

Lungnaígræðsla

Gunnar
Guðmundsson

Ágrip

Lungnaígræðsla er valkostur við meðferð langt gengnum lungnasjúkdómum, öðrum en krabbameinum, þar sem lífslíkur eru mjög skertar og lífsgæði léleg, þrátt fyrir bestu lyfjameðferð. Þær takmarkast mest af skorti á líffæragjöfum og langtíma fylgikvillum. Þeim er beitt við ýmsum gerðum af lungnasjúkdómum, svo sem lungnaæðasjúkdómum, bandvefsmyndandi sjúkdómum, langvinnum lungnateppusjúkdómum og sjúkdómum sem valda þrálátum sýkingum eins og slímseigjusjúkdómi (cystic fibrosis). Hægt er að græða í bæði hjarta og lungu, annað lunga eða bæði lungu eftir sjúkdómsgerð. Sagt er frá ábendingum, fráþendingum, skurðtækni, ónæmisbælandi lyfjum, fylgikvillum og árangri. Lífun er ekki eins góð og í öðrum líffæraígræðslum og stafar það af því hve lungun eru viðkvæm. Lungnapróf og heilsutengd lífsgæði batna þó mikið við lungnaígræðslu og sjúklíngar losna við súrefnisgjöf. Stífumyndandi berkjungabólga er algengasti fylgikvillinn og takmarkar langmest árangur af lungnaígræðslum. Nokkrir Íslendingar hafa gengist undir lungnaígræðslur, flestir í Gautaborg. Framtíð lungnaígræðslu snýst um að draga úr tíðni stífumyndandi berkjungabólgu og að afla fleiri líffæragjafa.

Inngangur

Lungnaígræðslur hófust í kringum 1960, en gengu afar illa til að byrja með. Var því lítið gert af þeim framundir 1980 þegar öflugri ónæmisbælandi lyf komu til sögunnar. Hefur árangur farið batnandi upp frá því og lungnaígræðslur hafa náð að festa sig í sessi sem valmeðferð við ýmsum lungnakvillum. Hjá sjúklíngum með mikla skerðingu á starfsgetu og takmarkaðar lífslíkur vegna lungnasjúkdóma getur lungnaígræðsla aukið bæði lífslíkur og lífsgæði. Því miður eru fylgikvillar algengir og setja hömlur á langtímavirkni ígrædda líffærisins og á lífun sjúklíngsins. Í Evrópu og Norður-Ameríku jókst fjöldi aðgerða ár frá ári eftir 1980 en hefur staðið í stað á undanförunum árum vegna takmarkaðs framboðs líffæra. Vegna þessa hefur fjöldi sjúklínga sem bíða eftir lungum margfaldast. Biðtími eftir líffærum hefur lengst og er nú gjarna 18-24 mánuðir. Þetta hefur orðið til þess að allt að fjórðungur sjúklínga deyr á meðan þeir bíða eftir nýju líffæri (1).

Ábendingar fyrir lungnaígræðslu

Ábending fyrir lungnaígræðslu er sérhver meiri-háttar lungnasjúkdómur annar en krabbamein, sem veldur minnkaðri starfsgetu einstaklingsins og dauða

ENGLISH SUMMARY

Guðmundsson G

Lung transplantation

Læknablaðið 2000; 86: 587-90

Lung transplantation is an option in the treatment of end stage lung diseases, excluding lung cancer, that lead to short life expectancy and poor quality of life. Now they are mostly limited by shortage of donor organs and longterm complications. They are used for various lung diseases such as pulmonary vascular diseases, fibrosing diseases, chronic obstructive pulmonary diseases and diseases that cause chronic infections. Depending on the indication it is possible to perform heart and lung transplantation, single lung or double lung transplantation. Indications, contraindications, surgical methods, immunosuppression, complications and outcomes will be discussed. Survival is not as good as for other solid organ transplantation. Measurement of pulmonary function and quality of life improve with lung transplantation. Bronchiolitis obliterans is the most common complication and is the most limiting factor. A few Icelanders have undergone lung transplantation, most of them in Gothenburg, Sweden. The future of lung transplantation depends on limiting the incidence of bronchiolitis obliterans and finding more organ donors.

Key words: lung transplantation, review.

Correspondence: Gunnar Guðmundsson E-mail: ggudmund@rsp.is

innan fárra ára þrátt fyrir bestu mögulegu lyfja og skurðmeðferð (2). Sjúklíngarnir eru því oftast í New York Heart Association (NYHA) flokki III eða IV þannig að þeir eru komnir með einkenni við minnstu hreyfingu eða í hvíld. Í töflu I eru sýndir helstu sjúkdómaflokkar þar sem lungnaígræðsla getur komið til greina sem meðferðarkostur (1,2). Meðal sjúkdóma sem hér er átt við má nefna lungnaæðasjúkdóma eins og lungnaháþrýsting af óþekktri orsök, lungnaháþrýsting af þekktri orsök eða heilkenni Eisenmengers (tafla I). Þá má einnig nefna bandvefsmyndandi lungnasjúkdóma eins og bandvefsmyndun í lunga af óþekktri orsök, sarklíki (sarcoidosis), giktsjúkdóma og lyfja- eða eiturofsakaða bandvefssjúkdóma. Þá geta sjúkdómar sem valda þrálátum lungnasýkingum eins og slímseigjusjúkdómur (cystic fibrosis) eða berkjuskúlk (bronchiectasis) gefið tilefni til lungnaígræðslu. Langvinnir lungnateppusjúkdómar eins og lungnaþemba er algengasti sjúkdómaflokkurinn, þar sem lungnaígræðsla er fhuguð og eru allt að 45%

Frá lyflækningadeild
Landspítala Hringbraut,
101 Reykjavík. Netfang:
ggudmund@rsp.is

Lykilorð: lungnaígræðslur,
yfirlit.

lungnaígræðslna framkvæmdar vegna þeirra (1,2). Í öðrum löndum er alfa-1-andtrýpsín skortur algeng ástæða fyrir lungnaígræðslu en sjúkdómurinn hefur ekki fundist á Íslandi.

Undirbúningur og mat fyrir lungnaígræðslu

Vanda þarf vel til vals sjúklinga fyrir lungnaígræðslu og er nauðsynlegt að hafa aldur sjúklings í huga. Að jafnaði eru ekki teknir sjúklingar eldri en 55 ára til hjarta- og lungnaígræðslu, ekki eldri en 60 ára sé um bæði lungu að ræða og ekki eldri en 65 ára til ígræðslu annars lungans. Stærð brjóstakassa, ABO blóðflokkun og saga um cytómegalóveiru- (CMV) sýkingu eru einnig mikilvægir þættir þegar verið er að velja sjúklinga til ígræðslu (3). Fyrri cytómegalóveirusýking er þó ekki eins mikilvæg og áður því allir fá þriggja mánaða gancíklóvírmeðferð eftir ígræðslu.

Frábendingar fyrir lungnaígræðslu

Helstu frábendingar fyrir lungnaígræðslu eru sýndar í töflu II. Þar má nefna þörf fyrir háa steraskammta, meiriháttar aðgerð á brjóstholi, lungum eða fleiðru, insúlínháða sykursýki, óafturkræfa líffærabilun eins og lifrar- eða nýrabilun, sögu um krabbamein og reykingar og aðra fíkn (2). Ef sjúklingar hafa verið læknaðir af krabbameini í fimm ár eða meira er

yfirleitt talið óhætt að gera lungnaígræðslu. Sjúklingar verða að vera reyklusir í að minnsta kosti sex mánuði til að teljast hæfir til ígræðslu. Sama gildir um aðra fíkn eins og áfengi. Þá eru alvarlegir geðsjúkdómar sem stuðla að lélegri meðferðarhæðni frábending. Vegna aukinnar hættu á ýmsum fylgikvillum er miðað við að sjúklingar séu ekki á hærri steraskammti en sem nemur 15 mg af prednisólóni á dag. Saga um fyrri aðgerðir á brjóstholi eða fleiðrulímingu (pleurodesis) gera aðgerðina erfiðari og auka hættu á blæðingu (3,4). Ígræðsla lungna í sjúklinga með bandvefssjúkdóma getur verið vandkvæðum bundin vegna aukinnar hættu á fylgikvillum (5). Langvinnar sýkingar í öndunarvegum eru ekki frábending fyrir lungnaígræðslu nema ef um er að ræða sýkingu með bakteríunni *Burkholderia cepacia* (6).

Skurótækni

Lungu til ígræðslu fást fyrst og fremst frá látnum gjöfum. Þau eru sennilega viðkvæmasta líffærið í heiladauðum einstaklingi og geta auðveldlega skemmst, til dæmis vegna vökvasöfnunar, ásvelgings, lungnabólgu tengdri öndunarvél og síðast en ekki síst vegna fyrri reykinga. Af þessum orsökum er aðeins hægt að nýta um fimmtung þeirra lungna sem koma frá látnum líffæragjöfum. Þá hafa lungun mjög stuttan blóðþurrðartíma eða innan við sex klukkustundir, þannig að ekki gefst tími til að gera fullkomna vefjaflokkun og er því stuðst við stærð brjóstakassans og ABO blóðflokka til að finna réttan þega (1-3).

Hægt er að gera mismunandi aðgerðir eftir því hver ábendingin er. Hjarta- og lungnaígræðslu er beitt við lungnaeðasjúkdóma, til dæmis heilkenni Eisenmengers ef ekki er unnt að leiðrétta hjartagallann. Eins ef um er að ræða alvarlegan kransæðasjúkdóm eða vanstarfsemi á vinstri slegli. Bæði lungu eru grædd í þá sem eru með þrálátar lungnasýkingar svo sem slímseigjusjúkdóm eða berkjuskúlk (2). Langalgengast er þó að einungis sé annað lungað grætt í. Með þessu móti má nýta lungun úr einum gjafa í tvo þega. Hefur þessi aðferð verið notuð við alla sjúkdómaflokka nema slímseigjusjúkdóm og berkjuskúlk (7). Þegar þessi aðferð er notuð við sjúklinga með lungnaþembu geta komið upp vandamál vegna yfirþenslu á lunganu sem eftir er, sérstaklega fyrst eftir aðgerðina (1). Ígræðsla beggja lungna í röð er fólgin í því að græða tvö lungu í samtímis í sömu aðgerðinni. Er þá hægt að komast hjá því að nota hjarta- og lungnavél. Þessi aðferð er mest notuð hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm og berkjuskúlk. Síðustu ár hafa einnig komið til sögunnar ígræðslur á einstökum löppum lungnanna frá lifandi gjöfum. Eru þá græddir í

Table I. Examples of indications for lung transplantation.

Disease categories	Examples
Pulmonary vascular diseases	Primary pulmonary hypertension, Eisenmenger syndrome
Fibrosing diseases	Idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis
Chronic obstructive pulmonary diseases	Emphysema, alfa-1-antitrypsin deficiency
Recurrent pulmonary infections	Cystic fibrosis, bronchiectasis
Other	Collagen vascular diseases, drug- and toxin-induced

Table II. Examples of contraindications for lung transplantation (some can be relative contraindications).

Contraindications	Examples
Immunosuppression	Steroid dose higher than 15 mg daily
Thoracic surgery	Thoracotomy, pleurodesis
Diabetes mellitus	Insulin-dependent diabetes mellitus
Irreversible organ failure	Kidney or liver failure
History of cancer	Less than 5 years from diagnosis
Systemic diseases	Connective tissue disorders
Infections	Active extrapulmonary infections, eg hepatitis
Nutritional status	Severe malnutrition or marked obesity

báðir neðri lapparnir frá tveimur gjöfum með sömu blóðflokka. Mikilvægt er að gjafinn sé stærri en þeginn svo að lungnalappinn nái að þenjast út í brjóstholið. Aðgerðir þessar hafa reynst hættulitlar fyrir gjafana (8).

Ónæmisbæling

Ónæmisbæling með lyfjum hefst strax eftir aðgerðina og er ævilöng. Algengast er að nota kýklósporín eða takrólímus, azatíóprín eða mýkófénólát mófetíli og prednisólón. Þá tíðkast víða að gefa mófetíli gegn eitilfrumum strax eftir lungnaskiptin. Nýlega hafa einnig komið til sögunnar lyf sem bæla interleukín-2 myndun og eru notuð strax eftir ígræðslu aðgerðina (1).

Árangur af lungnaígræðslum

Lifun: Samkvæmt alþjóðlegum skráningum er eins árs lifun lungnaþega 71%, þriggja ára 55% og fimm ára lifun 43% (1,2). Er þetta talsvert lakara en fyrir hjarta- og lifraígræðslur og mun lakara en fyrir nýraígræðslur. Er því mikilvægt að átta sig á því að stundum er lifunin jafngóð eða betri með þeim sjúkdómi sem sjúklingur hefur án þess að komi til ígræðslu. Sjúklingar með slímseigusjúkdóm og með bandvefsmyndun í lungum hafa mest gagn af lungnaígræðslu.

Lungnastarfsemi: Mikill bati verður á lungnastarfsemi eins og sjá má með rannsóknaraðferðum eins og blástursprófum og nær batinn hámarki þremur til sex mánuðum eftir ígræðslu. Ef skipt er um bæði lungu næst yfirleitt full starfsemi en 50-70% ef skipt er um annað lungað. Súrefnisgildi í blóði batna verulega og sjúklingar losna yfirleitt við súrefnisgjöf (1).

Blóðföll: Hjá sjúklingum með lungnaæðasjúkdóm verða viðnám og þrýstingur í lungnaæðum strax eðlileg. Útstreymisbrot hægri slegils batnar verulega (9).

Áreynsluþol eykst yfirleitt það mikið að sjúklingar ná virkum lífsháttum og allt að 80% sjúklinga hafa enga takmörkum á hreyfingu einu ári eftir lungnaígræðslu (1).

Lífsgæði batna hjá flestum, en geta versnað aftur þegar frá líður vegna síðbúinna fylgikvilla (10). Aðeins um 40% lungnaþega hverfa þó til vinnu aftur.

Algengir fylgikvillar

Frumgræðlingsbilun (primary graft failure) gerist strax eftir ígræðsluna og er talin orsakast af blóðþurrðar- og endurflæðisáverka. Innan þriggja daga frá aðgerð koma fram dreifðar íferðar í lungum og mikill súrefnisshortur. Beitt er stuðningsmeðferð en allt að 60% þessara sjúklinga deyja (11).

Fylgikvillar í loftvegum eru nú sjaldgæfari en áður vegna bættrar skurðtækni. Þrenging á

tengingunni við ígrædda lungað er algengust og er oftast hægt að laga með ísetningu stoðnets (12).

Sýkingar eru mun algengari hjá lungnaþegum en öðrum líffæraþegum og stafar að hluta til af nánnum tengslum lungnanna við umhverfið. Bakteríusýkingar eru algengastar bæði fyrst eftir ígræðsluna og síðan hjá þeim sem fá langvinna höfnun og stíflumyndandi berkjungabólgu (bronchiolitis obliterans). Gram-neikvæðar bakteríur eru algengur orsakavaldur (13). Athyglisvert er að sjúklingar með slímseigusjúkdóm eru ekki í meiri hættu að fá sýkingar í neðri loftvegi en aðrir eftir lungnaígræðslu (6). Cýtómegalóveirusýkingar halda áfram að vera verulegt vandamál og geta valdið slæmri lungnabólgu og leitt til langvinnrar höfnunar. Oft er því gefið gancíklóvír fyrst eftir aðgerð til að draga úr þessari hættu (14).

Höfnun

Bráðhöfnun er algengust fyrstu 100 dagana eftir ígræðslu en getur komið fyrir hvenær sem er. Einkenni eru ósértæk og er oft erfitt að greina á milli höfnunar og sýkingar. Því þarf oft að taka sýni frá lunga til að greina á milli (1). Skerðing á blástursprófum um 10% eða meira getur verið merki um höfnun og er það aðalástæða þess að sjúklingar mæla blásturspróf daglega. Við bráðri höfnun er venjulega gefin háskammta sterameðferð í æð í þrjá daga og síðan er aukið tímabundið við ónæmisbælandi meðferðina (1).

Langvinn höfnun er alvarlegasta vandamálið eftir lungnaígræðslu og það sem veldur því að líftími lungnagræðlinga er mun styttri en annarra græðlinga (15). Vefjafræðilega kemur hún fram sem stíflumyndandi berkjungabólga sem með bandvefsmyndun veldur þrengingu í litlum loftvegum. Algeng einkenni eru vaxandi mæði og hósti. Við blásturspróf kemur fram teppa með lækkan á fráblæstri eftir eina sekúndu. Meingerð er ekki vel þekkt en oft er fyrri saga um endurteknar bráðar hafnanir og cýtómegalóveirusýkingar. Stíflumyndandi berkjungabólga kemur fram í 60-80% sjúklinga sem lifa í fimm ár. Margvísleg ónæmisbælandi meðferð hefur verið reynd og getur hún í mesta lagi hægt á sjúkdómsganginum en ekki stöðvað hann. Horfurnar eru slæmar og látast 40% innan tveggja ára frá greiningu. Stundum eru lungu grædd í aftur en árangur er ekki góður.

Lungnaígræðslur á Íslandi

Nokkrir Íslendingar hafa fengið ígrædd lungu. Bæði hefur verið um að ræða hjarta- og lungnaígræðslur og lungnaígræðslu eina sér. Þessar aðgerðir hafa flestar verið gerðar á Sahlgrenska sjúkrahúsinu í Gautaborg í Svíþjóð en nú er í gildi samningur um að líffæra-

ígræðslur á Íslendingum séu gerðar við Ríkisspítalann í Kaupmannahöfn. Enn sem komið er hefur enginn Íslendingur farið í lungnaskipti til Kaupmannahafnar. Þar eru 80-100 sjúklingar á biðlista eftir lungnaígræðslu og er algengt að sjúklingar bíði í tvö til þrjú ár eftir nýju líffæri. Um fjórðungur sjúklinga deyr meðan þeir eru enn á biðlistanum. Árangurinn telst sambærilegur og annars staðar, þar sem lýst er 96% eins árs lifun og 65% sjö ára lifun (munnlegar upplýsingar frá Ulrik Gerner Svendsen yfirlækni). Eftirlit eftir ígræðslu felst meðal annars í blástursprófum, röntgenmynd af lungum og blóðprófum. Berkjuspjolanir eru gerðar tveimur, fjórum, sex og 12 vikum eftir aðgerð og síðan sex, 12, 18 og 24 mánuðum eftir ígræðsluna. Ráðgert er að eftirlit verði hér á landi eftir fyrstu sex vikurnar eftir aðgerð.

Framtíðin

Til að lungnaígræðslur geti haldið áfram að þróast þarf að koma til aukið framboð af líffærum og betri meðferð við langvinnri höfnun. Hugsanlegt er að lungu úr dýrum verði notuð í framtíðinni og stöðugt er unnið að þróun nýrra ónæmisbælandi lyfja (1,2). Mikilvægt er fyrir Íslendinga að halda áfram samvinnu við bestu stofnanir á Norðurlöndum og tryggja áframhaldandi líffæragjafir á Íslandi.

Heimildir

1. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Eng J Med* 1999; 340: 1081-91.
2. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 703-9.
3. Hauptman PJ, O'Connor KJ. Procurement and allocation of solid organs for transplantation. *N Eng J Med* 1997; 336: 422-31.
4. Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 139-43.
5. Pigula FA, Griffith BP, Zenati MA, Dauber JH, Yousem SA, Keenan RJ. Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1630-4.
6. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thomson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation: impact of cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 1601-7.
7. Grossmann RF, Frost A, Zamel N, Patterson GA, Cooper JD, Myron PR, et al. Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med* 1990; 322: 727-33.
8. Barr ML, Schenkel FA, Cohen RG, Barbens RG, Fuller CB, Hagen JA, et al. Recipient and donor outcomes in living related and unrelated lobar transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 2261-3.
9. Kramer MR, Valentine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73: 494-500.
10. Gross CR, Savik K, Bolmann RM III, Hertz MI. Long-term health status and quality of life outcomes of lung transplant recipients. *Chest* 1995; 108: 1587-93.
11. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998; 114: 51-60.
12. Susanto I, Peters JI, Levine SM, Sako EY, Anzueto AR, Bryan CL. Use of balloon-expandable metallic stents in the management of bronchial stenosis and bronchomalacia after lung transplantation. *Chest* 1998; 114: 1330-5.
13. Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, Vellend H, Winton TL,

- Patterson GA. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992; 101: 1056-9.
14. Soghikian MV, Valentine VG, Berry GJ, Patel HR, Robbins RC, Theodore J. Impact of ganciclovir prophylaxis on heart-lung and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 881-7.
 15. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis and risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1255-63.
 16. Dorling A, Riesbeck K, Warrens A, Lechler R. Clinical xenotransplantation of solid organs. *Lancet* 1997; 349: 867-71.