

# MUNUAIS- JA HAIMANSIIRROT

INDIKAATIOT, LÄÄKEHOITO JA SEURANTA



Helsingin ja Uudenmaan Sairaanhoitopiiri  
HYKS Vatsakeskus, Nefrologia, ja Elinsiirto- ja maksakirurgia

# SISÄLTÖ

1. ENNEN MUNUAISSIIRTOA .....	3
2. ENNEN HAIMA- JA MUNUAISSIIRTOA .....	11
3. OMAINEN MUNUAISSIIRRON LUOVUTTAJANA .....	13
4. LÄÄKEHOITO JA SEURANTA ALKUVAIHEESSA SIIRRON JÄLKEEN .....	17
5. VÄLITTÖMÄT KOMPLIKAATIOT SIIRRON JÄLKEEN .....	21
6. SEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN .....	25
7. SEURANTA HAIMANSIIRRON JÄLKEEN .....	31
8. IMMUNOSUPPRESIIVISET LÄÄKKEET .....	33
9. IMMUNOSUPPRESSIO MUNUAISSIIRROSSA .....	39
10. IMMUNOSUPPRESSIO MUNUAIS- JA HAIMANSIIRROSSA .....	45
11. IMMUNOLOGISET KOMPLIKAATIOT TRANSPLANTAATION JÄLKEEN..	47
12. INFEKTIOT SIIRRON JÄLKEEN .....	51
13. MYÖHÄISET KOMPLIKAATIOT SIIRRON JÄLKEEN JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET MUNUAISSIIRTOPOTILAILLA.....	57
14. ROKOTTEET .....	67
15. IMMUNOSUPPRESSION PURKAMINEN KUN MUNUAISSIIRTEEN TOIMINTA HIIPUU .....	69

# **MUNUAIS- JA HAIMANSIIRROT**

## **INDIKAATIOT, LÄÄKEHOITO JA SEURANTA**

Helsingin ja Uudenmaan Sairaanhoitopiiri  
HYKS Vatsakeskus, Nefrologia, ja Elinsiirto- ja maksakirurgia

## **TYÖRYHMÄ**

Fernanda Ortiz  
Ilkka Helanterä  
Marko Lempinen  
Agneta Ekstrand

## **ASIAANTUNTIJAT**

Helena Isoniemi  
Veli-Jukka Anttila  
Jouni Lauronen  
Eero Honkanen

# 1. ENNEN MUNUAISSIIRTOA

## INDIKAATIOT

Munuaissiirto on indisoitu kaikilla loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (CKD luokka V), joiden arvioidaan kestävän leikkauksen ja elinikäisen immunosuppression aiheuttaman kuorman. Käytännössä munuaissiirtoon kuitenkin soveltuu vain noin 30% suomalaisista dialyysipotilaista.

## ABSOLUUTTISET KONTRAINDIKAATIOT

- Vaikea systeemisairaus (esim. sydän- tai keuhkosairaus), joka lyhentää elinajan odotetta huomattavasti tai muodostaa esteen leikkaukelpoisuudelle
- Aktiivinen huumeiden tai huumaavien lääkkeiden väärinkäyttö, liiallinen alkoholin käyttö tai alkoholi riippuvuus
- Liian heikko hoitoon sitoutuminen (potilas tietoisesti laiminlyö tarvitsemansa hoidon ja seurannan)
- Aktiivinen maligniteetti (muu kuin esimerkiksi ihon tyvisolusyöpä tai muu in situ karsinooma)
- Liiallisesti heikentynyt yleistila
- Tekninen este siirtoleikkaukselle

## SUHTEELLISET KONTRAINDIKAATIOT

- Vaikea arterioskleroosi, joka lisää riskin verisuonten anastomoosien tekemiseen liian suureksi tai uhkaa alaraajan verenkiertoa
- Vaikea ylipaino (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>)
- Aktiivinen nefrologinen perustauti, joka voi uusia nopeasti siirteeseen
- Systeemistä vaskuliittia tai tyvikalvonefriittia sairastavilla potilailla perustaudin tulee olla remissiossa vähintään 1 v. ajan ennen siirtolistalle asettamista
- Hallitsematon vaikea infektio
- Hallitsematon HIV-infektio (HIV-positiivisuus ei ole vasta-aihe)
- Muistisairaus
- Vaikea psyykinen sairaus

## PRE-TRANSPLANTAATIOTUTKIMUKSET

Siirtoa edeltävät tutkimukset tehdään potilaan omassa sairaalassa hoitavan nefrologin toimesta. Jo pre-dialyysivaiheessa tulee selvittää onko potilas soveltuva munuaissiirtoon.

Selvitetään aina ensin elävän luovutuksen mahdollisuus. Pyritään järjestämään puuttuvat tutkimukset nopealla aikataululla jolloin munuaissiirto voidaan tehdä pre-emptiivisesti, aina kun se on mahdollista. Jos elävää luovuttajaa ei löydy, pyritään saamaan pre-transplantaatio-tutkimukset valmiiksi jo ennen kuin kun dialyysihoito alkaa.

Siirtoa edeltävissä tutkimuksissa tulee varmistaa potilaan leikkauskelpoisuus sekä sulkea pois riittäväällä laajuudella munuaissiirron vasta-aiheet. Selvittelyjen laajuus etenkin sydämen ja verenkiertoelimistön kunnan suhteen riippuu potilaan iästä ja perussairauksista, mutta kaikista potilaista tulisi olla tehty ainakin seuraavat tutkimukset ennen munuaissiirtoa:

- Kliininen status (yleistila, perifeerisen verenkierron tila, tila siirteelle polykystista munuaistautia sairastavilla)
- Tarvittaessa tarkentavat kuvantamistutkimukset, esim. vatsan alueen TT –angiografia
- Vatsan ultraääni (oireettomia sappikiviä ei tarvitse poistaa ennen siirtoa)
- Thorax- röntgen
- Sydämen ultraääni
- Kliininen rasituskoe, sydänlihasperfuusion gammakuvaus, tai sepelvaltimoiden varjoainokuvaus vain:
  - diabetesta sairastaville
  - niille jolla on tiedossa sepelvaltimotauti tai 2 tai enemmän riskitekijöitä sepelvaltimotaudille (ikä >50v, tupakoitsija, hypertensio, vasemman kammion hypertrofia, hyperkolesterolemia).
  - Jos rasituskokeen tai perfuusiokuvauksen perusteella on syytä epäillä merkittävää iskeemistä sydäntautia, tehdään sepelvaltimoiden varjoainokuvaus.

# 1. ENNEN MUNUAISSIIRTOA

- Ortopantomografia ja hammaslääkärin kliininen arvio infektiotokusten saneeraamiseksi
- Naisilla PAPA- koe ja mammografia kansallisen seulonnan mukaisesti
- Miehillä PSA
- Kroonisten infektioiden tunnistaminen ja mahdollinen hoito ennen siirtoa (HCV, HBV, HIV, TRPA). B- ja C- hepatiittia sairastavat lähetetään antiviraalisen hoidon arvioon paikallisen käytännön mukaisesti. Uusien viruslääkkeiden myötä hoito on mahdollista myös munuaissiirron jälkeen, ja hoito toteutetaan useimmiten samoilla indikaatioilla kuin muillakin potilailla
- HIV-potilas voi soveltua munuaissiirtoon jos HIVN<sub>H</sub> on negatiivinen, CD4 solut ovat hyvällä tasolla ja potilas on sitoutunut HIV:n hoitoon. Antiviraalinen lääkehoito tulee optimoida ennen munuaissiirtoa siten, että interaktiot immunosuppressiolääkkeiden kanssa ovat mahdollisimman vähäisiä
- Sokerirasituskoe (vastaus ensi-ilmoituksen mukana, vaikuttaa immunosuppression valintaan)

Jos siirtoon ei ole ilmennyt esteitä, loppuvaiheessa tilataan CMV- ja varicella – vasta-aineet. Jos potilas ei ole sairastanut varicella zoster- infektiota, annetaan rokotus ennen siirtolistalle asettamista. Lisäksi tehdään HLA- kudostyyppitys ja tarkistetaan leukosyytti- vasta-aineet. Nämä tutkimukset tilataan HYKS nefrologialla pakettina (HUSLAB: KIPREMPT).

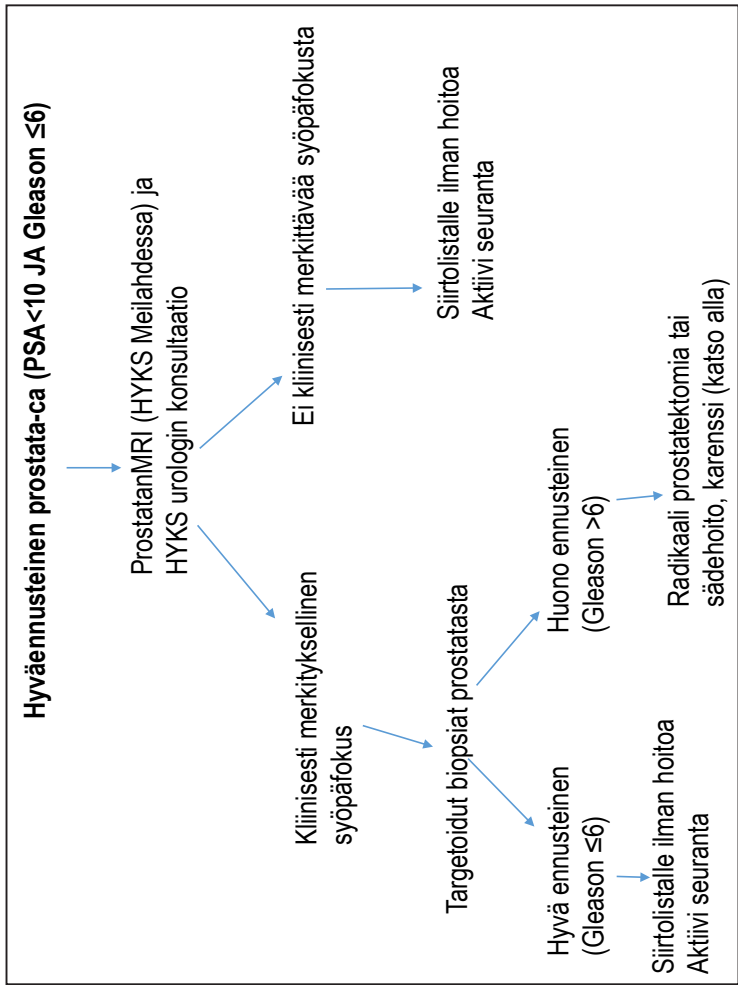
## **MALIGNITEETTI ENNEN SIIRTOLISTALLE ILMOITTAMISTA**

Aikaisemmin sairastetun maligniteetin jälkeen on oltava tautivapaa aika ennen siirtolistalle asettamista (katso alla viitteellinen taulukko). Karensin pituus riippuu tapauskohtaisesti sairastetusta maligniteetista, levinneisyydestä, ja sen uusimisriskistä. Poikkeus on paikallinen hyväennusteinen prostata- karsinooma, josta erillinen algoritmi. Karenssi harkitaan tarvittaessa yksilöllisesti elinsiirtoyksikössä.

# 1. ENNEN MUNUAISSIIRTOA

Syövän tyyppi	Vaihe	Karenssi
Munuaisen karsinooma	Sattumalöydöksenä (alle 2-4cm)	0-1v
	Oireinen tai kookas	2-5v
Virtsarakon syöpä	In situ tai ei-invasiivinen papillooma	0-1v
	Invasiivinen	2-5v
Rintasyöpä	Vaiheet 0-2 (mukaan lukien in situ)	1-2v
	vaiheet 3-4 (invasiivinen)	5v
Paksusuolen syöpä	Duke A-B	2v
	Duke C-D	5v
Kohdun syöpä	Endometriumien syöpä	2-5v
	Kohdun kaulan syöpä in situ	0-2v
	Kohdun kaulan syöpä invasiivinen	5v
Prostatasyöpä	(katso alla algoritmi)	0-2v
Melanooma	In situ	2v
	Invasiivinen	5v
Ei-melanooma ihosyöpä	Tyvisolusyöpä	0v
	Okasolusyöpä	0-1v
Leukemia	Tyypistä riippuen	5v
Keuhkosityöpä		2v
Lymfooma	Tyypistä riippuen	2-5v
Multipple myelooma	yleensä vasta-aihe elinsiirrolle	
Kivessyöpä		2v
Kilpirauhasen syöpä	In situ	0-1v
	Invasiivinen	5v
Muut	Erillisen arvion perusteella	





## Muu kuin hyväennusteinen prostata-ca

Jos PSA>10 tai Gleason>6, radikaali prostatektomia tai sädehoito ennen munuaissiirtoa  
Riskin arvio leikkauspreparaatin ja levinneisyyden perusteella

Matala tai keskikorkea riski

Karenssi 12kk

Korkea riski

Karenssi >12kk, erillisen arvion mukaan

Mikäli pre-transplantaatiotutkimuksessa ei tule esiin esteitä munuaissiirtoon, hoitava nefrologi lähettää potilaasta HYKS Transplantaatiotoimistoon täytetyn "Ensi-ilmoitus munuaissiirtoon"- lomakkeen tarvittavine liitteineen ja tutkimustuloksineen, sekä lyhyen yhteenvedon potilaan sairaushistoriasta ja yleiskunnosta.

## MUNUAISSIIRTOA ODOTTAVIEN POTILAIDEN SEURANTA

- Pre-transplantaatiotutkimuksia ei tarvitse uusaa jos aiemmissä tutkimuksissa ei ole ollut mitään poikkeavaa ja ei ilmene uusia kliinistä indikaatiota.
- Kliininen status ja hammashoidon tarve tehdään vähintään vuosittain.
- Virus-serologiaa seurataan 6kk välein
- Immunologiset tutkimukset järjestetään SPR Veripalvelun ohjeita noudattaen. Huom! Siirtolistalla olevasta potilaasta tulee olla toimitettu seeruminäyte 3kk välein SPR Veripalveluun. Riittävän tuoreen näytteen puuttuminen voi estää mahdolliseen siirtoon pääsyn.

## PITKÄÄN ODOTTANEET TAI IMMUNISOITUNEET POTILAAT

Pitkään munuaissiirtoa odottaneista (>3 v) ja / tai vaikeasti immunisoituneista potilasta (PRA >80 %) kannattaa olla yhteydessä joko SPR veripalveluun tai transplantaatiokirurgian yksikköön, jossa tarkastellaan ovatko erityiskeinot sopivan siirteen löytymiseksi tarpeen. Nämä keinot ovat:

- STAMP (Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program),
- LAMP (Local Acceptable Mismatch Program) tai
- Multilevy (kuoppalevy jossa on valmiina näiden pitkään odottaneiden potilaiden seerumia, ja ristikoheet tehdään multilevylle jokaisen veriryhmältään sopivan luovuttajan kohdalla).

Kaikista munuaissiirtoon tulevista potilaista, joilla PRA >50%, pyydetään ristikoetta varten tuore seeruminäyte (ns. "päivän seerumi"), jos edellinen näyte on vanhempi kuin 14 vrk.

<b>Tutkimus</b>	<b>Lähte</b>	<b>Koska tehdään</b>
<b>Ennen elinsiirtoa</b>		
<b>Potilaan /elävän luovuttajan kudostyyppi</b>	HLA/Elinsiirto	Kun suunnitellaan listalle laittoa tai munuaissiirtoa elävältä luovuttajalta
<b>HLA vasta-aineet</b>	Leukosyyttivasta-aineet (S-LeuEO) Jos potilas on saanut rituksimabia ennen listalle laittoa (12kk kuluessa), täytyy tämä ilmoittaa läheteessä	Kun suunnitellaan listalle laittoa. Uusitaan 2-3 vk immuni-soivan tapahtuman jälkeen. Munuaissiirtolistalla olevista potilaista lähetetään seeruminäyte SPR Veripalveluun 3kk välein
<b>Ristikoe elävää luovuttajaa vastaan</b>	Leukosyyttien sopivuuskoe	Luovuttajan kokoveren ja potilaan seerumin välillä. Etukäteen sovittava SPR Veripalvelun kanssa.
<b>Siirtopäivän tutkimukset</b>		
<b>Kuolleen luovuttajan kudostyyppi</b>	HLA/Elinsiirto	Päivystyksenä kuolleelle luovuttajalle
<b>Potilas ja luovuttajan ristikoe</b>	Lähetettä ei tarvita. Koordinaattori ilmoittaa ristattavat potilaat	Päivystyksenä
<b>Ristikoe päivän seerumilla</b>	Leukosyyttien sopivuuskoe	Päivystyksenä. Immunoisotunneille potilaille tai tarvittaessa jos epäillään että potilaan immunoisotumistilassa on tapahtunut muutos varastoseerumin keräyksen jälkeen (em. annettu verensiirtoja)
<b>Elinsiirron jälkeen</b>		
<b>Luovuttajaspesifiset vasta-aineet</b>	Leukosyyttivasta-aineet (S-LeuES)	Jos epäillään vasta-aine-välitteistä rejektiota
<b>Seurantaristikoe</b>	Leukosyyttien sopivuuskoe	Eritystilanteissa jos epäillään vasta-aine-välitteistä rejektiota

# 2. ENNEN HAIMA- JA MUNUAISSIIRTOA

## INDIKAATIOT

Haimansiirrot jaotellaan kolmeen ryhmään:

1. Samanaikainen haima- ja munuaissiirto (simultaneous pancreas and kidney transplantation eli SPK) jossa molemmat elimet tulevat samalta luovuttajalta. Indikaatio: yleensä tyypin 1 diabeteksen aiheuttama dialyysihoitoa vaativa munuaisten vajaatoiminta (laihut tyypin 2 insuliinia vaativat diabeetikot voivat myös tulla kyseeseen). Tavoitteena potilaan ja munuaissiirännäisen elinajan pidentäminen.
2. Haimansiirto munuaissiirron jälkeen (pancreas after kidney transplantation eli PAK), haima siirretään aiemmin munuaissiirteen saaneelle tyypin 1 diabeetikolle, jolla sokeritasapainon kanssa erityisiä vaikeuksia. Munuaissiirteen toiminnan on oltava vakaa (GFR >45ml/min). Tavoitteena tässäkin potilaan ja munuaissiirännäisen elinajan pidentäminen.
3. Haimansiirto ilman edeltävää tai samanaikaista munuaissiirtoa (pancreas transplantation alone eli PTA tai PA). Tarkoituksena on parantaa munuaisten suhteen terveiden tyypin 1 diabetesta -potilaiden vaikeasti hallittavaa glukoositasapainoa.

## ABSOLUUTTISET KONTRAINDIKAATIOT

Kontraindikaatiot ovat pääsääntöisesti samat kuin munuaissiirrolle, lisäksi kontraindikaatioita ovat:

- koronaariangiografiassa ei korjattavissa oleva vaikea koronaaritauti
- sydämen ejektiofraktio <40%
- aktiivinen proliferatiivinen retinopatia (ei hoidettavissa oleva).

## SUHTEELLISET KONTRAINDIKAATIOT

- potilan ikä yli 55. Ikä yksinään ei ole kontraindikaatio
- ylipaino (BMI >30kg/m<sup>2</sup>)
- HIV-infektio
- Krooninen HBV tai, HCV- positiivisuus
- toistuvat PD- peritoniitit
- PRA >50%,
- vaikea ASO tauti

### PRE-TRANSPLANTAATIOTUTKIMUKSET

Yleisesti pre-operatiiviset selvittelyt eivät juuri eroa diabeetikoiden yleisistä munuaissirtoa edeltävistä selvittelyistä. Potilaille, joille harkitaan kombinoitua haima- ja munuaissirtoa tai haimansiirtoa munuaissirron jälkeen tehdään lähettävässä sairaalassa lisäksi:

- sydänlihaksen perfuusiokuvaus tai koronaariangiografia, todetut viat tulee hoitaa ennen mahdollista siirtoa.
- carotis doppler- UÄ
- Perifeerinen verisuonistatus tulee selvittää (Iliaca suonet) >40 vuotiailta (joko TT-angio/MRI).
- määritetään AAC-score
- C-peptidi (verensokeri otettava samaan aikaan, ei tarvitse olla paasto)
- ENMG
- Silmänpohjankuvaus ja silmälääkärin arviointi (aktiivinen proliferatiivinen retinopatia on hoidettava ensin)
- spirometria
- EKG
- tromboositaipumus-tutkimukset (Hyytek: P-TT, P-APTT, P-trombai, P-AT3, P-Fibr, P-Fidd, P-FVIII)

Potilaat jotka lähetteen perusteella soveltuvat mahdolliseen haimansiirtoon kutsutaan arvioon Elinsiirto- ja maksakirurgian yksikköön HYKS:iin. Käynnin yhteydessä selvitetään potilaan mahdollinen sopivuus siirtoon. Elinsiirtoyksikössä potilas tapaa elinsiirtokirurgin, nefrologin sekä anestesia- ja silmälääkärin jotka arvioivat potilaan leikkaukelpoisuuden, indikaatiot ja mahdolliset kontraindikaatiot. Käynnin yhteydessä on suotavaa että lähiomainen on mukana, joskaan ei välttämätöntä.

Haima-munuaissirtoa odottavien potilaiden seuranta ei eroa muuten munuaissirtoa odottavien potilaiden seurannasta mutta riskiluokituksen perusteella sydänlihaksen perfuusiokuvaus tehdään noin 2 vuoden välein.

# 3. OMAINEN MUNUAISSIIRRON LUOVUTTAJANA

## KUKA VOI LUOVUTTAA?

- Kudoslain (101/2001) 4§:n mukaan luovuttajana voi toimia täysi-ikäinen (ja täysivaltainen) henkilö lähiomaisensa tai muun läheisen henkilön hoitoa varten
- Lähiomaisia ovat lapset, vanhemmat, aviopuoliso, sisarukset, muu läheinen henkilö voi olla em. avopuoliso, muu luovuttajan kanssa samassa taloudessa asuva henkilö, täti, setä tms. Laki ei anna yksiselitteistä määritelmää muulle läheiselle, vaan tilanne on aina arvioitava yksilöllisesti
- Luovuttajan tulee olla terve, ja hänelle tulee olla tehty liitteen mukaiset tutkimukset ja selvittelyt.
- Ehdottomia ja suhteellisia vasta-aiheita munuaisluovutukseen on lueteltu taulukossa 1. Suhteellisten vasta-aiheiden osalta tilannetta tarkastellaan kunkin luovuttajaehdokkaan kohdalla yksilöllisesti.

#### MUNUAISLUOVUTUKSEN SUHTEELLISET JA EHDOTTOMAT VASTA-AIHEET

<b>Ehdottomat vasta-aiheet</b>
Munuaisten tai virtsateiden sairaus
Vaikea verenpainetauti
Diabetes
Vaikea ylipaino
Sydän- tai keuhkosairaus
Syöpätauti (myös hoidettu syöpä)
Aktiivinen infektio
Tukos- tai vuototaipumus, tai tukoksia sairaushistoriassa
Psyykinen sairaus
Maksasairaus
Neurologinen sairaus
Hematologinen sairaus
<b>Suhteelliset vasta-aiheet</b>
Heikentynyt sokerinsieto tai aiempi raskausdiabetes
Lievästi kohonnut verenpaine (enintään 1 verenpainelääke ja hyvä hoitotasapaino)
Lievä ylipaino
Tupakointi
Hyperkolesterolemia
Munuaisten poikkeava verisuonianatomia

#### EDELTVÄT TUTKIMUKSET

- Luovuttaja ilmoittaa halukkuutensa luovuttaa munuaisen ottamalla yhteyttä omaissiirtokoordinaattoriin tai HUS- ulkopuolella asuvat soittavat omaan alueeseen nefrologian yksikköön.
- Mikäli alustavassa keskustelussa ei tule ilmi estettä munuaisluovutukseen (veriryhmä, suppeat anamnestiset tiedot), luovuttajaehdokas kutsutaan luovuttajan nefrologiseen yksikköön vastaanotolle, ja määritetään edeltävästi tarvittavat vaiheen 1 verikokeet.



#### VAIHE 1

- Pituus/Paino/BMI
- Kliininen perustutkimus
- Lab kokeet: TVK, CRP, fP-gluk, 2h sokerirasitus, HbA1c, Krea, K, Na, Ca-ion, Pi, ALAT, AFOS, GT, INR, TT, Virtsan kem seu, solut, bakt.vilj., U Alb/krea, Lipidit, HLA- tyyppi, veriryhmä, ristikoe saajaa vastaan
  - Sytotoksinen ristikoe luovuttajaehdokkaan ja vastaanottajan kanssa tehdään yhdessä kudossopivuuden yhteydessä. Ristikoe on uusittava 3-6kk välein jos siirto viivästyy ja on varmistettava enintään 2 viikkoa ennen siirtoa.
  - SPR Veripalvelusta lausunnot toimitetaan aina tiedoksi myös Elinsiirtotoimistoon
  - Mikäli vastaanotolla tai laboratorioskokeissa ei tule esiin estettä munuaisluovutukseen, tilataan loput tutkimukset (vaihe 2). Mikäli saaja on munuaissiirtolistalla odottamassa siirtoa aivokuolleelta luovuttajalta, on tässä vaiheessa viimeistään saaja otettava pois siirtolistalta.
  - Mikäli tulee epäily luovuttajan soveltuvuudesta, pyydetään epäselvissä tapauksissa tekemään kirjallinen konsultaatiopyyntö elinsiirtoyksikköön, jossa tarvittaessa asia käsitellään yhteisessä ongelmakokouksessa.

#### VAIHE 2

- HIV-va, HbsAg HCV-va, CMV-va, EBV-va, Toxo-va, Kardioliipiini-va.
- Tromboositaipumuksen tutkimukset
- Thorax
- EKG
- Munuaisten ultraääni
- Cr-EDTA tai vastaava isotooppi GFR
- Munuaisten gammakuvaus (toimintaosuudet)
- Munuaisten TT angio
- Psykiatrian erikoislääkärin allekirjoitettu lausunto

Lisätutkimukset tarvittaessa:

- Kardiologinen arvio (esim. raskauskoe) yli 50v
- Verenpaineen vrk rekisteröinti
- Keuhkojen toimintakokeet (jos tupakoi)

Kun kaikki tarvittavat tutkimukset on tehty, eikä estettä ole tullut esiin, lähetetään Elinsiirtotoimistoon tiivis yhteenveto (yksi A4) luovuttajan tutkimuksista (ja täytetty tarkistuslista) ja RTG-kuvat siirretään HUS:iin sähköisesti, yhdessä vastaanottajan tietojen kanssa (ensi-ilmoitus, sekä yhteenveto sairaushistoriasta ja tehdyistä tutkimuksista). Ohje omaissiirtojen tutkimusten järjestelystä ja tarkistuslista löytyvät sekä HUS:n että Suomen nefrologiyhdistyksen internet- sivuilta

[www.sny.fi/ohjeita/transplantaatio](http://www.sny.fi/ohjeita/transplantaatio)

[www.hus.fi/ammattilaiselle/elinsiirtotoiminta](http://www.hus.fi/ammattilaiselle/elinsiirtotoiminta)

## SEURANTA LUOVUTUKSEN JÄLKEEN

Laki velvoittaa seuraamaan luovuttajan terveydentilaa elinikäisesti. Seuranta toteutetaan kotipaikkakunnan mukaisessa nefrologisessa yksikössä. Kaikki seurantatiedot luovuttajasta on lähetettävä HYKS Elinsiirtotoimistoon rekisteriä varten.

- ensimmäinen kontrolli 1-3kk leikkauksesta
- toinen kontrolli 1v kuluttua leikkauksesta
- Seuraavat kontrollit vähintään 5 vuoden välein

Kontrollikäyntien yhteydessä vähintään munuaistoiminnan (kreatiniini), virtsanäytteen, veren sokeritasapainon ja verenpaineen seuranta

# 4. LÄÄKEHOITO JA SEURANTA ALKUVAIHEESSA SIIRRON JÄLKEEN

## MUNUAISSIIRTO

### ANTIBIOTTIPROFYLAKSIA

- Kefuroksiimi leikkauksen yhteydessä ja leikkauksen jälkeen kertaannoksena
- Trimetopriimi-sulfametoksatsoli (Cotrim) kaikille heti leikkauksen jälkeen munuaisfunktiosta riippumatta. Kesto 6kk. Jos sulfa-allergia tai haittavaikutuksia (ihottuma, sytopeniat) vaihtoehtona pentamidiini-inhalaatiot (alkuun 2 viikon välein kahdesti, sitten 1kk välein ad 6kk)
- Mikäli aiemmin hoidettu TBC tai selvä tiedossa oleva altistus, harkitse profylaksiaa (etukäteen suunnitellusti infektiolääkäreä konsultoiden). Yleensä INH + B6- vitamiini 9kk ajan

### VIRUSPROFYLAKSIA

#### Valgansikloviiri (Valcyte)

- Käytetään niissä tapauksissa, jossa CMV- seroposiitiviselta luovuttajalta on siirretty munuainen CMV-seronegatiivisille potilaalle (D+/R-)
- Annos säädetään munuaisfunktion mukaan (ks Pharmaca); jos vielä dialyysissa, annetaan 450mg joka toinen päivä, hyvällä munuaisfunktiolla (eGFR>60ml/min) annos 900mgx1
- Kesto 6kk
- Erityisen harkinnan mukaan voidaan antaa myös CMV-seroposiitiviselle (esim. jos hankalia CMV-ongelmia aiemman siirron yhteydessä, ATG:ta annettu induktiossa)
- Valcyte profylaksia rejektion hoitojen yhteydessä 2 (-4) vk ajan

### MUU LÄÄKITYS

- Tromboosiprofylaksia LMWH- valmisteella:
  - aloitetaan heti operaation jälkeen kun ultraääni tehty, eikä siinä todettu merkittäviä hematoomia tai muita ongelmia
  - Jatketaan yleensä n. 7-14 vrk ajan leikkauksesta, tai sairaalahoidon ja immobilisaation keston mukaan harkiten
  - Subkutaanisti: Fragmin 2500x1, Klexane 20-40mgx1, Innohep 2500-3500x1
  - Mikäli ennen leikkausta käytössä ollut Marevan tai muu antikoagulaatiohoito, LMWH- valmisteen annoksen nosto tilanteen mukaan; Marevan aloitus polikliinisesti >1kk siirrosta jos tilanne stabiili eikä näköpiirissä esim. siirrebiopsian tarvetta.
- Alfasalpaaja (tamsulosiini): kaikille yli 50v miehille tai jos vastaava valmiste ollut käytössä ennen leikkausta. Jos ei aiempaa lääkityksen tarvetta, jatketaan yleensä n. ad 3kk leikkauksesta.
- Vatsansuojälääkitys kaikille (omepratsoli 40mg tai vastaava) 3kk ajan tai tarvittaessa pidempään. On muistettavaa että on interaktiota Cellceptin kanssa.
- Verenpainelääkkeet ovat usein tarpeen alkuvaiheessa (alkuvaiheessa Ca-salpaajat, esim amlodipiini suositeltavia, vaikutus tulee nopeasti; huomioi interaktiot siklosporiinin kanssa). ACE-estäjien tai sartaanien aloitus krea- nousun riskin vuoksi vasta kun siirteen toiminta stabiloitunut (n. 3-6kk siirrosta).
- ASA aloitetaan jos on indikaatio kun siirre toimii, eikä välitöntä uhkaa biopsioille tai muille punktioille.
- Statiinit aloitetaan uudelleen kun tilanne on stabiloitunut (interaktio CNl:n kanssa, maksa-arvojen nousu).
- Mikäli munuainen ei heti käynnisty, jatketaan tilanteen mukaan Renavit, Fosforinsitojat, Parikalsitoli ja sinakalseetti (mikäli iso annos käytössä ennen siirtoa, harkitse jatkamista suoraan esim. puolikkaalla annoksella).

### HAIMASIIRTO

#### TEHO-OSASTOLLA:

- UÄ (munuais- ja haimasiirännäisen UÄ-doppler tutkimus) tehdään päivittäin teho-osastolla
- Verensokeriseuranta 1h välein ensimmäiset 12h jonka jälkeen 2h välein. Kun verensokeri stabiloitunut 6h välein ja aina ennen aterioita ja näitten jälkeen.
- G10 40 ml/h + ins Actrapid inf, tavoite gluk 5-8
- Potilas voidaan mobilisoida välittömästi, kuten munuaissiirtopotilaat.
- Enteraalinen ravitsemus aloitetaan mahdollisimman nopeasti leikkauksen jälkeen, kuitenkin vasta kun suolen motiliteetti (suoliäänet) on käynnistynyt, yleensä 2-3 post op päivänä.
- Leikkausalueen dreenit voidaan poistaa 3-6 post. op päivänä riippuen dreeneritteen määrästä ja laadusta. Poisto viimeistään kun erityis < 250ml/vrk.
- Virtsakatetria pidetään tavanomaiset 5 vrk

### ANTIMIKROBILÄÄKKEET

- Antibioottiprofylaksi 0 - 4 vrk
  - Tazocin 4 g x 3 iv
  - Ciproxin 400 mg x 2 iv
  - Diflucan 400 mg x1 iv

Sen jälkeen jatketaan suun kautta tarvittaessa Ciproxin (500mgx2 tai munuaisfunktion mukaan) ja Diflucan (200mgx1) ad 7-10 vrk

- Pneumokystisprofylaksi
  - Sulfatrimetopriimi (Cotrim) aloitetaan 1 post. op. päivänä annoksella 1 tabl/vrk ja jatketaan 6 kk ajan.
  - Sulfa-allergikoille aloitetaan Pentamidi-inhalaatiot erillisen skeeman mukaan, kuten munuaissiirroissa.
- CMV-profylaksi
  - per os Valganciclovir 900 mg x 1 (tai munuaisfunktion mukaan)
  - kesto 6 kuukautta jos D+/R-

### MUU LÄÄKITYS

#### Laksatiivit

- Suurimmalla osalla diabeetikoista on obstipaatio ja tästä syystä tarvitsevat laksatiiveja, jotka aloitetaan 1 post. op päivänä + Primperan 10 mg x 3 iv.

#### Tromboosiprofylaksi

- Fragmin 2500 ky x 2/vrk . ASA aloitetaan 1 pop 100 mg x 1 po.
- Anti-FXa pitoisuutta jäännöspitoisuus (tavoite 0.10-015) jäännöspitoisuus otetaan 10 tuntia edellisestä pistoksesta.

#### Haiman eksokriinisen toiminnan suppressio

- Sandostatin 100µg s.c. ad 3 vrk postop. Jos S-amyl edelleen korkeat ja/tai dreeni erite runsasta voidaan jatkaa ad 7 vrk postop

#### Ulkusprofylaksi

- Haima-munuaissiirron jälkeen jokin protonipumppu inhibiittori (Somac/Nexium) (40mg)

# 5. VÄLITTÖMÄT KOMPLIKAATIOT SIIRRON JÄLKEEN

## VÄLITTÖMÄT KOMPLIKAATIOT MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

### VIRTSALEKAASI

- Oireena yleensä kova vatsakipu, kuume, CRP- nousu, nestekollektioiden kertyminen siirteen ja rakon väliin, joskus virtsaneritys leikkaushaavasta
- Määritetään neste- punktaatin tai eritteen kreatiniini (krea on selvästi korkeampi kuin P-krea, usein >1000)
- Dg varmistuu antegradisessa pyelografiassa (virtsa ekstravasoiuu ureterista kudoksiin)
- Välittömästi pyelostomia suojaamaan
- Dreeni lekaasi-onteloon, mikäli sellainen näkyy UÄ:ssä
- Jos virtsaa menee hyvin rakkoon, tupla-J-stentin asennus
- Operatiiviseen korjaukseen (ureterin katkaisu ja uusi anastomoosi tai rekonstruktio omalla ureterilla) voi ryhtyä joko välittömästi varhaisessa vaiheessa (5 vrk sisällä leikkauksesta), tai sitten vasta riittävän pitkän kudosten "kuivauksen" jälkeen, aikaisintaan n. 3kk kuluttua

### URETER-STENOOSI

- Tulee yleensä siirteen ureterin distaalipäähän, joka altis iskemialle
- Riski suurempi donorin iän kasvaessa
- Ilmenee siirteen hydronefroosina UÄ:ssä
- Tulee usein ensimmäisten viikkojen aikana siirrosta. Myöhemminkin harvoin esim. rejektion yhteydessä. Diagnoosi varmistetaan antegradisella pyelografialla
- Alkuun pyelostomia hydronefroosin hoidoksi mahdollisimman pian tai harkinta varhaisesta operatiivisesta korjauksesta
- Hoito tupla- J- stentillä jos mahdollista (stentin poisto 3-12kk kuluttua arvion mukaan), jatkossa harkinta operatiivisesta korjauksesta tarvittaessa

### LYMFOSEELE

- syntyy ilmeisesti leikkauksessa katkaistujen imusuonten seurauksena
- tavallisimmin siirteen ja rakon välissä
- yleensä konservatiivinen hoito, seuranta UÄ:llä
- jos lymsofeele aiheuttaa oireita (kreatiniinin nousu, turvotukset), eli komprimoi ureteria, siirrettä, tai sentraalisia veenoja (tromboosiriski) ja on kookas (>n. 10cm), harkittava hoitoa:
  1. Laparoskooppinen tai avoin fenestraatio vatsaonteloon
  2. Etanoli- injektio (harvoin tehokas)
  3. Lymfoseelen kuivattaminen pitkäaikaisella drenillä (vaatii viikkojen / kuukausien hoidon)

### HAAVAN AUKEAMINEN/TULEHDUS

- tavallinen riskitekijä on ylipaino

### SIIRTEEN LASKIMOTUKOS

- Tulee useimmiten ensimmäisten vuorokausien kuluttua leikkauksesta
- Siirteen toimimattomuus, kipu leikkausalueella (johtuen siirteen turpoamisesta), makroskooppinen hematuria
- Diagnoosi tehdään ultraäänellä
- Hoito päivystysleikkaus, siirteen toimintaa pystytään vain hyvin harvoin pelastamaan, vaan joudutaan tekemään transplantektomia

### VERENVUOTO LEIKKAUSALUEELLE

- Lähes kaikilla näkyy pieniä merkityksettömiä verenvuotoja leikkausalueella
- Useimmiten ensimmäisten vuorokausien kuluttua leikkauksesta
- Diagnoosi ultraäänellä ja verenkuvasta (Hb- lasku)
- Jos kookas hematooma, varhainen operatiivinen evakuaatio aiheellinen
- Serooma-vaiheessa kollektioiden tyhjennys punktiolla



### SIIRTEEN VALTIMOSTENOOSI

- Voi kehittyä varhain, jolloin usein kyseessä kirurginen ongelma (valtimon kiertyminen ja mutka), myöhemmin liittyy ateroskleroosiin
- Ilmenee siirteen dysfunktiona, verenpaineiden nousuna, voimakkaana kreatiniinin nousuna ACE-estäjän tai AT- salpaajan aloituksen yhteydessä
- Joskus epäily ultraäänessä (voi näkyä kiihtynyttä virtausta valtimossa, alhainen resistenssi-indeksi)
- Diagnoosi MRI- angiografiassa
- Angioradiologinen interventio oireisissa stenoosissa, pallolaajennus ja mahdollisesti stenttaus, joskus operatiivinen korjaus

### VÄLITTÖMÄT KOMPLIKAATIOT HAIMANSIIRRON JÄLKEEN

#### VERENVUOTO

- useimmiten verenvuoto esiintyy ensimmäisen viikon aikana leikkauksesta, vuoto voi tulla itse haimasiirteestä, munuaissiirteestä, suolisauhasta tai dreeniaukoista. Jos osastolla todetaan anemisoitumista, seurataan tiheästi potilaan vointia ja Hb-tasoa. Tarvittaessa siirretään teholle.
- diagnoosi vatsan UÄ (tarvittaessa vatsan CT), verenkuva (Hb lasku). Jos UÄ:ssä ei selvää vuotoa selittävää silloin vuoto voi olla suolisauhasta, jolloin on melena tai hematokezia.
- antikoagulaation vähennys/lopetus, vuodon korjaus ja tarvittaessa reoperatio ja hematoman evakuaatio, suolisauhan vuodossa kaksoispallotähystys/leikkaus

#### PANKREATIITTI

- siirännäishaiman pankreatiitti esiintyy yleensä ensimmäisten viikkojen aikana leikkauksesta mutta voi myös tulla milloin vain
- Haimatulehdus voi olla lievä, aiheuttaen vain p-amyl ja dreeni-amylaasin nousua tai voi olla vaikea nekrotisoiva haimatulehdus
- oireena vatsakipu, suoliston vetovaikeus, kuume, sepsis, p-amyl ja CRP nousu.
- diagnoosi vatsan UÄ, ja tarvittaessa CT tai MRI
- hoituu yleensä konservatiivisella hoidolla. Hyvä nesteytys on hyvin tärkeää.
- haimatulehduksen jälkeen voi kehittyä akuutteja nestekollektioita/ pseudokystia

### NESTEKOLLEKTIOT / ABSKESSIT

- nestekollektio vatsaontelossa esiintyy yleensä ensimmäisten viikkojen / kuukausien aikana leikkauksesta
- voi aiheuttaa vatsakipuja, suoliston vetovaikeutta ja kuumetta. Laboratoriokokeissa p-amyl ja CRP voivat olla koholla. Kyse voi olla akuutista nestekollektiosta, pseudokystasta tai absessista
- diagnoosi vatsan UÄ ja CT tai MRI
- pieni nestekollektio joka ei aiheuta oireita ei vaadi toimenpiteitä. Mikäli suuri kysta tai epäily että kollektio infektoitunut, tehdään UÄ- ohjattuna dreneeraus ja otetaan kollektiosta amylaasit, bakteeri- ja sieninäytteet

### HAIMASIIRTEEN VENATROMBI

- haimasiirränäisen veena trombi on yleisin syy graftin poistoon ja esiintyy yleensä ensimmäisten viikkojen aikana siirrosta
- oireena kipu, hyperglykemia ja suurentunut insuliinin tarve
- diagnoosi UÄ, varjoaine CT/MRI
- osittaista veena trombia voi yrittää liuottaa mutta yleensä siirre menetetään ja joudutaan poistamaan

### SUOLISAUMAN PETTÄMINEN

- esiintyy useimmiten ensimmäisenä viikkona leikkauksen jälkeen.
- vatsakipu ja dreeni amylaasin kohoaminen voivat olla merkki suolisauman pettämisestä
- diagnoosi vatsan UÄ ja CT
- pieni lekaasi voi hoitua konservatiivisesti mutta yleensä suolisauman lekaasi vaatii relaparotomian.

# 6. SEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

## ENSIMMÄINEN KUUKAUSI MUNUAISSIIRROSTA

- Mobilisaatio mahdollisimman pian leikkauksesta
- PD-katetri poistetaan rauhallisessa vaiheessa omassa sairaalassa n. 1-2kk siirrosta. Jos epäillään infektiota, poistetaan välittömästi.
- Siirrebiopsia on indisoitu:
  - Jos siirre ei käynnisty, n. 8-10 pv kohdalla siirrosta otetaan ensimmäinen biopsia; uusi biopsia 7-14 pv välein kunnes siirre toimii
  - Jos krea- lasku pysähtyy tai kääntyy uudelleen nousuun
  - Kehittyy merkittävä proteinuria (siirteeseen uusiutuva glomerulonefriitti)

## OSASTOHOIDON KESTO

- Potilas siirtyy omaan sairaalaan sovitun käytännön mukaisesti aikaisintaan kun 7-14 pv leikkauksesta takana, edellyttäen siirteen stabiilia ja hyvää toimintaa
- HUS-alueen potilaat voivat kotiutua / käydä kotilomilla aikaisintaan n. 6-7 pv jälkeen siirrosta, mutta lab kokeet katsottava kuitenkin x 3 viikossa 7-14 pv leikkauksesta, sen jälkeen x 2 viikossa ad 1kk siirrosta.

## MYÖHÄISSEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN (>1KK)

Kontrollit harvenevat ajan myötä. Seuraavassa taulukossa on suositeltu seurannan tiheys:

Aika siirrosta	Välikontrolli ja hoitokirje	Vastaanotto
1-3 kk	joka viikko	joka 2.-3. viikko
3-6 kk	joka 3. viikko	6. viikon välein
6-12kk	joka 4. viikko	8. viikon välein
12-24kk	2 kk:n välein	4 kk:n välein
24-48kk	3 kk:n välein	6 kk:n välein
48kk-	-	6 kuukautta

## 6. SEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

- Vastaanoton yhteydessä laboratoriotulokset vaihtelevat ajankohdan mukaan, mutta kreatiniini ja lääkepitoisuus tulee aina mitata rutiinilaboratoriokontrollien yhteydessä. Paketit koskevat HUS- alueen potilaita (HUSLAB- paketteja), sisältö lueteltu alla.
- 1., 3., 6., ja 12. kk siirrosta tilataan KiTx1 (HUSLAB:ssa). Lisäksi 1kk kohdalla siirron jälkeen tutkitaan myöskin Pt-Gluk-R1 (ei diabeetikoilla)
- Välikontrollina vastaanoton yhteydessä tilataan KiTxSuppea (HUSLAB)-paketti
- Vastaanottojen välillä hoitokirjeiden yhteydessä tarkistetaan lääkeainepitoisuus (CyA tai Takro) ja kreatiniini. Lisäksi kontrolloidaan lääkepitoisuutta 3-7 päivää annosmuutoksen jälkeen.
- CMV-profylaksian päätyttyä kontrolloidaan CMVnh 2-4 vk:n välein ensimmäisen 2-3 kk ajan
- Protokollabiopsian yhteydessä tilataan BIOPSIARUITTINIT-paketti (HUSLAB: PVKT, Krea, Na, K, CRP, PLV, APTT, TT). Lisäksi Ki-PAD, LEU-ES (leukosyyttivasta-aineet) ja CyA/Takro/Siro. Siirännäisen UÄ tarkistetaan ensin ettei ole vasta-aihetta biopsialle.
- Joka vuosikontrollin yhteydessä tilataan KiTxV (HUSLAB)-paketti.
- 6 kk kohdalla otetaan protokollabiopsia kun:
  - aiempi rejektio
  - GFR <30ml/min
  - immunisoitunut ennen siirtoa (korkea PRA)
  - tiedossa donor-spesifinen vasta-aine
  - huono DR-sopivuus (DR mismatch 2)
- Muussa tapauksessa otetaan kaikilta protokollabiopsia 12 kk kuluttua siirrosta, ellei vasta-aihetta. Jos 6kk protokollabiopsia ei ollut normaali, otetaan protokollabiopsia myös 12kk kohdalla.
- Siirrebiopsia on muuten indisoitu kun:
  - kreatiniini nousee joko nopeasti tai hitaasti
  - de novo hematuria ja/tai proteinuria (jopa pieni määrä)
  - todetaan uusi donor spesifinen vasta-aine ja epäily vasta-ainevälitteisestä vauriosta
- jos BK-viremia >1000 kopiota/ml (pyydetään patologilta SV40T-Ag osoitus siirrebiopsiasta)

## 6. SEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

### HUSLAB:N TRANSPLANTAATIOPOTILAAN LABORATORIOPAKETIT

<b>Paketit</b>	<b>KiTx1</b>	<b>KiTxSuppea</b>	<b>KiTxV</b>
PVKT	x	x	x
CRP	x	x	x
Krea	x	x	x
Na / K/ Ca-ion	x	x	x
Pi	x		x
PTH	x		x
Kys C	x		x
ALAT/AFOS	x		x
Amyl	x		
Mg-ion	x		
Kol			x
HbA1c	x		x
U-AlbKrea	x	x	x
U-kemseul	x	x	x
U-solut	x		
U-viljely	x		
CMVnh/EBVnh/BKVNh	x		
Cya/Takro/Siro	x	x	x
EKG			x

### NUOREN POTILAAN SEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

Nuoren elinsiirtopotilaan seuranta pitää olla tavanomaista tiiviimpää siksi, että näillä potilailla on suuri riski menettää siirteen toiminta huonon komplianssin seurauksena.

#### VALMISTUMINEN LASTEN NEFROLOGIAN SEURANNAN AIKANA

- Valmistautuminen aikuispuolelle siirtymiseen alkaa oikeastaan kun lapsi sairastuu krooniseen munuaissairauteen. Kun lapsi on noin 10-vuoden ikäinen, aletaan lasta ja perhettä valmistamaan siihen, että lapsi pyydetään lääkärin vastaanotolle ensin ja vasta vastaanoton lopuksi pyydetään mukaan vanhemmat
- Murrosiän alettua n. 13- 14-vuotiaana nuoret siirretään nuorisovastaanotolle, johon on keskitetty nuoret elinsiirtopotilaat.
- Nuorisovastaanotolle siirtymisen jälkeen potilas esitellään nuorisopsykiatrinen työryhmälle
- On toivottavaa, että nuori kykenee tulemaan itsenäisesti vastaanotolle myös ilman vanhempiaan
- Vastaanottokäyntien yhteydessä pyritään käymään nuoren kanssa läpi ainakin kerran transiiovaiheen aikana erillisessä listassa olevat aiheet.
- 15–17-vuoden iässä tehdään kyselytutkimus sekä nuorelle että perheelle nuoren tiedoista sairaudestaan ja sen hoidosta, sekä ajatuksista aikuispuolelle siirtymisestä.
- Moniammatillinen työryhmä, johon kuuluu ainakin lääkäri, sairaanhoitaja, nuorisopsykiatri ja sosiaalityöntekijä sekä mahdollisia muita nuoren hoitoon liittyviä ammattihenkilöitä, kokoontuu arvioimaan nuoren kypsyttä ja mahdollisuuksia aikuispuolelle siirtymiseen.
- Ei ole ikärajaa hoidon siirtymiselle aikuispuolelle, mutta useimmiten se tapahtuu kun nuori on 18–20 vuotias.

### SEURANTA AIKUISNEFROLOGIAAN SIIRTYMISEN AIKANA

- Kun nuori ja perhe ovat kypsiä aikuispuolelle siirtymiseen, erikoislääkäri tekee yhteenvedon nuoren sairaushistoriasta ja siirtymisestä järjestetään yhteistapaaminen sairaalan lasten nefrologisen ja aikuispuolen työryhmän kanssa.
- Sovitaan siirtymispäivä, jolloin nuori tulee lastenpuolelle viimeiseen kontrolliin ja samalla käynnillä käydään nuoren kanssa aikuispuolen poliklinikalla tapaamassa aikuispuolen lääkäriä ja sairaanhoitajaa
- Ensimmäinen kontrolliaika aikuispuolelle kestää 60 minuuttia. Pyritään keskittymään seuranta yhdelle seniorilääkärille.
- Munuaissiirron iästä riippumatta, aikuispuolen kontrollit järjestetään 3 kk välein ainakin kahden vuoden ajan. Nefrologi arvioi missä vaiheessa nuoren siirtopotilaan seuranta voidaan järjestää samoin aikavälein kuin muiden aikuispotilaiden. Transitio on prosessi joka jatkuu 25–27 ikävuoteen saakka.
- Nefrologin vastaanotolla käydään läpi munuaissiirteen toiminnan lisäksi miten on mennyt muuten, onko ollut mitään erityisiä sairauksia tai infektioita, lääkekomplianssin mahdolliset ongelmat, miten koulu ja harrastukset sujuvat, ja keskustellaan ehkäisymenetelmistä, terveellisistä elämäntavoista, ja taloudellisista tai sosiaalisista ongelmista

## 7. SEURANTA HAIMANSIIRRON JÄLKEEN

- Osastohoitojakso haimansiirron jälkeen kestää noin 10 vrk:sta 3 viikkoon riippuen potilaan toipumisesta ja kotipaikkakunnasta.
- Osastohoitojakson jälkeen potilaat mittaavat verensokerin 4 kertaa vrk:ssa
  - Tavoitteena aterianjälkeiset sokerit <10, tarvittaessa lyhytvaikutteinen insuliini
  - Steroidihoidon aikana insuliinintarve suurin iltapäivällä / alkuillasta
- Kontrollikäynnit (tai ainakin laboratoriokokeet) vähintään viikoittain ad 2 kuukautta kotiutuksesta, tämän jälkeen joka toinen viikko 3-9 kuukautta siirrosta ja kerran kuukaudessa 9-12 kuukautta siirrosta.
- Potilaat jotka tulevat HUS:in ulkopuolelta käyvät elinsiirtoyksikössä os. K5A:n päiväosastolla kontrollikäynneillä alussa 2 tai 3 viikon välein riippuen siitä milloin kotiutuminen tapahtuu. Kontrollikäynnit elinsiirtoyksikössä jatkossa ovat 3, 6, 9, 12, 18 ja 24 kuukauden kohdalla siirrosta ja tämän jälkeen vuosittain.
- Seurantalaboratoriokokeet otetaan kuten munuaissiirtopotilailla, mutta lisäksi otetaan C-peptidi, P-amyl, verensokeri ja HbA1c.
- Kaksoispalloenteroskopiaan pyritään järjestämään ensimmäisen osastohoitojakson aikana (n.3 viikon kohdalla) ja 6 kuukauden kohdalla siirrosta
- Vuoden kohdalla otetaan munuaisesta protokollabiopsia ja verestä HLA vasta-aineet.
- Siirrännäisten UÄ-kontrollikuvaus herkästi jos P-krea tai P-amyl arvot nousevat.



# 8. IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## YLEISTÄ IMMUNOSUPPRESSIOSTA

- Hoito jaetaan kahteen vaiheeseen: induktio- ja ylläpitohoito.
- Induktiona kaikille annetaan leikkauksen yhteydessä kortikosteroidia. Sen lisäksi voidaan antaa joko basiliximabi tai ATG mikäli potilaan immunologinen riski on korkea tai halutaan minimoida kortisonin käyttöä.
- Ylläpitohoitoon kuuluu kortisoni, anti-metaboliitti (joko atsatiopriini tai mykofenolihappo), sekä kalsineuriinin estäjä (joko siklosporiini tai takrolimuusi).
- Kortisonin ja kalsineuriinin estäjän annokset ovat alkuvaiheessa korkeat mutta niitä lasketaan ensimmäisen vuoden aikana, jonka jälkeen annokset harvemmin muuttuvat.
- Kalsineuriinin estäjän annos määritellään jäännöspitoisuuksien mittausten perusteella, koska näillä lääkkeillä on yksilöllinen imeytymisprofiili ja metabolia, runsaasti interaktioita, sekä kapea terapeuttinen ikkuna.
- MMF-annos pysyy muuttumattomana ja jäännöspitoisuuksia ei tarvitse seurata. Siklosporiinin kanssa käytetään isompaa MMF-annosta, koska siklosporiini laskee mykofenolaatille altistumista n. 30–40% enterohepaattisen kierron interaktion vuoksi.
- Harvemmin käytetty lääke on sirolimuusi, joka kuuluu mTor-estäjien ryhmään. Sen käyttö voi olla perusteltua jos todetaan kalsineuriinin estäjien aiheuttamia hankalia haittavaikutuksia (esim. nefro- tai neurotoksisuus) tai hankalien toistuvien ihosyöpien vuoksi

Immunosuppression haittavaikutukset ilmenevät kaikilla elinsiirtopotilailla tavallisimmin hoidon alkuvaiheessa ja myöskin:

- immunosuppressiivisen lääkityksen annosmuutosten jälkeen
- lääkemetabolian muuttuessa maksan tai munuaisten toiminnan heikentyessä tai lääkeaineinteraktion seurauksena.

Oleellista on ennakoida ja tunnistaa äkilliset tai vakavat sivuvaikutukset riittävän ajoissa, kuten

- sytopenia
- infektio
- munuaisten tai maksan toimintahäiriö
- maligniteetti
- osteoporoosi
- hyperlipidemia

Vuosia kestäneen immunosuppressiivisen hoidon seurauksena kasvaa riski munuaisten vajaatoiminnalle ja maligniteeteille, erityisesti lymfoproliferatiiviselle taudille (lymfooma) ja ihosyövälle.

### SIKLOSPORIINI

- Kalsineuriinin estäjä
- Haittavaikutukset:
  - Akuutti tai krooninen nefrotoksisuus
    - Akuutti liittyy suuriin lääkeannoksiin, on ajoissa havaittuna palautuva.
  - Hypertensio
  - Hyperlipidemia
  - Neurotoksisuus: vapina, päänsärky, kouristukset
  - Maksan toimintahäiriö
  - Hyperkalemia (erityisesti jos on munuaisten vajaatoiminta).
  - Hypomagnesemia
  - Hyperurikemia
  - Hirsutismi, ienhyperplasia

### INTERAKTIOT

- Siklosporiinipitoisuuksia nostavat mm. CYP 3A4 -inhibiittorit.
  - Makrolidit (erytromysiini, klaritromysiini)
  - Ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, metronidatsoli
  - Diltiatseemi, verapamiili, amlodipiini, nikardipiini
  - Metoklopramidi, oraaliset kontraseptiivit, suuret steroidiannokset, sirolimuusi, allopurinoli, amiodaroni, proteaasi-inhibiittorit
  - Greippimehu voi lisätä siklosporiinin hyötyosuutta ja nostaa pitoisuuksia.
- Siklosporiinipitoisuuksia laskevat mm. CYP 3A4 -induktorit.
  - Barbituraatit, fenytoloni, karbamatsepiini
  - Rifampisiini, isoniatsidi
  - Orlistaatti, mäkikuismaute
- Useimpien statiinien pitoisuudet nousevat siklosporiinihoidon aikana merkittävästi (ei koske fluvastatiinia), jolloin rabdomyolyyysin riski kasvaa. Aloitus varovaisesti seuraten pitoisuuksia
  - Etsetimibia voi käyttää normaalia pienemmällä annoksella

### TAKROLIMUUSI

- Kalsineuriinin estäjä
- Sivuvaikutukset ja interaktiot pääsääntöisesti kuten siklosporiinilla (paitsi ei hirsutismia eikä ienhyperplasiaa), erityisesti
  - Hyperglykemia
  - Neurotoksisuus
  - Nefrotoksisuus

### GLUKOKORTIKOIDIT

- Vaikuttavat monessa kohtaa T-soluaktivaatiossa
- Haittavaikutukset:
  - Hyperglykemia
  - Ulkustauti
  - Psykyen muutokset, psykoosi
  - Cushingin tauti
  - Osteoporoosi, osteonekroosi
  - Painon nousu
  - Lihashaikkous
  - Harmaakaihi
  - Ihon ohentuminen, akne
  - Kasvun hidastuminen lapsilla
  - hyperlipidemia

### MYKOFENOLAATTIMOFETIILI (MMF)

- Antimetaboliitti
- Haittavaikutukset:
- Gastrointestinaaliset sivuvaikutukset: pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ripuli, esofagiitti tai gastriitti
  - Tavallisia hoidon alkuvaiheessa
  - Suljettava pois infektio (mm. sytomegalovirus)
  - Joskus vaihto mykofenolaattisuolaan (Myfortic) voi auttaa ylä- GI-kanavan haittavaikutuksiin
- Luuydindepressio:
  - Anemia
  - Leukopenia
    - Harkinta lääkkeen tauotuksesta tai annoksen pienennyksestä, jos B-Leuk on alle  $3,0 \times 10^9$ .
  - Trombosytopenia
    - Yleensä samanaikaisesti leukopenian kanssa
    - Harkinta lääkkeen tauotuksesta tai annoksen pienennyksestä, jos B-Tromb on alle  $40 \times 10^9$ .

## 8. IMMUNOSUPPRESIIVISET LÄÄKKEET

- Interaktiot: asikloviiri ja gansikloviiri nostavat ja siklosporiini laskee pitoisuuksia.
- On teratogeeninen ja käyttö lopetettava vähintään 6 viikkoa ennen suunniteltua raskautta
- Käyttö imetyksen aikana harkittava erikseen

### ATSATIOPRIINI

- Antimetaboliitti
- Haittavaikutukset:
  - Luuydindepressio
  - Leukopenian ja/tai trombosytopenian ilmaantuessa lääkkeen tautus kuten MMF:n yhteydessä
  - Anemia
  - Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
  - Maksan toimintahäiriö, haimatulehdus
  - Allergiset reaktiot
- Allopurinoli estää atsatiopriinin metaboliaa ja voimistaa sen luuydintä lamaavaa vaikutusta, älä käytä yhdessä

### SIROLIMUUSI

- mTOR-estäjä
- Haittavaikutukset annosriippuvaisia
  - Hyperlipidemia
  - Trombopenia, leukopenia, anemia
  - Hidastunut haavan paraneminen
  - Proteinuria
  - Suun limakalvohaavaumat
  - Ihottuma
  - Interstitiaalinen keuhkokuume
- Potenttoivat CyA-vaikutuksia
- Ei ole tietoa onko teratogeeninen, mutta lienee syytä välttää raskauden aikana

### ATG

- Polyklonaalista lymfosyytti-vasta-ainetta (ATG) käytetään induktiossa haimansiirrossa ja vaikeasti immunisoituneiden munuaissiirtopotilaiden hoidossa, sekä erityistilanteissa vaikean soluvälitteisen hyljinnän hoidossa.
- Sivuvaikutuksia
  - Sytokiinioireyhtymä: vilunväristykset, kuume, päänsärky, pahoinvointi
  - Leukopenia, trombosytopenia
  - Anafylaksia
  - Infektioalttius
  - Lisääntynyt maligniteetti riski, (lymfoproliferatiivinen tauti)

### ANTI CD 25 -VASTA-AINEET

- Kimeeristä (basiliksimumabi) anti CD 25 -vasta-aineita (IL-2R)
- Käytetään immunisoituneiden munuaissiirtopotilaiden induktiohoidossa siirron yhteydessä.
- Sivuvaikutukset ovat vähäisiä.

### IMMUNOSUPPRESSIO-LÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUKSET

	CsA	Takro	Steroidi	Sirolimuusi	MMF/AZA
Nefrotoksisuus	++	++	-	-	-
Hypertensio	++	+	++	-	-
Hyperlipidemia	+	+	++	+++	-
Neurotoksisuus	+	++	+	-	-
Diabetes	+	++	++	-	-
lenhyperplasia	++	-	-	-	-
Leukopenia	-	-	-	+	+ / ++
Trombopenia	-	-	-	++	+ / +
Ripuli	+	+	-	+	+++ / +
Osteoporoosi	+	+	+++	-	-
Maksatoksisuus	+	+	-	+	+++ / +++

## 9. IMMUNOSUPPRESSIO MUNUAISSIIRROSSA

Tavallisimmat yhdistelmät:

- Siklosporiini + Mykofenolaatti + Metyyliprednisoloni
  - ensimmäiseen siirtoon tulevat immunisoitumattomat potilaat (PRA<30 %)
- Takrolimuusi + Mykofenolaatti + Metyyliprednisoloni
  - uusintasiirtoon tulevat potilaat (PRA<50 %)
  - ensimmäiseen siirtoon tulevat, jolla PRA 30 % -50 %
  - harkituissa erityisindikaatioissa, esim. erityinen vasta-aihe kortisonihoidolle, tietoisesti valittu siirron saaja, jolla suboptimaalinen HLA-yhteensopivuus luovuttajan kanssa (huonompi kuin 3/0 tai 2/1).
- Takrolimuusi + Mykofenolaatti + Metyyliprednisoloni + Basiliksimabi
  - ensimmäiseen siirtoon tulevat immunisoituneet (toistuvasti PRA>50 %)
  - uusintasiirtoon tulevat immunologiset riskipotilaat (PRA>50 %)
- Takrolimuusi + Mykofenolaatti + Metyyliprednisoloni + ATG-Fresenius
  - multilevyltä tulevat korkeasti immunisoituneet riski potilaat (PRA>80 %), ei STAMP tai LAMP osumalla tulleita potilaita
  - ATG induktiossa 8mg/kg ja 3 seuraavana vrk 3mg/kg + Valcyte munuaisfunktion mukaan 3 kk ajaksi, jos D+/R- 6 kk

### SIKLOSPORIINIPOHJAINEN LÄÄKITYS ILMAN INDUKTIOTA

#### Siklosporiini

- 5mg/kg annetaan ennen leikkausta, sen jälkeen annos määräytyy pitoisuus- määrityksien mukaan
- pitoisuustavoite ensimmäisinä viikkoina n. 170 -200 ug/ml

#### Mykofenolaattimofetiili

- 1000mg x 2 (pienikokoisilla potilailla annoksen reduktio)
- n. 1/3:lla joudutaan annosta redusomaan tai lääkitystä tauottamaan maksa-arvojen nousun tai ylävatsavaivojen vuoksi; lyhyen tauon tai reduktion jälkeen pyritään palaamaan isoimpaan siedettyyn annokseen
- Huom: mikäli MMF joudutaan tauottamaan, on rejektioriski kohonnut

#### Steroidi (metyyliprednisoloni)

- leikkauksen yhteydessä annetaan 250mg i.v.
- pop 1-3 annos on 1 mg/kg (jaettuna kahteen osaan  $\frac{3}{4} + \frac{1}{4}$ )
- pop 4-6 annos 0.8 mg/kg (jaettuna kahteen osaan  $\frac{3}{4} + \frac{1}{4}$ )
- pop 7-9 annos 0.5mg/kg yhdessä annoksessa, päivittäin annosta laskien
- pop 10-14 annos 20mgx1
- pop 14-20: annos 16mgx1
- pop 21- annos 12mgx1
- steroidiannoksen reduktio nopeammin jos ongelmia verensokerin hallinnassa, virtsalekaasi yms.



### TAKROLIMUUSIPOHJAINEN IMMUNOSUPPRESSIO (± INDUKTIO BASILIKSIMABILLA)

#### Basiliksimabi (Simulect)

- Annetaan 20mg leikkauksen yhteydessä ja 4. Pop 20 mg i.v.

#### Takrolimuusi (Prograf)

- 0.1 mg/kg p.o. ennen leikkausta
- pop vrk:sta lähtien 0.1mg/kg x 2
- Jonkin verran kumulaatiota, todellinen pitoisuus tulee esiin vasta 3-4 pv kuluttua
- Pitoisuustavoite n. 8-12 ug/ml (1-14vrk), sitten 5-10 mg/ml (päivinä 15-90)
- Kun oikea annos löytynyt, harkitse Advagrafiin siirtymistä (vaihto 1:1 suhteessa)

#### Mykofenolaattimofetiili

- 500mg x 2

#### Steroidi (metyyliprednisoloni)

- pop 1: 125 mg i.v.
- pop 2-14: 16mgx1
- 15-28: 12mgx1

### IMMUNOSUPPRESSION ANNOSTELUN VÄHENNYS YLI 1KK SIIRROSTA

- Munuaissiirtopotilaan immunosuppressiolääkitys muuttuu ajan kuluessa siirron jälkeen
- Kortikosteroidin lopetus arvioidaan yksilöllisesti immunologisen riskin, perustaudin, ja mahdollisten haittavaikutusten perusteella
- Steroidin lopetusta ei suositella jos tiedossa krooninen glomerulonefriitti perustautina, aiempi hoidettu akuutti reaktio, tiedossa oleva luovuttajaspesifinen vasta-aine, PRA on  $>50\%$ , mismatch on 3/1 tai huonompi tai haittavaikutusten vuoksi redusoitu toisen immunosuppressiolääkkeen annos.
- Mikäli protokollabiopsia on tehty ja siinä näkyy inflammaatiota, kortikosteroidia suositellaan myös jatkamaan.

### IMMUNOSUPRESSIIVISEN HOIDON MUOKKAUS SEURANNASSA

- Siklosporiinista takrolimuusiin: suoraan vaihto seuraavana päivänä. Takrolimuusin aloitusannos 0,03-0,04 mg/kg paino. Pitoisuus kontrolloidaan 4-6 päivää vaihdon jälkeen. MMF vähennetään kun Takro-pitoisuus on sopiva.
- Prografista Advagrafiin: sama vuorokauden annos (1:1) mutta kerran päivässä aamuisin
- CNI lopetus ja vaihto m-Tor-inhibiittoriin: Rapamune aloitetaan annoksella 1mg x 1 ja samana aloituspäivänä CNI reduktio 50 %. B-Siro mitataan 4-5 pv kuluttua aloituksesta (tavoite 4-10 ug/L). Kun saavutetaan Siro- tavoitepitoisuutta lopetetaan CNI. Rapamunen lisäksi jatketaan kortisoni ja/tai MMF. CNI ja Rapamunen oton välin pitää olla 4-6 tuntia (nefrotoksisuuden vuoksi)
- CNI-minimointi + m-Tor-i: sama kuin edellisen, mutta pitoisuustavoitteet ovat Cya 30-60 ug/L tai Takro 2-4 ug/L ja Siro 3-8 ug/L. Yleensä MMF lopetetaan heti vaihdon jälkeen, kortisoni voidaan jatkaa tai lopettaa.
- MMF:sta atsatiopriinin: suoraan vaihto 1mg/kg paino (jaettuna kahteen annokseen).

## 9. IMMUNOSUPPRESSIO MUNUAISSIIRROSSA

### IMMUNOSUPPRESSIOLÄÄKKEIDEN TAVOITEANNOKSET TAI – PITOISUUDET MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

#### A) Siklosporiini-pohjainen immunosuppressio

<b>A)</b>	<b>1-3kk</b>	<b>3-6kk</b>	<b>6-12kk</b>	<b>1-2 v</b>	<b>2v→</b>
<b>CyA ug/L</b>	200 -170	190 -160	120 -100	120 -80	100 -60
<b>MMF</b>	1g x 2	1g x 2	1g x 2	1g x 2	1g x 2
<b>MP</b>	12-8 mg	8 mg	6-4 mg	4 (-0) mg	4 (-0)

#### B) Takrolimuusi- pohjainen immunosuppressio.

<b>B)</b>	<b>1-3kk</b>	<b>3-6kk</b>	<b>6-12kk</b>	<b>1-2 v</b>	<b>2v→</b>
<b>Takro ug/L</b>	10-7	8-5	8-5	7-4	7-4
<b>MMF</b>	0,5g x 2	0,5g x 2	0,5g x 2	0,5g x 2	0,5g x 2
<b>MP</b>	8-6 mg	6-4 mg	4 mg	4 (-0)	4 (-0)

### IMMUNOSUPPRESSION TOTEUTUS KRIITTISESTI SAIRAALE MUNUAISSIIRTOPOTILAALLE

#### Siklosporiini

- Kapselit ja oraaliliuos ovat bioekvivalentteja. Infuusiokonsentraatin annostus on noin puolet p.o. annoksesta.
- Hoidon aikana seurataan veren siklosporiinipitoisuutta (B-CyA). Siklosporiinin tavoitepitoisuudet siirron ajankohdan mukaan kuten muutenkin

#### Takrolimuusi

- Kapselit ja oraaliliuos ovat bioekvivalentteja. Kapselit voidaan aukaista ja lääke annostella nenä-mahaletkun kautta
- Huom! Takrolimuusin iv- annostelua tulee välttää, koska hoidon aikana voi tulla vakavia neurologisia haittavaikutuksia. Jos kuitenkin päädytään iv – annosteluun, tulee se antaa jatkuvana infuusiona, infuusiokonsentraatin annos on noin kolmannes p.o. annoksesta.
  - Veren takrolimuusipitoisuutta (B-Tacro) seurataan hoidon aikana. Sen tavoitepitoisuus jatkuvan infuusion aikana on yleensä 15- 20 u/l.

#### Mykofenolaatti

- Saatavana kapseleina, tabletteina, jauheena oraalisuspensioon ja infuusiokuiva-aineena.
- iv annostelu ei poikkea p.o. annoksista.

#### Glukokortikoidit

- Hydrokortisoni 100 mg × 3 (tai vastaava valmiste) tilan kriittisyyden mukaan

# 10. IMMUNOSUPPRESSIO MUNUAIS- JA HAIMANSIIRROSSA

Immunosuppression sopivuus suhteutetaan ajankohtaan siirrosta.

## **Steroidi (Medrol)**

<u>Postop vrk</u>	<u>annos</u>
1	125 mg iv
2	80 mg iv
3	60 mg iv
4	40 mg iv
5	20 mg po
6	16 mg po
21	12 mg po

- Tämän jälkeen Medrolin vähennys 2 mg 2-3 viikoin välein. Tavoitteena lopettaa Medrol 6 kuukauden kohdalla siirrosta.
- Jos potilaalla ollut rejektio tai luovuttajaspesifinen vasta-aine, jätetään pieni Medrol 2-4mg x 1 vrk pysyvästi.

## **Takrolimuusi (Prograf tai Advagraf)**

<u>Postop</u>	<u>B-Tacro ug/ml</u>
1. vrk	0.04 mg/kg x 2
2-14 vrk	12-15
15-90 vrk	10-12
3-12 kk	9-11
12-24 kk	8-10
>24 kk	7-9

## **Mykofenolaattimofetiili (Cellcept)**

1. postop vrk lähtien 1000 mg x 2

# 11. IMMUNOLOGISET KOMPLIKAATIOT TRANSPLANTAATION JÄLKEEN

## AKUUTTI REJEKTIO MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

### T-SOLUVÄLITTEINEN

- Useimmiten oireeton (ilmene siirteen dysfunktiona / käynnistymättömyytenä), voi tulla kuumetta, kipua siirteen seutuun, CRP-nousua
- biopsiassa nähdään tubuliitti ja interstitiaalinen inflammaatio (Banff: t 1-3, i 1-3), joskus arteriitti (Banff v1-3)
- myös borderline- rejektio voi vaatia hoidon jos kliininen kuva sopii rejektioon
- Hoito i.v. metyyliprednisolonilla 500-250-250-125-125mg i.v. 5 vrk ajan
- Sen jälkeen p.o. annosta laskien
- Harkitse konversiota CyA -> Tac
- CMV- profylaksia (Valcyte) rejektiohoidon ajaksi (yht. 2-4 vk)
- Kontrollibiopsia 1-4vk kuluttua vasteen mukaan
- Steroidiresistentti sellulaarinen rejektio on harvinainen (kliininen tilanne ei ala korjaantua i.v. steroidilla ja konversiolla takroon ja biopsiassa näkyy edelleen rejektio). Harkitse ATG-hoitoa.

### AKUUTTI VASTA-AINEVÄLITTEINEN REJEKTIO

#### (ANTIBODY-MEDIATED REJECTION ABMR)

- Diagnoosi on kiistaton kun todetaan kaikki kolme kriteeriä:
  1. vasta-aine- välitteisen vaurion merkit biopsiassa (inflammaatio, peritubulaarinen kapillariitti, glomeruliitti, arteriitti, harvoin ATN tai TMA- tyyppinen tilanne)
  2. C4d – värjäys positiivinen peritubulaarisissa kapillaareissa
  3. Donor-spesifinen HLA-vasta-aine (tai positiiviseksi konvertoitunut ristikoe)
- Jos 2/3 kriteeristä täyttyy, on kyseessä todennäköinen ABMR, hoito luultavasti aiheen. C4d negatiivisuus ei poissulje ABMR (herkkyys vain 60%).
- Hoitona

- Pulssisteroidi (kuten yllä)
- Plasmanvaihdot tai immunoabsorptio: PV/IA tehdään yleensä vähintään 5 hoitoa kliinisen vasteen mukaan (joka toinen päivä, tai 2+3, tai 3+2 tai harkinnan mukaan). Usein vaaditaan enemmän kuin 5 hoitoa, enintään 10
- PV yleensä 1 plasmavolyymi kerralla, IA:ssa 1.5-2 – kertainen plasmavolyymi kerralla
- PV / IA- sarjan jälkeen tai PV / IA- taukopäivänä annetaan kerta-annos rituksimabia i.v. (yleensä 500mg, tai 375mg/m<sup>2</sup>)
- IvIG annetaan PV/IA- hoitojen jälkeen 0,1-0,3 g/kg
- Jos yllämainituilla hoidoilla ei tehoa, voidaan erityistilanteissa harkita korkea-annoksista IvIG- hoitoa (esim 0,4-1g/kg kolmena peräkkäisenä vuorokautena tai viikon välein), bortetsomibi (yhteensä 4 annosta eli 1 sykli Pharmaca Fennican ohjeen mukaan), tai ekulitsumabi (kerta-annos 600mg)

### AKUUTTI REJEKTIO HAIMASIIRRON JÄLKEEN

- kliiniset oireet usein epäspesifisiä
- Samanaikaisessa haima- ja munuaissiirrossa rejektio ei välttämättä tapahdu molemmissa elimissä samaan aikaan, vaikka usein näin saattaa olla
- haiman rejektion alkuvaiheessa useasti vain p-amyl nousee, tämä voi nousta myöskin CMV infektiossa, haimatulehduksessa tai ilman selvää syytä.
- rejektion myöhäisemmässä vaiheessa insuliinin tarve kasvaa, verensokeri nousee, krea kohoaa, kehittyä anuria, amylaasi kohoaa ja C-peptidi laskee.
- Haimasiirteen rejektiota epäiltäessä pyritään aina kaksoispalloeenteroskopiaan ja saamaan biopsiat haimasiirränäisen duodenumista rejektiodiagnostiikkaa varten, samalla otetaan aina myös biopsiat CMV:tä varten
  - erityistilanteissa voidaan harkita myös biopsiaa haimasta
- Rejektiota epäiltäessä otetaan aina myös biopsia munuaissiirränäisestä.
- Vahvassa rejektio-epäilyssä aloitetaan hoito kliinisin perustein vaikka duodenum-biopsioita ei vielä saatu tai vastaus on epäspesifi rejektio suhteen.

- T-soluvälitteinen rejektio haimansiirto potilailla hoidetaan iv metyyliiprednisolonilla: 500mg/I pvä, 500mg/II, pvä 250mg/III pvä, 250mg/IV pvä, 125 ja alenevat annokset, Takropitoisuus 10 -12 ug/L, Valcyte 900mg x 1 CMV profylaksina (tai annoksen reduktio munuaistoiminnan mukaan).
- Ennen kortisonibolusten antoa harkitaan potilaskohtaisesti insuliini-infusion tai ylimääräisen NovoRapid- insuliinin anto.
- Steroidi-resistentissä rejektiossa herkästi ATG:tä (3-5mg/kg) 5-jopa 14 vrk tarv.
- Vasta-aine-välitteisessä rejektiossa sama hoito kuin munuaissiirroissa.

### KROONINEN MUNUAISSIIRTEEN REJEKTIO

- Krooninen rejektio tarkoittaa jatkuvaa immunologista vauriota munuaissiirteessä, jota on syytä epäillä kun kreatiniini nousee ja/tai kehittyä proteinuriaa.
- Usein taustalla on potilaan puutteellinen sitoutuminen immunosuppressiohoitoon.
- Aiemmin on puhuttu kroonisesta allograftinefropatiasta, mutta tästä termistä on luovuttu sen epäspesifisen luonteen vuoksi. Varsinaisen kroonisen rejektion taustalla voi olla T-soluvälitteinen rejektio jonka vaste hoitoon on epätydyttävä, tai voi kehittyä luovuttajaspesifisiä HLA-vasta-aineita ja sen seurauksena vasta-aine- välitteinen krooninen vaurio siirteessä. Jatkuva immunologinen vaurio aiheuttaa interstielliiä fibroosia ja tubulusatrofiaa (IF/TA), arterioliien hyalinoosia ja glomerulusvauriota, joka voi ilmetä transplantaatioglomerulopatiانا (tyvikalvojen kahdentuminen).



## DIAGNOOSI JA HOITO

- Diagnoosi vaatii siirrebiopsian, jonka avulla voidaan myöskin poissulkea muita munuaissiirteen vajaatoiminnan syitä (mm. perustaudin uusiminen, de-novo glomerulonefriitti, CNI-toksisuus).
- Krooniselle rejektiole ei ole varsinaista hoitoa, mutta yleensä immunosuppressiota tehostetaan. Mikäli on voimakkaasti IF/TA muutoksia voidaan harkita CNI vaihto mTor inhibiittoriin, edeltäen että GFR on yli 40ml/min ja proteinuria alle 500mg/vrk:ssa. Ei ole kuitenkaan näyttöä että siirteen toimintaa voidaan parantaa tai suojella immunosuppression muutoksilla, joten ennaltaehkäisy on suositeltavaa

## HOITON SITOUTUMISEN ROOLI

- Huono hoitoon sitoutuminen (non-adherenssi) lisää riskiä kehittää sekä T-soluvälitteinen- että vasta-ainevälitteinen rejektio
- Munuaissiirteen toimintaa heikkenee nopeasti jos immunosuppression taso laskee nopeasti
- Piilevän non-adherenssin seuraus on tavallisesti hitaasti nouseva kreatiniini ja proteinuria useampi vuosi siirron jälkeen
- Non-adherenssin tunnistamiseksi ja ehkäisemiseksi tarvitaan: aktiivinen ongelmasta kyseleminen vastaanoton yhteydessä, lääkemuutosten läpikäyminen huolellisesti sekä suullisesti että paperisen lääkelistan avulla, tähän tarkoitukseen tehtyjen kyselyjen käyttäminen (esim. Transplant360)
- Työkaluja adherenssin parantamiseksi ovat mm: dosetti käyttöön, lääkkeiden oton yhdistäminen toiseen tavallisen arkitoimintaan (esim. hammaspesuun), hälytyksiä tai sovelluksia puhelimessa, mahdollisimman yksinkertainen lääkehoito ja mahdollisimman pieni tablettimäärä, kysy aktiivisesti onko esiintynyt lääkkeiden haittavaikutuksia tai mahdollisia esteitä lääkkeenotossa.

# 12. INFEKTIOT SIIRRON JÄLKEEN

## SYTOMEGALOVIRUS

Oireinen CMV- infektio Suomessa n. 20 % munuaissiirtopotilaista

### ESTOLÄÄKITYS JA MONITOROINTI

- Valgansikloviiriprofylaksia 6kk ajan (900mgx1 tai munuaisfunktion mukaan redusoitu annos), jos luovuttaja on CMV- seroposiitivinen ja vastaanottaja seronegatiivinen (D+/R- asetelma).
- Seroposiitivisilla profylaksiaa suositellaan rejektiohoidon ajaksi (yht 2-4vk), tai muissa erityistilanteissa (ATG-induktio, kts yllä)
- Jos ei käytetä profylaksiaa, CMV- infektion monitorointi suositeltavaa, samoin profylaksian päättymisen jälkeen. Huom: jopa 40 % D+/R- potilaista saa CMV- infektion profylaksian päättymisen jälkeen

### INFEKTION OIREET JA DIAGNOOSI

- Usein CMV-infektiot ovat oireettomia
- Tavallisin oire vatsavaivat (ripuli, oksentelu, pahoinvointi) ja kuume. Muita oireita ja löydöksiä: leukopenia, trombosytopenia, yleinen väsymys ja heikko olo, maksa-arvojen nousu, harvoin hengitystieoireet
- Diagnoosi perustuu kvantitatiiviseen PCR- tutkimukseen verestä tai plasmasta
- Seroposiitivisilla oireettomilla potilailla merkittävä kopiomäärä >1000 IU/ml, jolloin viimeistään hoito aiheen
  - CMV-infektio voi aiheuttaa oireita pienemmälläkin kopiomäärällä joten hoito voi olla tarpeellista alemmillakin kopiomäärillä, etenkin haima-  
munuaissiirron saaneilla potilailla
- Jos kopiomäärä oireettomalla seroposiitivisella potilaalla <1000 IU/ml eikä aloiteta hoitoa, PCR- seuranta 1-2vk välein kunnes viremia häviää
- Seronegatiivisella potilaalla mikä tahansa positiivinen PCR- tulos merkittävä verestä, ja hoidon aloitus suositeltavaa

### HOITO

- Jos potilaan yleisvointi hyvä, eikä rajua gastroenteriittia, infektio kannattaa hoitaa polikliinisesti valgansikloviirillä (900mgx2, tai munuaisfunktion mukaan redusoitu annos)
- Jos matala viremia oireettomalla seropositiivisella potilaalla, voi hoidoksi riittää mykofenolaatin annoksen pienennys
- iv gansikloviiri ja sairaalahoito tarpeen vain harvoin (vakava tai henkeä uhkaava tauti, tai raju gastroenteriitti ja epäily huonosta p.o. lääkkeen imeytymisestä)
- Antiviraalihoidon kesto vähintään kaksi viikkoa, tai kunnes viremia hävinnyt, mielellään kaksi negatiivista näytettä
- Jos korkea kopiomäärä alkuvaiheessa, primääri-infektio, tai uusiutunut reaktivaatio, harkitse sekundaäriprofylaksiaa 1-3kk ajan valgansikloviirillä.

### POLYOMAVIRUSINFEKTIOT (BKPYV JA JCPYV)

BK viremiaa havaitaan n. 10- 20 %:lla munuaissiirtopotilaista, ja siihen liittyy riski polyoomavirus- nefropatiaan, jota todetaan Suomessa n. 1-5 %:lla potilasta munuaissiirron jälkeen.

#### MONITOROINTI

- Kansainväliset suositukset suosittelevat BK viremian (P-BKVNh HUSLAB:ssa) monitorointia 1-3kk välein ensimmäisen vuoden ajan siirrosta, esim. 3, 6, 9, ja 12 kk siirrosta
- JC- viruksen monitorointia ei suositella munuaissiirron jälkeen. Mikäli on epäselvästä syystä siirteen dysfunktio tai histologisesti polyoomavirusnefropatiaan sopiva löydös, tulee erittäin harvinaisen JC-virus- nefropatian mahdollisuus vaihtoehtona pitää mielessä

#### INFEKTION OIREET JA DIAGNOOSI

- BK- virus- infektiot ovat lähes aina oireettomia tai ilmenevät siirteen dysfunktiona. Yksittäisillä potilailla on kuvattu virtsarakko- oireita ja hematuriaa.
- Mikä tahansa kopiomäärä BK- virusta veressä on poikkeava löydös, ja vaatii hoitotoimia, ja jos viremia yli 10000 kopiota/ml, polyoomavirus- nefropatia todetaan yli 90 %:ssa tapauksista
- Jos havaitaan korkea virusmäärä veressä (ja etenkin jos siirteen dysfunktio), suositellaan siirrebiopsiaa
- Biopsiassa polyoomavirus- nefropatiassa näkyy akuutissa vaiheessa interstitiaalista inflammaatiota, tubuliittia (joskus virusinkluisioita). Muutoksia ei voi histologisesti erottaa akuutista rejektioista, vaan polyoomavirus- nefropatian diagnoosi perustuu BK viremian osoittamiseen, sekä positiiviseen SV40- värjäykseen siirrebiopsiasta. Kroonisessa vaiheessa kehittyä fibroosia ja tubulusatrofiaa.

### HOITO

- Ainoa hoito BK virus- infektiin on immunosuppression kevennys
- Tavallisimmin kevennetään mykofenolaattia puolittamalla ensin annos, sitten tarvittaessa tauotus kokonaan, mutta minkä tahansa immunosuppressiolääkkeen annoksen vähentäminen on yhtä hyvä hoito BK viremiaan ja nefropatiaan
- Immunosuppression keventämisen jälkeen BK viruksen seuranta verestä 2-4 viikon välein. Immuunikontrolli voi palata hitaasti, ja viremia saattaa kääntyä laskuun vasta kuukausien kuluessa
- Inflammaatio häviää siirrebiopsiasta hitaasti, ja väistymässä olevaan polyoomavirus- nefropatiaan voi liittyä tubuliittia ja inflammaatiota vielä kuukausienkin päästä
- BK viremian häviämisen jälkeen immunosuppressiota jatketaan matalammalla tasolla, mikäli ongelmia ei ole
- N. 10% potilaista saa akuutin rejektion immunosuppression keventämisen seurauksena BK- virus – infektiin jälkeen. Tällöin hoito täytyy suunnitella yksilöllisesti tilanteen mukaan.

### MUUT HERPESVIRUSINFEKTIOT

- Herpeksen (HSV-1 ja -2, VZV) aktivoituminen tavallista elinsiirron jälkeen
  - ilmenee usein jo ensimmäisten viikkojen aikana
  - Huuliherpes, genitaalierpes, vyöruusu
  - Herkästi hoito antimikrobilääkkeellä (val- tai asikloviiri), riittävän pitkä hoito ad 7-14 vrk
  - Harkinta estolääkityksestä, jos tiedossa toistuva herpes-ongelma
- Epstein Barr- virus voi liittyä siirronjälkeiseen lymfoproliferatiiviseen häiriöön (PTLD, Post Transplant Lymphoproliferative Disorder)
  - Oireina voi olla kuumeilua, imusolmukesuurentumia, tuumori usein siirteen seudussa
  - Monitorointia kvantitatiivisella PCR:llä suositellaan, esim. 3 ja 6 kk siirrosta
  - EBV- viremia on aina poikkeava löydös joka vaatii jatkotutkimuksia ja hoitoa
  - Hoitona immunosuppression kevennys

### VIRTSATIETULEHDUKSET

- Virtsatieinfektiot ovat tavallisia munuaissiirron jälkeen
- Ensimmäisen kolmen kuukauden aikana tulee harkita oireisten infektioiden lisäksi pyuriaan liittyvän merkittävän bakteerikasvun hoitoa oireettomillakin, vaikka tämän vaikuttavuudesta ei ole tutkimusnäyttöä.
- Myöhemmin riittää vain oireisten infektioiden hoito. Antimikrobihoidon tulee olla riittävän pitkä, 2-4 viikkoa oireisessa infektiossa, ottaen huomion mahdollinen pyelonefriitti.

### MUUT BAKTEERI-INFEKTIOT

- Opportunististen infektioiden esiintyvyys on suurimmillaan ensimmäisen kuuden kuukauden aikana siirrosta
- Tämä johtuu alkuvaiheen voimakkaammasta hyljinnänestolääkityksestä, mutta toisaalta myös elimistön adaptaatiosta immunosuppressiotilaan
- Tämän ajanjakson jälkeen tavallisimpia infektioita ovat tavanomaisten patogeenien aiheuttamat bakteeri- ja virusinfektiot (keuhkokuume, virtsatieinfektiot, ylähengitysteiden virusinfektiot), ja hoito tapahtuu samoin periaattein kuin muussakin väestössä
- Immunosuppressiopotilaiden infektioiden hoidossa on erityisen tärkeä huolehtia riittävästä mikrobiologisten näytteiden otosta (viljelyt ja/tai nukleiinihappojen osoitukset), ja aina on pyrittävä tarkkaan mikrobiologiseen diagnoosiin ja kohdennettuun hoitoon

# 13. MYÖHÄISET KOMPLIKAATIOT SIIRRON JÄLKEEN JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET MUNUAISSIIRTOPOTILAILLA

## VERENPAINETAUTI

- Verenpainetavoite munuaissiirron jälkeen on <130/80
- ACE- estäjät ja ATII- salpaajat ovat ensisijaisia verenpainelääkkeitä munuaissiirron jälkeen, mutta niiden käyttöä ensimmäisen 3-6kk aikana siirrosta tulee harkita tarkoin hyperkalemian ja mahdollisen kreatiniinin nostavan vaikutuksen vuoksi, koska se aiheuttaa usein erotusdiagnostia ongelmia ajanjaksona jolloin siirteen toiminta voi muutenkin olla epävakaata
- Dihydropyridiini- ryhmän kalsium-salpaajat (esim. amlodipiini) soveltuvat hyvin käytettäväksi siirron jälkeen
- Kalsiumsalpaajien ienhyperplasiaa mahdollisesti pahentava vaikutus huomioitava
- Interaktiot huomioitava diltiatseemin, verapamiilin, sekä amlodopiinin kohdalla (nostavat siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuutta), toisaalta siklosporiini saattaa nostaa joidenkin kalsium-salpaajien pitoisuutta veressä ja voimistaa verenpainetta laskevaa vaikutusta
- Usein tarvitaan diureettia (esim furosemiidi) lääkeyhdistelmien osana toisaalta antihypertensiivisen tehon vuoksi, toisaalta munuaissiirron jälkeen hyvin tavallisesti ilmenevien turvotusten hoitona
- Muuten verenpainetta hoidetaan samoin tavoin kuin munuaispotilailla yleensäkin

## DYSLIPIDEMIA

- usein dyslipidemia on vaatinut lääkehoitoa ennen munuaissiirtoa. Tavallisesti statiini tautetaan alkuvaiheessa yhteisvaikutuksen vuoksi CNI:n kanssa. Kun siirteen toiminta on stabilisoitunut voidaan statiini aloittaa uudestaan jos on tarvetta
- Statiinin ei ole osoitettu pienentävän kuolleisuutta elinsiirtopotilailla. Kardiovaskulaariset syyt ovat kuitenkin tavallisin kuolinsyy munuaissiirron jälkeen, joten lienee luonnollista hoitaa dyslipidemia statiinilla.



## HYPERPARATYREOOSI

- siirtoon tullessa useimmilla potilailla vallitsee lääkehoitoa vaativa sekundaarinen hyperparatyreoosi, jonka hoito tulee optimoida jo ennen siirtoa, tarvittaessa operatiivisella hoidolla
- munuaistoiminnan korjaantumisesta huolimatta siirron jälkeen persistoiva (tertiäärinen) hyperparatyreoosi ilmenee hyperkalsemiana ja joskus hankalanakin hypofosfatemiana
- hyperkalsemian hoitona voidaan käyttää furosemidia, runsasta nesteytystä, ja tarvittaessa sinakalseettia (Mimpara®), joka myös nostaa plasman fosforitasoa
- sinakalseetti on tehokas hyperparatyreoosin hoito siirron jälkeenkin, mutta lääkityksen lopetuksen jälkeen ongelma palaa useimmiten ennalleen
- hypofosfatemia korjaantuu useimmiten itsestään lisäämällä fosforin saantia ravinnosta ja ohimenevänä ongelmana ei oireettomana vaadi hoitoa. Harvoin tarvitaan fosfori-tabletteja jos ilmenee hypofosfatemiaan sopivia oireita (lihaskivut tai krampit).
- paratyreoidektomia on suositeltavaa jos hyperparatyreoosi ei rauhoitu itsestään 1-2 vuoden kuluessa siirrosta
- ennen paratyreoidektomiaa voi harkita luubiopsiaa luuston aineenvaihdunnan tilan tarkistamiseksi (adynaamisem luutaudin poissulku)
- paratyreoidektomiaan liittyy riski siirteen toiminnan heikkenemiseen (ainakin tilapäisesti), joten siihen ei kannata herkästi ryhtyä alle 1 v kuluessa siirrosta, eikä muutenkaan jos siirteessä huono / epävakaat funktio

## POST-TRANSPLANTAATIO DIABETES (NODAT: NEW ONSET DIABETES AFTER TRANSPLANTATION)

- Esiintyvyys: 15- 30 % potilaista kehittää NODAT. Tärkeimmät riskitekijät tässä ryhmässä ovat ylipaino, ikä, sukurasite ja immunosuppressiiviset lääkkeet
- Kortikosteroidi pahentaa insuliiniresistenssiä ja heikentää insuliinineritystä, ja siklosporiini ja takrolimuusi ovat toksisia haiman beeta-soluille
- Diagnoosi: Suositellaan verensokerin seuranta viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana, lisäksi 3kk, 6kk ja 12kk siirron jälkeen ja vuosikontrollin yhteydessä. Etenkin kortisonihoidon aikana mieluiten iltapäiväarvo tai paastoglukoosi + HbA1c, sillä verensokeri on koholla ensisijaisesti iltapäivällä/alkuillasta, vaikka paastoglukoosi olisi normaali.
- Yksi seuraavista kriteereistä riittää NODAT-diagnosiin.
  - Hyperglykemian oireet ja P-gluk  $\geq 11.1$  mmol/L
  - Paastosokeri  $\geq 7.0$  mmol/L
  - 2h- OGTT:ssa 2 tunnin gluk  $\geq 11.1$  mmol/L
  - HbA1c  $> 6,5\%$  (48 mmol/mol) myös riittää diagnosiin, mutta tulos ei ole luotettava anemian, verensiirtojen tai EPO:n käytön yhteydessä.
- Lievemät glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt diagnosoidaan OGTT:n avulla. Kriteerit ovat:
  - IFG (impaired fasting glucose) paasto Gluk  $\geq 6.1$  ja 2h- Gluk  $< 7.0$  mmol/L
  - IGT (impaired glucose tolerance) paasto Gluk  $\geq 7.8$  ja  $< 11.1$  mmol/L
- Polikliiniset potilaat: Aamulla kortisonia saavien paastosokeri on usein normaali, vaikka iltapäiväarvot ovat koholla. Seuraa paastoverensokerin lisäksi HbA1c-arvoa kortisonihoidon aikana. (HbA1c nousee vasta parin kuukauden kuluttua kortisonin alkamisesta).
- Osastopotilaat: Mitataan iltapäiväglukoosi (2t aterian jälkeen). Jos iltapäiväarvo koholla, mittaa myös paastoglukoosi ja aloita hoito

## ENSIMMÄINEN KUUKAUSI SIIRRON JÄLKEEN

- Sokeritasapainon tavoite:
  - fP-gluk <7 mmol/l
  - Aterianjälkeinen gluk <10 mmol/l
- Hoito:
  - Insuliini
  - Ruokavalio-ohjaus
  - Liikuntavalistus

## YLLÄPITOHOITO

- Sokeritasapainon tavoite
  - fP-gluk <7 mmol/l
  - Aterianjälkeinen gluk <10 mmol/l
  - HbA1c <7.5–8% (59- 64 mmol/mol)
- Hoito:
  - Ruokavalio
  - Liikunta
  - Jatka insuliinihoitoa ja/tai aloita po. lääkitys

## SUOSITELTUJA DIABETESLÄÄKKEITÄ

- Sitagliptiini tai vildagliptiini
- Metformiini (jos GFR  $\geq$ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- Kortisonin vähentäminen saattaa vähentää diabeteksen lääkeshoidon tarvetta, mutta tilanne ei välttämättä korjaannu kortisonin lopettamisella.

## VERENSOKERIN HOITO KORTISONIN LAUKAISEMASSA DIABETEKSESSÄ JA T2 DIABEETIKOILLA

- P. o. kortisoni:
  - Vs. saattaa nousta vasta päivien / viikkojen kuluttua kortisonin aloituksesta.

### 13. MYÖHÄISET KOMPLIKAATIOT SIIRRON JÄLKEEN JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET MUNUAISSIIRTOPOTILAILLA

- Mittaukset aamulla ja loppuiltaapäivästä, jolloin yleensä huippu (kortisonin sokeria nostava vaikutus alkaa muutamia tunteja kortisonin ottamisesta eli ilmenee yleensä lounaan jälkeen)
- Lievässä tapauksessa insuliiniherkistäjä (metformiini) tai DPP4-estäjä. Reilussa verensokerinousussa aloitetaan insuliini.
- EI ILTAINSULIINIA – ainakaan yksin. Lisäinsuliinia tarvitaan silloin kun kortisoni vaikuttaa. Jos potilas ottaa kortisonia aamulla lisäinsuliinin tarve ajoittuu alkuiltapäivään.
- Hoidoksi lounaalle insuliinisekoite (pikainsuliini 30% + NPH 70%, MIX30/70). Voi käyttää NPH-insuliinia aamulla mutta sen vaikutus alkaa usein ennen kortisonivaikutusta ja seurauksena voi olla hypoglykemia aamupäivällä. Aloitusannos 10 yksikköä, nosto ennen päivällistä mitatun verensokerin perusteella.
- I.v. kortisoni (pulsasihoidot)
  - Mittaa vs ennen infuusiota ja 4-6 t. kuluttua. Jos vs-nousee  $\geq 15$  (-20) tai toistetuilla hoidoilla paastotaso alkaa nousta, aloita insuliinihoito. Hoitovaihtoehtoina lyhyissä (30-60 min) infuusioissa NPH-insuliini (aloitusannos 10 ky s.c.) infuusion päätyttyä (vaikutus alkaa noin 1-2 tunnin kuluttua pistoksesta) ja pidemmissä infuusioissa sekoiteinsuliini 3-4 tuntia infuusion alkamisesta.
  - Insuliini-infuusio (G5 500 ml + Actrapid tai NovoRapid 50 KY) iv-kortisonin aikana. Aloitus 5-7 ml/h, nosto/lasku v-sok arvojen mukaan. V-sok mitataan vähintään kerran tunnissa.

#### VERENSOKERIN HOITO TYYPIN 1 DIABEETIKOILLA

- Pääsääntöisesti sekä pitkävaikutteista että ateriansuliinia pitää nostaa ainakin 20 %:lla
- verensokeri on tyypillisesti korkeampi illalla ja laskee aamuyöllä. Anna lyhytvaikutteista insuliinia tarvittaessa iltapäivällä-illalla. Lisää pitkävaikutteista insuliinia illalla, voi aiheuttaa hypoglykemiaa aamuyöstä.
- herkästi diabetologin ja/tai diabeteshoitajan konsultaatio.

### ENNUSTE

- Huono sokeritasapaino saattaa aiheuttaa diabeettista nefropatiaa siirteessä 10 % -15 % tapauksissa.
- Diabeetikon ennuste on muita munuaissiirtopotilaita huonompi.

### ELÄMÄNTAPOIHIN LIITTYVÄT KOMPLIKAATIOT

- painon nousu on tavallinen ilmiö munuaissiirron jälkeen, mihin usein liittyy diabeteksen puhkeaminen siirron jälkeen. Painon nousu saattaa liittyä kortikosteroidin käyttöön, mutta sen lopettaminen ei takaa painon laskua. Ennen kortisonin lopettamista kannattaa pohtia mikä on potilaan immunologinen riski.
- osteoporoosin ja luumurtuman riski nousee siirron jälkeen kortisonin myötä, mutta myös liikkumattomuuden takia. Sairaalahoito, IS-lääkkeet ja heikko lihasmassa altistavat osteoporoosille, jonka hoidossa liikunta on oleellinen osa.
- ylipaino, IS-lääkkeiden sivuvaikutukset, sukurasitus ja hyperkolesterolemia nostavat potilaan kardiovaskulaarista riskiä. Lisäksi tupakointia huonontaa sekä siirteen että potilaan ennustetta.

### MALIGNITEETIT

- Immunosuppressio lisää riskiä riskiä maligniteeteille yleisesti noin 3-kertaiseksi muuhun väestöön verrattuna
- Syövät todetaan munuaissiirron jälkeen usein levinneessä vaiheessa
- Ennuste on huonompi kuin muussa väestössä
- Suurin riski on ihon kasvaimille, etenkin basaliomalle ja okasolusyövälle ja sen esiasteille, ja riski saattaa olla jopa 100-kertainen muuhun väestöön verrattuna, mutta myös melanooman riski on suurentunut
- Riskissä ovat etenkin auringonvalolle alttiit ihoalueet, ja sen vuoksi turhaa auringonottoa on syytä välttää ja iho tulee suojata huolellisesti auringolta
- Riski on suuresti lisääntynyt myös lymfoproliferatiivisille häiriöille (PTLD), joista merkittävä osa liittyy EBV-infektioihin
- Myös useimpien muiden kasvainten riski on lisääntynyt, etenkin niille joiden patogeenisissa virusinfektioilla arvellaan tai tiedetään olevan osuutta (limakalvojen kasvaimet, kohdun kaulakanavan syövät, maksasolusyöpä yms.)
- Sen sijaan riski väestössä muutoin tavallisille rintasyövälle ja eturauhassyövälle ei ole merkittävästi lisääntynyt muuhun väestöön verrattuna
- Sytostaattien aikana immunosuppressiivinen lääkitys minimoidaan. Lääkitys suunnitellaan tapauskohtaisesti. Yleensä voidaan jatkaa CNI-monoterapiana tai mTOR-i yksin tai kortisonin rinnalla.

## PERUSTAUDIN UUSIMINEN SIIRTEESEEN

- Ilmaantuvuus vaihtelee riippuen diagnostisesta menetelmästä. Kliininen epäily syntyy jos virtsan sedimentissä ilmenee uutena hematuriaa ja/tai proteinuriaa. Niiden puuttuminen ei kuitenkaan sulje pois perustaudin rekurrensia ja tässä tapauksessa diagnoosi tehdään ainoastaan protokollabiopsian avulla
- Rekurrensin lisäksi on mahdollista että siirron jälkeen kehitty de-novo glomerulonefriitti, joista tavallisin on membranoosi glomerulonefriitti.

Biopsiassa varmistettujen glomerulopatioiden esiintyvyyshilukuja munuaissiirron jälkeen

	<b>Rekurrenssi</b>	<b>De novo</b>
<b>IgAN</b>	20-60	6-10
<b>FSGS</b>	15-25	5-10
<b>MPGN tyyppi 1</b>	2-6	0-1
<b>C3-GN ja DDD</b>	80-100	-
<b>MGN</b>	2-4	3-6
<b>ANCA Vaskuliitti</b>	3-10	0-1
<b>Lupus nefriitti</b>	0-2	-
<b>Diabeettinen nefropatia</b>	8-20	8-12

- Riskit taudin rekurrensille: Erityisesti FSGS, MGN, IgAN tapauksissa taudin rekurrensin todennäköisyys on merkittävästi suurempi jos steroidi lopetetaan, ja sen vuoksi steroidin lopettamista immunosuppressiosta ei suositella jos perustauti on glomerulonefriitti
- ANCA-vaskuliitissa ja anti-GBM GN:ssa suositellaan odottaa 12kk taudin remission saavuttamisesta ennen munuaissiirtoa.

## ENNUSTE

- Riippuu taudista, mutta pääsääntöisesti mitä nopeammin rekurrenssi ilmenee, sitä huonompi ennuste on

## 13. MYÖHÄISET KOMPLIKAATIOT SIIRRON JÄLKEEN JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET MUNUAISSIIRTOPOTILAILLA

- Yleensä siirteen 10-v ennuste on suhteellisen hyvä sekundaarisessa FSGS:ssä, IgAN:ssa ja MGN tapauksissa
- C3-GN ja DDD:ssa ennuste on huono ja tauti lähes aina uusi siirteessä.

### HOITO

- Verenpaineen hallinta ja proteinurian vähentämisen on olennaista
- FSGS- rekurrenssin hoitoon on käytetty vaihtelevalla menestyksellä plasmanvaihtoa, immunosuppression vahvistusta ja rituksimabia
- SLE-rekurrenssin hoitoon kuuluu pulssisteroidit ja MMF voidaan nostaa ad 3g:aan vrk:ssa
- MPGN ja aHUS:ssa on kokeiltu plasmafereesia ja rituksimabia ja ekulitsumabia.
- MGN:ssa on menestyksekkäästi käytetty rituksimabia
- Vaskuliiteissa kokeillaan pulssisteroidia ja rituksimabia, mutta myös syklofosfamidia voidaan harkita, samoin MMF vaihtoa atsatiopriiniin.

### FERTILITEETTI JA RASKAUS ELINSIIRTOPOTILAALLA

- Munuaissiirron jälkeen seksuaalihormonien toimintaa yleensä normalisoitu kun uremia on hoidettu
- Fertiili-ikäisillä naisilla suositellaan ehkäisyä vähintään 1-2 vuotta elinsiirron jälkeen
- Tietyt immunosuppressiiviset lääkkeet ovat teratogeenisiä, kuten mykofenolaatti ja sirolimuusi, ja niiden käyttö tulee lopettaa hyvissä ajoin raskautta suunniteltaessa
- Verenpainelääkkeistä ACE-estäjät ja ARB ovat kiellettyjä raskauden aikana.
- Naispotilaan raskauden suunnittelu tehdään aina yhteistyössä gynekologin kanssa.

### EDELLYTYKSET RASKAUDEN TURVALLISEEN SUUNNITTELUUN

- Siirrosta kulunut vähintään 1-2 vuotta
- munuaissiirteen toiminta on vakaata (P-krea alle 150 umol/L)
- dU-prot <1g/vuorokaudessa



## SUUNNITELMA

- lähete Naistenklinikalle jo ennen raskauden yritystä
- MMF vaihdetaan atsatiopriiniin
- CNI saa jatkaa
- RR-tautia hoidetaan Albetolilla: alkuannos 100mg x2. Tarv 200 mg x 2. Maksimi annos 200mg x3. Mikäli ei riitä, lisätään Adalat.
- Lääkkeiden vaihdon jälkeen seurataan 4kk kliinisesti ja verikokeet kerran kuussa (PVK, ALAT, Krea, K, PLV). Kliininen arvio tehdään joka toinen kk.
- Vasta kun todetaan että munuaissiirteen tilanne on vakaa ja verenpaine on hallinnassa voi lopettaa ehkäisyn.

## SEURANTA RASKAUDEN AIKANA:

- Yhteistyö Naistenklinikan kanssa
- Lab seuranta kerran kuussa.
- Kliininen seuranta joka 2. kk
- Sopiva CYA-pitoisuus 50 -100 ug/L tai Takro-pitoisuus 3-8 ug/L, CNI-lääkkeiden metabolia kiihtyy raskauden aikana ja annosta joudutaan useimmiten selvästi nostamaan

## RASKAUDEN JÄLKEEN

- CNI-lääkkeet pääsevät äidin maitoon vaihtelevasti. Imetyksen edut ja haitat pohditaan potilaan kanssa.

## FERTILITEETTI MIEHILLÄ

- Ne, jotka harkitsevat perheenisäystä ei suositella käytettäväksi mTOR-estäjiä.
- Mykofenolaatin osalta käytettävissä on ristiriitaista tietoa. Rekistereihin perustuvat tutkimukset osoittavat että epämuodostumisen riski ei ole lisääntynyt MMF miespotilailla, mutta EMEA:n ja FIMEA:n suositusten mukaan miesten on käytettävä ehkäisyä mykofenolaatin käytön aikana, ja perheenisäystä suunniteltaessa tulee mykofenolaatin käyttö lopettaa.

# 14. ROKOTTEET

Eläviä heikennettyjä mikrobeja sisältäviä rokotteita ei saa antaa elinsiirron saaneille potilaille.

## SUOSITELTAVAT ROKOTTEET OVAT:

- Influenssa: Fluarix, Influvan tai Vaxigrip ennen epidemiakauden alkua x1/vuosi, normaali annos
- Pneumokokki: Prevenar 13 siirtolistalle laitettaessa ja 6kk siirrosta tehoste.
- Hemophilus influenzae tyyppi B (HIB): Hiberix-rokote
- Meningokokki: Nimenrix tai Menveo alle 25 – vuotiaille tai, jos elinsiirtopotilaalta on poistettu perna tai perna on toimimaton siirtolistalle laitettaessa
- Difteria ja tetanus: Diteebooster tai Imovax jos edellisestä tehosteesta yli 5 vuotta, tehoste siirtolistalle laitettaessa ja sen jälkeen 10 vuoden välein.
- Twinrix suositellaan kaikki elinsiirtopotilaalle jos ei ole rokotettu HBV-vastaan, tai pelkkää Hepatiitti- A -vastaan ( Havrix / Epaxal) jos on saanut aiemmin HBV-rokotteen
- HPV- rokote suositellaan alle 25 vuotiaille. (Gardasil)

## TAPAUSKOHTAISESTI HARKITTAVAT ROKOTTEET

Tapauskohtaisesti voidaan harkita seuraavat rokotteet:

- Kolera
- Difteria
- Inaktivoitu polio- rokote (IPV, SALK)
- Rabies
- Inaktivoitu lavantautirokote (Typherix tai Typhim)
- Puutiaisaivotulehdusrokote
- Japanin aivotulehdusrokote

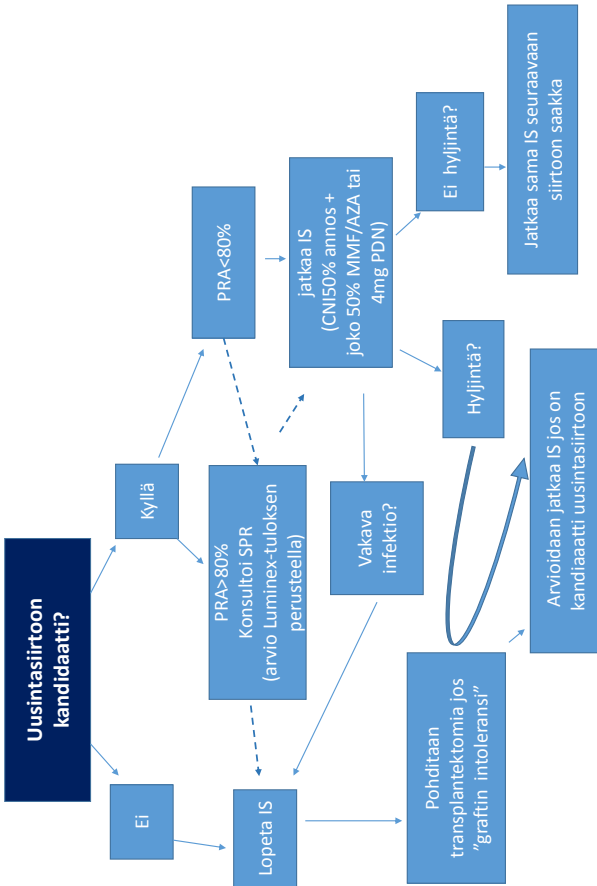
### VASTA-AIHEISET ROKOTTEET

Sisältävät eläviä heikennettyjä mikrobeja, eikä niitä saa antaa elinsiirronsaaneille potilaille. Nämä rokotteet ovat:

- BCG ( Bacillus Calmette- Guerin)
- MPR (Tuhkarokko, Sikotauti, Vihurirokko) tai näitä viruksia sisältäviä rokotteita
- vesirokkorokote (Varilrix). Suositellaan antamaan ennen transplantaatiota
- elävä vyöruusu rokote (Zostavax)
- Oraalinen poliorokote, jota ei myöskään saa antaa elinsiirtopotilaiden perheenjäsenille (Imovax tai Veropol)
- Isorokko-rokote
- Keltakuume- rokote (Stamaril)
- Oraalinen lavantautirokote (Vivotif)
- Rotavirus (Rotarix)

# 15. IMMUNOSUPPRESSION PURKAMINEN KUN MUNUAISSIIRTEEN TOIMINTA HIIPUU

Immunosuppression lopettamisen seurauksena yleensä potilas immunisoitu, joka vaikeuttaa uuden munuaissiirron löytymistä. Tapauskohtaisesti pohditaan immunisoitumisen jatkon hyödyt ja haitat (immunisoituminen vs. infektiot) seuraavan algoritmin avulla.



Astellas Pharma, Novartis ja Roche ovat tukeneet tämän kirjan tuotantoa  
mutta eivät ole vaikuttaneet kirjan sisältöön.

