

# Vårdprogram lungtransplantation, Immunsuppression

## Rejektion

Rutinkontroll, sk. protokollbronkoskopier sker vid 1 m och 3 m och 1 år postoperativt. Annars på indikation.

*Klassifikation av rejektion i transplanterad lunga:*

<b>Grad A - Akut rejektion</b>	-A0 inga tecken på akut rejektion -A1 minimal akut rejektion -A2 lätt akut rejektion -A3 måttlig akut rejektion -A4 svår akut rejektion
<b>Grad B – Luftvägsinflammation</b>	- lymfocytär bronkit/bronkiolit
<b>Grad C - Kronisk luftvägsrejektion</b>	- oblitererande bronkiolit - a aktiv (med inflammationstecken) - b inaktiv (utan inflammationstecken)

### **Grad D - kronisk vaskulär rejektion**

Sålunda innebär exempelvis en rejektion A2B+Cb att patienten har en lätt akut rejektion med lymfocytär bronkit/bronkiolit samt en oblitererande inaktiv bronkiolit.

### *Allmänt*

De kliniska symtomen på rejektion i lungan är vaga och osäkra. Patienten kan vara helt asymtomatisk eller ha lätt feber, trötthet eller andfåddhet. I många fall uppträder auskultationsfynd i lungorna tidigt i förloppet. Röntgenologiska förändringar förekommer tidigt postoperativt med bild av ödem och/eller pleuravätska. Sänkt syremättnad vid ansträngning är ett viktigt tecken. Rejektion medför oftast försämrade spirometrivärden. Ett tillförlitligt sätt att övervaka detta är därför att dagligen låta patienten, med hjälp av en mikrospirometer (även hemma), bestämma FEV1,0.

**Diagnostik av rejektion** görs via fiberbronkoskopi i lokal eller generell anestesi med tagning av ett flertal (ca 5-6) adekvata transbronkiella lungbiopsier (TBB) under samtidig genomlysning. Graden av rejektion klassificeras enligt ovanstående histopatologiska mönster.

Vid hjärtlungtransplantation görs rejektionsdiagnostiken endast med TBB då erfarenhet har visat att den akuta rejektionen initieras i lungorna.

Frekvensen av akuta rejektioner avtar med tiden, och tidpunkten är därför av viss betydelse för tolkningen av lungförändringar. Det är osannolikt att rejektion uppträder under första postoperativa veckan. Tidiga lungförändringar förklaras oftare av skada redan hos donatorn, operativt trauma, dålig preservation, infektion eller reimplantationsreaktion.

## Vårdprogram lungtransplantation, Immunsuppression

Enligt vår erfarenhet genomgår de flesta patienterna 1 rejektionsepisod under de första 6 månaderna, därefter minskar risken om man tar medicinen som ordinerat.

**Differentialdiagnostik** till akut rejektion skall övervägas. CMV infektion kan börja uppträda från 6:e postoperativa veckan medan pneumocystis jirovecci-infektion vanligtvis inte kommer förrän efter 3 månader. Vid rejektion skall behandling med upprepade doser metylprednisolon medföra snabb förbättring av såväl symtom som röntgenbild. Om så inte är fallet skall alltid annan underliggande orsak misstänkas.

### *Behandling*

För att förebygga den ökade risken för infektioner, speciellt olika oppurtunister såsom CMV, Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii och olika svampar, skall i vissa fall profylax ges enligt särskilda regler, (se flik Infektion).

### **Rejektion A1**

behandlas normalt ej. Vid upprepade A1 kan man tänka sig att öka basimmunosuppressionen.

### **Rejektion A2-A4 enstaka episod**

- infusion Solumedrol 1 g dagligen i 3 dagar.  
För barn eller vuxna med låg kroppsvikt beräknas dosen till 15 mg/kg kroppsvikt.  
Fortsatt pågående grundimmunosuppression.

### **Rejektion A2-4 - återkommande episod,**

- Solumedrol enligt ovan följt av peroral steroidkur som inleds med 1 mg/kg kroppsvikt och reduceras varannan dag med 10 mg till underhållsdos. Här skall byte av grundimmunosuppressionen göras.  
I första hand byte av kalcineurinhämmare från Sandimmun Neoral till Prograf eller vise versa.  
I andra hand byte från CellCept till Imurel. Överväg tillägg av everolimus/sirolimus.

### **Rejektion A2-4- återkommande trots ovan given behandling**

- Thymoglobulin®. Dosering enligt schema, oftast 3 doser med dosintervall enligt CD3, och monitorering minst 5 dygn.  
Risk för sensibilisering mot Thymoglobulin® föreligger varför varje dos föregås av inf SoluMedrol 125mg samt Tavegil 2mg.  
Alternativt övervägs OKT3-behandling eller Metotrexat. Här kan även byte av immunosuppression med tillägg av everolimus/sirolimus kombinerat med lågdos Sandimmun Neoral / Prograf prövas.

### *Bronchiolitis obliterans (OB)*

Oblitererande bronchiolit är ett syndrom, som inte enbart uppträder hos transplanterade patienter. Möjliga orsaker är infektion, droger, bindvävssjukdom.

OB innebär en utbredd luftvägsfibros, men även kärl-förändringar med perfusionsnedsättning ingår. Tillståndet är den vanligaste orsaken för begränsad långtidsmortalitet efter lungtransplantation.

## Vårdprogram lungtransplantation, Immunsuppression

Symtomen är andfåddhet och tilltagande obstruktivitet. Daglig spirometri kan leda till tidig upptäckt av sjukdomen, och diagnosen ställs på irreversibel lungfunktionsnedsättning.

Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) är vanligare hos patienter, som haft flera eller allvarliga rejektioner eller CMV-infektioner. Frekvensen varierar avsevärt mellan olika centra (15-50%). Besvären debuterar mellan 6 månader och upp till tre år efter transplantationen. Den behandling som med viss framgång har prövats är tillägg av makrolidantibiotika exempelvis Azitromax samt inhalationssteroider eller förhöjd dos perorala steroider. Tillägg av everolimus/sirolimus har i vissa fall varit gynnsamt.

I enstaka fall kan retransplantation övervägas.

### Behandlingsalternativ

#### 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 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.

##### ***Thymoglobulin (Thymoglobulin®)***

Thymoglobulin® (RATG) är antikroppar mot T-lymfocyter som erhållits genom immunisering av kaniner. Thymoglobulin® ges dag 1 i dosen 1,5 mg/kg/dygn som intravenös infusion i central ven under 8 - 12 timmar. En timma före påbörjande av Thymoglobulin®-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. Thymoglobulin®-behandlingen vid rejektion 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

## Vårdprogram lungtransplantation, Immunsuppression

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 cytokinfrisättningssyndrom 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 basimmunosuppression (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®)***

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 schema 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 vaskulära eller "antikropps-medierade rejektionen" 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 (3 - 4 månader) och då har "vanliga" antirejektionsmedel ingen effekt. Typiskt föreligger perivaskulära infiltrat med positiv immunofluorescens för C4d (och/eller CD68). Patienterna kan kräva behandling med positivt inotropa droger (dobutamin-Dobutrex®, milrinone-Corotrop® eller levosimendan-Simdax®) under tryckövervakning. I dessa fall har plasmaferes prövats i ett antal fall med viss framgång. Plasmaferes ges 3 - 4 gånger med en till två dagars mellanrum. 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

## Vårdprogram lungtransplantation, Immunsuppression

artrit. Antikroppsmedierad rejektion är vanligare inom njurtransplantationsverksamheten. Efter administration erhålls 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 och separat protokoll. Samråd med abdominella transplantationskirurger och övriga specialiteter enligt ovan.

### 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.