

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Lungetransplantation (LTx)	Dato: 01.09.2018	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Thomas Kromann Lund, Kristine Jensen, Elisabeth Bendstrup, Jesper Rømhild Davidsen, Hans Henrik Schultz og Michael Perch	Dato for næste revision: September 2020	Sider: 4

1.1. LTx:

Den første LTx i Danmark blev foretaget i 1992 på Rigshospitalet. Under indgrebet udskiftes en eller to lunger (den ene eller begge lunger) via enten sternotomi eller lateral adgang (thorakotomi). Samtidig transplantation af hjertet udføres sjældent, og kun ved medfødte hjerte-lungelidelser. Der udføres omkring 30 lungetransplantationer årligt.

1.2 HENVISNING AF PATIENTER TIL LTx

Patienter, som ønskes vurderet mhp. LTx, henvises til udredning på Sektion for lungetransplantation, Rigshospitalet, Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital (OUH) eller Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital (AUH).

Patienter med terminal lungesygdom, som på trods af optimal behandling har faldende funktionsniveau og forværring af den respiratoriske tilstand, kan henvises. Kontraindikationer for optagelse på venteliste og vejledende kriterier for henvisning kan ses nedenfor. Generelt skal der være en forventet restlevetid på under 2 år, før patienten optages på aktiv venteliste.

De nedenfor anførte kriterier er vejledende. Det er ikke alene niveauet i lungefunktion, der er afgørende, men også det aktuelle fald og den forventede prognose. Henvis hellere for tidligt end for sent. Henvisning til vurdering for LTx har meget store konsekvenser, og man skal sikre sig, at der ikke foreligger umiddelbare kontraindikationer og at patienten i princippet er egnet til behandlingen.

Vejledende kriterier for henvisning:

ILS – inkl. IPF og sarkoidose

- ✓ Diffusionskapacitet (DLCO) < 40%
- ✓ Iltbehandling (også funktionsilt)
- ✓ Fald i FVC (>10% på 6 mdr.)

KOL/Emfysem/A1ATD

- ✓ FEV1 < 25%
- ✓ BODE index ≥ 6
- ✓ Iltbehandling
- ✓ Sygdomsprogression trods maximal behandling

Pulmonal Arteriel Hypertension (PAH)

- ✓ NYHA kl III el IV
- ✓ Progressiv sygdom på trods af specifik PAH behandling

Cystisk fibrose

- ✓ FEV1 < 30%, eller hurtigt faldende LFU
- ✓ 6MWD < 400 meter
- ✓ Udvikling af pulmonal hypertension
- ✓ Hyppige exacerbationer inklusiv pneumothorax og hæmoptyse

Kontraindikationer for optagelse på venteliste:

- Aktiv rygning (minimum rygeabstinent i 6 mdr., gælder også nikotinsubstitution)
- Misbrug af alkohol, marihuana m.m.
- Psykiatrisk lidelse som medfører dårlig kompliance
- Anamnese med malignitet og < 5 års recidivfrihed. Behandlet hudcancer (non-melanom) < 2 års recidivfrihed
- Ubehandlet betydende dysfunktion af andet større organ (f.eks. hjerte, lever, nyre, hjerne)
- Ubehandlet arteriosklerose med mistænkt eller sikker irreversibel organ iskæmi/dysfunktion eller koronarisklerose, som ikke kan revasculariseres
- Blødningsforstyrrelser, som ikke kan korrigeres
- Kronisk infektion med højvirulente eller resistente mikroorganismer
- Columnasammenfald pga. osteoporose
- Svær overvægt med BMI > 35
- Manglende compliance
- Manglende socialt sikkerhedsnet
- Svært nedsat funktionsniveau med begrænset rehabiliteringspotentiale

Ovenstående er ikke fuldt dækkende, og hver enkelt patient vurderes individuelt. Der er ingen absolut øvre aldersgrænse, men generelt er risikoen for komplikationer stærkt øget for patienter over 60 år.

1.3 PATIENTER PÅ VENTELISTE TIL LTx

Ved indstilling til LTx sættes patienterne på venteliste. Patienter på venteliste revurderes løbende på transplantationsafsnittene for at sikre, at patienterne er i optimal behandling og stadig er egnede til LTx.

Patienter på venteliste kan udover kontrol på transplantationsafsnittene følges på lokal lungemedicinsk afdeling til regelmæssig kontrol. Dette specielt mhp. optimering af medicin, rehabilitering og kostvejledning. Patienter med

forværring i grundsygdommen eller ny komorbiditet udredes og behandles på lokalt sygehus.

Transplantationscenteret på RH skal informeres ved mistanke om ny alvorlig komorbiditet (f.eks. ved infektion med behov for i.v. antibiotika eller udredning for cancersuspekt infiltrat m.m.). Patientens ventestatus vil blive sat på standby indtil afklaring foreligger.

Ved tvivlsspørgsmål kan transplantationsafsnittet på RH kontaktes.

1.4 OPFØLGNING EFTER LTx

Der er livslang kontrol efter LTx, i starten hyppige kontroller hver 2-4. uge, senere hver 3.-4. måned.

Alle patienter benytter pep-fløjte dagligt og monitorerer peakflow regelmæssigt.

Bronkoskopi med transbronkiale biopsier (TBB): Foretages efter ½, 1, 1½, 3, 6, 12, 18 og 24 måneder, samt ved tab af FEV₁. Omkring ¾ oplever en akut cellulær afstødning (rejektion) i løbet af de første 2 år, med størst risiko lige efter LTx. Forekomst af infektion, herunder CMV og andre opportunistiske infektioner skal afklares, da disse øger risikoen for kronisk afstødning.

Ambulant kontrol: Alle har tæt ambulant kontrol de første 2 år, herefter kontrolleres med større intervaller.

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

Årskontrol: Samme som ovenfor samt udvidet lungefunktion, rtg. thorax, EKG samt kolesterol og HbA1c. DEXA scanning foretages hvert andet år. Årskontroller varetages på RH imens øvrige kontroller varetages på henvisende transplantationsafsnit (RH, AUH og OUH).

Patienter bør endvidere henvises til årlig dermatologisk kontrol for opsporing af hudcancer. Herudover anbefales livslang årlig gynækologisk undersøgelse med celleskrab og årlig tandlægekontrol.

1.5 VANLIG MEDICINERING OG MEDICINSKE INTERAKTIONER

LTx patienter er i livslang immunosupprimerende behandling. Generelt er der mange bivirkninger og risiko for interaktioner. Ved tillæg af ny medicin bør risikoen for interaktioner altid overvejes, og kontrolmåling af koncentration for immunosuppressiva tilrådes.

Husk at den immunosupprimerende behandling svækker sygdomstegn, specielt tegn på infektion. Hvis patienten på grund af akut sygdom ikke kan tage sin sædvanlige medicin da kontakt den Tx-afdeling, hvor patienten går til kontrol.

Immunosuppressiva:

Calcineurininhibitorer er de vigtigste immunosupprimerende præparater. Der anvendes

enten ciclosporin (CyA) eller tacrolimus, evt. i kombination med everolimus. Calcineurininhibitorer kombineres oftest med azathioprin eller mycophenolatmofetil samt altid prednisolon.

Sulfametoxazol med trimetoprim:

Gives altid for at forebygge pneumocysteininfektion m.m. Vanlig dosis 1 tabl. x 3 ugentligt. Dosis afhænger dog af nyre- og knoglemarvsfunktion.

Azithromycin:

Behandling af kronisk afstødning; 250-500 mg x 3 ugentligt.

Antiviral behandling:

Valcyte (Valganciclovir) gives profylaktisk de første 6-12 mdr afhængig af donorens og recipientens IgG status for CMV. Valcyte gives også ved senere reaktivering af CMV infektion.

Tabel 1. Grov rettesnor for fuldblodskoncentration af calcineurininhibitorer efter LTx (afhængig af nyrefunktion).

Ciclosporin:	
0-3. måned:	250-300
µg/l	
3.-6. måned:	200-250
µg/l	
6.-12. måned:	150-200
µg/l	
> 12. måned:	100-150
µg/l	
Tacrolimus:	
0.-3. måned:	10-14
µg/l	
3.-6. måned:	8-12
µg/l	
6.-12. måned:	8-10
µg/l	
> 12. måned:	6-8
µg/l	
Værdier ved kombinationsbehandling:	
enten	
Ciclosporin:	50-100
µg/l	
Everolimus:	2-5
µg/l	
eller	
Tacrolimus:	3-6
µg/l	
Everolimus:	2-5
µg/l	
Everolimus gives ikke som monoterapi.	
Afgivelser fra ovenstående kan forekomme og individuel tilpasning til den enkelte patient kan være nødvendig (bla afhængig af tid efter LTx, nyrefunktion og seneste biopsisvar mm)	

Magnyl:

Forsigtighed pga risiko for acceleration af nefrotoksicitet.

Fluconazol:

Interagerer med ciclosporin og tacrolimus, og dosis af ciclosporin eller tacrolimus bør reduceres.

Lipidsænkende præparater:

Standard er 10 mg pravastatin x 1. Hydrofile præparater (pravastatin) anbefales pga. mindre risiko for svære bivirkninger i kombination med øvrige medicinering. Obs. påvirkning af levertal.

Allopurinol:

Interagerer med azathioprin, hvorfor dosis bør reduceres 50-75% under behandlingen.

NSAID:

Kontraindiceret pga nefrotoksicitet.

1.6 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 specielt de to første år skal akut cellulær afstødning overvejes ved alle indlæggelser. Vigende peakflow, pludseligt ændrede GI-symptomer, feber eller tiltagende dyspnø kræver i starten indlæggelse.

De første 3 måneder efter LTx henvender patienten sig uanset hvad direkte på LTx-afsnittet, RH. Patienten skal medbringe 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 de Lungemedicinske Afdelinger på AUH eller OUH, kan henvende sig direkte telefonisk på disse afdelinger ved akut lungesygdom. I tvivlstilfælde kan lægerne, LTx-afsnittet, RH, altid adspørges.

Følgende skal afklares:

- Medikamentel interaktion (nyrepåvirkning)
- Infektion (også ekstrapulmonalt)
- Akut cellulær afstødning
- Kronisk afstødning (CLAD efter det engelske Chronic Lung Allograft Dysfunction)

Prøver ved indlæggelsen:

Hb, leuk. + diff, CRP, PCR for CMV-DNA i blod, thromb., koagulationsfaktor, bili, ASAT/ALAT, LDH, Bas.fosf., Carb, Creatinin, Na, K, Mg. Koncentrationen af ciclosporin, tacrolimus og everolimus kontrolleres som dalværdi næste morgen **før** medicinindgift.

Endvidere tages rtg. thorax, EKG, spirometri (FEV₁ sammenlignes med sidste seneste værdi efter LTx), saturation og 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, urin og evt. Exp. D + R:
inj. Meropenem 1000 mg x 3 iv. og
tbl. Ciprofloxacin 500 mg x 2 po.

Dosis justeres iht. nyrefunktionen. Anbefalet behandlingstid er ca. 10 dage. Antibiotika ændres senere iht. dyrkningssvar.

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

Ved mistanke om akut cellulær afstødning 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 eller AUH, hvor der iht. guidelines tages 4-6 transbronkiale biopsier i gennemlysning med forsigtighed, da vævet kan være blødt.

Akut afstødning 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 afstødningskur (højdosering steroid).

Forekomst af CMV, Aspergillus, pseudomonas, atypisk TB m.m. i BAL-væske eller antistof medieret afstødning evt. påvist ved immunhistokemisk specialfarvning, behandles efter vanlig instruks enten på LTx-afsnittet, RH, på Lungemedicinsk Afdeling på AUH eller OUH, eller evt. efter lokal aftale med speciallæge på andet specialiseret afsnit.

A Ad d) Kronisk afstødning inddeles i en obstruktiv nedsættelse BOS (Bronchiolitis obliterans syndrom), som er defineret ved fald i FEV₁ fra den bedste opnåede værdi af FEV₁ (tabel 2), eller rCLAD (restrictive chronic lung allograft dysfunction) – en restriktiv funktionsnedsættelse med de samme kriterier som BOS, men ledsaget af et fald i TLC til under 90% af baselineværdien og typisk ledsaget af infiltrative forandringer på HRCT. Forventet FEV₁ efter transplantation varierer stærkt, da størrelsen af den transplanterede lunge er valgt dels ud fra forventede værdier målt ved spirometri og dels ud fra kronisk påvirkning iht. patientens grundmorbus.

Tabel 2. BOS gradsinddeling

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

1.7 PROGNOSE

Med over 750 transplanterede patienter og 30-35 transplantationer årligt er København et mellemstort center. Prognosen for LTx-patienter i

Danmark er sammenlignelig med vesteuropæiske centre, og bedre end ISHLTs rapporter, idet den samlede 1-års overlevelse er 83%; den samlede 5-års overlevelse er 57%, mens den samlede 10-års overlevelse er 35%. Ca. 50% vil have en vis grad af graft dysfunktion efter 5 år. Medianoverlevelsen er i Danmark på 6,98 år.

1.8 KONTAKTPERSONER

Lungetransplantationsafsnittet, RH: 35 45 21 54
Lungetransplantationslægerne:

Michael Perch
Thomas Kromann Lund
Kristine Jensen
Vagthavende bagvagt (kardiologisk): 35 45 16 99

Lungemedicinsk Afdeling B
Aarhus Universitetshospital
Lungetransplantationsafsnit B5:

Elisabeth Bendstrup
Lungemedicinsk bagvagt, tf.: 78 46 00 00

Lungemedicinsk afdeling J
OUH Odense Universitetshospital
Syddansk Center for Interstitielle
Lungesygdomme (SCILS)

Jesper Rømhild Davidsen
Helle Dall Madsen
Lungemedicinsk bagvagt, tf.: 66 11 33 33

REFERENCER:

Bowdish ME et al. Surrogate markers and risk factors for Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 1171-8.

Burton CM et al. Survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation, *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1834-43.

Weill D et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1–15.

Mahida RY et al. Current status of lung transplantation. *Chronic Respiratory Disease* 2012; 9: 131–145.

Stewart s et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 12:1229–1242.

Sato M et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft

dysfunction. *J. Heart Lung Transplant.* 2011;30: 735-42.

Monograph, ERS Lung Transplantation 2009

Iversen M. Immunosuppression for the non-transplant physician: what should you know? *Breathe.* 2013;9:202-208.

Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1047–59.