

Thoraxtransplantation – Rigshospitalet 1990-2002

De første 500 hjerte-, lunge- og hjerte-lunge-transplantationer

Hjertecentrets transplantationsgruppe*

Resumé

Introduktion: Hjerte- og lungetransplantation er det sidste behandlingstilbud til en selekteret gruppe af patienter med terminal hjerte- og/eller lungesygdom. Formålet med denne artikel er at præsentere vores erfaringer og overlevelsesresultater vedrørende de første 500 hjerte- og lungetransplantationer udført på Rigshospitalet fra programmets start i 1990 frem til udgangen af 2002.

Materiale og metoder: I undersøgelsen indgår alle patienter, der blev transplanteret i Hjertecenteret i perioden 1990-2002. De demografiske data er indhentet på transplantationstidspunktet. Data, der er relateret til ventelisteproblematik og selve transplantationsforløbet, er fra den skandinaviske transplantationsdatabase (Scandiatransplant).

Resultater: Et-, fem- og tiårsoverlevelsen efter hjertetransplantation (n = 202) er henholdsvis 89%, 79% og 64%. De samme tal for lungetransplantation (n = 294) er henholdsvis 85%, 69% og 49%, og for kombineret hjerte-lunge-transplantation (n = 20) henholdsvis 85%, 64% og 58%. For alle tre transplantationsformer vedkommende er kort- og langtidsoverlevelsen bedre eller på højde med data fra internationale opgørelser.

Diskussion: Overlevelsen efter såvel hjerte- som lungetransplantation i Danmark tåler sammenligning med resultaterne fra internationale transplantationsregistre og fra de førende internationale transplantationscentre. Dette skyldes formentlig dels en høj transplantationsaktivitet og dels programmets organisatoriske opbygning. Begge forhold har medvirket til en meget lav mortalitet i de første uger/måneder efter transplantationen.

Hjerte- og lungetransplantation er det sidste behandlingstilbud til en selekteret gruppe af patienter med terminal hjerte- og/eller lungesygdom. Ifølge registret under International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) er der med udgangen af 2001 på verdensplan foretaget mere end 61.000 hjertetransplantationer, 14.500 lungetransplantationer og knap 3.000 (kombinerede) hjerte-lunge-transplantationer [1, 2].

For danske patienter har transplantation været en behandlingsmulighed fra begyndelsen af 1986. Indtil hjernedødskriteriet blev indført i 1990, blev patienterne henvist til transplantation ved udenlandske centre i England, Tyskland, Frankrig og Sverige. Det danske transplantationsprogram blev påbegyndt den 3. oktober 1990 med den første hjertetransplantation på Rigshospitalet, og i januar og februar 1992 blev henholdsvis den første hjerte-lunge- og lungetransplantation udført. Formålet med denne artikel er at præsentere vores erfaringer og overlevelsesresultater for de første 500 thorax-

transplantationer udført på Rigshospitalet fra programmets start til den 31. december 2002.

Materiale og metoder

Oplysninger om alle patienter, der er blevet transplanteret i Hjertecenteret i perioden 1990-2002, er inkluderet i dette materiale. De demografiske data er indhentet fra patientjournalen på transplantationstidspunktet. Data, der er relateret til ventelisteproblematik og selve transplantationsforløbet, er udtrukket fra den skandinaviske transplantationsdatabase (Scandiatransplant).

Patientkarakteristika

Hjertetransplantation

I alt 202 patienter blev hjertetransplanteret. Pga. retransplantation hos to patienter er der udført i alt 204 transplantationer. Tre patienter fik foretaget kombineret hjerte- og nyretransplantation, og fire patienter fik foretaget kombineret hjerte- og levertransplantation. Den generelle transplantationsindikation omfatter slutstadiet hjertesvigt i NYHA-funktionsklasse III/IV med forventelig høj mortalitet trods optimal medicinsk behandling og uden mulighed for anden hjertekirurgi. Demografiske data er vist i **Tabel 1**. Patienternes hjerteinsufficiens har overvejende været forårsaget af dilateret kardiomyopati (53%) og iskæmisk hjertesygdom (34%). Patienternes gennemsnitsalder var 44 år (1-66 år) (Tabel 1) og 18 var børn i alderen 1-17 år (heraf var otte under syv år på transplantationstidspunktet). Typisk har patienterne en fysiologisk alder <60 år.

Lungetransplantation

Fra 1992, da det danske lungetransplantationsprogram blev initieret, og til udgangen af 2002 er der i alt foretaget 300 enkelt- og dobbeltlungetransplantationer på 294 patienter (seks retransplantationer).

Baggrunden for patienternes terminale lungeinsufficiens har overvejende været kronisk obstruktiv lungesygdom/emfysem (54%) eller alfa-1-antitrypsin-mangel (24%). Patienter med cystisk fibrose udgjorde ca. 10%. Gennemsnitsalderen var 50 (11-68) år (Tabel 1). Fem patienter var børn/unge i alderen 11-18 år.

Hjerte- og lungetransplantation

I perioden fra 1992 til udgangen af 2002 er der udført 20 hjerte-lunge-transplantationer (bloktransplantationer). Ind-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

grebet er hovedsagelig indiceret i forbindelse med intrakabel pulmonal hypertension sekundært til medfødt ikkekorregerbar hjertesygdom (ca. 75% af patienterne) (Tabel 1).

Resultater

Hjertetransplantation

Transplantationsaktiviteten gennem de seneste 5-10 år (efter oprettelsen af et hjertetransplantationscenter i Århus) har været relativt konstant og i størrelsesordenen 13-16 transplantationer/år (Fig. 1). Det samme gælder ventetiden til transplantation (Fig. 2). I gennemsnit har der til stadighed været 13 ± 5 (gennemsnit \pm SD) patienter på venteliste. Fireogtredivende patienter døde, mens de ventede på et egnet donorhjerter, og de transplanterede patienter ventede i gennemsnit 131 ± 76 dage på transplantationen (Fig. 2). I den seneste femårsperiode er ventetiden dog øget til 198 ± 44 dage, samtidig med at transplantationsaktiviteten kun har kunnet fastholdes ved en mere liberal holdning til donoregnethed, eksemplificeret ved f.eks. stigende donoralder fra 28 ± 11 år i gennemsnit ved programmets start til 40 ± 14 år i 2002 (Fig. 2). I alt 68 patienter (34%) var langtidsindlagt og blev behandlet for refraktært hjertesvigt i tiden frem til transplantationen, og 24 af disse blev transplanteret under pågående behandling med mekanisk kredsløbsstøtte (*assist device*). Denne fraktion af maksimalt syge patienter har været stigende og udgjorde i 2000, 2001 og 2002 henholdsvis 25%, 43% og 46% af det samlede antal transplanterede patienter.

Kaplan-Meier-kurver for overlevelse er vist i Fig. 3. Et-, fem- og tiårsoverlevelsen var henholdsvis 89%, 79% og 64%.

Tabel 1. Baseline-karakteristika for hjertetransplantationspatienter (HTX), lunge-transplantationspatienter (LTX) og hjerte-lunge-transplantationspatienter (HLTX) transplanteret i perioden 1990-2002.

	HTX, n=202 (%)	LTX, n=294 (%)	HLTX, n=20 (%) (%)
Køn – antal			
Mænd	170 (84)	133 (46)	10 (50)
Kvinder	32 (16)	161 (54)	10 (50)
Alder – år			
Middel	44 ± 14	50 ± 11	35 ± 11
Spændvidde	1-67	11-68	18-51
Diagnose – antal			
DCM	108 (53)		
IHD	68 (34)		
CHD	5 (3)		
Andre	21 (10)		
COPD/emfysem		154 (54)	
A1AT		73 (24)	
CF		29 (10)	
Fibrose		18 (6)	
Andre		20 (6)	
Eisenmangel			15 (75)
PH			2 (10)
Andre			3 (15)

DCM: dilateret kardiomyopati. IHD: iskæmisk hjertesygdom. CHD: medfødt hjertesygdom. COPD: kronisk obstruktiv lungesygdom. A1AT: alfa-1-antitrypsinmangel. CF: cystisk fibrose. PH: pulmonal hypertension.

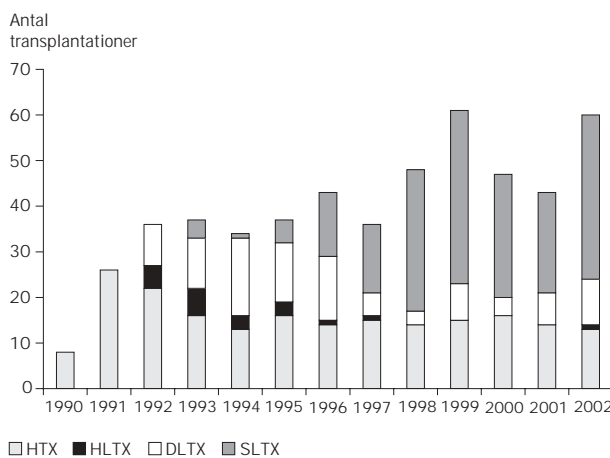


Fig. 1. Årlig transplantationsaktivitet fordelt på hjertetransplantation (HTX), hjerte-lunge-transplantation (HLTX), dobbeltlungetransplantation (DLTX) og enkeltlungetransplantation (SLTX).

I Tabel 2 sammenlignes vore resultater med resultater (fra samme periode) i det internationale register under International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) og i det skandinaviske transplantations samarbejde. Inklusive to peroperative dødsfald blev der observeret 12 dødsfald inden for de første 30 postoperative døgn, hvilket svarer til en 30-dages-overlevelse på 94%. Af de 18 hjertetransplanterede børn lever de 17 fortsat. En af patienterne, en 16-årig pige med kompleks kongenit hjertesygdom havde gennemgået flere korregerende operationer og døde i det umiddelbare postoperative forløb.

Lungetransplantation

Den årlige lungetransplantationsaktivitet har generelt været stigende. Denne stigning skyldes primært en øgning af antallet af enkeltlungetransplantationer (Fig. 1). Tilsvarende er der et faldende antal dobbeltlungetransplantationer, således at enkeltlungetransplantation samlet udgør ca. to tredjedele af de foretagne transplantationer. Den gennemsnitlige ventetid til transplantation var 362 dage.

Kaplan-Meier-kurver for overlevelse er vist i Fig. 3. Et-, fem- og tiårsoverlevelsen var henholdsvis 85%, 69% og 49%. I Tabel 2 ses en sammenligning mellem vore resultater og resultater (fra samme periode) i det internationale register under ISHLT og i det skandinaviske transplantations samarbejde. Siden programmets start har der været 15 per/postoperative tidlige dødsfald, hvilket svarer til en 30-dages-overlevelse på 95%. Infektion og bronchiolitis obliterans (kronisk afstødning) er som i andre lungetransplantationsprogrammer de primære årsager til sene dødsfald.

Hjerte-lunge-transplantation

Hovedparten af de foretagne 20 kombinerede hjerte-lunge-transplantationer (bloktansplantationer) er gennemført i programmets første femårsperiode (Fig. 1). I dag vil man hos en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

større del af patienter med Eisenmengers syndrom kunne udføre dobbeltlungetransplantation kombineret med konventionel hjertekirurgi, og fra 1998-2001 blev ingen patienter hjertelunge-transplanteret. Kaplan-Meier-kurver for overlevelse er vist i Fig. 3. Et-, fem- og tiårsoverlevelsen var henholdsvis 85%, 64% og 58%. I Tabel 2 ses en sammenligning mellem vore resultater og resultater (i nærmeste sammenlignelige periode) i det internationale register under ISHLT og i det skandinaviske transplantations samarbejde.

Diskussion

I ISHLT har man verdensomspændende registreret resultaterne efter thoraxtransplantationer i en næsten 20-årig periode. I USA er der indberetningspligt til registeret, som årligt offentliggør de vigtigste nøgletransplantationsdata på nettet og i selskabets publikationer [1, 2]. Også store europæiske transplantationsgrupper indberetter løbende deres data, således at registerresultaterne afspejler den generelle status

Tabel 2. Aktuariske overlevelsesdata i det danske program sammenlignet med tal fra det nordiske transplantations samarbejde Scandiatransplant (Scandia) samt fra det internationale transplantationsregister under International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

Overlevelse	n	1 år (%)	5 år (%)	10 år (%)
HTX				
RH	202	89	79	64
Scandia		84	75	63
ISHLT		82	68	48
LTX				
RH	294	85	69	49
Scandia		74	55	(48 ^a)
ISHLT		73	45	24
HLTX				
RH	20	85	64	58
Scandia		68	47	(42 ^a)
ISHLT		61	40	26

a) Otteårsoverlevelsen.

HTX: hjertetransplantation. LTX: lungetransplantation. HLTX: hjerte-lunge-transplantation.

på området. Denne aktuelle danske opgørelse viser, at overlevelsen efter såvel hjerte- som lungetransplantation i Danmark tåler sammenligning med resultaterne fra internationale transplantationsregistre og fra de førende internationale transplantationscentre.

Hjertetransplantation

Som det fremgår af Fig. 3 og Tabel 2 ligger overlevelsen efter transplantation et godt stykke over den gennemsnitlige overlevelse i de sammenlignelige registre. I ISHLT's register [1] er *patient half-life* opgjort til 9,3 år, og dette punkt er endnu ikke nået efter 12 års transplantation i Danmark. På Stanford University [3], som er en af de vigtigste pionerer inden for området, ligger man tæt ved gennemsnittet i ISHLT-opgørelsen og har rapporteret om et-, fem- og tiårsoverlevelse på henholdsvis 85%, 68% og 46% i perioden 1987-1998. Da det her omtalte transplantationsprogram fra starten har lagt sig tæt op ad principperne for programmet på Stanford er det tilfredsstillende, at de danske resultater fint kan matche både de bedste amerikanske og europæiske centre som f.eks. centrene i Berlin og Hannover [4-7].

Transplantationsresultater er meget afhængige af donor- og recipientkarakteristika, og det er væsentligt at forholde sig til disse parametre, når man skal vurdere overlevelsesresultater [1]. Mens stigende donoralder og andre donorkarakteristika er sammenlignelige med internationale forhold, er patienterne (recipienterne) i dette materiale gennemsnitlig ca. fem år yngre, og der er en lille overvægt af patienter med dilateret kardiomyopati. Der er imidlertid ingen holdepunkter for, at disse små forskelle, som alt andet lige trækker i retning af bedre langtidsoverlevelse, spiller en betydende rolle for de aktuelle resultater [1]. Mortaliteten på ventelisten og det store antal patienter med indlæggelsesbehov (34% vs. 23% [Stanford]) og *assist*-behov (12% vs. 7% [Stanford]) på transplantationstidspunktet taler også imod, at det drejer sig om en min-

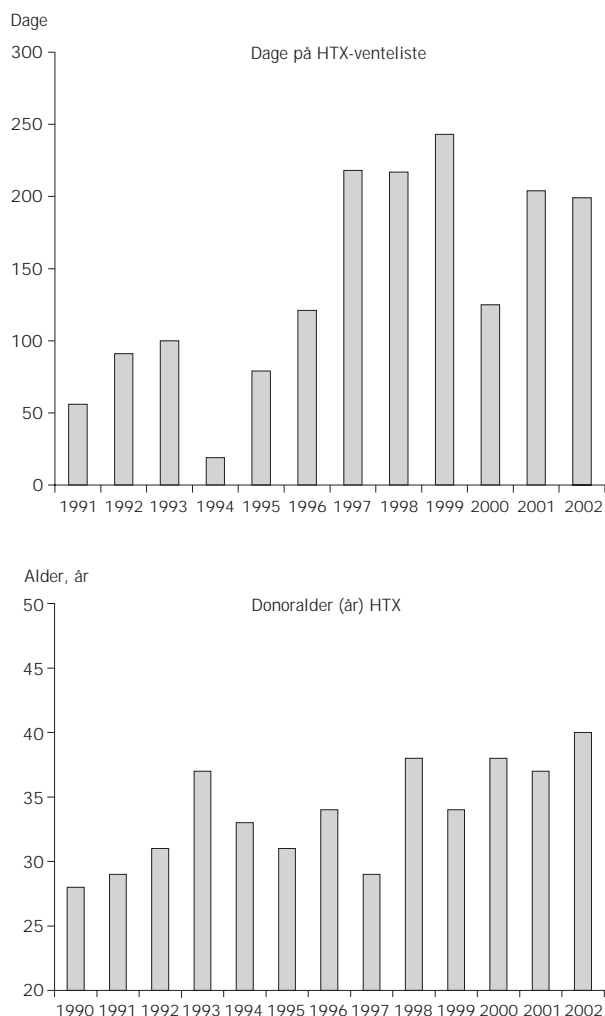


Fig. 2. Gennemsnitlig donoralder og tid på venteliste for hjertetransplantation (HTX).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

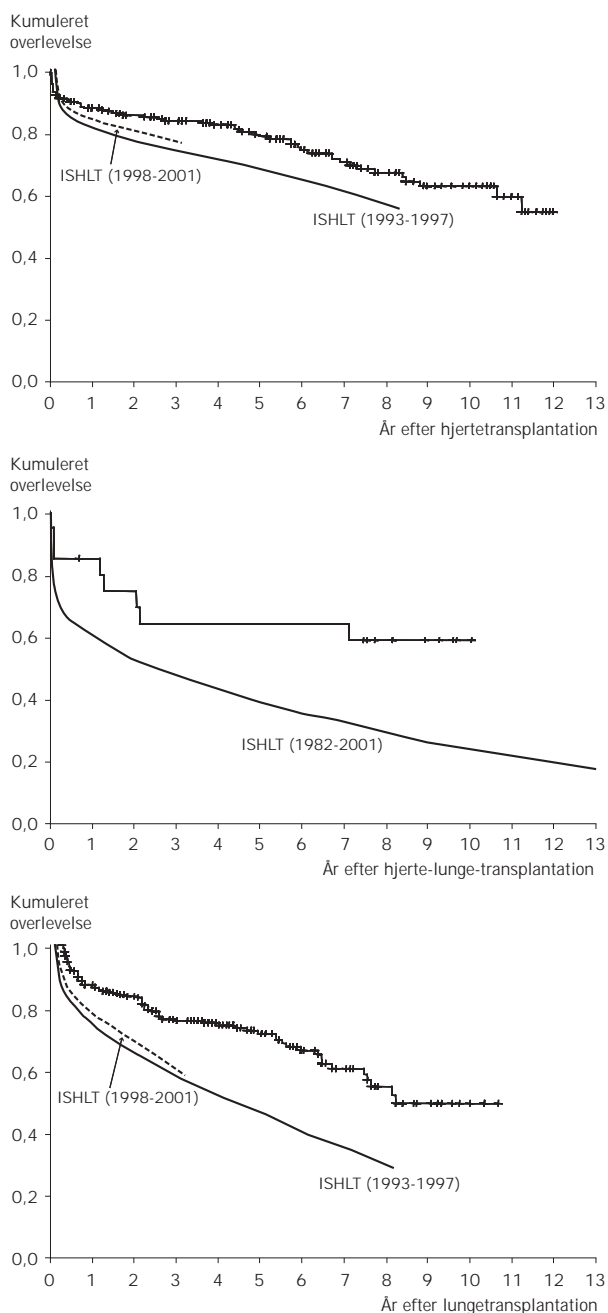


Fig. 3. Kaplan Meier-overlevelseskurver efter hjerte-, hjerte-lunge- og lungetransplantation sammenlignet med de internationale tal fra registeret under International Society for Heart and Lung Transplantation i de nærmest sammenlignelige perioder.

dre belastet hjertesvigtspopulation [3]. I Fig. 3 antydes, at forklaringen på den højere overlevelse i det danske program end i de internationale opgørelser, snarere end til forskelle i donor/recipientdemografi, skal relateres til en meget lav peri- og tidlig postoperativ mortalitet. Frem til indførelsen af nye permanente assist-systemer (HeartMate) og dermed transplantationsmulighed for ekstremt syge ellers ikke-transplanterbare patienter havde man i programmet på ti år kun haft et peroperativ dødsfald. I hele perioden er 30-dages-mortaliteten kun

6%. I de første måneder er det immunosupprimerende regimen og monitoreringsprogram – internationalt set – relativt omfattende med mange kontroller og stor fokus på rejektionsdiagnostik. En meget væsentlig del, måske hele overlevelsesgevinsten, indhentes således i de første seks måneder, hvor akutte livstruende problemer hyppigst opstår. Den sene mortalitet har desværre været konstant på 3-4% pr. år, ganske svarende til andre opgørelser [1].

Lungetransplantation

Danmark er i øjeblikket det land i Europa, hvor man transplanterer næstflest patienter/mio. indbyggere pr. år. Den nuværende aktivitet med omkring en transplantation/uge i gennemsnit gør lungetransplantationsprogrammet til et af de tre største i Europa. Som i andre materialer [1] foretages ca. tre fjerdedele af alle transplantationerne på baggrund af kronisk obstruktiv lungesygdom og alfa-1-antitrypsinmangeludløst emfysem, mens den sidste fjerdedel foretages pga. cystisk fibrose, pulmonal hypertension, idiopatisk lungefibrose og andre sjældne interstitielle lungesygdomme. Forholdet mellem enkeltlunge- og dobbeltlungetransplantation i Danmark er ca. 2:1 (Fig. 1). Langtidsoverlevelsen efter dobbeltlungetransplantation er marginalt bedre end efter enkeltlungetransplantation [1, 8], men ikke større end at det pga. af donormangel forekommer rimeligt at foretage et stort antal enkeltlungetransplantationer for at sikre flest mulige patienter en behandlingsmulighed. Dobbeltlungetransplantationer reserveres derfor primært til patienter med pulmonal hypertension eller cystisk fibrose. På trods af det store antal enkeltlungetransplanterede patienter er også det danske lungetransplantationsprogram langtidsoverlevelse markant bedre end langtidsoverlevelsen i det internationale register, henholdsvis 85%, 69% og 49% efter et, fem og ti år, sammenlignet med registerdata på henholdsvis 73%, 45% og 24% [1]. Fra Hannover [5] er der publiceret en enkeltcenteropgørelse med samlet et-, fem- og tiårsoverlevelse på henholdsvis 77%, 59% og 30%. Internationalt er der rapporteret om overlevelse på ca. 84% og 54% efter henholdsvis et år og fem år for den store gruppe af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom/emfysem og alfa-1-antitrypsinmangel, som udgør størstedelen af den danske transplantationspopulation [8]. De danske tal for et- og femårsoverlevelsen i den samme population (kronisk obstruktiv lungesygdom/emfysem, A1AT) er henholdsvis 85% og 68%. Som i hjertetransplantationsprogrammet er der en meget lav tidlig mortalitet, men for lungetransplantationsprogrammet ser det også ud til, at overlevelsesforskellen mellem registerdata og danske data øges i de følgende år (Fig. 3).

Organisation

Transplantationsprogrammet har fra starten været drevet som en integreret hjertecenterfunktion efter fælles principper. Det samme personale (medicinere, kirurger, anæstesiologer og sygeplejersker) har varetaget såvel hjerte- som lungetransplanta-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tionerne og det samme intensiv- og sengeafsnit har håndteret alle patientforløbene. Udredning, patientselektion og followup har været på få hænder i et tværgående samarbejde på det transplantationsmedicinske område. Alle transplantationer har været gennemført efter forud fastlagte og standardiserede principper.

Internationalt er der en klar sammenhæng mellem resultater og transplantationsvolumen. Optimum synes at ligge på 50-60 transplantationer pr. center pr. år [1]. Med de nuværende 40-60 thoraxtransplantationer pr. år er der således basis for et fortsat meget robust program, med hvilket man også vil være i stand til at udvikle komplementære behandlingsprincipper for rekonstruktiv hjertekirurgi, mekanisk assist-program, lungevolumenreducerende kirurgi og kompleks behandling af pulmonal hypertension. Disse muligheder er alle nødvendige elementer for optimal udnyttelse af de fremtidige organtilbud og en forudsætning for at kunne mindske misforholdet mellem antallet af donororganer og recipienter på venteliste til transplantation.

Korrespondance: Søren Boesgaard, Medicinsk Afdeling B 2142, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København.
E-mail: boesgaard@rh.dk

Antaget den 8. september 2003.
H:S Rigshospitalet, Hjertecentret.

*) Hjertecentrets transplantationsgruppe: H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Medicinsk Klinik B: Svend Aage Mortensen, Martin Iversen, Søren Boesgaard, Jørn Carlsen, Nils Milman, Jan Aldershvile, Thoraxkirurgisk Klinik RT: Henrik Arendrup, Kaare Sander Jensen, Jens Juhl Thiis, Jens Lund, Daniel Steinbrüchel, Morten Helvind, Jørn Brenøe, Peter Skov Olsen, Thoraxanæstesiologisk Klinik ANT: Peter Bo Hansen, Stig Yndgaard, Kirsten Eliassen, Bo Larsen, Lars Willy Andersen og Patologisk Anatomisk Klinik: Claus B. Andersen.

Tak til både tidligere og nuværende kolleger samt øvrigt personale med tilknytning til centrets transplantationsprogram.

Litteratur

1. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nieneteenth official report – 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-70.
2. The International Society for Heart and Lung Transplantation. www.isHLT.org/februar, 2003
3. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE et al. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford University. *J Cardiovasc Surg* 1999;117:939-51.
4. Marelli D, Laks H, Kobashigawa JA et al. Seventeen-year experience with 1083 heart transplants at a single institution. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1558-67.
5. Harringer W, Haverich A. Heart and heart-lung transplantation: Standards and improvements. *World J Surg* 2002;26:218-25
6. Loebe PM, Grauhan HM, Hofmeister J et al. Heart transplantation: a single-center experience. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1685-90.
7. Trigt P, Davis RD, Shaeffer GS et al. Survival benefits of heart and lung transplantation. *Ann Surg* 1996;223:576-84.
8. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema *Ann Thorac Surg* 2002;74:1663-70.

Levertransplantation i Danmark

Bent Adel Hansen & Preben Kirkegaard

Resumé

Den første levertransplantation i Danmark blev foretaget for 13 år siden efter en heftig debat om, hvorvidt denne behandling overhovedet skulle foregå herhjemme. Det blev dengang forsigtigt antaget, at det årlige antal ville blive på 40 transplantationer, hvilket var antallet i 2002. I perioden er der i alt foretaget 449 levertransplantationer på 391 patienter. Der gives en oversigt over de gældende indikationsområder og centrets principper for patientudvælgelse, udredning og efterbehandling. Der foretages standard-ortotopisk levertransplantation, partiel levertransplantation og transplantation med levende donor på børn for bedst muligt at udnytte donormulighederne til ventelistepatienterne. På grund af det begrænsede tilbud af donorlever er man tilbageholdende med at udvide indikationsområdet.

dødeligheden af cirrose i denne periode blevet femdoblet for mændenes vedkommende og tredoblet for kvindernes vedkommende. Ifølge Middellevetidsudvalget under Sundhedsministeriet er overhyppigheden af cirrosedød en af forklaringerne på den lavere levealder i Danmark end i f.eks. Norge og Sverige.

Den 5. oktober 1990 blev den første levertransplantation udført i Danmark. Det postoperative forløb var relativt ukompliceret, og patienten blev udskrevet til fortsat kontrol på det lokale sygehus 70 dage efter transplantationen. Patienten lever i dag en aktiv pensionisttilværelse i sin hjemby.

I en tidligere leder i Ugeskriftet blev det anslået, at antallet af kandidater til levertransplantation i Danmark ville være beskedent, og det blev beregnet til ca. 40 pr. år [1, 2]. Behandlingen burde centraliseres på en enkelt kirurgisk afdeling, idet behovet på lang sigt formentlig ville vise sig at være endnu mindre end det beregnede. I dag 13 år, 391 patienter og 449 transplantationer senere er meget selvfølgelig ændret. Resultatet

I løbet af de seneste 3-4 årtier er hyppigheden af leversygdomme i Danmark tiltaget betydeligt. Som et udtryk herfor er