

Tapio Nevala

MAKSANSIIRTOPOTILAIDEN TERVEYSONGELMAT VARSINAIS-SUOMEN
SAIRAANHOITOPUIRISSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2020

Tapio Nevala

MAKSANSIIRTOPOTILAIDEN TERVEYSONGELMAT VARSINAIS-SUOMEN
SAIRAANHOITOPUIRISSÄ

Gastroenterologian poliklinikka
kevätlukukausi 2020
Vastuuhenkilöt: Kimmo Salminen ja Markku Voutilainen

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

NEVALA, TAPIO: Maksansiirtopotilaiden terveysongelmat Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 30 s., 0 liites.

Sisätautioppi

Tammikuu 2020

Tutkimuksessa selvitettiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin maksansiirtopotilaiden lyhyen ja pitkän aikavälin komplikaatioita. Lyhyen aikavälin komplikaatioista selvitettiin varsinkin biliaaristen ja vaskulaaristen komplikaatioiden sekä rejektioiden ilmaantuvuutta. Pitkän aikavälin komplikaatioista pääpaino oli munuaisfunktion, kardiovaskulaarisairauksien sekä maligniteettien ilmaantuvuuden selvittämisessä. Tutkimuksen tarkoituksena oli kerätä aineistoa tukemaan kliinistä työtä Tyksissä sekä verrata Varsinais-Suomen potilasaineistoa koko Suomen potilasaineistoon.

Potilasaineisto tutkimukseen kerättiin tekemällä Uranus-potilastietojärjestelmästä haku ICD-10-koodilla Z94.4 (Aikaisemmin tehty maksansiirto). Tuloksena saatiin 89 potilaan joukko, joista kerättiin perustiedot, tiedot maksasairaudesta sekä tiedot lyhyen ja pitkän aikavälin komplikaatioista maksansiirron jälkeen. Tarvittavat tilastolliset analyysit suoritettiin IBM SPSS –ohjelmistolla.

Tutkimuksen tuloksina Varsinais-Suomen potilailla on parempi ennuste ja vähemmän rejektioita kuin koko Suomen potilasaineistolla. Immunosuppressio oli molemmissa ryhmissä samankaltainen. Munuaisfunktion kehityksen trendi oli samanlainen. Kardiovaskulaaririskitekijöistä hypertensiota näyttäisi esiintyvän vähemmän Varsinais-Suomessa, mutta dyslipidemiaa puolestaan enemmän. Maligniteettien osalta Varsinais-Suomessa oli pienempi kumulatiivinen insidenssi verrattuna koko Suomeen. Kaikkia havaittuja eroja ei pystytä selittämään pelkästään erilaisilla hoitomenetelmillä tai potilasaineistoilla. Varsinkin selviytymistä tarkasteltaessa näyttäisi siltä, että tehdyllä haulla potilastietojärjestelmästä ei löytynyt kaikkia maksansiirron jälkeen menehtyneitä potilaita varsinkaan ensimmäiseltä postoperatiiviselta vuodelta. Myös muiden kerättyjen tietojen osalta saattoi esiintyä puutteita, sillä potilaat käyvät säännöllisesti myös Helsingissä kontrollikäynneillä, eikä näistä käynneistä välttämättä ollut käytössä kaikkia potilasasiakirjamerkintöjä.

Asiasanat: maksansiirto, immunosuppressio, terveysongelma

SISÄLLYS

1 Johdanto	1
2 Kirjallisuuskatsaus	2
2.1 Maksansiirto	2
2.1.1 Indikaatiot ja kontraindikaatiot	2
2.1.2 Elinsiirtojärjestöt	4
2.1.3 Kirurgiset menetelmät	6
2.2 Immunosuppressio	7
2.3 Kirurginen tulos ja lyhyen aikavälin komplikaatiot	10
2.4 Pitkän aikavälin komplikaatiot	12
2.4.1 Munuaisten vajaatoiminta	12
2.4.2 Sydän- ja verisuonitaudit	13
2.4.3 Maligniteetit	13
2.4.4 Muut	14
2 Tutkimuksen tarkoitus	15
3 Aineistot ja menetelmät	15
4 Tulokset	17
4.1 Potilasaineisto	17
4.2 Komplikaatiot ja infektiot	20
4.3 Munuaisfunktio	23
4.4 Kardiovaskulaariset riskitekijät ja sairaudet	24
4.5 Maligniteetit	25
5 Pohdinta	26
Lähdekirjallisuus	28

Käytetyt termit

APC, antigen presenting cell, antigeenia esittelevä solu
ACE, angiotensin converting enzyme, angiotensiiniä konvertoiva entsyymi
ALG, antilymphocyte globulin, antilymfosyyttiglobuliini
ASO, arteriosklerosis obliterans, tukkiva valtimotauti
ATG, antithymocyte globulin, antitymosyyttiglobuliini
ATR, angiotensin receptor, angiotensiinireseptori
CKD, chronic kidney disease, krooninen munuaissairaus
CNI, calcineurin inhibitor, kalsineuriini-inhibiittori
CMV, cytomegalovirus, sytomegalovirus
DCD, donors after circulatory determination of death; kuolleet luovuttajat, joiden verenkierto on pysähtynyt
EBV, Epstein-Barrin virus
ERCP, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatografia
GFR, glomerular filtration rate, glomerulussuodos
HCC, hepatocellular carcinoma, heptosellulaarinen karsinooma
HDL, high density lipoprotein, korkeatiheksinen lipoproteiini
HMG-CoA-reduktaasi, 3-hydroksi-3-metyyli-glutaryylikoentsyymi-A-reduktaasi
HSV, human herpes virus, ihmisen herpesvirus
IL-2, interleukiini 2
INR, International Normalized Ratio
LDL, low density lipoprotein, matalatiheksinen lipoproteiini
MELD, Model for End-Stage Liver Disease
mTORi, molecular target of rapamycin inhibitors, nisäkkään rapamysiinin kohteen inhibiittori
NFAT, nuclear factor of activated T-cells, aktivoitujen T-solujen tumafaktori
OKT3, muromonabi-CD3
PBC, primary biliary cholangitis, primaarinen biliaarinen kolangiitti
PSC, primary sclerosing cholangitis, primaarinen sklerosoiva kolangiitti
PTLD, post-transplant lymphoproliferative disease, elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus
TIA, transient ischemic attack, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
TCR, T-cell receptor, T-solureseptori
UKELD, United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease
VZV, Varicella-zostervirus

1 Johdanto

Ensimmäistä maksansiirtoa yritti Thomas Starzl Yhdysvalloissa vuonna 1963, ja ensimmäisen onnistuneen maksansiirron hän suoritti vuonna 1967. Euroopan ensimmäisen maksansiirron puolestaan teki Roy Calne Englannissa vuonna 1968. Aluksi siirtojen 1-vuotisennuste oli < 30 %, mutta 1980-luvulla ennuste oli noussut jo noin 70 %:iin. Tähän vaikutti parempikuntoisten siirteiden käyttö, siklosporiinin vakiintuminen immunosuppressiossa 1980-luvun alussa, parantuneet kirurgiset menetelmät ja tarkentunut potilasvalinta (1). Näin ollen maksansiirto vakiintui loppuvaiheen maksasairauksien hoidoksi ja ensimmäisen Pohjoismaissa tehdyn maksansiirron suoritti Krister Höckerstedt Helsingissä vuonna 1982 käytyään ensin tutustumassa leikkausmenetelmiin ja perioperatiiviseen hoitoon Calnen luona Englannissa (2). Koska vakavien rejektioiden ilmaantuvuus on laskenut paremman immunosuppressiivisen lääkityksen sekä hoidon kokonaisvaltaisen kehityksen myötä, on 1-vuotisennuste vakiintunut noin 85–90 % luokkaan (2,3).

Alkuvaiheen postoperatiivisen kuolleisuuden laskiessa on pystytty keskittymään yhä enemmän maksansiirtopotilaiden pitkän aikavälin komplikaatioiden välttämiseen. Tällaisia komplikaatioita ovat muun muassa munuaisten vajaatoiminta, sydän- ja verisuonisairaudet sekä maligniteetit. Suurimpana syynä pitkän aikavälin komplikaatioiden kehittymiselle pidetään kalsineuriini-inhibiittoreiden toksisia vaikutuksia (4).

Tässä tutkielmassa selvitetään, minkälaisia pitkän aikavälin terveysongelmia maksansiirtopotilailla esiintyy Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä. Tutkielmassa analysoidaan munuaisten vajaatoiminnan, sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden sekä maligniteettien esiintymistä. Lisäksi selvitetään infektioiden ja komplikaatioiden esiintymistä, jotka painottuvat ensimmäiseen postoperatiiviseen vuoteen. Tuloksista voi olla apua verrattaessa maksansiirtopotilaiden terveysongelmien esiintymistä koko Suomen potilasryhmään sekä hoidon parantamisen kannalta.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Maksansiirto

2.1.1 Indikaatiot ja kontraindikaatiot

Maksansiirron indikaatiot ovat muuttuneet ajan myötä. Ennen vuotta 1980 50 % Euroopassa tehdyistä maksansiirroista tehtiin syöpien vuoksi. 90-luvulle tultaessa syöpien osuus oli laskenut 10 %:iin, jonka jälkeen niiden osuus kasvoi lineaarisesti ja on nykyään reilu 20 %. Vuosina 1988–2009 Euroopassa yleisimmät siirtoon johtavat tekijät olivat kirroosit 52 %:n osuudella (5). Suomessa vastaavana ajanjaksona puolestaan yleisimmät siirtoindikaatiot olivat kolestaattiset taudit 39 %:n osuudella (2). Taulukossa 1 esitetään pääasialliset siirtoindikaatiot Euroopassa ja Suomessa.

Taulukko 1. Maksansiirtojen indikaatiot Euroopassa vuosina 1988–2009 ja Suomessa vuosina 1988–2008 (2,5).

Siirtoindikaatio	Eurooppa (n = 80 347)	Suomi (n = 667)
Kirroosi	52 %	24 %
Virus	44 %	10 %
Alkoholi	36 %	42 %
Virus + alkoholi	5 %	0 %
Kryptogeeninen	8 %	27 %
Autoimmuuni	5 %	10 %
Muu	2 %	10 %
Tuumori	14 %	8 %
HCC	85 %	65 %
Kolangiosellulaarinen karsinooma	3 %	2 %
Muu	12 %	33 %
Kolestaattinen tauti	17 %	39 %
PSC	27 %	39 %
PBC	34 %	42 %
Biliaarinen atresia	25 %	15 %
Muu	24 %	3 %
Akuutti vajaatoiminta	8 %	21 %
Metabolinen tai muu	9 %	9 %

Euroopassa maksansiirtoon johtaneista kirrooseista 44 % aiheutui viruksista (yleisimmin C-hepatiitti) ja 36 % alkoholista. Kolestaattisten tautien osuus siirtoindikaatioista oli Euroopassa 17 %, joista primaarisen biliarisen kolangiitin (PBC, primary biliary cholangitis) osuus oli 34 % ja primaarisen sklerosoivan kolangiitin (PSC, primary sclerosing cholangitis) osuus 27 % (5). Suomessa kirroosien siirtoindikaatioista yleisimmät olivat alkoholi (42 %) sekä kryptogeeniset kirroosit (27 %). Virusten aiheuttamien maksansiirtoon johtavien kirroosien osuus oli vain 10 %. Kolestaattiset taudit olivat Suomessa yleisin siirtoindikaatio 39 %:n osuudella, joista PBC:n osuus oli 42 % ja PSC:n 39 %. Suomessa maksan akuutti vajaatoiminta (21 % kaikista siirroista) oli yleisempi siirtoindikaatio kuin muualla Euroopassa (9 %). Tuumoreiden osuus Euroopassa oli 14 % ja Suomessa 8 %, näistä suurin osa on hepatosellulaarista karsinoomaa (HCC, hepatocellular carcinoma). Lasten yleisin siirtoindikaatio on biliaarinen atresia (2,5).

Siirtoindikaatioissa on tapahtunut paljon muutoksia myös Suomessa ajan kuluessa. 90-luvulta lähtien varsinkin PSC:n, alkoholikirroosin sekä HCC:n osuudet kaikista maksansiirroista ovat kasvaneet. Näiden yhteinen osuus kaikista siirroista on nykyään noin puolet. Vastaavasti PBC:n ja akuutin vajaatoiminnan osuudet maksansiirroista ovat pienentyneet. Yksittäinen yleisin siirtoindikaatio Suomessa on nykyään PSC, jonka osuus kaikista vuosittaisista siirroista on vajaa 20 %. Aiemmin maksansiirtotoiminnan alettua siirtoja tehtiin lähinnä autoimmuunipohjaisissa maksasairauksissa, jolloin PBC oli selvästi yleisin indikaatio siirtoon, mutta nykyään maksansiirtotoiminnan lisääntyä on sen osuus vain noin 5 % kaikista siirroista. (2,6) 2000-luvulla on nähtävissä myös trendi, jossa alkoholiin liittymättömän rasvamaksatulehduksen (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) osuus maksansiirroista on lisääntymässä. Nykyään Suomessa tehdään noin 60–70 maksansiirtoa vuosittain ja uusintasiirtoon joutuu vajaa 10 % potilaista (6).

Yleisesti maksansiirtoja harkitaan tehtäväksi, mikäli potilaalla on maksasairaus, joka johtaa henkeä uhkaaviin komplikaatioihin ja potilaalla on alle vuosi elinaikaa jäljellä. Lisäksi maksansiirtoa voidaan harkita, mikäli potilaan elämänlaatu kärsii liikaa

erilaisista maksan vajaatoiminnan oireista kuten diureettiresistentistä askiteksesta, hepatopulmonaarista syndroomasta, kroonisesta hepaattisesta enkefalopatiasta tai hellittämättömästä kutinasta (7). Alkoholikirroosipotilailta vaaditaan monissa keskuksissa kuuden kuukauden alkoholista pidättäytymistä (abstinenssia) ennen siirtoa. Abstinenssin tarkoituksena on antaa maksalle aikaa parantua ja vähentää relapseja. Kuuden kuukauden sääntöä on myös kritisoitu, sillä vedettyä rajaa pidetään mielivaltaisena, eikä sillä ole voitu osoittaa olevan vaikutusta selviytymiseen maksansiirron jälkeen. On esitetty, että tiukan abstinenssisäännön sijaan tulisi alkoholikirroosipotilaat arvioida monitieteelliseen tapaan, johon kuuluisi tarkan lääketieteellisen arvion lisäksi myös psykiatrin tai muun riippuvuusasiantuntijan arvio potilaan relapsiriskistä (8). Mikäli potilaalla on oireeton kirroosi tai virushepatiitti, antaa HCC-pesäkkeen esiintyminen lisääindikaation siirrolle. Yleisessä käytössä HCC:n siirtoharkinnassa on Milanin kriteeristö, jonka mukaan maksassa saa olla yksi ≤ 5 cm pesäke tai maksimissaan kolme erillistä pesäkettä, joista suurin on ≤ 3 cm halkaisijaltaan. On esitetty myös, että Milanin kriteeristöä olisi mahdollista hieman keventää säilyttäen selviytymisen ennallaan sekä saattamalla lisää potilaita siirron piiriin (9).

Maksasiirteiden riittämättömyydestä johtuen maksansiirtoja suoritetaan ainoastaan potilaille, joilla on kohtuullinen ennuste. Ehdottomiin kontraindikaatioihin kuuluvat vaikea kardiopulmonaarinen tauti, aktiivinen infektio, maligniteetti – lukuun ottamatta poikkeuksia, kuten HCC – sekä psykososiaaliset tekijät. Potilaan on pystyttävä noudattamaan postoperatiivista hoitoa, eikä hänellä saa olla huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä (10).

2.1.2 Elinsiirtojärjestöt

Länsimaissa suurin osa elinluovuttajista on aivokuolleita ja Suomessa tämä on ainoa toimintamalli maksansiirroissa (2). Maksasiirteiden puute on ajanut etsimään myös muita maksansiirtomahdollisuuksia ja näitä ovat siirteen käyttäminen luovuttajan verenkierron pysähtymisen jälkeen (DCD, donors after circulatory determination of death), siirtomaksan jakaminen kahdelle vastaanottajalle sekä hyväksymällä elävältä maksaresekaatin luovutuksen. Elävien luovuttajien osuus kaikista maksansiirroista on

länsimaissa vähäinen, mutta Aasiassa pääosa siirroista on elävältä luovuttajalta lähinnä kulttuurillisten tekijöiden vuoksi. DCD-luovuttajien määrä vaihtelee maittain ja on ollut viime vuosina kasvussa. DCD-luovutuksissa on suuremmat riskit graftin toimimattomuuteen, mutta tiukemmillä potilasvalinnoilla päästään lähemmäs aivokuolleilta tehtyjen siirtojen selviytymislukemia (11). Maailmalla elinsiirtoihin liittyy myös paljon rikollisuutta. On arvioitu, että elinkauppa kuuluu kymmenen tuottoisimman rikollisen toiminnan joukkoon. Erityisesti Kiinassa tilanne elinsiirtojen suhteen on huolestuttava. Virallisten tietojen mukaan Kiinassa tehtäisiin 10 000 elinsiirtoa vuosittain, mutta tutkimusten mukaan todellinen luku voi olla 60 000 – 100 000. Kiinassa elimiä on otettu kuolemaantuomituilta, joiden mukana on ollut myös mielipidevankeja (12,13).

Maksansiirtojärjestöissä pyritään ohjaamaan sopiva siirtomaksa niitä pikimmiten tarvitseville. Siirteen sopivuuden määrittää ABO-veriryhmätekijä, ikä sekä siirteen koko. Muilla histokemiallisilla merkkiaineilla, kuten HLA-tekijöillä (Human leukocyte antigen) ei ole niinkään merkitystä (14). ABO-veriryhmän yhteensopimattomuuskaan ei ole täysin absoluuttinen kontraindikaatio siirrolle, mutta tällöin graftin selviytyminen kärsii (15). Yhdysvalloissa siirtolistalla olijoille lasketaan Model for End-Stage Liver Disease –pisteitys (MELD), joka perustuu seerumin International Normalized Ratio- (INR), kreatiniini- ja bilirubiiniarvoihin sekä dialyysin tarpeeseen ja vuodesta 2016 lähtien lisäksi seerumin natriumpitoisuuteen. Pisteytyksellä arvioidaan potilaiden kuolleisuutta ja maksansiirtokandidaatit asetetaan jonoon pisteytykseen perustuen. Kaikki siirtoindikaatiot eivät kuitenkaan aiheuta kirroosia tai johda maksan vajaatoimintaan, joten näille indikaatioille annetaan sovitusti lisäpisteitä. (10,16).

Euroopassa puolestaan on useita elinsiirtojärjestöjä. Yhdistyneellä kuningaskunnalla (UK, United Kingdom), Italiassa, Ranskalla ja Espanjalla on omat kansalliset järjestönsä. Eurotransplant-ryhmään kuuluvat Itävalta, Belgia, Kroatia, Saksa, Luxemburg, Alankomaat ja Slovenia (17). Suomi kuuluu muiden Pohjoismaiden sekä Viron kanssa Scandi-transplant-ryhmään (18). Eurotransplant käyttää MELD-pisteytykseen perustuvaa järjestelmää (19). Yhdistyneessä kuningaskunnassa

kehitettiin oma UKELD-pisteytys (United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease), jossa pisteytykseen vaikutti alkuperäisen MELD-pisteytyksen kriteerien lisäksi seerumin natriumpitoisuus. Sittemmin MELD-pisteytyksessäkin on huomioitu seerumin natriumpitoisuus (7,16). Scandiatransplantin mallissa kiireelliset maksansiirtokandidaatit ovat oikeutettuja ensimmäiseen sopivaan siirteeseen kaikista maista. Elektiiivisissä tapauksissa puolestaan siirremaksoja tarjotaan muihin maihin ainoastaan, mikäli sille ei ole tarvetta omassa maassa (18). Suomessa maksansiirtoja suoritetaan ainoastaan Helsingin yliopistollisessa keskussairaalaissa. Suhteellisen pienten maksansiirtomäärien vuoksi erilliseen pisteytykseen ei ole tarvetta, vaan kaikki tapaukset voidaan arvioida kliinisin perustein (2).

2.1.3 Kirurgiset menetelmät

Perinteisessä kirurgisessa menetelmässä paljastetaan operoitavat anatomiset alueet, ligeerataan ja leikataan sappitiehyet, pihditetään ja leikataan maksavaltimo, porttilaskimo sekä infra- ja suprahepaattiset alaonttolaskimot. Tämän jälkeen poistetaan vastaanottajan maksa sekä retrohepaattinen alaonttolaskimo. Lyhyen anhepaattisen vaiheen jälkeen siirretään tilalle kuolleen luovuttajan kokonainen maksa ortotopisesti samaan paikkaan ja käytetään luovuttajan alaonttolaskimoa. Alaonttolaskimon sekä porttilaskimon pihdittäminen hankaloittaa hemodynamiikkaa, jota voidaan parantaa pumpputoimisella maksan verenkierron ohituksella tai alaonttolaskimon säästävällä leikkauksella (piggyback). Pumpputoimisessa ratkaisussa ohjataan verenkierto vastaanottajan alaonttolaskimosta sekä porttilaskimosta suoraan yläonttolaskimoon ohittaen maksaverenkierto. Piggyback-leikkaus on teknisesti haastavampi ja molempiin menetelmiin liittyy komplikaatoriskejä, kuten trombooseja (20). Suomessa pumpputoiminen menetelmä ei ole käytössä ja piggyback-tekniikkaa käytetään vain potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt (2). Verisuoniston ja sappitiehyiden liittäminen suoritetaan yleensä päästä päähän –anastomooseilla (20). Suomessa sappitiehytanastomoosin teossa ei käytetä stenttinä T-putkea ja PSC-potilaiden sappirakko liitetään Roux-en-Y-menetelmällä suoraan ohutsuoleen (2). Tekniikoista on monia variaatioita ja käytetty menetelmä riippuu pitkälti keskuksen rutiinotoimintamalleista sekä operoivan kirurgin mieltymyksistä (20).

Vaihtoehtoisia menetelmiä ovat esimerkiksi erilaisten perfuusiotekniikoiden käyttö siirteen iskeemisen vaurion välttämiseksi, mikäli maksa siirretään DCD-luovuttajalta. Siirtomaksasta voidaan myös resekoida lohkoja pois, jolloin niitä voidaan siirtää muun muassa lapsille. Akuutin maksan vajaatoiminnan yhteydessä voidaan myös resekoida osa omaa maksaa pois ja siirtää sen tilalle resekoitu osa siirtomaksasta. Tällöin, jos oma maksatoiminta elpyy, voidaan immunosuppressiosta luopua ja antaa graftin toiminnan ehtyä (11).

2.2 Immunosuppressio

Maksansiirron jälkeen vastaanottajan immuunijärjestelmä tunnistaa maksasiirteen vieraaksi ja pyrkii hyökkäämään siirrettä vastaan. Immuunijärjestelmän reaktio maksasiirrettä kohtaan on suurimmalta osalta T-soluvälitteistä. Vasta-ainevälitteinen hyljintäreaktio on kohtalaisen epätavallista ABO-veriryhmäsopivassa siirteessä. Soluvälitteisen immuunireaktion voi jakaa antigeenin esittelyyn, T-solun aktivaatioon ja lisääntymiseen sekä tulehdukseen. Siirteen antigeenien esittely voi tapahtua joko omien antigeeniä esittelevien solujen toimesta (APC, antigen presenting cell) tai siirteen mukana tulleiden APC:jen toimesta. Ensimmäistä menetelmää kutsutaan epäsuoraksi tunnistukseksi ja jälkimmäistä suoraksi tunnistukseksi. T-solu aktivoituu, kun APC esittelee vieraan antigeenin T-solureseptorille (TCR, T-cell receptor). Tämä reseptorikompleksi siirtyy solulimaan endosytoosilla ja saa aikaan signaalireitin aktivaation, johon kuuluu mm. kalsineuriini. Lopulta tämä johtaa aktivoitujen T-solujen tumafaktorin (NFAT, nuclear factor of activated T-cells) aktivoitumiseen. NFAT lisää interleukiini 2 –geenien (*IL-2*) transkriptiota, joka on tärkeä tekijä T-solujen lisääntymisessä. T-solujen lisääntyminen johtaa lopulta sytokiinien ja kemokiinien vapautumiseen, jotka viestittävät tulehdussoluja, kuten neutrofiilejä, saapumaan paikalle. Tämä johtaa tulehdukseen ja kudostuhoon sekä ilman immunosuppressiivista lääkitystä lopulta graftin menetykseen (21).

Immunosuppressiivisina lääkityksinä maksan siirrossa voidaan käyttää kortikosteroideja, kalsineuriini-inhibiittoreita (CNI), antimetaboliitteja, nisäkkään

rapamysiinin kohteen inhibiittoreita (mTORi, molecular target of rapamycin inhibitors), sekä erilaisia vasta-aineita (21).

Kortikosteroidit vähentävät tulehdusta useilla mekanismeilla, kuten tulehdussolujen vähentyneellä migraatiolla, interleukiinien vähentyneellä erityksellä ja proinflammatoristen geenien pienentyneellä transkriptiolla. Steroideja käytetään suurilla annoksilla induktiossa siirron jälkeen, jonka jälkeen niiden annoksia vähennetään rajusti ensimmäisen parin viikon ajan. Rejektoiden yhteydessä kortikosteroidiannosta lisätään myös huomattavasti, mutta annosta pienennetään nopeasti pienemmäksi jo parin viikon sisään. Lopulta kortikosteroideista voidaan pyrkiä kokonaan eroon niiden haittavaikutusten, kuten diabeteksen, hypertension, hyperlipidemian, painon nousun ja osteoporoosin vuoksi (21).

CNI:t ovat maksansiirronjälkeisen hyljintälääkityksen kulmakivi. Tähän ryhmään kuuluu kaksi lääkettä: siklosporiini ja takrolimuusi. Nimensä mukaan CNI:t inhiboivat T-solujen aktivaation kannalta tärkeää kalsineuriinia, jolloin IL-2:n transkriptio estyy (21). Suurimpia CNI:iden haittavaikutuksia ovat neuro- ja munuaistoksisuus (nefrotoksisuus). Munuaistoksisuus voi tulla esiin glomerulusten afferenttien arteriolien supistuessa akuuttina vajaatoimintana tai pidemmällä aikavälillä tubulointerstitiaalisen fibroosin kautta kroonisena vajaatoimintana. CNI:t metaboloituvat sytokromi P450 3A4 -järjestelmän (CYP3A4) kautta, mikä voi johtaa pitoisuusmuutoksiin lääkeaineinteraktioiden kautta. CNI:iden pitoisuusalue on melko kapea ja lääkeainepitoisuuksia on monitoroitava säännöllisesti (22). Cochrane-katsauksen mukaan takrolimuusi vähentää siklosporiiniin verrattuna yhden vuoden jälkeen kuolleisuutta (RR 0,85, 95 % CI 0,73–0,99), graftin menetystä (RR 0,73, 95 % CI 0,61–0,86), akuutteja rejektioita (RR 0,81, 95 % CI 0,75–0,88) sekä steroidiresistenttejä rejektioita (RR 0,54, 95 % CI 0,47–0,74). Toisaalta takrolimuusi lisäsi diabeteksen esiintymistä (RR 1,38, 95 % CI 1,01–1,86) (23). Siklosporiinin on havaittu aiheuttavan puolestaan takrolimuusia enemmän dyslipidemiaa sekä hypertensiota (22).

Antimetaboliitteja käytetään yleensä toisen linjan lääkkeinä kombinoituna kalsineuriini-inhibiittoreihin. Antimetaboliitit estävät puriinisynteesiä B- ja T-soluissa, jolloin niiden määrä vähenee. Antimetaboliiteista käytössä maksansiirrossa ovat atsatiopriini sekä mykofenolaatti. Antimetaboliitteja käytettäessä voidaan CNI-annoksia pienentää, jolloin niiden haittavaikutukset, kuten munuaisten vajaatoiminta, vähenee. Mykofenolaatin haittavaikutuksia ovat leukopenia sekä ruoansulatusvaivat. Atsatiopriinin haittavaikutuksiin lukeutuu sytopeniat, pankreatiitti, maksatoksisuus sekä neoplasioiden riski (21).

mTOR-inhibiittoreihin kuuluvat sirolimuusi (rapamysiini) sekä everolimuusi. Nämä estävät mTOR-signaalireittiä, jolloin monien solukalvoreseptorien T-soluja aktivoivat signaalit eivät siirry tumaan asti, kuten IL-2:n. mTOR-inhibiittoreita käytetään harvoin ensilinjan lääkkeinä maksansiirrossa. Niitä voidaan harkita mm. tilanteissa, joissa potilaalle on kehittynyt vaikea munuaisten vajaatoiminta. Yleisin mTOR-inhibiittoreiden haittavaikutus on hyperlipidemia. Ne myös estävät haavojen parantumista. Sirolimuusi on yhdistetty lisäksi maksavaltimon tromboosiin (21).

Spesifisiä vasta-aineita voidaan käyttää estämään T-soluja induktiovaiheessa tai steroidiresistentin akuutin rejektion hoidossa. Tähän ryhmään kuuluu antitymosyyttiglobuliini (ATG), antilymfosyyttiglobuliini (ALG), muromonabi-CD3 (OKT3), IL-2-reseptorivasta-aineet basiliksimabi ja daklitsumabi sekä monoklonaalinen anti-CD52-vasta-aine alemtutsumabi. ATG ja ALG ovat polyklonaalisia vasta-aineita, jotka sitoutuvat moniin T-soluantigeeneihin. Niiden käyttö johtaa T-solujen komplementtivälitteiseen solukuolemaan. OKT3 on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu CD3:een kypsissä T-soluissa ja johtaa solujen apoptoosiin. IL-2-reseptorivasta-aineet estävät T-solujen lisääntymistä. Alemtutsumabi estää CD52:ta ja johtaa täten kypsien T- ja B-solujen tuhoon. Polyklonaalisista vasta-aineista voi tulla allergisia reaktioita. Monoklonaalisia vasta-aineita käytettäessä on suurempi riski sytomegalovirusinfektioon (CMV) siirron jälkeen. Lisäksi ne lisäävät siirron jälkeisten lymfoproliferatiivisten sairauksien (PTLD, posttransplant lymphoproliferative disease) esiintymistä (21).

Hyljinnäestolääkityksen runko on maailmalla muotoutunut hyvin samanlaiseksi, vaikka maksansiirtokeskusten välisiä eroja esiintyykin spesifisten lääkeaineiden välillä. Pääasiassa hyljinnäestossa käytetään kuitenkin CNI:a yhdistettynä kortikosteroidiin sekä antimetaboliittiin (21). Suomessa on pitkään käytetty yhdistelmää siklosporiini, kortikosteroidi ja mykofenolaatti (2). Monissa maissa on siirrytty käyttämään takrolimuusipohjaista immunosuppressiota ja takrolimuusin käyttö on lisääntymässä Suomessakin elinsiirroissa (21,24). Induktioterapiassa vasta-aineiden ei ole havaittu vähentävän rejektioita, mutta niitä voidaan käyttää pienentämään alkuvaiheen CNI-annosta potilailla, joille on kehittynyt munuaisten vajaatoimintaa siirtoa edeltävästi (21,25). Suomessa vasta-aineinduktiota on käytetty monissa kansainvälisissä monikeskustutkimuksissa ja IL-2-vasta-aineinduktiota käytetään hepatorenaalista syndroomaa sairastavien potilaiden induktiossa vähentämään CNI-lääkitystä (2).

2.3 Kirurginen tulos ja lyhyen aikavälin komplikaatiot

Euroopassa maksansiirtopotilaiden selviytyminen on pysynyt 2000-luvun ajan melko vakiona, ollen 85 %, 73 % ja 61 %, 1, 5 ja 10 vuoden kohdalla. 90-luvun ensimmäisellä puoliskolla vastaavat luvut olivat 75 %, 64 % ja 55 % (3). Tulosten paraneminen selittyy lähinnä lyhyen aikavälin komplikaatioiden vähenemisellä ensimmäisenä postoperatiivisena vuotena. Suomessa selviytymisennusteet vuosien 1982–2007 välillä ovat olleet 90 %, 82 % ja 72 % ja samansuuntainen trendi selviytymisen paranemisessa on ollut nähtävissä kuin Euroopassakin. Osittain Suomen verrattain hyviä tuloksia selittänee siirtoindikaatioiden erilaiset suhteelliset osuudet (2). Selviytymisen paraneminen on näkynyt niin kirrooseissa, akuutissa vajaatoiminnassa kuin syövissäkin, mutta on ollut suurinta syöpien osalta. Parempaa tulosta syöpien osalta selittää lähinnä parempi potilasvalinta sekä kasvainten pienentämistekniikat ennen siirtoa. Euroopassa vuosien 1968–2016 välillä kirrooseilla on ollut parempi ennuste 5 vuoden kohdalla (71 %) kuin tuumoreilla (64 %) tai akuuteilla vajaatoiminnoilla (65 %). Parempi 5 vuoden ennuste metabolisten tautien (79 %), kolestaattisten tautien (79 %) ja synnynnäisten sappitiehyttautien (85 %) tapauksissa selittyy osin lasten suurella määrällä näissä ryhmissä. Selviytymisennuste aikuisille ja lapsille olivat vastaavasti 76 % ja 85 % metabolisille taudeille, 79 % ja 86 %

kolestaattisille taudeille sekä 82 % ja 85 % synnynnäisille sappitiehyttaudeille. Lisäksi selviytymiseen vaikuttaa vastaanottajan sekä luovuttajan ikä ja ABO-veriryhmäsopivuus. Siirteiden 5 vuoden selviytymisennuste aikuisilla oli samaa luokkaa aivokuolleilta luovuttajilta sekä DCD-luovuttajilta (66–67 %) ja resekoiduilla siirteillä hieman pienempi 63 % (3).

Kuolleisuuden syyt vaihtelevat ajan myötä. Siirron jälkeen graftin toimimattomuus ja yleissairaudet ovat vallitsevia tekijöitä. Kuitenkin jo noin viikko siirron jälkeen ovat erilaiset infektiot suurin kuolleisuutta lisäävä tekijä. Tuumoreiden osuus mortaliteetista saavuttaa suurimman osuuden noin puolen vuoden kohdalla. Uusintasiirtoon johtavat syyt ovat pitkälti samanlaisia ja noudattavat samanlaista aikajakaumaa, joskin siirteen toimimattomuuden osuus heti siirron jälkeen on korostunut entisestään (3).

Infektioille altistaa suuri immunosuppressiolääkitys heti siirron jälkeen. Bakteeritulehdukset vallitsevat ensimmäisellä postoperatiivisella kuukaudella ja ne esiintyvät yleisimmin leikkausalueella, peritoneaalitilassa, verenkierrossa ja hengityselimistöissä. Virusinfektioiden osuus kasvaa suurimmaksi infektiolähteeksi 1–6 kuukauden välillä. CMV-infektio on yleisin yksittäinen siirron jälkeinen virusinfektio ja se voi johtua latentin viruksen reaktivaatiosta tai *de novo* –tartunnasta. Muita vähemmän yleisiä infektioita aiheuttavia viruksia ovat Epstein-Barrin virus (EBV) sekä herpes simplex –virukset (HSV-1 ja HSV-2). Sieni-infektioista yleisimmät ovat *Candida*-infektiot, joiden perässä tulee *Aspergillus*-infektiot. Infektiot ovat kuitenkin ajan saatossa vähentyneet, joita selittää eniten lisääntynyt profylaktisten antimikrobiaalisten lääkkeiden käyttö. Esimerkiksi sulfa-trimetopriimin käyttö profylaktisesti on tehnyt *Pneumocystis jirovecii* –infektioista erittäin harvinaisia. Kuuden kuukauden jälkeen infektioiden riski alkaa laskea kohti yleistä tasoa (26).

Akuutti rejektio on melko yleinen komplikaatio siirron jälkeen. Sen diagnostiset kriteerit vaihtelevat keskuksittain, mutta arviolta sitä voi esiintyä jopa 40–50 % tapauksista (23). Rejektioita esiintyy yleisimmin ensimmäisen kolmen kuukauden

aikana siirrosta. Mikäli rejektio tapahtuu vuosia maksansiirron jälkeen, on sen syynä usein matalat CNI-pitoisuudet sekä hoitomyöntyvyyden puute. Vaskulaarisia komplikaatioita esiintyy arviolta noin 10 % potilaista. Näihin kuuluu mm. maksavaltimon sekä portti- ja maksalaskimon tromboosit. Yleisimmin niitä ilmaantuu ensimmäisen kuukauden jälkeen siirrosta. Biliaarisia komplikaatioita esiintyy puolestaan aivokuolleilta siirretyissä grafteissa noin 5–15 % tapauksissa. Muissa siirtomenetelmissä biliaarisia komplikaatioita voi esiintyä huomattavasti useamminkin. Biliaarisiin komplikaatioihin kuuluvat muun muassa striktuurat, jotka voidaan jakaa anastomoosistriktuuroihin ja ei-anastomoosistriktuuroihin. Anastomoosialueen striktuuroita on helpompi hoitaa stentein endoskooppisella perkutaanilla transhepaattisella kolangiografialla (ERCP). Muita sappitiekomplikaatioita ovat mm. sappivuodot tai sappikivet (22).

2.4 Pitkän aikavälin komplikaatiot

Maksansiirtopotilaiden lyhyen ennusteen parantuessa kirurgisten menetelmien, perioperatiivisen tehohoidon sekä immunosuppressiivisten lääkitysten kehittyessä, on pyritty keskittymään yhä enemmän vaikuttamaan maksansiirtopotilaille pitkällä aikavälillä kehittyviin terveysongelmiin. Suurin riskitekijä pitkän aikavälin komplikaatioille on immunosuppressiossa käytettävät lääkkeet. Tärkeimpiä komplikaatioita ovat krooninen munuaisten vajaatoiminta, maligniteetit sekä sydän- ja verisuonitaudit. Lisäksi maksansiirtopotilaille kehittyy usein diabetesta, hypertensiota, dyslipidemiaa ja obeseettia, jotka tiedetysti altistavat kardiovaskulaarisairauksille. Varsinkin kortikosteroidien käyttö altistaa potilaita myös osteoporoosille (4).

2.4.1 Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta on yleinen pitkän aikavälin komplikaatio maksansiirtopotilailla, jolle altistaa varsinkin CNI:iden käyttö immunosuppressiivisena lääkityksenä. Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan (CKD) prevalenssin arviot vaihtelevat paljon kirjallisuudessa johtuen erilaisista CKD:n määrittelyistä, glomerulussuodoksen (GFR) arviointimenetelmistä sekä immunosuppressiivisista lääkityksistä johtuen. Vaikka CNI-lääkitys on suurin

yksittäinen riskitekijä CKD:n kehittymiselle, voi CKD kehittyä lisäksi postoperatiivisen akuutin vajaatoiminnan myötä tai pidemmällä aikavälillä mm. diabeettisen nefropatian johdosta. CKD:n kehittymisen ehkäisemiseksi voidaan pyrkiä minimoimaan CNI:iden ja tulehduskipulääkkeiden käyttö. Lisäksi verenpainetta ja diabetesta tulisi hoitaa aggressiivisesti. Hyviä ensilinjan verenpainelääkkeitä CKD-potilaille ovat dihydropyridiinit, angiotensiinikonvertaasin estäjät (ACE:n estäjät) tai angiotensiini II –reseptorin salpaajat (ATR:n salpaajat) (22).

2.4.2 Sydän- ja verisuonitaudit

Sydän- ja verisuonitaudit ovat yksi suurimmista maksansiirtopotilaiden kuolemaan johtavista tekijöistä. Tähän altistavat edellä mainitut metaboliseen syndroomaan kuuluvat tekijät eli dyslipidemia, sokeriaineenvaihdunnanhäiriöt, hypertensio ja obesiteetti. Verenpaineen nousulle altistavat kortikosteroidit sekä CNI:t, joista jälkimmäiset johtavat sympaattisen stimulaation lisääntyessä vasokonstriktioon, jonka lisäksi ne lisäävät natriumin ja veden takaisinottoa munuaisissa. Dyslipidemiaa aiheuttavat immunosuppressiivisista lääkkeitä eniten siklosporiini, kortikosteroidit sekä sirolimuusi ja everolimuusi. Takrolimuusilla on pienempi vaikutus lipidiarvoihin (22). Siklosporiinin dyslipidemiaa aiheuttava mekanismi ei ole täysin selvillä, mutta se saattaa inhiboida sappihapposynteesiä kolesterolista ja vähentää täten kolesterolin poistumista. Lisäksi epäillään, että siklosporiini lisää LDL-kolesterolia sitoutumalla LDL-reseptoriin ja vähentäen täten LDL:n poistumista verenkierrasta maksaan. Korkeaa kolesterolipitoisuutta voidaan vähentää ensisijaisesti statiineilla, joiden toiminta perustuu kolesterolisynteesissä tarvittavan 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi-A-reduktaasin (HMG-CoA-reduktaasin) estoon (4). Obesiteettiin altistaa varsinkin kortikosteroidien käyttö, mutta on ajateltu, että varsinkin alkoholimaksakirroosien tapauksessa obesiteettia voi selittää riippuvuuden siirtyminen alkoholin kuluttamisen sijasta liialliseen syömiseen (27).

2.4.3 Maligniteetit

Monissa väestötutkimuksissa on havaittu, että maksansiirtopotilailla on noin 2–3 kertainen riski sairastua syöpään ikä- ja sukupuolivakioituun väestöön verrattuna.

Lisäksi HCC:n vuoksi maksansiirtoon päätyneillä taudin uusimisen riski on noin 15–20 % tiukoista potilasvalintakriteereistä huolimatta. Syöpien riskiä nostaa immunosuppressiivinen lääkitys, joka estää T-soluja havaitsemasta ja tuhoamasta maligneja soluja. Yleisimpiä syöpiä maksansiirtopotilailla ovat syövä, joihin liittyy infektio, joiden alkuperä on immuunijärjestelmässä tai, jotka ovat paljastetulla alueella, kuten iholla. Syöpäriskin lisääntyminen selittyykin pitkälti näihin ryhmiin kuuluvien syöpien yleistymisellä (28). Kaikista eniten maksansiirtopotilailla esiintyy ei-melanooma-ihosyöpiä sekä elinsiirron jälkeisiä lymfoproliferatiivisia sairauksia (PTLD). Ei-melanooma-ihosyöpiä esiintyy arviolta 7–39 kertaa enemmän normaaliväestöön verrattuna ja PTLD:a 8–21 kertaa enemmän. Yleisin lymfoproliferatiivinen syöpä on diffuusi suurisolainen B-solulymfooma. Pään ja kaulan alueen syöpiin riski on lisääntynyt noin 4-kertaisesti (29). Eniten syöpäriskiä immunosuppressiivisista lääkkeistä lisäävät CNI:t, joiden lisäksi atsatiopriiniin on havaittu lisäävän syöpäriskiä. mTOR-inhibiittoreilla puolestaan on antionkogeeninen vaikutus, sillä mTOR-signaalireittiä tarvitaan solujen kasvussa, lisääntymisessä, metaboliassa sekä angiogeneesissä. Mykofenolaatilla ei ole havaittu olevan syöpäriskiä lisäävää vaikutusta (28).

2.4.4 Muut

Muita yleisiä myöhäisvaiheen komplikaatioita ovat jo edellä mainitut diabetes sekä osteoporoosi. Lähteestä riippuen diabetesta esiintyy 2,5–25 % maksansiirtopotilaista. Suureen vaihteluväliin vaikuttaa seurannan kesto, diabeteksen määrittämisen erot sekä muiden riskitekijöiden vaihtelevuus. Monelle potilaalle tulee siirron jälkeen väliaikaisia sokeriaineenvaihdunnan häiriöitä, jotka kuitenkin korjaantuvat ilman diabeteslääkityksiä. Potilaat, joille kehittyy diabetes, on suurempi riski sairastua mm. infektioihin, kroonisiin rejektioihin sekä maksa-arteriatrombooseihin. Immunosuppressiivisista lääkkeistä diabeteksen kehittymiselle altistavat etenkin takrolimuusi sekä kortikosteroidit. Tässä potilasryhmässä diabetes harvoin korjaantuu pelkällä elämäntapojen muutoksella ja usein on käytettävä suun kautta käytettäviä diabeteslääkkeitä tai pistoshoitoja (4).

Loppuvaiheen maksatautia sairastavat potilaat ovat altistuneet osteoporoosille jo useiden mekanismien kautta siirtoa ennen. Näihin kuuluvat mm. sappihappojen tuotannon heikkeneminen, sappitiehyttaudit, hypogonadismi sekä heikentynyt D-vitamiinin metabolia. Siirron jälkeen immunosuppressiivisista lääkkeistä varsinkin kortikosteroidit altistavat osteoporoosin kehittymiselle. Osteoporoosia voidaan hoitaa D-vitamiinilla, kalsiumilla, bisfosfonaateilla ja teriparatidilla (4).

2 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena oli kerätä aineistoa Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin maksansiirtopotilaista, jotta saadaan parempi käsitys alueelle keskittyvästä potilasaineistosta. Lisäksi kerätyn aineiston avulla voidaan verrata, kuinka potilasjoukko vertautuu koko Suomen potilaisaineistoon sekä kuinka paljon eroa on erilaisten komplikaatioiden esiintymisessä aineistojen välillä.

3 Aineistot ja menetelmät

Aineistona tutkimuksessa käytettiin Tyksissä hoidossa olleita maksansiirtopotilaita, jotka haettiin Uranus-potilastietojärjestelmästä käyttämällä ICD-10-koodia Z94.4 (Aikaisemmin tehty maksansiirto). Haasteena tiedonkeruulle oli vanhoista potilastapauksista löytyvä vähäinen tiedon määrä sekä se, että potilaista kirjoitettuja Helsingin maksansiirtoyksikön sairauskertomusmerkintöjä ei ollut aina nähtävissä. Potilaista kerättiin nimi, henkilötunnus, sukupuoli, maksansiirtojen päivämäärät, ikä siirrossa, siirtoon johtaneet diagnoosit, tiedot komplikaatioista ja rejektioista, tiedot infektiosta ensimmäiseltä postoperatiiviselta vuodelta, ensimmäinen käytössä ollut CNI, muu immunosuppressiivinen lääkitys 3 vuotta siirron jälkeen, luovuttajan ja vastaanottajan CMV-serologia. Munuaisfunktion selvittämiseksi kerättiin plasman kreatiniinipitoisuus (P -Krea) ja GFR ennen siirtoa, vuosi siirron jälkeen sekä 5 vuotta siirron jälkeen. GFR arvioitiin Suomessa kliinisessä käytössä olevan CKD-EPI-kaavan avulla. GFR-laskettiin miehille kaavalla $GFR = 141 \times (P -Krea/79,6)^{-0,411} \times 0,993^{lkä}$, kun $P -Krea \leq 80 \mu\text{mol/l}$ ja kaavalla $GFR = 141 \times (P -Krea/79,6)^{-1,209} \times$

$0,993^{\text{Ikä}}$, kun P -Krea $> 80 \mu\text{mol/l}$. Naisille GFR puolestaan laskettiin kaavalla $\text{GFR} = 144 \times (\text{P -Krea}/61,9)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Ikä}}$, kun P -Krea $\leq 62 \mu\text{mol/l}$ ja kaavalla $\text{GFR} = 144 \times (\text{P -Krea}/61,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Ikä}}$, kun P -Krea $> 62 \mu\text{mol/l}$. Sydän- ja verisuonitaudeista kirjattiin ylös ennen siirtoa sekä 5 vuotta siirron jälkeen BMI, lääkitykset hypertensioon, dyslipidemiaan sekä diabetekseen, sepelvaltimo- aivovaltimo- sekä perifeerisen valtimotaudin historia ja osteoporoosin historia. Lisäksi 5 vuoden kohdalla kirjattiin ylös laboratorioarvoista plasman paastoglukoosipitoisuus, HbA1c-pitoisuus, kokonaiskolesteroli-, LDL- ja HDL-kolesteroli- sekä triglyseridipitoisuudet, joita voitiin käyttää arvioidessa sokeriaineenvaihduntaa sekä dyslipidemiaa. Siirtoa ennen ei laboratorioarvoja otettu ylös, sillä ne voivat häiriintyä maksan vajaatoiminnan vuoksi. Maligniteeteista kerättiin tiedot kasvaimista. Ajankohdat taudin uusimisesta, kuolemasta ja raskauksista otettiin myös ylös. Munuaisfunktio- tai kardiovaskulaarianalyysiin ei sisällytetty maksansiirron lapsena saaneita, toisin kuin maligniteettianalyseissä.

Kuvailevat tilastoanalyysit on esitetty keskiarvojen sekä keskihajontojen (SD, standard deviation) avulla. Kategoriset muuttujat ovat esitetty kokonaismäärien ja prosenttien avulla. Nominaalisten muuttujien välisiä eroja analysoitiin Fisherin testillä. Kahta toisistaan riippumatonta ryhmää analysoitiin t-testillä tai Mann-Whitneyn testillä, mikäli muuttujat eivät olleet normaalisti jakautuneet. Useampaa ryhmää keskenään verrattaessa käytettiin ANOVA:a tai Kruskal-Wallis testia, mikäli muuttujat eivät olleet normaalisti jakautuneita. Ryhmän sisäisten arvojen eroja eri aikapisteissä arvioitiin kahden riippumattoman otoksen t-testillä tai Wilcoxon signed rank -testillä, mikäli muuttujat eivät olleet normaalisti jakautuneita. Selviytymiskäyrät ja kumulatiiviset insidenssit selvitettiin Kaplan-Meierin menetelmällä. Normaalijakaumaoletusta tarkasteltiin silmämääräisesti sekä Shapiro-Wilkin testin avulla. Tilastoanalyysit suoritettiin ohjelmalla IBM SPSS Statistics versiolla 25 Macille (IBM, New York, NY, Yhdysvallat).

4 Tulokset

4.1 Potilasaineisto

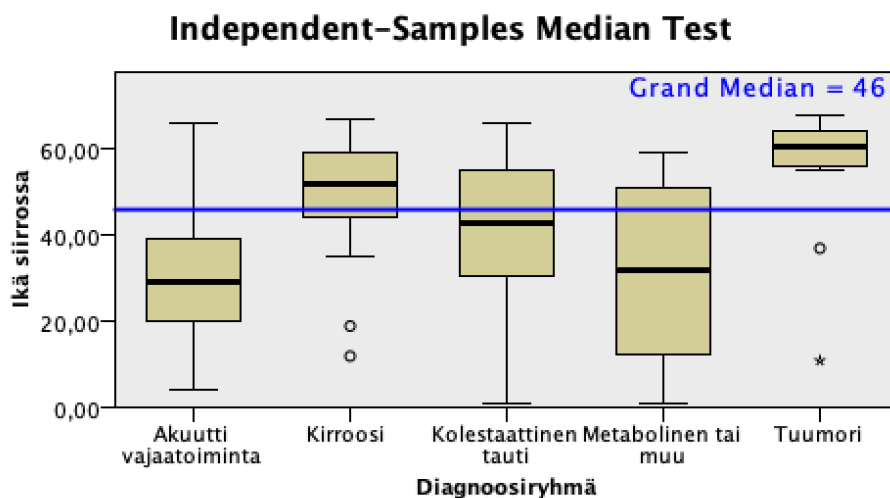
Yhteensä haulla löytyi potilastietojärjestelmästä 89 potilasta, jolle oli tehty maksansiirto. Aikuisia maksansiirtohetkellä potilaista oli 77 ja lapsia 12. Yleisimmin maksansiirtoon johti Varsinais-Suomessa kirroosit (n=29, 33 %), joista yleisimmät yksittäiset siirtoindikaatiot olivat alkoholi (n=17, 59 %) sekä autoimmuunitaustainen kirroosi (n=6, 21 %). Kolestaattisten tautien (n=23) osuus maksansiirroista oli 26 %, joista PSC:n (n=12) osuus oli 52 % ja PBC:n (n=9) 39 %. Alkoholimaksakirroosi oli kaikista yleisin yksittäinen siirtoindikaatio, jota seurasi PSC. Tuumoreita oli 12 (13 %), joista 10 (83 %) oli HCC:a. HCC-potilaista kaikilla paitsi yhdellä oli lisäksi ennestään vallitseva kirroosi. Lisäksi potilasaineistossa esiintyi 2 muuta tuumoria, jotka olivat maksaan metastasoinut endokriininen tuumori sekä epiteloidi hemangioendotelioma. Akuutin vajaatoiminnan (n=13) osuus siirtoindikaatioista oli 15 % ja metabolisten tautien tai luokittelemattomien tautien (n=12) osuus 14 %.

Maksansiirtopotilaista 55 % oli miehiä (n=49). Sukupuolen ja siirtoryhmien välillä ei vallinnut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ($p = 0.359$, Fisherin tarkka testi). Sen sijaan sukupuolen ja tarkkojen siirtoindikaatioiden välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys ($p < 0.0001$, Fisherin tarkka testi). Miehillä yleisempiä sairauksia naisiin verrattuna olivat alkoholimaksakirroosi (71:29 %), HCC (80:20 %) sekä PSC (75:25 %). Toisaalta kaikki 9 PBC:n vuoksi maksansiirtoon joutunutta olivat naisia.

Siirtoryhmien ja siirtohetkellä olleella iällä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys ($p=0.005$, Kruskal-Wallis). Nuorimpia olivat potilaat, joille oli tehty maksansiirto akuutin vajaatoiminnan (31 v.) tai metabolisen tai muun taudin vuoksi (31 v.). Keskimäärin iäkkäimpiä potilaita oli tuumorin vuoksi siirtoon joutuneissa (55 v.).

Taulukko 1. Varsinais-Suomessa esiintyvät maksansiirtoindikaatiot, sukupuolijakauma sekä siirtoian ja seuranta-ajan keskiarvot ja keskihajonnat vuosissa. Tummennetut prosenttiluvut ovat osuus kaikista potilaista ja muut ryhmän sisäisiä osuuksia.

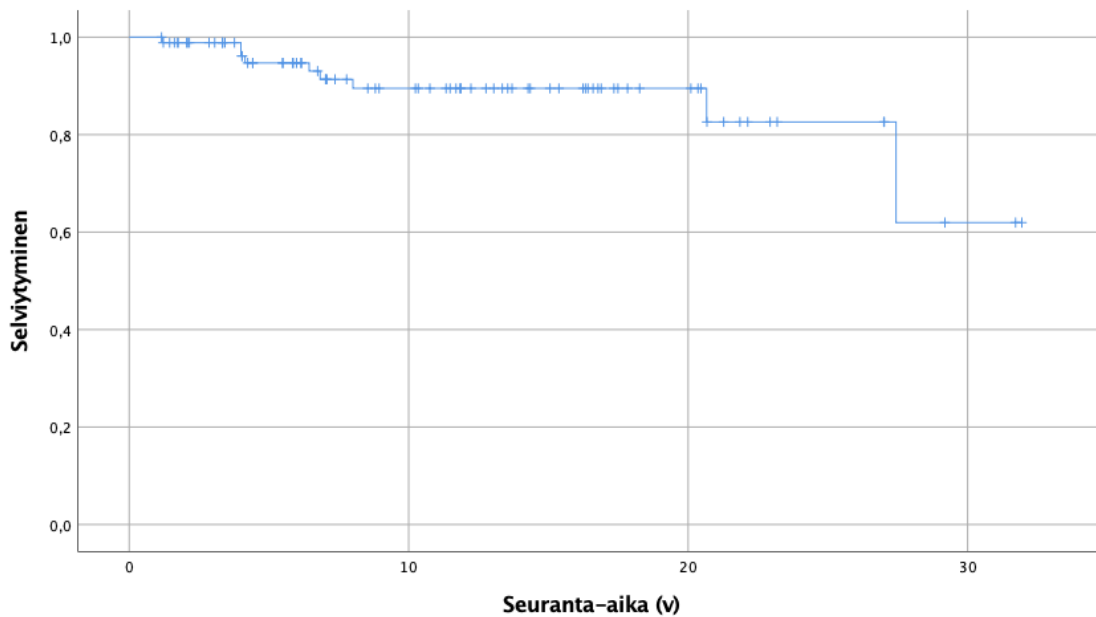
Siirtoindikaatio	Potilaat n = 89	Miehet:Naiset 55:45 %	Ikä siirrossa, SD (v) 43 (19)	Seuranta-aika, SD (v) 11 (8)
Kirroosi	29 (33 %)	55:45 %	50 (13)	9 (8)
Virus	1 (3%)	100:0 %	64 (-)	13 (-)
Alkoholi	17 (59 %)	71:29 %	54 (7)	7 (6)
Kryptogeeninen	3 (10 %)	33:67 %	40 (25)	14 (10)
Autoimmuuni	6 (21 %)	0:100 %	38 (10)	14 (11)
NAFLD	2 (7 %)	100:0 %	63 (6)	8 (6)
Tuumori	12 (14%)	67:33 %	55 (16)	8 (6)
HCC	10 (83 %)	80:20 %	57 (17)	9 (7)
Muu	2 (17 %)	0:100 %	49 (16)	5 (1)
Kolestaattinen tauti	23 (26 %)	48:52 %	41 (13)	14 (8)
PSC	12 (52 %)	75:25 %	45 (15)	9 (6)
PBC	9 (39 %)	0:100 %	45 (12)	21 (7)
Biliaarinen atresia	2 (9 %)	100:0 %	1 (0)	13 (1)
Akuutti vajaatoiminta	13 (15 %)	38:62 %	31 (17)	12 (7)
Akuutti fulminantti hepatiitti	7 (54 %)	29:71 %	30 (21)	13 (8)
Budd-Chiarin syndrooma	3 (23 %)	33:67 %	39 (15)	14 (7)
Toksinen hepatiitti	3 (23 %)	67:33 %	25 (7)	8 (6)
Metabolinen tai muu	12 (14 %)	75:25 %	31 (24)	12 (9)
Alfa-1-antitrypsiinin puutos	3 (25 %)	100:0 %	57 (3)	6 (4)
Tyrosinemia	2 (17 %)	100:0 %	2 (1)	25 (6)
Wilsonin tauti	5 (42 %)	60:40 %	21 (13)	11 (8)
Muu	2 (17 %)	50:50 %	48 (1)	11,5 (13)



Kuva 1. Siirtoikien mediaanien vertailua siirtoryhmittäin.

Kerätyn aineiston perusteella ensimmäisenä CNI:na oli siklosporiini 82 %:lla (67/82 potilasta) tapauksissa ja takrolimuusi 18 %:lla (17/82 potilasta). Kolmen vuoden kohdalla metyyliprednisoloni oli käytössä 52 %:lla (33/63 potilasta). Antimetaboliitin käytöstä 3 vuoden kohdalla löytyi tiedot 64 potilaasta ja mykofenolaatti oli käytössä 53 %:lla, atsatiopriini 20 %:lla ja lopuilla 27 %:lla antimetaboliitti ei ollut käytössä. Vain yhdellä potilaalla oli mTOR-inhibiittori käytössä 3 vuoden kohdalla. Useimmiten tiedot luovuttajan ja vastaanottajan CMV-serologiasta jäi löytymättä, mutta luovuttajista positiivisia oli 61 % (11/18 potilasta) ja vastaanottajista 67 % (18/27 potilasta).

Raskauksia esiintyi neljällä potilaalla. Keskimäärin raskauksia oli 2 kappaletta (vaihteluväli 1–4). Kymmenellä potilaalla tauti uusiutui seurannan aikana, näistä 4 oli PSC:ja, 2 PBC:ja, 2 HCC:a sekä 1 neuroendokriininen tuumori ja autoimmuunihepatiitti. Kuolemia seuranta-aikana oli 9 kappaletta. Peruskuolinsyö liittyi syöpään 5 tapauksessa, joista 2 oli HCC:n uusimisia. Lisäksi kuolemaan johti haiman ja ventrikkelin adenokarsinoma sekä pleuran levyepiteelikarsinoma. Muita kuolinsyitä olivat toistuvat infektiot, munuaisten vajaatoiminta, maksakooma sekä siirtomaksan porttilaskimon trombosoituminen sekä sappitiehystriktuurat. Mediaani elinaika siirron jälkeen kuolleilla potilailla oli 6 vuotta (vaihteluväli 1–27). Vuoden kohdalla selviytyminen oli 100 %, 5 vuoden kohdalla 95 %, 10 vuoden kohdalla 90 %.



Kuva 1. Selviytyminen laskettuna Kaplan-Meierin menetelmällä.

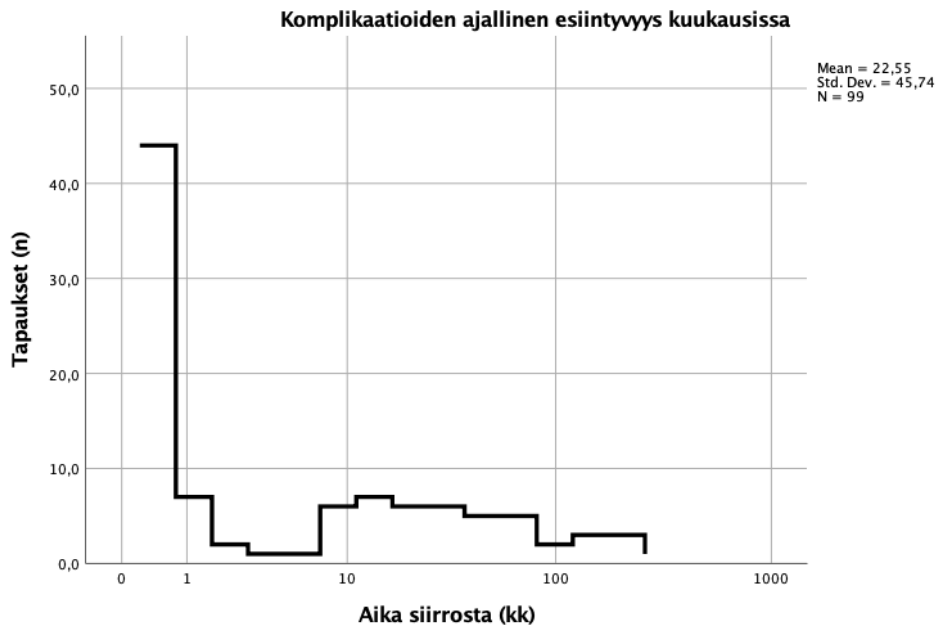
4.2 Komplikaatiot ja infektiot

Keskimäärin potilailla esiintyi 1,2 (1) komplikaatiota (n=107) tarkastelujakson aikana. Yleisimpiä komplikaatioita olivat rejektio (n=37) 35 % osuudella. Biliaaristen komplikaatioiden (n=23) osuus oli 21 % ja vaskulaaristen komplikaatioiden (n=20) osuus 19 %. Muihin luokiteltuja komplikaatioita (n=27) oli 25 %, joista yleisin oli akuutti munuaisten vajaatoiminta (n=14). Akuutti rejektio oli yleisin yksittäinen komplikaatio (n=31) ja potilaista 30–40 % esiintyi vähintään 1 akuutti rejektio riippuen siitä, että otetaanko ne potilaat mukaan laskelmiin, joista ei löytynyt tietoja ensimmäiseltä postoperatiiviselta vuodelta. Toiseksi eniten esiintyi sappitiehytstriktuuroita (n=19), joista anastomoosistriktuuroita oli 14 ja ei-anastomoosistriktuuroita 5. Uusintasiirtoon johtaneita komplikaatioita oli 4, joita olivat krooninen rejektio, toimimaton siirre, maksavaltimon tromboosi sekä sappitiehytstriktuura. Lisäksi PSC:n uusimiseen liittyviä uusintasiirtoja oli 2 kpl. Yhden uusintasiirron syytä ei löytynyt potilastietojärjestelmästä ja tämä potilas oli

saanut myös toisen uusintasiirron myöhemmin. Suurin osa komplikaatioista tapahtui ensimmäisenä postoperatiivisena kuukautena.

Taulukko 2. Komplikaatioiden prosentuaaliset jakaumat. Tummennetut prosentit viittaavat kaikkiin tapauksiin.

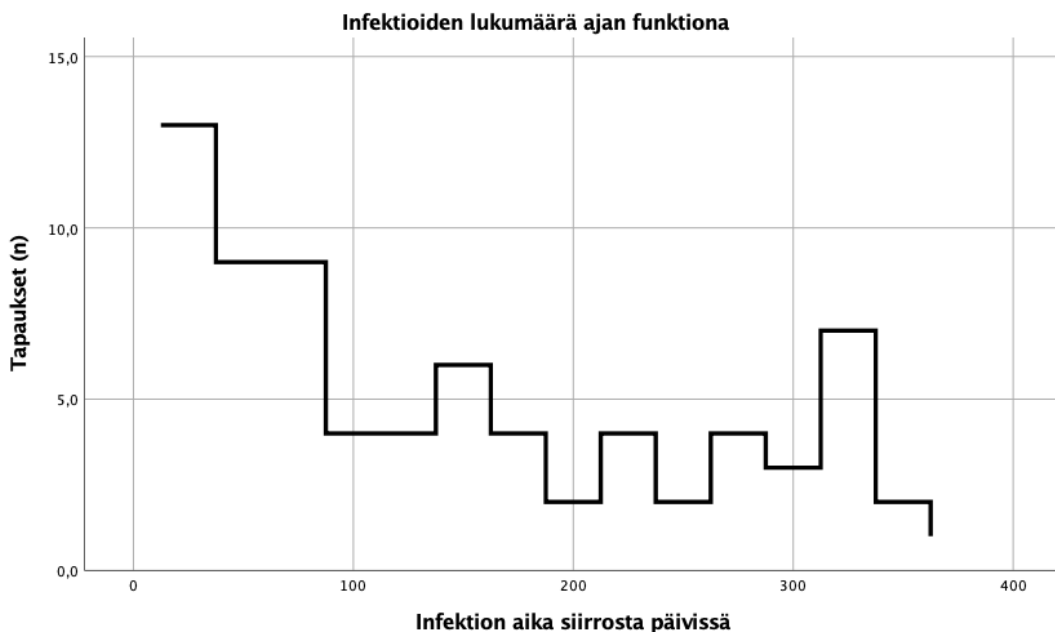
Komplikaatio	Lukumäärä		Jatkoa
	n = 107	Komplikaatio	
Biliaarinen	22 %	Muu	25 %
Anastomoosistriktuura	61 %	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	52 %
Ei-anastomoosistriktuura	22 %	Kouristuskohtaus	11 %
Sappikivitauti/sappitiekivitauti	17 %	Muut	27 %
Rejektio	35 %	Vaskulaarinen	19 %
Akuutti rejektio	84 %	Postoperatiivinen vuoto	30 %
Akuutti steroidiresistentti rejektio	11 %	Alaonttolaskimon striktuura	15 %
Borderline rejektio	3 %	Maksavaltimotromboosi	10 %
Krooninen rejektio	3 %	Porttilaskimotromboosi	15 %
		Muut	30 %



Kuva 2. Komplikaatiotapaukset ajanfunktiona logaritmisella asteikolla kuukausissa.

Sairastetuista infektioista löytyi tiedot 67 potilaasta ensimmäiseltä postoperatiiviselta vuodelta. Keskimäärin potilailla esiintyi 1,3 (1,4) infektiota ensimmäisenä

postoperatiivisena vuotena. Potilaista 36 %:lla (n=24) ei ollut lainkaan infektioita ja puolestaan 15 %:lla (n=10) oli ≥ 3 infektiota. Selvästi yleisin infektio oli sytomegaloviremia, jonka osuus kaikista infektioista oli 27 % (n=22) ja potilaista 30 %:lla (n=20) esiintyi sytomegaloviremia vähintään kerran. Suurin osa sytomegaloviremioista ei kuitenkaan aiheuttanut kliinisesti hankalaa infektiota. Muita yleisiä infektioita olivat kolangiitit 10 %:lla (n=7), virtsatieinfektiot 6 %:lla (n=5), pneumoniat 6 %:lla (n=5), peritoniitit 6 %:lla (n=5), ylähengitystieinfektiot 5 %:lla (n=4), sepsikset 5 %:lla (n=4) ja vyöruusu 4 %:lla (n=3). Erilaisia taudinaiheuttajia esiintyi melko laajalla skaalalla, eikä monien infektioiden taudinaiheuttajaa pystytty selvittämään. Selvästi yleisin taudinaiheuttaja oli CMV, jonka osuus kaikista infektioista oli 42 % (n=22), VZV:n osuus oli 10 % (n=5), *Candida albicansin* 8 % (n=4), *Staphylococcus aureuksen*, *Escherichia colin* ja *Enterococcus faeciumin* 4 % (n=2). Lisäksi mainittakoon, että yhdellä potilaalla esiintyi profylaksiasta huolimatta *Pneumocystis jirovecii* -pneumonia. Infektiot painottuivat ensimmäiselle kolmelle siirron jälkeiselle kuukaudelle.



Kuva 3. Infektioiden lukumäärä ajan funktiona päivissä ensimmäiseltä postoperatiiviselta vuodelta.

4.3 Munuaisfunktio

Kreatiniiniarvot nousivat merkittävästi ennen siirtoa mitatuista arvoista verrattuna vuoden kohdalla mitattuihin arvoihin. Koko potilasjoukon kreatiniinin keskiarvo yksikössä $\mu\text{mol/l}$ ennen siirtoa oli 89 (36) ja vuosi siirron jälkeen 105 (29). Vastaavat luvut GFR-arvoille yksikössä ml/min/1.73 m^2 olivat 85 (26) ja 69 (22). Molemmissa muuttujissa ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p<0.0001$, Wilcoxon signed rank test). Muutokset olivat vastaavanlaisia kaikissa tarkastelluissa alaryhmissä. Tuumoriryhmän kreatiniiniarvo oli korkeampi 1 vuoden kohdalla verrattuna muihin ryhmiin, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0.148$, Kruskal-Wallis). Vuoden ja viiden vuoden aikapisteiden välillä ei tapahtunut enää suurempaa muutosta kreatiniini- tai GFR-arvoissa. Kreatiniini- ja GFR-arvot on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Kaikkien potilaiden sekä alaryhmien kreatiniiniarvot yksikössä $\mu\text{mol/l}$ ja GFR-arvot yksikössä ml/min/1.73 m^2 .

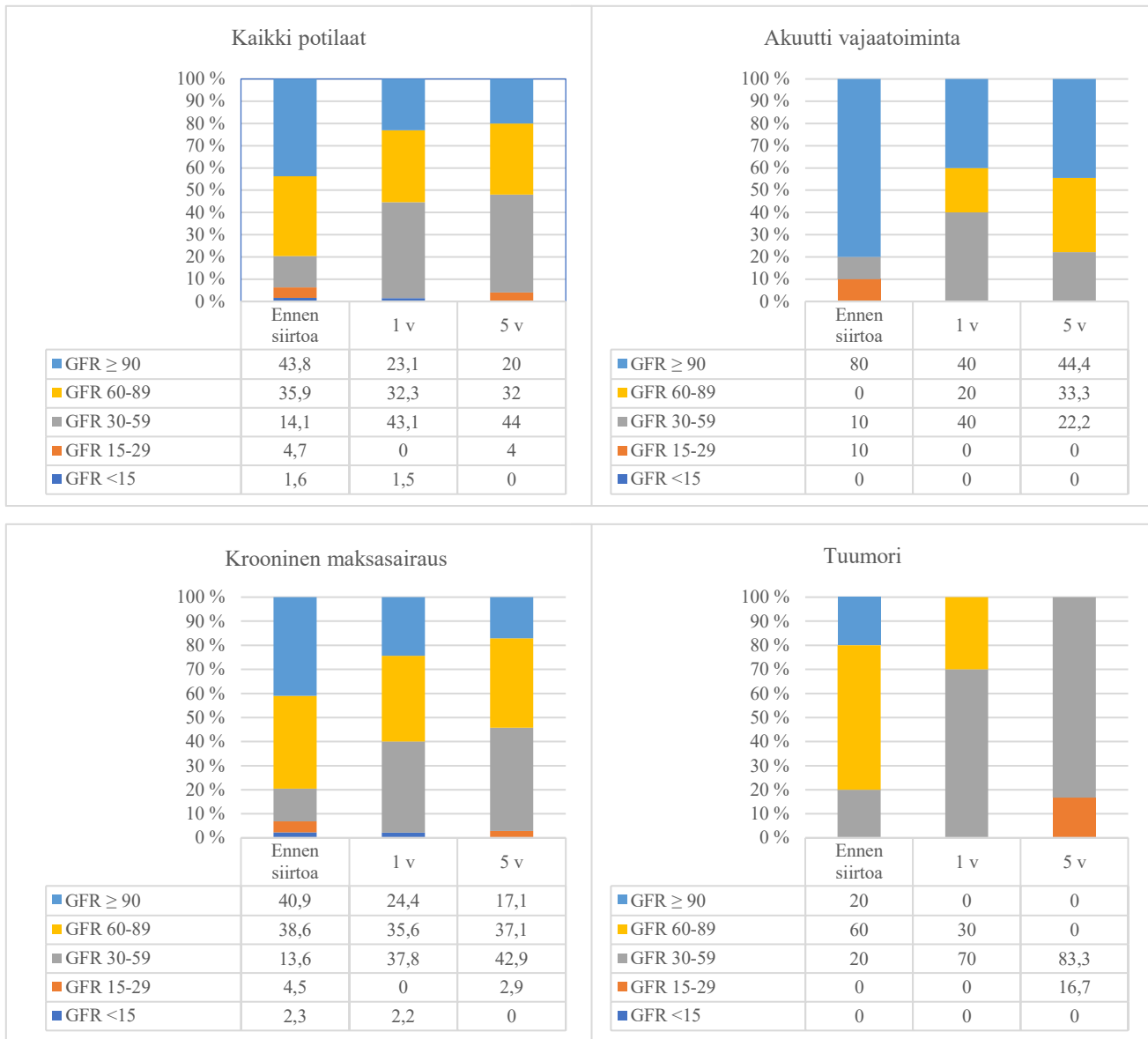
	Ennen siirtoa	1 v	5 v
Kaikki potilaat, n	62	63	47
Kreatiniini	89 (36) *	105 (29)	106 (32)
GFR	85 (26) *	69 (22)	67 (25)
Krooninen maksasairaus, n	43	44	33
Kreatiniini	90 (39) **	105 (31)	109 (34)
GFR	83 (26) **	69 (22)	65 (25)
Akuutti vajaatoiminta, n	9	9	8
Kreatiniini	76 (23) N.S.	93 (24)	82 (20)
GFR	102 (27) ***	80 (21)	87 (24)
Tuumori, n	10	10	6
Kreatiniini	92 (32) ***	116 (22)	122 (20)
GFR	76 (20) ***	55 (13)	49 (10)

* $p<0.0001$, ** $p<0.01$, *** $p<0.05$ Verrattuna arvoihin vuoden kohdalla.

N.S. = non-significant, ei tilastollisesti merkitsevä

Kuvassa 4 on esitetty kroonisen munuaisten vajaatoiminnan suhteelliset esiintyvyydet eri aikapisteissä. Kuvaajista on havaittavissa trendi, jossa normaalin munuaisfunktion osuus laskee selvästi ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan osuus puolestaan kasvaa. Toisaalta koko potilasaineistossa on nähtävissä trendi, jossa vaikeaa

munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden munuaistoiminta toipuu siirron jälkeen.



Kuva 4. Kroonisen munuaisen vajaatoiminnan suhteelliset osuudet eri aikapisteissä aikuisena maksansiirrossa olleilla potilailla.

4.4 Kardiovaskulaariset riskitekijät ja sairaudet

Kaikista 77:stä aikuispotilaasta 56 oli saanut siirron yli 5 vuotta sitten, jolloin pystyttiin keräämään aineistoa kardiovaskulaarisista riskitekijöistä siirron jälkeen. Kaikista potilaista ei löytynyt tietoja tutkittavista riskitekijöistä, joten analyyseissä on esitetty prosentuaalisten osuuksien lisäksi analysoitavien potilaiden määrä. Siirron

jälkeen kehittyneen hypertension insidenssi oli 56 % (9/16 potilasta, p=0.04), alkaneen lipidilääkityksen 18 % (7/32 potilasta, p=0.24) ja alkaneen diabeteslääkityksen 7 % (3/41, p<0.001). Kardiovaskulaaristen riskitekijöiden lisäksi alkaneen osteoporoosin insidenssi oli 18 % (8/44 potilasta, p=0.001).

Taulukko 3. Ylipainon, obesiteetin, verenpaine-, dyslipidemia- ja diabeteslääkityksen esiintyvyys ennen siirtoa ja siirron jälkeen. Prosentuaaliset osuudet on laskettu verrattuna kyseiseltä aikapisteeltä löytyneeseen dataan.

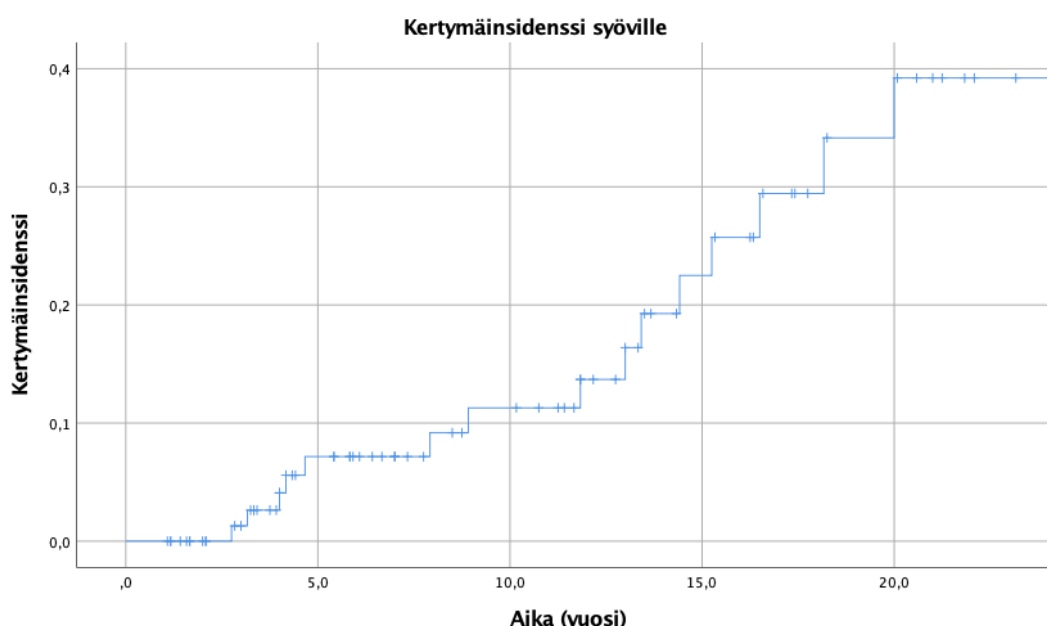
	Ennen siirtoa	5 v
Ylipaino (BMI 25–30 kg/m ²)	9 (39 %)	5 (42 %)
Obesiteetti (BMI >30 kg/m ²)	1 (4 %)	3 (25 %)
Verenpainelääkitys	24 (44 %)	34 (71 %)
Lipidilääkitys	4 (7 %)	10 (23 %)
Diabeteslääkitys	13 (17 %)	14 (26 %)

Ennen siirtoa yhteensä neljällä potilaalla oli historiaa aikaisemmista kardiovaskulaaritaudeista. Yhdellä potilaalla oli aiempi sydäninfarkti, kahdella potilaalla aiempi aivoinfarkti sekä yhdellä potilaalla aiempi ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA, Transient ischemic attack) ja perifeerinen tukkiva valtimotauti (ASO, arteriosklerosis obliterans). Viiden vuoden kohdalla tämän lisäksi yhdelle potilaalle oli tehty pallolaajennus non-ST-nousuinfarktin vuoksi, yhdellä potilaalla oli ollut aivoinfarkti ja toisella pienempi lakunainfarkti. Lisäksi yhdelle potilaalle oli kehittynyt perifeerinen ateroskleroosi.

4.5 Maligniteetit

Tutkimuksessa seurattiin 89 maksansiirtopotilasta 1006 henkilövuoden ajan, jonka aikana ilmaantui 16 uutta syöpää 15 potilaalla. Lisäksi seurannassa ilmaantui 6 basaliomaa ja kaksi HCC:n uusiutumista sekä yksi neuroendokriinisen tuumorin uusiutuminen. 89 potilaasta 9 kuoli seurannan aikana. Kertymäinsidenssit syöville olivat 1 vuoden kohdalla 0 %, 5 vuoden kohdalla 7 %, 10 vuoden kohdalla 11 % ja 20 vuoden kohdalla 39 %. Kertymäinsidenssit eivät pidä sisällään uusiutuneita syöpiä tai basaliomia. Keskimäärin syövät diagnosoitiin 123 kk maksansiirron jälkeen

(vaihteluväli 33–240). Havaituista syöivistä 3 oli ei-melanooma-ihosyöpiä, joita olivat levyepiteelikarsinooma, levyepiteelikarsinooma *in situ* –muutos sekä okasolusyöpä. PTLD-syöpiä oli 2: Hodgkinin lymfooma sekä diffuusi suurisolainen B-solulymfooma. Lisäksi esiintyi 2 eturauhassyöpää sekä 2 rintasyöpää. Muita yksittäisiä adenokarsinomia esiintyi keuhkoissa, mahalaukussa, endometriumissa sekä haimassa. Näiden lisäksi havaittiin vielä pleuran levyepiteelikarsinooma sekä papillaarinen munuaiskarsinooma.



Kuva 5. Kertymäinsidenssit syöville Kaplan-Meierin menetelmällä laskettuna.

5 Pohdinta

Tutkimuksessa tuli ilmi, että Varsinais-Suomen potilasaineisto eroaa jonkin verran koko Suomen potilasjoukosta. Suomen potilasjoukon osalta viitataan lähteeseen 2. Siirtoindikaatioissa suurin ero oli alkoholikirroosin esiintymisessä maksansiirtoon johtaneena diagnoosina. Suomessa alkoholikirroosien osuus kaikista diagnooseista oli noin 10 % ja Varsinais-Suomessa vastaava luku oli kaksinkertainen. Suhteellisesti tarkasteltuna Varsinais-Suomessa esiintyi enemmän kirrooseja (9 prosenttiyksikköä), tuumoreita (6 prosenttiyksikköä) sekä metabolisia ja muita tauteja (5 prosenttiyksikköä). Toisaalta vähemmän tavattiin kolestaattisia tauteja (13

prosenttiyksikköä) ja akuutteja vajaatoimintoja (6 prosenttiyksikköä). Alkoholikirroosin osalta eroa voi osin selittää se, että Varsinais-Suomesta on ohjattu useammin potilaita maksansiirtoarvioihin. Muiden tautien kohdalla erot johtunevat enemmän eroista paikallisissa insidensseissä sekä sattumasta. Immunosuppressiivisessa lääkityksessä ei vaikuttaisi olevan suurempaa eroa. Molemmissa ryhmissä siklosporiinin osuus ensimmäisenä CNI:na oli 82 %. Toisaalta aina tietoja ei Helsingistä ollut käytössä, joten on mahdollista, että luku on hieman korkeampikin, jos siklosporiini on vaihdettu takrolimuusiin varhaisen hyljinnän vuoksi ja tätä ei potilasasiakirjoista käynyt ilmi. Varsinais-Suomessa metyyliiprednisoloni oli käytössä 52 % 3 vuoden kohdalla ja Suomessa akuutin vajaatoiminnan ryhmässä 42 % 5 vuoden kohdalla.

Käytössä olleen aineiston perusteella potilaiden selviytyminen olisi Varsinais-Suomessa selvästi parempi kuin koko Suomen alueella. Aineiston mukaan 10 vuoden ennuste olisi Varsinais-Suomessa samaa luokkaa kuin Suomen 1-vuotisennuste. Varsinais-Suomessa ei myöskään nähty yhtään kuolemaa ensimmäisellä postoperatiivisella vuodella, vaikka tilastollisesti tällöin kuolleisuus on suurinta. Eroa selittänee osin se, jos potilaat ovat menehtyneet nopeasti siirron jälkeen Helsingissä eikä heitä löytynyt sen vuoksi ICD-10-koodilla Tyksin potilastietojärjestelmästä. Tästä huolimatta Varsinais-Suomen kumulatiivinen selvinneisyys on verrattain korkea, joten voi olla, että kaikkia maksansiirron jälkeen kuolleita ei jostain syystä löytynyt tehdyllä haulla potilastietojärjestelmästä. Eroa voisi osin selittää myös erot hoidossa ja sattuman kautta valikoitunut erilainen potilasaineisto.

Aineiston mukaan rejektioita Varsinais-Suomessa esiintyi noin 40 % potilaista ja Suomessa vastaava luku oli 52 %. Osin eroa voi selittää se, että tutkimuksessa jäi huomaamatta osa rejektioista, sillä ne diagnosoidaan histologisesti Helsingissä. Näin ollen on mahdollista, että potilasasiakirjamerkintöjä, joista rejektiodiagnoosi olisi käynyt selväksi, ei ollut käytettävissä ja rejektioista ei ollut mainintaa Tyksinkään sairauskertomuksissa. Toisaalta on myös mahdollista, että eroa rejektioinsidenssissä on myös oikeasti jonkin verran.

Munuaisfunktion osalta on nähtävissä samanlainen trendi molemmissa ryhmissä. Näin ollen plasman kreatiniiniarvo nousee merkittävästi vuosi siirron jälkeen ja tämän jälkeen nousuvauhti hiipuu. Toisaalta Suomen potilasaineistossa akuuttia vajaatoimintaa sairastavilla oli ennen siirtoa huomattavasti huonompi kreatiniiniarvo kuin Varsinais-Suomessa ja heidän kreatiniiniarvonsa päinvastoin parani siirron jälkeen. Tutkimuksessa akuutin vajaatoiminnan ryhmässä kreatiniiniarvo oli jopa selvästi pienempi kuin muissa ryhmissä ennen siirtoa. Eroa selittänee se, että Suomen potilasaineistossa arvo ennen siirtoa oli otettu maksansiirtolistauspäivältä. Tätä tarkkaa päivää ei yleensä tullut ilmi Tyksin potilasasiakirjamerkinnöistä, joten tarkasteluajankohdaksi on varmaankin systemaattisesti tullut valittua aikapiste ennen maksansiirtopäätöstä, jolloin munuaisfunktio on ollut vielä hyvä. Toisaalta Varsinais-Suomen potilasryhmä oli myös pieni (n=9), jolloin sattumallakin on paljon merkitystä.

Kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöistä koko Suomessa esiintyi enemmän siirron jälkeen kehittyntä hypertensiota 5 vuoden kohdalla kuin Varsinais-Suomessa (68 % vs 56 %). Toisaalta Varsinais-Suomessa useammalle potilaalle oli määrätty uusi lipidilääkitys kuin koko Suomen potilasjoukolle (18 % vs 7 %). Diabeteksen suhteen tulokset olivat saman suuruisia. Suomen potilasaineisto oli tosin analysoitu vain akuutin vajaatoiminnan takia maksansiirtoon joutuneilta potilailta, kun taas Varsinais-Suomen tulokset käsittävät kaikki siirtoindikaatiot. Maligniteettien osalta kumulatiivinen insidenssi oli hieman pienempi Varsinais-Suomessa 10 vuoden kohdalle asti, mutta 10 vuoden jälkeen syövät yleistyivät Varsinais-Suomessa nopeammin. Ei-melanooma-ihosyöpä sekä PTLD:et olivat suhteellisesti yleisempiä Suomessa kuin Varsinais-Suomessa (26 % vs 19 % ja 21 % vs 13 %, vastaavasti).

Lähdekirjallisuus

1. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: Past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(7):434–40.
2. Åberg F. Long-term clinical outcome after liver transplantation. Helsingin yliopisto; 2010.
3. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, ym. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293–317.

4. Lim KBL, Schiano TD. Long-term outcome after liver transplantation. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(2):169–289.
5. Adam R, Karam V, Delvart V, O’Grady J, Mirza D, Klempnauer J, ym. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675–88.
6. Isoniemi H, Mäkisalo H, Nordin A. Maksansiirto - voiko siirtoaiheita laajentaa? *Duodecim.* 2017;133(24):2425–8.
7. Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O’Grady J, Burroughs A, ym. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut.* 2008;57(2):252–7.
8. Marroni CA. Management of alcohol recurrence before and after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(1):S109–14.
9. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, ym. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev.* 2012;26(4):261–79.
10. Jackson KR, Cameron A. Liver Transplantation: Candidate Selection and Organ Allocation in the United States. *Int Anesthesiol Clin.* 2017;55(2):5–17.
11. Neuberger J. An update on liver transplantation: A critical review. *J Autoimmun.* 2016;66:51–9.
12. Matas D, Kilgour D, Gutmann E. International coalition to end transplant abuse in China. *Bloody Harvest / The Slaughter An Update.* 2016.
13. Mäkisalo H. Elinkauppa - elinsiirrot rikollisten käsissä. *Duodecim.* 2017;133(24):2439–43.
14. Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *Lancet.* 1999;354(9190):1636–9.
15. Eung CL, Kim SH, Park S-J. Outcomes after liver transplantation in accordance with ABO compatibility: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(35):6516–33.
16. Alcorn JB. Policy Notice 11/2015: OPTN Executive Committee Actions. 2015;(804):4–5.
17. European Liver Transplantation Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/>
18. Scandiatransplant. <http://www.scandiatransplant.org/>
19. Eurotransplant. <https://www.eurotransplant.org/cms/>
20. Eghtesad B, Kadry Z, Fung J. Technical considerations in liver transplantation: What a hepatologist needs to know (and every surgeon should practice). *Liver Transplant.* 2005;11(8):861–71.
21. Dhanasekaran R. Management of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):337–53.
22. McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC, Busch AMH, Calcutera SM, Claria RS, ym. Long-term management of the liver transplant patient: Recommendations for the primary care doctor: Special feature. *Am J Transplant.* 2009;9(9):1988–2003.
23. Haddad E, Mcalister V, Renouf E, Malthaner R, Ms K, Li G, ym. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients (Review) Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. 2009;(4):4–6.
24. Helanterä I, Mäkelä S. Hyljinnäestolääkkeitä käyttävä potilas vastaanotolla –

- mitä tulee tietää? *Duodecim*. 2019;(135):1271–7.
25. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4438–45.
 26. D.W. I, D.A. S. Infectious Complications and Malignancies Arising After Liver Transplantation. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(3):381–93.
 27. Brunault P, Salamé E, Jaafari N, Courtois R, Réveillère C, Silvain C, ym. Why do liver transplant patients so often become obese? The addiction transfer hypothesis. *Med Hypotheses*. 2015;85(1):68–75.
 28. Rodríguez-Perálvarez M, De La Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: Immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(3):253–60.
 29. Doycheva I, Amer S, Watt KD. De Novo Malignancies After Transplantation: Risk and Surveillance Strategies. *Med Clin North Am*. 2016;100(3):551–67.