

Ti års erfaringer med hjertetransplantation på Skejby Sygehus

Hans Eiskjær, Henrik Egeblad, Jens Erik Nielsen-Kudsk, Henning Mølgaard, Hans K. Pilegaard, Kaj-Erik Klaaborg, Per N.J.F. Wierup, Hans Henrik O. Kure, Christian Lindskov, Inge Krogh Severinsen, Esther Malte Nielsen, Hans Kirkegaard & Keld E. Sørensen

Resumé

Introduktion: Trods forbedret medicinsk behandling progredierer enkelte af patienterne med hjerteinsufficiens til et terminalstadiet præget af høj mortalitetsrisiko. Hjertetransplantation er fortsat det eneste radikale behandlingstilbud til selekterede patienter inden for denne gruppe. Donormanglen er imidlertid begrænsende for transplantationsaktiviteten og har motiveret til anvendelsen af såkaldte marginaldonorer.

Resultater: I perioden fra den 31. december 1992 til den 1. februar 2003 blev der foretaget 146 hjertetransplantationer på 145 patienter på Skejby Sygehus. Den samlede etårsoverlevelse var på 85%, og femårsoverlevelsen var på 78% (Kaplan-Meier). Af de 146 donorer var 32 (22%) ældre (≥ 50 år) såkaldte marginaldonorer. Overlevelsen i gruppen af transplanterede, hvor en ældre donor var anvendt, var ikke signifikant forskellig fra overlevelsen hos de øvrige patienter (log rank test $p = 0,40$). Den samlede mortalitet på ventelisten til hjertetransplantation var kun på 10% (18 ud af 178 patienter). Den gennemsnitlige ventetid var på 80 dage (spændvidde 0-347 dage).

Diskussion: Hjertetransplantation udføres på Skejby Sygehus med gode resultater på internationalt niveau. Udnyttelse af ældre donorer har ikke påvirket mortaliteten efter transplantationen, men bidrager formentlig til at mindske risikoen for, at patienter dør, mens de står på venteliste.

Moderne medicinsk behandling med betablokkere, ACE-hæmmere og spironolacton har forbedret prognosen ved hjerteinsufficiens væsentligt. Der er dog stadigvæk enkelte af patienterne, som under optimal medicinsk behandling progredierer til et invaliderende og livstruende stadium. Til trods for intensiv udvikling og forbedring af kunstige hjertepumper er langtidsresultaterne ved denne behandling fortsat utilfredsstillende, idet størstedelen af patienterne dør inden for to år efter implantationen [1]. Hjertetransplantation er derfor stadig den bedste behandling til selekterede patienter i terminalstadiet af hjerteinsufficiens. Resultaterne er gode [2], idet der opnås markant reduktion i mortalitet og bedring i den daglige livskvalitet.

Antallet af velegnede donorhjerter sætter imidlertid en begrænsning for transplantationsaktiviteten. Patienter på vente-

liste til hjertetransplantation har en betydelig mortalitet [3]. En forøgelse af antallet af donorhjerter ved anvendelse af ældre donorer kan potentielt medføre kortere ventetid og reduktion i mortaliteten for patienter på ventelisten.

Materiale og metoder

Recipientmateriale

I perioden fra den 31. december 1992 til den 1. februar 2003 blev der på Skejby Sygehus udført 146 hjertetransplantationer på 145 patienter (117 mænd og 28 kvinder). Gennemsnitsalderen var 44,7 år (spændvidde: 2,4-65,7 år). Tretten børn med en gennemsnitsalder på 11,8 år (spændvidde 2,4-16,6 år) blev hjertetransplanteret. Grundsygdommene fremgår af **Tabel 1**. I hele perioden blev i alt 178 patienter indstillet til hjertetransplantation. Heraf døde 18 patienter (10%), ni patienter kunne senere afmeldes pga. bedring, og seks patienter står fortsat på listen (februar 2003). Den gennemsnitlige ventetid på hjertetransplantation var 80 dage (spændvidde 0-347 dage). Seksog-tredive patienter (25%) var indlagt op til transplantationstidspunktet. Af disse var ni patienter blevet behandlet med støtte af en mekanisk pumpe (*assist device*) (8 Biomedicus, 1 Thoratec), mens 27 behøvede kontinuerlig intravenøs behandling med inotropika.

Donormateriale

Gennemsnitsalderen for de 146 donorer var 37,2 år (spredning 2-61 år). Toogtrediven af donorerne (22%) var 50 år eller ældre. I 27 af tilfældene (18%) var donorhospitalet placeret uden for Danmark, enten i det øvrige Norden ($n = 25$), Italien ($n = 1$) eller England ($n = 1$).

Potentielle donorer vurderes ud fra anamnese, ekg, røntgen af thorax, hæmodynamik, behov for inotropi og ekkokardiografi. I enkelte tilfælde er der udført stressekkokardiografi på donorafdelingen. Ved donormelding udvælges recipienten på ventelisten ud fra legemsoverflade ($\pm 15\%$ i forhold til donor), AB0-blodtype og kliniske status.

Børn med behov for inotropistøtte eller *assist device* og voksne på ekstern *assist device* kan meldes ud i den fælles nordiske organisation til fordeling af donororganer, Scandia-transplantant, som *high urgent calls*, hvorefter det første tilgæ-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

gelige donorhjerter i hele Skandinavien tilbydes den pågældende patient. I hele tiårsperioden blev 15 *high urgent* donorhjerter anvendt. Heraf var fem hjerter fra eget lokalområde, et hjerte fra Rigshospitalets optageområde, otte hjerter fra de øvrige nordiske lande og et hjerte fra England. Fire af disse hjerter var fra donorer med en alder på 56-57 år.

Behandling og kontrol

Frem til maj 1998 (n = 79) anvendtes klassisk kirurgisk teknik med anastomose på højre atrium. Fra maj 1998 er der i stedet benyttet teknik med total eksstirpation af recipienthertet og bikaval anastomosering. Peroperativt påbegyndes tredøgns intravenøs induktionsbehandling med polyklonale antistoffer mod T-lymfocytter fremstillet på kaniner (antitymocytglobulin). Basisbehandlingen er en peroral trestofsbehandling med ciclosporin, azathioprin og prednisolon. Myokardiebiopsi anvendes til rutinemæssig undersøgelse for rejektion i de to første år. Derefter følges patienterne med ekkokardiografisk undersøgelse hver sjette måned og koronararteriografi hvert andet år.

Resultater**Overlevelse**

Af vore gennem ti år hjertetransplanterede patienter er 113 af 145 stadig i live (78%). Kun to patienter døde peroperativt. Yderligere syv patienter døde inden for de første 30 dage (tre af graftsvigt, to af multiorgansvigt, en af pulmonalblød-

ning og en af hjertestop under hæmodialyse). Den samlede 30-dages-mortalitet var således på 6%. Senere i forløbet døde yderligere 23 patienter. Dødsårsagerne fremgår af **Tabel 2**. Etårsoverlevelsen og femårsoverlevelsen (Kaplan-Meier) var på henholdsvis 85% og 78% for det samlede materiale (**Fig. 1**). Af de 32 patienter, som modtog hjertet fra en donor ≥ 50 år, er otte (25%) døde, heraf tre (9%) inden for de første 30 dage. Kun et af disse tre tidlige dødsfald i gruppen med anvendelse af marginaldonorer indtraf pga. primært graftsvigt. Kun tre (15%) af de 27 patienter, hvor donorhertet kom fra udlandet, er døde, og kun en er død af primær graftsvigt/blødning. Etårsoverlevelsen og femårsoverlevelsen i gruppen af transplanterede, hvor hjerter fra ældre donorer blev anvendt, var på henholdsvis 84% og 70% og ikke signifikant forskellig (log rank test $p=0,40$) fra overlevelsen i restgruppen (85% og 81%) (**Fig. 2**).

Rejektion

Af 145 transplanterede patienter havde 77 (53%) ikke på noget tidspunkt tilfælde med behandlingskrævende akut rejektion (\geq grad 3A). De resterende 68 patienter (47%) oplevede alle mindst en behandlingskrævende afstødning. Syvogtyve af patienterne (19%) fik ved myokardiebiopsi diagnosticeret mere end en episode med akut rejektion (\geq grad 3A). I alt registreredes 103 episoder med akut rejektion \geq grad 3A.

Diskussion

Resultaterne af de første ti år med hjertetransplantation på Skejby Sygehus er gode. Fra Rigshospitalet, som er det andet hjertetransplantationscenter i Danmark, har man tidligere rapporteret om lignende resultater [4]. Resultaterne er generelt bedre, end hvad man fra store internationale registre (ISHLT) rapporterer om fra samme periode med en gennem-

Tabel 1. Grundsygdom for hjertetransplanterede patienter fra Skejby Sygehus 1992-2003 (n = 145).

Grundsygdom	Antal (%)
Dilateret kardiomyopati	68 (47)
Iskæmisk hjertesygdom	58 (40)
Kongenit hjertesygdom	13 (9)
Klapsygdom	3 (2)
Graftvaskulopati (retransplantation)	1 (0,7)
Myokardit	1 (0,7)
Koronar emboli fra artificiel hjerteklap	1 (0,7)

Tabel 2. Dødsårsager.

Dødsårsag	Antal
Cancer	8
Infektion	5
Primært graftsvigt	3
Multiorgansvigt	2
Pludselig død	2
Peroperativ død	2
Graftvaskulopati	2
Rejektion	2
Subaraknoidalblødning	1
Hyperkalæmi	1
Benign hjernetumor	1
Pulmonalblødning	1
Hjertestop under hæmodialyse	1
Uafklaret	1
Dødsfald i alt	32

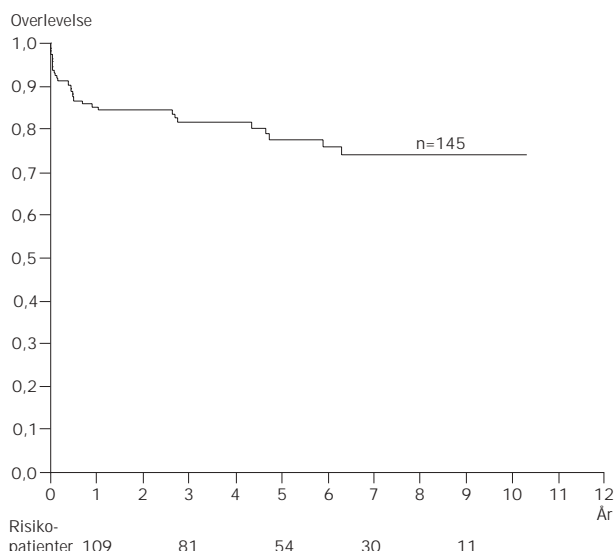


Fig. 1. Overlevelse efter hjertetransplantation på Skejby Sygehus 1992-2003.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

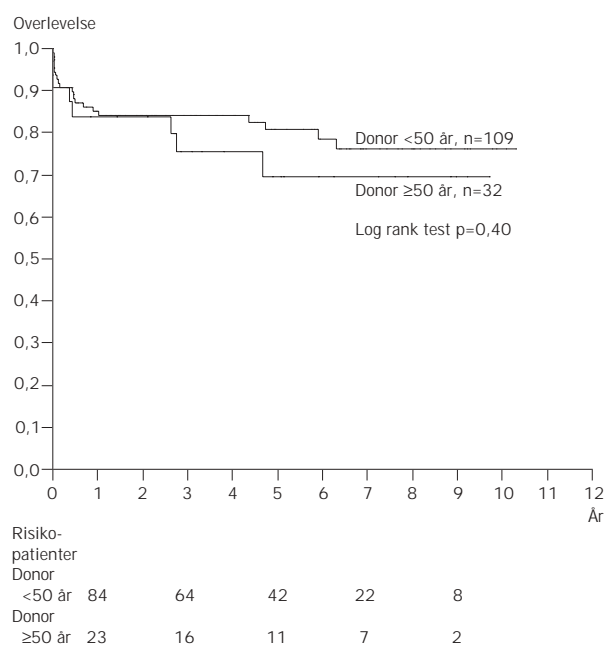


Fig. 2. Overlevelse efter hjertetransplantation på Skejby Sygehus i grupperne med anvendelse af henholdsvis yngre og ældre donorer.

snitlig etårsoverlevelse på ca. 82% og en femårsoverlevelse på ca. 68% [2].

Der mangler præcise evidensbaserede retningslinjer for selektionen af donorhjerter, hvorfor selektionskriterierne kan variere fra center til center. Donorudvælgelsen på Skejby Sygehus er karakteriseret ved en speciel liberal politik over for anvendelsen af ældre donorer. 20% af donorerne i materialet fra Skejby Sygehus havde en alder på 50 år eller mere. ISHLT rapporterer om en frekvens af donorer ældre end 50 år stigende fra 6% til 11% i samme tidsmæssige periode [2]. Enkelte donorer havde anamnese med hypertension og ekkokardiografisk påvisning af venstre ventrikel-hypertrofi. I flere tilfælde anvendtes donorhjerter, som andre centre havde anset for at være uanvendelige. Anvendelsen af marginaldonorer, specielt ældre donorer, var ikke i vores materiale behæftet med øget mortalitet, hvilket svarer til erfaringerne fra andre centre [5-7]. I større registeropgørelser synes høj donoralder imidlertid at være en beskeden risikofaktor i forhold til etårsmortalitet og femårsmortalitet efter hjertetransplantation [2]. Omvendt er det sandsynligt, at anvendelsen af marginaldonorer har bidraget til den relativt lave dødelighed på vor hjertetransplantationsventeliste (10%) og den relativt korte gennemsnitlige ventetid. I England er der fra samme periode rapporteret om en dødelighed på ventelisten på 17% og en median ventetid på 133 dage [8]. Den lave dødelighed på ventelisten kunne teoretisk skyldes, at patienterne var en selekteret lavrisikogruppe. Imidlertid var 25% indlagt på transplantationstidspunktet på grund af behov for enten inotrop eller mekanisk kredsløbsstøtte, hvilket understreger, at patienterne generelt var relativt dårlige. Anvendelse af ældre donorhjerter vil være

forbundet med en større risiko for præeksisterende koronar-sygdom. Incidensen af koronar graftvaskulopati og behovet for perkutan koronar intervention synes også at være øget ved brug af ældre donorhjerter [7]. Yderligere ekspansion af donorpuljen synes at være mulig ved anvendelse af donorer med udvidet iskæmitid, venstre ventrikel-hypertrofi, kardiotoxisk dødsårsag, systemisk infektion, størrelses-*mismatch* og resusciteret hjertestop [5, 9-13].

Hjernerød er ledsaget af en »adrenerg storm« med større frigørelse af katekolaminer, som formentligt er en del af forklaringen på, at der ikke helt sjældent ses ekg-forandringer og påvirkning af donorhjerterets pumpefunktion. Nedsat venstre ventrikel-funktion kan derfor være årsag til at afstå fra anvendelse af potentielt egnede donorhjerter. Imidlertid kan reduktionen i hjertepumpefunktionen være reversibel, således at nogle af disse hjerter med succes kan anvendes til transplantation [14]. Invasiv hæmodynamisk monitorering med Swan-Ganz-kateter og hormonel restitutionsterapi med infusion af thyroxin, vasopressin, steroider og insulin synes også at kunne øge sandsynligheden for anvendelse af et donorhjerte, som ellers var fundet uegnet [15].

Problemet med donormangel kan således i et vist mindre omfang afhjælpes ved udvidelse af donorpuljen. En aktiv indsats med information om transplantation og donation til personalet på landets intensivafdelinger og ikke mindst til befolkningen må imidlertid anses for at være endnu vigtigere initiativer til at opnå optimale resultater hos de svært hjertesygge patienter, for hvem transplantation er eneste behandlingstilbud.

Korrespondance: Hans Eiskjær, Kardiologisk Afdeling B, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus.

Antaget den 9. oktober 2003.

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjertemedicinsk Afdeling B, Hjerte-, Lunge- og karkirurgisk Afdeling T og Thoraxanæstesiologisk Afdeling I.

Litteratur

- Rose EA, Gelljns AC, Moskowitz AJ et al. Long term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
- Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report - 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-70.
- Aaronson KD, Mancini DM. Mortality remains high for outpatient transplant candidates with prolonged (>6 months) waiting list time. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1189-95.
- Mortensen SA, Boesgaard S, Arendrup H et al. Hjertetransplantation. *Ugeskr Læger* 2000;162:5895-900.
- Pflugfelder PW, Singh NR, McKenzie FN et al. Extending cardiac allograft ischemic time and donor age: effect on survival and long-term cardiac function. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:394-400.
- Drinkwater DC, Laks H, Blitz A et al. Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor hearts. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:684-91.
- Loebe M, Potapov EV, Hummel M et al. Medium-term results of heart transplantation using older donor organs. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:957-63.
- Anyanwu AC, Rogers CA, Murday AJ. Intrathoracic organ transplantation in the United Kingdom 1995-1999: results from the UK cardiothoracic transplant audit. *Heart* 2002;87:449-54.
- Marelli D, Laks H, Fazio D et al. The use of donor hearts with left ventricular hypertrophy. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2320-3.

10. Tsui SSL, Feccia M, Ongcharit P et al. Heart and lung transplantation from poisoned brain-dead donors: a 10 year United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:78.
11. Lammemeier DE, Sweeney MS, Haupt HE et al. Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990;50:222-6.
12. Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW et al. Standard criteria for an acceptable donor hearts are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1268-75.
13. De Begona JA, Gundry SR, Razzouk AJ et al. Transplantation of hearts after arrest and resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1196-201.
14. Kono T, Nishina T, Morita H et al. Usefulness of low dose dobutamine stress echocardiography for evaluating reversibility of brain death induced myocardial dysfunction. *Am J Cardiol* 1999;84:578-82.
15. Wheeldon DR, Potter CD, Odura A et al. Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adaption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:734-42.

Transplantation av lungor från hjärtdöda donatorer

Per Wierup, Trygve Sjöberg & Stig Steen

Såväl lungtransplantationerna som preservationsmetoderna har genomgått många genomgripande förbättringar, men dessvärre uppvisar endast knappt $\frac{1}{3}$ av alla potentiella donatorer i Norden acceptabla lungor och globalt är motsvarande siffra ca 20%. Trots att man accepterar organ från allt äldre donatorer och en del så kallade »marginella donatorer» så överstiger behovet vida tillgången, vilket resulterar i en stigande grad av döda patienter på väntelistan till lungtransplantation. Med ett stigande antal av patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan man förvänta ett ökat behov av donatorlungor.

Lungorna har visat sig vara ett högst speciellt organ med en stor ischemitålighet. I flera djurexperimentella studier [1-4] har man kunnat transplantera lungor från hjärtdöda donatorer (*non-heart-beating donors*, NHBD) med såväl normalt gas-utbyte som bronkläkning.

I Europa dör ca 375000 personer en plötslig hjärtdöd årligen [5] och om lungor från dessa kunde användas för transplantation så skulle detta revolutionera donatorsituationen.

Förberedande studier

Professor *Stig Steen* vid Universitetssjukhuset i Lund, Sverige, genomförde den första humana lungtransplantation från en hjärtdöd donator den 6 oktober 2000 [6]. Patienten hade ett helt okomplicerat förlopp och var redan på första postoperativa dagen mobiliserad och uppegående. Denna transplantation föregicks av en extensiv konsultation av såväl läkare, som sköterskor, sjukhuspräster, jurister, lärare, filosofer, teologer och andra medborgare över hela landet, rörande vad som kunde vara etiskt acceptabelt. Slutsatserna var att kirurgi på den döda kroppen inom den första timmen var etiskt osunt, men om man kunde åstadkomma en intrapleuralt kylning av lungorna genom små hål i patientens sidor så var detta acceptabelt.

Allmänheten informerades om projektet via alla de tre nationella televisionskanalerna, de nationella radiokanalerna

och alla väsentliga dagstidningar. Reaktionerna var generellt positiva och resulterade i att Professor *Stig Steen* blev inviterad till ett möte med Statens Medicinsk Etiska Råd, SMER, vilka fann projektet tilltalande, men slog fast att det formella belutet om en klinisk studie skulle fattas av den lokala forskningsetiska kommittéen vid Lunds Universitet.

I Sverige får man göra förberedelser för organ donation (men inte själva organuttagandet) innan de anhöriga är under rättade. Dock bestämde den lokala forskningsetiska kommittéen vid Lunds Universitet att i detta fall så fick överhuvudtaget inga åtgärder vidtagas innan de närmaste anhöriga hade givit sin tillåtelse. Dessutom så skulle den potentielle recipienten skriva under ett dokument vari det framgick att vederbörande hade blivit fullständigt informerad om att denna typ av operation inte tidigare blivit gjord på patienter och att man därför inte kunde utesluta oväntade komplikationer.

Den experimentella karaktären på projektet ställde höga krav på patientsäkerheten vilket ledde till att parallellt med att de förberedande studierna för NHBD transplantationerna togs fram, så utvecklades ett lungevärderingssystem i vilket man kunde testa och bedöma lungornas funktion före en eventuell transplantation [7]. Detta har skett i samarbete med Vitrolife AB (Göteborg, Sverige). Vi har utvecklat en lungfunktions-evalueringslösning, som efter att ha blivit uppbladdad med röda blodkroppar till ett hematokritvärde på mellan 10% och 20%, tillåter ex vivo-perfusion av lungorna i flera timmar utan ödemutveckling (**Fig. 1** och **Fig. 2**). Man kan simulera venösa blodgaser genom att tillföra passande mängder N_2 , CO_2 och O_2 till oxygenatorn. Genom att ventilerat lungorna med olika O_2 koncentrationer kan man via blodgasanalyser från vänster förmakskanyl bedöma gasutbyteskapaciteten för O_2 . Jämförelser mellan end-tidal CO_2 och de arterielle CO_2 nivåerna ger en god uppfattning om ventilation-perfusions defekter (ex. lungembolier). Temporär ocklusion av ena hilus med hjälp av en kärklämna möjliggör individuell bedömning av vardera lunga. Kärllfunktionen kan bedömmas