

# Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: <b>LTX, lungetransplantation</b>	Dato: 11.01. 2008	Retningslinje nummer:
	Dato for revision: 11.01. 2010	
Udarbejdet af: Ida E. Steffensen, Martin Iversen, Elisabeth Bendstrup		Sider: 3

## 1.1. LUNGETRANSPLANTATION, LTX:

Den første lungetransplantation blev foretaget i 1981. Siden 1992 er LTX foretaget på Rigshospitalet. Under indgrebet udskiftes en eller to lunger via enten sternumsplit eller lateral adgang. Samtidig transplantation af hjertet udføres ikke længere undtaget ved medfødte hjerte-lungelidelser. Der udføres 30-40 lungetransplantationer årligt.

## 1.2 HENVISNING AF PATIENTER TIL LTX

Patienter, som ønskes vurderet mhp. LTX henvises til udredning på Transplantationsafsnittet, Rigshospitalet eller Lungemedicinsk Afdeling, Århus Sygehus.

Patienter med kronisk lungesygdom, i optimal behandling, og som på trods heraf har faldende funktionsniveau og forværring af den respiratoriske tilstand iht. tabel 1 kan henvises. Generelt skal der være en forventet restlevetid på under 2 år, før patienten optages på aktiv venteliste.

Patienterne skal have været absolut rygeabstinente i minimum 6 mdr. forud for henvisning og generelt udvise god compliance.

Patienter med corporasammenfald pga. osteoporose, malign lidelse, nedsat nyrefunktion, psykiatrisk lidelse som medfører manglende compliance, misbrugsanamnese, samt psykisk instabilitet under højdosis prednisolon, BMI > 30 samt daglig prednisolondosis over 10 mg transplanteres ikke. Forekomst af anden komorbiditet udgør en relativ kontraindikation og vurderes individuelt.

Der findes ingen aldersgrænse, men generelt er risikoen for komplikationer stærkt øget for patienter over 60 år.

Tabel 1. Vejledende kriterier for sygdommens sværhedsgrad før optagelse på venteliste til LTX.

	Emfysem, $\alpha_1$ -antitrypsinmangel	Cystisk fibrose	IPF	Sarcoidose	Primær PAH
FEV1	< 25%	< 30%		< 40%	
lilbehand- ling	+	+		+	
DLCO			< 40%	< 40%	
HRCT (lungevæv involveret)			> 50%		
6 min. Gangtest	< 250-300 m			< 350 m	
PAH* (hørsidig hjertekat)			+	+	+

PAH: pulmonal arteriel hypertension. IPF: Idiopatisk pulmonal fibrose.

## 1.3 OPFØLGNING EFTER TRANSPLANTATION

Der er livslang kontrol efter LTX. Alle patienter monitorerer PEAK-flow hjemme.

**Bronkoskopi m. TBB og BAL:** Foretages protokolleret efter ½, 1, 1½, 3, 6, 12, 18 og 24 måneder, samt ved tab af FEV<sub>1</sub>. 74% oplever akut afstødning (rejektion) i løbet af de første 2 år, med størst risiko lige efter LTX. Forekomst af infektion med bl.a. CMV og svampe skal afklares, da disse øger risikoen for kronisk afstødning.

**Ambulant kontrol:** I perioden 0-3 mdr.: hver 14. dag, i perioden 3-12 mdr.: hver måned, efter et år: hver 2. md. Efter 2. år overgår pt. til kontrol hver 3. md.

Kontrollerne omfatter blodprøver med måling af fuldblodskoncentration af immunosuppressiv behandling, lever-, nyre- og knoglemarvspåvirkning, lungefunktion, BMI, blodtryk og saturation.

**Årskontrol:** Samme som ovenfor samt måling af nyrefunktion ved Cr-EDTA, lungefunktion (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, TLC, RV, DLCO), rtg. af thorax, ekg, fraktionerede lipider, fastebloodsukker og BMI.

## 1.4 VANLIG MEDICINERING HOS LTX-PATIENTER OG MEDICINSKE INTERAKTIONER

LTX patienter er i livslang immunosupprimerende behandling. Generelt er der mange bivirkninger og risiko for interaktioner (tabel 2). Ved tillæg af ny medicin bør risikoen for interaktioner altid overvejes, og kontrolmåling af fuldblodskoncentration for immunosuppressiva tilrådes.

**Immunosuppressiva:** Calcineurin inhibitorer, som virker specielt på T-lymfocytterne, er de vigtigste immunosuppressive stoffer. Der anvendes enten Sandimmun® eller Prograf®, evt. i kombination Certican®. Dette kombineres med Imurel® (sjældent Cellcept®) og prednisolon (tabel 2).

**Zitromax®:** Øvre luftvejsinfektion med bevaret lungefunktion; dosis 500 mg x 1 i 3 dage, gentages efter en uge.

**Lipidsænkende præparater:** Hydrofile præparater (Pravachol®) anbefales pga. mindre risiko for svære bivirkninger i kombination med øvrige medicinering. Obs. påvirkning af levertal.

**Allopurinol®:** Profylaktisk mod arthrit urica betinget af nyreinsufficiens interagerer med imurel®, hvorfor imuredosis reduceres 50-75% under behandling.

gen.

**NSAID: kontraindiceret til LTX patienter** pga. acceleration af nefrotoksicitet.

**Hjertemagnyl<sup>®</sup>**: Kun ved sikker indikation pga. risiko for acceleration af nefrotoksicitet.

Tabel 2. Bivirkninger ved almindelig anvendt medicin.

	ever Tal	Nyre- Tal	inogle- marv	CNS	GI	Na	k	Mg
Sandimun	↑	↑		X	X		↑	↓
Imurel	↑	X	X		X			
Prednisolon				X	X			
Vfend	↑	X			X			
Valcyte		↑	X	X	X	↓	↓	
Sulfotrim	X	X	x					
Alendronate		X		X	X			
Allopurinol	X	X	X		X			

Tabel 3. Grov rettesnor for fuldblodskoncentration af calcineurininhibitorer efter LTX.

Monoterapi med	
Sandimmun <sup>®</sup> (B-ciclosporin):	
1.-3. måned:	200-250 µg/l
4.-12. måned:	150-200 µg/l
13. måned - :	100-150 µg/l
Monoterapi med	
Prograf <sup>®</sup> (B-tacrolimus):	
1.-3. måned:	10-15 µg/l
4.-12. måned:	8-12 µg/l
13. måned - :	6-10 µg/l
Sædvanlig nedre grænse ved monoterapi:	
Sandimmun <sup>®</sup> (B-ciclosporin):	100 µg/l
Prograf <sup>®</sup> (B-tacrolimus):	6 µg/l
Afvigelser fra ovenstående kan forekomme.	
Værdier ved kombinationsbehandling:	
enten	
Sandimmun <sup>®</sup> (B-ciclosporin):	30-70 µg/l
Certican <sup>®</sup> (B-everolimus):	3-5 µg/l
eller	
Prograf <sup>®</sup> (B-tacrolimus):	3-8 µg/l
Certican <sup>®</sup> (B-everolimus):	3-5 µg/l
Certican <sup>®</sup> må <b>aldrig</b> gives som monoterapi.	

### 1.5 AKUT INDLÆGGELSE AF LTX-PATIENT

LTX-patienter tåler ikke dehydrering og er i højrisiko for medikamentel intoksikering og er pga. den immunsupprimerende behandling i øget risiko for infektion. Indenfor de to første år er risiko for akut afstødning til stede og generelt er patienterne i risiko for udvikling af kronisk afstødning (BOS). Vigende peakflow hjemme, pludseligt ændrede GI-symptomer, feber eller tiltagende dyspnø kræver i starten indlæggelse.

De første 3 måneder efter transplantation henvender patienten sig uanset hvad der forekommer direkte på LTX-afsnittet, RH. Patienten skal med-

bringe sin medicin.

Efter de første 3 mdr. henvender pt. *sig efter aftale med RH* til lokal læge, som formidler indlæggelse på lokal akut modtageenhed. Patienter, der efter aftale med LTX-lægerne, RH, er overgået til kontrol på Lungemedicinsk afdeling, Århus Sygehus, kan henvende sig direkte telefonisk på afdelingen ved akut lungesygdom. I tvivlstilfælde kan lægerne, LTX-afsnittet, altid adspørges.

Følgende skal afklares:

- Medikamentel interaktion (nyrepåvirkning)
- Infektion
- Akut rejektion (*de første 2 år efter LTX*)
- Kronisk afstødning (BOS)

*Prøver ved indlæggelsen:*

Hgb, leuk. + diff, CRP, PCR-CMV i blod, thromb., koagulationsfaktor, Bili, ASAT/ALAT, LDH, Bas.fosf., Carb, Creatinin, Na, K, Mg. Fuldblodskoncentration af Sandimmun<sup>®</sup> (B-ciclosporin), Prograf<sup>®</sup> (B-tacrolimus) eller Certican<sup>®</sup> (B-everolimus) kontrolleres som dalværdi næste morgen **før** medicinindgift. Endvidere tages rtg. af thorax, Ekg, Spirometri med FEV<sub>1</sub> (sammenlignes med sidste værdi efter LTX), saturation eller arterie-punktur.

**Ad a)** Indtil blodprøver foreligger anbefales: væskebalance 0, med min. 2500 ml indgift per døgn.

**Ad b)** Ved mistanke om infektion opstartes akut efter udtag af blod og urin til D + R: inj. Meronem 1000 mg x 3 iv. og tbl. Cifin 500 mg x 2 po. Justeres ift. nyrefunktionen og behandlingens længde anbefales til 10 dage. Antibiotika ændres senere iht. blod- og dyrkningssvar.

Andre diagnoser behandles iht. almindelige retningslinjer for akutte patienter, men det anbefales altid at konferere med den lokale lungemedicinske speciallæge.

**Ved mistanke om akut rejektion kontaktes RH altid.**

Næste hverdag efter akut indlæggelse kan Lungetransplantationslægerne, LTX-afsnittet RH, i tvivlstilfælde, kontaktes.

**Ad c)** Bronkoskopi m. TBB og BAL foretages som regel på RH, hvor der iht. guidelines tages minimum 5 store transbronkiale biopsier i gennemlysning med forsigtighed, da de fleste pt. kun har en lunge funktionelt og vævet er blødt. Akut rejektion defineres ud fra ISHLT's (International Society of Heart and Lung Transplantation) kriterier og graderes på en skala fra LA0. LA4. Grad LA2 og opefter behandles med rejektionskur.

Forekomst af CMV, Aspergillus, pseudomonas, atypisk TB m.m. i BAL-væske eller evt. påvist ved immunhistokemisk specialfarvning, behand-

les efter vanlig instruks enten på LTX-afsnittet, RH, eller på Lungemedicinsk Afdeling B, Århus Sygehus eller evt. efter lokal aftale med speciallæge på andet specialiseret afsnit.

**Ad d)** Bronkiolitis obliterans syndrom (BOS) = kronisk rejektion defineres fra den bedste opnåede værdi af FEV<sub>1</sub> målt to gange med 3 ugers interval (tabel 4).

Forventet FEV<sub>1</sub> efter transplantation varierer stærkt, da størrelsen af den transplanterede lunge er valgt dels ud fra forventede værdier målt ved spirometri og dels ud fra kroniske påvirkninger iht. patientens grundmorbus.

Medianværdi af FEV<sub>1</sub> for dobbelt LTX er 2,9 l, for enkelt LTX 1,6 l.

Tabel 4. BOS gradsinddeling.

BOS 0:	FEV <sub>1</sub> > 90%
BOS 0-p:	FEV <sub>1</sub> 90-81%
BOS 1:	FEV <sub>1</sub> 80-66%
BOS 2:	FEV <sub>1</sub> 65-50%
BOS 3:	FEV <sub>1</sub> < 50%

## 1.6 PROGNOSE

Prognosen for LTX-patienter i Danmark er god sammenlignet med udlandet, idet der er 1-års overlevelse på 80%; 5-års overlevelsen er 60% uden BOS, og knap 40% ved forekomst af BOS. 10-års overlevelsen er ca. 40% uden BOS, og 5% ved forekomst af BOS.

Siden 1992 har der været en rivende udvikling af medicinprodukter og erfaringerne på verdensplan er blevet større, hvorfor prognosen forventes betydeligt forbedret over de næste år.

## 1.7 KONTAKTPERSONER

Lungetransplantationsafsnittet, RH: 35 45 21 54

Lungetransplantationslægerne:

Ida E. Steffensen

Martin Iversen

Jørn Carlsen

Vagthavende bagvagt: 35 45 16 99

Lungemedicinsk Afdeling B, Århus Sygehus:

Lungetransplantationsafsnit B5:

Ole Hilberg

Elisabeth Bendstrup

Lungemedicinsk bagvagt, tlf. 89 49 33 33.

**Referencer:**

Am. J. Transplant. 2004; 4: 1171-8.

J. Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1834-43.