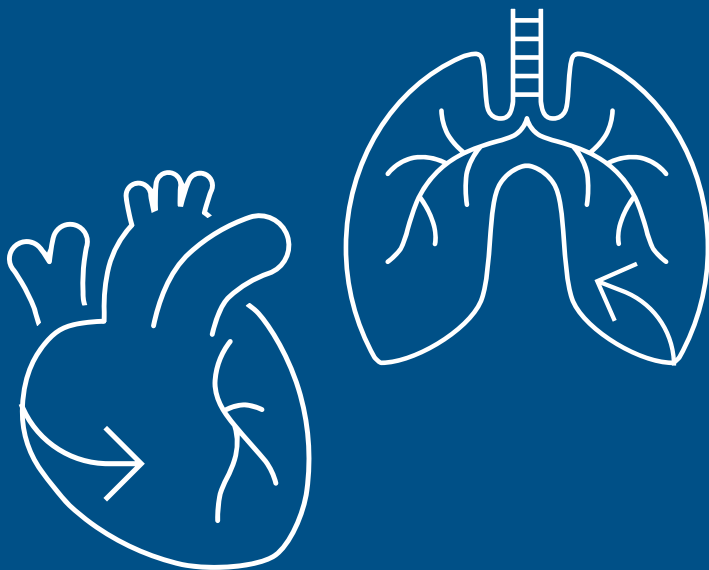




SYDÄN- JA KEUHKONSIIRROT

Indikaatiot, lääkehoito ja seuranta

Sydän- ja keuhkokeskus

Työryhmä

Sydänkirurgit

Karl Lemström, Peter Raivio, Antti Nykänen,
Jan Kiss, Jussi Ropponen, Christoffer Stark,
Simo Syrjälä, Henri Ahonen

Kardiologit

Markku Pentikäinen, Riina Kandolin,
Piia Simonen, Jyri Lommi

Keuhkolääkärit

Maija Halme, Jussi Tikkanen,
Elina Heliövaara, Witold Mazur

Sydän- ja keuhkonsiirtokoordinaattorit

Catharina Yesil, Sari Timlin, Netta Myyryläinen,
Mira Määttä, Jenna Segerlöv, Piia Kinnunen

Toimistos sihteeri

Pinja Alapuranen

Asiantuntijat

Infektiolääkäri Juha Suhonen
Kudostyypitys Jouni Lauronen
Endokrinologia Niina Matikainen

Yhteydenotot sydän- ja keuhkonsiirto- koordinaattoreiden kautta

Lähetteet

Sydän- ja keuhkokeskuksen vastaanotot
Elinsiirto-, Apupumppu- ja PH-tiimi
Meilahden kolmiosairaala
PL 372, 00029 HUS

Sisällysluettelo

1. Ennen sydänsiirtoa ja LVAD-hoitoa	5
Yleiset indikaatiot sydänsiirto- ja LVAD-hoitoarvioon lähettämiseksi	5
Indikaatiot	6
I NEED HELP -muistisääntö	6
Kontraindikaatiot	7
Sydänsiirto- ja LVAD-arvio	8
Pulmonaalihypertensio ja vasoreaktiivisuustesti.....	10
Sydänsiirtoa odottavien potilaiden seuranta.....	12
2. Lääkehoito sydänsiirroissa.....	14
Hyljinnäestolääkitys sydänsiirroissa	14
Antimikrobiaalinen profylaksia sydänsiirroissa.....	22
Muu perioperatiivinen lääkitys sydänsiirroissa	25
Sydänsiirtopotilaan lääkitys kotiutusvaiheessa.....	26
3. Seuranta sydänsiirron jälkeen.....	27
Yleistä	27
Lääkityksen arviointi seurannan yhteydessä	29
Erytisseuranta ja lisätutkimukset	29
Muu pitkäaikaissuuranta.....	32
4. LVAD-potilaan hoidon erityispiirteet.....	33
Ennen LVAD-asennusta	33
LVAD-potilaan seuranta	35
Lääkehoito LVAD-potilaalla	37

5. Ennen keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtoa	43
Yleiset indikaatiot keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtoarvioon lähettämiseksi	43
Tautikohtaiset indikaatiot.....	44
Kontraindikaatiot	48
Keuhkon- tai sydänkeuhkonsiirtoarvio	50
Keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtoa odottavien potilaiden seuranta	52
6. Lääkehoito keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa.....	55
Hyljinnäestolääkitys keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa	55
Antimikrobiaalinen profylaksia keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa	60
Muu perioperatiivinen lääkitys keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa	64
Lääkitys keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa kotiutusvaiheessa	65
Kystinen fibroosi (CF) potilaiden erityispiirteet	65
7. Seuranta keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirron jälkeen.....	67
Yleistä	67
Pitkäaikaissairauksien lääkehoito	70
8. Immunosuppressiiviset lääkkeet	73
Takrolimuusi	73
Siklosporiini.....	75
Mykofenolaattimofetiili (MMF)	77
Atsatiopriini	79
Kortikosteroidit.....	80
Everolimuusi.....	82
Sirolimuusi.....	83

Antitymosyyttiglobuliini (ATG)	84
Basiliksimabi	86
Rituksimabi	86
9. Akuutin rejektion hoito sydänsiirroissa	88
Kliiniset oireet	88
Yleiset hoitolinjat	89
Sepelvaltimotauti ja krooninen rejektio (cardiac allograft vasculopathy, CAV)	92
10. Akuutin rejektion hoito keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa	95
Kliiniset oireet	95
Yleiset hoitolinjat	97
Keuhkosiirrännäisen krooninen hyljintä (chronic lung allograft dysfunction, CLAD)	100
11. Infektioprofylaksia ja -hoito	101
Johdanto	101
Septisen potilaan empiirinen antibioottihoito	102
Pneumocystis jirovecii –pneumonia (PJP)	103
Toksoplasmoosi	106
Sytomegalovirus (CMV) ja herpes simplex profylaksia	108
CMV-profylaksian jälkeinen seuranta ja pre-emptiivinen hoito	111
Sytomegalovirusinfektion lääkehoito	112
Vaikeahoitoiset ja resistentit syttomegalovirusinfektiot	113
Aspergillus ja muut sieni-infektiot	114
Rokotukset	115
Tuberkuloosi ja trooppiset sairaudet	117
Hepatiitit	118

12. Pitkäaikaishoito ja pitkäaikaiskomplikaatioiden esto	124
Johdanto	124
Eteisvärinä ja eteislepatus	125
Maligniteetit	126
Verenpainetauti	127
Hyperlipidemia ja statiinien käyttö siirtopotilailla	128
Krooninen munuaisten vajaatoiminta	130
Osteoporoosi	131
Diabetes elinsiirron jälkeen	132
Perhesuunnittelu	134
13. SPR Veripalvelun elinsiirtotutkimusten tilausohje.....	135

1. Ennen sydänsiirtoa ja LVAD-hoitoa

Yleiset indikaatiot sydänsiirto- ja LVAD-hoitoarvioon lähettämiseksi

Sydänsiirron ja LVAD-hoidon tavoitteena on parantaa potilaan suorituskykyä ja elämänlaatua sekä lisätä elinaikaa. Hoitoja tarjotaan tarkoin valikoiduille potilaille, joilla on loppuvaiheen sydämen vajaatoiminta, joka ei reagoi muuhun hoitoon.

Koska sydänsiirteitä on rajallisesti, kaikki potilaat arvioidaan yhdenvertaisesti sydänsiirto- ja LVAD-hoitoa varten.

Loppuvaiheen sydämen vajaatoiminnan tunnistamiseen ja oikea-aikaisen hoitoon ohjauksen apuna voidaan käyttää **I NEED HELP -muistisääntöä** (alla). Potilas tulisi lähettää arvioon, jos yksikin kriteereistä täyttyy.

Lähettävässä yksikössä potilaalle tulee kertoa selkeästi lähettämisen syy, jotta potilas ymmärtää ja hyväksyy arvioon lähettämisen. Potilas tarvitsee usein aikaa sopeutua suunniteltuihin hoitoihin, ja mahdollisia muita terveydellisiä tekijöitä tulee optimoida ennen siirtolistalle harkitsemista.

Lähettävän lääkärin ollessa epävarma mahdollisista vasta-aiheista, suositellaan varhaista konsultaatiota sydänsiirtoyksikön kanssa tai alustavan lähetteen tekemistä ennen laajojen selvitysten aloittamista.

Indikaatiot

- Vaikeat, levossa tai vähäisessä rasituksessa (NYHA III-IV) ilmenevät oireet optimaalisesta lääke-, laite- ja läppähoidosta huolimatta
- Spiroergometria:
 - VO₂max beetasalpaajan kanssa ≤ 12 ml/kg/min
 - VO₂max ilman beetasalpaajaa ≤ 14 ml/kg/min
 - Naiset tai ≤ 50 -vuotiaat <50 % odotusarvosta
 - VE/VCO₂ -slope >35 , erityisesti, jos rasitus on submaksimaalinen
- Hoidolle reagoimaton kardiogeeninen shokki
- Inotropiariippuvuus riittävän kudospesuusion ylläpitämiseksi
- Vaikea sydämen vajaatoiminta ja rintakipuoireisto revaskularisaatiosta huolimatta
- Sydämen vajaatoimintaan liittyvä vaikeahoitoinen rytmihäiriötaipumus huolimatta lääke- ja ablaatiohoidosta

Sydänsiirron ja LVAD-hoidon aiheellisuus perustuu potilaan fyysisen ja psyykkisen tilanteen kokonaisvaltaiseen arvioon.

I NEED HELP -muistisääntö

- I** – *Inotropes* - riippuvuus iv-inotroopista
- N** – *NYHA/proBNP*: NYHA-luokka III-IV ja/tai korkea proBNP
- E** – *End-organ dysfunction*: krea >150 μ mol/l, urea >15 mmol/l, maksan toimintahäiriö
- E** – *Ejection fraction*: EF <35 %
- D** – *Defibrillator shocks*: toistuvat ICD-iskut
- H** – *Hospitalizations*: toistuvat vajaatoimintajaksojen sairaalahoidot

- E** – *Edema/Escalating diuretics*: turvotus tai keuhkokongestio diureeteista huolimatta
- L** – *Low blood pressure*: RR <90–100 mmHg, takykardia
- P** – *Prognostic medication*: potilas ei siedä optimaalista lääkitystä

Kontraindikaatiot

Absoluutiset

- Ikä >65–70 v sydänsiirrolle; >75 v LVAD-hoidolle
- Maligniteetti, jolla korkea uusiutumiskapasiteetti tai kuolleisuus
- Vaikea raihnaisuus tai huono kuntoutumiskapasiteetti
- Hoitoresistentti psyykkinen epävakaus tai pysyvästi huono hoitoon sitoutuminen
- Korkea keuhkoverenkierron vastus on kontraindikaatio sydänsiirrolle, jolloin LVAD-hoito voi toimia siltana sydänsiirtoon
- Merkittävä oireinen aivoverisuonisairaus
- Hallitsematon akuutti tai krooninen infektio
- HIV-infektio, jos mitattavissa oleva virusmäärä
- Progressiivinen kognitiivinen alenema
- Alkoholi- tai muu päihderiippuvuus tai lääkkeiden väärinkäyttö
- Tupakointi ja nikotiinivalmisteiden käyttö
- Muu hallitsematon sairaus, joka rajoittaa potilaan eloonjäämistä siirron jälkeen

Suhteelliset

Useat suhteelliset vasta-aiheet saattavat muodostaa esteen sydänsiirrolle, vaikka potilaalla ei olisi yhtään ehdotonta vasta-aihetta. Joidenkin suhteellisten kontraindikaatioiden kohdalla LVAD-hoito voi toimia siltahoitona tai vaihtoehtona sydänsiirrolle.

1. ENNEN SYDÄNSIIRTOA JA LVAD-HOITOA

- Kohonnut keuhkoverenkierron vastus (selvitä syy ja mahdollinen palautuvuus)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min/1,73 m²)
- Vaikea maksan toimintahäiriö
- Vaikea-asteinen krooninen keuhkosairaus
- Amyloidoosi tai muu systeemisairaus
- Huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, johon liittyy elinvaurioita
- Hematologiset häiriöt (vuototaipumus, kohonnut tukosalttius, luuydinsairaus)
- Yleistynyt ateroskleroosi
- Merkittävä ylipaino (BMI >30–35)
- Raihnaisuus tai heikko toimintakyky
- Kirurginen riskikasauma (resternotomia, posliiniaortta)
- Psykykinen epävakaus tai kognitiivinen häiriö
- Heikko tai puuttuva sosiaalinen tukiverkko

Sydänsiirto- ja LVAD-arvio

Läheffävssä sairaalassa tehtävät tutkimukset

Laboratoriotutkimukset

- TVK, LA, CRP
- Krea (eGFR), Urea, CK, elektrolyytit (Na, K, Cl, Ca-ion, Mg)
- Gluk, ALAT, Afos, Amyl, Bil, Prealb, Alb, HBA1c, ProBNP
- Kolesterolit, triglyseridit
- TSH
- U-AlbKre
- PAPA (naiset >40 v)
- PSA miehet (>50 v)

Toimintakyky

- 6 minuutin kävelytesti
- Lihaskuntotestaus
- Paino, pituus, vyötärön ympärys

Sydäntutkimukset

- EKG
- Sydämen ultraääni
- Oikean puolen katetrisaatio
- Koronaariangiografia
- Spiroergometria

Kuvantaminen

- Thorax-rtg
- Keuhkojen TT-angiografia ja vartalon TT (tai vatsan UÄ nuorilta)
- Tarvittaessa ventilaatio-perfuusiotutkimus
- Kaulasuonten UÄ (>55 v tai aivoverisuonisairaus)
- ABL-mittaukset tai alaraaja MRI-angiografia riskipotilailla
- Ortopantomografia
- Mammografia (naiset >40 v)
- Luustontiheysmittaus

Muut

- Spirometria
- Tarvittaessa kolonoskopia / gastroskopia
- Fontan-potilailla maksan kuvantaminen ja tarvittaessa biopsia

HUSissa tehtävät lisätutkimukset

Laboratoriotutkimukset

- Veriryhmä ja vasta-ainetutkimukset
- HLA-tyypitys (HLA-SyKe) ja valkosoluvasta-aineet (Leu-EO)
- Hyttymistekijät (P-Trombot, P-Hyyttek, F-XIII, vWF aktiivisuus ja antigeeni)
- Virusserologiat (HIVAgAb, HCVAb, HBcAb, HBsAb, HBsAg, CMVAb, VZVAb, EBVAb, ToxoAb, S-TrpaAb, S-MorbAb)
- Farmakogeneettinen paneeli (PGX-D)

Pulmonaalihypertensio ja vasoreaktiivisuustesti

Pitkittyneen vaikean sydämen vajaatoiminnan seurauksena keuhkoverenkierron vastus voi kohota passiivisesti korkean vasemman puolen täyttöpaineen seurauksena (postkapillaarinen pulmonaalihypertensio) tai aktiivisesti, jolloin keuhkovaltimot reagoivat kohonneeseen täyttöpaineeseen (kombinoitu pre- ja postkapillaarinen pulmonaalihypertensio). Pulmonaalihypertension tunnistamiseksi sydänsiirtoarvion yhteydessä suoritetaan sydämen oikean puolen katetrisaatio (OPK). Mittaukset tulee tehdä normovoleemisessa tilassa (matala CVP, matala RA paine). Tarvittaessa mittaukset uusitaan 24–48 tunnin kuluttua inotrooppi- ja diureettihoidon jälkeen.

Mikäli potilaalla todetaan merkittävä pulmonaalihypertensio (systolinen paine ≥ 50 mmHg ja transpulmonaaligradientti ≥ 15 mmHg tai keuhkoverenkierron vastus ≥ 3 Wy), tehdään vasoreaktiivisuustestaus. Yleisesti testauksessa käytettäviä vasoaktiiveja ovat i.v. epoprostenoli (Flolan), inhaloitava NO, iloprosti-inhalaatio tai milrinoni-infuusio.

Käytettäessä epoprostenoli-infuusiota (2–16 ng/kg/min) annosta nostetaan 3–5 minuutin välein maksimaaliseen siedettyyn annokseen asti ja infusoidaan vähintään 5 minuutin ajan ennen mittauksia (PAm, PCWm, CO ja valtimoverenpaine). Tavallisia haittavaikutuksia ovat kasvojen punoitus ja kuumotus, takykardia, pahoinvointi ja päänsärkyä. Jos transpulmonaaligradienitti laskee tasolle <15 mmHg ja keuhkoverenkierron vastus tasolle <3 Wy samalla, kun systolinen verenpaine pysyy >85 mmHg, viittaa tämä keuhkoverenkierron tyydyttävään reaktiivisuuteen.

Keuhkovaltimoita laajentavan lääkityksen aloitusta (sildenafilili) tulee harkita tapauskohtaisesti kaikilla potilailla, joilla todetaan kohonnut keuhkoverenkierron vastus. Hoitotulos arvioidaan uudella OPK:lla, tavallisesti 2–3 kuukauden lääkehoidon jälkeen. Osalla potilaista sydämen vajaatoiminta voi hoidon alussa vaikeutua, minkä vuoksi epästabieleilla potilailla hoito tulee aloittaa vuodeosastolla tiiviissä kliinisessä seurannassa. Sildenafilili annostellaan varovaisesti, alkuun 10 mg x 3 ja myöhemmin voidaan nostaa annokseen 20–40 mg x 3. Mikäli sildenafilihoitolla ei saavuteta tavoiteltua vastetta, voidaan harkita LVAD-hoitoa joko siltana siirtoon tai vaihtoehtohoitona.

Sydänsiirtoa odottavien potilaiden seuranta

- Kliiniset kontrollit 2–4 kuukauden välein
- Toistuvat vajaatoimintahoidot voivat olla indikaatio LVAD-hoidolle
- Kotona olevat potilaat ovat viikottain yhteydessä elinsiirtokoordinaattoriin

Kontrollien yhteydessä arvioitava

- Hemodynamiikan tila
- Infektiot
- Munuaisten ja maksan toiminta
- Lihaskunto
- Painonhallinta ja ravitsemus

Kontrollitutkimukset

- TVK, CRP, Na, K, Krea, Urea, ProBNP, ALAT, AFOS, Bil, INR
- EKG
- Sydämen UÄ
- Thorax-rtg tarpeen mukaan

Rokotukset

- **HLA-vasta-aineet 3 kk välein**
(tai 6 kk, jos PRA negatiivinen).
- **OPK 1–2 vuoden välein**

Luuston hoito

- D-vitamiini + kalsium kaikille
- Tsoledronaatti 5 mg infuusio 12 kk välein leikkausta odotellessa, jos
 - T-score osteoporoosin tasolla
 - Sairastettu pienienerginen murtuma
 - Glukokortikoidihoito ja osteopenia

Farmakogeneettinen paneeli

- Testi toteutetaan listauksen yhteydessä ja tuloksen perusteella kardiologi merkitsee potilasasiakirjoihin:
 - Takrolimuusin annostelu perioperatiivisesti
 - Mikä statiini on potilaalle turvallisin siirron jälkeen
 - Voiko atsatiopriinia käyttää
- Sopivatko kodeiini, tramadoli ja ondansetroni käytettäväksi potilaalle

Välittömästi ennen sydänsiirtoa tehtävät tutkimukset

- Sopivuuskoe
- TVK, K, Na, Krea, Mg, CRP, Gluk, AFOS, ALAT, Bil, Alb, Ca, Uraat, Pi, Cl
- INR, Hyyttek, FXIII, vWF-Ag, vWF-AKT, FVIII, FV, Multiplate
- B-Elin Kim
- pocABRC
- Vilejelynäytteet, jos sairaalahoito ulkomailla 12kk sisällä
- MRSA Vi, MDRsVi, VREVi
- CaauVi (Candida auris)

2. Lääkehoito sydänsiirroissa

Hyljinnänestolääkitys sydänsiirroissa

- Sydänsiirron yhteydessä annetaan yleensä ATG-induktiohoito.
- Matalan riskin potilailla (PRA0% ja munuaisten toiminta kohtalainen) voidaan harkita induktiohoidon poisjättämistä. Katso erillinen protokolla alla.
- Ensisijainen kalsineuriini-inhibiittori (CNI) on takrolimuusi. Katso farmakogeneettisen paneelin tulos annostuksen aloittamista varten.

Seuraava lääkitysohje koskee potilaita, joille annetaan induktiohoito ja jotka saapuvat teho-osastolle ilta-päivällä tai illalla. Tarvittaessa aikataulua voi siirtää 12 tuntia eteenpäin.

	ATG iv	Takrolimuusi po/nml	Metyyliprednisoloni iv tai prednisoloni po	Mykofenolaatti- mofetiili po/nml/iv
PREOP				1000 mg
PERIOP	-	-	250 mg leikkauksen alussa 500 mg ennen reperfuusiota 250 mg leikkauksen lopussa	
0 POP klo 20	100 mg, kuusi tuntia reperfuusiosta, 8 h infuusio	-	125 mg yksi tunti ennen ATG	1000 mg
1 POP klo 8 ja klo 20	-	-	125 mg x 2	1000 mg x 2
2 POP klo 8 ja klo 20	100 mg, 24 tuntia edellisestä annoksesta, 8 h infuusio	-	40 mg yksi tunti ennen ATG	1000 mg x 2
Ylläpito Klo 8 ja klo 20		Takrolimuusi 2–3 mg x 2 po/nml	Prednisoloni 70 mg x 1, annosta pienennetään 5 mg/vrk, kunnes annos on 15 mg/vrk	500–1000 mg x 2

Takrolimuusin ja siklosporiinin massaspektrometriset tavoitepitoisuudet* sydänsiirron jälkeen potilailla, joille annettu induktiohoito.

	0–3 kk (µg/l)	3–6 kk(µg/l)	6–12 kk(µg/l)	1–2 v (µg/l)	> 2 v (µg/l)
B-Tacro	10–12	8–10	6–8	6–8	5–7
B-CyA	200–300	175–225	150–200	100–150	80–120

Immunokemialliset menetelmät saattavat antaa jopa 20–30 % korkeampia pitoisuuksia riippuen menetelmästä.

Matalan riskin potilas, jolle ei anneta induktiohoitoa

Lääkitysohje potilaille, joille ei anneta induktiohoitoa ja potilas saapuu teho-osastolle iltapäivästä tai illasta. Muuta tarvittaessa aikataulua 12 tuntia eteenpäin. Ensijainen kalsineuriini-inhibiittori (CNI) on takrolimuusi. Katso farmakogeneettisen paneelin tulos annostuksen aloittamista varten.

	Takroli- muusi po/nml	Metyylipredni- soloni iv tai prednisoloni po	Mykofenolaattimofetiili po/nml/iv
PREOP			1000 mg
PERIOP	-	250 mg leikkauksen alussa 500 mg ennen reperfuusiota 250 mg leikkauksen lopussa	
0 POP klo 20	-	125 mg	1000 mg
1 POP klo 8 ja klo 20	2–3 mg x 2	125 mg x 2	1000 mg x 2
2 POP klo 8 ja klo 20	Tavoite- pitoisuus	40 mg	1000 mg x 2
Ylläpito Klo 8 ja klo 20	Tavoite- pitoisuus	Prednisoloni 40 mg x 1, pienennä annosta 5 mg/viikko ja lopeta sen jälkeen kokonaan	500–1000 mg x 2

Takrolimuusin massaspektrometriset tavoitepitoisuudet sydänsiirron jälkeen matalan riskin potilailla, joille ei ole annettu induktiohoitoa.

	0–3 kk (µg/l)	3–6 kk (µg/l)	6–12 kk (µg/l)	1–2 v (µg/l)	> 2 v (µg/l)
B-Tacro	12–15	10–12	8–10	6–8	5–7

ATG-hoito

ATG (Thymoglobuliini), yleensä 100 mg x1 iv aloitetaan 6 tuntia leikkauksen päättymisestä 8 tunnin infuusiona, mikäli potilaan hemodynaamiikka on stabiili. Jos hemodynaamiikka on epästabiili, aloita ATG vasta seuraavana aamuna. Thymoglobuliini-annos toistetaan 24 tunnin kuluttua edellisen annoksen päättymisestä.

Takrolimuusi

Takrolimuusi aloitetaan farmakogeneettisen paneelin suositusten mukaisesti 2–3 vrk:n kuluttua (1–2 vrk:n kuluttua ilman induktiohoitoa) leikkauksen jälkeen pitoisuuksia seuraten. Tavoitepitoisuus 10–12 µg/l tulisi saavuttaa 5 vrk:n kuluttuessa leikkauksesta.

Suomalaiset potilaat ovat valtaosaltaan hitaita takrolimuusin metaboloijia. Tavanomainen aloitusannos on 0,05 mg/kg/vrk p.o. eli 2–3 mg x 2 p.o.

Jos farmakogeneettisen paneelin mukaan metabolia on tavanomaista nopeampi, aloitusannos voi olla kaksinkertainen: 0,1 mg/kg/vrk eli 4–6 mg x 2 p.o. Aloitusannos ei saisi ylittää annosta 0,3 mg/kg/vrk.

Annostelussa on huomioitava:

- Ikä
- Lääkeyhteisvaikutukset
- Muut sairaudet
- Maksan vajaatoiminta
- Paastoaminen
- Ripuli

Siklosporiini

Siklosporiini aloitetaan annoksella 200–300 mg x 2 po/nml. Tavoitepitoisuus 250–350 µg/l ensimmäisinä viikkoina.

Prednisoloni

Induktiohoidon saaneilla potilailla prednisoloni aloitetaan annoksella 70 mg x 1 po (1 mg/kg/vrk). Annosta pienennetään 5 mg/vrk, kunnes ylläpitoannos 15 mg x 1 po (0,2 mg/kg/vrk) saavutetaan. Tällä annoksella jatketaan 2–3 kk siirrosta, jonka jälkeen annosta vähennetään. Mahdollisuuksien mukaan Prednisoloni lopetetaan 6 kk kuluessa siirrosta, mikäli alla olevat kriteerit täyttyvät.

Sydänsiirtopotilas voidaan vieroittaa prednisolonista, jos

- Potilaan vointi, munuaisten toiminta ja siirrännäisen tila ovat vakaita eikä potilas ole sairastanut jättisolomyokardiittia
- Potilailla, joilla on ollut sydänsarkoidoosi ja jotka saavat sydänsiirteen, tulisi tarvittaessa jatkaa pienen kortikosteroidiannoksen käyttöä sarkoidoosin uusiutumisen estämiseksi. (ISHLT 2023).
- Potilaalla ei ole ollut merkittäviä rejektioepisodeja ensimmäisten kuukausien aikana eikä ennen prednisoloni-vieroituksen aloittamista
- Potilaalla ei ole siirron yhteydessä ollut HLA- eikä luovuttajaspesifisiä vasta-aineita

2. LÄÄKEHOITO SYDÄNSIIRROISSA

- Takrolimuusi- tai siklosporiinipitoisuudet ovat ajantasaisilla tavoitetasoilla

Matalan riskin potilas ilman induktiota

Matalan riskin potilailla, jotka eivät ole saaneet induktiohoitoa, prednisoloni aloitetaan annoksella 40 mg x1. Annosta vähennetään 5 mg/viikko ja lääke lopetetaan kokonaan 8 viikon kuluttua.

Solusykli-inhibiittorit (MMF/AZA)

Ensisijainen solusykli-inhibiittori sydänsiirron jälkeen on mykofenolaattimofetiili (MMF), joka aloitetaan perioperatiivisesti.

- Tavoiteannos: 1000 mg x 2 takrolimuusin kanssa ensimmäisen viikon ajan
- Tämän jälkeen annosta voidaan usein laskea annokseen 500 mg x 2

Yleisiä haittavaikutuksia ovat:

- GI-oireet
- Leukopenia (usein 1. kuukauden jälkeen), joka voi vaatia annosmuutoksia

Jos leukosyyttitaso laskee <4 tasolle, MMF-annoksen pienentäminen on suositeltavaa.

Merkittävässä munuaisten vajaatoiminnassa aloitusannos 250–500 mg x 2.

MMF ja valgansikloviiri

Valgansikloviiriprofylaksian aikana MMF-annosta joudutaan usein pienentämään, tauottamaan tai jopa lopettamaan leukopenian vuoksi.

Tällöin on potilaskohtaisesti arvioitava, tuleeko CNI-tavoitepitoisuutta pitää tilapäisesti normaalia korkeampana.

Valgansikloviirin lopettamisen jälkeen voidaan harkita MMF-annoksen nostoa tai uudelleenaloitusta.

Mykofenolihappo

Mykofenolihappo on valmiste, jolla on eri annostus. Sitä ei yleensä käytetä.

Jos mykofenolihappoa käytetään, konversio:
180 mg mykofenolihappoa vastaa 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

Atsatiopriini (AZA)

AZA on vaihtoehto MMF-hoidolle etenkin, jos GI-haitat rajoittavat MMF-hoitoa.

- Tavanomainen annos on: 50–100 mg/vrk

Ennen AZA-hoidon aloitusta on varmistettava farmakogeneettisen paneelin perusteella, että lääkitys sopii potilaalle.

mTOR-estäjät (everolimuusi ja sirolimuusi)

MTOR-estäjä voidaan aloittaa aikaisintaan 3 kuukautta sydänsiirron jälkeen.

Sen avulla voidaan pienentää CNI-annosta potilailla, joilla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta.

Lisäksi mTOR-estäjiä voidaan käyttää myöhemmin:

- Hidastamaan vaskulopatian kehittymistä
- Maligniteettien yhteydessä

2. LÄÄKEHOITO SYDÄNSIIROISSA

Everolimuusi tavoitepitoisuudet:

- Ilman takrolimuusia: 6–10 µg/l. Yhdessä takrolimuusin kanssa: 3–8 µg/l (tällöin B-tacro tavoite 3–8 µg/l)

Antimikrobiaalinen profylaksia sydänsiirrossa

Antibakteriaallinen profylaksia

- Kefuroksiimi 1.5 g x 1 iv induktiossa ja sen jälkeen 1.5 g x 3 iv kunnes dreelit poistettu
- Kefalosporiiniallergisille: meropeneemi 1 g x 1 iv induktiossa, sitten 1 g x 3 iv
- Mekaaninen tukilaite (LVAD tms.): meropeneemi 1 g x 3 iv kunnes viljely- ja herkkyysvastaukset saadaan. Jos siirtoa edeltävästi on ollut driveline-infektioita, konsultoi infektiolääkärää profylaksiasta.

Suuhygienia

- Klooriheksidiiniliuos 10 ml x 2 tai -geeli 2,5 cm x 2
- Nystatiiniliuos 1 ml x 4 suun hoitoon ensimmäisten viikkojen ajan siirron jälkeen

CMV- ja herpes simplex profylaksia

Aloitetaan, kun diureesi hyvä ja potilas kykenee ottamaan lääkkeen po, yleensä 3–7 päivää siirosta.

Asikloviiri

- 200 mg x 3 po 3 kk:n ajan HSV-profylaksiana, jos sekä luovuttaja että vastaanottaja ovat CMV-negatiivisia (D-/R-)
- Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa annos 200 mg x 2 po

Valgansikloviiri

- Kts. annostaulukko alla
- Huomioi annostuksessa munuaisten vajaatoiminta, leukopenia < 4 ja neutropenia < 1,5
- Seuraa munuaisfunktion paranemista ja nosta tarvittaessa annosta, erityisesti riskiryhmässä D+/ R-, jotta annos ei jää liian matalaksi

Asikloviiri-/valgansikloviiri-profylaksian kesto CMV-statusen mukaan

CMV serologinen status Luovuttaja (D)/ Vastaanottaja (R)	Profylaksian kesto
D-/R-	Asikloviiri 3 kk
D-/R+, D+/R+	Valgansikloviiri 3 kk
D+/R-	Valgansikloviiri 6 kk

Valgansikloviirin profylaksia-annos munuaisfunktion mukaan

eGFR	Valgansikloviiriannos
≥ 60	450 mg x 1 (R+) tai 900 mg x 1 (D+/R-)
40-59	450 mg x1
25-39	450 mg x 1 maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin
10-24, dialyysi	450 mg x 1 maanantaisin ja perjantaisin

***Pneumocystis jirovecii* -pneumonian ja toksoplasmoosin profylaksia**

- Sulfametoksatsoli 400 mg ja trimetopriimi 80 mg 1x1 po maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin 6 kk ajan

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (esim. dialyysi):

- Sama annos 1x1, mutta vain maanantaisin ja perjantaisin 6 kk ajan

Sulfa-allergisille tai jos krea > 200 µmol/l:

- Pentamidiini 100–300 mg inhaloiden 1x/kk

Sydämensiirto C-hepatiittiposiitiiviselta luovuttajalta C-hepatiittinegatiiviselle saajalle

Viruslääkehoito aloitetaan ensimmäisenä postoperatiivisena vuorokautena.

Kts. Tarkemmin kappale Infektioprofylaksia ja -hoito.

Sydämensiirto ja B-hepatiitti

Kts. Infektioprofylaksi ja -hoito, kappale Hepatiitit

Muu perioperatiivinen lääkitys sydänsirroissa

- Daltepariini 2500 ky x 2, aloitus 24–36 tuntia leikkauksesta, mikäli ei ole dreenuvuotoa ja jatketaan koko sairaalassaoloajan
- Omepratsoli 40 mg x 1 iv, jatkossa 20–40 mg x 1 po tai muu PPI
- Magnesium 500 mg x1, P-Mg tavoite > 0,6 mmol/l
- Ramipriili 2,5 mg x 1 po, ad 5 mg x 2 po ensisijainen verenpainelääke, jos munuaisten toiminta ei ole selvästi alentunut
- Felodipiini 2.5 mg x 1 po, ad 5 mg x 2 po, ensisijainen verenpainelääke vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä
- Simvastatiini 10 mg x 1, Pravastatiini aloitusannos 20 mg x 1 tai Atorvastatiini 20 mg x 1
- Sildenafilili 20 mg x 3 ensimmäinen kuukausi, 20 mg x 2 toinen kuukausi, 20 mg x 1 kolmas kuukausi sydänsiirrosta, tarvittaessa pulmonaalihypertension hoitoon sydänsiirtopotilailla
- Makrogoli 12 g x 2, natriumpikosulfaatti 14/21 tippaa x 1 ja metoklopramidi 10 mg x 3 iv vatsantoimintaan välittömästi siirron jälkeen
- ASA 100 mg x 1 po, aloitus ennen kotiutumista, ensimmäisen EMB:n jälkeen
- Osteoporoosiprofylaksia: kalsium ja D-vitamiinisubstituutio Ca^{2+} 500 mg + D3-vitamiini 10 µg 1x2 po
- Furosemidi ensisijaisena diureettina nestelastin purkuun
- Hoitoresistentissä nestelastissa metolatsoni 2.5–5 mg x 1 yhdistettynä furosemiidiin
- Ei spironolaktonia hyperkalemiavaaran vuoksi
- Parasetamoli 0.5–1 g x 3–4 po
- Tramadoli 50–100 mg x 3–4 po/iv
- Ei NSAID-lääkkeitä!

Sydänsiirtopotilaan lääkitys kotiutusvaiheessa

Annokset alla on tarkoitettu potilaille, joiden munuaisten toiminta on vain lievästi alentunut.

Elinikäinen lääkitys

- Takrolimuusi tai siklosporiini, e.o.m.
- Mykofenolaattimofetiili 0,5–1 g x 2 tai atsatiopriini 50–75 mg x 2 (ei yhdessä allopurinolin kanssa)
- Prednisoloni e.o.m.
- Magnesium 250 mg 2 x 1
- Ca 500 mg + D3-vitamiini 10 ug 2 x 1
- Statiini: simvastatiini 10–20 mg x 1 tai pravastatiini 20 mg–40 mg x 1 tai atorvastatiini 20 mg x 1
- ASA 100 mg x 1, aloitus ensimmäisen EMB:n jälkeen

Profylaktinen lääkitys

- Omepratsoli 20–40 mg x 1 kortikosteroidihoidon ajan
- Asikloviiri 200 mg x 3 kolmen kk:n ajan, jos sekä luovuttaja että vastaanottaja CMV-negatiiviset
- Valgansikloviiri 450 mg x 1 kolmen kk:n ajan, jos vastaanottaja CMV-positiivinen
- Valgansikloviiri 900 mg x 1 kuuden kk:n ajan, jos luovuttaja CMV-positiivinen ja vastaanottaja CMV-negatiivinen
- Sulfametoksatsoli 400 mg ja trimetopriimi 80 mg 1 x 1 ma, ke ja pe kuuden kk:n ajan
- Ramipriili 2,5–10 mg/vrk ja/tai felodipiini 2,5–10 mg/vrk
- Sildenafilili 20 mg x 3 pulmonaalihypertension hoitoon, jos keuhkoverenkierron vastus on ollut koholla ennen siirtoa. Lääkityksen purku ensimmäisten kuukausien aikana
- Tarvittava kipulääkitys: parasetamoli ja/tai tramadoli

3. Seuranta sydänsiirron jälkeen

Yleistä

- Sydänsiirtopotilaiden postoperatiivinen seuranta tapahtuu pääosin HUSissa ensimmäisen vuoden ajan siirrosta ja sen jälkeen yhteistyössä lähettävän yksikön kanssa, pääasiassa poliklinisesti.
- Keskeiset tavoitteet ovat:** Hyljinnän esto ja varhainen toteaminen, infektioiden torjunta ja metabolisten ja muiden hyljinnänestolääkitykseen liittyvien sivuvaikutusten ehkäisy sekä hallinta (Kts. Luku pitkäaikaishoito ja pitkäaikaiskomplikaatioiden esto)
- Kaikki siirtopotilaat ohjataan toteuttamaan kotiseurantaa, johon kuuluu **painon, sykkeen, verenpaineen ja kainalolämmön mittaaminen päivittäin 3 kuukauden ajan** sydänsiirrosta. Muutoksista potilas on yhteydessä elinsiirtokoordinaattoriin.

Aika siirrosta	EVO/VO	Toimenpiteet / Seuranta
Ennen kotiutusta		EMB (2 vko), cfDNA, proBNP, Tnl
Kotiutuksen jälkeen	EVO	1 krt/vko: Tx-peruslab, ProBNP, EKG
4 vko	VO	Tx-peruslab, ProBNP, Tnl, cfDNA, EKG, ECHO
5 vko	EVO	Tx-peruslab
6 vko	VO	Tx-peruslab, ProBNP, Tnl, cfDNA, EKG, ECHO
7 vko	EVO	Tx-peruslab
2 kk	VO	Tx-peruslab, ProBNP, Tnl, cfDNA, EKG, ECHO

3. SEURANTA SYDÄNSIIRRON JÄLKEEN

Aika siirrosta		Toimenpiteet / Seuranta
2,5 kk	EVO	Tx-peruslab, cfDNA
3 kk	VO	Tx-peruslab, Mg, Ca-ion, Lipidit, ProBNP, cfDNA, PLV+viljely, S-LEU-ES, EKG, ECHO, MRI, EMB
		Jos CMV-profylaksia päättynyt, aloita P-CMV-Nh seuranta
4 kk ja 5 kk	VO	Tx- peruslab, La, ProBNP, Tnl, cfDNA, EKG, ECHO
	EVO	Tarv. 2-4vkon välein: Tx-peruslabrat, P-CMV-Nh (katso ohje alla!)
6 kk	VO	VO: Tx-peruslab, La, Tnl, cfDNA, Mg, Ca-ion, Lipidit, U-AlbKre, EKG, ECHO, Tarv. P-CMV-Nh
6, 8 ja 10 kk	EVO	3-4 vkon välein: Tx-peruslab, tarv. P-CMV-Nh
	VO	6, 8,10 kk: Tx-peruslab, La, Tnl, ProBNP, cfDNA Mg, Ca-ion , EKG, ECHO
12 kk	VO	Vuosikontrolli lab, Ca-ion, cfDNA, S-LEU-ES, THX-RTG, ECHO, koronaariangiografia
1–5 v.	VO	4 kk välein: TX-peruslab, La, ProBNP, Tnl, EKG, ECHO ja kerran vuodessa vuosikontrollilabrat 3 ja 5 v siirrosta koronaariangiografia, THX-RTG
> 5 v.	EVO	3 kk välein: PVK, Na, K, Krea, Cya/ Tacro
	VO	6 kk välein: Tx-peruslab, proBNP ECHO, EKG ja kerran vuodessa vuosikontrolli lab

TX-peruslab: TVK, K, Na, Krea, Urea, CRP, Cya/Tacro, ALAT, AFOS, Bil, B-gluc

Vuosikontrolli: TVK, K, Na, Krea, Urea, CRP, Mg, Cya/Tacro, ALAT, AFOS, Bil, B-gluc, proBNP, La, Tnl, Lipidit, HbA1c U-AlbKre , EKG

Lääkityksen arviointi seurannan yhteydessä

- **Immunosuppressio:** soveltuvuus suhteessa ajankohtaan siirrosta ja potilaan kliiniseen tilanteeseen
- **Munuaisten vajaatoiminta:** Huomioi verenpainelääkitys ja aseta B-CyA ja B-Tacro tavoitetasojen alarajoille, jos ei hyljintää
- **Lipidit:** statiinilääkityksen riittävyys; tarvittaessa lisää etsetimibi.
- Luuydinsuppressio:
 - Pienennä MMF- tai AZA-annosta, jos
 - B-leuk <4
 - B-neutrofiilit < 1.5
 - B-lymf < 0.5
- tai potilas anemisoituu ilman muuta selittävää syytä

Ihon seuranta

- Ihosyöpien riski on huomattavasti kohonnut sydänsiirron jälkeen
- Okasolusyöpä 40 x riski
- Tyvisolusyöpä 9 x riski muuhun väestöön verrattuna
- Tärkeää:
 - Auringolta suojaaminen
 - Uusien ihomuutosten ja luomien aktiivinen seuranta
 - Matala kynnyks konsultoida ihotautilääkärinä

Erityisseuranta ja lisätutkimukset

CMV seuranta

- P-CMV-Nh : 2 vkon välein 3 kk:n ajan profylaksian loputtua
- Kts. Sytomegalovirus (CMV) ja herpes simplex profylaksia sivu s. 63

3. SEURANTA SYDÄNSIIRRON JÄLKEEN

EMB (Endomyokardiaalibiopsia)

Sydänlihaskiirret on perinteinen rejektion diagnostiikkamenetelmä, mutta se on invasiivinen ja tulkitta osin subjektiivista. EMB tehdään:

- Ennen kotiutusta 2(–4) vko siirrosta
- 3 kk siirrosta
- Aina, kun herää epäily rejektioista kliinisen kuvan tai muiden tutkimusten perusteella
- Tarvittaessa 2–4 vko vaikean rejektion hoidon jälkeen kontrollibiopsiana

ECHO

Sydämen UÄ tehdään jokaisella seurantakäynnillä (tyypillisesti 3–4 kk välein).

Huomioidaan:

- Vasemman kammion systolinen ja diastolinen funktio
- Seinämien paksuus ja liikkuvuus
- Mahdollinen perikardieffuusio

dd-cfDNA

Soluvapaa DNA (cfDNA, cell-free DNA) tarkoittaa verenkierrossa olevaa solunulkoista DNA:ta, jota vapautuu mm. kudoksen vaurion seurauksena.

Kvantitointi perustuu ei-koodaavien alueiden SNP-polymorfismien määrittämiseen ja edellyttää vastaanottajan (ja mahdollisuuksien mukaan luovuttajan) SNP-määrittämisen ennen siirtoleikkausta sekä vastaanottajan verinäytteen tutkimisen noin 24 h kohdalla siirrosta.

Luovuttajaperäisen cfDNA:n (dd-cfDNA) määrä nousee heti sydänsiirron jälkeen perioperatiivisen kudoksen vaurion vuoksi, ja laskee sitten parin kuukauden aikana kohti yksilöllistä nollatasoa.

CfDNA-pitoisuus voi nousta myös muista syistä, kuten:

- Suonensisäisistä toimenpiteistä
- Infektiosta, esim. CMV-infektio

Tulkinta (6 viikon jälkeen):

- Jos dd-cfDNA:n suhteellinen osuus veressä nousee $> 0,20 \%$, tämä voi viitata akuuttiin hyljintään → epäily varmistetaan muilla menetelmillä (EMB/MRI)
- Jos suhteellinen osuus $< 0,20 \%$, hyljinnän todennäköisyys on hyvin pieni, eikä muita tutkimuksia välttämättä tarvita, mikäli potilaan kliininen vointi on hyvä ja siirteen toiminta normaali

Sydämen MRI

Sydämen MRI:tä voidaan käyttää hyljinnän diagnostiikassa.

- Hyljintäarvio perustuu T1- ja T2-relaksaatioaikoihin (laitekohtaiset viitearvot)
- T1-arvojen poikkeavuus $\geq 12/16$ segmentissä viittaa vähintään G2-tason hyljintään
- Jos lisäksi todetaan T2-kuvissa ödeemaa, kammiofunktion alenemaa, perikardinestettä tai perfuusiohäiriöitä, löydös viittaa G3-tason hyljintään.

Perioperatiivisen vaurion laajuus arvioidaan jälkitechostumakuvauksella.

T1-relaksaatioaikojen ja jälkitechostumaprofiilin seuranta antaa tietoa kroonisen, diffuusin fibroosin kehittymisestä.

Muu pitkäaikaisseuranta

Luovuttajaperäisten vasta-aineiden seuranta

Luovuttajaspesifisten vasta-aineiden seuranta:

- Heijastelee immunoaktivaatiota sydänsiirron jälkeen
- Assosioituu huonoon ennusteeseen
- S-LEU-ES mitataan rutiinisti 3 ja 12 kk kohdalla
- Tarvittaessa tiheämmin, jos epäillään vasta-ainevälitteistä hyljintää

Koronaariangiografia

- 1, 3 ja 5 v siirrosta
- Tämän jälkeen harkinnan mukaan, jos:
- Aikaisemmissa angiografioissa progressiivisia muutoksia
- Osoitus iskemiasta
- Sydänsiirteen toiminta heikkenee

Luustontiheys

- Ks. liitännäissairauksien hoito
- Tutkitaan yksilöllisesti potilailta, joilla pitkäaikainen kortisonihoito

4. LVAD-potilaan hoidon erityispiirteet

Ennen LVAD-asennusta

Hemodynamiikan optimointi ennen LVAD-asennusta

- Tavoitteena CVP 5-12 mmHg ja PCWP 15-20 mmHg; käyttää iv-furosemiidiä ja iv-milrinonia 0,5–1 mg/h

Verikokeet

Korkeintaan 2 viikkoa vanhat

- PVK-TKD, K, Na, Krea, Urea, Bil, ALAT, AFOS, ProBNP, CRP, Ca, Mg, Pi, Ca-Ion, Alb, Uraat, S-Prot, pre-alb
- vWF-Ag, vWF-Akt, Hyyttek, Trombot, FV, FXIII, Multiplate, INR, LD

Kertaalleen katsottavat

- E-ABORh
- HIVABAg, HCVAb, HBcAb, HBsAg, TrpaAb
- Kol, Kol-LDL, Kol- HDL, Trigly
- T4-V, TSH
- Ferriit, TfR, Trfesat: fR-Fe, fP-transf,
- PSA-suh (> 55-v miehet)

Hemokompatibiliteetin optimointi

- Lopeta verihitale-estäjät ja varfariini **5 päivää ennen** toimenpidettä
- Aloita LMWH (esim. enoksapariini 20–40 mg x 2 s.c. tai daltepariini 2500–5000 IU x 2 s.c.)
- LMWH lopetetaan 24 tuntia ennen toimenpidettä
- Jos potilas on VA-ECMO-hoidossa, lopeta hepariini-infuusio 2 tuntia ennen leikkaussaliin siirtymistä.

4. LVAD-POTILAAN HOIDON ERITYISPIIRTEET

- Anna synteettistä K1-vitamiinia (Konakion® Novum 10 mg/ml) 5 mg suun kautta (nestemäisenä) 12 tuntia ennen leikkaussaliin menoa.
- Hemoglobiini normaali, minimi >100 g/L
- Trombosyytit normaali, minimi >100 E9/L

Yleiskunto, ravitsemus ja infektioiden ehkäisy

- Ravitsemuksen optimointi
- Fysioterapeuttinen kuntoutus

Staphylococcus aureus –dekolonisaatio

Tavoitteena leikkausalueen *S. aureus* -infektioiden vähentäminen

Hoidot toteutetaan 2x päivässä aamuin illoin 5 vrk ajan juuri ennen leikkausta

- Bactroban nasal -nenävoide:
 - Voide (n. 1 cm raita) molempiin sieraimiin. Sieraimia painellaan yhteen ja pyöritellään niitä kevyesti etusormen ja peukalon välissä
- Kokovartalopesu:
 - EriSept CHG-pesuvaaho tai BactiScrub-pesugeeli
- Huonokuntoinen potilas, jota ei voida suihkuttaa:
 - Ihoa pyyhitään Chlorhexidine-puhdistusliinoilla
- Kts. tarkemmin Infektiosairauksien erillinen ohje

Antikoagulaatio Heartmate 3-asennuksen jälkeen

Päivä 0

- Ei antikoagulantteja
- Seuraa hemostaasia

Päivä 1

- LMWH enoksapariini 20–40 mg x 2 s.c. tai daltepariini 2500–5000 IU x 2 s.c. ja
- Varfariinin aloitus, kun hemostaasi saavutettu
- Jatka LMWH:ta, kunnes INR on ollut 2 vrk tavoitetasolla

INR-tavoite

- Ensimmäiset 6 viikkoa: INR 2.0–2.5
- 6 viikon jälkeen: INR 1.8–2.2, vaikka potilaalla olisi eteisvärinä. Vaikeissa infektioissa voi olla tarve nostaa INR-tasolle 2.0–2.5

Vaihtoehto varfariinille

- Joillakin vakailta HM3-potilailla voidaan käyttää matala-annoksista apiksabaania 2.5 mg x 2
- Aloitus aikaisintaan 2 kk LVAD-asennuksen jälkeen

Milloin LMWH-hoito LVAD-potilaalle jatkossa?

Ensimmäiset 6 viikkoa

- Jos INR <1.8:
 - Nosta varfariiniannosta ja aloita LMWH
- Jos kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min:
 - Enoksapariini 20–40 mg x 2 s.c. tai daltepariini 2500–5000 IU x 2 s.c.
- Jos kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min:
 - Enoksapariini 20 mg x 2 s.c. tai daltepariini 2500 IU x 2 s.c.

6 viikon jälkeen

- Jos INR ≤ 1.4 , LMWH-siltahoito samoin periaattein
- Kun INR ≥ 1.6 voidaan siltahoito lopettaa

LVAD-potilaan seuranta

Yleispiirteet

Koordinaattorin seuranta:

- Vointisoitot ja perusverikokeet aluksi viikoittain ja potilaan voinnin vakaantuessa 2–3 vko välein
- Perusverikokeet: PVK, Na, K, Krea, ProBNP, CRP ja INR

Lääkärikäynnit:

- 2 vko, 6 vko ja 14 vko kotiutumisen jälkeen
- Vakaassa tilanteessa 3–4 kk välein

Laajemmat verikokeet

- 3 kk välein: LD, ALAT, AFOS, Bil ja rautaparametrit, EKG
- 6 kk välein: kilpirauhaskokeet (Huom. amiodaroni / kilpirauhaslääkitys: tutkimukset 3kk välein)
- 12 kk välein: lipidit
- SPR:n valkosoluvasta-ainemääritys 3 kk välein sydänsiirtolistalla olevasta potilaasta

Hemodynaamiikka

- Tarvittaessa OPK/RAMP-testi:
 - Ennen kotiutumista
 - 3 kk kuluttua
 - Jatkossa tarvittaessa

Verenpainetavoite

- Pulssipaine on LVAD-potilaalla usein alentunut tai puuttuu → verenpaine mitataan Dopplerilla.
- Tavoite: MAP (keskiverenpaine) 65–80 mmHg

Fysioterapeutin arvio

Destinaatiopotilaat

- Fysioterapeutin arvio 2 vko kotiutumisesta
- Sen jälkeen 3, 6 ja 12 kk leikkauksesta

Sydänsiirtoa odottavat potilaat

- Fysioterapeutin arvio 2 vko kotiutumisesta
- Sen jälkeen 3, 6, 12, 18, 24 kk leikkauksesta, jonka jälkeen kerran vuodessa

Lääkehoito LVAD-potilaalla

Antikoagulaatio

- Heartmate3: varfariini / apiksapaani
- Heartware: varfariini + ASA

Sydämen vajaatoiminnan hoito

- Hoito noudattaa yleisesti hoitosuosituksen mukaista sydämen vajaatoiminnan hoitoa (HFrEF): ACE-estäjät (ATR-salpaajat), MRA, beetasalpaajat, SGLT2-estäjät
- Raudanpuutteen korjaaminen joko po rautavalmistetta joka toinen päivä tai Ferinject max 500 mg iv kerrallaan

Diureettihoido

- Furosemiidi ensisijainen
- Lisädiureettina voidaan käyttää metolatsonia

Verenpainelääkitys

- Jos MAP tavoite ei täyty em. lääkkeillä, lisätään mm. kalsiumsalpaaja, pratsosiini

Keuhkoverenkierron vastuksen (PVR) lasku

- PDE5-estäjä sildenafili 10–20 mg x 3

Antibioottiprofylaksia

- Sulfametoksatsoli 400 mg ja trimetopriimi 80 mg 1x1 1x1 tai doksisykliini 100 mg x1 (etenkin jos merkittävä munuaisten vajaatoiminta)

Muu lääkitys

- Statiini
- Vita-Calsorin (sisältää K-vitamiinia)
- Antiarytmiset lääkkeet tapauskohtaisesti: amiodaroni, meksiletiini, kinidiini, pitkävaikutteinen propranololi
- PPI-lääkitys oireisille

Pumpun tromboosin seuranta ja hoito

Laitteet: HVAD ja HM3

Seuranta

- Seuraa pumpun virtaus- ja tehonkulutusarvoja
- Tromboosia epäillään, jos:
 - pumpun virtaus lisääntyy levossa
 - tehonkulutus kasvaa yli 0,5 W lähtötasosta

→ määritä P-LD

Hoito

1. Ota potilas sairaalahoitoon
2. Aloita hepariini-infuusio (APTT-tavoite 50–60).
3. Lopeta varfariini ja verihiutale-estäjät
4. Harkitse trombolyyttistä hoitoa alteplaasilla:
 - a. 10 mg iv bolus
 - b. jatkoinfuusiota 10 mg/h
 - c. Jos INR hoitoalueella, harkitse annosten puolittamista
5. Seuraa pumpun virtausta ja tehoa

Jos trombi liukenee ja pumpun parametrit normalisoituvat:

- Aloita LMWH ja tarkista TT%
 - Enoksapariini (Klexane®) 40 mg x 2 s.c., jos kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min
 - Enoksapariini 20 mg x 2 s.c., jos kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min
- Siirry takaisin varfariiniin yhden kuukauden kuluttua, tavoite-INR 2.0–2.5

HVAD-potilailla:

- Jatka aspiriinia (100 mg/vrk)
- Harkitse klopidogreelia tai dipyridamolia lisälääkkeeksi

Iskeeminen aivohalvaus/valtimotromboembolia LVAD-potilailla

- Tarkista P-trombot
- Lopeta varfariini, aloita LMWH.
- Konsultoi neurologia:
 - Antitromboottinen lääkitys (ASA tai klopidogreeli/Plavix)
 - Mahdollinen perkutaaninen trombektomia

Kun varfariini voidaan aloittaa uudelleen:

- Nosta INR-tavoiteeksi 2.0–3.0.

Antikoagulaatio ja antitromboottinen hoito vaikean verenvuodon yhteydessä

- Tarkista hyytymiskokeet
 - Hyyttek,
 - vWF:Ag, vWF:Akt
 - FXIII
- Tauota kaikki antikoagulantit ja antitromboottiset lääkkeet

4. LVAD-POTILAAN HOIDON ERITYISPIIRTEET

Kun verenvuoto on hallinnassa:

- Aloita LMWH:
 - Enoksapariini 40 mg x 2 s.c., jos kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min
 - Enoksapariini 20 mg x 2 s.c., jos kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min
- Harkitse siirtymistä takaisin varfariiniin tilanteen salliessa

Toistuva GI-vuoto

- Etiologia useimmiten ohutsuolen angiodysplasiat
- Hoito:
 - Endoskooppinen hoito (argon, kaksoispalloenteroskopia)
- Propranololi lääkityksenä
- Harkitse somatostatiinia:
 - Aloitus 100 μ g x3 sc
 - Jatkossa annoksen pienennys 100 μ g x2 sc, jos potilas on stabiili
- Muista myös peräpukamat verenvuodon mahdollisena syynä
- Marevanin tilalle joko LMWH tai apiksabaani

Hepariinin aiheuttama trombosytopenian (HIT)

Epäily ja diagnostiikka

Epäile HIT:iä, jos:

- Potilaalla ilmaantuu uusi trombosytopenia ilman selvää muuta syytä
- Potilas on saanut hepariinia aiemmin

Toimenpiteet:

- Konsultoi hematologia
- Diagnoosi on ensisijaisesti kliininen

Laboratorio:

- B-HeparTP ELISA-testi (4399)
 - **Ei** P-HeparAB-seulontaa, koska lähes kaikilla sydänsiirtokirurgisilla potilailla positiivinen
- Jos B-HeparTP ELISA positiivinen ja kliininen epäily vahva → tulkitaan HIT:ksi
- Jos kliininen kuva epäselvä, otetaan lisäksi funktiotesti S-HepVaVa (20796)
 - Tässäkin testissä mahdollisia väärää pos/neg, voidaan tarvittaessa toistaa

Diagnoosin varmistuttua:

- Pitkäaikaisdiagnoosi: **HIT (D69.5)**
- Lisää merkintä myös riskitietoihin

Hoito

- Aloita Orgaran® (danaparoidi) 375–1500 mg x 2 s.c. koon ja hyytymistilanteen mukaan
 - Tyyppiannos 750 mgx2 sc
 - Hoitoa ohjataan anti-FXa-tasolla:
 - 3–4 tunnin kohdalla 0.7
 - 12 tunnin kohdalla 0.3
- Jos Orgaranin saatavuudessa ongelmia:
 - Arixtra® (fondaparinuuksi)
 - 2,5 mg x 1 s.c. (jos GFR > 50 ml/min)
 - 1,25 mg x 1 s.c. (jos GFR 25–50 ml/h)
 - Jos GFR < 20 ml/min, käytä Orgarania®, tarvittaessa hyytymishäiriöyksikön konsultaatio
- Orgarania jatketaan, kunnes varfariini ollut hoitotasolla 2 vrk

Jos HIT-potilaalla ilmenee LVAD:in pumpputromboosi:

- **Ei hepariini-infuusiota**, konsultoi hyytymishäiriöyksikköä

Varfariinin annostelu HIT-potilailla erillisen ohjeen mukaan.

Seuranta

- Vasta-ainetasot (B-HeparTP 4399) kontrolloidaan 3 kk:n kuluttua HIT:n toteamisesta
- Jos negatiiviset, potilas voidaan HIT:in puolesta asettaa sydänsiirtolistalle
- Jos positiiviset, uusi kontrolli 1 kk:n kuluttua

Sydänsiirto HIT:n jälkeen

- Leikkaukseen edetään vasta, kun HIT-vasta-aineet ovat hävinneet
- Leikkauksen aikainen antikoagulaatio toteutetaan normaalisti hepariinilla

Postoperatiivisesti:

- Tromboosiprofylaksiaa Orgaranilla 375–750 mg x 1–2 s.c.
- Jos Orgaran ei sovi, voidaan harkita LMWH:ta, koska sydänsiirron jälkeen immunosuppressio on voimakas

5. Ennen keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtoa

Yleiset indikaatiot keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtoarvioon lähettämiseksi

- Keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirron tavoitteena on **elinajan pidentäminen** ja **elämänlaadun parantaminen** potilailla, joilla on **loppuvaiheen etenevä keuhko- tai sydänkeuhkosairaus**, johon ei ole jäljellä tehokkaita hoitomuotoja.
- Potilas tulee ohjata keuhkonsiirtoarvioon **riittävän varhaisessa vaiheessa**, erityisesti **interstitiaalisissa keuhkoparenkyymitauksissa**, joissa taudin eteneminen on yksilöllistä ja voi tapahtua äkillisesti.

Varhainen arvio mahdollistaa:

- Ajoissa tapahtuvan listauksen
- Potilaan sopeutumisen siirtoprosessiin
- Tarvittavien liitännäissairauksien hoidon ennen listalle asettamista

Mikäli lähettävä lääkäri on epävarma potilaan soveltuvuudesta, suositellaan **konsultoimaan keuhkonsiirtoyksikköä** tai tekemään alustava lähete ennen laajempien selvitysten aloittamista.

Kansainväliset periaatteet

Keuhkonsiirto on aiheellinen, kun:

- Kuolleisuusriski keuhkosairauteen 2 vuoden aikana > 50 %, ellei siirtoa tehdä
- **Todennäköisyys elää 5 vuotta siirron jälkeen > 80 %**, jos siirre toimii ja muut sairaudet ovat hallinnassa

Tautikohtaiset indikaatiot

Interstitiaaliset keuhkosairaudet

Lähete siirtoarvioon (riittää kun yksi täyttyy)

- Diagnoosivaiheessa, jos:
 - Histologisesti varmistettu UIP
 - TT-kuvassa, todennäköinen (probable) tai varma (definite) UIP
- Kaikissa fibrosoivissa taudeissa, jos
 - FVC < 80 % tai
 - DLCO < 40 % viitearvosta
- Kahden vuoden aikana, jos:
 - FVC pienenee > 10 %
 - DLCO pienenee > 15 %
 - FVC pienenee > 5 % ja samanaikaisesti radiologinen progressio ja oireiden paheneminen
- Huom. emfyseema heikentää FVC:n luottavuutta

Muita lähetekriteereitä

- Happihoidon tarve
- Tulehduksellisen keuhkoparenkyymitaudin progressio spesifisen lääkehoidon aikana (keuhkofunktio tutkimuksissa tai radiologisena löydöksenä)
- Myös sidekudostauteihin liittyvässä ja periytyvässä keuhkofibroosissa suositellaan varhaista keuhkonsiirtoarviota, koska keuhkojen ulkopuoliset tauti-ilmentymät saattavat edellyttää erillistä arviota

Listalle asettamisen kriteerit

- Jos hoidosta huolimatta edeltävän 6 kk:n aikana
 - FVC laskee > 10 % tai
 - DLCO laskee > 10 % tai

- FVC laskee > 5 % ja todetaan samanaaisesti radiologinen taudin eteneminen
- 6MWT desaturaatio tasolle <88 % tai 50 m lasku matkassa edeltävän 6 kk aikana
- Todettu pulmonaalihypertensio (diastolinen toimintahäiriö poissuljettu)
- Sairaalahoito keuhkotilanteen pahenemisen tai ilmarinnan vuoksi

COPD

Lähetä siirtoarvioon

- BODE 5-6 ja vähintään yksi kuolleisuutta lisäävä riskitekijä:
 - Toistuvat akuutit pahenemisvaiheet
 - BODE-nousu > 1 pisteellä viimeisten 24 kk aikana
 - Keuhkovaltimo-/aorttaläpimitan suhde > 1 CT-kuvasta arvioituna
 - FEV1 20-25 % viitearvosta
- Kliininen paheneminen maksimaalisesta lääkehoidosta, kuntoutuksesta, happihoidosta ja yöllisestä non-invasiivisesta ventilaatiosta huolimatta, mikäli potilaan on katsottu siitä hyötyvän
- Samanaikaisesti keuhkojen kirurgisen pienennystoimenpiteen (LVRS, lung volume reduction surgery) arvio

Elinsiirtolistalle asettamisen kriteerit

- BODE 7-10
- Listausta puoltavina lisätekijöinä:
 - FEV1 alle 20 % viitearvosta ja kohtalainen-vaikea pulmonaalihypertensio
 - Vaikeat pahenemisvaiheet
 - Krooninen hyperkapnia

Pulmonaaliarteriahypertensio

Lähetä siirtoarvioon

Tehokkaasta PAH-spesifisestä lääkähoidosta ja muusta tukilääkityksestä huolimatta

- ESC/ERS ohjeiden mukaisesti kohtalaisen tai korkean riskin potilas tai REVEAL-riskipisteityksen mukaisesti > 8 pisteen potilas
- Merkittävä oikean kammion vajaatoiminta
- Tarve aloittaa prostasykliini-infuusio
- Etenevä tauti tai tuore sairaalahoitojakso
- Tiedossa oleva tai epäily korkean riskin PAH-muodosta (PVOD tai PCH), sklerodermaan liittyvä PAH tai suuri/kasvava keuhkovaltimoaneurysma
- Sairauteen liittyvä maksan tai munuaisen toimintahäiriöstä
- Potentiaalisesti henkeä uhkaava komplikaatio esim. toistuva veriyskä

Elinsiirtolistalle asettamisen kriteerit

- Korkean riskin potilaat (ERS/ESC kriteerit tai REVEAL > 10 pistettä) maksimaalisesta lääkähoidosta huolimatta
- Etenevä hypoksemia (koskee erityisesti PVOD/PCH-potilaita)
- Sairauteen liittyvä etenevä maksan tai munuaisen toimintahäiriö
- Henkeä uhkaava veriyskä

Kystinen fibroosi (ja bronkiektasiatauti)

Lähetä siirtoarvioon

- Kokonaisvaltaisesta lääkähoidosta (sisältäen CFTR-modulaattorihoidon) huolimatta tauti etenee ja jokin seuraavista kriteereistä täyttyy:
 - FEV1 < 30 % viitearvosta

- FEV1 < 40 % viitearvosta ja jokin seuraavista
 - 6MWT matka < 400 m
 - PaCO₂ > 6.7 kPa (50 mmHg)
 - Hypoksemia levossa tai rasituksessa
 - Systolinen pulmonaalipaine > 50 mmHg sydämen ultraäänitutkimuksessa arvioituna / merkit sydämen oikean kammion vajaatoiminnasta
 - Ravitsemustilan heikentyminen tehostetusta ravitsemuksesta huolimatta
 - Vuodessa vähintään kaksi taudin pahenemisvaihetta, jotka hoidettu iv mikrobilääkkeillä
 - Massiivinen bronkiaalivaltimon embolisaatiohoitoa vaatinut veriyskä (> 240 ml)
 - Ilmarinta
- FEV1 < 50 % viitearvosta ja nopea keuhkofunktion lasku funktiotutkimusten tai oireiden perusteella
- Pahenemisvaihe, joka vaatinut positiivista painetukiventilaatiota

Elinsiirtolistalle asettamisen kriteerit

- FEV1 < 25 % viitearvosta
- FEV1-tason > 30 % lasku 12 kk aikana tai oireiden paheneminen
- Toistuvat sairaalahoidot, erityisesti jos yli 28 vrk hoitopäiviä vuoden aikana
- Mekaanista ventilaatiota vaativa pahenemisvaihe
- Krooninen hengitysvajaus, johon liittyy joko hypoksemia tai hyperkapnia, erityisesti jos hapen tarve kasvaa tai tarvitaan jatkuvaa non-invasiivista ventilaatiota
- Pulmonaalihypertensio (systolinen pulmonaalipaine > 50 mmHg sydämen ultraäänitutkimuksella arvioituna tai merkit oikean kammion vajaatoiminnasta)

5. ENNEN KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTOA

- Ravitsemustilan heikentyminen erityisesti, kun BMI < 18 huolimatta tehostetusta ravitsemuksesta
- Toistuva massiivinen veriyskä huolimatta bronkiaalivaltimon embolisatiosta
- WHO toimintakykyluokka 4

Naissukupuoli, pieni koko ja diabetes ovat huonon ennusteen merkkejä ja puoltavat varhaista arvioon lähettämistä ja listausta.

Lisääntyvä mikrobilääkeresistenssi (*Burkholderia cepacia* complex-, atyyppiset mykobakteeri- ja sieni-infektiot) on lisäriskitekijä ja hoitovaihtoehdot pitää arvioida yksilöllisesti. Potilailta pitää aktiivisesti etsiä näitä mikrobeja.

Elinsiirtoarvioon lähettämisen ajankohta muissa kroonisissa tai akuuteissa keuhkosairauksissa

Suositellaan varhaista keuhkonsiirtoyksikön konsultaatiota, mikäli keuhkonsiirron yleiset läheteindikaatiot täyttyvät.

Kontraindikaatiot

Absoluuttiset

- Ikä ≥ 70 v
- Maligniteetti, jolla korkea uusiutumiskapasiteetti tai kuolleisuus
- Vaikea raihnaisuus, huono kuntoutumiskapasiteetti
- Hoitoon sitoutumisen puute, psyykinen epävakaus
- GFR < 40/ml/min/1.73m², mikäli ei suunnitella samanaikaista munuaissiirtoa
- Tuore akuutti koronaaarisyndrooma tai sydäninfarkti (< 30 vrk)
- Tuore aivoverenkiertohäiriöstä (< 30 vrk))

- Akuutti maksan tai munuaisten toimintahäiriö ilman toipumisennustetta
- Maksakirroosi ja portahypertensio tai synteeshäiriö, mikäli ei suunnitella samanaikaista maksansiirtoa
- Hallitsematon akuutti tai krooninen infektio
- Hiv-infektio, jos mitattavissa oleva virusmäärä
- Progressiivinen kognitiivinen alenema
- Alkoholi- tai muu päihderiippuvuus tai lääkkeiden väärinkäyttö
- Tupakointi ja nikotiinivalmisteet (< 6 kk abstinenssi)
- Muu sairaus, joka rajoittaisi elossaoloa siirron jälkeen

Suhteelliset

Usean suhteellisen vasta-aiheen esiintyminen voi olla este siirrolle

- Ikä 65–69 v + muut riskit
- Sydämen vasemman kammion EF < 40 %
- Merkittävä aivoverisuonisairaus
- Vaikea ruokatorven motiliteettihäiriö
- Hematologiset häiriöt esim. vuotohäiriö, trombofilia tai vaikea luuytimen toimintahäiriö
- BMI > 30
- BMI < 16
- Diabetes, huono hoitotasapaino tai merkittävät elinkomplikaatiot
- Huono suorituskky, huono kuntoutumiskapasiteetti
- Mycobacterium abscessuksen, Burkholderia cenocepacia (tai gladiolin) tai Scedosporium apiospermumin aiheuttamat infektiot
- B- tai C-hepatiitti, jos mitattavia virusmääriä tai maksafibroosi
- Vaikea rintakehän tai selkärangan deformiteetti, joka voi aiheuttaa siirteessä restriktiota
- Kirurginen riskikasauma (aiemmat leikkaukset, posliiniaortta)

5. ENNEN KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRTOA

- Psykkinen epävakaus tai kognitiivinen häiriö, joka vaikeuttaa oman hoidon ymmärtämistä, toteutusta ja hoitoon sitoutumista
- Epäluotettava tai puuttuva sosiaalinen tukiverkko

Keuhkon- tai sydänkeuhkonsiirtoarvio

Lähetävässä sairaalassa tehtävät tutkimukset

Laboratoriotutkimukset

- TVK, La, CRP
- Krea (eGFR), Urea, CK, elektrolyytit (Na, K, Cl, Ca-ion, Mg)
- Gluk, Alat, Afos, Bil, Prealb, Alb, HbA1c, ProBNP
- Kolesterolit, triglyseridit
- TSH, Ig
- PAPA (naiset > 40 v)
- PSA (miehet > 50 v)
- U-cot, PETH
- PLV+viljely, U-AlbKre
- Ex-TbVrVi x 3
- Ex-BaktVi x 2 ja Pu-SienVi x 2

Toimintakyky

- 6 minuutin kävelytesti
- Lihaskuntotestaus
- Paino, pituus ja vyötärön ympäryys

Keuhkofunktiotutkimukset

- Spirometria
- Diffuusiokapasiteetti
- Polysomnografia tarvittaessa

Kuvantaminen

- Thorax-rtg (ap + lat)
- Ortopantomografia ja hammaslääkärin arvio
- NSO-CT (kystinen fibroosi)
- Vartalon CT (keuhkoista myös HR-leikkeet)
- Alaraajavaltimoiden ja kaulavaltimoiden CT-angiografia (> 55-v. ja nuoremmilla harkinnan mukaan, jos riskitekijöitä)
- Mammografia (naiset > 40 v; ei erillistä tarvetta, jos käynyt normaaliseulonnan)
- Luustontiheysmittaus

Sydäntutkimukset

- EKG
- Sydämen ultraäänitutkimus
- Koronaariangiografia (> 55 v potilaat tai jos merkittäviä riskitekijöitä)
- Sydämen oikean puolen katetrisaatio, jos sydämen ultraäänessä epäily pulmonaalihypertensiosta
- Sepelvaltimoiden TT (< 55 v potilaat)

Gastroenterologiset tutkimukset:

(sklerodermapotilaat tai oireinen potilas)

- Gastroskopia
- PH-rekisteröinti
- Manometria
- Impedanssimittaus

HUSissa tehtävät lisätutkimukset:

- Veriryhmä (VRAb-O), VRAb
- SPR:n kudostyyppitys (HLA-SyKe) ja valkosoluvasta-ainemäärittäminen (Leu-EO)
- P-Trombot, P-Hyyttek
- HIVAgAb, HCVAb, HBcAb, HBsAb, HBsAg
- CMVAb, VZVAb, EBVAb, ToxoAb, S-TrpaAb, S-MorbAb

- LyTbIFN, Ig
- Farmakogeneettinen paneeli, B-PGX-D

Keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtoa odottavien potilaiden seuranta

Seurantaperiaatteet

- Tavoitteena säilyttää potilaan mahdollisimman hyvä yleiskunto ennen siirtoa
- Lääkärintarkastus tehdään 4–6 viikon välein HUSissa tai sovitusti keskussairaalassa
- Tarkistettava: kliininen vointi, ravitsemustila, verikokeet sekä keuhkokuva
- Jos potilaalla on laboratoriokontrolleja vaativa lääkitys (esim. antifibroottiset tai biologiset lääkkeet tms.), lisätään niihin liittyvät turvakokeet välikäyntien yhteyteen
- Jos potilaan voinnissa tapahtuu merkittäviä muutoksia, välitön yhteys HUSiin listauskunnan arvioimiseksi
- Lähettävien yksiköiden käyntitekstit pyydetään lähettämään salattuna sähköpostina, postitse tai faksilla tiedoksi HUS-elinsiirtoyksikköön

Seurantatutkimukset

HUS

- Verikokeet
- ECHO (3–6 kk välein tai tarpeen mukaan)
- Thorax-rtg
- 6MWT
- Vuosittain vartalon TT
- Keuhkofunktiot tarvittaessa
- LEU-EO (jos positiivinen, 3 kk välein; jos negatiivinen 6 kk välein)

Lähetettävä sairaala

- PVK, La, CRP, Na, K, Krea, eGFR
- EKG ja 6MWT
- Harkinnan mukaan probnp, maksa-arvot ym.
- Thorax-rtg
- Yskösnäytteet tarvittaessa

Lisäksi vastaanottojen yhteydessä huomioitava

- Potilaan fyysinen toimintakyky ja sen ylläpito
- Tarvittaessa ysköksen bakteerivärjäys ja -viljely (MDR-Pseudomonaksella kolonisoituneilta aina ysköksen bakteerivärjäys ja -viljely ja laajat herkkyysmääritykset ja infektiolääkärin konsultaatio); myös sieni- ja mykobakteeriviljelyt
- Kausirokotteet syksyisin
- Hammaslääkärin tarkastus 6 kk ja suuhygienisti 6 kk välein
- Painonhallinta (tarvittaessa ravitsemusterapia)
- Luuston hoito
 - D-vitamiini + kalsium kaikille
 - Tsoledronaatti 5 mg infuusio 12 kk välein leikkausta odotellessa, jos
 - T-score osteoporoosin tasolla
 - Sairastettu pienienerginen murtuma
 - Glukokortikoidihoito ja osteopenia
- Oireenmukainen hoito
 - Lisä happi riittävässä muodossa tavoitellen saturaatiotaso >85 % rasituksessa
 - Hyvin oireisille potilaille tulisi tarjota oireita lievittävää hoitoa, esim. opiaatteja yskään / hengenahdistukseen
 - Herkästi palliatiivisen poliklinikan rinnakkaisseuranta, joka voi tarjota kokonaisvaltaista tukea mukaan lukien psyykinen tuki

Farmakogeneettinen paneeli

Testi toteutetaan listauksen yhteydessä ja tulosten perusteella keuhkolääkäri merkitsee potilasasiakirjoihin

- Takrolimuusin annostelu perioperatiivisesti
- Mikä statiini on potilaalle turvallis in siirron jälkeen
- Voiko atsatiopriinia käyttää
- Sopivatko kodeiini, tramadoli ja ondansetroni käytettäväksi potilaalle

Välittömästi ennen keuhkonsiirtoa tehtävät tutkimukset

- Sopivuuskoe
- TVK, K, Na, Krea, Mg, CRP, Gluk, AFOS, ALAT, Bil, Alb, Ca, Uraat, Pi, Cl
- INR, Hyytek, FXIII, vWF-Ag, vWF-AKT, FVIII, FV, Multiplate
- B-Elin Kim
- PocABRC
- 2 kpl Bakteriviljely- ja 2 kpl sieniviljelykortteja
- Kortit tehdään vastaanottajan nimellä ja näytteenottokohtaan merkataan bronkus luovuttaja (1 bakteeri + 1 sieni)
- Bronkus vastaanottaja (1 bakteeri + 1 sieni)
- Viljelynäytteet, jos sairaalahoito ulkomailla 12kk sisällä
- MRSA Vi, MDRsVi, VREVi
- caauVi (Candida auris)

6. Lääkehoito keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa

Hyljinnänestolääkitys keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa

- Ensisijainen kalsineuriini-inhibiittori (CNI) on takrolimuusi
- Keuhkonsiirron yhteydessä ei yleensä anneta induktiota. Sitä voidaan harkita potilaille, joilla on merkittävä riski munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle tai jos potilas on herkistynyt luovuttajan HLA-antigeeneille.
- Jos potilaalla arvioidaan olevan suuri riski munuaisten vajaatoiminnalle, voidaan harkita basiliksimabi-induktiota, joka mahdollistaa CNI-aloituksen lykkäämisen. Tuolloin voidaan antaa perioperatiivisesti basiliksimabi (Simulect) 20 mg x1 i.v. ja toistaa se POP4. CNI-hoito voidaan sitten aloittaa varovaisesti tavoitellen hoitotasoa POP 7-10 mennessä.
- Jos potilas on merkittävän HLA-herkistynyt (korkea preoperatiivinen PRA) ja virtuaalinen ristikoe on positiivinen, voidaan harkita desensitaatioprotokollan käyttöä.
- Tavoitteena on, että kaikilla keuhkonsiirtopotilailla olisi käytössään kolmoisimmunosuppressio sekä profylaktinen atsitromysiini 250 mg x 1 ma, ke ja pe.

6. LÄÄKEHOITO KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRROISSA

	Takrolimuusi po/nml	Metyyli pred- nisoloni iv tai prednisoloni po	Mykofenolaatti- mofetiili po/nml/iv
PREOP			1000 mg
PERIOP	-	500 mg iv anestesian induktiossa 250 mg iv ensimmäisen keuhkon liittämistä verenkiertoon 250 mg iv toisen keuhkon liittämistä verenkiertoon	
POSTOP klo 8 ja klo 20	2–3 mg x 2* alkaen ensimmäisenä postoperatiivi- sena päivänä	125 mg joka 12. tunti yhteensä, kolme annosta, Prednisoloni 70 mg x 1, jatkoannostelu kts alla	500–1000 mg x 2

Takrolimuusin ja siklosporiinin massaspektrometriset tavoitepitoisuudet* keuhkonsiirron jälkeen

	0–3 kk (µg/l)	3–6 kk (µg/l)	6–12 kk (µg/l)	> 12 kk (µg/l)
B-Tacro	10–12	8–12	8–10	6–8
<55-v: B-CyA	250–350	200–300	200–250	150–200
>55-v: B-CyA	250–300	200–250	150–200	100–150

*Immunokemialliset menetelmät saattavat antaa jopa 20–30 % korkeampia pitoisuuksia riippuen menetelmästä.

Takrolimuusi

Takrolimuusi aloitetaan farmakogeneettisen paneelin antaman tuloksen pohjalta.

Suomalaiset potilaat ovat valtaosaltaan hitaita takrolimuusin metaboloijia. Heillä ns. tavanomainen aloitusannos on 0,05 mg/kg/vrk p.o. eli 2–3 mg x 2 p.o.

Jos farmakogeneettisen paneelin mukaan potilas poikkeaa valtaväestöstä ja metabolia on tavallista suomalaista väestöä nopeampaa, kannattaa aloittaa kaksinkertaisella aloitusannoksella 0,1 mg/kg/vrk eli 4–6 mg x 2 p.o. Aloitusannos ei kuitenkaan saisi ylittää annosta 0,3 mg/kg/vrk. Annostelussa on huomioitava:

- Ikä
- Lääkeyhteisvaikutukset
- Muut sairaudet
- Maksan vajaatoiminta
- Paastoaminen
- Ripuli

Siklosporiini aloitetaan annoksella 100–300 mg x 2 po/nml leikkauksen jälkeen, mikäli potilaalle ei voida aloittaa takrolimuusia.

Prednisoloni

Prednisoloni aloitetaan yleensä annoksella 70 mg x 1 po (1 mg/kg/vrk), ja annosta vähennetään 5 mg/vrk tasolle 20 mg/vrk tavoitellen annosta 0,25 mg/kg 3 kk siirrosta.

Prednisoloniannosta voidaan hitaasti vähentää, kun keuhkofunktio on stabiili, siten että vuoden kuluttua siirrosta saavutetaan ylläpitoannos 5 mg/vrk.

6. LÄÄKEHOITO KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRROISSA

Lähtökohtaisesti prednisolonihoito on pysyvä keuhkon-siirron jälkeen.

Tavoitepitoisuuden tulisi löytyä jokaisen keuhkonsiirto-potilaan lääkelistasta (annosmääräys). Ensimmäisen vuoden jälkeen lasketaan usein tavoitepitoisuuksia riippuen rejektiohistoriasta, komplikaatioista sekä munuaisfunktioista. Nämä päätökset on syytä tehdä keuhkonsiirtolääkärin kanssa.

Solusykli-inhibiittorit (MMF/AZA)

Ensisijainen keuhkonsiirron jälkeinen solusykli-inhibiittori on mykofenolaattimofetiili (MMF), joka aloitetaan perioperatiivisesti.

- Tavoiteannos on 500–1000 mg x 2.

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat:

- GI-haitat
- Leukopenia (usein 1. kk jälkeen), joka voi vaatia lääkemuuoksia

Jos leukosyyttitaso laskee <4 , MMF-annoksen pienentäminen on suositeltavaa.

Koska näyttö mykofenolaattipitoisuuden rutiininomaisen seurannan hyödyllisyydestä keuhkonsiirron jälkeen on vajavaista, ei sitä rutiinisti tehdä.

On hyvä huomoida, että **mykofenolihappo (Myfortic)** on eri valmiste, jolla on eri annostus kuin mykofenolaattimofetiilillä. Lähtökohtaisesti emme käytä mykofenolihappoa. Jos sitä kuitenkin käytetään, konversio-ohje on: mykofenolihappo 180 mg = mykofenolaattimofetiili 250 mg.

Atsatiopriini (AZA)

Atsatiopriini on vaihtoehto MMF-hoidolle etenkin, jos GI-haitat estävät MMF-hoitoa. Annostus on usein 50–100 mg/vrk.

Ennen AZA-hoidon aloitusta on syytä tarkistaa, että lääkitys sopii potilaalle farmakogeenettisen paneelin pohjalta.

Telomeraasimutaatio (esim. TERT-mutaatio)

Jos potilaalla on telomeraasimutaatio (esim. TERT), täyden MMF-annoksen sieto on usein heikko, ja MMF joudutaan etenkin valgansikloviiriprofylaksian aikana usein keskeyttämään. Tällöin CNI-tavoitetta voidaan harkinnan mukaan pitää tavanomaista korkeampana. Valgansikloviirin päätyttyä MMF:n uudelleenaloitusta voidaan harkita potilaskohtaisesti.

mTOR-estäjiä (sirolimuusi ja everolimuusi)

MTOR-estäjät voivat tulla kyseeseen, jos potilaalla on siirron jälkeen merkittävä munuaisten vajaatoiminta tai maligniteetti ja halutaan vähentää CNI-annostusta. Näihin on kuitenkin liitetty vaikeitakin keuhkoreaktioita keuhkonsiirtopotilailla, minkä vuoksi tämän lääkeryhmän käyttö keuhkonsiirtopotilailla on jäänyt vähäiseksi.

Antimikrobiaalinen profylaksia keuhkon- ja sydänkeuhkosiirroissa

Antimikrobiaalinen profylaksia keuhkonsiirron jälkeen pohjautuu vastaanottajan preoperatiivisiin näytteisiin. Jos näissä on ollut merkittäviä patogeenejä, ohjataan profylaksia niiden mukaan. Perioperatiivisesti on syytä kiinnittää huomioita erityisesti aiempiin bakteeri- ja sienilöydöksiin. Siirtopäivänä otetut näytteet ohjaavat profylaksiaa niiden valmistuessa. Kystistä fibroosia sairastaville potilaille on alla erillinen ohje.

Anti-bakteriaalinen profylaksia

- Keftatsidiimi 2 g x 3 i.v., kunnes viljelyvastaukset valmiit.
 - Jos kaikki perioperatiiviset viljelyt jäävät negatiivisiksi, lääkitys voidaan lopettaa kolmen päivän kuluttua
- Jos näytteissä kasvaa metisilliinille herkkä *Staphylococcus aureus*, vaihdetaan antibiootiksi piperasilliini-tatsobaktaami 4 g x 3 i.v.
- Mikäli potilaalla on todellinen kefalosporiiniallergia, käytetään meropeneemi 1 g x 3 i.v.

Anti-fungaalinen profylaksia

- Sieniprofylaksia suunnitellaan yhdessä infektiolääkärin kanssa
- Universaali sieniprofylaksia ei vaikuta olevan tehokkaampi kuin kohdennettu sieniprofylaksia
- Potilaiden aiemmat viljelyvastaukset ovat keskeisiä ohjaamaan profylaksiaa
- Kirjallisuuden valossa noin kolmannes keuhkonsiirtopotilaista on kolonisoitunut sienellä (*candida* ja *aspergillus* yleisimmät). CF-potilailla osuus on yli 50 %. Invasiivisen sieni-infektion riski on noin 6–8 % torakaalialueen siirron jälkeen ja siihen liittyy selvästi lisääntynyt kuolleisuus.

- Invasiivisille sieni-infektioille altistavat ennen kaikkea aiemmat rintakehän alueen operaatiot, ECMO-hoito, pitkittynyt tehohoito ja kystinen fibroosi. Näille potilaille suositellaan sieniprofylaksiaa, vaikka potilaalla ei olisi sienikolonisaatiota.
- Jos potilaalla ei ole aiempaa sienikolonisaatiota tai on pelkkä candida-kolonisaatio preoperatiivissa näytteissä, sieniprofylaksiaa ei tarvita.
- Mikäli potilaalla on todettu ennen siirtoa/siirron yhteydessä otetuissa näytteissä aspergillus kolonisaatio, toimitaan seuraavasti:
 - Mikäli perioperatiivissa näytteissä ei ole aspergillus-kasvua, mutta preoperatiivisesti on aspergillusta todettu, induktiovaiheessa annetaan kaspofungiini 70 mg x 1 latausannos, ja jatketaan 70 mg x1, jos paino ≥ 80 kg tai 50 mg x 1 jos < 80 kg 14 vrk ajan.
 - Lisäksi aloitetaan liposomaalinen amfoterisiini B (Ambisome) 25 mg x1 inhaloiden neljänä peräkkäisenä päivänä ja sen jälkeen kerran viikossa. Esilääkityksenä AmfoB-inhalaatiohoidolle salbutamoli 2.5 mg x 1 inhaloiden.
 - AmfoB- profylaksia jatkuu, kunnes bronkusten limakalvot ja saumat ovat parantuneet, yleensä ensimmäiseen seurantabronkoskopiaan saakka.
 - Mikäli potilas ei siedä amfoterisiini B -inhalaatioita tai kolonisaatio on kliinisesti merkittävä, amfoterisiini B + kaspofungiini -yhdistelmä korvataan suun kautta annettavalla vorikonatsolilla, isavukonatsolilla tai posakonatsolilla infektiolääkärin konsultaation jälkeen. Suun kautta annettava atsoliilälääkitys aloitetaan ensisijaisesti, jos potilaalla on todettu aspergilluslöydös vuoden sisällä ennen siirtoa.

6. LÄÄKEHOITO KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRROISSA

- Mikäli siirtoleikkauksen bronkusnäytteissä todetaan aspergillusta, aloitetaan ensisijaisesti suoraan po/iv vorikonatsoli tai isavukonatsoli. Hoidon kesto on 3–6 kk siirrosta. Huomioi interaktioriski.
- Mikäli herää epäily hoitoympäristön aspergillus-kolonisaatiosta, kaikille uusille keuhkosiirtopotilaille annetaan sieniprofylaksia.
- Mikäli potilaalla on todettu ennen siirtoa/siirron yhteydessä otetuissa näytteissä muun rihmasienen kuin aspergilluksen kolonisaatio (esim. *Scedosporium*, *Fusarium*, *Mucorales*, *Exophiala*), sieniprofylaksia suunnitellaan yhdessä lääkärin kanssa.
- **Nystatiiniliuos** 100 000 IU/ml 1 ml x 4 suun hoitoon kaikille ensimmäisen 3 kk ajan.

CF-potilaiden antimikrobiaalinen hoito

- Siirtovaiheessa tulisi olla hyvä käsitys potilaan keuhkojen mikrobikannoista sekä niiden resistenssitilanteesta toistettuiden yskösnäytteiden pohjalta. Kannattaa myös huomioida mahdolliset poskionteloiden mikrobilöydökset.
- Listausvaiheessa jokaiselle potilaalle suunnitellaan yksilöity antimikrobiaalinen hoito yhdessä infektiolääkärin kanssa.
 - Aiemman *pseudomonas*-kolonisaation kohdalla voidaan harkita inhaloitavaa kolistiinia tai tobramysiiniä
- Erityistä huomiota tulee kiinnittää mahdollisiin *Burkholderia*-ryhmän bakteereihin sekä *M. abscessus*-löydöksiin, jotka voivat muodostaa esteen keuhkonsiirrolle vaikeahoitoisuutensa vuoksi

- Useiden mikrobilääkkeiden annosten tulee CF-potilailla olla tavanomaista suurempia:
 - Meropeneemi 2 g x 3 i.v.
 - Piperasilliini-tatsobaktaami 4 g x 4 i.v.
 - Siprofloksasiini 750 mg x 2 p.o.
- Pneumocystis-estolääkityksenä Cotrim Forte 1x1 kolmena päivänä viikossa
- Valgansikloviiriprofylaksia 900 mg 1x1 riippumatta serostatuksesta

Keuhkonsiirto- ja sydän-keuhkonsiirtopotilaan CMV-profylaksia

CMV-serologia	Lääkitys	Kesto
D-/R-	Valasikloviiri 500 mg x 2	3 kk
D-/R+, D+/R+	Valgansikloviiri 450 mg x 1	6 kk
D+/R-	Valgansikloviiri 900 mg x 1	12 kk

Erityisesti valgansikloviirin annostuksessa tulee huomioida munuaisten toiminta. CF-potilailla valgansikloviirin annostus on 900 mg 1x1 serostatuksesta riippumatta.

Valgansikloviirin profylaksia-annos munuaishäiriön mukaan

eGFR	Valgansikloviiriannos
≥ 60	450 mg x 1 (R+) tai 900 mg x 1 (D+/R-)
40-59	450 mg x1
25-39	450 mg x 1 maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin
10-24, dialyysi	450 mg x 1 maanantaisin ja perjantaisin

Keuhkonsiirto- ja sydän-keuhkonsiirtopotilaan pneumocystis jirovecii pneumonian (PJP)-profylaksia

- Cotrim 400/80 mg 1x1 3pv/viikko (CF-potilailla Cotrim forte). Jos on sulfa-allergia, voidaan antaa pentamidiinia inhaloiden. Lähtökohtaisesti PCJ-profylaksia on pysyvä keuhkonsiirron jälkeen.

Muu perioperatiivinen lääkitys keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa

- Daltepariini 2500 ky x 2 sc, aloitus 24–36 tuntia leikkauksesta, mikäli ei ole dreenivuotoa, ja jatketaan koko sairaalassaoloajan ja tarv. pidempään
- Pantopratsoli 40 mg x 1 iv, jatkossa pantopratsoli 20–40 mg x 1 po
- Magnesium 500 mg x1 P-Mg tavoite > 0,6 mmol/l
- Simvastatiini aloitusannos 10 mg x 1, Pravastatiini aloitusannos 20 mg x 1 tai Atorvastatiini 20 mg x1, valmiste määräytyy farmakogeneettisen paneelin pohjalta (B-PGx-D)
- Laktuloosi 15 ml x 2 vatsantoimintaan välittömästi siirron jälkeen
- Osteoporoosiprofylaksia kalsium ja D-vitamiini-substituutio Ca 500 mg + D3-vitamiini 10 μg 1x2 po (esim. Kalcipos-D, Calcichew D3 forte 1x2)
- Furosemiidi ensisijainen diureetti nestelastin purkamiseksi siirron jälkeen
- Atsitromysiini 250 mg kolme kertaa viikossa CLAD-estolääkkeenä
- Parasetamoli 0.5–1 g x 3–4 po
- Tramadoli 50–100 mg x 3–4 po/iv, kts. sopivuus farmakogeneettisestä paneelistä
- Ei NSAID-lääkkeitä!

Lääkitys keuhkon- ja sydänkeuhkon-sirroissa kotiutusvaiheessa

Elinikäinen lääkitys

- Takrolimuusi (tai siklosporiini) e.o.m.
- Mykofenolaattimofetiili 0,5–1 g x 2 tai atsatiopriini (kontraindisoitu allopurinolin kanssa) 50–100 mg/vrk
- Prednisoloni e.o.m.
- Atsitromysiini 250 mg kolmena päivänä viikossa
- Sulfametoksatsoli-trimetopriimi (Cotrim) 800/40 mg kolmena päivänä viikossa
- Magnesium e.o.m., P-Mg tavoite >0.6 mmol/l
- Ca 500 mg + D3-vitamiini 10 ug 1x2
- Simvastatiini 10–20 mg x 1 tai pravastatiini 20 mg-40 mg x 1 tai atorvastatiini 20 mg x1

Profylaktinen lääkitys

- Pantopratsoli 20–40 mg x 1
- Valasikloviiri tai valgansikloviiri riippuen luovuttajan ja vastaanottajan CMV-serostatuksesta
- **Metabolisten sairauksien lääkehoito**, mm DM, RR-tauti ja osteoporoosi (ks. alla)
- Tarvittava kipulääkitys parasetamoli ja/tai tramadoli

Kystinen fibroosi (CF) potilaiden erityispiirteet

CF-potilailla on lukuisia erityispiirteitä, jotka tulee huomioida siirron jälkeen, vaikka itse keuhkosiirrännäisen osalta CF-geenipuutos on korjattu.

- Lähtökohtaisesti mahdollinen CF-geenimodulaattorihoito voidaan lopettaa keuhkonsiirron yhteydessä. Joillakin potilailla kyseinen hoito kuitenkin vaikuttaa suotuisasti muihin CF-sairauden elinmanifestaatioihin. Tapauskohtaisesti sen uudelleenaloitusta voidaan näissä tapauksissa harkita.

6. LÄÄKEHOITO KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRROISSA

- CF-potilaiden suolen toimintaan tulee kiinnittää huomiota jo teho-osastolla ja hyvin herkästi lisätä laksatiiveja, jotta suoli toimisi päivittäin. Lisäksi tulee varmistaa, että haiman eksokriinistä vajaatoimintaa sairastaville jatketaan haimaentsyymien antamista.
- Antimikrobiaalisen lääkityksen suhteen tarvittavat annokset ovat usein tavanomaista korkeammat, joten se tulee huomioida annostelussa, sivu 62.
- Vitamiinilisiä tulee jatkaa samoilla annoksilla kuin preoperatiivisesti on ollut käytössä
- Poskionteloiden ja ylähengitysteiden hoito on tärkeää ja suositellaan herkästi säännöllistä nenähuuhtelukannun käyttöä.
- Suolistosyöpäseulonta (eli kolonoskopia) tulee järjestää, jos CF-potilas on yli 30 v. ja saanut keuhkonsiirron. Kolonoskopialöydöksen tiimoilta päätetään jatkoseurannan tiheydestä, mutta suositusten valossa tulisi seurata vähintään viiden vuoden välein.
- CF-potilaiden diabeteksen hoidossa insuliini on ensisijainen valmiste.

7. Seuranta keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirron jälkeen

Yleistä

- Keuhkonsiirtopotilaan postoperatiivinen seuranta tehdään yhteistyössä lähettävien yksiköiden kanssa.
- Keskeiset tavoitteet ovat: hyljinnänesto, infektioiden torjunta ja metabolisten ja muiden immunosuppressioon liittyvien sivuvaikutusten ehkäisy sekä hallinta (Kts. Luku pitkäaikaishoito ja pitkäaikaiskomplikaatioiden esto).
- Kaikki siirtopotilaat ohjataan toteuttamaan kotiseurantaa, johon kuuluu **FEV1-mittaus, paino, syke, verenpaine ja kainalolämpö päivittäin 3 kk ajan**. Näiden muutoksista potilas on yhteydessä koordinaattoriin. Seurantaa harvennetaan tilanteen tasoituttua.

Aika siirrosta	EVO/VO	Toimenpiteet / Seuranta
4 vko	VO	TX-peruslab, cfDNA, thx, spiro
5 vko	EVO	TX-peruslab
6 vko	VO	LTX-laajalab, cfDNA, thx-TT, thx, spiro + DLCO, 6MWT, bronkoskopia + TBB
7 vko	EVO	TX-peruslab
2 kk	VO	LTX-laajalab, cfDNA, thx, spiro,
	EVO	1 krt/vko: TX-peruslab

7. SEURANTA KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRRON JÄLKEEN

Aika siirrosta	EVO/VO	Toimenpiteet / Seuranta
3 kk	VO	LTX-laajalab, S-LEU-ES, cfDNA, TT, thx, spiro, 6MWT bronkoscopia + TBB
	EVO	1-2 viikon välein: TX-peruslab
4 kk	VO	LTX-laajalab, cfDNA, thx, spiro,
	EVO	2 viikon välein: Tx-Peruslab
6 kk	VO	vuosikontrollilab, S-LEU-ES, cfDNA, TT, thx, spiro + DLCO + TLC, 6MWT, bronkoscopia + TBB
6–9 kk	EVO	1 kk välein: TX-peruslab+ cfDNA 1xkk. Jos CMV-profylaksia päättynyt, aloita P-CMVNh seuranta
9–12 kk	VO	TT, THX, spiro, LTXlaaja, cfDNA
	EVO	1 kk välein: TX-peruslab, cfDNA
12–15 kk	VO	Vuosikontrollilab, cfDNA, TT, thx, spiro + DLCO + TLC, 6MWT, luustontiheys
	EVO	1 kk välein TX-peruslab 1xkk, Jos CMV-profylaksia päättynyt, aloita P-CMVNh seuranta
15 kk	VO	TX-peruslab spirometria, thx
18 kk	VO	LTXlaajalab, TT, thx, spiro
21 kk	VO	TX-peruslab spiro, thx
2–5 v	VO	Vuosikontrollilab, TT, thx, spiro, lisäksi joka toinen vuosi luustontiheys ja DLCO 3-4kk välein: Välikontrolli: TX-peruslab, spiro, thx ja vo
> 5 v		2-3kk välein välikontrollilab ja välikontrolli 4-6 kk välein.

7. SEURANTA KEUHKON- JA SYDÄNKEUHKONSIIRRON JÄLKEEN

TX-peruslab: TacroMS/Cya, TVK, K, Na, Krea, CRP, ALAT, AFOS, Bil, Gluk

LTX-Laaajalab: TVK, K, Na, Krea, CRP, La, Mg, Ca-ion, ALAT, AFOS, CK, Bil, Gluk, TT, CMVNH, EKG, TacroMS / CyaMS

Vuosikontrollilab: TVK, CRP, La, K, Na, Mg, Ca-ion, Krea, Uraatti, CK, ALAT, AFOS, Bil, Gluk, HbA1c, kol-paketti, D-25, CMVNH, EBVNH, TT, IgG, Ca, Alb, TSH, U-kemseul + solut + viijely, EKG, TacroMS /CyaMS

TT: thoraxin TT ilman varjoainetehostusta, tästä volyyymi-HRTT-rekonstruktio, ja lisäksi expirium-leikkeet, **spiro:** spiometria ilman lausuntoa **DLCO:** diffuusiokapasiteetti, **TLC:** keuhkojen kokonaistilavuus (Kokokehopletysmografia),

TBB: transbronkiaalibiopsia

CMV-seuranta: CMVNH 2 vkon välein 3 kk ajan profylaksia lääkityksen loputtua.

cfDNA (Kim-fd): luovuttajaperäinen soluvapaa DNA-taso hyljinnän poissulku cfDNA -määrittelyn avulla. Yleisesti ottaen soluvapaan luovuttajaperäisen DNA:n cfDNA osuuden noustessa >1 %, herää epäily keuhkovauriosta. Nouseva trendi voi matalammillakin tasoilla olla vihje keuhkovauriosta, mutta alle 0.2 % tasolla on harvoin kyseessä merkittävä keuhkovaurio. Alle kuusi viikkoa siirrosta tutkimus ei ole luotettava mittari siirron yhteydessä tapahtuvan keuhkovaurion vuoksi.

Jos 6MWD on normaali vuoden kohdalla ja potilas kokee suorituskykynsä hyväksi, ei sitä tarvitse rutiininomaisesti kontrolloida.

PAH- ja blokkisiirtopotilaille tehdään lisäksi sydämen UÄ-kontrolleja HUS käytien yhteydessä.

Pitkäaikaissairauksien lääkehoito

Keuhkonsiirtopotilailla komplikaatioriski on huomattava. Seurannassa on olennaista kiinnittää huomiota verenpaineen, verensokerin, kolesterolin sekä luustontiheyden tasoihin.

Aineenvaihdunnallisten sairauksien hoidon kulmakivenä ovat terveelliset elämäntavat. Seurannassa on tärkeää painottaa ruokavalion, painonhallinnan, liikuntatottumusten ja päihteettömyyden merkitystä.

Verenpaine

- Verenpainetavoite keuhkonsiirron jälkeen on 135/85 tai alle
- Ensisijaisina lääkkeinä ovat ACE-estäjät (esim. ramipriili 2.5–10 mg/pv), ATR-salpaajat (esim. kandesartaani 4–16 mg/vrk) sekä perifeeriset kalsiumsalpaajat (esim. felodipiini tai amlodipiini 2.5–10 mg/vrk)
- B-salpaajat eivät ole ensisijaisia verenpainelääkkeitä, mutta tulevat kyseeseen etenkin, jos potilailla on ollut postoperatiivisesti sydämen rytmihäiriöitä.

Verensokeri

- Noin 40 % keuhkonsiirtopotilaista kehittyy diabetes siirron jälkeen ja preoperatiivista diabetesta sairastavilla hoitotasapaino heikkenee lähes aina.
- Erityisesti alkuvaiheessa steroidiannoksen ollessa korkea nähdään iltapäivä-/iltapainotteinen sokeriarvojen nousu, hoito-ohje sivu 132.
- Metformiinin suhteen kannattaa olla varovainen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. CF-potilailla insuliinihoito on ensisijainen hoitomuoto.

Kolesteroli

- Kaikille potilaille aloitetaan siirron yhteydessä statiinilääkitys, koska sen on osoitettu alkuvaiheessa suojaavan siirtoelintä sydän- ja keuhkonsiirron jälkeen.
- Farmakogeneettisen paneelin pohjalta aloitetaan joko simvastatiini tai pravastatiini. Jatkoseurannassa statiinilääkitystä ja sen annostusta ohjaavat myös potilaskohtaiset riskitekijät (DML, tiedossa oleva sepelvaltimotauti tms.)

Luustontiheys

- Keuhkonsiirron jälkeen osteoporoosin riski on merkittävästi kohonnut.
- Kaikille siirtolistalla oleville potilaille aloitetaan kalsium- ja D-vitamiinisubstituutio. (Kalcipos-D, Calcichew D3 forte) 1 x 1–2 (kalsiumin saanti 800–1000 mg/vrk.), Mikäli D25-pitoisuus on alle 75–120 nmol/l, aloitetaan D-vitamiinilisä.
- Jos preoperatiivista tsoledronaattia ei ole annettu tai on kulunut 6 kk edellisestä tsoledronaatti-infuusiosta, annetaan kaikille potilaille Aclasta-infuusio, kun potilaan tila on stabiili ja munuaisfunktio on korjaantunut riittävästi.
- Tsoledronaatti-infuusio toistetaan rutiininomaisesti kerran 12 kk kuluttua edellisestä infuusiosta siirron jälkeen ja stabiilissa tilanteessa hoito lopetetaan. Tarvittaessa yksilöllinen harkinta hoidon jatkamisesta osteoporoosin riskitekijöiden, glukokortikoidiannoksen, tiheyden muutoksen ja murtumien perusteella.
- Mikäli munuaisten toiminta heikkenee tai havaitaan merkkejä hypokalsemiasta, tulee lääkityksen jatkoa arvioida

Muut lääkkeet

- *Happosalpaus*: Kaikille potilaille aloitetaan keuhkonsiirron yhteydessä PPI-lääkitys. Tätä käytetään, kunnes prednisoloniannos on < 10 mg/vrk. Potilaskohtaisesti lääkityksen jatkamista harkitaan oireiston ja perussairauksien mukaan.
- *Hyytymislääkitys*: Sairaalahoidon jälkeen veren hyytymistä estävän lääkityksen käyttöä ohjaavat potilaan muut riskitekijät. Keuhkonsiirto itsessään ei ole indikaatio veren hyytymistä ehkäisevän lääkityksen käytölle. Rutiininomainen ASA-lääkitys ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole muita riskitekijöitä, jotka indisoivat ASA-käytön (esim. sepelvaltimotauti).

8. Immunosuppressiiviset lääkkeet

Takrolimuusi

Kahdesti päivässä annosteltavat

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

Adport 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg kapseli

Modigraf 0.2 mg, 1 mg rakeet oraaliliuosta varten

Kerran päivässä annosteltavat

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

Dailiport 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg depotkapseli

Yleistä

- Kalsineuriini-inhibiittori, estää interleukiini-2 vapautumisen ja T-solujen aktivoinnin
- Ensisijainen kalsineuriini-inhibiittori sydän- ja keuhkonsiirroissa
- **Ei aiheuta leukopeniaa**
- Geneerinen vaihto sallittu (resepti kauppanimellä)

Annostus ja antotapa

- Takrolimuusin annostus ohjataan farmakogeneettisen paneelin (B-PGx-D) avulla
- Suurin osa suomalaisista on hitaita metaboloijia: aloitusannos 0,05 mg/kg/vrk p.o., (tyypillisesti 2–3 mg x 2 p.o.)
- Nopeat metaboloijat: aloitusannos 0,1 mg/kg/vrk, eli 4–6 mg x 2 p.o. (max 0,3 mg/kg/vrk)

8. IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

- Annosteluun vaikuttavat: ikä, lääkeyhteisvaikutukset, muut sairaudet, maksan vajaatoiminta, paastoaminen ja ripuli
- Nml-ruokinta tauotettava 1 tunti ennen ja jälkeen annoksen
- Modigraf ensisijainen nml-lääkemuoto; Tarvittaessa kapselin sisältö voidaan antaa nml:n kautta (ei PVC-letkuun). Huuhtelee nml 50 ml:lla keittosuolaa ennen letkun sulkua tunniksi.
- Iv-annosta tulee välttää, koska takrolimuusi imeytyy p.o. tai nml hyvin
- **Iv-annos heti siirron jälkeen on yleensä** 0,01–0,02 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona; laimennetaan 20–500 ml NaCl 0.9 % tai G5% pitoisuuteen 0.004–0.1 mg/ml
- **Iv-annos ylläpitoannoksesta** on yleensä 3/4 po-annoksesta

Haittavaikutukset

- GI-oireet: ummetus, ripuli, pahoinvointi
- Elektrolyyttihäiriöt: hyperkalemia, hypomagnesemia, hyperkalsemia
- Neurologiset oireet: vapina, päänsärky, krampit, perifeerinen neuropatia, parestesia
- Nefrotoksisuus
- Hypertensio
- Diabetes mellitus

Interaktiot

- Tehoa ja pitoisuutta voivat laskea: fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, karbamatsepiini, isoniatsidi
- Tehoa ja pitoisuutta voivat nostaa: atsolit (flukonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), erytromysiini, amiodaroni, diltiatseemi, simetidiini, siprofloksasiini, omepratsoli, felodipiini

Siklosporiini

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

Yleistä

- Kalsineuriini-inhibiittori, vaikutusmekanismi samanlainen kuin takrolimuusilla
- Ei aiheuta leukopeniaa

Annostus ja antotapa

- **Po-annos** siirron jälkeen on yleensä 4–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen
- **Iv-annos** siirron jälkeen on yleensä 2–3 mg/kg/vrk jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen
- Stabiilissa vaiheessa iv-ylläpitoannos yleensä $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ po-annoksesta
- Infuusiokonsentraatti laimennetaan 100 ml:aan G5 % tai NaCl 0.9 % ja annostellaan yleensä neljän tunnin infuusiona
- Kapselit ja mikstuura bioekvivalentteja
- Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla po-annokset yleensä moninkertaisia normaaliannoksiin verrattuna

Haittavaikutukset

- Nefrotoksinen
- Hypertensio
- Neurologiset oireet: vapina, päänsärky, kouristukset
- Maksan toimintahäiriö
- Hyperkalemia, hypomagnesemia
- Lymfooma
- Hirsutismi, ienhyperplasia

Interaktiot

- **Tehoa ja pitoisuutta voivat laskea:** fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, rifampisiini, isoniatsidi, iv-sulfametoksatsoli
- **Tehoa ja pitoisuutta voivat nostaa:** makrolidit (erytromysiini, klaritromysiini ja asitromysiini), siprofloksasiini, metoklopramidi, atsolit (ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, isavukonatsoli), diltiatseemi, verapamiili, nikardipiini, danatsoli, metyyliprednisoloni, progesteroni, greippimehu
- **Nefrotoksisuutta voivat lisätä:** amfoterisiini B, aminoglykosidit, asikloviiri, sulfametoksatsoli + trimetopriimi, vankomysiini, NSAID-lääkkeet
- **Hyperkalemian kehittymisen vaara:** amiloridi, ACE-estäjät, kaliumlisät, spironolaktoni

Peroraalisen siklosporiinin ja takrolimuusin lääkevaihto

- Takrolimuusin aloitusannos voidaan arvioida jakamalla siklosporiinin päiväannos 50:llä
- Takrolimuusin vaihto siklosporiiniin tapahtuu päinvastaisella tavalla
- Jos käytetään kahdesti vuorokaudessa annosteltavaa takrolimuusia (Prograf, Adport), niin laskennallinen mg määrä jaetaan kahteen yhtä suureen annokseen.
- Jos käytetään kerran vuorokaudessa annosteltavaa takrolimuusia (Advagraf, Dailiport), niin laskennallinen mg määrä annetaan kerran vuorokaudessa.
- Jos siklosporiinin vuorokausiannos on 400 mg, niin Prograf- annos on 4 mg x 2 ja Advagraf-annos 8 mg x 1.
- Huomioi munuaisfunktio
- Seuraa jännöspitoisuutta lääkevaihdon jälkeen

Mykofenolaattimofetiili (MMF)

Cellcept 250 mg kapseli; 500 mg tabletti; 500 mg infuusiokuivaaine; 1 g/5 ml jauhe oraaliliuosta varten.

Mycophenolate Mofetil 250 mg, 500 mg

Useita eri geneerisiä valmisteita.

Yleistä

- Lääkevaihto geneeriin valmisteisiin sallittu
- Prodrug, jonka plasman, maksan ja munuaisten esteraasit hydrolysoivat MMF:n aktiiviseksi metaboliitiksi MPA:ksi
- Konjugoidaan MPA-glukoroniksi – osallistuu enterohepaattiseen kiertoon, mikä nostaa MPA pitoisuudet 6–12 h:ssa
- Erittyy 60 % virtsaan
- **Munuaisten vajaatoiminnassa MPA:n AUC kasvaa jopa 75 %!**
- Estää T- ja B-lymfosyyttien lisääntymistä (de novo puriinisynteesin kautta)
- Käytetään yleensä yhdessä siklosporiinin/takrolimuusin ja kortisonin kanssa
- Käytännössä syrjäyttänyt atsatiopriinin

Annostus ja antotapa

- Normaaliannostus 500–1000 mg x 2 po
- Munuaisten vajaatoiminnassa annos yleensä ≤ 1 g/vrk, esim. 250–500 mg x 2 po
- Po- ja iv-annokset ovat yhtä suuret
- MyPA-pitoisuutta ei seurata rutiininomaisesti. Jäännöspitoisuuden voi mitata, jos epäilee haittavaikutusta/kumuloitumista. Jäännöspitoisuus >5 mg/l viittaa kumuloitumiseen.

8. IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET

- Harkitse annoksen vähennystä tai lääkityksen tauottamista
 - Jos potilaalla anemisoitumista, leukopenia <4 ja/tai neutropenia $<1,5$ tai lymfopenia $<0,5$ (harkitse samanaikaisesti valgansikloviiri- ja sulfametoksatsolilääkityksen tauottamista tilanteesta riippuen)
 - Jatkuva ripuli tai Gi-oireet hoidon aika
 - Munuaisten vajaatoiminta voi altistaa haittavaikutuksille
 - Jos CMVNH on toistuvasti mitattavalla tasolla
 - Jos potilaalla todetaan PTLD (elinsiirron jälkeinen lymfooma), niin lopeta MMF tai merkittävästi vähennä MMF-annosta
 - Muissakin elinsiirron jälkeisissä maligniteeteissa MMF on usein ensisijainen karsittava immunosuppressiivinen lääke
- Iv-annostelu: 500 mg kuiva-ainetta laimennetaan 14 ml G5%-infuusionestettä; kaksi 500 mg laimennettua kantaliuosta laimennetaan edelleen 140 ml G5%-infuusionestettä pitoisuuteen n. 6 mg/ml. Annetaan hitaana 2-tunnin infuusiona omaan keskuslaskimo- tai perifeeriseen kanyyliin. Po- ja iv-annokset ovat yhtä suuret.

Haittavaikutukset

- Luuydinsuppressio: leukopenia, trombositopenia ja anemia
- Gi-oireet: pahoinvointi, ripuli, esofagiitti, vatsakivut (annosriippuvaisia)
- Gi-oireissa atsatiopriini voi olla paremmin siedetty vaihtoehto. On mahdollista kokeilla mykofenolihappoa (Myfortic), jolla on eri annostus. 180 mg mykofenolihappoa vastaa 250 mg MMF.

- **Erityisesti CMV-infektioiden**, mutta myös **bakteeri-** (haavainfektiot, pneumonia, VTI) ja sieni-infektioiden (candida) esiintyvyyden on todettu lisääntyneen mykofenolaattimofetiilihoidon aikana
- Päänsärky, selkäsärky, rintakipu, vapina, unettomuus, huimaus

Interaktiot

- Nostaa asikloviirin ja (val)gansikloviirin pitoisuuksia ja siten lisää luuydintoksisuuden riskiä
- Kalsiumin, magnesiumin, raudan, antasidien, siprofloksaniinin ja H₂-salpaajien yhteiskäyttö voi pienentää mykofenolaatin imeytymistä
- Kalsium- ja magnesiumvalmisteet tulisi ottaa 2–4 tuntia erillään mykofenolaatin otosta
- Siklosporiini nostaa MPA-pitoisuuksia vaikuttamalla enterohepaattiseen kiertoon

Atsatiopriini

Imurel 25 mg ja 50 mg tabletti

Yleistä

- Puriinianalogi ja antimetaboliitti, joka estää solujen jakautumista ja näin heikentää immuunivastetta
- Prodrug, joka muuttuu elimistössä 6-merkaptopuriiniksi ja edelleen aktiiviseksi metaboliiteiksi, jotka sitoutuvat DNA:han ja estävät T ja B solujen jakautumista
- Atsatiopriinin vaikutus ja toksisuus riippuvat TPMT-entsyymin (tiopuriinimetyyliylitransferaasi) aktiivisuudesta: matala aktiivisuus johtaa lääkkeen kertymiseen ja suureen luuydintoksisuuden riskiin. TPMT aktiivisuus voidaan selvittää farmakogeneettisen paneelin avulla (B-PGx-D).

Annostus ja antotapa

- Po- ja iv-annokset ovat yhtä suuret
- **Ylläpitoannos** 1–2 mg/kg/vrk po/iv jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen
- Tauota tai vähennä atsatiopriinin annosta, mikäli B-leuk < 4 ja/tai tromb < 40
- Tauota tai vähennä atsatiopriinin annosta, mikäli potilas on kliinisesti ikteerinen ja/tai maksaentsyymit kolminkertaiset normaaliarvosta
- **Munuaisten vajaatoiminnassa** tulee käyttää annosteluasteikon alempia annoksia ja hematologista vastetta pitää seurata atsatiopriinin aktiivisten metaboliittien kertymisen vuoksi
- Sekoita 50 mg kuiva-ainetta 10 ml aquaan ja laimenna edelleen ad 100 ml NaCl 0.9 % tai G5%. Infusioaika 1 tunti, letkut huuhdeltava. Suojattava valolta.

Haittavaikutukset

- Leuko- ja trombosytopeniaa, pansytopenia, makrosytaarinen anemia
- Pankreatiitti, maksan toimintahäiriöt, sappistaasi, laskimotukokset maksassa

Interaktiot

- Allopurinolin samanaikainen käyttö kontraindisoitu

Kortikosteroidit

Metyyliprednisoloni

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

Prednisoloni

Prednisoloni 5 mg, 20 mg, 40 mg tabletti

Yleistä

- Anti-inflammatorinen ja immunosuppressiivinen vaikutus
- Käytetään induktiossa, ylläpitolääkkeenä ja akuutin rejektion hoidossa

Indikaatiot

- Iv metyyliprednisoloni
 - Preoperatiivinen induktio
 - Akuutin rejektion hoito
- Po prednisoloni
 - Osa ylläpitohoitoa 2–12 kk:n ajan sydänsiirroissa tai elinikäisesti keuhkonsiirroissa
 - Ylläpitohoitona, silloin kun siklosporiinitasoja täytyy alentaa normaaleista tavoitetasosta (esim. munuaisten vajaatoiminta)
 - Keskivaikean ja vaikean rejektion jatkohoitona
 - Persistoivan rejektion hoito

Annostus

- Kts. Lääkehoito ja seurata siirron jälkeen, sekä akuutin rejektion hoito kappaleet

Haittavaikutukset

- Hyperglykemia
- Psykoosi
- Osteoporoosi, osteonekroosi
- Cushing
- Harmaakaihi
- Hypertensio
- Ihon ohentuminen, kasvun hidastuminen

Interaktiot

- Itrakonatsoli ja muut atsolit voivat voimakkaasti nostaa metyyliprednisolonin immunosuppressiivisia vaikutuksia, jonka vuoksi po-kortikosteroidina käytetään mieluummin prednisolonia

Everolimuusi

Aderolio 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg, 1 mg tabl

Certican 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg tabl

Myös Afinitor, Everolimus, Votubia tabl

Yleistä:

- mTOR-estäjä, estää mm. T-soluproliferaatiota
- Pienempi maligniteettiriski kuin muilla immunosuppressiivilla lääkkeillä
- Aloitus aikaisintaan 3-6 kk sydänsiirrosta (haavojen paraneminen, hyljintäriski), hyöty vaskulopatiaan kuitenkin parempi <24 kk aloitettuna
- Paremmin siedetty kuin sirolimuusi

Indikaatiot:

- Sydänsiirtopotilailla vaskulopatia
- Munuaisten vajaatoiminta
- Maligniteetit
- Lisäksi pienempi CMV infektion riski.
- Joko kalsineuriinia minimoiva tai kalsineuriini-vapaa hoitostrategia

Annostus:

- Aloitus 0.75 mg x 2 po
- Tavoitepitoisuus yhdessä takrolimuusin kanssa noin 3–8 ng/ml (yhteispitoisuus noin 10 ng/l)
- Tavoitepitoisuus ilman kalsineuriiniestäjää 6–10 ng/l
- Maksan vajaatoiminnassa annosreduktio

Haittavaikutukset:

- Perikardieffuusio
- Pneumoniitti
- Suun haavaumat
- Proteinuria
- Infektiot
- Turvotus
- Anemia

Interaktiot: CYP3A4

- Tauotettava isojen leikkausten yhteydessä!
- Elektiiivisissä leikkauksissa tauko viikko ennen leikkausta ja 2 viikkoa leikkauksen jälkeen

Sirolimuusi

Rapamune 1 mg, 2 mg tabl

Yleistä:

- mTOR-estäjä
- Vaikutus samanlainen kuin everolimuusilla, mutta puoliintumisaika 2-kertainen

Indikaatiot

- Vaskulopatia
- Munuaisten vajaatoiminta
- Maligniteetit
- Lymfangiroleiomyomatoosi (LAM) potilailla harkiten

Annostus

- 2 mg x 1 (munuaisten vajaatoiminnassa 1 mg x 1)
- Jäännöspitoisuus mitataan 5–7 päivän kuluttua
- Tavoitepitoisuudet ylläpitolääkityksessä siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa yhdessä käytettynä 4–12) ng/ml, ilman kalsineuriiniestäjää 8–15 ng/ml

Haittavaikutukset

- Hyperkolesterolemia,
- Luuydinsuppressio (trombosytopenia, leukopenia, anemia)
- Kuume
- Faryngiitti, pneumoniitti (harvinainen)
- Akne
- Voi lisätä siklosporiinin nefrotoksisuutta

Interaktiot

- Sirolimuusi metaboloituu CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin kautta, ja sillä on samankaltainen interaktioprofiili kuin siklosporiinilla.
- Pitoisuuksia pienentävät: rifampisiini, karbamatsepiini
- Pitoisuuksia nostavat: ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, isavukonatsoli, erytromysiini ja muut makrolidit, diltiatseemi, verapamiili, siprofloksasiini

Antitymosyyttiglobuliini (ATG)

Thymoglobuline 5 mg/ml

Yleistä

- Polykonaalinen kaniperäinen anti-T-solu vasta-aine
- Poistaa T-solut komplementtivälitteisesti ja fagosytoosin kautta

Indikaatio

- Induktio sydänsiirroissa
- Induktiossa immunologisesti korkean riskin keuhkosiirtopotilailla
- Toistuvan/refraktaarisen akuutin hyljinnän hoito keuhkosiirtopotilaalla
- Sydän- ja keuhkosiirtopotilailla voidaan harkita vaikeassa vasta-ainevälitteisessä hyljinnässä

Esilääkitys 1 tunti ennen ATG:n antoa

- Solu-Medrol 125 mg x 1 iv
- Parasetamoli 1000 mg po
- Setiriitsiini 10 mg po (ei yleensä anneta teho-osastolla)

CMV-riskin vuoksi ATG-hoitoa vaativan akuutin rejektion tai AMR:n yhteydessä suositellaan:

- Valgansikloviiriprofylaksia 4 viikon ajan
- P-CMV-Nh seuranta 3 kuukauden ajan

Annostus

- Annostus 1,25 mg /kg/ vrk (aikuispotilaan maksimiannos 100 mg/vrk ja maksimi kokonaisannos 300 mg)
- Maksimi kerta-annos 100 mg, maksimi kokonaisannos 3 mg/kg
- Annetaan 8–12 tunnin infuusiona
- Toistoannokset annetaan 24 tunnin välein
- Sydänsiirroissa yleensä käytetty induktio 100 mg Thymoglobulina kahtena peräkkäisenä päivänä
- AMR:n tai vaikean akuutin rejektion hoito
- Harkinnan mukaan voidaan myös käyttää suurempaa kokonaisannosta, 3–5 mg/kg

ATG annostelu

B-Ly	B-Tromb	Tymoglonuliiniannos
>0.2 ja	>75	Annos ennallaan tai sen nosto (max. 100 mg/vrk)
0.1–0.2 ja	>75	Annos ennallaan
<0.1 tai 0,0 tai	<75 <50	Pienennä annosta Tauota ATG

Antotapa

- 25 mg ATG kuiva-ainetta sekoitetaan 5 ml liuotinta, joka laimennetaan edelleen 100 mg ad 200 ml NaCl 0,9 % tai G5 %. Infusioaika on 8 tuntia keskuslaskimokatetriin.

Haittavaikutukset

- Sytokiinioireyhtymä
- Anafylaksia
- Trombosytopenia, neutropenia, lymfopenia
- Suurentunut infektioriski

Kontraindikaatiot

- Akuutit infektiot
- Allergia kanin proteiineille

Basiliksimabi

Simulect 10 mg, 20 mg kuiva-aine/liuotin

Yleistä

- Anti-CD25 monoklonaalinen vasta-aine, estää IL-2-reseptorivälitteisen aktivoinnin

Indikaatio

- Munuaisten vajaatoiminta, mahdollistaa kalsineuriini-inhibiittorin viivästetyn aloituksen

Annostus ja antotapa

- Esilääkityksenä **Solu-Medrol 125 mg x 1 iv** tuntia ennen Simulectin antoa
- 20 mg x 2 elinsiirron jälkeen teho-osastolla ja toinen annos 4 päivän kuluttua elinsiirrosta
- 20–30 minuutin infuusiona laskimoon
- Tavoite on saavuttaa kalsineuriini-inhibiittorin hoitoalue viikko jälkimmäisestä basiliksimabin annoksesta.

Haittavaikutukset

- Vaikeat yliherkkyyssreaktiot mahdollisia

Rituksimabi

Mabthera 10 mg/ml, 500 mg infuusiokonsentraatti liuosta varten

Yleistä

- Anti-CD20 monoklonaalinen vasta-aine, joka poistaa B-solut verenkierrosta ja kudoksista

Indikaatio

- PTLD:n hoito
- Vasta-ainevälitteisen hyljinnän hoito/esto

Annostus ja antotapa

- Esilääkityksenä parasetamoli 1 g po, setiritsiini 10 mg po, Solu-Medrol 125 mg x 1 iv tuntia ennen rituksimabin antoa
- 375 mg/m² (käytännössä 0,5–1 g) kerran viikossa iv laimennettuna 250 ml NaCl 0,9 % tai G5 %
- Ensimmäinen infuusio: aloitusnopeus 50 mg/h, lisäten nopeutta 50 mg/h 30 min välein maksiminopeuteen 400 mg/h
- Seuraavat infuusiot: aloitusnopeus 100 mg/h, lisäten nopeutta 100 mg/h 30 min välein maksiminopeuteen 400 mg/h

Haittavaikutukset

- Vaikeat yliherkkyysoireet mahdollisia

9. Akuutin rejektion hoito sydänsiirroissa

HUOM!

Uusi vasemman kammion vajaatoiminta tai merkittävät rytmihäiriöt on aina tulkittava mahdollisena akuutin rejektion ilmentymänä. Konsultoi välittömästi HUSin elinsiirtoyksikköä.

Kliiniset oireet

Oirekuva vaihtelee lievästä, lähes oireettomasta vaikeaan, nopeasti etenevään vajaatoimintaan.

Yleisiä, epäspesifisiä oireita:

- Väsymys, pahoinvointi, ruokahaluttomuus
- Hengenahdistus, löydökset sydämen vajaatoiminnasta
- Matala verenpaine, rytmihäiriöt
- Lämpöily, flunssan kaltaiset oireet
- 2–4 viikkoa siirron jälkeen ilmaantuvat supra-/ventrikulaariset takykardiat

Diagnostiikka

Laboratoriot:

- TVK, troponiini, proBNP, dd-cfDNA
- P-CVM-Nh
- Lääkepitoisuudet B-Cya tai B-Tacro
- Veriviljelyt

Kuvantaminen ja EKG:

- Thorax-röntgen
- EKG: rytmihäiriöt, uusi haarakatkos, ST-tason muutokset, matalat voltit
- ECHO: seinämien paksuuntuminen, **alkuvaiheessa diastolinen dysfunktio**, myöhemmin systolinen dysfunktio, perikardieffuusio
- Sydämen MRI hyljintäprokotokeilla

EMB:

- Endomyokardiaalisella biopsialla voidaan varmistaa akuutin rejektion histologinen löydös, mutta normaali EMB ei poissulje rejektia

Arvioitavat asiat ennen hoitoa

- Immunosuppression taso: takrolimuusi/siklosporiini, MMF-annos, kortikosteroidit
- Munuaisten vajaatoiminta ja sen vaikeusaste
- Luuydin: sytopeniat
- Kliininen ja hemodynaaminen status
- Rejektion histologinen luokitus
- Aiemmat rejektiot ja infektiot (CMV, EBV)

Yleiset hoitolinjat

- Hoito perustuu kliinisiin oireisiin ja diagnostisiin laboratorio- ja kuvantamistutkimuksiin ja ISHLT:n histologiseen luokitukseen (G1R–G3R)
- Sydämen vajaatoiminnan lääkehoito, rytmihäiriöiden lääkehoito
- Tarvittaessa ECMO-tuki
- Valgansikloviiriprofylaksia 450–900 mg x 1 po

Soluvälitteinen hyljintä (ACR)

Lievä G1R

1. Aikainen vaihe (alle 3 kk siirrosta), potilas oireeton
 - Prednisoloni 70 mg x1 p.o 3 vrk,
 - Annoksen asteittainen vähennys 5 mg/vrk ylläpitoannokseen, joka on 5 mg korkeampi kuin aiempi ylläpitoannos
 - Uusi ECHO viikon sisällä
2. Myöhäinen vaihe, ei aiempia hyljintöjä, kliinisesti stabiili
 - Yleensä G1R hyljintä on kliinisesti merkityksetön: tilannetta arvioidaan tapauskohtaisesti
 - Usein ei steroidibolusta
 - Tarkistetaan immunosuppression taso ja tehostetaan tarvittaessa
 - Uusi dd-cfDNA/ECHO/MRI/EMB
3. Hemodynaaminen epävakaus, rytmihäiriö tai toistuva G1R
 - Sairaalahoito
 - Metyylylprednisoloni 500 mg x 1 iv 3 vrk
 - Prednisoloni 1 mg/kg (max 70 mg) po ja vähennä annosta 5 mg/vrk ylläpitoannokseen, joka on 5 mg korkeampi kuin aikaisempi ylläpitoannos
 - EMB 2-4 viikon kuluttua
 - Tarkista, että immunosuppressiiviset lääkitykset ovat riittävät

Keskivaikkea G2R, oireeton potilas

- Metyylylprednisoloni 500 mg x 1 iv 3 vrk
- Prednisoloni 1 mg/kg (max 70 mg) po ja vähennä annosta 5 mg/vrk ylläpitoannokseen, joka on 5 mg korkeampi kuin aikaisempi ylläpitoannos
- Kontrolli: dd-cfDNA ja ECHO kahden viikon kuluttua, tarv MRI ja EMB

Vaikea G3R, oireeton potilas

- Metyyliprednisoloni 1 g x 1 iv 3 vrk
- Prednisoloni 1 mg/kg/vrk vrk (max 70 mg/vrk) po vähentäen 5 mg/vrk ylläpitoannokseen, joka on 5 mg korkeampi kuin aikaisempi ylläpitoannos
- Kontrolli: dd-cfDNA ja ECHO kahden viikon kuluttua, tarv MRI ja EMB

Keskivaikea G2R tai vaikea G3R ja merkittävä hemodynaaminen ongelma

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

Toistuva tai pitkittyvä keskivaikea G2R tai G3R

- Uusiutunut akuutti rejektio hoidetaan uudella pulssi-steroidihoidolla.
- Metyyliprednisoloni 500 mg - 1 g x 1 iv 3 vrk
- Tarvittaessa harkitse ATG:n antoa, jos potilas ei ole sitä saanut induktiohoitona
- Tehosta immunosuppressiota
- Korvaa siklosporiini takrolimuusilla
- Takrolimuusipitoisuus 12–15 µg/l
- Korvaa atsatiopriini mykofenolaattimofetiililla 1 g x 2 po

Vasta-ainevälitteinen hyljintä (AMR)

Keskivaikea AMR

- Kriteerit: siirteen dysfunktio, positiivinen immunohistokemia ja DSA-luovuttajaspesifiset vasta-aineet
- Metyyliprednisoloni 1 g x 1 iv 3 vrk
- Prednisoloni 1 mg/kg/vrk (max annos 70 mg) vähentäen annosta 5 mg/vrk ylläpitoannokselle

9. AKUUTIN REJEKTION HOITO SYDÄNSIIRROISSA

- Korvaa siklosporiini takrolimuusilla
- Nosta takrolimuusiannosta, jotta saavutetaan pitoisuus 12–15 µg/l
- Korvaa atsatiopriini mykofenolaattimofetiililla tai nosta MMF-annosta ad 1–1,5 g x 2 po
- Plasmanvaihto (vaihdettava määrä 5 % painosta) tai immunoabsorptio kolmena perättäisenä päivänä
- Dialyysikeskus Delta laatii yksityiskohtaiset hoidon toteutusohjeet
- Ensimmäisenä plasmanvaihdon taukopäivänä Rituximab 0,5–1 g iv
- Plasmanvaihto jatkuu joka toinen päivä, yhteensä 5–7 hoitoa
- Viimeisen plasmanvaihdon jälkeen humaani IVIG 1 g/kg

Vaikea AMR

- Kuten yllä, mutta tarvittaessa harkitse ATG:n antamista (kts. ohje luvusta immunosuppressiivinen lääkitys)
- Tarvittaessa ekulitsumabi, monoklonaalinen vastaaine komplementin proteiinia C5 vastaan

Sepelvaltimotauti ja krooninen rejektio (cardiac allograft vasculopathy, CAV)

Esiintyvyys

- CAV todetaan noin 8 %:lla potilaista ensimmäisen vuoden aikana ja 33 %:lla viiden vuoden kuluttua sydänsiirrosta
- CAV ilmenee diffuusina sepelvaltimotautina ja diastolisena vajaatoimintana, jolle on tyypillistä intiman paksuuntuminen suurissa, keskisuurissa ja erityisesti pienissä sepelvaltimohaaroissa

Riskitekijät

- Akuutti rejektio, CMV-infektio, pitkä siirteen iskemia-aika, iäkäs luovuttaja, iskemia-reperfuusio vaurio, hyperlipidemia, verenpainetauti, hyperglykemia, tupakointi

Diagnostiikka

- Koronaariangiografia on ensisijainen tutkimus
- IVUS tai OCT mahdollistavat intimapaksuuntumisen ja diffuusien muutosten tarkemman arvioinnin
- Sepelvaltimoiden TT: käyttökelpoisuus sydänsiirtopotilailla edelleen epävarma
- Sydämen MRI voi antaa viitteitä vaskulopatiasta, mutta ei korvaa angiografiaa

Lääkehoito

Immunosuppressio

- Immunosuppression tulee olla riittävä, mutta liiallista immunosuppression syventämistä tulee välttää
- Siklosporiini- tai takrolimuusihoitossa pyritään suositusten mukaisiin pitoisuuksiin
- Steroidi pyritään lopettamaan ensimmäisen siirron jälkeisen vuoden aikana

MTOR-estäjät

- Siklosporiini tai takrolimuusi voidaan korvata osittain tai kokonaan mTOR-estäjällä (everolimuusi tai sirolimuusi), jolla on sepelvaltimoiden intimahyperplasiaa hillitsevä vaikutus.

Muu lääkehoito

- ASA ja tarvittaessa ADP-estäjä, jos tehty PCI.
- Maksimaalinen statiinihoito kaikille sydänsiirtopotilaille
- Statiinin lisänä voidaan käyttää etsetimibiä, lääkeainepitoisuuksia seuraten
- Vaikeassa dyslipidemiassa tai hoitotavoittein jäädessä saavuttamatta voidaan harkita PCSK9-estäjä

Invasiivinen hoito

- Kirurginen hoito ei ole menestyksekkästä, koska CAV on tyypillisesti diffuusi
- Paikallisia ahtaumia voidaan hoitaa PCI:llä
- Epäselvissä tilanteissa IVUS tai OCT auttaa hoitopäätöksen teossa
- Lääkestenttin käyttö on välttämätöntä tavanomaista suuremman restenoosiriskin vuoksi

10. Akuutin rejektion hoito keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa

HUOM!

>10 % FEV1-lasku keuhkonsiirtopotilaalla tulee aina tulkita akuutin rejektion mahdollisuutena.

Infektio tulee poissulkea ja herkästi konsultoida HUS elinsiirtoyksikköä.

Jos hyljinnän epäily on vahva ja TBB ei oteta, niin potilas hoidetaan kuten A2 hyljintä.

Kliiniset oireet

- Oireet vaikeasti erotettavissa infektiosta (bakteerit, respiratoriset virukset, CMV ja Pneumocystis jirovecii)
- Rejektion alkuvaiheessa potilas voi olla vähäoireinen tai oireeton, ja radiologiset löydökset voivat olla normaalit
- Jos kyseessä on oireinen rejektio, keuhkofunktion/voinnin odotetaan kohenevan viikon kuluessa hoidon aloituksesta

Yleisiä oireita:

- Kotispirometriassa FEV1-lasku >10 % aiemmasta parhaasta arvosta
- Väsymys, sairaudentunne
- Yskä, lisääntynyt limaisuus
- Hengenahdistus, hypoksemia
- Kuume

Diagnostiikka

Laboratorio:

- CRP, TVK
- P-CMVNh, respNHO (respiratoriset virukset nenänielunäytteestä)
- S-LEU-ES (HLA-vasta-ainemääritys) suositellaan ottamaan hyljintäepäilyssä vasta-ainevälitteisen hyljinnän poissulkemiseksi. Tätä vastausta ei tule odottaa hyljinnän hoitopäätökseen mutta se ohjaa jatkohoitoa.
- dd-cfDNA (luovuttajaperäinen soluvapaa DNA) voi olla koholla (>1 %) sekä akuutissa solu- että vasta-ainevälitteisessä hyljinnässä

Kuvantaminen:

- Thorax-röntgen: usein normaali, mutta voi näyttää varjostumia
- HR-TT:
- Keuhkonsiirtopotilaan protokollalla
 - Yleensä normaali tai epäspesifi
 - Mahdollisia löydöksiä ovat mattalasisamentumat, septaaliivit, pleuraneste, basaaliset konsolidaatiot, peribronkiaalinen cuffing

Keuhkofunktio:

- Happisaturaatio
- Spirometria: usein obstruktiivoinen keuhkofunktion alenema

Bronkoskopia:

- Tarve arvioidaan verikokeiden ja keuhkojen TT-kuvauksen perusteella
- BAL-näytteet infektion poissulkemiseksi

- TBB: rutiiniseurannassa tärkeä, saatavuus rajallinen eikä välttämätön akuutissa FEV1-laskussa
- Normaali TBB EI poissulje rejektiota

Arvioitavat asiat ennen hoitoa:

- Perusimmunosuppression riittävyys: takrolimuusi/siklosporiini, MMF/atsatiopriini, steroidit
- Munuaisten vajaatoiminta
- Infektiot (bakteeri, virus, sieni)
- Kliininen status
- Aiemmat rejektiot, toistuvuus
- Aiempi AMR, DSA-positiivisuus
- BAL- ja TBB-löydökset, dd-cfDNA

Yleiset hoitolinjat

- Yksikään yksittäinen laboratoriotutkimus tai kuvantamislöydös ei ole spesifi akuutille hyljinnälle, vaan diagnoosi perustuu kokonaiskuvaan

Hoito perustuu:

- Kliiniseen tilaan
- Keuhkofunktion muutokseen
- Histologiseen luokitteluun
 - **Akuuttiin soluvälitteiseen hyljintään (ACR)**
 - **Akuuttiin vasta-ainevälitteiseen hyljintään (AMR)**
- Diagnostiikassa voidaan hyödyntää:
 - Luovuttajaperäisen soluvapaan DNA:n (dd-cfDNA) määrittystä
 - HLA-vasta-ainemäärittystä

Huomioi lisäksi:

- Verensokeriseuranta
- Tarvittaessa valgansikloviiri 450–900 mg 1 kk erityisesti korkean riskin potilaille
- Tarvittaessa muu infektioprofylaksia

Soluvälitteinen hyljintä (ACR)

Minimaalinen A1 akuutti rejektio

- Tarkista, että hyljinnänestolääkitykset ovat asianmukaisella tasolla
- Yksittäinen oireeton A1-tason hyljintä ei heikennä potilaan ennustetta, joten sitä ei tule hoitaa steroidiboluksella
- Jos potilas oireinen, niin hoidetaan kuten A2 rejektio alla
- Jos A1-hyljintä on toistuva, steroidihoito kuten alla tulee harkittavaksi
- A1-rejektiossa riittää normaali TBB-seuranta, erillistä rejektiokontrollia ei tarvita

Lievä A2 tai keskivaikea A3 akuutti rejektio

- Hoitona metyyliprednisoloni 10 mg/kg iv 3 vrk
- Tämän jälkeen prednisoloni 40 mg x 1, vähennä 5 mg/vko ylläpitoannokselle (5 mg korkeampi kuin aiempi)
- Harkinnanvaraisesti uusi bronkoskopia 4–6 viikon kuluttua

Vaikea A4 akuutti rejektio

- Harvinainen löydös oireettomalla potilaalla
- Vaatii hoidon, joka täytyy suunnitella tapauskohtaisesti
- Arvioidaan infektiot, hemodynamiikka, kuvantaminen, keuhkofunktio
- Toteutetaan yleensä kuten A3, mutta tehostettuna

Lymfocyttäärinen bronkioliitti B1-2R

- Tämän merkitys on epäselvä ja voi liittyä sekä hyljintään että infektioihin
- Hoito riippuu kliinisestä tilanteesta

- On hyvä varmistaa, että potilaalla on atsitromysiinihoito käytössä
- Mahdollinen seuranta riippuu myös klinisestä tilanteesta

Vasta-ainevälitteinen hyljintä (AMR)

Jos potilaalla on keuhkofunktion lasku, tulee epäillä AMR:n mahdollisuutta.

Diagnostiikka:

- S-Leu-ES (HLA-vasta-ainemääritys) luovuttajaspesifiset vasta-aineet (DSA)
- TBB: alveolaarinen vaurio (DAD) ja/tai akuutti soluvälitteinen hyljintä, lisäksi C4d-värjäys voi tukea diagnoosia
- Usein myös dd-cfDNA koholla

Hoito:

- Steroidibolus (kuten yllä)
- Harkinnan mukaan IVIg 1 g/kg 3–6 kk ajan
- Vaikeissa tapauksissa ATG (ks. alla toistuvan/refraktaarisen akuutin hyljinnän hoito)

Toistuvan/refraktaarisen akuutin rejektion hoito

• Määritelmä:

- Hyljintäepisodi ei vastaa steroidibolukselle tai uusiutuu kahden aiemman steroidiboluksen jälkeen

• Hoito:

- Harkitse ATG:n antoa (kts. ohje kappaleesta immunosuppressiivinen lääkitys)

Keuhkosiirränäisen krooninen hyljintä (chronic lung allograft dysfunction, CLAD)

- CLAD voidaan todeta, kun FEV1 laskee pysyvästi > 20 % siirron jälkeisestä parhaasta tasosta eikä muuta selittävää tekijää löydy
- CLAD jaetaan
 - Obstruktiiviseen muoto (BOS)
 - Restriktiivinen muoto (RAS)
- Molempia muotoja voi esiintyä samalla potilaalla

Tärkeimmät riskitekijät:

- Akuutti rejektio
- Siirron jälkeen kehittyneet luovuttajaspesifiset vasta-aineet (DSA)
- Gastroesofageaalinen reflukti
- CMV-pneumonia ja muut respiratoriset virusinfektiot
- Pseudomonas- tai aspergillus-kolonisaatio hengitysteissä
- Ilmatieiskemiaan johtava pitkittynyt iskemia-aika leikkauksessa
- Siirteen välitön toimintahäiriö

Hoito ja ennuste:

- Paras hoito on riskitekijöiden ehkäisy ja aggressiivinen hoito
- Pelkkä Immunosuppression tehostaminen ei useinkaan paranna tilannetta ja voi olla haitallista
- CLAD:lle ei ole tehokasta lääkehoitoa, mutta tuoreeseen CLAD:iin sairastuneita potilaita voidaan harkita otettavaksi lääketutkimuksiin
- Uusintasiirtoa voidaan harkita nuorilla potilailla, joille ei ole kehittynyt muita kontraindikaatioita

11. Infektioprofylaksia ja -hoito

Johdanto

Elinsiirtopotilaiden antimikrobiprofylaksiaa suunniteltaessa on aina huomioitava lääkeaineinteraktiot erityisesti siklosporiinin ja takrolimuusin kanssa. Keskeisiä ovat:

1. Lääkkeet, jotka lisäävät siklosporiinin tai takrolimuusin metaboliaa (pitoisuudet laskevat)

- Rifampisiini
- Isoniatsidi (siklosporiini)

2. Lääkkeet, jotka vähentävät siklosporiinin tai takrolimuusin metaboliaa (pitoisuudet nousevat)

- Makrolidit: erytromysiini, klaritromysiini, atsitromysiini
- Atsolit: ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, vorikonatsoli, isavukonatsoli ja posakonatsoli
 - Näiden aloituksen yhteydessä siklosporiinin tai takrolimuusin annostusta tulisi laskea 30–50 %

3. Lääkkeet, jotka lisäävät nefrotoksisuutta

- **Idiosynkrasia**, jo yksi annos voi laukaista oligurian siitä huolimatta, että siklosporiini tai takrolimuusiinipitoisuudet ovat hoitotasolla:
 - Amfoterisiini 10 mg
 - Gentamysiini 80 mg
 - Vankomysiini 1 g
- Trimetopriimi-sulfametoksatsoli, yksi iv-annos
- Annos-/kesto riippuvainen nefrotoksisuus:
 - Amfoterisiini
 - Aminoglykosidit
 - Vankomysiini

- Annosriippuvaisesti:
 - Fluorokinolonit
 - Trimetopriimi-sulfametoksatsoli

Antimikrobihoidon muodot elinsiirtopotilailla

- **Terapeuttinen hoito:** kliinisesti manifestoituneen infektion esto
- **Profylaktinen hoito:** infektioiden ehkäisy (esim. perioperatiivinen profylaksia)
- **Pre-emptiivinen hoito:**
 - Hoito aloitetaan oireettomalle, mutta laboratorioseulassa positiiviselle suuren riskin potilasryhmälle, jotta kliininen infektio estetään.
 - Esim. (val)gansikloviirihoito aloittaminen oireettomalle keuhkosiirtopotilaalle, jos P-CMVNn näyte positiivinen

Antibioottien järkevä käyttö

Antimikrobihoidon tulisi aina perustua **mikrobiologiseen löydökseen**, heti kun se on saatavilla. Tarpeeton antibioottihoito voi johtaa:

- Resistenttien bakteerikantojen kolonisaatioon
- Sieni-infektoriskin kasvuun
- Antibioottiripulin (*Clostridioides difficile*) riskiin
- Lääkkeiden haittavaikutusten lisääntymiseen
- Yksikön resistenssitilanteen huononemiseen

Septisen potilaan empiirinen antibioottihoito

Peruslähtökohdat

- Veriviljelyt x 2
- Tarkista täydellinen verenkuvaa (TVK)
- Konsultoi infektiolääkärää virka-aikana

Jos potilas septinen, mutta ei leuko- eikä neutropeeninen

- Empiirinen hoito:
 - Piperasilliini-tatsobaktaami 4 g x 4 iv sekä
 - Vankomysiini 1 g x 2 iv, nollapitoisuustavoite 10–15, aloitusannoksessa huomioi munuaisten vajaatoiminta!
- Jos taustalla pitkä sairaala- tai tehohoito
 - Edellisten lisäksi ekinokandiini esim kaspofungiini, jonka aloitusannos on 70 mg iv ja toisesta vuorokaudesta lähtien annos lasketaan annokseen 50 mg x 1 iv, jos potilaan paino <80 kg

Kun potilas septinen ja lisäksi leuko- ja neutropeeninen:

- Neutrofiilit $< 0.5 \times 10^9 /l$
- Aloita yllä olevat antibiootit + harkinnan mukaan tobramysiini 3-5 mg/kg x 1 (huom. munuaisannos), jäännöspitoisuus $< 0,2 \text{ mg/l}$
- Filgrastiimi 30-48MU x 1 sc
- Eristys

Pneumocystis jirovecii –pneumonia (PJP)

Profylaksia

Kesto

- Sydänsiirtopotilailla 6 kk siirrosta. Lisäksi profylaksia annetaan rejektiohoidon yhteydessä ja/tai CMV-infektion hoidon yhteydessä ja 2 kk sen jälkeen.
- Keuhkonsiirto- ja sydänkeuhkonsiirtopotilailla profylaksia elinikäinen

Perusprofylaksia (aloitus 3–7 vrk siirrosta, kun munuaisfunktio stabilisoitunut)

- Trimetopriimi 80 mg - sulfametoksatsoli 400 mg
- (Cotrim) 1x1 ma, ke ja pe

Kystinen fibroosi

- Trimetopriimi 160 mg - sulfametoksatsoli 800 mg
- (Cotrim forte) ma, ke ja pe

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

- Cotrim vain ma ja pe

Jos komplianssiongelmia

- Cotrim 1x1 joka päivä (normaali munuaisfunktio)

Sulfa-allergia

- Pentamidiini 100–300 mg inhaloiden kerran kuukaudessa

Muita lääkevaihtoehtoja profylaksiaan sulfa-allergiselle:

- Atovakoni (Wellvone) 750 mg x2 tai 1500 mg x1
- Dapsoni (Dapson) 50 mg x 2 tai 100 mg x1 (ei potilaille joilla vaikea reaktio sulfasta eikä G6PD-puutteisille)
- Jos tarvitaan myös toksoplasmaprofylaksiaa sulfa-allergisella, dapsoni + pyrimetamiini + folinaatti mahdollinen, tarkemmin ks. Toksoplasma-kappaleen primaariprofylaksiaohje sivulla 106. Ei potilaille, joilla vaikea reaktio sulfasta eikä G6PD-puutteisille. Konsultoi infektiolääkärinä aloituksesta.
- Primakiinin ja dapsonin profylaktista käyttöä edeltävästi tulee muilta kuin pohjoiseurooppalaista syntyperää olevilta potilailta määrittää punasolujen glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasiaktiivisuus (E-G6PD, tilausnumero 1481) potentiaalisesti fataalin hemolysireaktion välttämiseksi

- Sydänsiirtopotilailla profylaksian pituus on 6 kk siirrosta. Lisäksi profylaksia annetaan rejektiohoidon yhteydessä ja/tai CMV-infektion hoidon yhteydessä ja 2 kk sen jälkeen.
- Keuhkonsiirto- ja sydänkeuhkonsiirtopotilailla elinikäinen profylaksia
- Tilanteessa, jossa sydänsiirron vastaanottajan tokso-plasmavasta-aineet ovat negatiiviset ja luovuttajan positiiviset ja joudutaan käyttämään muuta pneumokystis-profylaksiaa kuin trimetopriimi-sulfametoksatsolia, on erityisen tärkeä muistaa huolehtia myös toksoplasma-profylaksiasta muulla tavoin (Ks. Toksoplasma-kappale)

Hoito

Hoidon kesto 21 vrk riippumatta valitusta lääkkeestä.

Vaikea-keskivaikea pneumonia (hypoksemia jne)

- Ensisijainen hoito:
 - Trimetopriimi-sulfametoksatsoli (trimetopriimi 15 mg/kg/vrk) iv
 - Jaettuna 4 annokseen/vrk
 - Yleensä Cotrim/Bactrimel/Zomylac infuusiokonsentraatti (trimetopriimi 16 mg/ml, sulfametoksatsoli 80 mg/ml, 1 amp = 5 ml) 3–4 amp x 4 iv
 - Sivuvaikutukset: verenkuvamuutokset, munuaisten ja maksan toimintahäiriö
- Vaihtoehtoja sulfa-allergiselle:
 - Klindamysiini 600 mg x 3 iv + primakiini 30 mg x 1 po (ei G6PD-puutteisille, konsultoi infektiolääkäriä!)
 - Pentamidiini 4 mg/kg iv
 - Muista iv pentamidiinin usein hankalat sivuvaikutukset: hypotensio, hypo-/hyperglykemia (diabetes voi puhjeta kuukausien kuluttua hoidon lopetuksesta), verenkuvamuutokset, elektrolyyttihäiriöt, akuutti pankreatiitti
 - Noudata Duodecim lääketietokannan ohjeita seurannasta

11. INFEKTIOPROFYLAKSIA JA -HOITO

- Steroiditukihoito vaikean-keskivaikean pneumonian hoidossa
 - Prednisoloni 40 mg x 2 po 5 vrk ->
 - Prednisoloni 40 mg x 1 po 5 vrk ->
 - Prednisoloni 20 mg x 1 po 11 vrk
- Lievä pneumonia
 - Ei tarvita steroidia tukihoitona
 - Trimetopriimi-sulfametoksatsoli (Cotrim forte) 2 x 3 po tai aluksi iv kuten yllä
 - Vaihtoehtoja sulfa-allergisille:
 - Klindamysiini 300-450 mg x 4 po/600 mg x3 po + primakiini 15 mg x 1 sulfa-allergiselle (ei G6PD-puutteisille, konsultoi infektiolääkärää!)
 - Dapsoni (ei vaikean reaktion sulfasta saaneille, konsultoi infektiolääkärää aloituksesta) 100 mg x 1 po + trimetopriimi 5 mg/kg x 3 po (ei G6PD-puutteisille, konsultoi infektiolääkärää!)
 - Pentamidiini inhaloiden 100–300 mg kerran päivässä
 - Atovakoni 750 mg x 2 po

Muista sekundaariprofylaksia hoidon päätyttyä!
(lääkevaihtoehdot ks primaariprofylaksia).

Toksoplasmoosi

Primääriprofylaksia

- Sydän- ja sydänkeuhkosiirtopotilailla
- Toksoplasmoosikystat voivat siirtyä siirtosydämen mukana
- Jos luovuttaja on serologisesti toksoplasma-positiivinen ja vastaanottaja toksoplasma-negatiivinen, vastaanottajalla on n. 50 % todennäköisyys saada disseminoitunut henkeä uhkaava toksoplasmoosi ilman asianmukaista profylaksia

- Ensisijainen profylaksia sama kuin *Pneumocystis jirovecii* profylaksia: Trimetopriimi 80 mg - sulfametoksatsoli 400 mg (Cotrim) 1 x 1 po ma, ke ja pe
- Vaihtoehtoinen profylaksia sulfa-allergikoilla: dapsoni (50 % sulfa-allergikoista sietää, ei jos vakava reaktio, muutenkin koeannos pienellä) + pyrimetamiini + folinaatti eli leukovoriini **(ei foolihappo, joka heikentää pyrimetamiinin tehoa!)** 3 kk ajan, annostus: Dapsoni (Dapson) 200 mg + pyrimetamiini (Daraprim) 75 mg + kalsiumfolinaattihydraatti (Antrex) 15 mg po, kaikki kerran viikossa
- Dapsonin profylaktista käyttöä edeltävästi tulee muilta kuin pohjoiseurooppalaista syntyperää olevilta potilailta määrittää punasolujen glukoosi-6-fosfaattidihydrogenaasiaktiivisuus (E-G6PD, tilausnumero 1481) potentiaalisesti fataalin hemolyysoireaktion välttämiseksi
- Myös vastaanottajan oman latentin toksoplasmoosin aktivoituminen elinsiirron jälkeen on mahdollista, mutta selvästi harvinaisempaa

Toksoplasmoosihoito

Ensisijaisesti

- Pyrimetamiini 200 mg x 1 po 1. päivänä, sen jälkeen 75 mg/vrk ja
- Sulfadiatsiini (Adiazine, Sulfadiatsina) 1–1.5 g x 4 po ja
- Kalsiumfolinaattihydraatti 15 mg x1 po

Toissijaisesti sulfaallergikoilla

- Klindamysiini 600 mg x 4 po ja
- Pyrimetamiini 200 mg po 1. päivä ja sen jälkeen 75 mg x 1 po ja
- Kalsiumfolinaattihydraatti 15 mg x1 po
- Tulee muistaa, että tämä kombinaatio ei ehkäise *Pneumocystis jirovecii*-infektiota, tarvittaessa oma estolääkitys tähän (esim. pentamidiini-inhalaatiot)

Mikäli pyrimetamiinia ei ole saatavissa, trimetoprimi-sulfametoksatsoli (trimetopriimi 5 mg -10 mg/kg ja sulfametoksatsoli 25–50 mg/kg kahdesti vuorokaudessa iv/po) on mahdollinen vaihtoehtoisena hoitona.

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

Toksoplasmoosin sekundaariprofylaksia

Ensijaisesti

- Pyrimetamiini 25–50 mg x 1 po ja
- Sulfadiatsiini 500 mg (Ditrim Duplo) 1 x 4 po ja
- Kalsiumfolinaattihydraatti 15 mg x1 po

Toissijaisesti sulfa-allergikoilla

- Klindamysiini (Dalacin) 300 mg x 4 po ja
- Pyrimetamiini 25 mg x 1 po ja
- Kalsiumfolinaattihydraatti 15 mg x1 po
- Tulee muistaa, että tämä kombinaatio ei ehkäise Pneumocystis jirovecii-infektiota, tarvittaessa oma estolääkitys tähän (esim. pentamidiini-inhalaattiot)

Sytomegalovirus (CMV) ja herpes simplex profylaksia

Yleistä

- CMV on yleinen latentti virus
- CMV voi aktivoitua elinsiirron jälkeen
- Erityisen riskin muodostaa tilanne, jossa luovuttaja on CMV:n suhteen seroposiitivinen mutta vastaanottaja seronegatiivinen (D+/R- tilanne, "mismatch")
- Tyypillisiä oireita ovat kuume, väsymys, vetämättömyys, GI-oireet, yskä ja hengenahdistus

- Verenkuvassa nähdään myös neutropeniaa ja maksa-arvojen nousua
- Profylaksia ja sen pituus määräytyy luovuttajan (D) ja vastaanottajan (R) CMV-serostatuksen perusteella
- Profylaksian aikana ei yleensä tarvetta P-CMVNh-seurannalle, muuten kuin kliinisissä tautiepäilyissä, koska profylaksian aikana CMV-infektio on hyvin epätodennäköinen

Keuhkonsiirto- ja sydän-keuhkonsiirtopotilaan CMV-profylaksia

CMV-serologia	Lääkitys	Kesto
D-/R-	Valasikloviiri 500 mg x2	3 kk
D-/R+, D+/R+	Valgansikloviiri 450 mg x1	6 kk
D+/R-	Valgansikloviiri 900 mg x1	12 kk

Erityisesti valgansikloviirin annostuksessa tulee huomioida munuaisten toiminta. CF-potilailla valgansikloviirin annostus on 900 mg 1x1 serostatuksesta riippumatta.

Sydänsiirtopotilaan CMV-profylaksia

CMV-serologia	Lääkitys	Kesto
D-/R-	Asikloviiri 200 mg x3	3 kk
D-/R+, D+/R+	Valgansikloviiri 450 mg x1	3 kk
D+/R-	Valgansikloviiri 900 mg x1	6 kk

Valgansikloviirin profylaksia-annos munuaisfunktion mukaan

eGFR	Valgansikloviiriannos
≥ 60	450 mg x 1 (R+) tai 900 mg x 1 (D+/R-)
40-59	450 mg x1
25-39	450 mg x 1 maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin
10-24, dialyysi	450 mg x 1 maanantaisin ja perjantaisin

Milloin valgansikloviiri-profylaksiaa tulisi jatkaa pidempään?

- Erityinen huomio tulee kiinnittää siirtopotilaisiin, jotka ovat saaneet vasta-ainehoitoja (tymoglobuliini, rituksimabi, basiliksimabi), sillä näillä potilailla vaikea immunosuppressiivinen tila saattaa jatkua jopa puoli vuotta lääkkeen annon jälkeen
- Lisäksi voidaan antaa rejektion hoidon aikana tai muissa tilanteissa, joissa immunosuppressio on korkealla tasolla

Letermoviiri

- Mikäli potilaalle on kehittynyt persistoiva, filgrastiimille huonosti reagoiva neutropenia valgansikloviiriprofylaksian aikana, voidaan tilalle vaihtaa letermoviiri (Prevymis) 480 mg x1 po infektiolääkärin konsultoiden
- Mikäli käytössä on siklosporiini, letermoviirin annos on 240 mg x1 po
- Letermoviiri nostaa mm. takrolimuusin ja siklosporiinin pitoisuuksia, näiden tiennetyt pitoisuusmääritykset tarpeen letermoviirihoidon alkuvaiheessa ja päättyessä (usein kannattaa laskea CNI-annosta noin 30 % letermoviirin aloituksen yhteydessä)

CMV-profylaksian jälkeinen seuranta ja pre-emptiivinen hoito

Yleistä

- P-CMVNh seuranta kahden viikon välein kolmen kuukauden ajan valgansikloviiriprofylaksian päättymisen jälkeen
- Jos potilaalla on kliinisesti CMV-infektioon sopivia oireita, kannattaa CMV-hoito aloittaa matalallakin CMV-Nh-tasoilla

Sydänsiirtopotilaat

- Korkean riskin sydänsiirtopotilailla (CMV D+/R-) aloita hoito, kun P-CMV-Nh ≥ 150 kopiota/ml
- Muilla sydänsiirtopotiilailla aloita hoito, kun P-CMV-Nh ≥ 1000 kopiota/ml tai esiintyy kliinisiä CMV-infektion oireita
- Hoidon pituus vähintään kolme viikkoa tai kunnes P-CMV-Nh on negatiivinen. Vaikeissa CMV-infektioissa hoidon jälkeen vähintään 9 viikon pituinen valgansikloviiriprofylaksia

Keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirtopotilaat

- Jos korkean riskin D+/R-, aloita hoito, kun P-CMV-Nh ≥ 500 kopiota/ml tai esiintyy kliinisiä CMV-infektion oireita
- Jos R+, voidaan sallia korkeampia viremiasoja, jos potilas on oireeton. Kuitenkin hoito aloitetaan oireettomallekin potilaalle, jos CMV-Nh > 1000 kopiota/ml.
- Hoidon pituus vähintään kolme viikkoa tai kunnes P-CMV-Nh on kahdesti negatiivinen viikon välein mitattuna

- Mahdollinen CMV-infektion hoidon jälkeinen profylaksia harkitaan potilaskohtaisesti. CMV-seuranta toteutetaan kahden viikon välein kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisestä.

Sytomegalovirusinfektion lääkehoito

Valgansikloviiri ja gansikloviiri ovat ensisijaiset lääkkeet CMV-infektion hoidossa.

- Hyväkuntoisilla oireettomilla tai lieväoireisilla potilailla valgansikloviiri po
- Sairaalahoitoa vaativilla oireisilla potilailla gansikloviiri iv (erityisesti, jos GI-oireita)
- Munuaisfunktio ohjaa annostusta
- Huomioi, että potilaalle saattaa kehittyä leukopenia, jonka aiheuttajana CMV-infektion aikana voi olla itse CMV, (val)gansikloviiri-hoito tai hyljinnän-estolääkityksistä erityisesti mykofenolaattimofetiili-lääkitys
- Toistuvan CMV-viremian kohdalla on syytä arvioida potilaan immunosuppression keventämisen mahdollisuus (usein MMF-annoksen lasku tulee kyseeseen)

Valgansikloviirin hoitoannos

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

Gansikloviirin hoitoannos

Cr-EDTA-GFR (ml/min/1.73m ²)	Gansikloviirin hoitoannos
≥ 60	5 mg/kg x 2 vrk
40–59	2,5 mg/kg x 2 vrk
25–39	2,5 mg/kg x 1 vrk
10–24	1,25 mg/kg x 1 vrk
< 10	1,25 mg/kg x1 ma, ke ja pe
Intermittoiva dialyysi	Latausannos 5 mg/kg, sen jälkeen 1. 25 mg/kg, 3 kertaa viikossa, dialyysipäivinä dialyysin jälkeen
Jatkuva dialyysi	2.5–5 mg/kg x2 riippuen dialyysimoodin tehokkuudesta

**Vaikeahoitoiset ja resistentit
sytomegalovirusinfektiot**

- Indikaatiot
 - (val)gansikloviirihoiton vaihtamiselle
 - Riittävä annoksisella (val)gansikloviirihoitolla ei kahdessa viikossa saada kliinistä tai virologista hoitovastetta tai
 - Potilas ei siedä (val)gansikloviirihoitoa tai
 - Todettu gansikloviiriresistenssi
- Gansikloviirin vaihtoehdot ovat maribaviiri ja foskarneetti
 - Maribaviiri on tablettimuotoinen lääke, jota voidaan annostella avohoidossa. Sitä ei tule antaa yhdessä gansikloviirin kanssa. Annostus on yleensä 400 mg x2. Maribaviiri nostaa oletusarvoisesti takrolimuusin ja siklosporiinin pitoisuuksia, näiden tiheennetyt pitoisuusmääritykset (ja herkästi myös ennakoiva annoslasku) maribaviirin aloituksen yhteydessä tarpeen; tiheennetyt pitoisuusmääritykset myös maribaviirin loppuessa.

- Foskarneetti on suonensisäinen valmiste, jota tulee antaa sairaalaoiloissa ja on varsin munuaistoksinen lääke. Foskarneetti yhdistetään usein gansikloviiripohjaiseen hoitoon, joka sallii matalamman annostuksen (alla).

Matala-annoksinen foskarneettihoido (Foscavir 24 mg/ml infuusioneste)

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

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

Aspergillus ja muut sieni-infektiot

Kts. Keuhkonsiirrot-kappale, Antimikrobiaalinen profylaksia keuhkon- ja sydänkeuhkonsiirroissa, sivu 60.

Rokotukset

- Inaktivoituja-, mRNA-, sekä toksoidirokotteita voidaan turvallisesti antaa elinsiirtopotilaille
- Eläviä heikennettyjä rokotteita EI saa antaa elinsiirtopotilaille siirron jälkeen

Rokotesuositus

- Pneumokokki (konjugaattirokote): Prevenar 20 siirtolistalle laitettaessa ja 6kk sydän- tai keuhkonsiirrosta
- Difteria ja tetanus: dT, jos edellisestä tehosteesta yli 5 vuotta, tehoste siirtolistalle laitettaessa ja sen jälkeen 10 vuoden välein (tämä koskee aiemmin 3 perusrokotteen saaneita, infektiolääkärin konsultaatio tarvittaessa, jos potilas ei ole perusrokotettu)
- Influenssa ja COVID-19: kerran vuodessa ennen epidemiakauden alkua
- Vesirokkorokote (Varilrix) ja koko MPR-rokotesarja: siirtolistalle laitettaessa keuhkon- ja sydän-keuhkonsiirtopotilaille, joilla ei vasta-aineita.
- Meningokokki: Sekä Menveo että Bexsero viimeistään siirtolistalle laitettaessa. Annetaan potilaille, jotka ovat alle 25-vuotiaita tai, jos perna on poistettu tai toimimaton.
- Hemophilus influenzae B: HiB : Hiberix tai Act-HiB viimeistään siirtolistalle laitettaessa
- Hepatiitti A + B rokotesarjaa (Twinrix adult 0,1, ja 6kk) kaikille aiemmin rokottamattomille ja A- tai B hepatiitteja sairastamattomille ennen siirtoa. Riittävä vaste B-hepatiittirokotuksille (S-HBsAb >10) tulee tarkistaa n. kuukauden kuluttua viimeisestä rokotuksesta ja selvittelyvaiheessa aiemmin rokotettujen osalta. Mikäli vaste puutteellinen tai rokotesarjalla on kiire, konsultoi infektiolääkäriä.
- HPV Yhdeksää papillomavirustyyppiä sisältävä HPV-rokote (Gardasil) tulisi antaa alle 26-vuotiaille miehille ja naisille elinsiirtolistauksen yhteydessä tai elinsiirron jälkeen.

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

- Kolera
- Differia
- Inaktivoitu poliorokote (IPV, SALK)
- Rabies
- Inaktivoitu lavantautirokote (Typherix tai Typhim)
- Puutiaisaivotulehdusrokote
- Japanin aivotulehdusrokote
- RSV
- Vyöruusu (Shingrix)
- Hinkuyskä

Seuraavia rokotteita EI saa antaa elinsiirtopotilaille

- Alla olevat rokotteet sisältävät eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia:
- BCG (Bacillus Calmette-Guerin)
- MPR (tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko) tai näitä viruksia sisältäviä rokotteita
- Oraalinen poliorokote, jota ei myöskään saa antaa elinsiirtopotilaiden perheenjäsenille
- Isorokkorokote, keltakuumerokote, oraalinen lavantautirokote (Vivotif)
- Elävää vesirokkovirusta sisältävät rokotteet (Varilrix)
- Dengue (Odenga)
- Chikungunuya (Ixchiq)
- Intranasaalinen elävä heikennetty influenssarokote (Fluenz)
- Rotavirusrokote (Rotateq)

Perheenjäsenten ja elinsiirtoyksiköiden työntekijöiden rokotus

- Jos perheessä on vesirokkoa aiemmin sairastamattomia perheenjäseniä ja VZV- vasta-aineet ovat negatiiviset, annetaan Varilrix-rokote. Sama pätee elinsiirtoyksiköiden työntekijöihin.
- Influenssarokotetta suositellaan sekä elinsiirtopotilaiden perheenjäsenille että elinsiirtoyksiköiden työntekijöille
- Läheisten tai lemmikkien elävää taudinaiheuttajaa sisältävien rokotusten jälkeen tulisi elinsiirtopotilaan välttää läheistä kontaktia rokotetun kanssa vähintään viikon ajan

Tuberkuloosi ja trooppiset sairaudet

Tuberkuloosi

Latentin tuberkuloosin epäilyn herättää

- Arpi keuhkoissa
- Aiempi altistuminen tuberkuloosille tai aiemmin hoidettu tuberkuloosi
- Syntynyt tai asunut suuren ilmaantuvuuden maassa
- Positiivinen IGRA-testi (Ly-TbIFNg)
- Konsultoidaan infektiolääkärinä näissä tapauksissa estohoidon tarpeesta

Trooppiset sairaudet

Jos potilas on syntynyt tai asunut troopiikissa tai subtrooppisella alueella (esim. Afrikka, Etelä-, tai Väli-Amerikka, Etelä- tai Kaakkois-Aasia, USA:n coccidioides-alue jne.), niin tarvittavista seulontatutkimuksista konsultoitava infektiolääkärinä mahdollisuuksien mukaan hyvissä ajoin ennen siirtoa.

Hepatiitit

B-hepatiitti ja sydän- ja/tai keuhkonsiirrot

- Hepatiitti A+ B rokotussarjaa (Twinrix adult 0,1, ja 6 kk) tulee tarjota kaikille aiemmin rokottamattomille siirtoon listattaville, ja riittävä vaste B-hepatiittirokotuksille (S-HBsAb >10) tulee tarkistaa n. kuukauden kuluttua viimeisestä rokotuksesta. Mikäli vaste puutteellinen, konsultoi infektiolääkärää lisäannosten suhteen.

B-hepatiittiserologia ja sydän/keuhkonsiirrot

Luovuttaja		Vastaanottaja			
HBcAb	HbsAg	HBsAb >10	HBcAb	HBsAg	HBVNH
+ tai -	+	-	-	-	-
+ tai -	+	+	-	-	-
+ (Testaa HBVNH!)	-	-	-	-	-
+ (Testaa HBVNH!)	-	+	-	-	-
-	-	+	-	-	-
-	-	+ tai -	+	+	+
-	-	+ tai -	+	+	-
-	-	+ tai -	+	-	-

Siirto/Ei siirtoa	Hoito/seuranta
Ei	
Ei	
Voidaan harkita, jos luovuttajan HBV _{Nh} negat	Jos siirretään, 12 kk ajan profylaksi-lääkitys + immunisaatio (ks. alla)
Kyllä, jos luovuttajan HBV _{Nh} negat	Ei tarvetta hoidolle/seurannalle, vastaanottajalla immuniteettia
Kyllä	Ei tarvetta hoidolle/seurannalle, vastaanottajalla immuniteettia
Yleensä ei siirtoa	Mikäli suunnitellaan siirtoa, konsultoi gastroenterologia hoidosta
Siirto yleensä mahdollinen lääkeshoidon turvin	Mikäli suunnitellaan siirtoa, konsultoi gastroenterologia hoidosta
Kyllä	Ei tarvetta rutiinisti estolääkitykselle, seuranta tarpeen (ks. alla)

- Aktiivinen B-hepatiitti (HBsAg ja/tai Hepatiitti B -PCR (HBVNh) positiivinen) luovuttajakandidaatilla on kontraindikaatio sydän- ja/tai keuhkonsiirrolle
- Mikäli luovuttaja on HBcAb posit. mutta HBsAg ja Hepatiitti B -PCR (HBVNh) negatiivinen (eli B-hepatiittivirus on joko hävitetty elimistöstä tai infektio on jäänyt piileväksi):
 - Jos vastaanottaja on saanut HBV-rokotussarjan ja on todennettu immuniteetti B-hepatiittia kohtaan (HBsAb >10, ei tarvita estolääkitystä eikä rutiiniseurantaa
 - Vastaanottajan HBsAb voidaan määrittää päivystyksellisesti siirtoon tullessa, mikäli ei ole aiemmin tutkittu: tällöin pitää soittaa viruslaboratorioon päivystysnäytteestä (virka-aikana 050 427 2169, päivystysaikana 040 837 4010 tai 040 837 4011), pelkkä lähetteeseen merkitseminen ei riitä!
 - Jos vastaanottaja on rokottamattomaton/saanut puutteellisen rokotevasteen (HBsAb <10) (eikä vastaanottaja ole sairastanut B-hepatiittia) tulee antaa immunisaatio sekä aloittaa profylaktinen tenofoviiralafenamidi-lääkitys (ks alla)
- Immunisaatio: annetaan siirtoon tullessa ennen operaatiota (tai viimeistään 12 h kuluttua operaatiosta) kerta-annos hepatiitti B-immunoglobuliinia 500 IU i.m. toiseen olkavarteeseen, sekä aloitetaan samalla B+A-hepatiittirokotussarja antamalla B+A-hepatiittirokote i.m. vastakkaiseen olkavarteeseen (seuraavat rokoteannokset 1 ja 6 kk kohdalla
- Estolääkitys: Aloitetaan siirtoon tullessa joko ennen operaatiota tai viimeistään 12 h kuluttua operaatiosta 1 vuoden kestoinen profylaktinen lääke tenofoviiralafenamidilla (Vemlidy)

- Annostus 25 mg x1 potilailla, joilla GFR ≥ 15 ; sama annostus myös potilaille jotka ovat hemodialyysissä (dialyysipäivän annos annetaan dialyysin jälkeen)
- Mikäli GFR <15 eikä ole hemodialyysissä, konsultoi infektiolääkärinä tai gastroenterologia annostuksesta (myös entekaviiri tällöin mahdollinen vaihtoehto)
- Tenofoviiralafenamidi annetaan tarvittaessa nenä-mahaletkuun
- Siklosporiini lisää tenofoviiralafenamidin vaikutusta; siklosporiinin kanssa käytettäessä tenofoviiralafenamidin annos normaalilla munuaisfunktiolla 10 mg/vrk (tai 25 mg 48 tunnin välein, mikäli 10 mg/vrk ei mahdollinen). Takrolimuusilla tai mykofenolaatilla ei ole merkittävää interaktiota tenofoviiralafenamidin kanssa.
- Mikäli GFR >60 , vaihtoehtoinen estolääke on tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (Viread) 245 mg x1. Tämä on hinnaltaan edullisempi vaihtoehto kuin tenofoviiralafenamidi eikä sillä ole merkittäviä interaktioita siklosporiinin, takrolimuusin tai mykofenolaatin kanssa, mutta sillä on todettu olevan enemmän munuaistoksista vaikutusta kuin tenofoviiralafenamidilla. Mikäli munuaisfunktio heikkenee tenofoviiridisoproksiilifumaraatin käytön aikana, voidaan vaihtaa tenofoviiralafenamidiin (annostus ks. yllä)

Vastaanottajakandidaatilla aktiivinen/sairastettu B-hepatiitti:

- Aktiivinen B-hepatiitti (HBsAg ja/tai HBVnH positiivinen) vastaanottajakandidaatilla: Mikäli suunnitellaan sydän ja/tai keuhkonsiirtoa kroonista B-hepatiittia sairastavalle potilaalle, tulee konsultoida gastroenterologia lääkityksestä jo siinä vaiheessa, kun potilas listataan

siirtoa varten. Potilaalle voidaan lähtökohtaisesti tehdä siirto vasta, kun B-hepatiitti-PCR on muuttunut negatiiviseksi.

- Mikäli vastaanottajakandidaatti on HBcAb positiivinen, mutta HBsAg ja HBVnH negatiivinen
 - Estolääkitystä ei rutiinisti tarvitse aloittaa. Siirron yhteydessä tutkitaan ALAT, sekä S-HBVnH ja S-HbsAg sekä jatkossa samat kokeet 1kk ja 2kk siirron jälkeen ja tuon jälkeen 3kk välein ainakin ad 2 vuotta siirrosta.

Sydämen- ja/tai keuhkonsiirto

C-hepatiittiposiitiiviselta luovuttajalta C-hepatiitti negatiiviselle saajalle: elimen saajan

C-hepatiittilääkitys

- C-hepatiittiposiitiiviselta elinsiirron luovuttajalta voidaan käyttää sydäntä ja keuhkoja, mikäli ne muuten ovat siirtokelpoisia ja elinsiirtokirurgi on arvioinut elinten käytön tarpeelliseksi.
- C-hepatiittiposiitiivinen siirre edellyttää kuitenkin viruslääkehoidon aloitusta elimen saajalle mahdollisimman pikaisesti eli ensimmäisenä siirron jälkeisenä vuorokautena.
- C-hepatiitin suhteen vasta-aineposiitiivisesta luovuttajasta otetaan ennen elinten irrotusta aina seerumin HCV-PCR (S-HCVnH) ja hepatiitti C-genotyypin määrittäminen (S-HCVnHTy), ellei C-hepatiittiviruksen tyyppiä ole tiedossa. Nämä vastataan usein vasta siirron toteutumisen jälkeen. Mikäli luovuttajan HCVnH jää negatiiviseksi, voidaan estolääkitys lopettaa.
- Elinten saajalla ei saa olla ennen siirtoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR tulee olla > 30); lääkkeenä elinten saajalle käytetään sofosbuviri 400 mg + velpatasviri 100 mg (Epclusa 400/100) 1 tabletti kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.

- Epclusan annostelua ei tarvitse muuttaa takrolimuusiin, siklosporiiniin, mykofenolaatin tai metyyli prednisolonin kanssa. Protonipumpun estäjän kanssa pitäisi lääke ottaa ruoan kera, 4 tuntia ennen protonipumpun estäjää.
- Mikäli siirron jälkeen kehittyy munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30$) ja potilas pystyy nielemään lääkkeitä (ei nenämahaletkuun), estolääkityksen vaihtoehtona Maviret (glekapreviiri 100 mg + pibrentasviiri 40 mg) 3 tablettia kerran vuorokaudessa ruuan kanssa. Maviretin suhteen tulee huomioida lukuisat lääkeaineinteraktiot, nostaa mm. takrolimuusin pitoisuuksia, siklosporiini taas voi merkittävästi nostaa glekapreviiri/pibrentasviirin pitoisuuksia, ei potilaille joilla käytössä siklosporiini > 100 mg /vrk.
- Elinsiirron jälkeen potilaan hepatiitti C-viruksen määrää seurataan verikokeilla (S-HCVNh) 2 ja 4 viikkoa lääkkeen aloituksen jälkeen.
- Hoito lopetetaan, jos 4-viikon kohdalla virus määrä veressä on alle mittausrajan. Kyseinen tutkimus toistetaan vielä 12 viikon ja 6 kuukauden kohdalla siirrosta.
- Tarvittaessa C-hepatiittivirustilasta konsultoidaan gastroenterologia tai infektiolääkärinä

Human immunodeficiency virus (HIV)

- Hyvässä hoitotasapainossa oleva vastaanottajan HIV-infektio ei ole yksistään este sydän- tai keuhkosiirrolle. Näissä tapauksissa on hyvä konsultoida elinsiirrosta etupainotteisesti elinsiirtoyksikköä.
- HIV-positiivista luovuttajaa ei lähtökohtaisesti hyväksytä (poikkeuksena voi olla tilanne, jossa on HIV-positiivinen potilas odottamassa elinsiirtoa).

12. Pitkäaikaishoito ja pitkäaikais- komplikaatioiden esto

Oleellista pitkäaikaiskomplikaatioiden estossa on adekvaatti immunosuppression taso, joka suhteutetaan aikaan siirrosta.

Johdanto

- Sekä sydän- että keuhkonsiirtopotilaiden mediaanieliniänennuste on yli 12-14 vuotta ja on edelleen nousussa
- Siirännäisen toimintahäiriö on tärkein potilaiden pitkäaikaisennusteeseen vaikuttava tekijä
- Immunosuppressiivisen lääkityksen haittavaikutuksena elinsiirtopotilaille kehittyy lisäksi erilaisia liitännäissairauksia, joiden esiintyvyys on esitetty alla ISHLT:n rekisterin (2010) mukaan

Liittännäissairaus	Sydänsiirto		Keuhkonsiirto	
	1 vuosi (%)	5 vuotta (%)	1 vuosi (%)	5 vuotta (%)
Krooninen rejektio	(8)	29	10	37
Hypertonia	(73)	90	53	84
Hyperlipidemia	(58)	85	24	57
Diabetes	(28)	35	26	38
Munuaisten vajaatoiminta	(18)	13	24	35
Dialyysi	(1.4)	3	1.6	2.8
Munuaisiirto	(0.3)	1	0.1	0.5
Maligniteetti		16 % (10 % iho, 1 % PTLD)		

Eteisvärinä ja eteislepatus

Sydänsiirtopotilaat

- Eteisvärinä/-lepatus pian sydänsiirron jälkeen voi olla merkki rejektiosta
- Tarve antikoagulaatiolle arvioidaan CHADS-VA pisteiden perusteella
- Antikoagulaatio voidaan toteuttaa varfariinilla tai apiksabaanilla
- Antikoaguloidut potilaat eivät tarvitse ASAA

Keuhkonsiirtopotilaat

- Yleinen (30 %) keuhkonsiirron jälkeen välittömän perioperatiivisen hoitojakson aikana
- Usein 3kk kohdalla on väistynyt ja mahdollinen ak-hoito voidaan lopettaa
- Myöhemmin ilmaantuvan eteisvärinän/-lepatuksen kohdalla tarve antikoagulaatiolle arvioidaan CHADS-VA pisteiden perusteella

Maligniteetit

- Syöpäriski sydän- tai keuhkosiirron jälkeen on 4–5 kertainen muuhun väestöön verrattuna
 - Basaliooma 6–8,5x
 - Okasolusyöpä 40–53x
 - PTLD 23–29x
 - Munuaissyöpä 6–7x
 - Kaposin sarkooma, monikymmenkertainen, mutta äärimmäisen harvinainen Pohjoismaissa
- Elinsiirtopotilaan uuden oireen/terveydentilan muutoksen (mm ihomuutos, kookas imusolmuke, muutos verenkuvassa, selittämätön kuume) syy voi olla maligniteetti – tutkimukset tulee käynnistää viipymättä
- Ihosyöpien suuren esiintyvyyden vuoksi **säännöllinen ihon tarkkailu** ja muutosten nopea selvittely on keskeistä
- Ihotautilääkärin säännöllinen seuranta on usein tarpeen
- Oireettomien potilaiden kiinteiden kasvainten seulonta perustuu kansallisiin seulontasuosituksiin (<https://stm.fi/seulonnat/syopaseulonnat>)

Immunosuppressio tulee arvioida **yksilöllisesti** syöpädiagnoosin ja hoidon yhteydessä pyrkien mahdollisimman kevyeen immunosuppressioon.

- Viruksiin assosioituvien syöpien yhteydessä (mm. PTLD) mykofenolaatti- tai atsatiopriiniannosta tulee merkittävästi vähentää tai lopettaa, ja harkita tilalle pieneniannoksista steroidia.
- Kalsineuriinin estäjät altistavat maligniteeteille, kun taas mTOR-estäjillä on usein maligniteeteilta suojaava vaikutus, joten ainakin osittaista siirtymistä mTOR-estäjiin tulee harkita.
- Kaposin sarkooma hoituu usein vaihtamalla kalsineuriinin estäjä sirolimuusiin.

Verenpainetauti

- >70 %:lla potilaista kehittyy kohonnut verenpaine 1 vuoden kuluttua siirrosta siklosporiini tai takrolimuushoidon aikana
- Normotension saavuttamiseksi tarvitaan yleensä usean verenpainelääkkeen yhdistelmää
- Tavoite $\leq 120/80$ mmHg

Lääkkeetön hoito kaikille:

- Suolarajoitus (siklosporiinin verenpainetta kohottava vaikutus voi olla suolaherkkä)
- Laihdutus, tupakoimattomuus
- Vähärasvainen, runsaskuituinen ruokavalio
- Alkoholin käytön rajoittaminen
- Säännöllinen liikunta

Lääkehoito

ACE:n estäjä, ensisijainen

- Esim. ramipriili
- AT-reseptorisalpaajaa, jos ACE:n estäjä ei sovi (esim. yskän vuoksi)
- Tarvittaessa yhdistetään kalsiumsalpaajaan, jos monoterapialla ei riitä

Kalsiumsalpaaja

- Felodipiini, vähiten interaktioita siklosporiinin kanssa
- Amlodipiini

Beetasalpaaja

- Bisoprololi tai metoprololi tai karvediloli voidaan kombinoida Ca- salpaajaan ja ACE:n estäjään tarvittaessa
- Käytetään lähinnä aytmioiden hoitoon suorituskykyä heikentävän vaikutuksen vuoksi

Diureettien käyttöä tulee välttää

- Mm. niiden aiheuttaman volyymidepleetion, vasokonstriktion ja munuaisfunktiota heikentävien vaikutusten vuoksi
- Pieni annos hydroklooritiatsidia ACE-estäjän tai AT-reseptorisalpaajan kanssa on yleensä hyvin siedetty

Hyperlipidemia ja statiinien käyttö siirtopotilailla

- Hyperlipidemiaa esiintyy 5 vuoden kuluttua siirrosta
 - >80 %:lla sydänsiirtopotilaista
 - 57 %:lla keuhkosiirtopotilaista
 - Tyypillistä korkea LDL ja Tg:t, matala HDL
 - Pitkäaikaishoidossa sydänsiirtopotilailla pyritään steroidivapaaseen immunosuppressioon sekä alhaisiin siklosporiinitasoihin edellyttäen, että potilas voi käyttää samanaikaisesti mykofenolaattimofetiiliä
- **Riskitekijöitä**
 - Ennen siirtoa esiintynyt hyperlipidemia
 - Ikä, obesiteetti
 - Verenpaineauti, diabetes
 - Steroidihoito suurin annoksin
 - Kalsineuriini-inhibiittorihoito
- **Tavoitteena samat lipiditavoitteet kuin muilla suuren sydänriskin potilailla**
 - S-Kol < 5 mmol/l
 - LDL < 2,5 mmol/l
 - Vaskulopatiapotilailla LDL-tavoite < 1,4 mmol/l
- **Dieettihoito ja normaalipainon** saavuttaminen on tärkeää

- **Statiinihoito** (simvastatiini, pravastatiini, atorvastatiini)
 - Aloitetaan sekä sydän- että keuhkonsiirron saaneille potilaille jo ensimmäisinä siirron jälkeisinä viikkoina, mikäli maksan ja munuaisten toiminta sen sallii.
 - Statiinit parantavat eloonjäämistä, siirteen toimintaa ja hidastavat kroonisen hyljinnän/ vaskulopatian kehittymistä.
- Statiinien valinta
 - Hoidon alussa maksakokeiden, P-CKn ja P-myglobiinipitoisuuksien seuranta
 - Hyperlipidemian hoitoon soveltuvat statiinit, joiden metabolia ei esty merkittävästi muun CYP450 reittiä käyttävien lääkkeiden aikana (mm siklosporiini)
 - Pravastatiini 20–40 mg/vrk
 - Simvastatiini 10–20 mg/vrk
 - Atorvastatiini 10–40 mg/vrk
- **Etsetimibi** 10 mgx1 statiinin lisänä potilailla, joilla on takrolimuusilääkitys ja 10 mg joka toinen päivä potilailla, joilla on siklosporiini
- **PCSK9-estäjiä** voidaan myös käyttää elinsiirtopotilailla
- **Ylipaino**
 - Hoidon kulmakivet: ruokavalio, ravitsemusterapia ja liikunta
 - Painonhallintatalo (<https://www.terveyskyla.fi/painonhallinta>)
 - GLP1-analogit ovat turvallisia käyttää siirron jälkeen

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

- 1.9 %, 10.9 % ja 21 % sydänsiirtopotilaista kehittää merkittävän munuaisten vajaatoiminnan (GFR < 30 mL/min/1.73 m²) 1, 5 ja 10 vuoden kuluttua siirrosta
- Munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen vaikuttaa mm. siirtoa edeltävä munuaisfunktio, perfuusiioleikkaus, hypertensio, diabetes ja nefrotoksiset lääkkeet (erityisesti kalsineuriinin estäjät)

Ehkäisy

- Hypertension ja diabeteksen ehkäisy ja hoito (ACE-estäjä/ATR-salpaaja ja SGLT-2 estäjä)
- Kalsineuriini-inhibiittorin annoksen minimointi
- Sydänsiirtopotilailla mTOR-estäjän (everolimuusi tai sirolimuusi) liittäminen lääkitykseen mahdollistaa takrolimuusi ja siklosporiiniannoksen pienentämisen tai jopa lopettamisen
 - Tarvittaessa immunosuppressiotason ylläpitämiseksi pieneniannoksinen prednisoloni

Seuraavia lääkkeitä tulee pyrkiä välttämään niiden munuaistoksisuuden vuoksi

- Amfoterisiini-B deoksikolaatti iv
- Aminoglykosidit
- NSAID-lääkkeet
- Vankomysiini, huolellinen pitoisuusseuranta, tavoitetaso (S-Vanko) 10–15

Osteoporoosi

Luuntiheyden arviointi?

- Siirtoselvitysten yhteydessä
- Sydänsiirron jälkeen tutkitaan vain riskipotilailta (pitkäaikainen kortisonihoito tai preoperatiivinen todettu osteoporoosi)
- Keuhkonsiirtopotilailla 12 kk kuluttua elinsiirrosta
- Sen jälkeen 2 v välein, mikäli potilaalla on pysyvä kortisonihoito
- Mittausten yhteydessä määritetään S-Ca-ion, krea, S-D-25
- Miehillä S-testo vain, jos lähtötilanteessa on osteoporoosi tai epäillään hypogonadismia

Luustontiheyden hoito preoperatiivisesti

- Kaikille siirtolistalla oleville potilaille aloitetaan kalsium- ja D-vitamiinisubstituutio (Kalcipos-D, Calcichew D3 forte) 1 x 1–2, tavoite D25-pitoisuus 75–120 nmol/l
- Tsoledronaatti (Aclasta) 5 mg infuusio 12 kk välein leikkausta odotellessa, jos
 - T-score osteoporoosin tasolla
 - Sairastettu pienienerginen murtuma
 - Glukokortikoidihoito ja osteopenia
- Jos GFR < 35 ml/min, nefrologin tulee arvioida kalsium- ja D-vitamiinisubstituutio sekä tsoledronaatti-, alendronaatti- tai denosumabihoito yksilöllisesti
- Denosumabista on siirtopotilailla toistaiseksi vain vähän näyttöä murtumien ehkäisyn tai luuntiheyden paranemisen osalta. läkkäillä, korkean murtumariskin potilailla hoitoa voidaan käyttää pysyvänä. Hoidon lopettaminen edellyttää huolellista suunnittelua.

Luustontiheyden hoito postoperatiivisesti

- Keuhkonsiirtopotilaalla jos preoperatiivista tsoledronaattia ei ole annettu tai on kulunut 6 kk edellisestä tsoledronaatti-infuusiosta, annetaan kaikille potilaille Aclasta-infuusio, kun potilaan tila on stabiili ja munuaisfunktio on korjaantunut riittävästi
- Keuhkonsiirtopotilailla tsoledronaatti-infuusio toistetaan rutiinomaisesti kerran 12 kk kuluttua edellisestä infuusiosta siirron jälkeen ja stabiilissa tilanteessa hoito lopetetaan. Yksilöllinen harkinta hoidon jatkamisesta osteoporoosin riskitekijöiden, glukokortikoidiannoksen, tiheyden muutoksen ja murtumien perusteella
- Mikäli munuaisten toiminta heikkenee tai havaitaan merkkejä hypokalsemiasta, annosta on alennettava (kts. Pharmaca Fennican ohje) tai hoitoa muutettava
- Sydänsiirtopotilailla em. hoidot, jos on todettu osteoporoosi

Diabetes elinsiirron jälkeen

- Sydänsiirtopotilaista 28 % ja keuhkonsiirtopotilaista 26 % todetaan diabetes ensimmäisen siirtoa seuraavan vuoden aikana
- Osalla diabetes on jo piilevänä ennen siirtoa ja ilmenee hyljinnänestolääkityksen aikana, erityisesti kortisonihoidon aikana. Kortisoni lisää insuliiniresistenssiä, muut hyljinnänestolääkkeet heikentävät insuliinineritystä.

Diagnostiikka

- Plasman glukoosin paastoarvo kahdesti ≥ 7 mmol/l tai oraalisessa glukoosirasituksessa plasman glukoosin 2 tunnin arvo > 11 mmol/l tai HbA1c ≥ 48 mmol/mol

Ehkäisy

- Elintapamuutokset: laihduttaminen, liikunta, niukasti kovaa rasvaa sisältävä runsaskuituinen ruokavalio.
- Kortikosteroidihoidon keston/annostuksen minimointi
- Elintapamuutosten vaikutusten seuranta ja arvio 3 kk:n kuluttua, jos ei vastetta aloitetaan lääkehoito.

Lääkehoito

- Jos verensokeri on lievästi koholla <12 mmol/l
 - 1.lääke: Metformiini 500-1500 mg/vrk (jos ei vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa $\text{GFR} < 60$ ml/min/ 1.73m^2 tai ejektiofraktio $<20\text{--}25\%$). Yleensä kaikille 500 mg x 1 alkuun ja annosnosto suoraan viikon välein ad 750 mg x 2.
- Harkitse insuliinihoitoa, jos vuorokauden korkein arvo >12 mmol/l
- Jos verensokeri on koholla vain ennen päivällistä, aloita Novomix®30 -insuliinivalmiste annoksella 10 yksikköä lounaalle.
 - Jos verensokeri on koholla myös ennen lounasta, aloita Novomix®30 -insuliinivalmiste annoksella 10 yksikköä myös aamupalalle.
 - Annosta (tai annoksia) nostetaan 2-3 päivän välein 10-20 % kerrallaan, kunnes verenglukoosi-arvot ovat tavoitteessa (ennen päivällistä mitatut verensokeri-arvot <10 mmol/l ja aamuarvo 4-6 mmol/l).
- Pitkäaikaiseurannassa, jos $\text{HbA}_{1c} >48$ mmol/mol, niin lisätään lääkitykseen 2. lääke
 - Metformiini, jos insuliinihoito aloitettu
 - gliptiinit
 - SGLT-2 estäjät dapagliflotsiini ja empagliflotsiini 10 mg x1
 - Obeeseilla voidaan harkita GLP-1 reseptoriagonistia (mm. semaglutidi)
 - Tavoitteet: $\text{HbA}_{1c} < 53$ mmol/mol, plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo < 6 mmol/l

Seuranta

- Kapillaariglukoosin omamittaukset (huom! kortisonia käyttävällä ensisijaisesti pääaterian jälkeen)
- Vastaanoton yhteydessä fP-gluk, HbA1c, U-AlbKre, GFR, jalkojen tutkiminen
- Silmänpohjan kuvaukset 2–3 vuoden välein, jos muutoksia ei ole todettu, tarvittaessa tiheämmin

Perhesuunnittelu

- Keskusteltava perheen kanssa rauhassa mahdollisuudesta, että sydän/keuhkosiirteen toiminta heikkenee raskauden tai synnytyksen jälkeisenä aikana ja ettei siirrokas välttämättä elä lapsen täysikäisyyteen.
- Ei suositella < 1 v siirrosta
- Elinsiirteen tilanteen tulee olla vakaa
- Hyljinnäestolääkitys suunnitellaan etukäteen yhteistyössä elinsiirtolääkärin kanssa
- Raskauden ehkäisy
 - Harkittaessa hormonaalista ehkäisyä tulee ottaa huomioon tromboosiriski, hypertensio, vaskulopatia ja maksan tilanne
 - Harkittaessa kierukkaa tulee ottaa huomioon aikaisempi sisäsynnytintulehdus, antikoagulaatio ja yleinen infektioriski

13. SPR Veripalvelun elinsiirtotutkimusten tilausohje

SPR Veripalvelun elinsiirtoimmunologiset tutkimukset voidaan tilata käyttäen niitä varten erikseen laadittuja lähetteitä, jotka löytyvät Veripalvelun Internet-sivustolta <http://www.veripalvelu.fi> (Terveystieteiden ammattilaiset/Laboratoriopalvelut/Lähteet ja lomakkeet). Eri sairaaloissa voi olla myös oma laboratoriotilausjärjestelmä, jolla nämä voidaan tilata suoraan. SPR Veripalvelun kudossopeutuvuuspäivystyksessä tutkitaan kuolleiden elinluovuttajien kudostyyppi ja tehdään kuolleiden luovuttajien ja elinsiirteiden saajien välisiä sopeutuvuustutkimuksia. Muita tutkimuksia pyritään tekemään päivystyksellisesti kiireellisissä tapauksissa, mutta näiden saatavuutta ei voida taata. Eriksien sovitusta päivystystutkimuksista peritään lisäkorvaus. Kiireellisistä tutkimuksista tulee ottaa etukäteen yhteyttä virka-aikana. Jos tutkimus halutaan vastattavaksi tilauspäivänä, tulee asiasta keskustella Veripalvelun elinsiirtotutkimuksista vastaavan lääkärin tai tarvittaessa muun tutkimuksista vastaavan asiantuntijan kanssa.

13. SPR VERIPALVELUN ELINSIIRTOTUTKIMUSTEN TILAUSOHJE

Tutkimus	Lähetä	Koska tehdään
Ennen elinsiirtoa		
Potilaan kudostyyppi	HLA/Elinsiirto	Kun suunnitellaan listalle laittaa.
HLA-vasta-aineet	Leukosyytti-vasta-aineet	Kun suunnitellaan listalle laittaa. Uusitaan 2–3 viikkoa immunisoivan tapahtuman jälkeen. Jos odotusaika pitenee, uusitaan 3–6 kk välein.
Siirtopäivän päivystystutkimukset		
Kuolleen luovuttajan kudostyyppi	HLA/Elinsiirto	Päivystyksenä kotimaiselle kuolleelle luovuttajalle. Ulkomaisille luovuttajille tutkimus tehdään siellä, missä luovuttaja on.
Potilaan ja luovuttajan ristikoe	Lähetettävä ei tarvita, koordinaattori ilmoittaa ristattavat potilaat	Päivystyksenä
Ristikoe päivän seerumilla	Leukosyyttien sopivuuskoe	Päivystyksenä tarvittaessa, jos on syytä epäillä, että potilaan immunisoitumistilassa on tapahtunut muutos varastoseerumin keräyksen jälkeen (esim. on annettu verensiirtoja).
Elinsiirron jälkeen		
Luovuttaja-spesifiset vasta-aineet	Leukosyytti-vasta-aineet	Jos on epäily vasta-ainevälitteisestä hyljinnästä.