OPPFØLGING AV PASIENTER ETTER HJERTETRANSPLANTASJON

Einar Gude og Kaspar Broch. Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Antall pasienter som har terminal hjertesvikt til tross for optimal medisinsk behandling, øker stadig (1). Hjertetransplantasjon (HT) kan tilbys en selektert gruppe pasienter med terminal hjertesvikt som tilfredsstiller internasjonalt aksepterte kriterier (2).

Første HT ble gjort av Bernard fra Sør-Afrika i 1967. Resultatene var imidlertid nedslående inntil ciklosporin A (CsA) ble innført i 1980. Den første HT ble utført i Norge i 1983. Etter det har ca. 1070 pasienter blitt hjertetransplantert i Norge (pr. 1.10.22). De siste årene har vi transplantert omkring 30-35 pasienter i året. Vi får ca. 95 % av organene fra Norge, de siste 5 % gjennom Scandiatransplant. I Europa har transplantasjonsraten vært fallende, mens den i USA er økende (3) .

Prognosen etter HT har siden 1983 blitt bedre pga. økende kunnskap om kirurgi, immunsuppresjon, rejeksjoner og langtidskomplikasjoner (3). Gjennomsnittlig overlevelse etter HT i Norge er ca. 12,3 ± 5,4 år, med 92 % ettårsoverlevelse, som er bedre enn ved de fleste internasjonale sentra (4). Siste overlevelsesprognoser for HT etter 2010 viser 75 % 10 års overlevelse, noe som er svært bra. Ung resipient, ung donor og det å bli transplantert fra klinisk stabil fase er assosiert med bedre overlevelse. Denne artikkelen omtaler de viktigste utfordringene i oppfølgingen etter HT.

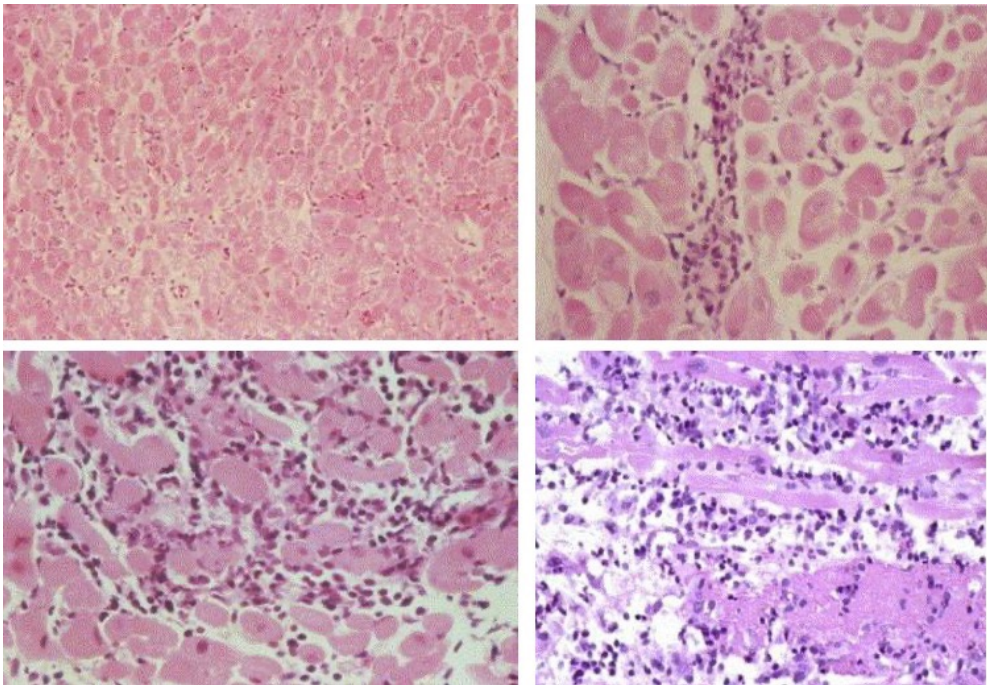
Oppfølging etter HT

Flere sykehus ønsker å følge opp sine egne hjertetransplanterte pasienter. Desentralisert oppfølging gir positive faglige utfordringer og god læring for lokalsykehuset. For pasientenes del blir logistikken enklere med lokal oppfølging. Det er også viktig at pasienten er trygg og kjent ved lokalsykehuset der det er høy sannsynlighet for at han/hun vil behøve akuttinnleggelse før eller siden. Flere allmennpraktikere har god innsikt i transplantasjon, immunsuppresjon og potensielle komplikasjoner etter HT og håndterer transplanterte pasienter godt. Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet støtter en utvikling mot mer desentralisert oppfølging og ønsker å ha et godt samarbeid med alle involverte parter.

Avstøtning og immunsuppresjon

AB0-blodtypekompatibilitet mellom donor og mottaker er nødvendig for en vellykket HT. I tillegg måler vi HLA-antistoffprofil hos alle resipienter før HT, og profilen kontrolleres mot tilgjengelig donorhjerte. Pasienter som er tidligere multi-transfundert, har gjennomgått svangerskap, er tidligere operert med innsetting av homograft, har medfødt hjertefeil eller har implanterbar hjertepumpe har høyere sannsynlighet for å ha utviklet antistoffer mot HLA (5). Dersom resipienten har utviklet HLA-antistoffer, reduseres muligheten for å finne et donorhjerte som er kompatibelt med pasientens immunsystem. Jo flere HLA-loci man har antistoffer mot, jo vanskeligere blir det å finne et egnet organ. Dette gjør at noen har minimal sjanse for å bli transplantert, mens noen transplanteres mot et akseptabelt antall HLA-antistoffer (6). Det beste er selvfølgelig om resipient ikke har HLA-antistoffer. HLA antistoffer før HT eller utvikling av slike antistoffer krever økt rejeksjonsovervåking etter HT.

Etter HT kan pasienten få to typer avstøtning. Den vanligst er cellulær avstøtning, hovedsakelig T-celle-mediert som angriper myocyttene. Cellulære



Figur 1. Grad 0-3 histologisk gradering etter hjertetransplantasjon.
Grad 0. Det er lett innslag av leukocytter som man ofte ser hos hjertetransplanterte og klassifiseres som normalt. Hos pasienter som ikke er hjertetransplanterte ville dette blitt kalt diffus myokarditt
Ved grad 1 ser man et leukocyttinfiltrat som er organisert og ligger i bindevevsdrag mellom myocytter og respekterer myocyttstruktur.
Ved Grad 2 ser man mer aggresiv infiltrasjon av leukocytter mellom myocytter som infilterer og lager destruerte fibrilger og struktur. Det sees enkelte myocytter som virker ødematøse og hvor cellegrensene er vanskelig definerte
Ved grad 3 ser man invasjon av leukocytter som lager ødem, ødelegger cellestruktur og med stor områder med celledød.
Bildene er fra patologisk avdeling på Rikshospitalet.

avstøtninger klassifiseres som grad 0 (ingen avstøtning) til avstøtning grad 1-3 hvor alvorlighetsgrad av lymfocyttinfiltrasjon og myocyttdestruksjon med eller uten ødem og cytolyse beskriver de forskjellige stadiene (7). Figur 1 viser avstøtning grad 0-3. Antistoffmediert rejeksjon, tidligere kalt humoral rejeksjon, er mer sjelden (< 5 % av rejeksjonene) og er hovedsakelig B-celle-mediert og produserer antistoffer mot donors HLA, også kalt donorspesifikke antistoffer (DSA).

Rejeksjonen rammer først og fremst endotelet og gir ødem og kapillærokklusjon. Antistoffmediert rejeksjon er assosiert med HLA-antistoffer før HT eller utvikling av DSA etter HT (6). Man kan også se en kombinasjon av begge typer rejeksjon.

Adekvat immunsuppresjon er essensiell for å unngå både cellulær og antistoffmediert rejeksjon. Mens Norge tidligere brukte ciklosporin (Sandimmun®) som basis i det immunsuppressive medikamentregimet, supplert med mofetil mykofenolat (MMF = CellCept®) og prednisolon, starter vi nå oftest med takrolimus (Prograf®) istedenfor ciklosporin, sammen med MMF og steroider. Vi individualiserer immunsuppresjon ut fra pasientens behov. Balansegangen mellom risiko og utvikling av rejeksjoner og komplikasjoner kan være vanskelig. Den første tiden etter HT følges pasienten på Rikshospitalet med ukentlige myokardbiopsier i uke 1-8, nye biopsier i uke 10 og 12 og deretter etter 6 og 12 måneder etter HT. Biopsier kan etter noen få uker

gjøres som dagbehandling. Ved mistanke om avstøtning har vi lav terskel for ekstra biopsi. Hyppig biopsitaking gjør at vi har god rejeksjonskontroll og trygt kan redusere immunsuppresjon avhengig av tid etter HT. Det er i dag svært sjelden at avstøtninger blir så alvorlig at pasienten dør. Ca. 30-40 % av transplanterte har én eller flere avstøtninger, men som regel grad 1 uten konsekvens for donorhjertets funksjon eller levetid og medfører oftest bare en justering i basis immunsuppresjon.

Immunsuppresjon og bivirkninger

Dosering av immunsuppresjon krever god kunnskap om medikamentenes virkningsmekanisme, effekt, interaksjoner og bivirkninger. Kalsineurinhemmerne (CNI) ciklosporin (Sandimun®) og takrolimus (Prograf®) er assosiert med lik overlevelse etter HT, men takrolimus har vist noe bedre rejeksjonsprofylakse (3). På transplantasjonssentra i verden brukes det nå klart mest takrolimus i tillegg til MMF med eller uten steroider. I Norge har CNI vært basismedikasjon ved HT i kombinasjon med steroider og azatioprin (Imurel®). Azatioprin ble byttet ut med MMF i 2002.

CNI inhiberer calsineurin som hemmer interleukin-2 og aktivering av T-celler (8). Vi styrer doseringen etter blodkonsentrasjonsnivåer av ciclosporin og takrolimus. Målnivåene for gjennomsnittspasienten avhenger av tid etter HT (tabell 1).

Immunsuppresjon trappes gradvis ned over 12-18 måneder før vi går over til vedlikeholdsterapi avhengig av rejeksjonshistorikk, utvikling av DSA og bivirkninger. Mer enn ett år etter HT er ønsket blodkonsentrasjon målt 12 timer etter forrige medikamentinntak (like før neste inntak) mellom 60-120 µg/l for ciclosporin og 5-7 µg/l for takrolimus ved samtidig bruk av MMF og steroider. Blodkonsentrasjon bør legges i nedre referanseområde ved alvorlige bivirkninger, men doseres høyere ved gjentatte rejeksjoner eller reduksjon/seponering av de andre immundempende medikamentene (MMF eller prednisolon). Forandringer i målnivå bør diskuteres med Rikshospitalet.

Vedlikehold av immunsuppresjon hos ukompliserte pasienter kan følges lokalt. I epikrisen fra Rikshospitalet bør det angis et ønsket nivå for immunsuppresjon, som kan følges med mindre det oppstår komplikasjoner.

CNI har flere potensielle bivirkninger som er dose-/blodkonsentrasjonavhengig. Vanligste problem er akutt og kronisk nyresvikt som er delvis reversibelt ved dosereduksjon. CNI gir hypertensjon og kan gi kramper og encephalopati (svært høye konsentrasjoner) samt abdominalt ubehag. Videre kan CNI gi benmargsaffeksjon i tillegg til at det er carcinogent og øker infeksjonsfare. CNI kan også gi tremor og hodepine og er sannsynligvis også medvirkende for utvikling av koronarsykdom og kan gi hyperlipidemi.

CNI interagerer med blant annet soppmidler, erytromycin, klaritromycin, ciprofloksacin, verapamil, diltiazem og enkelte antiepileptika samt grapefruktjuice. Interaksjon kan gi nedsatt blodkonsentrasjon og rejeksjoner eller toksiske CNI-verdier hvor akutt nyresvikt eller infeksjon er de vanligste bivirkningene (9). Slå opp i felleskatalogen eller sjekk på interaksjoner.no når du skal medisinere pasienter på immunsuppresjon! Ved intravenøs administrasjon av CNI skal man gi ⅓ av peroral dose over 4-6 timer to ganger daglig.

Proliferasjonsignalinhibitorene (PSI) everolimus og sirolimus har de siste årene blitt et alternativ med eller uten kombinasjon av lavdose CNI for å hindre utvikling av CNI-induserte bivirkninger. I Norge brukes kun everolimus. Everolimus inhiberer mTOR-reseptor og hemmer derigjennom T- og delvis B-celleaktivering og replikasjon. CNI potensierer konsentrasjonen av everolimus gjennom felles glykoprotein som blant annet finnes i T-celler og i nyrene. Everolimus har samme intracellulære bindingsprotein (FK-reseptoren) som takrolimus, og kompetitiv inhibisjon er sett når én av de to overdoseres. Everolimus inhiberer utvikling av glatt muskulatur, vaskulær remodellering og angiogenese. Dette medikakmentet er i motsetning til CNI ikke nyreskadelig i den forstand at glomerulær filtrasjonsrate reduseres, men den kan gi

Tabell 1

	Virkestoff	Produkt-navn	Blodkonsentrasjon > 1 år etter HT	Vanligste bivirkning (doseavhengig)
Kalsineurinhemere (CNI)	Ciclosporin Takrolimus	Sandimmun Prograf	60-120 5-7	Nyresvikt, infeksjonsrisiko, hirsutisme, hodepine, kvalme. Sjeldne: kramper, encefalopati, hyperlipidemi, tremor, carcinogent, hypertensjon, abdominalt ubehag. Sandimmun: hirsutisme, gingival hyperplasi Prograf: diabetogent
Proliferasjons-signalhemmere	Everolimus Sirolimus	Certican Rapamycin	6-8 (uten CNI) Med CNI spesifiseres konsentrasjonsområder for de to imunsuppresiva*	Everolimus: Ødemer, proteinuri, leukopeni, acne, stomatitt/aphne, hyperkolesterolemi, diare. Sjeldne: Pericard/pleuraeffusjon, alveolær proteinose.
Antimetabolitter	Mycofenolat-mofeteil (MMF) Azathioprin	CellCept Imurel	2-4	Anemi, Leukopeni, diare, hudforandringer/neoplasier, hyperkolesterolemi, carcinogent.
Kortikosteroider	Prednisolon	Prednisolon		Hemmer endogen cortisonproduksjon/binyrebarksvikt, osteoporose, diabetogent, reproduksjon/amenore, ødemer, hypertensjon, hudatrofi, muskel atrofi, cushinoid utseende, glaukom, vektoppgang, psykiske lidelser (høydose).

økt proteinuri, perifert ødem, eksantem og pneumonitter (10). Ved HT i Norge bruker vi ofte everolimus med eller uten CNI ved siden av MMF og steroider. Tidlig etter HT brukes everolimus alltid i kombinasjon med CNI, hvorpå CNI kan seponeres etter noen måneder hvis behov. Jo tidligere CNI seponeres, jo mer årvåken må man være med tanke på rejeksjon. Rikshospitalet har vært det ledende senteret i randomiserte medikamentstudier på immunsuppresjon i gode skandinaviske samarbeidsprosjekter. NOCTET-studien viste at redusert dose ciklosporin og introduksjon av redusert dose everolimus bevarte nyrefunksjonen bedre enn standarddosert ciklosporin hos langtidstransplanterte (11). SCHEDULE-studien ble gjort på nytransplanterte.

Innen fem dager etter HT fikk halvparten av pasientene redusert CNI til ca. 50 % av måldosen og introdusert everolimus sammen med standard MMF og steroider. Etter 7-11 uker ble CNI seponert og everolimus gitt i fulldose. I kontrollarmen fortsatte pasientene med standard CNI-behandling. I begge armene ble det gitt MMF og prednisolon. CNI reduksjon og tidlig start av everolimus ga en meget god forbedring av primærendepunktet nyrefunksjon målt med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) og var også assosiert med mindre koronarsykdom (målt ved intimatykkelse ved intravaskulær ultralyd (IVUS)). Etter seponering av CNI (uke 7-11) var underdosering (lav blodkonsentrasjon) av everolimus en årsak til et større antall ukompliserte avstøtninger i gruppen som fikk everolimus enn i CNI-gruppen uten at donorhjertet ble affisert (12, 13). Vi fullfører nå 10-års oppfølging av SCHEDULE-studien for å se om reduksjon/seponering av CNI gir redusert mortalitet og morbiditet på lang sikt. Erfaringer med NOCTETT- og SCHEDULE-studiene og kombinasjon av CNI og everolimus med mulighet for overgang til fulldose av everolimus har gitt oss større fleksibilitet i valg av immunsuppresjon avhengig av hvordan det postoperative forløpet utvikler seg (14). Vi har imidlertid erfart at den nyresparende effekten av å redusere eller seponere CNI er størst de første årene etter HT, mens langtidsbehandling med CNI kan gi irreversibel nyresvikt (15). Diabetes, alvorlig grad av nyresvikt, lang varighet av nyresvikt og signifikant proteinuri før minimalisering/eliminering av CNI minsker mulighet for bedret GFR. Everolimus kan gi proteinuri og bør ikke benyttes ved protein/kreatinin-ratio > 100 mg/mmol. Ratio > 50-100 mg/mmol bør behandles med angiotensinkonverterende ensym (ACE)-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker (16, 17). Everolimus kan gi hyperkolesterolemi, alveolær proteinose, after og aknelignende utslett ved høye blodkonsentrasjoner samt abdominalt ubehag og spesielt diaré.

Utvikling av nyresvikt etter HT er avhengig av grad av nyresvikt før transplantasjonen, operasjonsforløpet, graftfunksjon og hemodynamikk og konsentrasjonsnivå av immunsuppresjon på både kort og lang sikt. Vi prøver aktivt å begrense nyresvikt, som er en negativ overlevelsesprediktor (18). CNI inhiberer prostacyclinproduksjon i nyrene, inhiberer NO-produksjon og gir vasokonstriksjon i renale arterioler. Varighet av CNI-bruk, genetisk disposisjon og CNI-konsentrasjonsnivåene avgjør grad av nyreaffeksjon (19). Ved nyrebiopsi beskrives interstitiell fibrose representert ved glomerulær sklerose og fortykning av basalmembran hos ca. 25 % allerede 6 måneder etter HT. CNI er også karsinogent og kan akselerere utvikling av koronarsykdom og perifer aterosklerose.

Alle pasienter starter med 0,2 mg/kg prednisolon som gradvis trappes ned ved rejeksjonsfrie myokardbiopsier til en vedlikeholdsdose på 0,1 mg/kg. Ekstra steroider, gjerne intravenøst, bør gis ved kritisk sykdom. Flere sentra seponerer steroider hos stabile ukompliserte pasienter etter 6-12 måneder, men må da ofte kompensere ved å øke annen immunsuppresjon. Ved klart steroidassosierte bivirkninger kan seponering forsøkes, men dette har dessverre liten effekt på overvekt.

En del av pasientene transplantert før 2002 står fremdeles på 50-150 mg azatioprin istedenfor MMF som vi bruker idag. Azatioprin disponerer for utvikling av kutane basalcellecarcinomer og plateepitelcarcinomer og interagerer med allopurinol. Ved behov bør azatioprin byttes ut med MMF.

MMF bremser utvikling og aktivering av lymfocytter og kan gi leukopeni. Det kan gi abdominalt ubehag og spesielt diaré. Dosen er 500-3000 mg daglig. Ved utvikling av kreft kan MMF/azatioprin seponeres etter avtale. MMF interagerer med lansoprazol, rifampicin, ciprofloksacin, metronidazol og noen aminoglykosider (20).

Blodkonsentrasjoner av CNI og everolimus bør tas minst 4 ganger i året og ved akuttinnleggelser, forandring av dose eller initiering av medisiner som interagerer. Blodkonsentrasjon måles 12 timer etter siste kveldsdose på fastende mage (før morgenmedisin). Feil blodprøvetidspunkt gir feil blodkonsentrasjon med påfølgende

feildosering og mulighet for rejeksjoner ved for lav dosering eller toksiske bivirkninger ved for høy dosering. MMF kan måles ved spørsmål om overdosering og bivirkninger (leukopeni og gastrointestinale symptomer). Blodkonsentrasjon av MMF skal ligge mellom 1,5 og 4 ng/ml (20). Hos pasienter med kombinasjonsbehandling av everolimus og CNI er balansen ofte litt vanskelig og styres fra eller i samarbeid med Rikshospitalet med mindre det er veldig stabilt.

Immunsuppresjon er et livslangt samarbeid mellom pasient, Rikshospitalet, lokalsykehus og fastlege. Alle er ansvarlige for at dette fungerer. Lær deg immunsuppresjon og bli en god lege for din pasient! Vi opplever dessverre jevnlig at medikamentslurv gir rejeksjoner, spesielt hos unge personer som har vært transplantert noen år. Senrejeksjoner pga. dårlig medikamentoppfølging kan gi alvorlige rejeksjoner med forkorting av graftoverlevelse. Viktigheten av riktig medikamentinntak kan ikke gjentas for ofte.

Rejeksjonsmistanke skal vekkes ved uforklarlige symptomer på graftsvikt i form av dyspné, nedsatt yteevne, arytmier, økende BNP eller troponin, gjerne assosiert med litt lave blodkonsentrasjoner eller utelatte doser av immunsuppresjon. Vi ønsker å detektere rejeksjoner før vi ser dette på andre parametere enn biopsi. Derfor er det hyppig rejeksjonskontroll initial. Ved sene rejeksjoner er det ofte en klinisk mistanke.

Kreft etter HT

Kreft er den nest hyppigste årsaken til død hos langtidsoverlevere etter HT. Den kumulerte 10-års risikoen for å utvikle kreft etter HT er ca. 30 %. Mer enn 50 % av tilfellene er hudkreft, som pasientene sjelden dør av, men som kan gi skjemmende arr og behov for gjentatte inngrep (21). Menn får oftere basalcellecarcinom enn kvinner og spesielt på hårfattig isse, på ører og i ansikt. Solkrem og hodeplagg er beste preventive tiltak.

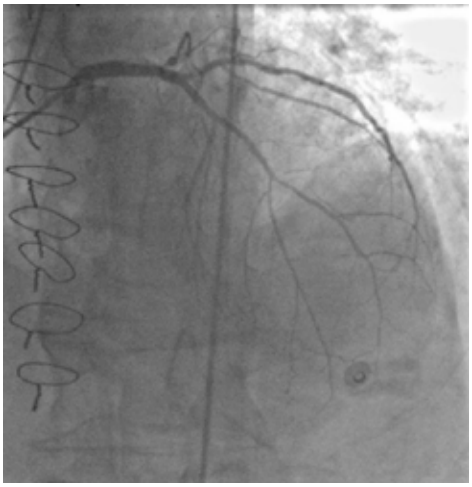
De fleste tilfellene av kreft utvikles etter HT, mens bare et fåtall får residiv av tidligere kreft. Donormediert kreft er beskrevet, men er heldigvis svært sjelden. Organer fra donor med kjent kreft skal ikke brukes. Forekomsten av kreft er høyere hos organtransplanterte enn i normalbefolkningen. Kreftfaren er først og fremst knyttet til varighet og intensitet av immunsuppresjon, men også alder og kjønn spiller inn. Menn har høyere risiko enn kvinner, og eldre resipienter har høyere risiko enn yngre. CNI har direkte kreftfremkallende effekt, øker aktivitet av enkelte pro-onkogene virus, senker immunsystemets evne til å detektere muterende celler, induserer DNA-brudd og hindrer reparasjon med fare for at mutasjoner får utvikles og akkumuleres (22).

Everolimus hindrer celleprogresjon og -proliferasjon og gir redusert sårtilheling. De antiproliferative egenskapene omfatter ikke bare immunsystemet, og det er vist in vivo apoptose av epiteliale celler og reversering av neoplasier. Det er vist mindre hudkreft hos nyretransplanterte som bruker everolimus fremfor CNI (24). Foreløpig er det ikke vist mindre kreft hos hjertetransplanterte som bruker everolimus, men vi håper langtidsresultater fra SCHEDULE-studien kan gi oss svar på dette. Everolimus er godkjent for bruk (hos ikke-transplanterte) ved enkelte avanserte kreftformer (23).

Koronarsykdom

Transplanterte pasienter er utsatt for å utvikle koronarsykdom. Koronarsykdom i det transplanterte hjertet kan ha flere årsaker: 1) donormediert aterosklerose, 2) livsstilservervet koronarsykdom assosiert med recipientens risikprofil og 3) koronar allograft-vaskulopati (CAV).

Donormediert koronarsykdom kan forekomme, fordi man har måttet akseptere et suboptimalt donorhjerte pga. kritisk sykdom hos resipient. Av og til har vi oversett preeksisterende koronarsykdom på grunn av suboptimal bildekvalitet eller karkonstriksjon som har maskert koronarpatologi, for eksempel ved vasopressorbehandling hos donor. Vi etterstreber å få utført koronarangiografi på alle donorer over 40 år. Koronarkarene skal helst være normale eller ha minimale veggforandringer. Transplanterte, særlig de som har iskemisk koronarsykdom som grunnsykdom, har ofte mange risikofaktorer



Figur 2. Koronar allograft vaskulopati som er en kronisk immunmediert avstøtning hvor medial konsentrisk hypertrofi ikke gir klassiske aterosklerotiske lesjoner, men diffus avsmalning av lumendimensjon og utalte perifere forandringer. Dette resulterer i et iskemisk donor hjerte.

for utvikling av nye aterosklerotiske plakk. Diabetes, overvekt, hyperkolesterolemi, høyt blodtrykk, uheldig kosthold, sedat livsstil og høy alder er, som i normalbefolkningen, assosiert med forhøyet risiko for koronarsykdom.

CAV er en kronisk immunprosess som forårsaker konsentrisk hyperplasi av intima i koronarkarene (21). Dette kommer ofte først til uttrykk som dårlig koronarperiferi (figur 2). CAV er en av de hyppigste årsakene til død hos langtidsoverlevere. Det er vist økt overlevelse ved bruk av pravastatin, men dette gjelder sannsynligvis for alle statiner (24). De vannløselige HMG-CoA- reduktasehemmerne er førstevalg hos hjertetransplanterte pasienter fordi de kan brukes sammen med legemidler som metaboliseres via CYP450-systemet. CNI interagerer med simvastatin, med mest med atorvastatin og kan gi toksiske statinverdier. CK må følges ved behov for intensivert kolesterolbehandling. Resultatene fra en norsk retrospektiv observasjonsstudie tyder på at statinbehandling, i tillegg til det absolutte kolesterolnivået, har en selvstendig effekt på risikoen for å utvikle koronarsykdom (25). Vi har nå en pågående dobbelt blindet multisenterstudie hvor nytransplanterte pasienter randomiseres til PCSK-9 hemmer eller placebo. Primærendepunktet er koronar intima-tykkelse et år etter HT (26). Det transplanterte hjertet kan oppnå delvis reinnervasjon i løpet av de første årene etter HT. Hjertetransplanterte kan derfor få koronare brystsmerter, men mange har iskemi med atypisk og klinisk utfordrende symptomatologi. EKG-forandringer kan være uspesifikke. Vi utfører derfor jevnlig koronarangiografi eller koronar CT for å avdekke asymptomatiske stenoser. Det er ingen internasjonale retningslinjer for hvor ofte angiografi skal gjøres. Stentimplantasjon gjøres relativt liberalt ved signifikante koronare stenoser. Det er ingen internasjonale retningslinjer for stent-strategi og varighet av blodplatehemmerbehandling, og i realiteten benyttes samme retningslinjer som hos ikke-transplanterte.

CMV, EBV og Pneumocystis hos hjertetransplanterte

Cytomegalovirus (CMV) er det vanligste virus som affiserer hjertetransplanterte. Resipient kan bli smittet av donorhjerte fra CMV-positiv giver eller få reaktivert CMV grunnet immunsuppresjon. Det skilles mellom CMV-infeksjon og CMV-sykdom. CMV-infeksjon er definert som subklinisk viremi, mens CMV-sykdom ledsages av symptomer i form av feber, influensafølelse, myalgi og cytopeni eller organmanifestasjon der alle organ kan affiseres. Særlig utsatt er gastrointestinal-traktus og lever, men pneumoni, encefalitt og myokarditt er også beskrevet (27). Kombinasjonen CMV-IgG-negativ resipient og CMV-IgG-positiv donor (CMV R-/D+), resipienter som får rejeksjonsbehandling og tyngre immunsuppresjon, pasienter med tidligere CMV-infeksjon og lange intensivforløp etter HT har særlig risiko for å utvikle CMV-sykdom. Everolimus synes å gi færre tilfeller av CMV-sykdom enn CNI (12). Ved CMV R-/D+ behandler vi profylaktisk mot CMV-infeksjon med antiviral behandling (som regel peroral valganciclovir). Tidlig etter HT følges utvikling av CMV-DNA-kopier i blodet. Ved uavklart infeksjon bør

CMV kvantifiseres. Det er viktig at man måler DNA-kopier med PCR-teknikk. IgG og IgM er for lite spesifikt ved akutt sykdom. Vi behandler vanligvis ved > 2000 CMV-DNA-kopier per ml blod eller hvis generell sykdom tilsier at man skal starte før. Man kan ha organbegrenset CMV-infeksjon (f.eks. kolitt, øsofagitt eller hepatitt) uten å ha utslag ved PCR-analyse av blod. Biopsimateriale må da undersøkes og farges med tanke på CMV. Behandlingsvarigheten er vanligvis i 3 måneder med peroral valganciclovir (Valcyte®) eller intravenøs ganciclovir (Cymvene®). Begge medikamentene doseres avhengig av nyrefunksjon og kan gi leukopeni, spesielt sammen med andre benmargsdepressive medikamenter som MMF, trimetoprim-sulfa og everolimus. CMV-resistens kan forekomme (28).

Ebstein-Barr-virus (EBV) kan også reaktiveres etter HT. Det finnes dessverre ingen effektiv antiviral behandling mot EBV. Barn og ungdom er best utsatt for å få reaktivering av EBV etter HT. EBV-DNA-kopier følges, og langvarig høye verdier > 5000-10000 EBV-DNA-kopier kan disponere for posttransplantasjonslymfom (29).

Vi behandler alle ny transplanterte med trimetoprim-sulfa profylaktisk mot pneumocystis carini-pneumoni (PCP) de første 6 måneder etter HT. Med dette er PCP nesten eradikert, men kan sees spesielt hos litt svekkede langtidstransplanterte pasienter og må være en aktuell differensialdiagnose.

Oppsummering

Hjertetransplantasjon er et tilbud til få utvalgte pasienter med terminal hjertesvikt i NYHA funksjonsklasse 3b-4. Leger som følger opp transplanterte pasienter må kjenne virkning og bivirkninger av de viktigste immundempende midlene. Riktige blodkonsentrasjoner gir best rejeksjonsprofylakse og minst komplikasjoner av immunsuppresjon. Kreft og koronarsykdom er de to vanligste dødsårsakene på lang sikt etter HT.

Referanser

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599-726.
2. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant 2016; 35: 1-23.
3. Khush KK, Potena L, Cherikh WS et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. J Heart Lung Transplant 2020; 39: 1003-15.
4. Mishra V, Fiane AE, Winsnes BA et al. Cardiac replacement therapies: outcomes and costs for heart transplantation versus circulatory assist. Scand Cardiovasc J 2017; 51: 1-7.
5. Eckman PM. Immunosuppression in the sensitized heart transplant recipient. Curr Opin Organ Transplant 2010; 15: 650-6.
6. Berry GJ, Burke MM, Andersen C et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2013; 32: 1147-62.
7. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 914-56.
8. Ho S, Clipstone N, Timmermann L et al. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. Clin Immunol Immunopathol 1996; 80: S40-5.
9. Vaden SL. Cyclosporine and tacrolimus. Semin Vet Med Surg Small Anim 1997; 12: 161-6.
10. Gude E, Gullestad L, Andreassen AK. Everolimus immunosuppression for renal protection, reduction of allograft vasculopathy and prevention of allograft rejection in de-novo heart transplant recipients: could we have it all? Curr Opin Organ Transplant 2017; 22: 198-206.
11. Gullestad L, Eiskjaer H, Gustafsson F et al. Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial. Transpl Int 2016; 29: 819-29.
12. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. Am J Transplant 2014; 14: 1828-38.

13. Arora S, Andreassen AK, Karason K et al. Effect of everolimus initiation and calcineurin inhibitor elimination on cardiac allograft vasculopathy in de novo heart transplant recipients. Circ Heart Fail 2018; 11: e004050.
14. Gustafsson F, Andreassen AK, Andersson B et al. Everolimus initiation with early calcineurin inhibitor withdrawal in de novo heart transplant recipients: long-term follow-up from the randomized SCHEDULE study. Transplantation 2020; 104: 154-64.
15. Gude E, Gullestad L, Arora S et al. Benefit of early conversion from CNI-based to everolimus-based immunosuppression in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 641-7.
16. Zuckermann A, Wang SS, Epailly E et al. Everolimus immunosuppression in de novo heart transplant recipients: what does the evidence tell us now? Transplant Rev 2013; 27: 76-84.
17. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 259-65.
18. Arora S, Andreassen A, Simonsen S et al. Prognostic importance of renal function 1 year after heart transplantation for all-cause and cardiac mortality and development of allograft vasculopathy. Transplantation 2007; 84: 149-54.
19. de Denus S, Zakrzewski M, Barhdadi A et al. Association between renal function and CYP3A5 genotype in heart transplant recipients treated with calcineurin inhibitors. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 326-31.
20. Goldraich LA, Leitão SAT, Scolari FL et al. A comprehensive and contemporary review on immunosuppression therapy for heart transplantation. Curr Pharm Des 2020; 26: 3351-84.
21. Potena L, Zuckermann A, Barberini F et al. Complications of cardiac transplantation. Curr Cardiol Rep 2018; 20: 73.
22. Dantal J, Soulillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. N Engl J Med 2005; 352: 1371-3.
23. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366: 520-9.
24. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1736-40.
25. Arora S, Aukrust P, Andreassen A et al. The prognostic importance of modifiable risk factors after heart transplantation. Am Heart J 2009; 158: 431-6.
26. Broch K, Gude E, Karason K et al. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft Vasculopathy in De-novo heart transplant recipients: Design of the randomized controlled EVOLVD trial. Clin Transplant 2020; 34: e13984.
27. Wreghitt T. Cytomegalovirus infections in heart and heart-lung transplant recipients. J Antimicrob Chemother 1989; 23 Suppl E: 49-60.
28. Grossi P, Mohacsi P, Szabolcs Z et al. Cytomegalovirus immunoglobulin after thoracic transplantation: an overview. Transplantation 2016; 100 Suppl 3: S1-4.
29. Giuliano K, Canner JK, Scully BB et al. Epstein-Barr virus predicts malignancy after pediatric heart transplant, induction therapy and tacrolimus don't. Ann Thorac Surg 2022; 114: 1794-1802.



Sjelen fødes gammel, men blir ung. Det er livets komedie. Kroppen fødes ung, men blir gammel. Det er livets tragedie.

Oscar Wilde