

Yksilöllinen immunosuppressio on nykyaikaa

KARL LEMSTRÖM

JYRI LOMMI

Tiivistelmä

Viimeisen kahden vuosikymmenen aikainen kehitys luovuttajan ja vastaanottajan valinnassa, luovuttajan hoidossa sekä erityisesti kalsineuriini-inhibiittori siklosporiinin keksiminen ja käyttöönotto ovat vähentäneet ratkaisevasti siirtosydämen akuuttia hylkimistä ja parantaneet potilaiden eloonjäämistä. Uudet immunosuppressiiviset lääkeaineet kuten mykofenolaattimofetiili ja proliferaatiosignaali-inhibiittorit (sirolimuusi, everolimuusi) ovat edelleen vähentäneet akuuttia hylkimistä ja erityisesti siirtosydämen koronaaritaudin kehittymistä. Uusien lääkeaineiden lisääminen ylläpitolääkitykseen kalsineuriini-inhibiittoreiden rinnalle auttaa vähentämään kalsineuriini-inhibiittoreiden annosta ja siten munuaistoksisia vaikutuksia. Glukokortikoidista luopuminen vähentää kardiovaskulaarisia komplikaatioita ja parantaa pitkäaikaisennustetta. Statiinien rutiinikäyttö immunomodulatorisena lääkkeenä vähentää akuuttia hylkimistä, ehkäisee siirtosydämen koronaaritaudin kehittymistä ja parantaa potilaiden pitkäaikaisennustetta. Infektioprofyksian kehittyminen on huomattavasti vähentänyt opportunisti-infektioihin kuten sytomegalovirus-infektioon liittyvää sairastuvuutta.

Tämän kirjoituksen tarkoituksena on selvittää kuinka sydämensiirtopotilaan immunosuppressiivinen lääkitys tulisi räätälöidä huomioiden potilaan ikä, immunologiset, kardiovaskulaariset ja metaboliset riskitekijät ja immunosuppressiivisten lääkeaineiden haittavaikutukset kuten munuaistoksisuus, hypertonia ja diabeteksen kehittyminen.

Johdanto

Immunosuppression päämäärä on ehkäistä tai hoitaa hyljintää, mutta samalla riskit infektioiden, syövän ja muiden haittavaikutusten kehittymiselle tulee minimoida. Immunosuppressiivisten lääkeaineyhdistelmien valintaan vaikuttaa ns. immunologinen riski (potilaan ikä, siirteen iskemia-aika, kudostyyppisopivuus, vastaanottajan luovuttajan kudostyyppijä kohtaan kehittämät vasta-aineet ennen siirtoa tai siirron jälkeen, hyljintäepisodit), munuaisten ja maksan toiminta sekä kardiovaskulaariset ja metaboliset (sokeri- ja lipidiaineenvaihdunta, osteoporoosi, liikapaino, hypertonia) riskitekijät (1,2). Lisäksi interaktiot immunosuppressiivisten ja muiden lääkeaineiden välillä tulee huomioida.

Elinsiirtopotilailla immunosuppressio voidaan saavuttaa estämällä lymfosyyttien aktivaatio, tuhoamalla lymfosyytit tai ohjaamalla lymfosyyttien liikkumista (2). Immunosuppressiivinen lääkehoito voidaan jakaa kolmeen eri vaiheeseen: aloitus- eli induktio-, ylläpito- hoito ja akuutin hyljinnän hoito.

Aloitushoito

Aloitus- eli induktiohoidolla tarkoitetaan lymfosyyttien tuhoamista ja aktivaation estoa ensimmäisinä siirron jälkeisinä päivinä, jolloin hyljintävaste on voimakkain. Aloitushoitoa käytetään myös, jos kalsineuriini-inhibiittoreiden aloitusta halutaan viivästyttää 3–5 päivää potilaan munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Suomessa vuoteen 2002 saakka sydämensiirtopotilaiden aloitushoitoon kuului suuriannoksinen polyklonaalinen T-soluvasta-ainehoito (tymoglobuliini), joka tuhoaa lymfosyytit. Suuriannoksisen tymoglobuliinihoidon aikana hyljinnän esiintyminen on harvinaista, mutta riski infektioiden ja maligniteettien kehittymiselle on suuri. Nykyisin tymoglobuliinin annos on voitu puolittaa aikaisemmasta, koska matala-annoksisen tymoglobuliinin on todettu olevan myös tehokas akuutin hyljinnän ehkäisyssä ja peruslääkityksen teho on parantunut mykofenolaattimofetiilin käyttöönoton myötä. Kansainvä-



lisen rekisterin mukaan vain 50 % sydämensiirtopotilaista saa induktiohoitoa (3). Puolet näistä saa hoitona lymfosyytit tuhoavan polyklonaalisen vasta-aineen (ty-moglobuliini) ja puolet T-soluaktivaation estävän interleukiini-2-reseptori antagonistin (daklitsumabi, basiliksimabi). Me emme käytä interleukiini-2-reseptoriantagonistia aikuisilla sydämensiirtopotilailla, koska siitä ei ole osoitettu olevan hyötyä. Sen sijaan potilailla, joilla on heikentynyt immunologinen puolustuskyky tai jotka ovat aikaisemmin sairastaneet syövän, tulisi pyrkiä välttämään induktiohoitoa ja edetä immunosuppressiossa suoraan kalsineuriini-inhiittorilääkitykseen.

Ylläpitohoito

Tätä nykyä sydämensiirtopotilaiden immunosuppressiivinen ylläpitohoito koostuu kalsineuriini-inhibiittorista (siklosporiini tai takrolimuusi), mykofenolaattimofetiilista, prednisolonista ja statiinista (pravastatiini tai simvastatiini). Vuonna 2002 ja tämän jälkeen tehtyjen siirtojen ylläpito-hoidossa atsatiopriini korvattiin mykofenolaattimofetiililla ja metyyliprednisoloni prednisolonilla uusilla siirtopotilailla.

Hyljinnän hoito

Akuutti soluvälitteinen hyljintä hoidetaan pääasiallisesti jättiannoksella metyyliprednisolonia. Akuutissa vasta-ainevälitteisessä hyljinnässä tulisi harkita muita vaihtoehtoja kuten vasta-aineiden poistamista plasmafereesillä ja immunoglobuliinien korvaamista iv-immunoglobuliineilla sekä vasta-aineita tuottavien B-solujen tuhoamista rituksimabivasta-aineella. Lisäksi tulee varmistaa, että ylläpitolääkityksessä on mykofenolaattimofetiili ja takrolimuusi. Jos potilaalla esiintyy useita perättäisiä hyljintäepisoodeja siklosporiinihoidon aikana, tulisi harkita siklosporiinin korvaamista takrolimuusilla. Akuutin hyljinnän hoitoa käsitellään tarkemmin luvussa 6.

Glukokortikoidit

Glukokortikoidit ovat keskeinen osa immunosuppressiivista lääkitystä, koska niitä käytetään kaikissa lääkityksen vaiheissa. Glukokortikoidit vaikuttavat lymfosyytteihin estämällä sytokiinien transkriptiotekijöitä kuten AP-1:tä ja NF- κ B:aa (2). Sydämensiirtopotilaat on tarkoitus vieroittaa glukokortikoideista 6 kuukauden kuluttua siirrosta. Edellytyksenä on, että a) potilaalla ei ole esiintynyt kahta useampaa hyljintäepiso-

dia ensimmäisten kolmen kuukauden aikana siirrosta tai b) hoitoa vaativaa rejektioepisodia kolmen kuukauden kuluttua siirrosta, c) siirtoa edeltävässä valkosoluvasta-aineseulonnessa on ollut matala vaste <10 % (Panel reactive antibodies, PRA <10 %), d) siirtohetkellä kudossopeutuvuus on ollut hyvä e) eikä potilas ole kehittänyt luovuttaja-spesifisiä HLA-vasta-aineita ja f) potilaan munuaisfunktio on riittävä (GFR >60 ml/min/1.73m²) siklosporiini- tai takrolimuusitavotetasoilla. Kansainvälisen rekisterin mukaan vuoden 2006 jälkeen tehdyissä sydämensiirroissa yli 60 %:lla potilaista oli ylläpitolääkityksenä prednisoloni vaikkakin sen käyttö on viime vuosina voimakkaasti vähentynyt (3). Vastaava luku Suomessa on paljon pienempi.

Kalsineuriini-inhibiittorit

Kalsineuriini-inhibiittorit siklosporiini ja takrolimuusi estävät kalsineuriinin aktivaation ja sytokiinituotannon, mm. interleukiini-2:n, tuotannon käynnistymisen (2). Siklosporiini on ollut immunosuppressiivisen hoidon kulmakivi sydämensiirtotoiminnan alusta lähtien (1,2). Kansainvälisen rekisterin mukaan viime vuosina takrolimuusista on kuitenkin tullut ensisijainen immunosuppressiivinen lääke 60 %:lla uusista sydämensiirtopotilaista mykofenolaattimofetiiliin ja glukokortikoidien rinnalla (3).

Takrolimuusi on selkeästi voimakkaampi kalsineuriini-inhibiittori kuin siklosporiini ja soveltuu erityisesti käytettäväksi potilailla, joilla on ilmeisen korkea immunologinen riski hyljinnän kehittymiselle (2). Näitä ovat yleensä nuoret, potilaat, joilla on korkea PRA >10%, huono kudossopeutuvuus tai sydämensiirtoa edeltävä apupumppuhoito. Takrolimuusi soveltuu myös potilaille, joilla ilmaantuu luovuttaja-spesifisiä vasta-aineita ja toistuvia hyljintöjä riittävän siklosporiinihoidon aikana. Takrolimuusin eduksi kliinisissä tutkimuksissa on havaittu sen vähäisempi vaikutus verenpainetaudin, dyslipidemian, ja ienhyperplasian ja hirsutismin kehittymiseen (4). Näin ollen takrolimuusi soveltuu myös potilaille, joilla on vaikea siirtoa edeltävä hypertensio tai hyperlipidemia (4). Tutkimuksessa, jossa verrattiin takrolimuusin ja mykofenolaattimofetiilin yhdistelmää, takrolimuusin ja sirolimuusin yhdistelmää ja siklosporiinin ja mykofenolimofetiilin yhdistelmää uusilla sydämensiirtopotilailla havaittiin, että takrolimuusin ja mykofenolaatin yhdistelmähoidolla oli edullisin vaikutus munuaistoiminnan ja triglyseridemian suhteen (4). Takrolimuusin kerran vuorokaudessa annosteltava depotmuoto soveltuu potilaille, joilla on huono hoitomyöntyvyys ja aktiivinen elämäntapa.

Siklosporiini soveltuu edelleenkin käytettäväksi peruskalsineuriini-inhibiittoriksi potilailla, joilla ei ole edellä mainittuja riskitekijöitä ja joille ei kehity edellä mainittuja siklosporiinin haittavaikutuksia. Siklosporiini sopii myös paremmin potilaille, joilla on siirtoa edeltävä sokeriaineenvaihdunnan häiriö. Iäkkäiden potilaiden vähäisemmän hyljintätaipumuksen vuoksi siklosporiini voi olla edullisempi vaihtoehto näille potilaille (5).

Puriiniaineenvaihdunnan estäjät

Puriiniaineenvaihdunnan estäjiin kuuluvat mykofenolaattimofetiili, mykofenolaatin natriumsuola ja atsatiopriini. Ne ovat yleisesti käytettyjä sydämensiirtopotilaan ylläpito-hoidon immunosuppressiivisia lääkkeitä (2). Mykofenolaattimofetiili estää puriinisynteesin de novo -tietä ja estää siten selektiivisesti T- ja B-lymfosyyttien jakautumista, kun taas atsatiopriini on epäselektiivisempi puriinisynteesin estäjä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään puriinisynteesissä muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfosyytteihin kuin muihin soluihin. Mykofenolin natriumsuola kehitettiin poistamaan mykofenolaattimofetiilin gastrointestinaalisia haittavaikutuksia, mutta se ei ole lunastanut odotuksia (6).

Sydämensiirtopotilaiden kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus osoitti, että mykofenolaattimofetiilia saaneilla potilailla oli merkittävästi pienempi kuolleisuus ja vähemmän hoidettuja akuutteja hyljintöjä verrattuna atsatiopriiniä saaneisiin potilaisiin vuoden kuluttua siirrosta (7,8). Tämän tutkimustuloksen vaikutus on selkeästi nähtävissä kansainvälisestä rekisteristä, jonka mukaan vuoden 2006 jälkeen aloitetuista puriiniaineenvaihdunnan estäjistä mykofenolimofetiilin osuus oli lähes 80 % ja atsatiopriinin vajaa 10 % vuoden kuluttua siirrosta (3). Kuitenkin on huomattava, että opportunisti-infektioita, erityisesti herpes simplex- ja sytomegalovirus-infektioita esiintyi mykofenolimofetiilia saaneilla potilailla enemmän kuin atsatiopriiniä saaneilla (7). Tutkimuksessa tosin tavoiteltiin mykofenolimofetiilin 3 gramman vuorokausiannosta, johon käytännössä ei ole mahdollisuuksia gastrointestinaalisten haittavaikutusten ja leukopeniariskin vuoksi. Mykofenolimofetiiliin siirtymisen myötä sydämensiirtopotilaat saavat nykyään sytomegalovirus-profylaksi-ana peroraalisen gansikloviirin 3–6 kk ajan riskiryhmästä riippuen.

Atsatiopriinin käyttöä tulisi harkita potilailla, joilla mykofenolaattimofetiilin gastrointestinaalisia haittavaikutuksia ei saada poistettua annosta pienentämällä. At-

satiopriinin käyttöä voi myös harkita iäkkäillä potilailla ja niillä, joilla on toistuvia opportunisti-infektioita, erityisesti sytomegalovirusinfektioita, mykofenolimofetiilin annoksen pienentämisestä huolimatta. Kihtiä sairastavilla allopurinolihoitoa tarvitsevilla potilailla atsatiopriini on kontraindisoitu. Allopurinoli estää atsatiopriinin metaboliaa ja voimistaa tämän luuydinlamma aiheuttavaa vaikutusta. Atsatiopriini tulisi korvata mykofenolaattimofetiilillä potilailla, joilla on toistuvia rejektioita, vasta-ainevälitteinen hyljintä, krooninen hyljintä, siirtosydämen sepelvaltimotauti, munuaisten vajaatoiminta tai allopurinolilääkitys.

Proliferaatiosignaali-inhibiittorit

Proliferaatiosignaali- eli mTOR (mammalian target of rapamycin) -inhibiittorit, sirolimuusi ja sen johdannainen everolimuusi, estävät hyljintäsytokiini interleukiini-2:n ja monien muiden sytokiinien ja kasvutekijöiden signaalitransduktion (2). Lisäksi ne ehkäisevät vaurioituneen verisuonen seinämän ja sileän lihaksen proliferaatiota. Yhdessä siklosporiinin kanssa käytettynä niillä voidaan hidastaa siirtosydämen sepelvaltimotaudin kehittymistä (9,10). Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kalsineuriini-mykofenolaattiyhdistelmän korvaaminen mTOR-inhibiittori-mykofenolaattiyhdistelmällä saattaa parantaa munuaisten toimintaa (2). Kalsineuriini- ja mTOR-inhibiittori-hoidon välistä vertailevaa pitkäaikaistutkimusta ei ole vielä käytettävissä eikä hoitojen vaikutuksista mm. ennusteeseen tai hyljintätapahtumiin ole riittävästi tietoa. Siklosporiinin ja mTOR-inhibiittori yhteiskäyttöön liittyy siklosporiinin ja atsatiopriinin yhdistelmää useammin hyperlipidemiaa, infektioita ja munuaisten toiminnan heikkenemistä. Sydämensiirron alkuvaiheessa etenkin sirolimuusin ja vähäisemmässä määrin myös everolimuusin käyttöön liittyy hidastunut sternumhaavan paraneminen (9,10). Kansainvälisen rekisterin mukaan proliferaatiosignaali-inhibiittoreiden käyttö lisääntyi muutamasta prosentista yli 10%:iin vuosien 2000-2003 välisenä aikana, mutta on sen jälkeen pysynyt muuttumattomana (3).

Iäkkäiden sydämensiirtopotilaiden immunosuppressio

Useissa tutkimuksissa on todettu, että iäkkäillä sydämensiirtopotilailla on vähemmän akuutteja rejektioita kuin nuorilla potilailla. Toisaalta iäkkäät potilaat ovat herkempiä sairastumaan infektioihin, munuaisten toiminta voi olla alentunut ja kardiovaskulaariset ja meta-



boliset riskit ovat korkeammat. Riski sairastua syöpään on 2–20 kertainen verrattuna ikävakiointuihin kontroleihin. Iäkkäillä potilailla mykofenolimofetiilin ja atsiotiopriinin haitallinen luuytimen toimintaa heikentävä vaikutus on korostuu. Lisäksi iäkkäillä immunosuppressiivisten lääkeaineiden eliminaatio ja solujen sisäiset signaalitiet voivat olla huonontuneet, joka altistaa liian voimakkaalle immunosuppressiolle. Tämän vuoksi iäkkäät sydämensiirtopotilaat tulisi hoitaa minimaalisella immunosuppressiolla (5).

Induktiohoitojen hyödyistä hyljinnän estossa ei iäkkäillä sydämensiirtopotilailla ole selkeää näyttöä. Oman kokemuksemme mukaan iäkkäät, naispuoliset potilaat, joilla on kohtalaisesti huonontunut munuaisten vajaatoiminta, saavat herkemmin mykofenolimofetiilin ja valgansikloviirin aikaan luuydinlaman ja leukopenian, jos lääkitys annostellaan rutiininmukaisesti eikä yksilöllisesti. Iäkkäillä potilailla, joilla diabeteksen kehittyminen on uhkana, siklosporiini on suositeltavampi kuin takrolimuusi ja heidät tulisi vieroittaa glukokortikoideista kuuden kuukauden kuluttua siirrosta.

Kirjallisuusviitteet

1. Hunt SA, Haddad Francois. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 587–598.
2. Patel J, Kobashigawa JA. Immunosuppression for heart transplantation: where are we now? *Nature Clin Practice* 2006; 3: 203–212.
3. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, ym. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 943–56.
4. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, ym. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant*. 2006; 1377–1386.
5. Aliabadi AZ, Zuckermann AD, Grimm M. Immunosuppressive therapy in older cardiac transplant patients. *Drugs Aging* 2007; 24: 913–932.
6. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, ym. Similar efficacy and safety of enteric-

coated mycophenolate sodium compared with mycophenolate mofetil in de novo heart transplant recipients: Results of 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 935–941.

7. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, ym. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation*. 1998; 66: 507–515.
8. Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation*. 2001; 72: 1662–5.
9. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, ym. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy on cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847–858.
10. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, ym. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years. *Circulation* 2004; 110: 2694–2700. ■

Karl Lemström
erikoislääkäri, dosentti
Sydän- ja thoraxkirurgian klinikka
Meilahden sairaala
HYKS

Jyri Lommi
erikoislääkäri, dosentti
Kardiologian klinikka
Meilahden sairaala
HYKS

Yhteyshenkilö

Karl Lemström
Sydän- ja rintaelinkirurgian klinikka
Meilahden sairaala
Helsingin yliopistollinen keskussairaala
PL 340 (Haartmaninkatu 4)
00029 HUS
karl.lemstrom@helsinki.fi