

ELINSIIRTOPOTILAAN LÄÄKEHOITO

Ilkka Helanterä, dosentti, osastonylilääkäri

HUS Vatsakeskus, Elinsiirto- ja maksakirurgia

Sigrid Juséliuksen Säätiö - kliininen tutkija

29.11.2024

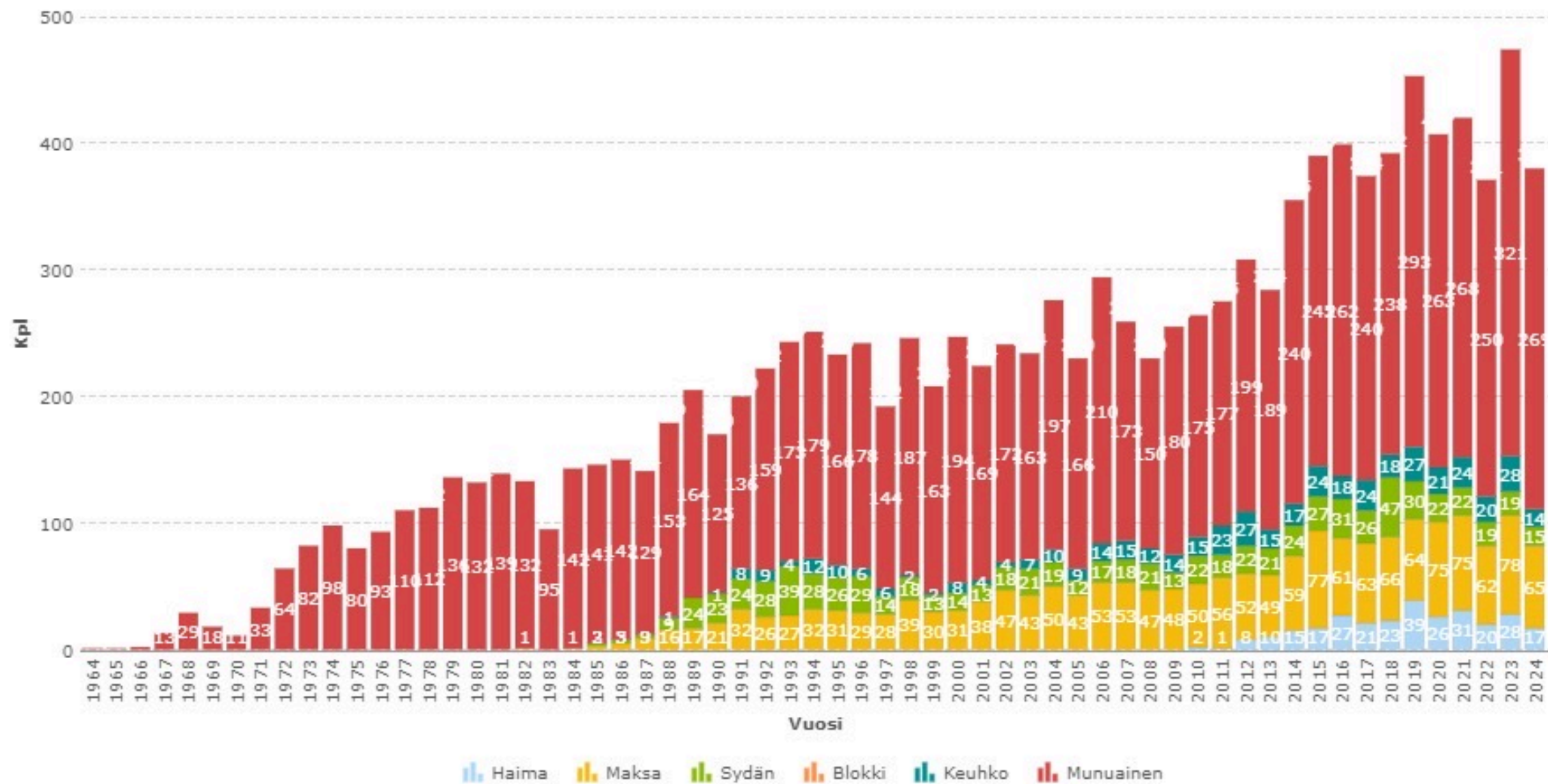
SIDONNAISUUDET

- **Konsultointi / advisory board:** Astra Zeneca, Hansa Biopharma, MSD, Novartis, Sandoz, Takeda
- **Luentopalkkio:** Astellas, Hansa Biopharma, MSD, Sandoz, Takeda
- **Tutkimusrahoitus:** MSD investigator initiated studies program, Hansa Biopharma

SISÄLTÖ

- Yleistä elinsiirroista
- Tietopaketti hyljinnänestolääkkeistä
- Hyljinnänestolääkkeiden haittavaikutuksista

Elinsiirrot Suomessa vuodesta 1964



ELINSIIRROT V. 2023

Munuainen: 321	(yht. 9266, 14.11.2024 mennessä)
Maksa: 78	(yht. 1753)
Haima: 28	(yht. 285)
Sydän: 19	(yht. 816)
Keuhkot: 28	(yht. 474)
Suolensiirot: 1	(yht. 10)
Kehonosasiirrot (kasvot): 0	(yht. 2)
Yhteensä >12500 elinsiirtoa Suomessa	

ELINSIIRROT SUOMESSA

- Munuaisen- ja haimansiirtojen osalta HYKS on Euroopan suurimpia elinsiirtokeskuksia
- Suomi kuuluu osana Scandiatransplant- järjestelmään muiden pohjoismaiden ja Viron kanssa
 - n. 10-15% elimistä vaihdetaan maiden välillä tarkkojen sääntöjen mukaisesti
- Elossa noin:
 - >3000 munuaisensiirtopotilasta
 - >1000 maksansiirtopotilasta
 - >300 sydämensiirtopotilasta
 - <200 keuhkensiirtopotilasta
 - >250 haimansiirtopotilasta
- n. 90% elinsiirroista maksa- ja munuaissiirtoja



MUNUAISENSIIRTOJEN NYKYTILANNE

- Munuaissiirteen toimintaennuste keskimäärin jopa 20 vuotta ¹
 - 1 v kohdalla >95% siirteistä toimii
 - 5 v. kohdalla >80% siirteistä toimii
- Tärkein syy siirteiden menetykseen potilaan kuolema toimivalla siirteellä
- Potilaiden elämänlaatu hyvä ² ja munuaissiirron jälkeen eliniän ennuste parempi dialyysihoidon verrattuna ³
- Munuaissiirto säästää yhteiskunnan kustannuksia n. 40000 e / v verrattuna dialyysihoidon ⁴
- Akuutit siirteen hyljinnät tavallisia, mutta lähes aina helposti hoidettavissa ¹

¹ HYKS Elinsiirtorekisteri 2024

² Ortiz ym, Transplant Int 2014

³ Oniscu ym, J Am Soc Nephrol 2005

⁴ Helanterä I ym. Ann Transplant 2019

ELINSIIRTOPOTILAAN HOITO KÄYTÄNNÖSSÄ

- Heti elinsiirron jälkeen tiivis seuranta erikoissairaanhoidossa
 - Käynti viikoittain, lab kokeet x 2-3 / viikko
- Ensimmäisten kuukausien aikana yhteydenotto ongelmassa ensisijaisesti erikoissairaanhoitoon
- Siirteen toiminnan stabiloiduttua seuranta ESH:ssa harvenee, mutta seuranta elinikäisesti erikoissairaanhoidossa
- Vuosien kuluttua siirrosta käynnit ESH:ssa saattavat olla esim kerran vuodessa
- Muiden kuin elinsiirtoon liittyvien terveysongelmien hoito kuten muullakin väestöllä
- Suurin osa elinsiirtopotilaista on monisairaita, ja ovat seurannassa monella eri erikoisalalla
 - Kardiologia, keuhkotaudit, ihotaudit, jne.

IMMUNOSUPPRESSION TAVOITTEET

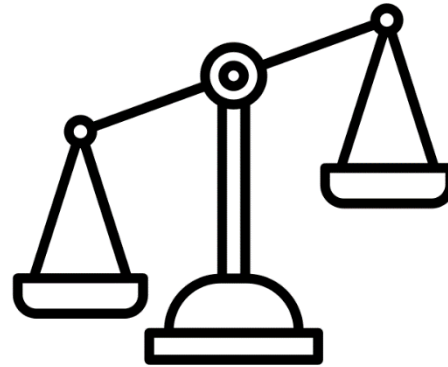
Ehkäistä akuutti hyljintä

- soluvälitteinen
- vasta-ainevälitteinen

Ehkäistä krooninen hyljintä

Minimoida pitkäaikaishaitat

- infektiot
- maligniteetit
- kardiovaskulaariset haitat



IMMUNOSUPPRESSIO NYKYÄÄN

Induktio- immunosuppressio

- **IL2R- vasta-aine**
 - Basiliksimabi (Simulect ®)
- **Anti-lymfosyytti- globuliini**
 - ATG-Fresenius®, Grafalon ®
 - Thymoglobuline®

Ylläpito-immunosuppressio

- **kalsineuriinin estäjät (CNI)**
 - siklosporiini A- mikroemulsio (Sandimmun Neoral®)
 - takrolimuusi (Prograf®, Advagraf®, Envarsus®, Adport®)
- **anti-metaboliitti**
 - mykofenolaatti (CellCept®, Myfortic®, yms. geneerisiä)
 - atsatiopriini (Azamun®, Imurel®, ym)
- **glukokortikoidi**
 - metyyliprednisoloni (Medrol®)
- **mTOR-estäjät**
 - Sirolimuusi (Rapamune®)
 - Everolimuusi (Aderolion®)
- Ko-stimulaation (CD80/86) estäjä
 - belatasepti (Nulojix ®)

NTI (NARROW THERAPEUTIC INDEX)- LÄÄKE

“**Narrow therapeutic index drugs** are **drugs** where small differences in dose or blood concentration may lead to serious **therapeutic** failures and/or adverse **drug** reactions that are life-threatening or result in persistent or significant disability or incapacity.” (www.fda.gov)

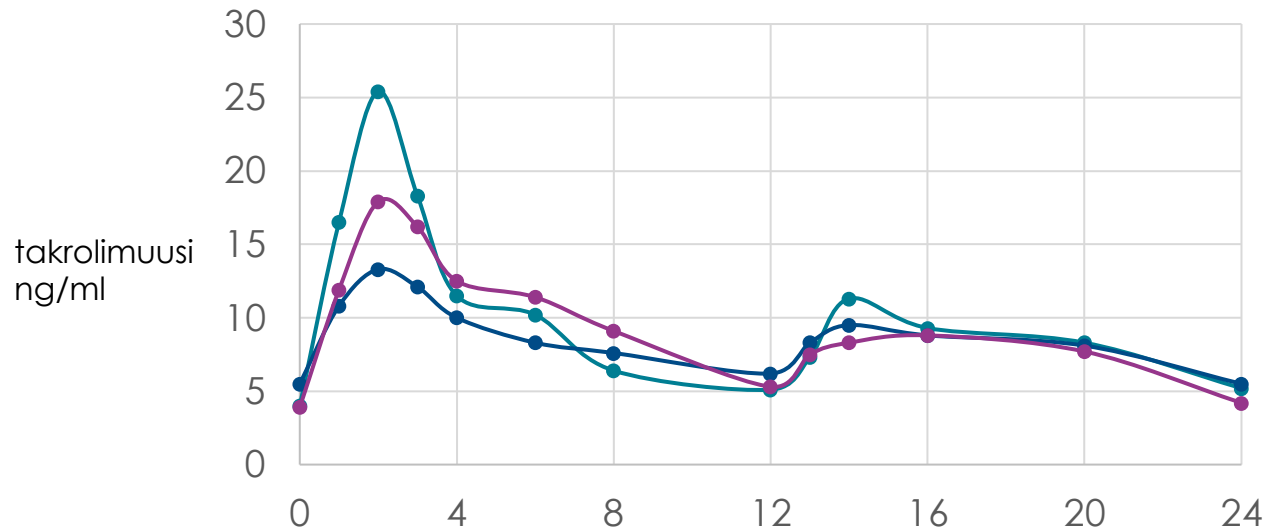
- Kalsineuriinin estäjät (Siklosporiini ja takrolimuusi) ovat NTI- lääkkeitä
 - Liian iso tai liian pieni annos vaikuttaa merkittävästi kliniseen lopputulokseen
 - Lääkepitoisuuksien seuranta on tarpeellista oikean annoksen määrittämiselle, ja pitoisuuksille määritetty tieteelliseen näyttöön perustuvat viiterajat
 - Terapeuttisen alueen ala- ja ylärajan välillä vain n. kaksinkertainen ero
- Ei geneerisen substituution piirissä

IMMUNOSUPPRESSIOLÄÄKKEET– KALSINEURIININ ESTÄJÄT

- Takrolimuusi (Prograf, Advagraf, Adport, Dailiport) ja siklosporiini (Sandimmun Neoral)
- Metabolia ongelmallinen
 - Hyvin lipofiilisiä, huonosti liukenevia
 - Laaja ensikierron metabolia
 - Metabolia maksassa
 - Paljon geneettistä polymorfiaa (CYP3A4, CYP3A5, P-glykoproteiini- transportteri)
- Merkittäviä haittavaikutuksia
- Akuutit: nefrotoksisuus, elektrolyyttihäiriöt, neurotoksisuus, hypertensio
- Krooniset: nefrotoksisuus, hyperlipidemia, hypertensio, diabetogeenisyys

JÄÄNNÖSPITOISUUKSIEN MITTAUS

- Farmakokinetiikassa sekä yksilöidenvälistä että yksilönsisäistä vaihtelua
- Säännölliset jäännöspitoisuuksien mittaukset keskeinen osa elinsiirtopotilaan hoitoa
- Jäännöspitoisuuden mittaukset tärkeitä (B-TacroMS, B-CyaMS)
 - Tehokkaan immunosuppression takaamiseksi
 - haittojen minimoimiseksi
- 12 (tai 24) tuntia lääkkeen otosta, useita eri menetelmiä



Mukaiiltu: Tanzi ym, Clin Transplant 2016

Siklosporiini-pohjainen immunosuppressio:

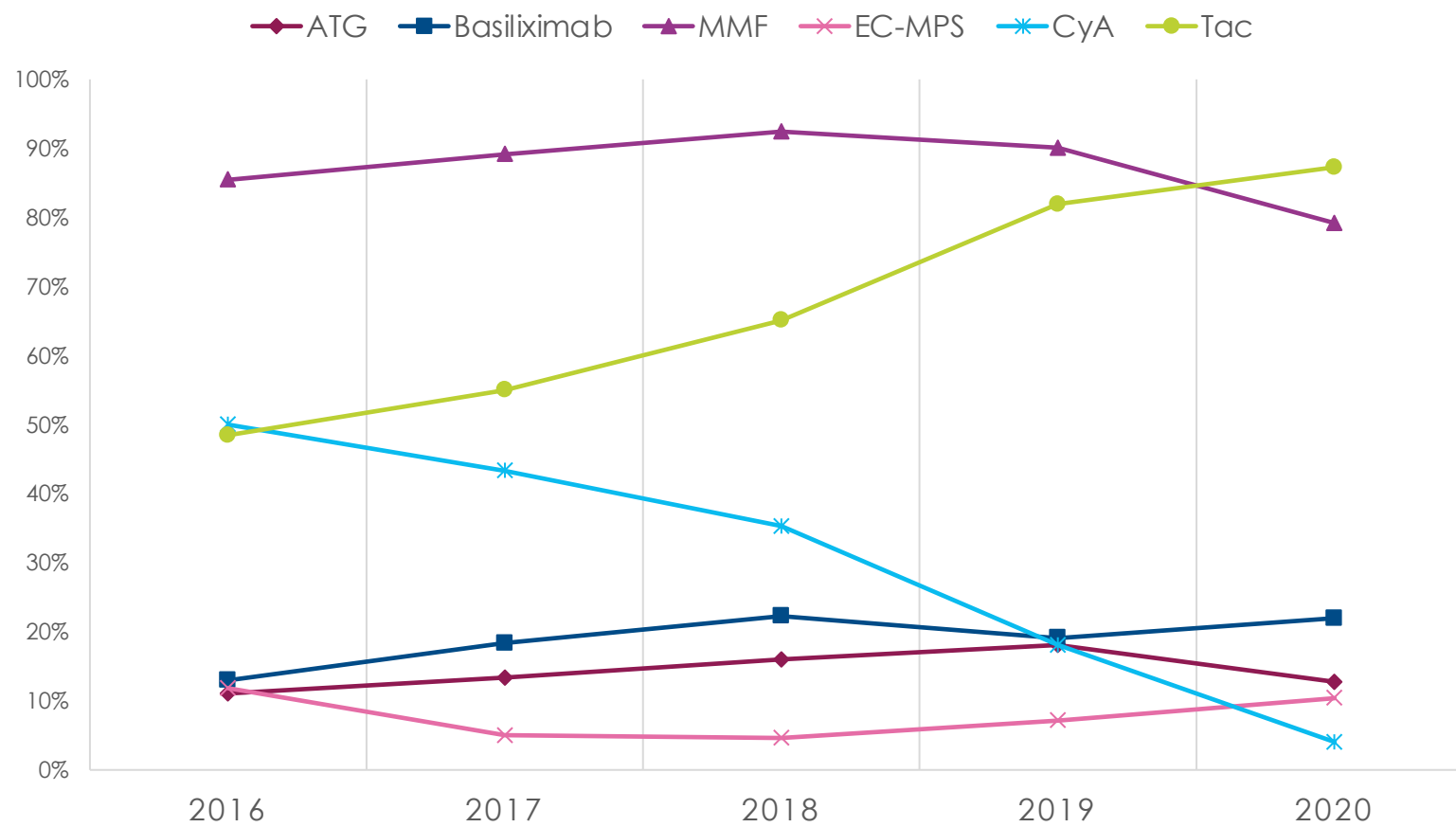
A)	1-3kk	3-6kk	6-12kk	1-2 v	2v→
CyA ug/L	190 -160	180 -150	140 -100	120 -80	100 -80
MMF (g/vrk)	1 x 2	1 x 2	1 x 2	1 x 2	1 x 2
MP (mg/vrk)	12-8	8	6-4	4-0	4-0

Takrolimuusi-pohjainen immunosuppressio:

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

Munuais- ja haimansiirrot; indikaatiot, lääkehoito ja seuranta; HYKS Vatsakeskus 2022

IMMUNOSUPPRESSIO SUOMESSA



GLUKOKORTIKOIDIT

- Runsaasti haittavaikutuksia
 - Rasvakoostumuksen jakautuminen (kasvot, vatsa pyöristyy)
 - Lihasmassan väheneminen
 - Diabetes
 - Akne
 - Verenpaine, kolesterolit
- Psykkiset haitat
- Osteoporoosi, osteonekroosi
- Edelleen tärkeä osa immunosuppressiota
- Kortikosteroidin lopetus arvioidaan yksilöllisesti siirretyn elimen, immunologisen riskin, perustaudin, ja mahdollisten haittavaikutusten perusteella
- Eri steroidivalmisteet yhtä hyviä elinsiirtopotilaiden immunosuppressioon
- Munuais- ja maksansiirron jälkeen useimmiten käytössä metyyliprednisoloni (Medrol)

MYKOFENOLAATTI

- CellCept, Myfortic, tai geneerisiä
- Tavallisia haittavaikutuksia
 - GI- vaivat
 - ripuli, pahoinvointi, vatsakipu
 - Luuydinsuppressio (lähinnä leukopenia)
 - Maksavaurio
- Vanhemmilla potilailla saattaa olla käytössä atsatiopriini (Azamun, Imurel)
- haittavaikutukset samankaltaisia

INFEKTORISKI JA ELINSIIRROT

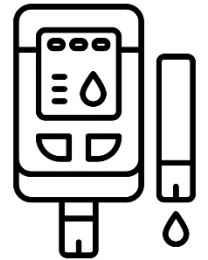
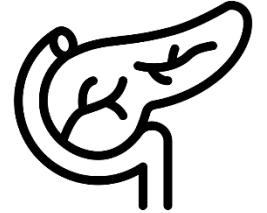
- Infektoriski lisääntynyt etenkin alkuvaiheessa
 - CMV
 - EBV, HSV, VZV
 - Polyoomavirus BK
 - Virtsatieinfektiot
 - Influenssa / COVID
- Vakavat opportunisti- infektiot munuaisensiirron jälkeen harvinaisia
- Kun siirrosta >1 v, infektioiden kirjo muistuttaa yleistä väestöä
- Myöhemminkin siirrosta vakavia tai hankalia tauteja nähdään
 - influenssa ja Covid
 - Norovirus
 - EBV (lymfoomat)

ELINSIIRROT JA SYÖVÄT KÄYTÄNNÖSSÄ

- Riski suurentunut, mutta kovin paljon ei käytännössä tehtävissä syöpien ehkäisemiseksi
- Joukkoseulontoihin osallistumista suositellaan
- Syövän mahdollisuus muistettava epäselvien oireiden taustalla
- Oma ihon tarkkailu tärkeää, ja se ohjeistetaan potilaille
- Ihon seuranta kuuluu erikoissairaanhoidon
- Hyvin herkästi ihotautilääkärin konsultaatio, jos epäilyttäviä muutoksia
- Todetun syövän jälkeen ennuste on huonompi, syövät todetaan usein jo levinneessä vaiheessa

ELINSIIRRON JÄLKEINEN DIABETES

- Hyljinnäestolääkkeet ovat diabetogeenisiä
 - Kortikosteroidit, takrolimuusi (ja siklosporiini), everolimuusi / sirolimuusi
 - Lisäävät sekä insuliiniresistenssiä, että vaikuttavat haiman betasoluihin
- >1/3 elinsiirtoon tulevista sairastaa diabetesta
 - sokeritasapaino huononee merkittävästi elinsiirron yhteydessä
- n. 10-20% potilaista, joilla ei diabetesta ennen siirtoa, kehittävät elinsiirronjälkeisen diabeteksen
 - Muistuttaa tyypin 2 diabetesta, samat riskitekijät
- Yleisintä alkuvaiheessa elinsiirron jälkeen, joskus lääkitystarve tilapäistä
- Hoitona oraaliset diabeteslääkkeet (metformiini, SGLT2-estäjät, GLP-analogit) tai insuliini (esim. alkuvaiheessa Protaphane)
- Diabeteshoitaja tärkeässä roolissa



IMMUNOSUPPRESSION HAASTEET – HOITON SITOUTUMINEN

- Huono adherenssi lääkehoitoon merkittävimpää riskitekijöitä siirteen menetykselle (Sellares ym, AJT 2012)
- Etenkin ns. transitiovaihe pediatrian seurannasta aikuispuolelle lisää siirteen menettämisen riskiä jopa kaksinkertaiseksi (Bell ym, Am J Transplant 2008)
- Yhä suurempi mielenkiinto keinoihin komplianssin parantamiseksi
 - lääkityksen yksinkertaistaminen
 - elektroniset lääkepurkit
 - eHealth

KÄYTÄNNÖN VINKIT KLIINIKOLLE

- Pysyvä pitkäaikainen hyljännäestolääkitys on elinehto toimivalle siirteelle
- Useimmiten käytetään 2-3 lääkkeen yhdistelmää
 - Käytännössä aina mukana takrolimuusi tai siklosporiini
- Immunosuppressiolääkityksiin saa tehdä muutoksia vain siihen perehtynyt lääkäri
 - Akuutissa infektiotilanteissa immunosuppressiota ei pääsääntöisesti muokata
 - konsultaatioita otetaan mielellään vastaan!
- Immunosuppressiolääkkeillä on runsaasti interaktioita
- Immunosuppressiolääkkeillä on runsaasti haittoja
 - infektiot
 - syöpäriski
 - kardiovaskulaarisairaudet

KÄYTÄNNÖN VINKIT KLIINIKOLLE

- Elinsiirron saaneita potilaita on elossa yli 4500 Suomessa
- Osa elinsiirtopotilaista on "terveitä" ja hyväkuntoisia työssäkäyviä kansalaisia
- Monet elinsiirtopotilaat ovat kuitenkin monisairaita ja asioivat paljon myös perusterveydenhuollossa ja sairaalassa useilla eri erikoisaloilla
- Riskitekijöiden hoito tärkeää
 - Ylipaino
 - Verenpaine
 - Kolesterolit
 - Diabetes
 - Sepelvaltimotauti, ASO- tauti

KIITOS!

ilkka.helantera@hus.fi

