

# Resultaten av hjärttransplantation allt bättre

Analys av 25 års samlade erfarenheter

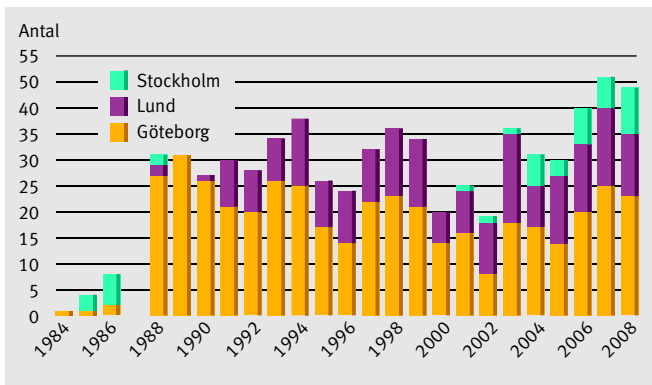


**GÖRAN DELLGREN**, överläkare, med dr, sektionschef för hjärt- och lungtransplantation, Transplantationscentrum  
goran.dellgren@vgregion.se  
**VILBORG SIGURDARDOTTIR**, överläkare, med dr, sektionschef för transplantationskardiologi, kardiologiska kliniken  
**CLAES-HÅKAN BERG**, överläkare, docent, kardiologiska kliniken (avliden)  
**BENGT RUNDQVIST**, överläkare, med dr, kardiologiska kliniken  
**ÅSA HARALDSSON**, överläkare, med dr, kliniken för thoraxanestesi och intensivvård  
**HÅKAN BERGGREN**, överläkare, adjungerad professor, thoraxkirurgiska kliniken  
**HANS LIDÉN**, specialistläkare, thoraxkirurgiska kliniken

**ULF KJELLMAN**, överläkare, med dr, sektionschef för mekaniskt pumpstöd, Transplantationscentrum  
**KRISTJAN KARASON**, överläkare, med dr, kardiologiska kliniken  
**LARS WIKLUND**, verksamhetschef, docent, thoraxkirurgiska kliniken  
**BERT ANDERSSON**, överläkare, docent, sektionschef arytmihjärtsvikt, kardiologiska kliniken  
**FOLKE NILSSON**, fd adjungerad professor, Thoraxtransplantation  
**EVA BERGLIN**, överläkare, adjungerad professor, thoraxkirurgiska kliniken; samtliga Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Det är allmänt känt att den första lyckade hjärttransplantation i världen utfördes av Christiaan Barnard 1967 i Sydafrika [1]. Mindre känt är att kirurgerna Norman Shumway och Richard Lower vid Stanforduniversitetet i Kalifornien knappt tio år dessförinnan hade påbörjat experimentella arbeten med hjärttransplantation på hund. De genomförde framgångsrikt hjärttransplantation på hund, med azatioprin och kortikosteroid som immunsuppression, där majoriteten av hundarna överlevde 1–3 månader [2]. Lower flyttade till Medical College of Virginia, dit sedermera Barnard sökte sig som »clinical fellow« för att lära sig den experimentella hundmodellen [3]. Barnard flyttade sedan hem till Groote Schuur-sjukhuset i Kapstaden, Sydafrika, och förberedde sig och teamet genom att göra ett stort antal experimentella hjärttransplantationer. Den första lyckade hjärttransplantationen på människa genomfördes av Barnard och hans team den 3 december 1967.

Under det följande året genomfördes sammanlagt mer än 100 hjärttransplantationer på ett tiotal kliniker runt om i världen, men behandlingen kom fort i vanrykte då flertalet patienter dog, i främst avstötningar (rejektioner) eller infektioner. Under resten av 1960-talet och 1970-talet fortsatte främst Stanfordgruppen att utveckla metoden, och ettårsöverlevnaden förbättrades från 22 till 65 procent mellan 1968 och 1978. Inte minst viktigt var att gruppen formulerade definitioner av donator- och recipientkriterier samt utvecklade metoden för transvenös endokardiell myokardbiopsi som ett



Figur 1. Antalet hjärttransplantationer i Sverige uppdelat per år och centrum.

instrument för att diagnostisera rejektioner [4]. Norman Shumway har i efterhand kommit att kallas för »hjärttransplantationens fader« trots att han inte genomförde den första lyckade proceduren på människa.

Det är nu 25 år sedan den första svenska hjärttransplantationen genomfördes i Göteborg av Göran William-Olsson och hans team. Professorerna Finn Waagstein och Göran William-Olsson hade en mycket viktig roll under de första åren. Vi har tidigare skrivit om våra tidiga resultat [5, 6], men nu rapporterar vi vår samlade 25-åriga erfarenhet av hjärttransplantation.

## MATERIAL OCH METODER

### Patienter

Mellan 21 juni 1984 och 31 december 2008 har 458 patienter genomgått transplantation med hjärta, antingen endast hjärta (n = 422) eller kombinerad hjärt-lungtransplantation (n = 36) i Göteborg. Denna rapport baserar sig dock endast på de 422 patienter (medelålder 43 ± 16 år, medianålder 47 år, spridning 49 dagar–70 år) som genomgått sammanlagt 432 hjärttransplantationer i Göteborg. För patientkaraktäristika, se Tabell I. Vi rapporterar data till det nordiska transplantationsregistret och till International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) på årlig basis, och denna information samt data ur journalhandlingar ligger som underlag för denna retrospektiva analys.

När vi undersökte långtidsöverlevnaden grupperade vi bar-

## SAMMANFATTAT

**Hjärttransplantation** har utförts i Sverige sedan 25 år. **Cirka två tredjedelar** av alla hjärttransplantationer i Sverige har genomförts i Göteborg. **Våra resultat är helt jämförbara** med resultaten vid andra stora centra runt om i världen. **Överlevnaden är i dag ca 90 procent efter 1 år, 60 procent efter 10 år och 30 procent efter 20 år.** Överlevnaden för barn är väsentligt bättre. **Långtidsmorbidityten** är i dag inte högre än tidigare

trots att vi transplanterar äldre och sjukare patienter, med samtidigt mekaniskt stöd, med samtidig njurtransplantation eller retransplantation. **Resultaten efter retransplantation är goda** för selekterade patienter. Retransplantation bör alltid övervägas för alla yngre och medelålders som drabbas av graftsvikt. **Hjärttransplantationsvården** står inför en strukturomvandling i och med att Rikssjukvårdsnämnden beslutat att denna vård ska klassas som rikssjukvård.

nen (<16 år) för sig och de vuxna enligt följande tidsintervall: 1984–1993, 1994–2003 och 2004–2008. Inga patientdata saknades, så uppföljningen blev komplett avseende överlevnad. Stängningsintervallet, intervallet under vilket överlevnaden kontrollerades, var 1–31 januari 2009 med en medeluppföljningstid på 87,0±74,2 månader (median 70,7, intervall 1–256 månader).

Mellan 1984 och 2008 har det i Sverige genomförts 675 hjärtrtransplantationer med fördelningen Göteborg 432, Lund 198, Stockholm 45 (Figur 1) [7]. Således har 64 procent av alla hjärtrtransplantationer i Sverige genomförts i Göteborg. Tretton transplanterationer gjordes med hjärtan donerade från andra länder före 1988, då Sverige fick en ny lag gällande dödsbegreppet.

Donerade hjärtan till våra patienter har kommit från följande regioner: Göteborg inklusive Västra Götaland 92 (21 procent), Umeå 53 (12 procent), Linköping 32 (7,5 procent), Stockholm/Uppsala 113 (26 procent), Malmö/Lund 34 (8 procent), Norge 55 (13 procent), Danmark 18 (4 procent), Finland 14 (3 procent), Island 2 (0,5 procent), övriga Europa 16 (4 procent) och oregistrerade 3 (1 procent).

## Avancerad hjärtsviktsvård

Alla patienter som blir föremål för en hjärtrtransplantationsutredning har dessförinnan genomgått försök med eller behandlats med hjärtsviktsmediciner. All annan medicinsk och kirurgisk behandling har övervägts eller prövats innan patienten har accepterats för att sättas upp på väntelista för hjärtrtransplantation.

Indikation för hjärtrtransplantation har varit hjärtsviktsklass NYHA IIIb–IV (hjärtsviktssymtom vid minimal ansträngning eller i vila) eller okontrollerbara arytmier. Alla patienter har genomgått hjärkateterisering för att utesluta allvarlig pulmonell hypertension. Lungkärlsresistansen ska i princip ligga under 3 Woodenheter (WE, 240 dyn × s × cm) med eller utan dilatation. Vi har haft en dilaterad pulmonell vaskulär resistans (PVR) på 3,5 WE som övre gräns för att accepteras för hjärtrtransplantation. Vid högre värden kan ett vänsterkammarstöd (left ventricular assist device, LVAD) övervägas, vilket ofta får hög lungkärlsresistans att gå i regress, varefter patienten kan bli transplantabel.

Vidare anses följande vara relativa kontraindikationer: malignitet de senaste fem åren, diabetes mellitus med komplikationer, pågående rökning, uttalad social problematik eller förväntad dålig ordinationsföljksamhet. Under senare år har allt fler patienter med nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet, GFR, mätt med <sup>51</sup>Cr-EDTA-clearance eller iohexol-clearance under 40 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>) övervägts för kombinerad hjärt- och njurtransplantation.

Under åren 1984 till och med 2008 har sammanlagt 565 patienter varit listade vid 585 tillfällen på vår väntelista för hjärtrtransplantation med följande utfall: genomgången hjärtrtransplantation 432 (74 procent), avlidna på väntelistan 83 (14 procent), avförda på grund av förbättring 22 (4 procent) eller försämring 41 (7 procent) samt aktiv väntelista 7 (1 procent). De som avlidit på väntelistan hade varit listade 113±139 dagar (median 62) jämfört med dem som transplanterats, som hade väntat 104±138 dagar (median 51).

## Kirurgisk procedur

Alla patienter har opererats via median sternotomi och med hjälp av hjärt-lungmaskin. Metoden var initialt att sy in hjärtat med sk biatrial teknik, där man sydde donatorhjärtats högra förmak till recipientens högra förmak strax proximalt om atrioventrikulärplanet. Denna teknik ersattes under mit-

**TABELL I. Patientkaraktistika. ARVD = arytmogen högerkammar-dysplasi. VAD = vänsterkammarstöd. TAH = totalt konstgjort hjärta. ECMO = extrakorporeal membranoxygenering.**

	Antal eller medel- värde ± SD	Procent eller spridning
<i>Antal patienter</i>	422	
<i>Antal hjärtrtransplantationer</i>	432	
<i>Ålder</i>	43 ± 16 år	49 dagar–70 år
<16 år	42	10
17–29 år	53	12
30–39 år	51	12
40–49 år	108	25
50–59 år	145	34
60–65 år	27	6
>65 år	6	1
<i>Väntetid, dagar</i>	104 ± 138	0–769
<i>Kön</i>		
Män	328	76
Kvinnor	104	24
<i>Diagnoser</i>		
Dilaterad kardiomyopati	211	49
Adriamycinutlöst kardiomyopati	5	1
Ischemisk kardiomyopati	122	28
Kongenitala hjärtsjukdomar	36	8,5
Hypertrofisk kardiomyopati	13	3
Restriktiv kardiomyopati	4	1
Myokardit	11	2
Amyloidos	2	0,5
ARVD	8	2
Retransplantation	12	3
Akut rejektion	4	
Kronisk rejektion	8	
Kardiomyopati orsakad av klaffsjukdom	8	2
<i>Preoperativt mekaniskt stöd</i>	45	11
VAD och TAH	28	7
ECMO eller korttidsstöd	17	4
<i>Recipientens kroppsytta, m<sup>2</sup></i>	1,84 ± 0,35	0,17–2,78
<i>Vårdtid</i>		
Torax IVA	8,2 ± 11,3	0–87
Total vårdtid	27,2 ± 17,2	0–142
<i>Total ischemitid donatorshjärta, minuter</i>	181 ± 52	44–360
<i>Donatorns ålder, år</i>	34 ± 14	0–65
<i>Donatorns kön</i>		
Män	300	69
Kvinnor	132	31
<i>Donatorns kroppsytta, m<sup>2</sup></i>	1,86 ± 0,34	0,05–2,62

ten av 1990-talet av sk bikaval teknik, där donatorns vena cava inferior och superior i stället sys mot recipientens motsvarande anatomiska strukturer. Denna teknik minskar risken för trikuspidalinsufficiens och resulterar i en enda, från graftet fungerande sinusknuta.

Över tiden har populationen patienter som blir föremål för hjärtrtransplantation förändrats. I början var det kirurgiska ingreppet nästan alltid okomplicerat, men detta har förändrats, och patienterna har i dag oftast genomgått en tidigare

hjärtoperation, oftast kranskärlskirurgi. För att förbättra möjligheterna att överleva till transplantation har allt fler patienter sedan mitten av 1990-talet försetts med sk implanterbart pumpstöd, vilket komplicerat procedurerna rent kirurgiskt.

## Anestesi och intensivvård

Allmän kunskapsutveckling och mångårig lokal erfarenhet och forskning inom toraxanestesiologi och intensivvård har successivt förbättrat omhändertagandet av hjärttransplanterade. Framför allt har behandlingen av postoperativ högerkammarsvikt och den kroniska hjärtinsufficiensens sekundära manifestationer i form av pulmonell hypertension och njurinsufficiens utvecklats. Ändamålsenliga sätt att administrera moderna, effektiva inotropa och/eller vasodilaterande farmakologiska medel har resulterat i anmärkningsvärt goda resultat. Vidare har utveckling av teknisk utrustning och därmed associerad kunskap resulterat i lättillgänglig och effektiv monitorering av hjärtfunktion samt diagnostik av komplikationer med ultraljud och analys av cerebral oxygenering [8-11].

## Immunsuppression och akut rejektion

Alla patienter som genomgår organtransplantation måste medicineras med immunhämmande medel i syfte att undvika rejektion. Vi har sedan programmet startade använt trippelbehandling med en kalcineurinhämmare (ciklosporin eller takrolimus), en antimetabolit (azatioprin eller mykofenolatmofetil) och en kortikosteroid. De flesta patienter har även behandlats med antitymocytglobulin (ATG) tidigt postoperativt för att förhindra tidig rejektion.

Akut rejektion har i första hand behandlats med hög dos kortikosteroid under tre dagar och i andra hand med olika antikroppar. För att så tidigt som möjligt diagnostisera en rejektion, där patienten ibland kan vara helt asymtomatisk, genomförs sammanlagt 14 transvenösa perkutana myokardbiopsier under det första året efter transplantation. Statiner används i lägre doser än för icke-transplanterade för behandling av hyperlipidemi efter hjärttransplantation och har i flera studier visats minska antalet cellmedierade och humoralare rejektioner.

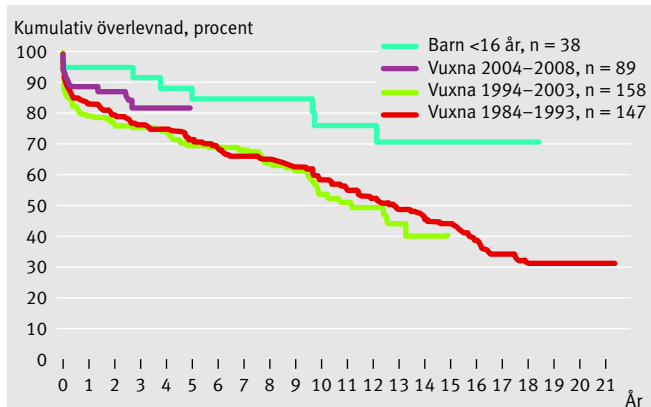
## Kronisk rejektion eller graftvaskulopati

Kronisk rejektion är ett generellt problem efter all organtransplantation och en process som leder till ateroskleros av kranskärlen. Orsaken är inte klarlagd, men ett antal riskfaktorer är kända, såsom den immunsuppressiva medicineringen, rejektioner, cytomegalovirus (CMV)-infektioner, hypertoni, hyperlipidemi och diabetes. Kronisk rejektion i ett hjärta diagnostiseras rutinmässigt med koronarangiografi. Intra-koronart ultraljud är dock att föredra, framför allt i oklara fall, eftersom graftvaskulopati engagerar hela koronarkärlsväggen, medan segmentella stenoser ofta inte förekommer som vid sedvanlig koronarsjukdom.

Kriterier för kronisk rejektion är antingen fokal stenos, >50 procent, i ett kranskärl och/eller småkärlssjuka med mycket smala kranskärl perifert. Vid kronisk rejektion får patienten inte angina pectoris eftersom det transplanterade hjärtat är denerverat. Koronarangiografi görs därför årligen från och med första årskontrollen till fem år efter hjärttransplantation som screening och därefter på ordination, eftersom stress-ekokardiografi kan utföras utan kontrast för att undvika belastning på njurarna.

## Malignitet

Patienter som utsätts för immunsuppression löper på lång



**Figur 2.** Överlevnad för patienter som genomgått hjärttransplantation på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, där patienterna indelats enligt följande: barn <16 år, vuxna transplanterade åren 1984-1993, 1994-2003 och 2004-2008.

sikt risk för att utveckla malignitet. Den vanligaste är hudtumörer, och som en del i den årliga kontrollen bör patienterna träffa en hudläkare. Transplanterade patienter kan också drabbas av lymfomliknande tillstånd, inkluderande plasmacytom, som kallas post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). PTLD är i dag mindre vanligt än tidigare.

## Infektioner

Immunsupprimerade patienter är känsliga för opportunistiska infektioner, framför allt svamp, men även för reaktivering av latent virus i den egna kroppen, primär infektion av tex *Pneumocystis carinii* och *Toxoplasma gondii* eller virus från det donerade organet. CMV är relativt vanligt förekommande, så patienternas plasmatitrar mäts regelbundet för eventuell behandling i förebyggande syfte. Obehandlad primär CMV-infektion var tidigare ofta letal men kan även resultera i accelererad kronisk rejektion.

## Retransplantation

I selekterade fall kan yngre patienter accepteras för ytterligare en transplantation. Under många år har inställningen till retransplantation varit ytterst restriktiv. Indikationer för retransplantation har varit tidig akut terapieresistent rejektion eller kronisk graftvaskulopati med hjärtsvikt hos yngre patienter utan övrig allvarlig organpåverkan. Vi har blivit alltmer liberala med retransplantation och har mest haft goda erfarenheter av denna policyförändring.

## Statistik

Tidig mortalitet definieras som död inom 30 dagar efter kirurgi. Kontinuerliga variabler redovisas som medelvärde  $\pm$  SD. Observerad överlevnad i form av aktuarieöverlevnad hos patienterna analyserades med hjälp av sk life table-teknik (Kaplan-Meier). Kurvorna är konstruerade med dataprogrammet Statistica (version 6.0). Skillnader i överlevnad mellan grupper analyserades med Cox-Mantels log-rank-test.

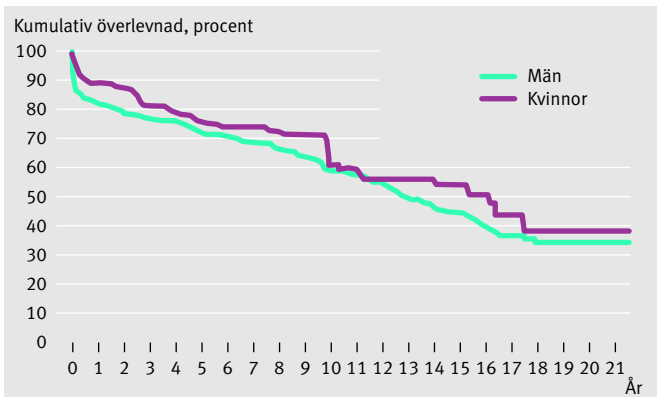
## RESULTAT

### Tidiga resultat

Den tidiga mortaliteten för hela populationen, dvs mortalitet inom 30 dagar, och mortaliteten inom 1 år är 46/422 (10,9 procent) respektive 70/411 (17 procent). Aktuarisk överlevnad vid 30 dagar är  $89 \pm 1$  procent för hela populationen. För orsaker till tidig mortalitet, se Tabell II. Tolv patienter har genomgått retransplantation, två primärt opererade i England och övri-

**TABELL II. Orsaker till tidig och sen mortalitet.**

	Antal	Procent
Transplantationer	432	
Patienter	422	
<b>Tidig mortalitet (≤30 dagar)</b>	46	10,9
Dödsorsak		
Hjärtsvikt/graftsvikt (ej rejektion)	21	5,0
Multiorgansvikt	7	1,7
Blödning	7	1,7
Infektion	4	0,9
Hyperakut rejektion	1	0,2
Neurologisk skada	1	0,2
Annat	5	1,2
<b>Sen mortalitet</b>	149	35,3
Dödsorsak		
Akut rejektion	8	1,9
Kronisk rejektion	22	5,2
Akut hjärtinfarkt	10	2,4
Plötslig hjärtdöd	4	0,9
Infektion	28	6,6
Malignitet	31	7,3
Multiorgansvikt	6	1,4
Cerebrovaskulär lesion	7	1,7
Njursvikt	7	1,7
Leversvikt	2	0,5
Gastrointestinal blödning	3	0,7
Övrigt	21	5,0
<b>Total mortalitet, tidig/sen</b>	195/422	46,2

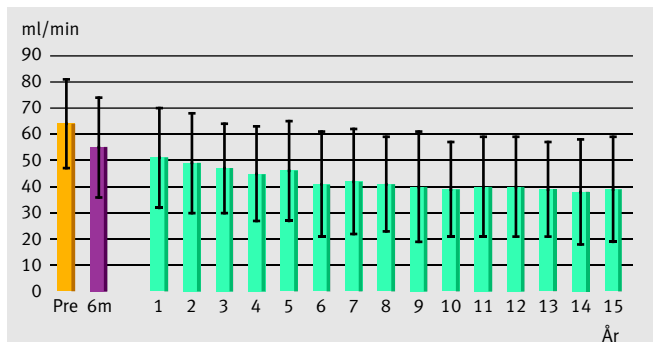


**Figur 3.** Överlevnad för alla patienter, uppdelat efter kön, som genomgått hjärttransplantation på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

ga tio i Göteborg, där endast 1/12 (8 procent) avlidit inom 1 år efter retransplantation. Tio patienter har opererats med samtidig njur- och hjärttransplantation (två av dessa var retransplantationer), där 2/10 patienter avlidit inom 30 dagar. Mekaniskt kort- eller långtidsstöd har använts hos 45 (11 procent) patienter för att klara väntetiden fram till transplantation. Antalet patienter som genomgått behandling för en rejektion under första året är 68 procent. För vårdtider se Tabell I.

### Långtidsresultat

Långtidsöverlevnaden är vid 1, 5, 10, 15 och 20 år:  $83 \pm 2$  procent,  $73 \pm 2$  procent,  $59 \pm 3$  procent,  $44 \pm 3$  procent respektive  $30 \pm 4$  procent i hela patientpopulationen. Överlevnaden för patienter transplanterade den senaste femårsperioden (2004–2008) är vid 1 och 3 år:  $90 \pm 3$  procent respektive  $81 \pm 6$



**Figur 4.** Njurfunktion över tiden efter hjärttransplantation på vuxna patienter över 16 år (glomerulär filtrationshastighet, GFR, mätt med  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -clearance eller iohexol-clearance, ml/min  $\times 1,73 \text{ m}^2$  kroppsytta).

procent. Aktuarisk överlevnad redovisas med Kaplan-Meierkurvor uppdelat för vuxna efter olika tidsintervall och för barn (Figur 2) och även för kön (Figur 3). Ingen skillnad i överlevnad noterades mellan män och kvinnor över tiden ( $P=0,3$ ). Överlevnaden för barn under 16 år var vid 1, 5, 10 och 15 år:  $95 \pm 4$  procent,  $85 \pm 7$  procent,  $76 \pm 9$  procent respektive  $70 \pm 14$  procent. För orsaker till sen mortalitet, se Tabell II.

Under åren har sammanlagt 33/422 (7,8 procent) patienter drabbats av PTLD vid 35 tillfällen, varvid 14 har behandlats framgångsrikt. Av dessa har sammanlagt 16/33 (48 procent) avlidit till följd av PTLD. Ytterligare 27/422 (6,4 procent) har drabbats av solitära tumörer med cancer i följande organ: lunga 11, prostata 3, bröst 3, ventrikel 3, esofagus 1, gallgång 1, sarkom 1, lever 1, testis 1, tonsill 1 och oklar spridd sjukdom 1. Av dem som drabbats av solitär cancer har 13/27 (48 procent) avlidit till följd av denna sjukdom. Hudcancer i olika former har 42/422 (9,9 procent) patienter fått behandling mot.

Patienter över 16 år som transplanterades fram till och med 1996 hade i genomsnitt en njurfunktion, mätt med GFR, på  $64,1 \pm 15,3$  ml/min, och gruppen som transplanterats de senaste tolv åren hade ett GFR i genomsnitt på  $63,3 \pm 18,0$  ml/min ( $P=0,64$ ). Åtta patienter har efter hjärttransplantationen genomgått separat njurtransplantation på grund av progredierande njurinsufficiens. Patienternas GFR, exkluderat barn 16 år och yngre, har efter hjärttransplantation utvecklats över tiden enligt Figur 4.

### DISKUSSION

Behandling av svår hjärtsvikt innefattar komplicerade bedömningar som kan resultera i att patienten till slut rekommenderas hjärttransplantation och sätts upp på väntelista för detta. Vi har tidigare visat att de patienter som inte accepteras för transplantation, antingen på grund av kontraindikation eller för att de är kliniskt »för bra«, i mer än 20 procent av fallen kommer att avlida i sin grundsjukdom [12]. Modern hjärtsviktsbehandling har gått framåt snabbt, men behandlingen för den riktigt svåra hjärtsvikten, både farmakologisk och interventionell med implantation av biventrikulär pacemaker och annan kirurgisk behandling, har blivit alltmer komplex.

När ingenting annat fungerat vid terminal hjärtsvikt är och förblir hjärttransplantation den etablerade standardbehandlingen (gold standard) i alla behandlingsprogram runt om i världen. När våra patienter väl blivit uppsatta på väntelistan har 74 procent transplanterats efter i medeltal 113 dagar; dessvärre har även 14 procent på väntelistan avlidit. Över åren har dödligheten bland patienter på väntelistan minskat

då vi fått tillgång till kompletterande metoder som mekaniskt stöd, vilket möjliggjort överlevnad fram till transplantation för de allra svårast sjuka patienterna.

## God överlevnad i långtidsjämförelser

Överlevnaden efter hjärttransplantation i Göteborg är helt i paritet med vad andra etablerade institutioner redovisar vid långtidsuppföljningar [13-15]. Våra resultat framstår som minst lika goda vid jämförelse med ett av de största programmen i USA, det vid Columbiauniversitetet i New York, som utfört mer än 1000 hjärttransplantationer och rapporterat en överlevnad vid 5 och 10 år på 66 respektive 45 procent [13]. Samtidigt kan man konstatera, återigen vid jämförelse med Columbiauniversitetet, att vi varit konservativa och inte accepterat äldre (över 65 år) recipienter i den utsträckning man gjort på vissa andra ställen, vilket naturligtvis delvis kan förklara våra goda resultat.

Överlevnaden bland patienterna som transplanterats i Göteborg är för övrigt helt jämförbar med den som redovisas från Nantes i Frankrike (75, 58 respektive 42 procents överlevnad efter 5, 10 respektive 15 år) [16] samt även i paritet med den som rapporteras från Cleveland (54 och 42 procents överlevnad efter 10 respektive 15 år) [15]. I vår rapport är överlevnaden vid både medellång och lång uppföljning bättre än vad det stora ISHLT-registret redovisar; till skillnad från vårt material har i detta register medelåldern successivt ökat, och i dag är nästan 25 procent av dem som årligen inrapporteras över 60 år [17]. Dessutom innehåller vårt patientmaterial även 36 barn, något som ISHLT-registret redovisar separat. Vi har inte opererat lika många äldre patienter som vissa andra program, men våra patienter genomgår väsentligt mer komplicerade kirurgiska ingrepp (långtidsimplanterbara vänsterkammarsstöd, retransplantationer, samtidig hjärt- och njurtransplantation osv) än förr.

Resultaten efter retransplantation i vår population är lika goda som resultaten bland förstagångstransplanterade, varför patienter som tidigare transplanterats och drabbats av kronisk rejektion liberalt kan accepteras för ny hjärttransplantation. Trots att vi i dag även accepterar äldre donatorer i större utsträckning har vi sammantaget, tack vare förbättrad kirurgi, anestesi och intensivvård, bättre resultat än decennierna dessförinnan. Att acceptera äldre och sjukare patienter för hjärttransplantation medför naturligtvis en förhöjd risk för sämre resultat, men andra har visat att även äldre recipienter kan genomgå hjärttransplantation med endast marginellt sämre resultat än yngre patienter [18, 19]. Data från organ donationsmyndigheten i USA, United Network for Organ Sharing (UNOS), visar att patienter över 60 år har 70-procentig 5-årsöverlevnad och därmed inte bör nekas denna behandlingsmöjlighet [20].

## Långtidskomplikationerna minskar

Överlevnaden efter hjärttransplantation har förbättrats kontinuerligt under de senaste decennierna, och det finns nu även registerdata som visar att långtidskomplikationerna minskar över tiden. Kronisk rejektion eller graftvaskulopati, svår njursvikt och malignitet förekommer alla mer sällan under senare år än tidigare [17]. Risken under de första sju åren efter hjärttransplantation att utveckla svår njursvikt är associerad med följande preoperativa riskfaktorer: diabetes mellitus, ålder, kreatinin och hypertoni [17].

Vi har i denna rapport visat att njurfunktionen hos hjärttransplanterade över tiden, mest uttalat under första året, går ned med ca 30 procent. Ett antal patienter har på grund av njursvikt genomgått njurtransplantation långt efter hjärt-

transplantationen. Under senare år har vi även genomfört samtidig hjärt- och njurtransplantation när patienterna redan före transplantation haft avancerad njursvikt. Orsakerna till njursvikt efter hjärttransplantation är relaterade till flera faktorer, där den främsta anses vara den immunhämmande behandlingen, främst kalcineurinhämmare, som alla patienter behandlas med. Då den immunhämmande behandlingen förbättrats är detta säkert en av orsakerna till att njursviktsproblematiken i dag är mindre än tidigare.

Även PTLD och andra maligniteter förekommer mindre ofta hos patienter transplanterade under senare perioder, troligen relaterat till mindre aggressiv immunsuppression. Riskfaktorer för att utveckla malignitet har befunnits vara patientens ålder men även centrumets storlek. Patienter som transplanterats på centrum med stor volym har signifikant lägre risk att utveckla malignitet över tiden [17].

## Rikssjukvård och fördelar med högvolymscentra

Socialstyrelsen har under 2008 genomfört en rikssjukvårdsutredning och beslutat att hjärttransplantation och lungtransplantation i framtiden ska bedrivas som rikssjukvård [21]. Det finns data som visar att centrumvolymen har signifikant betydelse för mortaliteten inom en rad andra kirurgiska subdiscipliner såsom lung-, cancer-, esofagus-, karotis- och pankreaskirurgi [22-26]. Inte bara dödligheten påverkas av ett centrums volym utan högvolymscentra har också kortare sjukhusvårdstid [27], lägre grad av återinläggning på grund av komplikationer [28] och lägre kostnad [29, 30].

Vid UNOS, som samordnar all organ donation enligt strikta regler och som för viss statistik gällande organtransplantation, kan man nu även påvisa en skillnad mellan hög- och lågvolymscentra när det gäller hjärttransplantation. UNOS-registret är inte läkarstyrt och inte behäftat med den partiskhet som enstaka institutioner som bedriver likartad verksamhet kan misstänkas för och får därför anses som en mer tillförlitlig källa. UNOS data har analyserats från åren 1996 till 2006, med minst ett års uppföljning från mer än 140 centra i USA, och inkluderar mer än 14000 hjärttransplantationer. Man kunde påvisa en signifikant bättre 30-dagsöverlevnad vid stora centra än vid små [31]. Då exkluderades ändå retransplantationer och barn.

Man konkluderade även att patienter opererade på centra som utförde mindre än tio hjärttransplantationer per år hade dubbelt så hög risk att avlida inom 30 dagar. I en multivariat logistisk regressionsanalys visade man att vid centra med mer än 40 hjärttransplantationer per år hade patienterna endast 5 procents risk att avlida inom 30 dagar, och patienterna rekommenderade därför att man borde revidera uppfattningen att det räcker med en centrumstorlek på tio procedurer per år för att bli ackrediterad enligt amerikanska regler [32]. I Storbritannien har man nyligen minskat antalet hjärttransplantationscentra till sex med en population som är ca 60 miljoner, dvs ett centrum per 10 miljoner invånare. Slutligen kan poängteras att i det största registret, ISHLT-registret, dit även vi i Sverige rapporterar, med mer än 80000 hjärttransplantationer inrapporterade, har man med en linjär regressionsanalys visat att patienter opererade vid små centra har signifikant högre 1-årsmortalitet [17].

## Framtidens utmaningar

Sverige står inför förändringar inom hjärttransplantationsvården, då denna verksamhet kommer att bli rikssjukvård från och med 2010. Framtiden tillhör de enheter som lyckas höja den här kunskapen ytterligare en nivå, men forskning och klinisk utveckling är inte bara kostsam utan också kän-

## »I vår rapport är överlevnaden vid både medellång och lång uppföljning bättre än vad det stora ISHLT-registret redovisar ...«

lig för små volymer, det senare även styrkt av Vetenskapsrådets sammanfattning i underlaget till att rekommendera hjärttransplantation som rikssjukvård [33]. Nya metoder behöver utforskas och värderas både experimentellt och kliniskt i framtiden, såsom användningen av nya immunsuppressiva läkemedel, användningen av hjärtdöda donatorer (non-heart-beating-donors), xenotransplantation, inducerad toleransutveckling och innovationer rörande organoptimering – bara för att nämna några. Andra transplantationsassocierade metoder som vissa avancerade mekaniska pumpstöd, exempelvis systemet med totalt konstgjort hjärta (total artificial heart, TAH) som vi nu implanterat i två patienter, kräver stora ekonomiska och utbildningsmässiga insatser.

Den gemensamma nämnaren för dessa och andra framtidsområden är att denna utveckling är kostsam, och om vi i Sverige ska kunna delta behöver vi kraftsamla både ur ett kostnadsperspektiv men kanske ännu mer ur ett bemanningsperspektiv, då detta kräver en stor samlad kritisk massa av kunskap och kompetens. Kostnadseffektiviteten för jourlinjer, vilket alla transplantationsenheter behöver ha dygnet runt året om, blir sämre med låg volym. Utbildningsaspekterna är kanske ännu viktigare, då det är svårt att på ett säkert sätt utbildna nya yngre kolleger i att utföra alla moment som är nöd-

vändiga runt den transplanterade patienten på ett lågvolumcentrum.

Utän tvivel står transplantationsvårdens framtid inför många svårigheter, där vi av nödvändighet behöver utföra dessa procedurer inte bara billigare utan också på fler äldre patienter, med bättre resultat och med mer marginella organ som vi lär oss optimera på olika sätt. Naturligtvis får man för de äldre recipienterna använda äldre donatorer, vars hjärtan vi i dag oftast inte använder för att undvika för stor åldersskillnad mellan recipient och donator, med tanke på långtidsresultaten. Långtidsöverlevnad är dock något relativt, där hög överlevnad efter 10 och 20 år är ett viktigt krav för en yngre patient, medan en hygglig överlevnad ur ett 5- och 10-års perspektiv kan vara fullt tillräckligt för en 70-åring med svår hjärtsvikt och dålig livskvalitet. Redan i dag blir många förvånade över hur bra resultaten är efter hjärttransplantation, men vi tror att det finns ytterligare stor förbättringspotential för denna behandlingsmetod!

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Patientkoordinatorerna Ulla Nyström, Katarina Karlsson och Ulrika Lorentzon har från verksamhetens början bidragit med insamling av patientdata.*

**Kommentera** denna artikel på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

### REFERENSER

- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967;41:1271-4.
- Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA*. 1973;225:288-91.
- Petersson G, Ahrén C, Berggren H, Berglin E, Edvardsson N, Höyer S, et al. Heart transplantation in Gothenburg, 1988 through 1989. *Transplant Proc*. 1990;22:188.
- Berggren H, Berglin E, Bergh CH, Waagstein F, Ricksten SE, Sellgren J, et al. Hjärttransplantation i Göteborg – genomgång av de 100 första operationerna. *Läkartidningen*. 1992;89(47):4051-4.
- Valsson F, Ricksten SE, Hedner T, Zäll S, William-Olsson EB, Lundin S. Effects of atrial natriuretic peptide on renal function after cardiac surgery and in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1994;8(4):425-30.
- Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten SE. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(3):436-43.
- Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Ricksten SE. Inhaled prostacyclin for treatment of pulmonary hypertension after cardiac surgery or heart transplantation: a pharmacodynamic study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10(7):864-8.
- Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Nathorst-Westfelt U, Bergh CH, Ricksten SE. Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Chest*. 1998;114(3):780-6.
- Westerlind A, Nilsson F, Andersson B, Bergh CH, Jeppsson A. Long-term outcome in heart failure patients evaluated for heart transplantation but considered too well. *Transplant Proc*. 2006;38:2689-90.
- John R, Rajasinghe HA, Chen JM, Weinberg AD, Sinha P, Mancini DM, et al. Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:440-9.
- Fraund S, Pethig K, Franke U, Wahlers T, Harringer W, Cremer J, et al. Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment? *Heart*. 1999;82:47-51.
- Ozduran V, Yamani MH, Chuang HH, Sipahi I, Cook DJ, Sendrey D, et al. Survival beyond 10 years following heart transplantation: the Cleveland Clinic Foundation experience. *Transplant Proc*. 2005;37:4509-12.
- Roussel JC, Baron O, Périgaud C, Bizouarn P, Pattier S, Habash O, et al. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(5):486-93.
- Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report – 2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(9):943-56.
- Marelli D, Kobashigawa J, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kermani R, Ardehali A, et al. Long-term outcomes of heart transplantation in older recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:830-4.
- Tjang YS, van der Heijden GJ, Tenderich G, Körfer R, Grobbee DE. Impact of recipient's age on heart transplantation outcome. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:2051-5.
- Weiss ES, Nwakanma LU, Patel ND, Yuh DD. Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(2):184-91.
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003;349:2117-27.
- Birkmeyer JD, Sun Y, Goldfaden A, Birkmeyer NJ, Stukel TA. Volume and process of care in high-risk cancer surgery. *Cancer*. 2006;106:2476-81.
- Weiss ES, Meguid RA, Patel ND, Russell SD, Shah AS, Baumgartner WA, et al. Increased mortality at low-volume orthotopic heart transplantation centers: should current standards change? *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1250-9.