

Okko Savonius ja Timo Jahnukainen

Pediatrisen elinsiirtopotilaan infektiot – tehokkaan hyljinnänestolääkityksen varjopuoli

Infektioihin liittyvät ongelmat ovat elinsiirteen saaneen lapsen sairaalahoidon tavallisin syy. Infektio-alttiuteen myötävaikuttavat etenkin immunosuppressiivinen hyljinnänestolääkitys sekä alkuvaiheessa perioperatiiviset tekijät, ja vakavan infektion riski on suurimmillaan siirtoleikkauksen jälkeen. Toistuvat infektiot-ongelmat voivat olla merkki liiallisesta immunosuppressiosta, jonka välttäminen on tärkeä osa infektioiden ehkäisyä. Muita keskeisiä asioita ovat rokotussuojan optimoiminen, jo ennen elinsiirtoa alkava aktiivinen infektiöseulonta ja profylaktiset mikrobilääkehoidot.

Suomessa tehdään vuosittain elinsiirto noin 20–30 lapselle vaikean elinvarion vuoksi, ja yhteensä siirtoja on tehty noin 600 lapselle. Lasten elinsiirroista noin puolet on munuaisensiirtoja, ja seuraavaksi yleisimpiä ovat maksan- ja sydämensiirrot. Elinsiirron jälkeen myös lapsilla on käytössä hyljinnän estämiseksi jatkuva immunosuppressiivinen lääkitys. Näiden lääkkeiden kehittyminen viime vuosikymmenten aikana on vähentänyt elinsiirteiden akuuttien hyljintöjen (rejekiöt) esiintymistä merkittävästi (1,2). Toisaalta hyljinnänestolääkkeiden tiedetään lisäävän infektoriskiä, ja nykyään tavallisin syy munuaisensiirteen saaneen lapsen sairaalahoidolle onkin infektiokomplikaatio (2,3).

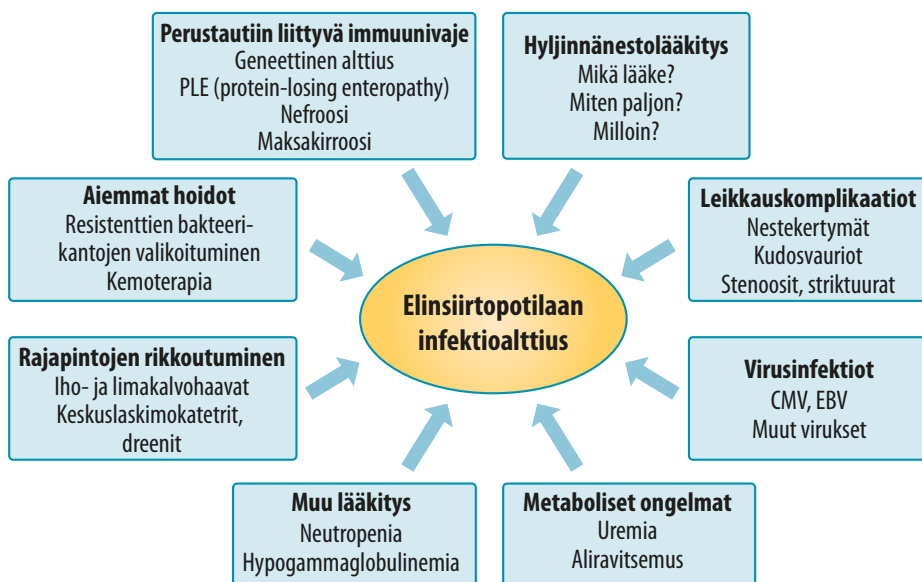
Elinsiirteen saaneen lapsen infektiokirjoja ja infektiioihin liittyvät ongelmat poikkeavat immuunivasteeltaan normaalien lasten infektiosta. Infektiosairastavuus vaihtelee kuitenkin yksilöittäin, eikä kaikilla elinsiirteen saaneilla lapsilla ole merkittäviä infektiot-ongelmia. Keskitymme tässä katsauksessamme pediatristen maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden infektiot-alttiuteen vaikuttaviin tekijöihin sekä mahdollisuuksiin vähentää näitä infektiota.

Infektioille altistavat tekijät

Elinsiirtopotilaan infektoriskin arvioissa keskeinen käsite on kokonaisvaltainen infektiot-alttius (net state of immunosuppression). Se käsittää kaikki potilaan immuunipuolustusta heikentävät tekijät (4).

Suomessa elinsiirteen saanut lapsi käyttää useimmiten kolmen ylläpitolääkkeen yhdistelmää, johon kuuluvat kalsineuriinin estäjä (siklosporiini tai takrolimuusi), puriinisynteesin estäjä (atsatiopriini tai mykofenolaatti) sekä glukokortikoidi. Näiden lisäksi elinsiirtoleikkauksen yhteydessä annetaan usein niin sanottu induktiolääke, tyypillisimmin monoklonaalinen interleukiini 2 -reseptorin vasta-aine basiliksimabi tai polyklonaalinen antitymossyttiglobuliini, estämään varhaista rejektiota. Hyljinnänestolääkkeiden annokset perustuvat lapsen kokoon tai lääkkeen mitattuun pitoisuuteen veressä. Valitettavasti lääkkeiden biologisen vasteen mittaaminen (immunosuppression aste) ei nyky menetelmin ole mahdollista.

Elinsiirteen saaneen lapsen infektoriskiä lisäävistä tekijöistä tärkeimmät esitetään **KUVAS- SA 1**. Ennen elinsiirtoa infektoriskiä lisäävät muun muassa metaboliset ongelmat (uremia,



KUVA 1. Elinsiirteeseen saaneen lapsen infektioalttisuuden vaikuttavat keskeiset tekijät (4).

aliravitsemus) ja potilaan perussairauteen tai sen hoitoon liittyvä infektioalttisuus. Elinsiirtoleikkaus ja sen yhteydessä asetetut laskuputket ja katetrit altistavat potilaan etenkin bakteerien aiheuttamille paikallis- ja yleisinfektioille. Krooniset virusinfektio, etenkin Epstein–Barrin virus (EBV) ja sytomegalovirus (CMV) sekä lääkitykseen liittyvä leukopenia tai hypogammaglobulinemia voivat lisätä muiden oportunisti-infektioiden riskiä (4).

Immuunipuolustusta heikentävien tekijöiden lisäksi elinsiirteeseen saaneen lapsen infektio-riskiin vaikuttavat altistumiset eri taudinaiheuttajille. Tässä on huomioitava myös altistumiset ennen elinsiirtoa, kuten latentit herpesryhmän virusinfektio tai potilaan kolonisoituminen moniresistenteillä bakteereilla esimerkiksi virtsateiden rakennepoikkeavuuksiin tai saptieatresiaan liittyvien toistuvien infektioiden vuoksi. Elinsiirron jälkeisiä altistumisia ovat muun muassa elinsiirteeseen mukana potilaaseen siirtyvät taudinaiheuttajat sekä sairaala- ja kotoperäiset altistumiset eri taudinaiheuttajille. Toisaalta altistuminen tietyille taudinaiheuttajille (esimerkiksi EBV:lle) ennen elinsiirtoa vähentää merkittävän infektion (primaari-infektion) riskiä siirron jälkeen (5). Elinsiirteeseen saaneen

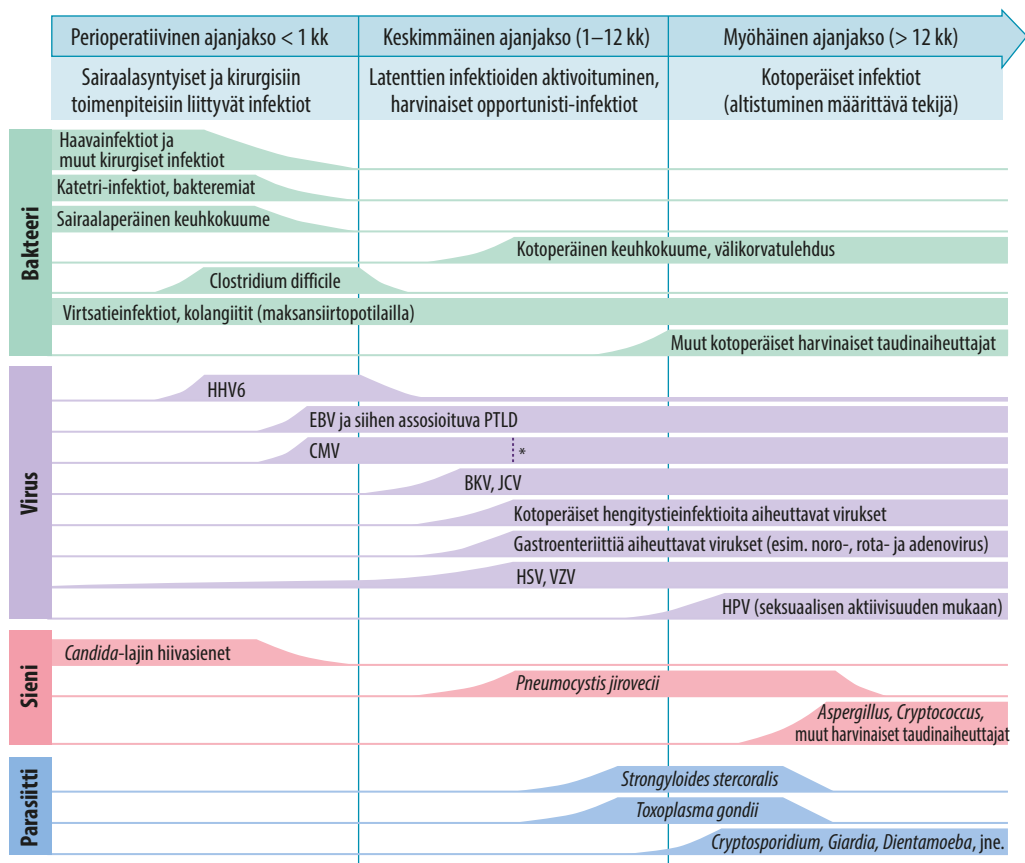
lapsipotilaan infektio-riskiä lisää myös rokotosuojan vajavaisuus.

Infektioiden teoreettinen aikajana

Elinsiirtopotilaan infektio-ongelmien ilmaantuvuus on riskitekijöiden ja altisteiden perusteella jossain määrin ennustettavissa, etenkin kun immunosuppressiivinen hoito noudattaa pääpiirteittäin samaa kaavaa. Elinsiirtopotilaan infektioiden aikajana jaetaan tyypillisesti perioperatiiviseen ajanjaksoon (elinsiirtoa seuraava kuukausi), tätä seuraavaan keskimääräiseen ajanjaksoon (6–12 kuukauteen siirrosta) ja myöhäiseen ajanjaksoon, jolloin elinsiirrosta on kulunut yli 6–12 kuukautta (4).

KUVASSA 2 esitetään elinsiirtopotilaan infektioiden tyypillinen aikajana. Perioperatiivisesti ongelmia aiheuttavat etenkin bakteeri- ja sieninfektio. Kirjo vaihtelee haavainfektioista ja syvästä kirurgisista infektiosta keuhkokuumeeseen ja bakteremiaan pitkälti samaan tapaan kuin muillakin leikkaus- ja tehohoitopotilailla (6).

Keskimmaisella ajanjaksolla (1 kk – 6–12 kk siirrosta) virusinfektio aiheuttavat suurimman tautitaakan. Tyypillisiä taudinaiheuttajia ovat



*Mahdollinen CMV-profylaksi loppuu

KUVA 2. Elinsiirteen saaneen lapsen infektioiden tyypillinen aikajana. Yksilölliseen riskiin vaikuttavat kokonaisvaltaisen infektiöalttiuden lisäksi profylaktiset mikrobilääkehoidot, rokotussuoja ja altistumiset eri taudinaiheuttajille (4).

BKV = BK-polyoomavirus, CMV = sytomegalovirus, EBV = Epstein–Barrin virus, HHV6 = ihmisen herpesvirus 6, HPV = papilloomavirus; HSV = herpes simplex -virus, JCV = JC-polyoomavirus; PTLD = elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus; VZV = vesirokkovirus

herpesvirukset, kuten EBV ja CMV, mutta arkielämään paluun myötä myös kotoperäiset, ”tavalliset” virustaudit yleistyvät. Keskimmäistä ajanjaksoa on pidetty esimerkiksi *Pneumocystis jirovecii*-, toksoplasma- ja aspergillusinfektioiden tyypillisenä ajankohtana, mutta nykyisillä profylaksikäytännöillä näitä infektoita todetaan onneksi hyvin harvoin (4,7,8). Bakteri-infektiot ovat tässä vaiheessa harvinaisempia kuin perioperatiivisesti, ja toistuvan bakteri-infektion tulisikin herättää epäily leikkauskomplikaatiosta, esimerkiksi sappitiehyen tai munuaisjohtimen ahtaumasta tai leikkausalueen nestekertymistä.

Valtaosalla elinsiirteen saaneista lapsista

infektio-ongelmat helpottavat, kun siirtoleikkauksesta on kulunut 6–12 kuukautta ja immunosuppressiivinen lääkitys on pienennetty ylläpitoannokseksi (4). On kuitenkin pieni joukko potilaita, jotka kärsivät elinsiirteen toistuvista hyljinnöistä ja tarvitsevat siksi voimakkaampaa immunosuppressiota. Näin potilas altistuu infektiio-ongelmille, jotka mahdollisesti taas lisäävät hyljintäriskiä (9).

KUVAN 2 aikajanasta selkeästi poikkeava infektiö haastaa klinikon pohtimaan tarkemmin infektiön syytä, kuten liiallista immunosuppressiota, leikkauksenjälkeistä komplikaatiota tai harvinaisemman altistumisen mahdollisuutta (4).

Bakteeri-infektiot

Vakavat bakteeri-infektiot aiheuttavat elinsiirteeseen saaneelle lapselle ongelmia etenkin pian siirtoleikkauksen jälkeen (10,11). Infektioepidemiä vaihtelee siirtoelimen mukaan: munuais-siirteeseen saaneiden bakteeri-infektiot painottuvat virtsateihin ja maksasiirteeseen saaneiden sappiteihin tai vatsaontelon alueelle (12). Sydänsiirteeseen saaneilla lapsilla bakteremia lienee tavallisin löydös, mutta myös keuhkoinfektioita todetaan usein (11,12). Haavainfektioita esiintyy kaikilla potilasryhmillä.

Enterobakteerit, *Pseudomonas aeruginosa*, enterokokit, *Staphylococcus aureus* ja koagulaa-sinegatiiviset stafylokokit ovat tavallisia viljelylöydöksiä sekä munuaisen-, maksan- että sydämensiirron jälkeen (10,11,13).

Kun elinsiirrosta on kulunut aikaa, siirron saaneiden lasten invasiiviset bakteeri-infektiot ovat harvinaisempia (14). Munuaisensiirto-potilaiden virtsatieinfektoriski on kuitenkin suurentunut myös myöhemmässä vaiheessa, ja kuumeisen virtsatieinfektion esiintyvyydeksi on arvioitu jopa 15–33 % (14,15). Kolangiitin mahdollisuus tulee muistaa, kun lapsi on saanut maksasiirteeseen (16). Myöhemmän bakteremian riskiä lisäävät etenkin syvälaskimokanyylit ja muut vierasesineet (17).

Virusinfektiot

Elinsiirteeseen saanut potilas on erityisen altis virustaudeille ja niiden komplikaatioille. Nuorilla lapsipotilailla virustaudit korostuvat, koska monien virusten primaari-infektio johtaa tyypillisesti hankalampaan taudinkuvaan kuin reaktivaatio.

Herpesryhmän viruksista etenkin EBV ja CMV aiheuttavat paljon ongelmia elinsiirteeseen saaneille lapsille joko latentin infektion reaktivoitumisen tai tyypillisesti siirteeseen mukana saatavan primaaritartunnan seurauksena. Molemmissa tapauksissa hyljinnänestolääkityksen heikentämä T-lymfosyyttien toiminta luo otolliset olosuhteet viruksen lisääntymiselle. Seronegatiivisen lapsen, joka saa siirteeseen seropositiiviselta elinluovuttajalta, infektoriski on erityisen suuri, mutta myös siirretty elin ja

immunosuppression kokonaisvoimakkuus vaikuttavat riskiin (5,18,19).

Immunosuppression seurauksena EB-viremia todetaan yli puolella lapsista ensimmäisenä siirtoa seuraavana vuotena (5,20). Sytomegalovireman vastaava esiintyvyys on pienempi, nykyisin noin 15–25 %, kun kaikki potilasryhmät huomioidaan (18,21,22). Eron myötävaikuttaa yleisesti käytössä oleva valgansikloviiriprofylaksi, jota käytetään 3–6 kuukauden ajan riskipotilaiden CMV-infektion ehkäisemiseksi, ja valtaosa viremioista todetaan profylaksin päätyttyä (19). Suuri osa EB- ja sytomegaloviremioista on oireettomia ja asettuu immunosuppression keventämisen tai valgansikloviirihoiton myötä (5,20–22). EBV- tai CMV-infektio voidaan usein tulkita merkiksi liiallisesta immunosuppressiosta.

Oireisen CMV-infektion klassiset manifestaatiot ovat yleisoireinen CMV-tauti sekä elin-kohtaiset löydökset kuten hepatiitti tai koliitti. Elinsiirtopotilaan CMV-infektioilla on myös epäsuoria immunologisia vaikutuksia, kuten mahdollisesti lisääntynyt alttius hyljinnälle ja opportunisti-infektioille (23). EBV:n osalta eniten huolta aiheuttaa viruksen yhteys elinsiirron jälkeiseen lymfoproliferatiiviseen sairauteen (PTLD), joka on yleisin lapsipotilailla todettava syöpä elinsiirron jälkeen (24). Etenkin siirteeseen mukana EBV-primaari-infektion saaneiden lasten PTLDRiski on suurentunut, mutta myös immunosuppression kokonaisvoimakkuus sekä siirretty elin vaikuttavat riskiin (25).

CMV-infektion hoitona käytetään yleisimmin gansikloviiria tai sen suun kautta otettavaa aihiolääkettä valgansikloviiria, yhdistettynä immunosuppression keventämiseen. Valgansikloviirin käyttö vähentää myös EB-vireman esiintyvyyttä, mutta se ei näyttäisi ehkäisevän PTLDR:n kehittymistä, eikä sen käyttö EBV:n hoidossa ole yhtä vakiintunutta (26). Nykyisin PTLDR:n hoidon kulmakiviä ovat immunosuppression keventäminen, monoklonaalinen CD20-vasta-aine rituksimabi ja kemoterapia (25,27).

Immunosuppressio altistaa elinsiirteeseen saaneen lapsen myös muille herpesryhmän viruksille. HHV6 (ihmisen herpesvirus 6) -viremia

Ydinasiat

- ▶ Elinsiirteiden saaneen lapsen infektioalttiutta lisäävät esimerkiksi perussairaus, perioperatiiviset tekijät, hyljinnänestölääkitys ja lapsen puolustusjärjestelmän yksilökohtainen vaihtelu.
- ▶ Alttius eri infektioille vaihtelee siirtoleikkauksesta kuluneen ajan mukaan ja vaikuttaa näin erotusdiagnostiikkaan, empiriseen hoitoon ja profylaktiseen mikrobilääkehoitoon.
- ▶ Infektioiden ehkäisemisessä keskeisiä asioita ovat kattava rokotussuoja ennen elinsiirtoa, luovuttajan ja vastaanottajan virologinen seulonta sekä profylaktinen mikrobilääkehoito.

on tavallinen löydös pian elinsiirron jälkeen, mutta se aiheuttaa diagnoosin asettamisen jälkeen harvoin ongelmia (28). Vesirokkoviruksen osalta tutkitaan vasta-aineet ennen siirtoa, ja seronegatiiviset lapset rokotetaan. Reaktivaatiot tai läpilyönti-infektiot ovat yleensä lieviä ja hyvin hoidettavissa, joskin vakavan infektion riski on olemassa (29). Hankalia herpes simplex -infektioita nähdään elinsiirteiden saaneilla lapsipotilailla harvoin.

Muut virukset. Suurin osa elinsiirteiden saaneen lapsen infektioista on virusperäisiä ylähengitystieinfektioita. Niitä ilmenee tyypillisesti arkielämään paluun myötä, ja mitä nuorempi lapsi, sitä enemmän infektioita (14). Elinsiirron saaneiden lasten ylähengitystieinfektiomäärä näyttäisi kuitenkin maltilliselta, jopa vähäisemmältä kuin terveiden verrokkien, mikä selittyy perheiden varovaisuudella ja infektiovaroitoksilla (14). Elinsiirtopotilaiden influenssa- ja RS (respiratory syncytial) -virusinfektiot vaativat kuitenkin useammin sairaalahoitoa, ja niihin liittyy myös suurentunut komplikaatoriski (30). Kausi-influenssarokotusta suositellaan kaikille elinsiirron saaneille lapsille. RSV-profylaksia palivitsumabilla käytetään pienimpien siirtopotilaiden hoidossa harkinnan mukaan, mikäli elinsiirto ajoittuu RSV-kaudelle (31).

Viruksen aiheuttama gastroenteriitti vaatii

erityishuomiota, kun lapsi on saanut elinsiirteiden. Riittävän nesteytyksen turvaaminen ja immunosuppressiivisen lääkityksen toteutuminen edellyttävät usein etenkin pienten potilaiden sairaalahoitoa. Gastroenteriitin yhteydessä kalsineuriinin estäjien imeytyminen muuttuu, ja lääkeainepitoisuuksia tulee seurata erityisen tarkkaan. Lisäksi immunosuppressio altistaa potilaat taudinkuvan pitkittymiselle, ja virusta voi erittyä ulosteeseen useita kuukausia taudin jälkeen (32). Tavallisia suolisto-oireita aiheuttavia taudinaiheuttajia ovat muun muassa rota-, noro- ja adenovirus sekä CMV.

BK-polyoomaviruksen (BKPyV) primaari-infektio sairastetaan yleensä oireettomana lapsuudessa, jonka jälkeen virus jää piilevänä virtsateiden soluihin (33). Immunosuppression seurauksena BKPyV voi aktivoitua, ja etenkin munuaisensiirron jälkeen se aiheuttaa ongelmia siirteiden infektion ja sen seurauksena kehittyvän BK-nefropatian myötä. Viremian tai virurian ilmaantuminen edeltää nefropatian kehittymistä, minkä vuoksi näitä seulotaan munuaisensiirron jälkeen säännöllisesti etenkin alkuvaiheessa; keskeinen riskitekijä lienee immunosuppression kokonaisvoimakkuus (33,34). BK-nefropatia uhkaa arviolta 5–15 %:a munuaisensiirron saaneista lapsista (34). Sekä viremian että nefropatian hoitona käytetään immunosuppressi- on keventämistä.

SARS-CoV-2:n elinsiirteiden saaneille lapsille aiheuttamat infektiot ovat olleet pääosin lieväoimaisia (35). Oirekuva on yleensä samankaltainen kuin terveillä lapsilla ja ennuste erinomainen, joskin vakavan taudin mahdollisuus tulee pitää mielessä, etenkin jos potilaalla on muita riskitekijöitä. Vakavissa tapauksissa on harkinnan mukaan kevennetty immunosuppressiivista lääkitystä ja aloitettu tromboosiprofylaksi. Rokotetta suositellaan kaikille yli viisivuotiaille ja harkinnan mukaan yli puolivuotiaille elinsiirteiden saaneille lapsille.

Sieni- ja alkueläininfektiot

Elinsiirron jälkeiset yleisesti infektioille altistavat tekijät lisäävät myös sieni-infektioiden riskiä. Kuuden ensimmäisen kuukauden kuluessa siirrosta invasiivisia sieni-infektioita esiintyy

TAULUKKO. Infektioita ehkäisevät toimet lasten maksan-, munuaisen- ja sydämensiirroissa.

| Toimenpide | Käytännön toteutus |
|--|--|
| Rokottaminen | Yleinen rokotusohjelma + meningokokki (ACWY) + A- ja B-hepatiitti, toteutetaan pääosin ennen elinsiirtoa. Eläviä rokotteita ei anneta elinsiirron jälkeen. |
| Infektioiden seulonta ennen siirtoa | Siirteen saajalta seulotaan CMV, EBV, HHV6, A-, B-, ja C-hepatiitti, toksoplasma, VZV, HIV, kuppua sekä tuberkuloosi kohdistetusti |
| Perioperatiivinen mikrobilääkeprofylaksi | Mikrobilääkkeen kattavuus ja hoidon siirtoelin, siirtoleikkaus ja potilaan tausta huomioiden |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> -profylaksi | Sulfadiatsiini-trimetopriimi kolmena päivänä viikossa yleensä vuoden ajan. Sulfa-allergian yhteydessä pentamidiini-inhalaatiot. |
| CMV-profylaksi | Valgansikloviiri 6 kk:n ajan, aloitetaan mikäli elinluovuttaja tai siirteen saaja on CMV-seroposiitiivinen |
| Aktiivinen virusinfektioiden seuranta ja ennakoiva hoito | CMV-, EBV- ja HHV6-kopiomäärien seuranta verestä, alkuun viikoittain. Mikäli viremia (CMV tai EBV) todetaan, immunosuppression keventäminen, viruslääkkeen aloitus tai molemmat ¹ |
| Perheiden neuvonta | Käydään läpi mm. riskituotteet ruokavaliossa, yleiset hygieniaohjeet ja toimenpiteet infektioreiden alkaessa. Maitohappobakteerivalmisteiden käyttö kielletään. |

¹Munuaisensiirtojen yhteydessä seurataan myös potilaiden polyoomavirusmääryksiä (virtsasta ja verestä).

noin muutamalla prosentilla lapsista, mutta niihin liittyy merkittävää kuolleisuutta (36).

Tavallisin taudinaiheuttaja on jokin *Candida*-lajin hiivasienistä, ja näiden aiheuttamia invasiivisia infektioita todetaan etenkin keuhkon- ja maksansiirtopotilailla pian elinsiirron jälkeen (36). Toinen, useimmiten torakaalialueen elinsiirtoja komplisoiva taudinaiheuttaja on *Aspergillus*-lajin homesieni, jonka infektiot keskittyvät keuhkoihin (36,37). *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttamaa pneumoniata tavattiin aiemmin jopa 5–15 %:lla elinsiirtopotilaista, mutta nykyisin laajalti käytetty profylaktinen mikrobilääkitys on osoittautunut tehokkaaksi infektioiden estämisessä ja valtaosa infektioista todetaan profylaktisen lääkityksen päätyttyä (8).

Alkueläinten elinsiirteiden saaneille lapsille aiheuttamat vakavat infektiot ovat Suomessa erittäin harvinaisia. Parasiitti-infektion mahdollisuus on kuitenkin hyvä pitää mielessä etenkin pitkittyneen ja vaikean ripulin erotusdiagnostiikassa.

Infektioita ehkäisevä toiminta

Tehokkain tapa hoitaa elinsiirteiden saavan lapsen infektioita lienee niiden ehkäiseminen, joka onkin tärkeä osa elinsiirron suunnittelua (TAULUKKO).

Lapsella tulisi olla mahdollisimman kattava rokotussuoja siirtoon edettäessä, ja Suomessa

pyritään ennen elinsiirtoa antamaan yleisen rokotusohjelman rokotteiden lisäksi meningokokki- ja hepatiittirokotteet. Potilaskohtainen rokotusohjelma toteutetaan tarvittaessa tiukallakin aikataululla. Elävät rokotteet annetaan viimeistään neljä viikkoa ennen elinsiirtoa, eikä niitä saa antaa elinsiirron jälkeen. Tehosterokotuksia jatketaan, kun siirrosta on kulunut vuosi, pois lukien influenssa- ja koronarokotteet, jotka voidaan antaa noin kolme kuukautta elinsiirron jälkeen.

Siirtoa suunniteltaessa lapsi seulotaan tiettyjen infektioiden osalta (TAULUKKO). Aktiivinen hoitamaton infektio on elinsiirron vasta-aihe, mutta lapsen serologinen status mikrobien osalta vaikuttaa usein myös hoitokäytäntöihin.

Maassamme on käytössä perioperatiivinen bakteerilääkeprofylaksi, ja maksan-, keuhkon- ja suolensiirtopotilaat saavat myös profylaktista sienilääkettä. Kaikki siirtopotilaat saavat ensimmäisen vuoden ajan sulfadiatsiinin tai sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmää *Pneumocystis jirovecii* -profylaksina, ja lääkitys ehkäisee myös muun muassa toksoplasmooisin kehittymistä. Lisäksi riskipotilaiden hoidossa käytetään yleensä kuuden kuukauden ajan valgansikloviiria CMV-profylaksina. Molempien lääkkeiden haittavaikutuksiin kuuluu neutropenia, jonka vuoksi annosta joudutaan usein pienentämään. Profylaktisen mikrobilääkehoidon ohella muun muassa CMV:n, EBV:n

ja polyoomavirusten kopiomääriä seulotaan säännöllisesti verestä, ja lääkemuutoksia tehdään ennakoivasti, mikäli kopiomäärä alkaa suurentua.

Infektiokomplikaatioiden ehkäisemiseksi mahdollisista infektiio-ongelmista pyritään myös keskustelemaan etukäteen perheiden kanssa, heille annetaan ruokavalio-ohjeistus riskituotteiden välttämiseksi ja heitä ohjeistetaan ottamaan herkästi yhteyttä hoitavaan yksikköön etenkin alkuvaiheessa, mikäli infektiioireita ilmenee. Elinsiirteen saaneen lapsen infektioiden hoidosta suositellaan yleisestikin konsultoimaan herkästi erikoissairaanhoidon yksikköä.

Lopuksi

Suuri osa elinsiirteen saaneen lapsen infektiio-ongelmista liittyy elinsiirteen hyljintää ehkäisevään immunosuppressiiviseen lääkitykseen.

Ongelmana on, ettei yleisessä käytössä toistaiseksi ole hyvää mittaria immunosuppression asteen arvioimiseksi: lääkkeet annetaan potilaan painon tai lääkeaineen jäännöspitoisuuden mukaan, mutta tarkka biologinen vaikutus jää epäselväksi. Aihepiiriä tutkitaan aktiivisesti, ja muun muassa virusspesifiset ja yleiset T-soluvasteet sekä ei-patogeenisen torque teno-viruksen (TTV) kopiomäärä veressä ovat osassa tutkimuksista osoittautuneet hyödyllisiksi immunosuppression asteen arvioimisessa (38).

Toiveena on, että uusien menetelmien avulla lääkitys voitaisiin tulevaisuudessa räätälöidä potilaalle sopivaksi ja näin välttää liian voimakkaasta immunosuppressiosta johtuvat infektiokomplikaatiot. Viime aikoina on myös pyritty kehittämään elinsiirteen saaneen potilaan toleranssia siirrettä kohtaan muun muassa yhdistetyn haploidenttisen luuydinsiirron ja kiinteän elinsiirron avulla, tavoitteena hyljinnänestölääkityksen käytöltä välttyminen (39). ■

OKKO SAVONIUS, LT, lastentautien erikoislääkäri, kliininen opettaja
HUS, Uusi lastensairaala ja Helsingin yliopisto

TIMO JAHNUKAINEN, lastentautien erikoislääkäri, dosentti
HUS, Uusi lastensairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Otto Helve

SIDONNAISUUDET
Okko Savonius: Ei sidonnaisuuksia
Timo Jahnukainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (IPNA 2019)

KIRJALLISUUTTA

- Jahnukainen T, Bjerre A, Larsson M, ym. The second report of the Nordic Pediatric Renal Transplantation Registry 1997–2012: more infant recipients and improved graft survivals. *Pediatr Transplant* 2016;20:364–71.
- Chua A, Cramer C, Moudgil A, ym. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: the 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant*, julkaistu verkossa 27.10.2019. DOI:10.1111/ptr.13597.
- Kim JK, Lorenzo AJ, Tönshoff B, ym. Hospitalization following pediatric kidney transplantation: An international comparison among a Canadian pediatric transplant center, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, and Cooperative European Pediatric Renal Transplant Initiative registry data. *Pediatr Transplant*, julkaistu verkossa 27.3.2022. DOI:10.1111/ptr.14273.
- Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:856–79.
- Höcker B, Fickenscher H, Delecluse HJ, ym. Epidemiology and morbidity of Epstein-Barr virus infection in pediatric renal transplant recipients: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013;56:84–92.
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741–51.
- Gourishankar S, Doucette K, Fenton J, ym. The use of donor and recipient screening for toxoplasma in the era of universal trimethoprim sulfamethoxazole prophylaxis. *Transplantation* 2008;85:980–5.
- Neofytos D, Hirzel C, Boely E, ym. Pneumocystis jirovecii pneumonia in solid organ transplant recipients: a descriptive analysis for the Swiss Transplant Cohort. *Transpl Infect Dis*, julkaistu verkossa 19.9.2018. DOI:10.1111/tid.12984.
- Cainelli F, Vento S. Infections and solid organ transplant rejection: a cause-and-effect relationship? *Lancet Infect Dis* 2002;2:539–49.
- Møller DL, Sørensen SS, Wareham NE, ym. Bacterial and fungal bloodstream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2021;21:541.
- Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, ym. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: Epidemiology, risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:996–1003.
- van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, ym. Burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis*, julkaistu verkossa 23.10.2020. DOI:10.1093/cid/ciz1113.
- Dohna Schwake C, Guiddir T, Cuzon G, ym. Bacterial infections in children after liver transplantation: a single-center surveillance study of 345 consecutive transplantations. *Transpl Infect Dis*, julkaistu verkossa 9.12.2019. DOI:10.1111/tid.13208.
- Their M, Holmberg C, Lautenschlager I, ym. Infections in pediatric kidney and liver transplant patients after perioperative hospitalization. *Transplantation* 2000;69:1617–23.
- John U, Kemper MJ. Urinary tract infections in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1129–36.
- Ashkenazi-Hoffnung L, Mozer-Glassberg Y, Bilavsky E, ym. Children post liver transplantation hospitalized with fever are at a high risk for bacterial infections. *Transpl Infect Dis* 2016;18:333–40.

17. Yin S, Powell EC, Trainor JL. Serious bacterial infections in febrile outpatient pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:136–40.
18. Valencia Deraey KG, Hosek KE, Chilukuri D, ym. Epidemiology and long-term outcomes of cytomegalovirus DNAemia and disease in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2022;22:187–98.
19. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, ym. The Third International Consensus Guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2018;102:900–31.
20. Ladfors SW, Lindahl JK, Hansson S, ym. Long-lasting chronic high load carriage of Epstein-Barr virus is more common in young pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2020;35:427–39.
21. Höcker B, Zencke S, Krupka K, ym. Cytomegalovirus infection in pediatric renal transplantation and the impact of chemoprophylaxis with (Val)-Ganciclovir. *Transplantation* 2016;100:862–70.
22. Downes KJ, Sharova A, Boge CLK, ym. CMV infection and management among pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant, julkaistu verkossa* 6.1.2022. DOI:10.1111/ptr.14220.
23. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601–14.
24. Kitchlu A, Dixon S, Dirk JS, ym. Elevated risk of cancer after solid organ transplant in childhood: a population-based cohort study. *Transplantation* 2019;103:588–96.
25. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant, julkaistu verkossa* 23.7.2019. DOI:10.1111/ctr.13652.
26. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, ym. The role of antiviral prophylaxis for the prevention of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Am J Transplant* 2017;17:770–81.
27. Baker A, Frauca Remacha E, Torres Canizales J, ym. Current practices on diagnosis, prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients after solid organ transplantation: results of ERN Transplant-Child Healthcare Working Group Survey. *Children* 2021;8:661.
28. Ylinen E, Lehtinen S, Jahnukainen T, ym. Human herpes virus 6 infection in pediatric organ transplant patients. *Pediatr Transplant, julkaistu verkossa* 18.2.2017. DOI:10.1111/ptr.12905.
29. Lindahl JK, Friman V, Ladfors SW, ym. Long-term study showed that vaccination protected paediatric renal transplant recipients from life-threatening varicella zoster virus. *Acta Paediatr* 2018;107:2185–92.
30. Feldman AG, Beaty BL, Curtis D, ym. Incidence of hospitalization for vaccine-preventable infections in children following solid organ transplant and associated morbidity, mortality, and costs. *JAMA Pediatr* 2019;173:260–8.
31. Manuel O, Estabrook M. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant, julkaistu verkossa* 22.3.2019. DOI:10.1111/ctr.13511.
32. Abbas A, Zimmer AJ, Florescu D. Viral enteritis in solid-organ transplantation. *Viruses* 2021;13:2019.
33. Ahlenstiel-Grunow T, Pape L. Diagnostics, treatment, and immune response in BK polyomavirus infection after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2020;35:375–82.
34. Höcker B, Schneble L, Murer L, ym. Epidemiology of and risk factors for BK polyomavirus replication and nephropathy in pediatric renal transplant recipients: an international CERTAIN registry study. *Transplantation* 2019;103:1224–33.
35. Goss MB, Galván NTN, Ruan W, ym. The pediatric solid organ transplant experience with COVID-19: an initial multi-center, multi-organ case series. *Pediatr Transplant* 9.11.2020. DOI:10.1111/ptr.13868.
36. Saxena S, Gee J, Klieger S, ym. Invasive fungal disease in pediatric solid organ transplant recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7:219–25.
37. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, ym. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis, julkaistu verkossa* 10.5.2018. DOI:10.1111/tid.12898.
38. Ahlenstiel-Grunow T, Pape L. Novel ways to monitor immunosuppression in pediatric kidney transplant recipients—underlying concepts and emerging data. *Mol Cell Pediatr* 2021;8:8.
39. Spitzer TR, Sachs DH. Transplantation tolerance through hematopoietic chimerism. *N Engl J Med* 2022;386:2332–3.