
Vem bör evalueras för lungtransplantation?

PEKKA HÄMMÄINEN

Lungtransplantation kan i de flesta fall radikalt förbättra överlevnaden och livskvaliteten vid lungsjukdomar i slutskedet. Fördelarna ses på det hela taget som så stora att det i de utvecklade länderna råder stor brist på lungtransplantat. Det begränsade antalet transplantat försöker man använda för de patienter som har den största nyttan av dem. Diskrepansen mellan antalet patienter som behöver transplantation och antalet i traditionell mening användbara transplantat är så stor att man har börjat använda transplantat som är av allt sämre kvalitet. Bland annat behandlas övergivna organ utanför kroppen (ex vivo) och används för transplantation när deras funktion har blivit bättre. Resultaten av lungtransplantationer i Finland är påfallande goda i internationell jämförelse. Behovet av transplantationer är lika stort som i övriga västländer. I Finland dör varje år cirka 200 personer i arbetsför ålder i sjukdomar som kunde botas med lungtransplantation. Trots det skickas organ som välvilligt har donerats i Finland till de övriga nordiska länderna såsom "obehövlige". Frågan om vem som ska evalueras och vem som ska få de fåtaliga transplantaten är alltså mycket aktuell.

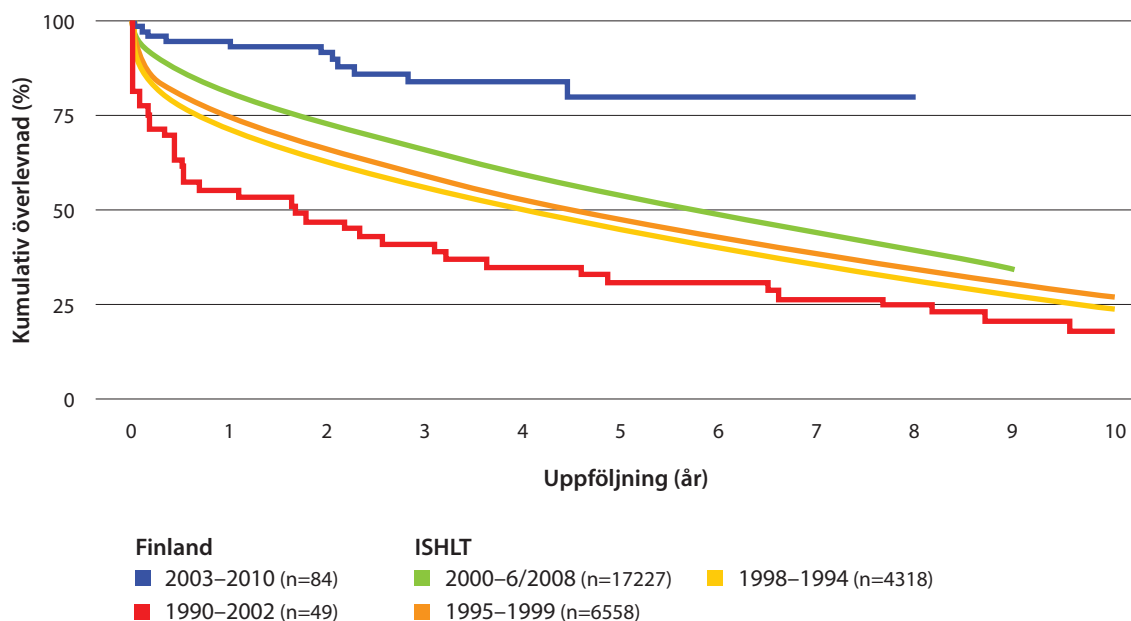
Historia och framtidsutsikter

Det är nu 51 år sedan den första lungtransplantationen gjordes i Förenta staterna. Först när ciklosporin började användas på 1980-talet uppnåddes de första långtidsresultaten och transplantationsverksamheten kom igång också i Finland. Under pionjärfasen på 1990-talet var man mest av allt rädd för akut rejektion, och den kraftiga rejektionsmedicineringen resulterade ofta i en ond cirkel av infektioner och paradoxalt nog också till rejektion utlöst av infektionerna. Om allt detta bemästrades återstod risken för maligna sjukdomar hos de immunsupprimerade patienterna, vilket gav verksamheten dåligt anseende. På 2000-talet förändrades situationen helt och hållet. Numera är det realistiskt att vänta sig att största delen av patienterna är vid liv tio år

efter transplantationen (1). I västländerna har lungtransplantation blivit en etablerad behandlingsform och det har redan gjorts fler än 42 000 operationer. Unga patienter utgör inte längre huvudgruppen utan största delen av patienterna är idag närmare 60 år eller äldre. Man transplanterar respiratorbundna patienter, och eftersom remisserna ofta kommer mycket sent har upp till 20 procent av patienterna de senaste åren varit sådana som hålls vid liv med hjälp av extrakorporeal blodcirkulation (ECMO) i väntan på transplantation. Kriterierna för donation har också blivit lösare; för att behandla kritiskt sjuka mottagare har man godkänt lungor från donatorer som har rökt länge och som är över 70. Trots detta har ettårsöverlevnaden stigit från 55 procent på 1990-talet till 95 procent efter 2002 (Figur 1). Sedan början av 2000-talet har kirurgin använt en lägre immunsuppressionsnivå än vid hjärtransplantation, och man har insett att radiologi inklusive datortomografi är till mycket begränsad nytta vid akut rejektionsdiagnostik. En profylaktisk metod mot svampinfektioner utvecklad i Helsingfors har fått slut på dödligheten i aspergillusinfektioner vid lungtransplantation (2). Man förstod att aktiv diagnostik och behandling av rejektionsreaktioner i luftvägarna i sam-

SKRIBENTEN

Pekka Hämmäinen, MD är specialistläkare i thorax- och kärlkirurgi vid HUCS, Hjärt- och lungcentrum.



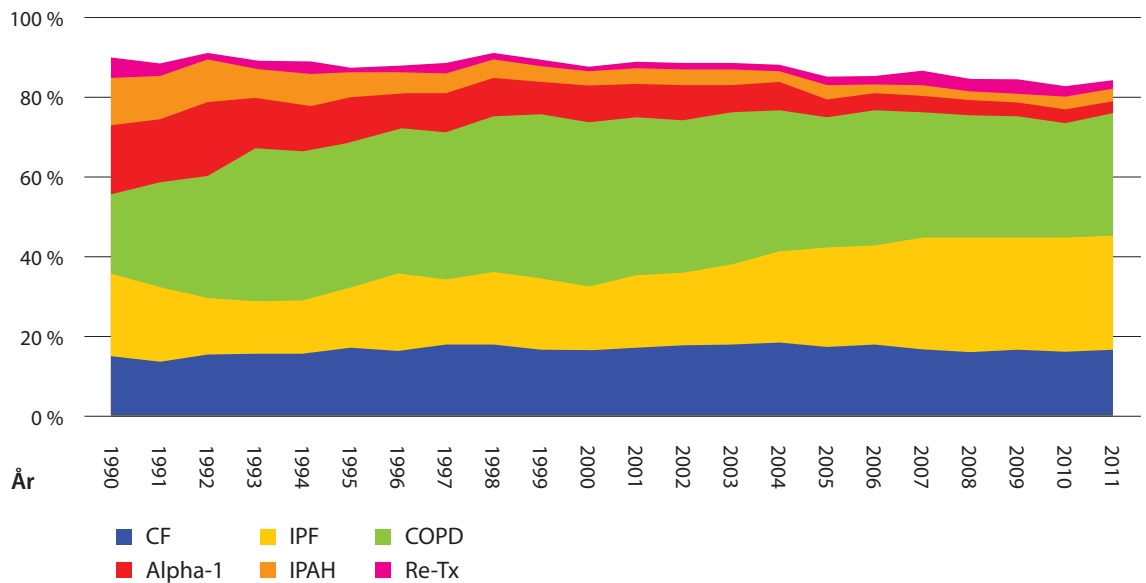
Figur 1.

Överlevnaden i Finland och i övriga världen enligt ISHLT-registret (The International Society for Heart & Lung Transplantation). En 80 procentig 5-årsöverlevnad är numera ungefär den samma som ses efter transplantation av övriga fasta organ (1).

band med nedsatt lungfunktion förbättrar patienternas prognos så mycket att den närmar sig resultaten för transplantation av fasta organ. Problem finns visserligen: patienterna behöver kvalificerad uppföljning, och överlevnaden på lång sikt begränsas fortfarande av sviktande funktion i lungtransplantatet (engelsk förkortning CLAD) som associeras med akut och kronisk rejektion. Samtidigt har utvecklingsarbetet på internationell nivå inriktats på att både transplantationsorganen och transplantationerna ska bli fler. Alla nordiska länder, utom Finland, har infört en metod för att behandla de lungtransplantat som inte uppfyller godkända transplantationskriterier "ex vivo" i en specialbyggd hjärt-lungmaskin utanför kroppen (3). I framtiden kommer ex vivo-tekniken antagligen att göra det möjligt att manipulera organ så att de bättre lämpar sig för mottagaren. Den kanske viktigaste möjligheten som apparaturen ger är att bedöma funktionen hos lungor som tagits från en hjärtdöd avliden (4). Lungan är ett unikt organ i och med att lungvävnaden klarar av ischemi efter hjärtdöd påfallande bra. De tillgängliga transplantaten skulle snabbt mångdubblas om lungor från personer som avlidit inom prehospital akutsjukvård kunde användas efter ex vivo-bedömning.

Allmänt om hänvisning till transplantation

I princip lämpar sig alla patienter med lungsjukdom i slutskedet för transplantation, med undantag för patienter med lungcancer (Figur 2) (5). De senaste decennierna har de flesta absoluta kontraindikationerna lindrats och klassas som relativa, och de är i stort sett desamma som för övriga transplantationer. Det viktigaste är patientens följsamhet till bestående rejektionsmedicinering och kontroller. När transplantation övervägs utgår man från att sjukdomsstadiet är så allvarligt att prognosen för tvåårsöverlevnad är osäker, men å andra sidan bör patienten naturligtvis inte få avlida under väntetiden. Att patientens tillstånd försämras får inte heller innebära en oacceptabel operationsrisk. Västlänarna har gått in för att använda det begränsade antalet transplantat för de patienter som har den kortaste förväntade återstående livslängden. Operationsmortaliteten kan dock vara större i denna grupp, och långtidsprognosen kan inte alltid med säkerhet fastställas utgående från sjukdomen och patientens ålder (6). Om en eller två lungor ska transplanteras ska inte avgöras enbart utgående från patientens sjukdom, utan det gäller också att avgöra om en eller två patienter ska behandlas med organ från



Figur 2.

Den relativa andelen olika indikationer för lungtransplantation enligt ett internationellt register. Trots att t.ex. antalet transplantationer hos KOL-patienter relativt sett verkar ha minskat något, måste det vägas in att det årliga antalet lungtransplantationer har mer än fördubblats de senaste tio åren – det görs alltså hela tiden allt fler transplantationer på nästan alla tänkbara indikationer.

CF = cystisk fibros, Alpha-1 = Alpha-1-antitrypsinbrist, IPF = interstitiell lungfibros, IPAH = idiopatisk pulmonal hypertention, COPD = kronisk obstruktiv lungsjukdom, Re-Tx = retransplantation.

en donator. Vid många centra gör principen om lika behandling av patienterna att praxis förskjuts mot transplantation av en lunga. I Finland är standardingreppet för närvarande bilateral lungtransplantation utförd med stöd av hjärt-lungmaskin.

Synpunkter på utvärdering av transplantationsbehovet vid olika sjukdomar

Transplantationsindikationerna beror på sjukdomens svårighetsgrad, men också på hur snabbt sjukdomen framskrider. Bland annat lungfibros kan framskrida oberäkneligt, och det är därför bra att redan vid diagnosen göra en preliminär bedömning av om patienten är lämpad för transplantation. Idiopatisk pulmonal hypertention är en annan liknande sjukdom. Transplantationen bör naturligtvis förbättra överlevnadsprognosen. Det är alltid vanskligt att förutsäga förloppet för en enskild patient. Därför bör också Finland följa internationella rekommendationer med avseende på både transplantationsindikationer och transplantationstidpunkt för transplantation. I Finland är femårsöverlevnaden efter lungtransplantation nära 80 procent, vilket med stor säkerhet är bättre än den konventionella prognosen för många terminala

lungsjukdomar. Dessutom måste transplantationens dramatiska inverkan på patientens prestationsförmåga, livskvalitet och förmåga att klara sig själv vägas in, också om detta inte är det primära. Kostnadmässigt står sig lungtransplantation nu för tiden väl i jämförelse med många läkemedelsbehandlingar, speciellt vid pulmonal hypertention och fibros. I vanliga fall skrivs patienterna ut två till tre veckor efter operationen, och de klarar sig då på egen hand. I det följande granskas fyra huvudgrupper av sjukdomar som kan leda till lungtransplantation. I praktiken kan nästan alla sällsynta lungsjukdomar vara indikation för lungtransplantation, bland dem alfa-1-antitrypsinbrist, sarkoidos, histocytos och lymfangioleiomyomatos.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

KOL har fortfarande hållit positionen som den vanligaste orsaken till lungtransplantation i de utvecklade länderna. Rökstopp är naturligtvis en förutsättning för transplantationsutredning. Eftersom sjukdomen framskrider långsamt är nyttan med avseende på överlevnad inte alltid lika tydlig som vid andra sjukdomar. Mortaliteten förutsägs av sjukhusvård för hyperkapni, BODE-index (som återspeglar andnöd och klinisk bild) över 7

samt FEV1 och DLCO under 20 procent eller pulmonal hypertension trots adekvat syrebehandling (7). Färskastudier har poängterat en dramatisk förbättring i livskvalitet efter transplantationen. Enligt nuvarande praxis ges transplantat i första hand till yngre patienter med andra sjukdomar och kortare förväntad livstid. Samtidigt skickas transplantat till de övriga nordiska länderna eftersom de inte behövs i Finland. Det är därför beklagligt att man här sällan inte ens kommer att tänka på transplantation som behandling vid KOL. På så sätt blir många patienter helt beroende av andras hjälp utan möjlighet att återgå till ett normalt liv.

Interstitiella sjukdomar inklusive lungfibros

Bindvävssjukomen lungfibros är den vanligaste sjukdomen i denna grupp och också den vanligaste orsaken till lungtransplantation i Finland. Medianlivslängden för en lungfibrospatient är bara tre år efter diagnosen, och utöver tillskottssyre är lungtransplantation den enda behandlingsrekommendationen som det senaste internationella konsensusmötet ger (8). Ingen läkemedelsbehandling, inklusive det antifibrotiska medlet pirfenidon, har visats förlänga patienternas liv. Nytt hopp för behandlingen av äldre patienter väcks av ett material från Pittsburg omfattande flera hundra lungtransplantationspatienter, där studiepatienter över 65 år hade en lika god prognos efter transplantationen som yngre. Nivån på immunsuppression för de äldre patienterna hade justerats till en lägre nivå som de tolererade. Kalenderåldern får inte vara en avgörande faktor när patienter väljs ut till transplantation: en pigg 70-åring kan vara biologiskt sett yngre än en trött och sliten 50-åring.

Pulmonal hypertension (PAH)

Moderna läkemedel mot PAH har nästan fördubblat patienternas återstående livslängd, men fortfarande kan patienterna inte botas från sjukdomen. Livslängdsprognosen efter diagnos är nu för tiden fyra till sex år, men den varierar i hög grad. Ett undantag i gruppen med pulmonal hypertension är patienter med kronisk lungemboli (engelsk förkortning CTEPH), som kan erbjudas en sällan använd men botande operativ behandling, det vill säga pulmonal endarterektomi. Hos övriga patienter framskrider sjukdomen i slutsta-

diet ofta överraskande snabbt, och därför bör patienterna sättas upp på väntelistan för transplantation tillräckligt tidigt. Trots att det inte finns några randomiserade studier är prognosen för en PAH-patient på NYHA-nivå 3 också med maximal läkemedelsbehandling sämre än vad som kunde uppnås med lungtransplantation. Om man i slutstadiet kombinerar allt modernare PAH-läkemedel och väntar på terapi, mister man ofta helt möjligheten till transplantation.

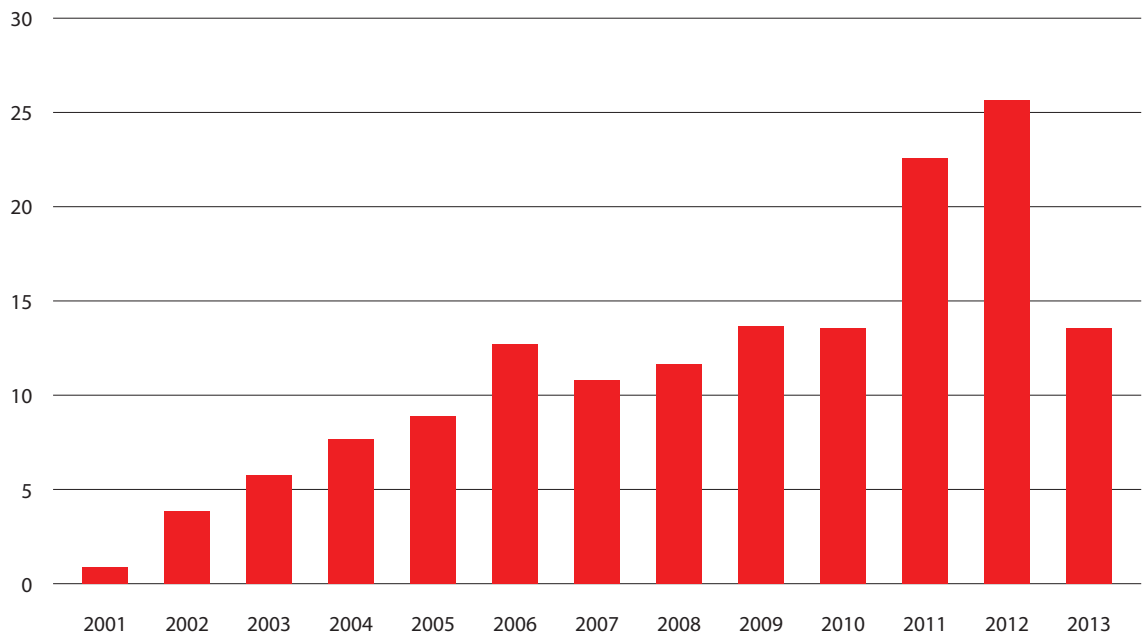
Cystisk fibros och bronkiektasier

Effektivare medicinsk behandling har gjort att dessa patienters förväntade livslängd har stigit från drygt 20 till nästan 40 år. Sjukdomsprogressionen är dock mycket varierande, och lungtransplantation kan redan vid unga år vara den enda möjligheten för dessa patienter. FEV1 under 30 procent, ständiga infektioner, behov av tillskottssyre, hyperkapni och hemoptys är enligt rekommendationer från internationella hjärt- och lungtransplantationsorganisationen (ISHLT) indikation för remiss till transplantationsutredning. Patienterna bär ofta på mycket resistent pseudo-monastammar, som inte kan eradikeras ur de sjuka lungorna förrän lungorna avlägsnas vid transplantation.

När ska man inte transplantera?

På 1990-talet var listan över absoluta kontraindikationer för lungtransplantation lång: tidigare ingrepp i bröstkorget, kranskärlsjukdom, njursjukdom, övervikt, refluxsjukdom, ålder o.s.v. Dessa riskfaktorer är dock mycket relativa, och i sista hand bör kirurgen se patienterna innan ett negativt beslut fattas. Många riskfaktorer som påverkar prognosen kan modifieras före, under och i vissa fall också efter transplantationen.

I Helsingfors har kirurgerna i ett flertal fall framgångsrikt kombinerat lungtransplantation med samtidig kranskärlsoperation. Det är fortfarande i viss mån oklart vilken roll mikroaspiration vid refluxsjukdom och fundoplikation för att behandla mikroaspirationen spelar. Tidigare operationer är sällan ett hinder för transplantation; bl.a. görs transplantationer efter lungvolymreducerande operationer. Exakta åldersgränser bör inte användas, utan det är transplantationskirurgens sak att bedöma patientens chanser att klara sig efter operationen. I fortsättningen bör immunsuppression för äldre patienter skräd-



Figur 3. Lungtransplantationerna har vuxit stadigt men upp till den nordiska nivån har man inte nått. I motsats till den internationella utvecklingen har antalet transplantationer sjunkit 2013.

darsys för att ligga på en väl tolererad nivå. I Helsingfors skrevs den äldsta transplanterade patienten ut vid 68 års ålder åtta dagar efter en bilateral lungtransplantation och personen mår fortfarande utmärkt. I sådana fall, liksom alltid, måste patientselektionen vara noggrann och ingreppet göras vid rätt tidpunkt. När det gäller barn och unga inger en förväntad livslängd på över tio år efter transplantationen hopp om ännu bättre långtidsresultat. Barnpatienternas förlängda livstid och ökade livskvalitet inverkar fördelaktigt också på resten av familjen. Här må nämnas att resultaten i Finland har varit utmärkta hos utvalda patienter efter en andra transplantation (9). Svår njursvikt kan åtgärdas genom samtidig njur- och lungtransplantation.

I Finland har patienterna ofta hänvisats till transplantationskirurgen mycket sent, och därför har vi fått omfattande erfarenhet av lungtransplantation för patienter i kritiskt tillstånd. Vi har kunnat visa att transplantationer kan utföras med framgång på patienter som inte längre kan hållas vid liv ens med respirator utan bara med extrakorporeal cirkulation och gasutbyte (ECMO) i väntan på ett lämpligt transplantat (10). I sådana fall kan transplantationskostnaderna rentav tiobubblas med intensivvård och rehabilitering, och överlevnaden för dessa högriskpatienter

är klart sämre (11). Det finns därför många orsaker att framhålla att patienterna bör hänvisas till transplantationskirurgisk bedömning vid rätt tidpunkt.

Sammanfattning

Man räknar med att det dör tusen gånger fler patienter i lungsjukdomar än det för närvarande finns användbara transplantat. Det är därför bara en mycket utvald grupp patienter som kan erbjudas organtransplantation som livsräddande ingrepp. Attityderna i Finland är fortfarande mer återhållsamma än vad situationen egentligen kräver (Figur 3). Behandlingen av en organtransplantationspatient avviker helt och hållet från invanda rutiner, och det är förståeligt att få lungläkare har uppdaterade kunskaper om transplantationer. Patienterna är ofta i så dåligt skick att de inte längre själva orkar driva på sin sak när en transplantation blir aktuell. För att alla lungtransplantat som välvilligt doneras ska kunna utnyttjas måste det i Finland finnas 20–30 patienter på väntelistan. Tajmningen är viktig: patienterna bör presenteras för transplantationskirurgen medan de fortfarande är gående och lätt kan rehabiliteras efter ingreppet. Det bör vara ett sällsynt undantag att patienten tvingas till transplantation i intensivvårds-

stadiet. I internationella publikationer söker forskarna inte länge bevis för lungtransplantationspatienternas livskvalitet och förmåga att klara sig självständigt. Forskningsaktiviteten inriktas i stället på att på olika sätt öka antalet transplanterat och på det praktiska arbetet med att organisera transplantationsbehandlingen i slutstadiet av lungsjukdomar.

pekka.hammainen@hus.fi

Bindningar: Kongressresor (Novartis, Astellas, Baxter, Maquet, Fennomedical och Bayer)

Referenser

1. Hämmäinen P, Halme M. Keuhkosiirrot tänään – nykyaikaisista hoitoa loppuvaiheen keuhkosairauksiin. *Finlands Läkartidning*. 2011;33:2334–38.
2. Eriksson M, Lemström K, Suojaranta-Ylinen R, Martelius T, Harjula A, Sipponen J, Halme M, Piilonen A, Salmenkivi K, Anttila VJ, Hämmäinen P. Control of early Aspergillus mortality after lung transplantation: outcome and risk factors. *Transplant Proc*. 2010;42:4459–64.
3. Wallinder A, Ricksten SE, Hansson C, Riise GC, Silverborn M, Liden H, Olausson M, Dellgren G. Transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1222–8.
4. Gomez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J, Naranjo JM, Ussetti P, Varela A. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:349–353.
5. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR; 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;25:745–755.
6. Maxwell BG, Levitt JE, Goldstein BA, Mooney JJ, Nicolls MR, Zamora M, Valentine V, Weill D, Dhillon GS. Impact of the lung allocation score on survival beyond 1 year. *Am J Transplant*. 2014;14:2288–94.
7. Shah PD, Orens JB. Guidelines for the selection of lung-transplant candidates. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17:467–473.
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788–824.
9. Lindstedt S¹, Dellgren G⁴, Iversen M⁵, Riise GC³, Bjørtuft Ø⁶, Hämmäinen P⁸, Skog I², Fiene A⁷, Wierup P¹ and the Nordic Thoracic Transplantation Study Group (NTTSG). Pulmonary re-transplantation in the Nordic Countries. Submitted to *Annals Thoracic Surgery*.
10. Hämmäinen P, Schersten H, Lemström K, Riise GC, Kukkonen S, Swärd K, Sipponen J, Silverborn M, Dellgren G. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a descriptive study. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:103–107.
11. Arnaoutakis G, Allen J, Merlo C et al. The Impact of the Lung Allocation Score on Resource Utilization After Lung Transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:14–21.

Summary

Who should be selected for lung transplantation?

Lung transplantation improves survival and quality of life in terminal lung disease. Over 42,000 recipients have been transplanted worldwide. As the number of donors remains a limitation, the waiting-list mortality rates are high. We advocate extended criteria donors, ex-vivo perfusion, and non-heart-beating donors for an increased donor pool. Since 2002, our one- and five-year survivals have been 95 and 80%. Our waiting list is short, and organs are donated to ScandiTransplant. International criteria and contraindications are interpreted too strictly. Awareness and improvements in our referral system are essential for increased lung-graft utilization and maximization of benefit to the patient population.