

Posttransplantationsdiabetes

Metaboliske konsekvenser af immunsuppression efter organtransplantation

Overlæge Erik Christiansen

Roskilde Sygehus, Endokrinologisk Funktion,
Medicinsk Afdeling

Posttransplantationsdiabetes (PTDM) og nedsat glukosetolerans (IGT) er komplikationstilstande efter organtransplantation. Hos 20-30% af de transplanterede udvikles der hyperglykæmi eller PTDM allerede inden for det første år, hvilket medfører behov for medikamentel intervention. En del vil remittere i løbet af det første år. Derefter angives incidensen at være 2-10% pr. år. Udvikling af PTDM, der er en konsekvens af betydelig bedre langtidsresultater i øvrigt af organtransplantation, kan have alvorlige konsekvenser for patienten, da tilstanden er associeret med nedsat *graft*-funktion, øget risiko for afstødning og reduceret overlevelse [1]. Desuden er PTDM afgørende for en accentueret udvikling af den øgede kardiovaskulære morbiditet og mortalitet hos transplantationsrecipienter [2, 3].

Denne statusartikel er delvist baseret på nyligt publicerede kliniske retningslinjer for behandling af PTDM [4]. Disse anbefalinger er vigtige at kende ikke kun for transplantationslæger, men for alle læger, som møder organtransplanterede patienter.

Diagnose af posttransplantationsdiabetes

Først for to år siden blev der internationalt taget initiativ til at fastsætte kriterier for diagnose, håndtering og behandling af PTDM efter organtransplantation. PTDM defineres baseret på kriterierne fra the American Diabetes Association og World Health Organization for diabetes mellitus, men man tager også hensyn til, at transplantationspatienter med *impaired fasting glucose* (IFG) og *impaired glucose tolerance* (IGT) har øget risiko for diabetes og kardiovaskulær sygdom [5]. To målte fasteplasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/l er lig posttransplantations (PT)DM, IFG er fasteplasmaglukose på 6,1-6,9 mmol/l. 2-timers-plasmaglukose på 7,8-11,1 mmol/l er forenelig med IGT.

Prætransplantationscreening

Risikofaktorer, som prædikerer udviklingen af IGT eller PTDM, skal opspores. Familiær disposition for diabetes, overvægt, alder og prætransplantationsglukoseintolerans eller insulinresistens eller egentlig diabetes som følge af grundsygdom (f.eks. uræmi eller levercirrose) og hepatitis C-positivitet

er relevant for danske patienter. Oral glukosetoleranstest (OGTT) anbefales nu til alle, men resultatet skal vurderes i relation til prætransplantations sygdom, og det optimale testtidspunkt er ikke fastlagt. Patienterne skal screenes for hypertension, lipidstatus og mikroalbuminuri. Patienterne bør rådgives om vægtskontrol, diæt og fysisk aktivitet i det omfang prætransplantations tilstanden muliggør dette.

Immunsuppressiv behandling

74% af PTDM-tilfældene kan forklares ud fra den immunsuppressive behandling [6]. De immunsuppressive stoffers diabetogenicitet varierer betydeligt og kan i høj grad influere på risikoen hos den enkelte patient. Hvor immunsuppressiv behandling hos transplanterede tidligere var fastlagt og standardiseret, bør valget af immunsuppressiv behandling fremover tage hensyn til patientens prætransplantationsstatus, den relative diabetogenicitet og risiko for PTDM af hvert immunsuppressivum og interaktionen herimellem. Det individuelle valg af immunsuppressivt regimen skal dog til enhver tid afvejes i forhold til risiko for *graft failure* eller afstødning.

Kortikosteroider (KS) udgør den største risiko for PTDM, idet de inducerer en betydelig insulinresistens [7, 8] og påvirker insulinsyntese og -sekretion. Calcineurininhibitorerne (CNI) ciclosporin og tacrolimus er ligeledes diabetogene via reduktion af insulinsyntese og -sekretion, specielt synes tacrolimus at være mere diabetogent end ciclosporin. Behand-

Faktaboks

Posttransplantationsdiabetes (PTDM) er en hyppig og alvorlig komplikation efter organtransplantation

PTDM kan forringe *graft*-funktionen og overlevelsen samt øge morbiditet og mortalitet hos den transplanterede patient

En række prædisponerende faktorer er gældende for udvikling af PTDM, men altafgørende er den obligate immunsuppressive behandling

Nyere immunsupprimerende regimer har vist lovende resultater for lavest mulig PTDM-incidens

Tidlig opsporing, herunder prætransplantationscreening, regelmæssig kontrol for udvikling af PTDM og aggressiv antidiabetisk behandling ved konstateret PTDM er vigtig

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

lingen sigter mod at reducere dosis af KS tidligt efter transplantationen og lavdosis KS eller KS-frie regimener synes behandlingsmæssigt at være sikre hos nyre-, lever- og hjerte-transplanterede, men konklusive resultater afventes fortsat. Reduktion i CNI-doser bør også overvejes tidligt, specielt hos risikopatienter. Udvikles der PTDM, bør CNI-dosis reduceres, alternativt ved tacrolimusbehandlede recipienter kan man overveje skift til ciclosporin, som er vist at bedre glukosedysregulationen hos nyre- og levertransplanterede patienter. Der foreligger ikke præcise retningslinjer for, hvorledes timing og håndtering af CNI-reduktion eller CNI-seponering med erstatning af mofetil eller sirolimus effektueres bedst muligt. Sirolimus anvendes nu i mange regimer og har vist sig ikke at virke diabetogent, hvilket har muliggjort dels at anvende reduceret KS-dosis, dels at trappe patienten ned/ud af tacrolimusbehandling eller skifte til mofetilbehandling [9].

Induktionsbehandlende medikamina, specielt de nyeste specifikke monoklonale antistoffer – basiliximab, daclizumab og alemtuzumab – virker mindre diabetogent og åbner mulighed for endnu tidligere KS-reduktion eller helt KS-seponering og samtidig CNI-reduktion [9]. Nye immunosuppressiva, bl.a. leflunomid og FTY 720, har vist sig at være lovende med hensyn til lav diabetogenicitet [9].

Monitorering og behandling af patienter, der har posttransplantationsdiabetes

Blodglukosemonitorering bør indgå i ethvert postoperativt blodprøvearmamentarium hos organtransplanterede. Konstateres der PTDM, må patienten opfattes som havende type 2-diabetes mellitus (T2DM). Patienten bør oplæres i selvmonitorering med blodglukosemåling under antidiabetisk behandling, og dette må også overvejes hos diæt- og livsstilsbehandlede. Hyppighed af monitorering må individualiseres, og patienten skal undervises i hypoglykæmisymptomer, -forebyggelse og -behandling.

Metabolisk kontrol

Hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) \geq 6,5% indikerer behov for terapeutisk intervention, og monitorering hver tredje måned anbefales. Behandlingen bør sikre stram metabolisk kontrol: HbA_{1c} < 6,5%. Hos visse patienter kan HbA_{1c} ikke vurderes med sikkerhed – herunder ved anæmi, nyreinsufficiens og en høj erythrocytomsætning.

Akut hyperglykæmi

Hvis der udvikles akut hyperglykæmi postoperativt, er det nødvendigt med umiddelbar intervention for at undgå alvorlige komplikationer for patient og transplantat. Intensiv insulinbehandling anbefales. Også for ambulante patienter, hos hvem der udvikles hyperglykæmi med blodglukose > 20 mmol/l, anbefales indlæggelse og intensiv insulinbehandling, indtil tilstanden er stabiliseret. Der foreligger ikke data vedrørende behandling af diabetisk ketoacidose eller hyperglykæ-

misk hyperosmolært nonketotisk syndrom, som må forventes at forekomme hos transplantationspatienter med svær metabolisk dysregulation ved infektioner, *graft*-afstødning og lignende. Behandling bør være som hos ikketransplanterede diabetespatienter.

Kronisk hyperglykæmi

Behandlingsstrategi og -mål for patienter med kronisk hyperglykæmi er som for patienter med T2DM og omhandler nonfarmakologisk intervention med livsstilsændringer, øget fysisk aktivitet, opmærksomhed på overvægt og diæt. Perorale antidiabetika omfatter monoterapi eller kombinationsbehandling, ofte er insulinbehandling aktuel. Der foreligger ikke konsensus om, hvilken behandlingsmodalitet der er bedst, idet sammenlignende studier af behandlingsregimener ikke er foretaget. Insulinresistensmodificerende behandling er oplagt (metformin/insulin-*sensitizers*) og effektiv, men skal anvendes med forsigtighed ved nyrepåvirkning, kardiovaskulær sygdom eller infektion. Opstart og valg af type af behandling bør indtil videre foretages i samarbejde med en endokrinolog.

Øvrig monitorering og behandling

Sendiabetiske komplikationer

PTDM-patienter bør følges for udvikling af sendiabetiske komplikationer med årlig øjen- og fodstatus samt mikroalbuminuri, trods manglende evidens for at senkomplikationer udvikles inden for de første år efter transplantation. Konfundere vedrørende mikroalbuminuri er patienter med nyreinsufficiens med proteinuri uden diabetes og allo-*graft*-nefropati hos nyretransplanterede. Mange transplanterede vil allerede være i antihypertensiv behandling med angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmer eller angiotensin (AT)-2-antagonist.

Hypertension

Hypertension kan udvikles alene som følge af den immun-suppressive behandling. Det anbefales, at blodtrykket hos alle, som har PTDM, holdes \leq 130/80 mmHg, uden at der dog er evidens for betydningen. Hvis behandling med ACE-hæmmer eller AT2-antagonist ikke allerede er påbegyndt, anbefales det gjort. Øvrige antihypertensiva kan anvendes, såfremt behandlingsmålene ikke opnås. Der foreligger ikke evidensbaserede data om valg af et antihypertensivum frem for et andet, eller kombinationer heraf. De første seks måneder efter transplantation skal man være opmærksom på samtidig højdosis CNI eller nyrearteriestenose ved samtidig ACE-hæmmer/AT2-antagonist-behandling. Acetylsalicylsyrebehandling bør overvejes som profylakse til den øgede kardiovaskulære risikoprofil.

Dyslipidæmi

Dyslipidæmi ses ofte efter organtransplantation som følge af den immun-suppressive behandling og medfører forhøjet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

totalcholesterol, lavdensitetslipoprotein (LDL)-cholesterol og triglyceridniveau. Ciclosporin synes at være mere atherogen-virkende end tacrolimus. Dyslipidæmien medfører forøget risiko for kardiovaskulær sygdom, og retningslinjer for behandling og kontrol følger T2DM-retningslinjerne. Årlig kontrol af lipidstatus og behandling til opnåelse af behandlingsmål anbefales. Statinbehandling har førstehjælp og er vist at bedre overlevelsen [10]. Fibrater kan anvendes ved forhøjet triglyceridkoncentrationer (> 6,8 mmol/l), men kan være nefrotoksiske og reducerer ciclosporinkoncentrationen i blodet. Kombinationsbehandling med ezetimib kan overvejes.

Konklusion

PTDM er en hyppig tilstand efter organtransplantation og udgør en alvorlig risiko for den transplanterede patients *graft*-funktion samt øger risikoen for morbiditet og mortalitet, bl.a. af kardiovaskulære årsager. En række faktorer: familiær disposition for diabetes, alder, overvægt og prætransplantationsglukosemetaboliske forhold er medvirkende, men den obligate immunsuppressive behandling er altafgørende. Specielt kortikosteroider inducerer insulinresistens, og calcineurininhibitorer er diabetogene. Fremtidige retningslinjer omfatter såvel præ- som posttransplantations-OGTT, og tidlig opsporing og behandling af PTDM er vigtig. Individuel sammensat immunsuppression med lavest mulige kortikosteroiddosis – eventuelt helt uden brug af disse, lavest mulige calcineurininhibitorer og nyre antimetabolitter og induktionsbehandlende specifikke monoklonale antistoffer synes at kunne reducere risikoen for PTDM betragteligt. Ved PTDM anbefa-

les aggressiv behandling af hyperglykæmi, hypertension og dyslipidæmi samt komplikationsscreening som ved T2DM-behandling.

Korrespondance: Erik Christiansen, Medicinsk Afdeling, Endokrinologisk Funktion, Roskilde Sygehus, DK-4000 Roskilde. E-mail: rserch@ra.dk

Antaget: 17. september 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen er baseret på en større litteraturgennemgang.
En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
2. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-21.
3. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006;69:588-95.
4. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
6. Montori VM, Basu A, Erwin PJ et al. Posttransplantation Diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-92.
7. Luzi L, Secchi A, Facchini F et al. Reduction of insulin resistance by combined kidney-pancreas transplantation in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1990;33:549-56.
8. Christiansen E, Vesteraard H, Tibell A et al. Impaired insulin-stimulated non-oxidative glucose metabolism in pancreas-kidney transplant recipients. Dose-response effects of insulin on glucose turnover. *Diabetes* 1996;45:1267-75.
9. Egidi FG. Management of hyperglycaemia after pancreas transplantation: are new immunosuppressants the answer? *Drugs* 2005;65:153-66.
10. Wenke K, Meiser B, Thiery J et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-7.

Chikungunya-feber: den sammenbøjede

Epidemi i Afrika og Asien – enkelte tilfælde importeret til Danmark

Stud.med. Melanie Veber, reservelæge Gry R. Arrøe & reservelæge Tøke S. Barfod

Rigshospitalet, Epidemiklinikken

Febersygdom efter ophold i tropen kan skyldes en lang række både hjemlige og eksotiske infektioner og er ofte en diagnostisk udfordring [1]. Valg af relevante undersøgelser forudsætter viden om endemiske forhold og igangværende epidemier på rejsmålet. Sygdomme, der normalt betragtes som sjældne, kan blive en vigtig differentialdiagnose, som det ses under det aktuelle udbrud af chikungunya-feber. Chi-

kungunya-feber har siden marts 2005 været årsag til mange tilfælde af febril sygdom på øerne i Det Indiske Ocean og omkringliggende kontinenter, både i lokalbefolkningen og blandt rejsende.

Ætiologi

Chikungunya-virus er et enkeltstrengt RNA-virus og blev første gang isoleret af Ross i 1953 i det nuværende Tanzania [2]. Chikungunya-virus er medlem af slægten Alphavira, i familien Togaviridae. Alfaviridae består af ca. 30 arter af artropod-bårne virus, deraf betegnelsen arbovirus. De seks alfavirus, der kan give feber og ledsymptomer, er, ud over chikungunya, O'nyong-nyong (Østafrika), Ross River og Barmah Forest