

Siklosporiini mullisti 1980-luvulla elinsiirtotoiminnan, sillä siirtojen tulokset paranivat merkittävästi ja myös muidenkin elinten kuin munuaisen siirrot tulivat osaksi rutiinihoitoa. Hyljinnänestolääkitys perustuu edelleen kalsineuriinin estäjien (siklosporiiniin tai takrolimuusiin) käyttöön. Nykyään munuaissiirto on eliniän ennustetta ja elämänlaatua parantava sekä kustannuksia säästävä hoito verrattuna dialyysihoitoon.

Onnistuneen elinsiirron perusedellytys on tehokas ja turvallinen immunosuppressiolääkitys. Valtaosa immunosuppressiolääkitystä käyttävistä potilaista kärsii jossain hoidon vaiheessa lääkkeiden haittavaikutuksista. Immunosuppressiolääkkeillä on runsaasti kliinisesti merkittäviä interaktioita ja niiden terapeuttinen leveys on kapea. Siksi lääkityksestä vastaa aina elinsiirtoihin perehtynyt lääkäri. Munuaissiirtopotilaat ovat nefrologisen yksikön seurannassa koko elämänsä ajan.

Immunosuppressiolääkityksen periaatteet elinsiirron jälkeen

Akuutin siirteen hyljinnän riski on suurimmillaan elinsiirtoa seuraavien ensimmäisten viikkojen ja kuukausien aikana. Immunosuppressiivisen lääkityksen tavoitteena on ehkäistä akuutti siirteen hylkiminen eli rejektio, ja myös estää pitkäaikainen immunologinen vaurio eli niin sanottu krooninen rejektio.

Immunosuppressio toteutetaan usean lääkkeen yhdistelmällä, jolloin yksittäisten lääkkeiden annokset voidaan pitää haittavaikutusten välttämiseksi mahdollisimman alhaisina. Kaikilla immunosuppressiolääkkeillä on kuitenkin itse lääkkeeseen ja sen vaikutusmekanismiin liittyviä haittoja. Immunosuppressio on tasapainottelua haittavaikutusten ja riittävän tehon välillä.

Immunosuppressiolääkkeet lamaavat pääosin soluvälitteistä immunitettia, sillä lääkkeiden pääasiallinen vaikutusmekanismi kohdistuu T-lymfosyyttien aktivaation estoon.

Immunosuppressiolääkkeet vaikuttavat myös vasta-aineita tuottaviin B-soluihin, ja vasta-ainevälitteisellä immunitetilla on aiemmin arveltua suurempi merkitys siirteen hylkimisessä.

Immunosuppressiolääkkeet voidaan jakaa induktio- ja ylläpitolääkkeisiin. Induktiolääkkeitä annetaan elinsiirtoleikkauksen yhteydessä ja ensimmäisinä päivinä siirron jälkeen suonensisäisesti sellaisille potilaille, joilla on suurentunut riski akuutille hyljintäreaktiolle.

Kaikille potilaille annettavien ylläpitolääkkeiden annokset ja tavoitellut pitoisuudet ovat suuria heti elinsiirron jälkeen, koska alkuvaiheessa on lisääntynyt hyljintäriski. Ajan myötä joidenkin lääkkeiden annoksia voidaan kuitenkin laskea. Pitkäaikaisena tavoitteena on turvata siirteen toiminta mahdollisimman vähäisillä lääkkeiden haittavaikutuksilla.

Suomessa munuaissiirron immunosuppressiossa käytössä olevat lääkkeet on esitelty **taulukossa 1**. Immunosuppressio aloitetaan kolmoislääkityksenä siklosporiinin tai takrolimuusin, mykofenolaatin ja glukokortikoidin yhdistelmällä.

Taulukko 1. Suomessa munuaissierrossa käytettävät myyntiluvalliset tai erityisluvalliset immunosuppressiolääkkeet.

Induktiolääkkeet
<ul style="list-style-type: none"> • Basilliksimabi • Anti-tymosyyttiglobuliini (ATG)
Ylläpitolääkkeet
<ul style="list-style-type: none"> • Kalsineuriinin estäjät Siklosporiini-mikroemulsio Takrolimuusi • Antimetaboliitit / nukleotidisynteesin estäjät Mykofenolaatti Atsatiopriini • mTOR-estäjät Sirolimuusi Everolimuusi • Glukokortikoidit Metyyliprednisoloni

Kalsineuriinin estäjät siklosporiini ja takrolimuusi

Munuaissiirron immunosuppression kulmakivi on kalsineuriinin estäjä. Aiemmin käytettiin pääosin siklosporiinia mutta nykyään yhä useammin hoitona on takrolimuusi. Kalsineuriinin estäjien teho perustuu T-soluaktivaatioissa interleukiini-2:n signaloinnin estoon. Sekä siklosporiini että takrolimuusi ovat melko ongelmallisia lääkkeitä farmakokinetiikaltaan: Ne ovat lipofiilisiä ja erittäin huonosti liukenevia ja niillä on laaja ensikierron metabolia. Lisäksi ne metaboloituvat suurelta osin maksassa ja niiden metaboliassa on runsaasti geneettistä polymorfiaa (CYP3A4, CYP3A5, P-glykoproteiinitransportteri). Niillä on myös runsaasti interaktioita (**taulukko 2**).

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

Kalsineuriinin estäjien pitoisuuksia nostaa (esim. CYP3A4-estäjät)	Kalsineuriinin estäjien pitoisuuksia laskee (esim. CYP3A4-induktorit)	Kalsineuriinin estäjät nostavat lääkeaineen pitoisuutta
Makrolidit (erytromysiini, klaritromysiini) Flukonatsoli Ketokonatsoli Itrakonatsoli Vorikonatsoli Metronidatsoli Amlodipiini Diltiatseemi Verapamiili Nifedipiini Nikardipiini Metoklopramidi Oraaliset kontraseptiivit Suuret steroidiannokset Sirolimuusi Allopurinoli Amiodaroni Proteaasi-inhibiittorit Greippimehu	Barbituraatit, fenytoiini, karbamatsepiini Rifampisiini, isoniatsidi Terbinafiini Oktreotidi Orlistaatti Mäkikuismaute	Statiinit Lerkanidipiini Diklofenaakki Dabigatraani Aliskireeni Fenytoiini

Yksilöllisen vaihtelun lisäksi lääkkeen imeytyminen ja metabolia vaihtelevat myös yksilönsisäisesti. Säännölliset jäännöspitoisuuksien mittaukset verestä ovat ehdoton edellytys onnistuneelle lääkehoidolle, sillä tavoitepitoisuuden saavuttamiseksi vaadittavissa lääkeannoksissa saattaa olla jopa 10-kertaisia eroja yksilöiden välillä. Lääkkeiden tavoitepitoisuudet ovat korkeita alkuvaiheessa heti siirron jälkeen mutta ajan myötä ne laskevat (**taulukko 3**).

Taulukko 3. Siklosporiinin ja takrolimuusin tavoitepitoisuudet ja muiden lääkkeiden tavoiteannokset eri aikoina munuaissiirron jälkeen. Glukokortikoidin lopetus arvioidaan yksilöllisesti immunologisen riskin, perustaudin ja mahdollisten haittavaikutusten perusteella. Lähde: HYKS Vatsakeskus 2016. Munuais- ja haimansiirrot, indikaatiot, lääkehoito ja seuranta.

A)	1–3 kk	3–6 kk	6–12 kk	1–2 v	2 v →
CyA ug/L	200–170	190–160	120–100	120–80	100–60
MMF	1 g x 2	1 g x 2	1 g x 2	1 g x 2	1 g x 2
MP	12–8 mg	8 mg	6–4 mg	4 (–0) mg	4 (–0) mg

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

A) Siklosporiini-pohjainen immunosuppressio

B) Takrolimuusi-pohjainen immunosuppressio

CyA = siklosporiinin jäännöspitoisuus

Takro = takrolimuusin jäännöspitoisuus

MMF = mykofenolaatti

MP = metyyliprednisoloni

Suurin osa elinsiirtopotilaista kärsii jossain vaiheessa hoitoa kalsineuriinin estäjien haittavaikutuksista. Tärkeimpiä akuutteja haittavaikutuksia ovat neurologiset oireet (tavallisimmin vapina), elektrolyyttihäiriöt ja akuutti nefrotoksisuus.

Pitkäaikaisessa käytössä tärkeimpiä haittoja ovat verenpainetta, lipidiarvoja ja sokeriarvoja kohottava vaikutus, krooniset neurologiset haitat (vapina, neuropaattiset kivut) sekä krooninen nefrotoksisuus. Haittavaikutuksia esiintyy sitä enemmän, mitä enemmän potilas on altistunut lääkeaineelle. Usein haitat vähenevät, jos lääkeannosta voidaan laskea.

Antimetaboliitit mykofenolaattiamofetiili ja atsatiopriini

Kalsineuriinin estäjien lisäksi immunosuppressiolääkitykseen kuuluu tavallisesti nukleotidisynteesiä estävä puriinianalogi, joka nykyään on lähes aina mykofenolaatti. Joskus haittavaikutusten tai suunnitellun raskauden vuoksi teratogeeninen mykofenolaatti korvataan toisella antimetaboliitilla, atsatiopriinillä.

Mykofenolaatin tavoiteannos pysyy samana eikä muutu elinsiirron ajankohdan mukaan. Sen jäännöspitoisuutta voi olla tarpeellista mitata erityistilanteissa, sillä lääkeaineen metaboliassa on geneettistä variaatiota. Siklosporiini laskee yhteisvaikutuksen takia mykofenolaatin altistusta, minkä vuoksi siklosporiinihoidon yhteydessä mykofenolaattia käytetään tavallisesti isommalla annoksella kuin takrolimuusin kanssa.

Mykofenolaatin haittavaikutuksista etenkin vatsavaivat (ripuli, pahoinvointi) ovat kliinisen kokemuksen perusteella erittäin yleisiä hoidon alkuvaiheessa, mutta tilapäinen lääkeannoksen lasku usein helpottaa tilannetta, jolloin tavoiteannokseen voidaan palata myöhemmin. Tavallinen mykofenolaattihoidon haittavaikutus on myös tyypillisesti leukopeniana ilmenevä luuydinlama, joka korjaantuu usein tilapäisellä annoksen keventämisellä. Atsatiopriinin tavallisimmat haittavaikutukset ovat vastaavasti luuydinlama sekä maksa-arvojen nousu.

Glukokortikoidit

Glukokortikoidi (esim. metyyliprednisoloni) kuuluu edelleen oleellisena osana siirteen saaneen potilaan immunosuppressioon. Etenkin leikkauksen yhteydessä ja ensimmäisinä viikkoina siirron jälkeen annettu suuriannoksinen steroidihoito on tärkeää alkuvaiheen tehokkaan immunosuppression toteuttamisessa.

Steroidin annosta lasketaan nopeasti siirron jälkeen, ja yksilöllisen riskiarvion perusteella se voidaan joskus kokonaan lopettaa. Munuaissiirteen akuutti soluvälitteinen rejektio hoidetaan vastaavasti suonensisäisellä pulssisteroidilla, joka useimmiten riittää akuutin hyljintäreaktion hoidoksi.

Glukokortikoidien haitat ovat erittäin runsaita ja hyvin tunnettuja. Tavallisimpia käytännön ongelmia munuaissiirtoa välittömästi seuraavassa vaiheessa aiheuttaa verensokereita kohottava vaikutus, kasvojen pyöristyminen ja lihasmassan menetys, psyykkiset vaikutukset sekä iho-ongelmat. Pitkäaikaisessa käytössä suurimpana ongelmana ovat luun tiheyden aleneminen ja muut metaboliset haitat.

Muut immunosuppressioläkkeet

Muita käytettävissä olevia immunosuppressioläkkeitä ovat mTOR-estäjät sirolimuusi ja everolimuusi, joiden käyttö on runsaiden haittavaikutusten vuoksi jäänyt vähäiseksi. Lähes kaikissa lääketutkimuksissa kolmannes potilaista on joutunut lopettamaan lääkkeiden käytön haittojen vuoksi. Sirolimuusi tulee kuitenkin kyseeseen erityistilanteissa, jos kalsineuriinin estäjien käyttöä halutaan välttää.

Tavallisimpia mTOR-estäjien haittoja ovat muun muassa limakalvo-oireet, turvotukset, proteinuria, sytopeniat, hyperlipidemia ja vakavimpana haittana interstitiaalinen keuhkoreaktio, joka useimmiten johtaa lääkkeen käytön lopettamiseen.

Niin sanotulla kostimulaation estäjällä belataseptillä on myyntilupa Euroopassa, ja sen tutkimustulokset osoittavat hyvää tehoa ja siedettävyyttä kalsineuriinin estäjien korvaajina. Belataseptin käyttöä rajoittaa kuitenkin parenteraalinen annostelu ja tämän hetkinen erittäin huono saatavuus. Sen käyttö lääketutkimusten ulkopuolella on Pohjoismaissa ja Euroopassa toistaiseksi ollut vähäistä.

Geneeriset immunosuppressiolääkkeet

Immunosuppressiolääkkeet ovat kalliita, ja yhden munuaisensiirtopotilaan lääkitys maksaa useita tuhansia euroja vuodessa. Käytössä olevien immunosuppressiolääkkeiden patentit ovat pääosin umpeutuneet, ja geneerinen substituutio voisi olla yksi keino vähentää lääkityksen kustannuksia. Kalsineuriinin estäjien hankalan ja vaihtelevan farmakokinetiikan osalta geneerisen lääkityksen käyttöön on suhtauduttu varovaisesti tutkimustiedon ollessa vähäistä, sillä alati vaihtuva lääkevalmiste voisi aiheuttaa isoja vaihteluja lääkeaineelle altistuksessa ja lisäisi tarvetta jäännöspitoisuuksien seurannalle. Sen sijaan ainakin mykofenolaatin osalta geneeristen lääkkeiden käytöllä voitaisiin melko turvallisesti säästää lääkekustannuksissa.

Potilaan hoitoon sitoutuminen tärkeä osa toimivaa hoitoa

Käytännön työssä huomaa usein, että joidenkin potilaiden sitoutuminen hoitoon on puutteellista: sovitut vastaanottokäynnit jäävät väliin tai verikokeet eivät toteudu. Tehokkaista lääkehoidosta huolimatta heikko lääkehoitoon sitoutuminen on melko tavallinen syy akuuttiin hyljintäreaktioon, etenkin jos se todetaan useita vuosia munuaissiirron jälkeen, ja useissa tutkimuksissa immunosuppressiivisen lääkehoidon puutteellinen toteutuminen on ollut tärkeimpiä syitä siirteiden toiminnan menetykseen.

Suurin riski lääkehoidon epäonnistumisesta on nuorilla aikuisilla, ja etenkin niillä, jotka ovat saaneet munuaissiirron lapsena ja, jotka siirtyvät aikuispuolen seurantaan. Tähän siirtymävaiheeseen osataan nykyisin kiinnittää entistä enemmän huomiota ja potilasta pyritään tuolloin tukemaan lääkehoidon toteuttamisessa.

Suomessa on vajaat 3 000 toimivan munuaissiirteiden avulla elävää potilasta. Monet heistä asioivat erikoissairaanhoidon lisäksi terveyskeskuksissa, työterveyshuolloissa, sekä eri päivystyspisteissä. Tuolloin on syytä muistaa, että potilaan immunosuppressiolääkkeitä, niiden annoksia tai annostelua ei saa muuttaa ilman elinsiirtoihin perehtyneen lääkärin arviota. Lisäksi kaikkia uusia lääkkeitä

määrättäessä on aina muistettava tarkistaa potilaan immunosuppressiolääkitykseen liittyvät lääkeaineinteraktiot. Useimmilla munuaissiirtopotilaista on jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, joka tulee myös huomioida lääkehoitoa suunniteltaessa.

**Ilkka Helanterä**

LT, nefrologian dosentti, nefrologian erikoislääkäri
Vatsakeskus, HYKS

LISÄÄ AIHEESTA**Siklosporiini (silmätipat)**

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3_2016/palstat/siklosporiini-silmatipat)

KIRJALLISUUTTA

Halloran P. **Immunosuppressive drugs for kidney transplantation.** N Engl J Med 2004; 351(26): 2715–29.

Helanterä I, ym. **Munuaissiirtopotilaan seuranta.** Duodecim 2010; 126(22): 2601–8.

Helanterä I, ym. **Suomalainen munuaisensiirtopotilas.** Suom Lääkäril 2011; 16–17; 1371–7.

Vanhove T, ym. **Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review.** Drug Metab Rev 2016; 48(1): 88–112.