

Antti Nykänen, Jussi Tikkanen ja Peter Raivio

Keuhkosiirteiden kehonulkoisen perfuusio

Koska keuhkosiirteistä on maailmanlaajuisesti pula, on ollut tarve kehittää menetelmiä marginaalisten keuhkosiirteiden perusteellisempaan arviointiin ja parantamaan siirteiden toimintaa ennen keuhkosiirtoa. Tavanomaisen kylmäsäilytyksen sijaan kehonulkoisessa keuhkosiirteiden perfuusiossa (ex vivo lung perfusion, EVLP) siirre kytketään perfuusiolaitteistoon ja hengityskoneeseen. Tämä mahdollistaa siirteiden toiminnan varmistamisen ennen siirtoleikkausta. Maailmalla EVLP-laitteen avulla on pystytty lisäämään keuhkosiirtojen määrää käyttämällä siirteinä keuhkoja, joita ei niiden huonon toiminnan takia olisi muuten käytetty siirtoon mutta jotka ovat toimineet tai toipuneet kehonulkoisen perfuusioaikana hyvin. EVLP-tekniikka avaa myös uudenlaisia hoitomahdollisuuksia, ja keuhkosiirteiden korjaamista ja hoitamista kehonulkoisen perfuusioaikana tutkitaan kiivaasti. Tulevaisuuden visioissa keuhkosiirre viedään ensin siirteiden kehonulkoiseen perfuusioon erikoistuneeseen keskukseseen, josta esimerkiksi geeniterapialla paranneltu siirre lähetetään edelleen keuhkosiirtokeskukseen.

Oikea-aikainen keuhkosiirto oikein valitulle potilaalle voi palauttaa vaikeaa keuhkosairautta sairastavan potilaan normaalielämään. Suomessa tehdään vuosittain noin 20 keuhkosiirtoa, ja siirtotulokset ovat kansainvälisesti verrattuna erinomaisia (TAULUKKO 1) (1). Yli puolet suomalaisista keuhkosiirtopotilaista on hengissä kymmenen vuoden päästä siirrosta (2). Hyvien tulosten myötä yhä useampia potilaita lähetetään keuhkosiirtoarvioon, mutta pula sopivista luovuttajista rajoittaa siirtojen määrää. Luovuttajapula on pakottanut monet keskuksot käyttämään niin sanottuja marginaalisia luovuttajia, joiden keuhkot eivät ole optimaalisia. Vaurioituneen keuhkosiirteiden käyttö voi kuitenkin johtaa siirteiden varhaiseen toimintahäiriöön (PGD, primary graft dysfunction), joka

on merkittävä kuolleisuuden aiheuttaja (3). Siirteiden toiminnan ennustaminen on hyvin vaikeaa, ja sen vuoksi keskimäärin vain noin 20 %:lla monielinluovuttajista käytetään keuhkot siirteiksi. Keuhkosiirteiden kehonulkoisen perfuusio, EVLP kehitettiin alun perin parantamaan marginaalisen keuhkosiirteiden toimintaa, ja se on lisännyt siirteiden käyttöastetta turvallisesti. Tulevaisuudessa EVLP voi mahdollistaa siirteiden korjaamisen ja parantamisen ennen keuhkosiirtoa (4,5).

Kehonulkoisen keuhkosiirteiden perfuusio

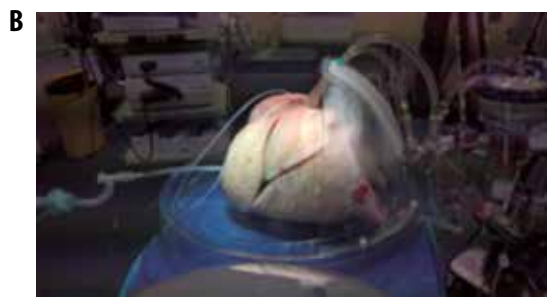
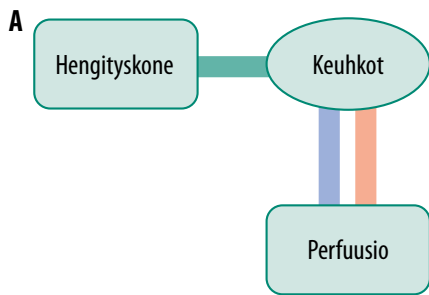
Tavanomaisen elinluovutusleikkauksen jälkeen keuhkosiirre kuljetetaan elinsiirtosairaalaan kylmäsäilytyksessä niin, että siirteiden iskemia-

TAULUKKO 1. Keuhkosiirtopotilaiden selviytyminen Suomessa ja maailmalla.

	1 vuosi	5 vuotta	10 vuotta
Suomi – aikuisten keuhkosiirrot vuosina 2003–2015	93,6 %	78,9 %	61,2 %
ISHLT – aikuisten keuhkosiirrot vuosina 1999–2008	80,0 %	55,1 %	34,5 %
ISHLT – aikuisten keuhkosiirrot vuosina 2009–2015	83,5 %	56,9 %	Ei vielä tiedossa

ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation rekisterin tiedot (1).





KUVA 1. Kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusion periaate (A) ja kuva erikseen perfuusiolaitteesta ja hengityskoneesta kootusta EVLP-laitteesta (B). Irrotusleikkauksen jälkeen keuhkosiirre kuljetetaan EVLP-yksikköön, jossa se kytketään hengityslaitteeseen ja perfuusiolaitteistoon ja aloitetaan siirteen lämmitys normotermiseksi. Perfuusiolaitte kierrättää perfuusionesteen keuhkolaskimoista keuhkovaltimoihin ja samalla poistaa happea ja lisää hiili-dioksidia eli toimii ikään kuin perifeerisenä kudoksena. Keuhkosiirteen toimintaa arvioidaan mittaamalla siirteen happetuskykyä, komplianssia ja keuhkovaltimopaineita. Siirteen keuhkoödeemaa ja tulehdusmuutoksia voidaan arvioida muun muassa inspektiolla, palpaatiolla ja röntgenkuvilla, ja ilmateiden tilannetta hengitysteiden tähytyksellä. Tyypillisesti keuhkosiirteen toiminnan arviointi EVLP-laitteessa kestää neljä tuntia, minkä jälkeen hyvin toimiva siirre viillennetään ja on sen jälkeen valmis keuhkosiirtoon. Katso video www.duodecimlehti.fi.

aika eli aika ilman verenkiertoa minimoidaan. Elinluovutusleikkauksen aikana siirre huuhdellaan kylmällä suojaliuoksella. Kylmäsäilytyksen tavoitteena on minimoida siirteen aineenvaihdunta, jotta iskemia-reperfuusio vaurio verenkierron yhdistämisen jälkeen olisi mahdollisimman pieni. Jos keuhkosiirre on vaurioitunut, seurauksena on PGD, johon ei ole täsmähoitoa vaan potilaita joudutaan tukemaan hengityskoneella, keuhkoverenkiertoa tukevalla lääkityksellä tai jopa kehonulkoisin tuuin (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) siltana siirteen toiminnan toipumiseen. Jos siirteen vakava toimintahäiriö ei palaudu, uusintasiirto on ainoa jäljellä oleva hoitokeino mutta tulee harvoin kysymykseen.

Keuhkosiirteen kehonulkoisessa perfuusiiossa siirre kytketään irrotusleikkauksen jälkeen perfuusiolaitteistoon ja hengityskoneeseen (KUVA 1), jolloin siirteen toiminta voidaan varmistaa ennen siirtoleikkausta. EVLP-laitetta käytettiin onnistuneesti siltana keuhkosiirtoon ensimmäisen kerran Ruotsissa vuonna 2001 (6). Professori Stig Steen kytki kehonulkoiseen perfuusiolaitteeseen keuhkot, jotka olivat peräisin sydänpysähdykseen menehtyneeltä elinluovuttajalta (DCD, donation after cardiac death). Keuhkojen toiminta varmistettiin EVLP-laitteessa, minkä jälkeen keuhkosiirto tehtiin onnistuneesti keuhkohtaumatau-

tia sairastavalle 54-vuotiaalle naispotilaalle (6). Vuonna 2007 sama tutkimusryhmä raportoi onnistuneesta keuhkosiirrosta, jossa aivokuolleeseen elinluovuttajan alun perin siirtoon kelpaamattoman keuhkon toiminta tutkittiin kehonulkoisessa perfuusiolaitteessa, minkä jälkeen keuhkosiirto tehtiin onnistuneesti 70-vuotiaalle keuhkohtaumatautia sairastavalle miehelle (7).

Nykyään kehonulkoista keuhkosiirteen perfuusiota käytetään osassa keuhkosiirtokeskuksista rutiinimaisesti lisäämään turvallisen keuhkosiirtojen määrää (TAULUKKO 2 ja KUVA 2). Erikseen perfuusiolaitteesta ja hengityskoneesta kootun laitteiston lisäksi on saatavilla kaupallisia EVLP-laitteita (4).

Yrityksistä korjata vaurioituneita keuhkoja EVLP-hoidon aikana on julkaistu yksittäisiä tapausselostuksia, ja keuhkosiirteen parantamista kehonulkoisen perfuusion aikana tutkitaan vilkkaasti. Tällöin tavoitteena on saada tavallisista keuhkoista ”superkeuhkoja”, jotka toimisivat vastaanottajassa pidempään ja paremmin ilman ongelmia (TAULUKKO 2) (4,5).

Onko keuhkosiirtojen lisääminen EVLP-laitteen avulla turvallista?

Ensimmäisten tapausselostusten (6,7) jälkeisissä kliinisissä tutkimuksissa on keskitytty

TAULUKKO 2. Kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusion tavoitteet ja käyttökohteet.

Tavoite	EVLP	Tilanne
Siirteiden määrän lisääminen	Marginaalisten siirteiden toiminnan tarkistus	Rutiinikäytössä maailmalla
	DCD siirteiden toiminnan tarkistus	Rutiinikäytössä maailmalla
	C-hepatiittipositiivisen siirteen virusmäärän pienentäminen	Kliiniset tutkimukset käynnissä
Siirteiden korjaus	Kostuneen keuhkosiirteen kuivatus	Mahdollista kehonulkoisen perfuusion aikana
	Siirteen keuhkoveritulpan liuotus	Yksittäisiä kliinisiä tapauselostuksia
	Aspiraation hoitaminen, laajakirjoinen mikrobiolääkehoito	Kokeellisia tuloksia
Siirteiden parantaminen	Lääkehoito tai geeniterapia kehonulkoisen perfuusion aikana	Kokeellisia tuloksia
Logistiikka	Siirteen säilytysajan lisääminen	Turvallista siirteen toiminnan kannalta
	EVLP erikoistuneessa keskuksessa ennen keuhkosiirtoa	Kliiniset tutkimukset käynnissä

DCD, donation after cardiac death, sydänpysähdykseen menehtynyt elinluovuttaja
 EVLP = keuhkosiirteen kehonulkoisen perfuusio

turvallisuuteen, koska lähtökohta on ollut, että kehonulkoiseen perfuusiolaitteeseen on kytketty totunnaisten kriteerien perusteella keuhkosiirtoon kelpaamattomia keuhkoja.

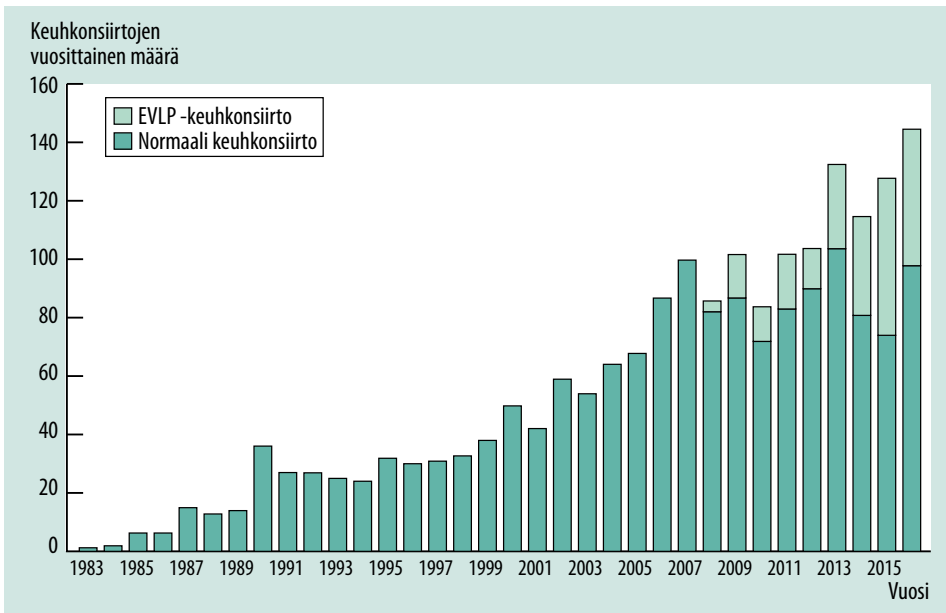
Toronton keuhkosiirtokeskus on ollut edelläkävijä EVLP-tekniikan kehittämisessä ja käytössä. Toronton etenevässä HELP-tutkimuksessa EVLP-laitteeseen kytkettiin 23 siirtoon kelpaamattomaksi arvioitua keuhkoa. Näistä 20 hyvin toiminutta siirrettä käytettiin keuhkosiirtoon (8). Lyhytaikaistulokset olivat samanveroiset verrattuna samana ajanjaksona ilman EVLP-laitetta tehtyyn 116 normaaliin keuhkosiirtoon. Ryhmien välillä ei esiintynyt eroja keuhkosiirteen alkuvaiheen toimintahäiriön esiintymisessä, 30 päivän kuolleisuudessa, keuhkoputkiliitosten parantumisessa, intubaatioajassa tai tehohoito- tai sairaalahoitoajoissa (8).

Muidenkin potilassarjojen perusteella EVLP vaikuttaa turvalliselta. EVLP-laitteeseen kytketyistä keuhkoista 39–100 % on voitu käyttää keuhkosiirtoon. Keuhkosiirron jälkeen elimen vaikean toimintahäiriön esiintyvyys on ollut pieni, 0–10 % samoin kuin keuhkosiirtopotilaiden 30 päivän kuolleisuus, joka on vaihdellut välillä 0–3 % (4). Pitkäaikaistuloksia on kertynyt vasta vähän, mutta Toronton ja Lundin keskusten kokemusten mukaan keuhkosiirtopotilaiden elämänlaatu, siirteen toi-

mivuus, akuuttien hyljintöjen määrä, kroonisen hyljinnän esiintyminen ja selviytyminen viiteen vuoteen asti on samalla tasolla riippumatta siitä, onko siirto tehty tavanomaisella tekniikalla vai onko alun perin siirtoon kelpaamaton siirre ensin arvioitu kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusion avulla (9,10). Näiden tulosten perusteella kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusio mahdollistaa alun perin huonosti toimivien keuhkojen toiminnan varmistamisen ennen turvallista etenemistä keuhkosiirtoon.

Ydinasiat

- ▶▶ Keuhkosiirtojen pitkäaikaistulokset ovat parantuneet.
- ▶▶ Pula luovuttajista rajoittaa keuhkosiirtojen määrää.
- ▶▶ Kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusio (EVL) lisää turvallisesti keuhkosiirtojen määrää.
- ▶▶ EVLP mahdollistaa siirteen korjauksen ja parantamisen ennen siirtoa ja mahdollisesti parantaa pitkäaikaistuloksia tulevaisuudessa.



KUVA 2. Kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusion vaikutus keuhkosiirtojen määrään Toronton keuhkosiirtokeskuksessa. Keuhkosiirtojen vuosittainen määrä on lisääntynyt ja EVLP-tekniikan vaikutus keuhkosiirtojen määrään näkyy vaalealla palkilla. Vuonna 2016 tehdyistä 145 keuhkosiirrosta 47 eli 32 % tehtiin niin, että keuhkosiirteen toiminta varmistettiin ensin kehonulkoisessa perfuusiossa (EVL-keuhkosiirto).

Keuhkosiirteen korjaaminen kehonulkoisen perfuusion aikana

Suurelta osalta elinluovuttajista keuhkoja ei voida käyttää elinsiirtoon esimerkiksi keuhkoödeeman, infektion, aspiraation tai keuhkoembolian takia, mutta joissain tapauksissa yksittäisiä vikoja on mahdollista korjata EVLP-hoidon aikana. Kehonulkoisessa keuhkosiirteen perfuusiossa käytetään hyperosmolaarista liuosta tavoitteena vähentää siirteen keuhkoödeemaa ja parantaa keuhkofunktiota (4,5). Kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusio mahdollistaa myös kohdenneet terapeuttiset interventiot ilman systeemisiä haittavaikutuksia. Siirteen keuhkoveritulpan EVLP aikaisesta liuotuksesta ja sen jälkeisestä onnistuneesta keuhkosiirrosta on kliinisiä tapauselostuksia (11). Muita mahdollisia kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusion aikana annettuja kohdenneet hoitoja on esimerkiksi infektoituneiden keuhkojen laajakirjoinen mikrobilääkehoito tai aspiraatiovaurion korjaaminen sur-fanktanttihoitolla (12,13).

Tulevaisuus

Tuoreen kliinisen tutkimuksen mukaan normaalin keuhkon pelkkä EVLP ei huonontanut eikä parantanut keuhkon toimintaa siirron jälkeen (14). Näin ollen tällä hetkellä kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusiolaitteen käyttö kannattaa rajoittaa tilanteisiin, joissa varmistetaan marginaalisesti toimivien keuhkosiirteiden toiminta ennen keuhkosiirtoa. Hyväkuntoisten keuhkosiirteiden EVLP on kyllä turvallista mutta ei ole tällä hetkellä järkevää muutoin kuin tilanteissa, joissa esimerkiksi logistisista syistä halutaan turvallisesti lisätä siirteiden säilytysaikaa.

Tulevaisuudessa tilanne saattaa olla toinen, jos kehonulkoisen keuhkosiirteen perfuusion aikana verenkierron tai hengitysteiden kautta annetut terapeuttiset aineet parantavat keuhkosiirteiden toimintaa. Kokeellisissa siirtomalleissa esimerkiksi keuhkosiirteiden EVLP-hoidon yhteydessä annettu geeni- tai kantasoluterapia antaa suojaavia ja immunologisia etuja keuhkosiirron jälkeen, ja kliininen tutkimus ade-

novirusvektorivälitteisesti IL-10-sytokiinia yliilmentävien EVLP-keuhkojen toiminnasta on alkamaisillaan (4,5).

Jatkossa EVLP-tekniikka voi myös muuttaa totunnaista toimintamallia, jossa keuhkosiirre kuljetetaan suoraan elinluovuttajan sairaalasta elinsiirtosairaalaan. Yhdysvalloissa on käynnissä kliininen tutkimus, jossa siirtoon kelpaamattomaksi arvioitu keuhkosiirre viedään ensin erikoistuneeseen EVLP-keskukseen (termi keuhkosairaala saa tässä kohtaa aivan uuden merkityksen), josta toiminnaltaan hyväkuntoiseksi todettu tai sellaiseksi korjattu keuhkosiirre kuljetetaan elinsiirtosairaalaan (4). Kyseinen

keskitetty malli on ajateltu kustannusvaikuttavammaksi kuin monen pienen EVLP-yksikön pystyttäminen.

Lopuksi

Pohjoismaista Ruotsissa ja Tanskassa on hyviä kokemuksia keuhkonsiirtojen lisäämisestä EVLP-tekniikan avulla (10,15). Tulevaisuudessa voi olla perusteltua pyrkiä lisäämään käyttökelpoisten keuhkosiirteiden määrää myös Suomessa kehonulkoisen keuhkosiirteiden perfuusion avulla. ■

ANTTI NYKÄNEN, LT, dosentti, osastonlääkäri

Sydänkirurgian klinikka, HYKS Sydän- ja keuhkokeskus
Lung Transplant Fellow
Toronto Lung Transplant Program, University Health Network
Toronto, Kanada

JUSSI TIKKANEN, LT, apulaisprofessori

Toronto Lung Transplant Program, University Health Network
Toronto, Kanada

PETER RAIVIO, LKT, dosentti, osastonylilääkäri

Sydänkirurgian klinikka, HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

SIDONNAISUUDET

Antti Nykänen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Suomen Kirurgiyhdistys ry)

Jussi Tikkanen: Luentopalkkio (Boehringer-Ingelheim)

Peter Raviio: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Ex vivo lung perfusion – a perfect lung for everybody in need?

Shortage of donor lungs prevents us from offering a lung transplant to all the patients in need of this life-saving therapy. In ex vivo lung perfusion (EVLP), lungs are connected to a perfusion machine and a ventilator before transplantation in contrast to the traditional method of cold storage. EVLP enables assessment of proper lung function before transplantation and the safe use of donor lungs that would otherwise be discarded. EVLP also enables therapeutic interventions and in the future, all donor lungs may first receive gene and medical therapy in a dedicated organ perfusion facility before being shipped to the transplantation center.

KIRJALLISUUTTA

1. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, ym. 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.
2. Halme M. Keuhkosiirto interstitiaalisen keuhkosairausten hoitona. *Suom Lääkäril* 2017;72:2097–101.
3. Porteous MK, Diamond JM, Christie JD. Primary graft dysfunction: lessons learned about the first 72 h after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:506–14.
4. Sanchez PG, Mackowick KM, Kon ZN. Current state of ex-vivo lung perfusion. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21:258–66.
5. Tane S, Noda K, Shigemura N. Ex vivo lung perfusion: a key tool for translational science in the lungs. *Chest* 2017;151:1220–8.
6. Steen S, Sjoberg T, Pierre L, ym. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825–9.
7. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, ym. First human transplantation of a non-acceptable donor lung after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2191–4.
8. Cypel M, Yeung JC, Liu M, ym. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011;364:1431–40.
9. Tikkanen JM, Cypel M, Machuca TN, ym. Functional outcomes and quality of life after normothermic ex vivo lung perfusion lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:547–56.
10. Wallinder A, Riise GC, Ricksten SE, ym. Transplantation after ex vivo lung perfusion: a midterm follow-up. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1303–10.
11. Machuca TN, Hsin MK, Ott HC, ym. Injury-specific ex vivo treatment of the donor lung: pulmonary thrombolysis followed by successful lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:878–80.
12. Nakajima D, Cypel M, Bonato R, ym. Ex vivo perfusion treatment of infection in human donor lungs. *Am J Transplant* 2016;16:1229–37.
13. Inci I, Hillinger S, Arni S, ym. Reconditioning of an injured lung graft with intrabronchial surfactant instillation in an ex vivo lung perfusion system followed by transplantation. *J Surg Res* 2013;184:1143–9.
14. Slama A, Schillab L, Barta M, ym. Standard donor lung procurement with normothermic ex vivo lung perfusion: a prospective randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:744–53.
15. Henriksen IS, Moller-Sorensen H, Moller CH, ym. First Danish experience with ex vivo lung perfusion of donor lungs before transplantation. *Dan Med J* 2014;61:A4809.