



# SYDÄN- JA KEUHKONSIIRROT

**Indikaatiot, lääkehoito ja seuranta**

Sydän- ja keuhkonsiirto-ohjelma  
Sydän- ja keuhkokeskus HYKS



**SYDÄNSIIRTO**

**KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTO**

**LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN**

**IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET**

**REJEKTION HOITO**

**INFEKTIOPROFYLAKSIA JA -HOITO**

**LIITÄNNÄISSAIRAUKSIEN EHKÄISY JA HOITO**



## **Työryhmä**

Karl Lemström  
Pekka Hämmäinen  
Jyri Lommi  
Maija Halme  
Marja-Liisa Hellstedt  
Catharina Yesil

Janne Jokinen  
Peter Raivio  
Eeva Palojoki  
Markku Pentikäinen  
Ulla Hodgson  
Jussi Tikkanen

## **Asiantuntijat**

Veli-Jukka Anttila  
Mari Eriksson  
Petri Koskinen  
Irmeli Lautenschlager  
Matti Välimäki  
Jouni Lauronen  
Tinamaija Tuomi

### **Yhteydenotot sydän- ja keuhkosiirtokoordinaattoreiden kautta**

Marja-Liisa Hellstedt 050-427 1366

Catharina Yesil 050-427 1365

Arto Holappa 050-442 0946

Toinen painos, marraskuu 2013

**Astellas, Novartis ja Roche ovat tukeneet painatusta.**



## **SYDÄNSIIRTO**

Indikaatiot.....	11
Absoluuttiset kontraindikaatiot.....	11
Suhteelliset kontraindikaatiot.....	12
Sydänsiirtoarvio.....	13
Pulmonaalihypertensio ja vasoreaktiivisuudesta .....	15
Sydänsiirtoa odottavien potilaiden seuranta .....	17

## **KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTO**

Indikaatiot.....	21
Absoluuttiset kontraindikaatiot.....	23
Suhteelliset kontraindikaatiot.....	23
Kehkon- tai sydänkeuhkonsiirtoarvio .....	24
Kehkon- ja sydänkeuhkonsiirtoa odottavien potilaiden seuranta .....	27

## **LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN**

Johdanto.....	31
Immunosuppressio sydänsiirroissa.....	34
mikrobiprofylaksia .....	37
Muu profylaktinen lääkitys.....	40
Diureetit.....	41
Kipulääkitys .....	41
Sydänsiirtopotilaan lääkitys kotiutusvaiheessa .....	41
Kehkon- tai sydänkeuhkonsiirtopotilaan lääkitys kotiutusvaiheessa.....	43
Kystistä fibroosia (CF) sairastavan potilaan hoito.....	44
Sydänsiirron jälkeinen seuranta .....	47
Kehkon- ja sydänkeuhkonsiirron jälkeinen seuranta .....	50

## IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

Siklosporiini.....	55
Takrolimuusi .....	57
Siklosporiinin ja takrolimuusin vaihtaminen keskenään .....	59
Sirolimuusi .....	60
Kortikosteroidit.....	61
Mykofenolaattimofetiili.....	63
Atsatiopriini .....	65
Antitymosyyttiglobuliini .....	67
Basiliksimabi .....	69
Rituksimabi .....	70
Immunosuppressiivisten lääkkeiden iv-annostus.....	71

## REJEKTION HOITO

Sydänsiirteen akuutin rejektion hoito.....	75
Keuhkonsiirteen akuutin rejektion ja keuhkofunktion (FEV1) aleneman hoito.....	80
Keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirteen akuutin rejektion hoito ..	81

## INFEKTIOPROFYLAKSIA JA -HOITO

Johdanto .....	89
Septisen potilaan empiirinen antibioottihoito .....	91
<b><i>Pneumocystis jirovecii</i></b> –pneumonia .....	91
Toksoplasmoosi .....	94
Sytomegalovirus ja <b><i>herpes simplex</i></b> profylaksia .....	96
Sytomegalovirus profylaksian jälkeinen pre-emptiivinen hoito.....	97
Vaikeat ja hoitoresistentit sytomegalovirusinfektiot.....	99
Aspergillus .....	100
Rokotukset.....	102



## **LIITÄNNÄISSAIRAUKSIEN EHKÄISY JA HOITO**

Johdanto .....	107
Krooninen rejektio .....	108
Sydänsiirtopotilaan sepelvaltimotauti.....	109
Verenpainetauti .....	112
Hyperlipidemia ja statiinien käyttö siirtopotilailla .....	113
Krooninen munuaisten vajaatoiminta .....	115
Osteoporoosiprofylaksia .....	117
Diabetes elinsiirron jälkeen .....	119

## **SPR OHJEITA**

Ohjeita spr veripalvelun elinsiirtoimmunologisten tutkimusten tilaamiseksi sydän- ja keuhkonsiirtopotilaille .....	121
--	-----

## **KIRJALLISUUTTA**

Kirjallisuutta sydän- ja keuhkonsiirtopotilaiden hoidosta ....	123
--	-----



**SYDÄNSIIRTO**





## INDIKAATIOT

- sydänsiirron aiheellisuus perustuu potilaan fyysisen ja psyykkisen tilanteen kokonaisvaltaiseen arvioon
- vaikeat, levossa tai vähäisessä rasituksessa (NYHA III-IV) ilmenevät oireet optimaalisesta lääkeshoidosta (ja tarvittaessa harkittuna myös resynkronisaatiohoidosta) huolimatta
  - rasituskokeessa mitattu maksimaalinen hapenottokyky  $VO_2\max < 10-14$  ml/kg/min
  - hoidolle reagoimaton kardiogeeninen shokki
  - riippuvuus inotropiatuesta riittävän kudospesuusion ylläpitämiseksi
- vaikea vajaatoiminta sekä rintakipuoireisto huolimatta revascularisaatiotoimista
- vajaatoimintaan liittyvä vaikeahoitoinen rytmihäiriötaipumus huolimatta tehokkaasta lääke-, elektrofysiologisesta ja kirurgisesta hoidosta
- potilas tulisi lähettää sydänsiirtoarvioon, kun odotettavissa oleva elinikä on 12-18 kuukautta kyseisen sydänsairauden kanssa

## ABSOLUUTTISET KONTRAINDIKAATIOT

- tupakointi, alkoholin, huumausaineiden ja lääkkeiden väärinkäyttö
- psyykkinen labiliteetti (hoidolle resistentti)
- heikko hoitokomplianssi

## SUHTEELLISET KONTRAIKDIKAAITOT

- kohonnut keuhkoverenkierron vastus
  - syyt tulee selvittää ja reversibiliteetti arvioida (katso sivu 15)
  - koholla olevan keuhkoverenkierron vastuksen taustalla voi olla keuhkosairaus, uniapnea, krooninen keuhkoembolisaatio
- tuore keuhkoinfarkti (<6-8 vk)
- hallitsematon aktiivi tai krooninen infektio
- vaikea krooninen munuaisten vajaatoiminta; tarvittaessa samanaikainen munuaissiirto
- krooninen maksan toimintahäiriö
- vaikea-asteinen krooninen keuhkosairaus
- vuotava vatsa- ja/tai duodenaaliulkus
- vaikea systeemisairaus, kuten amyloidoosi
- diabetes, johon liittyy merkittäviä elinkomplikaatiota
- huomattava hytyemisjärjestelmän poikkeavuus (vuototaipumus, trombofilia)
- yleinen ahtauttava valtimotauti
- tuore maligniteetti (<2-5 v; ei koske ihon levyepiteelikarsinomia eikä basaliomia); tarvittaessa sydämen mekaaninen tukilaite siltana siirtoon
- merkittävä obesiteetti (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>)
- korkea ikä (>70 v)

## SYDÄNSIIRTOARVIO

### Lähetävässä sairaalassa tehtävät tutkimukset:

#### *Sydäntutkimukset*

- EKG
- sydämen ultraääni
- sydämen oikean puolen katetrisaatio (katso tarkemmin kappa-  
le Pulmonaalihypertensio ja vasoreaktiivisuudesta)
  - tehdään normovoleemisessa vaiheessa sydämen  
vajaatoiminnan hoidon optimoimisen jälkeen
  - mitataan paineet ja minuuttitilavuus
  - tehdään vasoreaktiivisuustestaus, jos systolinen  
PA  $\geq 50$  mmHg ja TPG  $\geq 12-14$  mmHg tai PVR  $> 3$  Wy ja  
systolinen verenpaine  $> 85$  mmHg
- sydänlihaskiiläbiopsia harkinnan mukaan (myokardiitti, kardio-  
myopatia, epäily kertymäsairaudesta)
- koronaariangiografia
- spiroergometria

#### *Muut tutkimukset*

- thorax-röntgen
- glomerulusten suodatusnopeuden mittaaminen (Cr-EDTA-GFR)
- keuhkokartta tai keuhkojen TT-angio
- kaulasuonten ultraäänitutkimus kaikilta  $> 55$  v
- ylävatsan ultraäänitutkimus, tarvittaessa vartalon TT ja kolo-  
noskopia, gastroskopia
- ortopantomografia ja hammaslääkärin tutkimus
- mammografia, naiset  $> 40$  v
- luustontiheysmittaus
- spirometria
- 6-minuutin kävelytesti

## *Laboratoriotutkimukset*

- TVK, LA, CRP, APTT, TT, INR, veriryhmä
- Na, K, Cl, Mg, Ca-ion, Krea, Urea, S-Prot, Gluk
- ALAT, AFOS, Amyl, bilirubiinit
- Kol, LDL, HDL, trigly
- CK, TSH, T4V, proBNP, S-Digoksiini
- P-Trombot, P-Hyyttek, P-Hcyst
- S-vasta-aineet EIA:lla: CMVAb, HIVAg, HIVAb, HCVAb, HBcAb ja HBsAg
- PLV, U-bakteeriviljely
- PAPA naiset >40 v
- PSA miehet >45 v

## *Konsultaatiot*

- sosiaalityöntekijä, fysioterapeutti
- psykiatri, psykiatrinen sairaanhoitaja
- harkinnan mukaan infektio lääkäri, neurologi, nefrologi, gynekologi, gastroentelogi

## **HYKS:ssä tehtävät tutkimukset:**

- SPR:n kudostyyppitys ja valkosoluvasta-ainemääritys
- tarvittaessa lisäksi: S-vasta-aineet EIA:lla: CMV, VZV, EBV, tok-soplasma, Cr-EDTA-GFR ja sydämen MRI

## *Lähetteet:*

Sydäntutkimusosasto  
Sydän- ja keuhkokeskus HYKS  
PL 340, 00029 HUS



## PULMONAALIHYPERTENSIO JA VASOREAKTIIVISUUSTESTI

Pitkittyneen vaikean sydämen vajaatoiminnan seurauksena keuhkoverenkierron paine voi kohota ja johtaa pulmonaalihypertensioon (PHT). PHT voi siirtotapahtumassa aiheuttaa siirtosydämen oikean kammion liiallisen kuormituksen ja pettämisen. PHT korreloi vajaatoimintapotilaan huonoon ennusteeseen niin siirtoa edeltävässä vaiheessa kuin välittömästi siirron jälkeen. PHT:n tunnistamiseksi sydämensiirtoarvion yhteydessä tehdään sydämen oikean puolen katetrisaatio (OPK). Jotta mittaukset kuvastaisivat mahdollisimman luotettavasti keuhkoverenkierron tilaa, tulee keuhkokongestio saada purettua ennen mittausta sekä saattaa sydämen vajaatoiminta mahdollisimman hyvään tasapainoon.

### Yleistä

Testauksella selvitetään prostasykliinin vaikutusta keuhkovaltimopainetasoon. Testin suorittamisen kynnysarvoina pidetään keuhkovaltimopaineen nousua  $PAs > 50$  mmHg,  $PAm > 35-40$  mmHg, transpulmonaalisen paine-eron nousua (transpulmonary gradient = TPG)  $> 12-14$  mmHg (TPG =  $PAm - PCWm$ ) ja keuhkoverenkierron vastuksen nousua  $> 3$  Wy ( $PVR = TPG/CO$ ). Testauksessa käytetään epoprostenolia (prostasykliini, Flolan®), joka on arakidonihapon metaboliitti ja luonnollinen prostaglandiini. Epoprostenoli laajentaa sekä keuhko- että sekä ääreisverenkierron valtimoita. Lisäksi sillä on trombosyyttiaggregaatiota estävää vaikutusta.

### Toteutus

Flolan-infuusio valmistetaan lääkevalmistajan ohjeiden mukaan. Tavallisesti käytetty perusliuos sisältää epoprostenolia 10 000 ng/ml. Lääkeannokset lasketaan potilaan painokilojen mukaisesti ja

lääke infusoidaan ruiskupumpulla. Ennen lääkeinfuusion aloitusta mitataan systeemiverenkierron paine, oikean eteisen paine (RAm), keuhkovaltimopaineet (PAs, PAd, PAm), kiilapaine (PCWm) ja määritetään sydämen minuuttitilavuus (CO) termodiluutiolla tai Fickin menetelmällä. Flolan-infuusio aloitetaan 1 ng/kg/min annoksella. Seuraavat annokset ovat 2 ng/kg/min, 5 ng/kg/min ja 10 ng/kg/min. Kutakin annosta infusoidaan 10 minuutin ajan ja ennen seuraavaan annokseen siirtymistä määritetään PAm, PCWm, CO sekä valtimoverenpaine. Jos Fick käytössä, niin CO mitataan vain kokeen alussa ja suurimman Flolan-annoksen jälkeen.

**Koe tulee keskeyttää, jos potilaalla esiintyy voimakas verenpaineenlasku (RRs < 80 mmHg) tai vaikeutuva hengenahdistus.** Tavallisia haittavaikutuksia, jotka eivät lievinä estä testin jatkamista ovat kasvojen punoitus ja kuumotus. Suurilla annoksilla nämä oireet voivat lisääntyä, lisäksi voi ilmetä reflektorista takykardiaa, pahoinvoinnin tunnetta ja päänsärkyä.

### **Tulkinta:**

Keuhkoverenkierron vastuksen palautuvaan laskuun viittaa **systemisen** keuhkovaltimopaineen (PAs) lasku 20-30 mmHg. Testin aikana minuuttitilavuus voi kasvaa 20%, jolloin keuhkoverenkierron laskennallinen vastus laskee, vaikka keuhkovaltimopaine ei merkittävästi laskisikaan. Systeemiverenpaineen voimakas lasku ilman keuhkovaltimopaineen laskua viittaa palautumattomasti kohonneeseen pulmonaalihypertensioon ja huonoon ennusteeseen.

### **Hoito:**

Keuhkovaltimoita laajentavan lääkityksen aloitusta (sildenafil, Revatio®) tulee harkita tapauskohtaisesti kaikilla potilailla, joilla todetaan kohonnut keuhkovaltimopainetaso. Hoitotulos tulee arvioida uudella OPK:lla, tavallisesti 2-3 kk:n hoidon jälkeen. Osalla potilaista vajaatoiminta voi hoidon alussa vaikeutua, minkä johdosta hoidon aloitus on tarpeen tehdä vuodeosastolla tiiviissä kliinisessä seurannassa ja annostella sildenafili varovasti, alkuun 10 mg x 3, myöhemmin 20 mg x 3.

## SYDÄNSIIRTOA ODOTTAVIEN POTILAIDEN SEURANTA

- potilaan terveydentilan tulisi olla mahdollisimman hyvä ennen siirtoleikkausta.
- tiheät kliiniset kontrollit, tavallisesti 2-4 viikon välein ovat tarpeen, jotta terveydentilan muutoksiin voidaan reagoida mahdollisimman nopeasti.
- suurin osa potilaista selviää kotihoidossa, mutta osa tarvitsee jatkuvaa tai ajoittaista sairaalahoitoa. Toistuvat sairaalahoitajaksot vajaatoiminnan vuoksi voivat olla indikaatio sydämen mekaaniselle tukihoidolle.
- kotihoidossa olevat potilaat raportoivat terveydentilastaan viikottain elinsiirtokoordinaattorille.

### **Kontrollien yhteydessä kiinnitetään huomiota**

- hemodynamiikan tilaan
- mahdollisiin infektio-oireisiin
- munuaisten ja maksan toimintaan
- lihaskuntoon ja ravitsemukseen

### **Käynneillä tarkastetaan seuraavat tutkimukset**

- TVK, La, CRP, Na, K, Krea/PT-GFRe-MD, Urea, ProBNP, ALAT, AFOS, GT, P-TT/INR, Bil, Alb, Uraatti, PLV+viljely
- EKG
- sydämen ultraäänitutkimus
- thorax-röntgen tarpeen mukaan
- influenssarokote syksyisin

## **Kolmen kuukauden välein määritetään**

- SPR:n valkosoluvasta-ainemääritys

## **Kuuden kuukauden välein**

- sydämen oikean puolen katetrisaatio
- glomerulusten suodatusnopeuden mittaus (Cr-EDTA-GFR)

## **Potilaat, joilla sydämen mekaaninen tukilaite**

- seuranta pääasiassa HYKS Sydän- ja keuhkokeskuksen elinsiirtopoliklinikalla
- kerran viikossa INR, PVKT, CRP, NTP ja soittoaika
- 3-4 viikon välein kliininen kontrolli, NYHA-luokka ja INR, PVKT, CRP, NTP, ALAT, AFOS, Bil, LD, p-Hb, FIDD ja ProBNP. Lisäksi T4V ja TSH, jos potilaalla amiodaroni.
- 3 kk välein sydämen ultraäänitutkimus ja MULTIPLATE trombosyyttifunktion tutkimiseksi. Lisäksi SPR:n valkosoluvasta-ainemääritys, jos potilas siirtolistalla
- 3-6 kk välein 6-minuutin kävelytesti
- 6-12 kk välein GFR ja spiroergometria
- influenssarokote syksyisin

## KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTO





## INDIKAATIOT

- loppuvaiheen keuhko- tai sydänkeuhkosairaus, joka etenee kaikista tunnetuista hoitomuodoista huolimatta
- potilaalle tulee tehdä siirtoarvio, kun odotettavissa oleva elin-aika 2-3 vuotta. Liian myöhään tehdyt siirrot ovat riskialttiita, ja sekä elinikä että laatuhyöty ovat huonompia
- huomioi, että keuhkonsiirtoarvioon lähettäminen tapahtuu huomattavasti aikaisemmin kuin keuhkonsiirtojonoon asetta-minen
- tavoitteena on potilaan elinajan pidentäminen ja elämänlaa-dun parantaminen

## KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTO

<i>Indikaatio</i>	<i>Elinsiirtoarvioon lähettäminen</i>	<i>Elinsiirtojonoon asettaminen</i>
<i>Keuhkoparenkyymitaudit, IPF, fibroottinen NSIP</i>	<i>kun diagnoosi varmistuu, koska varhainen elinsiirtoarvio on erittäin hyödyllinen tässä potilasryhmässä</i>	Jos yksikin seuraavista kriteereistä täyttyy: DLCO: < 39% (UIP), < 35% (NSIP), >15% alenema 6 kk aikana, FVC: >10% alenema 6 kk aikana, happisaturaation lasku rasiuksessa tasolle <88%
<i>Sarkoidoosi</i>	<i>NYHA III-IV</i>	lepohypoksemia, pulmonaalihypertensio, sydämen oikean eteisen paine yli 15 mmHg
<i>COPD/emfyseema</i>	<i>BODE indeksi &gt; 5. Elinsiirtoarvion yhteydessä vaihtoehtona arvioidaan LVRS-toimenpide.</i>	BODE indeksi > 7, pahenemisvaiheissa hyperkapniaa, pulmonaalihypertensio huolimatta happihoidosta, FEV1 < 20%, DLCO < 20%
<i>Kystinen fibroosi</i>	<i>FEV1 &lt; 30% tai FEV1 nopeasti huononeva, toistuvat tehohoitoa vaativat pahenemisvaiheet, painon putoaminen</i>	happihoitoa vaativa hengitysinsuffiensi, pulmonaalihypertensio, toistuva ilmarinta, hallitsematon veriyskä



# KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTO

<i>Indikaatio</i>	<i>Elinsiirtoarvioon lähettäminen</i>	<i>Elinsiirtojonoon asettaminen</i>
<i>Pulmonaalihypertensio</i>	<i>Nopeasti etenevä sairaus NYHA III-IV huolimatta lääkkehoidosta</i>	NYHA III-IV maksimaalisesta lääkkehoidosta huolimatta, iv-prostasyklinihoito ei auta, < 350m 6MWT:ssa, sydämen minuuttitilavuus < 2 l/min/m <sup>2</sup> , oikean eteisen paine > 15 mmHg

DLCO=diffuusiokapasiteetti, FVC=forseerattu kokonaistilavuus, FEV1=sekuntikapasiteetti, BODE indeksi, katso COPD, LVRS=lung volume reduction surgery, 6MWT=kuuden minuutin kävelytesti.

## ABSOLUUTTISET KONTRAIKKAATIOT

- tupakointi, alkoholin, huumausaineiden ja lääkkeiden väärinkäyttö
- psyykinen labiliteetti (hoidolle resistentti)
- heikko hoitokomplianssi

## SUHTEELLISET KONTRAIKKAATIOT

- potilaan ikä yli 65 v. Ikä yksinään ei ole kontraindikaatio.
- ylipaino (painoindeksi, BMI >30)
- vaikeasti rajoittunut suorituskyky (kuntoutumiskapasiteetti huono)

## KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTO

- kolonisoituminen (pan)resistentillä bakteerilla, mykobakteerilla tai sienellä
- mekaaninen ventilaatio (yhteydenotto Sydän- ja keuhkokeskukseen transplantaatiokirurgiin)
- muut sairaudet (esim. diabetes, jolla pääte-elinvaurioita, vaikea refluksitauti, vaikea osteoporoosi jne)
- maligniteetti (ei koske ihon levyepiteelikarsinoomaa eikä basaliomaa); tautivapaan seuranta-ajan pitää olla vähintään 2-5 v kasvaimesta riippuen
- hoidolle reagoimaton, palautumaton muun kuin siirrettävän elimen (sydän, munuainen, maksa, keskushermosto) toimintahäiriö
- parantumaton/hallitsematon infektio siirrettävän elimen ulkopuolella
- aktiivinen B tai C hepatiitti ja AIDS-vaiheessa oleva HIV-infektio
- vaikea rintakehän tai selkärangan deformeetti esim. skolioosi

### KEUHKON- TAI SYDÄNKEUHKONSIIRTOARVIO

#### Laboratoriokokeet

- TVK, La, CRP
- veriryhmä
- krea, urea, CK, Na, K, Cl, Ca-ion, Mg
- gluk, Asat, Alat, Afos, Bil, prealb, alb
- Kol, LDL, HDL, trigly
- P-trombot, P-proBNP, P-hyyttek
- TSH, T4V, S- Ig, RF, tumava:t, PSA (> 50v miehet), B-HbCO/Ucot, CDT
- S-vasta-aineet EIA:lla: CMVAb, HIVAg, HIVAb, HCVAb, HBcAb ja HBsAg, S-TPHA
- PLV+viljely, Cr-EDTA-GFR
- A-astrup

# KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTO

- ysköksen mykobakteeri värjäys + viljely x 3
- ysköksen bakteerivärjäys + viljely x 2 ja sieniviljely x 2 (jos bronkiektasiatauti, keuhkofibroosi, COPD)

## 6-minuutin kävelytesti

### Keuhkofunktio tutkimukset

- spirometria
- diffuusiokapasiteetti
- polysomnografia (jos perussairautena COPD tai potilaalla primaari- tai sekundäärinen pulmonaalihypertonia)

### Radiologiset tutkimukset

- thorax-rtg (ap + lat)
- ortopantomografia, NSO-röntgen (NSO-CT, jos perussairautena kystinen fibroosi)
- vartalon CT (keuhkoista myös HR-leikkeet)
- alaraajavaltimoiden ja kaulavaltimoiden Doppler-UÄ (COPD-potilaat ja muut > 55-v)
- mammografia (yli 40 v naiset)
- luustontiheysmittaus

## Bronkoskopia (jos primaari keuhkosairaus)

### Gastroenterologiset tutkimukset

- gastroskopia
- pH-rekisteröinti
- manometria
- impedanssimittaus

# KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTO

## Kardiologiset selvitykset

- EKG
- ECHO
- tarvittaessa sydämen oikean puolen katetrisaatio ja koronaariangiografia

## HYKS:ssä tehtävät tutkimukset:

- SPR:n kudostyyppitys ja valkosoluvasta-aineet
- tarvittaessa lisäksi:
  - S-vasta-aineetvasta-aineet EIA:lla:  
CMV, VZV, EBV, Toksoplasma
  - Cr-EDTA-GFR
  - radiospirometria

Lähetteet: Keuhkosairauksien pkl  
Sydän- ja keuhkokeskus HYKS  
PL 372, 00029 HUS

## KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTOA ODOTTAVIEN POTILAIDEN SEURANTA

- lääkärintarkastus tehdään kerran kuukaudessa Meilahden sairaalassa tai sovitusti omassa keskussairaalassa
- arvioidaan potilaan kunto ja kunnon huonontuessa informoidaan HYKS:ä
- tarkastetaan ja tarvittaessa hoidetaan mahdolliset infektiotokukset

### **Käynneillä tarkastetaan seuraavat tutkimukset:**

- PVKT, La, CRP, NA, K, Krea/Pt-GFRe-MD, Urea, ProBNP, ALAT, AFOS, GT, TT/INR, Bil, Alb, Uraatti, PLV+viljely
- EKG
- thorax-röntgen, NSO-rtg, tarvittaessa CT-tutkimus
- verikaasuanalyysi (happirikastinpotilailta vain tarvittaessa)
- tarvittaessa ysköksen (BAL-nesteen) bakteerivärjäys ja –viljely (MDR-Pseudomonaksella kolonisoituneilta aina ysköksen/BAL –bakteerivärjäys ja –viljely ja laajat herkkyysmääritykset ja infektiolääkärin konsultaatio); myös sieni- ja mykobakteeriviljelyt
- ECHO + kardiologin konsultaatio 3 kk:n välein tai tarvittaessa (kannanotto sydänlääkitykseen sekä mahdollisesti jonossa-oloaikana kehittyneisiin sydänsiirtoindikaatioihin, jos potilas odottaa pelkkää keuhkonsiirtoa)
- SPR:n valkosoluvasta-ainemääritys uusitaan 3 kk:n välein
- influenssarokote syksyisin



## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

---





## JOHDANTO

**Sydän- ja keuhkonsiirtopotilaiden lääkitys voidaan jakaa immunosuppressiiviseen ja profylaktiseen lääkitykseen:**

### **Immunosuppressiivisen lääkityksen aloitus- eli induktiohoito**

- induktiohoitona esim. joko thymoglobuliini tai basiliksimabi tai suoraan ylläpitohoidon kolmoislääkitys

### **Immunosuppressiivisen lääkityksen ylläpitohoito**

- siklosporiini tai takrolimuusi ja mykofenolaattimofetiili tai atsa-tiopriini ja prednisoloni
- sydänsiirtopotilailla kortikosteroidivieroitus 2 kk (takrolimuusi-protokolla) tai 6 kk siirrosta (siklosporiiniprotokolla), mikäli potilaan vointi, munuaisten toiminta ja siirrännäisen tila ovat vakaita
- jättisolomyokardiittipotilailla ei kortikosteroidivieroitusta
- keuhkonsiirtopotilailla ei yleensä kortikosteroidivieroitusta

### **Akuutin rejektion hoito**

- pääasiallisesti suuriannoksinen metyyliprednisoloni iv tai prednisoloni po

## Profylaktinen lääkitys

Koska immunosuprimoitu potilas on altis opportunisti-infektioiden kehittymiselle ja muille lääkitykseen liittyville komplikaatioille, kaikkien elinsiirtopotilaiden kohdalla tulisi arvioida profylaktinen lääkitys seuraavien tekijöiden osalta:

- laajakirjoinen antibioottiprofylaksia perioperatiivisesti
- *Herpes Simplex* ja sytomegalovirus (CMV) infektiot
- *Pneumocystis jirovecii* pneumonia
- toxoplasmoosi
- sieni-infektiot, erityisesti aspergillus
- suun sieni-infektiot
- osteoporoosi
- stressiulkus
- tromboemboliset komplikaatiot
- hyperlipidemia
- hypertonia
- pulmonaalihypertonia

## Immunosuppressiiviseen lääkitykseen liittyvät varotoimet ja huomiot

- siklosporiini- ja takrolimuusitavoitetasot kuvastavat pitoisuuksia, jotka on määritetty **massaspektrometrisesti**. Immunokeemialliset menetelmät saattavat antaa 20-30 % korkeampia pitoisuuksia.
- varovaisuutta on noudatettava etenkin ensimmäisten 6 kk aikana siirrosta.
- tavoitetason alentaminen ajan myötä siirron jälkeen pätee vain potilaisiin, joilla stabiili siirrännäisen toiminta.
- rejektiohoidon aikana tulisi tavoitetasojen olla siklosporiinilla > 250 µg/l ja takrolimuusilla 10-12 µg/l

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

- siklosporiini ja takrolimuusi: monitoroi erityisesti munuaisten toimintaa ja S-K, koska monilla lääkkeillä on interaktio siklosporiinin ja takrolimuusin kanssa
- siklosporiini saattaa vähentää mykofenolaattimofetiilin enterohepaattista kiertoa, joten siklosporiini-annoksen vähentäminen ensimmäisten kuukausien aikana siirrosta saattaa lisätä mykofenolaattimofetiilin jäännöspitoisuutta merkittävästi ja johtaa leukopenian kehittymiseen erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja samanaikainen valgansikloviiri- ja sulfametoksatsolilääkitys
- mykofenolaattimofetiili ja atsatiopriini: Monitoroi verenkuvaa anemian, leukopenian, neutropenian ja trombosytopenian vaaran vuoksi
- pienennä mykofenolimofetiilin tai atsatiopriinin annosta, jos B-leuk < 4, B-neutrofiilit < 1.5 tai B-lymfosyytit < 0.5 tai potilas anemisoituu ilman muuta syytä
- takrolimuusin hyötyosuus ja pitoisuus pienenevät metyyliiprednisoloni- ja kortikosteroidilääkityksen myötä. Kun kortikosteroidi vieroitetaan, voi takrolimuusin pitoisuus nousta
- takrolimuusi ja kortikosteroidi: glukoositasapaino
- hypomagnesemia ja hyponatremia voivat altistaa siklosporiini- ja takrolimuusilääkityksen sivuvaikutuksille; P-Mg tulisi olla > 0.60 mmol/l

## IMMUNOSUPPRESSIO SYDÄNSIIRROISSA

### Leikkaussalissa

- **metyyliprednisolonia** annetaan 250 mg x 1 iv leikkauksen alussa, 500 mg x 1 iv ennen reperfuusiota ja 250 mg x 1 iv leikkauksen lopussa
- **mykofenolaattimofetiilia** annetaan 1 g x 1 iv leikkauksen alussa

### Leikkauksen jälkeen teholla

- jos preoperatiivinen Cr-EDTA-GFR < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja diureesi leikkauksen aikana huono, niin takrolimuusi- tai siklosporiinihoidon aloitusta voidaan viivästyttää 72 tuntia aloittamalla thymoglobuliini 1,25 mg/kg (yleensä 100 mg x 1) iv kolmena perättäisenä päivänä. Hoito aloitetaan teholle saavuttaessa yleensä n. 6 tunnin kuluttua reperfuusiosta
- **takrolimuusi** aloitetaan annoksella 1-2 mg x 2 po/nml (takrolimuusipitoisuus 10-12 µg/l) tai **siklosporiini** aloitetaan annoksella 200-300 mg x 2 po/nml (siklosporiinipitoisuus 250-350 µg/l)
- takrolimuusin ja siklosporiinin tavoitetasot perustuvat massaspektrometriseen määrittelykseen. Immunologiset määrittelymenetelmät saattavat antaa 20-30% liian suuria arvoja
- **mykofenolaattimofetiili** aloitetaan yleensä annoksella 1 g x 2 po/iv ja annostus jatkossa 0,5-1 g x 2 po
- **metyyliprednisolonia** annetaan 125 mg x 1 iv joka 12. tunti yhteensä kolme annosta, jonka jälkeen aloitetaan prednisoloni

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

- **prednisoloni takrolimuusin kanssa** aloitetaan annoksella 40 mg x 1 po viikon ajan. Annosta pienennetään 5 mg viikkossa, ja prednisoloni voidaan lopettaa kokonaan 2 kk:n kuluttua siirrosta, jos alla olevat ehdot täyttyvät
- **prednisoloni siklosporiinin kanssa** aloitetaan annoksella 70 mg x 1 po (1 mg/kg/vrk). Annosta pienennetään 5 mg vuorokaudessa, kunnes saavutetaan ylläpitoannos 15 mg x 1 po (0,2 mg/kg/vrk), jolla jatketaan 3 kk siirrosta. Prednisoloni voidaan vähentää annokseen 7,5 mg/vrk (0.1 mg/ kg/vrk) 3-6 kuukauden kuluttua siirrosta ja lopettaa kokonaan 6-12 kk siirrosta, jos alla olevat ehdot täyttyvät

### **Sydänsiirtopotilas** voidaan vieroittaa prednisolonista

- jos potilaan vointi, munuaisten toiminta ja siirrännäisen tila ovat vakaita eikä potilas ole sairastanut jättisolumyokardiittia siirtoa edeltävästi
- jos potilaalla ei ole ollut merkittäviä rejektioepisodeja ensimmäisten kuukausien aikana siirrosta eikä myöskään edeltävästi prednisolonivieroituksen aloittamista
- jos potilaalla ei ole HLA- eikä luovuttaja-spesifisiä vasta-aineita,
- jos ristikoe oli negatiivinen ja
- takrolimuusi- ja siklosporiinipitoisuudet ovat ajanmukaisella tavoitetasolla

# LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

## IMMUNOSUPPRESSIO KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRROISSA

	<b>SIKLOSPORIINI TAI TAKROLIMUUSI</b>	<b>METYYLIPREDNISOLONI TAI PREDNISOLONI</b>	<b>MYKO- FENOLAATTI- MOFETIILI</b>
<b>PREOP</b>	<b>Siklosporiini</b> 200–400 mg po <b>tai</b> <b>takrolimuusi</b> 1-2 mg po	-	-
<b>PERIOP</b>	-	<b>Metyyliprednisoloni</b> -500 mg x 1 iv induktiossa -250 mg x 1 iv oikean keuhkon liittämistä verenkiertoon -250 mg x 1 iv vasemman keuhkon liittämistä verenkiertoon	<b>Mykofenolaatti- mofetiili</b> 1 g x 1 iv leikkauksen lopussa
<b>POSTOP</b>	<b>Siklosporiini</b> 100-300 mg x 2 po/ nml <b>tai</b>  <b>Takrolimuusi</b> 1-2 mg x 2 po/nml  <b>Siklosporiini- pitoisuus</b> <b>250-350 µg/l alle</b> <b>55-v:lla ja 200-250</b> <b>yli 55-v:lla</b>  <b>Takrolimuusi- pitoisuus</b> <b>10-12 µg/l</b>	<b>Metyyliprednisoloni</b> iv 125 mg iv x 1 joka 12. tunti yhteensä kolme annosta  <b>Prednisoloni</b> 70 mg x 1 po (1 mg/kg/vrk) pienennä annosta 5 mg/ vrk annokseen 20 mg x 1 (0,2 mg/kg/vrk) ennen kotiutusta.	<b>Mykofenolaatti- mofetiili</b> 0.5-1 g x 2 po/iv

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

Takrolimuusi- ja siklosporiinitavoitetasot kuvastavat pitoisuuksia, jotka on määritetty massaspektrometrisesti. Siirron jälkeiset pitoisuustavoitteet on annettu seurantataulukossa myöhemmin.

Prednisoloniannostus keuhkonsiirto- ja sydänkeuhkonsiirtopotilailla

- prednisoloni 1 mg/kg/vrk po (max 70 mg). Annosta vähennetään 5 mg/vrk kunnes saavutetaan ylläpitoannos 15-20 mg/vrk (0.2 mg/kg/vrk), jolla jatketaan 3 kk siirrosta
- prednisoloniannosta voidaan hitaasti vähentää, kun keuhkofunktio on stabiili, siten, että vuoden kuluttua siirrosta saavutetaan ylläpitoannos 5 mg/vrk tai vähemmän

### MIKROBIPROFYLAKSIA

#### Sydänsiirto

- kefuroksiimi 1.5 g x 1 iv induktiossa ja sen jälkeen 1.5 g x 3 iv ad 48 tuntia
- kefalosporiiniallergisille siprofloksasiini 400 mg x 2 iv ja klindamysiini 600 mg x 3 iv ad 48 tuntia
- sydämen mekaaninen tukilaite: Keftatsidiimi 2 g x 3 iv ja vankomysiini 500 mg x 2 iv, kunnes viljelyvastaukset ja herkkyysmääritykset saadaan. Kefalosporiiniallergisille meropeneemi 1 g x 3 iv

#### Keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirto

- keftatsidiimi 2 g x 3 iv, kunnes viljelyvastaukset ja herkkyysmääritykset saadaan
- kefalosporiiniallergisille Meropeneemi 1 g x 3 iv
- kaspofungiini 50 mg x 1 iv kahden vrk:n ajan

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

- huomioi potilaan bakteeri- ja sienikolonisoituminen ja katso erikseen myöhemmin kystistä fibroosia sairastavien potilaiden hoito
- Amfoterisiini-B: Abelcet 50 mg x 1 inhaloiden neljänä peräkkäisenä päivänä siirron jälkeen ja sen jälkeen kerran viikossa. Vaihtoehtoisesti Fungizone 25 mg x 2 inhaloiden. Esilääkitys molemmille hoidoille Ventoline 2.5 mg x 1 inhaloiden. Profylaksia jatkuu, kunnes bronkusten limakalvot ja saumat ovat parantuneet

### Suuhygienia

- **Klorheksidiiniliuos** Corsodyl 10 ml x 2 ja **nystatiiniliuos** Mycostatin 1ml x 4 suun hoitoon ensimmäisten viikkojen ajan siirron jälkeen

### CMV- ja herpes simplex profylaksia

- aloitetaan, kun diureesi hyvä ja potilas ottaa po, yleensä 3-7 päivää siirrosta
- **Asikloviiri**
  - 200 mg x 3 po kolmen kk:n ajan herpes simplex –profylaksiana, vain jos luovuttaja (D) /vastaanottaja (R) serologisesti CMV-negatiiviset, mutta jos EBV-mismatch, niin vangansikloviiriprofylaksia
  - vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa annos 200 mg x 2 po
- **Valgansikloviiri** (Valcyte)
  - huomioi annostuksessa munuaisten vajaatoiminta, leukopenia < 4 ja neutropenia < 1,5
  - seuraa munuaisfunktion paranemista ja nosta tarvittaessa vangansikloviiriannostusta, koska erityisesti riskiryhmällä D+/R- annostus saattaa jäädä liian pieneksi



## Asikloviiri-/valgansikloviiri-profylaksian kesto

CMV serologinen status Luovuttaja (D)/Vastaanottaja (R)	Sydänsiirto	Keuhkon- ja sydänkeuhkosiirto
D-/R- <sup>1</sup>	Asikloviiri 3 kk	Asikloviiri 3 kk
D-/R+, D+/R+	Valgansikloviiri 3 kk	Valgansikloviiri 6 kk
D+/R-	Valgansikloviiri 6 kk	Valgansikloviiri 12 kk

<sup>1</sup> jos EBV mismatch, niin valgansikloviiriprofylaksia

## Valgansikloviirin profylaksia-annos

Cr-EDTA-GFR	Valgansikloviiriannos
≥ 60	450 mg x 1 (R+) tai 900 mg x 1 (D+/R- tai CF-potilas)
40-59	450 mg x1
25-39	450 mg x 1 kolmesti viikossa (ma, ke, pe)
10-24	450 mg x 1 kahdesti viikossa (ma, pe)

## *Pneumocystis jirovecii* pneumonian ja toksoplasmoosin profylaksia

- Sulfametoksatsoli (sulfametoksatsoli 400 mg ja trimetopriimia 80 mg, Cotrim ; ei Ditrin!) 1x1 po maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin
  - Cotrim Forte (sulfametoksatsoli 800 mg ja trimetopriimi 160 mg) vain CF-potilailla
  - jos potilaalla vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta esim. munuaiskorvaushoito, niin Cotrim 1x1 vain ma ja pe
  - sydänsiirtopotilailla 6 kk

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

- keuhko- ja sydänkeuhkosiirtopotilailla elinikäinen
- jos sulfa-allergia tai jos krea yli 200 µmol/l, niin vaihtoehtoisesti pentamidiini 100-300 mg inhaloiden kerran kuukaudessa tai pentamidiini 4 mg/kg i.v. 2 viikon välein
- jos tarvitaan edelleen toksoplasmoosi-profylaksiaa, eikä sulfasta ole tullut vaikeaa reaktiota: Dapsoni 200 mg po + pyrimetamiini 75 mg + foolihappo 25 mg – kaikki kerran viikossa. Konsultoi infektiolääkärinä aloituksesta

### MUU PROFYLAKTINEN LÄÄKITYS

- **Fragmin** 2500 ky (<60 kg) tai 5000 ky (> 60 kg) x 2 sc aloitetaan 24-36 tuntia leikkauksesta, mikäli ei dreenuvuotoa, ja jatketaan koko sairaalassaoloajan. Munuaisten vajaatoiminnassa ja dialyysi- ja filtraatiopotilailla annosta tarvittaessa redusoitava, anti-FxA –nollapitoisuustavoite 0,2-0,3.
- **Omepratsoli** 40 mg x 1 iv, jatkossa **omepratsoli** 20 mg x 1 po tai **famotidiini** 20-40 mg x 1 po
- **Calcichew-D3 forte** tai **Purucalsor-D** 1 x 2 po
- **Emgesan** 250 mg 1x2 tai 2x2; P-Mg tavoite > 0,6 mmol/l
- **Ramipriili** 2,5 mg x 1 po, ad 5 mg x 2 po ensisijainen verenpainelääke, jos munuaisten toiminta normaali
- **Felodipiini** 2.5 mg x 1 po, ad 5 mg x 2 po, välittömästi sydänsiirron jälkeen ensisijainen verenpainelääke, jos vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta
- **Simvastatiini** aloitusannos **10 mg x 1** tai **Pravastatiini** aloitusannos 20 mg x 1 po tai **Fluvastatiini** 40 mg x 1
- **Revatio** 10-20 mg x 3 po tarvittaessa pulmonaalihypertension hoitoon sydänsiirtopotilailla

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

- **Levolac/Duphalac 15 ml x 2 ja Primperan 10 mg x 3 iv** vatsan-toimintaan välittömästi siirron jälkeen
- **Primaspan 100 mg x 1 po** ensimmäisen EMB:n jälkeen (n. 2 vkoa siirrosta) ja keuhkonsirroissa ensimmäisen TBB:n jäl-keen (n. 1 kk siirrosta)
- **Osteoporoosiprofylaksia** kts. erillinen ohje sivu 123

### DIUREETIT

- **Furosemiidi** ensisijainen diureetti nestelastin purkamiseksi siirron jälkeen.
- **Metalatsoni** aloitusannos 2.5-5 mg x 1, yleensä **joka toinen päivä** kombinoituna furosemidin kanssa.
- **Ei spironolaktonia hyperkalemiavaaran vuoksi!**

### KIPULÄÄKITYS

- **Parasetamoli** 0.5-1 g x 3-4 po
- **Tramadoli** 50-100 mg x 3-4 po/iv
- **Ei NSAID-lääkkeitä!**

### SYDÄNSIIRTOPOTILAAN LÄÄKITYS KOTIUTUSVAIHEESSA

- annetut annokset ovat potilaille, joiden munuaisten toiminta normaali
- kaupananimillä mainituille lääkkeille ei vastaavaa geneeristä valmistetta

## Elinikäinen lääkitys

- Advagraf tai Prograf tai Sandimmun Neoral e.o.m. (**vaihtokielto**)
- CellCept 0,5-1 g x 2 (**vaihtokielto**) tai atsatiopriini (kontraindisoitu allopurinolin kanssa) 50-75 mg x 2
- Prednisoloni e.o.m.
- Emgesan 1x2 tai 2x2; P-Mg -tavoite >0,6 mmol/l
- Calcichew-D3 forte tai Purucalsor-D 1 x 2 po
- simvastatiini 10-20 mg x 1 tai pravastatiini 20 mg-40 mg x 1 tai fluvastatiini 40 mg x 1. Jos potilaalla ei ole sivuvaikutuksia, ei rabdomyolyyssia tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, voidaan simvastatiini nostaa annokseen 20 mg x1 tai pravastatiini annokseen 40 mg x 1 tai fluvastatiini annokseen 80 mg x 1.
- Primaspan 100 mg x 1, aloitetaan kun ensimmäinen endomyokardiaalibiopsia on otettu.

## Profylaktinen lääkitys

- Omepratsoli 20 mg x 1 kortikosteroidilääkityksen ajan
- Asikloviiri 200 mg x 3 kolmen kk:n ajan, jos luovuttaja ja vastaanottaja CMV-negatiiviset, mutta jos EBV-mismatch, niin Valcyte 450 mg x 1 kolme kk
- Valcyte 450 mg x 1 kolmen kk:n ajan, jos vastaanottaja CMV-positiivinen
- Valcyte 900 mg x 1 kuuden kk:n ajan, jos vastaanottaja CMV-negatiivinen ja luovuttaja CMV-positiivinen
- Cotrim 1 x 1 ma, ke ja pe kuuden kk:n ajan
- Ramipriili 2,5-10 mg/vrk ja/tai felodipiini 2,5-10 mg/vrk
- Revatio 20 mg x 3 pulmonaalihypertension hoitoon (3-6 kk)
- tarvittava kipulääkitys parasetamoli-tramadoli

## KEUHKON- TAI SYDÄNKEUHKONSIIRTOPOTILAAN LÄÄKITYS KOTIUTUSVAIHEESSA

- annetut annokset ovat potilaille, joiden munuaisten toiminta normaali
- kaupanimillä mainituille lääkkeille ei vastaavaa geneeristä valmistetta

### Elinikäinen lääkitys

- Advagraf tai Prograf tai Sandimmun Neoral e.o.m. (**vaihtokielto**)
- CellCept 0,5-1 g x 2 (**vaihtokielto**) tai atsatiopriini (kontraindisoitu allopurinolin kanssa) 50-75 mg x 2
- Prednisoloni e.o.m.
- Emgesan 1x2 tai 2x2; P-Mg -tavoite >0.6 mmol/l
- Calcichew-D3 forte tai Purucalsor-D 1 x 2 po
- simvastatiini 10-20 mg x 1 tai pravastatiini 20 mg-40 mg x 1 tai fluvastatiini 40 mg x 1. Jos potilaalla ei ole sivuvaikutuksia, ei rabdomyolyyysiä tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaan, voidaan simvastatiini nostaa annokseen 20 mg x 1 tai pravastatiini annokseen 40 mg x 1 tai fluvastatiini annokseen 80 mg x 1.
- Primaspan 100 mg x 1, aloitetaan kun ensimmäinen TBB otettu
- Pepcidin 20 mg x 1 iltaisin

### Profylaktinen lääkitys

- Cotrim 1 x 1 ma, ke ja pe elinikäinen; Cotrim Forte 1 x1 ma, ke ja pe CF-potilailla
- Asikloviiri 200 mg x 3 kolmen kk:n ajan, jos luovuttaja ja vastaanottaja CMV-negatiiviset, mutta jos EBV-mismatch, niin Valcyte 450 mg x 1 kolmen kk:n ajan

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

- Valcyte 450 mg x 1 kuuden kk:n ajan, jos vastaanottaja CMV-positiivinen
- Valcyte 900 mg x 1 vuoden ajan, jos vastaanottaja CMV-negatiivinen ja luovuttaja CMV-positiivinen tai jos CF-potilas
- Corsodyl 10 ml x 2 ja Mycostatin 1 ml x 4 kolmen kk:n ajan
- Ramipriili 2,5-10 mg/vrk ja/tai felodipiini 2,5-10 mg/vrk
- tarvittava kipulääkitys parasetamoli-tramadoli

### Inhalaatiohoidot

Kolistiini

Abelcet

## KYSTISTÄ FIBROOSIA (CF) SAIRASTAVAN POTILAAN HOITO

### Antibiottihoito CF-potilailla

- *Pneumocystis jirovecii* -profylaksia Cotrim Forte 1x1 ma, ke ja pe, edellyttäen, että munuaisfunktio ja B-leuk normaalit
- CMV-profylaksia valgansikloviiri 900 mg x 1, edellyttäen, että munuaisfunktio ja B-leuk normaalit
- huomioi preoperatiiviset mikrobien lääkeherkkyydet ja allergiat
- vähintään kahden viikon pituinen iv-antibiottiprofylaksia pseudomonasta vastaan siirron jälkeen
- kolistiini (Colomycin)-inhalaatio suukappaleella, maskilla vain erityistilanteissa, annos 2 milj KY x 2. Pseudomonas-profylaksian tarve arvioitava potilaskohtaisesti. Pseudomonaksen herkkyystilanteen mukaan voidaan käyttää myös tobramysiini-inhalaatioita 4 viikon jaksoina joka toinen kuukausi annoksella 300 mg x 2

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

- muista, että pseudomonaksen antibioottiherkkyys voi muuttua hoidon aikana
- vältä aminoglykosideja
- vältä piperasilliinia (ja piperasilliini-tatsobaktaamia) aina, kun mahdollista, koska se voi aiheuttaa allergisen reaktion CF-potilailla ja sensitoida potilaat muille semisynteettisille penisiliineille

### **Peroraalisen immunosuppressiolääkityksen erityispiirteet**

- lääkkeiden huono imeytyminen
- jatka haimaentsyymilääkitystä kuten ennen siirtoa ja anna lääkkeet entsyymien kera
- siklosporiini- ja takrolimuusiannokset yleensä kaksinkertaiset, jotta saavutettaisiin tavoitepitoisuudet
- mykofenolaattiannokset yleensä 30% suuremmat kuin suositellut annokset

### **Mekonium ileus –ekvivalentin profylaksia**

- harkitse profylaktisen asetyylikysteiniin (20% asetyylikysteiniin 30 ml lasillisessa vettä) aloittamista nml:n kautta tai po kolmesti vrk:ssa
- Levolac/Duphalac 20-30 ml x 3 – 4 vrk:ssa
- tarvittaessa päivittäin natiivimaha ja mekonium ileus-ekvivalentin hoito vakavien komplikaatioiden välttämiseksi

## Mekonium ileus –ekvivalentin hoito

- aikainen diagnoosi
- natiivimaha
- Gastrografiin 100 ml po
- metoklopramidi 10 mg x 3 iv
- asetyylikysteiniini 20% po 30 ml laimennettuna lasilliseen vettä kolmesti vrk:ssa
- peräruiske tarvittaessa
- suolistohuuhtelu kolosterillä 4-6 l nopeudella 750 ml-1l/tunti
- elektrolyyttiseuranta kahdesti vrk:ssa



# LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

## SYDÄNSIIRRON JÄLKEINEN SEURANTA

---

<b>Seuranta HYKS:ssä</b>	HYKS:ssä 3 kk:n ajan siirron jälkeen ja 6 ja 12 kk siirrosta. Lisäksi vuosittain keskussairaalapotilaat HYKS:ssä tai muussa yliopistosairaalassa
--------------------------	--

---

<b>Kotiseuranta</b>	Paino, pulssi, verenpaine ja kainalolämpö päivittäin 3 kk ajan
---------------------	--

---

<b>0-2 kk siirrosta</b>	
1 krt/1 vko	TVK, K, Na, Mg, Krea, Urea, CRP, La, Cya/Tacro
1 krt/2 vkoa	ALAT, AFOS, Bil, B-gluc, Myoglob, ProBNP, EMB, ECHO, EKG

---

<b>2-3 kk siirrosta</b>	
1 krt/2 vkoa	TVK, K, Na, Krea, Urea, CRP, La, Cya/Tacro, ALAT, AFOS, Bil, B-gluc,
3 kk siirrosta	Yllämainittujen lisäksi Mg, Ca-ion, Kol, HDL, LDL, Trigly, PLV+viljely, ProBNP, EMB, ECHO, EKG

---

<b>3-6 kk siirrosta</b>	
1 krt/kk	TVK, K, Na, Krea, Urea, CRP, La, Cya/Tacro, ALAT, AFOS, Bil, B-gluc, ProBNP, EMB, ECHO, EKG, TnT
2 krt/kk	P-CMV-Nh (katso ohje alla!)
6 kk siirrosta	Yllämainittujen lisäksi Mg, Ca-ion, Kol, HDL, LDL, trigly, PLV+viljely, thorax-röntgen, Cr-EDTA-GFR

---

<b>6-12 kk siirrosta</b>	
1-2 krt/kk	TVK, K, Na, Krea, Urea, CRP, La, Cya/Tacro, ALAT, AFOS, Bil, B-gluc, TnT
2 krt/kk	P-CMV-Nh (katso ohje alla!)
	ProBNP, EMB, ECHO, EKG
1 krt/2 kk	Yllämainittujen lisäksi Mg, Ca-ion, Kol, HDL, LDL,
12 kk siirrosta	trigly, HbA1c, PLV+viljely, thorax-röntgen, Cr-EDTA-GFR

---

# LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

---

## **1-2 v siirrosta**

1 krt/3 kk	PVKT, K, Na, Mg, Ca-ion, Krea, Urea, CRP, La, Cya/ Tacro, ALAT, AFOS, Bil, B-gluc, ProBNP, TnT, ECHO, EKG,
1 krt/6 kk	EMB
1 krt/vuosi	Cr-EDTA-GFR, Kol, HDL, LDL, trigly, HbA1c, PLV+viljely, thorax-röntgen

---

## **>2 v siirrosta**

1 krt/3-4 kk	TVK, K, Na, Mg, Ca-ion, Krea, Urea, CRP, La, Cya/ Tacro, ALAT, AFOS, Bil, B-gluc, ProBNP, ECHO, EKG Cr-EDTA-GFR, Kol, HDL, LDL, trigly, PLV+viljely, thorax-röntgen, EMB
1 krt/vuosi	

---

## **P-CMV-Nh**

**2 vkon välein 3 kk:n ajan**, sen jälkeen kun valgansikloviiri-profylaksia on päättynyt korkean riskin sydänsiirtopotilailla, joilla leukopenia, muuten hauras potilas tai jos luovuttaja serologisesti CMV-positiivinen ja vastaanottaja CMV-negatiivinen

---

## **EMB**

3 v kuluttua siirrosta rutiinibiopsiat voidaan lopettaa, mikäli sydänsiirteen toiminta on normaali, merkittäviä hyljintäreaktioita ei ole esiintynyt ja immunosuppressiivisen lääkityksen annostus on vakaa

---

## **ECHO**

Tehdään jokaisella seurantakäynnillä 3-4 kk välein ja huomioidaan vasemman kammion funktio, seinämien paksuus ja liikkuvuus, arvio diastolisesta funktiosta (mitraalisiinäänvirtausnopeus ja pulmonaalivenavirtaus) ja mahdolliset effuusiot

---

## **Koronaariangio**

1, 3 ja 5 vuotta siirrosta, tämän jälkeen harkinnan mukaan, mikäli aikaisemmissa angioissa progressiivisia koronaarimuutoksia, osoitus iskemiasta tai graftin toiminta heikkenee

---

---

**Lääkityksen arviointi** Immunosuppression sopivuus suhteutettuna ajankohtaan siirrosta.

**Munuaisten vajaatoiminta** (Cr-EDTA-GFR perusteella): huomioi verenpainelääkitys ja aseta B-CyA ja B-Tacro tavoitetasojen alarajoille, jos ei hyljintää!

Lipidilääkityksen riittävyys.

Pienennä mykofenolimofetiilin tai atsatiopriinin annosta, jos B-leuk < 4, B-neutrofiilit < 1.5 tai B-lymfosyytit < 0.5 tai potilas anemisoituu ilman muuta syytä

---

**Siklosporiini- ja takrolimuusi-tavoitetasot**

**B-CyA ( $\mu\text{g/l}$ )**

1-3 kk: 200-300 (250)

3-6 kk: 175-225 (200)

6-12 kk: 150-200 (200)

>12 kk: 100-150 (125)

> 24 kk: 80-120 (100)

**B-Tacro ( $\mu\text{g/l}$ )**

0-1 kk: 10-12

1-6 kk: 8-10

6 kk-5 v: 6-8

>5 v: 5-8

---

Siklosporiinin ja takrolimuusin jäännöspitoisuuden tavoitetasot kuvastavat pitoisuuksia, jotka määritetty massaspektrometrisesti. Immunokemialliset menetelmät saattavat antaa 20-30% korkeampia pitoisuuksia riippuen menetelmästä.

# LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

## KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRRON JÄLKEINEN SEURANTA

<b>Seuranta HYKS:ssä</b>	1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18 kk siirrosta ja sen jälkeen vuoden välein.
<b>Potilaan oma seuranta joka päivä</b>	FEV1, RR, lämpö, paino (seurantaa harvennetaan jatkossa lääkärin ohjeella)
<b>0-1 kk siirrosta</b> 2 krt/vko	TVK, K, Na, eGFR, CRP, La, Cya/Tacro, ALAT, AFOS, Bil, gluc, CMVNH, EKG, Thorax
<b>1-2kk siirrosta</b> 1krt/vko	Kuten yllä
<b>3-4 kk siirrosta</b> 1 krt/2 vkoa	Kuten yllä
<b>1, 2, 3 ja 4 kk siirrosta (HYKS)</b>	TVK, CRP, La, K, Na, Mg, Ca-ion, eGFR, urea, TT, CyA/Tacro, Alat, Afos, Bil, gluk, CMVNH, U-kem seula+solut, U-bakt.vilj., EKG 6 MWT, thorax, CT keuhkonsiirtopotilaan ohjelmalla spirometria ja diffuusiokapasiteetti, Bronkoskopia: immunosuppressiopotilaan infektio-BAL ja TBB Cr-EDTA-GFR (vain 4 kk kontrollissa)
<b>4-6 kk siirrosta</b> 2 krt/kk 1 krt/kk	TVK, K, Na, Krea, CRP, La, Cya/Tacro ALAT, AFOS, Bil, gluc, CMVNH, eGFR, EKG, thorax, spirometria

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

<b>6 kk siirrosta (HYKS)</b>	TVK, CRP, La, K, Na, Mg, Ca-ion, Pi, eGFR, urea, uraatti, CK, Cya/Tacro, ALAT, AFOS, Bil, gluc, Kol, HbA1c, LDL, D-25, HFOSTr, 5-PINP, CMVNH, EBVNH, TT, Ig, testosteroni, (miehet), EKG, U-kem seula+solut, U-bakt. vilj 6 MWT, spirometria ja diffuusiokapasiteetti thorax, luustontiheysmittaus CT keuhkosiirtopotilaan ohjelmalla bronkoskopia: immunosuppressiopotilaan infektioBAL ja TBB
<b>&gt; 6 kk siirrosta</b>	
1 krt/kk	B-TVK, K, Na, eGFR, CRP, La, Cya/Tacro, CMVNH, thorax, spirometria
1 krt/3 kk	ALAT, AFOS, Bil, gluc, EKG
<b>9 kk siirrosta (HYKS)</b>	Lab: kuten 6 kk kontrollissa, 6 MWT, spirometria ja diffuusiokapasiteetti thorax, CT keuhkosiirtopotilaan ohjelmalla bronkoskopia: immunosuppressiopotilaan infektioBAL ja TBB
<b>12 kk siirrosta (HYKS)</b>	kuten 6 kk kontrolli ja lisäksi Cr-EDTA-GFR
<b>18 kk siirrosta (HYKS)</b>	kuten 9 kk kontrolli
<b>Vuosikontrollit 12 kk jälkeen</b>	kuten 12 kk kontrolli
<b>Ensimmäisen vuoden jälkeen kontrollit omassa sairaalassa 2-4 kk välein</b>	TVK, K, Na, eGFR, Mg, Ca-ion, CRP, La, Cya/Tacro, ALAT, AFOS, CK, Bil, Gluk, Uraatti, CMVNH, U-kem seula + solut + U-bakt.vilj, EKG, thorax, spirometria ja diffuusiokapasiteetti
<b>Päivystystutkimukset harkinnan mukaan</b>	TVK, K, Na, eGFR, Mg, Ca-ion, CRP, La, Cya/Tacro, ALAT, P-AFOS, Bil, Gluk, Uraatti, TT, CMVNH, U-kem seula + solut + U-bakt vilj, EKG, thorax, spirometria ja diffuusiokapasiteetti (tarv. CT, bronkoskopia)

## LÄÄKEHOITO JA SEURANTA SIIRRON JÄLKEEN

<b>CMV-Nh</b>	2 vkon välein 3 kk:n ajan, kun valgansikloviiriprofylaksia on päättynyt			
<b>ECHO ja ProBNP</b>	1 ja 3 kk leikkauksesta, jos merkittävä PH ennen keuhkosiirtoa			
<b>EMB ja ECHO ja ProBNP</b>	2, 4, 8, 12 viikkoa sydänkeuhkosiirrosta			
<b>Koronaariangiografia</b>	1, 3 ja 5 vuotta sydänkeuhkosiirrosta			
<b>Lääkityksen arviointi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- immunosuppression sopivuus suhteutettuna ajankohtaan siirrosta</li> <li>- lääkityksen sopivuus suhteutettuna munuaisten toimintaan (kreatiniinipuhdistuman perusteella, pelkkä kreatiniini ei ole riittävä!)</li> <li>- verenpaine- ja lipidilääkityksen riittävyys</li> <li>- pienennä mykofenolimofetiilin tai atsatiopriinin annosta, jos B-leuk &lt; 4, B-neutrofiilit &lt; 1.5 tai B-lymfosyytit &lt; 0.5</li> </ul>			
<b>&lt;55-v: B-CyA (µg/l)</b>	0 – 3 kk: 250-350	3 – 6 kk: 250-300	6 – 12 kk: 200-250	> 12 kk: 150-200
<b>&gt;55-v: B-CyA (µg/l)</b>	0 – 3 kk: 200-250	3 – 6 kk: 200-250	6 – 12 kk: 150-200	> 12 kk: 150-200
<b>B-Tacro (µg/l)</b>	0-1 kk: 10-12	1-6 kk: 8-12	6 kk-5 v: 6-10	>5 v: 5-8

Siklosporiinin ja takrolimuusin jäännöspitoisuuden tavoitetasot kuvastavat pitoisuuksia, jotka määritetty massaspektrometrisesti. Immunokemialliset menetelmät saattavat antaa jopa 20-30% korkeampia pitoisuuksia riippuen menetelmästä.

## IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

---





## SIKLOSPORIINI

*Sandimmun Neoral 25 mg, 50 mg, 100 mg kapseli; 100 mg/ml mikstuura; Sandimmun 50 mg/ml infuusiokonsentraatti*

### Yleistä

- ei lääkevaihtoa geneerisiin valmisteisiin
- kalsineuriini-inhibiittori, joka salpaa T-solujen aktivaation solusyklin alkuvaiheessa estämällä interleukiini-2 vapautumista
- pääasiallinen vaikutus T-soluihin; ei vaikutusta luuytimen soluihin
- metaboloituu maksassa sytokromi p450 vaikutuksesta ja erittyy sappeen
- rejektion kehittymisen vaara suuri, jos siklosporiinin jäännöspitoisuus on alle 200 µg/l varhaisessa vaiheessa siirron jälkeen

### Annostus ja antotapa

- **po-annos siirron jälkeen on yleensä 4-6 mg/kg/vrk** jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen pitoisuuden mukaan
- **iv-annos siirron jälkeen on yleensä 2-3 mg/kg/vrk** jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen pitoisuuden mukaan
- infuusiokonsentraatti Sandimmun 50 mg/ml laimennetaan 100 ml:aan G5% tai NaCL 0.9% ja annostellaan yleensä 4 tunnin infuusiona
- kapselit ja mikstuura bioekvivalentteja
- **Huom!** Ekvivalentit **po**-annokset ovat n. 2-3 kertaa suurempia kuin vastaavat **iv**-annokset
- kystistä fibroosia sairastavilla potilailla po-annokset yleensä moninkertaisia normaaliannoksiin verrattuna

## Haittavaikutukset

- nefrotoksinen
- hypertensio
- vapina, päänsärky, kouristukset
- maksan toimintahäiriö
- hyperkalemia, hypomagnesemia
- lymfooma
- hirsutismi, ienhyperplasia

## Interaktiot

- **tehoa ja pitoisuutta voivat laskea:** fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, rifampisiini, isoniatsidi, iv-sulfametoksatsoli
- **tehoa ja pitoisuutta voivat nostaa:** makrolidit (erytromysiini, klaritromysiini ja asitromysiini), siprofloksasiini, metoklopramidi, atsolit (ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), diltiatseemi, verapamiili, nikardipiini, danatsoli, metyyliprednisoloni, progesteroni, greippimehu
- **nefrotoksisuutta voivat lisätä:** amfoterisiini B, aminoglykosidit, asikloviiri, sulfametoksatsoli + trimetopriimi, vankomysiini, NSAID-lääkkeet
- **hyperkalemian kehittymisen vaara:** amiloridi, ACE-estäjät, kalium-lisät; älä käytä spironolaktonia

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## TAKROLIMUUSI

*Prograf 0.5 mg, 1 mg, 5 mg kapseli; 5 mg/ml infuusiokonsentraatti.*

*Modigraf 0.2 mg, 1 mg rakeet oraaliliuosta varten.*

*Advagraf 0.5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg depotkapseli.*

### Yleistä

- ei lääkevaihtoa generisiin valmisteisiin
- takrolimuusikompleksi sitoutuu kalsineuriiniin ja estää siitä riippuvan T-soluhälytyssignaalin ja sitä kautta lymfokiinigeenin transkription ja lymfokiinituotannon
- pääasiallinen vaikutus T-soluihin; ei vaikutusta luuytimen soluihin
- samanlainen vaikutusmekanismi ja sivuvaikutukset kuin siklosporiinilla!

### Annostus ja antotapa

- Prograf ja Modigraf annostellaan kahdesti vrk:ssa
- Advagraf annostellaan kerran vrk:ssa
- **po-annos siirron jälkeen on yleensä 0.10 mg/kg/vrk**, tarvittaessa annos voidaan nostaa 0.15-0.2 mg/kg/vrk
- imeytyy hyvin; mikäli potilas saa jatkuvaa nml-ruokintaa, niin nml-ruokinta tauotettava ainakin 1 tunniksi ennen ja jälkeen takrolimuusin antoa
- kapseli voidaan aukaista ja jauhe sekoittaa veteen ja annostella nml:n kautta tai käytä Modigraf-rakeita oraaliliuosta varten. Ei PVC-letkuun, silikoniletku käy; huuhtelee 50 ml:lla keittosuolaa ennen letkun sulkua tunniksi.

## IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

- **iv-annos siirron jälkeen on yleensä** 0.01-0.02 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona; laimennetaan 20-500 ml NaCl 0.9% tai G5% pitoisuuteen 0.004 - 0.1 mg/ml
- **iv-annos ylläpitoannoksesta** on yleensä kolmannes-neljäsnes po-annoksesta

### Haittavaikutukset

- pääsääntöisesti samankaltaisia siklosporiinin kanssa
- ummetus, ripuli, pahoinvointi
- hyperkalemia, hypomagnesemia, hyperkalsemia
- vapina, päänsärky, krampit, perifeerinen neuropatia, parestesia
- nefrotoksisuus
- hypertensio
- diabetes mellitus

### Interaktiot

- samankaltaisia kuin siklosporiinilla
- **tehoa ja pitoisuutta voivat laskea:** fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, karbamatsepiini, isoniatsidi
- **tehoa ja pitoisuutta voivat nostaa:** flukonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, erytromysiini, amiodaroni, diltiatseemi, simetidiini, siprofloksasiini, omepratsoli, felodipiini

## SIKLOSPORIININ JA TAKROLIMUUSIN VAIHTAMINEN KESKENÄÄN

- Takrolimuusin aloitusannos voidaan arvioida jakamalla siklosporiinin päiväännos sadalla.
- Jos käytetään kahdesti vuorokaudessa annosteltavaa takrolimuusia (Prograf), niin saatu mg määrä jaetaan kahteen yhtä suureen annokseen.
- Jos käytetään kerran vuorokaudessa annosteltavaa takrolimuusia (Advagraf), niin saatu mg määrä annetaan kerran vuorokaudessa.
- Jos siklosporiinin vuorokausiannos on 400 mg, niin Prograf-annos on 2 mg x 2 ja Advagraf-annos 4 mg x 1.
- Takrolimuusin vaihto siklosporiiniin tapahtuu päinvastaisella tavalla!
- Huomioi munuaisfunktio
- Huomioi annoksissa, että vaihdettava kalsineuriini-inhibiittoripitoisuus on siirrosta aikaa vastaavalla pitoisuusalueella

## SIROLIMUUSI

*Rapamune 1 mg, 2 mg tabl*

### **Yleistä:**

- estää T-solujen aktivaation salpaamalla kalsiumista riippuvaa ja kalsiumista riippumatonta solunsisäistä viestintää
- sitoutuu spesifiseen soluliman proteiiniin FKPB 12:een ja estää FKPB 12 -sirolimuusikompleksi nisäkkään rapamysiinin kohteen aktivoitumista (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR), joka on solusyklin etenemisen kannalta kriittinen kinaasi
- mTOR-esto saa aikaan useiden spesifisten transduktioreittien salpauksen

### **Indikaatiot**

- Voidaan käyttää mykofenolaatin/atsatiopriinin tilalla potilailla, joilla on todettu diffuusi sydänsiirteen vaskulopatia.

### **Annostus**

- 2 mg x 1, munuaisten vajaatoiminnassa 1 mg x 1, jäännöspitoisuus mitataan 5-7 pv:n kuluttua
- Tavoitepitoisuudet ylläpitolääkityksessä siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa yhdessä käytettynä 4-10 ng/ml

### **Haittavaikutukset**

- hyperkolesterolemia,
- luuydinsuppressio (trombosytopenia, leukopenia, anemia)
- faryngiitti, pneumoniitti (harvinainen)
- akne
- voi lisätä siklosporiinin nefrotoksisuutta

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## Interaktiot

- kuten siklosporiinilla (metaboloituu sytokromi P450 kautta)
- Pitoisuuksia pienentävät: rifampisiini, karbamatsepiini,
- Pitoisuuksia nostavat: ketokonatsoli, erytromysiini, diltiatseemi, siprofloksasiini, vorikonatsoli

## KORTIKOSTEROIDIT

### Metyyliprednisoloni

Solu-Medrol 40 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg ja 1 g injektiokuiva-aine

### Prednisoloni

Prednisoloni 5 mg, 20 mg, 40 mg tabletti

## Yleistä

- vähentävät lymfokiinien tuotantoa ja vaikuttavat immuunivastetta heikentävästi ja anti-inflammatorisesti tulehduksen syyttä riippumatta
- laaja-alaisen vaikutuksensa vuoksi käytetään induktiossa, ylläpitolääkkeenä ja akuutin rejektion hoidossa

## Indikaatiot

- **iv metyyliprednisoloni**
  - preoperatiivinen induktio
  - akuutin rejektion hoito
- **po prednisoni (maksan vajaatoiminnassa prednisoloni),**
  - osa ylläpitohoitoa 2-12 kk:n ajan tai elinikäisesti
  - ylläpitohoitona, silloin kun siklosporiinitasoja täytyy alentaa normaaleista tavoitetasoista (esim. munuaisten vajaatoiminta)

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

- keskivaikean ja vaikean rejektion jatkohoitona
- persistoivan rejektion hoito

## **Annostus**

- Katso lääkehoito ja seuranta siirron jälkeen

## **Haittavaikutukset**

- hyperglykemia
- psykoosi
- osteoporoosi, osteonekroosi
- cushing
- harmaakaihi
- hypertensio
- ihon ohentuminen, kasvun hidastuminen

## **Interaktiot**

- itrakonatsoli ja muut sienilääkkeet saattavat potentoida metyyliprednisolonin immunosuppressiivisia vaikutuksia merkittävästi, jonka vuoksi po-kortikosteroidina käytetään mieluummin prednisolonia



# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## MYKOFENOLAATTIMOFETIILI

*MMF; Cellcept 250 mg kapseli; 500 mg tabletti; 500 mg infuusiokui-va-aine; 1 g/5 ml jauhe oraaliliuosta varten.*

### Yleistä

- ei lääkevaihtoa geneerisiin valmisteisiin
- prodrug, jonka plasman, maksan ja munuaisten esteraasit hydrolysoivat MMF:n aktiiviseksi metaboliitiksi MPA:ksi
- konjugoidaan MPA-glukoroniksi – **osallistuu enterohepaatti-**seen kiertoon, mikä nostaa MPA pitoisuudet 6-12 h:ssa
- erittyy 60 % virtsaan
- munuaisinsuffiensienssissa MPA:n AUC kasvaa jopa 75 %!
- **edistää immunosuppressiota estämällä guanosiininukleotidisyn-**teesin *de novo*–reitin ja siten T- ja B-lymfosyyttien lisääntymistä
- käytetään yleensä yhdessä syklosporiinin/takrolimuusin ja kortisonin kanssa
- pääasiassa syrjäyttänyt atsatiopriinin

### Annostus ja antotapa

- po- ja iv-annos yhtä suuret
- normaaliannostus 1 g x 2 vrk:ssa, mikäli kliinisesti siedetty
- munuaisten vajaatoiminnassa annos yleensä  $\leq 1$  g/vrk esim 250-500 mg x 2 po
- **vähennä annosta tai tauota lääkitys**
  - jos potilaalla anemisoitumista, leukopenia  $<4$  ja/tai neutropenia  $<1,5$  tai lymfopenia  $<0,5$  (harkitse samanaikaisesti gansikloviiri- ja sulfametoksatsolilääkityksen tauottamista tilanteesta riippuen)

## IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

- jatkuva ripuli tai GI-oireet hoidon aika
- jos CMV-nukleiinihappomäärityksessä toistuvasti CMV-DNA:ta löytyy plasmasta
- PTLD, tauota
- 500 mg kuiva-ainetta laimennetaan 14 ml G5%-infuusionestettä; kaksi 500 mg laimennettua kantaliuosta laimennetaan edelleen 140 ml G5%-infuusionestettä pitoisuuteen n. 6 mg/ml
- iv-annostus hitaana 2-tunnin infuusiona omaan keskuslaskimo- tai perifeeriseen kanyyliin
- mykofenolaatin seerumin jäännöspitoisuuden seuranta ei ole yleensä tarpeen.

### Haittavaikutukset

- **luuydinsuppressio: leukopenia, trombosytopenia ja anemia**
- pienennä annosta tai keskeytä hoito, jos neutropenia  $<1,5$  ja/ tai leukopenia  $<4$  tai lymfopenia  $<0,5$
- gastrointestinaaliset oireet: pahoinvointi, ripuli, esofagiitti, vatsakivut (annosriippuvaisia); jatkuvassa ripulissa pienennä annosta tai keskeytä hoito
- **erityisesti CMV-infektioiden**, mutta myös **bakteeri-** (haavainfektiot, pneumonia, VTI) ja **sieni-infektioiden** (candida) esiintyvyyden on todettu lisääntyneen mykofenolaattimofetiilihoidon aikana
- päänsärky, selkäsärky, rintakipu, vapina, unettomuus, huimaus

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## Interaktiot

- nostaa asikloviirin ja (val)gansikloviirin pitoisuuksia ja lisää luuydintoksisuuden riskiä
- kalsiumin, magnesiumin, raudan, antasidien, siprofloksaniinin ja H<sub>2</sub>-salpaajien yhteiskäyttö voi pienentää mykofenolaatin plasmapitoisuuksia
- kalsium- ja magnesiumvalmisteet tulisi ottaa 2-4 tuntia erillään mykofenolaatin otosta
- siklosporiini nostaa MPA-pitoisuuksia vaikuttamalla enterohepaattiseen kiertoon
- takrolimuusi voi nostaa mykofenolaattihapon plasmapitoisuuksia

## ATSATIOPRIINI

*Imurel 25 mg ja 50 mg tabletti; Azamun 25 mg ja 50 mg tabletti*

## Yleistä

- puriinianalogi, antimetabolia-aine, joka estää soluproliferaatiota ja vähentää siten ei-spesifistä immuniteettiä
- prodrug, jonka plasman esteraasit tai glutationi muokkaavat 6-merkaptopuriiniksi, joka edelleen konvertoidaan aktiiviseksi metaboliitiksi
- tio-inosiinimonofosfaatti muokataan puriini-analogiksi ja se sitoutuu DNA:han estäen sen synteesiä ja T ja B solujen jakautumista

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## Annostus ja antotapa

- po- ja iv-annokset ovat yhtä suuret
- **induktio:** 150 mg iv (2 mg/kg), mikäli leuk  $> 4,5 \times 10^9$ , S-Bil  $< 40$  ja maksaentsyymit eivät kaksinkertaiset normaaliarvoon verrattuna
- **0. POP:** 75 mg x 2 iv
- **ylläpitoannos** 1-2 mg/kg/vrk po/iv jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen
- tauota tai vähennä atsatiopriinin annosta, mikäli B-leuk  $< 4 \times 10^9$  ja/tai tromb  $< 40 \times 10^9$
- tauota tai vähennä atsatiopriinin annosta, mikäli potilas on kliinisesti ikteerinen ja/tai maksaentsyymit kolminkertaiset normaaliarvosta
- **munuaisten vajaatoiminnassa** tulee käyttää annosteluasteikon alempia annoksia ja hematologista vastetta pitää seurata atsatiopriinin aktiivisten metaboliittien kertymisen vuoksi
- sekoita 50 mg kuiva-ainetta 10 ml aquaan ja laimenna edelleen ad 100 ml NaCl 0.9% tai G5%. Infuusioaika 1 tunti, letkut huuhdeltava. Suojattava valolta.

## Haittavaikutukset

- leuko- ja trombosytopeniaa, pansytopenia, makrosytaarinen anemia
- pankreatiitti, maksan toimintahäiriöt, sappistaasi, laskimotukokset maksassa

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## Interaktiot

- samanaikainen lääkitys allopurinolin kanssa voi aiheuttaa vakavan luuydinsuppression ja pansytopenian, joten tällöin atsatiopriini kontraindisoitu
- käytä kihtipotilailla mykofenolaattimofetiilia atsatiopriinin sijasta vakavan leukopeniavaaran vuoksi

## ANTITYMOSYYTTIGLOBULIINI

*ATG; Thymoglobuline 5 mg/ml*

## Yleistä

- kanissa tuotettu anti-humaani tymosyytti (T-solu) vasta-aine
- tunnistaa akuutin rejektion ja T-soluaktivaation aikana T-solujen pinnalla ilmentyvät molekyylit kuten CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR ja HLA-AB
- eliminoi verenkierrosta tunnistetut T-solut sekä komplementivälitteisellä solutapolla että monosyyttivälitteisellä FcIgG-reseptoriin perustuvalla opsonisaatiolla

## Indikaatio

- immunologisesti korkean riskin potilaat
- munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas, jolla siirron jälkeen välittömästi halutaan viivyttää kalsineuriini-inhibiittoreiden (siklosporiini ja takrolimuusi aloitusta)

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## Annostus

- annostus 1,25 mg/kg/vrk (aikuispotilaan **maksimiannos 100 mg/vrk**)
- esilääkityksenä **Solu-Medrol 125 mg x 1 iv** tuntia ennen Thy-moglobuliinin antoa
- yleensä kolme annosta 24 tunnin välein **induktiohoitona tai akuutin rejektion hoitona**
- määritä päivittäin TVK, B-Ly tulisi olla  $> 0,15 \times 10^9/l$ , tarvittaessa pienennä annosta
- huomioi annostus leuko- ja trombosytopeniassa!
- pienennä annosta myös, jos B-Ly alle  $0,15 \times 10^9/l$

Tymoglobuliiniannos	B-Leuk	B-Tromb
1,25 mg/kg/vrk	>4	>75
0,75 mg/kg/vrk	2-4	50-75
<b>Tauota hoito!</b>	<2	<50

## Antotapa

- 25 mg ATG kuiva-ainetta sekoitetaan 5 ml liuotinta, joka laimennetaan edelleen 100/200 mg ad 200/400 ml NaCl 0,9 % tai G5 %. Infuusioaika on 4-8 tuntia keskuslaskimokatetriin.
- ATG-hoitoa vaativan akuutin rejektion yhteydessä myös **valgansikloviiriprofylaksia** kahden viikon ajan ja P-CMV-Nh – seuranta 3 kk:n ajan

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## Haittavaikutukset

- sytokiinioireyhtymä (cytokine release syndrome)
- kuume, seerumitauti, anafylaksia, trombosytopenia, neutropenia, lymfopenia
- matala CD4-positiivisten T-solujen osuus ja käänteinen CD4/CD8 T-solujen suhde voi jatkua jopa puoli vuotta hoidon jälkeen ja täten alttius soluvälitteisesti torjutuille infektioille kuten CMV-infektiolle on lisääntynyt

## Kontraindikaatiot

- akuutit infektiot
- allergia kanin proteiineille
- aikaisemman annetun tymoglobuliini-hoidon seurauksena syntyneet vasta-aineet tymoglobuliinille

## BASILIKSIMABI

*Simulect 10 mg, 20 mg kuiva-aine/liuotin*

## Yleistä

- hiiren ja ihmisen kimeerinen monoklonaalinen yhdistelmävas-ta-aine, joka vaikuttaa interleukiini 2-reseptorin alfaketjuun (CD25)
- käytetään induktiohoitona yhdessä kolmoishoidon kanssa

## Indikaatio

- immunologisesti korkean riskin potilaat
- munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas, jolla siirron jäl-keen välittömästi halutaan viivyttää kalsineuriini-inhibiittorei-den (siklosporiini ja takrolimuusi aloitusta)

# IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

## Annostus ja antotapa

- esilääkityksenä **Solu-Medrol 125 mg x 1 iv** tuntia ennen Simulectin antoa
- tavanomainen kokonaisannos on 40 mg jaettuna kahteen 20 mg:n annokseen
- ensimmäinen annos annetaan elinsiirron yhteydessä ja toinen annos 4 päivän kuluttua elinsiirrosta
- 20-30 minuutin infuusiona laskimoon

## Haittavaikutukset

- vaikeat yliherkkyysoireet mahdollisia

## RITUKSIMABI

*Mabthera 10 mg/ml, 500 mg infuusiokonsentraatti liuosta varten*

## Yleistä

- hiiren ja ihmisen kimeerinen monoklonaalinen yhdistelmävalmiste, joka sitoutuu spesifisesti B-solujen CD20-antigeeniin
- käytetään vasta-ainevälitteisen hyljinnän ja PTLD:n hoitona

## Indikaatio

- vasta-ainevälitteisen hyljinnän esto ja hoito

## Annostus ja antotapa

- esilääkityksenä parasetamoli 1 g po, Zyrtec 10 mg po, Solu-Medrol 125 mg x 1 iv tuntia ennen rituksimabin antoa
- 375 mg/m<sup>2</sup> (käytännössä 0,5-1 g) kerran viikossa iv laimennettuna 250 ml NaCl 0,9 % tai G5 %



## IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

- ensimmäinen infuusio: aloitusnopeus 50 mg/h, lisäten nopeutta 50 mg/h 30 min välein maksiminopeuteen 400 mg/h
- seuraavat infuusiot: aloitusnopeus 100 mg/h, lisäten nopeutta 100 mg/h 30 min välein maksiminopeuteen 400 mg/h

### Haittavaikutukset

- vaikeat yliherkkyysoireet mahdollisia

## IMMUNOSUPPRESSIIVISTEN LÄÄKKEIDEN IV-ANNOSTUS

### Siklosporiinin iv-annos

- **aloitusannos välittömästi siirron jälkeen** 2-3 mg/kg/vrk jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen pitoisuuden mukaan
- infuusiokonsentraatti Sandimmun 50 mg/ml laimennetaan 100 ml:aan G5 % tai NaCl 0,9 % ja annostellaan yleensä 4 tunnin infuusiona
- **stabiilissa vaiheessa iv-ylläpitoannos** yleensä kolmannespuolet po-annoksesta
- määritä nollapitoisuus ennen aamuannosta

### Takrolimuusi iv-annostus

- yritä välttää iv-annostelua, mikäli mahdollista, yleensä nml-annostelu mahdollista
- **aloitusannos välittömästi siirron jälkeen** on 0,01-0,02 mg/kg/vrk **jatkavana 24 tunnin infuusiona**; laimennetaan 20-500 ml NaCl 0.9 % tai G5 % pitoisuuteen 0,004 - 0,1 mg/ml
- **stabiilissa vaiheessa ylläpitoannos** yleensä kolmannes-neljannes po-annoksesta
- määritä nollapitoisuus ennen aamuannosta

## **Siirtyminen iv-annostelusta po-annosteluun**

- kun siklosporiinin tai takrolimuusin osalta siirrytään iv-annostelusta per os/nml-annosteluun, on suositeltavaa antaa puolet iv-annoksesta samanaikaisesti ensimmäisen po-/nml-annoksen kanssa

## **Mykofenolaattimofetiilin iv-annostus**

- sama kuin po-annos
- 500 mg kuiva-ainetta laimennetaan 14 ml G5 %-infuusionestettä; kaksi 500 mg laimennettua kantaliuosta laimennetaan edelleen 140 ml G5 %-infuusionestettä pitoisuuteen n. 6 mg/ml
- iv-annostus hitaana 2 tunnin infuusiona omaan CV tai perifeeriseen kanyyliin

## **Atsatiopriinin iv-annostus**

- sama kuin po-annos
- sekoita 50 mg kuiva-ainetta 10 ml aquaan ja laimenna edelleen ad 100 ml NaCl 0,9 % tai G5 %. Infuusioaika 1 tunti.
- käytä vain iv-annostelua, jos epäily, että lääke ei imeydy

## **Steroidin iv-annostus**

- sama tai nosta annosta
- 5 mg prednisolonia po = 4 mg metyyliiprednisolonia iv

## REJEKTION HOITO





### SYDÄNSIIRTEEN AKUUTIN REJEKTION HOITO

#### HUOM!

*Mikäli potilaalla uusi merkittävä vasemman kammion vajaatoiminta ilman muuta syytä, aloita Solu-Medrol 500 mg x 1 iv 3 vrk ja ota heti yhteys HYKS Sydän- ja keuhkokeskuksen elinsiirtokoordinaattoriin virka-aikana 050-427 1365, 050-427 1366 tai 050-442 09 46 tai päivystysaikana sydänkirurgipäivystäjään 050-427 03 14 tai kardiologipäivystäjään 050-427 00 92.*

#### Kliiniset oireet

- oireet ovat usein epäspesifejä
- väsymys, pahoinvointi, ruokahaluttomuus
- hengenahdistus, pleuraneste, keuhkoödeema, nilkkaturvotukset
- "low output -tila": koholla oleva kaulalaskimopaine, hypotensio, rytmihäiriöt
- lämpöily, flunssan kaltaiset oireet
- 2-4 viikkoa siirron jälkeen esiintyvät supraventrikulaariset takykardiat

#### Diagnostiikka

- veriviljely
- P-CMV-Nh
- thorax-röntgen
- EKG: rytmihäiriöt
- ECHO: **alkuvaiheessa diastolinen dysfunktio**, myöhemmin myös systolinen dysfunktio, lisääntynyt perikardieffuusio
- endomyokardiaalisella biopsialla (EMB) varmistetaan akuutin rejektion histologinen löydös, mutta normaali EMB ei poissulje rejektiota
- troponiini, ProBNP
- B-CyA tai B-Tacro

### Huomioivat asiat

- immunosuppression taso (siklosporiini- ja takrolimuusipitoisuus riittävä ajankohtaan siirrosta, mykofenolimofetiilin annos riittävä, kortikosteroidiannos) ja munuaisten vajaatoiminta
- potilaan kliininen ja hemodynaaminen status
- rejektion histologinen luokitus
- potilaan aikaisemmat rejektioepisodit ja niiden kesto sekä ajoittuminen siirron jälkeen

### Hoito

- histologisen luokituksen mukaan
- tarvittaessa diureetit, inotrooppinen hoito
- jos lääkehoidolle reagoimaton verenkierron shokki, harkittava verenkierron mekaanista tukemista ECMO:lla
- tarvittaessa valgansikloviiriprofylaksia 450-900 mg x 1 po (tai gansikloviiri 5 mg/kg x 1 iv)

### Lievä G1R soluvälitteinen rejektio

- jos siirrosta alle 3 kk eikä potilaalla ole hemodynaamista ongelmaa, anna hoitona prednisoloni 70 mg x 1 po 3 vrk. Uusi ECHO-tutkimus viikon sisällä ja uusi EMB 2 viikon sisällä.
- jos siirrosta yli 3 kk ja potilaan sekä kliininen että ECHO-status on normaali, niin yleensä G1R hyljintä on kliinisesti merkityksetön eikä potilas tarvitse hoitoa tai prednisoloni 70 mg x 1 po 3 vrk. Uusi biopsia prokollan mukaisesti tai viimeistään 3 kk:n kuluttua, mikäli siirrosta >1v
- jos potilaalla hemodynaaminen ongelma tai uusi rytmihäiriö tai biopsiassa toistetusti G1R hyljintä, niin harkitse metyyliiprednisoloni 100-250 mg x 1 kolmen vrk:n ajan. Aloita sama-

## REJEKTION HOITO

naikaisesti prednisoloni 1 mg/kg (max 70 mg) po ja vähennä annosta 5 mg/vrk ylläpitoannokselle, joka on 5 mg korkeampi kuin aikaisempi ylläpitoannos. Uusi biopsia 2 viikon kuluttua

- tarkista, että immunosuppressiotaso on kohdallaan ja huomioi erityisesti siklosporiinin ja takrolimuusin suosituspitoisuudet suhteessa aikaan siirrosta ja että mykofenolimofetiilin annos on riittävä
- ota potilas herkästi sairaalaan, mikäli massaspektrometrisesti määritetty siklosporiinipitoisuus on  $< 200 \mu\text{g/l}$  tai takrolimuusipitoisuus  $< 8 \mu\text{g/l}$  ensimmäisen 3 kuukauden kuluttua siirrosta
- mikäli potilaalle kehittyy oireita tai vajaatoiminta, tee uusi ECHO ja EMB

### **Keskivaikea G2R soluvälitteinen rejektio**

- metyyliprednisoloni 500 mg iv kolmena perättäisenä päivänä
- aloita samanaikaisesti prednisoloni 1 mg/kg (max 70 mg) po ja vähennä annosta 5 mg/vrk ylläpitoannokselle, joka on 5 mg korkeampi kuin aikaisempi ylläpitoannos
- kontrollibiopsia kahden viikon kuluttua

### **Vaikea G3R soluvälitteinen rejektio**

- metyyliprednisoloni 1 g iv kolmena perättäisenä päivänä
- aloita samanaikaisesti prednisoloni 1 mg/kg/vrk vrk (max 70 mg/vrk) po vähentäen 5 mg/vrk ylläpitoannokselle, joka on 5 mg korkeampi kuin aikaisempi ylläpitoannos
- kontrollibiopsia viikon kuluttua

### **Keskivaikea G2R tai vaikea G3R soluvälitteinen rejektio + hemodynaaminen ongelma**

- kuten yllä, mutta
- harkitse thymoglobuliinin antamista 1,25 mg/kg (yleensä 100 mg) x 1 iv kolme päivää, jos potilas ei ole saanut tymoglobuliini-induktiota

### **Pitkittyvä tai toistuva keskivaikea G2R tai G3R soluvälitteinen rejektio**

- välillä hoitunut, mutta jälleen uusiutunut akuutti rejektio voidaan hoitaa uudella pulssisteroidihoidolla
- metyyliprednisoloni 500 mg - 1 g iv kolmena perättäisenä päivänä
- nosta siklosporiinipitoisuus > 250 µg/l ja takrolimuusipitoisuus > 10-12 µg/l
- korvaa atsatiopriini mykofenolaattimofetiililla 1 g x 2 po
- korvaa siklosporiini takrolimuusilla

### **Keskivaikea vasta-ainevälitteinen rejektio**

- kriteerit: siirteen dysfunktio, positiivinen immunohistokemia ja luovuttajaspesifiset vasta-aineet
- metyyliprednisoloni 1 g x 1 iv kolmena perättäisenä päivänä
- prednisoloni 1 mg/kg/vrk (max annos 70 mg) vähentäen annosta 5 mg/vrk ylläpitoannokselle
- nosta siklosporiinipitoisuus > 250 µg/l tai takrolimuusipitoisuus > 10-12 jopa 12-15 µg/l
- korvaa atsatiopriini mykofenolaattimofetiililla 1-1,5 g x 2 po
- korvaa siklosporiini takrolimuusilla



## REJEKTION HOITO

- plasmanvaihto (vaihdettava määrä 5% painosta) tai immunoabsorptio kolmena perättäisenä päivänä
- dialyysikeskus Delta laatii yksityiskohtaiset hoidon toteutusohjeet
- ensimmäisenä plasmanvaihdon taukopäivänä Rituximab 0,5-1 g iv
- plasmanvaihto jatkuu joka toinen päivä ad 5-7 hoitoa yhteensä
- viimeisen plasmanvaihdon jälkeen humaani i.v.-Ig 0,4 g/kg

### **Vaikea vasta-ainevälitteinen rejektio**

- kuten yllä, mutta
- tymoglobuliini 1,25 mg/kg iv kolmena perättäisenä päivänä
- tarvittaessa harkitse myös ekulitsumabi, monoklonaalinen vasta-aine komplementin proteiinia C5 vastaan
- tarvittaessa retransplantaatio progressiivisessa vasemman kammion vajaatoiminnassa

**N.B.** Muista myös koko kehon sädetys yhtenä vaihtoehtona

### KEUHKONSIIRTEEN AKUUTIN REJEKTION JA KEUHKOFUNKTION (FEV1) ALENEMAN HOITO

*Keuhkonsiirtopotilaalla >10% FEV-aleneman tulee aina herättää epäily akuutista rejektiosta. Ota yhteys heti HYKS Sydän- ja keuhko-keskuksen elinsiirtokoordinaattoriin virka-aikana 050-427 1365, 050-427 1366 tai 050-442 09 46 tai päivystysaikana sydänkirurgipäivystäjään 050-427 0314 tai keuhkopäivystäjään 050-427 00 84.*

- muista siirteistä poiketen keuhkot ovat suoraan alttiit hyljintää indusoiville ulkoisille tekijöille, kuten hengitysilman epäpuh-  
tauksille, mikrobeille, mikroaspiraatiolle jne.
- yli puolella potilaista esiintyy akuutti hyljintä siirron jälkeisenä  
vuotena, eikä se ole harvinainen myöhemmässä vaiheessa-  
kaan. Tästä huolimatta hyljintälääkityksen ideaalisena pidetty  
taso on aiempaa selvästi matalampi
- infektiot ovatkin nykyään harvoin syynä akuutille keuhkofunk-  
tion alenemalle, ja viiveettä aloitetun akuutin hyljinnän hoitoa  
on syytä tässä yhteydessä korostaa
- päivystyksenä tehty biopsia on edelleen suositeltava hoidon  
aloittamiselle, mutta mm. hyljintään liittyvän ennusteellisest-  
ti tärkeän lymphosytäärisen bronkioliitin osoittaminen ei aina  
ole mahdollista
- akuutin vasta-ainevälitteisen hyljinnän erottaminen muista  
keuhkovaurioista on vielä epäselvempää
- näytteiden jäädessä negatiivisiksi tai jos niitä ei ole mahdollis-  
ta saada päivystyksellisesti, pelkästään kliiniseen kuvaan pe-  
rustuvat päätökset mahdollistavat akuutin hyljinnän oikea-ai-  
kaisen ja menestyksellisen hoidon

## KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTEEN AKUUTIN REJEKTION HOITO

### Kliiniset oireet ja löydökset

- vaikea erottaa infektiosta (bakteerit, respiratoriset virukset, CMV ja *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) ja molemmat aiheuttavat keuhkofunktion huononemista
- potilas saa päivittäisiä kotimittauksia varten oman mikrospirometrin ja ohjeen ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos FEV1 putoaa >10% saavutetusta tasosta
- potilas on rejektion alkuvaiheessa vähäoireinen tai oireeton ja usein radiologiset tutkimukset ovat normaalit
- **FEV1 alenema herättää epäilyn; FEV1:n laskulle on aina etsittävä syy ja annettava hoito**
- mahdollisia oireita ovat väsymys, sairautentunne, yskä, hengenahdistus, limaisuus, hypoksemia, kuume

### Diagnostiikka

- laboratoriokokeet ovat epäspesifisiä, CRP saattaa nousta, mutta yleensä arvo jää < 100 mg/l, jos ei mukana infektiota
- happisaturaatio, A-astrup
- P-CMV-Nh, respiratoriset virukset nenänielunäytteestä
- thorax-röntgen useimmiten normaali, mutta voidaan nähdä varjostumia
- HR-TT yleensä normaalin rajoissa tai epäspesifi; 30%:ssa matalasisamentumat, septaaliiviivat, pleuraneste, basaaliset konsolidaatiot, peribronkiaalinen "cuffing"
- spirometriassa todetaan obstruktiivoinen keuhkofunktion alenema

## REJEKTION HOITO

- bronkoskopiassa otettavilla mikrobiologisilla näytteillä (harja- ja BAL-tekniikat) suljetaan pois infektio
- transbronkiaalisilla keuhkobiopsioilla (TBB) varmistetaan akuutin rejektion histologinen löydös, mutta **normaali TBB ei poissulje rejektiota**
- TBB:ssä A viittaa verisuoni-infiltraatioon ja B bronkioloiden infiltraatteihin (lymfosytäärinen bronkioliitti), molempiin otetaan kantaa, jos bronkiolia ei näytteessä ole, niin se kirjataan BX

### Huomioivat asiat

- munuaisten vajaatoiminnan ja luuydindepression korjaannuttua siirron jälkeen saattaa immunosuppression taso jäädä alhaiseksi ja se voi altistaa hyljinnän kehittymiselle. Tarkista immunosuppression taso: onko siklosporiini- tai takrolimuusipitoisuus riittävä ajankohtaan siirrosta?, onko mykofenolimofetiilin annos riittävä?, onko kortikosteroidiannos riittävä?
- oireinen vs. oireeton hyljintä (kontrollibiopsialöydös)
- aiemmat hyljintä-episodit
- aiemmat ja samanaikaiset infektiot, valkosolutasot, ja infektiobal vastaukset
- hoitoon harkiten liitettävä valgansikloviiriprofylaksia 450-900 mg x 1 po (tai gansikloviiri 5 mg/kg x 1 iv) ja inhaloitava Abelcet 50 mg x 1 aspergillusprofylaksia

### **Minimaalinen A1 akuutti rejektio**

- oireeton; tarkista, että hyljintälääkitykset ovat asianmukaisella tasolla
- mikäli oireet ja löydökset lievät, prednisoloni 70 mg x1 kolmena päivänä, vähennä annosta 5 mg/vrk palaten 5 mg aikaisempaa korkeammalle ylläpitoannokselle
- selvästi oireinen, hengenahdistus tai keuhkofunktioalenema; hoida kuten korkeampiasteinen hyljintä

### **Lievä A2 tai keskivaikkea A3 akuutti rejektio**

- metyyliprednisoloni 500 mg -1 g iv 3 vrk
- aloita samanaikaisesti prednisoloni 1 mg/kg (max 70 mg) po ja vähennä annosta 5 mg/vrk palaten 5 mg aikaisempaa korkeammalle ylläpitoannokselle
- harkitse CMV- ja aspergillus-prophylaksiaa leukopenisille potilaille
- hoida kaikki samanaikaiset infektiot
- uusi bronkoskopia 4-6 viikon kuluttua

### **Vaikea A4 tai toistuva rejektio**

- hoida kuten edellä
- tarkista immunosuppression taso, harkitse syklosporiinin vaihtoa takrolimuusiin
- vaikea tai hoitoon vastaamaton hyljintä ja jos potilas ei ole aikaisemmin saanut tymoglobuliinia, niin harkitse tymoglobuliinin antamista 1,25 mg/kg (yleensä 100 mg) x 1 iv kolme päivää
- CMV- ja aspergillus-profylaksia leukopenisille potilaille

### **Lymfocytaarinen bronkioliitti B1-2R**

- tulee aina arvioida transbronkiaalibiopsioista, taustalla voi olla rejektio tai infektio
- BX=biopsiassa ei bronkioleja
- B0=ei tulehdusta bronkioleissa
- B1R=lievä tulehdus bronkioleissa
- B2R=vaikea tulehdus bronkioleissa
- yksittäinen B2R on merkittävä riskitekijä obliteroivan bronkioliitin kehittymiselle ja kuolleisuudelle keuhkosiirron jälkeen (Am J Respir Crit Care Med Vol 177. pp 1033–1040, 2008)
- jos potilaalla akuutti keuhkofunktioalenema, B1-2R löydös hoitettava kuten akuutti rejektio, kun infektiota ei voida välittömästi osoittaa

### **Akuutti vasta-ainevälitteinen hyljintä**

- myös mahdollinen keuhkosiirron jälkeen, eivätkä epäspesifiksi jäävät löydökset ole harvinaisia
- diagnoosi edellyttää yhtäaikaista siirteen dysfunktion, luovuttaja-spesifiset vasta-aineet, kapillaarivaurion ja C4D-positiivisuuden
- harkitse hoitovaihtoehtoja kuten sydänsiirtojen kohdalla esitetty

### **Akuutti keuhkofunktion alenema**

- hyljintä ja infektiot ovat kaksi merkittävintä tekijää siirteen toiminnan huononemiselle
- akuutille (< 3 vkoa) keuhkofunktion alenemalle (FEV1) on aina syy, joka kuten akuutti hyljintä, vaatii kiireellisen selvityksen ja hoidon

## REJEKTION HOITO

- biopsian jäädessä negatiiviseksi, on huomioitava «sampling error'in» mahdollisuus, ja viime kädessä päätökset perustuvat kliiniseen kuvaan
- histopatologisesti tähän liittyy pienten ilmasteiden tulehdus, joka useimmiten liittyy akuuttiin hyljintään. Vain puolet biopsiä-näytteistä sisältää bronkioleja, eikä näytteiden tulkinta muutoinkaan ole yksiselitteistä
- aktiivin prosessin pysäyttämiseksi käytetään ensisijaisesti pulssisteroidihoitoa, joskin myös muita keinoja voidaan joutua pohtimaan
- kuten yleensä akuutin hyljinnän hoidossa, tulos on sitä huonompi, mitä pitempi viive oireiden alusta hoidon aloitukseen
- samanaikaisesti tulee selvittää ja poissulkea altistavia tekijöitä, esim. infektiot ja mikroaspiraation mahdollisuus

### Diagnoosi ja hoito

- varmista FEV1:n lasku luotettavalla välineistöllä
- sulje pois ilmatiestriktuurin mahdollisuus
- radiologisesti poissulje ilmiselvät muut syyt FEV1:n laskuun
- bronkoskopia, BAL, ja transbronkiaalibiopsiat
- mikäli osoitus tai vahva epäily hyljinnästä, hoida kuten akuutti oireinen hyljintä
- mikäli osoitus tai vahva epäily infektiosta aloita antimikrobihoito
- tarkista muun immunosuppression taso
- seuraa spirometria-arvojen kehitystä

### **Hitaasti ilmenevä keuhkofunktion alenema: toimenpiteet BOS-epäilyssä**

- katso keuhkonsiirtopotilaan obliteroiva bronkioliitti (BOS) sivu 110
- tarkista immunosuppression taso
- tee CT-tutkimus
- harkitse bronkoskopiaa
- harkitse Solu-Medrol/prednisoloni-pulssihoidin antamista, jos hyljintä on todennäköinen/mahdollinen
- harkitse siklosporiinin tilalle takrolimuusia
- harkitse anti-inflammatorisen lääkityksen aloitus (atsitromysiini 250mg x 1 kolmena päivänä viikossa)
- tutki mikroaspiraation mahdollisuus, tutki refluksi ja ylä-GI-kanavan motiliteetti, ja harkitse fundoplikaatiota

### **Yli 20% FEV1:n ”nopea” lasku**

- viittaa aktiivisen prosessiin ja sitä yhä selvemmin akuutin hyljinnän suuntaan
- hoida tilanteeseen liittyvä infektio ja suojaa potilas myös kolonisoivien mikrobien osalta
- muista CMV- ja aspergillus-profylaksia



## INFEKTIOPROFYLAKSIA JA -HOITO

---



## JOHDANTO

Valittaessa antimikrobilääkeaineprofylaksiaa elinsiirtopotilailla tulee erityisesti huomioida monien lääkeaineiden kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset siklosporiinin ja takrolimuksen kanssa. Erityisesti on huomioitava lääkeaineet, jotka

### 1. lisäävät siklosporiinin tai takrolimuusin metaboliaa

- rifampisiini, isoniatsidi

### 2. vähentävät siklosporiinin tai takrolimuusin metaboliaa

- makrolidit: erytromysiini, klaritromysiini, atsitromysiini
- atsolit: ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, atsolit erityisesti vorikonatsoli, jonka aloituksen yhteydessä siklosporiinin tai takrolimuusin annostusta tulisi laskea 30-50%

### 3. lisäävät nefrotoksisuutta

- idiosynkrasia (yksi annos antimikrobilääkettä saattaa aiheuttaa oligurian siitä huolimatta, että siklosporiini tai takrolimusii-ni-pitoisuudet hoitotasolla): 10 mg amfoterisiinia, 80 mg gentamysiinia, 1 g vankomysiiniä, yksi iv-annos trimetopriimi-sulfametoksatsolia
- kiihdyttää munuaisten vajaatoimintaa antimikrobilääkeaineen annoksesta ja pituudesta riippuen: amfoterisiini, aminoglykosidi, vankomysiini
- annos-riippuvaisesti: fluorokinolonit, trimetopriimi-sulfametoksatsoli

## Antimikrobihoito voidaan jakaa kolmeen eri muotoon elinsiirtopotilailla

- **terapeuttinen:** antimikrobilääkkeen antaminen kliinisesti manifestoidun infektion hoitamiseksi potilaalle
- **profylaktinen:** antimikrobilääkkeen antaminen esim. ennen leikkausta haavainfektioiden ehkäisemiseksi
- **pre-emptiivinen:** antimikrobilääkkeen antaminen sovitun laboriomääritysmenetelmän mukaisesti oireettomalla alaryhmälle potilaista, joilla on suuri riski saada kliinisesti merkittävä infektio. Esim. val/gansikloviirihoito aloittaminen oireettomalla keuhkosiirtopotilaalla, jos B-CMV-Nh näyte positiivinen.

## Antimikrobihoidon tulisi aina perustua mikrobiologiseen tulokseen, sillä tarpeettoman antibiootihoidon seurauksena

- potilas voi kolonisoitua resistenteillä mikrobikannoilla
- sieni-infektioiden riski lisääntyy
- antibioottiripulin riski lisääntyy (*Clostridium difficile*)
- antibioottien käyttöön liittyvät haittavaikutukset lisääntyvät
- resistenttien mikrobikantojen syntymisen riski yksikössä kasvaa

## SEPTISEN POTILAAN EMPIIRINEN ANTIBIOOTTIHOITO

- veriviljely x 2
- tarkista täydellinen verenkuvat (TVK)
- konsultoi infektiolääkärää virka-aikana

### **Kun potilas septinen, mutta ei leuko- eikä neutropeninen, aloita**

- Tazocin 4 g x 3 iv,
- Vancocin 1 g x 2 iv, nollapitoisuustavoite 10-15, aloitusannoksessa huomioi munuaisten vajaatoiminta!
- jos taustalla pitkittynyt sairaala- tai tehohoito, niin aloita eikonkandiini esim Candidas 1. Annos 70 mg iv, sitten <80 kg 50 mg x 1 iv

### **Kun potilas septinen ja lisäksi leuko- ja neutropeninen:**

- neutrofiilit < 0.5 x 10<sup>9</sup>/l
- aloita ylläolevat antibiootit + tobramysiini 3-5 mg/kg x 1 (huom. munuaisannos), jäännöspitoisuus < 0,2 mg/l
- Neupogen 300 µg x 1 sc
- eristys!

## ***PNEUMOCYSTIS JIROVECI –PNEUMONIA***

### **Profylaksia**

- trimetopriimi 800 mg - sulfametoksatsoli 400 mg (Cotrim) 1 x1 MA, KE ja PE
- kystistä fibroosia sairastavilla potilailla trimetopriimi 1600 mg - sulfametoksatsoli 400 mg (Cotrim forte) ma, ke ja pe
- vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla Cotrim vain ma ja pe

## INFEKTIOPROFYLAKSIA JA -HOITO

- jos komplianssiongelmiä, niin annostus kerran vrk:ssa Cotrim 1x1 normaalilla munuaisfunktiolla
- jos potilaalla on sulfa-allergia, niin vaihtoehtoisesti pentamiidiini 100-300 mg inhaloiden kerran kuukaudessa tai pentamiidiini 4 mg/kg i.v. 2 viikon välein
- profylaksia aloitetaan 3-7 vrk siirrosta, kun potilaan munuaisfunktio stabilisoitunut
- muita lääkevaihtoehtoja: klindamysiini (Dalacin) 300 mg x 4 ja primakiini 15 mg x 1, molemmat joka kolmas päivä
- jos tarvitaan myös toksoplasmaprofylaksiaa sulfa-allergisella, myös Dapsoni 200 mg po + Pyrimetamiini 75 mg po + foolihappo 25 mg po – kaikki kerran viikossa (konsultoi infektiolääkärää aloituksesta. Ei potilaille, joilla vaikea reaktio sulfasta.)
- **sydänsiirtopotilaille** profylaksian pituus on 6 kk siirrosta. Lisäksi profylaksia annetaan rejektiohoidon yhteydessä ja/tai CMV-infektion hoidon yhteydessä ja 2 kk sen jälkeen.
- **keuhkonsiirto- ja sydänkeuhkonsiirtopotilaille** elinikäinen profylaksia
- *Pneumocystis jirovecii* –pneumonian sairastaneilla elinikäinen profylaksia

### Hoito

- hoidon pituus lääkkeestä riippumatta 21 vrk

### Vaikea-keskivaikea pneumonia (hypoksemia jne)

- ensisijaisesti trimetopriimi-sulfametoksatsoli (trimetopriimi 15 mg/kg/vrk) iv
- jaettuna 3-4 annokseen/vrk; yleensä Cotrim-infuusiokonsentraatti (trimetopriimi 16 mg/ml, sulfametoksatsoli 80 mg/ml, 1 amp = 5 ml) 3 amp x 4 iv

## INFEKTIOPROFYLAKSIA JA -HOITO

- sivuvaikutukset: verenkuvamuutokset, munuaisten toimintahäiriö
- jos sulfa-allergia
- vaihtoehtoisesti klindamysiini 600 mg x 3 iv + primakiini 30mg x 1 po
- vaihtoehtoisesti pentamidiini 4 mg/kg iv
- muista sivuvaikutukset: hypotensio, hypo-/hyperglykemia (diabetes voi puhjeta kuukausien kuluttua hoidon lopetuksesta), verenkuvamuutokset, elektrolyyttihäiriöt, akuutti pankreatiitti
- noudata Pharmaca Fennican ohjeita seurannasta

### **Vaikean-keskivaikean pneumonian hoidossa steroiditukihoito**

- Prednisoloni 40 mg x 2 po 5 vrk
- Prednisoloni 40 mg x 1 po 5 vrk
- Prednisoloni 20mg x 1 po 11 vrk

### **Lievä pneumonia**

- ei tarvita steroidia tukihoitona
- trimetopriimi-sulfametoksatsoli (Cotrim forte) 2 x 3 po tai aluksi iv kuten yllä
- klindamysiini 300-450 mg x 4 po + primakiini 15 mg x 1 sulfa-allergiselle
- dapsoni (50% sulfa-allergikoista sietää, konsultoi infektiolääkärää aloituksesta) 100 mg x 1 po + trimetopriimi 5 mg/kg x 3 po
- Pentacarinat inhaloiden 100-300 mg kerran päivässä

### **Muista sekundaariprofylaksia hoidon päätyttyä:**

- Cotrim 1 tabl x 1 tai Cotrim Forte (vain CF-potilaat) 1 x 1 ma, ke ja pe
- Pentacarinat 100-300 mg inhaloiden 2-4 viikon välein (kts. ohje Pharmaca Fennica)

## TOKSOPLASMOOSI

### Primääriprofylaksia

- sydän- ja sydänkeuhkosiirtopotilailla
- toksoplasmoosikystat voivat siirtyä siirtosydämen mukana
- jos luovuttaja on serologisesti toksoplasma-positiivinen ja vastaanottaja toksoplasma-negatiivinen, vastaanottajalla on n. 50 % todennäköisyys saada disseminoitunut henkeä uhkaava toksoplasmoosi
- ensisijainen profylaksia sama kuin *Pneumocystis jirovecii*-profylaksia: Cotrim 1 x 1 ma, ke ja pe
- vaihtoehtoinen profylaksia sulfa-allergikoilla: dapsoni (50 % sulfa-allergikoista sietää, ei jos vakava reaktio, muutenkin koeannos pienellä) + pyrimetamiini + foolihappo 3 kk ajan
- dapsoni 200 mg+ pyrimetamiini 75 mg+foolihappo 25 mg po, kaikki kerran viikossa

### Toksoplasmoosihoito

#### Ensisijaisesti

- pyrimetamiini 200 mg x 1 po 1. päivänä, sen jälkeen 75 mg/vrk ja
- sulfadiatsiini 1-1.5 g x 4 po (<6 kg 1 g x 4) ja
- foolihappo 15 mg x 1 po



## *Toissijaisesti sulfa-allergikoilla*

- klindamysiini (Dalacin) 600 mg x 4 po ja
- pyrimetamiini 200 mg po 1. päivä ja sen jälkeen 75 mg x 1 po ja
- foolihappo 15 mg x 1 po

Hoitoa annetaan yllä mainituin annoksin 3-6 viikkoa ja sen jälkeen aloitetaan pysyvä/erittäin pitkä (vuosia) kestävä sekundaariprofylaksia.

## **Toksoplasmoosin sekundaariprofylaksia**

### *Ensijaisesti*

- pyrimetamiini 25-50 mg x 1 po ja
- sulfadiatsiini 500 mg (Ditrim Duplo) 1 x 4 po ja
- foolihappo 15 mg x 1 po

### *Toissijaisesti sulfa-allergikoilla*

- klindamysiini (Dalacin) 300 mg x 4 po ja
- pyrimetamiini 25 mg x 1 po ja
- foolihappo 15 mg x 1 po

## SYTOMEGALOVIRUS JA *HERPES SIMPLEX* PROFYLAKSIA

- siirronjälkeinen profylaksia ja sen pituus määräytyy luovuttajan (D) ja vastaanottajan (R) CMV-serostatuksen mukaan
- profylaksian aikana ei yleensä tarvetta P-CMV-Nh -seurannalle, muuten kuin kliinisissä tautiepäilyissä, koska profylaksian aikana sytomegalovirusinfektio on hyvin epätodennäköinen
- P-CMV-Nh seuranta kahden viikon välein kolmen kuukauden ajan, sen jälkeen kun valgansikloviiriprofylaksia on päättynyt
- korkean riskin sydänsiirtopotilailla, joilla leukopenia, muuten toipilas tai jos luovuttaja CMV-positiivinen ja vastaanottaja CMV-negatiivinen
- kaikilla keuhkon- ja sydän- ja keuhkosiirtopotilailla
- kaikille potilaille rejektion hoidon aikana ja sen jälkeen kahden viikon ajan joko valgansikloviiri 450-900 mg x 1 po tai gansikloviiri 5 mg/kg x 1 iv
- **huomioi (val)gansikloviirin annos munuaisten vajaatoiminnassa ja leukopeniassa, mutta toisaalta huomioi myös munuaisten funktion korjaantuminen profylaksia-annoksessa**

### **Milloin valgansikloviiri-profylaksiaa tulisi jatkaa pidempään?**

- erityinen huomio tulee kiinnittää siirtopotilaisiin, jotka ovat saaneet vasta-ainehoidoja (tymoglobuliini, rituksimabi, basilksimabi) ja/tai jotka sytomegalovirusserologian suhteen ovat **D+/R-** potilaita, koska näillä potilailla vaikea immunosuppressiivinen tila saattaa jatkua jopa puoli vuotta lääkkeenannon jälkeen
- mikäli potilas on lymfopeninen (B-Ly  $<0.5 \times 10^9/l$ ) tai vähäistäkin P-CMV-Nh esiintyy profylaksian päätyttyä, jatka profylaksiaa,

kunnes lymfopenia on korjaantunut tai P-CMVNh on negatiivinen

- huomioi kuitenkin, että lymfopenian taustalla voi olla liian suuri annos mykofenolaattimofetiilia, tarvittaessa pienennä annosta tai tauota hoito, jos B-Leuk  $<4 \times 10^9/l$  tai B-Ly  $<0,2 \times 10^9/l$

### SYTOMEGALOVIRUS PROFYLAKSIAN JÄLKEINEN PRE-EMPTIIVINEN HOITO

#### Yleistä

- profylaksian jälkeisen pre-emptiivisen hoidon tavoitteena on pitää P-CMV-Nh negatiivisena. Hoito aloitetaan eri potilasryhmissä alla olevan ohjeen mukaisesti
- P-CMV-Nh seuranta kahden viikon välein kolmen kuukauden ajan sen jälkeen kun valgansikloviiriprofylaksia on päättynyt
- korkean riskin sydänsiirtopotilailla, joilla leukopenia, muuten toipilas tai jos luovuttaja CMV-positiivinen ja vastaanottaja CMV-negatiivinen
- kaikilla keuhkon- ja sydän- ja keuhkonsiirtopotilailla
- huomioi (val)gansikloviiriannos munuaisten vajaatoiminnassa (laske annosta) ja sen korjaantuessa (nosta annosta)
- huomioi, että potilaalle saattaa kehittyä **leuko- tai trombosytopenia**, jonka aiheuttajana CMV-infektion aikana voi olla itse **CMV-infektio**, (val)gansikloviiri-hoito tai antimetabolia-aineet erityisesti **mykofenolaattimofetiili-lääkitys**
- **toistuvan CMV-viremian taustalla** on useimmiten potilaan liian suuri **mykofenolaattimofetiililääkitys**, joten tarvittaessa pienessä annosta tai tauota lääkitys

## Sydänsiirtopotilaat

- korkean riskin sydänsiirtopotilailla, jotka ovat CMV-seronegatiivisia mutta luovuttaja on CMV-seropositiivinen, niin aloita hoito, kun P-CMV-Nh  $\geq 150$  kopiota/ml plasmaa (vastaa  $>137$  IU/ml)
- muilla sydänsiirtopotilailla aloita hoito, kun P-CMV-Nh  $\geq 1000$  kopiota/ml plasmaa (vastaa 910 IU/ml) **tai esiintyy kliinisiä CMV-infektion oireita**
- hoidon pituus vähintään kolme viikkoa tai kunnes P-CMV-Nh on negatiivinen
- vaikeissa CMV-infektioissa hoidon jälkeen vähintään 9 viikon pituinen valgansikloviiriprofylaksia

## Keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtopotilaat

- aloita hoito, kun P-CMV-Nh  $\geq 150$  kopiota/ml plasmaa (vastaa  $>137$  IU/ml)
- hoidon pituus vähintään kolme viikkoa tai kunnes P-CMV-Nh on negatiivinen
- vaikeissa ja hoitoresistensseissä CMV-infektioissa gansikloviirin ja matala-annoksen foskarnaatin yhdistelmähoito
- vaikeissa CMV-infektioissa hoidon jälkeen vähintään 9 viikon pituinen valgansikloviiriprofylaksia

## Milloin valgansikloviirihoito ja milloin gansikloviirihoito?

- hyväkuntoisilla oireettomilla tai vähäoireisilla potilailla valgansikloviiri po
- sairaalahoitoa vaativilla oireisilla potilailla gansikloviiri iv

## Valgansikloviirin hoitoannos

Cr-EDTA-GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Valgansikloviirin hoitoannos
≥ 60	900 mg 2 kertaa vuorokaudessa
40-59	450 mg 2 kertaa vuorokaudessa
25-39	450 mg kerran vuorokaudessa
10-24	450 mg joka toinen päivä

## Gansikloviirin hoitoannos

Cr-EDTA-GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Gansikloviirin hoitoannos
≥ 60	5 mg/kg x 2 vrk
40-59	2,5 mg/kg x 2 vrk
25-39	2,5 mg/kg x 1 vrk
10-24	1,25 mg/kg x 1 vrk
< 10	1,25 mg/kg x1 ma, ke ja pe

## VAIKEAT JA HOITORESISTENTIT SYTOMEGALOVIRUSINFEKTIOT

- vaikeissa ja hoitoresistensseissä CMV-infektioissa gansikloviirin ja matala-annoksen foskarnaatin yhdistelmähoito: gansikloviiri-annos kuten edellä
- huomioi, että vaikeahoitoisen ja resistentiltä vaikuttavan CMV-infektion taustalla on usein potilaan liian syvä immunosuppressio. Katso edellä profylaksia ja pre-emptiivinen hoito!

## Matala-annoksinen foskarnaattihoito (Foscavir 24 mg/ml infuusioneste)

S-kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Infuusioannos (mg/kg/vrk)
>96	60
84-96	55
72-84	49
60-72	42
48-60	35
36-48	28
24-36	21
< 24	Hoitoa ei suositella!

- foskarnaatin munuaistoksisuutta voidaan vähentää huolehtimalla potilaan riittävästä nesteytyksestä
- diureesin käynnistämiseksi on suositeltavaa annostella 500-1000 ml NaCl 0,9% i.v. jokaisen infuusion yhteydessä. Monitoroi munuaisten toimintaa ja Mg, Ca, K, Pi
- keskuslaskimokatettrin kautta annettaessa konsentraatio 24 mg/ml; perifeerisen katerin kautta konsentraatio 12 mg/ml
- kahden tunnin infuusio kerran vuorokaudessa

## ASPERGILLUS

### Profylaksia

- leikkauksen jälkeen kaikki keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtopotilaat hoidetaan teho-osastolla HEPA-ilmastoidussa huoneessa
- **Amfoterisiini-B:** Abelcet 50 mg x 1 inhaloiden neljänä perättäisenä päivänä siirron jälkeen ja sen jälkeen viikon välein. Vaihtoehtona teholla Fungizone 25 mg x 2 inhaloiden. Esilääkitys molemmille hoidoille Ventoline 2,5 mg x 1 inhaloiden.

# INFEKTIOPROFYLAKSIA JA -HOITO

- profylaksia jatkuu kunnes bronkusten limakalvot ja saumat ovat parantuneet
- rejektiohoito/suuriannoksinen steroidihoito (> 1 mg/kg)
- CMV-infektion aikana
- pitkittynyt (> 3 vrk) neutropenia (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l)
- ympäristökolonisaatio

*Harkitaan systeemistä profylaksiaa (infektiolääkärin konsultaatio), jos hengitysteissä tavataan aspergilluskolonisaatio alle 6(-12) kk siirrosta + jokin seuraavista tekijöistä:*

- iskeeminen seinämävaurio
- rejektiohoito/suuriannoksinen steroidi
- CMV-infektio
- pitkittynyt neutropenia, kts edellä
- välitön siirron jälkeinen vaihe!

## Hoito

Todennäköinen invasiivinen aspergillusinfektio tai disseminoitunut aspergilloosi sydän, keuhkon- tai sydänkeuhkosiirtopotilaalla

- ensisijaisesti kaspofungiini tai vorikonatsoli
- vaihtoehtoisesti liposomaalinen amfoterisiini B (Ambisome) 3-5 mg/kg x 1 iv, infusoitavan lääkkeen konsentraatio saa olla korkeintaan 2 mg/ml ja vähintään kahden tunnin infuusio eikä tule antaa samanaikaisesti muiden lääkeaineiden ja elektrolyyttien kanssa
- infektiolääkärin konsultaatio

*Invasiivinen trakeobronkiitti (ei radiologisia merkkejä invasiivisesta aspergilloosista) keuhko- ja sydänkeuhkosiirtopotilailla:*

- harkitse systeemilääkitystä
- infektiolääkärin konsultaatio

## ROKOTUKSET

- inaktivoituja- ja toksoidirokotteita voidaan turvallisesti antaa elinsiirtopotilaille
- eläviä heikennettyjä rokotteita **EI** saa antaa elinsiirtopotilaille

### Rokotesuositus

- pneumokokki (konjugaattirokote): Prevenar13 siirtolistalle laitettaessa
- difteria ja tetanus: dT, jos edellisestä tehosteesta yli 5 vuotta, tehoste siirtolistalle laitettaessa ja sen jälkeen 10 vuoden välein (tämä koskee aiemmin 3 perusrokotteen saaneita, infektiolääkärin konsultaatio tarvittaessa, jos potilas ei ole perusrokotettu)
- influenssa: kerran vuodessa ennen epidemiaikauden alkua
- vesirokkorokote: siirtolistalle laitettaessa keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtopotilaille, joilla ei vesirokkovasta-aineita
- meningokokki: Menveo (konjugaattirokote, tetravalentti) viimeistään siirtolistalle laitettaessa
- *Hemophilus influenzae* B : HiB : Hiberix viimeistään siirtolistalle laitettaessa
- hepatiitti A ja B rokotteita suositellaan ennen siirtoa otettavaksi

**Seuraavat rokotteet eivät ole vasta-aiheisia elinsiirtopotilailla, mutta käytöstä päätetään potilaskohtaisesti**

- kolera
- difteria
- inaktivoitu polio-rokote ( IPV, SALK)



- *Haemophilus influenza* tyyppi-B (Hib)
- rabies
- inaktivoitu lavantautirokote (Typherix tai Typhim)
- puutiaisaiivotulehdusrokote
- japanin aivotulehdusrokote

### **Seuraavia rokotteita EI saa antaa elinsiirtopotilaille**

- alla olevat rokotteet sisältävät eläviä heikennettyjä viruksia
- BCG ( Bacillus Calmette- Guerin)
- MPR (tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko) tai näitä viruksia sisältäviä rokotteita
- oraallinen poliorokote, jota ei myöskään saa antaa elinsiirtopotilaiden perheenjäsenille
- isorokko-rokote, keltakuumerokote, oraallinen lavantautirokote (Vivotif)
- elävää vesirokkovirusta sisältävät rokotteet (varilrix)

### **Perheenjäsenten ja elinsiirtoyksiköiden työntekijöiden rokotus**

- jos perheessä on vesirokkoa aiemmin sairastamattomia perheenjäseniä ja VZV- vasta-aineet ovat negatiiviset, annetaan Varilrix-rokote. Sama pätee elinsiirtoyksiköiden työntekijöihin
- influenssa-rokotetta suositellaan sekä elinsiirtopotilaiden perheenjäsenille että elinsiirtoyksiköiden työntekijöille
- lemmikkieläinten elävää virusta sisältävien rrokotusten jälkeen tulisi elinsiirtopotilaan välttää läheistä kontaktia eläinten kanssa vähintään viikon ajan



## LIITÄNNÄISSAIRAUKSIEN EHKÄISY JA HOITO

---



# LIITÄNNÄISSAIRAUKSIEN EHKÄISY JA HOITO

## JOHDANTO

- sydänsiirtopotilaiden 1- ja 5-vuotiseloonjäämisennusteet ovat nykyään 90% ja 85%
- keuhkonsiirtopotilaiden 1- ja 5-vuotiseloonjäämisennusteet ovat nykyään 95% ja 80%
- siirrännäisen toimintahäiriö on tärkein potilaiden pitkäaikaisennusteeseen vaikuttava tekijä
- immunosuppressiivisen lääkeyhdistelmän sivuvaikutuksena elinsiirtopotilaille kehittyä lisäksi erilaisia liitännäissairauksia, joiden esiintyvyys on esitetty alla ISHLT:n rekisterin (2010) mukaan

Liitännäissairaus	SYDÄNSIIRTO		KEUHKONSIIRTO	
	1 vuosi (%)	5 vuotta (%)	1 vuosi (%)	5 vuotta (%)
<b>Krooninen rejektio</b>	8	33	10	37
<b>Hypertonia</b>	73	93	53	84
<b>Hyperlipidemia</b>	58	88	24	57
<b>Diabetes</b>	28	36	26	38
<b>Munuaisten vajaatoiminta</b>	18	22	24	35
<b>Dialyysi</b>	1.4	2.4	1.6	2.8
<b>Munuaissiirto</b>	0.3	0.4	0.1	0.5

## KROONINEN REJEKTIO

### Esiintyvyys

- sydänsiirpotilailta 8 % ensimmäisen vuoden ja 33 % viiden vuoden kuluttua siirrosta
- keuhkonsiirpotilailta 10 % ensimmäisen vuoden ja 36 % viiden vuoden kuluttua siirrosta
- **sydänsiirpotilailta** ilmenee **diffuusina sepelvaltimotautina ja diastolisena vajaatoimintana**, jolle on ominaista sepelvaltimon intiman paksuuntuminen suurissa, keskiuurissa ja erityisesti pienissä sepelvaltimohaaroissa
- **keuhkonsiirpotilailta** ilmenee **obliteroivana bronkioliittina tai restriktiivisenä siirteen toimintahäiriönä**.

### Riskitekijät

- **sydänsiirpotilailta**: akuutti rejektio, CMV-infektio, pitkä siirteen iskemia-aika, iäkäs luovuttaja, iskemia-reperfuusiovaurio, hyperlipidemia, verenpainetauti, hyperglykemia, tupakointi
- **keuhkonsiirpotilailta**: akuutti rejektio, gastroesofageaalinen refluksi, sytomegaloviruspneumonia ja muut respiratoriset virusinfektiot, pseudomonas-kolonisaatio tai aspergillus-kolonisaatio hengitysteissä, ilmatieiskemiaan johtava pitkittynyt iskemia- aika leikkauksessa ja primaari graftin dysfunktio

### Diagnostiikka ja hoito

- kroonisen rejektion tärkein hoito on sen **riskitekijöiden ehkäisy**
- kroonisen rejektion diagnostiikka ja sen vaativampi hoito tulee **keskittää HYKS:n transplantaatioryhmälle (Echon, koronariangiografoiden ja EMB:n kehitys)**

## SYDÄNSIIRTOPOTILAAN SEPELVALTIMOTAUTI

Tärkein hoito on riskitekijöiden ehkäisy.

### Immunosuppressiivinen lääkehoito

- sepelvaltimotaudin ehkäisyyn kannalta immunosuppression tulee olla riittävä, mutta liiallista immunosuppressiota tulee välttää
- siklosporiini- tai takrolimuusihoidossa pyritään suositusten mukaisiin pitoisuuksiin
- siklosporiiniin tai takrolimuusin yhteydessä käytetään ensisijaisesti mykofenolaattimofetiilia
- steroidi pyritään lopettamaan ensimmäisen siirron jälkeisen vuoden aikana
- tapauskohtaisesti mykofenolaatti/atsatiopriini voidaan korvata ns TOR-estäjällä, sirolimuusilla, jolla on sepelvaltimoiden intimahyperplasiaa hillitsevä vaikutus. Koska sirolimuusin käyttöön voi liittyä GI-haittavaikutuksia, hyperlipidemiaa, munuaisten toiminnan heikkenemistä ja infektioita, tulee tämän lääkkeen käytöstä neuvotella aina etukäteen transplantaatiolääkärin kanssa.

### Invasiivinen hoito

- kirurginen hoito ei ole menestyksekkästä sepelvaltimotaudin diffuusin luonteen takia
- angioplastia on mahdollinen, mikäli angiografiasa on todettavissa paikallisia sepelvaltimomuutoksia, joihin liittyy isotoopikuvauksessa todettu reversiibeli iskemia.

- epäselvissä tilanteissa sepelvaltimomuutosten anatomiaa voidaan selvittää IVUS tutkimuksella
- lääkeستن käyttö on välttämätöntä tavanomaista suuremman restenoosiriskin vuoksi
- retransplantaatio

### **Keuhkosiirtopotilaan obliteroiva bronkioliitti**

1. Tärkeimmät riskitekijät: akuutti rejektio, gastroesofageaalinen refluksi, sytomegaloviruspneumonia ja muut respiratoriset virusinfektiot, pseudomonas- tai aspergillus-kolonisaatio hengitysteissä, ilmatieiskemiaan johtava pitkittynyt iskemia-aika leikkauksessa ja siirteen välitön toimintahäiriö
2. BOS:n paras hoito on riskitekijöiden huomioon ottaminen, niiden mahdollisimman hyvä ehkäisy ja hoito
3. BOS-potilaan immunosuppression tulee olla riittävä, mutta ei liiallinen. Mahdollinen immunosuppressiolääkkeiden vaihto suoritetaan HYKSissä
4. **Atsitromysiiniä** käytetään sen anti-inflammatoristen vaikutusten vuoksi BOS:n etenemistä jarruttavana lääkkeenä. Se aloitetaan tavanomaisella 3-5 vrk ”antibioottikuurilla” jatkaen lääkitystä 250 mg 3 päivänä viikossa (ma, ke, pe) pitkäaikaishoitona. Lääkkeen aloituspäätös tehdään HYKS:ssä.
5. **Statiinien käyttö keuhkosiirtopotilailla** vaikuttaa suotuisasti potilaiden eloonjäämiseen, siirteen toimintaan ja ehkäisee kroonisen rejektion kehittymistä (Am J Resp Crit Care Med 2003;167:1271-1278)



6. **Uusien immunosuppressiivisten lääkkeiden** (mykofenolaattimofetiilin, everolimuusin ja rapamysiinin) pitkäaikaisesta käytöstä keuhkosiirtopotilailla on toistaiseksi vähän tutkimusnäyttöä ja kokemuksia. Tämän vuoksi on tarkoituksenmukaista, että immunosuppression totetuttaa näiden lääkkeiden osalta **HYKS:n transplantaatioryhmä**.
7. Erilaisia hoitomalleja on runsaasti, mutta *etenevään* obliteroivaan bronkioliittiin ei varsinaisesti ole muuta hoitoa kuin uusia siirto.

## VERENPAINETAUTI

- >70%:lla potilaista kehittyi kohonnut verenpaine 1 vuoden kuluessa siirrosta kalsineuriini-inhibiittoreilla toteutetussa immunosuppressiivisessa hoidossa (siklosporiini, takrolimusiiini)
- normotension saavuttamiseksi tarvitaan yleensä usean verenpainelääkkeen yhdistelmää

### Lääkkeetön hoito kaikelle

- suola-rajoitus (siklosporiinin verenpainetta kohottava vaikutus voi olla suolaherkkä)
- laihdutus, tupakoimattomuus, vähärasvainen dieetti, alkoholin käytön rajoittaminen

### Lääkehoito

#### *ACE:n estäjä, ensisijainen valinta*

- esim. enalapriili, ramipriili tai lisinopriili
- AT-reseptorisalpaajaa voidaan käyttää, jos ACE:n estäjä ei sivuvaikutusten vuoksi sovi
- kombinoidaan kalsium-salpaajaan, jos monoterapialla ei saavuteta riittävää verenpainevastetta

#### *Ca-salpaaja,*

- Felodipiini, vähiten interaktioita siklosporiinin kanssa
- Amlodipiini
- Lerkadipiini
- Nifedipini
- Diltiatseemi

## LIITÄNNÄISSAIRAUKSIEN EHKÄISY JA HOITO

- huomioitava diltiatseemin B-CyA pitoisuuksia kohottava vaikutus ja pienennettävä siklosporiini-annoksia vastaavasti

### *β-salpaaja*

- karvediloli, bisoprololi tai metoprololi voidaan kombinoida Ca-salpaajaan ja ACE:n estäjään tarvittaessa

### *Diureettien käyttöä tulee välttää*

- mm. niiden aiheuttaman volyymidepleetion, vasokonstriktion ja munuaisfunktiota heikentävien vaikutusten vuoksi
- pieni annos hydroklooritiatsidia ACE-estäjän tai AT-reseptori-salpaajan kanssa on yleensä hyvin siedetty

## HYPERLIPIDEMIA JA STATIINIEN KÄYTTÖ SIIRTOPOTILAILLA

- hyperlipidemia esiintyy 88 %:lla sydänsiirron ja 57 %:lla keuhkosiirron saaneista potilaista 5 vuoden kuluttua siirrosta (korkea LDL ja Tg, matala HDL)
- hyperlipidemian kehittymisen riskitekijöitä ovat mm. ennen siirtoa esiintynyt hyperlipidemia, ikä, obesiteetti, verenpainetauti, diabetes, steroidihoito suurin annoksin sekä kalsineuriini-inhibiittorihoito
- hyperlipidemian hoidossa pyritään samoihin tavoitteisiin kuin muillakin sydänsairauksien riskiryhmillä (S-Kol < 5 mmol/l, LDL < 3 mmol/l), huomioiden kuitenkin siirtopotilaiden herkkyys statiinien haittavaikutuksille poikkeavan lääkeainemetabolian vuoksi
- lääkehoidon ohessa dieettihoito ja normaalipainon saavuttaminen on tärkeää

## LIITÄNNÄISSAIRAUKSIEN EHKÄISY JA HOITO

- statiinihoito (simvastatiini, pravastatiini) aloitetaan sekä sydän- että keuhkonsiirron saaneille potilaille jo ensimmäisinä siirron jälkeisinä viikkoina, mikäli maksan ja munuaisten toiminta sen sallii.
- **statiinien käyttö sekä sydän- että keuhkonsiirtopotilailla** vaikuttaa suotuisasti potilaiden eloonjäämiseen, siirteen toimintaan ja hidastaa kroonisen rejektion kehittymistä
- pitkäaikaishoidossa pyritään steroidivapaaseen immunosuppressioon sekä alhaisiin siklosporiinitasoihin edellyttäen, että potilas voi käyttää samanaikaisesti mykofenolaattimofetiiliä.
- hoidon alussa tulee monitoroida tiivisti maksakokeita sekä P-CK ja P-myoglobiinipitoisuuksia
- hyperlipidemian hoitoon soveltuvat statiinit, joiden metabolia ei esty merkittävästi muun CYP450 reittiä käyttävien lääkkeiden aikana (mm siklosporiini)
- Pravastatiini 20-40 mg/vrk
- Simvastatiini 10-20 mg/vrk
- Fluvastatiini ad 40–80 mg/vrk
- **Etsetimibi** (Ezetrol) 5-10 mg joka toinen päivä tarvittaessa statiinin lisänä hyperkolesterolemiaan. Aloitetaan yleensä vasta poliklinikkakontrollin yhteydessä. Siklosporiinin kanssa etsetimibin plasmapitoisuus voi moninkertaistua; takrolimuusin kanssa ei.

## KROONINEN MUNUAISTEN VAJAATOIMINTA

**Jos sydän- tai keuhkonsiirtopotilaalle kehittyy krooninen munuaisten vajaatoiminta ja Cr-EDTA-GFR alle 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>**

- niin määritä paratyroideahormonipitoisuus
- konsultoi nefrologia

### **Munuaisten vajaatoiminnan seuranta**

- preoperatiivisesti Cr-EDTA-GFR
- 6 kk ja vuosittain siirrosta kreatiinipuhdistuma

**NEJM 2003;349:931-940:**

### **Esiintyvyys preoperatiivisen GFR:n mukaan**

<b>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Sydänsiirto- potilaat (%)</b>	<b>Keuhkonsiirto- potilaat (%)</b>	<b>Sydän- ja keuhkon- siirtopotilaat (%)</b>
≥90	52,0	66,7	64,1
60-89	23,1	25,9	24,0
30-59	22,4	6,5	10,8
≤29	2,5	0,9	1,2

## Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan kumulatiivinen insidenssi siirron jälkeen

Siirto	1 vuosi (%)	3 vuotta (%)	5 vuotta (%)
Sydän	1,9±0,1	6,8±0,2	10,9±0,2
Keuhko	2,9±0,2	10,0±0,4	15,8±0,5
Sydän- ja keuhko	1,7±0,5	4,2±0,9	6,9±0,1

### Ehkäisy

- hypertension ehkäisy
- massaspektrometrisesti määritetyt siklosporiini- ja takrolimusitavoitetasot voidaan laskea 20-30 % matalammiksi tavoitetasoihin verrattuna, mikäli siirteen toiminta stabiili eikä hyljintöjä ole esiintynyt
- tarvittaessa immunosuppressiotason ylläpitämiseksi pienianoksinen prednisoloni

### Seuraavia lääkkeitä tulee välttää niiden munuaistoksisuuden vuoksi

- Amfoterisiini-B deoksikolaatti iv
- Aminoglykosidit
- NSAID-lääkkeet
- Vankomysiini, huolellinen pitoisuusseuranta, tavoitetaso 10-15

## OSTEOPOROOSIPROFYLAKSIA

### Milloin luuston tiheysmittaus tehdään?

- siirtoselvitysten yhteydessä, 6 kk ja 12 kk kuluttua elinsiirtoleikkauksesta ja sen jälkeen tarpeen mukaan 1-2 v välein
- 12 kk kuluttua elinsiirrosta on suositeltavaa kuvata myös rintarangan ja lannerangan sivukuvat
- mittausten yhteydessä määritetään S-Ca-ion, krea, S-D-25 ja tarvittaessa S-TRAP5b, ja S-P1NP
- miehiltä lisäksi S-testo 3 kk välein

### Preoperatiivisesti

- kaikille siirtolistalla oleville potilaille aloitetaan kalsium- ja D-vitamiinisubstituutio (Kalcipos-D, Calcichew D3 forte) 1 x 2 sekä tsoledronaatti (Aclasta) 5 mg infuusio 6 kk välein leikkausta odotellessa
- jos krea > 200 mmol/l (GFR < 35 ml/min), nefrologin tulee arvioida kalsium- ja D-vitamiinisubstituutio sekä tsoledronaatti yksilöllisesti

### Postoperatiivisesti

- jos leikkaushetkellä on kulunut yli 3 kk edellisestä tsoledronaatti-infusiosta, uusi annetaan, kun potilaan tila on stabiili
- tsoledronaatti-infuusio toistetaan 4 ja 12 kk kuluttua siirrosta
- mikäli munuaisten toiminta heikkenee tai havaitaan merkkejä hypokalsemiasta, annosta on alennettava (kts Pharmaca Fenican ohje) tai hoitoa muutettava

## **24 kk kuluttua leikkauksesta arvioidaan jatkolääkityksen tarve luustontiheysmittauksen perusteella**

- normaali tulos: bisfosfonaattilääkitystä ei enää tarvita
- osteoporoosi: tsoledronaatti-infuusioita jatketaan (5 mg x 1/ vuosi) tai vaihdetaan bisfosfonaattivalmiste suun kautta otettavaksi (Fosamax 70 mg kerran viikossa po, Oprinate septimum 35 mg po kerran viikossa)
- miehille aloitetaan tarvittaessa testosteronimäärityksen perusteella korvaushoito (Sustanon 250 mg amp) 3-4 viikon välein im injektiona tai Testogel 5 mg kerran päivässä iholle

## **Kemiallisten mittausten tulkinta**

- 25-(OH)-D-vitamiinin tulee olla vähintään 40 nmol/l
- TRA5b kuvastaa luuston hajoamista ja P1NP sen rakentumista
- normaalisti luussa sen hajoaminen ja rakentuminen ovat tiukasti sidoksissa toisiinsa (=coupling). Elinsiirtopotilaalla molemmat ovat yleensä kiihtyneet.
- siklosporiini lisää sekä luun hajoamista että rakentumista, glukokortikoidit lisäävät hajoamista, mutta vähentävät rakentumista.
- bisfosfonaattilääkkeet (tsoledronaatti, alendonaatti, risedronaatti) vähentävät ensisijaisesti luun hajoamista, mutta coupling-ilmion välityksellä myös luun rakentumista. Kyseisiä lääkkeitä käytettäessä TRAP5b:n ja P1NP:n tulee olla ainakin viitearvojen sisällä, mieluummin niiden alarajoilla tai alapuolella.



## DIABETES ELINSIIRRON JÄLKEEN

- sydänsiirtopotilaista 28 % ja keuhkonsiirtopotilaista 26 % todetaan diabetes ensimmäisen siirtoa seuraavan vuoden aikana
- osalla diabetes on jo piilevänä ennen siirtoa ja puhkeaa esiin hyljinnänestolääkityksen, erityisesti kortisonihoidon aikana. Kortisoni lisää insuliiniresistenssiä, muut lääkkeet estävät insuliinineritystä.

### Diagnostiikka

- plasman glukoosin paastoarvo  $\geq 7$  mmol/l tai oraalisisä glukoosirasituksessa plasman glukoosin 2 tunnin arvo  $> 11$  mmol/l tai HbA1c  $> 6.5$  % Poikkeava tulos tarkistetaan eri päivinä.

### Ehkäisy

- elintapamuutokset: laihduttaminen, liikunta, niukasti kovaa rasvaa sisältävä runsaskuituinen ruokavalio.
- kortikosteroidihoidon keston minimointi, takrolimuusin suosiminen siklosporiinin sijaan.
- elintapamuutosten vaikutusten seuranta ja arvio 3 kk:n kuluttua, jos ei vastetta aloitetaan lääkehoito.

### Lääkehoito

- 1. lääke: Metformiini 500-1500 mg/vrk (jos ei vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa GFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> tai ejektiofraktio  $< 20-25$  %). Yleensä kaikille 500 mg x 1 alkuun ja annosnosto suoraan viikon välein ad 750 mg x 2.
- jos HbA1c  $> 6,5$  % (48 mmol/mol) lisätään lääkeytymiseen 2. lääke

# LIITÄNNÄISSAIRAUKSIEN EHKÄISY JA HOITO

- 2. lääke: gliptiinit (tai glimepiridi tai glinidi, varottava hypoglykemiaa)
- obeeseilla voidaan harkita inkretiinimimeettiä (esim. liraglutidi), huomioi pankreatiitin riski
- jos edelleen HbA1c > 6,5 % (48 mmol/mol)
- harkitse insuliinihoitoa
- perusinsuliini (NPH-insuliini tai pitkävaikutteinen insuliinianalogi) + ateriainsuliini
- **tavoitteet:** HbA1c < 7,0 %, plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo < 6 mmol/l
- kerran päivässä annosteltuun kortikosteroidihoitoon liittyvälle hyperglykemialle ominaista on hyperglykemian painottuminen päivään ja iltapäivään
- ensisijaisesti NPH-insuliini tai sekoiteinsuliinin ottaminen aamuisin
- verenpaineen ja hyperkolesterolemian tehokas hoito myös tärkeää

## Seuranta

- kapillaariglukoosin omamittaukset (huom! kortisonia käyttävällä ensisijaisesti pääaterian jälkeen)
- vastaanoton yhteydessä p-gluk, HbA1c, U-uAlb, GFR, jalkojen tutkiminen
- silmämöuhan kuvaukset 2-3 vuoden välein jos muutoksia ei ole todettu, tarvittaessa tiheämmin

### OHJEITA SPR VERIPALVELUN ELINSIIRTOIMMUNOLOGISTEN TUTKIMUSTEN TILAAMISEKSI SYDÄN- JA KEUHKONSIIRTOPOTILAILLE

SPR Veripalvelun elinsiirtoimmunologiset tutkimukset tulee tilata käyttäen niitä varten erikseen laadittuja lähetteitä, jotka löytyvät Veripalvelun Internet-sivustolta <http://www.veripalvelu.fi> (**Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaiset/Laboratoriopalvelut/Lähetteet ja lomakkeet**). SPR Veripalvelun **kudossopeutuvuuspäivystyksessä** tutkitaan kuolleiden elinluovuttajien kudostyyppi ja tehdään kuolleiden luovuttajien ja elinsiirteiden saajien välisiä sopeutuvuustutkimuksia. Muita tutkimuksia pyritään tekemään päivystyksellisesti kiireellisissä tapauksissa, mutta näiden saatavuutta ei voida taata. Erikseen sovituista päivystystutkimuksista peritään lisäkorvaus. Kiireellisistä tutkimuksista tulee ottaa etukäteen yhteyttä. Jos tutkimus tilataan klo 10:00 jälkeen virka-aikana tai päivystysaikana, ja se halutaan vastattavaksi tilauspäivänä, tulee asiasta keskustella Veripalvelun elinsiirtotutkimuksista vastaavan lääkärin tai tarvittaessa muun tutkimuksista vastaavan asiantuntijan kanssa.

Tutkimus	Lähte	Koska tehdään
<b>Ennen elinsiirtoa</b>		
Potilaan kudostyyppi	HLA/Elinsiirto	Kun suunnitellaan listalle laittoa.
HLA- vasta-aineet	Leukosyyttivasta-aineet	Kun suunnitellaan listalle laittoa. Uusitaan 2-3 viikkoa immunisoivan tapahtuman jälkeen. Jos odotusaika pitenee, uusitaan 3-6 kk välein.
<b>Siirtopäivän päivystystutkimukset</b>		
Kuolleenluovuttajan kudostyyppi	HLA/Elinsiirto	Päivystyksenä kuolleelle luovuttajalle
Potilaan ja luovuttajan ristikoe	Lähetettä ei tarvita, koordinaattori ilmoittaa ristattavat potilaat	Päivystyksenä
Ristikoe päivänseerumilla	Leukosyyttien sopivuuskoe	Päivystyksenä tarvittaessa jos on syytä epäillä, että potilaan immunisoitumistilassa on tapahtunut muutos varastoseerumin keräyksen jälkeen (esim. on annettu verensiirtoja).
<b>Elinsiirron jälkeen</b>		
Luovuttajaspesifiset vasta-aineet	Leukosyyttivasta-aineet	Jos on epäily vasta-ainevälitteisestä hyljinnästä.
Seurantaristikoe	Leukosyyttien sopivuuskoe	Jos on epäily vasta-ainevälitteisestä hyljinnästä ja halutaan pikainen vastaus siihen onko potilaalla siirteeseen kohdistuvia vasta-aineita.

### KIRJALLISUUTTA SYDÄN- JA KEUHKONSIIRTOPOTILAIDEN HOIDOSTA

<http://www.thedrugmonitor.com/transplantpharmacy.html>

Mehra MR. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024-1042.

Costanzo MR ym. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for The Care of Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 914-56.

Orens JB, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update – A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2006;25:745-755.

Verleden GM, et al. Indication, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir Mon* 2009;45:1-5.

Estenne M, et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome 2001: An Update of the Diagnostics Criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:297-310.

Stewart S, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of the Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229-1242.

WA Baumgartner, B Reitz, E Kasper, J. Theodore. Heart and Lung Transplantation, WB Saunders Company, 2002 (ISBN 0-7216-7363-5).

JK Kirklin, JB Young, DC McGiffin. Heart Transplantation, Churchill Livingstone, 2002 (ISBN 0-443-07655-3).

Kumar D, Humar A. The AST Handbook of Transplant Infections, Wiley-Blackwell, 2012 (ISBN 9780470658277).

Hricik D. Primer on Transplantation, Wiley-Blackwell, 2011 (ISBN 9781405142670).

Kaplan B, Burckart GJ, Lakkis FG. Immunotherapy in Transplantation. Wiley Blackwell 2012 (ISBN 9781405182713).

Kobashigawa JA, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med 1995;333:621-7.

Wenke K, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. Circulation. 2003;107:93-7.

Johnson BA, et al. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1271-8.