

Sydämensiirtopotilaan akuutit ongelmat

JYRI LOMMI

KARL LEMSTRÖM

Johdanto

Sydämensiirtoja on tehty Suomessa aikuisille vuodesta 1985 ja lapsille 1991 lähtien. Lokakuussa 2012 siirtojen kokonaismäärä oli 506, mistä 62 tehtiin lapsille ja 4 oli uusintasiirtoja.

Aikuisia siirtopotilaita on tällä hetkellä seurannassa yli 240 ja heitä seurataan kardiologisilla poliklinikoilla 20:ssä eri sairaalassa (kuva 1). Sydämensiirto-

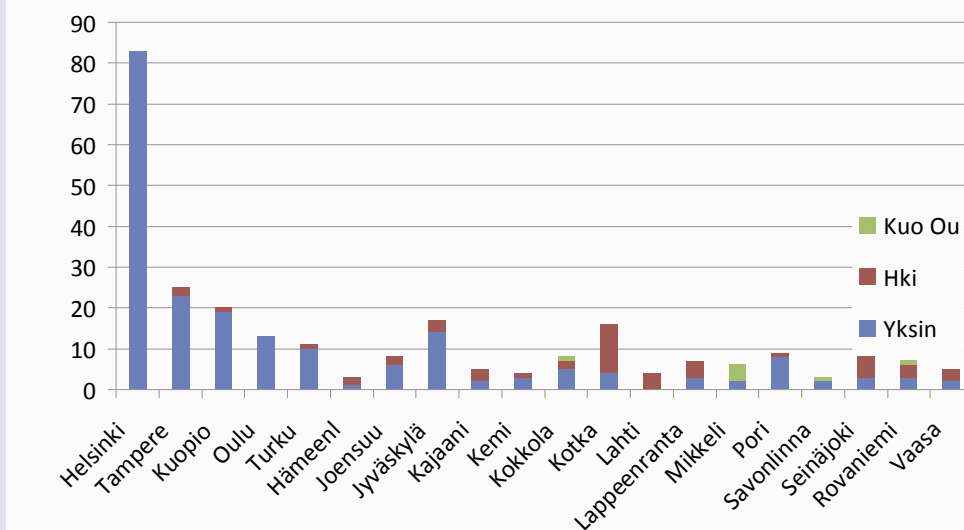
potilailla voi esiintyä missä vaiheessa tahansa siirron jälkeen akuuttihoitoa vaativia terveysongelmia, jotka kardiologiseen päivystystyöhön osallistuvan on hyvä tuntea. Kaikki akuuttiongelmat eivät liity välittömästi sydämensiirteen toimintaan, mutta niiden hoitoratkaisuissa siirteen toiminta tulee ottaa kuitenkin huomioon.

Sydämensiirron jälkeen ensimmäisinä vuosina keskeisimmät ongelmat liittyvät infektioihin ja akuuttiin hyljintään. Myöhemmin seurannassa sairastuvuutta aiheuttavat sydänsiirteen sepelvaltimotauti ja vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta ja maligniteetit.

Hyljintäreaktio

Hyljintäreaktiot ovat tavallisia ensimmäisen siirron jälkeisen vuoden aikana. Suurin osa niistä on lieviä. Va-

Seurannan jakautuminen 2012



Kuva 1. Sydämensiirtopotilaiden seuranta Suomessa 2012.

kava soluvälitteinen hyljintäreaktio voi ilmaantua kuitenkin missä vaiheessa tahansa, mikäli immunosuppressio ei ole riittävää. Soluvälitteisessä hyljintäreaktiossa vastaanottajan T-solut tunnistavat siirteen mukana tulevat HLA-antigeenit vieraisiksi.

Akuutti vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio voi ilmetä milloin vain, jos vastaanottajalla on luovuttajan HLA-antigeeniä kohtaan vasta-aineita, ns. luovuttajaspesifiä vasta-aineita. Vasta-ainevälitteiselle hyljinnälle suurimmassa riskissä ovat potilaat, jotka ovat altistuneet vieraille HLA-antigeeneille verensiirtojen, apupumppuhoidon, raskauksien, aikaisempien elinsiirtojen tai infektioiden yhteydessä.

Oireet

Hyljintäreaktio voi aiheuttaa yleisoireita kuten kuumetta, pahoinvointia tai poikkeavaa väsymystä. Uusi rytmihäiriö voi olla myös merkki hyljintäreaktiosta. Sydämen vajaatoimintaan viittaavat oireet ovat yleensä aina merkki vakavasta hyljintäreaktiosta (taulukko 1).

Lievä hyljintäreaktio on tavallisesti oireeton ja voi paljastua vasta endomyokardibiopsia-näyttestä.

Löydökset

Sydämen ultraääni on tärkein tutkimus epäiltäessä hyljintää.

Hyljinnän alkuvaihetta luonnehtii diastolinen toimintahäiriö, mutta hyljintäreaktion edetessä myös systolinen funktio heikkenee. Ejektiofraktion laskun lisäksi nähdään kammioseinämien paksuuntumista ja turpeutta. Perikardinesteen lisääntyminen on mahdollista. Dopplertutkimuksessa nähdään kohonneen täytöpaineen merkinä jyrkästi laskeva E-aalto ja hidastunut vasemman kammion kudossiikenopeus (E´)

Laboratoriokokeilla on keskeinen asema muiden syiden poissulkemisessa. Plasman troponiini on vaikean hyljintäreaktion yhteydessä koholla, mutta voi olla lähes normaali lievässä tai alkavassa hyljinnässä.

Endomyokardibiopsia on tärkeä diagnoosin varmentamiseksi sekä hyljintäreaktion mekanismin ja vaikeusasteen arvioimiseksi. Endomyokardiaalibiopsia tulisi ottaa mahdollisimman pian, viimeistään seuraavana arkipäivänä hyljinnän epäilyn synnyttyä.

Mikäli siirrosta on kulunut jo vuosia, on hyljintäepäilyn yhteydessä syytä poissulkea sepelvaltimotauti (taulukko 1).

Hoito

Hyljinnän estoon suunnattu hoito tulee aloittaa viipymättä jo ennen endomyokardibiopsian valmistumista, jos potilaalla todetaan uusi vasemman

kammion vajaatoiminta ilman muuta selvää syytä. Lääkehoitona annetaan tällöin Solu-Medrolia 500 mg x 1 iv 3 vuorokauden ajan. Hyljinnän estolääkityksen lisäksi potilaan hemodynamiikkaa tulee hoitaa yleisten periaatteiden mukaisesti käyttäen tarvittaessa mm. diureetteja ja inotropista lääkitystä. Lääkehoidolle reagoimattoman verenkiertosokin yhteydessä on harkittava verenkierron mekaanista tukemista ECMO:lla. Tässä vaiheessa tulee ottaa yhteys myös Meilahden sairaalan kardiologi- tai sydänsiirtopäivystäjään.

Hyljinnän estolääkityksen jatko suunnitellaan endomyokardiaalibiopsian histologisen luokituksen

TAULUKKO 1.

Ehyljintäreaktion kliininen diagnostiikka

Oireet

.....
 väsymys, pahoinvointi, ruokahaluttomuus
 hengenahdistus, nilkkaturvotukset
 lämpöily, flunssan kaltaiset oireet
 uusi rytmihäiriö
 hypotensio
 koholla oleva kaulalaskimopaine

Infektion poissulku

.....
 veriviljely, plv, näytteet eritteistä
 P-CMV-Nh, P-Epstein Barr-Nh

Thorax-röntgen

.....
 pleuraneste, keuhkoödeema
 infektiin viittaavat infiltraatit

Sepelvaltimotautitapahtuman poissulku

.....
 EKG: rytmihäiriöt
 Herkkä troponiini (nousee myös hyljinnässä)
 Koronaariangiografia

Sydämen ultraäänitutkimus

Endomyokardiaalibiopsia

Taulukko 1.



TAULUKKO 2.

Hyljintälääkityksen suunnittelussa huomioitavat tekijät

1. Potilaan kliininen ja hemodynaaminen status
2. Vallitseva immunosuppression taso: ovatko siklosporiinin/takrolimuusin pitoisuus ja mykofenolimofetiilin annos riittävät sydämen siirron ajankohtaan nähden?
3. Rejektion histologinen luokitus
4. Potilaan aikaisemmat rejektioepisodit ja niiden kesto sekä ajoittuminen siirron jälkeen
5. Munuaisten toiminta

Hyljintähoidon aikana annetaan CMV-profylaksia (valgansikloviiri 450–900 mg x 1 po tai gansikloviiri 5 mg/kg i.v. x 1) sekä happopumpun salpaajaohito.

Taulukko 2.

(ISHLT) ja potilaan hemodynaamisen tilanteen mukaan (taulukko 2–3).

Syyn selvittäminen

Hyljintäreaktion taustalla on aina tilanteeseen nähden riittämätön immuunosuppressio, joka on voinut häiriintyä akuutisti tai se on voinut heiketä vähitellen. Akuutit ruoansulatuskanavan sairaudet voivat merkittävästi huonontaa immuunosuppressio -lääkkeiden imeytymistä. Potilaan käyttämät muut lääkkeet tai valmisteet voivat muuttaa hyljintälääkkeiden farmakokinetiikkaa ja tehoa. Potilas on voinut myös unohtaa lääkemuokkia. Nuorilla siirron saaneilla poikkeama lääkityksessä on tavallisin syy hyljintäreaktiolle.

Arytmiat

Siirron yhteydessä sydämeen johtavat sympaattiset ja parasympaattiset hermoradat katkaistaan. Denervaation takia siirtosydämen perussyke on normaalia nopeampi, tavallisesti 80–100/min.

Välittömässä postoperatiivisessa vaiheessa rytmihäiriö voi liittyä iskemia-reperfuusio vaurioon ja elektrolyyttihäiriöihin. Myöhemmin uuden rytmihäiriön ilmaantuessa tulee huomioida akuutin hyljintäreaktion ja/tai sydänlihasiskemian mahdollisuus. Pitkäaikaisseurannassa esiintyy yleisimmin supraventrikulaarisia rytmihäiriöitä, jotka voivat syntyä mm. kaksisjakoisessa AV-solmukkeessa, oikoradan kautta tai leikkausarven alueella. Eteislepatusta esiintyy myös jonkin verran, sen sijaan eteisvärinä on siirtosydämessä epätavallinen.

Kammiooperäiset rytmihäiriöt liittyvät usein siirteen sepelvaltimotautiin ja iskemiaan.

Tiheä sinusrytmi (80–100/min) ei edellytä lisäselvityksiä, mutta jos sinusrytmi on tätä nopeampi tai kiihtynyt oleellisesti potilaan aikaisemmasta syketasosta tulisi tämän syy selvittää.

Betasalpaajia ja verapamiilia voidaan käyttää hidastamaan sinusrytmiä, kun on ensin varmistuttu, ettei takykardian syynä ole hyljintää, sydämen vajaatoimintaa tai tamponaatiota. Beetasalpaajat tehoavat tavallisesti

TAULUKKO 3.

Lääkehoito EMB löydöksen ja hemodynaamisen statusken mukaan

Normaali siirteen toiminta ultraäänitutkimuksessa

Lievä (ISHLT gradus 1R) rejektio

siirrosta < 3 kk : prednisoloni 70 mg x 1 po 3 vrk. Uusi ECHO-tutkimus viikon sisällä ja uusi EMB 2 viikon sisällä.

siirrosta > 3 kk: yleensä Gr 1R hyljintä ei edellytä hoidon tehostamista. Biopsia on kuitenkin syytä uusida protokollan mukaisesti tai viimeistään 3 kk:n kuluttua, mikäli siirrosta >1v

Keskivaikea ja vaikea (ISHLT gradus 2R ja 3R) rejektio

1. Metyylijprednisoloni 500 mg (GR 2 rejektio) tai 1 g (GR 3 rejektio) i.v. kolmena perättäisenä päivänä
2. Aloita samanaikaisesti prednisoloni 1 mg/kg (max 70 mg) p.o. ja vähennä annosta 5mg/vrk 5 ylläpitoannokselle, joka on 5 mg korkeampi kuin aikaisempi ylläpitoannos
3. Kontrollibiopsia 1–2 viikon kuluttua

Poikkeava siirteen toiminta ultraäänitutkimuksessa

Lievä (ISHLT gradus 1R) rejektio

Jos potilaalla hemodynaaminen häiriö tai uusi rytmihäiriö tai biopsiassa toistetusti Gr 1R hyljintä, niin harkitse käytettäväksi metyylijprednisolonia 100 – 250 mg x 1 i.v. kolme vrk. Aloita samanaikaisesti prednisoloni 1 mg/kg (max 70 mg) p.o. ja vähennä annosta 5mg/vrk 5 ylläpitoannokselle, joka on 5 mg korkeampi kuin aikaisempi ylläpitoannos. Uusi biopsia 2 viikon kuluttua.

Keskivaikea tai vaikea (ISHLT gradus 2R tai 3R) rejektio

1. Metyylijprednisoloni 0.5–1 g i.v. kolmena perättäisenä päivänä
2. Harkitse thymoglobuliinin antamista 1.25 mg/kg (yleensä 100 mg) x 1 i.v. kolme päivää
3. Aloita samanaikaisesti prednisoloni 1 mg/kg/vrk (max 70 mg/vrk) p.o. vähentäen 5 mg/kg ylläpitoannokselle
4. Kontrollibiopsia viikon kuluttua

Taulukko 3.

hyvin ja hidastavat sykettä erityisesti rasituksen aikana. Verapamiilia käytettäessä tulee muistaa sen siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksia nostava vaikutus. Digialis hidastaa sykettä huonosti, koska sen vaikutukset AV-solmukkeeseen välittyvät parasymptaattisia säikeitä pitkin.

Supraventrikulaarisen takykardian (SVT) hoidossa suositellaan sähköistä kardioversiota. Adenosiini soveltuu huonosti SVT:n hoitoon, koska se voi salvata siirtosydämen AV-solmukkeen poikkeuksellisen pitkäksi aikaa. Kammiooperäisten rytmihäiriöiden akuuttihoitossa voi käyttää amiodaronia ja lidokaiinia, mutta amiodaroni voi nostaa siklosporiinipitoisuuksia.

Siirtopotilaan synkopen taustalla voi olla sinussolmukkeen toimintahäiriö, AV-katkos, supraventrikulaarinen tai ventrikulaarinen takykardia. Bradyarytmian hoidossa atropiini ei tehoa siirtosydämen denervaation takia. Vaikean bradyarytmian tilapäishoidossa voidaan käyttää isoprenaliinia ja tilapäistä tahdistusta. Tahdistinhoidon indikaatiot noudattavat yleisiä periaatteita.

Sepelvaltimotautikohtaus

Sydänsiirteen sepelvaltimotauti ei ilmene tyypillisin rintakipuoirein denervaation takia. Akuutin infarktin alkuvaihe voi olla vähäoireinen ja epäily sydäntapah- tumasta syntyy vasta vajaatoimintaoireiden tai rytmihäiriöiden ilmaantuessa.

Alkuvaiheen diagnostiikka tukeutuu EKG muutoksiin, seerumin troponiiniin ja ultraäänilöydökseen. Sepelvaltimoiden angiografian lisäksi potilaalta on aiheellista ottaa endomyokardiaalibiopsia hyljinnän poissulkemiseksi. Lyhyt ja paikallinen suurten suonten ahtauma on mahdollista hoitaa angioplastialla ja lääke- kestitillä. Siirteen sepelvaltimotaudille on kuitenkin ominaista sepelvaltimoiden seinämien laaja-alainen in- timahyperplasia, jonka hoidossa sepelvaltimokirurgia ja usein myös angioplastia ovat verraten tehottomia. Jos potilaalle on kehittynyt vaikea iskeeminen vajaa- toiminta, mutta muut elinjärjestelmät ovat hyvin säily- neitä, voidaan erityistapauksissa harkita uusintasiirtoa.

Gastrointestinaaliset ongelmat

Gastrointestinaaliset ongelmat ovat siirtopotilailla ver- raten tavallisia ja ne liittyvät usein, tavalla tai toisella, hyljintää estävään lääkitykseen. Kaikki hyljintälääkkeet voivat vaikuttaa haitallisesti GI-kanavaan. Tarpeetto- man voimakas immunosuppressio voi altistaa GI-kanava- van infektiolle (kuten CMV- tai clostridium difficile-

TAULUKKO 4.

Akuutin vasta-ainevälitteisen rejektion hoito Potilas tulee lähettää HYKS:n sydänkeuhkokeskukseen hoidettavaksi

Keskivaikea vasta-ainevälitteinen rejektio

1. Plasmafereesi kolmesti viikossa kolmen viikon ajan
2. Metyyliprednisoloni 1 g x 1 i.v. kolmena perättäisenä päivänä.

Metyyliprednisolonin jälkeen prednisoloni 1 mg/kg/vrk (max annos 70 mg) vähentäen annosta 5 mg/vrk ylläpitoannokselle.

Nosta spesifinen siklosporiinitaso yli 250 µg/l ja takrolimuusipitoisuus yli 10 µg/l.

Korvaa atsatiopriini mykofenolaattimofetiililla 1–1.5 g x 2 p.o.

Jos mykofenolaattimofetiili on tehoton, harkitse syklofosfamidia 1 mg/kg/vrk.

Harkitse siklosporiinin korvaamista takrolimuusilla.

Vaikea vasta-ainevälitteinen rejektio

Kuten yllä, mutta korvaa siklosporiini takrolimuusilla.

Thymoglobuline 1.25 mg/kg i.v. kolmena perättäisenä päivänä.

Harkitse B-soluvasta-aineen rituksimabin (Mabthera) käyttöä.

Tarvittaessa harkitaan ECMO-hoitoa ja uusintasiirtoa progressiivisessa vasemman kammion vajaatoiminnassa.

Taulukko 4.

infektio), mukoosan vaurioitumiselle ja ulseraatiolle. Piilevä sappiteiden sairaus voi puhjeta esiin tai divertikkelit tulehtua. Muita harvinaisia haittavaikutuksia voivat olla mm. haimatulehdus tai suoliston alueen maligniteetti. GI-sairaus voi heikentää immunosuppression tehoa ja myötävaikuttaa hyljintäreaktion käynnistymiseen.

Mykofenolaatin (MMF) käyttöön voi liittyä hoidon alkuvaiheessa vatsakipu ja löysiä ulosteita. Vaikeimmillaan haittavaikutukset voivat edetä pitkälliseksi ripuloinniksi tai koliitiksi. Vatsaoireet ja mm. koliitti usein rauhoittuvat, kun mykofenolaatin annosta pienennetään tai tämä korvataan atsatiopriinilla. Suurten kortikosteroidiannosten käyttöön liittyy ulkustaudin riski. Tämän estämiseksi kortikosteroidihoidon ajan



käytetään happopumpun salpaajia. Haimatulehdus on harvinaisin ja vakavin GI-haitoista, joka tavallisesti ilmenee pian siirron jälkeen käytettäessä suurta kalsi-neuriiniestäjän (takrolimuusi tai siklosporiini) annosta.

Immunosupressio suolistosairauden aikana

Immunosupressantit pyritään aina ensisijaisesti annostelemaan suun kautta, tarvittaessa suspensiona nenä-mahaletkun kautta. Mikäli potilas kuitenkin tarvitsee suolistosairauden tai muun tilanteen takia suonensisäistä ravitsemusta eikä lääkkeitäkään voida antaa suun kautta, tulee immunosupressiota jatkaa ilman taukoa i.v. annostelulla.

Suonensisäiseen lääkitykseen liittyviä haittoja ovat korkeat lääkkeiden huippupitoisuudet sekä nefrotoksisuus. Lääkitystä suunniteltaessa on huomioitava että siklosporiinin i.v.-annos on yleensä puolet peroraalisesta annoksesta ja se annostellaan 4 tunnin infuusiona kahdesti vuorokaudessa. Takrolimuusin i.v.-annos on vastaavasti kolmannes-neljäsnes peroraalisesta annoksesta ja se annetaan 24 h infuusiona. Siklosporiinin ja takrolimuusin annostelua ohjataan päivittäin tehdyillä lääkepitoisuusmäärityksillä. Mykofenolaatin ja atsatiopriinin i.v. annokset ovat samat kuin suun kautta annettavat annokset.

Infektiot

Sytomegalovirus

Sytomegalovirusinfektio (CMV-infektio) voi aiheuttaa siirtopotilaalle yleistyneen infektion sekä sydänlihastulehduksen. Varhainen, ensimmäisen vuoden aikana sairastettu sytomegalovirusinfektio (CMV) liittyy läheisesti sydänsiirteen sepelvaltimotaudin ja kroonisen hyljinnän kehittymiseen.

Suurin alttius CMV infektiolle on potilailla, joilla ei ole aikaisempaa immuniteettia tätä virusta vastaan. CMV virus voi tulla siirteen mukana, se voi olla uusi tartunta siirtoleikkauksen jälkeen tai aiemmin sairastetun infektion reaktivaatio. Infektion tunnistamiseksi tulee verinäytteestä pyytää CMV:n nukleinihapon osoitus (CMV-Nh). Sydänlihaksen CMV-infektio tulee

pitää mielessä myös hyljintäepäilyn yhteydessä. Hylkimisreaktion hoitona on immunosuppression tehostus, kun taas CMV infektiossa käytetään gantsikloviirilääkitystä ja mahdollisesti samalla pienennetään mykofenolaatin tai atsatiopriinin annostusta, mutta siklosporiini- tai takrolimuusipitoisuus pidetään ajankohdan mukaisella tasolla. CMV-infektioiden hoidossa kannattaa herkästi konsultoida siirtokeskusta.

Muita tavallisia ja huomioitavia tulehduksia ovat Epstein Barr ja herpes ryhmän virusinfektiot.

Infektioiden hoidossa kannattaa konsultoida varhain infektiolääkäreitä. Infektionäytteiden (veriviljelyt, näytteet eritteistä, CMV-, EBV- status) lisäksi hoitopäätöksien tueksi tulee tarkistaa perusimmunosuppression taso, täydellinen verenkuvaa ja munuaisten toiminta (eGFR). Immunosuppression tasosta voidaan saada lisätietoa lymfosyyttien alaluokkien määrittämisellä ja CD4 solujen toimintakokeella.

Endokardiittiprofylaksiaa suositellaan siirtopotilaille vaikka varsinaista tutkimusnäyttöä ei ole.

Kirjallisuutta

Costanzo MR, Dipchand A ym The International Society of Heart and Lung Transplantation. Guideline for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 914–56.

Kittleson MM, Kobashigawa JA. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:551–7. ■

Jyri Lommi
dosentti, kardiologian erikoislääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus
jyri.lommi@hus.fi

Karl Lemström
Professori, sydänkirurgian erikoislääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus
karl.lemstrom@hus.fi