

REJEKTIONSBEHANDLING HJÄRTTRANSPLANTATION

Hyperakut rejektion

Sällsynt tillstånd orsakat av preformerade antikroppar mot donatorshjärtat, vilket orsakar en akut graftsvikt inom första dygnet efter transplantation. Den vanligaste orsaken är ABO-inkompatibilitet, men är även beskrivet hos kraftigt immuniserade patienter med cytotoxiska antikroppar mot HLA-antigen. Var betydande vanligare innan dagens moderna metoder för immunologisk typning utvecklades.

Ingen evidensbaserad behandling finns. ECMO skall övervägas vid cirkulatorisk kollaps. Anti-tymocyt-immunoglobulin (ATG) och högdos Solu-Medrol ges på försök att häva den akuta rejektionen. Behandling med plasmaferes, eventuellt i kombination med gammaglobulin bör övervägas.

Akut rejektion

Diagnostik

Symtomen vid akut cellulär rejektion varierar från inga alls till allmän sjukdomskänsla, feber, andfåddhet, viktuppgång och/eller hjärklappning. Övrigt kraftig stegring av troponin eller proBNP bör väcka misstanke. I sällsynta fall kan akut svår hjärtsvikt föreligga. Bilddiagnostik och laborativvärden kan ge misstanke, men diagnosen säkerställs vid myokardbiopsi.

Myokardbiopsier genomförs enligt schema under det första postoperativa året (Tabell 1). Om patienten är rejektionsbenägen, kan de rutinmässiga myokardbiopsierna ibland fortsätta efter 1 år eller tills biopsierna normaliserats.

Myokardbiopsi skall alltid övervägas vid misstanke om rejektion. Överväg tätare kontroll om patienten haft behandlingskrävande rejektioner.

Tabell 1. Myokardbiopsier

Tid post transplantation	Biopsi
Vecka (1), 2, 3, 4 & 6	4 biopsier till PAD
Månad 2, 3, 6, 9 & 12	4 biopsier till PAD
Vid rejektion grad ≥ 2	Individuellt schema
Vid misstanke om rejektion	4 biopsier till PAD (märk akut enligt lokal rutin)

Vanligtvis utförs myokardbiopsi via punktion av höger v jugularis. Bioprotomen förs fram via ett inläggningsinstrument/introducer under guidning av ultraljud och/eller röntgengenomlysning. Alternativa infart är via v. subclavia eller v. femoralis, i regel höger sida. Man tar normalt 4 ca 2 mm stora vävnadsprov, som läggs i formalin.

Rejektionsgradering sker enligt en skala ISHLT 0 R till 3 R (Tabell 2).

Tabell 2. Rejektionsgradering

Cellulär rejektion	Typ av rejektion
--------------------	------------------

Grad 0R	Inga tecken till cellulär rejektion
Grad 1R	Interstiellt och/eller perivaskulärt infiltrat med maximalt 1 fokus med påvisbar myocytskada
Grad 2R	Två eller flera foci med infiltrat med associerat myocytskada
Grad 3R	Diffusa infiltrat med multifokal myocytskada med eller utan ödem, blödning och vaskulit
Antikroppsmedierad rejektion	
AMR0	Inga tecken på antikroppsmedierad rejektion, besvaras enbart vid specifik frågeställning (färsk vävnad)
AMR1	Histologiska fynd (H+) eller positiv immunofluorescens/immunofärgning (I+) för C4d/CD68 och klinisk graftsvikt. (färsk vävnad)
AMR2	Histologiska och immunohistokemiska tecken till antikroppsmedierad rejektion
AMR3	Histologiska tecken till interstitiell blödning, fragmenterade kapillärer, blandade inflammatoriska infiltrat eller tecken till cellsönderfall och markerat ödem

Behandling

Allmänt

Man måste alltid ha i åtanke den totala immunsuppressiva behandlingen och beakta de biverkningar som kan uppstå både på kort och lång sikt, t.ex. ökad infektionsbenägenhet och ökad risk för tumörer, speciellt lymfomrisken.

För att förebygga den ökade risken för infektioner, speciellt olika opportunistiska såsom CMV, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii* och olika svampar, skall i vissa fall profylax ges (se pm infektionsprofylax).

Kontrollbiopsi efter en behandlad akut rejektion görs i allmänhet 7-10 dagar efter avslutad behandling, dvs. 10-14 dagar efter föregående biopsi. Vid mer kroniska förlopp kan längre mellanrum mellan biopsierna övervägas.

Om kontrollbiopsi visar grad 0R/1R återgår patienten till sitt rutinschema för kontrollbiopsier i de fall rejektionen inträffar under första postoperativa året. Det räcker med en kontrollbiopsi efter behandlingen, om denna inte visar tecken till behandlingskrävande rejektion. I övrigt individuell utformning beroende på rejektionsgrad och hur lång tid som förflutit efter hjärttransplantation.

Om rejektionen inträffar senare än ett år efter hjärttransplantation sker fortsatta biopsikontroller enligt individuell bedömning.

Behandling av enstaka akut cellulär rejektionsepisod

Rejektionsbeteckning	Behandling
ISHLT 1 R	Ingen behandling. Om rutinbiopsi kan nedtrappning normalt fortgå enligt schema.
ISHLT 2R/3R	Ingen hemodynamisk [#] påverkan: Metylprednisolon intravenöst * eller peroralt Prednison Med hemodynamisk påverkan: Överväg ATG

[#] Hemodynamisk påverkan definieras som kliniska eller mätbara tecken (hemodynamik, EKO, MR) på försämrad hjärtfunktion.

*Ett alternativ kan vara peroral tre-dagars steroidbehandling med Prednison, se nedan

Antikroppsmedierad rejektion (AMR) bör övervägas och specifikt efterfrågas i biopsisvaren vid hemodynamisk påverkan. Komplettera gärna med blodprov för donorspecifika antikroppar (DSA) till immunologen/TP-lab. Utvecklingen av AMR kan ibland vara snabbt påkommen, men är ofta av mer smygande karaktär. Behandlas enligt ovan kombinerat med plasmaferes x 5 kombinerat med antikroppar med effekt mot B-celler som Rituximab efter sista plasmaferes behandlingen.

Behandlingsstrategi vid upprepade eller steroidresistenta rejektioner

Upprepad rejektion föregången av rejektionsfritt intervall behandlas i första hand enligt ovan. Om biopsier visar på fortsatt rejektion övervägs byte av grundimmunsuppressionen (Ciklosporin byts mot Takrolimus) alternativt övergång till kvadrupel immunhämning (prednisolon, MMF, takrolimus, everolimus).

Vid *steroidresistent rejektion* (dvs. fortsatt akut rejektion trots två steroidpulsar) ISHLT 2R till 3R utan hemodynamisk påverkan övervägs byte av grund immunsuppressionen enligt ovan. I andra hand överväg ATG enligt induktionsprotokollet.

Vid *akut cellulär rejektion med hemodynamisk påverkan* (ISHLT 2R till 3R) ges ATG enligt induktionsprotokollet kombinerat med byte av grundimmunsuppression alternativt övergång till kvadrupel immunhämning (prednisolon, MMF, takrolimus, everolimus). Överväg samtidig antikroppsmedierad rejektion.

Vid *fortsatt rejektionsbenägenhet* trots ovan givna behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas, såsom Rituximab, globaffinbehandling (plasmaferes), fotoferes, OKT3 eller TLI.

Preparat vid akuta cellulära rejektioner – T-cellsmedierade effekter

Metylprednisolon

Standarddos: 0.5-1g x1 intravenöst i tre dagar.

I litteraturen finns beskrivet peroral steroidpulsbehandling med Prednison som alternativ hos patienter med asymptomatisk grad 2R rejektion, som inträffat mer än 2 månader efter transplantation. Man har givit 100 mg x 1, tre dagar i följd utan "svans". Tillämpas ej rutinmässigt, men är ett alternativ om Metylprednisolon iv ej kan administreras.

Takrolimus

Vid övergång från Ciklosporin till Takrolimus i samband med terapiresistent rejektion bör Ciklosporin vara utsatt under minst 12-24 timmar innan första dosen Takrolimus ges. Takrolimus insätts därefter i dosen 0,075 mg/kg/dygn och doseras 2 gånger per dygn. Beträffande den eftersträvade serumkoncentrationen, se under flik Immunosuppression. Dosering i förhållande till aktuell njurfunktion.

Anti-tymocyt-immunoglobulin (ATG)

ATG-behandlingen ges en gång dagligen i 3 dagar. Dag 1 ATG 2,0 mg/kg/dygn som intravenös infusion i central ven under 8 - 12 timmar. De följande två dagarna ges ATG i dosen 1,5 mg/kg/dygn. En timme innan den första ATG-infusion ges 2 mg Klemastin samt Methylprednisolon 250 mg iv. De två följande dagar föregås ATG av Methylprednisolon 125mg iv.

Biverkningar i form av frossa, feber, anafylaxi, andningsinsufficiens eller urtikaria kan förekomma. Ett fåtal patienter får svår trombocytopeni efter 2-3 dagar. Hb, LPK, TPK skall följas dagligen under behandlingen. Pneumocystisprofylax rekommenderas.

Behandlingsalternativ vid antikroppsmedierad rejektion – B-cellsmedierade effekter

Den antikropps-medierade rejektionen (AMR) kan vara svårdiagnostiserade och kommer ofta med hemodynamisk påverkan. Diagnosen misstänksspeciellt om graftsvikt utvecklas endast moderata histologiska tecken på ACR. Oftast uppstår denna typ av rejektion under det första postoperativa halvåret. Typiskt föreligger perivaskulära infiltrat med positiv immunfärgning för C4d och/eller CD68.

Vid misstanke om AMR skickas också remiss till vävnads-/TP-lab för analys av DSA (donatorspecifika antikroppar).

Puls-behandling med *Methylprednisolon* bör övervägas enligt beskrivning ovan.

Plasmaferes (Globaffin)

Plasmaferes/Globaffin ges oftast 5 gånger med en till två dagars mellanrum. Diskutera med dialysenheten. Beakta att farmakokinetiken för vissa läkemedel kan förändras i samband med plasmaferes och att doser kan behöva justeras.

Rituximab

Rituximab är en monoklonal antikropp som binder till CD20-receptorn på pre-B och B-celler. Läkemedlet har stor användning inom onkologin (non-Hodgkin-lymfom) och vid reumatoid artrit. Rituximab ges efter avslutad plasmaferes enligt ovan. Efter administration erhålles en kraftfull reduktion av B-celler. Flera mindre material beskriver framgångsrik behandling av antikroppsmedierad rejektion av hjärta. För dosering och biverkningar se FASS-text.

IVIG (Privigen)

Humant normalt immunglobulin innehåller IgG-antikroppar som finns hos normalpopulationen. Framtaget från poolad plasma och har en fördelning av immunglobulin G-subklasser som nästan motsvarar den hos naturlig human plasma. Verkningsmekanismen vid rejektion är inte helt klarlagd, men innefattar immunmodulerande effekter. Allvarliga biverkningar ses sällsynt. Kan övervägas som tillägg till plasmaferes/globaffin och Rituximab. Dosering enligt FASS.

Övriga behandlingsmodaliteter vid refraktär rejektion

Fotofores

Extrakorporal fotofores (ECP) är en immunmodulerande behandling vars verkningsmekanism man inte fullt ut har kunskap kring. Patientens lymfocyter behandlas med ett fotoaktivt läkemedel (tex Methoxsalen) och utsätts därefter för ultraviolett ljus. En immunmodulerande effekt sker när UV-behandlade celler ändrar sin immunreaktivitet utan att immunförsvaret försvagas. Evidensen för behandlingen är begränsad, men mindre studier ger stöd för behandling vid kronisk rejektion, eller som komplement till riskpatienter där man önskar låga koncentrationer av övriga immunhämmande läkemedel (tex vid ökad risk för infektioner, malignitet etc) och även vid akuta rejektioner. Fotofores har använts lokalt vid enstaka tillfällen primärt vid kronisk graftsvikt.

Total Lymphoid Irradiation (TLI)

Riktad strålbehandling mot lymfkörtlar i hela kroppen som kan ges i speciella fall redan i samband med transplantationen, men som framför allt har sin plats där all annan terapi mot akut cellulär rejektion misslyckats. En total dos på 800 rad ges till patienten under fem veckor i 10 doser på vardera 80 rad. Under strålningen sätts eventuell behandling med Azathioprin ut. Pneumocystisprofylax rekommenderas. Före varje behandling skall patientens blodstatus kontrolleras. Används numera sällsynt.

Biverkningar av strålningen är illamående, leukopeni, infektion, tumöruppkomst. Stråldosen är jämförelsevis låg, och påverkar inga andra organ, inte heller fertilitet eller liknande. Myokardbiopsi bör göras varannan vecka under pågående behandling.