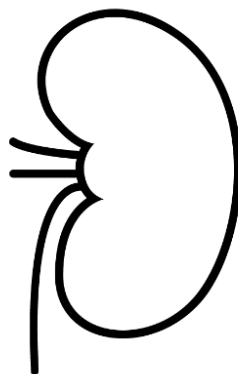
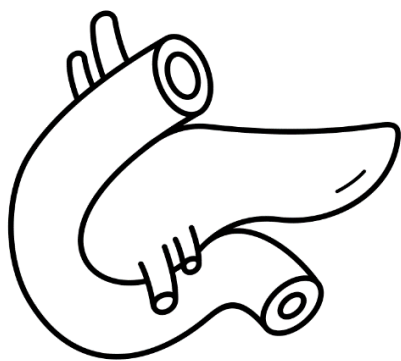

MUNUAIS- JA HAIMANSIIRROT

Indikaatiot, lääkehoito ja seuranta



Työryhmä

Fernanda Ortiz

Kaisa Ahopelto

Olli-Matti Aho

Ilkka Helanterä

Marko Lempinen

Agneta Ekstrand

Asiantuntijat

Jouni Lauronen

Elisa Ylinen

Hanna Paajanen

SISÄLTÖ

Lyhenteitä	4
1. Ennen munuaissiirtoa.....	5
2. Ennen haima- ja munuaissiirtoa	9
3. Elävä munuaisluovuttaja	11
4. Veriryhmän tai HLA-vasta-aineiden suhteen epäsojivat siirrot	14
5. Lääkehoito ja seuranta	18
6. Välittömät komplikaatiot siirron jälkeen	21
7. Seuranta munuaissiirron jälkeen	24
8. Seuranta haimansiirron jälkeen	27
9. Immunosuppressiiviset lääkkeet	28
10. Immunosuppressio munuaissiirrossa	32
11. Immunosuppressio haimansiirrossa	35
12. Immunologiset komplikaatiot elinsiirron jälkeen	36
13. Infektiot siirron jälkeen	39
14. Myöhäiset komplikaatiot siirron jälkeen ja liitännäissairaudet munuaissiirtopotilailla	42
15. Rokotteet	48
16. Immunosuppression purkaminen, kun munuaissiirte toiminta hiipuu	50

LYHENTEITÄ

ABMR	vasta-ainevälitteinen rejektio
ABOi	veriryhmäepäsopiva siirto
AR	akuutti rejektio
BMI	body mass index
CKD	chronic kidney disease
DBD	elinluovutus aivokuoleman jälkeen
DCDD	donation after circulatory determination of death eli elinluovutus verenkierron pysähtymisen ja kuoleman toteamisen jälkeen
DCIS	ductal carcinoma in situ (paikallinen rintasyöpä)
DSA	luovuttaja spesifinen vasta-aine
FSGS	fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi
GFR	glomerular filtration rate
HLAi	kudostyyppiepäsopiva siirto
IgAN	IgA nefropatia
LAMP	Local Acceptable Mismatch Program
MFI	mean fluorescence intensity (DSA-titterin mittaus)
MGN	membranoosi glomerulonefriitti
MGUS	monoklonaalinen gammapatia
MMF	mykofenolaatti
MPGN	membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti
NODAT	new onset diabetes after transplantation
PTDM	post-transplantaatio diabetes
PTLD	post transplantation lymphoproliferative disorder
STAMP	Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program
STEP	Scandiatransplant Kidney Exchange Program

1. ENNEN MUNUAISSIIRTOA

INDIKAATIOT

Munuaissiirto on indisoitu kaikilla loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailta (CKD luokka V, eli eGFR<15ml/min tai dialyysihoidossa), joiden arvioidaan kestävän leikkauksen ja elinikäisen immunosuppression aiheuttaman kuorman. Käytännössä munuaissiirtoon kuitenkin soveltuu vain noin 30% suomalaisista dialyysipotilaista.

ABSOLUUTTISET KONTRAIINDIKAATIOT

- Vaikea systeemisairaus (esim. sydän- tai keuhkosairaus), joka lyhentää elinajan odotetta huomattavasti tai muodostaa esteen leikkauskelpoisuudelle
- Aktiivinen huumeiden tai huumaavien lääkkeiden väärinkäyttö, alkoholiriippuvuus
- Liian heikko hoitoon sitoutuminen (potilas tietoisesti laiminlyö tarvitsemansa hoidon ja seurannan)
- Aktiivinen maligniteetti (muu kuin esimerkiksi ihon tyvisolusyöpä tai muu in situ karsinooma)
- Liiallisesti heikentynyt yleistila (Clinical Frailty Scorea voi käyttää apuna)
- Tekninen este siirtoleikkaukselle, esimerkiksi vaikea verisuonten kalsifikaatio.

SUHTEELLISET KONTRAIINDIKAATIOT

- Vaikea arterioskleroosi, joka lisää riskin verisuonten anastomoosien tekemiseen liian suureksi tai uhkaa alaraajan verenkiertoa
- Vaikea ylipaino (BMI >35 kg/m²)
- Aktiivinen nefrologinen perustauti, joka voi uusia nopeasti siirteeseen
- Systeemistä vaskuliittia tai tyvikalvonefriittia sairastavilla potilailta perustaudin tulee olla remissiassa vähintään 1 v. ajan ennen siirtolistalle asettamista
- Hallitsematon vaikea infektio
- Hallitsematon HIV-infektio (HIV-positiivisuus ei ole vasta-aihe)
- Muistisairaus
- Vaikea psyykkinen sairaus

PRE-TRANSPLANTAATIOTUTKIMUKSET

Siirtoa edeltävät tutkimukset tehdään potilaan omassa sairaalassa hoitavan nefrologin toimesta. Aina ensin tulee selvittää elävän luovutuksen mahdollisuus. *Pretransplantaatiotutkimukset tulee pyrkiä ajoittamaan niin, että potilaille voidaan mahdollisuuksien mukaan tehdä elävän luovuttajan siirto tai ilmoittaa siirtolistalle jo pre-emptiivisesti ennen dialyysihoidon aloitusta.*

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

- Kliininen status (yleistila, perifeerisen verenkierron tila, tila siirteelle polykystista munuaistautila sairastavilla)
- Tarvittaessa tarkentavat kuvantamistutkimukset, esim. vatsan alueen TT –angiografia
- Vatsan ultraääni (sappirakon poistoa ei tarvitse tehdä, mikäli oireeton sappikivitauti)
- Keuhkokuva
- Sydämen ultraääni
- Kliininen rasituskoe, sydänlihasperfuusion gammakuvaus, tai sepelvaltimoiden varjoainekuvaus vain:
 - diabetesta sairastaville
 - niille, joilla on tiedossa sepelvaltimotauti tai 2 tai enemmän riskitekijöitä sepelvaltimotaudille (ikä >50v, tupakoitsija, vasemman kammion hypertrofia, hyperkolesterolemia).
 - Jos rasituskokeen tai perfuusiokuvauksen perusteella on syytä epäillä merkittävää iskeemistä sydäntautia, tehdään sepelvaltimoiden varjoainekuvaus.
- Ortopantomografia ja hammaslääkärin kliininen arvio infektiotokusten saneeraamiseksi

- Naisilla PAPA-koe ja mammografia kansallisen seulontaohjelman mukaisesti
- Miehillä PSA
- Kroonisten infektioiden tunnistaminen ja mahdollinen hoito ennen siirtoa (HCV, HBV, HIV, TRPA). B- ja C-hepatiittia sairastavat lähetetään antiviraalisen hoidon arvioon paikallisen käytännön mukaisesti. Uusien viruslääkkeiden myötä hoito on mahdollista myös munuaissiirron jälkeen, ja hoito toteutetaan useimmiten samoilla indikaatioilla kuin muillakin potilailla
- HIV-potilas voi soveltua munuaissiirtoon, jos HIVN_h on negatiivinen, CD4 solut ovat hyvällä tasolla ja potilas on sitoutunut HIV:n hoitoon. Antiviraalinen lääkehoito tulee optimoida ennen munuaissiirtoa siten, että interaktiot immunosuppressiolääkkeiden kanssa ovat mahdollisimman vähäisiä
- Latentin tuberkuloosin seulonta ns. IGRA-testillä on suositeltavaa kaikilta elinsiirtoon harkittavilta potilailta valtakunnallisen tuberkuloosiohjelman vuoden 2020 suosituksen mukaan.

Jos siirtoon ei ole ilmennyt esteitä, loppuvaiheessa tilataan CMV- ja varicella – vasta-aineet. Jos potilas ei ole sairastanut varicella zoster -infektiota, annetaan rokotus ennen siirtolistalle asettamista. Lisäksi tehdään HLA-kudostyyppitys ja tarkistetaan leukosyytti-vasta-aineet.

MALIGNITEETTI ENNEN SIIRTOLISTALLE ILMOITTAMISTA

Aikaisemmin sairastetun maligniteetin jälkeen on oltava tautivapaa aika ennen siirtolistalle asettamista. Karenssin pituus riippuu tapauskohtaisesti sairastetusta maligniteetista, levinneisyydestä, ja sen uusimisriskistä. Poikkeus on paikallinen hyväennusteinen prostatasyöpä, josta erillinen algoritmi. Karenssi harkitaan tarvittaessa yksilöllisesti elinsiirtoyksikössä. Karenssi lasketaan paikallisen syövän kuratiivisen hoidon päättymisestä. Paikallisesti levinneissä ja metastasoituneissa syövässä käytetään tapauskohtaista harkintaa.

(viite: Al-Adra DP, et al, Am J Transplant 2021; 21: 460)

Prostata- ca

- ks ohessa oleva kuva-algoritmi

Munuais-ca

- Jos erittäin matala riski (<4-7 cm, T1, N0, M0, Fuhrman 1-2), ei karenssia
- Jos keskisuuri riski (4-10 cm, T2, N0, M0, Fuhrman 3-4), karenssi 1-2 v tilanteesta riippuen
- Jos korkeampi riski, harkinta tapauskohtaisesti, vähintään 2 v.

Virtsarakkosalisyöpä, ei lihasinvasiivinen

- Jos matala riski (mukaan lukien in situ), 6-12 kk
- Jos keskisuuri riski, 1 v.
- Jos korkea riski, harkinta tapauskohtaisesti vähintään 2 v.
- Jos lihasinvasiivinen, harkinta tapauskohtaisesti

Ei- pienisolainen keuhkosalisyöpä

- Vähintään 3 v.

Rintasyöpä

- DCIS tai stage I, ei karenssia
- Stage II, karenssi 1-2 v
- Stage III, vähintään 3 v
- Hormoni-reseptori- negatiivisissa taudeissa uusimisen riski voi olla suurempi, ja pidempi karenssi voi olla tarpeen

Kolorektaalisyöpä

- Matala riski (Stage I) 1 v.
- Keskisuuri riski (Stage II) 2 v.
- Suuri riski (Stage III-IV), vähintään 3 v. jos tautivapaa

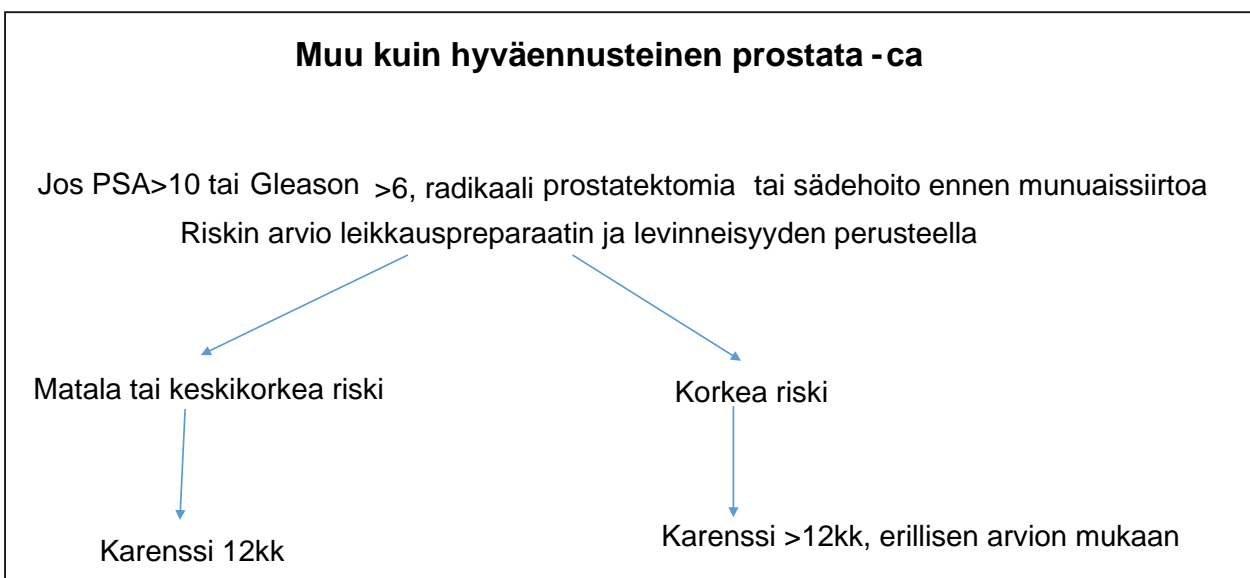
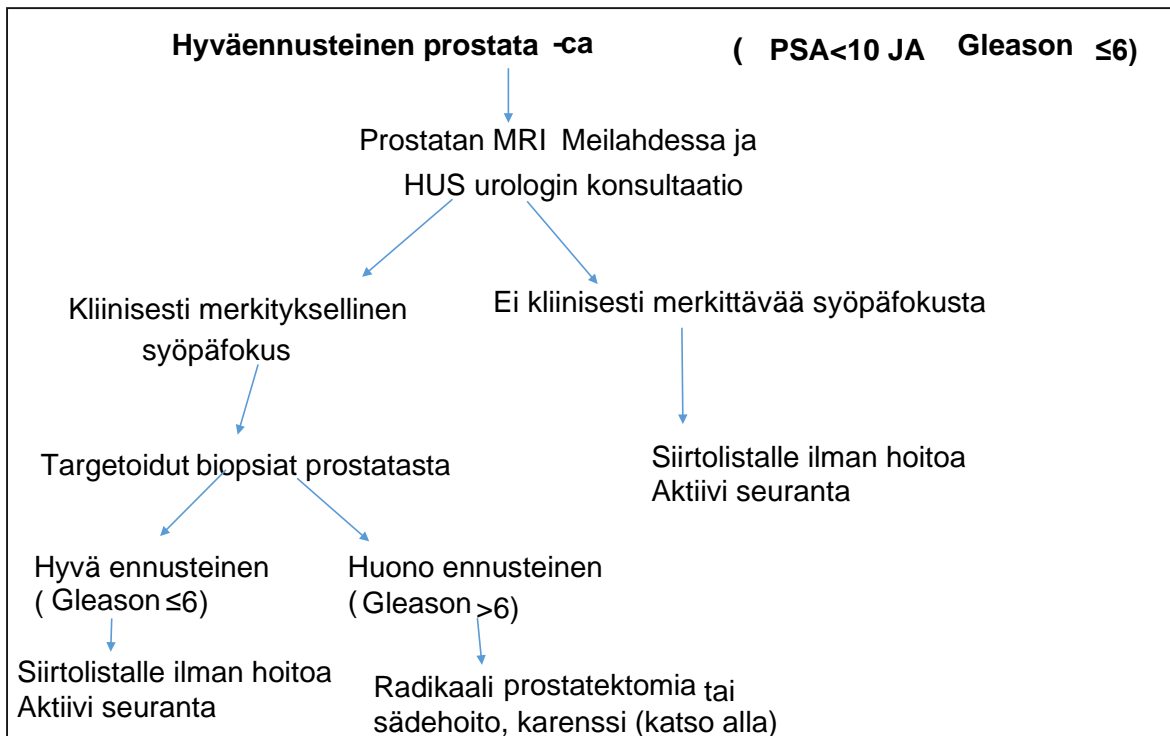
Hematologiset maligniteetit

- MGUS ei ole este munuaisensiirrolle, mutta vaatii hematologin arvion taudin uusintariskistä.

- Muissa tapauskohtaisen harkinnan mukaan karenssi 1-3 v hematologin konsultaation perusteella, riippuen eliniän ennusteesta, taudin uusimisennusteesta ja käytettävissä olevista hoitovaihtoehdoista

Muut syövät tapauskohtaisen harkinnan mukaan, pääperiaatteet:

- Jos basalioma tai ihon okasolusyöpä hoidettu, pääosin karenssia ei tarvita
- Jos matalan riskin in situ- muutos, pääosin karenssia ei tarvita
- Yleensä karenssi 1-3 v. tautivapaata aikaa hoidon päättymisestä, riippuen uusimisriskistä ja hoitovaihtoehdoista siirron jälkeen jos tauti uusii.



Mikäli pre-transplantaatiotutkimuksissa ei tule esiin esteitä munuaissiirtoon, hoitava nefrologi lähettää potilaasta HYKS Transplantaatiotoimistoon täytetyn "Ensi-ilmoitus munuaissiirtoon" -lomakkeen tarvittavine liitteineen ja tutkimustuloksineen, sekä lyhyen yhteenvedon potilaan sairaushistoriasta ja yleiskunnosta. Ensi-ilmoitukseen täydennetään myös potilaan munuaissairauden ERA-EDTA-koodi.

MUNUAISSIIRTOA ODOTTAVIEN POTILAIEN SEURANTA

- Pre-transplantaatiotutkimuksia ei tarvitse uusida, jos aiemmissa tutkimuksissa ei ole ollut mitään poikkeavaa ja ei ilmene uutta kliinistä indikaatiota.
- Kliininen status ja hammashoidon tarve arvioidaan vähintään vuosittain.
- Virus-serologiaa (hepatiitit ja HIV) seurataan 6kk välein. CMV-, EBV- tai varicella- serologiaa ei tarvitse toistaa.
- Immunologiset tutkimukset järjestetään SPR Veripalvelun ohjeita noudattaen. **Huom!** Siirtolistalla olevasta potilaasta tulee olla toimitettu seeruminäyte 3kk välein SPR Veripalveluun. Riittävän tuoreen näytteen puuttuminen voi estää tai viivästyttää mahdollista siirtoon pääsyä.

PITKÄÄN ODOTTANEET TAI IMMUNISOITUNEET POTILAAT

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

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

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

SIIRTEEN ALLOKOINTI

Siirteet allokoinnissa huomioidaan seuraavat seikat:

1. Siirrot tehdään veriryhmän mukaisesti
2. Ristikokeen tulee olla negatiivinen
3. Huomioidaan Scandiatransplantin vaihtosäännöt
4. Huomioidaan LAMP- listalta tulleet osumat tai multilevyltä tulevat potilaat
5. Jos nuori luovuttaja (< 50 v), tarjotaan aina jonossa olevalle lapselle
6. Huomioidaan HLA- sopivuus
 - AB/DR mismatch 2/1 tai parempi. Tähdätään primääristi hyvään DR-sopivuuteen, jonka jälkeen priorisoidaan AB-sopivuutta
7. Huomioidaan listalla oloaika
8. Pyritään enintään n. 20 v ikäeroon luovuttajan ja vastaanottajan välillä
9. Huomioidaan dialyysiajan kesto
10. Huomioidaan mahdollinen saajan/luovuttajan homotsygotia

Lisäksi päivystävä elinsiirtokirurgi ottaa huomioon siirteen saajaa valitessaan

- Siirteen anatomia
- Potilaiden kliiniset erityispiirteet (erityiset infuusiot ennen siirtoa, poikkeava anatomia tms.)
- Kylmäskemia- aikojen pysyminen kohtuullisena, mielellään < 20 h

Ristikokeisiin valitaan enintään 5 potilasta, joista kolmen tulee olla immunisoitumattomia tai heikosti immunisoituneita (PRA <10 %), ja enintään kaksi immunisoitunutta (PRA >10 %), ja/tai enintään yksi korkeasti immunisoitunut potilas (PRA >80 %).

2. ENNEN HAIMA- JA MUNUAISSIIRTOA

INDIKAATIOT

Haimansiirrot jaotellaan kolmeen ryhmään:

1. Samanaikainen haima- ja munuaissiirto (simultaneous pancreas and kidney transplantation eli SPK) jossa molemmat elimet tulevat samalta luovuttajalta. Indikaatio: yleensä tyypin 1 diabeteksen aiheuttama loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (tyypin 2 insuliinia vaativat diabeetikot voivat myös tulla kyseeseen, mikäli BMI < 30 ja insuliinin tarve korkeintaan 1 iu / kg / vrk). Tavoitteena potilaan ja munuaissiirännäisen elinajan pidentäminen.
2. Haimansiirto munuaissiirron jälkeen (pancreas after kidney transplantation eli PAK), haima siirretään aiemmin munuaissiirteeseen saaneelle tyypin 1 diabeetikolle, jolla sokeritasapainon kanssa erityisiä vaikeuksia. Munuaissiirteeseen toiminnan on oltava vakaa (GFR >45ml/min). Tavoitteena tässäkin potilaan ja munuaissiirännäisen elinajan pidentäminen.
3. Haimansiirto ilman edeltävää tai samanaikaista munuaissiirtoa (pancreas transplantation alone eli PTA tai PA). Tarkoituksena on parantaa munuaisten suhteen terveiden tyypin 1 diabetesta -potilaiden vaikeasti hallittavaa glukoositasapainoa.

ABSOLUUTTISET KONTRAINDIKAATIOT

Kontraindikaatiot ovat pääsääntöisesti samat kuin munuaissiirrolle, lisäksi kontraindikaatioita ovat:

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

SUHTEELLISET KONTRAINDIKAATIOT

- potilaan ikä yli 60. Ikä yksinään ei ole kontraindikaatio
- ylipaino (BMI >30kg/m²)
- HIV-infektio
- Krooninen HBV tai HCV-positiivisuus
- Vaikeasti immunisoitunut potilas (PRA >50%, arvioidaan aina tilannekohtaisesti)
- vaikea ASO tauti

PRE-TRANSPLANTAATIOTUTKIMUKSET

Yleisesti preoperatiiviset selvittelyt eivät juuri eroa diabeetikoiden yleisistä munuaissiirtoa edeltävistä selvittelyistä. Potilaille, joille harkitaan kombinoitua haima- ja munuaissiirtoa tai haimansiirtoa munuaissiirron jälkeen, tehdään lähettävässä sairaalassa lisäksi kaikille potilaille:

- sydänlihaksen perfuusiokuvaus tai koronaariangiografia, todetut ahtaumat tulee hoitaa ennen mahdollista siirtoa.
- carotisten doppler-UÄ
- Lantiosuonten TT- angio (tai natiivi-TT) verisuonistatuksen selvittämiseksi
- C-peptidi (verensokeri otettava samaan aikaan, ei tarvitse olla paasto)
- ENMG
- Silmänpohjankuvaus ja silmälääkärin arviointi (aktiivinen proliferatiivinen retinopatia on hoidettava ensin)
- spirometria
- EKG
- tromboositaipumus-tutkimukset: P-trombot. P -TT.: P.-Trombai, P -FVIII.: P -AT3.: P -PC: P -PS-AgV: P -KardAbG: P -B2GPAbG: B -FV-D: B -FII-D: P-LupusAK.: P -LARVVct: P -LAaPTct: P -RVVT-L: P -LA1: P -LA2: P -LA1/LA2: P -LA1-mix: P -LA2-mix: P -LAm/m: P -APTT-L: P -FSL: P -FS: P -FSL/FS: P -FSL-mix: P -FS-mix: P -APTTm/m

Potilaat, jotka lähetteen perusteella soveltuvat mahdolliseen haimansiirtoon kutsutaan arvioon Elinsiirto- ja maksakirurgian yksikköön HYKS:iin. Käynnin yhteydessä selvitetään potilaan mahdollinen sopivuus siirtoon. Elinsiirtoyksikössä potilas tapaa elinsiirtokirurgin, fysioterapeutin, sosiaalityöntekijän, elinsiirtoyksikön sairaanhoitajan sekä anestesia lääkäriä, jotka arvioivat potilaan leikkauskelpoisuuden, indikaatiot ja mahdolliset kontraindikaatiot. Käynnin yhteydessä on suotavaa, että lähiomainen on mahdollisuuksien mukaan mukana.

Haima-munuaissiirtoa odottavien potilaiden seuranta ei eroa muuten munuaissiirtoa odottavien potilaiden seurannasta, mutta sydänlihaksen perfuusiokuvaus tai muu sepelvaltimotaudin arvio tehdään noin 2 vuoden välein niillä potilailla, joilla on todettu oireinen tai aiemmin toimenpiteitä vaatinut sepelvaltimotauti.

3. ELÄVÄ MUNUAISLUOVUTTAJA

KUKA VOI LUOVUTTA?

- Kudoslain (101/2001) 4§:n mukaan luovuttajana voi toimia täysi-ikäinen (ja täysivaltainen) henkilö. Vuonna 2019 tuli voimaan muutos 202/2019, jonka mukaan luovuttajan ei tarvitse olla vastaanottajan perheenjäsen.
- Luovuttajan tulee olla terve, ja hänelle tulee olla tehty liitteen mukaiset tutkimukset ja selvittelyt.
- Ehdottomia ja suhteellisia vasta-aiheita munuaisluovutukseen on lueteltu taulukossa 1. Suhteellisten vasta-aiheiden osalta tilannetta tarkastellaan kunkin luovuttajaehdokkaan kohdalla yksilöllisesti.
- Tutkimuksiin kannattaa edetä vasta kun tiedetään saajan eGFR olevan lähellä 18 ml/min tai huonompi.

MUNUAISLUOVUTUKSEN SUHTEELLISET JA EHDOTTOMAT VASTA-AIHEET

Ehdottomat vasta-aiheet
Munuaisten tai virtsateiden sairaus tai alentunut munuaistoiminta (GFR < 80 ml/min <70-vuotiailla)
Vaikeasti hoidettava verenpainetauti
Diabetes
Vaikea ylipaino (BMI > 35)
Sydän- tai keuhkosairaus
Useimmat syöpätaudit
Aktiivinen infektio
Tukos- tai vuototaipumus, tai tukoksia sairaushistoriassa
Vaikea psyykinen sairaus
Maksasairaus
Neurologinen sairaus
Hematologinen sairaus
Reumasairaus
Suhteelliset vasta-aiheet
Heikentynyt sokerinsieto tai aiempi raskausdiabetes
Verenpainetauti (enintään 1 verenpainelääke, diureettia ei lasketa)
Lievä ylipaino (BMI > 30)
Tupakointi
Hyperkolesterolemia
Munuaisten poikkeava verisuonianatomia

ELÄVÄN LUOVUTTAJAN TUTKIMUKSET

- HUS-alueella luovuttaja ilmoittaa halukkuutensa luovuttaa munuaisen ottamalla yhteyttä kansalliseen elävien luovuttajien koordinaattoriin. HUS-alueen ulkopuolella asuvat soittavat oman alueen nefrologian yksikköön. Opastetaan munuaistalo.fi sivustolle lisätiedon saamiseksi, sivustolla voi testata soveltuvuutensa munuaisluovuttajaksi. HUS-alueen elävät luovuttajat saavat käyttöönsä elävän luovuttajan digihoitopolun.
- Mikäli alustavassa keskustelussa ei tule ilmi estettä munuaisluovutukselle (veriryhmä, suppeat anamnestiset tiedot), luovuttajaehdokas kutsutaan luovuttajan kotipaikkakunnan nefrologiseen yksikköön vastaanotolle, ja määritetään edeltävästi tarvittavat vaiheen 1 verikokeet.

VAIHE 1

- Pituus/Paino/BMI

- Kliininen perustutkimus
 - Verikokeet: TVK, CRP, 2h sokerirasitus, HbA1c, Krea, K, Na, Ca-ion, Pi, Kyst C, ALAT, AFOS, GT, INR, TT, lipidit, veriryhmä
 - Virusnäytteet: HIV-va, HbsAg HCV-va, CMV-va, EBV-va, Toxo-va, Kardioliipiini-va
 - Tromboositaipumustutkimukset
 - Virtsanäytteet: kemiallinen seula, solut, bakt.vilj., U Alb/krea.
 - Thorax-rtg
 - EKG
 - Munuaisten ultraääni
- Sytotoksinen ristikoe luovuttajaehdokkaan ja vastaanottajan kanssa tehdään yhdessä kudossopivuuden yhteydessä. Ristikoe on uusittava 3-6 kk välein, jos siirto viivästyy ja lisäksi varmistetaan 2-4 viikkoa ennen siirtoa.
 - SPR Veripalvelusta lausunnot toimitetaan aina tiedoksi myös Elinsiirtotoimistoon.
 - Mikäli saaja on munuaissiirtolistalla odottamassa siirtoa aivokuolleelta luovuttajalta, on tässä vaiheessa viimeistään saaja otettava pois siirtolistalta (mikäli ristikoe on negatiivinen).
 - Mikäli vastaanotolla tai laboratoriokokeissa ei tule esiin estettä munuaisluovutukseen, tilataan loput tutkimukset (vaihe 2).
 - Jos luovuttajan soveltuvuudesta on epävarmuutta, pyydetään tekemään kirjallinen konsultaatiopyyntö elinsiirtoyksikköön, jossa tarvittaessa asia käsitellään moniammatillisessa ongelmakokouksessa.
 - Jos ristikoe on positiivinen, mutta luovuttajan tutkimuksissa ei ole tullut muita vasta-aiheita luovutukselle, pohditaan mahdollisuutta osallistua STEP-ohjelmaan. STEP-ohjelmasta lisää kirjan s. 11.

VAIHE 2

- Cr-EDTA tai vastaava isotooppi GFR
 - o vähintään 80 ml/min jos luovuttajan ikä >50v
 - o vähintään 90 ml/min jos luovuttajan ikä <40 v
- Munuaisten gammakuvaus (toimintaosuudet)
- Virtsaerien TT-angio
- Psykiatrian erikoislääkärin allekirjoitettu lausunto. Huom! Psykiatrin lausunto on voimassa 6 kk ajan, konsultaation ajankohda kannattaa suunnitella vasta munuaisluovutuksen ajankohdan varmistuttua.

Tutkimusjärjestystä voi muokata nefrologin oman arvion mukaan.

Lisätutkimukset tarvittaessa:

- Verenpaineen vrk-rekisteröinti
- Keuhkojen toimintakokeet (tupakoitsijat)
- Rasituskoe ja sydämen-UÄ, jos useita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (sukurasite, ylipaino, verenpainetauti, verikoepoikkeavuuksia, tupakointi, ikä > 60v)
- Kansallisen syöpäseulontaohjelman mukaiset tutkimukset (mammografia, PAPA ja FIT-testi)

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

SEURANTA LUOVUTUKSEN JÄLKEEN

Laki velvoittaa seuraamaan luovuttajan terveydentilaa elinikäisesti. Seuranta toteutetaan kotipaikkakunnan mukaisessa nefrologisessa yksikössä. Kaikki seurantatiedot on lähetettävä Elinsiirtotoimistoon elävien luovuttajien rekisteriin.

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

Kontrollikäyntien yhteydessä tarkistetaan seuraavat asiat:

Lab-kokeet	krea kys C eGFR HbA1c Lipidit U-AlbKrea
Status	paino pituus verenpaine tupakointi
Komplikaatiot	kardiovaskulaariset DM verenpainetauti syöpä muu, mikä?
Lääkitys	statiini (k/e) diabeteslääke (k/e) verenpainelääke (k/e, mikä?)

Lisäksi luovuttajan raskaudesta sekä psyykkisestä hyvinvoinnista ilmoitetaan seurantarekisteriin.

4. VERIRYHMÄN TAI HLA-VASTA-AINEIDEN SUHTEEN EPÄSOPIVAT SIIRROT

ABOi-siirto

Tavoite on mahdollistaa munuaisensiirto elävältä luovuttajalta myös silloin, kun luovuttajalla ja vastaanottajalla on eri veriryhmä. Veriryhmävasta-aineiden eli ns isoagglutiniinien taso verenkierrassa vaihtelee eri ihmisten välillä. Veriryhmiltään epäsojivassa munuaisensiirrossa on tavoitteena saada isoagglutiniini titterit matalalle juuri ennen siirtoa, tätä kutsutaan desensitisaatioksi. ABOi-siirtoon voidaan edetä, kun isoagglutiniini titterit ovat $\leq 1/8$.

Sopivat kandidaatit

- Alle 75-v potilas, jolla on elävä luovuttaja tiedossa
- On tiedossa, että luovuttajan ja vastaanottajan veriryhmät eivät ole yhteensopivat
- Elävä luovuttaja soveltuu tutkimusten perusteella munuaisluovuttajaksi

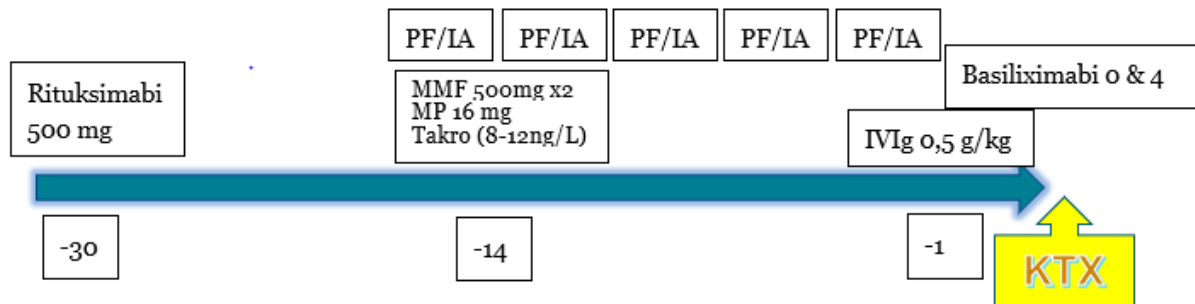
Vasta-aiheet

- Potilaan infektioriski on liian korkea
- Potilaalla todetaan tasoltaan korkeita luovuttajaspesifisiä vasta-aineita (mfi >3000) tai vasta-aineita todetaan useampaa kuin yhtä antigeeniä kohtaan ja niiden yhteenlaskettu mfi >3000.
- Positiivinen ristikoe
- Hyytymishäiriö
- Isoagglutiniini titterit lähtötilanteessa >1/1024

DESENSITISAATIO

Jaetaan koostuu kahdesta osasta: immunosuppressiivisesta lääkityksestä sekä isoagglutiniinien poistosta (afereesi).

Immunosuppressio: aloitetaan 1kk ennen siirtoa (rituksimabi 500 mg) ja 2vk ennen siirtoa (Takro pitoisuustavoite 8-12 -MMF 500 mg 1x2 -Steroidi 16 mg 1x1)



Plasmafereesi

Matalan riskin potilas: lähtötilanteessa IgM + IgG isoagglutiniinien taso < 1/8

- ei tarvita PV/IA
- muuten lääkehoito on sama

Keskisuuren riskin potilas: lähtötilanteessa IgM ja IgG isoagglutiniinien taso >1/8 <1/64

- PV: -7; -5; -3; -2; -1 päivänä ennen leikkausta
- muuten hoito on sama
- IgM + IgG isoagglutiniinin kontrolli TX:n jälkeen. IA/PF siirron jälkeen, jos titteri nouse $\geq 1/64$

Korkean riskin potilas: lähtötilanteessa IgM ja IgG isoagglutiniinien taso $\geq 1/64$, mutta $\leq 1/1024$

- IA/PV: -9; -8; -6; -5; -3; -2; -1 päivänä ennen leikkausta
- muuten hoito on sama
- IA/PV siirron jälkeen, jos isoagglutiniinien taso nousee yli $\geq 1/64$.

Immunosuppressioprotokolla ABOi-siirron jälkeen:

LÄÄKE	AJANKOHTA	ANNOS
BASILIXIMAB	Induktio (pv 0 & 4)	20 mg iv
SOLUMEDROL	Induktio 0pv	250 mg
	1 pop	125 mg
	YLLÄPITOVAIHE	
MEDROL	2-21 pop	16 mg
	3vk-2 kk	12 mg x1
	2 kk-3 kk	10 mg
	3 kk-6 kk	8 mg
	6 kk-12 kk	6mg
	12 kk->	2-4mg x1
TACROLIMUS	AJANKOHTA	PITOISUUSTAVOITE
	0-1kk	10-12 ug/L
	1-6kk	8-10 ug/L
	6-12 kk	6-8 ug/L
	12kk->	5-7 ug/L.
MYKOFENOLAATTI	AJANKOHTA	ANNOS
	0 pop ->	1000mg x2

MUU HOITO

PPI-lääke 3kk, jonka jälkeen tarvittaessa

Valgansikloviiriprofylaksia kaikille 3kk tai 6kk (luovuttaja CMV pos / saaja CMV neg). CMV neg/neg eivät tarvitse profylaksiaa.

Muuten seurataan tavallista protokollaa.

TÄRKEÄÄ

Tavallisemmat komplikaatiot alkuvaiheessa:

- infektiot, varsinkin VTI ja keuhkokuume. Myöskin virusinfektiot kuten CMV ja BKV.
- verenvuoto: liittyy yleensä plasmanvaihtoon. Riski on huomattavasti pienempi, kun hoito tehdään sitraatilla.

HLA-EPÄSOPIVAT SIIRROT (HLAi)

Ennen munuaissiirtoa löydetty luovuttajaspesifiset vasta-aineet (DSA) voivat usein tuhota munuaissiirteeseen, varsinkin jos vasta-aineet ovat tasoltaan korkeita. Potilaalla voi olla DSA yhtä tai useita HLA-antigeenejä vastaan. Silloin kun potilaalla on tiedossa elävä munuaisluovuttaja, pystytään potilasta tietyissä tilanteissa hoitamaan ennalta desensitisaatiolla

Sopivat kandidaatit

- Potilaalla on tiedossa elävä luovuttaja, joka tutkimusten perusteella on sopiva luovutukseen
- Ei ole muita HLA-profiililtaan parempia luovuttajakandidaatteja

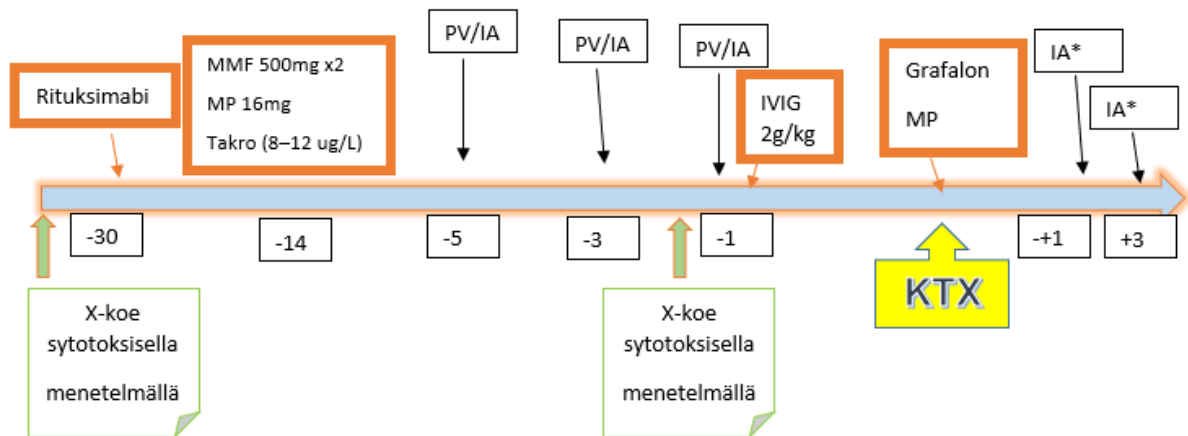
- Alle 70-v potilas, jolla ei ole merkittävä komorbidityyttä
- Todettu DSA, joka/jotka on/ovat todennäköisesti kliinisesti merkittäviä
- Sytotoksinen X-koe on negatiivinen
- ABO-veriryhmät sopivat

Vasta-aiheet

- Hauras potilas
- Positiivinen sytotoksinen X-koe

Desensitisaatio

Voidaan jakaa kahteen osaan: DSA:n poisto afereesilla ja immunosuppressiivisen hoidon aloitus. PV tai IA valinta riippuu siitä, mikä on logistisesti mahdollista, ja arvioidaanko potilaan tarvitsevan afereesia myös munuaissiirron jälkeen.



Immunosuppressioprotoilla HLAi-siirron jälkeen:

LÄÄKE	AJANKOHTA	ANNOS
ATG (GRAFALON)	Induktio 0 pv	8 mg/kg
SOLUMEDROL	Induktio 0 pv	250 mg
	1-pop	125 mg
YLLÄPITO		
MEDROL	2-21 pop	16 mg
	3vk-2 kk	12 mg x1
	2 kk-3 kk	10 mg
	3 kk-6 kk	8 mg
	6 kk-12 kk	6mg
	12 kk->	2-4mg x1
TACROLIMUS	Ajankohta	Pitoisuus tavoite
	0-1kk	10-12 ug/L
	1-6kk	8-10 ug/L
	6-> kk	6-8 ug/L
MYKOFENOLAATTI	Mykofenolaatti	Annos
	0 pop ->	1000mg x2

Muu hoito

- PPI ad 3kk, sitten tarv.
- Valgansikloviiri-profylaksia kaikille 3kk, paitsi CMV pos luovuttaja / CMV neg saaja 6 kk. CMV neg/neg ei tarvitse profylaksiaa.
- Muuten seurataan tavallista protokollaa

Tärkeää

Tavallisemmat komplikaatiot alkuvaiheessa:

- infektiot, varsinkin VTI ja keuhkokuume. Myöskin virusinfektiot kuten CMV ja BKV.
- verenvuoto: liittyy yleensä afereesiin

STEP – MUNUAISSIIRTEIDEN RISTIINLUOVUTUS

Mikäli potilaalla on tiedossa elävä luovuttaja, jolla ei todettuja vasta-aiheita luovutukseen, mutta luovuttaja ei ole sopiva juuri kyseiselle potilaalle, voidaan harkita osallistumista STEP (ScandiaTransplant kidney Exchange Program) - ohjelmaan, joka on pohjoismainen ns. ristiinluovutus eli paired exchange -ohjelma.

Tavallisimmat syyt ristiinluovutukselle:

- Positiivinen sytotoksinen ristikoe luovuttajan ja vastaanottajan välillä
- Korkea-tasoinen luovuttajaspesifinen HLA – vasta-aine / vasta-aineita, eikä haluta tai katsota olevan edellytyksiä desensitisaatioon
- Luovuttajan ja vastaanottajan veriryhmät eivät ole yhteensopivia, ja isoagglutiniinien titterit ovat liian korkeat ABOi-siirtoon tai siihen liittyvät riskit katsotaan liian suureksi

STEP- järjestelmää varten luovuttajasta tehdään tavallista tarkempi HLA-tyypitys. Kaikki STEP-järjestelmään harkittavat parit käyvät keskustelemassa vaihtoehdosta Elinsiirtoyksikössä ennen lopullista päätöstä. STEP-kandidaateista pyydetään olemaan yhteydessä Elinsiirtoyksikköön hyvissä ajoin.

Anonyymeja luovuttajia harkitaan aina ilmoitettavaksi STEP-järjestelmään käynnistämään luovutusketju.

5. LÄÄKEHOITO JA SEURANTA

MUNUAISSIIRTO

ANTIBIOOTTIPROFYLAKSIA:

- Kefuroksiimi leikkauksen yhteydessä 1,5 g iv ja leikkauksen jälkeen kerta-annoksena 750 mg iv.
- Trimetopriimi-sulfametoksatsoli kaikille heti leikkauksen jälkeen munuaisfunktiosta riippumatta. Kesto 6kk. Jos sulfa-allergia tai haittavaikutuksia (ihottuma, sytopeniat) vaihtoehtona pentamidiini-inhalaatiot (alkuun 2 viikon välein kahdesti, sitten 1kk välein ad 6kk)
- Mikäli aiemmin hoidettu TBC tai selvä tiedossa oleva altistus, harkitse profylaksiaa (etukäteen suunnitellusti infektiolääkäreitä konsultoiden). Yleensä INH + B6- vitamiini 9kk ajan.

VIRUSPROFYLAKSIA:

Valgansikloviiri

- Käytetään niissä tapauksissa, jossa CMV-seropositiiviselta luovuttajalta on siirretty munuainen CMV-seronegatiivisille potilaalle (D+/R-)
- Annos säädetään munuaisfunktion mukaan; dialyysihoitoa tarvitsevalle annetaan 450 mg joka toinen päivä, hyvällä munuaisfunktiolla (eGFR>60 ml/min) annos 900 mgx1

	Profylaksia	Hoito
eGFR > 60 ml/min	900 mg x1	900 mg x2
eGFR < 60 >40 ml/min	450 mg x1	450 mg x2
eGFR < 39 ml/min	450 mg joka 2. pv	450 mg x1

- Kesto:
 - o 6 kk: CMV D+/R-
 - o 3 kk: mikäli seropositiivinen potilas saa ATG-induktion tai rituksimabin (ABOi-siirto)
 - o 1 kk: rejektiohoitojen yhteydessä
- Erityisen harkinnan mukaan voidaan antaa myös muussa tapauksessa CMV-seropositiiviselle (esim. jos hankalia CMV-ongelmia aiemman siirron yhteydessä)

MUU LÄÄKITYS:

- Tromboosiprofylaksia LMWH-valmisteella:
 - aloitetaan heti leikkauksen jälkeen, kun ultraääni on tehty, eikä siinä todeta merkittäviä hematoomia tai muita ongelmia.
 - Jatketaan yleensä n. 7–14 vrk ajan leikkauksesta, sairaalahoidon ja immobilisaation keston mukaan.
 - Annostelu: daltepariini 2500 ky x 1, enoksapariini 20 mg x 1, tintsapariini 2500 ky x 1 s.c.
 - Mikäli ennen leikkausta on ollut käytössä varfariini tai muu antikoagulaatiohoito, LMWH-valmisteen annoksen nosto tilanteen mukaan; varfariinin aloitus polikliinisesti munuaissiirteen toiminnan vakiinnuttua (ei tarvetta siirrebiopsialle tms), yleensä >1kk siirrosta.
 - Suorien antikoagulanttien käytöstä elinsiirron jälkeen on vielä suhteellisen vähän kokemusta, mutta niiden käytölle stabiilissa vaiheessa ei ole estettä.
- Alfasalpaaja (tamsulosiini): kaikille yli 50v miehille tai jos vastaava valmiste on ollut käytössä ennen leikkausta. Jos ei aiempaa lääkityksen tarvetta, jatketaan yleensä 3kk ajan leikkauksesta.
- Vatsansuojälääkitys kaikille (esomepratsoli 40mg tai vastaava) 3kk ajan tai tarvittaessa pidempään. Interaktiot mykofenolihapon kanssa muistettava, mikäli PPI-lääke ei ole kalvopäällysteinen (laskee MMF-pitoisuutta).
- Verenpainelääkkeet ovat usein tarpeen alkuvaiheessa (alkuvaiheessa Ca-salpaajat, esim amlodipiini suosittelavia, vaikutus tulee nopeasti; huomioi interaktiot takrolimuusin kanssa). ACE-estäjien tai sartaanien aloitus krea-nousun riskin vuoksi yleensä vasta, kun siirteen toiminta stabiloitunut (n. 3-6kk siirrosta).

- ASA aloitetaan siirteen toimiessa, jos on indikaatio, eikä välitöntä tarvetta biopsioille tai muille punktioille.
- Statiinit aloitetaan uudelleen, kun tilanne on stabiloitunut (interaktio CNI:n kanssa, maksa-arvojen nousu).
- Mikäli munuaissiirteen toiminta ei heti käynnisty, jatketaan tilanteen mukaan vitamiinivalmisteita, fosforinsitojia, parikalsitolia ja sinakalseettia (mikäli iso annos käytössä ennen siirtoa, harkitse jatkamista suoraan esim. puolikkaalla annoksella).

HAIMASIIRTO

TEHO-OSASTOLLA:

- UÄ (munuais- ja haimasiirännäisen UÄ-doppler tutkimus) tehdään päivittäin
- Verensokeriseuranta 1h välein ensimmäiset 12h jonka jälkeen 2h välein. Kun verensokeri stabiloitunut, 6h välein ja aina ennen aterioita ja aterioiden jälkeen.
- G10% 40 ml/h + ins Actrapid-infuusio, tavoite gluk 5-8
- Potilas voidaan mobilisoida välittömästi, kuten munuaissiirtopotilaat.
- Enteraalinen ravitsemus aloitetaan mahdollisimman nopeasti leikkauksen jälkeen, kuitenkin vasta kun suolen motiliteetti (suoliäänet) on käynnistynyt, yleensä 1-3 post op päivänä. Enteraalinen ravitsemus aloitetaan juotavilla.
- Leikkausalueen dreelit voidaan poistaa 3-7 post. op päivänä riippuen dreeneritteen määrästä ja laadusta. Poisto viimeistään, kun erityis < 250ml/vrk.
- Virtsakatetria pidetään tavanomaiset 4 vrk.
- Potilas siirtyy vuodeosastolle voinnin stabiloiduttua, yleensä 1.-2. pop.

ANTIMIKROBILÄÄKKEET:

- Antibioottiprofylaksia 4 vrk
 - piperasilliini/tatsobaktaami 4 g x 3 iv
 - siprofloksasiini 400 mg x 2 iv
 - anidulafungiini 100 mg x1 iv

Tämän jälkeen jatketaan tarvittaessa suun kautta siprofloksasiinia (500mgx2 tai munuaisfunktion mukaan).

- Pneumokystisprofylaksia
 - Sulfatrimetopriimi aloitetaan 1 post. op. päivänä annoksella 80/400mg 1x1 ja jatketaan 6 kk ajan.
 - Sulfa-allergikoille aloitetaan pentamidiini-inhalaatiot erillisen ohjeenn mukaan, kuten munuaissiirroissa.
- CMV-profylaksia
 - Valgansiklooviiri 900 mg 1x1 (tai munuaisfunktion mukaan)
 - 3 kk ATG-induktion vuoksi tai 6 kk jos CMV D+/R-

MUU LÄÄKITYS

Laksatiivit

- Suurimmalla osalla diabeetikoista on ummetustaipumus ja monilla lisäksi gastropareesi. Laksatiivit + metoklopramidihydrokloridi 10 mg x 3 iv aloitetaan 1. post op päivänä.

Tromboosiprofylaksi

- daltepariini 2500 ky x 2/vrk tai vastaava aloitetaan jo ennen leikkausta.
- ASA aloitetaan 1 pop 100 mg x 1 po.
- Anti-FXa pitoisuutta jäännöspitoisuus (tavoite 0.10–0.15) otetaan 10 tuntia edellisestä pistoksesta.

Haiman eksokriinisen toiminnan suppressio:

- pasireotidi 0,9 µg 1x2 s.c. ad 3 vrk postop. Jos S-amyl edelleen korkeat ja/tai dreeni erite runsasta voidaan jatkaa ad 7 vrk postop.

Ulkusprofylaksi

- Haima-munuaissiirron jälkeen jokin protonipumppu inhibiittori (esomepratsoli 40mg 1x1)

6. VÄLITTÖMÄT KOMPLIKAATIOT SIIRRON JÄLKEEN

VÄLITTÖMÄT KOMPLIKAATIOT MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

VIRTSALEKAASI

- Oireena yleensä kova vatsakipu, kuume, CRP-nousu, nestekollektioiden kertyminen siirteen ja rakon väliin, joskus virtsaneritys leikkaushaavasta
- Määritetään nestekollektion tai haavaeritteen kreatiini (krea on selvästi korkeampi kuin P-krea, usein >1000)
- Välittömästi virtsarakkokatetrin ja harkinnan mukaan pyelostomia suojaamaan
- Dg varmistuu pyelostomian kautta tehdyssä antegradisessa pyelografiassa tai kystografiassa (varjoaineen karkaaminen ureterin/rakon ulkopuolelle)
- Dreeni lekaasi-onteloon, mikäli sellainen näkyy UÄ:ssä
- Jos virtsaa menee hyvin rakkoon, tupla-J-stentin asennus, mikäli mahdollinen leikkauksessa asetettu virtsajohdinstentti on jo poistettu.
- Operatiiviseen korjaukseen (ureterin katkaisu ja uusi anastomoosi tai rekonstruktio omalla ureterillä) voi ryhtyä joko välittömästi varhaisessa vaiheessa (10 vrk sisällä leikkauksesta), tai sitten vasta riittävän pitkän kudosten "kuivatuksen" jälkeen, aikaisintaan n. 3kk kuluttua

Monesti munuaisensiirtoleikkauksessa laitetaan ureterstentti, jota pidetään 3-4 viikkoa leikkauksesta. Stentin poiston jälkeen voi käydä ilmi myöhäisvaiheen lekaasi. Tämän hoito on pyelostomiateitse tehtävä ureterstenttaus ja tarvittaessa jatkossa operatiivinen ureterkorjaus.

URETER-STENOOSI

- Tulee yleensä siirteen ureterin distaalipäähän, joka on altis iskemialle.
- Riski suurempi donorin iän kasvaessa
- Ilmenee siirteen hydronefroosina UÄ:ssä
- Tulee usein ensimmäisten viikkojen aikana siirrosta, mutta nykyään yleisesti käytetyn ureterstentin vuoksi voi ilmetä vasta stentin poiston jälkeen. Myöhemminkin harvoin esim. rejektion yhteydessä.
- Diagnoosi varmistetaan pyelostomian kautta tehdyllä antegradisella pyelografialla.
- Alkuun pyelostomia hydronefroosin hoidoksi ja tämän kautta mahdollisuuksien mukaan ureterin antegradinen stenttaus. Mikäli stenttaus ei onnistu, harkinta varhaisesta operatiivisesta korjauksesta.
- Hoito ureterstentillä, jos mahdollista (stentin poisto 3-12kk kuluttua arvion mukaan). Mikäli tilanne uusiutuu ureterstentin poiston jälkeen, vaatii ureterstenoosi operatiivisen korjauksen.

LYMFOSEELE

- syntyy ilmeisesti leikkauksessa katkaistujen imusuonten seurauksena
- tavallisimmin siirteen ja rakon välissä
- diagnoosi ja tarkka sijainti varmistetaan TT-kuvantamisella (natiivikuvaus riittää) ennen jatkotoimenpiteitä
- yleensä konservatiivinen hoito, seuranta UÄ:llä
- jos lymfoseele aiheuttaa oireita (kreatiniinin nousu, turvotukset) eli komprimoi ureteria, siirrettä, tai sentraalisia veenoja (tromboosiriski) ja on kookas (>n. 10cm), harkittava hoitoa:
 1. Ensiapuna nestekollektion punktio/dreneeraus kotipaikkakunnan sairaalassa. Elinsiirtoyksikön konsultaatio.
 2. Skleroterapia (toimenpideradiologien toimesta).
 3. Laparoskooppinen tai avoin fenestraatio vatsaonteloon.

HAAVAN AUKEAMINEN/TULEHDUS

- Tavallinen riskitekijä on ylipaino ja diabetes
- Riskiryhmään kuuluville potilaille voidaan laittaa leikkauksessa ennaltaehkäisevästi alipainesidos (Pico) haavalle infektoriskin vähentämiseksi.

SIIRTEEN LASKIMOTUKOS

- Tulee useimmiten ensimmäisten vuorokausien kuluttua leikkauksesta
- Siirteen toimimattomuus, kipu leikkausalueella (johtuen siirteen turpoamisesta), makroskooppinen hematuria
- Diagnoosi tehdään ultraäänellä, tarvittaessa varjoaine-UÄ
- Hoitona päivystysleikkaus. Valitettavasti siirteen toiminta pystytään vain hyvin harvoin pelastamaan, useimmiten joudutaan tekemään transplantektomia.

VERENVUOTO LEIKKAUSALUEELLE

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

SIIRTEEN VALTIMOSTENOOSI

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

VÄLITTÖMÄT KOMPLIKAATIOT HAIMANSIIRRON JÄLKEEN

VERENVUOTO

- Usein verenvuoto esiintyy ensimmäisen viikon aikana leikkauksesta. Vuoto voi tulla haimasiirteestä, munuaissiirteestä, suolisauumasta tai dreeniaukoista.
- Jos osastolla todetaan anemisoitumista, seurataan potilaan vointia ja Hb-tasoa tiheästi. Tarvittaessa siirretään teholle.
- Diagnoosi: vatsan TT, verenkuvasta (Hb lasku). Jos TT:ssa ei nähdä selvää vuotoa selittävää, voi vuoto tulla suolisauumasta, jolloin oireena on melena tai hematokezia.
- Hoito: Antikoagulaation vähennys/lopetus, vuodon korjaus punasolusiirroin ja tarvittaessa uusintaleikkaus ja hematooman evakuaatio. Suolisauuman vuodossa ensisijaisesti kaksoispallotähystys ja vuotokohdan klipsaus, tarvittaessa leikkaus.

PANKREATIITTI

- Siirrännäishaiman pankreatiitti esiintyy yleensä ensimmäisten viikkojen aikana leikkauksesta, mutta voi esiintyä myös myöhemmin.
- Haimatulehdus voi olla lievä, aiheuttaen vain p-amyl ja dreeni-amylaasin nousua tai vaikea nekrotisoiva haimatulehdus.
- oireena vatsakipu, suoliston vetovaikeus, kuume, sepsis, p-amyl ja CRP nousu.
- diagnoosi vatsan TT
- Hoituu yleensä konservatiivisella hoidolla. Hyvä nesteytys on hyvin tärkeää.
- Haimatulehduksen jälkeen voi kehittyä akuutteja nestekollektioita/ pseudokystia

NESTEKOLLEKTIOT / ABSKESSIT

- nestekollektio vatsaontelossa esiintyy yleensä ensimmäisten viikkojen / kuukausien aikana leikkauksesta
- voi aiheuttaa vatsakipuja, suoliston vetovaikeutta ja kuumetta. Laboratoriokokeissa p-amyl ja CRP voivat olla koholla. Kyse voi olla akuutista nestekollektiosta, pseudokystasta tai absessista
- diagnoosi vatsan TT

- Pieni nestekollektio, joka ei aiheuta oireita, ei vaadi toimenpiteitä. Mikäli suuri kysta tai epäily, että kollektio on infektoitunut, tehdään UÄ- tai TT-ohjattu dreneeraus ja otetaan eritteestä amylaasi, bakteri- ja sieninäytteet

HAIMASIIRTEEN VENATROMBI

- haimasiirränäisen laskimotukos esiintyy yleensä ensimmäisten viikkojen aikana siirrosta
- oireena kipu, hyperglykemia ja suurentunut insuliinin tarve
- diagnoosi varjoaine TT
- osittaista venatrombia voi yrittää liuottaa, mutta yleensä siirre menetetään ja joudutaan poistamaan.

HAIMASIIRTEEN VALTIMOTUKOS

- Voi kehittyä varhain, jolloin usein kyseessä kirurginen ongelma (valtimon kiertyminen ja mutka),
- Voi ilmetä siirteen dysfunktiona, p-amyl nousuna
- Joskus epäily ultraäänessä
- Diagnoosi vatsan TT-angiografia tai MRI- angiografiassa
- Tarvittaessa angioradiologinen interventio, pallolaajennus ja mahdollisesti stenttaus, harvoin operatiivinen korjaus.

SUOLISAUMAN PETTÄMINEN

- Esiintyy tavallisesti ensimmäisenä viikkona leikkauksen jälkeen.
- Vatsakipu ja dreeniomylaasin kohoaminen voivat olla merkkejä suolisauman pettämisestä
- diagnoosi vatsan TT
- Varhainen uusintaleikkaus on usein tarpeen.

7. SEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

ENSIMMÄINEN KUUKAUSI MUNUAISSIIRROSTA

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

OSASTOHOIDON KESTO

- Potilas siirtyy omaan sairaalaan jatkohoitoon sovitun käytännön mukaisesti, kuitenkin aikaisintaan 5 pv leikkauksesta. Sairaalasiirron edellytys on siirteen stabiili ja hyvä toiminta.
- HUS-alueen potilaat voivat kotiutua aikaisintaan 5 pv siirrosta, mutta laboratoriotulokset on katsottava vähintään x 2 viikossa tai useammin tarpeen mukaan.

SEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN (>1KK)

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

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

- Vastaanoton yhteydessä otettavat laboratoriotulokset vaihtelevat ajankohdan mukaan, mutta kreatiniini ja lääkepitoisuus tulee aina mitata rutiinilaboratoriotulosten yhteydessä. Paketit koskevat HUS-alueen potilaita (HUSLAB-paketteja), sisältö on lueteltu alla.
- 2., 3., 6., 9. ja 12. kk siirrosta tilataan KiTx1. Lisäksi 3 kk kohdalla siirron jälkeen tutkitaan Pt-Gluk-R1 (ei diabeetikoilla) ja lipidit.
- Välikontrollina vastaanoton yhteydessä tilataan KiTxSuppea-paketti
- Vastaanottojen välillä hoitokirjeiden yhteydessä tarkistetaan lääkeainepitoisuus (CyA/Takro /Siro/Evero) ja kreatiniini. Lisäksi kontrolloidaan lääkepitoisuus aina 3-7 päivää annosmuutoksen jälkeen.
- CMV-profylaksian päätyttyä kontrolloidaan CMVnH 2-4 vk:n välein ensimmäisen 2-3 kk ajan
- Protokollabiopsian yhteydessä tilataan MUNUAISBIOPSIA-labrapaketti. (PVKT, Krea, Na, K, Ca-ion, CRP, PLV, APTT, TT, PLV). Lisäksi Ki-PAD ja CyA/Takro/Siro/Evero. LEU-ES (leukosyyttivasta-aineet) tilataan, jos on korkea immunologinen riski tai AR:n yhteydessä. Siirännäisen UÄ-tutkimuksella varmistetaan, ettei biopsialle ole vasta-aihetta.
- Joka vuosikontrollin yhteydessä tilataan KiTxV-paketti.
- Fertiili-ikässä olevilta naispotilailta varmistetaan, että ehkäisymenetelmä on käytössä.

- 6 kk kohdalla harkitaan protokollabiopsiaa, jos:
 - aiempi rejektio
 - GFR <30ml/min
 - immunisoitunut ennen siirtoa (korkea PRA)
 - tiedossa luovuttaja-spesifinen vasta-aine (DSA)
 - huono DR-sopivuus (DR mismatch 2)
- Jos biopsiaa ei oteta 6 kk kohdalla, otetaan protokollabiopsia 12 kk kuluttua siirrosta, ellei vasta-aihetta. Jos 6kk protokollabiopsiassa oli inflammaatiota, otetaan protokollabiopsia myös 12kk kohdalla.
- Siirrebiopsia on lisäksi indisoitu aina, kun:
 - kreatiniini nousee
 - de novo hematuria ja/tai proteinuria (jopa alle 1 g)
 - todetaan uusi luovuttaja spesifinen vasta-aine ja epäily vasta-aine-välitteisestä vauriosta
 - Korkeatasoinen BK-viremia (>10 000 kopiota/ml) ja siirteen dysfunktio (pyydetään patologiilta SV40T-Ag osoitus siirrebiopsiasta)

HUSLAB: N TRANSPLANTAATIOPOTILAAN LABORATORIOPAKETIT

Paketit	KiT _x 1	KiT _x Suppea	KiT _x V
PVKT	x	x	x
CRP	x	x	x
Krea	x	x	x
Na / K/ Ca-ion	x	x	x
Pi	x		x
PTH	x		x
Kys C	x		x
ALAT/AFOS	x		x
Amyl	x		
Mg-ion	x		
Kol			x
HbA1c	x		x
U-AlbKrea	x	x	x
U-kemseul	x	x	x
U-solut	x		
CMV _{Nh} /EBV _{Nh} /BKV _{Nh}	x		
Cya/Takro/Siro/Evero	x	x	x
EKG			x

NUOREN POTILAAN SEURANTA MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

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

VALMISTAUTUMINEN LASTEN NEFROLOGIAN SEURANNAN AIKANA

- Valmistautuminen aikuispuolelle siirtymiseen alkaa oikeastaan, kun lapsi sairastuu krooniseen munuaissairauteen. Kun lapsi on noin 12-vuoden ikäinen, aloitetaan ns. kolmivaiheinen transitioprosessi, jonka avulla valmistetaan kasvavaa nuorta aikuispuolelle siirtymiseen.
- Vastaanotoilla pyrkimyksenä on, että nuori ymmärtää perussairautensa ja syyt elinsiirtoon, tietää ja ymmärtää lääkityksensä ja lääkkeidensä merkityksen, ymmärtää tutkimusten ja kontrolliensa merkityksenä ja oppii ottamaan pikkuhiljaa enemmän ja enemmän vastuuta oman sairautensa ja kokonaisterveytensä hoitamisesta.
- Nuoren transitioprosessissa on mukana moniammatillinen työryhmä, johon kuuluu ainakin lääkäri, sairaanhoitaja, nuorisopsykiatri ja sosiaalityöntekijä.
- Nuori pyritään ottamaan vastaanotoille ensin yksin ja vasta vastaanoton lopuksi pyydetään mukaan vanhemmat. Transitioprosessin edetessä nuorelle annettavaa tietoa pyritään syventämään ja nuoren tietämystä sairaudesta ja sen hoidosta varmistetaan toistuvilla kyselytutkimuksilla.
- Vastaanotoilla keskustellaan myös mm. nuoren elintavoista, opiskelusta, harrastuksista, sosiaalisesta elämästä ja nuoren henkisestä hyvinvoinnista ja tulevaisuuden suunnitelmista. Transitioprosessin tukena käytetään Elinsiirtopotilaan transitioprosessi - tukea potilasohjaukseen -hoito-ohjetta.
- Hoidon siirtymiselle aikuispuolelle ei ole ikärajaa, mutta useimmiten se tapahtuu, kun nuori on 18–20 v.

SEURANTA AIKUISNEFROLOGIALLE SIIRTYMISEN AIKANA

- Kun nuori ja perhe ovat kypsiä aikuispuolelle siirtymiseen, erikoislääkäri tekee kattavan yhteenvedon nuoren sairaushistoriasta ja laittaa sen lähetteenä aikuisnefrologiseen yksikköön.
- Lastenyksiköstä hoitaja ohjaa nuoren ensimmäiselle aikuispuolen käynnille.
- Ensimmäinen kontrolliaika aikuispuolelle kestää 60 minuuttia. Seuranta pyritään keskittämään yhdelle seniorilääkärille.
- Munuaissiirron iästä riippumatta, aikuispuolen kontrollit järjestetään 3 kk välein ainakin kahden vuoden ajan. Nefrologi arvioi missä vaiheessa nuoren siirtopotilaan seuranta voidaan järjestää samoin aikavälein kuin muiden aikuispotilaiden. Transitiio on prosessi, joka jatkuu 25–27 ikävuoteen saakka.
- Nefrologin vastaanotolla käydään läpi munuaissiirteen toiminnan lisäksi, miten on mennyt muuten, onko ollut mitään erityisiä sairauksia tai infektioita, lääkehoidon toteuttamisessa mahdolliset ongelmat, miten koulu ja harrastukset sujuvat, ja keskustellaan ehkäisymenetelmistä, terveellisistä elämäntavoista, ja taloudellisista tai sosiaalisista ongelmista.

8. SEURANTA HAIMANSIIRRON JÄLKEEN

- Osastohoitojakso haimansiirron jälkeen kestää 10 vrk:sta useampaan viikkoon, riippuen potilaan toipumisesta.
- Omaseuranta on tärkeää osastohoitojakson jälkeen. Seurantaan kuuluu päivittäinen painon, verenpaineen sekä verensokerin seuranta. Ensimmäisten kuukausien aikana verensokeri mitataan 4 kertaa vrk:ssa.
 - Tavoitteena aterian jälkeiset sokerit <12, tarvittaessa lyhytvaikutteinen insuliini
 - Steroidihoidon aikana insuliinin tarve on suurin iltapäivällä / alkuillasta
 - Ensimmäisen elinsiirtoyksikön kontrollin jälkeen (4-6 vkoa elinsiirrosta) verensokeriseuranta voi harventaa, mikäli haiman toiminta on hyvä.
 - Verensokerin seuranta 6 kk siirrosta 1-2 kertaa viikossa. Suositellaan, että Libre-mittaukset voivat jatkua 6 kk siirrosta seurannan helpottamiseksi.
 - Jatkossa verensokeri mitataan lääkärikäyntiä edeltävänä viikkona yhden päivän aikana paastosokeri sekä iltapäivän ja illan arvo (3 mittausta saman vrk aikana).
- Kontrollikäynnit vähintään viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen alla olevan taulukon mukaisesti.
- HUS-alueen potilaat käyvät elinsiirtoyksikössä kontrolleissa ensimmäiset 2 kk, jonka jälkeen seuranta siirtyy nefrologialle.
- HUS-alueen ulkopuolelta tulevat potilaat käyvät elinsiirtoyksikön päivöosastolla ensimmäisellä kontrollikäynnillä 4-6 viikkoa elinsiirrosta, riippuen kotiutumisen ajankohdasta.
- Kontrollikäynnit elinsiirtoyksikössä (ei koske HUS-alueen potilaita) jatkossa ovat 3, 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla siirrosta ja tämän jälkeen 1-3 vuoden välein riippuen siirteiden toiminnasta.
- Seurantalaboratoriokokeet otetaan kuten munuaissiirtopotilailla, mutta lisäksi otetaan C-peptidi, P-amyl, paastoverensokeri ja HbA1c. Sokerirasitus tehdään kotisairaalassa noin vuoden kohdalla siirrosta.
- Kaksoispalloeenteroskopia tehdään vain tarvittaessa.
- Hyljintää epäiltäessä otetaan haimasiirränäisestä uä-ohjattu biopsia (tehdään HUS röntgenissä), biopsian jälkeen 6h vuodelepo ja tarvittaessa seuranta vuodeosastolla yön yli.
- Vuoden kohdalla otetaan munuaisesta protokollabiopsia ja verestä HLA vasta-aineet.
- Siirränäisten UÄ-kuvaus tehdään jokaisen elinsiirtoyksikön käynnin yhteydessä.
- Osa käynneistä voidaan korvata etävastaanotolla siirteiden toiminnan vakiinnuttua.

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

9. IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

YLEISTÄ IMMUNOSUPRESSIOSTA

- Hoito jaetaan kahteen vaiheeseen: induktio- ja ylläpitohoito.
- Induktiona kaikille annetaan leikkauksen yhteydessä kortikosteroidia. Sen lisäksi voidaan antaa joko basiliksiimabi tai ATG, mikäli potilaan immunologinen riski on korkea tai halutaan minimoida kortisonin käyttöä.
- Ylläpitohoitoon kuuluu kortisoni, antimetaboliitti (alku vaiheessa mykofenolihappo, joka jatkossa voidaan vaihtaa atsatiopriiniin esim raskaustoiveen vuoksi tai vaikeiden sivuvaikutusten takia), sekä kalsineuriinin estäjä (ensisijaisesti takrolimuusi).
- Kortisonin ja kalsineuriinin estäjän annokset ovat alkuvaiheessa korkeat, mutta annoksia lasketaan ensimmäisen vuoden aikana. Tämän jälkeen annokset harvemmin muuttuvat.
- Kalsineuriinin estäjän annos määritellään jäännöspitoisuuksien mittausten perusteella, koska näillä lääkkeillä on yksilöllinen imeytymisprofiili ja metabolia, runsaasti interaktioita sekä kapea terapeuttinen ikkuna.
- MMF-annos pysyy muuttumattomana ja jäännöspitoisuuksia ei tarvitse seurata. Siklosporiinin kanssa käytetään isompaa MMF- annosta, koska siklosporiini laskee mykofenolaatille altistumista n. 30–40% enterohepaattisen kierron interaktion vuoksi.
- Harvemmin käytettyjä lääkkeitä ovat sirolimuusi ja everolimuusi, jotka kuuluvat mTor-estäjien ryhmään. Niiden käyttö voi olla perusteltua, jos todetaan kalsineuriinin estäjien aiheuttamia hankalia haittavaikutuksia (esim. nefro- tai neurotoksisuus) tai maligniteetin vuoksi. mTOR-estäjää voidaan harkita myös, mikäli potilaalla on herkästi residivoiva CMV-infektio.
- **Immunosuppressiolääkkeiden reseptiin ei tarvitse merkintää vaihtokiellosta. MMF-lääkkeistä löytyy generisiä valmisteita, jotka ovat teholtaan alkuperäisvalmisteita vastaavia. CNI-lääkkeet ovat ns kapean terapeuttisen leveyden lääkkeitä, eikä niitä vaihdeta apteekissa.**

Immunosuppression haittavaikutuksia ilmenee tavallisimmin hoidon alkuvaiheessa ja myöskin:

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

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

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

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

TAKROLIMUUSI

- Kalsineuriinin estäjä
- Haittavaikutukset:
 - Akuutti tai krooninen nefrotoksisuus
 - Akuutti liittyy suuriin lääkemannoksiin, on ajoissa havaittuna palautuva.
 - Hypertensio
 - Hyperlipidemia
 - Neurotoksisuus: vapina, päänsärky, kouristukset

- Maksan toimintahäiriö
- Hyperkalemia (erityisesti jos on munuaisten vajaatoiminta).
- Hypomagnesemia
- Hyperurikemia
- Hyperglykemia
- Hiusten lähtö

INTERAKTIOT

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

SIKLOSPORIINI

- Kalsineuriinin estäjä
- Sivuvaikutukset ja interaktiot pääsääntöisesti kuten takrolimuusilla, lisäksi:
 - Hirsutismi
 - lenhyperplasia

GLUKOKORTIKOIDIT

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

MYKOFENOLAATTIMOFETIILI (MMF)

1. Antimetaboliitti

2. Haittavaikutukset:

- Gastrointestinaaliset sivuvaikutukset: pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ripuli, esofagiitti tai gastriitti
- Tavallisia hoidon alkuvaiheessa
- Infektio poissuljettava (mm CMV)
- Joskus vaihto mykofenolaattisuolaan (Myfortic) voi auttaa ylä-GI-kanavan haittavaikutuksiin. Mikäli ripulihaitta ei helpota lääkkeenvaihdon myötä, voidaan harkita siirtymistä atsatiopriiniin.

3. Luuydin depressio
 - Anemia
 - Leukopenia
 - Harkinta lääkkeen tauotuksesta tai annoksen pienennyksestä, jos B-leuk $< 3,0 \times 10^9$
 - Trombosytopenia (yleensä samanaikaisesti leukopenian kanssa)
 - Harkinta lääkkeen tauotuksesta, jos B-tromb $< 40 \times 10^9$
4. Interaktiot: asikloviiri ja gansikloviiri nostavat ja siklosporiini laskee MMF-pitoisuuksia.
5. On teratogeeninen ja käyttö lopetettava vähintään 6 viikkoa ennen suunniteltua raskautta
6. Voidaan aloittaa uudestaan synnytyksen jälkeen.

ATSATIOPRIINI

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

SIROLIMUUSI JA EVEROLIMUUSI

- mTOR-estäjiä
- Haittavaikutukset annosriippuvaisia
 - Hyperlipidemia
 - Trombopenia, leukopenia, anemia
 - Hidastunut haavan paraneminen
 - Proteinuria
 - Suun limakalvohaavaumat
 - Ihottuma
 - Interstitiaalinen keuhkokuume
- Potentioivat CyA-vaikutuksia
- Tulee välttää raskauden aikana

ATG

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

BASILIKSIMABI

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

IMMUNOSUPPRESSIOLÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUKSET

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

10. IMMUNOSUPPRESSIO MUNUAISSIIRROSSA

Tavallisimmat yhdistelmät:

- Takrolimuusi + Mykofenolaatti + Metyyliprednisoloni
 - PRA<20 %
 - Takrolimuusi + Mykofenolaatti + Metyyliprednisoloni + Basiliksimabi
 - HLA-mm 3/1 tai huonompi
 - immunisoituneet (toistuvasti PRA >20%, mutta <80%)
 - STAMP- ja LAMP-osumalla tulleet potilaat
 - DCDD-siirteen vastaanottajat
 - Takrolimuusi + Mykofenolaatti + Metyyliprednisoloni + ATG 20 mg/ml
 - korkeasti immunisoituneet potilaat (PRA>80 %), ei STAMP tai LAMP osumalla tulleita potilaita
 - ATG induktiossa 8mg/kg ja 3 seuraavana vrk 3mg/kg + valgansikloviiri munuaisfunktion mukaan 3 kk ajaksi, jos D+/R- 6 kk
- Mikäli siirtohetkellä on tiedossa merkittävä DSA, harkitaan ATG-induktiota PRA:sta riippumatta.

TAKROLIMUUSIPOHJAINEN IMMUNOSUPPRESSIO (± INDUKTIO BASILIKSIMABILLA)

Basiliksimabi

Annetaan 20mg iv leikkauksen yhteydessä ja 4. pop 20 mg iv

Takrolimuusi

- 0.1 mg/kg p.o. ennen leikkausta
- 1. pop vrk:sta lähtien 0.04 mg/kg x 2 (annospitoisuuden mukaan)
- Jonkin verran kumulaatiota, todellinen pitoisuus tulee esiin vasta 3-4 pv kuluttua
- Pitoisuustavoite 7-10 µg/l (1-90vrk)
- Kun oikea annos löytynyt, harkitse kerran päivässä otettavaan takrolimuusivalmisteeseen siirtymistä (vaihto 1:1 suhteessa)

Mykofenolaattimofetiili

- 500mg x 2

Kortisoni (metyyliprednisoloni) 250 mg ennen verenkierron kytkemistä ja 40 mg 6 h verenkierron kytkemisen jälkeen

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

SIKLOSPORIINIPOHJAINEN LÄÄKITYS ILMAN INDUKTIOTA

Siklosporiini

- 5mg/kg annetaan ennen leikkausta, sen jälkeen annos määräytyy pitoisuus- määrityksien mukaan
- pitoisuustavoite (CyaMS) ensimmäisinä viikkoina n. 160 -190 µg/ml

Mykofenolaattimofetiili

- 1000mg x 2 (pienikokoisilla potilailla voidaan harkita annoksen reduktiota)

Kortisoni (metyyliprednisoloni)

- leikkauksen yhteydessä annetaan 250mg i.v.
- pop 1: 125 mg i.v.
- pop 2-7: 20 mg
- pop 8-21: 16mgx1
- 21-: 12mgx1

- Kortisoniannosta voi laskea nopeammin, jos ongelmia verensokerin hallinnassa, virtsalekaasi, tai muita haittavaikutuksia.

IMMUNOSUPPRESSION ANNOSTELUN VÄHENNYS YLI 1KK SIIRROSTA

- Munuaissiirtopotilaan immunosuppressiolääkitys muuttuu ajan kuluessa siirron jälkeen.
- Kortikosteroidin lopetus arvioidaan yksilöllisesti immunologisen riskin, perustaudin, ja mahdollisten haittavaikutusten perusteella.
- Steroidin lopetusta ei suositella, jos tiedossa on krooninen glomerulonefriitti perustautina, aiempi hoidettu akuutti rejektio, tiedossa oleva luovuttajaspesifinen vasta-aine, PRA on >50 %, mismatch on 3/1 tai huonompi tai jos haittavaikutusten vuoksi on redusoitu muun immunosuppressiolääkkeen annosta.
- Mikäli protokollabiopsia on tehty ja siinä näkyy inflammaatiota, kortikosteroidia suositellaan jatkamaan.
- Immunosuppression suunnittelussa täytyy huomioida kokonaisuus: sairastetut infektiot, maligniteetit, rejektio ja lääkkeiden haittavaikutukset. Lääkkeiden annostukset ja tavoitepitoisuudet koskevat tilannetta, jossa kolmoislääkitys on käytössä.

IMMUNOSUPRESSIIVISEN HOIDON MUOKKAUS SEURANNASSA

- **Siklosporiinista takrolimuusiin:** suoraan vaihto seuraavana päivänä. Takrolimuusin aloitusannos 0,03-0,04 mg/kg paino. Pitoisuus kontrolloidaan 4-6 päivää vaihdon jälkeen. MMF-annos vähennetään ad 500mg x2 vasta, kun takro-pitoisuus on noussut riittävälle tasolle.
- **Kaksi kertaa päivässä annosteltavasta takrolimuusista kerran päivässä annosteltavaan takrolimuusiin:** vuorokausiannos (mg) säilyy samana, mutta otetaan kerralla aamuisin tyhjään vatsaan.
- **CNI lopetus tai annosreduktio mTor-inhibiittorin avulla:** Sirolimuusi aloitetaan annoksella 1mg x 1, everolimuusi 0,75 mg 1x2. Samana aloituspäivänä CNI reduktio 50 %. B-SiroMS tai B-EveroMS mitataan 4-5 pv kuluttua aloituksesta. mTOR tavoitepitoisuus riippuu immunosuppressiivisen hoidon kokonaisuudesta.
- mTOR + kortisoni: mTOR-tavoitepitoisuus 8-12 ug/l (syöpäpotilaalla 4-8 ug/l)
- mTOR + siklosporiini (50-75 % annosreduktio) + kortisoni: mTOR-tavoitepitoisuus 3-8 ug/l
- mTOR + MMF 1g/vrk + kortisoni: mTOR-tavoitepitoisuus 4-8 ug/l
- mTOR + siklosporiini/takrolimuusi (75-90 % annosreduktio) + MMF 0,5-1g/vrk: mTOR-tavoitepitoisuus 3-8 ug/l
- CNI ja sirolimuusin oton välin pitää olla 4-6 tuntia (nefrotoksisuuden vuoksi). Everolimuusin voi ottaa CNI-lääkkeen kanssa yhtä aikaa.
- **MMF:sta atsatiopriinin:** suoraan vaihto 1,5mg/kg, jos vaihto tehdään <6kk siirrosta, myöhemmin annos 1mg/kg (jaettuna kahteen annokseen).

IMMUNOSUPPRESSIOLÄÄKKEIDEN TAVOITEANNOKSET TAI -PITOISUUDET MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

- Esitetyt pitoisuudet ovat suuntaa antavia.
- Immunosuppressiohoitoa suunniteltaessa otetaan kokonaisuus huomioon, erityisesti, mikäli jonkun lääkkeen annostusta täytyy vähentää infektioiden, haittavaikutusten tai maligniteetin vuoksi.

Siklosporiini-pohjainen immunosuppressio:

A)	1-3kk	3-6kk	6-12kk	1-2 v	2v→
CyA ug/L	190 -160	180 -150	140 -100	120 -80	100 -80
MMF (g/vrk)	1 x 2	1 x 2	1 x 2	1 x 2	1 x 2
MP (mg/vrk)	12-8	8	6-4	4-0	4-0

Takrolimuusi-pohjainen immunosuppressio:

B)	1-3kk	3-6kk	6-12kk	1-2 v	2v→
Takro ug/L	10-7	9-6	8-5	7-5	7-5
MMF (g/vrk)	0,5 x 2	0,5 x 2	0,5 x 2	0,5 x 2	0,5 x 2
MP (mg/vrk)	10-8	8-6	6-4 mg	4-0	4-0

IMMUNOSUPPRESSION TOTEUTUS KRIITISESTI SAIRAALLE MUNUAISSIIRTOPOTILAALLE

Siklosporiini

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

Takrolimuusi

- Kapselit ja oraaliuio ovat bioekvivalentteja. Prograf-kapselit voidaan aukaista ja lääke annostella nenämahaletkun kautta. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää Modigraf-rakeita. Nämä molemmat annostellaan kahdesti päivässä.
- Huom! Takrolimuusin iv-annostelua tulee välttää, koska hoidon aikana voi tulla vakavia neurologisia haittavaikutuksia. Jos kuitenkin päädytään iv-annosteluun, tulee se antaa jatkuvana infuusiona. Infuusiokonsentraatin annos on noin kolmannes p.o. annoksesta.

Veren takrolimuusipitoisuutta (B-Takro) seurataan hoidon aikana. Tavoitepitoisuus jatkuvan infuusion aikana on yleensä 15- 20 µg/l.

Mykofenolaatti

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

Glukokortikoidit

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

11. IMMUNOSUPPRESSIO HAIMANSIIRROSSA

Kombinoidussa munuais- ja haimansiirrossa noudatetaan haimansiirron immunosuppressioprotokollaa. Immunosuppression sopivuus suhteutetaan ajankohtaan siirrosta.

Steroidi (Medrol)

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

- Tämän jälkeen Medrolin vähennys 2 mg kerrallaan 2–3 viikoin välein. Tavoitteena lopettaa Medrol 6-12 kuukauden kohdalla siirrosta.
- Jos potilaalla on ollut rejektio tai luovuttajaspesifinen vasta-aine tai mykofenolaatin annosta on jouduttu pysyvästi redusoimaan, jätetään Medrol 2-4mg x 1 vrk pysyvästi.

Takrolimuusi

<u>Postop</u>	<u>B-Takro ug/ml</u>
1. vrk	0.04 mg/kg x 2
2-14 vrk	11-13
15-90 vrk	9-11
3-12 kk	8-10
>12 kk	7-9

Mykofenolaattimofetiili

1. postop vrk lähtien 1000 mg x 2

12. IMMUNOLOGISET KOMPLIKAATIOT ELINSIIRRON JÄLKEEN

AKUUTTI REJEKTIO MUNUAISSIIRRON JÄLKEEN

Akuutti rejektio pyritään aina varmistamaan biopsian avulla. Siirrebiopsia otetaan 16G neulalla ja otetaan kaksi näytettä, koska muutokset voivat olla hajanaisia. Siirrebiopsia on edustava, kun näyte sisältää vähintään 10 glomerulusta ja 2 verisuonta.

T-SOLUVÄLITTEINEN

- Useimmiten oireeton (ilmenee siirteen dysfunktiona / käynnistymättömyytenä), voi tulla kuumetta, kipua siirteen seutuun, CRP- nousua
- biopsiassa nähdään inflammaatiota sekä tubuluksissa (tubuliitti) ja/tai interstitiumissa (Banff: t 1-3, i 1-3), joskus arteriittia (Banff v1-3)
- myös borderline-rejektio voi vaatia hoidon, jos kliininen kuva sopii rejektioon

Hoito

- i.v. metyyliprednisolonilla 3 vrk ajan: 500–500-500 mg i.v.
- Sen jälkeen p.o. annosta laskien
- Mikäli Cya käytössä, harkitse konversiota takrolimuusiin
- CMV- profylaksia (valgansikloviiri) rejektiohoidon jälkeen 1 kk ajaksi.
- Kontrollibiopsia otetaan 4 viikon jälkeen, mikäli hoitovaste on hyvä. Mikäli krea ei hoidolla laske tai kääntyy uudestaan nousuun, tulee biopsia ottaa jo aiemmin.

Steroidiresistentti T-soluvälitteinen rejektio on harvinainen (kliininen tilanne ei ala korjaantua i.v. steroidilla ja biopsiassa näkyy edelleen rejektio). Harkitse ATG-hoitoa tai epäile vasta-aine välitteistä rejektiota varsinkin, jos koepala ei ollut edustava.

AKUUTTI VASTA-AINEVÄLITTEINEN REJEKTIO (ANTIBODY-MEDIATED REJECTION ABMR)

- Diagnoosi on kiistaton, kun todetaan kaikki kolme kriteeriä:
 1. vasta-ainevälitteisen vaurion merkit biopsiassa (inflammaatio, peritubulaarinen kapillariitti, glomeruliitti, arteriitti, harvoin ATN tai TMA- tyyppinen tilanne)
 2. C4d-värjäys positiivinen peritubulaarisissa kapillaareissa
 3. Luovuttajaspesifinen HLA-vasta-aine
- Jos 2/3 kriteeristä täyttyy, on kyseessä todennäköinen ABMR, jonka hoito on luultavasti aiheen. C4d negatiivisuus ei poissulje ABMR:ta (herkkyyks vain 60%).

Hoito

- Pulssisteroidi (kuten yllä)
- Plasmanvaihdot tai immunoabsorptio: tehdään yleensä vähintään 5 hoitoa kliinisen vasteen mukaan (esim. ensimmäiset kaksi hoitoa peräkkäisinä päivinä, jonka jälkeen joka toinen päivä). Usein vaaditaan enemmän kuin 5 hoitoa, kuitenkin enintään 10.
- PV yleensä 1 plasmavolyymi kerralla, IA:ssa 1.5-2 – kertainen plasmavolyymi kerralla.
- PV / IA -sarjan jälkeen tai PV / IA -taukopäivänä annetaan kerta-annos rituksimabia i.v. (yleensä 500mg, tai 375mg/m²)
- IVIG annetaan PV-hoitojen jälkeen 0,1-0,3 g/kg
- Jos yllämainituilla hoidoilla ei tehoa tai halutaan välttää plasmanvaihdot, voidaan harkita korkea-annoksista IVIG- hoitoa (esim 0,4-1g/kg kolmena peräkkäisenä vuorokautena tai viikon välein) tai harvemmin ekulitsumabi (kerta- annos 600mg).

AKUUTTI REJEKTIO HAIMASIIRRON JÄLKEEN

- kliiniset oireet usein epäspesifejä
- Samanaikaisessa haima- ja munuaissiirrosta rejektio ei välttämättä tapahdu molemmissa elimissä samaan aikaan, vaikka usein näin saattaa olla

- haiman rejektion alkuvaiheessa useasti vain p-amyl nousee, tämä voi nousta myöskin CMV infektiossa, haimatulehduksessa tai ilman selvää syytä.
- rejektion myöhäisemmässä vaiheessa insuliinin tarve kasvaa, verensokeri nousee, krea kohoaa, kehittyy anuria, amylaasi kohoaa ja C-peptidi laskee.
- haimasiirteen rejektiota epäiltäessä otetaan haimasiirteen biopsia elinsiirtoyksikössä
- Rejektiota epäiltäessä voidaan biopsia ottaa myös munuaissiirännäisestä.
- Vahvassa rejektioepäilyssä aloitetaan hoito kliinisin perustein, vaikka haimabiopsiaa ei vielä saatu tai vastaus on epäspesifi rejektio suhteen.

Hoito

- T-soluvälitteinen rejektio haimansiirto potilailla hoidetaan iv metyyliiprednisolonilla: 500mg/I pvä, 500mg/II pvä, 250mg/III pvä, 250mg/IV pvä, 125 mg/V pvä, jonka jälkeen alenevat annokset, valgansikloviiri profylaksia-annoksella munuaistoiminnan mukaan.
- Steroidi-resistentissä rejektiossa herkästi ATG (3-5mg/kg) 5-jopa 14 vrk tarv.
- Vasta-aine-välitteisessä rejektiossa sama hoito kuin munuaissiirroissa.

KROONINEN MUNUAISSIIRTEEN REJEKTIO

- Krooninen rejektio tarkoittaa jatkuvaa immunologista vauriota munuaissiirteessä. Kroonista rejektiota on syytä epäillä, jos kreatiniini nousee ja/tai kehittyy (jopa lievä) proteinuriaa.
- Usein taustalla on potilaan puutteellinen sitoutuminen immunosuppressiohoitoon tai liian kevyt immunosuppressio.
- Varsinaisen kroonisen rejektion taustalla voi olla T-soluvälitteinen rejektio, jonka hoitovaste on epätydyttävä tai luovuttajaspesifiset HLA-vasta-aineet, joiden seurauksena siirteeseen kehittyy vasta-ainevälitteinen krooninen vaurio.
- Jatkuva immunologinen vaurio aiheuttaa interstitiellin fibroosia ja tubulusatrofiaa (IF/TA), arteriolien hyalinoosia ja glomerulusvauriota, joka voi ilmetä transplantaatioglomerulopatiaa (tyvikalvojen kahdentuminen).

DIAGNOOSI JA HOITO

- Diagnoosi vaatii siirrebiopsian, jonka avulla voidaan myös poissulkea muita munuaissiirteen vajaatoiminnan syitä (mm. perustaudin uusiminen, de novo -glomerulonefriitti, CNI-toksisuus).
- Krooniselle rejektiolle ei ole varsinaista hoitoa, mutta yleensä immunosuppressiota tehostetaan. Mikäli on voimakkaasti IF/TA muutoksia voidaan harkita CNI vaihto mTor inhibiittoriin, edeltäen että GFR on yli 40ml/min ja proteinuria alle 500mg/vrk:ssa. Ei ole kuitenkaan näyttöä, että siirteen toimintaa voidaan parantaa tai toiminnan heikkenemistä hidastaa immunosuppression muutoksilla, joten ennaltaehkäisy on suositeltavaa. Vaihtoehtona voidaan käyttää neljän immunosuppressiivisen lääkkeen yhdistelmää: pieni annos takrolimuusi + pieni annos mTor-i + MMF + steroidi.

HOITON SITOUTUMINEN

Huono hoitoon sitoutuminen (non-adherenssi) lisää riskiä kehittää sekä T-soluvälitteinen- että vasta-ainevälitteinen rejektio.

- Munuaissiirteen toimintaa heikkenee nopeasti, jos immunosuppression taso laskee nopeasti
- Piilevän non-adherenssin seuraus on tavallisesti hitaasti nouseva kreatiniini ja proteinuria useampi vuosi siirron jälkeen
- Non-adherenssin tunnistamiseksi ja ehkäisemiseksi tarvitaan aktiivista ongelmasta kyselemistä vastaanoton yhteydessä, lääkemutosten huolellista läpikäymistä sekä suullisesti että paperisen lääkelistan avulla.
- Adherenssin selvittelyssä tutkitaan potilaan kykyä toteuttaa hoitoa (muisti, keskittyminen, näkökyky, nielemisongelmat) sekä muut mahdollisuudet hoitoon sitoutumiseen (vuorotyö, voimavarat, ympäristökijät, tuoen tarve) ja omat ajatukset lääkehoidosta.
- Työkaluja adherenssin parantamiseksi ovat mm: dosetti käyttöön, lääkkeiden oton yhdistäminen toiseen tavallisen arkitoimintaan (esim. hammaspesuun), hälytykset tai sovellukset puhelimesta, mahdollisimman yksinkertainen lääkehoito ja mahdollisimman pieni tablettimäärä.
- Ohjeet annetaan kirjallisesti.

- Kysy aktiivisesti, mutta syylistämättä, onko esiintynyt lääkkeiden haittavaikutuksia tai mahdollisia esteitä lääkkeenotossa.
- Tarkoitus on yhteistyössä potilaan kanssa löytää hänelle sopiva hoito ja tapa sen toteuttamiseen.

13. INFEKTIOT SIIRRON JÄLKEEN

SYTOMEGALOVIRUS

Oireinen CMV- infektio Suomessa n. 20 % munuaissiirtopotilaista.

ESTOLÄÄKITYS JA MONITOROINTI

- Valgansikloviiriprofylaksia 6kk ajan (900mgx1 tai munuaisfunktion mukaan redusoitu annos), jos luovuttaja on CMV-seropositiivinen ja vastaanottaja seronegatiivinen (D+/R- asetelma).
- Seropositiivisilla profylaksiaa suositellaan rejektiohoidon yhteydessä tai muissa erityistilanteissa (esim ATG-induktio)
- Jos ei käytetä profylaksiaa, CMV- infektion monitorointi suositeltavaa, samoin profylaksian päättymisen jälkeen. Huom: jopa 40 % D+/R- potilaista saa CMV-infektion profylaksian päättymisen jälkeen
- Valgansikloviiriannosta tulee muistaa säätää muuttuvan munuaisfunktion mukaan, myös lisätä lääkitystä munuaisfunktion parantuessa siirron jälkeen.

INFEKTION OIREET JA DIAGNOOSI

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

HOITO

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

POLYOMAVIRUSINFEKTIOT (BKPYV JA JCPYV)

BK-viremiaa havaitaan n. 10–20 %:lla munuaissiirtopotilaista. Siihen liittyy riski polyoomavirusnefropatiasta, jota todetaan Suomessa n. 1–5 %:lla potilaista munuaissiirron jälkeen.

MONITOROINTI

- BK-viremian (P-BKVNh) monitorointia suositellaan 1-3kk välein ensimmäisen vuoden ajan siirrosta, esim. 3, 6, 9, ja 12 kk siirrosta

- JC- viruksen monitorointia ei suositella munuaissiirron jälkeen. Mikäli on epäselvästä syystä siirteen dysfunktio tai histologisesti polyoomavirusnefropatiaan sopiva löydös, tulee erittäin harvinaisen JC-virusnefropatian mahdollisuus vaihtoehtona pitää mielessä

INFEKTION OIREET JA DIAGNOOSI

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

HOITO

- Ainoa hoito BK-virusinfektioon on immunosuppression kevennys.
- Tavallisimmin kevennetään mykofenolaattia ensin puolittamalla annos, sitten tarvittaessa lääkkeen tauotus. Minkä tahansa immunosuppressiolääkkeen annoksen vähentäminen on yhtä hyvä hoito BK-viremiaan ja -nefropatiaan.
- Immunosuppression keventämisen jälkeen BK-viruksen seuranta verestä 2–4 viikon välein. Immuunikontrolli voi palata hitaasti, ja viruskopioiden määrä saattaa kääntyä laskuun vasta kuukausien kuluessa.
- Inflammaatio häviää siirrebiopsiasta hitaasti. Väistymässä olevaan polyoomavirusnefropatiaan voi liittyä tubuliittia ja inflammaatiota vielä kuukausienkin päästä.
- Hoidon tavoitteena on viremian hidus väistyminen. Joskus kuitenkin viruskuorman lasku matalalle tasolle (alle 1000 IU/ml) on riittävä hoitovaste. Esim. aiempien rejektioiden vuoksi immunosuppression tasoa ei aina ole mahdollista laskea erittäin matalaksi.
- BK-viremian häviämisen jälkeen immunosuppressiota jatketaan matalammalla tasolla, mikäli ongelmia ei ole.
- N. 10 % potilaista saa akuutin rejektioimmunoinnoksen keventämisen seurauksena BK-virusinfektion jälkeen. Tällöin hoito täytyy suunnitella yksilöllisesti tilanteen mukaan.

MUUT HERPESVIRUSINFEKTIOT

- Herpeksen (HSV-1 ja -2, VZV) aktivoituminen tavallista elinsiirron jälkeen
 - ilmenee usein jo ensimmäisten viikkojen aikana
 - Huuliherpes, genitaalierpes, vyöruusu
 - Herkästi hoito antimikrobilääkkeellä (valgansikloviiri tai asikloviiri), riittävän pitkä hoito ad 7-14 vrk
 - Harkinta estolääkityksestä, jos tiedossa toistuva herpesongelma
- Epstein Barr -virus voi liittyä siirron jälkeiseen lymfoproliferatiiviseen häiriöön (PTLD, Post Transplant Lymphoproliferative Disorder)
 - Oireina voi olla kuumeilua, imusolmukesuurentumia, tuumori usein siirteen seudussa
 - Monitorointia kvantitatiivisella PCR:llä suositellaan, esim. 3 ja 6 kk siirrosta
 - EBV-viremia on aina poikkeava löydös, joka vaatii jatkotutkimuksia ja hoitoa
 - Korkea viruskuorma veressä liittyy lymfoomariikkiin ja kuvantamistutkimukset (TT, PET-TT) ovat usein aiheen.
 - EBV-viremian hoito on immunosuppression kevennys. Lymfooman hoito toteutetaan hematologin arvion mukaan ja vaatii usein rituksimabia ja muita sytostaatteja.
 - Matala-asteinen EBV-viremia jää osalle potilaista krooniseksi. Tämän ilmiön tarkkaa merkitystä ei tunneta.

VIRTSATIETULEHDUKSET

- Virtsatieinfektiot ovat tavallisia munuaissiirron jälkeen
- Oireettoman bakteriurian hoidosta ei ole osoitettu hyötyä munuaisensiirron jälkeen, joten U-baktvi ei ole perusteltua tutkia alkuvaiheen jälkeen.
- Oireisissa infektioissa antimikrobihoidon tulee olla riittävän pitkä, 1–3 viikkoa, ottaen huomioon mahdollinen pyelonefriitti.

MUUT BAKTEERI-INFEKTIOT

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

14. MYÖHÄISET KOMPLIKAATIOT SIIRRON JÄLKEEN JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET MUNUAISSIIRTOPOTILAILLA

VERENPAINETAUTI

- Verenpainetavoite munuaissiirron jälkeen on <130/80
- ACE- estäjät ja ATII- salpaajat ovat ensisijaisia verenpainelääkkeitä ennen munuaisensiirtoa, mutta niiden käyttöä ensimmäisen 3-6kk aikana siirrosta tulee harkita tarkoin. Niiden aiheuttaman hyperkalemian ja mahdollisen kreatiniinia nostavan vaikutuksen vuoksi, koska se aiheuttaa usein erotusdiagnostisia ongelmia ajanjaksona, jolloin siirteen toiminta voi muutenkin olla epävakaa.
- Dihydropyridiini-ryhmän kalsiumsalpaajat (esim. amlodipiini, lerkanidipiini) soveltuvat hyvin käytettäväksi heti siirron jälkeen
- Kalsiumsalpaajien ienhyperplasiaa mahdollisesti pahentava vaikutus huomioitava, erityisesti siklosporiinin kanssa.
- Interaktiot huomioitava diltiatseemin, verapamiilin, sekä amlodopiinin kohdalla (nostavat siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuutta), toisaalta siklosporiini ja takrolimuusi saattavat nostaa joidenkin kalsiumsalpaajien pitoisuutta veressä ja voimistaa verenpainetta laskevaa vaikutusta.
- Usein tarvitaan diureettia lääkeyhdistelmien osana toisaalta antihypertensiivisen tehon vuoksi, toisaalta munuaissiirron jälkeen hyvin tavallisesti ilmenevien turvotusten hoitona. Useimmiten käytetään furosemidia, mutta tiatsidia tai spironolaktonia voidaan harkita.
- Beetasalpaajia käytetään usein, jos potilaalla on sepelvaltimotauti tai rytmihäiriöitä.
- Muuten verenpainetta hoidetaan samoin tavoin kuin munuaisspotilailla yleensäkin.

DYSLIPIDEMIA

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

HYPERPARATYREOOSI JA OSTEOPOROOSI

- Siirtoon tullessa useimmilla potilailla on lääkehoitoa vaativa sekundäärinen hyperparatyreoosi, jonka hoito tulee optimoida jo ennen siirtoa, tarvittaessa leikkauksella.
- Munuaistoiminnan korjaantumisesta huolimatta siirron jälkeen persistoiva (tertiäärinen) hyperparatyreoosi ilmenee hyperkalsemiana ja joskus hankalanakin hypofosfatemiana.
- Hyperkalsemian hoitona voidaan käyttää furosemidia, runsasta nesteytystä, ja tarvittaessa sinakalseettia. Lääke ei ole erityiskorvattava munuaissiirtopotilaalla, ellei erityiskorvattavuutta ollut jo ennen elinsiirtoa. Vaikeaa hyperkalsemiaa voidaan akuuttivaiheessa hoitaa myös denosumabilla.
- Sinakalseetti on tehokas hyperparatyreoosin hoito siirron jälkeenkin, mutta lääkityksen lopetuksen jälkeen ongelma palaa useimmiten ennalleen.
- Hypofosfatemia korjaantuu useimmiten itsestään lisäämällä fosforin saantia ravinnosta ja ohimenevänä ongelmana ei oireettomana vaadi hoitoa. Harvoin tarvitaan fosforitabletteja, jos ilmenee hypofosfatemiaan sopivia oireita (lihaskivut tai krampit).
- Paratyreoidektomia on suositeltavaa, jos hyperparatyreoosi ei rauhoitu itsestään 1–2 vuoden kuluessa siirrosta.
- Ennen paratyreoidektomiaa voi harkita luubiopsiaa luuston aineenvaihdunnan tilan tarkistamiseksi (adynaamisen luutaudin poissulku).
- paratyreoidektomiaan liittyy riski siirteen toiminnan heikkenemisestä (ainakin tilapäisesti), joten siihen ei kannata herkästi ryhtyä alle 1 v kuluessa siirrosta, eikä muutenkaan, jos siirteessä huono / epävakaa funktio.
- Osteoporoosia esiintyy usein siirtopotilailla. Diagnoosia varten dexa-mittausta voidaan harkita, varsinkin jos taustalla on matala energisiä luumurtumia.

- Osteoporoosin hoitoon kuuluu bifosfonaatti, kalkki ja D3-vitamiini. Denosumabia voi käyttää, mutta hypokalsemian riski nousee, kun munuaistoiminta on alentunut.

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

- Esiintyvyys: 15- 20 % potilaista kehittää PTDM:n. Tärkeimmät riskitekijät: ylipaino, ikä, sukurasite, inflammaatio ja immunosuppressiiviset lääkkeet.
- Lisää kuolleisuutta ja kardiovaskulaaritaudin riskiä.
- Siklosporini ja takrolimuusi heikentävät insuliinineritystä. Kortikosteroidit pahentavat myös insuliiniresistenssiä. mTOR-inhibiittorit aiheuttavat hyperglykemiaa mahdollisesti näillä molemmilla mekanismeilla.
- Diagnoosi: Suositellaan verengluukoosin seuranta viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana, lisäksi 3kk, 6kk ja 12kk siirron jälkeen ja jatkossa vuosikontrollien yhteydessä. Etenkin kortisonihoidon aikana tarkistetaan mieluiten iltapäiväarvo aterian jälkeen tai paastogluukoosi + HbA1c, sillä verengluukoosi on koholla ensisijaisesti iltapäivällä/alkuillasta, vaikka paastogluukoosi olisi normaali. Lisäksi suositellaan 2h:n sokerirasituskokeen (2h-OGTT) tekemistä kaikille potilaille, joilla ei ole diabetesta, ainakin kertaalleen noin 3-6kk:ta munuaissiirrosta. Hba1c ei ole riittävän herkkä toteamaan diabetesta munuaissiirron jälkeen erityisesti anemian, verensiirtojen tai EPO:n käytön yhteydessä. Täten pelkkää Hba1c seuranta ei suositella.

PTDM:n diagnoosikriteerit. *Diagnoosi voidaan tehdä vain stabiilissa vaiheessa ja kun immunosuppressiivisten lääkkeiden annokset ovat kohtuullisen vakaat eli n 3 kk elinsiirron jälkeen.*

- Hyperglykemian oireet ja P-gluk ≥ 11.1 mmol/L
 - Paastosokeri ≥ 7.0 mmol/L vähintään kahdesti mitattuna
 - 2h-OGTT:ssa 2 tunnin gluk ≥ 11.1 mmol/L
 - HbA1c > 48 mmol/mol (6,5%)
- Osastopotilaat: Mitataan iltapäiväglukoosi (2t aterian jälkeen). Jos iltapäiväarvo on koholla, mittaa myös paastogluukoosi ja aloita hoito. Heti munuaissiirron jälkeen ilmenevä diabetes voi olla väistytävä tila. PTDM:n diagnoosi tehdään, kun tilanne on stabiili.

HOITO PTDM ja tyypin 2 diabetes

ENSIMMÄINEN KUUKAUSI TAI KUUKAUDET SIIRRON JÄLKEEN

Glukoositasapainon tavoite ilman insuliinihoitoa:

- fP-gluk < 7 mmol/l
- Aterianjälkeinen gluk < 10 mmol/l

Glukoositasapainon tavoite insuliinihoito:

- fP-gluk 6-7 mmol/l
- Aterian jälkeinen gluk < 12 mmol/l
- vältetään hypoglykemiaa

- Hoito:

Insuliini

- Elintapaohjaus: mm. ruokavalio-, liikunta- ja painonhallinnanohjaus

YLLÄPITOHOITO

- Glukoositasapainon tavoite
 - fP-gluk 5-7 mmol/l
 - Aterian jälkeinen gluk < 10 mmol/l

- HbA1c <53 (yksilöllinen tavoite voi olla tätä korkeampi). HbA1c voi näyttää virheellisen matalaa, joten se ei ole yksinään riittävä mittari glukoositasapainon seurantaan munuaissiirtopotilailla.
- Kudosglukoosipitoisuuden seurannassa (glukoosisensorointi tai flash kudosgluukoosiseuranta): Time in range (TIR) yli 70% ja ei merkittävää määrää hypoglykemioita ja ei lainkaan vaikeita hypoglykemioita.
- Hoito:
 - Elintapaohjaus
 - Jatka insuliinihoitoa ja/tai aloita po. lääkitys

DIABETESLÄÄKKEITÄ, muu kuin insuliinihoito

- Gliptiinit
- Metformiini vasta stabiilissa vaiheessa, yleensä aikaisintaan vuosi munuaissiirrosta ja GFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²
- GLP1-analogit harkinnan mukaan. Pistettävillä GLP1-analogeilla on kardioprotektiivinen vaikutus ja ne laskevat myös painoa. Näiden aloitus vain stabiilissa tilanteessa. Lääkekohtaiset suositukset annoksesta ja käytöstä eGFR:n mukaan. Huomioitava pahoinvoinnin ja oksentelun riski, mistä potilasta on informoitava, koska hyljinnänestolääkkeet tulee pystyä ottamaan. Tämän takia aloitus suositellaan tekemään tavanomaista hitaammin.
- SGLT-2:n-estäjät. Munuais- ja kardioprotektiivinen vaikutus ja painon lasku. Haittavaikutuksina ne lisäävät naisilla virtsatieinfektioiden ja ketoasidoon riskiä. Elinsiirtopotilaiden hoidossa kokemus SGLT-2-estäjien käytöstä on vähäistä, mutta käyttöä voidaan harkita stabiilissa vaiheessa. SGLT2:n-estäjät tulee tauottaa akuutin sairauden aikana. Lääkkeen aloituksen yhteydessä kannattaa huomioida, että krea todennäköisesti nousee hieman lääkkeenaloitukseen liittyen.

GLUKOOSIN HOITO JA KORTISONIHOITO

P. O. kortisoni:

- Verengluukoosi saattaa nousta vasta päivien kuluttua kortisonin aloituksesta.
- Verengluukoosin nousun huippu on yleensä loppuiltapäivästä (kortisonin glukoosia nostava vaikutus alkaa muutamia tunteja kortisonin ottamisesta eli ilmenee yleensä lounaan jälkeen)
- Lievässä tapauksessa ja stabiilissa vaiheessa gliptiinin, metformiini tai Glp1-analogin aloituksen harkinta.
- Reilussa verengluukoosin nousussa aloitetaan insuliini ja samoin heti munuaissiirron jälkeen
- EI ILTAINSULIINIA – ainakaan yksin. Lisäinsuliinia tarvitaan silloin kun kortisoni vaikuttaa. Jos potilas ottaa kortisonia aamulla lisäinsuliinin tarve ajoittuu alkuiltapäivään.
- Insuliinihoito: Hoidoksi lounaalle insuliinisekoite (pikainsuliini 30% + NPH 70% tai NOVOMIX 30/70). Voidaan käyttää NPH-insuliinia (Protaphane) aamulla mutta sen vaikutus alkaa usein ennen kortisonivaikutusta ja seurauksena voi olla hypoglykemia aamupäivällä. Aloitusannos 10 yksikköä, nosto ennen päivällistä mitatun glukoosin perusteella. Osastolla, jos annetaan lisäksi pikainsuliinia, niin annetulla määrällä korotetaan seuraavan päivän Novomix-annosta.
- Kortisonin vähentäminen saattaa vähentää diabeteksen lääkeshoidon tarvetta, mutta tilanne ei välttämättä korjaannu kortisonin lopettamisella. *Insuliinia, erityisesti NPH/ Novomix, tulee vähentää, kun kortisoni vähenee ja lopettaa kokonaan, kun kortisonihoito loppuu ja silloin siirrytään muihin diabeteslääkkeisiin*
- I.v. kortisoni (pulssihoidot)
 - Mittaa verengluukoosi ennen infuusiota ja 4-6 t. kuluttua. Jos glukoosi-nousee ≥ 15 (-20) tai toistetuilla hoidoilla paastotaso alkaa nousta, aloita insuliinihoito. Hoitovaihtoehtoina lyhyissä (30-60 min) infuusioissa NPH-insuliini (aloitusannos 10 ky s.c.) infuusion päätyttyä (vaikutus alkaa noin 1-2 tunnin kuluttua pistoksesta) ja pidemmissä infuusioissa sekoiteinsuliini 3-4 tuntia infuusion alkamisesta.
 - Insuliini-infuusio (G5 500 ml + NovoRapid 50 KY) iv kortisonin aikana. Aloitus 5-7 ml/h, nosto/lasku glukoosiarvojen mukaan. Glukoosi mitataan vähintään kerran tunnissa.

GLUKOOSIN HOITO TYYPIN 1 DIABETESPOTILAILLA

- Pääsääntöisesti sekä pitkävaikutteista että ateriainsuliinia pitää nostaa ainakin 20 %:lla

- Verengluukoosi on tyypillisesti korkeampi illalla ja laskee aamuyöllä. Liikaa pitkävaikutteista insuliinia tai pikainsuliinia illalla voi aiheuttaa hypoglykemiaa aamuyöstä.
- Aloita pitkävaikutteisen insuliinin rinnalle Protaphane aamuun tai klo 10 tai lounaalle kattamaan kortisonin aiheuttamaa verengluukoosin nousua.
- Jos PD-potilaalla on ollut Detemir-insuliini PD-hoidon aiheuttaman glukoosikuorman takia, niin se lopetetaan ja jatketaan potilaan pitkävaikutteisella insuliinilla. Huom. jos potilaalla on perusinsuliinina Detemir, niin se tulee tyypin 1 diabetespotilailla kuitenkin aina pistää x2/vrk.
- Insuliinipumppuhoidossa basaalin korotus. Hybridipumpulta pitää siirtyä manuaalitilaan munuaissiirron jälkeen. Manuaalitulassa tehdään basaalikorotus, jotta potilas saa riittävästi insuliinia. Automaattitilaan siirtyminen uudestaan vasta diabeteshoitajan ohjauksessa.
- Jos yöhypoglykemiat ongelmana, kannattaa jättää illaksi pieni annos kortisonia (Medrol 2 mg).
- Tarvittaessa diabetologin ja/tai diabeteshoitajan konsultaatio.

ENNUSTE

- Huono glukoositasapaino saattaa aiheuttaa diabeettista nefropatiaa.
- Diabetespotilaan ennuste on muita munuaissiirtopotilaita huonompi.

ELÄMÄNTAPOIHIN LIITTYVÄT KOMPLIKAATIOT

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

MALIGNITEETIT

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

PERUSTAUDIN UUSIMINEN SIIRTEeseen

- Ilmaantuvuus vaihtelee riippuen diagnostisesta menetelmästä. Kliininen epäily syntyy hematurian ja/tai proteinurian ilmaantuessa. Niiden puuttuminen ei kuitenkaan sulje pois perustaudin rekurrensia ja tässä tapauksessa diagnoosi tehdään ainoastaan protokollabiopsian avulla. Munuaissiirteen biopsiaan liittyvä komplikaatoriski on erittäin pieni.
- Rekurrensin lisäksi on mahdollista, että siirron jälkeen kehitty de novo -glomerulonefriitti, joista tavallisin on membranoosi glomerulonefriitti.

Biopsiassa varmistettujen glomerulopatioiden esiintyvyyksilukuja munuaissiirron jälkeen.

	Rekurrensi (%)	De novo (%)
IgAN	20-60	6-10
FSGS	15-25	5-10
MPGN	2-6	0-1
C3-GN ja DDD	80-100	-
MGN	2-4	3-6
ANCA Vaskuliitti	3-10	0-1
Lupus nefriitti	0-2	-
Diabeettinen nefropatia	8-20	8-12

(IgAN – IgA nefropatia, MPGN – Membranoproliferatiivinen GN, MGN – membranoosi GB, C3-GN - , DDD – dense deposit disease)

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

ENNUSTE

- Riippuu taudista, mutta pääsääntöisesti mitä nopeammin rekurrensi ilmenee, sitä huonompi ennuste on
- Yleensä siirteen 10-v ennuste on suhteellisen hyvä sekundaarisessa FSGS:ssä, IgAN:ssa ja MGN tapauksissa
- C3-GN ja DDD:ssa ennuste on huono ja tauti lähes aina uusii siirteessä.

HOITO

- Verenpaineen hallinta ja proteinurian vähentämisen on olennaista
- FSGS- rekurrensin hoitoon on käytetty vaihtelevalla menestyksellä plasmanvaihtoa, immunosuppression vaihtaminen siklosporiiniin korkealla annoksella ja rituksimabia
- SLE-rekurrensin hoitoon kuuluu pulssisteroidit ja MMF voidaan nostaa ad 3 g:aan vrk:ssa. Rituksimabia voidaan harkita.
- MPGN ja aHUS:ssa on kokeiltu plasmafereesia, rituksimabia ja ekulitsumabia.
- MGN:ssa on menestyksekkäästi käytetty rituksimabia
- Vaskuliiteissa kokeillaan pulssisteroideja ja rituksimabia, mutta myös syklofosfamidia voidaan harkita, samoin MMF vaihtoa atsatiopriiniin.
- MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) tapauksessa konsultoidaan hematologia.

FERTILITEETTI JA RASKAUS ELINSIIRTOPOTILAALLA

- Munuaissiirron jälkeen seksuaalihormonien toimintaa yleensä normalisoituu, kun uremia on hoidettu.
- Fertiili-ikäisillä naisilla suositellaan ehkäisyä heti elinsiirron jälkeen. Raskauden suunnittelu tehdään yhteistyössä hoitavan nefrologin sekä gynekologin kanssa.
- Tietty immunosuppressiiviset lääkkeet ovat teratogeenisiä, kuten mykofenolaatti, everolimuusi ja sirolimuusi, ja niiden käyttö tulee lopettaa hyvissä ajoin raskautta suunniteltaessa.
- Verenpainelääkkeistä ACE-estäjät ja ARB ovat kiellettyjä raskauden aikana.

EDELTYKSET RASKAUDEN TURVALLISEEN SUUNNITTELUUN

- Siirrosta kulunut vähintään 1-2 vuotta

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

SUUNNITELMA

- lähete Naistenlinikalle jo ennen raskauden yritystä
- MMF vaihdetaan atsatiopriiniin
- CNI saa jatkoa
- RR-tautia hoidetaan Albetolilla: alkuannos 100mg x2. Tarv 200 mg x 2. Maksimi annos 200mg x3. Mikäli ei riitä, lisätään Adalat.
- Lääkkeiden vaihdon jälkeen seurataan verikokeet kerran kuussa (PVK, ALAT, Krea, K, PLV). Kliininen arvio tehdään 3-4 kk välein.
- Vasta kun todetaan että munuaissiirteen tilanne on vakaa ja verenpaine on hallinnassa voi lopettaa ehkäisy.

SEURANTA RASKAUDEN AIKANA:

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

SEURANTA RASKAUDEN JÄLKEEN

- CNI-lääkkeet pääsevät äidin maitoon vaihtelevasti pienin määrin. Imetys on joka tapauksessa suositeltavaa. MMF-lääkityksen voi aloittaa synnytyksen jälkeen.

FERTILITEETTI MIEHILLÄ

- mTOR- estäjiä ei suositella käytettäväksi perheensisästä harkitsevilla.
- Mykofenolaatin osalta tieto on ristiriitaista. Rekisteritutkimukset osoittavat, että epämuodostumien riski ei ole lisääntynyt, kun sikiön isä käyttää MMF-lääkitystä, mutta EMEA:n ja FIMEA:n suositusten mukaan sekä miehen että hänen kumppaninsa on käytettävä ehkäisyä mykofenolaatin käytön aikana. Perheensisästä suunniteltaessa tulee mykofenolaatin käyttö lopettaa. Riski kehittää krooninen rejektio/menettää munuaissiirre on korkeampi, kun immunosuppressiota kevennetään. Hyöty/riski -suhdetta on pohdittava yhdessä potilaan kanssa.

15. ROKOTTEET

Yleisenä periaatteena voidaan todeta: Inaktivoituja mikrobeja tai niiden puhdistettuja antigeneja sisältäviä rokotteita voidaan antaa elinsiirtopotilaille turvallisesti (kohdat A ja C). Näitä rokotteita voidaan antaa samanaikaisesti eri paikkoihin tai keskenään millä aikavälillä tahansa, esim. mukavuussyistä viikon välein.

Eläviä heikennettyjä mikrobeja sisältäviä rokotteita ei saa antaa elinsiirron jälkeen (kohta B) ja nämä tulisi antaa siirtoharkintavaiheessa mieluiten vähintään 1kk ennen siirtoa.

A) SUOSITELTAVAT ROKOTTEET OVAT:

Pneumokokki (konjugaattirokote): PCV 13 (Prevenar 13) elinsiirtoa harkittaessa tai viimeistään siirtolistalle laitettaessa ja uudelleen 6 kuukautta elinsiirron jälkeen. PPV23 (Pneumovax) annetaan 2 kk toisen PCV 13 jälkeen eli noin 8 kk siirrosta. PPV23 uusitaan 5 vuoden kuluttua kertaalleen. Jos potilas on saanut PCV 13 jo aiemmin, riittää toinen annos 6kk siirron jälkeen.

Meningokokki (nelivalenttinen konjugaattirokote, ACW135Y-meningokok-kiseroryhmiä vastaan): Menveo tai Nimenrix alle 25-vuotiaille tai, jos elinsiirtopotilaalta on poistettu perna, tai perna on toimimaton. Rokote annetaan elinsiirtoa harkittaessa tai viimeistään siirtolistalle laitettaessa. Samoilta potilasryhmille meningokokki B-rokote (Bexsero, Trumemba) elinsiirtoa harkittaessa ja toinen annos 2 kuukautta ensimmäisen rokotuksen jälkeen tai 6 kuukautta elinsiirron jälkeen. Pernan puutos tai pernan vajaatoiminta potilaille meningokokkirokotteet annetaan osana kansallista rokotusohjelmaa.

Hemophilus influenzae tyyppi B (HIB): Hiberix-rokote elinsiirtoa harkittaessa tai viimeistään siirtolistalle laitettaessa.

Kurkkumätä-jäykkäkouristus ja hinkuyskä: dT tai dtap, jos henkilö on saanut jossakin elämänsä vaiheessa 3 annoksen difteria-tetanus/dtap rokotteen perussarjan ja edellisestä tehosteesta on kulunut yli 5 vuotta, annetaan tehosteannos elinsiirtoa harkittaessa tai viimeistään siirtolistalle laitettaessa ja sen jälkeen 10 vuoden välein. Potilaalle voidaan antaa myös dtap rokote, joka sisältää myös hinkuyskäkomponentin, silloin edellisestä dT rokotteesta tulee olla kulunut vähintään 2 vuotta.

Influenssa: Rokote ennen epidemiakauden alkua syksyisin. Elinsiirron jälkeen suositellaan mahdollisuuksien mukaan odottamaan 1-3kk siirrosta ennen influenssarokotuksen antamista riippuen immunosuppression asteesta, jottei rokotuksen antama suojavaikutus jäisi puutteelliseksi. Rokotuksesta ei ole vaaraa, vaikka se annettaisiin 1-3kk sisällä elinsiirrosta.

Hepatiitti A ja B: Twinrix® rokotussarja aloitetaan elinsiirtoa harkittaessa tai viimeistään siirtolistalle laitettaessa 0kk, 1 kk ja 6kk. Jos siirto tapahtuu rokotussarjan välissä, niin rokotussarjaa jatketaan 6 kuukauden kohdalla elinsiirrosta. Jos ei ole rokotettu ennen siirtoa niin rokotukset annetaan 6, 7 ja 12 kuukautta elinsiirrosta.

Vesirokko: Elinsiirtoa odottava potilas, joka ei ole tietonsa perusteella sairastanut vesirokkoa ja jonka vesirokkovirus-vasta-aineet ovat negatiiviset, tulisi rokottaa hyvissä ajoin (6–8 vk) ennen suunniteltua siirtoleikkausta vesirokkoa vastaan (Varilrix®- rokote). Jos siirtoelimen saaja on immunologisesti normaali ennen siirtoa, riittää yksi rokotuskerta, muutoin tarvitaan kaksi rokotuskertaa kolmen kuukauden välein.

HPV: Yhdeksää papilloomavirustyyppiä sisältävä HPV-rokote (Gardasil®) tulisi antaa alle 26-vuotiaille miehille ja naisille elinsiirtolistauksen yhteydessä tai elinsiirron jälkeen, jos sitä ei ole ennen siirtoa annettu. HPV-rokotus käsittää kolme rokotusta: 6, 8 ja 18 kuukautta siirrosta. Jos rokotukset on aloitettu >6kk siirron jälkeen, käytä aikataulua 0, 2 ja 10 kuukautta.

MPR-taudit (tuhkarokko, sikatauti, vihurirokko): Jos potilas on saanut MPR-rokotteen rokotusohjelman mukaisesti, ei tarvita lisärokotteita tai serologisia testejä. Jos potilasta ei ole rokotettu ja serologia on negatiivinen, suositellaan yhtä rokoteannosta mielellään 1kk ennen siirtoa, jos tämä on logistisesti mahdollista.

COVID-19 rokotus: SARS-CoV2- rokotus suositellaan otettavaksi kansallisten suositusten mukaisesti. Rokotuksen teho on parempi ennen elinsiirtoa kuin siirron jälkeen. Tehosteannosten ottamista ei suositella 1-3kk kuluessa elinsiirrosta heikon tehon vuoksi.

B) SEURAAVAT ROKOTTEET SISÄLTÄVÄT ELÄVIÄ HEIKENNETTYJÄ VIRUKSIA, EIKÄ NIITÄ TULISI ANTAA POTILAILLE ELINSIIRRON JÄLKEEN KUIN ERITYSISÄÄ POIKKEUTILANTEISSA:

- BCG MPR (Tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko) tai näitä viruksia sisältäviä rokotteita
- Oraalinen poliorokote (OPV), jota ei myöskään saa antaa elinsiirtopotilaiden perheenjäsenille
- Isorokkorokote
- Keltakuumerokote
- Oraalinen lavantautirokote (Vivotif)
- Rotavirusrokote
- Vesirokkorokote (Varilrix, Varivax)
- Vyöruusurokote, joka sisältää elävää heikennettyä virusta (Zostavax®).

C) SEURAAVAT ROKOTTEET EIVÄT OLE VASTA-AIHEISIA ELINSIIRTOPOTILAILLA, KÄYTÖSTÄ PÄÄTETÄÄN TAPAUSKOHTAISESTI

- Kolerarokote
- Inaktivoitu, pistettävä poliorokote (IPV, SALK)
- Rabiesrokote
- Inaktivoitu pistettävä lavantautirokote (Typherix tai Typhim)
- Puutiaisaiivotulehdusrokote
- Japanin aivotulehdusrokote
- Hepatiitti A-rokote
- Hepatiitti B –rokote
- Hepatiitti A ja B-yhdistelmärokote
- Inaktivoitu vyöruusurokote (Shingrix®)

16. IMMUNOSUPPRESSION PURKAMINEN, KUN MUNUAISSIIRTEEN TOIMINTA HIIPUU

Immunosuppression lopettamisen seurauksena yleensä potilas immunisoituu, mikä vaikeuttaa uuden munuaissiirteeseen löytymistä. Tapauskohtaisesti pohditaan immunosuppression jatkon hyödyt ja haitat (immunisoituminen vs. infektiot) seuraavan algoritmin avulla.

