

<https://helda.helsinki.fi>

Hyljinnäestolääkkeitä käyttävä potilas vastaanotolla - mitä tulee tietää?

Helanterä, Ilkka

2019

Helanterä , I & Mäkelä , S 2019 , ' Hyljinnäestolääkkeitä käyttävä potilas vastaanotolla - mitä tulee tietää? ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 13-14 , Sivut 1271-1277 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo15014> >

<http://hdl.handle.net/10138/320932>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Ilkka Helanterä ja Satu Mäkelä

Hyljinnäestolääkkeitä käyttävä potilas vastaanotolla – mitä tulee tietää?

Suomessa on elossa yli 4 000 elinsiirtopotilasta, jotka asioivat elinsiirtoihin perehtyneiden lääkäreiden vastaanottojen lisäksi myös terveyskeskuksissa, työterveyshuollossa ja sairaaloiden muissa poliklinikoissa. Hyljinnäestolääkitys koostuu yleensä usean lääkkeen yhdistelmästä ja on pysyvä. Hyljinnäestolääkitykseen liittyy paljon haittoja, se vaatii jatkuvaa seurantaa sekä jäännöspitoisuuden mittauksia, ja lääkkeillä on paljon interaktioita. Hyljinnäestolääkitystä ei saa muuttaa ilman elinsiirtolääkärin konsultaatiota.

Elinsiirtojen ja etenkin munuaissiirtojen määrä on Suomessa lisääntynyt viime vuosina (1). Elossa olevia munuaissiirtopotilaita on seurannassa ympäri Suomea yli 3 000. Muita kiinteiden elinten siirteitä saaneita potilaita on elossa yli tuhat, suurimpana joukkona yli 850 maksansiirtopotilasta ja lisäksi yli 300 sydämensiirron ja lähes 200 keuhkosiirron saanutta potilasta. Seurannassa on myös suolensiirron, haimansiirron ja nykyään myös kasvojensiirron saaneita potilaita. Myös osa kantasolusiirteiden saaneista potilaista käyttää pysyvää hyljinnäestolääkitystä. Elinsiirtopotilaita seurataan pysyvästi erikoissairaanhoidossa, mutta jos siirrosta on kulunut useita vuosia ja potilaan tila on vakaa, voi käyntejä elinsiirtolääkärin luona olla vain muutaman kerran vuodessa tai harvemminkin. Elinsiirtopotilaat asioivat paljon myös terveyskeskuksissa ja työterveyslääkäreiden vastaanotoilla. Potilailla voi olla seurantaa vaativia perussairauksia (kuten diabetes tai tulehduksellinen suolistosairaus), sekä liitännäissairauksia, jotka vaativat tutkimuksia ja hoitoa muualla erikoissairaanhoidossa. Siirteiden toiminnan turvaamiseksi vaadittavasta pysyvästä hyljinnäestolääkityksestä vastaa aina elinsiirtolääkäri. Lääkitykseen liittyy tiettyjä erityispiirteitä ja pitkäaikaisongelmia,

jotka kaikkien elinsiirtopotilaiden hoitoon osallistuvien lääkäreiden tulee huomioida. Elinsiirtoja tehdään myös lapsille, mutta tarkastelemme tässä katsauksessa asiaa vain aikuisen elinsiirtopotilaan ja ennen kaikkea munuaissiirron läpikäyneen potilaan kannalta.

Immunosuppressiivisen lääkehoidon periaatteet

Mahdollisimman hyvän tehon saavuttamiseksi ja haittojen minimoimiseksi hyljinnäestolääkitys koostuu lähes aina usean lääkkeen yhdistelmästä. Leikkauksen yhteydessä ja ensimmäisinä päivinä siirron jälkeen saatetaan antaa niin sanottua induktiolääkitystä, joka on yleensä IL-2-reseptorin vasta-aine basiliksimabi tai polyklonaalinen lymfosyyttivasta-aine ATG (antitymosyyttiglobuliini). Nämä lääkkeet aiheuttavat voimakkaan immunosuppression muutamaksi viikoksi tai kuukaudeksi.

Ylläpitoimmunosuppressio alkaa jo ennen leikkausta ja pohjautuu kalsineuriinin estäjiin siklosporiiniin tai takrolimuusiin. Kalsineuriinin estäjien vaikutus perustuu IL-2-signaaloinnin estoon T-lymfosyyteissä. Siklosporiiniin tai takrolimuusiin yhdistetään usein solusykliä estävä lääke, useimmiten mykofenolaattimofe-

TAULUKKO 1. Tavallisimmat Suomessa käytössä olevat hyljinnäestölääkkeet ja niiden annostelu tilanteissa, kun kapselien tai tablettien anto suun kautta ei ole mahdollista. Lääkkeenannon ja antomuodon muutokset tekee ainoastaan elinsiirtoihin perehtynyt lääkäri tai ne tehdään hänen konsultaatioonsa perustuen. Kalsineuriinin estäjien laskimonsisäistä antoa tarvitaan erittäin harvoin, ja sitä tulee välttää haittavaikutusten vuoksi.

Hyljinnäestölääke, vaikuttava aine	Tavanomainen anto	Lääkkeen anto, kun potilaan tila ei salli valmisteen antamista suun kautta
Kalsineuriinin estäjä		
Siklosporiini ¹	12 t välein	Kapselit ja oraaliliuos ovat bioekvivalentteja. Infusiona laskimoon; annos on noin puolet suun kautta otettavasta annoksesta.
Takrolimuusi ²	Kahdesti päivässä annettava 12 t välein Kerran päivässä annettava 24 t välein, aamuisin	Kapselit ja oraaliliuos ovat bioekvivalentteja. Kapselin sisältö voidaan antaa veteen sekoitettuna nenä-mahaletkuun. Voidaan antaa myös laskimoon jatkuvana 24 t infusiona. Depotkapseli tulee niellä kokonaisena. Tarvittaessa siirryttävä kahdesti päivässä otettavaan valmisteseeseen.
Antimetaboliitti		
Mykofenolaattimofetiili	12 t välein	Tabletit ja oraaliliuos ovat bioekvivalentteja. Infusiona laskimoon; annos sama kuin suun kautta annettaessa.
Mykofenolaattisuola	12 t välein	Vain suun kautta otettava tablettimuoto saatavilla.
Atsatiopriini	12 t välein	Voidaan yleensä tauottaa muutamaksi päiväksi.
Metyyliprednisoloni, prednisoloni	24 t välein, aamuisin	Metyyliprednisolonitabletit bioekvivalentteja suoneen annettavan muodon kanssa. Hydrokortisoni 50–100 mg laskimoon × 3–4/vrk potilaan tilan mukaan.

¹Kalsineuriinin estäjiä saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta tai elinsiirroista, tai heidän kanssaan tiiviisti työskentelevät lääkärit.

²Infusiokonsentraatin annos on noin kolmannes suun kautta otettavasta vuorokausiannoksesta. Takrolimuusin lääkeaine-pitoisuudet suurenevat infuusion aikana herkästi, joten veripitoisuuksien tarkka seuranta on välttämätöntä. Tavoitepitoisuus jatkuvan infuusion aikana on yleensä 15–20 µg/l.

tiili (tai harvemmin atsatiopriini). Lisäksi Suomessa käytännössä kaikkien elinsiirtojen yhteydessä käytetään edelleen glukokortikoideja, jotka ovat alkuvaiheessa suurina annoksina tärkeitä nopean hyljinnäestotehon saavuttamiseksi. Muiden lääkkeiden käyttö hyljinnäestossa on vähäistä. Suomessa käytössä olevat yleisimmät hyljinnäestölääkkeet on lueteltu **TAULUKOSSA 1**. Ylläpitoimmunosuppression tulee olla riittävän tehokasta ensimmäisinä viikkoina ja kuukausina siirron jälkeen, jolloin akuutin hyljinnän riski on suurimmillaan. Sen jälkeen kalsineuriinin estäjän annoksia ja tavoitepitoisuuksia päästään pienentämään. Myös glukokortikoidiannosta pienennetään, ja joskus se voidaan lopettaa myöhemmin kokonaan (esimerkiksi 6–12 kuukauden kuluttua siirrosta). Mykofenolaatin annos pysyy yleensä muuttumattomana, ja lääke on pysyvästi tärkeä osa immunosuppressiota.

Lääkehoidon seuranta ja yhteisvaikutukset

Kalsineuriinin estäjät, nykyisin yhä useammin takrolimuusi, ovat immunosuppressiolääkityksen kulmakivi elinsiirroissa, ja lukuisista ongelmistaan huolimatta siirteen ja potilaan ennuste on todettu parhaaksi käyttämällä kalsineuriinin estäjiä (2). Kalsineuriinin estäjien farmakokinetiikka on ongelmallista: ne ovat lipofiilisiä ja liukenevat huonosti, niillä on laaja ensikierron metabolia, ja ne metaboloituvat pääosin maksassa CYP3A4- ja CYP3A5-entsyymien kautta, minkä vuoksi niiden metaboliassa on paljon geneettistä vaihtelua, ja ne ovat alttiita lääkkeiden yhteisvaikutuksille (3). Lääkeaineelle altistumisessa on sekä yksilönsisäistä että yksilöidenvälistä vaihtelua, ja terapeutinen leveys on varsin kapea, minkä vuoksi sekä alkuvaiheen

TAULUKKO 2. Kalsineuriinin estäjien siklosporiinin ja takrolimuusin tavallisimmat yhteisvaikutukset. Vahvennettuna merkityt lääkeaineinteraktiot ovat kliinisesti erityisen merkityksellisiä tai usein elinsiirtopotilailla käytettäviä lääkeaineita.

Kalsineuriinin estäjien pitoisuuksia suurentavat (esim. CYP3A4:n estäjät)	Kalsineuriinin estäjien pitoisuuksia pienentävät (esim. CYP3A4:n induktorit)	Kalsineuriinin estäjät suurentavat lääkeaineen pitoisuutta
Makrolidit (erytromysiini, klaritromysiini) Flukonatsoli , ketokonatsoli, itrakonatsoli Vorikonatsoli, metronidatsoli Amlodipiini , diltiatseemi , verapamiili, nifedipiini, nikardipiini Metoklopramidi Allopurinoli Amiodaroni Proteaasin estäjät Greippimehu	Barbituraatit, fenytoiini, karbamatsopiini Rifampisiini, isoniatsidi Terbinafiini Oktreotidi Mäkikuismaute	Statiinit Lerkanidipiini Diklofenaakki Dabigatraani Fenytoiini

oikean annoksen valinnassa että pitkäaikaisessa hoidon seurannassa käytetään säännöllisiä jäännäspitoisuuksien mittauksia. Alkuvaiheessa tavoitepitoisuudet ovat suuria, esimerkiksi munuaissiirtopotilailla takrolimuusin pitoisuustavoite on alkuvaiheessa 7–10 µg/l ja siklosporiinin 170–200 µg/l. Pitkäaikaishoidossa taas takrolimuusin osalta tavoitellaan pitoisuutta 4–6 µg/l, ja siklosporiinin osalta pitoisuutta 80–100 µg/l. Tavoiteltuihin pitoisuuksiin saattaa vaikuttaa myös muiden hyljinnänestolääkkeiden määrä ja annokset. Tavoitepitoisuuksiin vaadittavassa annoksessa saattaa olla jopa kymmenkertaisia eroja potilaiden välillä, mikä vuoksi hoito ja seuranta vaatii tarkkuutta ja kokemusta.

Kalsineuriinin estäjillä on paljon yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa (**TAULUKKO 2**). Monet lääkkeet suurentavat siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksia. Niistä tärkeimpiä ja kliinisesti merkittävimpiä ovat flukonatsoli, diltiatseemi, verapamiili ja metronidatsoli. CYP-järjestelmää indusoivat lääkeaineet, kuten karbamatsopiini, fenytoiini ja rifampisiini puolestaan pienentävät kalsineuriinin estäjien pitoisuuksia. Lisäksi kalsineuriinin estäjät suurentavat joidenkin lääkkeiden, kuten useimpien statiinien pitoisuutta verenkierrossa. Statiinihoito tuleekin lopettaa, jos myopatian oireita ilmaantuu. Interaktiolistaus on niin pitkä, että käytännön ohjeena kannattaa kaikki harkinnassa olevat elinsiirtopotilaiden uudet

lääkitykset tarkistaa yhteisvaikutusten varalta ennen lääkityksen aloittamista, ja myös harkittaessa sellaisen lääkkeen lopettamista, jolla voi olla vaikutusta hyljinnänestolääkityksen metaboliaan. Kalsineuriinin estäjät pienentävät munaiskerästen verenkiertoa samoin kuin tulehduskipulääkkeet, joten tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaista käyttöä yhdessä kalsineuriinin estäjien kanssa tulee välttää. Parasetamoli ja tramadoli ovat useimmiten turvallisia kipulääkkeitä elinsiirron jälkeen. Lisäksi monilla elinsiirtopotilailla on jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, mikä tulee myös ottaa huomioon lääkitysten annostelussa. Tarvittaessa kannattaa olla yhteydessä elinsiirtolääkäriin ennen hoidon aloitusta, mikäli tiedossa on merkittävä yhteisvaikutus, joka voitaisiin huomioida tarkemalla seurannalla tai joskus annosmuutoksella.

Immunosuppressiopotilaiden infektio-ongelmat ja rokotukset

Immunosuppressiolääkityksen aiheuttamat haitat voidaan jakaa sekä itse immunosuppressioon että eri lääkeaineisiin liittyviin haittoihin. Lääkeaineesta riippumatta immunosuppressio altistaa soluvälitteisen immunitetin puutteen aiheuttamille haitoille, joista tärkeimpiä ovat infektiot. Heti alkuvaiheessa leikkauksen jälkeen ongelmia aiheuttavat leikkauksen komplikaatioihin liittyvät bakteeri-infektiot ja harvemmin sieni-infektiot (4). Varsinainen infektiolle

Ydinasiat

- ▶ Hylijännäestolääkkeisiin liittyy runsaasti haittavaikutuksia, ja lääkitys vaatii pysyvää seuranta.
- ▶ Monet elinsiirtopotilaat ovat monisairaita ja asioivat paljon myös perusterveydenhuollossa ja sairaalassa useilla eri erikoisaloilla.
- ▶ Hylijännäestolääkityksen lukuisat yhteisvaikutukset tulee huomioida muiden sairauksien läkehoidossa.
- ▶ Hylijännäestolääkitys on elinsiirron jälkeen pysyvä lääkitys, jonka muutoksista päättää vain elinsiirtoihin perehtynyt lääkäri.

alttein aika on ensimmäisten 6–12 kuukauden ajan leikkauksesta, jolloin infektoita aiheuttavat tavallisimmin elimistössä latentteina piilevät tai siirteen mukana saadut herpesvirukset (HSV-1 ja -2, varicella zoster -virus, sytomegalovirus [CMV], Epstein–Barrin virus) tai munuaissiirtopotilailla myös polyoomavirus BK. Myös papilloomavirusten ja hengitystieinfektioita aiheuttavien virusten aiheuttamat infektiot ovat tavallisia. Infektiot ovat kuitenkin usein lieviä ja hoidettavissa viruslääkityksellä tai immunosuppression kevennyksellä. Kun elinsiirrostä on kulunut yli vuosi, alkaa infektioiden kirjo muistuttaa muun väestön sairastamia infektoita (4).

Vyöruusu voi olla tavallista rajumpi ja laajempi immuunipuutteisilla potilailla. Viruslääkitys aloitetaan heti ensimmäisten rakkuloiden ilmaannuttua. CMV-infektio on hyvin tavallinen elinsiirron saaneilla potilailla. Noin neljäsosa potilaista saa CMV-infektion jossain vaiheessa munuaissiirron jälkeen (5). Suurimassa riskissä ovat ne potilaat, jotka eivät ole sairastaneet CMV-infektioita siirtoon mennessään ja saavat siirteen seropositiiviselta luovuttajalta. Näille henkilöille annetaan valgansikloviiriä estolääkkeenä kuuden kuukauden ajan siirron jälkeen. Estolääkityksen päätyttyä heistä noin 40 % saa infektion (6), ja CMV-

nukleiinihappojen pitoisuutta onkin syytä seurata verestä estolääkityksen päätyttyä vähintään muutaman viikon välein kahden–kolmen kuukauden ajan. CMV voi myös reaktivoitua niillä henkilöillä, jotka ovat sairastaneet CMV-infektion ennen siirtoa. CMV:n aiheuttamaan infektoioon voi liittyä kuumetta, huonovointisuutta, maha-suolikanavan infektoioon liittyviä oireita ja verenkuvan muutoksia (leukopenia, trombosytopenia). Oireiset CMV-infektiot hoidetaan aina, ja yleensä hoito toteutetaan valgansikloviirilla munuaistoiminnan mukaisesti säädetyin annoksin.

Virtsatieinfektiot ovat tavallisia munuaisiirron jälkeen. Oireiset infektiot hoidetaan tavalliseen tapaan, mutta tavallista pidempää mikrobilääkehoitoa suositellaan. Pyelonefriitin hoidon alkuvaihe kannattaa toteuttaa vuodeosastolla, koska munuaissiirteen saaneella pyelonefriittiin liittyy usein myös akuutti munuaisvaurio. Ensimmäisten kolmen kuukauden aikana siirron jälkeen tulee harkita myös oireettoman bakteriurian hoitoa, vaikka ei ole tutkimusnäyttöä, voidaanko näin estää oireisten virtsatieinfektioiden ilmaantuvuutta (7). Myöhemmin riittää vain oireisten infektioiden hoito.

Munuaissiirtopotilaat menehtyvät tavallisimmin sydän- tai verisuonitauteihin, mutta infektio on potilaiden toiseksi yleisin kuolinsyy. Munuaissiirtopotilaiden riski menehtyä infektioita on kuitenkin pienentynyt aiempaan verrattuna. Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa havaittiin, että suomalaisilla, ensimmäisen munuaissiirron vuosina 2000–2012 saaneilla potilailla oli puolta pienempi riski menehtyä infektioita kuin 1990-luvulla siirteen saaneilla (8). Bakteeri-infektiot, kuten sepsikset ja keuhkokuumeet, aiheuttivat suurimman osan kuolemista, kun taas virusten, sienten ja opportunististen bakteerien aiheuttamat kuolemat olivat harvinaisia. Influenssa voi aiheuttaa elinsiirtopotilailla vakavan ja henkeä uhkaavan taudin. Kausittainen influenssarokotus on turvallinen ja antaa tehokkaan suojan myös immunosuppressiopotilaille (9), minkä vuoksi vuosittaisen rokotuksen tärkeyttä tulee korostaa. On huomioitava, että eläviä heikennettyjä mikrobeja sisältävät rokotteet (kuten MPR-,

vesirokko-, rotavirus- ja keltakuumerokotteet) ovat elinsiirtopotilaille vasta-aiheisia, kun taas ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voi antaa kansallisen rokotusohjelman mukaisesti. Rokotuksista voi tarvittaessa konsultoida elinsiirtolääkäriä tai infektiolääkäriä.

Hyljinnäestolääkkeiden annoksia ei muuteta lievien, avohoidossa hoidettavien infektioiden yhteydessä. Pitkäkestoisen glukokortikoidilääkityksen käyttöön voi liittyä lisämunuaislama, mikä voi aiheuttaa vaaratilanteen infektion aiheuttamassa stressitilanteessa. Jos elinsiirtopotilas joutuu infektion vuoksi vuodeosastohoitoon, eikä tila vaadi tehostettua valvontaa, suositellaan kaksinkertaistamaan metyyliiprednisolonin annos muutamaksi päiväksi. Akuutin tilanteen väistyttyä voidaan palata kotiannokseen. Vaikeiden, tehovalvontaa vaativien septisten infektioiden yhteydessä on turvattava riittävä glukokortikoidien saanti suomensisäisellä hydrokortisonilla. Kalsineuriinin estäjiä ei yleensä tautoteta vaikeimpienkaan infektioiden yhteydessä, vaan niiden antaminen jatkuu pitoisuustavoitteiden mukaisesti. Mykofenolaatin annostakaan ei yleensä muuteta lievän tai kohtalaisen vaikean infektion yhteydessä. Jos infektio ei kuitenkaan parane odotetusti tai potilaan tila huononee, voi mykofenolaatin yleensä turvallisesti tauottaa joksikin aikaa – erityisesti, jos elinsiirrosta on kulunut yli puoli vuotta. Elinsiirtopotilaiden infektioiden yhteydessä kannattaa herkästi konsultoida elinsiirtolääkäriä tai infektiolääkäriä.

Immunosuppressiolääkityksen muut haittavaikutukset

Immunosuppressiolääkkeillä on runsaasti haittavaikutuksia. Haittavaikutukset korreloivat useimmiten suoraan lääkeaineen annokseen sekä pitoisuuteen ja ovat suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa tai annoksen noston yhteydessä, ja useimmiten ne helpottuvat ajan myötä. Kaikki elinsiirtopotilaat kärsivät jonkinasteisesti lääkityksen haittavaikutuksista, ja annoksia joudutaan usein muokkaamaan niiden vuoksi. On tärkeää, että kaikki muutokset immunosuppressiolääkitykseen tehdään elinsiirtolääkärin valvonnassa, sillä tasapaino liiallisen ja liian

vähäisen lääkityksen välillä on usein vaikea löytää.

Kalsineuriinin estäjien suuriin pitoisuuksiin liittyviä akuutteja haittoja ovat muun muassa neurologiset haitat (vapina, neuropaattiset kivut, jopa kouristukset), verenpaineen nousu, elektrolyyttihäiriöt sekä munuaistoiminnan heikkeneminen. Pitkäaikaiseen käyttöön liittyviä haittoja ovat lisäksi muun muassa hyperlipidemia ja krooninen munuaistoksisuus (10). Kohonneen verenpaineen, hyperglykemian ja hyperlipidemian tehokas seulonta sekä hoito on tärkeää suurentuneen valtimotautiriskin kannalta ja kuuluu elinsiirtolääkärin vastuulle. Siklosporiini aiheuttaa lisäksi lisääntyntä karvankasvua ja ienten liikakasvua, kun taas takrolimuusin käyttöön voi liittyä hiustenlähtöä. Mykofenolaatin tavallisimpia haittoja ovat vatsavaivat (ripuli, vatsakivut) sekä luuydinloma (leukopenia, trombopenia). Glukokortikoidit aiheuttavat tunnetusti paljon haittoja, joista elinsiirtopotilaille merkittävimpiä ovat kehon rasvajakauman muutokset (kuukasvoisuus), lihasvoimien heikkeneminen, luuntiheyden pienenemisen aiheuttama murtumariskin suurentuminen, sekä nuorilla potilailla akne.

Elinsiirtopotilaiden syöpäriski on noin kolminkertainen muuhun väestöön verrattuna (11). Eniten on lisääntynyt ihon okasolusyöpien ja basaliomien riski, ja myös melanooman riski on suurentunut, minkä vuoksi elinsiirtopotilaan ihomuutoksiin tulee suhtautua erittäin suurella tarkkuudella ja muistaa epäillä herkästi syöpää. Myös virusinfektioihin liittyvien syöpien, kuten lymfoomien, sekä suun ja genitaalielinten syöpien riski on merkittävästi suurentunut, kun taas väestössä muuten tavallisten syöpien kuten rintasyövän tai eturauhassyövän riski ei ole juuri suurentunut. Joukkoseulontoihin osallistumista suositellaan, ja herkästi suositellaan myös kolonoskopiaseulontaa 50–55 ikävuoden jälkeen.

Siirtopotilas menossa toimenpiteeseen

Hyljinnäestolääkitysten annoksia ei yleensä muuteta leikkausten yhteydessä. Leikkauksen aamuna potilas ottaa tavanomaisen

annoksen lääkkeitään. Suurten leikkausten yhteydessä on tavallista turvata riittävä glukokortikoidien saanti antamalla hydrokortisonia suonensisäisesti anestesian induktion yhteydessä (50–100 mg hydrokortisonia). Jos potilas pystyy ottamaan lääkkeensä leikkauksen jälkeen suun kautta, jatketaan lääkkeitä entisin annoksin. Poikkeuksena on metyyliiprednisoloni, jota voi parin päivän ajan antaa esimerkiksi kaksinkertaisella annoksella, ja palata sen jälkeen tavanomaiseen annokseen. Tärkeää on, että erityisesti kalsineuriinin estäjiä annetaan keskeytyksettä. Jos potilas ei pysty ottamaan lääkettä suun kautta, siirrytään antoon nenä-mahaletkun kautta (esimerkiksi mikstuurana). Takrolimuusin suonensisäistä antoa tulee välttää vaikeiden haittavaikutusten yleisyyden vuoksi. Siklosporiinin suonensisäiseen antoon joudutaan turvautumaan erittäin harvoin. Siitä kannattaa aina konsultoida elinsiirtolääkärinä. **TAULUKOSSA 1** on kuvattu kalsineuriinin estäjien ja mykofenolaatin anto, kun suun kautta otettavia tabletteja ei voida käyttää.

Hyvin harvalla suomalaisella elinsiirtopotilaalla on käytössä mTOR:n estäjälääkitys (sirolimuusi tai everolimuusi). Lääkkeen käyttöön liittyy haavojen hidastunut paraneminen. Jos mTOR-lääkehoitoa saavalle suunnitellaan leikkauksia, kannattaa lääkeshoidosta keskustella hyvissä ajoin potilasta hoitavan elinsiirtolääkärin kanssa.

Elinsiirtopotilaan raskaus

Suomessa muutama elinsiirron saanut nainen saa vuosittain lapsen. Elinsiirtopotilaan raskauden tulee olla suunniteltu, ja on toivottavaa, että elinsiirrosta olisi kulunut ainakin vuosi ennen raskautta. Ennen raskautta verenpaineen tulisi olla normaali ja siirteen toiminnan hyvä ja vakaa. Mykofenolaatti ja mTOR:n estäjät täytyy lopettaa jo raskauden suunnitteluvaiheessa.

Mykofenolaatti vaihdetaan yleensä raskauden suunnitteluvaiheessa atsatiopriiniin. Siklosporiinia, takrolimuusia ja glukokortikoidia voidaan käyttää raskauden aikana. Raskauden aikana on yleensä lisättävä kalsineuriinin estäjien annoksia lääkkeen muuttuneen farmakokinetiikan vuoksi, ja tarkka raskaudenaikainen seuranta on tarpeen. Riski raskauskomplikaatioille, kuten pre-eklampsiaan, raskaudenaikaiseen kohonneeseen verenpaineeseen, raskausdiabetekseen ja ennenaikaiseen synnytykseen on elinsiirtopotilailla suurentunut (12).

Lopuksi

Elinsiirron jälkeen hyljinnäestolääkkeiden haittavaikutukset yleensä helpottuvat annosten pienentämisen myötä. Ylläpitoannokset saavutetaan yleensä noin vuoden kuluttua leikkauksesta, minkä jälkeen käynnit erikoissairaanhoidossa harvenevat. Elinsiirteiden saaneiden potilaiden määrä kasvaa Suomessa tasaisesti, ja siirtoja tehdään myös iäkkäille potilaille. Elinsiirtopotilaat tarvitsevat yhä enemmän perusterveydenhuollon palveluita. Hoito ei yleensä eroa muiden potilasryhmien hoitokäytännöistä, mutta erityistä huomiota kannattaa kiinnittää lääkkeiden yhteisvaikutuksiin hyljinnäestolääkkeiden kanssa ja konsultoida herkästi elinsiirtoihin perehtynyttä lääkärinä. ■

ILKKA HELANTERÄ, dosentti, erikoislääkäri
Hyks Vatsakeskus, elinsiirto- ja maksakirurgia

SATU MÄKELÄ, dosentti, apulaisylilääkäri
Munuaiskeskus, sisätautien vastuualue, Tays

SIDONNAISUUDET

Ilkka Helanterä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Aplagon, Fresenius, Sandoz), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Chiesi, Novartis)

Satu Mäkelä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Vifor Pharma, Baxter, Sanofi, Astellas Pharma, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas Pharma, Sanofi)

VASTUUTOIMITTAJA

Ville Sallinen

KIRJALLISUUTTA

1. Färkkilä M, Lommi J, Halme M, ym. Elin-siirrot – ei pelkkää kirurgiaa. *Duodecim* 2017;133:2399–401.
2. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, ym. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–75.
3. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DR. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab Rev* 2016;48:88–112.
4. Fishman J. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:856–79.
5. Helanterä I, Schachtner T, Hinrichs C, ym. Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transplant Infect Dis* 2014; 16:568–77.
6. Helanterä I, Kyllönen L, Lautenschlager I, ym. Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2010;10:2026–32.
7. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, ym. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD011357.pub2.
8. Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, ym. Secular trends in infection-related mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:755–62.
9. Helanterä I, Janes R, Anttila VJ. Clinical efficacy of seasonal influenza vaccination: characteristics of two outbreaks of influenza A(H1N1) in immunocompromised patients. *J Hosp Infect* 2018;99:169–74.
10. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715–29.
11. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009; 125:174–54.
12. Sarkar M, Bramham K, Mortiz MJ, ym. Reproductive health in women following abdominal organ transplant. *Am J Transplant* 2018;18:1068–76.

SUMMARY

The transplant patient with immunosuppressive therapy – key facts to know

Approximately 4000 solid-organ transplant recipients are alive in Finland. Transplanted patients are permanently followed in the specialized health care, but the follow-up frequency is reduced over time so that in a stable phase the patient meets a transplant specialist only a few times a year. The transplant patients thus also frequently visit primary health care and occupational health service system due to various health problems. The transplanted patients are treated with a life-long immunosuppression to prevent rejection and to safely preserve the allograft function. The most important immunosuppressant is a calcineurin inhibitor (either tacrolimus or cyclosporin), usually combined with mycophenolate mofetil and corticosteroids. Blood levels of calcineurin inhibitors are followed on a regular basis. Interactions between calcineurin inhibitors and other drugs are very common. Immunosuppression is associated with an increased risk of infection, malignancy and development of metabolic disorders. The transplant specialist is responsible for the patients' immunosuppressive therapy, and consultation with a specialist is recommended before making any changes in the doses of immunosuppressive drugs.