

# Infeksjoner etter hjertetransplantasjon

Stud.med. Elisabeth Bjørklund Holven kull V12



Prosjektoppgave ved medisinsk fakultet

Veileder: Overlege dr. med. Ingvild Nordøy, Seksjon for  
klinisk immunologi og infeksjonssykdommer, Oslo  
Universitetssykehus, Rikshospitalet

UNIVERSITETET I OSLO

03.02.2017

# Forord

Transplantasjonsmedisin har de siste tiårene vært et felt med stor fremgang. I samme tidsperiode har andelen personer som bruker immunsupprimerende medisin økt betraktelig. Kunnskap om hvordan infeksjoner arter seg hos immunsupprimerte personer og hva som er spesielt ved infeksjoner hos transplanterte pasienter var jeg interessert i å lære mer om. Det har vært givende å jobbe med et kvalitetssikringsprosjekt i litt upløyd territorium. Takk til Canan Sever for at jeg har fått låne kontoret ditt og for DIPS-hjelp. Takk til Even Holth Rustad for idemyldring og hjelp til prosjektplanlegging. Takk til Ellen Holter og Einar Gude for samtaler om og hjelp til oppgaven. Takk også til pappa for hjelp med tekniske utfordringer og til mamma for støtte underveis. Sist, men ikke minst tusen takk til Ingvild Nordøy som inkluderte meg i dette spennende prosjektet, takk for gode diskusjoner og for god veiledning gjennom hele prosjektperioden.

# Innholdsfortegnelse

0	Forord .....	2
1	Abstract .....	4
2	Innledning.....	5
3	Bakgrunnsinformasjon .....	6
4	Mål .....	19
5	Metode.....	20
6	Resultater.....	21
7	Diskusjon.....	37
8	Konklusjon .....	43
9	Litteraturliste .....	44

# 1 Abstract

**Background:** All solid organ transplantations in Norway are performed at Oslo University Hospital, Rikshospitalet. Immunosuppressive medication is given to recipients to prevent rejection. The three main problems following transplantation are rejection, infection and malignancy. The kind of immune-suppressive regimen used, its dose and duration, strongly influence both frequency and the character of infection. We have little information on infections in patients who have had a heart transplant in Norway, why this study was undertaken.

**Method:** This is a retrospective cohort study that includes patients over the age of 18 years who was transplanted in 2005, 2010 and 2014 at Oslo University Hospital, Rikshospitalet. Patients who underwent combined transplantation of heart and another organ were excluded from the study. Data was recorded through systematic review of patient journals.

**Results:** The most common cause of heart transplantation, the mean age and gender distribution have changed from 2005 to 2014. There is a tendency of an increasing number of female recipients, the main indication has changed from coronary heart disease to cardiomyopathy and the patients have a more complex history of multi-co-morbidity. During the first year after transplantation 44 %; 41 %; 54 % of patients had one or more rejections in 2005, 2010 and 2014, respectively. The one year mortality was reduced from 5 in 2005 to 1 in 2014. More clinical infections and microbiological pathogens was registered in the 2010-cohort. Prevalence of respiratory infections, soft tissue- and wound infections and infections in the GI-tract dominate in all cohorts. CMV was the most common pathogen the first year after transplantation in all the cohorts, but the incidence of CMV-infection was reduced from 2010 to 2014.

**Discussion:** From 2005 to 2014 there have been an increasing number of rejections in contrast to the observed decreasing number of infections. Infections with known pathogens, particularly during the first year after transplantation, seems to be quite stable, but with a tendency of decreasing numbers of infections from 2010 to 2014. CMV was the most common pathogen in all 3 cohorts.

## 2 Innledning

Et av de store medisinske gjennombrudd i det forrige århundre var innføring av organtransplantasjon. Dette har medført at pasienter med tilstander som tidligere førte til akutt eller kronisk organsvikt og dermed den sikre død, faktisk fikk gode overlevelsesmuligheter og i mange tilfeller kunne se frem til en nesten normal livslengde. Virksomhetene har imidlertid en skyggeside. Infeksjoner og maligniteter som følge av langvarig immunsuppresjon og immunaktivering mot fremmed organ ses ofte blant disse pasientene. Spesielle infeksjoner som vi sjeldent ser hos friske personer, kan gi livstruende tilstander i denne pasientpopulasjonen.

I Norge er all transplantasjonsvirksomhet samlet til Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Et unntak er ca. 10 hematopoietiske stamcelletransplantasjoner som gjennomføres på Haukeland årlig. Fra den spede begynnelse på 1970-tallet, gjennomfører man i dag transplantasjon av hjerte, lunge, pancreas, nyre, lever og benmarg/hematopoietiske stamceller. Noen fullstendig oversikt over infeksjonsproblematikk ved transplantasjonsvirksomheten ved Rikshospitalet finnes ikke. Enkelte seksjoner har god oversikt over infeksjoner i sin egen transplantasjonsvirksomhet. Blant hjertetransplanterte har vi lite kunnskap.

# 3 Bakgrunnsinformasjon

## 1. Hjertetransplantasjon

### 1.1. Utredning

Hjertetransplantasjon er behandling ved livstruende hjertesvikt der annen behandling ikke har ført frem og hvor det foreligger dokumenterbar behandlingsgevinst og et egnet organ.

Transplantasjonskandidaten utredes først lokalt, blant annet med ultralyd abdomen, røntgen thorax og spirometri. I tillegg skal kandidaten være vurdert for claudicatio, undersøkt for typiske virussykdommer og malignitet skal være utelukket. Ved hjertemedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet utredes pasienter med livstruende hjertesvikt videre med utvidet mikrobiologisk testing, angiografi, trykkmåling i lungekretsløpet og eventuelt biopsier. Det gjøres videre en vurdering av mulighet for optimalisering av nåværende behandling (1). Alle transplantasjonskandidatene diskuteres så på et hjertesviktmøte der både thoraxkirurger og kardiologer er tilstede og det legges en plan.

Pasienter som aksepteres for transplantasjon settes på en venteliste. Gjennomsnittlig tid på venteliste er ved inngangen til 2017 anslått til ca. 8 måneder og har økt det siste året pga. unormalt få hjertetransplantasjoner i 2016. Før 2016 var tid på venteliste 4-6 måneder (personlig meddelelse ved E. Gude).

All hjertetransplantasjon foregår ved thoraxkirurgisk avdeling. Kardiologene går visitt mens de transplanterte ligger på intensiv og tar over ansvaret for behandlingen når pasienten er stabilisert og flyttes over til hjertemedisinsk sengepost. Hjertemedisinsk avdeling står for etterbehandling og kontroller av de transplanterte. Det første året gjennomføres det hyppige kontroller, for så å bli halvårlige og deretter årlige.

### 1.2. Kandidater for hjertetransplantasjon

Koronarsykdom og kardiomyopati er hyppigste og nest hyppigste årsak til hjertetransplantasjon i verden. Hva som er hyppigste transplantasjonsårsak varierer mellom land og demografi. I Norge er kardiomyopati hyppigste årsak til hjertetransplantasjon. Klaffefeil med dårlig kardial funksjon og alvorlig medfødt hjertefeil er tredje og fjerde hyppigste tilgrunnliggende årsak til transplantasjon (1).

**Figur 1.** Left Ventricular Assist Device (LVAD) (4)



mekanisk pumpe som støtter venstre ventrikkel i å pumpe utblod (3) og har i senere tid representert et alternativ til transplantasjon for mange pasienter (se figur 1). ICD er en pacemaker som kan konvertere ventrikkeltakykardier, gi pacemakerstøt ved bradykardier og defibrillatorstøt ved svært raske ventrikkeltakykardier eller ventrikkelflimmer (4). CRT-D er en biventrikulær pacemaker som resynkroniserer en asynkron venstre ventrikkelkontaksjon ved ledningsforstyrrelse, og har i tillegg en hjertestarterfunksjon (5). Aortaballongpumpe er en avlang ballong som blåses opp og ned i takt med hjerteslagene og slik reduserer afterload og øker blodforsyningen til koronararteriene (6).

Kontraindikasjoner mot hjertetransplantasjon vurderes individuelt. Hvis komorbid sykdom hos pasienten fører til en forventet dårligere prognose enn transplantasjonen, er transplantasjon ikke aktuelt (1). Høy lungekarmotstand medfører økt risiko for transplantasjonssvikt. Andre relative kontraindikasjoner som gir økt komplikasjonsfrekvens, økt perioperativ risiko eller dårligere senresultater er kardiovaskulær sykdom, diabetes mellitus med organkomplikasjoner, nyre- og leversvikt. Malign sykdom har økt risiko for å residivere under immunosuppressiv behandling og gjennomgått cancerbehandling er derfor en relativ kontraindikasjon. Tid fra tidligere cancerbehandling og omfang av og type cancer vurderes (1).

### **1.3. Forlikelighet**

Kandidater for hjertetransplantasjon i Norge skal ha terminal hjertesvikt i NYHA funksjonsklasse III-IV (2) med forventet levetid på under 6-12 måneder (1). Alle andre behandlingsmuligheter skal ha vært vurdert eller forsøkt. Det inkluderer beste medisinske behandling, hjertekirurgi med høy risiko, implementerbar defibrillator der det foreligger malign arytmi og biventrikulær defibrillator hvis uttalt venstre grenblokk (1).

Av ikke-medikamentell sviktbehandling er Left Ventricular Assist Device (LVAD), Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD), kardial resynkroniseringsterapi (CRT) og aortaballongpumpe vanlig blant pasienter som venter på hjertetransplantasjon. LVAD er en

Allogen organtransplantasjon er overføring av organ mellom genetisk ulike individer av samme art. Det transplanterte organet kalles graft. Transplantasjoner deles inn i solid organ transplantasjon (hjerne, lunge, nyre osv.) og allogen hematopoietisk stamcelle-transplantasjon. Immunforsvaret hos individet som mottar et nytt organ (recipienten) vil gjenkjenne fremmede proteiner på de transplanterte cellene og starte en avstøtningsreaksjon (reaksjon). Derfor krever allogen solid organ transplantasjon livslang immunsuppressiv behandling av organmottaker (7). Den immunsuppressive behandlingen minsker forekomsten og alvorlighetsgraden av reaksjoner.

Risikoen for reaksjon er lavere hvis man overfører organer mellom to individer med samme vevstype (HLA-type). Før transplantasjon gjøres det forlikelighetstest der man undersøker om recipient har antistoffer mot donors HLA-molekyler. Dersom det ikke er HLA-forlikelighet, vil transplantasjon som regel føre til hyperakutt avstøtningsreaksjon minutter til timer etter transplantasjonen. ABO-blodtypeforlikelighet er også en forutsetning for vellykket transplantasjon, da hyperakutt avstøtning vil oppstå ved uforlikelighet (7).

#### **1.4. Immunsuppressiv behandling**

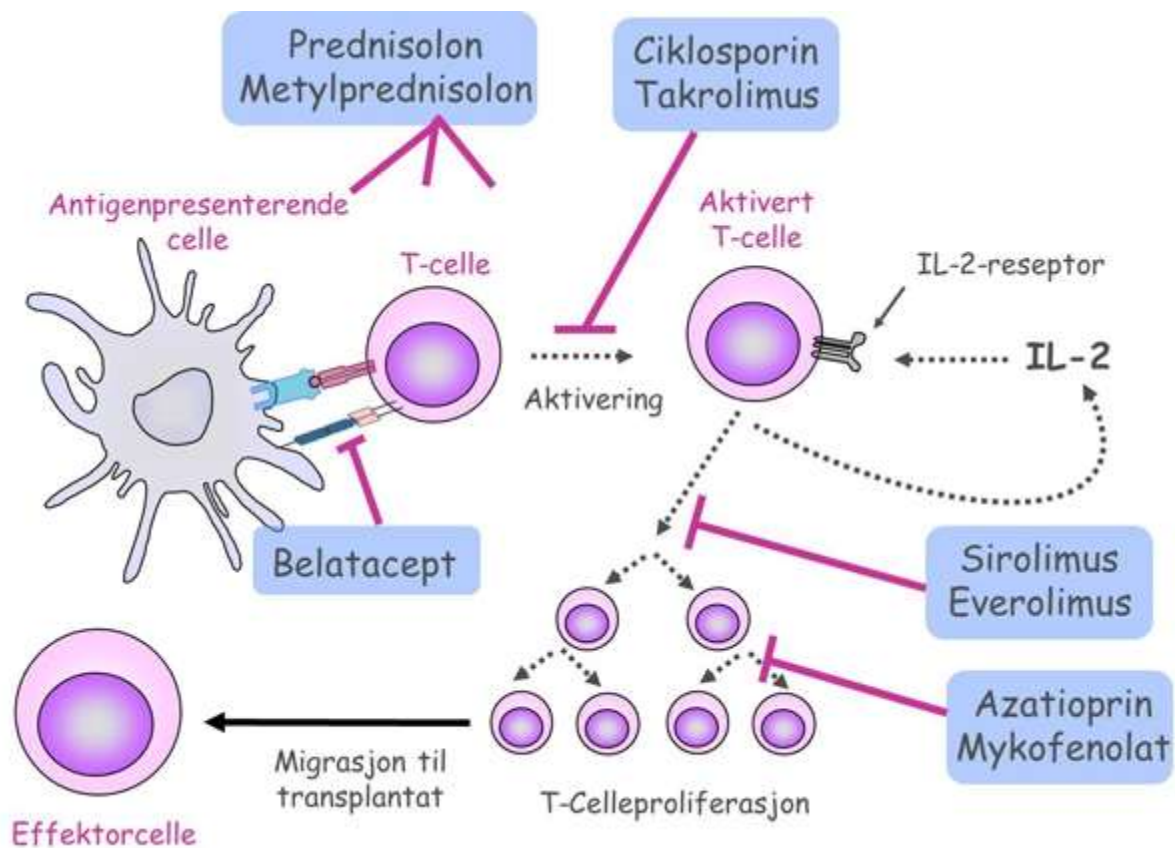
Organtransplanterte behandles med en kombinasjon av immunsuppressive legemidler. På denne måten utnytter man effekten av flere virkningsmekanismer og kan gi lavere doser av de enkelte legemidlene. Det reduserer de legemiddelspesifikke bivirkningene. Preparatvalgene tilpasses recipienten som for eksempel grad av nyresvikt og spesielt uønskede bivirkninger. Doseringen styres etter måling av serumkonsentrasjon. Fordi risikoen for avstøtning er størst den første tiden etter transplantasjonen skal immunsuppressjonen være mest intens umiddelbart etter transplantasjon for så å kunne reduseres langsomt (8). De fleste hjertetransplanterte pasienter vil etter 1 år ha kommet ned på en vedlikeholdsdose.

Den vanligste immunsuppressive behandling blant hjertetransplanterte pasienter er en kombinasjon av prednisolon, kalsineurinhemmer og mycofenolat mofetil. Prednisolondosen hemmer alle leukocytters funksjon og trappes ned over tid forsøksvis til seponering. Kalsineurinhemmerne er cyclosporin A (Sandimmun Neoral®), og tacrolimus (Prograf®, Tacni®). De virker spesifikt på hemming av T-lymfocytter og indirekte på B-lymfocytters funksjon. Bivirkninger av kalsineurinhemmere er nyretoksisitet med sviktutvikling, utvikling av diabetes, hypertensjon og dyslipemi (8). Mycofenolat hemmer proliferasjon av både B- og T-lymfocytter. Utfordringene ved preparatene er knyttet til benmargsdepresjon og diaré (8). Legemidler som inneholder mycofenolat mofetil (CellCept® og Myfortic®) brukes av nesten alle hjertetransplanterte.

Som alternativ til kalsineurinhemmer er det mulig å bruke mTOR-hemmere som everolimus (Certican®, Afinito®, Votubia®) eller sirolimus (Rapamune®). Everolimus som virkestoff er mye brukt ved hjertetransplantasjon i Norge. Den viktigste ulempen med mTOR-hemmere er at de hemmer sårtilhelingen (8). Derfor brukes de ikke den første tiden etter transplantasjon. mTOR-hemmere har ikke negativ virkning på nyrefunksjon og har vist seg å disponere for virussykdommer og post transplantation lymphoproliferative disease (PTLD) enn kalsineurinhemmere (8).



**Figur 2.** Angrepspunkter for immunosuppressiva\*



\*Gjengitt med tillatelse fra Stein Bergan og Nils Tore Vethe. Indremedisinen 2016, vol 3

De tre hovedproblemene med transplantasjon er avstøtningsreaksjon, infeksjon og malignitet. Den immunosuppressive behandlingen er i vesentlig grad bidragende til de to siste tilstandene.

## 2. Komplikasjoner

### 2.1. Organavstøtning

For å fange opp begynnelende rejsksjoner tas det hyppige hjertebiopsier den første tiden etter hjertetransplantasjon. Biopsier tas ukentlig til uke åtte, i uke 10 og uke 12, etter seks måneder og etter ett år. Konsekvensene av den hyppige rejsksjonsscreeningen er at rejsksjoner nesten utelukkende diagnostiseres histologisk. Antirejsksjonsbehandling igangsettes stort sett før pasientene har fått kliniske symptomer på rejsksjon (personlig meddelelse ved E. Gude).

Akutte avstøtningsreaksjoner er enten T-celle-medierte (cellulære rejsksjoner), B-celle-mediert via antistoffer mot det transplanterte vevet (AMR: antistoff mediert rejsksjon) eller en blanding av de to. Tidligere ble AMR kalt humoral- eller vaskulær rejsksjon fordi antistoffene angriper endotelcellene. Ved cellulære rejsksjoner angripes myocytene. Alvorlighetsgraden av cellulære rejsksjoner klassifiseres etter et graderingssystem fra The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (se tabell 1) (9).

**Tabell 1.** Gradering av cellulære reaksjon

Grad	Alvorlighet	Histopatologisk
0	Ingen	Ingen celleinfiltrater
1	Mild	Interstitielle eller perivaskulære celleinfiltrater med opptil ett foci med myocyttskade
2	Moderat	To eller flere foci med celleinfiltrater assosiert med myocyttskade
3	Alvorlig	Myocyttoolyse. Diffuse infiltrater med multifokal myocyttskade. Ødem, blødning og vaskulitt kan forekomme.

Ved AMR er plasmautskiftning viktigste antireaksjonsbehandling fordi man ønsker å fjerne de aktuelle antistoffene fra sirkulasjonen. ATG gis ofte sammen med plasmautskiftning. Det kommer av at AMR ofte har en bidragende cellulær komponent.

Kroniske reaksjoner oppstår over måneder til år og det er stor variasjon i når kroniske reaksjon oppstår. Mekanismen bak kroniske reaksjoner er ikke fullstendig kartlagt. Man antar at reaksjonene er medierte av spesifikke antistoffer rettet mot donors HLA-molekyler. Den kroniske reaksjonen retter seg mot karene og bidrar til fibrøs intimafortykkelse og resulterende avsmaling av koronartreet, kalt Cardiac Allograft Vasculopathy (CAV). CAV er vanligste årsak til sen graftsvikt og død hos hjertetransplanterte (10). Fra tre år etter transplantasjon står CAV årlig for 17 % av mortaliteten blant hjertetransplanterte (11).

I Norge screenes hjertetransplanterte for CAV ved angiografi første og andre året etter transplantasjonen og senere hvert andre eller tredje år, evt. hyppigere hvis sjansen for koronarsykdom anses å være forøket. Det finnes ulike preventive strategier for å senke mortalitet og morbiditet ved CAV. Sirolimus har vist seg å bremse utviklingen av CAV hos hjertetransplanterte med begynnende koronarsykdom (12). Andre legemidler som har vist seg å ha positiv effekt på utviklingen av CAV er everolimus, mycophenolat mofetil, ganciclovir, kalsiumkanalblokkere og angiotensin-converting enzyme inhibitors (10).

Reaksjonene behandles ulikt avhengig av type og alvorlighetsgrad. Ved cellulære reaksjoner ønsker man å slå ut T-cellene. De aller mildeste cellulære reaksjonene kan behandles ved å øke den immunsuppressive behandlingen, som regel cyclosporin A. Ved mer alvorlige reaksjoner behandler man med SoluMedrol i gramdoser –dvs. i.v. 1 gram i tre påfølgende dager. Ved cellulær reaksjon grad tre og ved steroidresistent reaksjon er behandlingen som regel anti-thymocyte globulin (ATG). ATG angriper T-lymfocytter direkte og indirekte ved å påvirke cytokin- og kjemokin-interaksjoner mellom cellene (13). ATG administreres gjennom sentralvenøs tilgang og bivirkninger inkluderer allergiske reaksjoner og økt infeksjonsrisiko, særlig for CMV (13).

## **2.2. Malignitet**

Immunapparatet beskytter ikke bare mot infeksjøs agens, men også mot vekst av maligne celler (8). Organtransplanterte har omkring 2-4 ganger økt risiko for å utvikle kreft

sammenliknet med befolkningen for øvrig (14). Risikoen er særlig forøket for kreft som kommer av virale infeksjoner, inkludert non-Hodgkin lymfom (NHL), Hodgkin lymfom, Kaposi sarcom, anogenital kreft og leverkreft. Risikoen for lunge-, nyre-, hud- og thyroideakreft er også økt (14).

Det er spekulert i at både type, dose og varighet av immunosuppressiv behandling har betydning for malignitetsutvikling. Hos hjertetransplanterte har man funnet at behandling med everolimus er assosiert med lavere risiko for malignitetsutvikling enn behandling med mycofenolat mofetil (15).

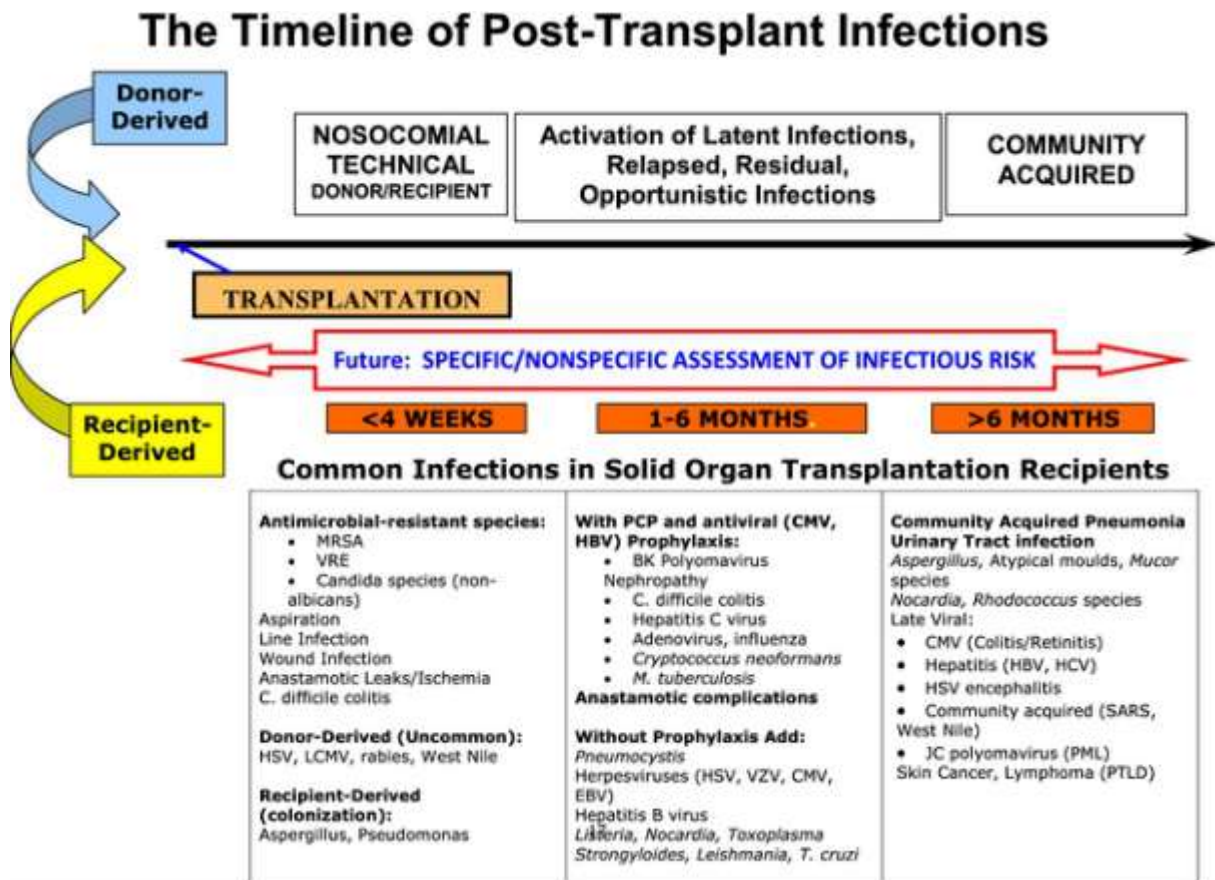
Rejeksjoner det første året etter transplantasjonen øker malignitetsrisikoen og kan nok forklares med bruk av høyere doser immunosuppressiva i denne situasjonen. Insidensen av NHL det første året etter transplantasjonen varierer mellom type organtransplantasjon, og insidensen er høyere blant hjertetransplanterte enn nyretransplanterte (16). Det kan være relatert til behov for mer intensiv immunosuppressiv behandling av hjertetransplanterte.

### **2.3. Infeksjoner hos hjertetransplanterte**

Organtransplanterte er mer utsatt for infeksjon enn ikke-transplanterte, og infeksjoner er hovedårsaken til morbiditet og mortalitet etter organtransplantasjon (17). Både gjennomgått kirurgi og sykehusopphold, langtidsimmunsuppresjon og eventuelle rejeksjoner er av betydning for infeksjonsrisiko. I tillegg er enkelte virale infeksjoner assosiert til økt antall infeksjoner med andre agens.

Man antar at tid fra transplantasjonstidspunktet til infeksjon sier mye om årsaken til infeksjonen. Tidsperioden etter transplantasjon deles gjerne i tre perioder med ulik risikoprofil for infeksjon; første måned, perioden fra én til seks måneder etter transplantasjon og fra seks måneder etter transplantasjon (se figur 3) (18).

Figur 3. Risikoprofil for infeksjon ved ulike tidsperioden etter solid organtransplantasjon (18)



Første måned etter transplantasjon er de to viktigste årsakene til infeksjon 1. donor eller recipient-deriverte infeksjoner eller 2. infeksjon som følge av kirurgi eller sykehusinnleggelsen (18).

Perioden fra én til seks måneder etter transplantasjon er pasientene mest utsatt for opportunistinfeksjoner, selv om recipient-deriverte infeksjoner fortsatt kan forekomme. Fra seks måneder etter transplantasjonen er pasientene mest utsatt for samfunnservvede infeksjoner (18). Pasienter som krever mer intensiv immunsuppressiv behandling senere i forløpet av transplantasjonen, vil igjen være disponert for opportunistinfeksjoner.

På grunn av redusert immunrespons kan symptomer og funn ved infeksjoner hos immunsupprimerte ofte fremstå som svekket eller atypisk. Opptil 40 % av infeksjoner gir ingen utvikling av feber, særlig ved soppinfeksjoner er feber som regel fraværende (19). Både diagnose og behandling av infeksjoner er mer komplisert hos immunsupprimerte enn hos immunkompetente. Infeksjonsforebyggende behandling blir derfor ansett som en viktig del av behandlingen.

### 2.3.1 Screening for pågående og latente infeksjoner

I Norge screenes alle donorer og resipienter for en rekke antistoffer og antigener etter retningslinjene fra Scandiatriplant (20). Testene som utføres fra både donor og resipient før et organ aksepteres er: Hepatitt B (HBs antigen- HBsAg, anti-HBcor antistoff – anti-HBc, anti-HBs-antistoff – anti-HBs), Hepatitt C IgG (anti-HCV), CMV IgG (CMV IgG) og HIV antigen-antistofftest. Prøver som tas før transplantasjon, men som undersøkes senere er: EBV (-EBV viral capsid antigen IgG, EBV nuclear antigen IgG-EBNA IgG), Treponema totalantistoff og Toxoplasma IgG. Noen prøver tas kun fra resipient pga. risiko for resipient-derivert infeksjon, men nærmest ingen risiko for donor-derivert infeksjon. Det inkluderer HSV IgG og VZV IgG.

Donor screenes for en rekke aktuelle infeksjoner. Organer aksepteres ikke ved multiorgansvikt, gangrenøs tarm, aktiv tuberkulose, disseminert soppinfeksjon, aktiv infeksjon med herpesvirus, HIV, Hep B og C? og ved infeksjon i sentralnervesystemet av ukjent årsak (20). Ved sepsis uten multiorgansvikt gjøres det individuell vurdering. Organ kan aksepters hvis agens og resistensmønster er kjent og adekvat behandling er gitt til donor. Nødvendig behandlingsvarighet av donor og resipient etter transplantasjonen avhenger av agens og klinikk (20).

Donor screenes for methicillin-resistent Staphylococcus Aureus (MRSA), malaria og en rekke andre infeksjoner på indikasjon. Positiv MRSA-test uten klinisk infeksjon er ikke kontraindikasjon mot organdonasjon. Hvis det er tegn til nylig malariainfeksjon hos donor, skal organet kun aksepteres hvis antimalariamedisin er gitt (20).

Både donor og resipient screenes for syfilis antistoffer. Positiv serologi hos donor er ikke kontraindikasjon mot transplantasjon. I slike tilfeller vil resipient motta penicillinbehandling etter transplantasjon. Resipienter screenes for latent syfilis med tanke på å behandle dette før transplantasjon (17).

Man har antatt at reaktivering av latent tuberkulose er den primære årsaken til utvikling av tuberkulose hos organtransplanterte, selv om tuberkulose også kan overføres fra donor og erverves på sykehus eller i samfunnet. På grunn av den høye mortaliteten ved tuberkulose hos organtransplanterte, er det anbefalt tuberculin test (TST) eller tuberkulose interferon-gamma release assay (Tb-IGRA) av alle transplantasjonskandidater (21).

Latente infeksjoner kan reaktiveres ved immunsuppresjon. De latente infeksjonene kan både stamme fra det transplanterte organet og fra resipienten. Dette er bakgrunnen for infeksjonsscreening av pasienter som er akseptert for transplantasjon og av donor. Vanlige latente infeksjoner som kan reaktiveres ved immunsuppresjon inkluderer; Herpes simplex virus (HSV), Varicella-zoster virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Hepatitt B (HBV) og Hepatitt C (HCV), papillomavirus og polyomavirus.

Hvis donor er positiv for HBV antigener (HBsAg +), er det sjeldent aktuelt å transplantere et organ til en pasient som ikke har beskyttende immunitet mot HBV gjennom tidligere smitte eller vaksinasjon (17). Anti-HBc og anti-HBs i serum tyder på gjennomgått infeksjon, mens anti-HBs alene er en vaksinasjonsrespons. Dersom donor er positiv for både anti-HBc og anti-

HBs er infeksjonsrisiko ved hjertetransplantasjon lav. Ved anti-HBc+/anti-HBs- donor og seronegativ resipient er det derimot behov for behandling med spesifikke hepatitt B immunglobuliner (HBIG) forut for og evt. antiviral terapi etter transplantasjon for å forebygge hepatitt B (20).

Indikasjonen for screening av donor for Toxoplasmose gondii er særlig høy ved hjertetransplantasjon, siden T. gondii cystene har affinitet for hjertemuskelvev. Ved hjertetransplantasjon fra seropositiv donor til seronegativ resipient er sjansen for infeksjon opp til 75% uten infeksjonsprofylakse (17). Denne infeksjonen forekommer sjeldent i Norge og Norden.

### 2.3.2 Opportunistinfeksjoner

Den immunosuppressive behandlingen hemmer kroppens inflammasjonsrespons, og medfører at organtransplanterte er disponerte for opportunist-infeksjoner. Opportunister gir vanligvis ikke sykdom hos friske individer, men drar nytte av svekket immunforsvar eller skadede kroppbarrierer, og kan gi livstruende infeksjoner hos immunsupprimerte.

**Tabell 2.** Oversikt over opportunistiske agens

Virus	Bakterier
Herpes simplex virus (HSV)	Pseudomonas aeruginosa
	Koagulasenegative
Varicella zoster virus (VZV)	Stafylokokker
Epstein-Barr virus (EBV)	Legionella sp.
Cytomegalovirus (CMV)	Listeria monocytogenes
Herpesvirus (HHV 6-7)	Atypiske mykobakterier
Polyomavirus	
Sopp	Parasitter
Candida spp.	Toxoplasmosa
Kryptokokker	Strongyloides stercoralis
Mucor spp.	
Aspergillus spp.	
Pneumocystis jiroveci	

Av bakterielle infeksjoner er det særlig L. monocytogenes og atypiske mykobakterier som kan fører til komplikasjoner. L. monocytogenes gir hos immunfriske gastroenteritt. Hos immunsvekkede blir infeksjon invasiv og affiserer først og fremst CNS med meningitt eller meningoencefalitt. Insidensen av non-tuberkuløse mykobakterier er 0,24 – 2,8 % hos hjertetransplanterte (21). Infeksjonen manifesterer seg ofte som hudlesjoner på ekstremitetene, senebetennelse og artritt, og over halvparten utvikler disseminert infeksjon til andre organer enn huden (21).

Av opportunistisk virusinfeksjoner er vira i herpesgruppen spesielt aktuelle. Det er høy forekomst av herpesinfeksjoner i befolkningen, og disse forblir latent i kroppen etter

gjennomgått primærinfeksjon. Reaktivering fra latens har åpenbart en sammenheng med grad av immunsuppresjon og samtidig immunaktivering.

En amerikansk studie fra 2004 fant at prevalensen av HSV-1 i USA var ca. 80 % ved 60 års alder og prevalensen av HSV-2 var ca. 26 % ved 40-49 års alder (22). Hos organtransplanterte er HSV 1 og 2 hyppig årsak til ulcerasjoner i gastrointestinal (GI)-tractus. De typiske vesikulære hudlesjonene har også en tendens til å bli mer alvorlige hos immunosupprimerte. I en studie av benmargstransplanterte fant man at 62 av 76 (82 %) seropositive pasienter fikk reaktivering av HSV etter transplantasjon, mens kun én av 65 seronegative pasienter utviklet HSV etter transplantasjonen (23).

CMV er et herpesvirus som også hyppig gir infeksjon hos organtransplanterte. I Europa er 30-80 % av populasjonen infisert med CMV. Den viktigste risikofaktoren for CMV-infeksjon er serologisk donor-resipient uforlikelighet. Det gir mer enn 50 % sannsynlighet for å utvikle CMV-infeksjon, dersom resipient ikke får profylakse (24). Risikoen for CMV-infeksjon er ulik ved transplantasjon av ulike organer. Hjertetransplanterte har lavere risiko enn lunge- og pancreas-transplanterte, og høyere risiko enn nyre- og levertransplanterte. Mens immunosuppressiv behandling rettet mot T-lymfocytene øker risikoen for CMV-infeksjon, er det sett lavere risiko ved bruk av mTOR-hemmere (24). Akutte avstøtningsreaksjoner med medfølgende økt immunsuppresjon øker særlig risikoen for CMV-reaktivering (24). CMV kan forårsake et CMV-syndrom som kjennetegnes av feber, redusert allmenntilstand og cytopenier. For øvrig kan CMV infisere graftet og gi andre fokale infeksjoner som GI-ulcerasjoner. CMV pneumonitt er den mest fryktede manifestasjon av denne infeksjonen.

EBV er et herpesvirus som infiserer nesten alle mennesker. Oftest gir ikke EBV-infeksjon symptomer. Mononukleose er den vanligste manifestasjonen hos unge voksne. Den akutte infeksjonen håndteres av immunforsvaret, men som hos alle Herpes vira forblir viruset latent i kroppen. Hos transplanterte er sen primærinfeksjon en risiko for utvikling av PTLD, som i sin ytterste konsekvens vil si lymfom. Organtransplantasjon med seronegativ resipient og seropositiv donor gir den største risikoen for utvikling av PTLD (17).

Sopp er blant de vanligste opportunistene, og organtransplanterte kan utvikle invasiv soppinfeksjon. Det vanligste agens ved invasiv soppinfeksjon er *Candida* spp., og infeksjonen kan manifestere seg som akutt disseminert infeksjon med eller uten candidemi, candidemi alene, kronisk hepatosplenisk candidemi eller fokal infeksjon som endokarditt, osteomyelitt, esofagitt, peritonitt, empyem, urinveisinfeksjon, infeksjon i kirurgiske anastomoser eller assosiert til katetere o.l. Insidensen av candidemi etter organtransplantasjon er ca. 2%, men varierer med type transplantasjon. Insidensen ved hjertetransplantasjon er lav sammenliknet med intestinal-, lever- og pancreastransplantasjon, og infeksjonsprofylakse mot *Candida* er heller ikke anbefalt ved hjertetransplantasjon (25).

Aspergillus arter er nest vanligste agens ved invasiv soppinfeksjon hos organtransplanterte og ses særlig hos lunge- og hjertertransplanterte (25). Europeiske studier har funnet en 0.2-3.5% insidens av invasiv aspergillose hos organtransplanterte, og insidensen varierte igjen med type transplantat (25). *Aspergillus* affiserer primært lungene. Ved invasiv aspergillose i lungene er

mortaliteten på 67-82 %. Organet som transplanteres har betydning for hva som utgjør risikofaktorer for invasiv aspergillose (25). En spansk studie fant at risikofaktorer etter hjertetransplantasjon var reoperasjon, CMV-infeksjon, hemodialyse og et annet tilfelle av aspergillose ved samme senter/avdeling de siste to månedene (26). Det er mangel på kliniske studier på effekten av profylakse mot aspergillose etter transplantasjon, men fagmiljøer har gitt anbefaling om profylakse til hjertetransplanterte med de nevnte risikofaktorene (25).

Pneumocystis jiroveci er en tredje opportunistisk sopp. Bilateral pneumoni er den vanligste sykdomsmanifestasjonen (27). Insidensen av Pneumocystis jiroveci-infeksjoner er 5-15 % hos organtransplanterte som ikke mottar profylakse, og opptrer da hyppigst i perioden fra én til seks måneder etter transplantasjon (28). Alle organtransplanterte i Norge mottar profylakse mot Pneumocystis jiroveci. Insidensen har falt markant på verdensbasis på grunn av nesten universal profylakse mot denne mikroben (28).

Opportunistiske parasittinfeksjoner er relativt sjeldent forekommende, men infeksjon med Toxoplasma og Strongyloides er to fryktede komplikasjoner. En spansk studie fant insidens av toxoplasmose på 0,14 % blant 15 800 solid organ transplanterte (29). Over halvparten (12 pasienter) var hjertetransplanterte. Infeksjonsmanifestasjoner inkluderte pneumonitt, myocarditt, hjerneabscess, chorioretinitt, forstørrede lymfeknuter, hepatosplenomegali og meningitt. Nesten 23 % utviklet disseminert sykdom (29). Infeksjon med Strongyloides kan vedvare i flere tiår etter eksponering. Ved fulminant infeksjon hos immunsupprimerte er mortaliteten høy (30).

### **2.2.3 Samfunnservede infeksjoner**

Samfunnservede infeksjoner er vanlige hos immunsupprimerte som hos immunkompetente. Hvilke infeksjoner som er vanlig avhenger av geografi og sosioøkonomiske vilkår. Immunsupprimerte har ikke nødvendigvis like klar klinikk og funn som det vi finner hos immunkompetente og kan bli adskillig sykere (18). Kroniske virusinfeksjoner i denne perioden er en potensiell risikofaktor for akselerert CAV-utvikling og utvikling av malignitet hos hjertetransplanterte (18).

### **2.2.4 Forebygging av infeksjoner**

Infeksjonsforebyggende behandlingen hos transplanterte gjøres etter seks hovedprinsipper: 1. vaksinasjon, 2. kirurgisk profylakse, 3. universal profylakse, 4. presymptomatisk terapi, 5. målrettet terapi og 6. kvalifisert rådgivning (educated advice) (18). Kirurgisk profylakse omtales ikke her.

#### **Vaksinasjon:**

Influenza er eneste samfunnservede luftveisvirus som kan forebygges med vaksine. Det anbefales at organtransplanterte får vaksinen hvert år. Den første vaksinen er anbefalt 3-6 måneder etter transplantasjon, og ikke tidligere pga. den høye risikoen for akutte reaksjoner de første tre månedene. Inaktivert influensavaksine tolereres generelt godt av organtransplanterte, og det er god evidens for at gevinsten ved vaksinasjon er større enn



eventuelle bivirkninger (31). Influensavaksine er også anbefalt til de som bor sammen med organtransplanterte og til helsearbeidere som er i kontakt med organtransplanterte (31).

Dersom pasienter ikke har hatt Varicella vil man forsøke å få disse vaksinert før transplantasjonstidspunkt.

### **Profylakse:**

Som profylakse mot pneumocystis jiroveci-pneumoni gis trimetoprim-sulfa i seks måneder til alle organtransplanterte som ikke har sulfa-allergi. Trimetoprim-sulfa reduserer risikoen for å utvikle pneumocystis jiroveci med 91 % (28). Dapsone brukes som alternativ hos pasienter som ikke tåler sulfa. Trimetoprim-sulfa tolereres som regel godt. Midlene gir i tillegg en vis grad av beskyttelse infeksjoner med Toxoplasma, Isospora, Cyclospora, Nocardia samt en rekke vanlige urinveis-, luftveis- og gastrointestinale infeksjoner (19).

Organmottakere som har antistoffer mot HSV eller VZV er anbefalt antiviral profylakse de første tre til seks måneder etter transplantasjon (32). Risikoen for reaktivering av VZV er forhøyet i mange år etter transplantasjonen, og kortvarig profylakse vil sannsynligvis ikke gi beskyttelse mot majoriteten av VZV-infeksjoner (32). Nøye klinisk oppfølging og tidlig antiviral terapi ved begynnende symptomer på VZV-infeksjon er viktig for å forhindre alvorlige VZV-infeksjoner (32).

Forebygging av CMV-infeksjon anbefales til alle organtransplanterte og gjøres etter to strategier: 1. universal forebygging med antiviral terapi – dvs. at alle pasienter får behandling, eller 2. presymptomatisk strategi (preemptive) med overvåking av CMV-viremi i bestemte intervaller og administrering av antiviral terapi kun til de hvor man påviser en økning i CMV-replikasjon. Det finnes få studier som sammenlikner de to strategiene. Resultater fra flere metaanalyser viser at insidensen av CMV-infeksjon reduseres med ca. 70 % ved begge strategiene (33, 34). Én metaanalyse viste at risikoen for rejeksjon ble redusert med begge strategier, men at kun universal profylakse reduserte risikoen for bakterie- og soppinfeksjoner og død (35). Den antivirale behandlingen har dog bivirkninger som nyretoksisitet og benmargsdepresjon. Antiviral terapi anbefales til høyrisikopasienter. Det inkluderer alle CMV-negative organmottakere som har mottatt organ fra CMV-positiv donor. For hjertetransplanterte skal denne terapien vare i tre til seks måneder etter transplantasjon (24). I Norge gis profylakse med valganciclovir (Valcyte) etter transplantasjon ved CMV-uforlikelighet. Alle hjertetransplanterte overvåkes med presymptomatisk strategi.

Serologisk EBV-uforlikelighet er hyppigst når organmottaker er barn. Det finnes ingen effektiv profylakse mot EBV. Ved uforlikelighet benyttes presymptomatisk strategi med overvåking av mengden EBV i blod. Ved bekymringsfull øking i EBV-mengde forsøker man først å redusere den immunsuppressive behandlingen; særlig immunsuppresjon rettet mot T-celler. Kirurgisk intervensjon og/eller strålebehandling kan være aktuelt hvis det finnes EBV-drevne svulster. Dersom dette ikke er vellykket kan man forsøksvis overføre EBV-sensibiliserte T-celler fra en person som har gjennomgått EBV-infeksjon (36). Anti-B-cellebehandling (rituximab) er også en etablert behandlingsform ved EBV-infeksjon hos immunsupprimerte (37).

Pasienter som mottar et HbsAg+ organ, uavhengig av resipientens immunstatus, eller seronegativ resipienter som har mottatt organ fra anti-HBc+/anti-HBs- donor, er anbefalt behandling med HBIG og antiviral terapi. Denne profylaksen forhindrer ikke all overføring av infeksjon (17).

## 4 Mål

Dette er en obligatorisk prosjektoppgave som ledd i medisinstudiet ved Universitetet i Oslo. Det finnes omfattende journaldata på hjertetransplanterte pasienter, men ingen samlet oversikt over forekomst av infeksjoner i denne pasientgruppen. Formålet med studien har vært å få kartlagt omfanget av infeksjoner hos hjertetransplanterte pasienter, for å kunne gi et deskriptivt bilde av infeksjonsforekomsten og forhold rundt disse. Dette med hypoteseskapende formål for videre studier. Årskullene er valgt med tanke på å studere eventuelle forandringer i løpet av en 10 års periode.

## 5 Metode

Dette er en retrospektiv kohort studie som inkluderer pasienter over 18 år som ble hjertetransplantert i årene 2005, 2010 og 2014 ved OUS, Rikshospitalet. Pasienter som gjennomgikk kombinert transplantasjon av hjerte og annet organ ble ekskludert fra studien. Studien er en kvalitetssikringsstudie og pasientsamtykke ble derfor ikke innhentet.

### Pasientdata

Data ble innhentet ved gjennomgang av pasientjournaler.

Pasientkarakteristika som ble notert for alle inkluderte var: år for transplantasjon, alder, kjønn og årsak til transplantasjon. Den siste årsaken til terminal hjertesvikt ble notert som årsak til transplantasjonsårsak. Det ble videre notert om pasienten hadde følgende sykdommer eller tilstander: diabetes mellitus, nyresvikt, leversvikt, annet. Gruppen «annet» omfatter i hovedsak kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og andre endokrine sykdommer. Det ble også notert om pasientene før transplantasjon hadde aortaballongpumpe, ICD eller LVAD.

For hver pasient ble infeksjoner, evt. behandling av disse, rejeksjoner, endring av immunosuppressiv behandling og evt. død registrert.

Infeksjon er registrert i journal på følgende måte: 1) lege ved Rikshospitalet har registrert infeksjon knyttet til innleggelse ved Rikshospitalet eller annet sykehus, 2) pasienten har selv rapportert om infeksjon, som så er notert i journalen 3) det er igangsatt infeksjonsbehandling av mistenkt men ikke verifisert infeksjon ved Rikshospitalet, eller 4) i prøvesvar fra mikrobiologisk avdeling ved Rikshospitalet er det registrert oppvekst av mulig patogen mikrobe. CMV er registret som CMV-infeksjon kun i de tilfellene man har valgt å behandle med antiviralt middel.

I fremstillingen av resultatene er det gjort et skille mellom kliniske infeksjoner og infeksjonsagens. Dette er et kunstig skille. Årsaken til denne inndelingen har vært å gjøre datafremstillingen mer oversiktlig.

Rejeksjon er registrert dersom 1) hjertebiopsi viste funn forenlige med cellulær eller AMR-rejeksjon eller 2) det er igangsatt behandling på mistanke om rejeksjon uten at denne er verifisert i biopsi.

### Statistikk

Det er gjort statistisk analyse på signifikans i data som er samlet i tabell 4. Det ble brukt kji-kvadrat test for analyse av forskjell mellom de 3 ulike kohortene. Det er ikke gjort statistiske analyser på signifikans i data på infeksjonsforekomst.

## 6 Resultater

### 6.1 Hjertetransplanterte pasienter i 2005, 2010 og 2014

I Norge ble det i perioden 2005-2014 i gjennomført 322 hjertetransplantasjoner, med en spredning mellom 27 transplantasjoner i 2009 og 37 transplantasjoner i 2013. I årene 2005, 2010 og 2014 ble det gjennomført totalt 94 hjertetransplantasjoner og 92 pasienter ble hjertetransplantert. En pasient ble hjertetransplantert to ganger i 2005 og en pasient ble hjertetransplantert to ganger i 2014. Totalt ble 80 pasienter (87 %) inkludert i studien (se tabell 3). Oppfølgingstiden for hver av de tre kohortene er på 10, 5 og 1 år fra transplantasjonsdato fra henholdsvis 2005, 2010 og 2014.

**Tabell 3.** Inkluderte og ekskluderte pasienter.

	2005	2010	2014	Totalt
Inkludert, N(%)	25 (89)	27(87)	28 (85)	80 (87)
Ekskludert, N (%)	3 (11)	4 (13)	5 (15)	12 (13)
Totalt, N (%)	28 (100)	31 (100)	33 (100)	92 (100)

For nærmere karakterisering av pasientmateriale, se tabell 4. Flere menn enn kvinner ble hjertetransplantert i alle kohortene. Gjennomsnittlig alder ved transplantasjon var 51 år for alle inkluderte. Andelen menn som ble transplantert var størst i 2005. Andelen menn i de ulike kohortene varierte fra 68% i 2014 til 84% i 2005.

**Tabell 4.** Bakgrunnsinformasjon om pasientpopulasjonen som er inkludert i studien

	2005	2010	2014	Totalt
Inkludert (N)	25	27	28	80
Gjennomsnittlig alder (år)	53,2	53,3	46,9	51,0
Andel menn (%)	84	70	68	74

#### **Tre viktigste transplantasjonsårsaker**

Kardiomyopati eksklusive stråleindusert kardiomyopati (%)	32	59	57	50
Iskemisk hjertesykdom (%)	52	33	18 <sup>xx</sup>	34
Graftsvikt/Re-tx (%)	0	0	14 <sup>8%</sup>	5

#### **Komorbide sykdommer**

Nyresvikt (%)	8	11	11	10
Diabetes mellitus (%)	8	15	7	10
Leversvikt (%)	0	0	0	0
Annet (%)	12	22	7	14
Ingen (%)	72	63	86	74
Flere (%)	0	11	11	8
<b>Ikke-medikamentell sviktbehandling</b>				
Aortaballongpumpe (%)	20	19	25	21
LVAD* (%)	4	19	14	13
ICD**/CRT-D <sup>#</sup> (%)	60	59	71	64
Ingen (%)	28	15	7	16
Flere (%)	12	7	18	13
<b>Pasienter med reaksjoner første året (%)</b>	<b>44</b>	<b>41</b>	<b>54</b>	<b>46</b>

\*Left Ventricular Assist Device, \*\* Implantable Cardioverter Defibrillator, <sup>#</sup>kardial resynkroniseringsterapi med hjertestarterfunksjon. <sup>α</sup> P < 0,05; 2005 vs. 2014. <sup>§</sup>P = 0,052; 2005 vs 2014. <sup>°</sup> P = 0,043; 2010 vs. 2014.

Årsaken til transplantasjon for hele materialet er angitt i tabell 5. Kardiomyopati var hyppigste årsak til transplantasjon, også når man ekskluderer stråleindusert kardiomyopati . Blant disse hadde 80% den dilaterte formen for kardiomyopati som årsak til transplantasjon. Iskemisk hjertesykdom var nest hyppigste årsaken til hjertetransplantasjon. Medregnet i gruppen med iskemisk hjertesykdom som transplantasjonsårsak var 25 pasienter med postinfarktsvikt, en pasient med intraktable angina og en pasient med iskemisk hjertesykdom der det ikke var spesifisert om vedkommende hadde gjennomgått infarkter eller hadde intraktable angina. Fire pasienter (5%) ble transplantert pga. graftsvikt/retransplantasjon, og alle disse ble transplantert i 2014. Graftsvikt/retransplantasjon var samlet sett tredje hyppigste transplantasjonsårsak. Iskemisk hjertesykdom var til grunnleggende sykdom hos flere av pasientene som ble transplantert pga. kardiomyopati eller graftsvikt/retransplantasjon.

**Tabell 5.** Årsaker til hjertetransplantasjon

	2005	2010	2014	Totalt
<b>Kardiomyopati (eksklusiv stråleindusert</b>	32	59	57	50

<b>kardiomyopati)(%)</b>				
<b>Iskemisk hjertesykdom (%)</b>	52	33	18	34
<b>Graftsvikt/Re-tx (%)</b>	0	0	14	5
<b>Stråleindusert kardiomyopati (%)</b>	4	7	0	4
<b>Klaffeinsuffisiens (%)</b>	4	0	4	3
<b>Alvorlig medfødt hjertesykdom (%)</b>	8	0	0	3
<b>Myokarditt (%)</b>	0	0	4	1
<b>Annet/ukjent (%)</b>	0	0	4	1

I 2014 ble seks pasienter med arytrogen høyre ventrikel (ARVC) transplantert. Tre av disse seks pasientene ble transplantert pga. kardiomyopati, to ble retransplantert pga. graftsklerose og en pga. alvorlig medfødt hjertesykdom. Gjennomsnittsalderen for disse seks pasientene ved transplantasjonstidspunktet var 34,6 år. I journalene til de transplanterte fra 2005 og 2010 er det ikke beskrevet at noen hadde ARVC. Kun én pasient fra 2010 var diagnostisert med genetisk arytmi og vedkommende var 57 år gammel ved tidspunkt for transplantasjon. Også alle de fire pasientene som samlet sett ble retransplantert pga graftsklerose ble transplantert i 2014. Gjennomsnittsalderen ved transplantasjon for disse pasientene var 33,5 år. Den gjennomsnittlige alderen for transplanterte på grunn av iskemisk hjertesykdom var høyere enn for transplanterte på grunn av kardiomyopati i alle kohortene (se tabell 6).

**Tabell 6.** Gjennomsnittlig alder og antall transplanterte pga. iskemisk hjertesykdom eller kardiomyopati.

<b>Iskemisk hjertesykdom og kardiomyopati</b>	<b>2005</b>	<b>2010</b>	<b>2014</b>	<b>Totalt</b>
Iskemisk hjertesykdom, (N)	13	9	5	27
Iskemisk hjertesykdom alder (år)	56,15	57,89	53,4	56,22
Kardiomyopati, (N)	9	18	16	43
Kardiomyopati, alder (år)	53,22	51	47,56	50,19
Gjennomsnittlig alder (år)	54,95	53,30	48,95	52,51

## **6.2 Rejeksjoner og død**

Antall rejeksjoner og inndeling av disse vises i tabell 6. Ved to tilfeller ble det konkludert med subakutt rejeksjon på grunn av funn i hjertebiopsi som ikke ble klassifisert som cellulær eller antistoff mediert rejeksjon. Biopsiene viste ifølge journalbeskrivelsene mild grad av avstøtning eller finfordelt fibrose. Ved ett tilfelle er det beskrevet at pasienten fikk rejeksjonsbehandling, men ikke hva slags rejeksjon det var snakk om. Ved to anledninger er det beskrevet at hjertebiopsi viste tegn til rejeksjon eller mulig rejeksjon uten at det ble nærmere karakterisert.

**Tabell 7.** Antall og type rejeksjoner hos hjertetransplanterte pasienter

Rejeksjoner	ÅR								
	1. uke	1/12	1/2	1	2	3	4	5	Totalt
<b>Cellulære rejeksjoner</b>									
2005 (N)	1	6	5		1				13
2010 (N)		2	7	2					10
2014 (N)		6	11						17
<b>AMR*</b>									
2005 (N)			2		1	1	1		5
2010 (N)									0
2014 (N)									0
<b>Subakutt rejeksjon</b>									
2005 (N)							1		1
2010 (N)				1					1
2014 (N)									0
<b>Uklassifisert/mulig rejeksjon</b>									
2005 (N)									0
2010 (N)			1						1



2014 (N)	1	1	2
----------	---	---	---

### Rejeksjoner samlet

2005 (N)	1	7	8	0	2	1	2	21
2010 (N)	2	9	4					15
2014 (N)	7	18						25

\*Antistoffmediert rejeksjon

De fleste transplantasjonsrejeksjonene oppstod mellom 1 mnd og 6 mnd etter transplantasjon i alle kohortene. Cellulære rejeksjoner var hyppigst på dette tidspunktet i alle kohortene. I 2005-kohorten så man noen rejeksjoner også 2, 3 og 4 år etter transplantasjonstidspunktet, men ikke senere. Kun en av de fem rejeksjoner som forekom senere enn ett år etter transplantasjon var beskrevet som cellulær. I kohorten fra 2010 forekom det ikke rejeksjoner senere enn ett år etter transplantasjonstidspunkt. I kohorten fra 2014 er det ikke beskrevet rejeksjoner senere enn 6 mnd etter transplantasjonstidspunkt, men her er observasjonsperioden kort. I løpet av det første året etter transplantasjonen var det totalt 16 rejeksjoner i 2005-kohorten, 15 rejeksjoner i 2010-kohorten og 25 rejeksjoner i 2014-kohorten. Noen hadde flere rejeksjoner og antallet pasienter med flere rejeksjoner var høyest i 2014-kohorten. Andelen pasienter som hadde rejeksjon i løpet av det første året etter transplantasjonen var 44 % i 2005-kohorten, 41 % i 2010-kohorten og 54 % i 2014-kohorten.

Ettårsoverlevelsen i hver av kohortene var: 80 % i 2005-kohorten, 89 % i 2010-kohorten og 96 % i 2014-kohorten. Antall døde i kohortene er presentert i en tidslinje (se tabell 8).

**Tabell 8.** Antall døde etter hjertetransplantasjon

	ÅR													Totalt
	1. uke	1/12	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2005 (N)	3	1	1			1					2	1	1	10
2010 (N)	1	1	1			2	1							6
2014 (N)	1													1
Total (N)	5	2	2	0	0	3	1	0	0	0	2	1	1	17

### **6.3. Infeksjoner hos hjertetransplanterte i 2005, 2010 og 2014**

Nedenfor omtales kliniske infeksjoner og mikrobiologisk agens separat. Det vil være stor grad av overlapp mellom gruppene. Flere infeksjoner som kun omtales under «agens» har også gitt

kliniske manifestasjoner uten at det er presisert i journalen - for eksempel ved CMV-infeksjoner.

### **6.3.1 Kliniske infeksjoner**

Det er til sammen registrert 192 kliniske infeksjoner. For 2005-kohorten er det registrert 87 infeksjoner. For 2010-kohorten er det registrert 75 infeksjoner. For 2014-kohorten er det registrert 30 infeksjoner (se tabell 9 og figur 4).

**Tabell 9.** Antall av pasienter med kliniske infeksjoner angitt i tid etter transplasjon

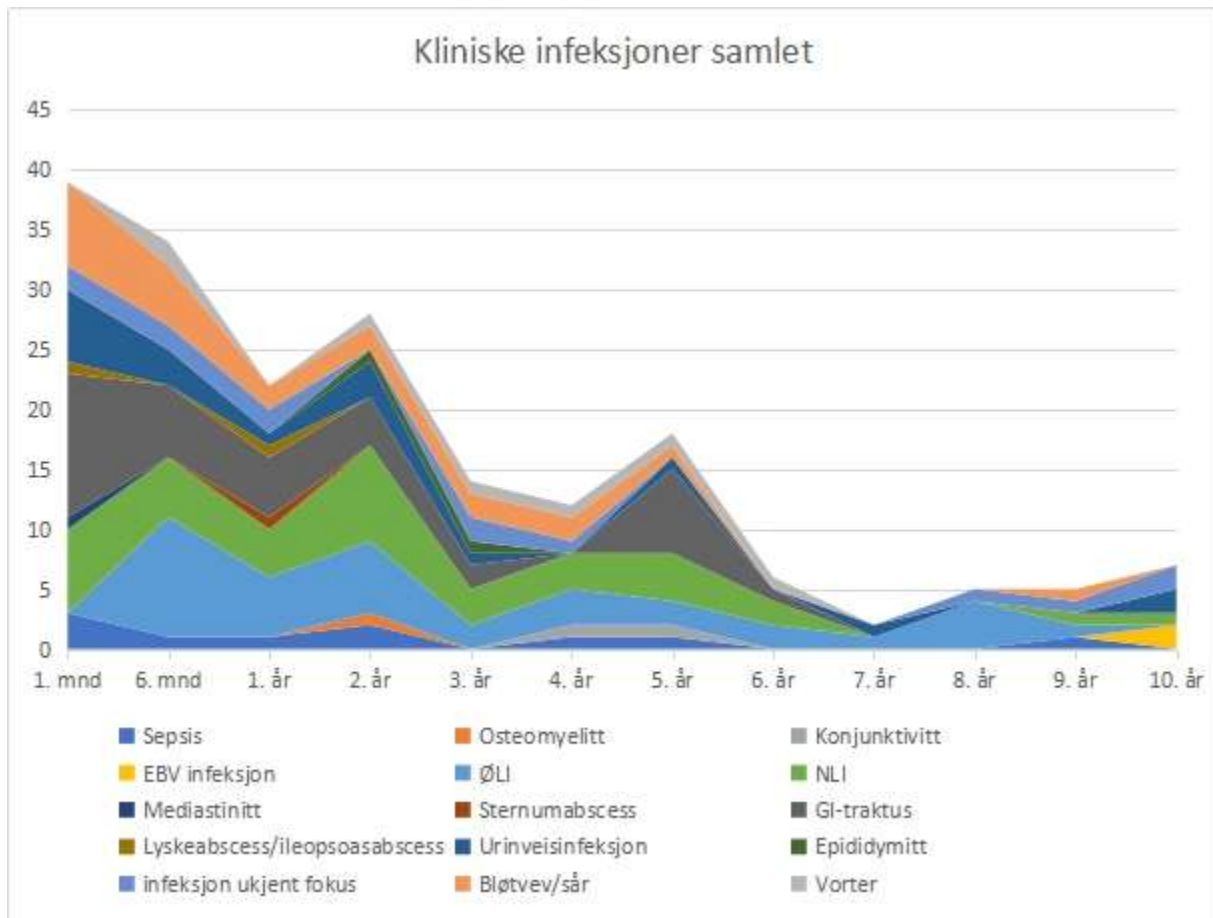
Kliniske infeksjoner	ÅR												Totalt
	1/12	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>Sepsis</b>	3	1	1	2		1	1				1		<b>10</b>
2005 (N)	1			2		1					1		<b>5</b>
2010 (N)	2						1						<b>3</b>
2014 (N)		1	1										<b>2</b>
<b>Osteomyelitt</b>				1									<b>1</b>
2005 (N)													<b>0</b>
2010 (N)				1									<b>1</b>
2014 (N)													<b>0</b>
<b>Konjunktivitt</b>						1	1						<b>2</b>
2005 (N)						1	1						<b>2</b>
2010 (N)													<b>0</b>
2014 (N)													<b>0</b>
<b>EBV infeksjon</b>												2	<b>2</b>
2005 (N)												2	<b>2</b>
2010 (N)													<b>0</b>
2014 (N)													<b>0</b>
<b>ØLI*</b>		10	5	6	2	3	2	2	1	4	1		<b>36</b>

2005 (N)		2	2	5	1	1	1	2	1	4	1	<b>20</b>	
2010 (N)		4	1	1	1	2	1					<b>10</b>	
2014 (N)		4	2									<b>6</b>	
<b>NLI**</b>		7	5	4	8	3	3	4	2		1	1	<b>38</b>
2005 (N)		3	1	2	3	2	1		2		1	1	<b>16</b>
2010 (N)		4	3		5	1	2	4					<b>19</b>
2014 (N)			1	2									<b>3</b>
<b>Mediastinit</b>		1											<b>1</b>
2005 (N)													<b>0</b>
2010 (N)		1											<b>1</b>
2014 (N)													<b>0</b>
<b>Sternumabscess</b>				1									<b>1</b>
2005 (N)													<b>0</b>
2010 (N)				1									<b>1</b>
2014 (N)													<b>0</b>
<b>GI-traktus</b>		12	6	5	4	2		7	1				<b>37</b>
2005 (N)		6	2	2	1	2		3	1				<b>17</b>
2010 (N)		3	1	2	3			4					<b>13</b>
2014 (N)		3	3	1									<b>7</b>
<b>Lyskeabscess/ ileopsoasabscess</b>		1		1									<b>2</b>
2005 (N)													<b>0</b>
2010 (N)		1		1									<b>2</b>
2014 (N)													<b>0</b>
<b>UVI<sup>#</sup></b>		6	3	1	3	1		1		1		2	<b>18</b>

2005 (N)			1	3	1		1		1		2	<b>9</b>
2010 (N)	4	2										<b>6</b>
2014 (N)	2	1										<b>3</b>
<b>Epididymitt</b>				1	1							<b>2</b>
2005 (N)				1	1							<b>2</b>
2010 (N)												<b>0</b>
2014 (N)												<b>0</b>
<b>Infeksjon ukjent fokus</b>	2	2	2		2	1			1	1	2	<b>13</b>
2005 (N)					1				1	1	2	<b>5</b>
2010 (N)	1	1	1		1	1						<b>5</b>
2014 (N)	1	1	1									<b>3</b>
<b>Bløtvev/sår</b>	7	5	2	2	2	2	1			1		<b>22</b>
2005 (N)	1			1	1		1			1		<b>5</b>
2010 (N)	3	3	2	1	1	2						<b>12</b>
2014 (N)	3	2										<b>5</b>
<b>Vorter</b>		2		1	1	1	1	1				<b>7</b>
2005 (N)					1	1	1	1				<b>4</b>
2010 (N)		1		1								<b>2</b>
2014 (N)		1										<b>1</b>
<b>Totalt</b>												<b>192</b>

\*ØLI: øvre luftveisinfeksjon, \*\*NLI: nedre luftveisinfeksjon #UVI: urinveisinfeksjon

**Figur 4**

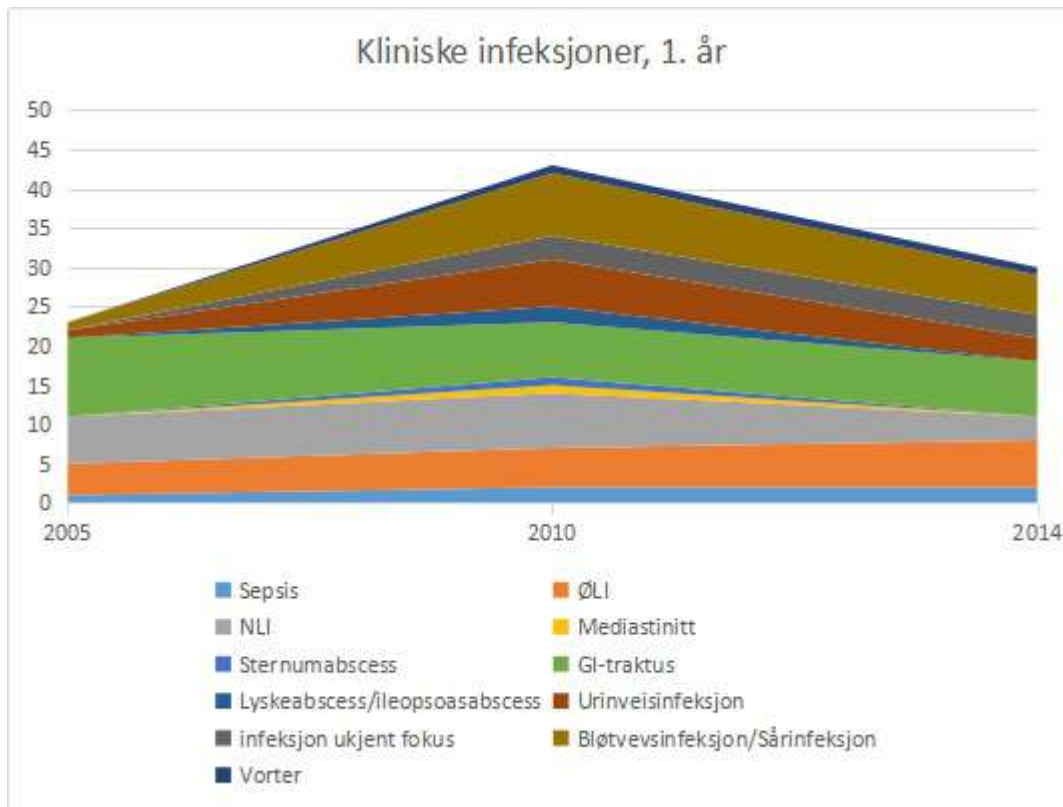


Figur tekst. Kliniske infeksjoner samlet. Y-aksen: antall infeksjoner og x-aksen: tid etter transplantasjon. Infeksjonene er angitt som skraverte områder og plassert i samme rekkefølge fra nederst til øverst i figuren som de er skrevet fra høyre til mot venstre under diagrammet. Alle infeksjonene i alle de tre kohortene er inkludert.

**Tabell 10.** Antall kliniske infeksjoner og gjennomsnittlig antall infeksjoner per pasient i løpet det første året etter transplantasjon.

Kliniske infeksjoner, 1. år	2005	2010	2014	Totalt
Totalt, (N)	23	43	30	96
Infeksjon per pasient, (N)	0,92	1,59	1,07	1,20

**Figur 5.** Kliniske infeksjoner første år etter hjertetransplantasjon hos 3 kohorter



Figur tekst: Kliniske infeksjoner det første året etter transplantasjon. Y-aksen: antall infeksjoner. X-aksen: de tre års kohortene fra 2005, 2010 og 2014. Infeksjonene er angitt som skraverte områder og plassert i samme rekkefølge fra nederst til øverst i figuren, som de er skrevet fra høyre til mot venstre under diagrammet.

Mikrobiologiske agens er registrert i 23 % av de kliniske infeksjonene for 2005-kohorten, 38% for 2010 kohorten og 48% for 2014 kohorten.

### **6. 3.2 Mikrobiologiske agens**

Mikrobiologiske funn er angitt der de antas å ha gitt klinisk manifestasjon eller der man har antatt at risikoen for å utvikle infeksjon har vært så høy at man har valgt å behandle som ved infeksjon (se tabell 11-13). Av parasitter fant man ett tilfelle av infeksjon med scabies og ett tilfelle av infeksjon med tarmparasitter - det var ikke registrert hvilken type tarmparasitt.

**Tabell 11.** Antall bakteriologiske agens som årsak til behandling

Bakteriologiske agens	ÅR											Totalt	
	1/12	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10
<b>Koagulase negative stafylokokker</b>	1		1										2
2005 (N)	1												1
2010 (N)			1										1
2014 (N)													0
<b>S. aureus</b>	1	1							1				3
2005 (N)								1					1
2010 (N)	1												1
2014 (N)		1											1
<b>S. epidermis</b>	1	1											2
2005 (N)													0
2010 (N)	1												1
2014 (N)		1											1
<b>Betahemolytiske streptokokker</b>		1											1
2005 (N)													0
2010 (N)		1											1
2014 (N)													0
<b>S. sanguinis</b>			1										1
2005 (N)													0
2010 (N)			1										1

2014 (N)						0
<b>E. faecalis</b>	2	1				3
2005 (N)						0
2010 (N)	2	1				3
2014 (N)						0
<b>E. faecium</b>	4					4
2005 (N)						0
2010 (N)	4					4
2014 (N)						0
<b>C. difficile</b>	2		1	1		4
2005 (N)						0
2010 (N)	1		1	1		3
2014 (N)	1					1
<b>E. coli</b>	2	3		1	1	7
2005 (N)		1			1	2
2010 (N)	2			1		3
2014 (N)		2				2
<b>H. influenzae</b>		1				1
2005 (N)						0
2010 (N)						0
2014 (N)		1				1
<b>K. pneumonia</b>	1			1		2
2005 (N)				1		1
2010 (N)	1					1
2014 (N)						0



<b>C. freundii</b>													1	1
2005 (N)													1	1
2010 (N)														0
2014 (N)														0
<b>P. aeruginosa</b>	1												1	2
2005 (N)													1	1
2010 (N)														0
2014 (N)	1													1
<b>E. cloacae</b>			1											1
2005 (N)			1											1
2010 (N)														0
2014 (N)														0
<b>Totalt (N)</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>34</b>	

**Tabell 12:** Antall virale agens som årsak til behandling

Virale agens	ÅR												Totalt	
	1/12	½	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>Herpes (HSV1/2)</b>														<b>7</b>
2005 (N)	1		1											<b>2</b>
2010 (N)		1	1											<b>2</b>
2014 (N)	1	2												<b>3</b>
<b>VZV</b>		3				1	2			1				<b>7</b>
2005 (N)		2				1	2			1				<b>6</b>
2010 (N)														<b>0</b>

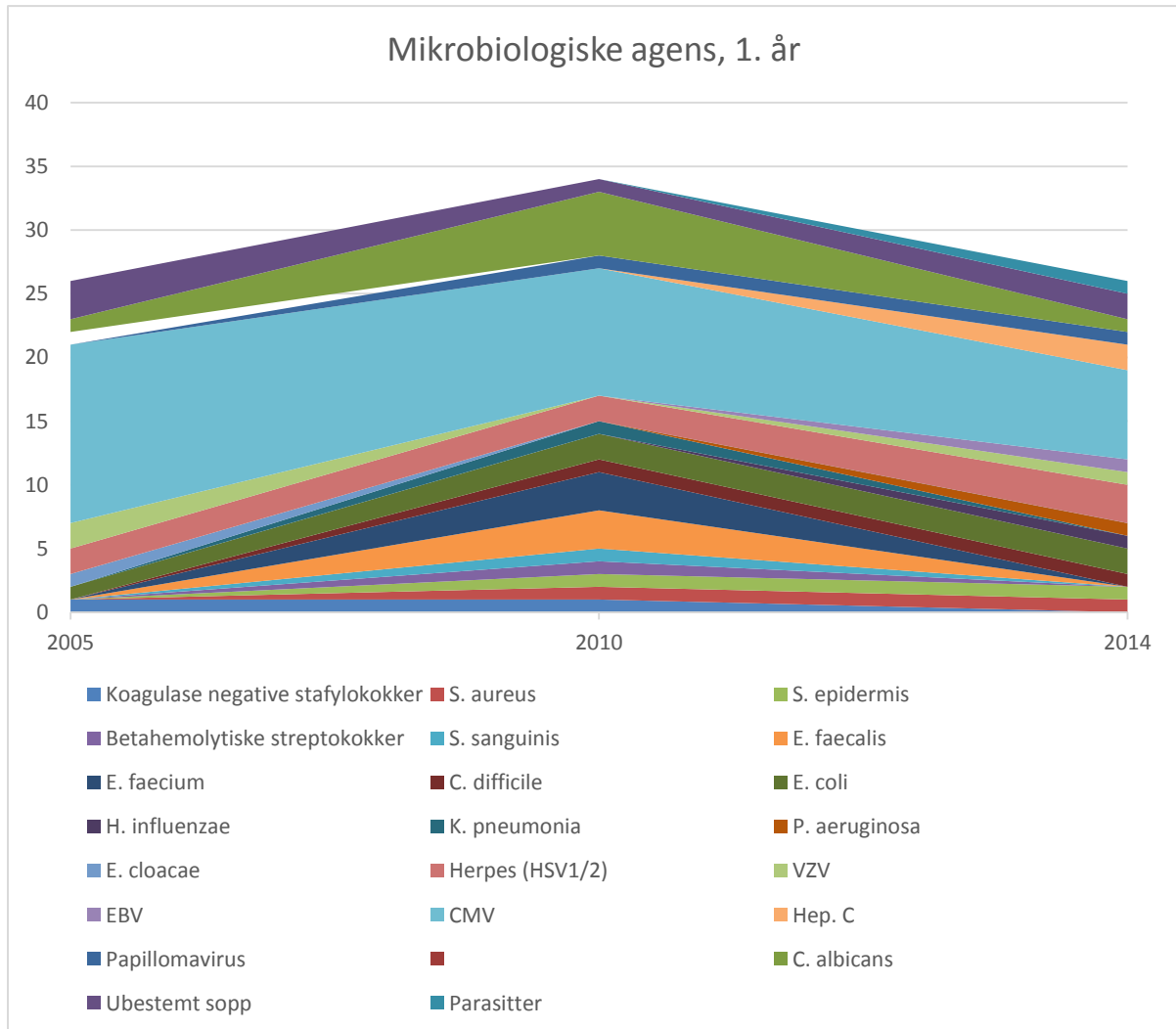
2014 (N)		1												1
<b>EBV</b>			1							2				3
2005 (N)										2				2
2010 (N)														0
2014 (N)			1											1
<b>CMV</b>	6	23	2			1								32
2005 (N)	2	11	1			1								15
2010 (N)	3	7												10
2014 (N)	1	5	1											7
<b>Hepatitt C</b>	1		1											2
2005 (N)														0
2010 (N)														0
2014 (N)	1		1											2
<b>Papillomavirus</b>		2		1	1	1	1	1						7
2005 (N)					1	1	1	1						4
2010 (N)		1		1										2
2014 (N)		1												1
<b>Totalt (N)</b>	<b>9</b>	<b>31</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>		<b>58</b>

**Tabell 13.** Antall sopp og parasitter som årsak til behandling

Sopp og parasitter	ÅR												Totalt	
	1/12	½	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>C. albicans</b>	5	2												7
2005 (N)	1													1



**Figur 6.** Variasjon av forekomst av mikrobiologisk agens i løpet av første året etter hjertetransplantasjon



Tekst Figur 5. Y-aksen: antall agens. X-aksen: de tre aktuelle kohortene. Infeksjonene er angitt som skraverte områder og plassert i samme rekkefølge fra nederst til øverst i figuren som de er skrevet fra høyre til mot venstre under diagrammet.

Det første året etter transplantasjonen ble det registrert 25 mikrobiologiske agens i 2005-kohorten, 34 i 2010-kohorten og 26 i 2014-kohorten. Det er gjort hyppigere registrering av mikrobiologiske agens for 2010-kohorten enn for de andre kohortene. CMV-infeksjoner dominerer bildet det første året etter transplantasjon, etterfulgt av soppinfeksjon og herpesinfeksjon.

## 7 Diskusjon

Basert på en gjennomgang av 3 kohorter hjertetransplanterte pasienter i 2005, 2010 og 2014 kan det se ut som kvinneandelen øker, indikasjonen endres fra koronar hjertesykdom til kardiomyopati og pasientene er mer komplekse i form av multi-komorbiditet. I samme periode øker antall reaksjoner i motsetning til antall infeksjoner som i 2014 er lavere enn i 2010. Hva angår infeksjoner med kjent agens spesielt første året, synes disse rimelig stabile, men dog med en tendens til nedgang fra 2005 til 2014.

Den største svakheten i denne studien er relativt lite pasientmateriale. Dessuten har nok en del informasjon om infeksjoner blant de inkluderte ikke kommet med fordi informasjonen er hentet fra pasientjournalene og man er prisgitt det som der er notert.

Det var betydelig flere menn enn kvinner som ble hjertetransplantert i 2005, 2010 og 2014, men andelen transplanterte menn var synkende, dog ikke signifikant. Årsaken til dette er nok flere, men det at indikasjonen for transplantasjon i denne perioden så ut til å endre seg er nok en bidragende forklaring. I 2010 var det klart større andel menn blant dem som ble transplantert på grunn av iskemisk hjertesykdom enn blant dem som ble transplantert på grunn av kardiomyopati. Forskjellen var ikke så stor i 2005 og i 2014 var andelen menn større blant transplanterte pga. kardiomyopati enn blant transplanterte for iskemisk hjertesykdom (60 % av fem transplanterte for iskemisk hjertesykdom var menn, og 69 % av 16 transplanterte for kardiomyopati var menn).

Året 2014 skiller seg ut ved at de transplanterte hadde en noe lavere gjennomsnittlig alder ved transplantasjon enn de andre kohortene: 46,9 år versus 53,2 år i 2005 og 53,3 år i 2010. Denne forandringen var dog ikke signifikant. På verdensbasis har gjennomsnittlig resipient-alder ved hjertetransplantasjon vært relativt stabil og var i 2009-2015 på 54 år (38). Alder ved transplantasjonstidspunktet ser i vår studie ut til å ha sammenheng med transplantasjonsårsaken. Gjennomsnittsalderen ved transplantasjonstidspunktet var høyere blant dem som ble transplantert på grunn av iskemisk hjertesykdom enn kardiomyopati i alle kohortene.

Det var en økende andel pasienter som ble transplantert på grunn av kardiomyopati fra 2005 til 2014. Kardiomyopati var transplantasjonsårsak hos over halvparten og iskemisk hjertesykdom var nest hyppigste årsak hos de norske hjertetransplanterte pasientene. I 2004 var koronarsykdom hyppigste årsak til hjertetransplantasjon både i utlandet og i Norge (1). I følge The International Registry for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) er iskemisk kardiomyopati og ikke-iskemisk kardiomyopati de to klart hyppigste årsakene til hjertetransplantasjon, noe vi også ser i vårt materiale fra 2010 og 2014 (39). Også internasjonalt rapporteres det om en nedgang i andelen som blir transplantert på grunn av iskemisk kardiomyopati og en økning i andelen med ikke-iskemisk kardiomyopati på verdensbasis de siste årene (39).

2014 skiller seg ut ved at det var større mangfold i årsaker til transplantasjon enn i de andre kohortene. I 2014 hadde åtte pasienter både/eller ARVC og gjennomgått tidligere hjertetransplantasjon. Disse pasientene var i gjennomsnitt yngre enn pasientkohorten for øvrig. Det var ingen pasienter i de to andre kohortene som hadde gjennomgått hjertetransplantasjon tidligere eller hadde fått bekreftet ARVC. Årsaken til dette kan være en reell endring i diagnosesammensetning eller bedre diagnostikk.

Andelen pasienter med komorbide sykdommer før transplantasjon og fordelingen av disse har variert noe mellom kohortene. Av komorbiditet var det flest pasienter med diabetes mellitus eller sykdommer i gruppen «annet» som ble transplantert i 2010. Andelen av pasienter med flere komorbide sykdommer økte fra 0 % i 2005 til 11 % i 2014, men andelen av pasienter uten komorbid sykdom var også størst blant de som ble transplantert i 2014. I 2014 hadde en stor andel av pasientene med komorbid sykdom flere komorbide sykdommer samtidig.

En økende andel pasienter mottok ikke-medikamentell hjertesvikbehandling i form av aortaballongpumpe, LVAD og ICD/CRT-D før transplantasjon. Medikamentell terapi, CRT/CRT-D og LVAD har ført til økt overlevelse hos pasienter med hjertesvikt, og kvaliteten på den langsiktige mekaniske sirkulasjonsstøtten er sterkt forbedret de siste årene. På grunn av det økende underskuddet på donorhjerter i forhold til behovet benyttes nå LVAD ikke kun som bro til transplantasjon, men også som permanent terapi, og dette bruksområdet er økende (40).

Ettersom populasjonene med iskemisk hjertesvikt blir stadig eldre og bedre behandlet uten transplantasjon, ser det også ut til å bli færre med iskemisk hjertesvikt som er kandidater for transplantasjon. Dette kan ha bidratt til endringen i diagnosesammensetning blant hjertetransplanterte i Norge i retning av flere pasienter med annen sviktproblematikk. I Norge ser det altså ut til at denne pasientgruppen er yngre enn transplantasjonskandidatene med iskemisk hjertesvikt, og en større andel av dem er kvinner.

Et påfallende funn i denne studien var en økning i totalt antall rejeksjoner og andel pasienter som fikk rejeksjoner fra 2005 til 2014. I følge ISHLT har andelen av pasienter som får rejeksjon i løpet av det første året etter transplantasjon falt fra over 30 % i 2004-06 til under 25 % i 2010-13 (41). Det er ikke angitt om de akutte rejeksjonene har vært kliniske eller diagnostisert histologisk. Våre tall er adskillig høyere (44%, 41% og 54%). Rejeksjoner som er behandlet det første året etter transplantasjon ved Rikshospitalet er nesten utelukkende diagnostisert histologisk etter hyppig biopsi-taking og har som regel vært asymptomatiske. Dette er trolig en årsak til at antallet rejeksjoner blant hjertetransplanterte på Rikshospitalet synes å ligge høyt sammenliknet med gjennomsnittstallene for rejeksjoner fra ISHLT.

I løpet av det første posttransplantasjonsåret var det flest dødsfall i 2005-kohorten. Fem av dødsfallene skjedde innen én uke etter transplantasjonen; tre dødsfall i 2005 og ett dødsfall i 2010 og 2014. Ettårsoverlevelsen i hver av kohortene var: 80 % i 2005, 89 % i 2010 og 96 % i 2014. Ettårsoverlevelsen blant transplanterte i Nederland var i perioden 1984-1999 på 89 % og fra 2000-2013 på 86 % (42). Vi synes derfor å ha gode overlevelses data første året når man sammenligner med andre europeiske sentra.

I Rikshospitalets journaler er det kun registrert infeksjonsagens for noen av de kliniske infeksjonene til hjertetransplanterte. Det skyldes i stor grad at mange av infeksjonene er registrert etter opplysning fra pasienten selv om infeksjonsforløp mellom kontroller på Rikshospitalet. Agens er registrert ved 23% av de kliniske infeksjonene for 2005-kohorten, 38% for 2010 kohorten og 48% for 2014 kohorten. Forskjellen skyldes nok i hovedsak tettere oppfølging ved Rikshospitalet det første året etter transplantasjonen.

Infeksjonsbildet domineres av luftveisinfeksjoner i alle kohortene. Dernest følger bløtvev- og sårinfeksjoner samt infeksjoner i GI-traktus. I 2005- kohorten ser det ut til at infeksjonshyppigheten er noe avtagende fra 3. år etter transplantasjonen. Det samme bildet ses ikke hos 2010-kohorten der infeksjonshyppigheten er høyest i perioden en måned til seks måneder etter transplantasjon og fire til fem år etter transplantasjon. Det er relativt få infeksjoner første uken etter transplantasjon i alle kohortene.

Ved sammenlikning av infeksjonsbildet det første året ser man at 2010-kohorten skiller seg ut med gjennomsnittlig flere infeksjoner per pasient enn de to andre kohortene. Det var også registrert flere alvorlige infeksjoner det første året i 2010-kohorten. Dette inkluderer to tilfeller av sepsis, to tilfeller av lyskeabscess/ileopsoasabscess, ett tilfelle av sternumabscess og ett tilfelle av mediastinititt. I 2010 ble det gjennomført en eksperimentell studie på effekten av ulik immunsuppressiv behandling av hjertetransplanterte på Rikshospitalet. Fra 2009-11 ble 115 pasienter rekruttert til studien. Ca. halvparten ble randomisert til behandling med ciklosporin og resten til behandling med everolimus med rask nedtrapping og så seponering av ciklosporin etter transplantasjonen. Begge gruppene fikk i tillegg mykofenolatmofetil og prednisolon. Studien fant redusert utvikling av nyresvikt og transplantatsklerose i everolimus-gruppen (43). Insidensen av utilsiktede bivirkninger (adverse events) var identisk i begge gruppene fra 0 til 12 måneder, men noe høyere i everolimus-gruppen enn ciklosporin-gruppen fra 12 til 36 måneder ( $p = 0,054$ ). Det var flere tilfeller av diaré, ØLI og acne i everolimus-gruppen enn ciklosporin-gruppen, men denne forskjellen var ikke signifikant (43). Det er mulig dette kan være en medvirkende årsak til forandringene vi observerte.

Infeksjonsbildet det første året etter hjertetransplantasjon på Rikshospitalet har endret seg noe fra 2005 til 2014. Antallet sepsis-infeksjoner har vært ganske stabilt. Det var en økning i antall registrerte ØLI og en nedgang i antall NLI og infeksjoner i GI-traktus. Antallet UVI og sår-/bløtvevsinfeksjoner var økte i 2010 sammenliknet med de andre kohortene.

Infeksiøse agens var hyppigst registrert i løpet av det første året av den totale observasjonstiden for 2005- og 2010-kohorten. Særlig var dette tilfellet for noen av de virale infeksjonene; HSV og CMV, og for soppinfeksjoner. Dette samsvarer godt med Fishmans tidstabell for ulike typer infeksjoner hos solid organ transplanterte (18). Det var større tidsmessig spredning i infeksjoner med bakteriologiske agens, men det er registrert såpass få bakteriologiske agens at det ikke er mulig å si noe om opphopning av de ulike agens. *S. aureus* og *E. coli* er registrerte bakteriologiske infeksjonsages i alle kohortene.

Blant sepsis-pasientene var det ikke registrert agens ved noen av de fire kliniske sepsis-tilfellene for 2005-kohorten. To av tilfellene ble behandlet på lokalsykehus, ett tilfelle er

retrospektivt angitt i journal og skal ha oppstått etter prostatabiopsi og ett av tilfellene er registrert som «klinisk sepsis» ved Rikshospitalet. For 2010- og 2014- kohorten er det registrert agens ved de fleste tilfellene av sepsis. For 2010-kohorten er det registrert sepsis etter oppvekst i blodkultur av *E. faecium*, *C. albicans* og *E. coli*. For 2014-kohorten er det registrert sepsis etter oppvekst i blodkultur av *S. epidermis* og ESBL-produserende *E. coli*. Det er ikke registrert andre infeksjoner med ESBL-produserende *E. coli* eller *Klebsiella*.

Camargo et al. fant i en kohortstudie av 2368 blodbårne sykehuservervede infeksjoner hvor 83 var solid organtransplanterte og 2447 ikke-transplanterte, at mortalitetsraten av blodbårne infeksjoner ikke var signifikant forskjellig mellom transplanterte og ikke-transplanterte (44). *S. aureus* var hyppigste agens i begge gruppene. Insidensen av antimikrobiell resistens, særlig blant Gram-negative bakterier, var dog høyere blant solid organtransplanterte enn blant befolkningen for øvrig (44). Minst en av pasientene i vår studie hadde sepsis som medvirkende dødsårsak.

Første året etter transplantasjonen er det registrert flest mikrobiologiske agens i 2010-kohorten. Det var en reduksjon i infeksjoner med de fleste registrerte agens fra 2010 til 2014 inkludert CMV, men en økning i infeksjoner med HSV, VZV, EBV og Hepatitt. Studien som ble gjennomført i 2010 kan ha bidratt til at man fant flere mikrobiologiske agens dette året, ved at man kan ha skjerpet innsatsen i å sende prøver til mikrobiologisk diagnostikk.

Infeksjon med HSV1/2 er hyppigst registrert det første året etter transplantasjonen. For både 2005- og 2010-kohorten er det ikke registrert HSV-infeksjon senere enn ett år etter tidspunkt for transplantasjon. Infeksjon med VZV var ikke aggregert det første året etter transplantasjon i like stor grad som HSV-infeksjonene for 2005-kohorten, og er ikke registrert overhode i 2010-kohorten. I 2005-kohorten er det to infeksjoner med VZV det første året etter transplantasjon, og fire VZV-infeksjoner i løpet av de ni påfølgende årene.

Andelen av pasientene som gjennomgikk HSV- og VZV-infeksjon i løpet av det første året etter transplantasjonen var henholdsvis 8 % og 8 % for 2005-kohorten, 7 % og 0 % for 2010-kohorten og 11 % og 4 % for 2014-kohorten. Netchiporouk et al. fant i en retrospektiv studie av 137 pankreas- og pankreas-nyretransplanterte fra jan. 1999 til okt. 2010 en insidens av HSV på 10 %. Åtti prosent av disse infeksjonene forekom i løpet av de to første årene etter transplantasjonen. De fleste hadde et mildt infeksjonsforløp (45). Pergam et. al fant i en multisenter kohortstudie av 1077 solid organtransplanterte at insidensraten for VZV-infeksjoner var høyere blant hjertetransplanterte sammenliknet med andre organtransplantasjoner. Insidensraten av VZV blant hjertetransplanterte var på 40 per 1000 pasientår (46). Dette samsvarer ganske godt med våre funn insidens på 7 - 11 % HSV infeksjoner og 0 - 8 % VZV infeksjoner i løpet av det første året etter transplantasjon.

Kun en av de 80 pasientene som var inkludert i denne studien hadde EBV-infeksjon i løpet av det første året etter transplantasjon. På verdensbasis er prevalensen av EBV-infeksjon blant voksne solid organtransplanterte på mindre enn 1 % (19). Funnet i vår studie virker altså å være typisk.



CMV dominerte bildet i alle kohortene, og disse infeksjonene opptrådte hyppigst mellom en og seks måneder etter transplantasjon i alle kohortene. I denne studien var insidensen av CMV-infeksjoner i løpet av det første året etter transplantasjon synkende fra 2005 til 2014. Funn av DNA-kopier i plasma –såkalt pre-emptive behandling - var primærårsaken til behandling for CMV. I enkelte tilfeller ga CMV kliniske manifestasjoner, blant annet øsofagitt og pneumoni.

Risikoen for CMV er kjent å være høyest mellom en og seks måneder etter transplantasjon (19). Det er estimert at 40-60 % av seropositive resipienter vil utvikle CMV-viremi uten profylakse (19). Disse får imidlertid pre-emptive behandling. I Norge er det kun gruppen med størst risiko for å utvikle CMV-infeksjon, seronegative resipienter som mottar organ fra seropositiv donor, som mottar CMV-profylakse.

Viremi og symptomatisk infeksjon er sjeldent under behandling med CMV-profylakse, men ca. 25-40 % utvikler symptomgivende infeksjon etter at profylaksen er avsluttet – såkalt late-onset CMV infection (19). Det var kun én av pasientene som utviklet viremi som samtidig var under behandling med CMV-profylakse blant de 80 pasientene som har vært inkludert i denne studien.

Immunsuppressiv behandling som inkluderer mTOR-hemmere reduserer risikoen for CMV-infeksjon og reaksjoner øker risikoen for CMV-infeksjon (19). I denne studien var antallet CMV-infeksjoner i løpet av det første året etter transplantasjon lavest for 2014-kohorten, som var den kohorten som hadde flest reaksjoner totalt sett og flest reaksjoner i gjennomsnitt per pasient. Dog ser det ut til at bruken av everolimus som immunsuppresjon økte mye fra 2005 til 2010 og 2014 etter gjennomføring av SCHEDULE-studien fra 2009-2011 (43), noe som kan ha vært en beskyttende faktor mot utvikling av CMV-infeksjon.

ISHLT har registrert at CMV-infeksjon er en relativt hyppig dødsårsak hos solid organ transplanterte særlig i perioden fra 31 dager til ett år etter transplantasjon (47). Insidensen av død på grunn av CMV-infeksjon varierer med årsak til transplantasjon. Data fra januar 1994 til juni 2015 viste at insidensen var høyest for de som ble transplantert på grunn av hypertrofisk kardiomyopati. For denne gruppen var CMV dødsårsak hos 4,3 % av pasientene som døde mellom 31 dager og ett år etter transplantasjonen (47). CMV var ikke registrert som dødsårsak i tidsrommet 31 dager til ett år etter transplantasjon hos noen av pasientene som gjennomgikk retransplantasjon fra 1994 til 2015 (47). I denne studien har vi ikke sett på dødsårsaker, men notert en reduksjon i ettårs dødelighet fra 2005 til 2014.

Soppinfeksjoner er sjeldent forekommende, men hyppigst registrert det første halvåret etter transplantasjonen og er avtagende etter dette i alle kohortene. Antall registrerte candida-infeksjoner i løpet av det første året etter transplantasjon er sterkt redusert fra 2010 til 2014. Det er sannsynligvis en underrapportering av antall soppinfeksjoner, særlig Candida-stomatitt. Langt flere pasienter er behandlet med Mycostatin den første tiden etter transplantasjon enn det er registrert soppstomatitt i journalene. Noen pasienter har også mottatt behandling i form av Diflucan uten at det er registrert bakgrunn for denne behandlingen. Candida-stomatitt er kjent å være svært vanlig blant transplanterte den første

tiden etter operasjonen. Ulcerasjoner forårsaket av andre agens i øsofagus, kan det i tillegg oppstå superinfeksjon med Candida (19).

Det er registrert få parasittinfeksjoner; kun én parasittinfeksjon i 2005-kohorten og én i 2010-kohorten. Parasittinfeksjonene var henholdsvis forårsaket av scabies (N=1) og tarmparasitter (N=1), men det var ikke registrert hvilken type tarmparasitt i journalen. Dette er uansett sjeldne komplikasjoner til hjertetransplantasjon i Norge.

Det er tatt en rekke mikrobiologiske prøver uten klinisk infeksjonsmistanke som ledd i den intensive oppfølgingen av de transplanterte den første tiden posttransplantasjon. Det er tatt prøver fra ekspektorat, trakealsekret, bronchial skyllevæske, plauravæske og fra kateterspisser. Fordi disse funnene i stor grad representerer kolonisering er de ikke diskutert i denne oppgaven.

## 8 Konklusjon

I denne studien har vi funnet at populasjonen av hjertetransplanterte pasienter har endret seg noe fra 2005 til 2014. Kvinneandelen øker, indikasjonen er endret fra koronar hjertesykdom til kardiomyopati og pasientene er mer komplekse i form av multi-komorbiditet.

Data fra det første året etter transplantasjon viser et økende antall rejeksjoner fra 2005 til 2014. Fra 2010 til 2014 er antallet registrerte kliniske infeksjoner og infeksjonsagens redusert. Det er færrest rejeksjoner og flest infeksjoner blant transplanterte i 2010. Infeksjoner med kjent agens synes rimelig stabile fra 2005 til 2014, men med en tendens til nedgang fra 2010 til 2014. CMV er vanligste patogen det første året etter transplantasjon i alle kohortene.

Funnene i denne studien kan skyldes reelle endringer eller tilfeldighet. Pga. små tall er det ikke utført noen statistiske analyser. Betydningen av at pasientpopulasjonen har endret seg noe fra 2005 til 2014 er usikker. Gjennomføring av en studie med et nytt immunosuppressiva der størsteparten av transplanterte i 2010 var inkludert, kan ha innvirket på prøvetaking og registrering av infeksjoner i 2010.

## 9 Litteraturliste

1. Simonsen S, Geiran O. R. Hjertetransplantasjon. Tidsskr Nor Legeforen 2004; 124: 1116-8.
2. American Heart Association. Classes of Heart Failure. (Internett). Oppdater 28.09, 2016.[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure\\_UCM\\_306328\\_Article.jsp#.Wik7KvnhC00](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.Wik7KvnhC00)
3. Mayo Clinic. (Internett). <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ventricular-assist-device/multimedia/left-ventricular-assist-device/img-20006714> (28.01.17)
4. Oslo Universitetssykehus, Metodebok for indremedisinere 2012. Implantert defibrillator (hjertestarter).  
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/metodebok/hjerte-kaer-sykdommer/implantert-defibrillator>
5. Holm T. Retningslinjer for kardial resynkroniseringsterapi (CRT) ved kronisk hjertesvikt. Indremedisineren, 2015; 3.  
<http://www.indremedisineren.no/2015/11/retningslinjer-for-kardial-resynkroniseringsterapi-crt-ved-kronisk-hjertesvikt/>
6. Oslo Universitetssykehus. Aortaballongpumpe. (Internett)  
<http://ous.prod.fpl.nhn.no/pasient/behandlinger/aortaballongpumpe>
7. Frode Vartdal. Store medisinske leksikon, Store norske leksikon.  
<https://sml.snl.no/transplantasjon> (28.01.17)
8. Vethe N. T, Bergan S. Immunsuppresjon ved organtransplantasjon. Indremedisineren, 2016; 3. <http://www.indremedisineren.no/2016/11/immunsuppresjon-ved-organtransplantasjon/>
9. The Society for Cardiovascular Pathology. Cardiac Transplant Endomyocardial Biopsy Acute Cellular Rejection Tutorial. (Internett) <http://scvp.net/acr/grading.html>
10. Lavine KJ, Sintek M, Novak E et. al. Coronary Collaterals Predict Improved Survival and Allograft Function in Patients With Coronary Allograft Vasculopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6:773-784.
11. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report – 2003. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 6:616–624.
12. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P et. al. *Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial*. *Circulation*. 2004;110:2694–2700.
13. Wang DC, Wang X, Chen C. Effects of anti-human T lymphocyte immune globulins in patients: new or old. *J Cell Mol Med*. 2016 Sep;20(9):1796-9.
14. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF et. al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1891-901.
15. Wang YJ, Chi NH, Chou NK et. al. Malignancy After Heart Transplantation Under Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil Immunosuppression. *Transplant Proc*. 2016 Apr;48(3):969-73.

16. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*. 1993;342(8886-8887):1514.
17. Len O, Garzoni C, Lumbreras C. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:10–18. doi/10.1111/1469-0691.12557
18. Fishman J. A. From the classic concepts to modern practice. *Clin Microbiol Infect* 2014;20: 4–9. doi/10.1111/1469-0691.12593
19. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. Accepted Date: 09-Jan-2017. doi: 10.1111/ajt.14208
20. Scandiatransplant. Guidelines for prevention of transmission of infectious diseases from organ donors to recipients. [www.scandiatransplant.org/organ-allocation/guidelines](http://www.scandiatransplant.org/organ-allocation/guidelines)
21. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*2014;20: 89–101. doi/10.1111/1469-0691.12641/full
22. Schillinger JA, Xu F, Sternberg MR, et al. National seroprevalence and trends in herpes simplex virus type 1 in the United States, 1976–1994. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 753–760.
23. Meyers J. D, Flournoy N, Thomas E. D. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980; 142:338-46.
24. Lumbreras C., Manuel O, Len O. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:19–26.doi/10.1111/1469-0691.12594
25. Gavalda J, Meije Y, Fortún J. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:27-48 doi/10.1111/1469-0691.12660
26. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E et al. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis. *Am J Transplant* 2004;4: 636–643.
27. Bjørn Myrvang. Store medisinske leksikon, Store norske leksikon. [https://sml.snl.no/Pneumocystis\\_jiroveci](https://sml.snl.no/Pneumocystis_jiroveci) (29.01.17)
28. Wang EH, Partovi N, Levy RD, Shapiro RJ, Yoshida EM, Greanya ED. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: not yet an infection of the past. *Transpl Infect Dis*. 2012 Oct;14(5):519-25. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00740.x.
29. Fernández-Sabé N, Cervera C, Fariñas M. C, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:355-61.
30. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1411-23.
31. Manuel O., López-Medrano F., Kaiser L. Influenza and other respiratory virus infections in solid organ transplant recipients, *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 102–108. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12595>

32. Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. *Am J Transplant*. 2013 Feb;13 Suppl 3:55-66; quiz 66. doi: 10.1111/ajt.12003
33. Manuel O, Kralidis G, Mueller N.J *et al*. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:2402–2410.
34. Benmarzouk-Hidalgo O J, Cordero E, Martín-Peña A *et al*. Prevention of cytomegalovirus disease using pre-emptive treatment after solid organ transplant in patients at high risk for cytomegalovirus infection. *Antivir Ther* 2009;14: 641–647.
35. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld A G. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005; 143:870–880.
36. Pagliara D, Savoldo B. Cytotoxic T lymphocytes for the treatment of viral infections and posttransplant lymphoproliferative disorders in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Aug;25(4):431-7. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283551dd3
37. Hatton O, Martinez OM, Esquivel CO. Emerging therapeutic strategies for Epstein-Barr virus+ post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatr Transplant*. 2012 May;16(3):220-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01656.x.
38. The International Registry for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). 2016 Slides, Adult Heart Transplantation Statistics, slide 8  
[ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry)
39. The International Registry for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). 2016 Slides, Adult Heart Transplantation Statistics, slide 4  
[ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry)
40. Garbade J, Barten MJ, Bittner HB. Heart Transplantation and Left Ventricular Assist Device Therapy: Two Comparable Options in End-Stage Heart Failure? *Clin Cardiol*. 2013 Jul;36(7):378-82. doi: 10.1002/clc.22124.
41. The International Registry for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). 2016 Slides, Adult Heart Transplantation Statistics, slide 36  
[ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry)
42. Zijlstra LE, Constantinescu A, Manintveld O. *et. al*. Heart transplantation in the 21st century in Netherlands: improved survival in the last decade. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2015;159:A9346.
43. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, *et. al*. Everolimus Initiation With Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal in *De Novo* Heart Transplant Recipients: Three-Year Results From the Randomized SCHEDULE Study. *American journal of transplantation* , 2016, Vol.16(4), p.1238-1247. doi: 10.1111/ajt.13588
44. Camargo LF, Marra AR, Pignatari AC *et. al*. Nosocomial bloodstream infections in a nationwide study: comparison between solid organ transplant patients and the general population. *Transpl Infect Dis*. 2015 Apr;17(2):308-13. doi: 10.1111/tid.12356.
45. Netchiporouk E, Tchervenkov J, Paraskevas S. Evaluation of herpes simplex virus infection morbidity and mortality in pancreas and kidney-pancreas transplant

- recipients. *Transplant Proc.* 2013 Nov;45(9):3343-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.05.002.
46. Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011 Feb;13(1):15-23. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00547.x.
- 47 The International Registry for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). 2016 Slides, Adult Heart Transplantation Statistics, slide 185-187  
[ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry](http://ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry)