

Vid akut rejektion

Diagnostik

Symtomen vid akut cellulär rejektion varierar från inga alls till allmän sjukdomskänsla, feber, andfåddhet, viktuppgång och/eller hjärtklappning. I sällsynta fall kan det vara svår hjärtsvikt föreliggande. Det finns bara ett säkert sätt att diagnostisera rejektion, vilket är genom myokardbiopsi.

Myokardbiopsier genomförs enligt fastlagt schema under första postoperativa året (Tabell 1). I enstaka fall, om patienten är rejektionsbenägen eller har trappat ut steroider, kan de rutinmässiga myokardbiopsierna fortsätta efter 1 år eller tills rejektionsbenägenheten avtagit. Dessutom utförs myokardbiopsi på vid indikation vid misstanke om rejektion.

Tabell 1. Schema för rutinmässiga myokardbiopsier

Biopsi vecka 2, 3, 4 och 6 postop (ibland vecka 5 ej vecka 6)

Biopsi vecka 8

Biopsi månad 3, 4, 6 och 9 samt vid 1-års kontrollen

Därefter beroende på rejektionsmönster eller vid symptom. Överväg tätare kontroll om patienterna haft ≥ 3 behandlingskrävande rejektioner.

Vanligtvis utförs myokardbiopsi via punktion av höger v. jugularis interna (i mer än 90 % av alla fall), där biopsin förs fram och tillbaka via ett inläggningsinstrument. Alternativa vägar är via v. subclavia eller v. femoralis, i regel höger sida. Man tar normalt 4 st c:a 2 mm stora muskelbiopsier, som läggs i njurbiopsiväska. Separat schema finns för blod- och vävnadsprover till Transplantationscentrums biobank.

Mikroskopisk analys sker på patologiska laboratoriet, vid behov även immunfärgning för t ex **diagnostik av CMV** el Toxoplasma. Sistnämnda måste man fråga efter specifikt på den medföljande remissen (CMV-matchning skall anges på remissen). I regel fås svar på analysen samma dags kväll, om det är bråttom skall remissen akutmärkas. Immunfärgning (DAB) på parafinklossar för markörer av antikroppsmedierad rejektion, C4d (CD68), utförs enbart vid avsaknad av cellulär rejektion samtidigt som hjärtdysfunktion påpekas i remissen, eller på specifik fråga. Immunofluoresencefärgning kan enbart ske på färsk myokardvävnad.

Rejektionsgradering sker enligt en skala ISHLT 0 R till 3 R (Tabell 2). Fram till 2004 omfattade graderingen 4 olika nivåer. Sedan 2004 finns konsensus kring en ny reviderad klassifikation (R=Reviderad) där nivåerna ISHLT 1 och 2 sammanfattas i ISHLT 1 R, ISHLT 3A betecknas 2R och ISHLT 3B och 4 bildar den gemensamma gruppen 3 R (Stewart et al, JHLT 2005;24:1710-20). Den nya klassifikationen infördes under oktober 2007 på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Tabell 2. Rejektionsgradering

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

2004		1990	
Grad 0 R	Ingen rejektion	Grad 0	Ingen rejektion
Grad 1 R, mild	Interstitiellt och/eller perivaskulärt infiltrat med maximalt 1 fokus med myocytskada	Grad 1	Fokalt perivaskulärt eller interstitiellt infiltrat utan myocytskada (fokalt, B= diffust)
		Grad 2	1 infiltrat med myocytskada
Grad 2 R, måttlig	2 eller fler foci med infiltrat och associerad myocytskada	Grad 3A, måttlig fokal	Multifokala infiltrat med myocytskada
Grad 3 R, svår	Diffust infiltrat med multifokal myocytskada ±ödem ±blödning ±vaskulit	Grad 3B, måttlig diffus	Diffust infiltrat med myocytskada
		Grad 4, svår	Diffust, polymorft infiltrat med utbredd myocytskada ±ödem ±blödning ±vaskulit

Förekomst/frånvaro av antikroppsmedierad rejektion betecknas som AMR 0 respektive AMR 1. Denna diagnos ställs utifrån en kombination av förenliga histologiska fynd, positiv immunofluorescens eller immunofärgning för C4d/CD68 och förenlig klinisk bild (graftsvikt).

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 enligt särskilda regler, (se flik Infektion).

Beträffande kontrollbiopsier efter en behandlad rejektion, görs i allmänhet en ny biopsi 7-10 dagar efter avslutad behandling, dvs. 10-14 dagar efter föregående biopsi eller om speciell indikation/ speciell behandling (OKT3, methotrexate) föreligger enligt individuell utformning.

Om kontrollbiopsin visar grad 0 R återgår patienten till sitt rutinschema för kontrollbiopsier om rejektionen inträffar under första postoperativa året. Det räcker med en kontrollbiopsi efter behandlad rejektion, om denna är "ren". 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

ISHLT 1 R i regel 0 åtgärd

ISHLT 2 R Ingen hemodynamisk[#] påverkan: Solu Medrol® intravenöst * eller peroralt Deltison

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

	Med hemodynamisk påverkan:	överväg <i>Thymoglobuline</i> ®
ISHLT 3B	Ingen hemodynamisk påverkan:	Solu Medrol®
	Med hemodynamisk påverkan:	överväg <i>Thymoglobuline</i> ®

Hemodynamisk påverkan definieras som kliniska eller mätbara tecken på försämrad hjärtfunktion.

*Ett alternativ kan vara peroral tre-dagars steroidbehandling med Deltison, se nedan methylprednisolon.

Antikroppsmedierad rejektion

Skall övervägas (och specifikt efterfrågas i biopsisvaren) då snabb hemodynamisk påverkan registreras. Behandlas enligt ovan och kombinerat med plasmaferes x 5 kombinerat med antikroppar med effekt mot B-celler som Rituximab (Mabthera®) efter sista plasmapheres behandlingen. Kontakt tas med dialysenheten.

Behandlingsstrategi vid upprepade eller steroidresistenta rejektioner

1. *Andragångsrejektion* eller upprepade rejektioner föregående av rejektionsfritt intervall: Behandlas i första hand enligt ovan. Om patienten efter detta fortsätter att rejektera, överväg även byte av grundimmunosuppressionen dvs Sandimmun-Neoral® byts mot Prograf® eller vice versa.
2. *Steroidresistent rejektion* (dvs. fortsatt akut rejektion trots två steroidpulsar) ISHLT 2 R till 3 R utan hemodynamisk påverkan: byte av grundimmunosuppressionen enligt ovan, och i andra hand överväg *Thymoglobuline* ® kombinerat med byte av grundimmunosuppressionen. *Thymoglobuline* ® ges i doser enligt induktionsprotokollet. Observera doseringen av methylprednisolon, se nedan.
3. *Akut cellulär rejektion med hemodynamisk påverkan* (ISHLT 2 R till 3 R): *Thymoglobuline* ® enl induktionsprotokollet kombinerat med byte av grundimmunosuppression. Observera doseringen av methylprednisolon, se nedan. Överväg antikropps medierad rejektionsbehandling.
4. *Vid fortsatt rejektionsbenägenhet* trots ovan givna behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas, såsom OKT3, Methotrexat®, TLI eller överväg antikroppsmedierad rejektionsbehandling.

Preparat vid akuta cellulära rejektioner – T-cellsmedierade effekter

Methylprednisolon (Solu Medrol®)

ges i dos om 0.5-1 gram x 1 i tre dagar. I litteraturen finns beskrivet peroral steroidpulsbehandling med prednisone (Deltison®) som alternativ hos patienter med asymptomatisk grad 2 R rejektion, som inträffat mer än 2 månader efter transplantation (Park MH et al 1999). Man har givit 100 mg x 1, tre dagar i följd (utan "svans"). Vi har tillämpat detta i några fall med varierande framgång.

Takrolimus eller FK-506 (Prograf®)

Vid användning som rescue-terapi dvs övergång från ciklosporin till takrolimus i samband med terapiresistent rejektion bör ciklosporin vara utsatt under minst 12-24 timmar innan

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

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 Immunsuppression. Dosering i förhållande till aktuell njurfunktion.

Thymoglobuline®

Thymoglobuline® ges dag 1 i dosen 2,0 mg/kg/dygn som intravenös infusion i central ven under 8 - 12 timmar. De följande två dagarna ges Thymoglobuline® i dosen 1,5 mg/kg/dygn. En timma före påbörjande av Thymoglobuline®-infusion ges 2 mg Tavegyl® i v. Samtidigt med Tavegyl® injektionen ges Solu-Medrol® i v: 250 mg i engångsinjektion den första dagen, 125 mg i engångsinjektion dagligen de följande två dagarna. Thymoglobuline®-behandlingen ges under 3 dygn, vilket har visat sig tillräckligt för att reducera antalet T-lymfocyter till önskvärd nivå.

Någon mätning av effekten på T-lymfocyter behöver inte göras under behandlingen.

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.

OKT3 (Orthoclone OKT3)

I enstaka fall kan vid envist persisterande rejektion den monoklonala antimus antikroppen OKT3 riktad mot CD3-antigenet på humana T-celler användas som "rescue therapy". Under senare år har denna drog inte behövt tillgripas hos oss.

Innan administrering är det viktigt att patientens vätskestatus bedöms. Speciellt i anslutning till de första doserna är det viktigt att inga tecken på övervätskning, okontrollerad hypertoni eller okompenserad hjärtsvikt föreligger. En färsk lungröntgenundersökning bör företas innan OK3 administreras för att utesluta ökad kärlfyllnad.

OKT3 ges i snabb injektion (< 1 min) i perifer ven efter filtrering i dosen 5 mg/dygn under 10-14 dagar. För att minska effekterna av cytokinfrisättningsyndrom och andra överkänslighetsreaktioner, som kan uppträda framför allt under de första 1-2 dagarna, ges en timme före första dosen 1 g Solu-Cortef® i v och 2 mg Tavegyl® i v, sistnämnda spätt 1:5 och ges långsamt. Två-tre minuter före första injektionen av OKT3 ges ånyo 1 g Solu-Cortef® i v + 2 mg Tavegyl® i v. Dag 2 ges 15 minuter före injektion av OKT3 200 mg Solu-Cortef® i v och 2 mg Tavegyl® i v. De följande doserna av OKT3 ges utan förbehandling.

Hos patienter med anamnes om tidigare trombo-embolisk sjukdom eller hög risk för detta bör sedvanlig trombosprofylax med lågdos Heparin® eller Fragmin® ges. Patienten får inte ha feber (=37.8 eller däröver) vid behandlingens början. I sådana fall måste febernedsättande läkemedel (paracetamol) ges. Diuresen skall hållas hög och patienten får inte vara i kardiell svikt.

Biverkningar av OKT3 är, framför allt initialt, feber, frossa, andnöd, bröstsmärtor, illamående, kräkningar och diarre. Lungödem finns rapporterat, framför allt efter de första doserna. Patientens basimmunsuppression (Sandimmun®/Prograf®, Imurel®/CellCept® och steroider) ges som vanligt. Efter behandling görs biopsi enligt sedvanlig rutin där exakta tidpunkten får bestämmas utifrån patientens tillstånd.

Methotrexate (Methotrexate®)

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

Methotrexate har i enstaka fall använts som "rescue therapy" vid rejektion efter hjärttransplantation. Man bör beakta drogens starkt benmärgs-deprimerande effekt och den ökade risken för infektion. Det finns olika schemata för administration, vi har använt följande enligt Hosenpud et al (1992). Man ger under 6 veckor 5 mg Methotrexate® dagligen under två dagar, enligt särskilt schema och med täta kontroller av LPK. Myocardiopsier görs vecka 2 och 6. Om 2 - veckors biopsin inte visar regress av rejektionen, ökas dosen till det dubbla under resterande 4 veckor. Om inte heller detta hjälper kan en ny 6 - veckors kur ges med 10 mg dagligen i 2 dagar per vecka.

Behandlingsalternativ vid antikroppsmedierad rejektion – B-cellsmedierade effekter

Plasmaferes

Den antikropps-medierade rejektionen (tidigare benämnd humoral eller vaskulär rejektion) kan ibland vara svårdiagnosticerad och är ofta kombinerad med hemodynamisk påverkan. Diagnosen misstänks då graftsvikt snabbt utvecklas trots maximalt moderata histologiska tecken på rejektion. Vanligen uppstår denna typ av rejektion under det första postoperativa halvåret och då har "vanliga" antirejektionsmedel ingen effekt. Typiskt föreligger perivaskulära infiltrat med positiv immunfärgning för C4d (och/eller CD68). Patienterna kan kräva behandling med positivt inotropa droger (dobutamin-Dobutrex®, milrinone-Corotrop® eller levosimendan-Simdax®) under tryckövervakning. Plasmaferes ges 5 gånger med en till två dagars mellanrum i samråd med dialysenheten. Det är viktigt att beakta att farmakokinetiken för vissa läkemedel kan förändras i samband med plasmaferes och att doserna kan behöva justeras.

Rituximab (Mabthera®)

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. Antikroppsmedierad rejektion är vanligare inom njurtransplantationsverksamheten. Rituximab ges efter avslutad plasmapheres enligt ovan. Efter administration erhålles en kraftfull reduktion av B-celler och flera mindre material beskriver framgångsrik behandling av antikroppsmedierad rejektion av hjärta. För dosering och biverkningar se FASS-text.

Övriga behandlingsmodaliteter vid refraktär rejektion

Total Lymphoid Irradiation (TLI)

Detta är en riktad strålbehandling mot lymfkörtlar i hela kroppen som kan ges i speciella fall redan i samband med transplantationen, men som fr a har sin plats där all annan terapi mot akut cellulär rejektion misslyckats (Heroux A 1998, Ross HJ et al 1997). En total dos på 800 rad ges till patienten under fem veckor i 10 doser på vardera 80 rad. Under strålningen sätts Azathioprin®/Imurel® ut. Pneumocystisprofylax (trimetoprim) rekommenderas. Före varje behandling skall patientens blodstatus kontrolleras.

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