

Komplikationer ved immunosuppressiv behandling ved organtransplantation

Kaj Anker Jørgensen, Hans Dieperink & Preben Kirkegaard

Når der ses bort fra transplantation mellem enæggede tvillinger, forudsætter organtransplantation immundæmpende behandling, som har betydelige konsekvenser for patienten. Risikoen for sygdomme forårsaget af mikroorganismer og udvikling af neoplastiske tilstande øges, og de anvendte medikamenter har hver deres korttidsbivirkninger, langtidsbivirkninger og interaktioner (**Tabel 1**).

Infektioner

Dæmpning af immunforsvaret fører til en øget risiko for infektioner og kan påvirke symptomatologien og forløbet af infektionssygdomme [1]. Hertil kommer en øget forekomst af opportunistiske infektioner, som cytomegalovirus (CMV) og *Pneumocystis carinii*-infektion, men patienter med dæmpet immunforsvar er også i særlig risiko for at få infektioner med *Legionella*, *Nocardia*, *Listeria*, *Salmonella*, svampe og protozoer samt tuberkulose.

CMV er den hyppigste opportunistiske infektion efter transplantation. Der kan være tale om primær infektion, reaktivering af infektion eller superinfektion. Den primære infektion er den alvorligste. Diagnosen stilles ved påvisning af antigen i leukocytter (pp65) eller ved polymerasekæde (PCR)-teknik. Der skelnes mellem CMV-antigenæmi uden ledsagende sygdom (CMV-infektion), CMV-sygdom med feber (og evt. leukopeni) og invasiv CMV-sygdom med organmanifestationer som interstiell pneumoni, hepatit, pankreatit, gastrit, myokardit og encefalit. CMV optræder hyppigst 4-10 uger efter en transplantation, men ses også ofte efter ophør med den profy-

laktiske behandling, som mange steder anvendes til patienter, der ikke har CVM-antistoffer, og som modtager et organ fra en person, der har CMV-antistoffer. Brug af ganciclovir (eller valganciclovir) er den mest specifikke behandling rettet mod CMV, men nogle steder anvendes der aciclovir (eller valaciclovir) for at minimere resistensudviklingen mod ganciclovir og for at ramme herpes og Epstein-Barr-virus (EBV). Resistens over for ganciclovir er beskrevet, men er fortsat yderst sjælden i Danmark, og hvor den findes, kan foscarnetbehandling anvendes.

Pneumocystis carinii viser sig primært ved febersygdom ledsaget af dyspnø og hypoksæmi, da der oftest er tale om en interstiell pneumoni. Dyspnøen er ofte til stede før stetoskopiske og røntgenologiske tegn på pneumoni. Frekvensen er betydelig nedsat ved anvendelse af lavdosis trimethoprim/sulfamethoxazol-profylakse. Behandles med trimethoprim/sulfamethoxazol, og hvor dette ikke kan lade sig gøre, er pentamidin eller clindamycin + primaquin alternativer.

Neoplastiske lidelser

Maligne sygdom har en væsentlig indflydelse på morbiditet og mortalitet efter organtransplantation [2, 3]. Selv om man ser bort fra hudcancer er den kumulative incidens 15-20% efter ti år, og angives at være så høj som 40% 20 år efter en transplantation. Dette skyldes ikke nyresygdom eller uræmi alene, da incidensen er betydelig højere end hos dialysepatienter. I modsætning til baggrundsbefolkningen har transplanterede specielt øget hyppighed af hudcarcinomer, lymfoproliferative

Tabel 1. Specifikke bivirkninger ved immunosuppressive lægemidler. De vigtigste specifikke bivirkninger og interaktioner fremgår af skemaet. Interaktioner er et væsentligt problem i klinisk behandling; behandlingsansvarlige bør søge mere detaljerede oplysninger andetsteds. Ciclosporin, tacrolimus og sirolimus metaboliseres via CYP3A4, hvilket betinger mange af interaktionerne.

Lægemiddel	Bivirkninger	Interaktioner
Ciclosporin	Nefrotoksicitet, hypertension, hyperkalæmi, hirsutisme, gingival hyperplasi, tremor, hovedpine, kramper, kvalme og diabetes	Allopurinol, aminoglykosider, barbiturater, phenytoin, rifampicin, carbamazepin, antifungale, aciclovir, ganciclovir, calciumkanalblokkere, antacida, metoclopramid, NSAID og tacrolimus
Tacrolimus	Nefrotoksicitet, hypertension, hyperkalæmi, tremor, hovedpine, kramper, kvalme, diabetes mellitus, hårtab og synssvækkelse	Antacida, metoclopramid, carbamazepin, barbiturater, phenytoin, rifampicin, ciclosporin, aciclovir, ganciclovir, aminoglykosider
Sirolimus	Knoglemarvssuppression, hyperlipidæmi, forsinket sårheling, artralgi, hypertension, ødemer, abdominalsmerter, pneumoni, hepatotoksicitet og acne	Ciclosporin (nefrotoksicitet)
Mykofenolat	Abdominalsmerter, diarré, ulcerationer i tarmkanalen og knoglemarvsdepression	Aciclovir, ganciclovir, azathioprin, cholestyramin, probenecid, jernpræparater og antacida
Azathioprin	Knoglemarvsdepression, leverpåvirkning, pankreatit, udslæt, hårtab, abdominalsmerter og diarré	Allopurinol, ACE-hæmmere, aminosalicylater, warfarin, statiner og pancuron

tilstande, Kaposi-sarkomer, cervix-, vulva- og perinealkarcinomer, nyrecellekarcinomer, hepatobiliære karcinomer og sarkomer, gastrointestinale tumorer, genital- og urinvejscancer samt leukæmier. År efter transplantation ses også brystcancer og lungecancer, men der er ikke enighed om, at hyppigheden er specielt øget. De formodede ætiologiske faktorer inkluderer dæmpning af immunforsvaret, hvilket medfører mindre bekæmpelse af malignt degenererede celler og øget forekomst af onkogene vira. Hudcancer er den hyppigst forekommende form med en kumulativ incidens på 10-15 % ti år efter en transplantation, og den er endda højere i lande med meget solskin. Humant papillomvirus og azathioprinbehandling er blevet nævnt som mulige selvstændige risikofaktorer. Benigne tumorer og præmaligne forandringer, specielt i huden, ses meget hyppigt i denne population. *Post transplant lymphoproliferative disease* (PTLD) opstår ofte i det først år efter en transplantation, men kan også opstå mange år efter. Risikoen er klart højest hos patienter, som har modtaget behandling med muromonab (OKT3: murint monoklonalt antistof rettet mod T-lymfocytternes CD3-receptor). Tilstanden er sammenfaldende med forekomst af EBV, og børn, som er negative mht. antistoffer mod EBV og modtager et organ fra en EBV-positiv donor, er i særlig høj risiko for at få tilstanden. Den hyppigste form er non-Hodgkin-lymfom deriveret fra B-celler, men T-cellederivede lymfomer ses også. Proliferation af donor-derivedede immunceller hos recipienten er også beskrevet. Polyklonal lymfoproliferation behandles med reduktion eller udtrækning af den immundæmpende behandling og antiviral terapi. Monoklonale lymfomer behandles med stråle- og eller kemoterapi og reduktion i den immundæmpende behandling. Der er beskrevet succesfuld interferon- α -behandling, men det medfører en høj risiko for rejektion. Kaposisarkomer ses specielt hyppigt hos recipienter, der stammer fra middelhavslandene, mens de er sjældne på vores breddegrader.

Specielle komplikationer knyttet til de enkelte medikamenter

Glukokortikosteroider (GS) har været anvendt ved transplantation gennem alle årene. De har mange velkendte bivirkninger som cushingoidt udseende, vægtøgning, hypertension, muskelsvaghed, hudskørhed, diabetogenecitet, insulinresistens, psykiske problemer, øget triglycerid og kolesterol i blodet, aseptisk knoglenekrose, osteomalaci og osteoporose. Dette har ført til ønsket om at helt at undgå brug af GS eller til hurtigt at aftrappe dem efter en transplantation. På konventionel tripelterapi med ciclosporin, azathioprin og GS viser de fleste kontrollerede undersøgelser, at prisen for steroidfri terapi er en øgning i antallet af akutte rejektioner. En del nyere undersøgelser af nye immunsuppressive medikamenter som tacrolimus, mycophenolsyre og sirolimus tyder på, at transplantation hos mange patienter kan gennemføres uden GS, uden at der er øget risiko for rejektion, men det er endnu for tidligt at konkludere endeligt [4].

Ciclosporin og tacrolimus er såkaldte calcineurininhibitorer [5], som er grundstammen i de fleste immunsuppressive protokoller efter en transplantation. De menes at udøve deres immundæmpende effekt ved at hæmme enzymet calcineurin-fosfatase, som er et vigtigt enzym i kaskaden af biokemiske reaktioner, som indgår i transmissionen af signalet fra T-cellers præsentation for fremmed antigen til aktivering af T-cellers produktion af lymfokiner. En af de alvorligste bivirkninger ved begge stoffer er nefrotoksicitet. Akut ses en nedsat glomerulær filtration, som er sekundær til en vasokontraktion af de afferente arterioler. Den er korreleret til koncentrationen af medikament i blodet og er reversibel. Alvorligere er den kroniske nefrotoksicitet, der patoanatomisk viser sig som en stribet interstitiel fibrose, og som menes også at være en væsentlig årsag til kronisk graftnefropati. Da nogle teorier om fibrosen indebærer produktion af TGF- β , og da ciclosporin stimulerer TGF- β -produktionen mere end tacrolimus undersøges det, om fibrosen indtræder langsommere ved sidstnævnte medikament. Lipidmønsteret synes at være bedre ved brug af tacrolimus end ved brug af ciclosporin, og tacrolimus giver ikke gingival hyperplasi og hirsutisme, to meget generende bivirkninger af ciclosporin. Derimod menes frekvensen af nyudviklet diabetes efter en transplantation og hyppigheden af neurotoksicitet at være højere ved brug af tacrolimus end ved brug af ciclosporin.

Sirolimus (tidligere kaldet rapamycin) hæmmer et enzym (m-TOR), som er vigtigt i den cytotokinstimulerede lymfocytts forberedelsesfase til proliferation [6]. Medikamentet er i den senere tid blevet anvendt med, men også i visse tilfælde uden calcineurininhibitorer. Det er ikke nefrotoksisk, og der er teorier om, at det kan hæmme fibroseudviklingen i nyregrafter, idet sirolimus hæmmer vækstfaktormedieret proliferation af celler, der medvirker til udviklingen af kronisk allograftnefropati, og det hæmmer den endoteliale hyperplasi. De mest bekymrende bivirkninger er knoglemarvsuppression, hyperlipidæmi og overimmunosuppression. Der ses både hyperkolesterolemie og hypertriglyceridæmi. Stoffet har ikke haft udbredt klinisk anvendelse længe nok til, at man med sikkerhed kan udtale sig om langtidsvirkninger.

Mycophenolatemofetil (MMF) er et »prodrug« til mycophenolsyre, som er det aktive stof i cirkulationen. Stoffet virker i purinmetabolismen ved at hæmme enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase. Da lymfocytter i modsætning til andre celler kun danner guanoinnukleotider vha. dette enzym, er det en relativt specifik hæmmer af lymfocytproliferationen. De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale som diaré, kvalme, gastrit, øsofagit og gastrointestinal blødning. Invasiv CMV-sygdom synes at være hyppigere ved anvendelse af MMF. Stoffet er ikke nefrotoksisk, og dets antiproliferative egenskaber har medført teorier om, at det kan hæmme udviklingen af fibrose i nyregrafter. Knoglemarvshæmning er relativt sjælden.

Azathioprin er også et »prodrug«, der hurtigt omdannes til

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

6-merkaptopurin (6-MP) og virker ved at hæmme nukleotidsyntesen i alle celler. Bivirkningerne er derfor primært knoglemarvshæmning, men det kan endvidere give leverpåvirkning, pankreatit og feber. Hududslæt ses sjældent, men påvirkningen af DNA-syntesen fører ikke sjældent til hudpapillomatose. Allopurinol, hvis virkning er en hæmning af xantinoksidasen, påvirker i høj grad metaboliseringen af 6-MP, hvorfor dosis af azathioprin skal reduceres til en fjerdedel ved samtidig anvendelse af allopurinol. Et af enzymene i 6-MP-metabolismen, enzymet tiopurin metyltransferase (TPMT), kontrolleres i hvert fald delvist af en genetisk polymorfisme, således at ca. 0,3% af befolkningen har manglende TPMT-aktivitet i erythrocytter, 11% har intermediær aktivitet, og resten har høj aktivitet. Det menes, at patienter med lav TPMT er i høj risiko for at få toksicitet, mens patienter med høj aktivitet behøver større doser for at opnå tilstrækkelig immunosuppression.

En række forskellige antistoffer anvendes som immunosuppressive medikamenter til organtransplanterede patienter. Polyklonale antistoffer mod tymocytter og lymfocytter fremstillet på heste, marsvin og kaniner har været anvendt i mange år. Behandlingen ledsages ofte af et ubehageligt cytokinfrigørelsessyndrom, som menes primært at skyldes injektion af artsfremmed protein. Endnu hyppigere ses cytokinfrigørelsessyndromet ved behandling med muromonab (OKT-3), som er et monoklonalt museantistof rettet mod CD3-receptoren på T-lymfocytter. Stoffet anvendes primært ved svære og/eller steroidresistente rejektioner. Syndromet består bl.a. af feber, hovedpine, muskelsmerter, kvalme og diaré. I klinikken anvendes nu mere eller mindre humaniserede monoklonale antistoffer som basiliximab og daclizumab, der er rettet mod en del af IL-2-receptoren på lymfocytternes overflade (CD25). De har vist sig at være effektive i profylaksen mod akut rejektion uden i praksis at have væsentlige bivirkninger.

Nye stoffer er hele tiden på vej ind i den kliniske behandling. Dette gælder således malonitramid (FK778), som virker på pyrimidinmetabolismen. FTY-720 har en helt ny virkningsmekanisme, idet det medfører, at lymfocytterne forbliver i lymfeknuderne og de Peyerske plaques, og antallet af cirkulerende lymfocytter falder væsentligt. Det har i visse tilfælde medført ret udtalt bradykardi.

Afsluttende bemærkninger

Kunsten i den immundæmpende behandling ved organtransplantation er at opnå en tilstrækkelig grad af immundæmpning, så graftens levetid ikke begrænses af rejektion, men samtidig at minimere de uheldige følger af den immundæmpende behandling. Nye medikamenter og protokoller skal således tilsikre tilstrækkelig immundæmpning og samtidig give minimale bivirkninger i form af infektioner, maligne tilstande, nefrotoksicitet og andet.

Korrespondance: *Kaj Anker Jørgensen*, Nyremedicinsk Afdeling C, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N.
E-mail: kaj@dadlnet.dk

Antaget den 21. oktober 2003.
Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Nyremedicinsk Afdeling C, Odense Universitetshospital, Nefrologisk Afdeling Y, og H:S Rigshospitalet, Kirurgisk-gastroenterologisk Klinik CTX.

Litteratur

1. Kahan BD, Ponticelli C. Infections. I: Kahan BD, Ponticelli C, eds. Principles and practice of renal transplantation. London: Martin Dunitz Ltd, 2001:559-88.
2. Zeier M, Hartshuch W, Wiesel M et al. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-12.
3. Berthoux FA, Bradley B, Ekberg H et al. Cancer risk after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl 4):31-5.
4. Hricik DE. Steroid-free immunosuppression in kidney transplantation: an editorial review. *Am J Transplant* 2002;2:19-24.
5. Jørgensen KA, Koefoed-Nielsen PB, Karamperis N. Calcineurin phosphatase activity and immunosuppression. *Scand J Immunol* 2003;57:93-8.
6. Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML. Rapamycin in transplantation: a review of evidence. *Kidney Int* 2001;59:3-16.