

MAIJA HALME
dosentti, osastonylilääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus,
keuhkosairauksien klinikka
maija.halme@hus.fi

INTERSTITIAALISET KEUHKOSAIRAUDET

Keuhkonsiirto interstitiaalisen keuhkosairauden hoitona

- Interstitiaalinen keuhkosairaus on nykyään yleisin keuhkonsiirron aihe. Idiopaattinen keuhkofibroosi on näistä sairauksista yleisin ja huonoennusteisin.
- Jos ehdottomia vasta-aiheita keuhkonsiirrolle ei ole tiedossa, idiopaattista keuhkofibroosia sairastava potilas lähetetään alustavaan leikkausarvioon heti diagnoosin varmistuttua eikä jäädä odottamaan taudin etenemistä tai vastetta lääkehoitoon.
- Suomessa on tehty onnistuneita keuhkonsiirtoja myös sidekudossairauteen liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden vuoksi 1990-luvulta alkaen.
- Interstitiaalisen keuhkosairauden vuoksi tehdyn keuhkonsiirron jälkeen potilaan elinajan ennuste on Suomessa samalla hyvällä tasolla kuin muidenkin keuhkonsiirtopotilaiden.

Tuoreimman raportin mukaan suurimpaan kansainväliseen rekisteriin (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) on ilmoitettu tiedot jo yli 55 000 keuhkonsiirtoleikkauksesta (1). Tärkeimpiä leikkausaiheita ovat interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkohtaumatauti, kystinen fibroosi ja alfa₁-antitrypsiinin puutteesta johtuva emfyseema.

Keuhkonsiirtojen alkuvaiheessa 1990-luvulla yleisin leikkausaihe oli keuhkohtaumatauti ja yleisin leikkaustyyppi yhden keuhkon siirto. 2000-luvulla interstitiaalisesta keuhkosairaudesta

kon siirrossa. Lisäksi yhdelle idiopaattista keuhkofibroosia sairastavalle on tehty sydämen ja keuhkojen siirto.

Valtaosalla interstitiaalisen keuhkosairauden vuoksi keuhkonsiirtoon päätyneistä potilaista diagnoosina on ollut idiopaattinen keuhkofibroosi. Suomessa on kuitenkin tehty keuhkonsiirtoja myös sidekudossairauteen liittyvän keuhkofibroosin vuoksi, ensimmäiset jo 1990-luvulla (kuvio 2). Sidekudossairauksien diagnoosit ovat olleet SLE (4), nivelreuma (2), sekamuotoinen sidekudostauti (2), skleroderma (2) polymyosiitti (1) ja selkärankareuma (1).

Suomalaisten potilaiden eloonjäämisennuste kahden keuhkon siirron jälkeen on kansainvälisessä vertailussa hyvä: yli puolet suomalaispotilaista on elossa vielä 10 vuoden kuluttua leikkauksesta. Eloonjäämisennusteesta ei ole eroa leikkausaiheen mukaan (kuvio 3). Tavalisen interstitiaalisen pneumonian (UIP) tyyppinen interstitiaalinen keuhkosairaus ei ole oman kokemuksemme eikä muista elinsiirtokeskuksista saatujen tietojen perusteella uusiutunut keuhkosiirteissä, mutta epäspesifisen tautimuodon (NSIP) uusiutumista on todettu.

Odotusaika leikkauslistalle asettamisesta keuhkonsiirtoleikkaukseen on Suomessa 2010-luvulla ollut keskimäärin 3–4 kuukautta. Sopivan siirrännäisen valinnassa vaikuttavat vastaanottajan koko, veriryhmä ja kunto (kii-

Suomalaisten potilaiden eloonjäämisennuste kahden keuhkon siirron jälkeen on hyvä.

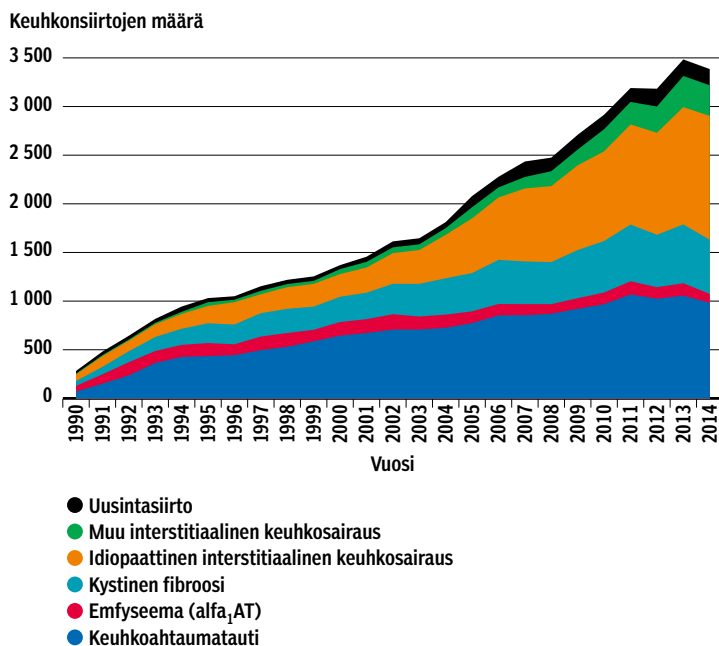
ta on tullut tärkein keuhkonsiirtoon johtava sairaus (kuvio 1) ja valtaosa leikkauksista on kahden keuhkon siirtoja, koska niissä pitkäaikaisennuste on parempi (1).

Keuhkonsiirrot Suomessa

Myös Suomessa interstitiaalinen keuhkosairaus on nykyään yleisin keuhkonsiirron aihe (taulukko 1). Vuosina 1990–2016 Suomessa on tehty yhteensä 217 potilaalle kahden keuhkon siirto ja 24 potilaalle yhden keuhkon siirto. Interstitiaalinen keuhkosairaus on ollut aiheena 97:ssä kahden keuhkon siirrossa ja 11:ssä yhden keuh-

KUVIO 1.

Keuhkonsiirtojen määrät ja tärkeimmät leikkausaiheet kansainvälisen rekisterin mukaan (<https://www.isHLT.org/registries/slides.asp>).



KIRJALLISUUTTA

- 1 Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AJ ym. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung report- 2016. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1170–84.
- 2 Weill D, Benden C, Corris PA ym. 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.
- 3 Koivukangas M, Strandberg T, Leskinen R ym. Vanhuksen gerastenia – tunnista riskipotilas. *Suom Lääkäril* 2017;72:425–30.
- 4 Launay D, Savale L, Berezne A ym. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary working group. *Presse Med* 2014;43:345–63.

reellisyys). Vuonna 2016 leikattujen potilaiden odotusajan keskiarvo oli 110 vrk ja mediaani 97 vrk (vaihteluväli 5–510 vrk).

Keuhkosiirron yleiset aiheet

Keuhkonsiirtomahdollisuutta arvioidaan, kun potilaalla on todettu loppuvaiheeseen etenevässä oleva keuhko- tai sydän-keuhkosairaus, johon ei ole muuta tehokasta hoitoa. Tavoitteena on pidentää potilaan elinaikaa ja parantaa elämänlaatua.

Kansainvälisten ohjeiden (2) mukaiset perusteet keuhkonsiirtoon etenemiselle ovat seuraavat:

- 1) Ilman elinsiirtoa potilaan riski kuolla kahden vuoden kuluessa on yli 50 %.
- 2) Potilaalla on (yli 80 %:n todennäköisyydellä) edellytykset elää yli 90 päivää elinsiirron jälkeen.
- 3) Muun elimistön tila huomioon ottaen potilaalla on edellytykset elää yli viisi vuotta, mikäli siirännäisen toiminta on riittävä.

Ehdottomia esteitä keuhkonsiirrolle on esitetty ISHLT:n ohjeissa (2) (taulukko 2). Oleellista on,

TAULUKKO 1.

Suomessa 1990–2016 tehtyjen keuhkonsiirtojen aiheiden jakauma (%).

Aihe	Osuus keuhkonsiirroista, %
Interstitaalinen keuhkosairaus	44
Emfyseema (alfa ₁ -antitrypsiinin puutos)	17
Keuhkohtaumatauti	14
Pulmonaalihypertensio	8
Kystinen fibroosi	6
Lymfngioleiomatomyoosi	2
Bronkiektasiatauti	2
Akuutti keuhkovaurio	2
Muu	3

että potilaalla ei ole muuta merkittävää toimintakykyyn ja elinaikaan vaikuttavaa sairautta, joka heikentäisi merkittävästi mahdollisuuksia selviytyä keuhkonsiirtoleikkauksesta ja kuntoutumisesta sen jälkeen tai rajoittaisi elinaikaa, jonka elinsiirtoleikkaus mahdollistaa. Potilaalta edellytetään hyvää hoitomyöntyvyyttä ja sitoutumista hoitoon sekä kykyä selviytyä lääkehoidon toteuttamisesta.

On myös suhteellisia vasta-aiheita, jotka yhdessä muiden listalla olevan riskitekijöiden kanssa voivat myös muodostaa ehdottoman vasta-aiheen elinsiirtoleikkaukselle; esimerkkejä ovat vaikea osteoporoosi, aiemmat laajamittaiset keuhkoihin tai pleuraan kohdistuneet kirurgiset toimenpiteet, vaikea aliravitsemustila tai ylipaino (painoindeksi 30–34,9 kg/m²) ja yli 65 vuoden ikä. Hauraus-raihnausoireyhtymän eli gerastenian tunnistaminen on tärkeää, koska sillä on suuri merkitys elinsiirtoleikkauksen hyöty-haittasuhdetta arvioitaessa (3).

Keuhkonsiirron aiheet interstiaalista keuhkosairautta sairastavilla

Keuhkonsiirron aiheista interstiaalisissa keuhkosairauksissa on myös kansainväliset ohjeet (taulukko 3) (2).

Idiopaattinen keuhkofibroosi ja muut interstiaaliset pneumoniat

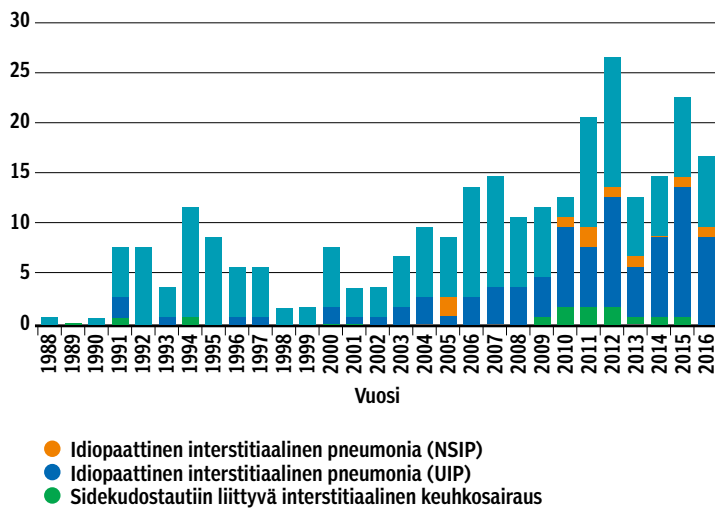
Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF) on yleisin interstiaalinen keuhkosairaus ja sillä on

KUVIO 2.

Keuhkonsiirrot Suomessa (n = 282).

Idiopaattinen interstitiaalinen pneumonia on ollut Suomessa leikkauksaiheena 97 potilaalla (88 tavallisen ja 9 epäspesifisen tyyppistä) ja sidekudostautiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus 12 potilaalla.

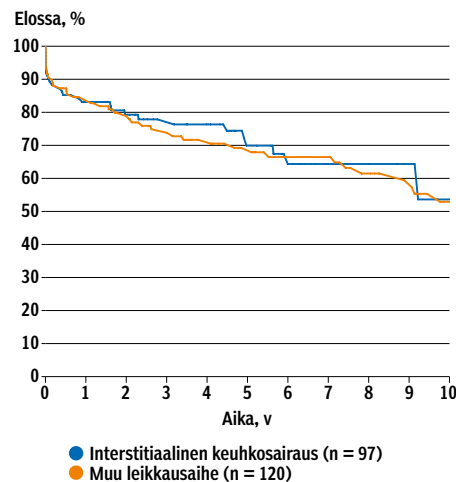
Keuhkonsiirtojen määrä



- 5 Launay D, Humbert M, Berezne A ym. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest* 2011;140:1016–24.
- 6 Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016;352:h6819
- 7 Saggarr R, Khanna D, Furst DE ym. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: asingle centre experience. *Eur Respir J* 2010;36:893–900.
- 8 Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto DR ym. Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation. *Transplantation* 2013;95:975–80.
- 9 Courtwright AM, El-Chemaly S, Dellaripa PF, Goldberg HJ. Survival and outcomes after lung transplantation for non-scleroderma connective tissue-related interstitial lung disease. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:763–9.
- 10 Garibaldi BT, Danoff SK. Symptom-based management of the idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology* 2016;8:1357–65.

KUVIO 3.

Siirteen elinajan ennuste kahden keuhkon siirron jälkeen interstitiaalista keuhkosairautta sairastavilla ja muilla keuhkonsiirtopotilailla Suomessa 1990–2016.



myös huonoin ennuste. Vaikeasti ennustettavissa oleva taudinkulku tekee keuhkonsiirron ajoittamisen haasteelliseksi. Keuhkonsiirtojonossa kuolee eniten juuri näitä potilaita, Suomessakin keskimäärin ainakin yksi vuodessa, vaikka meillä jono on kansainvälisessä vertailussa lyhyt.

Jotta potilaat pääsisivät ajoissa keuhkonsiirtoon, kansainvälisissä suosituksissa on annettu poikkeuksellinen toimintaohje keuhkofibroosipotilaista. Taudin etenemistä tai hoitovastetta fibroosilääkitykseen ei jäädä odottamaan, vaan potilas lähetetään keuhkonsiirtoarvioon heti diagnoosin varmistuessa, mikäli ehdottomia vasta-aiheita siirrolle ei ole tiedossa. Tarkoituksena on voittaa aikaa kartoittavien tutkimusten läpiviemiseksi, liitännäissairauksien, ylipainon ja muiden riskitekijöiden hoitamiseksi ja potilaan kouluttamiseksi tulevaa leikkausta varten ennen taudin mahdollista nopeaa pahenemisvaihetta, jolloin leikkaukseen pääsyyllä on aina kiire.

Epäspesifisessä interstitiaalisessa pneumoniassa (NSIP) lääkehoito tehoaa yleensä merkittävästi paremmin kuin tavallisen interstitiaalisen pneumonian (UIP) tyyppisessä taudissa. Sen fibroottinen muoto etenee kuitenkin joskus idiopaattisen keuhkofibroosin kaltaisesti, ja näissä tilanteissa potilaalle voidaan harkita keuhkonsiirtoa.

Sidekudossairauteen liittyvät interstitiaaliset keuhkosairaudet

Sidekudossairauksiin liittyvässä interstitiaalisessa keuhkosairaudessa ennuste on yleensä parempi kuin idiopaattisissa tautimuodoissa. Nivelreumaan liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus on yleensä tavallisen interstitiaalisen pneumonian tyyppinen, kun taas sekamuotoisessa sidekudostaudissa ja sklerodermassa se on usein epäspesifisen interstitiaalisen pneumonian tyyppinen. Idiopaattisen epäspesifisen tautimuodon ennuste on yleensä parempi kuin tavallisen, mutta esimerkiksi sklerodermaan liittyvinä näiden tautimuotojen ennustetta pidetään melko samankaltaisena (4). Interstitiaalisen keuhkosairauden ja pulmonaalihypertension samanaikainen ilmeneminen sklerodermaa sairastavalla huonontaa ennustetta merkittävästi, eikä ennuste parane pulmonaalihypertensioon suunnatulla spesifisellä lääkähoidolla (5).

TAULUKKO 2.

Keuhkosiirron ehdottomat vasta-aiheet (2).

Maligniteetti

- Yleisimpien syöpien, kuten rintasyövän, hematologisten maligniteettien ja melanooman, kuratiivisen hoitotuloksen jälkeen edellytetään viiden vuoden tautivapaata aikaa ennen kuin keuhkosiirtoon edetään.
- Kahden vuoden tautivapaa aika riittää yleensä muilla ihosyöpäpotilailla kuin melanoomaa sairastavilla.
- Osalla potilaista suuri uusiutumiskriisi kuitenkin estää keuhkosiirtoleikkauksen vielä viidenkin vuoden jälkeen.

Muun elimen pysyvä ja hoitoon reagoimaton toimintahäiriö, jos potilaalle ei voida tehdä elinsiirtojen yhdistelmää

Valtimonkovettumistauti, joka ei ole parannettavissa ja aiheuttaa pääte-elimen iskemian tai toimintahäiriön, tai sepelvaltimosairaus, joka ei ole korjattavissa revaskularisaatiolla

Epävakaata tila (mm. hemodynaamisesti): esim. akuutti sepsis, sydäninfarkti, maksan toimintahäiriö

Vuototaipumus, jota ei voida korjata

Erittäin virulentin tai resistentin mikrobin aiheuttama krooninen infektio

Aktiivinen tuberkuloosi

Merkittävä rintakehän tai selkärangan epämuotoisuus

Painoindeksi yli 35 kg/m²

Potilas on kykenemätön sitoutumaan hoitoon ja toteuttamaan sitä

Psykiatrinen tai psykologinen tila, jonka vuoksi potilas ei pysty yhteistyöhön hoitavan tahon kanssa

Potilaalla ei ole riittäväksi ja luotettavaksi todettua sosiaalista tukiverkkoa

Potilaan toimintakyky on rajoittunut niin voimakkaasti, että se heikentää kuntoutumismahdollisuuksia

Päihderiippuvuus: alkoholin, tupakan ja huumeiden käyttö

- Potilaalta edellytetään pysyvää tupakoimattomuutta (lopettamisesta vähintään 6 kk).

11 Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC ym. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:979–87.

Sidekudossairautta on monessa elinsiirtokeskuksessa pidetty vasta-aiheena keuhkosiirrolle. Erityisinä leikkaustuloksiin vaikuttavina riskitekijöinä on pidetty sidekudossairauteen liittyviä muita elinmanifestaatioita, kuten refluktitautia, joka altistaa keuhkosiirränäisen kroonin-

Potilaan oireiden lievitys on tärkeää hoidon kaikissa vaiheissa.

selle toimintavajaukselle (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS), ja munuaissairautta, joka voi hankaloittaa hyljinnänestolääkityksen ja mikrobilääkehoidon toteutusta. Perussairauteen liittyvä myosiitti saattaa vaikeuttaa ja hidastaa

taa leikkauksenjälkeistä kuntoutumista (6). Suomessa ja muiden maiden elinsiirtokeskuksissa, joissa näitä potilaita on hyväksytty keuhkosiirtoon, edellytyksenä on pidetty sidekudossairauteen mahdollisimman hyvää hallintaa leikkausta edeltävinä vuosina.

Sidekudossairauteen liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta sairastavien keuhkosiirroista ei ole erillisiä kansainvälisiä ohjeita. Keuhkojen toiminnan kriteerit ovat samat kuin idiopaattisissa tautimuodoissa. Oleellista on, että keuhkosairauteen suunnattu lääkehoito on todettu tehottomaksi eikä potilaalla todeta muuhun elimistöön liittyviä vasta-aiheita. Sklerodermaan liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauteen hoidossa on saatu siinä määrin näyttöä hyvästä vasteesta laskimoon annettuun syklofosfamiidiin, että 6 kuukauden syklofosfamidihoito on ehdotettu jopa edellytykseksi leikkausarvioon pääsemiselle.

Moni sidekudossairauksien hoidossa käytetty lääkeaine, kuten metotreksaatti ja klorokini, ovat sallittuja keuhkosiirtoa odottavalle potilaalle, samoin kuin kalsineuriinin estäjät, atsatiopriini ja mykofenolaattimofetiili, joita käytetään myös keuhkosiirron jälkeen hyljinnän estolääkkeinä. Sen sijaan biologisten lääkkeiden käytössä noudatetaan varovaisuutta. Esimerkiksi rituksimabia ei suositella käytettäväksi keuhkosiirtoa edeltävinä kuukausina. Suuren kortikosteroidiannoksen tiedetään altistavan leikkauskomplikaatioille keuhkosiirron jälkeen. Sen vuoksi leikkausta odottavan potilaan päivittäinen annos pyritään pitämään mahdollisimman pienenä (esim. prednisoloni alle 0,1 mg/kg).

Sklerodermaan liittyy ilmentymiä ja riskitekijöitä, joita ranskalainen asiantuntijaryhmä (4) ehdottaa arvioitavaksi vasta-aiheina keuhkosiirrolle (taulukko 4). ISHLT:n ohjeissa (2) varoitetaan erityisesti sklerodermapotilaiden ruokatorven motiliteettiongelmista ja gastropareesista. Toisaalta tämän potilasryhmän keuhkosiirron jälkeen yhden ja viiden vuoden elinajan ennusteiden on raportoitu olevan samaa luokkaa kuin idiopaattista interstitiaalista keuhkosairautta sairastavien keuhkosiirtopotilaiden (7,8). Tuoreessa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa todettiin myös muita sidekudostauteja kuin sklerodermaa sairastavilla potilailla yhtä hyviä keuhkosiirtotuloksia kuin idiopaattisessa keuhkofibroosissa. Tutkimuk-

SIDONNAISUUDET

Maija Halme: Ei sidonnaisuuksia.

TAULUKKO 3.

Kansainväliset ohjeet interstitiaalista keuhkosairautta sairastavien keuhkosiirron mahdollisuuksien arvioinnista ja aiheista (2).

KEUHKONSIIRTOARVIOON LÄHETTÄMISEN AIHEET

Potilaalla on histologisesti tai radiologisesti varmennettu tavallinen interstitiaalinen pneumonia tai fibroottinen epäspesifinen interstitiaalinen pneumonia keuhkofunktioasosta riippumatta

Interstitiaaliseen keuhkosairauteen liittyy

- keuhkojen toiminnan heikkeneminen: nopea vitaalikapasiteetti (FVC) on alle 80 % viitearvosta tai diffuusiokapasiteetti alle 40 % viitearvosta
- hengenahdistusoire tai suorituskyvyn heikkeneminen
- happiilsän tarve, vaikka vain rasituksen aikana

Tulehduksellisen interstitiaalisen keuhkosairauden lääkehoito ei paranna merkittävästi hengenahdistusta, lisähapen tarvetta tai keuhkotoimintaa

KEUHKONSIIRTOJONOON ASETTAMISEN AIHEET

FVC pienenee 6 kuukauden seuranta-aikana yli 10 %

Diffuusiokapasiteetti pienenee 6 kuukauden seuranta-aikana yli 15 %

Kävelymatka kuuden minuutin kävelytestissä on 250 metriä tai se huononee 6 kuukauden seuranta-aikana yli 50 metriä tai hapen kyllästeisyysaste putoaa testin aikana alle 88 %:iin

Keuhkoverenpainetauti

Potilas joutuu sairaalahoitoon keuhkotoiminnan huononemisen, ilmaringon tai keuhkosairauden akuutin pahenemistapauksen vuoksi

TAULUKKO 4.

Sklerodermaan liittyviä ilmentymiä, joita arvioitava keuhkosiirron vasta-aiheina (4).

Vaikeasti hallittavissa oleva aktiivinen, tulehduksellinen myopatia, etenevä myopatia tai pallean toimintaan vaikuttava myopatia

Sormihaavaumat

Maha-suolikanava: ruokatorven kurouma, tehokkaasta lääkehoidosta huolimatta ilmaantuvat ruoansulatuskanavan yläosan haavaumat, voimakas dysplasia Barrettin ruokatorvessa, merkittävästi heikentynyt mahalaukun tyhjeneminen, imeytymishäiriö, paksusuolen vaurio, johon liittyy pseudo-obstruktio

Sydän: hoitamattomat johtumis- tai rytmihäiriöt

Munuainen: epävakaata toimintaa, munuaiskriisin riski suurentunut tai sairastetusta munuaiskriisistä on kulunut alle 3 vuotta

nessa verrattiin eloonjäämisennustetta, hylkimitä ja muiden elinten toimintahäiriöitä (9).

Palliativinen hoito keuhkosiirtoa odottavalle

Potilaan oireiden lievitys on tärkeää kroonisen keuhkosairauden hoidon kaikissa vaiheissa. Nykykäsityksen mukaan interstitiaalisten keuhkosairauksienkin hoidossa palliativinen hoito on kytkettävä mukaan jo mahdollisimman varhain eikä se sulje pois aktiivista keuhkosiirtoon tähtäävää hoitolinjaa (10).

Interstitiaalisissa keuhkosairauksissa hankala yskä heikentää merkittävästi elämänlaatua, osalla potilaista jo taudin alkuvaiheista alkaen. Hengenahdistus pahenee keuhkojen toiminnan ja suorituskyvyn heikentyessä. Uupumus ja haurastuminen vaikeuttavat tilannetta erityisesti iäkkäämmillä potilailla. Sairastamiseen liittyy monilla myös henkistä ahdistusta ja masennusta. Näihin ongelmiin on puututtava myös keuhkosiirtoa odottaessa.

Tarvittaessa käytetään palliativiseen hoitoon kuuluvia lääkkeitä ja hoitotoimenpiteitä, esimerkiksi opioideja yskänärästytykseen. Näiden hoitomuotojen ei tarvitse eikä pidä olla esteenä aktiiviselle kuntoutukselle, jota keuhkosiirtoa odotteleva joutuu toteuttamaan parantaakseen edellytyksiään selviytyä leikkauksesta ja sen jälkeisestä kuntoutumisvaiheesta. Liikunnallista kuntoutusta käytetään nykyään myös palliativisessa hoidossa. Sen tehosta on saatu näyttöä mm. hengenahdistusoireiden hallinnassa (10,11). ●

[English summary](#) | www.laakarilehti.fi | in english
Lung transplantation in the treatment of interstitial lung disease

MAIJA HALME
Docent, Senior Physician
Helsinki University Hospital,
Heart and Lung Center, Pulmonary
Diseases

Lung transplantation in the treatment of interstitial lung disease

Today, the primary indication for lung transplantation is interstitial lung disease. Idiopathic pulmonary fibrosis is the most common type of interstitial lung disease and the one with the worst prognosis. As its course is hard to predict, the timing of lung transplantation is challenging. According to international guidelines, disease progression or response to medication for pulmonary fibrosis should not be waited for but, unless there are absolute contraindications for lung transplantation, the patient should be referred for initial assessment for transplantation as soon as the diagnosis has been confirmed. This is to make sure that transplantation can be performed early enough in patients fulfilling the criteria. In the case of other interstitial lung disease, response to drug therapy should be assessed first.