65–70 år, inte ha någon pågående lunginfektion, ha normal lungröntgen (små infiltrat kan accepteras), ha normal arteriell blodgas och avsaknad av tidigare anamnes på lungsjukdom. Om donatorn varit storökare (>20 cigaretter/dag i >20 år) accepteras normalt inte lungorna för transplantation.

Val av operation

Singel-(unilateral)lungtransplantation (SLT) är den vanligaste operationen för patienter med obstruktiv och restriktiv lungsjukdom utan infektiös anamnes. SLT utförs vanligtvis via posterolateral torakotomi, resektion av patientens nativa lunga och implantation av donatorlungan utan stöd av hjärt-lungmaskin.

Bilateral lungtransplantation (BLT) utförs framför allt på patienter med infektiös lungsjukdom (cystisk fibros, bronkiektasier och KOL med recidiverande infektioner) och idiopatisk pulmonell arteriell hypertension. Operationen utförs som sekventiell lungtransplantation på samma sätt som vid SLT: antingen via bilateral anterior torakotomi, bilateral anterior torakotomi plus transversell sternotomi (sk clamshellmetod) eller median sternotomi. Vid bilateral lungtransplantation används oftast hjärt-lungmaskin som cirkulatoriskt och respiratoriskt stöd. Hjärt-lungtransplantation är numera endast indicerad hos patienter med Eisenmengers syndrom.

Immunosuppression

Som vid andra transplantationer av solida organ behövs livslång immunsuppressiv medicinerings för att hindra patientens T-lymfocyter från att känna igen de transplanterade lungorna som kroppsfrämmande. Vid lungtransplantation krävs högre doser än vid tex transplantation av hjärta-lever-njure för att dämpa immunförsvaret och förhindra akut avstötning av transplantatet, vilket därmed ökar riskerna för infektiösa komplikationer. Doserna är som högst de första 3–6 månaderna efter transplantationen och kan sedan successivt sänkas när viss tolerans för de nya organen utvecklas hos recipienten.

En kombination av tre olika immunsuppressiva läkemedel används. Basläkemedlet är ciklosporin (Sandimmun Neoral) alternativt takrolimus (Prograf), som hämmar cellmedierade reaktioner samt produktion och frisättning av lymfokiner. Nyttillkomna läkemedel med liknande egenskaper är sirolimus (Rapamune) och everolimus (Certican).

I tillägg används proliferationshämmande läkemedel som hämmar nukleinsyrasyntesen i form av azatioprin (Imurel)

FAKTA 1

De vanligaste diagnoserna/indikationerna för lungtransplantation

Obstruktiva lungsjukdomar

- Kroniskt obstruktiv lungsjukdom, KOL
- Emfysem på grund av alfa-1-antitrypsinbrist

Restriktiva lungsjukdomar

- Idiopatisk lungfibros, IPF
- Sarkoidos
- Histiocytos X
- Lymfangioleiomyomatos, LAM

Lungsjukdomar med kronisk infektion

- Cystisk fibros, CF
- Bronkiektasier
- Kroniskt obstruktiv lungsjukdom, KOL

Pulmonell hypertension

- Idiopatisk pulmonell arteriell hypertension, IPAH
- Sekundär pulmonell hypertension (Eisenmengers syndrom)
- Kronisk lungembolisering

FAKTA 2

Kontraindikationer mot lungtransplantation

- Malignitet <2 år
- Malnutrition (BMI <20)
- Fetma (BMI >30)
- Symtomgivande osteoporos
- Aktuell infektion
- Irreversibel njur- eller leverskada
- Cerebrovaskulär sjukdom

- Systemsjukdom
- Kranskärslssjukdom och/eller dålig vänsterkammarsfunktion
- Långvarig steroidbehandling (>20 mg prednisolon dagligen)
- Psykisk instabilitet, dålig följsamhet
- Missbruk
- Hög ålder

och på senare år mykofenolatmofetil/mykofenolsyra (CellCept, Myfortic). Det tredje läkemedlet är kortison med sin breda immundämpande effekt (Prednisolon).

Tyvärr har alla dessa läkemedel ett flertal biverkningar och interaktioner som måste beaktas. Vanliga långtidsproblem i likhet med vid andra organtransplantationer är hypertoni, hyperlipidemi, njurfunktionsnedsättning, osteoporos, anemi, infektionsbenägenhet och risk för att utveckla malign sjukdom [8]. Detta beror på sidoeffekter av den ständiga immunsuppressiva medicinerings och är mer uttalade hos lungtransplanterade, som generellt behöver kraftigare immunsuppression än andra organtransplanterade.

Resultat

I Sverige har under perioden 1990–2007 totalt 512 patienter lungtransplanterats. Av dessa var 88 procent <60 år och 302 (59 procent) var kvinnor. Det gjordes 41 hjärt-lung-, 189 bilaterala lung- och 282 singellungtransplantationer. Donatorns medelålder har successivt ökat från 30 till 46 år under perioden, vilket resulterat i ett ökat antal lungtransplantationer utan att kort- eller långtidsöverlevnaden försämrats [9].

Efter år 2000 har diagnoserna KOL och lungfibros blivit vanligare, liksom retransplantation, medan pulmonell arteriell hypertension minskat jämfört perioden 1990–1999. För pulmonell arteriell hypertension (PAH) speglar detta användningen av nya effektiva trycksänkande farmaka. Antalet bilaterala lungtransplantationer har ökat, medan indikationen för hjärt-lungtransplantation i det närmaste upphört, då hjärtfel med vänster-högershunt som leder till sekundär pulmonell hypertension (Eisenmengers syndrom) i dag opereras i tidig ålder. Procentuellt ligger fördelningen av olika preope-

TABELL 1. Fördelning av preoperativa indikationer hos lungtransplanterade patienter enligt ISHLT:s register för åren 1995–2006. Siffrorna gäller endast bilateral och singellungtransplantation.

	ISHLT, procent	Sverige, procent
KOL	37	34
Idiopatisk lungfibros	19	11
Cystisk fibros	16	11
Emfysem med alfa-1-antitrypsin (A1AT)	8	19
Pulmonell arteriell hypertension	4	10
Sarkoidos	3	2
Bronkiektasier	2	1
Retransplantation	2	4
Övriga diagnoser	9	8

rativa diagnoser i Sverige i paritet med de internationella i ISHLT:s register (Tabell 1). Mellan åren 1985 och 2007 utfördes 25 900 lungtransplantationer internationellt, varav 50 procent gjordes efter år 2000. Ettårsöverlevnaden i materialet är 75 procent, femårsöverlevnaden 45 procent och tioårsöverlevnaden 25 procent, enligt ISHLT <www.isHLT.org>, som årligen sammanställer och redovisar resultaten från flertalet lungtransplantationscentra i världen [1].

För svenska patienter är ettårsöverlevnaden 85 procent, femårsöverlevnaden 66 procent och tioårsöverlevnaden 52 procent (Figur 2). Det föreligger ingen statistiskt signifikant skillnad i överlevnadssiffror mellan Göteborg och Lund.

Goda överlevnadssiffror i Sverige

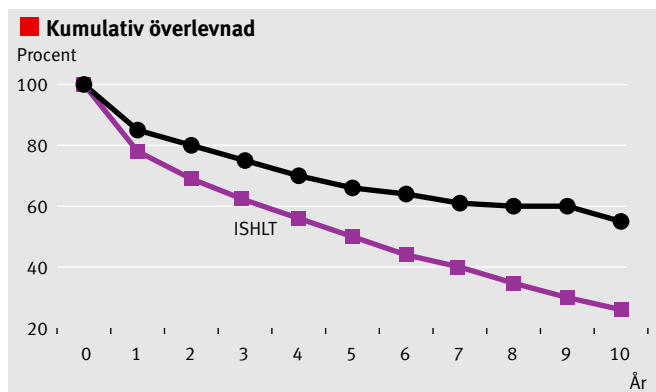
Överlevnadssiffrorna efter lungtransplantation i Sverige är klart bättre än vad internationella data visar, vilket kan bero på flera faktorer. En orsak är att flertalet centra som redovisas i ISHLT:s material är små sjukhus, som utför <10 transplantationer per år. Det är tidigare visat att centra som utför mer än 25 transplantationer per år har klart bättre överlevnadssiffror än de som utför färre [1, 10].

En annan möjlig orsak är att många små centra har svårt att klara den långsiktiga uppföljningen av patienterna, som vi i Sverige har lättare att organisera. Ständig monitorering av den immunsuppressiva medicineringen och åtgärder vid försämring av olika kliniska variabler är viktigt för att optimera dessa patienters framtid. Man har dessutom, särskilt i USA, en hög migration inom landet, vilket gör att många patienter »försviner» från postoperativa kontroller med tiden, något som kan påverka överlevnaden negativt. Immunologiskt kan det också finnas en större genetisk homogenitet i den nordiska populationen än i den i USA, vilket kan ha betydelse.

Bilateral lungtransplantation ger signifikant bättre överlevnad vid fem- och tioårsintervallen (69 respektive 62 procent) än singellungtransplantation. Äldre recipienter (>60 år) har något sämre ettårsöverlevnad, 78 procent, och särskilt för patienter över 65 år är överlevnaden klart sämre. Dessa svenska observationer är i paritet med tidigare rapporterade internationella resultat [1].

Kronisk rejektion – den begränsande faktorn

Den främsta faktorn som i dagsläget begränsar långtidsöverlevnaden är kronisk rejektion, definierat som bronchiolit obliterans-syndromet (BOS). Det är en irreversibel och progressiv lungfunktionsnedsättning förorsakad av en inflammatorisk fibroproliferativ process i de perifera luftvägarna [11]. Orsakerna är flera, där både immunologiska faktorer i



Figur 2. Kumulativ överlevnad vid lungtransplantation i Sverige 1 januari 1990 till och med 31 december 2007 jämfört med internationella data från ISHLT.

»En annan möjlig orsak är att många små centra har svårt att klara den långsiktiga uppföljningen av patienterna, som vi i Sverige har lättare att organisera.«

form av antal akuta rejektioner och yttre faktorer som virusinfektioner eller gastroesofageal reflux har betydelse [12, 13]. Det finns dock nya terapeutiska insatser som kan hejda och i vissa fall vända den annars dystra utvecklingen mot andningssvikt vid manifest BOS. Såväl nya immunsuppressiva läkemedel med viss antifibroproliferativ effekt som läkemedel med antiinflammatorisk verkan prövas för närvarande vid BOS [14].

Konklusion

Lungtransplantation är numera etablerad som en sista åtgärd vid avancerad lungsjukdom i slutstadiet. Våra två svenska centra har klart högre överlevnadssiffror för både ett-, fem- och tioårsintervallen än motsvarande internationella centra. Funktionellt rapporterar 80 procent av patienterna inga hinder för att klara aktiviteter i det dagliga livet. Transplantationsfrekvensen de senaste tre åren är i stigande, och en ökande andel utgörs av bilateral lungtransplantation. Med ökande kunskap används organ från äldre donatorer, och även fler äldre recipienter accepteras efter noggrann preoperativ evaluering. Det finns också goda förhoppningar om att kunna hejda förloppet av kronisk rejektion (BOS) med nya farmakologiska strategier.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart-lung transplantation report – 2008. J Heart Lung Transplant. 2008;27(9):957–69.
2. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. J Heart Lung Transplant. 2002;21(2):226–32.
3. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. J

- Heart Lung Transplant. 2001;20(5):518-24.
4. Thabut G, Mal H, Castier Y, Grousard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):469-75.
5. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest.* 2008;133(6):1451-62.
6. Gerbase MW, Spiliopoulos A, Ro-chat T, Archinard M, Nicod LP. Health-related quality of life following single or bilateral lung transplantation: a 7-year comparison to functional outcome. *Chest.* 2005;128(3):1371-8.
7. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 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 Transplant.* 2006;25(7):745-55.
8. Wilkes DS, Egan TM, Reynolds HY. Lung transplantation: opportunities for research and clinical advancement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 15;172(8):944-55.
9. Dahlman S, Jeppsson A, Scherstén H, Nilsson F. Expanding the donor pool: lung transplantation with donors 55 years and older. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2691-3.
10. Nilsson F, Ekroth R, Wallvork J. Fewer centres will increase quality and safety in cardiothoracic transplantation. *Scand Cardiovasc J.* 2007;41:275-6.
11. Hachem RR, Trulock EP. Bronchiolitis obliterans syndrome: pathogenesis and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;16(4):350-5.
12. Riise GC. On interleukin-8, neutrophil activation, and bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Transplantation.* 2000;70(2):265-6.
13. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J.* 2008;31(4):707-13.
14. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2008;85(1):36-41.