

# 50 år sedan den första hjärtrtransplantation

## STORA FRAMSTEG, MEN UTMANINGAR KVARSTÅR

**50 år har passerat sedan** Christian Barnard genomförde världens första hjärtrtransplantation från människa till människa i Kapstaden i Sydafrika den 3 december 1967 [1].

Fyra år tidigare hade amerikanen James Hardy opererat in ett schimpanshjärta hos en komatös patient, som dog 1 timme därefter.

Inte heller Barnards försök var framgångsrikt. Recipienten, en 55-årig man med svår ischemisk hjärtsvikt, avled i sepsis efter endast 18 dagar.

### Vändningen

I vilket fall inspirerade händelsen, och året därpå gjordes 102 hjärtrtransplantationer världen över. Resultaten var dock fortsatt nedslående med en 1-årsöverlevnad på knappt 20 procent. Ett stort problem var diagnostik och behandling av avstötning.

I början av 1970-talet (»de mörka åren«) kvarstod endast ett fåtal pionjärer, bl a Norman Shumway vid Stanford, USA. Shumway, som också introducerade den kirurgiska tekniken för själva transplantationen [2], utvecklade ett protokoll för avstötningssmonitorering baserat på klinik samt elektro- och ekokardiografi.

Det postoperativa omhändertagandet revolutionerades dock när han började använda transvenösa myokardbiopsier, vilket möjliggjorde histopatologisk analys



**Carl Söderlund**, med dr, AT-läkare, Danderyds sjukhus  
● carl.soderlund@med.lu.se



**Göran Rådegran**, docent, överläkare, ordförande Svensk förening för pulmonell hypertention; ansvarig hemodynamiskt labb och PAH-mottagningen, sektionen för hjärtsvikt- och klaffsjukdomar, VO hjärt- och lungmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lund; båda avdelningen för kardiologi, institutonen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet

[3]. Eftersom avstötning ofta är asymtomatisk (symtom inkluderar hjärtsviktssymtom, palpitationer, feber, trötthet, aptitnedsättning, illamående och kräkningar), innebär detta att komplikationen kunde upptäckas och åtgärdas på ett tidigare stadium.

Särskilt viktigt var också Jean-François Borels upptäckt av ciklosporins immunsuppressiva egenskaper 1976 [4]. Detta svampextrakt möjliggjorde effektivare immunsuppression, och efter introduktion på 1980-talet förbättrades överlevnaden markant, vilket återväckte intresset för ingreppet.

### Fortsatta framsteg

Senare år innefattar fortsatta framsteg. Den tidigt väl kartlagda akut cellulärt medierade avstötningstypen ACR har följts av upptäckten av en antikroppsmedierad dito (AMR). Därtill har kunskap tillkommit om en kronisk variant (CAV). Den senare, som sannolikt är både immun- och icke-immunmedierad, orsakar en diffus långsträckt koronar-kärlsförnävning diagnostiserbar med koronarangiografi.

För alla avstötningstyper har det utarbetats konsensus om gradering [5-7], vilket möjliggjort precisare behandlingsstyrning och enhetligare studieutformning.

Också vad gäller immunsuppression har stora förändringar skett. Under många år dominerades den sk underhållsbehandlingen av trippelkombinationen kortison + ciklosporin + azatioprin. De två sistnämnda har dock till stor del ersatts av takrolimus och mykofenolatmofetil på grund av bättre effektivitet och gynnsammare biverkningsprofil.

Senare tillskott i form av everolimus och sirolimus har bl a i två skandinaviska multicenterstudier [8-9] också visat sig effektiva vad gäller förebyggande av CAV och minimering av användande av kalcineurinhämmare (ciklosporin och takrolimus).

Det sistnämnda är önskvärt på grund av bl a dosberoende nefrotoxicitet.

Trots att det är omdebatterat används sedan länge också ofta peroperativ sk induktionsbehandling i form av antitymocyoglobulin eller interleukin-2-receptorhämmare. Detta för att på liknande vis minska långsiktig immunsuppression och avstötningrisk hos högriskpatienter [10].

### 10-årsöverlevnaden nu över 58 procent

Hjärtrtransplantation är i dag det bästa behandlingsalternativet för lämpliga patienter med svår hjärtsvikt som försämras trots optimala medicinska och kirurgiska åtgärder. Detta trots stora framsteg med mekaniska hjärtpumpar, som i dagsläget används framför allt i väntan på transplantation eller återhämtad hjärtfunktion. Enstaka patienter erhåller dock livslång behandling - i Sverige företrädesvis inom ramen för SweVAD-studien.

International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) bildades under 1980-talet och har blivit det stora internationella forumet inom fältet. Utöver rikt-

»Inom en överskådlig framtid kommer vi troligen att gå mot en alltmer individualiserad strategi med förfinad diagnostik och behandling.«

linjer publicerar ISHLT årliga rapporter med utförlig statistik baserat på mer än 100 000 hjärtrtransplanterade - uppskattat till tre fjärdedelar av världens aktivitet.

I föregående årsrapport över hjärtrtransplantationer bland vuxna [11] ses att den världssammanvägda 10-årsöverlevnaden nu är uppe i över 58 procent. Ungefär 300 centrum rapporterar till ISHLT, och vid dessa utförs nästan 5 000 hjärtrtransplan-

### HUVUDBUDSKAP

- 50 år har passerat sedan världens första hjärtrtransplantation.
- Ingreppet är i dag det bästa behandlingsalternativet för lämpliga patienter med svår hjärtsvikt som försämras trots optimala medicinska och kirurgiska åtgärder.
- Här sammanfattas den historiska utvecklingen, dagens kunskapsläge samt kvarstående utmaningar.



Illustration: Colourbox

Efter 50 år är hjärtrtransplantation i dag det bästa behandlingsalternativet för lämpliga patienter med svår hjärtsvikt. Trots stora framsteg finns kvarstående utmaningar, bland annat begränsad organtillgång och förbättrad långsiktig överlevnad. Just långsiktig överlevnad är i stor utsträckning kopplad till avstötning och bieffekter av immunsuppressionen som ges just för att skydda hjärtat från att stötas bort.

tationer per år (majoriteten i Nordamerika). De vanligaste indikationerna är dilaterad (50 procent) och ischemisk (34 procent) kardiomyopati, följt av medfött hjärtfel, retransplantation samt hypertrof, restriktiv och klafforsakad kardiomyopati (alla 3 procent). I 75 procent respektive 68 procent är recipienten respektive donatorn en man. Medelåldern är 55 år respektive 35 år.

## 1200 transplantationer i Sverige sedan 1984

Nordiska centrum rapporterar förutom till ISHLT också till Scandiatransplants register. I Sverige har för närvarande Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och Skånes universitetssjukhus i Lund riks-sjukvårdsuppdraget att utföra hjärtrtransplantationer. Här har man transplanterat hjärtan sedan 1984 respektive 1988. Hos regionalt samarbetande sjukhus sköts i vissa fall delar av den preoperativa utredningen och det långsiktiga postoperativa omhändertagandet. Det sistnämnda inkluderar framför allt en extensiv och noggrann uppföljning, som sannolikt är starkt bidragande till god överlevnad internationellt sett (exempelvis i Lund 1988-2010, 74 procent efter 10 år) [12].

Sedan starten 1984 har det i Sverige totalt gjorts ca 1200 hjärtrtransplantationer, varav 62 under 2017 [13].

## Begränsad organtillgång är ett problem

Trots stora framsteg finns kvarstående utmaningar. En viktig utgörs av begränsad organtillgång - långt understigande efterfrågan. Stort fokus har därför lagts

på kampanjer för att öka donationsviljan samt i vissa länder införande av förmodat samtycke. Vidare finns lovande resultat vad gäller utvidgning med äldre donatorer [14], donatorer med hepatit C [15] och ABO-inkompatibla matchningar hos äldre än nyfödda (detta fungerar hos nyfödda på grund av icke utvecklade antikroppar) [16].

Tekniska framsteg har även gjort det möjligt att, ex vivo efter uttag, upprätthålla ett slående hjärta via system med »varm perfusion«. Detta har till och med testats inom ramen för en amerikansk-europeisk randomiserad multicenterstudie [17]. Tekniken kommer troligen att göra det möjligt att genomföra längre transporter än nuvarande övre gräns på runt 4 timmar och bättre tillvarata »marginella donatorer«. Den har använts kliniskt i Australien [18] och Storbritannien [19] för att (till skillnad från vid traditionell donation efter hjärndöd) tillvarata hjärtat efter cirkulationsstillestånd hos kritiskt sjuka men inte hjärndöda patienter efter avbrytande av livsuppehållande behandling (donation efter cirkulationsstillestånd).

Donation efter cirkulationsstillestånd, som i sig skulle kunna öka organtillgången, utreds för närvarande i Sverige men finns redan etablerad i en handfull andra länder.

## Långsiktig överlevnad ytterligare utmaning

En ytterligare utmaning handlar om förbättrad långsiktig överlevnad - i stor utsträckning kopplad till avstötning och bieffekter av immunsuppressionen med malignitet, CAV, infektion och njursvikt som vanliga sena dödsorsaker (ca 20 procent, 12 procent, 10 procent respektive 5 procent år 3-15) [11].

Inom en överskådlig framtid kommer vi troligen att gå mot en alltmer individualiserad strategi med förfinad diagnostik och behandling. Intravaskulärt ultraljud har visats kunna förbättra CAV-diagnostik [20], och datortomografisk kranskärlsavs bildning används som ett icke-invasivt screeningalternativ. På liknande vis har myokardbiopsier (fortfarande förstahandsmetod för diagnos av ACR och AMR) kompletterats med blodbiomarkörer baserade på bl a genuttrycksprofiler [21] eller läckage av cellfritt donator-DNA [22]. Dessa har redan introducerats kliniskt i viss utsträckning utomlands, men har än så länge flertalet begränsningar.

## Vad väntar vid horisonten?

Långt bort vid horisonten finns eventuell möjlighet till xenotransplantation från djur. Detta har hittills misslyckats bl a på grund av en alltför stor immunologisk

barriär. Dessutom kvarstår etiska dilemma och farhågor kring zoonoser.

Alternativa lösningar som kringgår behovet av immunsuppression lockar också. Teoretiskt skulle detta kunna åstadkommas via toleransinduktion. Ytterligare alternativ inkluderar förbättrade mekaniska pumpar samt vävnadsrekonstruktion.

Vem vet hur verkligheten ser ut om ytterligare 50 år? ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Göran Rådegran har medverkat i de randomiserade läkemedelsstudierna NOCTET och SCHEDULE, genomförda i samarbete med Novartis. Göran Rådegran och Carl Söderlund har erhållit föredragsarvode från Sandoz/Novartis (tillverkare av ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil, everolimus och interleukin-2-receptorhämmaren basiliximab).

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:E4ZH

## REFERENSER

- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Grootte Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967;41(48):1271-4.
- Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum*. 1960;11:18-9.
- Caves PK, Stinson EB, Billingham M, et al. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann Thorac Surg* 1973;16(4):325-36.
- Borel JF. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology*. 1976;31(4):631-41.
- Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710-20.
- Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(12):1147-62.
- Mehro MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy - 2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(7):717-27.
- Gullestad L, Eiskjaer H, Gustafsson F, et al. Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial. *Transpl Int*. 2016;29(7):819-29.
- Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE investigators. everolimus initiation with early calcineurin inhibitor withdrawal in de novo heart transplant recipients: three-year results from the randomized SCHEDULE study. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1238-47.
- Penninga L, Möller CH, Gustafsson F, et al. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD008842.
- Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report 2017; Focus theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1037-46.
- Söderlund C. The balance between under- and over-immunosuppression after heart transplantation with emphasis on acute cellular rejection and chronic kidney disease. Experiences from Skåne University Hospital in Lund 1988-2010 [avhandling]. Lund: Lunds universitet, institutionen för kliniska vetenskaper; 2017.
- Scandiatransplant. Transplantation and donation figures 2017. Waiting list statistics January 1st 2018. 12 jan 2018. [http://www.scandiatransplant.org/data/sctp\\_figures\\_2017\\_4Q.pdf](http://www.scandiatransplant.org/data/sctp_figures_2017_4Q.pdf)
- Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, et al; rest of the participants of the Spanish Heart Transplantation Registry. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(6):790-6.
- Woolley AE, Baden LR. Increasing access to thoracic organs from donors infected with hepatitis C: A previous challenge-now an opportunity. *J Heart Lung Transplant*. Epub 29 maj 2017. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.028.
- Urschel S, Larsen IM, Kirk R, et al. ABO-incompatible heart transplantation in early childhood: an international multicenter study of clinical experiences and limits. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(3):285-92.
- Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al; PROCEED II trial investigators. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicenter, randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9987):2577-84.
- Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet*. 2015;385(9987):2585-91.
- Messer SJ, Axell RG, Colah S, et al. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(12):1443-52.
- Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1532-7.
- Crespo-Leiro MG, Stypmann J, Schulz U, et al. Clinical usefulness of gene expression profile to rule out acute rejection after heart transplantation: CARGO II. *Eur Heart J*. 2016;37(33):2591-601.
- De Vlaminck I, Valentine HA, Snyder TM, et al. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection. *Sci Transl Med*. 2014;6(241):241ra77.

## SUMMARY

### 50 years of heart transplantations

50 years have passed since the first human to human heart transplantation, performed by Christiaan Barnard in Cape Town December 3rd 1967. Over the years there has been a dramatic improvement in postoperative survival, mainly due to numerous diagnostic and therapeutic advances. Today, heart transplantation constitutes the treatment of choice among suitable patients with severe heart failure who worsen despite medical and surgical optimization. The world average 10-year survival has now reached more than 58 %. This text summarizes the past, present and future.