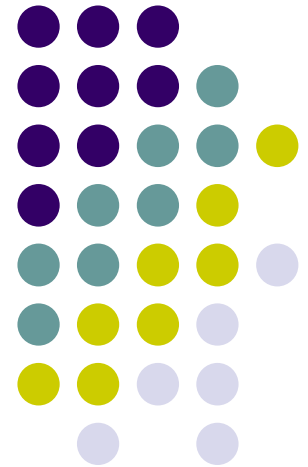


# IMMUNDEMPENDE MEDISINER

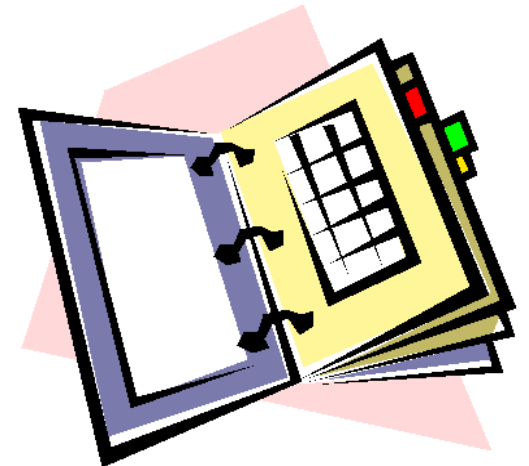
Undervisning av organtransplanterte  
Nyremedisinsk seksjon OUS-RH  
Lærings- og mestringssenteret

Dag Olav Dahle  
2024



# DISPOSISJON

- Immunsystemet
- Immundempende medisiner
- Rejeksjon (avstøtning)
- Transplantatbiopsi
- Akutt sykdom
- Vaksiner



**[bilder av blodceller]**



[bilder av nyre]



Glomerulus / nyrenøste -  
filtrerer pre-urin fra blod

# Nyrevev



Glomerulus / nyrenøste -  
filtrerer pre-urin fra blod

Normalt nyrevev

Betennelse/ reaksjon

# IMMUNSYSTEMET



- Har til oppgave å beskytte mot infeksjoner forårsaket av
  - bakterier
  - virus
  - sopp
- Uskadeliggjøre egne celler hvis de ....
  - har utviklingsdefekter
  - deler seg ukontrollert (kreftceller)
  - har blitt invadert av virus

# Inndeling



- Det ytre forsvar
  - Hud, slimhinner, magesyre, normalflora
- Det indre forsvar
  - Det medfødte, uspesifikke
    - ulike immuncelle typer
    - komplementsystemet
  - Det ervervede, spesifikke/målrettede
    - B- og T-lymfocytter

# Virkemåter



- **T-lymfocytter**
  - «Detektiver» som oppdager fremmede elementer og da aktiverer resten av immunforsvaret.
  - «Soldater» som angriper og ødelegger fremmede celler
- **B-lymfocytter**
  - Produserer antistoffer (proteiner kalt immunoglobuliner)
  - Antistoffer gir beskyttelse mot infeksjoner. De binder seg til fremmede celler og tiltrekker forsvarsceller
- **Granulocytter**
  - Uskadeliggjør bakterier
- **Makrofager (utvikles fra monocytter)**
  - Renovasjonsceller som uskadeliggjør mikroorganismer og sluker skadde og døde celler

Egne celler som er normalt utviklede har spesielle proteiner på overflaten («merkelapper») som beskytter dem mot angrep fra eget immunforsvar

Transplanterte organer som består av fremmede celler mangler denne beskyttelsen, og dette kan oppdages av T-lymfocytten.....



# IMMUNDEMPENDE MEDISINER



- Reduserer aktiviteten i immunsystemet, slik at et transplantert organ beskyttes mot angrep/ avstøtning
- Men immunsystemet må bevare tilstrekkelig kapasitet til å beskytte mot infeksjoner
- Bør ha minst mulige bivirkninger for brukeren
- Bør ha minst mulig negativ innvirkning på det transplanterte organ

# Immunsuppresjonens balansegang



## For lite immunsuppresjon:

- Avstøtning/ reaksjon

## For mye immunsuppresjon:

- Bivirkninger
- Skade på transplantatet
- Infeksjoner
  - Alvorlige bakterieangrep
  - Opportunistiske
    - Cytomegalovirus
    - Polyomavirus
    - Herpes
    - Vannkopper
- Økt kreftfare
  - Hud
  - Lymfomer

# Immunsuppresjon for alltid?



- Hovedbudskap: Nødvendig med medisiner så lenge organet fungerer!
  - Avstøtning vil kunne starte raskt allerede etter 1-2 dagers avbrudd i inntak
- Selv om risiko for avstøtning er størst i begynnelsen, er det ikke trygt å kutte ut medisinene på noe tidspunkt
  - Forskning på redusert immunsuppresjon hos eldre og de som har hatt stabil funksjon i en årrekke.
- Lurt å fortsette med noe immundempende medisin selv hvis transplantatet slutter å fungere  
- hvis det planlegges ny transplantasjon

# Historisk tilbakeblikk



Tilfeldige oppdagelser....

# Pionerarbeid



- 1902
  - Den første kjente nyretransplantasjon utført av Ullman (Wien)
  - Nyre fra gris operert inn bak øret på en hund
- 1954
  - Første vellykkede nyreTx mellom eneggede tvillinger
- 1956
  - Første nyreTx i Norden utført ved Rikshospitalet
  - Helkroppsbestråling for å dempe immunforsvaret
  - Overlevelse kun 30 dager
  - Dårlige resultater påvirker motivasjonen for å fortsette....

# Lys i tunnelen....



- 1963
  - NyreTx fra mor til sønn ved Ullevål Sykehus
  - Recipient lever i 22 år med fungerende graft!!!!!!

HVA ER NYTT???????

**Kirurg fra Boston har med seg**



# En ny vår innen Tx medisinen



1983





- Cyclosporin A
- Soppen fra Hardangervidda
- Funnet i 1969 av sveitsisk mikrobiolog på Norgesferie
- Immundempende effekt oppdaget i 1972

# En ny æra!



- 1983
  - Sandimmun Neoral (Cyklosporin A) blir tilgjengelig
  - Betydelig økt overlevelse for nyretransplanterte det første året
  - Færre avstøtninger
  - All transplantasjonsvirksomhet i landet samles ved Rikshospitalet

# Ny oppdagelse : Japan 1984



Jordmikroben streptomyces tsukubaensis funnet på Tsukuba fjellet

Produserer virkestoffet tacrolimus – Prograf® Advagraf®

# Forts Tx historisk tilbakeblikk



- 1980→
  - Flere nye immundempende medikamenter
    - Cellcept® og Myfortic® (mykofenolat)
    - Rapamune® (sirolimus) og Certican® (everolimus)
    - Nulojix® (belatacept)
  - Kontinuerlig forskning for å undersøke fordeler og ulemper knyttet til de ulike virkestoffene og bestemme hva som er optimale doser.

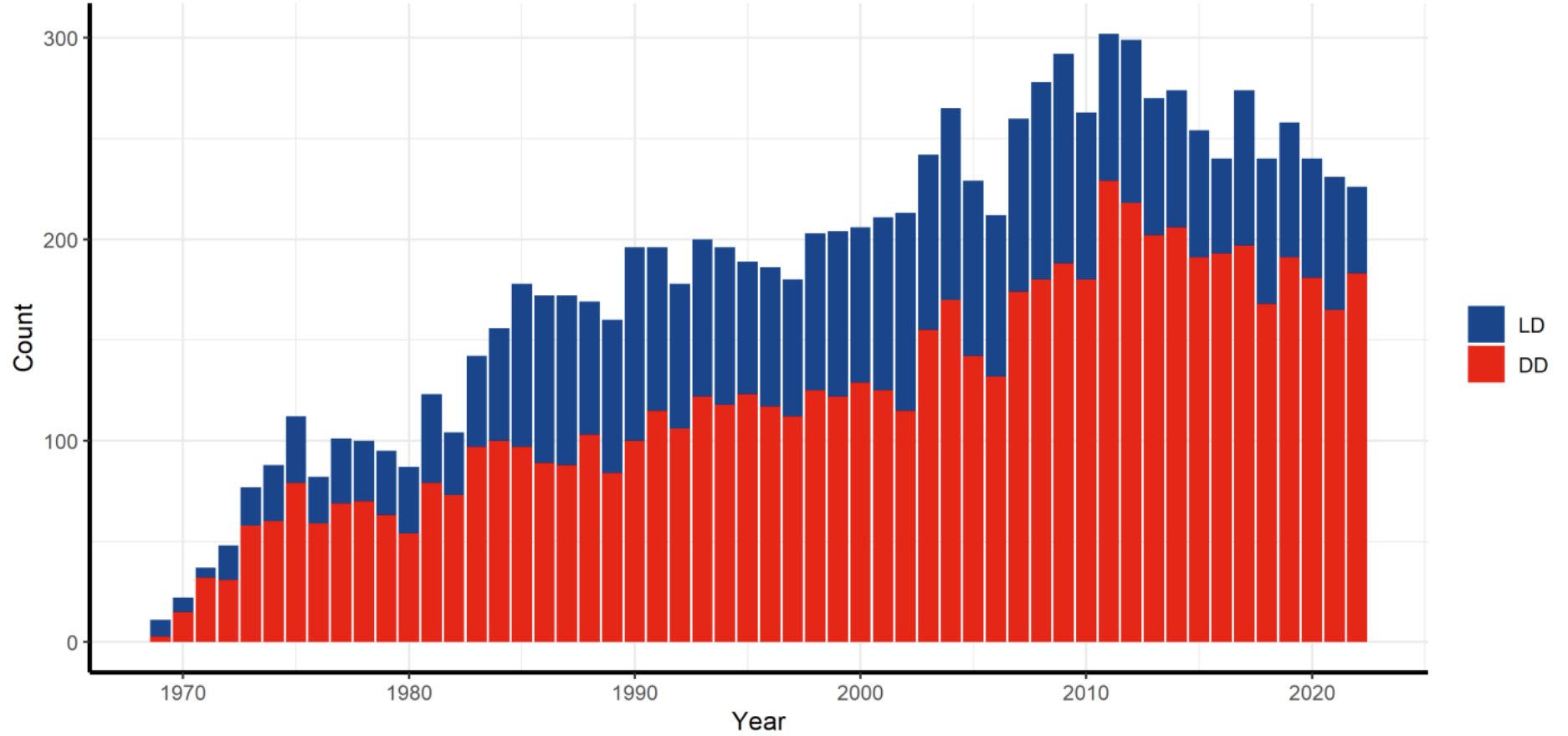
# Norge i verdenssammenheng



- Rikshospitalet blant verdens største transplantasjonssentre
- Sammenliknet med andre land kort ventetid for organ fra avdød giver, og god oppslutning av levende givere
- Bekymring siste årene
  - Færre avdøde givere
  - Færre levende givere



# Performed renal transplantations



# Standard immundempende vedlikeholdsbehandling



Trippelregime

Prednisolon

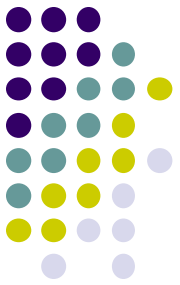
Prograf/Advagraf/Envarsus = takrolimus

Cellcept/Myfortic = mykofenolat

# Virkemåter

Blod, vevsvæske

Transplantert organ





# Medikamentbivirkninger



# Prednisolon



- Bivirkninger
  - Forandringer i kroppsfigur og utseende
  - Tynn hud
  - Benskjørhet
  - Forhøyet blodsukker
    - Økt insulinbehov hos diabetikere
  - Magekatarr og –sår
  - Søvnforstyrrelser
  - Påvirket psyke



# Prograf og Sandimmun

- Bivirkninger
  - Høyt blodtrykk
  - Høyt kolesterol (særlig Sandimmun)
  - Skjelving og munntørrhet
  - Høvent tannkjøtt
  - Endret temperaturfølelse/sensitivitet
  - Smerter
  - Nyretoksisk                      Akutt vs kronisk skade
  - Prograf:                              Kan utløse diabetes, hårtap
  - Sandimmun:                      Økt behåring

# Cellcept og Myfortic



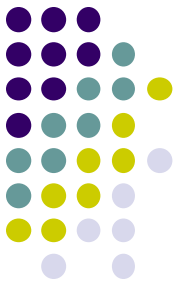
- Bivirkninger
  - Mage
    - Diare, luftplager, smerter, kvalme
  - Påvirket benmarg
    - Færre røde blodceller
      - Lav blodprosent/ anemi
    - Færre blodplater
      - Økt blødningsfare
    - Færre hvite blodceller
      - Økt fare for infeksjoner

- Certican/ Rapamune

- Alternativ til takrolimus eller mykofenolat for utvalgte pasienter

Blod, vevsvæske

Transplantert organ



# Certican og Rapamune



- Bivirkninger
  - Høyt kolesterol
  - Hemming av benmargen
  - Dårlig sårtilhelning
  - Munnsår og utslett
  - Proteinlekkasje i urin
  - Lungebetennelse
  - Kviser
  - Ødemer



# Belatacept



- Aktuelt til utvalgte pasienter
- Blokkerer ko-stimulering av T-cellene
- Infusjon hver måned på sykehus
- Bevarer nyrefunksjonen
- Tolereres godt
- Obs økt risiko for lymfom

# Dosering og bivirkninger



- Individuelt hvilken dose som trengs for å gi en viss blodkonsentrasjon gjennom døgnet
  - Opptak fra tarmen
  - Enzymnedbrytning
  - Utskillelse
- Individuelt hvilken blodkonsentrasjon av legemiddel som gir bivirkninger !



# REJEKSJON (AVSTØTNING)



- Betennelse i transplantatet forårsaket av immunsystemet



# Nyrevev

Glomerulus



Normalt nyrevev

Betennelse/ reaksjon

# REJEKSJON (AVSTØTNING)



- Betennelse i transplantatet forårsaket av immunsystemet
- Kan forårsakes av
  - For lav dose immunsuppresjon
  - Dårlig effekt av standard immunsuppresjon
  - Mindre gunstig vevsmatch
- 10-20% av de transplanterte opplever rejeksjon
- De fleste tilfellene kommer tidlig etter Tx og behandlingen er oftest vellykket!

# Symptomer på reaksjon



- Ved nyreTx
  - $\geq 20\%$  stigning i kreatinin fra et forutgående stabilt nivå
  - Redusert urinproduksjon, vektøkning, evt. forhøyet blodtrykk
  - Oftest ingenting man kan kjenne selv!
  - Evt feber eller sykdomsfølelse (sjeldent tidlig tegn)
- Ved bukspyttkjertel Tx
  - Økende blodsukkerverdier
  - Behov for insulintilførsel
  - Fallende C-peptid

# Transplantatbiopsi



- Indikasjonsbiopsi
  - Tas når det er mistanke om avstøtning
  - Rutine er at de foretas og vurderes ved Rikshospitalet
- Protokollbiopsi
  - Rutine etter 6-8 uker og 1 år etter transplantasjon
  - Kan avdekke begynnende/symptomfattig avstøtning
  - Viktig verktøy for å høste erfaring og forbedre virksomheten



# Prosedyre nyrebiopsi

- Røntgenlegen
  - Vurderer nyren med ultralyd
  - Setter lokalbedøvelse
  - Bruker en biopsipistol med tynn nål
  - Normalt 1-4 prøver, avhengig av kvalitet og antall undersøkelser
- Nyrelegen
  - Vurderer vevsbitene, ser at de er tatt fra rett område
- Patologen
  - Bedømmer tilstanden i nyren
  - Normalt svar neste dag

# Biopsier



- Forskjellige undersøkelser
  - Vanlig lysmikroskopi
  - Elektronmikroskopi
  - Spesialfarginger
  - ++
- Avstøtningsreaksjoner inndeles i
  - (Hyperakutte), akutte, kroniske
  - Lett, moderate, alvorlig grad
  - Cellulære, antistoffmedierte eller begge deler



# Behandling av avstøtning



- Akutt
  - SoluMedrol: kortison gitt intravenøst over 4-5 dager
  - ATG (anti-thymocytglobulin): 10-dagers **undertrykking av T-lymfocytter**, fjernes fra blodbanen.
  - Plasmautskiftning: fjerner **antistoffer** som sirkulerer i blodet
- Vedlikehold
  - Økt basis immunsuppresjon
  - Endre medisinsammensetningen

# AKUTT SYKDOM



- Infeksjonssykdom som vanskeliggjør inntak av immundempende tabletter – kontakt lege!
- Ved diarre stiger ofte konsentrasjonen av takrolimus i blodet
- Dersom man ikke får i seg en dose (morgen eller kveld), kan man vurdere å øke neste påfølgende dose av Advagraf/Prograf/Sandimmun med 25-50%.
- Ved >24 t manglende tablettinntak må medisinene gis intravenøst så raskt som mulig





# OBS!

- Terskelen for å gi antibiotika bør være lavere hos immunsupprimerte
- Blodtrykksmedisiner kan vanligvis reduseres eller fjernes under akutt sykdom
- Unngå dehydrering!
- Informer alle legekontakter om at du er transplantert
- Vær obs på kryssreaksjoner (interaksjoner) ved bruk av nye medisiner

# Interaksjoner



- 256 interaksjoner av betydning beskrevet mellom takrolimus og andre medikamenter/tilskudd
- F.eks. grapefrukt øker konsentrasjon av takrolimus i blodet
- Ikke ta kosttilskudd/naturmedisin uten å diskutere med nyrelege!
- Erythromycin (Ery-Max), et vanlig antibiotikum som allmennleger skriver ut ved mistanke om mykoplasma har samme effekt

# Vannkopper (varicella)



- Potensielt svært alvorlig forløp hos immunsupprimerte
- Alle skal ha gjennomgått sykdom eller være vaksinerte før transplantasjon, men beskyttelsen kan være ufullstendig
- Smitter fra 2 dager før utslett til 5 dager etter utbrudd, smitterisiko frem til utslettet er skorpebelagt
- Unngå kontakt med smitteførende individer
- Forebyggende behandling hos Tx pas utsatt for smitte
- Anbefalt å vaksinere barn man er i nærkontakt med
- Utbrudd hos pasienter med svekket immunforsvar krever sykehusinnleggelse

# VAKSINER



- Bør gis tidligst 3(-6) mnd etter Tx
  - Dårligere effekt når immunsuppresjonen er høy
  - Forsiktighet rett etter Tx, fare for å trigge immunforsvaret og utløse avstøtningsreaksjon? Nytt: Influensavaksine når som helst, ikke farlig\*
- Influensavaksine anbefales årlig, samt regelmessig pneumokokkvaksine. Koronavaksine !
- HPV-vaksine til yngre transplantasjonskandidater FØR operasjonen
- Levende vaksiner skal ikke gis etter Tx
  - Polio
  - Kopper
  - BCG /tuberkulose
  - Gulfeber
  - Tyfoidfieber

\*Krueger 2019 Am J Kidn Dis



**Takk!**

