

Overlevelse etter hjertetransplantasjon i Norge

Sammendrag

Bakgrunn. I Norge har hjertetransplantasjon vært et behandlingstilbud til utvalgte pasienter med terminal hjertesvikt siden 1983. Donormangel er avgjørende for at ikke flere kan behandles. Få norske leger har derfor inngående kjennskap til de resultatene som kan forventes. Vi presenterer av den grunn våre erfaringer.

Materiale og metode. Vårt pasientmateriale har vært fulgt i opptil 22 år. Det består av 522 pasienter (gjennomsnittsalder 48,8 år ± 13,6) med en litt ujevn geografisk fordeling, noe som reflekterer lokal henvisningspraksis. Vi har en komplett oversikt over pasientene som dels kontrolleres lokalt, men minst en gang hvert år ved Rikshospitalet.

Resultater og fortolkning. Halvparten av pasientene lever 12 år etter transplantasjonen. Dette er meget tilfredsstillende hos en pasientgruppe som ellers har en forventet levetid på under ett år, og resultatet er også godt i internasjonal sammenheng. De som er under 50 år ved transplantasjonen, har den signifikant beste prognosen uansett donors alder, mens kombinasjonen pasient over 50 år og donor over 35 år gir dårligst overlevelse. Pasientene er imidlertid disponert for flere alvorlige komplikasjoner. Den første tid trues de først og fremst av akutte reaksjoner, uspesifikk graftsvikt og infeksjoner, mens de senere er disponert for kronisk graftsklerose (koronar hjertesykdom), nyresvikt og kreft. Det er derfor nødvendig med livslang, regelmessig oppfølging for at resultatet skal bli best mulig.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 852

Svein Simonsen

svein.simonsen@rikshospitalet.no

Arne K. Andreassen

Lars Gullestad

Hjertemedisinsk avdeling

Torbjørn Leivestad

Immunologisk institutt

Arnt E. Fiene

Thoraxkirurgisk avdeling

Odd R. Geiran

Thoraxkirurgisk avdeling

og

Fakultetsdivisjonen Rikshospitalet Universitetet i Oslo

Rikshospitalet–Radiumhospitalet 0027 Oslo

Den første hjertetransplantasjonen i Norden ble utført av Tor Frøysaker og medarbeidere ved Rikshospitalet i Oslo i 1983 (1). Rikshospitalet har etter dette hatt landsfunksjon for denne behandlingen. Utvelgelsen av pasienter til transplantasjon har senere fulgt samme protokoll som den som for kort tid siden ble diskutert i Tidsskriftet (2).

Bedre intensivbehandling, immunsupprimerende regime, og tett oppfølging har bedret pasientoverlevelsen og livskvaliteten. Hjertetransplantasjon er derfor nå allment akseptert som behandling for utvalgte pasienter med terminal hjertesvikt. Donormangel er hovedårsaken til at få pasienter blir transplantert. Få norske leger har derfor inngående kjennskap til de resultater man kan forvente og hvilke medisinske utfordringer man møter hos hjertetransplanterte. Derfor presenterer vi våre erfaringer.

Materiale og metode

Pasientmaterialet består av alle hjertetransplanterte i Norge operert ved Rikshospitalet, fra den første transplantasjonen i 1983 og ut 2005. Alle er utredet ved Rikshospitalet, og samtlige operasjoner er utført som ortotop transplantasjon, det vil si at donorhertet plasseres på samme sted som mottakers syke hjerte fjernes (3). I 1998 forandret man teknikken fra anastomose mellom venstre forkammer pluss begge hulvener (fig 1) for å redusere faren for trikuspidalklafflekkasje. Data er hentet fra en prospektivt ført database. Overlevedesdata er kontrollert mot Statistisk sentralbyrås register, ajourført frem til 1.4. 2006.

Immunsupprimerende behandling

Standard immunsupprimerende regime fra 1983 besto av en kombinasjon av ciklosporin og prednisolon, men allerede i 1985 ble azatioprin lagt til. Azatioprin har etter 2003 vært erstattet av mykofenolatmofetil. Noen få pasienter har fått takrolimus eller everolimus i stedet for ciklosporin. Cytotoksisk behandling med antitymocyttglobulin har vært anvendt ved alvorlige cellulære reaksjoner, mens monoklonalt antistoff er anvendt ved antistoffbetiget reaksjon.

Postoperativ oppfølging

Postoperativt blir pasientene vanligvis behandlet i Thoraxkirurgisk avdeling ca. en uke, deretter et par uker i Hjertemedisinsk avdeling. Etter utskrivning tar Rikshospitalet et totalt medisinsk ansvar for pasientene i ca. tre måneder, med hovedvekt på reaksjonsovervåking som inkluderer myokardbiopsi med en til to ukers intervall og infeksjonsovervåking med tanke på oppor-

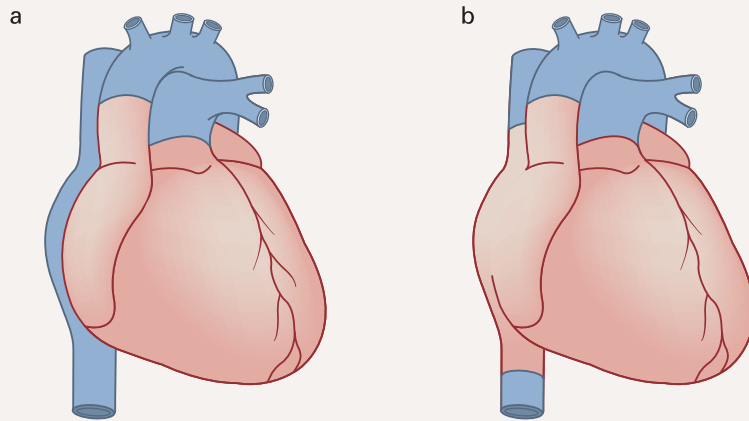
Tabell 1 Demografiske data fra 522 pasienter hjertetransplanterte ved Rikshospitalet 1983–2005

	Kvinner	Menn	Totalt
<i>Alder (år)</i>			
0–20	14	20	34
20–40	19	49	68
40–60	57	277	334
60+	9	77	86
<i>Diagnose</i>			
Kardiomyopati	42	140	182
Iskemi	34	230	264
Kongenitt	10	19	29
Klaffefeil	6	23	29
Andre	7	11	18

! Hovedbudskap

- Hjertetransplantasjon er god behandling for terminal hjertesvikt
- Halvparten av pasientene lever 12 år etter operasjonen
- Alvorlige komplikasjoner i den første tiden etter operasjonen er reaksjon, primær graftsvikt og infeksjon, senere koronarsykdom, nyresvikt og kreft
- De transplanterte er relativt jevnt fordelt over hele landet

Figur 1



Skjematisk tegning av hjertetransplantasjon med a) kobling mellom begge forkamre og b) venstre forkammer pluss begge hulgener. Transplantatet i rødt og mottakers karsystem i blått

tunistiske infeksjoner som cytomegalovirusinfeksjon (CMV), Pneumocystis carinii og soppinfeksjoner. Pasientene får profylaktisk medikamentell behandling mot P carinii (seks måneder) og soppinfeksjon i munn og svelg (en måned), men ikke CMV-profylakse.

Langtidsoppfølging har bestått i årlige kontrollinnleggelser ved Rikshospitalet for en omfattende kardiologisk kontroll inkludert ekkokardiografi, koronar angiografi og de første tre årene også høyre hjerte-kate-

terisering med myokardbiopsi. Øvrige kontroller har vært individualisert, avhengig av geografiske forhold og kompetanse ved lokalsykehusene. Nå anbefaler vi klinisk kontroll tre til fire ganger i året inkludert måling av medikamentkonsentrasjon i fullblod. Pasienten kan ellers når som helst kontakte Rikshospitalets transplantasjonssykepleiere for rådgivning, og transplantasjonslegene står alltid til rådighet for kolleger som trenger råd om behandlingen.

Statistiske beregninger

Data presenteres som gjennomsnitt ± standardavvik (SD). Kumulert overlevelse er beregnet med Kaplan-Meiers test og forskjell i overlevelse mellom grupper av pasienter med Mantel-Haenszels logranktest hvor statistisk signifikans er definert som $p < 0,05$.

Resultater

Pasient og donor

Det ble i perioden utført 535 hjertetransplantasjoner på 522 pasienter. Seks pasienter fikk samtidig transplantert nyre eller lever. Yngste pasient var 12 måneder og eldste 69 år. Gjennomsnittsalderen var 48,8 år ($\pm 13,6$). Majoriteten av pasientene hadde hjertesvikt på iskemisk grunnlag (tab 1). 232 pasienter var tidligere blitt hjerteoperert fra en til fire ganger. Alle ble utredet ved vår avdeling og ventet deretter på transplantasjon hjemme eller på eget sykehus. 75 ble behandlet i intensivavdeling, hvorav 26 med aorta ballongpumpe ved Rikshospitalet. Et lite antall ble utredet og akseptert for transplantasjon etter sirkulasjonskollaps i forbindelse med annen hjertekirurgi.

Helsetilsynet har godkjent 27 (siste to år 28) norske sykehus som donorsykehus. Disse har levert over 85 % av alle hjertedonoror som er anvendt til hjertetransplantasjon i Norge. De øvrige transplantasjonene er muliggjort gjennom samarbeid i Norden (Scandiatransplant) og i enkelte tilfeller med

andre europeiske land (Eurotransplant). Utveksling av organer finner sted hvis det enkelte land ikke i øyeblikket har en mottaker som passer med den aktuelle donor, eller når det etter strenge øyeblikkelig hjelp-kriterier er sendt ut en nødforespørsel (urgent call for heart).

Donor vurderes ut fra anamnese, klinisk tilstand, EKG samt ekkokardiografi og i enkelte tilfeller også koronar angiografi. Uttak av transplantater og transport til Rikshospitalet skjer under tidspress og til alle døgnets tider. Dette krever en god logistikk slik at iskemitiden for transplantatet blir kortest mulig. For transplantater som er eksplantert og transportert til Rikshospitalet, har iskemitiden gjennomsnittlig vært 189 min med en gjennomsnittlig transportdistanse på 513 km, lengst 1 300 km, og transporttider på 15–233 min.

I de siste årene er det operert 25–30 pasienter per år, med et maksimum på 45 (ca. 10/million innbyggere) i år 2003. I forhold til folketallet varierer antall hjertetransplantasjoner noe både mellom de enkelte fylkene og mellom helseregionene. Helseregion Sør har flest opererte, mens det er liten forskjell mellom de øvrige helseregionene (tab 2). De første årene døde ca. 20 % i ventetiden på transplantasjon. De siste ti årene døde 8 % (Helse Øst åtte pasienter, Sør fem og Vest, Midt-Norge og Nord fire hver).

Seleksjon av mottaker til aktuell donor er basert på ABO blodtypeforlikelighet og kroppsstørrelse. På grunn av relativt få pasienter på ventelisten har det ikke vært praktisk mulig å ta hensyn til HLA-forlikelighet. Direkte forlikelighetsprøve utføres alltid, ingen er blitt transplantert mot positiv test, og i samsvar med dette har man heller ikke sett hyperakutt reaksjon.

Overlevelse

Hjertetransplanterte er disponert for alvorlige komplikasjoner som er relatert til den preoperative uttalte hjertesvikt, operasjonstraumet og det omfattende og nødvendige livslange medikamentelle regimet. Ca. 85 % av pasientene lever mer enn ett år og ca. 50 % 12 år etter transplantasjonen (fig 2). Mottakerens og donors alder påvirker overlevelsen. Yngre pasienter (< 50 år) har den signifikant beste prognosen uansett donors alder, mens kombinasjonen eldre pasient (> 50 år) og eldre donor (> 35 år) gir dårligst overlevelse (fig 3). Det er ikke forskjell i overlevelse mellom kvinner og menn.

Kardial funksjon hos de overlevende er gjennomgående meget god, og de fleste er kardialt symptomfrie. Av de tre første transplanterte lever fortsatt to etter over 22 år. Det er imidlertid foretatt 13 retransplantasjoner, hvorav to etter førstegangs transplantasjon i utlandet. Fem av disse pasientene lever.

Dødsårsakene varierer med tiden etter transplantasjonen. Tidlig etter operasjonen dominerer reaksjon, uspesifikk graftsvikt og infeksjon. Av andre tidlige komplikasjo-

Tabell 2 Fylkes- og regionsfordeling av 522 hjertetransplanterte pasienter ved Rikshospitalet 1983–2005

Fylke/region	Antall	Per 100 000 innbyggere
Østfold	48	18,5
Akershus	57	11,5
Oslo	36	6,8
Hedmark	16	8,5
Oppland	18	9,8
Buskerud	47	19,2
Vestfold	34	15,4
Telemark	22	13,2
Aust-Agder	21	20,2
Vest-Agder	21	13,0
Rogaland	45	11,4
Hordaland	41	9,1
Sogn og Fjordane	10	9,4
Møre og Romsdal	20	8,2
Sør-Trøndelag	32	11,7
Nord-Trøndelag	11	8,5
Nordland	22	9,3
Troms	13	8,5
Finnmark	8	11,0
Helse Øst	175	10,5
Helse Sør	145	16,2
Helse Vest	96	10,1
Helse Midt-Norge	63	9,7
Helse Nord	43	9,3
Hele Norge	522	11,3

ner som har vært et problem, men som ikke har forårsaket dødsfall, er CMV-infeksjon som har opptrådt hos ca. 30 % av pasientene. I langtidsforløpet har det spesielt vært tre alvorlige komplikasjoner, kardiovaskulære hendelser, nyresvikt og kreft.

Utvikling av graftsklerose (koronarsykdom i transplantatet) øker med tiden etter transplantasjonen og etter fem år har ca. 40–50 % av pasientene angiografisk påvisbare koronarforandringer (4, 5) og 72 av våre pasienter har fått utført perkutan koronar intervensjon (PCI). Nyresvikt er et økende problem over tid og skyldes vesentlig behandlingen med ciklosporin. I løpet av 22 år har 31 pasienter enten blitt nyretransplantert eller vært i behov av kronisk dialysebehandling. Kreft (spesielt hudkreft) er en alvorlig komplikasjon til det immunsupprimerende regimet og øker med tiden etter transplantasjonen. Den immunsupprimerende behandlingen disponerer i langtidsforløpet også for mindre alvorlige komplikasjoner som hypertensjon, diabetes mellitus og arthritus urica.

Økonomi

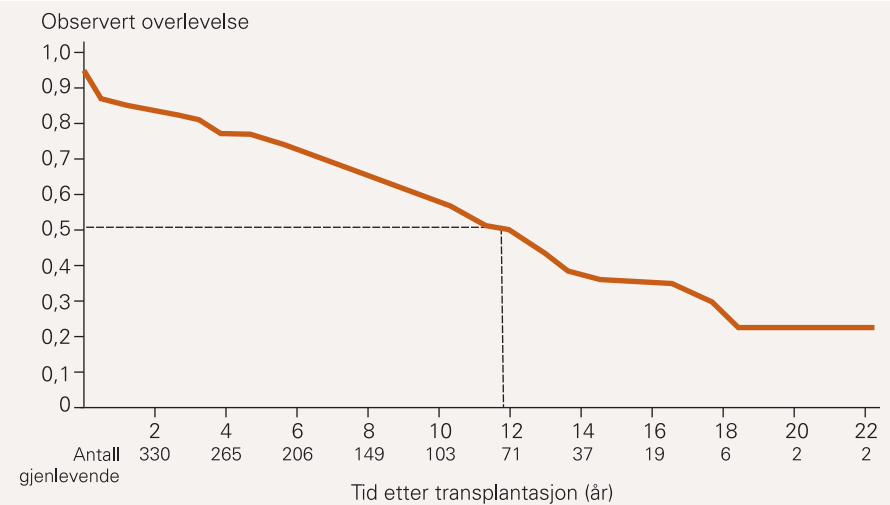
Rikshospitalets gjennomsnittlige omkostninger i forbindelse med hovedoppholdet for transplantasjon og tidlig postoperativ oppfølging er i 2006 kalkulert til 417 000 kr. Årlige kostnader i langtidsoppfølgingen varierer betydelig og er avhengig blant annet av immunsuppressjonen pasienten får og eventuelle komplikasjoner.

Diskusjon

Rikshospitalet har landsfunksjon for all organtransplantasjon og har det største hjertetransplantasjonssenteret i Norden. I 2003 hadde vi det høyeste antall transplanterte i forhold til folketallet, bedre enn i noe land (4), og det plasserer Rikshospitalet som et relativt stort hjertetransplantasjonssenter i internasjonal sammenheng (6). Etter at vi startet med langtidsbehandling med aorta ballongpumpe, har det vært mulig å gi flere kritisk syke vellykket behandling i påvente av en donor. Sammenliknet med forholdene i Danmark og Sverige er det en fordel at man, i likhet med den finske ordningen, bare utfører organtransplantasjon på ett senter. Dette har ført til at vi har fått en omfattende erfaring på området, full oversikt over pasientmaterialet og en optimal utnyttelse av tilgjengelige donorer.

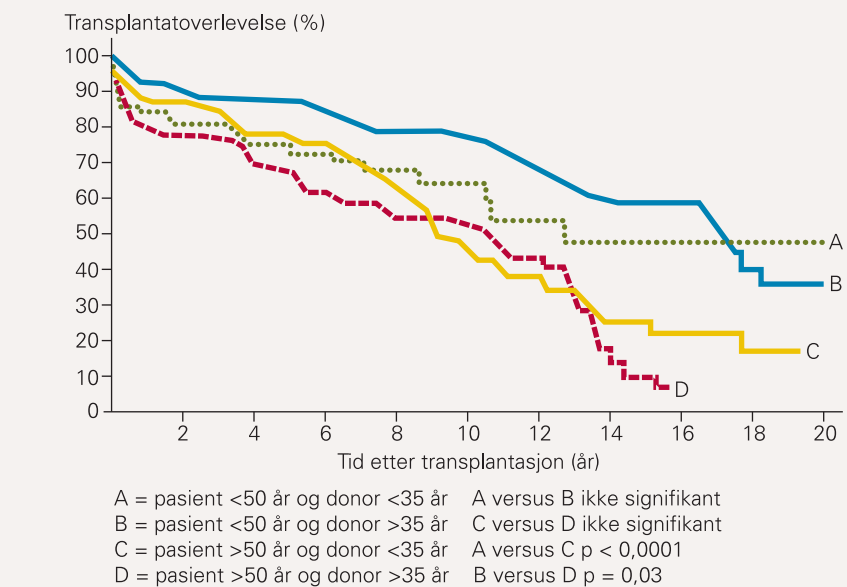
I forhold til folketallet varierer antallet hjertetransplantasjoner noe mellom de enkelte fylker og helseregioner. Det har vært hevdet at den nordlige landsdelen har hatt en underdekning på landsfunksjoner som hjertetransplantasjon (5). Store avstander og vanskelige geografiske forhold kunne medføre praktiske problemer med å gi samme tilbud til pasienter bosatt fjernt fra Rikshospitalet som til dem som bor i mer sentrale strøk. Mottakeren må hurtig til Rikshospitalet når en donor blir tilgjengelig og da er det tiden som teller. Dette praktiske momentet

Figur 2



Kumulert overlevelse hos 522 førstegangs hjertetransplanterte ved Rikshospitalet

Figur 3



Overlevelse etter hjertetransplantasjon hos 522 pasienter relatert til pasientens og donors alder

har vi imidlertid klart å overvinne. Det er relativt liten forskjell mellom antallet pasienter som har vært behandlet fra alle helseregionene, i forhold til folketallet. Det nærmeste fylket har lavest frekvens, mens det fjerneste ligger nær landsgjennomsnittet. Få har dødd mens de har stått på ventelisten. Da det ikke tas geografiske hensyn ved vurderingen, mener vi det har vært henvisningspraksis som har bestemt transplantasjons-hyppheten i de enkelte fylkene.

Overlevelse etter hjertetransplantasjon

Som ved andre hjertetransplantasjonssentre er det en betydelig overvekt av menn blant de transplanterte (6). Dette reflekterer den hyppigere frekvens av alvorlig hjertesvikt på bakgrunn av koronar hjertesykdom som er

den tilstanden som hyppigst ligger til grunn for transplantasjon. Kvinner utvikler hjertesvikt på bakgrunn av koronar hjertesykdom i en høyere alder hvor transplantasjon ikke lenger er et aktuelt behandlingsalternativ. Imidlertid er det overvekt av menn i samtlige aldersgrupper, slik det også er internasjonalt (6). Overlevelsen er meget god både blant kvinner og menn tatt i betraktning at kun pasienter med terminal hjertesvikt med forventet levetid kortere enn ett år aksepteres for transplantasjon (2). Våre tidlig- og langtidsresultater er gode og fullt på høyde med internasjonale resultater (6) og rettferdiggjør de relativt høye omkostningene ved denne høyspesialiserte behandlingen.

Overlevelsen avhenger imidlertid både av grunnsykdommen og av alder på opera-

sjonstidspunktet. Best overlevelse har yngre mottakerer som får organ fra en ung donor. Tatt i betraktning den meget korte forventede overlevelse uten transplantasjon er likevel resultatene gode nok i den eldre alderskategori til å fortsette med den utvelgelsen av mottaker og donor som i dag praktiseres.

Komplikasjoner

Av tidlige komplikasjoner har spesielt reaksjon og tidlig postoperativ organsvikt vært et problem. Nøye overvåking og tidlig behandling har imidlertid ført til lav dødelighet, slik som ved andre transplantasjonssentre (6). Hyppige CMV-infeksjoner har ikke ført til dødsfall, men har til dels forlenget sykehusoppholdet betydelig. Senere i forløpet er graftsklerose, utvikling av diffus koronar sykdom i transplantatet, en hyppig og fryktet tilstand (7). Koronarstenosene forårsaker etter hvert et økende antall dødsfall pga. kronisk graftsvikt og akutt hjerteinfarkt. Av dem som er registrert som plutselig døde i vårt materiale, antas de fleste å ha akutt hjerteinfarkt, men uten at man har kunnet stille diagnosen anamnestic og i tilfeller hvor obduksjon ikke alltid er foretatt.

Da det transplanterte hjertet er denervert, og sjelden blir reinnervert i langtidsforløpet, får pasienten bare unntaksvis angina pectoris. Men akutt innsettende dyspné kan være tegn på koronar iskemi. Da annen iskemidiagnostikk som f.eks. arbeids-EKG-test hos transplanterte har betydelige svakheter, utføres årlig koronar angiografi. Vi har en liberal innstilling til å utføre PCI på signifikante stenoser da dette kan utføres trygt og med godt resultat (8). Selv om etiologien for stenosene er multifaktoriell, antas tilstanden å skyldes en kronisk reaksjon (9). Det er imidlertid vist at statinbehandling har en viss effekt på utvikling av graftsklerose (10), og hos oss blir derfor alle hjertetransplanterte behandlet med statin allerede tidlig postoperativt.

Sidevirkningene ved den immunsupprimerende behandling begrenser langtidsresultatene etter organtransplantasjon. Nyresvikt er et økende problem i langtidsforløpet. Et problem er at ciklosporin, som er det viktigste immunsupprimerende medikamentet i bruk, er nefrotoksisk. En nøyaktig dosering basert på konsentrasjonsbestemmelse i blod er derfor nødvendig. Antall pasienter i vårt materiale som får terminal nyresvikt, kan sammenliknes med antallet i andre materialer (3). Transplanterte har økt risiko for kreft (6), spesielt hudkreft av ikke-malign type (11). Det anbefales derfor gode profylaktiske tiltak, som å unngå sterk soleksponering og å bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor. Andre krefttyper er også et stort problem, og en dominerende dødsårsak i langtidsoppfølgingen. Ethvert nytt symptom hos transplanterte bør derfor følges nøye opp med relevant diagnostikk.

Mindre alvorlige komplikasjoner er hypertensjon, diabetes mellitus og hyperuri-

kemi. Dette er tilstander som bør overvåkes og behandles, av hensyn til mulig interaksjon med de immunsupprimerende medikamentene.

Konklusjon

Hjertetransplantasjon er den foreløpig beste behandlingen av terminal hjertesvikt, et økende folkehelseproblem over hele verden. Etter å ha hjertetransplantert 522 pasienter kan vi konkludere med at denne kompliserte behandlingen har gitt forlenget liv og bedret helse for alvorlig syke pasienter. Transplantasjonsaktiviteten har gitt norske pasienter et avansert tilbud og gjort medarbeiderne ved Rikshospitalet mer kompetente også i behandlingen av andre alvorlig hjertesyrke.

Litteratur

1. Frøysaker T, Lindberg H, Geiran O et al. Første hjertetransplantasjon i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1984; 104: 946–8.
2. Simonsen S, Geiran OR. Hjertetransplantasjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1116–8.
3. Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. I: Heart transplantation. London: Churchill Livingstone, 2002: 339–52.
4. Council of Europe. Newsletter Transplant 2004; 9: nr. 1. www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/Health/TRANSPLANT%20NEWSLETTER%202004.pdf (7.2.2007).

5. Rasmussen K, Bratlid D. Medisinske monopoler – et valg mellom kvalitet eller likhet. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2980–3.
6. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 945–55.
7. Klow NE, Levorstad K, Simonsen S et al. Coronary arteriopathy after heart transplantation. Acta Radiologica 1998; 39: 656–62.
8. Simpson L, Lee EK, Brenda JH et al. Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1211–7.
9. Haddad M, Pflugfelder PW, Guiraudon C et al. Angiographic, pathologic, and clinical relationships in coronary artery disease in cardiac allografts. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1218.
10. Valentine HA, Schroeder JS. HMG-CoA reductase inhibitors reduce transplant coronary artery disease and mortality. Circulation 1997; 96: 1370–3.
11. Jensen P, Hansen S, Møller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 177–86.

Manuskriptet ble mottatt 3.10. 2006 og godkjent 30.11. 2006. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.