Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: **Lungetransplantation (LTx)**	Dato: 27.3.2025 Dato for næste revision: April 2027	Retningslinje nummer:4
Udarbejdet af: Hans Henrik Lawaetz Schultz, Thomas Kromann Lund, Kristine Jensen, Frederikke Rönsholt, Elisabeth Bendstrup, Jesper Rømhild Davidsen og Michael Perch		Sider: 5

1.1 LTx

Den første lungetransplantation (LTx) i Danmark blev foretaget i 1992 på Rigshospitalet. Under indgrebet udskiftes en eller to lunger via enten clamshell, sternotomi eller lateral adgang (thorakotomi). Samtidig transplantation af hjertet udføres sjældent, og typisk kun ved medfødte hjerte-lungelidelser. Der udføres omkring 30-40 lungetransplantationer årligt.

1.2 HENVISNING AF PATIENTER TIL LTx

Patienter, som ønskes vurderet mhp. LTx, henvises til vurdering og udredning på Sektion for Lungetransplantation, Rigshospitalet, Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital (OUH) eller Afdeling for Lungesygdomme, 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 transplantation og vejledende kriterier for henvisning kan ses nedenfor. Generelt skal der være en forventet restlevetid på under 2 år, og en høj sandsynlighed for overlevelse mere end 5 år ved en transplantation før patienten optages på aktiv venteliste.

De nedenfor anførte kriterier er vejledende. Det er ikke alene niveauet i lungefunktion, der er afgørende, men også progressiv sygdom og den heraf betingede 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 og indstillet på udredning og behandling.

1.2.1 Vejledende kriterier for henvisning:

ILS

- ✓ Diffusionskapacitet (DLCO) < 40%
- ✓ Iltbehandling (også funktionsilt (AOT))
- ✓ Fald i FVC (>10%) og/el DLCO (>15%) over de seneste 2 år
- ✓ Fald i FVC og/eller DLCO sammen med tiltagende symptomer og/el. tiltagende billeddiagnostisk fibrose

Pulmonal Arteriel Hypertension (PAH)

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

KOL/Emfysem/A1ATD

- ✓ FEV1 < 25%
- ✓ BODE index ≥ 5-6
- ✓ (Iltbehandling)
- ✓ Sygdomsprogression trods maximal behandling

Cystisk fibrose er næsten udgået som indikation efter brug af CFTR modulatorer. Nedenstående er dog stadig gældende

- ✓ FEV1 < 30%, eller rapidt faldende LFU
- ✓ 6MWD < 400 meter
- ✓ Udvikling af pulmonal hypertension
- ✓ Hyppige exacerbationer
- ✓ Pneumothorax
- ✓ Hæmoptyse

1.2.2 Kontraindikationer for LTx:

- Aktiv rygning (minimum rygeabstinent i 6 mdr. før udredning påbegyndes, gælder også nikotinsubstitution og E-cigaretter)
- Misbrug af alkohol, marihuana og analgetika m.m. vurderes individuelt
- Psykiatrisk lidelse som medfører dårlig komplians
- Malignitet med høj risiko for recidiv. Afhængig af kræftform kræves der 2-5 års recidivfrihed.
- GFR < 40 mL/min/1,73m2 (GFR ml. 40-60 relativ)
- Ubehandelig betydende dysfunktion af andet større organ (f.eks. hjerte, lever, nyre, hjerne, oesophagus)
- Arteriosklerose med irreversibel organ iskæmi/dysfunktion eller koronarsklerose
- Osteoporose med columnasammenfald vurderes individuelt
- Blødningsforstyrrelser, som ikke kan korrigeres
- Kronisk infektion med højvirulente eller resistente mikroorganismer (f.eks. aktiv HIV og TB, B. cenocepacia).
- Overvægt med BMI > 35 (BMI ml. 30-35 relativ)
- Undervægt med BMI < 16
- Svært nedsat funktionsniveau med begrænset rehabiliteringspotentiale

Ovenstående er ikke fyldestgørende, men dækker nogle af de vigtigste kontraindikationer. Generelt opdeles kontraindikationer i absolutte og relative. Hver enkelt patient vurderes individuelt. Der er ingen absolut øvre aldersgrænse, men generelt er risikoen for komplikationer øget for patienter over 60 år.

1.3 PATIENTER PÅ VENTELISTE TIL LTx

Ved indstilling til LTx kommer patienterne på venteliste. Patienter på venteliste revurderes løbende på ltx centre for at sikre, at patienterne er i optimal behandling og ikke har udviklet kontraindikationer, herunder tab af funktionsniveau mhp. fortsat at være egnethed 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 med hyppige kontroller hver 2.-4. uge, senere hver 3.-4. måned.
Alle patienter og monitorerer lungefunktionen regelmæssigt.

1.4.1 Bronkoskopi med transbronkiale biopsier(TBB):
Foretages efter ½, 1, 1½, 3, 6 og 12 måneder, samt ved tab af FEV_1. Omkring ¾ oplever en akut cellulær afstødning (rejektion) i løbet af det første år, med størst risiko lige efter LTx.
Forekomst af infektion, herunder CMV og andre opportunistiske infektioner (f.eks. *Aspergillus*) skal afklares, da disse øger risikoen for kronisk afstødning.

1.4.2 Ambulant kontrol:
Alle LTx ptt. 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.

1.4.3 Årskontrol:
Samme som ovenfor samt udvidet lungefunktion, Røntgen af thorax samt kolesterol og HbA1c. DEXA scanning foretages hvert andet år. Årskontroller varetages som hovedregel på RH imens øvrige kontroller også kan varetages på henvisende ltx center(AUH og OUH).

1.4.4 Anden kontrol:
LTx patienter bør følge de generelle cancer screeningsprogramer, som f.eks. for c. mammae og c. coli samt vurderes årligt ved dermatolog for opsporing af hudcancer. Herudover anbefales årlig tandlægekontrol.

1.5 VANLIG MEDICINERING OG MEDICINSKE INTERAKTIONER

LTx patienter er i livslang immunsupprimerende 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 immunsuppressiva tilrådes.
Husk at den immunsupprimerende behandling svækker sygdomstegn, specielt tegn på infektion. Hvis patienten på grund af akut sygdom ikke kan tage sin sædvanlige medicin da kontakt den LTx-center, der regelmæssigt følger patienten.

1.5.1 Immunosuppressiva:
Calcineurininhibitorer er de vigtigste immunsupprimerende præparater. Der anvendes enten tacrolimus eller ciclosporin, evt. i kombination med everolimus. Calcineurinihibitorer kombineres som udgangspunkt med mycophenolatmofetil eller azathioprin samt altid prednisolon.

1.5.2 Sulfametoxazol med trimetoprim:
Gives altid for at forebygge pneumocysteinfektion m.m. Vanlig dosis 1 tbl. x 3 ugentligt, dog 2 tbl. x 3 ugentligt ved CF. Dosis afhænger dog af nyre- og knoglemarvsfunktion. Behandlingen pauseres vanligvis *ikke* under samtidig anden antibiotika behandling.

1.5.3 Azithromycin:
Behandling eller profylakse mod kronisk afstødning; 250-500 mg x 3 ugentligt. Behandlingen pauseres ikke nødvendigvis ifm opstart af anden antibiotisk behandling

1.5.4 Antiviral behandling:
Valganciclovir gives profylaktisk de første 3-6 mdr. afhængig af donorens og recipientens IgG status for CMV. Valganciclovir gives også til behandling ved senere reaktivering af CMV infektion.

1.5.5 Allopurinol:
Interagerer med azathioprin, hvorfor dosis af azathioprin bør reduceres 50-75% under behandlingen.

1.5.6 NSAID:
Kontraindiceret pga. nefrotoksicitet.

1.5.7 Magnyl:
Forsigtighed pga risiko for acceleration af nefrotoksicitet.

1.5.8 Antifungal behandling:
Opmærksomhed på, at tacrolimus og ciclosporin interagerer med alle azolpræparater, hvorfor dosis af tacrolimus eller ciclosporin derfor bør reduceres. Ved behov for p.o./i.v./inh. antifungal behandling anbefales at drøfte dette med et af LTx centrene.

Tabel 1. *Grov rettesnor for fuldblodskoncentration af calcineurininhibitorer efter LTx*.

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
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

Afvigelser fra ovenstående kan forekomme og individuel tilpasning til den enkelte patient kan være nødvendig.

Ovenstående niveauer kan dog være reduceret 4-6 år efter LTx. Dette afhænger af flere parametre (f.eks. nyrefunktion, hyppighed af infektioner, øvrig immunsupprimerende behandling, bivirkningsprofil mv). Spørg LTx center.

OBS! Ved kombinationsbehandling med **everolimus** er ovenstående CNI niveauer altid reducerede. Ved tvivl, da forespørg LTx center.

1.5.9 Hypertension:
Hyppig problemstilling. Mange medikamenter kan anvendes, men generelt kan anbefales calciumantagonister, diuretika og betablokkere.

1.6 AKUT INDLÆGGELSE AF LTx-PATIENT

LTx-patienter tåler dehydrering dårligt, og er i højrisiko for medikamentel intoksikation og er pga. den immunsupprimerende behandling i øget risiko for infektion. I specielt de to første år skal akut cellulær afstødning overvejes ved alle indlæggelser. Faldende 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 på RH.
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 på RH er overgået til kontrol på en af LTx centrene på AUH eller OUH, kan henvende sig direkte telefonisk på disse afdelinger ved akut lungesygdom. I tvivlstilfælde kan lægerne, LTx-afsnittet på RH altid forespørges.

Følgende skal afklares:
a) Medikamentel interaktion (nyrepåvirkning)
b) Infektion (også ekstrapulmonalt)
c) Akut cellulær afstødning (ACR)
d) Kronisk afstødning (CLAD, eng. Chronic Lung Allograft Dysfunction)

Prøver ved indlæggelsen:
Hæmaglobin, leukocytter + differentialtælling, CRP, PCR for CMV-DNA i blod, thromb., koagulationsfaktor, lever og nyretal, Na, K, Mg. Koncentrationen af tacrolimus, ciclosporin og everolimus kontrolleres som dalværdi næste morgen **før** medicinindgift.
Endvidere tages røntgen af thorax, EKG, spirometri (FEV_1 sammenlignes med bedste opnåede værdi efter LTx (= baseline FEV1)), saturation og evt. 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 dyrkning af blod, urin og evt. Exp. D + R:
inj. Meropenem 1000 mg x 3 iv. og
tbl. Ciprofloxacin 500 mg x 2 p.o.

Dosis justeres ift. nyrefunktionen. Anbefalet behandlingslængde er ca. 10 dage. Antibiotikastrategi ændres iht. dyrknings- og resistenssvar.

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

Ved mistanke om akut cellulær afstødning kontaktes RH altid.

Næste hverdag efter akut indlæggelse kan Lungetransplantationslægerne ved LTx-afsnittet på RH kontaktes i tvivlstilfælde.

Ad c) Bronkoskopi med TBB og BAL foretages som regel på RH eller AUH, hvor der iht. guidelines tages 4-6 TBB under flouroskopi.

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 (højdosis steroid).
Forekomst af CMV, Aspergillus, pseudomonas, NTM m.m. i BAL-væske eller identifikation af

antistof medieret afstødning påvist ved immunhistokemisk specialfarvning behandles efter vanlig instruks enten på LTx-afsnittet på RH, eller på LTx centrene på AUH eller OUH, eller evt. efter lokal aftale med speciallæge på andet specialiseret afsnit.

Ad d) CLAD er defineret som et persisterende fald i FEV1 ≥ 20% sammenlignet med baseline FEV1 efter LTx, og hvor der ikke findes andre årsager til faldet i lungefunktion. CLAD er således en udelukkelsesdiagnose. Overordnet inddeles CLAD i fire fænotyper: 1. en obstruktiv type kaldet bronchiolitis obliterans syndrom (BOS), 2. en mindre hyppig restriktiv variant kaldet restriktiv allograft syndrom (RAS), 3. en mixed type, og endelig 4. en un-defined type. Fænotypen kan ændres over tid.

1.7 PROGNOSE

Med ca 1.000 transplanterede patienter og 30-40 transplantationer årligt er København et mellemstort transplantationscenter. Prognosen for LTx-patienter i Danmark er sammenlignelig med vesteuropæiske centre. Fem og 10 år efter LTx vil hhv. 50% og 90% af patienterne opfylde kriterier for CLAD. Medianoverlevelsen er i Danmark 7 år.

1.8 KONTAKTPERSONER

Lungetransplantationsafsnittet, RH: 35 45 21 54
Lungetransplantationslægerne:

Michael Perch
Thomas Kromann Lund
Kristine Jensen
Hans Henrik Lawaetz Schultz
Frederikke Rönsholt
Vagthavende bagvagt (kardiologisk): 35 45 16 99

Lungemedicinsk Afdeling B
Aarhus Universitetshospital
Lungetransplantationsafsnit, Center for Sjældne Lungesygdomme:

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

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

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

REFERENCER:

Lawaetz Schultz HH, Møller CH, Møller-Sørensen H, et al. Variation in Time to Peak Values for Different Lung Function Parameters After Double Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 2020;52(1):295-301. doi:10.1016/j.transproceed.2019.10.009

Lund TK, Møller CH, Davidsen JR, et al. De første 25 år med lungetransplantation i Danmark. *Ugeskr læger*. 2019;181(24):2322-2325

Schultz HH, Møller CH, Zemtsovski M et al. Donor smoking and older age increases morbidity and mortality after lung transplantation. Transplant Proc 2017;49:2161-8
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.

Leard LE et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 000;000:1−31. *In press*

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 2024.

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

Chambers DC, Yusen 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.

Glanville AR, Verleden GM, Todd JL et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome – A consensus report from the pulmonary council of the ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019 May;38(5):483-492.

Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment – A consensus report from the council of the ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019 May;38(5):493-503

Dellgren G, Lund TK, Raivio P et al. Effect of once-

per-day tacrolimus versus twice-per-day ciclosporin on 3-year incidence of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation in Scandinavia (ScanCLAD): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2023. PMID 37703908.