

Hjärttransplantationer

JANNE J. JOKINEN OCH KARL B. LEMSTRÖM

Av patienter som tagits in på sjukhus för akut hjärtinsufficiens dör 30–50 procent inom ett år och fyraårsprognosen för överlevnad för patienter med kronisk hjärtinsufficiens är 50 procent. Hjärttransplantation är det sista behandlingsalternativet för livshotande hjärtinsufficiens. Gjord vid rätt tidpunkt har ingreppet en obestridligt god inverkan på patientens livslängd och livskvalitet. Transplantationerna inleddes i Finland 1985. I dag är transplantationsverksamheten i vårt land etablerad och våra långtidsresultat är utmärkta i jämförelse med internationella transplantationscentra. För närvarande begränsas hjärttransplantationernas antal i första hand av bristen på lämpliga organdonatorer, och därför blir det i framtiden allt oftare nödvändigt att – i väntan på ett lämpligt transplantat – sätta in en mekanisk apparat som stöder hjärtat och cirkulationen.

Den första hjärttransplantationen i Finland gjordes den 13 februari 1985 av en grupp ledd av professor Severi Mattila. I början gjordes bara några transplantationer om året, men antalet steg snabbt. År 1988 gjordes tio ingrepp och följande år redan 25. Toppåret var 1993 då det gjordes 36 hjärttransplantationer i Finland. Under 2000-talet har antalet stabiliserats till 15–20 per år.

Hjärttransplantation är fortfarande det sista behandlingsalternativet vid svårartad hjärtinsufficiens. Patienter som i dag kommer in för transplantation har oftast redan länge stått under konservativ behandling och eventuellt har korrigerande kirurgiska ingrepp gjorts. Trots lovande nya metoder för att häva hjärtinsufficiens är behandlingsmetoder som helt ersätter hjärttransplantation inte att vänta inom den närmaste framtiden. I förhållande till invånarantalet görs det betydligt färre hjärttransplantationer i Finland än i de övriga

nordiska länderna, och antalet bör utökas.

Åren 1985–2014 gjordes 472 transplantationer på vuxna patienter i Finland, och verksamheten är numera helt etablerad. De finländska hjärttransplantationsresultaten är synnerligen goda i internationell jämförelse (1). Hjärttransplantationerna bör bli fler i Finland eftersom färre patienter skickas för transplantationsbedömning och färre transplantationer görs än i de övriga nordiska länderna (Figur 1). Det finns flera orsaker till det låga årliga antalet transplantationer, och att reda ut orsakerna och lösa problemen kräver ett friktionsfritt samarbete mellan de remitterande sjukhusen och donatorsjukhusen. De senaste åren har hjärttransplantationerna blivit allt färre på grund av bristen på organdonatorer. Delvis därför har mekaniskt stöd för hjärtat och cirkulationen behövts som brygga till transplantation för upp till 30–40 procent av patienterna. För en del av dessa patienter är mekaniskt cirkulationsstöd med så kallad hjälpump nödvändig för att behandla akut, livshotande cirkulationssvikt. Ibland har det varit nödvändigt att installera hjälpump för att undvika bestående organskador i väntan på ett lämpligt transplantat.

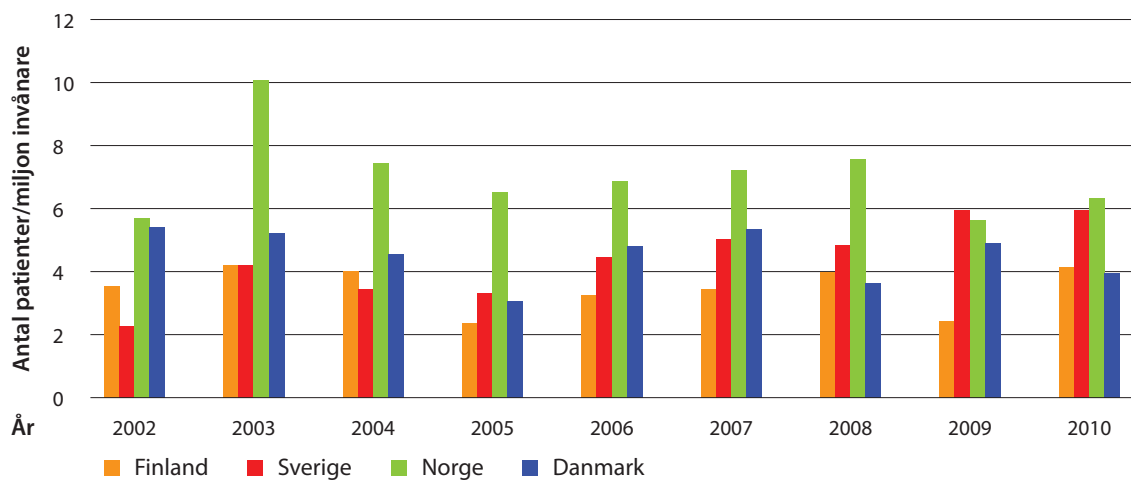
SKRIBENTERNA

Janne J. Jokinen, MD är specialitäläkare i hjärt- och thoraxkirurgi på hjärtkirurgiska avdelningen vid HUCS, Hjärt- och lungcentrum.

Karl Lemström är professor i transplantationskirurgi och immunologi vid Helsingfors universitet och avdelningsöverläkare vid HUCS, Hjärt- och lungcentrum, hjärtkirurgiska avdelningen samt leder det nationella Hjärt- och lungtransplantationsprogrammet.

Indikationer och kontraindikationer för hjärttransplantation

Det vanligaste tillståndet som leder till hjärttransplantation är irreversibel hjärtmuskelskada orsakad av dilaterande kardiomyopati eller koronarsjukdom. Indikationerna för hjärttransplantation har knappt alls ändrats sedan transplantationsverksamhetens första tider. Bättre prevention av hjärtsjukdomar,



Figur 1. Antal hjärttransplantationer i Norden 2002–2010 per miljon innevånare.

utvecklade behandlingar med läkemedel och apparater samt hjärtkirurgi har skjutit upp debuten av svår insufficiens till allt äldre åldersgrupper. Koronarsjukdomens roll som orsak till svår insufficiens har minskat och de dilaterande kardiomyopatierna har i stället blivit den vanligaste indikationen för transplantation i Europa.

Det är viktigt för hjärttransplantationspatientens prognos att transplantationsbedömningen och själva ingreppet görs tillräckligt tidigt. Man kan i dag behandla patienter konservativt allt längre, men en lång period av läkemedelsbehandling före hjärttransplantation ger sämre premisser för en lyckad transplantation och inverkar på patientens tillfrisknande på kort och lång sikt och på långtidsresultaten. Att bedöma när transplantation ska göras är en svår uppgift: den optimala tidpunkten anses vara när hjärtverksamheten är oåterkalleligt och kraftigt försämrad, men innan den försvagade pumpkapaciteten ännu har orsakat bestående komplikationer i övriga organ. Många faktorer inverkar på prognosen för insufficiensen och på bedömningen av när transplantationen ska göras. Sådana faktorer är till exempel hjärtsjukdomens art, organskador orsakade av den låga minutvolymen, känsligheten för arytmier, patientens eventuella övriga sjukdomar och hur läkemedelsbehandlingen har lyckats. Om transplantationsutredningen görs tillräckligt tidigt, finns det tid för individuella arrangemang för patienten och för val av optimal tidpunkt för transplantationen.

Indikationerna för hjärttransplantation har knappt alls förändrats under det gångna

kvartsseklet. Kontraindikationer orsakade av komorbiditet har dock preciserats i och med att nya behandlingsmetoder och läkemedel har introducerats. För att identifiera risker orsakade av samtidiga sjukdomar och för att bedöma och minimera riskerna är ett smidigt samarbete mellan specialiteterna av avgörande betydelse. Det är också väsentligt att motivera patienten till egenvård redan innan transplantationen, och speciellt efter den (Tabell I) (4).

Resultat av hjärttransplantationer

Livslängdsprognos

Livslängdsprognosen efter hjärttransplantation har stadigt förbättrats de senaste 30 åren, och den är antagligen nästan så bra som den över huvud taget kan bli. De klart mest kritiska faktorerna är val av lämplig donator och det perioperativa konvalescensstadiet under den första månaden efter transplantationen. I ett internationellt material från ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) (n=71 319) är ettårsöverlevnaden åren 1982–1991 78 procent, 1992–2001 82 procent och 2002–2008 86 procent (5). Efter det första året är dödligheten i internationella material 3–4 procent per år (5) och tioårsöverlevnaden är cirka 50 procent (6). För finländska hjärttransplantationspatienter är livslängdsprognosen minst lika god. Figur 2 visar överlevnaden för patienter som har fått ett hjärttransplantat mellan åren 1985–2002 och 2003–2013 (n=460). För patienter som har opererats sedan millennieskiftet varierar dödligheten de första dygnen mellan noll och sju procent på årsbasis och ettårsöverlevnaden är cirka 90 procent.

Faktorer som påverkar prognosen

När man överväger hjärttransplantation måste man ta hänsyn till om indikationerna uppfylls och vilka förutsättningarna är för eftervård och tillfrisknande. Graden av hjärtinsufficiens hos mottagaren och vilka följder insufficiensen har haft före ingreppet är faktorer som väsentligt inverkar på korttidsprognosen efter hjärttransplantation. Som följd av långt framskriden hjärtinsufficiens utvecklas svårbehandlade eller oåterkalleliga störningar i lungcirkulationen och i njurarnas, leverns och musklernas funktion, vilket väsentligt försämrar prognosen (6). Förhöjt motstånd i lungcirkulationen och kronisk njursvikt före hjärttransplantation fördubblar dödligheten under de första 30 dyggen (7). I ett retrospektivt material på 756 patienter sågs en signifikant ökad dödsrisk vid akut njursvikt (8): för patienter som måste genomgå dialys var dödligheten inom 30 dygn 50 procent. Motsvarande tal för patienter som inte behövde dialyseras var 1,4 procent. Akut njursvikt var också en central riskfaktor för att utveckla postoperativa komplikationer. Av patienter som dialyserades fick 43 procent kardiella, 18 procent neurologiska och 55 procent infektuösa komplikationer, medan motsvarande tal var 6, 2 och 7 procent för patienter som inte behövde dialys efter operationen (8). Njurfunktionen före hjärttransplantatio-

nen inverkade också väsentligt på risken för dialysbehandling efter operationen. Både ett amerikanskt material med 622 patienter (9) och ett finländskt med 93 patienter (10) visar att 32 respektive 36 procent av patienterna med nedsatt njurfunktion [kreatininclearance < 40 ml/min eller GFR (Glomerular Filtration Rate) < 60 ml/min/1,73²] slutade i dialysbehandling. För patienter med normal njurfunktion var motsvarande procenttal 9 respektive 16. Trots att dialysbehandling påtagligt ökade problemen under den perioperativa tiden påverkade den inte längre dödligheten eller njurfunktionen ett år efter operationen. Sekundär njursvikt beroende på hjärtinsufficiens verkar alltså helt korrigeras efter transplantation (10).

Kronisk rejektion av transplantatet är fortfarande det som mest påverkar långtidsprognosen. Histologiskt ses rejektion som diffus koronarsjukdom och hjärtmuskelfibros i transplantatet. Kliniskt yttrar den sig som diastolisk restriktiv hjärtinsufficiens (11). Det tycks vara så att i och med den förbättrade immunsuppressiva läkemedelsbehandlingen har andra faktorer, som infektioner, maligniteter, störningar i njur- och leverfunktionen och framför allt metabola störningar, fått en större betydelse för transplantationspatienters långtidsprognos.

Tabell I. Indikationer och kontraindikationer för hjärttransplantation.

Indikationer för hjärttransplantation

- Svåra symtom på hjärtinsufficiens (NYHA III eller IV) trots optimal läkemedelsbehandling
- Insufficiens kan inte botas eller lindras med läkemedel eller kirurgi
- Livshotande arytmidens trots optimal behandling

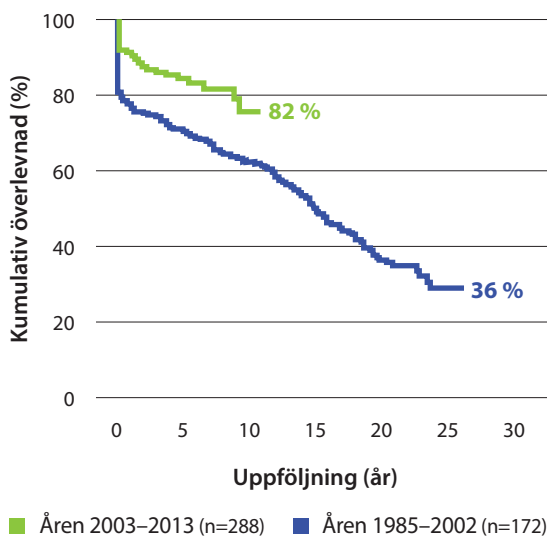
För hjärttransplantation talar

- Maximal syreupptagningsförmåga vid spiroergometri $VO_2\text{max} < 12\text{--}14$ ml/min/kg. För unga patienter och kvinnor kan som gränsvärde också användas $VO_2\text{max} < 50\%$ av referensvärdet enligt ålder och kön
- Ejektionsfraktion < 20 %, hjärtats minutvolymindex < 2 l/min/m²

Kontraindikationer för hjärttransplantation

- Pulmonal hypertension (irreversibelt högt motstånd i lungcirkulationen högre än 5–6 Woodsenheter, transpulmonal gradient högre än 15 mmHg eller PAS högre än 60 mmHg)
- Okontrollerad akut eller kronisk infektion (bl.a. sepsis, hepatit, HIV)
- Malign tumör
- Systemsjukdom, t.ex. amyloidos
- Svår cerebrovaskulär sjukdom eller generaliserad artärsjukdom
- Svår kronisk lungsjukdom
- Diabetes med svåra organkomplikationer (nefropati, autonom neuropati, generaliserad vaskulopati)
- Svår njursvikt som bedömts vara irreversibel
- Betydande övervikt, BMI över 30 kg/m², vikt mer än 140 % av idealvikten
- Alkohol- eller drogberoende, läkemedelsmissbruk
- Oförmåga att ta vara på sig själv, instabil psykisk sjukdom

BMI = body mass index; kroppsmasseindex, NYHA = New York Heart Association, PAS = systoliskt lungartärtryck, $VO_2\text{max}$ = maximal syreupptagningsförmåga,



Figur 2. Överlevnaden för finländska patienter som har fått ett hjärttransplantat mellan åren 1985–2002 och 2003–2013 (n=460).

Hjärttransplantationernas flaskhalsar i Finland

Effektiv hjärtinsufficiensbehandling förbättrar prognosen, men när effekten av läkemedelsbehandlingen minskar kan patientens tillstånd försämrats snabbt och dramatiskt. Det är därför bättre att ge remiss för hjärttransplantationsbedömning lite för tidigt än för sent. Senast när patienten behöver återkommande sjukhusbehandling för hjärtinsufficiens bör man ta ställning till om hjärttransplantation kan bli aktuell. Enligt vår erfarenhet är många patienter som skickats för bedömning så svårt sjuka att transplantationen måste göras inom några veckor efter inkommen remiss för att patienten inte snabbt ska avlida efter att ha blivit uppsatt på väntelistan. Tidig remiss för bedömning innebär inte att patienten utan vidare sätts upp på väntelistan och genomgår transplantation, men den gör det möjligt att preliminärt planera och avsätta resurser på transplantationsenheten. Man kan då också göra sådana kirurgiska ingrepp som planerats före transplantationen (till exempel bräckoperationer, tandsaneringar, kolekystektomier) och andra nödvändiga åtgärder utan brådska så att de inte fördröjer transplantationen. Under tiden mellan transplantationsbedömningen och ingreppet fortsätter behandlingen som tidigare, och transplantationsbedömningen utesluter inga konservativa behandlingsalternativ. Det är att märka att få patienter som skickats till transplantation i Finland avslås, medan avslagsprocenten är stor vid många stora ut-

ländska transplantationscentra. Väntetiden för alla patienter på hjärttransplantationslistan är för närvarande cirka ett år, men den kommer troligen att redan i den närmaste framtiden bli betydligt längre.

Framtidsutsikter

Mekaniskt stöd för hjärta och cirkulation

Hjärtat och cirkulationen kan stödas mekaniskt, och användningen av mekaniskt stöd som brygga till hjärttransplantation håller på att bli betydligt vanligare. Enligt ett internationellt material från ISHLT 2013 använde redan mer än 40 procent av patienterna vid tidpunkten för transplantationen ett system som stödde hjärtverksamheten och cirkulationen, oftast mekaniskt stöd för vänstra kammaren (12). Situationen i Finland är helt motsvarande, eftersom av de vuxna patienter som för närvarande väntar på transplantation har 38 procent varit tvungna att få pumpsystemet HeartWare HVAD[®] insatt. Systemet stöder vänstra kammaren.

Innan stödet sätts in är det viktigt att noggrant överväga vad målet med behandlingen är och vilka arrangemang patientens hjärtsjukdom kräver. Det finns tre målsättningar: det mekaniska stödet kan användas som brygga till hjärttransplantation (BTT, bridge to transplant), som brygga till tillfrisknande (BTR, bridge to recovery) eller som slutgiltig behandling i stället för transplantation (DT, destination therapy). Det krävs en heltäckande utvärdering av patientens situation för att ställa upp målet. Det som främst inverkar är hjärtsjukdomens art och prognos, det hemodynamiska tillståndet, resultat av bilddiagnostiska undersökningar och patientens eventuella övriga kroniska sjukdomar. Centrala aspekter som måste beaktas är också patientens följsamhet, de kirurgiska riskerna samt patientens anatomi, ålder och psykosociala egenskaper.

Beroende på hjärtsjukdomens etiologi och svårighetsgrad kan man stödja antingen enbart vänstra (LVAD) eller högra (RVAD) kammaren eller båda (BiVAD). Ett pumpsystem som stöder båda kamrarna ersätter praktiskt taget hela det egna hjärtats verksamhet, och man kan då tala om ett artificiellt hjärta (TAH). Däremot fungerar ett system som bara stödjer den ena kammaren som en hjälppump för patientens eget hjärta och antingen system- eller lungkretsloppet. De företag som har kommit längst med att utveckla ett implanterbart artificiellt hjärta som helt ersätter det egna är amerikanska Abiomed Inc. och franska Carmat Ltd. Deras produkter

AbioCor TAH® och Carmat Heart® befinner sig i det kliniska prövningsstadiet (13, 14).

Sammanfattning

Hjärtrtransplantation har visats vara kostnads-effektiv verksamhet i förhållande till de erforderliga resurserna (NNT < 2), (15). Resultaten för finländska vuxenpatienter de senaste fem åren står sig väl i internationell jämförelse. I förhållande till invånarantalet görs det färre hjärtrtransplantationer i Finland än i de övriga nordiska länderna. Antalet bör utökas så att allt fler finländska patienter med långt gången hjärtinsufficiens kan dra nytta av detta tillgängliga behandlingsalternativ. Antalet hjärtrtransplantationer har begränsats av antalet patienter som skickas för transplantationsbedömning, men den senaste tiden i första hand av bristen på hjärtrtransplantat.

Trots de konservativa behandlingsmöjligheterna vid hjärtinsufficiens är det med tanke på patientens omedelbara postoperativa prognos väsentligt att bedömningen och transplantationen görs i tillräckligt god tid, innan organskador utvecklas. Då kan patienten tillfriskna med så få problem som möjligt. En patient som kommer hemifrån till hjärtrtransplantation kräver vanligen intensivvård i några dagar och sedan behandling på vårdavdelning i några veckor innan han eller hon kan skrivas ut.

Vår erfarenhet av stödbehandling för hjärtat och cirkulationen på grund av hjärtinsufficiens är synnerligen uppmuntrande. Också i Finland har behandling med hjälpump kommit för att stanna som behandlingsmetod för akut och kronisk svår hjärtinsufficiens som inte reagerar på någon annan behandling. Troligen blir det i framtiden oftare nödvändigt att sätta in behandling med hjälpump för patienter som väntar på hjärtrtransplantation innan ett lämpligt transplantat hittas. Också med avseende på prognosen för patienter som behöver mekaniskt cirkulationsstöd är valet av patient och behandling vid rätt tidpunkt

de mest kritiska faktorerna. Vår erfarenhet visar att pumpbehandling ska inledas innan organsvikt utvecklas i andra system, som lever och njurar.

janne.jokinen@helsinki.fi

karl.lemstrom@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Jokinen JJ, Kukkonen S, Hämmäinen P et al. Aikuisten sydämsiirrot Suomessa – onko määrää syytä lisätä? *Duodecim* 2008;124:1953–61.
2. European Society for Organ Transplantation: <http://www.esot.org/>
3. Lommi J, Kupari M. Ovatko sydämsiirron aiheet muutuneet? *Sydänääni* 2009;20:7–10.
4. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–42.
5. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1089–2103.
6. Ozduran V, Yamani MH, Chuang HH et al. Survival beyond 10 years following heart transplantation: The Cleveland Clinic Foundation experience. *Transplant Proc* 2005;37:4509–12.
7. Ostermann ME, Rogers CA, Saeed I, Nelson SR, Murday AJ. Steering group of the UK Cardiothoracic Transplant Audit. Pre-existing renal failure doubles 30-day mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1231–7.
8. Odum J, Wheat J, Laks H et al. Peri-operative renal function and outcome after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:162–6.
9. Boyle JM, Moualla S, Arrigain S et al. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:787–796.
10. Jokinen JJ, Tikkanen JM, Kukkonen SI et al. Natural course and risk factors for impaired renal function during the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:633–640.
11. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB et al. 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;26:782–795.
12. The International Society for Heart and Lung Transplantation: <http://www.ishlt.org/>
13. Gray NA Jr, Selzman CH. Current status of the total artificial heart. *Am Heart J* 2006;152:4–10.
14. Mohacsi P, LePrince P. The CARMAT total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 [Epub ahead of print].
15. Kekomäki M, Höckerstedt K. Onko meillä varaa elinsiirtoleikkauksiin? *Duodecim* 2004;120:1351–2.

Summary

Heart transplantation

Heart transplantation is the only curative treatment for end-stage heart disease. The first heart transplantation in Finland was in 1985, and since then, 472 adult patients have undergone heart transplantation. The most common etiologies leading to heart transplantation are severe, chronic dilated, or ischemic cardiomyopathy. The short-term prognosis has steadily improved, with nearly 90% of all heart-transplanted patients in Finland alive at one year after transplantation; 50% of patients having a life expectancy of more than 10 years. The long-term and short-term outcomes after heart transplantation in Finland are good and comparable to international results.