

Hjertetransplantasjon

Sammendrag

Den første hjertetransplantasjonen i Norden ble utført ved Rikshospitalet i 1983. Metoden er nå akseptert som god behandling for utvalgte pasienter. Vi presenterer i denne artikkelen en oversikt over emnet.

På grunn av donormangel er seleksjonskriteriene for hjertetransplantasjon relativt strenge. Viktigst er at pasientene må være maksimalt motivert og i stand til å samarbeide. Pasienten skal være i hjertesviktfunksjonsklasse IV (III-IV) på beste medikamentelle regime og ha vært vurdert for, ha forsøkt eller være uaktuell for annen hjertekirurgisk behandling. Estimert levetid uten transplantasjon skal være under 6–12 måneder. Viktigste kontraindikasjoner er samtidig sykdom som i seg selv har en dårligere prognose enn forventet etter en transplantasjon.

Ettårs- og tiårsoverlevelsen etter hjertetransplantasjon ved Rikshospitalet er henholdsvis 85 % og 53 %, litt høyere enn gjennomsnittet for de sentrene som rapporterer til det internasjonale transplantasjonsregisteret. Viktigste dødsårsaker i tidlig postoperativ fase er reaksjon av transplantatet og infeksjoner. Senere i forløpet representerer utvikling av koronar hjertesykdom og kreft de største problemene.

Samarbeid mellom henvisende lege og transplantasjonssentret er viktig for ytterligere å bedre prognosen ved terminal hjertesvikt og etter transplantasjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Svein Simonsen

svein.simonsen@rikshospitalet.no
Hjertemedisinsk avdeling

Odd R. Geiran

Thoraxkirurgisk avdeling

Rikshospitalet
0027 Oslo

Det var i 1967 at den første hjertetransplantasjonen hos menneske ble utført (1) – den første i Norge og Norden ble foretatt ved Rikshospitalet i 1983 (2). Fra å være en eksperimentell prosedyre er operasjonen etter hvert akseptert som god behandling hos utvalgte pasienter med livstruende hjertesvikt hvor annen terapi er hensiktsløs eller uten innvirkning på leveutsiktene.

Et relativt lite antall pasienter blir hjertetransplantert årlig, i Norge 6–7 per million innbyggere (3).

Resultatene viser at transplantasjon er effektiv palliasjon av hjertesviktsymptomer og forbedrer en ellers meget dårlig prognose. Bedret immunsuppresjon og økt klinisk kompetanse har ført til god langtids-overlevelse og dermed et økende antall personer som skal kontrolleres og behandles for problemer knyttet til behandlingen, ikke minst nyoppståtte problemer knyttet til immunsuppresjonen. Det er derfor nødvendig at så vel allmennpraktiserende leger som kardiologer utenfor transplantasjonssentrene tar aktivt del i behandlingen både når det gjelder å velge ut pasienter som egner seg for transplantasjon og deltakelse i oppfølging etter operasjonen.

Rikshospitalet har landsfunksjon for organtransplantasjon. Hjertetransplanterte pasienter blir ferdigutredet og etterbehandlet ved Rikshospitalets hjertemedisinske avdeling, mens operasjonen og det tidlige postoperative forløp foregår ved sykehusets thoraxkirurgiske avdeling.

For å kunne gi en best mulig service til pasienter med hjertesvikt er det viktig at også allmennleger tenker på transplantasjon som et ledd i behandlingen når annen terapi svikter.

Indikasjoner

Det er ingen absolutte internasjonalt aksepterte indikasjoner for hjertetransplantasjon, men i enkelte land hvor det er flere transplantasjonssentre, har man vedtatt rådgitte retningslinjer (4). Generelt for alle sentre gjelder tre grunnleggende poenger (5):

- Det er overalt i verden mangel på donorer, noe som gjør hvert enkelt organ til en spesiell ressurs som ikke kan fremskaffes ved økonomiske midler og som derfor skal anvendes på best mulig måte
- Operasjonen er ikke en kirurgisk «helbredelseskur» for avansert hjertesvikt, da den forutsetter et komplekst livslangt postoperativt medisinsk regime med behov for hyppig medisinsk oppfølging
- Transplantasjonen og det videre medisinske behandlingsopplegget resulterer i en signifikant risiko for sykdom og død på grunn av pasientens tilstand før transplantasjonen og sidevirkninger til senere nødvendig medikasjon

Kriteriene for hjertetransplantasjon ved Rikshospitalet er relativt enkle. Pasienten skal være maksimalt motivert og i stand til å følge et nøyaktig og omfattende regime. Vedkommende skal ha terminal hjertesvikt med en, etter beste medisinske vurdering, forventet levetid på under ca. 6–12 måneder. Alle andre behandlingsmuligheter, inkludert konvensjonell hjertekirurgi med høy risiko, moderne behandling med implanterbar defibrillator og biventrikulær pacemaker, skal være vurdert, ha vært forsøkt eller være uaktuelt i det enkelte tilfelle. Det klinisk viktigste kriterium er hjertesvikt i funksjonsklasse IV (III-IV) under beste behandlingsregime. Objektivisering av funksjonsklassen ved måling av maksimalt oksygenopptak under belastning hos pasienter som er i stand til det, er meget viktig. Et opptak på < 10 ml/kg ved adekvat belastning er en sterk indikasjon, mens et opptak på 10–15 ml/kg er en relativ indikasjon. Ved et opptak på > 15 ml/kg regner man at pasienten ikke er tilstrekkelig dårlig til å bli anbefalt transplantasjon.



Hovedbudskap

- Hjertetransplantasjon er aktuelt ved langtkommet hjertesvikt der antatt levetid uten transplantasjon er mindre enn 6–12 måneder
- Hjertetransplanterte må få livslang immunsupprimerende behandling for å unngå reaksjon av transplantatet
- Utvikling av koronar hjertesykdom, diabetes, nyresvikt og hudkreft er viktigste komplikasjoner i langtidsforløpet etter hjertetransplantasjon

Vanskelig traktabel malign arythmi og økende elektrolyttforstyrrelse, samt økende bilirubin- og karbamidverdier, vil representere en sterk tilleggsindikasjon, selv om hjertesvikten kan stabiliseres. Dårlig kontrollert angina pectoris, lav venstre ventrikkel-ejksjonsfraksjon eller lavt hjerteminuttvolum alene representerer imidlertid ikke indikasjon.

For pasienter der korreksjon av elektrolyttforstyrrelser er vanskelig, eller hvor inotropie infusjoner, respiratorbehandling eller ekstrakorporeale pumper er nødvendig for å opprettholde adekvat sirkulasjon, kan hjertetransplantasjon være aktuelt dersom vedkommende ikke har fått irreversibel organskade eller ukontrollerbar infeksjon.

Til grunnliggende sykdom ved hjertetransplantasjon fremgår av ramme 1. Koronarsykdom er den hyppigste til grunnliggende hjertesykdom ved hjertetransplantasjon både i utlandet og i Norge. Dette dreier seg om pasienter med avansert koronarsykdom og alvorlig hjertesvikt som følge av gjennomgått infarkt. Kardiomyopati er den nest hyppigste årsaken, oftest den idiopatisk dilaterte formen.

Alle pasienter som på basis av søknad er aktuelle for transplantasjon, gjennomgår en fullstendig hjerteutredning inkludert høyre- og venstresidig hjertekateterisering med angiografi og biopsi der det kan være mistanke om primær hjertemuskelsykdom. Etter utredningen vurderes også andre behandlingsformer, som konvensjonell hjertekirurgi, eventuelt med høy risiko, implanterbar defibrillator, der malign arythmi er vesentlig i sykdomsbildet, og biventrikulær pacing, ved uttalt venstre grenblokk i EKG.

Kontraindikasjoner

Hovedprinsippet er at pasienter med annen sykdom som kan forventes å ha dårligere prognose enn transplantasjonen, ikke skal vurderes. Det samme gjelder når transplantasjon og immunsuppresjon vil påvirke annen sykdom slik at prognosen forverres. Pasienten bør dessuten på lengre sikt kunne ta et selvstendig ansvar for sin tilstand og medisineringsregime.

Ved de ledende transplantasjonssentre er det stor enighet om kontraindikasjonene mot hjertetransplantasjon (ramme 2). Høy lungekarmotstand medfører stor risiko for transplantatsvikt hvor høyre hjertehalvdel ikke opprettholder tilstrekkelig postoperativ lungegjennomblødning. I særskilte tilfeller kan ev. kombinert hjerte- og lungetransplantasjon vurderes. Pulmonal, cerebral og perifer arteriosklerotisk sykdom gir betydelig økt komplikasjonsfrekvens tidlig og sent i forløpet. Også diabetes mellitus med uttalte organkomplikasjoner gir dårlig resultat, blant annet på grunn av økt infeksjonsrisiko. Nyre- og leversvikt øker perioperativ risiko betydelig og gir dårlig senresultat. I enkelte utvalgte tilfeller kan transplantasjon av flere organer ev. vurderes. Malign sykdom kan

aktiveres av den immunsupprimerende behandlingen, men problemstillingen kan vurderes individuelt etter vellykket cancerbehandling med lang residivfrihet.

Psykisk instabilitet og alkohol-, medikament- eller stoffmisbruk gir erfaringsmessig dårlig resultat pga. pasientens manglende evne til å samarbeide adekvat. Røyking øker risikoen for per- og postoperative komplikasjoner, det samme gjelder betydelig overvekt eller kardial kakeksi. Høy alder vurderes individuelt, det tas blant annet hensyn til biologisk alder. De fleste transplantasjonssentre aksepterer sjelden pasienter over 65 år. Akutt kompliserende sykdom må behandles adekvat før transplantasjon kan overveies.

Utredning og ventetid

Mange av de nevnte faktorene er relative. Det viktigste er en totalvurdering av pasienten av spesialister i transplantasjonsmedisin (5). For å sikre et best mulig resultat for den enkelte og for å gjøre best mulig bruk av de hjertetransplantater som finnes, blir alle pasientene gjenstand for omfattende klinisk og laboratoriemessig rutinemessig screening for å avsløre ukjent eller symptomløs sykdomsprosess. En del av denne utredningen kan med fordel utføres lokalt, men det er avgjørende at alle pasienter blir brakt inn til Rikshospitalets transplantasjonsteam for avsluttende vurdering.

Etter godkjenning for hjertetransplantasjon følges pasienten av det lokale helsevesen i samarbeid med Rikshospitalet i påvente av en aktuell donor. Denne oppfølgingen må være omhyggelig slik at tilstanden er mest mulig stabilisert når pasienten plutselig blir innkalt til operasjon. Situasjonen kan i noen tilfeller utvikle seg slik at pasienten blir «for kjekk» til transplantasjon og operasjonen blir utsatt, eller tilstanden kan bli så dårlig at pasienten blir inoperabel.

Donor

Organdonasjon i Norge er regulert ved lov. I prinsippet antar lovgiver at alle som avgår ved døden under intensivbehandling kan bli organgivere, med mindre den avdøde eller hans nærmeste har uttalt seg mot donasjon (6).

Donormangel begrenser de fleste transplantasjonsprogrammer. Raten for organdonasjon varierer fra land til land. I europeisk sammenheng er antall organdonasjoner i Norge over gjennomsnittet, men raten har, i likhet med det som er tilfellet i de fleste land, vært svakt fallende. I 2002 var den 15,2 per million innbyggere. For alle typer transplantasjon eksisterer det organrelaterte kriterier i tillegg til generelle kriterier for donorer. Hjertetransplantatet må være strukturelt normalt, kunne gi umiddelbar funksjon i mottaker sett i relasjon til størrelse og lungekarmotstand og ikke overføre malign eller infeksøs sykdom.

For å opprettholde og øke transplanta-

Ramme 1

Vanligste til grunnliggende sykdom ved hjertetransplantasjon

- Avansert koronarsykdom med alvorlig hjertesvikt
- Kardiomyopati
- Klaffefeil med dårlig kardial funksjon, f.eks. etter tidligere klaffeoperasjon
- Alvorlige medfødte hjertefeil

sjonsaktiviteten har man i første rekke satset på informasjon til helsepersonell som i sitt virke møter potensielle organgivere og deres pårørende. I de to siste år har man i instruks gitt mer ansvar for dette arbeidet til de sykehus som av Statens helsetilsyn er godkjent som donorsykehus. Sykehuset skal ha egne donoransvarlige leger og ressursgrupper som skal legge til rette for organdonasjon. I tillegg har frivillige organisasjoner drevet informasjonsvirksomhet overfor befolkningen i sin alminnelighet.

Operativ prosedyre

Ved organdonasjon ekstirperes hjertet etter at det er brakt i asystoli med en elektrolytt-holdig, kardioplegisk oppløsning. Transplantatet bringes deretter til mottaker.

Teknikken er lite forandret siden den første hjertetransplantasjonen (7). Ved den teknikken som nå brukes, fjernes det syke hjertet ved at bare en rest av venstre atrium med de fire lungevenene blir tilbake. Den gamle sinusknuten fjernes dermed. Transplantatet vil senere generere sin egen sinusrytme, og EKG vil i utgangspunktet være normalt med denne teknikken. Venstre atrium, de to hulvener, lungearterie og aorta anastomoseres så anatomisk. I den første postoperative fasen trenger transplantatet inotrop og kronotrop støtte. Pacemaker er unntaksvis nødvendig.

Postoperativt behandlingsregime

I hjertetransplantasjonens første tid bestod det immunsupprimerende regimet av prednisolon og azatioprin, og resultatene var ikke gode. I begynnelsen av 1980-årene ble ciklosporin introdusert i tillegg. I mange år var et trippelregime med prednisolon, ciklosporin og azatioprin standardbehandling. De fleste norske organtransplanterte bruker fortsatt dette. I de senere år har det i tillegg kommet nye immunsupprimerende medikamenter til bruk ved hjertetransplantasjon, slik som tacrolimus og mykofenolatmofetil. Flere immunsupprimerende protokoller er under utprøving også ved Rikshospitalet, og for tiden brukes forskjellige kombinasjoner av de nevnte medikamentene.

Variasjoner i immunsupprimerende regimer gjør oppfølgingen av pasientene mer

Ramme 2**Relative kontraindikasjoner mot hjertetransplantasjon**

- Betydelig irreversibel økt lungekar-motstand
- Pulmonal, cerebral og perifer arteriosklerotisk sykdom
- Diabetes mellitus med uttalte organ-komplikasjoner
- Nyre- og leversvikt
- Malign sykdom
- Systemsykdom som gir begrensede leveutsikter
- Psykisk instabilitet
- Alkohol-, medikament- eller stoffmisbruk
- Røyking
- Betydelig overvekt
- Høy alder
- Akutt kompliserende sykdom

komplisert enn tidligere. Da det fortsatt også er relativt få hjertetransplanterte pasienter, er det ikke mange leger som har kunnskap og erfaring i overvåking av behandlingen. Behandlingen må derfor styres av kompetent kardiolog med trening i transplantasjon. Dersom det opptrer problemer med medikasjonen, må pasientens transplantasjonssenter alltid kontaktes for rådgivning.

I tillegg til doseringen av det enkelte immunosupprimerende medikament må oppmerksomheten også rettes mot interaksjonsproblemer mellom medikamentene og medikamenter for interkurrende, for øvrig banale lidelser. Oversikter over interaksjonsrisiko bør derfor alltid konsulteres av den uerfarne behandler dersom nye medikamenter skal introduseres.

Komplikasjoner

Komplikasjoner etter hjertetransplantasjon er enten en følge av selve transplantasjonen (operasjonstraumet, reaksjon), en følge av immunosuppresjonen (infeksjon, kreft) eller skyldes preparatspesifikke bivirkninger, f.eks. av ciklosporin (nyresvikt, hypertensjon).

Spekteret av komplikasjoner varierer i tid etter transplantasjonen (8). Rejeksjoner, transplantatsvikt (pumpesvikt) og infeksjoner er problemer som særlig kan oppstå de første uker og måneder og som kan være vanskelige å diagnostisere og behandle. Det er derfor vanlig at transplantasjonssentrene tar fullt medisinsk ansvar for pasientene de første månedene etter operasjonen.

Infeksjonsrisikoen er til stede også i fortsettelsen. Det første halvåret er cytomegalovirusinfeksjon vanlig. Dette kan enten være reaktivering av tidligere gjennomgått infek-

sjon eller ny infeksjon overført enten med transplantatet eller med blodtransfusjon. Noen transplantasjonssentre pleier derfor rutinemessig å gi profylaktisk antiviologisk behandling etter hjertetransplantasjon, men det gjøres ikke ved Rikshospitalet. Derimot brukes profylaktisk behandling med trimetoprim-sulfa mot *Pneumocystis carinii*-infeksjon og nystatin mot soppinfeksjon.

Lenger ut i forløpet er det spesielt nyresvikt, koronarsykdom og visse former for kreft, særlig hudkreft, som gir de største problemene. Årsaken til den spesielle formen for koronarsykdom hos hjertetransplanterte synes å være flere, både sviktende donorpreservasjon, pasientens egne risikofaktorer for koronarsykdom og immunologiske faktorer er involvert. Denne koronarsykdommen ses ofte i hele lengden av karet, men kan også være mer lokalisert. Det er derfor vanlig å behandle pasientene med kolesterolsenkende statin, som i tillegg til effekten på kolesterol også synes å ha en antiinflammatorisk effekt.

I et amerikansk materiale hadde ca. halvparten av pasientene signifikante koronarforandringer etter fem år (9), det vil si i samme størrelsesorden som rapportert fra Rikshospitalet (10). Da de transplanterte hjertene initialt er komplett denervert, vil det bare meget sjelden forekomme at koronar iskemi presenterer seg som angina pectoris. Kontrollopplegget omfatter derfor ved de fleste transplantasjonssentre rutinemessige årlig koronar angiografi. Signifikante koronarstenoser kan være gjenstand for koronar angioplastikk, av og til koronar kirurgi og en sjelden gang retransplantasjon.

Organtransplanterte har økt risiko for kreft, først og fremst visse former for lymfom og hudkreft, særlig plateepitelkarsinom (11). Dette skyldes nedsatt immunforsvar som følge av medisineringsen. Kutane plateepitelkarsinomer kan hos organtransplanterte ha et mer aggressivt forløp enn hos immunkompetente pasienter. Viktigste profylaktiske tiltak er å beskytte huden mot unødvendig soleskponering og å sørge for tidlig diagnostisering av oppståtte hudlesjoner.

Livskvalitet og overlevelse

Kardial funksjon blir etter en vellykket hjertetransplantasjon tilnærmet normal, og pasienten vil etter relativt kort tid leve et nesten normalt liv, bortsett fra nødvendigheten av medikasjon og medisinsk oppfølging. Mange pasienter har imidlertid hatt et langvarig sykdomsforløp før transplantasjonen, noe som påvirker evnen og muligheten til å komme tilbake til en normal arbeidssituasjon. Dette aksenteres ytterligere ved stramt arbeidsmarked og arbeidsgiverens usikkerhet i forhold til en ukjent problematikk. På lengre sikt vil en del bivirkninger av medisinen påvirke livskvaliteten. Yngre kvinner kan gjennomgå svangerskap, men dette må vurderes individuelt sammen med spesialist i transplantasjonskardiologi.

Ettårs- og tiårsoverlevelsen er i Rikshospitalets pasientmateriale henholdsvis 85 % og 53 %. Dette er litt over gjennomsnittet av det som presenteres i et stort samlemateriale fra det internasjonale transplantasjonsregisteret (12). Overlevelsen er noe bedre hos pasienter som er under 50 år på transplantasjonstidspunktet, og enda bedre hvis hjertedonor også er under 35 år. Vanligste årsaker til død er koronarsykdom i transplantatet, cancer, reaksjon og infeksjon.

Avsluttende kommentarer

I de senere år er behandlingen av pasienter med alvorlig hjertesvikt blitt betydelig bedret på grunn av ny medikamentell behandling, samtidig som hjertetransplantasjon er blitt et terapeutisk tilbud til utvalgte pasientgrupper. Nye immunosupprimerende behandlingsregimer har bedret pasientoverlevelsen og pasientenes livskvalitet etter hjertetransplantasjon. For å gi et enda bedre tilbud til de dårligste hjertesviktspasientene må alle deler av behandlingsskjeden, fra fastlegen via de lokale spesialister til transplantasjonssenteret, samarbeide om behandlingen fra utvelgelsen av aktuelle kandidater til postoperativ oppfølging. Mangelen på donorhjerter gjør at utvelgelsen av kandidater for hjertetransplantasjon må være relativt streng. Alle fagpersoner i den medisinske behandlingsskjeden må ha kjennskap til hvilke kriterier som legges til grunn for å få en best mulig utnyttelse av donorhjerter.

Litteratur

1. 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.
2. Frøysaker T, Lindberg H, Geiran O, Øvrum E, Aune H, Åm-Holen E et al. Første hjertetransplantasjon i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1984; 104: 946–8.
3. Simonsen S, Andreassen AK, Gullestad L, Lindberg H, Seem E, Geiran OR. Hjertetransplantasjon i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3447–50.
4. Bourge RC. Cardiac transplantation. Birmingham: University of Alabama at Birmingham, 2001: 1–21.
5. Cimato TR, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1161–73.
6. Lien B, Brekke IB. Hvordan sikre best mulig tilgang på organer for transplantasjon? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3610–4.
7. Kirklin JK, Young JB, McGriffin DC. Heart transplantation. London: Churchill Livingstone, 2002: 339–52.
8. Balk AH, Maat AP, Weimar W, de Jonge N, Lahpor JR, Verwey HF et al. Heart transplantation: guidelines for the referring cardiologist. *Cardiology* 1998; 5: 702–15.
9. Schroeder JS, Gao SZ, Hunt SA, Stinson EB. Accelerated graft coronary artery disease: diagnosis and prevention. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 258–65.
10. Kløw NE, Levorstad K, Simonsen S, Geiran O. Coronary arteriopathy after heart transplantation. *Acta Radiologica* 1998; 39: 656–62.
11. Gjersvik PJ. Hudkomplikasjoner etter organtransplantasjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3789–92.
12. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs PT, Edwards LB 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.