

## Tidligere i Tidsskriftet

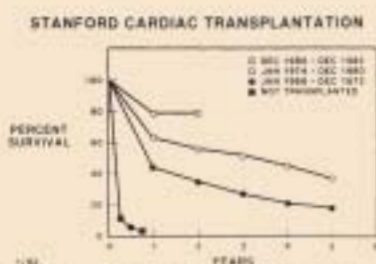
# Første hjertetransplantasjon i Norge

Valget falt på en 22 år gammel Trondheims-kvinne da det kirurgiske inngrepet fant sted i november 1983. Året etter beskrev de involverte legene denne medisinske milepælen for Tidsskriftets lesere:

Resultatene av hjertetransplantasjon er i utlandet meget gode etter introduksjon av cyclosporin A som postoperativt immunosupprimerende medikament. Etter grundig forberedelse fant vi det derfor riktig å ta opp denne behandlingsform ved Rikshospitalet. Den første pasient var en 22 år gammel kvinne lidende av kardiomyopati med hjertesvikt og tallrike anfall av ventrikkelflimmer. Hun fikk implantert et nytt hjerte primo november 1983. Det kirurgiske inngrep var ukomplisert. Postoperativt ble hun behandlet med cyclosporin A og prednisolon som immunosuppresjonsterapi. Det ble tatt transvenøs biopsi fra høyre ventrikkels septum ukentlig de første åtte uker for å avsløre eventuell reaksjon. Senere er intervallene øket. En lett reaksjon oppsto tidlig postoperativt, men gikk tilbake uten økning av medikamentdosene. Hun ble utskrevet til fortsatt poliklinisk kontroll etter én måned. Fem måneder etter operasjonen er tilstanden fortsatt helt tilfredsstillende. Vi mener det er sikker indikasjon for å fortsette denne behandlingsform.

Christian Barnards første humane ortotop hjertetransplantasjon i 1967 utløste en serie transplantasjoner, i alt ca. 90, frem til 1970. 66 thoraxkirurgiske sentre i USA og Vest-Europa deltok i denne første entusiastiske bølgen. Resultatene var imidlertid dårlige, først og fremst på grunn av reaksjoner og kompliserende infeksjoner, og aktiviteten opphørte derfor raskt de fleste steder.

Norman E. Shumway ved Stanford University, California, startet ortotop hjertetransplantasjon i 1968. I motsetning til andre fortsatte han uførtroddent, slik at hans gruppe i 1983 passerte 300 transplantasjoner. Til å begynne med



Figur 1 Prosent overlevelse av forskjellige serier hjertetransplanterte pasienter. Bemerk overlevelse på de uopererte (●) og cyclosporin A-serien (○)

Tor Frøysaker  
Harald Lindberg  
Odd Geiran  
Eivind Øvrum  
Kirurgisk avdeling A  
Håkon Aune  
Einfrid Åm-Holen  
Anestesiavdelingen  
Svein Simonsen  
Kolbjørn Forfang  
Medisinsk avdeling B  
Rikshospitalet  
Oslo I

ble det brukt prednison og azatioprin som immunosupprimerende terapi, dels kombinert med RATG (Rabbit-antithymocyt-globulin).

Det nye immunosuppresjonsmiddel, cyclosporin A (CyA), ble første gang tatt i bruk ved hjertetransplantasjon av Shumway i 1980 (1, 2). Resultatene (fig 1) er etter dette blitt betydelig bedre i Stanford og har utløst ny interesse for denne terapiform. Med 80% pasientoverlevelse etter to år mente vi ved Rikshospitalet at det var berettiget å tilby denne behandlingsform i Norge. Etter et betydelig planleggingsarbeid ble vår første hjertetransplantasjon utført 5/11-1983:

Pasienten var en 22 år gammel kvinne. Moren døde plutselig i ung alder, sannsynligvis av hjertearytmi. To søsken er friske. Hun var selv frisk inn til 1978, da skolelegen oppdaget ventrikulær ekstrasystoli som ikke fikk terapeutiske konsekvenser. Våren 1983 oppsto betydelig hjertesvikt. Sviktbehandling i sykehus i juni 1983 fjernet 10 kg ødemvæske. Senere oppsto et betydelig arytmi-problem. Til tross for behandlingsforsøk med etter hvert alle tilgjengelige antiarytmika enkeltvis og i forskjellige kombinasjoner, opptrådte i de følgende måneder i alt seks anfall med ventrikkelflimmer, alle vellykket konvertert. Det eneste som holdt henne noenlunde anfallsfri, var kontinuerlig intravenøs infusjon av lidokain, noe som førte til at hun var helt bundet til sykehusets overvåkingsavdeling i fem måneder. Det ble påvist betydelig forstørret hjerte med meget dårlig venstre ventrikkelfunksjon bedømt ekkokardiografisk. Da tilstanden ikke kunne kontrolleres på annen måte, og det lo-

kale sykehus kjente til at Rikshospitalet forberedte transplantasjon, ble hun overflyttet til Medisinsk avdeling B til vurdering. Ved kombinert høyre- og venstresidig hjertekateterisering inkludert angiografi og myokardbiopsi ble kardiomyopati-diagnosen verifisert. Hennes kardiale funksjon var meget dårlig med en lett pulmonal hypertensjon, lavt minuttvolum, middels mitral-insuffisiens, og venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon var 10%. Prognosen ble ansett som meget dårlig, og hun fylte således kriteriene for hjertetransplantasjon (tab 1). Det ble ikke funnet kontraindikasjoner (tab 2) mot slik behandling. Pasienten reiste så tilbake til det lokale sykehus til fortsatt overvåking og lidokaininfusjon i påvente av operasjon.

5/11 1983 forelå en aktuell donor som oppfylte kriteriene for donasjon

Tabell 1 Indikasjoner for hjertetransplantasjon

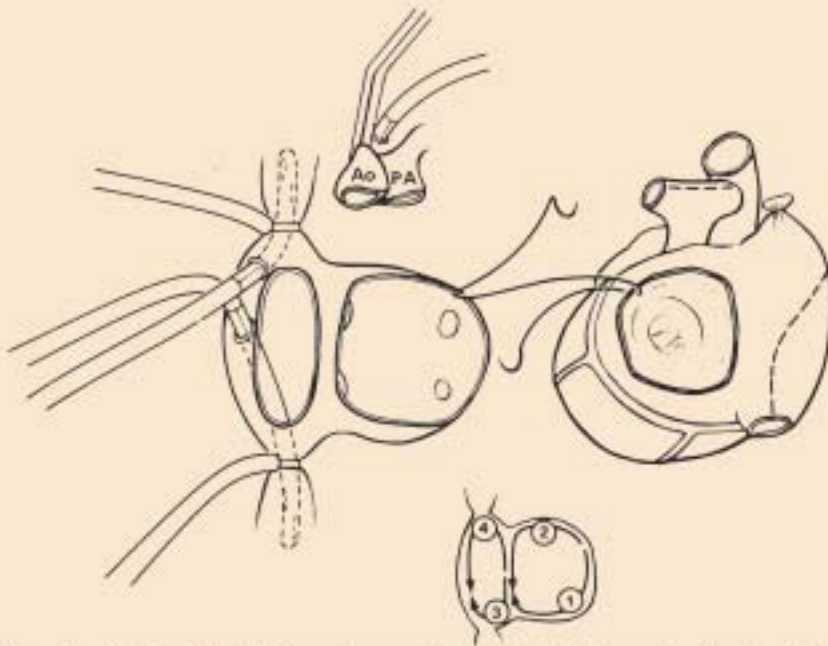
- Terminal hjertesykdom
- a) Kardiomyopati
- b) Koronar hjertesykdom
- c) Klaffefeil
- d) Medfødt hjertesykdom
- Forventet levetid < 6 måneder
- Alder 15-50 år

Tabell 2 Kontraindikasjoner for hjertetransplantasjon

- Betydelig øket pulmonal vaskulær resistens
- Pulmonal, cerebrovaskulær eller perifer vaskulær sykdom
- Insulinkrevende diabetes mellitus
- Aktivt ulcus pepticum
- Irreversibel nyre- eller leversvikt
- Malign lidelse
- Akutt eller kronisk infeksjon
- Psykisk ustabilitet, alkoholisme, stoffmisbruk

Tabell 3 Kriterier for godkjenning av donor

- Opphevet hjernesirkulasjon (cerebral angiografi)
- ABO-forlikelighet og negativ cross-match
- Alder < 35 år
- Tidligere frisk
- Ingen tegn på infeksjon
- Ingen hjertesvikt
- Stabilt blodtrykk uten store doser inotrop medikasjon



Figur 2 Resipienthjertet til venstre og donorhjertet til høyre klar for innsyning som starter med venstre atriesutur

(tab 3) bortsett fra at alderen var i overkant. Det ble etter cerebral angiografi, som er nødvendig for å fastslå absolutt cerebral sirkulasjonsstans, også gjort kontrastinjeksjon i aortaroten, som viste normale koronararkar. Denne prosedyre er nødvendig for å utelukke tidlig opptreden av koronarsklerose hvis donors alder er over øvre indikasjonsområde. Det forelå videre ABO-forlikelighet mellom resipient og donor, idet begge hadde blodtype 0.

Pasienten ble transportert i fly til Rikshospitalet. Umiddelbart etter innkomsten ble det tatt blod til direkte forlikelighetsprøve mellom giverens lymfocytter og pasientens serum (cross-match). Dette for å utelukke lymfocytotoksiske antistoffer i pasientens serum. Prøven var negativ, og pasienten fikk umiddelbart etter at prøveresultatene forelå første dose immunsuppresjon

med CyA peroralt og ble klargjort for operasjon.

I mellomtiden ble donors organer preservert etter retningslinjer utarbeidet ved Stanford University. Tabell 4 viser hvilke vitale sentre som bortfaller ved hjernedød. Preservering av donor tar sikte på å opprettholde stabilt og adekvat blodtrykk og hindre infeksjon. Respiratorbehandling og bronkialtolett, væsketilførsel med flere liter oppvarmet Ringer-laktat og varme ulltepper var nødvendig. Layeste kroppstemperatur ble målt til 34 C. Diabetes insipidus inntrådte ikke. Antibiotika ble gitt som infeksjonsprofylakse. Klinisk kardial status, EKG og røntgen thorax var normalt.

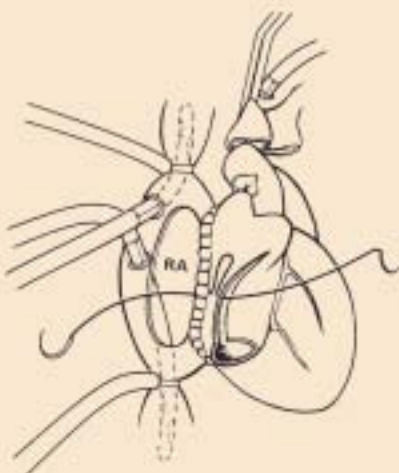
Da alt var klart, ble pasient og donor bragt til to nabooperasjonsstuer i Kirurgisk avdeling A. Etter intubasjon og sternotomi ble hjerte-lunge-maskin til-

koblet resipienten. Donors thorax ble åpnet og hjertet inspisert og funnet i orden. Pasientens hjerte ble så fjernet med bibehold av mindre deler av begge atriene baktill. Aorta og lungearterien ble delt ved klaffenivå. Alt var så klart for innsyning av nytt hjerte.

Under fjernelse av donors hjerte ble koronararteriene perfunderet med kald kardioplegioppløsning og hjertet deretter kjølt i kaldt vann (0-4 C). Innsyningen startet med venstre atriesutur (fig 2-5), dernest høyre atrium, så aorta og til slutt lungearterien. Ischemitid for donorhjertet var 51 minutter. Etter ca. fem minutters perfusjon startet hjertet spontane kontraksjoner i sinusrytme, og etter halvannen times bruk av hjerte-lunge-maskin kunne denne kobles fra.

Etter operasjonen ble pasienten kjørt til egen intensivavdeling i steril isolasjon. Det var minimal blødning, og thoraxdren kunne fjernes etter syv timer, samtidig som hun ble ekstubert. Pasienten ble holdt i streng isolasjon i 14 dager postoperativt, de to første døgnet med intensiv overvåking, og deretter overflyttet til vanlig sykerom. Personell og besøkende måtte imidlertid bruke munnbind som infeksjonsprofylakse. De siste 14 dager av oppholdet ble hun tillatt å ta spaserturer på sykehusområdet og i nærmeste omegn. Etter én måned i Rikshospitalet ble hun utskrevet til ukentlig poliklinisk kontroll.

Den postoperative immunsupprimerende behandling fulgte regimet utarbeidet ved Stanford (tab 5). Doseringen av CyA ble bestemt etter plasma konsentrasjonsbestemmelse med anbefalt verdi mellom 100 og 300 ng/ml. Behovet for CyA ble etter dette klart mindre enn angitt i protokollen fra Stanford. En meget lett reaksjon 14 dager postoperativt ble behandlet med opprett-



Figur 3 Fortsatt innsyning med starten av høyre atriesutur



Figur 4 Atriene er suturert. Aorta og lungearterien gjenstår



Figur 5 Avslutningen av innsyningen

Tabell 4 Konsekvenser av opphevet sirkulasjon i sentralnervøse sentre

Respirasjonssenteret:	respirasjonsstans, eventuelt neurogent lungeødem
Karsenteret:	vasodilatasjon, blodtrykksfall
Termosenteret:	varmetap
Hypothalamus:	diabetes insipidus

Tabell 5 Immunsuppressivt regime

Postoperativ uke	1	2	3	4	5	6	7
Cyklosporin A - dose <sup>1</sup> (mg/kg/dag)	18	16	14	13	12	11	10
Prednisolondose (mg/kg/dag)	1,0	0,8	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2

<sup>1</sup>Korrigeres etter serum cyklosporin A-nivå

holdelse av prednisolondosen i én uke, dvs. ingen nedtrapping etter anbefalt skjema. Senere har det ikke vært reaksjonsproblemer.

Det eneste sikre tegn på reaksjon hos hjertetransplanterte pasienter behandlet med CyA er påvisning av lymfocytinfiltrasjon perivaskulært og interstitielt i vevsbitar fra hjertemuskulaturen (3). Hjerterbiopsi tas i lokalanesesi med innstikk i høyre vena jugularis interna. Bioptomen (fig 6) føres ned til høyre ventrikkel under TV-gjennomlysning hvor det tas prøver fra ventrikelseptum. Biopsitaking ble utført ukentlig de første åtte uker, deretter hver 14. dag til tre måneder postoperativt. Senere er det planlagt biopsi etter seks måneder og ved hver årskontroll.

Tre måneder etter operasjonen reiste pasienten til hjemstedet. Almentilstanden og den kardiale status var da utmerket. Den videre kontroll skjer ved samarbeid mellom den lokale kardiolog og Rikshospitalet. Den vil foruten vanlig kardiologisk undersøkelse også omfatte biopsi av hjertemuskulatur og undersøkelse med henblikk på komplikasjoner forårsaket av immunsupprimerende behandling.

### Diskusjon

Etter introduksjon av CyA som immunsuppresjonsmiddel har all transplantasjonskirurgi fått et oppsving, spesielt hjerte, hjerte/lunge, lever og pankreastransplantasjoner. Tidligere immunsupprimerende behandling ved hjertetransplantasjon med prednison og azatioprin kunne ikke forhindre at reaksjoner var det største problemet.

I Stanford-serien av hjertetransplanterte behandlet med CyA er ingen død av reaksjon (Oyer, personlig meddelelse), og man har kunnet bruke lavere dose av prednison. Imidlertid hadde 76 % av pasientene hatt histologiske tegn på reaksjon i løpet de første 60 dager etter transplantasjonen (4). Re-

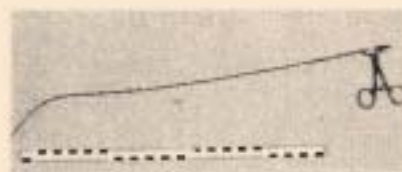
aksjonene var imidlertid klinisk stumme, histologisk milde, og kunne lett behandles med støtdoser av metylprednisolon (1 g/daglig, i opptil tre dager, eventuelt gjentatt). Andre (5) har ikke like gunstig erfaring og har måttet behandle opptil 30 % med RATG for å kupere alvorlige reaksjoner. Bare fortsatte studier kan påvise om CyA kombinert med lavdose prednison i lengden gir så gode resultater som de første rapporter indikerer.

Infeksjon er nå den viktigste årsak til morbiditet og mortalitet hos hjertetransplanterte (6). Antall sopp- og protozoainfeksjoner er imidlertid betydelig redusert ved det nåværende regimet, mens bakterielle infeksjoner og spesielt virusinfeksjoner opptrer med nesten samme hyppighet som hos de tidligere azatioprinbehandlede.

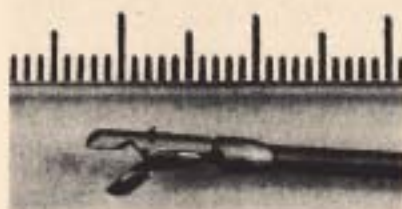
Av senkomplikasjoner må ellers nevnes graft-arteriosklerose med okklusjon av koronararteriene i transplantatet. Da det nye hjertet er denervert, vil pasienten ikke få angina pectoris, og akutt innsettende dyspnoe ved belastning eller plutselig død vil kunne være eneste tegn på koronar ischemi (4). Ved hver årskontroll vil det derfor bli foretatt koronar angiografi.

Bivirkninger av den immunsupprimerende behandling forekommer relativt hyppig, men er ofte doserelatert, og nøye kontroll er derfor nødvendig. Prednisolonbivirkninger er velkjente og skal ikke berøres nærmere her. Verd å nevne er imidlertid at det gis profylaktisk antacidumterapi for å forhindre dyspepsi. CyA-bivirkninger har nylig vært diskutert i «Tidsskriftet» (7). Av disse har vår pasient utviklet en moderat hirsutisme. I den fortsatte kontroll er det viktig å følge blodtrykket, som ofte stiger til behandlingskrevende verdier, og å undersøke regelmessig på utvikling av maligne tumores, spesielt i lymfomgruppen.

Totalt sett synes det som om immun-



Figur 6a Hjerterbiptom, lengde 50 cm



Figur 6b Detaljbilde av biptomkjevene

supprimerende behandling med CyA pluss lavdose prednison etter hjertetransplantasjon representerer et klart fremskritt. De medisinske problemer er imidlertid fortsatt både mange og store. Resultatene i utlandet og erfaringen fra vår første pasient gjør likevel at vi mener det er all grunn til å fortsette med hjertetransplantasjoner ved Rikshospitalet. Det er viktig at virksomheten blir konsentrert til kun ett sted i Norge, som kan vinne størst mulig erfaring og raskt få rutine med metoden til beste for de relativt unge alvorlig hjertesyke pasienter som har hjertetransplantasjon som eneste brukbare behandlingstilbud.

### Litteratur

- Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW et al. One year experience with Cyclosporin A in clinical heart transplantation. *Heart Transplant* 1982;1:285-90.
- Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW et al. Cyclosporin A in cardiac allografting: A preliminary experience. *Transplant Proc* 1983;15:1247-52.
- Shumway NE. Recent advances in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1983;15:1221-4.
- Hunt SA. Complications of heart transplantation. *Heart Transplant* 1983;3:70-4.
- Griffith BP, Hardesty RL, Thompson ME, Dummer JS, Bahnson HT. Cardiac transplantation with Cyclosporine: The Pittsburgh experience. *Heart Transplant* 1983;2:251-6.
- Baumgartner WA. Infection in cardiac transplantation. *Heart Transplant* 1983;3:75-80.
- Albrechtsen D, Flatmark A. Cyklosporin A. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1983; 103:2112-4.