

Lungtransplantation försvåras av bristen på organ

Om man kunde öka tillgången på organ skulle fler patienter med livshotande lungsjukdomar få möjlighet att bli transplanterade och på så sätt få ett längre och bättre liv.

SANDRA LINDSTEDT, med dr, specialistläkare, thoraxkirurgiska kliniken, Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, Lund
GERDT C RIISE, docent, överläkare, sektionschef, lungtransplantation, Transplantationscentrum, Sahlgrenska akademien och Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
MARITA GILLJAM, med dr, överläkare, lungmedicinska kliniken, Sahlgrenska akademien och Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
PER WIERUP, med dr, överläkare, sektionschef, hjärt- och lungtransplantation, thoraxkir-

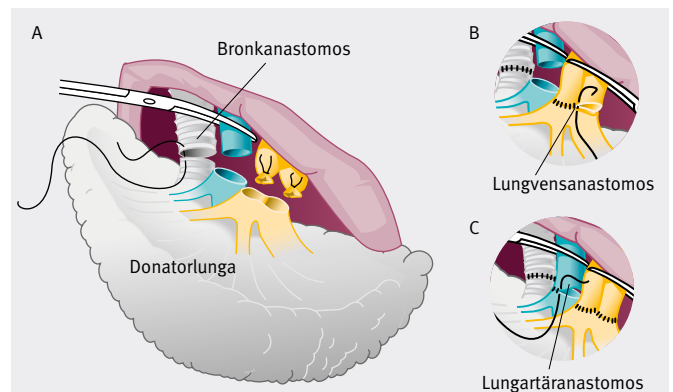
urgiska kliniken, Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, Lund
RONNY GUSTAFSSON, med dr, överläkare, thoraxkirurgiska kliniken, Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, Lund
BANSI LAL KOUL, docent, överläkare, thoraxkirurgiska kliniken, Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, Lund
RICHARD INGEMANSSON, docent, överläkare, thoraxkirurgiska kliniken, Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, Lund
 richard.ingemansson@med.lu.se

Lungtransplantation är i dag etablerad behandling för patienter med terminal lungsjukdom. Bristen på organ innebär dock att lungtransplantation utförs i begränsad omfattning [1]. Om man kunde öka organtillgången skulle fler patienter få möjlighet att bli transplanterade och på så vis få ett längre och bättre liv [2].

Dyster inledning

Den första lungtransplantationen i världen utfördes av James Hardy i USA 1963, men resultaten av de första lungtransplantationerna var dåliga liksom resultaten av andra transplantationer som gjordes under samma tidsperiod [3]. Mellan 1963 och 1980 gjordes 38 lungtransplantationer i världen – med nedslående resultat [4]. Efter denna dystra inledning dröjde det ända till 1980 innan Stanfordkliniken, USA, rapporterade att man lyckats få apor att överleva hjärt-lungtransplantation under flera månader med sk trippelbehandling med immun-suppression med kortison, azatioprin och ciklosporin.

Det som revolutionerade forskningen och utvecklingen kring transplantationer var just upptäckten av ciklosporin 1978. Detta markerade starten för den moderna lungtransplantationsverksamheten. 1981 gjorde Bruce Reitz och Norman Shumway på Stanfordkliniken den första lyckade kombinerade hjärt-lungtransplantation på en patient med primär pulmonell hypertension [5]. Samtidigt pågick utveckling av lungtransplantationer inom Toronto Lung Transplantation Group, och den första singellungtransplantationen med modern behandling utfördes i Toronto 1983 av Joel D Cooper [6, 7]. Under 1990 gjordes Nordens första lungtransplantatio-



Figur 1. Illustration av lungtransplantation. Den sjuka lungan tas bort. Bronken, lungartären och lungvenerna delas i höjd med hjärtsäcken och därefter sys donatorlungan in. Tekniken skiftar mellan olika centra, men vanligtvis börjar man med bronkanastomos (A). Därefter sys ofta lungvensanastomos (B). Lungvensanastomos sys proximalt om lungvenens delning mellan övre och nedre lungvenen. Sist sys lungartäranastomos.

ner: en vid thoraxkirurgiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, och en vid thoraxkirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Lund. I dag utförs lungtransplantationer endast vid dessa två centra i Sverige.

Ettårsöverlevnaden efter lungtransplantation är i internationella studier för närvarande ca 80 procent, femårsöverlevnaden ca 50 procent och tioårsöverlevnaden ca 30 procent [2, 8]. Den främsta faktorn som begränsar långtidsöverlevnaden är kronisk rejektion, definierat som bronchiolitis obliteransyndromet (BOS). Det är en irreversibel och progressiv lungfunktionsnedsättning förorsakad av en inflammatorisk fibroproliferativ process i de perifera luftvägarna [9].

Indikationer

Patienter som är aktuella för lungtransplantation lider av lungsjukdom eller pulmonell hypertension i slutskedet med en förväntad överlevnad kortare än två år, där man har prövat alla behandlingsmöjligheter och där dessa har visat sig vara otillräckliga [2]. De vanligaste sjukdomarna i den här gruppen

SAMMANFATTAT

Lungtransplantation är i dag etablerad behandling för svåra kroniska lungsjukdomar, och överlevnadsresultaten är goda.

Trots det utförs lungtransplantation i relativt begränsad omfattning på grund av brist på donerade organ.

Fram till i dag måste omkring åtta av tio donerade lungor kasseras därför att de funge-

rar för dåligt. Rekonditionering av donerade lungor återställer i många fall lungfunktionen och ökar därmed tillgången på organ.

Med donerade lungor från patienter som dödförklaras efter en avbruten hjärt-lungräddning skulle tillgången på donerade lungor sannolikt öka betydligt.

är cystisk fibros, lungfibros, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), lungemfysem på basen av alfa-1-antitrypsinbrist, pulmonell arteriell hypertention och ett antal mer ovanliga sjukdomar. Man kan transplanteras med en (singellungtransplantation) eller två lungor (dubbellungtransplantation) eller i sällsynta fall med både hjärta och lungor.

Kontraindikationer

En absolut kontraindikation är genomgången malignitet de två senaste åren. För att bli accepterad för transplantation efter genomgången malignitet bör man ha varit recidivfri i fem år. Aktiv hepatit B, hepatit C och HIV är kontraindikationer, liksom dålig följsamhet till behandling och/eller missbruksproblematik. Kranskärllsjukdom som inte är åtgärdbar samt cerebrovaskulär sjukdom ökar risken för påskyndad arterioskleros sekundärt till den immunsuppressiva medicineringen och exkluderar därför patienten från möjligheten till lungtransplantation. Den immunsuppressiva behandlingen påverkar njurar och lever negativt; därför utgör avancerad njur- eller leverfunktionsnedsättning kontraindikationer [2].

Indikationsgrupper och resultat

Cystisk fibros är en av de vanligaste medfödda dödliga sjukdomarna [10]. Ett segt, förändrat slem orsakar problem, framför allt i luftvägarna med hosta och recidiverande infektioner. Sekretet är en grogrund för resistenta bakterier, och de kroniska infektionerna leder så småningom till bronkiektasier, destruktion av lungvävnad och andningssvikt [10]. Vid cystisk fibros är lungtransplantation livsförlängande, och på grund av infektionsproblematiken görs alltid dubbellungtransplantation [2, 10].

Lungfibros är en irreversibel och restriktiv lungsjukdom som kännetecknas av kronisk bindvävsbildning i lungorna, vilket leder till att lungorna förlorar sin elasticitet. Den kan ibland vara en komplikation till andra sjukdomar, såsom sarkoidos eller kroniska inflammatoriska systemsjukdomar, tex ledgångsreumatism, SLE eller sklerodermi. Lungfibros kan även orsakas av inandning av asbest, stendamm eller andra skadliga ämnen, likaså utvecklas som en komplikation till läkemedelsbehandling eller strålterapi. En specialvariant är idiopatisk pulmonell fibros, där orsaken är okänd och progressen hastig med en förväntad tvåårsöverlevnad på bara 50 procent [11]. Vanliga symtom är torrhosta och andfåddhet. Med tiden utvecklas andningssvikt och hypoxi [8, 11].

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en sjukdom som är starkt kopplad till rökning men som även kan orsakas av alfa-1-antitrypsinbrist (se nedan). Insjuknandet i KOL speglar ofta rökvanorna i samhället, och cirka hälften av alla rökare drabbas så småningom av KOL [12]. Symtomen präglas av andfåddhet, hosta och återkommande lufsvägsinfektioner. Med tiden utvecklas ett allt svårare lungemfysem, och risken för andningssvikt med invaliditet och behov av kronisk syrgasterapi ökar. Resultaten efter lungtransplantation för KOL-patienter skiljer sig inte från resultaten för andra patientgrupper, och både lungfunktion, livskvalitet samt fysisk och psykisk prestationsförmåga blir påtagligt förbättrade [8].

Lungemfysem på basen av alfa-1-antitrypsinbrist. Alfa-1-antitrypsin skyddar vävnader mot nedbrytande enzymer, sk proteaser, och dess viktigaste uppgift är att skydda speciellt lungvävnad mot nedbrytning. Många patienter med alfa-1-antitrypsinbrist utvecklar därför lungemfysem. Särskiljande symtom hos patienter med emfysem som bör inge misstanke

om alfa-1-antitrypsinbrist är tidig debut (30–50 års ålder), panacinär patologi och oproportionerligt stora emfysematösa förändringar i lungbaserna (jämfört med den mer apikala distributionen som man ser vid traditionell KOL med normala alfa-1-antitrypsinnivåer). Man kan välja singel- eller dubbellungtransplantation vid transplantation av denna patientgrupp [1, 2, 13, 14].

Pulmonell arteriell hypertention (PAH) är ett samlingsbegrepp för flera tillstånd med förändringar i lungans små kärl som leder till ökad perifer vaskulär resistens (PVR), vilket leder till belastning av »högerhjärtat«. I gruppen ingår bl a idiopatisk eller familjär PAH, associerad PAH (associerad med exempelvis kongenital hjärtsjukdom, reumatologisk systemsjukdom, portal hypertention, HIV-infektion, läkemedel eller droger) och PAH på basen av kronisk lungembolisering. Pulmonell hypertention definieras som ett medeltryck i arteria pulmonalis på över 25 mm Hg i vila eller över 30 mm Hg vid arbete. Vid transplantation väljer man alltid dubbellungtransplantation [1, 2].

Vägar för att utöka antalet donatorer

Transplantationsverksamheten styrs helt av tillgången på donatororgan. Organen kommer från hjärndöda donatorer. Antalet organdonatorer i Sverige var 15,2 per miljon invånare 2011. Av dessa kan ca 20 procent användas för lungdonation, vilket ger ca 40 lungor per år. I övriga fall är lungfunktionen dålig (<40 kPa i arteriellt pO_2 vid inhalation av 100 procent syrgas) eller ser man tydliga tecken på infektion eller annan skada i lungorna [1, 15].

Antalet donatorer har under senare år visat en tendens att minska samtidigt som ökad kunskap om lungtransplantation som behandlingsalternativ har lett till ökad efterfrågan. Undersökningar i Sverige har visat att alla potentiella organdonatorer inte identifieras, och projekt för att åtgärda detta pågår på flera håll i landet [15].

En annan möjlighet, som skulle kunna ha en avgörande inverkan på organtillgången, är om vi kan acceptera lungor från hjärtdöda donatorer (DCD, donation after cardiac death, tidigare NHBD, non-heart-beating donor) [16]. 30 procent av alla som avlider i västvärlden dör en plötslig hjärtdöd, vilket bara i Sverige är ca 20 000 fall varje år. Om vi kunde ta till vara lungorna från enbart en bråkdel av dessa skulle donatorsituationen radikalt ändras. Detta är inte någon ny donatorgrupp. Innan definitionen av död baserad på total hjärninfarkt blev lagstadgad transplanterades alla organ från hjärtdöda donatorer. Dessa presumtiva donatorer har oftast avlidit i samband med akut hjärt-lungräddning, och risk för skador på lungorna finns därmed.

Lungor efter hjärtdöd och efter hjärndöd

En metod för funktionell utvärdering, sk rekonditionering och reevaluering, av lungor har utvecklats av Stig Steen och medarbetare i Lund [17]. Metoden gör det möjligt att transplantera lungor från personer som avlider efter akut hjärtstopp och bygger på att rekonditionering och reevaluering av lungfunktionen utförs innan lungorna transplanteras. Den 7

»En annan möjlighet, som skulle kunna ha en avgörande inverkan på organtillgången, är om vi kan acceptera lungor från hjärtdöda donatorer ...«

oktober år 2000 gjordes den första kliniska lungtransplantation med denna metod med lungor från en hjärtdöd donator [18].

När hjärndöd har konstaterats har man, enligt lag, 24 timmar på sig att fatta beslut om det ska bli organdonation eller inte. Under denna tid inträffar ofta att den avlidnes blodcirkulation blir instabil med lågt blodtryck. För att upprätthålla de olika organens funktion ges blodtryckshöjande läkemedel och intravenös vätsketillförsel, vilket leder till försämrad lungfunktion. Ofta är detta orsak till att ca 80 procent av lungorna från hjärndöda donatorer med slående hjärta inte används till lungtransplantation [15]. Om dessa lungor rekonkonditioneras och reevaluerades som ovan beskrivs vid hjärtdöd finns det en stor potential för att utöka antalet donatorlungor från denna grupp donatorer.

Under 2006 och 2007 transplanterades sex patienter på dåvarande Universitetssjukhuset i Lund med lungor som initialt blivit kasserade på grund av för dåliga blodgaser (<40 kPa i arteriellt pO_2 vid inhalation av 100 procent syrgas). Efter rekonkonditionering förbättrades lungfunktionen så att lungorna se-

nare kunde användas för transplantation [19]. Av de sex patienterna lever fyra i dag och mår bra [20]. Behandlingsmetoden, som nu är etablerad, erbjuds vid både Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och Skånes universitetssjukhus i Lund.

Konklusion

Överlevnaden efter lungtransplantation vid svåra kroniska lungsjukdomar är god. Trots det utförs lungtransplantation i relativt begränsad omfattning. Den största anledningen till detta är bristen på organ. Omkring åtta av tio donerade lungor måste i dag kassereras på grund av dålig syresättning. Tekniken att rekonkonditionera donerade lungor kan i många fall återställa lungfunktionen, och därmed kan man öka tillgången på lungor. Denna teknik kan även användas för att validera lungor från hjärtdöda donatorer. Med donerade lungor från patienter som dödförklaras efter en avbruten hjärt-lungräddning skulle tillgången på donerade lungor sannolikt öka betydligt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- De Meester J, Smits JM, Persijn GG, et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(5):518-24.
- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report – 2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1031-49.
- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung homotransplantation in man. *JAMA.* 1963;186:1065-74.
- Orens JB, Garrity ER Jr. General overview of lung transplantation and review of organ allocation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):13-9.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982;306(10):557-64.
- Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med.* 1986;314(18):1140-5.
- Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(6):626-33.
- Riise GC, Nilsson FN, Hansson LE. Lungtransplantation i Sverige – över 500 patienter har opererats. *Läkartidningen.* 2009;106(30-31):1887-90.
- Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(3):297-310.
- Lannefors L, Lindgren A. Demographic transition of the Swedish cystic fibrosis community – results of modern care. *Respir Med.* 2002;96(9):681-5.
- Noth I, Martinez FJ. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(2):637-50.
- Lidström S. KOL: en temaskrift från Hjärt-Lungfonden. Stockholm: Libris; 2008.
- Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, et al. Survival after single versus bilateral lung transplantation for high-risk patients with pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(5):1616-25; discussion 1625-6.
- Tanash HA, Riise GC, Hansson L, et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(12):1342-7.
- Orens JB, Boehler A, de Perrot M, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(11):1183-200.
- Egan TM, Lambert CJ Jr, Reddick R, et al. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(5):1113-20.
- Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):2191-4.
- Steen S, Sjöberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet.* 2001;357(9259):825-9.
- Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):255-60.
- Lindstedt S, Hlebowicz J, Koul B, et al. Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(2):162-5.