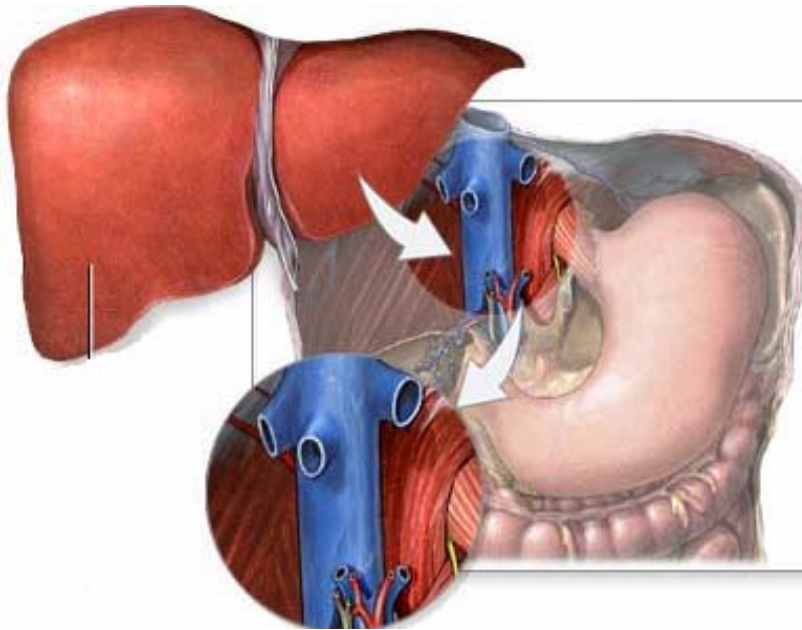


PROTOKOLL

LEVERTRANSPLANTASJON

Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet

Versjon 1st Q 2015



FORORD

Levertransplantasjon er en svært kompleks prosedyre der mange av Rikshospitalets avdelinger, laboratorier, institutter og enheter aktivt deltar i utredning, gjennomføring av operasjonen og i oppfølging. Samspill, koordinering og faste rutiner er nødvendig for å oppnå et godt resultat. Lever-tx protokollen er en samling av de rutiner og retningslinjer de enkelte enhetene ved Rikshospitalet har etablert for denne virksomheten. Vi takker alle som har bidratt til protokollen. Den vil være tilgjengelig på Rikshospitalets nettsider i PDF-format. Protokollen vil bli oppdatert jevnlig. Feil, mangler eller anmodning om endringer meldes til Aksel Foss, Avd. for transplantasjonsmedisin.

Protokollen er inndelt i 7 kapitler:

1. Utredning og evaluering av leversykdommen
2. Donor-resipient forhold
3. Preoperativ utredning og behandling (på transplantasjonstidspunktet)
4. Monitorering og behandling per- og postoperativt
5. Immunosuppresjon
6. Oppfølging
7. Dataregistrering

Det er nedlagt et stort arbeid i å kontrollere medikamentdoser etc. Protokollen fritar imidlertid ikke den enkelte for å kontrollere slike opplysninger og sørge for at indikasjon, dose og administrasjonsmåte er i tråd med de oppdaterte anbefalinger og retningslinjer som finnes i felleskatalog, legemiddelhåndbøker etc.

Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet 2015

INNHOLDSFORTEGNELSE

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | UTREDNING OG EVALUERING | 5 |
| 1.1 | PASIENTGRUPPER TIL TRANSPLANTASJON - EKSEMPLER | 5 |
| 1.1.1 | Utvelgelse av pasienter med primær lever- og galleveiskreft..... | 6 |
| 1.2 | UTREDNING AV LEVERSYKDOM | 7 |
| 1.2.1 | Kronisk leversykdom | 7 |
| 1.2.1.1 | <i>Sykehistorie lever.....</i> | 8 |
| 1.2.1.2 | <i>Sykehistorie annet/komplikasjoner.....</i> | 8 |
| 1.2.1.3 | <i>Status presens (ved akseptering) - kronisk leversykdom.....</i> | 8 |
| 1.2.1.4 | <i>Laboratorieutredning kronisk leversykdom.....</i> | 8 |
| 1.2.1.5 | <i>Annen utredning</i> | 9 |
| 1.2.2 | Fulminant leversvikt..... | 9 |
| 1.2.2.1 | <i>Sykehistorie ved fulminant leversvikt.....</i> | 9 |
| 1.2.2.2 | <i>Sykehistorie annet/komplikasjoner fulminant leversvikt.....</i> | 10 |
| 1.2.2.3 | <i>Status presens (ved akseptering) - fulminant leversvikt.....</i> | 10 |
| 1.2.2.4 | <i>Laboratorieutredning - fulminant leversvikt.....</i> | 10 |
| 1.2.2.5 | <i>Annen utredning (ved behov).....</i> | 10 |
| 1.3 | VURDERING mht. TRANSPLANTASJON..... | 10 |
| 1.3.1 | Kontraindikasjoner mot levertransplantasjon..... | 10 |
| 1.3.2 | Sjekkliste - laboratorieprøver | 11 |
| 1.3.2.1 | <i>Immunologi (HLA/PRA).....</i> | 11 |
| 1.3.2.2 | <i>Kronisk leversykdom</i> | 12 |
| 1.3.3 | Akseptering - rutiner | 12 |
| 1.4 | INFORMASJON, FORBEREDELSE OG OPPFØLGING | 13 |
| 1.4.1 | Informasjon | 13 |
| 1.4.2 | Pasientopplysninger på ventelisten | 13 |
| 1.4.3 | Vaksinering | 14 |
| 1.4.4 | Dataregistrering..... | 15 |
| 1.4.5 | Organisering av transport..... | 15 |
| 1.5 | OPPFØLGING ETTER AKSEPT | 16 |
| 1.5.1 | Kronisk leversykdom | 16 |
| 1.5.2 | Fulminant leversvikt (se e-håndboken for nærmere informasjon)..... | 17 |
| 1.5.3 | MARS (se e-håndboken for nærmere informasjon) | 18 |
| 1.5.4 | Sklerosering og/eller strikkligering av øsofagusvaricer - spesielle forhold..... | 18 |
| 2 | DONOR OG RESIPIENFORHOLD | 19 |
| 2.1 | FORLIKELIGHET OG CROSSMATCH..... | 19 |
| 2.2 | STØRRELSE OG ANDRE FORHOLD | 19 |
| 2.3 | SPEIELT OM BARN – DELLEVER / SPLIT LEVER – LEVENDE GIVER | 20 |
| 2.3.1 | Dellever fra levende giver | 20 |
| 3 | PREOPERATIVE RUTINER, UTREDNING OG BEH. VED OPERASJONSTIDSPUNKTET | 22 |
| 3.1 | VARSLINGSRUTINER..... | 22 |
| 3.2 | PRØVER (RTG OG LAB) | 22 |
| 3.3 | BESTILLING AV BLOD OG BLODPRODUKTER..... | 23 |
| 3.4 | MEDIKAMENTELL BEHANDLING..... | 23 |
| 3.4.1 | Premedikasjon | 23 |
| 3.4.1.1 | <i>Premedikasjon hos voksne: T. Vival 10 mg peroralt eller etter avtale.....</i> | 23 |
| 3.4.1.2 | <i>Premedikasjon hos barn: Etter avtale</i> | 23 |
| 3.4.2 | Infeksjonsprofylakse | 23 |
| 3.4.2.1 | <i>Antibiotikaprofylakse hos voksne:.....</i> | 23 |
| 3.4.2.2 | <i>Antibiotikaprofylakse hos barn:</i> | 23 |
| 3.4.3 | Hepatitt B profylakse | 23 |
| 4 | MONITORERING OG BEHANDLING PER- OG POSTOPERATIVT | 24 |
| 4.1 | INTRAOPERATIVT | 24 |
| 4.2 | POSTOPERATIVT..... | 24 |
| 4.2.1 | Smertestillende og sedasjon postoperativt - generelle retningslinjer..... | 29 |
| 4.2.2 | Venøs og arteriell tromboseprofylakse..... | 29 |
| 4.2.3 | Laboratorieprøver og bakteriologi..... | 30 |
| 4.2.4 | Dren..... | 31 |
| 4.2.5 | Ulcusprofylakse..... | 31 |

| | | |
|---------|--|----|
| 4.2.6 | Infeksjoner: postoperativ profylakse | 31 |
| 4.2.6.1 | Postoperativ profylakse mot bakterier, sopp og hepatitt B residiv | 31 |
| 4.2.6.2 | Hepatitt B | 31 |
| 4.2.6.3 | CMV profylakse og behandling | 32 |
| 4.2.6.4 | Levertransplanterte pasienter som har vært eksponert for varicellasmitte | 32 |
| 4.2.6.5 | Behandling av bakterie- og soppinfeksjoner | 33 |
| 4.2.7 | Evaluering av graftet | 33 |
| 4.2.8 | Ernæring | 34 |
| 4.2.9 | Nevrologi/Psykiatri | 35 |
| 4.3 | REJEKSJONSDIAGNOSTIKK | 35 |
| 4.3.1 | Biopsier | 35 |
| 4.3.2 | Klassifikasjon av reaksjon | 35 |
| 4.4 | GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD) | 36 |
| 5 | IMMUNSUPPRESJON | 37 |
| 5.1 | INDUKSJONS- OG VEDLIKEHOLDSBEHANDLING | 37 |
| 5.1.1 | Standard induksjons- og vedlikeholdsbehandling VOKSNE | 38 |
| 5.1.2 | Induksjons- og vedlikeholdsbehandling – BARN | 39 |
| 5.1.3 | Induksjons- og vedlikeholdsbehandling – alternativ med cyclosporine A (voksne og barn) | 39 |
| 5.1.4 | Retningslinjer for pasienter med HCV infeksjon | 41 |
| 5.1.5 | HCV og HBV behandling: | 41 |
| 5.2 | REJEKSJONSBEHANDLING | 43 |
| 5.2.1 | Prinsippskisse | 43 |
| 5.2.2 | Reaksjonsbehandling - Voksne | 43 |
| 5.2.3 | Reaksjonsbehandling - Barn | 44 |
| 5.2.4 | Retningslinjer for bruk av medikamenter for reaksjonsbehandling | 44 |
| 6 | OPPFØLGING | 46 |
| 6.1 | RUTINEKONTROLLER | 46 |
| 6.1.1 | Tidsintervaller og prøver, informasjon til henvisende leger/sykehus | 46 |
| 6.1.2 | Retningslinjer for osteoporosebehandling/profylakse etter levertransplantasjon | 47 |
| 6.2 | KONTROLLER UTENFOR SYKEHUS | 48 |
| 7 | LEVERREGISTERE OG DATAREGISTRERING | 48 |
| 7.1 | NLTR | 48 |
| 7.2 | ELTR | 49 |

1 UTREDNING OG EVALUERING

1.1 **PASIENTGRUPPER TIL TRANSPLANTASJON - EKSEMPLER**

Den typiske pasient som henvises til transplantasjon har komplikasjoner og symptomer grunnet progressiv irreversibel leversykdom. I tabell I gis en summarisk oversikt over de vanligste sykdommene som fører til transplantasjon, og tabell II viser de vanligste følgetilstandene av sykdom som fører til at levertransplantasjon overveies.

Tabell I: Indikasjon for levertransplantasjon – eksempler

A. SYKDOMMER SOM KAN GI AKUTT LEVERSVIKT

1. Toksisk leverskade (medikamenter, annet)
2. Viral hepatitt (A, B, C, D, Herpes o.a.)
3. Autoimmun hepatitt
4. Budd-Chiari syndrom
5. Akutt fettlever (i svangerskap)
6. Wilsons sykdom

B. ENDESTADIUM AV KRONISK LEVERSYKDOM

1. **Sykdommer som affiserer levercellene (hepatocyttene)**
 - Autoimmun hepatitt
 - Kronisk viral hepatitt
 - Kronisk medikamentindusert hepatitt
 - Alkoholisk cirrhose
 - Wilsons sykdom
 - Alpha-1-antitrypsinmangel
2. **Kolestatisk sykdom**
 - Primær skleroserende kolangitt (PSC)
 - Primær biliær cirrhose (PBC)
 - Gallegangsatresi (ekstrahepatisk)
 - Intrahepatisk gallegangshypoplasi (Alagilles syndrom)
 - Aagenes syndrom
 - Neonatalt hepatittsyndrom INA
 - Cystisk fibrose
3. **Vaskulær sykdom**
 - Budd-Chiari syndrom
 - Veno-okklusiv sykdom
4. **Diverse**
 - Polycystisk leversykdom (gir ikke leversvikt)
 - Kongenital hepatisk fibrose
5. **Metabolske sykdommer**
 - Non-alkoholisk steatohepatitt (NASH)
 - Glycogen storage disease
 - Familiær amyloidotisk polyneuropati
 - Hemokromatose
 - Oxalose

C. MALIGN SYKDOM

1. **Primær lever-/gallegangscancer**
 - Hepatocellulære carcinomer
 - Kolangiocarcinom
 - Hemangioendotheliom
 - Hepatoblastom
2. **Utvalgte pasienter med levermetastaser fra endokrine tumores**

1.1.1 Utvelgelse av pasienter med primær lever- og galleveiskreft

Levertransplantasjon for kreft forutsetter at det ikke er tegn til ekstrahepatisk tumorvekst vurdert med CT eller MR og PET/CT (thorax, abd, bekken) tatt innen 4 uker før vurdering på Levvertxmøtet.

Hepatocellulært carcinom (HCC)

Singel tumor er inntil 10 cm i diameter

I alt 5 lesjoner inntil 4 cm i diameter

Hvis det er flere enn 5 lesjoner, skal ingen av lesjonene være mer en 2 cm i diameter

Cholangiocarcinom (CCA)

Diagnostisert CCA med intraluminal børste cytology, intraluminal biopsi, eller forhøyet carbohydrate antigen (CA) 19.9 kombinert med radiologisk påvist malign striktur og tumordiameter (målt som tverrdiameter langs forløpet av ductus hepaticus på inntil 30 mm)

Gjennomført negativ laparoskopisk staging procedyre

Gjennomført preoperative ekstern strålebehandling/brachyterapi/ kjemoterapi.

Alder 18-65 år.

God allmentilstand, ECOG 0 eller 1

Tilfredsstillende blodprøver Hb>9 g/dl, neutrofile>1,0 (etter event. G-CSF), trc>50, kreatinin<1,25 x øvre referanse verdi.

Utredet og godkjent for levertransplantasjon.

Ingen tegn til lungemetastaser vurdert med CT thorax umiddelbart før transplantasjon.

Ingen tegn til ekstrahepatisk tumorvekst ved peroperativt lymfeglandeltoilette.

Vekttap <10 % siste 6 mnd.

Pasient med BMI < 30

Tabell II: Vanlige følgetilstander av leversykdom som kan føre til at transplantasjon overveies

Variceblødning
Behandlingsrefraktær ascites
Hepatorenalt syndrom
Hepatopulmonalt syndrom
Portopulmonal hypertensjon
Hepatisk encefalopati
Spontan bakteriell peritonitt
Gallegangsinfeksjon p.g.a stenoser
Kløe
Ekstrem tretthet
Koagulopati (ikke korrigerbar)
Malnutrisjon
Hepatisk osteodystrofi

1.2 **UTREDNING AV LEVERSYKDOM**

Pasienter som tas imot til vurdering gjennomgår 3 faser i vurderingen.

Fase 1: Utredning og evaluering av leversykdom (pkt. 1.2)

Fase 2: Vurdering av om transplantasjon er et aktuelt behandlingstilbud (pkt. 1.3)

Fase 3: Aksept og forberedelse til transplantasjon (pkt. 1.4)

1.2.1 **Kronisk leversykdom**

Utredningen av pasienter mht. levertransplantasjon tar i første rekke sikte på å sikre diagnosen, kartlegge sykdomsutvikling, avdekke annen sykdom og eventuelle kontraindikasjoner, samt forberede pasienten på en eventuell levertransplantasjon. Mange av pasientene er allerede godt utredet og individualisering med tanke på undersøkelsesprogram vil oftest være nødvendig.

1.2.1.1 Sykehistorie lever

Sykdomsdebut (dato):
Diagnosetidspunkt (dato):
Diagnose:

- encephalopathi (0-4) icterus ascites
 ødemer variceblødning varicer kløe

1.2.1.2 Sykehistorie annet/komplikasjoner

Sykehistorie annet/komplikasjoner

- høyde-, vekt-percentiler og hodeomkrets (barn)
 annen sykdom (spesifiser):.....
 fast medikasjon:.....
- tidligere bukkirurgi svangerskap transfusjoner
 hjertesykdom osteoporose hypertensjon (BT)
 lungesykdom malign sykdom nyrefunksjon (evt. nefrolog)

1.2.1.3 Status presens (ved akseptering) - kronisk leversykdom

Status presens

- encephalopathi (0-4) infeksjon brystomkrets
 ascites BT hospitalisert (intensiv avd eller sengepost)
 varicer respirator dialyse
 vekt høyde hodeomkrets (barn)
 arbeidsstatus/funksjonsstatus

1.2.1.4 Laboratorieutredning kronisk leversykdom

Immunologi/transplantasjonsimmunologi (pkt. 1.3.2.1)
Klinisk kjemi/hematologi (pkt. 1.3.2.2)

1.2.1.5 Annen utredning

| Obligatoriske undersøkelser | Ikke-obligatoriske undersøkelser | |
|---|----------------------------------|-------------------------|
| Rtg. thorax | ERC/MRC | GFR/renografi |
| Ultralyd abdomen/lever/kar (ikke nødv. hvis CT bestilt) | Leverbiopsi | Coloscopi |
| CT abdomen | MRA | Psykosomatisk vurdering |
| CT thorax (v/malignitet) | Øvre endoskopi | Ernæringsfysiolog |
| Ultralyd halskar | Abd. angiografi | PET-scan (malignitet) |
| Kardiologisk utredning > 60 år | | |
| Ekko cor: Alle med kronisk leversykdom/cirrhose (obs pulmonal HT), alle > 60 år og ved kjent hjertesykdom | | |
| EKG | | |
| UL caput (små barn) | | |
| Benmineralitet | | |
| Skjelettscintigrafi (malignitet annen enn HCC) | | |
| Tannstatus (evt. henvisning til tannlege) | | |
| Sosionomsamtale | | |
| Fysioterapievaluering | | |

1.2.2 Fulminant leversvikt

1.2.2.1 Sykehistorie ved fulminant leversvikt

| | |
|--|--------------------------|
| Sykdomsdebut | (dato): |
| Diagnose | (etiologi): |
| <input type="checkbox"/> ascites | |
| <input type="checkbox"/> ødemer | |
| <input type="checkbox"/> encephalopati debut (dato): | |
| <input type="checkbox"/> ikterus debut (dato): | |

1.2.2.2 Sykehistorie annet/komplikasjoner fulminant leversvikt

Sykehistorie annet/komplikasjoner

- annen sykdom - spesifiser:
- fast medikasjon - spesifiser:
- tidligere bukkirurgi - øvre
 nedre
- hjertesykdom lungesykdom
- svangerskap transfusjoner
- nyrefunksjon (evt nefrolog) hodeomkrets (barn)

1.2.2.3 Status presens (ved akseptering) - fulminant leversvikt

Status presens

- encephalopathi (0-4) infeksjon brystomkrets
- ascites BT hospitalisert (intensiv avd eller sengepost)
- varicer respirator dialyse
- vekt høyde hodeomkrets (barn)
- arbeidsstatus/funksjonsstatus

1.2.2.4 Laboratorieutredning - fulminant leversvikt

- Klinisk kjemi/hematologi (pkt. 1.3.2.2.)
- Immunologi/transplantasjonsimmunologi (pkt. 1.3.2.1.)

1.2.2.5 Annen utredning (ved behov)

Annen utredning

- Leverbiopsi Doppler halskar
- Psykosomatisk vurdering EEG evt AER/SEP
- Intracraniell vurdering MR/spiral CT (evt)
- Ekko cor
- CT caput v/encefalopati gr. 3 - 4

1.3 VURDERING mht. TRANSPLANTASJON

1.3.1 Kontraindikasjoner mot levertransplantasjon

Hvorvidt pasienten er egnet for levertransplantasjon vil bestemmes ut fra en totalvurdering. Faktorene angitt nedenfor skal vurderes før pasienten aksepteres. Hos pasienter med kronisk leversykdom vil det ofte gå noe tid fra de aksepteres til de transplanteres.

Det er vesentlig at endringer i pasientens tilstand registreres i denne perioden og diskuteres ved det ukentlige lever-tx møtet (onsdager kl. 14:30).

Ved fulminant leversvikt vil det skje en løpende evaluering av pasientens tilstand - ved samarbeid mellom indremedisiner, pediater, anestesilege og kirurg. Evaluering må også gjøres ved organtilbud.

Vesentlige faktorer som kan tale mot transplantasjon (se tabell). Infeksjonskontroll er avgjørende, og hvis det foreligger positiv(e) blodkultur(er) må adekvat antimikrobiell behandling være påbegynt minst 24 t før transplantasjonen.

Mulige kontraindikasjoner mot levertransplantasjon

- Infeksjoner
- Levercoma – varig cerebral affeksjon
- * Hjerter-lunge sykdom
- ** Elektrolyttforstyrrelser
- Ekstrahepatisk malignitet
- Misbruksproblemer
- Nyresvikt
- Psykososial forhold
- ***Høy alder

* **Porto-pulmonal hypertensjon.** Hos de fleste potensielle resipienter (se tab. 1.2.1.5) bør ekko cor utføres, og ved mistanke om høyt trykk i lille kretsløp anbefales det å gjøre høyresidig hjertekateterisering elektivt som ledd i utredningen. Ubehandlet pulmonal hypertensjon (mean PAP >50mm Hg) regnes som en absolutt kontraindikasjon. Utredning og behandling foregår i samråd med kardiolog som har kompetanse innen pulmonal hypertensjon.

* **Hepatopulmonalt syndrom.** Ved mistanke om hepatopulmonalt syndrom bør det gjøres videre utredning med shuntkvantitering (99mTc-macroaggregert albumin og/eller ekko cor (m/»bobletest«)) for å vurdere H-V shunting på pulmonalt nivå. Dette er en relativ kontraindikasjon mot transplantasjon, men kan også være en tilleggsindikasjon for transplantasjon. Anestesiteamet skal trekkes inn i diskusjonen før pasienten settes på ventelisten.

** **Hyponatremi.** Alvorlig hyponatremi regnes som en kontraindikasjon mot lever-tx. Na 120-125 mmol/l bør ses som en tung relativ kontraindikasjon, mens Na <120 kan regnes som absolutt kontraindikasjon (individuell vurdering vil ofte være nødvendig). Rask korreksjon av s-Na kan gi sentral pontin myelinolyse med irreversibel cerebral skade. Pasienter med alvorlig hyponatremi bør følges tett, evt innlegges for korreksjon når de settes på venteliste. Kontinuerlig dialyse med langsom korreksjon i behandlingsresistente tilfeller bør vurderes. Behandlingen diskuteres med anestesiteamet.

*** **Ved høy alder (>70 år)** legges det vekt på generell helsetilstand. Hjerter- og lungesykdom må utelukkes.

1.3.2 Sjekkliste - laboratorieprøver

1.3.2.1 Immunologi (HLA/PRA)

Før påmelding skal pasienten være HLA-typet 1 gang ved Immunologisk institutt (IMMI). De skal være ABO-typet 2 ganger. Ø. hjelp skal forhåndsvarsles til IMMI. IMMI ser at tilstrekkelig ABO typing er gjort og screener pasientsera for HLA antistoff (PRA - Panel Reaktive Antistoffer).

Nødvendig materiale

Ett glass fullblod (uten tilsetning - NB: ikke gel glass) + 4 glass ACD-blod + rekvisisjonsskjema med opplysninger om diagnose og tidligere transfusjon og svangerskap (ja/nei). Minimum volum for barn = 2 ml fullblod + 1 gl ACD blod (min. 5 ml blod i tillegg til ACD løsningen).

Ved "urgent" påmelding av pasient som ikke er HLA-typet varsles vakthavende bioingeniør ved IMMI, og blodprøver (se overfor) sendes til IMMI for typing og crossmatch ved evt. organtilbud.

1.3.2.2 Kronisk leversykdom

Følgende analyser skal være utført før pasienten aksepteres for levertransplantasjon:

Prøver tatt innen 1 uke før påmelding

| | |
|--------------------|-----------|
| Hb | GT/ALP |
| Hvite | INR |
| Trombocytter | Urin Na/K |
| Na, K, Mg | CRP |
| Ca, ionisert | Kreatinin |
| Albumin | Urea |
| Bilirubin | ASAT |
| Glukose (fastende) | ALAT |
| Fibrinogen | APTT |
| SaO ₂ | |

Prøver tatt innen 1 måned før påmelding

| | |
|------------------|-------------------|
| Kolesterol | anti HIV |
| PTH (ikke barn) | anti HCV* |
| CEA, AFP, CA19-9 | HBsAg*/anti-HBc |
| 25-OH vit D | CMV IgG |
| anti-EBV | anti-toxoplasmose |
| anti-treponema | anti-VZV |

10 ml serum fryses EBV-, VZV-, HSV- serologi (barn)

*Ved positivitet gjøres ytterligere utredning inklusive HBV DNA, anti-HBsAg, HBeAg, HCV RNA m/genotyping og virus mengdebestemmelse.

Ved akutt leversvikt bør alle prøver tas, men svar på disse avventes normalt ikke.

1.3.3 Akseptering - rutiner

Vanlig påmelding

Pasienten utredes ved Seksjon for fordøyelsessykdommer, Seksjon for transplantasjonskirurgi eller Barnemedisinsk avd. og fremlegges på levertx-møtet (avholdes hver onsdag kl. 14:30). Etter akseptering meldes pasienten på via Immunologisk institutt (IMMI) basert på utfylt meldeskjema.

Urgent påmelding

Pasienten klareres fra Seksjon for fordøyelsessykdommer eller Barnemedisinsk avd. og presenteres for ansvarlig transplantasjonskirurg(er) ved Seksjon for transplantasjonskirurgi. Etter evt. akseptering meldes pasienten av transplantasjonskirurg på venteliste via transplantasjonskoordinator. Tx-koordinator registrerer pasientene i Scandiatransplantatdatabasen og sender High Urgent call med faks til nordiske sentre. En pasient kan bare stå på High Urgent venteliste i 72 timer (3 døgn). Pasienten kan deretter overføres til vanlig venteliste, men kan ikke senere meldes på som High Urgent på nytt. Vanlig påmeldingsskjema skal alltid sendes for å

sikre at relevante opplysninger blir registrert. Tx-koordinator påser at pasienten overføres til vanlig venteliste etter 3 døgn, og sender evt. Kind Request til nordiske sentre etter ansvarlig kirurgs vurdering.

I henhold til Scandiatransplant avtale må pasienten fylle minst ett av disse kriteriene for å bli satt på High Urgent liste

1. Acute liver failure patient who is at a risk to die within few days (no prior liver disease)
2. Need for re-transplantation within 2 weeks after transplantation (includes primary non-functioning graft)

Pasienter med kronisk leversykdom med akutt forverring kan ikke settes på High Urgent liste. Man kan forespørre andre sentra via tx-koordinator om tilgjengelig organ i en slik situasjon (Kind Request), men det må understrekes at pasienten ikke fyller kriteriene for High Urgent påmelding.

Avmeldingsrutiner

Endelige eller midlertidige avmeldinger meddeles ansvarlig transplantasjonskirurg og Immunologisk institutt (IMMI) (tlf 71345).

1.4 INFORMASJON, FORBEREDELSE OG OPPFØLGING

1.4.1 Informasjon

Under utredningen har pasienten eller foreldre samtaler med de nedenfor nevnte faggruppene.

Foreldre samtaler med:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> hepatolog/barnelege | <input type="checkbox"/> primærsykepleier |
| <input type="checkbox"/> kirurg | <input type="checkbox"/> fysioterapeut |
| <input type="checkbox"/> anestesilege | <input type="checkbox"/> sosionom |
| <input type="checkbox"/> transplantasjonskoordinator | <input type="checkbox"/> psykiater (barn og misbrukere) |
| <input type="checkbox"/> avdelingssykepleier tx-kir/barnepost | <input type="checkbox"/> ernæringsfysiolog (barn) |

Pasienten knyttes opp mot en primærsykepleier som skal være pasientens kontakt i gastromedisinsk/barneavdeling. Mye av informasjonen blir gitt samtidig med at pasienten evalueres. Pasienten/pårørende får skriftlig informasjonsbrosjyre og gjennomgår denne med lege om ønskelig eller primærsykepleier.

1.4.2 Pasientopplysninger på ventelisten

Pasienten påmeldes levertransplantasjonsventeliste til IMMI. Meldingsskjemaet skal ledsages av kopi av pasientenes blodtypeark og skal opplyse om:

Pasientopplysninger:

Navn:

Personnr.:

Hjemsted (postnr.):

Tlf./mobil pasient/pårørende:

Høyde-vekt

CMV IgG (+/-)

Svangerskap (J/N)

Tidligere bukkirurgi

Påvist øsofagusvaricer (J/N)

Diagnose

Transfusjoner (J/N)

Brystomkrets (xiphoideus)

MELD/PELD score

Merknad (for eksempel: m/back-up, portvenetrombose, lukke porto-systemiske shunter)

Transplantasjonskoordinator skriver telefonnumrene inn i transportplanen som utarbeides for hver pasient. Behandlende lege registrerer pasientens telefonnummere på skjema som går til IMMI ved påmelding.

1.4.3 Vaksinerings

Generelt

Pasienter som står på venteliste for transplantasjon eller som er transplantert må ikke få levende attenuert vaksine. Hvis det likevel er gitt levende attenuert vaksine, må pasienten tas av ventelisten i 6 uker.

Voksne

De fleste voksne pasienter har gjennomgått vanlig vaksinasjonsprogram. Ytterligere vaksinasjon er normalt ikke nødvendig. Pasienter som er splenektomert skal vaksineres mot pneumokokksykdom (Pneumovax).

Barn

Generelt bør barn være vaksinert så godt som mulig før transplantasjon. Vanlig vaksinasjonsprogram følges, med unntak for levende attenuerte vaksiner (se over). Pneumokokkvaksine bør gis til splenektomerte.

| | |
|--|--|
| Disse levende vaksiner skal ikke gis til immunosupprimerte eller pasienter på venteliste (barn og voksne) | Disse vaksiner som er basert på dødt materiale/toxoid kan gis til immunosupprimerte og pas. på venteliste |
| BCG Meslinger Parotitt Rubella Gul feber Tyfoid (oralt) Oral poliovaksine MMR (meslinger, parotitt, rubella) Varicella | Difteri Kikhoste Tetanus Inaktivert poliovaksine Hemophilus influenzae type b Pneumovax (pneumokokker), pas. >2 år Prevenar (pneumokokker), pas. < 2 år DTP (difteri, tetanus, parotitt) DT (difteri, tetanus) Influenza Hepatitt A og B |

Vitamin D-tilskudd og osteoporoseprofylakse før levertx

Kronisk leversykdom (spesielt cholestatisk leversykdom og cirrhose) disponerer for osteoporose. Pasientene bør utredes med benmineralmåling før levertransplantasjon. 25-hydroksyleringen av vitamin D skjer i lever, og pasienter med redusert leverfunksjon har som oftest lave verdier av 25-OH vitamin D. Pasienter som vurderes for levertransplantasjon og har lav 25-OH vitamin D, bør derfor straks starte med substitusjon av et aktivert vitamin (forutsatt at det ikke foreligger hyperkalsemi), for eksempel:

- *Rocaltrol (calcitriol, 1- α ,25-dihydroksy vitamin D₃) dosert 0,25 μ g x 2*
 - Legg ved ferdig utfylt HELFO søknad
 - Seponeres ved 25-OH vitamin D total 50 – 75 nmol/l
 - Seponeres ved transplantasjonstidspunktet

Ved adekvat nyrefunksjon bør s-kalsium kontrolleres 4 uker etter oppstart.
Ved GFR <30 ml/min bør s-kalsium kontrolleres hver 14. dag.

1.4.4 Dataregistring

Legen ved Seksjon for fordøyelsessykdommer har ansvaret for at pasienten får informasjon om dataregistring/biobank og at pasienten skriver under på nødvendige samtykkeerklæringer. Ved akseptering av pasienter til levertx venteliste skal følgende skjema fylles ut:

1. Meldeskjema til IMMI
2. Leverregisterets dataregistring Form A – "grønt ark"
3. Samtykkeskjema for registrering i Norsk levertransplantasjonsregister
4. Samtykkeskjema for inklusjon i biobank – «blått ark»

Meldeskjema til IMMI + kopi av blodgruppesvar fra Blodbanken sendes til IMMI med bud, **mens alle andre skjema** legges i hyllen merket "LTX-skjema til Tom" på Gastro sengepost. Samtykkeskjemaene vil bli scannet til pasientens journal etter registrering.

1.4.5 Organisering av transport

Når pasienten er akseptert for levertransplantasjon, tilkalles transplantasjonskoordinator av primærsykepleier på Seksjon for fordøyelsessykdommer/Barnemedisinsk avd. Sammen med pasienten/pårørende lages det en transportplan. Pasienten skal selv holde oversikt over flyavganger fra nærmeste flyplass til Gardermoen.

Pasienten får med seg en kopi av transportplanen. En kopi sendes lokal AMK sentral, en oppbevares hos transplantasjonskoordinator og en scannes til DIPS med tittel: "*Transportplan for pasient som skal levertransplanteres*".

Pasienten blir bedt om å ta kontakt med Pasientreiser (tlf.05515) så snart de er påmeldt venteliste, slik at Pasientreiser kan bistå ved innkalling i kontortid. Pasientene skal få med seg ferdig utfylt drosjerekvisisjoner ved behov.

På baksiden av "*Transportplan for pasient som skal levertransplanteres*" opplyses det om hvorledes pasienten kan få dekket sine eventuelle reiseutgifter ved å sende inn et reiseregningsskjema til pasientreiser.

Dersom pasienten ikke klarer å komme seg til Rikshospitalet i rimelig tid i forhold til planlagt operasjonstidspunkt skal pasienten kontakte AMK sentral med tanke på å organisere spesialtransport

Telefonnummer for bestilling av spesialtransport:

Pasienter bosatt i Helseregion Sør-Øst, Vest og Midt-Norge:
Ambulansefly/pasienttransportfly bestilles via AMK sentralen i Ålesund.
Tel: **70 13 10 03**

Pasienter bosatt i Helseregion Nord (Nordland, Troms og Finnmark):
Ambulansefly/pasienttransportfly bestilles via AMK sentralen i Tromsø.
Tel: **77 62 82 03**

Nødvendige opplysninger som trengs ved bestilling av ambulansesfly:

- Pasientens navn, fødselsdato, adresse
- Problemstilling, årsak til oppdraget, tidsfrister
- Pårørendes navn
- Om pas. har behov for følge av pårørende og/eller medisinsk assistanse, lege og/eller sykepleier

Vakthavende transplantasjonskoordinator kan ved behov være behjelpelig med å arrangere transport. Tel: **906 15 069** eller via Rikshospitalets sentralbord.

Når pasienten er transplantert eller det av andre grunner ikke lenger er aktuelt med transport, gir transplantasjonskoordinator melding til lokal AMK.

1.5 OPPFØLGING ETTER AKSEPT

1.5.1 *Kronisk leversykdom*

Etter aksept for levertransplantasjon følges pasienten normalt opp hos egen lege/lokalt sykehus - alternativt ved Seksjon for fordøyelsessykdommer eller Barnemedisinsk avd. **Følgende parametere/forhold skal kontrolleres regelmessig:**

Kronisk leversykdom

Hb, hvite, trombocytter, CRP, kreatinin
Na, K, glukose, bilirubin, ASAT, ALAT, LD, ALP,
GT, albumin, INR, CA,
Vitamin A, D, E (barn)

Lengde og vekt (barn)

Ernæringsstatus

Ascites

Transfusjoner

Ødemer

Infeksjoner

Encefalopati

Kardial status

Pasientene får med skriv til kontrollerende lege som bes rapportere regelmessig om pasientens tilstand til Seksjon for fordøyelsessykdommer/Barnemedisinsk avd., som igjen rapporterer til det ukentlige levertx-møtet. Kontrollhyppigheten bestemmes ut fra pasientens tilstand.

I tillegg skal det hver 3. måned sendes ett glass serum (ikke gel-glass) til Immunologisk institutt, Transplantasjonsimmunologi, OUS, Rikshospitalet, Postboks 4950 Nydalen, 0424 Oslo – merket ”Levertx ventelistepasient”. Relativt ferskt serum er nødvendig for å sette opp cross-match mot donorlymfocytter. Hvis pasienten transfunderes, skal slik prøve sendes 2 – 3 uker etter transfusjonen.

1.5.2 Fulminant leversvikt (se e-håndboken for nærmere informasjon)

Pasienter med akutt leversvikt som aksepteres for levertx vil i hovedsak være innlagt ved et intensivavsnitt, og pasientene har kontinuerlig monitorering. Ved akutt leversvikt er det tre utfall:

1. Pasientens native lever viser tegn til recovery, og pasienten kan meldes av listen.
2. Pasienten transplanteres og behandlingen fortsetter.
3. Pasientens tilstand forverres med eller uten transplantasjon og situasjonen preges av multiorgansvikt.

Følgende parametre skal kontrolleres regelmessig:

Fulminant leversykdom

Hb, hvite, trombocytter, CRP, kreatinin
NH₄, Na, K, glukose,
bilirubin, ASAT, ALAT, LD, ALP, GT,
INR, albumin, laktat, fibrinogen
Arteriell blodgass
Elektrolytter (Na, K, Ca, P)
Ascites
Ødemer
Overhydrering/diurese/dialyse/vekt
Infeksjoner
Encefalopati
Transcraniell doppler
Venøse tilganger - sentralt
Venekateter
Transfusjoner
Respirasjon/respirator
Gastrointestinal funksjon - ulcus
Blødninger – Oktaplastilførsel
Ernæringsstatus

Endringer i pasientens tilstand vil fortløpende diskuteres i transplantasjonsteamet, og vakthavende transplantasjonskirurg holdes oppdatert.

1.5.3 **MARS (se e-håndboken for nærmere informasjon)**

MARS (molecular absorbent recirculating system) eller leverdialyse er et behandlingsalternativ ved akutt eller kronisk dekompensert leversvikt, og vurderes som tillegg til standard intensivmedisinsk terapi. Kort fortalt dialyseres pasientens blod mot en albuminkrets. Albuminkretsen dialyseres eller hemofiltreres så mot standard dialysevæske. På denne måten fjernes effektivt albuminbundne og vannløselige toxiner.

Leverteamet (tx-kirurg, hepatolog/pediater og anestesilog med ansvar for levertransplantasjon) stiller indikasjon for MARS-terapi. Indikasjoner for oppstart av behandling kan være:

- akutt leversvikt som bridge til tx, når pasienten settes på tx-liste, spesielt ved hepatisk encefalopati grad 3-4 og høy ammoniakk >150-200µmol/L,
- akutt på kronisk leversvikt
- akutt leversvikt etter leverkirurgi/reseksjon
- leversvikt etter transplantasjon (primær graftsvikt)

Relative kontraindikasjoner for MARS dialyse:

- uavklart situasjon mht til malignitet
- sepsis, ikke kontrollert infeksjon
- alvorlig, ikke kontrollerbar blødning
- manifest flerorgansvikt

En vanlig MARS behandling strekker seg over 6-12 timer. Det tas leverfunksjonsprøver og koagulasjonsstatus før og etter behandling. Antikoagulas i kretsen er sjelden nødvendig, men ved clotting av filter kan Heparin eller Flolan vurderes.

Behandlingen avsluttes når pasientens native lever viser tegn til recovery eller når pasienten blir transplantert.

1.5.4 **Sklerosering og/eller strikkligering av øsofagusvaricer - spesielle forhold**

Sklerosering av øsofagusvaricer fører til sårdannelse i øsofagus. Det er velkjent at sårene kan ulcerere gjennom øsofagusveggen hos immunosupprimerte pasienter og føre til livstruende mediastinit.

Voksne pasienter som har blødd fra sine varicer bør være ferdig eradikert før transplantasjon. Pasienter som er sklerosert mindre enn 6 uker før transplantasjon bør evt. endoskoperes før transplantasjon utføres. Ved residiv av øsofagusvaricer kan transjugulær intrahepatisk portocaval shunt (TIPS) overveies.

Radiologisk kontroll av pasienter på venteliste

Alle pasienter: UL lever m/Doppler skal utføres hver 2. – 3. måned med hensyn på utvikling av portvenetrombose.

Hepatocellulær cancer (HCC): Pasienter med HCC skal følges lokalt med **CT hver 3. måned** for vurdering av tumorutbredelse. Tilbakemelding av resultatet gis til Rikshospitalet.

2 DONOR OG RESIPIENFORHOLD

2.1 **FORLIKELIGHET OG CROSSMATCH**

ABO

Det tilstrebes blodgruppe ABO identitet. Ved god donorkvalitet eller hvis recipienten er dårlig kan ABO ikke-identisk, men forlikelig lever (O til A-recipient) benyttes. Barn under 1 år har et svakt utviklet isohemagglutinin system og ABO-uforlikelig levertransplantasjon kan utføres ved behov. Subgruppe A2 til O benyttes etter individuell vurdering f. eks. hvis det ikke er A resipienter på ventelisten. A1 antigenet er sterkere enn A2 og B antigenet. For øvrig bør ABO-uforlikelig organ kun gis på sterk indikasjon pga. økt risiko for komplikasjoner i form av reaksjon, trombose, hemostase, hemolyse og gallegangsproblemer. ABO ikke-identisk eller uforlikelig lever kan medføre hemolyseproblemer fordi levertransplantatet i en periode kan lage ABO-antistoffer som hemolyserer resipientblodlegemer. Hemolyse vurderes med blodprøver; LD, fritt hb, ukonjugert bilirubin, retikulocytter og haptoglobin. Ved transfusjon benyttes donoridentisk plasma og trombocytter og resipientidentiske blodlegemer. Ved ABO ikke-identisk og/eller uforlikelig lever tas blodgruppeantistoff daglig den første uken

HLA

Det er foreløpig ikke grunnlag for å ta hensyn til forlikelighet av HLA-antigener. Retransplantasjon hvor donor har samme uforlikelige HLA antigen som tidligere graft aksepteres om crossmatch er negativ. Donor spesifikke antistoffer (DSA) bør unngås.

Crossmatch

Negativ T-celle crossmatch i ferskt serum er ønskelig og bør foreligge før transplantasjon

Ved retransplantasjon må det opplyses om pasienten har fått Thymoglobulin/OKT3 siste uke, da disse kan gi positiv T-celle crossmatch (men B-celle crossmatch kan likevel være negativ). Transplantasjon mot positiv crossmatch kan gi økt risiko for akutt reaksjon, trombose og blødningsproblemer og nedsatt graft overlevelse.

2.2 **STØRRELSE OG ANDRE FORHOLD**

Størrelse

Generelt skal resipienten ha transplantert levervev tilsvarende minst 0.8 - 1% av kroppsvekt. Normalt er høyeste aksepterte forhold mellom donor- og resipientvekt 1.3/1. Under spesielle forhold (som f.eks. ekstremt mager resipient med ascites) kan en noe høyere ratio aksepteres. Brystomkrets (ved processus xiphoideus) bør være max. 10 cm større hos donoren enn hos recipienten. Det omvendte forhold med for stor pasient i forhold til donor representerer sjelden et problem.

Alder

Hos vanlig ventelistepasient tilstrebes en viss aldersmatching. Nyere data viser at donorer >80 år kan gi akseptabel graft overlevelse (>80% etter ett år). Transplantasjonskirurg vurderer hvert enkelt tilfelle.

Infeksjoner

Bakteriell- og virusinfeksjon hos donor vurderes etter samme kriterier som for annen organtransplantasjon, men HCV positivt organ til HCV positiv resipient kan aksepteres. I slike tilfeller bør donorlever biopses (frysesnitt) før bruk. Ubehandlet sepsis hos donor utelukker levertransplantasjon.

Donorforhold

Donorer med 4 døgn eller mer på respirator betraktes som infiserte og bør behandles med bredspektret antibiotika, inklusiv soppdekning. Alvorlig hypotensjon ut over en halv time kan utelukke anvendelse av leveren, mens kortvarig hjertestans kan aksepteres. Makroskopisk mistanke om fettlever eller annen diffus leversykdom, samt påvisning av suspekterte lokaliserte forandringer i leveren, krever frysediagnose med kvantifisering av mengde fett før transplantasjonen. Alle donorlever biopses rutinemessig og biobankes.

2.3 SPESIELT OM BARN – DELLEVER / SPLIT LEVER – LEVENDE GIVER

På grunn av liten tilgang på barnelever er det oftest aktuelt å bruke dellever fra voksen. Bruk av segmentene 2, 3, og eventuelt 4 avgjøres skjønnsmessig etter størrelsesrelasjoner graft/pasient. Krav til donororganets kvalitet er strengere ved dellever transplantasjon og man bør tilstrebe kort ischemitid. Forholdet mellom donor og resipientvekt ønskes lavere enn 7, men ratio inntil 10-15 kan aksepteres i spesielle situasjoner. Ved Rikshospitalet brukes også split lever teknikk hvor leveren deles og transplanteres til en pediatrik og en voksen mottaker og i enkelte tilfeller til to voksne.

2.3.1 Dellever fra levende giver

Transplantasjon med dellever fra levende giver er etablert som rutine ved de fleste transplantasjonssentre. I prinsippet kan metoden benyttes til de fleste barn hvor det foreligger indikasjon for levertransplantasjon.

Rikshospitalet benytter som rutine lever/dellever fra avdød giver, også til barn. Det er imidlertid gjort et prinsippvedtak om at transplantasjon med dellever fra levende giver vil kunne være aktuell ved spesielle indikasjoner. Ansvarlig barnelege informerer alle foreldre om vår rutine når transplantasjon er aktuelt. Barnelege må samtidig informere generelt om utredning/aksept/ikke aksept av potensiell donor og om donor morbiditet/mortalitet.

Indikasjoner

- Akutt fulminant leversvikt. Påmeldt Scandiatransplant som "urgent" men ikke fått lever
- Betydelig/akutt forverrelse hos pasient som står på vanlig venteliste

Potensiell donor

Foreldre eller besteforeldre

Utredning av mottaker

Utredes på Barnemedisinsk avd. i henhold til kapittel 1. Hvis det foreligger indikasjon for levertransplantasjon vil pasienten primært bli satt på venteliste for transplantasjon med lever/dellever fra avdød giver. Oppfølging i henhold til Rikshospitalets protokoll for levertransplantasjon.

Utredning av potensiell donor

Barnelege og transplantasjonskirurg må gjennom samtaler med foreldrene avklare om det foreligger ønske om donasjon. Man må på nytt informere generelt om utredning/aksept/ikke aksept av potensiell donor, og også om donor morbiditet/mortalitet.

Hvis det foreligger ønske om donasjon utføres ABO og HLA typing av begge foreldre, evt. besteforeldre. Hvis man finner at donasjon er en mulighet skal den potensielle donor utredes videre ved Seksjon for fordøyelsessykdommer, Rikshospitalet.

Utredningen omfatter:

Anamnese/samtale

Klinisk u.s., EKG, resp.fysiologi,

Koagulasjonsstatus, Hb, hct, hvite m/diff, trombocytter, utstryk, haptoglobin, CRP, INR, albumin, totalbilirubin, konjugert bilirubin, ASAT, ALAT, ALP, GT, urea, kreatinin, S/B, Na, K, Cl, Ca, Mg, kolesterol, LDL, HDL, TG, SeFe, TIBC, ferritin, HLA antistoffer, virusserologi (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, HIV, HCV-RNA),

Radiologi (rtg. thorax, ultralyd abd./lever med doppler, CT volumetri av lever)

Psykosomatisk vurdering.

MR-angiografi/CT-angiografi av leverkar gjøres hvis donasjon er mulig

Samtale med transplantasjonskirurg

Hvis utredningen konkluderer med at donasjon vil bli/planlegges gjennomført, skal den potensielle giver undertegne en erklæring om informert samtykke. Tidspunkt for transplantasjon fastsettes av transplantasjonskirurg og barnelege i samråd med potensiell donor/begge foreldre.

Preoperative rutiner, utredning og behandling ved innleggelsen til operasjon:
Pasienten legges inn på Barnemedisinsk kavd. 1 døgn før planlagt transplantasjon. Utredning og behandling i henhold til kapittel 3 i Rikshospitalets protokoll for levertransplantasjon.

Donor innlegges Kirurgisk avdeling. Standard preoperativ utredning som ved stor abdominalkirurgi (HPB). Tromboseprofylakse med Fragmin.

Monitorering og behandling per- og postoperativt:
Resipienten monitoreres og behandles i henhold til kapittel 4 i Rikshospitalets protokoll for levertransplantasjon. Donor utredes som ved annen leverreseksjon.

Immunsuppresjon

I henhold til kapittel 5 i Rikshospitalets protokoll for levertransplantasjon.

Oppfølging etter utskrivelse fra Rikshospitalet

Resipient oppfølges i henhold til kapittel 6 og 7 i Rikshospitalets protokoll for levertransplantasjon. Donor kontrolleres ved lokalt sykehus 1, 3, 6 og 12 mnd. postoperativt.

3 PREOPERATIVE RUTINER, UTREDNING OG BEH. VED OPERASJONSTIDSPUNKTET

3.1 VARSLINGSRUTINER

Organtilbud går via vakthavende transplantasjonskoordinator til vakthavende levertransplantasjonskirurg. Resipienter som ikke er inneliggende ved Rikshospitalet legges inn på Avd. for transplantasjonsmedisin, Seksjon for transplantasjonskirurgi, respektive Barnemedisinsk avd.

| VARSLINGSRUTINER | ANSVAR |
|--|----------------------------------|
| Immunologisk institutt (tlf. 71345) | Vakthavende levertranspl. kirurg |
| Innkalle pasient | Vakthavende levertranspl. Kirurg |
| Sengeposten hvor pas. skal ligge (tx-seksjonen eller barneklubben) | Vakthavende levertranspl. kirurg |
| Vakthavende anestesilege (calling 26708) | Vakthavende levertranspl. kirurg |
| Vakthavende opr. sykepleier, opr. 1 | Vakthavende levertranspl. kirurg |
| Varsle Blodbanken (tlf. 71077) | Vakthavende anestesilege |
| Primærvakt kir. klinikk/barneklubben (calling 26850/26870) | Vakthavende levertranspl. kirurg |
| Perfusjonsvakt (evt) | Vakthavende levertranspl. kirurg |

Endelig tidspunkt for operasjonsstart settes av vakthavende transplantasjonskirurg som selv varsler:

Bakvakt anestesi B-teamet og
Operasjon 1, tlf. 72270

3.2 PRØVER (RTG OG LAB)

Rtg. thorax tas. Det sendes 1 glass fullblod (ikke gelglass) + 4 glass ACD blod til IMMI.

(For små barn: minimum 2 ml fullblod + 1 glass ACD blod (7 ml))

Relevante blodprøver som tas ved innleggelse:

| | | |
|------------|---------------|-----------------|
| Hb/Hct | LPK | TPK |
| Na | K | Ionisert Ca |
| Mg | Total protein | Albumin |
| CRP | Kreatinin | Urea |
| Kolesterol | INR | Blodgass |
| Bilirubin | ASAT | ALAT/ASAT |
| ALP | LD | Amylase |
| Glukose | Fosfat | Blod til forlik |
| CMV-status | | EBV status |

3.3 BESTILLING AV BLOD OG BLODPRODUKTER

Standard bestilling til voksne og barn: 2 SAG. Andre blodprodukter vurderes på individuell basis perioperativt.

3.4 MEDIKAMENTELL BEHANDLING

3.4.1 *Premedikasjon*

3.4.1.1 Premedikasjon hos voksne: T. Vival 10 mg peroralt eller etter avtale

3.4.1.2 Premedikasjon hos barn: Etter avtale

3.4.2 *Infeksjonsprofylakse*

3.4.2.1 Antibiotikaprofylakse hos voksne:

Doxycyclin 400 mg og Flagyl 1,5g (etter innledning av anestesi). Det gis ikke flere doser etter inngrepets avslutning. Utvidet profylakse bør vurderes ved høyrisiko pasienter (eks multitransfusjon/langvarig kirurgi).

Diflucan kan benyttes som evt. 1. linje profylakse til risikopasienter:

Akutt fulminant leversvikt
Pasienter som kommer fra intensiv til transplantasjon
Peroperativ åpning av tarm
Langvarig preoperativ antibiotikabehandling

3.4.2.2 Antibiotikaprofylakse hos barn:

Meronem 30 mg/kg (3 mnd-3 år) eller 20 mg/kg (>3 år) preoperativt (gis på operasjonsstuen) og samme dose hver tredje time peroperativt. Gis som iv infusjon over 30 min. (reduisert dose ved nedsatt nyrefunksjon).

3.4.3 *Hepatitt B profylakse*

Voksne HBsAg positiv pasient gis anti-hepatitt B immunoglobulin (Venbig/Hepatect eller tilsvarende medikament), 10 000 IE i anhepatiske fase. Tx-kir sengepost har anti-hepatitt B immunoglobulin tilgjengelig.

Barn diskuteres individuelt.

4 MONITORERING OG BEHANDLING PER- OG POSTOPERATIVT

4.1 INTRAOPERATIVT

En bredere omtale gis i anesthesiavdelingens metodebok.

| |
|---|
| Arterietrykk |
| CVP (sentralvenøst kateter) |
| Swan-Ganz kateter/alternativt PICCO (ikke barn) |
| Temp. mål (fot/rektum/øsofagus) |
| Pulsoksymeter. Kapnograf |
| Hickman eller Broviac kateter (barn) |

4.2 POSTOPERATIVT

Generelle retningslinjer

Det postoperative forløpet hos den levertransplanterte pasienten varierer fra det helt enkle til det svært komplisert. Utfallet avhenger av recipient-status (pre-tx status, alvorlighetsgrad av leversykdommen og komorbide tilstander), graftkvalitet (preservasjonsskade el. lang ischemitid) og evt kirurgiske problemer intraoperativt. Komplikasjoner etter levertransplantasjon (primær graftsvikt, blødning, okkluderte kar/iskemi, infeksjon, gallelekkasje, rejsjon) kan ha en betydelig innvirkning på både resultater og ressursbruk. Tidlig diagnostikk og tiltak i den postoperative fasen er avgjørende for å redusere morbiditet og mortalitet. Så lenge pasienten har behov for opphold ved Intensivavdelingen, vil overvåking og behandling være et samarbeid mellom pasientens ansvarlige kirurg og anestesilege med bakvaktansvar for levertransplantasjon. Daglig previsit kl. 09:00 sammen med ansvarlig anestesilege/bakvakt B-teamet.

Vi deler gjerne det postoperative forløpet inn i 3 hovedkategorier:

1. pasienten flytter fra intensiv <24t
 2. pasienten ligger >24t på intensiv
 3. pasienten er intensiv pasient pre-tx
1. Lett forløp; kriterier som indikerer at pasienten kan vurderes flyttes ut <24t (ikke alle kriteriene trenger å være oppfylt samtidig):
 - pasienten er ikke hospitalisert før transplantasjon
 - ukomplisert kirurgi; <5timer
 - <5 SAG perioperativt
 - laktat <3,5mmol/L og fallende trend ved avslutning av inngrepet
 - ekstubert på operasjonsstuen eller umiddelbart postoperativt, <5t ventilator
 - minimale doser med vasoaktiv medikasjon (noradr <0,1µg/kg/min)
 - våken pasient, godt smertelindret
 - god organfunksjon (nyre, lunge, sirkulatorisk)
 - ASAT/ALAT <2000 U/L

2. Intermediær forløp; kriterier som tilsier at pasienten bør ligge >24t i intensivavsnitt:

- pasienten er hospitalisert før transplantasjon
- store væskeskift / transfusjonsbehov
- store drenstap, transfusjonskrevende blødning
- laktat vedvarende høy; >3,5mmol/L
- hemodynamisk ustabil og >1 vasoaktivt medikament
- respirator avvenning
- oliguri; <500ml/24t
- behov for organsupport(eks dialyse)
- graftsvikt (ASAT/ALAT>2000U/L, ↑INR)
- smerteproblem

3. Intensiv pasient før transplantasjon:

- pasient med akutt leversvikt eller akutt på kronisk leversvikt
- encefalopati grad >2 og høy ammoniakk (>100 μmol/L)
- organunderstøttende behandling
- respirator
- kontinuerlig dialyse
- leverdialyse (MARS)
- komplisert kirurgi, behov for tidlig reoperasjon
- åpen buk/VAC
- multitransfusjon (>10 SAG/24t)
- hemodynamisk ustabil; ≥2 vasoaktive medikament

Pasient i kategori 2 og 3 kan ha et mer langvarig og ofte uforutsigbart forløp, men behandles etter generelle intensivmedisinske prinsipper. Daglig visitt med plan/mål ordineres i Metavision.

Generelle postoperative retningslinjer:

Hemodynamikk / sirkulasjon / nyre

- MAP >60mm Hg
- CVP <10mm Hg
- HR 50-100/min
- Syst blodtrykk <180mm Hg
- CI >3L/min/m²
- SvO₂ >65 %
- TD >1ml/kg/t

Biokjemi

- HB 8-10g/dL
- Blodsukker 4,5-8,5mmol/L (verdier >10 skal behandles)
- Trc >20*10⁹/L (>50 hvis klinisk blødning)
- Fibrinogen >1g/L (>1,5 hvis klinisk blødning)
- Laktat <2mmol/L (fallende trend)
- Leverfunksjonsprøver følges daglig
- Elektrolytter innenfor normalområde

Vanlige ordinasjoner

- Glukose 10 % 42ml/t første POD
- Enteral ernæring startes tidlig (POD 1-2)

- Insulin 1IE/ml til blodsukker 4,5-8,5mmol/L
- Noradrenalin 0,1mg/ml for MAP>60mm Hg
- Fragmin 5000ie etter 6t (vurderes individuelt)
- EDA eller PCA
- Ketorax 1-3mg
- Furosemid 5-20mg ved lav diurese
- Blodprodukter(SAG/Octaplas/Trombocytter) på indikasjon
- Antibiotika på indikasjon
- Standard immunsuppresjon (Prograf, CellCept, Solu-Medrol)
- Ringer for volum/drenserstatning
- Albumin 20% for volum/drenserstatning
- Drenstap inntil 1000ml erstattes vanligvis med Ringer. Større drenstap kan erstattes med Ringer/Octaplas(eller Albumin 20%). Må vurderes individuelt, store variasjoner.

Daglige prøver kl. 04:

- Hb, Hvite, Trb
- ASAT, ALAT, Bil, ALP, GT, LD, Amylase
- INR, Fibrinogen, APTT
- Na, K, Cl, Ca, Mg, Fosfat
- Urea, Kreatinin, e-GFR, Alb, Prot
- CRP, Procalcitonin
- ABG, Laktat, Glukose hver 2-3.time

Ultralyd

Det gjøres UL av levertransplantatet innen 4 timer etter transplantasjonen. Svaret meddeles direkte til ansvarlig transplantasjonskirurg.

Laktat

Normale verdier for laktat i plasma er 0,3-1,3mmol/L, og kroppens basalproduksjon er 0,8mmol/kg/t. Ved økt metabolisme og spesielt ved overgang fra aerob- til anaerob metabolisme (sviktende sirkulasjon, vevshypoksi, sepsis) og ved bruk av β -agonister vil laktatproduksjonen øke. Ved normale forhold vil leveren eliminere 70% av laktatproduksjonen ved at laktat inngår som substrat i glukoneogenesen, men ved sviktende leverfunksjon vil økt produksjon kunne overgå eliminasjonen. Etter en levertransplantasjon vil graden av eliminert laktat som regel være uttrykk for hvor raskt den nye leveren fungerer. Ved et dysfungerende graft vil laktatverdiene falle langsamt. Signifikant stigning i laktat postoperativt er ofte første tegn på vaskulær komplikasjon og ultralyd Doppler undersøkelse av graftet skal vurderes utført som ø-hjelp.

Microdialyse

Hos barn som gjennomgår levertransplantasjon og enkelte voksne med særlig risiko (for eksempel splitraft) for å utvikle postoperative komplikasjoner legges det inn 1-2 mikrodialysekatetre i levergraftet samt et i fri bukhule på slutten av operasjonen. Mikrodialyse er en meget sensitiv metode for å oppdage spesielt iskemiske komplikasjoner på et tidlig tidspunkt, og den vil også kunne oppdage infeksjoner, avstøtninger og infeksjoner tidligere enn blodprøver vil kunne gjøre det. Det tas prøver hver 1-2 timer og pasientens sykepleier analyserer disse i en egen analysator for konsentrasjon av laktat, pyruvat, glukose og glycerol. De fleste av disse pasientene vil være med i forskningsprosjekt og det vil da også fryses ned prøver for senere analyse av immunologisk aktive og andre substanser.

Blødninger

Så langt som mulig forsøkes det å skille mellom kirurgisk årsak til blødning og koagulopati. Koagulasjonsforstyrrelser kan skyldes pre-tx forhold, hypotermi, massive transfusjoner og/eller sviktende graftfunksjon. Ved siden av koagulasjonsstatus (INR, APTT, Fibrinogen og Trombocytter), vil Tromboelastografi (TEG) kunne gi verdifull og bed-side informasjon ved koagulopati-betinget blødning. Økende transfusjonsbehov tross optimal korrigerende av koagulopati aktualiserer reoperasjon. I den tidligste postoperative fasen (1-3dager) er art hepatica trombose en fryktet, men sjelden komplikasjon. En viss «blødningstendens» vil derfor være å foretrekke fremfor en hyperkoagulabel tilstand.

Intravaskulær volumstatus

Grunnet store transfusjonsmengder intraoperativt vil det alltid være en viss risiko for overhydrering. Pasientene skal ideelt sett holdes i null-balanse. Høyt CVP kan føre til graftfunksjonsforstyrrelse pga venøs stuvning i graftet (tilstreb CVP <10mm Hg). Vurderingen kan være vanskelig, og sentral hemodynamisk monitorering med PA-kat eller PICCO kan være til hjelp. Dette betyr at redusert urinproduksjon ved akseptabelt MAP>60mm Hg vanligvis skal behandles med diuretika (Furosemid som bolus eller infusjon 5-30 mg/t) og ikke med mer volum.

Barn: Basalbehov væske/døgn

| | |
|-----------|---|
| 5-10 kg: | 100-125 ml/kg |
| 10-20 kg: | 1000 ml + 50 ml for hvert kilo over 10 kg |
| > 20 kg: | 1500 ml + 20 ml for hvert kilo over 20 kg |

Vi bruker Ringer som erstatningsvæske og glukose 10% 1 ml/kg/t perioperativt, kontroll ABG og blodsukker hver time eller oftere. For å unngå overhydrering hos barn er det viktig å kalkulere totalvolumet av medikamentinfusjoner, skyllesystemer og antibiotikavæske i væskemengden. Bruk glukose som medikamentvæske når dette er mulig og unngå for mye NaCl (hyperkloremisk metabolsk acidose). Videre behandling skjer i samråd med barneteamet.

Leverarterietrombose (HAT) hos barn

HAT forekommer oftere hos barn enn hos voksne, og er en fryktet komplikasjon med betydelig morbiditet og mortalitet, ofte ledende til retransplantasjon. Forebygging (se tromboseprofilakse av barn 4.2.4) og tidlig diagnostikk er viktig. Perioperativt legges det hos barn inn mikrodialysekateter for kontinuerlig overvåking av graftet. Intrahepatisk måling av laktat og pyruvat med estimering av laktat/pyruvat ratio, gjøres kontinuerlig de første 7-10 dagene postoperativt.

- En intrahepatisk laktatverdi som stiger til over 2,6 mmol/l og/eller en laktat/pyruvat ratio som stiger til over 20, skal føre til ny måling etter 30 minutter. Er fortsatt verdiene utenfor grensene skal UL gjøres øyeblikkelig da intervensjon må skje uten tidstap dersom det påvises HAT.
- Rutinemessig UL (Doppler) undersøkelse skal gjøres umiddelbart postoperativt (evt på operasjonsstuen) og vil tjene som utgangspunkt/referanse for senere undersøkelser (skriv på rekv. at det gjelder for 2 UL dgl. videre så slipper vi rekv. for hver us.). Deretter 2 daglige UL kontroller de første tre dagene. Den første tas mellom 07.00 og 08.00, den andre mellom 17.30 og 18.30. Deretter en UL undersøkelse daglig (om morgenen) resten av den første uken postoperativt, eller så lenge pasienten ligger på (barne) intensiv. Ytterligere UL undersøkelser på indikasjon bestilles som øhj. på vanlig måte. Dersom en finner en reduksjon i peak-flowhastigheten i leverarterien til under 20 cm/s og/eller en reduksjon i RI til under 0,6, bør ytterligere antikoagulasjon iverksettes. En ytterligere reduksjon av peak-flowhastigheten til under 10 cm/s og/eller et fall av RI til under 0,5, bør lede til umiddelbar selektiv angiografi. Dersom undersøkelsen ikke gir mistanke om

patologi vedrørende leverarterien, bør en ytterligere økning i antikoagulasjonsbehandlingen vurderes.

- Ved HAT eller annen patologi, gis antitrombolytisk behandling med tenektaplaste (Metalyse®) eller lignende. Ved kinking/stenose av arterien bør stenting (MULTI-LINK MINI VISION Coronary Stent System/Abbott®) vurderes.

Høy INR (>2.5)

Dette kan tyde på alvorlig graffunksjonsforstyrrelse (primary non-function/dysfunction). INR er en viktig funksjonsmarkør som vi i utgangspunktet ønsker å monitorere. Behandling av høy INR i seg selv er svært sjelden nødvendig. Octaplast eller Protrominkompleksekonsentrat (10-30IE/kg) gis på indikasjon stor blødningsfare eller før invasive prosedyrer (CVK etc).

Trombocytopeni

Trombocytopeni er et vanlig fenomen ved kronisk leversykdom, det kan skyldes hypersplenisme og trombopoetinmangel. Trombocytverdiene er vanligvis lave umiddelbart etter transplantasjonen, sannsynligvis pga destruksjon i transplantatet. Ved god graffunksjon vil platetallet raskt stige fra dag 4 - 5 etter transplantasjonen. Uten tegn til koagulopati og blødning gis ikke plater før platetallet er under $20 \times 10^9/L$. Hvis klinisk signifikant blødning bør platetallet være $>50 \times 10^9/L$.

Leukopeni

Benmargsdepresjon kan tilkomme pga medikamenttoksisitet eller virusinfeksjon (CMV).

Leukocytall $< 1 \times 10^9/l$ kan være indikasjon for behandling med kolonistimulerende faktor, Tevagastrim

Nyresvikt

Dersom pasienten tross adekvat volum og perfusjonstrykk, har urinproduksjon mindre enn 1 ml/kg/time (voksne og barn), kan bruk av furosemid og mannitol vurderes, enten som bolus eller kontinuerlig infusjon. Overhydrering og samtidig nyresvikt kan være indikasjon for dialyse. Ved alvorlig hyperkalemi ($K > 6$ mmol/l) og Urea > 30 mmol/l er nyreerstattende (CRRT) behandling vanligvis nødvendig.

Glukose kontroll

På Intensivavdelingen brukes et strengt blodsukkerregime med hyppige kontroller. Anbefalt nivå 4,5 - 8,5mmol/L. Insulin doseres som kontinuerlig infusjon.

På sengepost bestemmes s-glukose:

Dag 1 : x 6

Dag 2 : x 4

Deretter: Daglig eller ved behov, tilstrebt 6 - 10 mmol/l:

Ved blodsukker over 10, gis 8 IE Novorapid sc

Ved blodsukker over 14, gis 16 IE Novorapid sc

Hypertensjon

Hypertensjon post-tx er vanlig forekommende, skyldes bivirkninger av immunsuppresjon (tacrolimus), start behandling tidlig.

Voksne: T. Adalat 20 mg x 2-3, alternativt Nifedipin sublinguallt 2,5 - 10 mg. Ved samtidig tachykardi er det indisert med betablokade; T. Metoprolol depot 50 -100mg x 1, evt titrere Seloken iv 1 - 5 - 10 mg.

Hvis ikke ønsket effekt oppnås, kan Niprid (nitroprussid) eller Nitroglycerin gis som kontinuerlig infusjon; referansedose er 0,5µg/kg/min. Dosen justeres etter effekt på MAP.

Barn: Individuelt preparatvalg etter samråd med anestesilog. Pidilat 0,1 mg/kg sublingualt (1 mg = 0,05 ml, 1 ml = 20 mg) kan overveies.

Hypotensjon

Utelukk alltid behandlingstrengende hypovolemi. Leversviktpasienter har som hovedregel perifer arteriell vasodilatasjon og et høyt hjerteminuttvolum. Hemodynamisk monitorering med enten PA-kateter eller PICCO er ønskelig ved ustabil hemodynamikk og/eller hypotensjon. PA-kateter beholdes postoperativt hvis hypotensjon og vasopressorbehov foreligger ved avslutning av transplantasjonen. Vi bruker Noradrenalin som første valg og Pitresin som andre valg ved hypotensjon og lav perifer motstand. Vurder katekolaminer/inotropi ved sirkulasjonssvikt (Adrenalin, Dobutamin).

4.2.1 Smertestillende og sedasjon postoperativt - generelle retningslinjer

Voksne: Vurderes individuelt. Sterke smerter sees sjelden etter levertransplantasjon, immunmodulerende medikamenter som steroider bidrar til dette. Pasienter med normal syntesefunksjon, vil bli vurdert for EDA preop (INR <1,5 og blodplater >100*10⁹/L) og kan evt. ekstubereres ved operasjonsslutt hvis ukomplisert kirurgi. Ved oppvåkning på respirator, gis Fentanyl (1µg/kg/t) og Propofol (1-4mg/kg/t) som kontinuerlig infusjon. Ketorax, evt som PCA, benyttes etter ekstubering. Husk dokumentasjon på smerteskjema (F2.1). Paracetamol gies ikke de første dagene etter transplantasjon før transaminaser er normalisert. Unngå bruk av NSAIDS i tidlig postop fase (nefrotoksisitet).

Ved søvnproblemer brukes Zopiklone 7,5mg kombinert med analgetika. Propofol-infusjon kan unntaksvis brukes på Intensivavdelingen. Ved uro/angst kan et benzodiazepin (Vival, Midazolam) vurderes. Vallengan, Tolvon eller Sarotex kan vurderes hvis søvnproblemer vedvarer. Remeron brukes på indikasjon; depresjon.

Barn: Morfininfusjon: Morfin 1 mg/kg blandes med glukose 5% til 50 ml.
Doserings: 0,02-0,06 mg/kg/t (1-3 ml/t).

4.2.2 Venøs og arteriell tromboseprofylakse

Voksne: Inntil pasienten er fullt mobilisert (uansett mobiliseringsstatus de første 7-10 dager) gis Fragmin 5000 IE sc. hver dag. Pasienter som er transplantert pga levermalignitet bør ha 10.000 E daglig. Må vurderes mot blødnings- og transaminasestatus (særlig aktuelt første dagen). Ved blødningstendens kan døgndosen deles på morgen og kveld.

Ved full mobilisering seponeres Fragmin, og leverarterie tromboseprofylakse fortsetter med Albyl-E 75 mg daglig (tabl. eller supp.). Slik profylakse er spesielt viktig ved rekonstruksjoner av arterien eller ved graft til aorta. Pasienter som er transplantert pga hepatocellulært carcinom, fortsetter med Fragmin til utskrivelse.

Stent i a. hepatica: AlbylE 75 mg x 1 permanent (som alle levertx-pasienter i utgangspunktet får uansett) + Plavix 75 mg x 1 i 6 uker

Stent i v. portae: AlbylE 75 mg x 1 permanent (som alle levertx-pasienter i utgangspunktet får uansett) + Fragmin 5000 IE x 2 i 6 uker

Barn: De første 7 dagene postoperativt gis Heparin 200 IE/kg x døgn som kontinuerlig infusjon. I tillegg gis Macrodex 10 ml/kg x døgn over 6-8 timer operasjonsdøgnet postoperativt, samt dag 1, 2, 3 og 5 (maks. 500 ml/døgn). Barn med hyperkoagulabilitet kan ha antitrombin mangel. Antitrombin nivå i plasma måles daglig så lenge pasienten er på Intensiv, og ved verdier under 80 IE/l gis Atenativ 250 IE x 2 iv (evt høyere dose til barn over 15 kg). Dette må vurderes i forhold til blødnings- og transaminasestatus (særlig aktuelt første dager). Fra dag 6 startes det med acetylsalisylsyre 3 mg/kg x døgn (maks. dose 75 mg/døgn), og dette kontinueres det første året etter LT. Etter 7 dager skiftes fra heparininfusjon til Fragmin 60 IE/kg x døgn.

Det er viktig å forhindre dehydrering med hemokonsentrasjon og derved økt tromboseisiko. Det er derfor viktig at pasientene er velfylte. Ved avtagende diurese skal økt væsketilførsel prøves først. Diuretikabruk bør forsøkes unngått, og diuretika skal ikke gis uten godkjennelse av vakthavende tx-kirurg.

4.2.3 Laboratorieprøver og bakteriologi

Følgende laboratorieprøver skal tas daglig kl. 04.00 på Intensivavd.

| | |
|--------------------------|---|
| Hb | ASAT |
| Hct | ALAT |
| Hvite | Bilirubin |
| Trombocytter | LDH |
| Kreatinin | ALP |
| Urea | Gamma-GT |
| CRP (evt pro-Calcitonin) | INR |
| Na | Amylase |
| K | Glucose |
| Mg | Tacrolimus (kl 09) |
| Totalprotein | Kolesterol og triglycerider (man+ tors) |
| Albumin | P |
| Total Ca, ionisert Ca | |

Ved mistanke om hemolyse tas:

Fritt hemoglobin i plasma
LD
Haptoglobin
Retikulocytter
DAT

Prøver til bakteriologi og soppbestemmelse tas som rutine:

Ved fjernelse av dren (drensspiss) og CVK
Fra dren: Mandag og torsdag
Urin: Mandag og torsdag
Ekspektorat: Mandag og torsdag
Sår: Mandag og torsdag (hvis sekresjon)
Blodkultur samt prøver til bakteriologisk undersøkelse tas fra alle "åpninger" ved temperaturstigning > 38.0 °C

Prøver til virusdiagnostikk tas rutinemessig to ganger per uke (mandag + torsdag):

CMV-PCR, EBV serologi (barn)

4.2.4 Dren

Vanligvis er det innlagt ett eller to abdominaldren, ett på høyre side kranialt for leveren under diafragma mot øvre cava-anastomose, og ett på venstre side mot galleveier og karanastomoser.

Abdominale dren skal fjernes så fort som mulig, helst innen to døgn. Ved blødning eller alvorlig trombocyttopeni ($< 20 \cdot 10^9/L$) kan dren ligge noe lengre. Ved betydelig ascitesproduksjon kan dren vurderes å ligge utover 48 timer, evt legges pose over dreksåpningen. Drenfjernelse skal bestemmes av transplantasjonskirurg.

Galledren brukes ikke ved hepatico-jejunostomi. Ved "små" forhold kan det likevel være indisert med intern stent (feeding tube). Antibiotikaproylakse skal da gis.

Choledochoduodenostomi kan benyttes, dog ikke ved donor >70 år og allment dårlige pasienter.

Intern gallestent (duct-to-duct anastomose)

Av og til er gallegangen hos resipient eller donor så grasil eller sirkulasjonen så sparsom at det er indikasjon for å legge inn en intern stent (som ved ERCP). 10 cm/7 Fr, 12 cm/7 Fr (voksne) og 7 cm/5 Fr (barn) er tilgjengelig. Det bør ikke legges stent hvis den ikke glir lett ned i duodenum, da den ellers kan blir vanskelig å fjerne senere.

4.2.5 *Ulcusproylakse*

Voksne: Protonpumpehemmer intravenøst eller per os. Standard: Somac (pantoprazol) 40 mg x 1, iv eller po. Startes perioperativt. For pasienter uten tidligere ulcus eller dyspepsi vurderes seponering etter 3 mnd.

Barn: Ranitidin 2 mg/kg/dose iv gitt over 1 time (max 75 mg) 3 ganger daglig. Så snart pasientene er ekstubert gis Ranitidin 2 mg/kg x 3 po. og seponeres etter 3 måneder (hvis pasienten ikke har preoperativ ulcusanamnese). Ved utilstrekkelig effekt byttes til Pantoprazol (Somac) 0,6 mg/kg x 1 (evt x 2). Dosereduksjon ved nedsatt graffunksjon.

4.2.6 *Infeksjoner: postoperativ proylakse*

Peroperativ proylakse (se pkt. 3.4.2 og 3.4.3)

4.2.6.1 **Postoperativ proylakse mot bakterier, sopp og hepatitt B residiv**

Trimetoprim-Sulfa (Bactrim) gis som proylakse mot pneumocystis jirovecci-infeksjon. Første dose gis i.v/po andre postoperative dag: 1 ampulle (5 ml) til voksne, barn = 0,1 ml/kg. (1 ml = 16 mg TMS + 80 mg sulfamethoxazol). Peroral tilførsel så snart tarmfunksjon tillater, varighet totalt 6 mnd.. Oral dose til barn er 1/2 av terapeutisk døgndose gitt 1 gang daglig.

Diflucan benyttes som 1. linje proylakse. Mycamin eller annet echinocandin, for eksempel caspofungin, reserveres til erkjent resistens, terapivikt og invasive mykoser eller mistanke om det.

4.2.6.2 **Hepatitt B**

Anti-Hep B immunoglobulin til HBsAg positive pasienter. Deretter dosering på en slik måte at anti-HBs titer bevares >300 de første 14 dagene, senere titer >100 . (Barn: Individuell dosering)

Entecavir (Baraclude) 0.5 mg x 1 gis postoperativt i tillegg til anti-Hep B immunoglobulin til pasienter som er HBsAg positive ved tx.

4.2.6.3 CMV profylakse og behandling

I fravær av profylakse er forekomsten av aktiv CMV infeksjon 30 - 50% og av CMV sykdom 10-25%. Veldokumenterte risikofaktorer for CMV infeksjon er seropositiv donor/seronegativ resipient og rejsjonsbehandling.

CMV PCR analyseres x 1 per uke i 3 mndr etter tx. Fra 3. til 6. mnd analyseres CMV PCR hver 14. dag.

1. CMV profylakse. Det gis CMV profylakse til alle hvor donor er CMV positiv og resipient er CMV negativ og til alle som transplanteres for akutt fulminant leversvikt: Valcyte 900 mg x 1 i 3 mndr og CMV PCR undersøkelse x 1 per uke første 6 mndr etter tx. (Profylakse i 6 mndr kan vurderes hos pasienter som har vært svært immunosupprimerte.)

2. Preemptiv behandling. Det gis preemptiv behandling hvis CMV PCR blir positiv (nivå som skal utløse behandling må diskuteres individuelt) uten andre funn eller symptomer:

Induksjonsbehandling med Valcyte 900 mg x 2 til 2 negative CMV-PCR, men ikke kortere enn 2 uker. Deretter monitorering med ukentlig CMV PCR i 3 mndr (og hver 14. dag fram til 6 mndr posttx.)

3. CMV sykdom (CMV PCR positiv + benmargsdepresjon, hepatitt, nefritt, colitt eller annen organmanifestasjon av CMV):

Induksjonsbehandling med Valcyte 900 mg x 2 til 2 negative CMV-PCR, men ikke kortere enn 2 uker.

Sekundærprofylakse med Valcyte 900 mg x 1 i 1 – 3 mndr, kan vurderes, med den lengste varigheten hos "høyrisikopasienter". Deretter monitorering med ukentlig CMV PCR i 3 mndr (og hver 14. dag fram til 6 mndr posttx). "Høyrisikopasienter" inkluderer for eksempel pasienter hvor donor er CMV positiv og resipient CMV negativ, høye tall for CMV-PCR og gjentatte CMV infeksjoner.

Valcyte brukes foreløpig ikke hos barn.

Hvis pasienten ikke kan ta peroral medisin gis:

Iv Ganciclovir 5 mg/kg som profylakse og iv Ganciclovir 10 mg/kg som behandling.

4. Ved rejsjonsbehandling med ATG gis CMV profylakse:

Valcyte 900 mg x 1 i 3 mndr.

Pasienter som får rejsjonsbehandling med SoluMedrol skal monitoreres med CMV-PCR x 1 per uke i 3 mndr.

NB! Valcytedosen må justeres ved redusert nyrefunksjon.

Valcyte: blå resept, pkt Z94.4

Ved manglede respons på behandlingen, må CMV resistens vurderes.

4.2.6.4 Levertransplanterte pasienter som har vært eksponert for varicellasmitte

Pasienter må så langt som mulig unngå varicellaeksposisjon, inkludert kontakt med andre som har vært utsatt for smitte.

Varicellaserologi skal foreligge som ledd i levertx-utredningen.

Seronegative pasienter

Posteksposisjonsprofylakse med VZ-immunglobulin (kan bruke i.v. immunglobulin 0.4g/kg).

- 125 units/10 kg vekt
 - Maks 635 units
- Gis innen 96 timer etter eksponering, men så snart som mulig
- Er ikke effektivt ved sykdomsutbrudd

- Behandling med Valtrex startes samtidig (se under)

Seropositive pasienter

- Valtrex tbl (bedre enn Zovirax tbl) (evt. Zovirax i.v.)
- 1 g x 3 i 7 dager
- Begrenset klinisk erfaring gir holdepunkter for at dette er effektivt, men det foreligger ikke prospektiv evaluering

Grad av sykdom korrelerer bare med om man er IgG positiv eller negativ og ikke med titer.

Alvorlighet av sykdom reduseres med reduksjon av immunsuppresjonen.

4.2.6.5 Behandling av bakterie- og soppinfeksjoner

Bakterie- og soppinfeksjoner inntreffer ofte de første dager og uker etter transplantasjonen. Mistanke om alvorlig infeksjon vekkes ved nedsatt almenntilstand, stigende CRP, fall i trombocytter, stigende/fallende hvite blodlegemer. Feber er ikke obligat. Ved sopp- eller virus- infeksjon er CRP ofte <100 mg/l. Procalcitonin kan ikke tillegges vekt i den tidlige postoperative fasen.

Ved mistanke om infeksjon må en aktivt søke etter fokus. Vanligste utgangspunkt er abdomen (abscess/hematom rundt lever, gallelekkasje). Andre foci er lunger, urinveier og kateterutløst sepsis. Spesielt bør det tenkes på galleveisinfeksjon. Disponerende for bakterie- eller soppinfeksjon er dårlig preoperativ almenntilstand, og etter reoperasjoner. Antibiotikabehandling disponerer også for soppinfeksjon.

Ved mistanke om alvorlig bakteriell infeksjon behandles med bredspektret antibiotikum, f. eks. meropenem og vancomycin. Adekvat prøvetaking (flere blodkulturer, punksjon/drenasje av abscessmateriale, galle, etc.) må gjøres før antibiotikabehandling startes. Soppinfeksjon behandles med fluconazol (Diflucan), caspofungin (Cancidas), micafungin (Mycamine), vorikonazol (Vfend) eller amphotericin B (AmBisome).

Problempasienter kan diskuteres tverrfaglig med infeksjonsmedisiner.

4.2.7 Evaluering av graftet

Leverprøver er avgjørende for vurdering av graftfunksjonen, men det er ingen enkelt blodprøve som lar oss evaluere leverfunksjon:

Laktat: Stoffskiftesfunksjon (obs andre ischemikilder)

Transaminaser (ALAT/ASAT): Indikator på celledskade (ikke funksjon)

INR og albumin: Syntesefunksjon

Bilirubin (total/konjugert): Gallestoffskifte, kolestase

ALP: Kan indikere gallestase, men er relativt uspesifikk
GT: Svært uspesifikk

Sirkulasjonsforstyrrelse

Leverarterieokklusjon (HAT) forekommer og insidensen er 2 - 3%. Portvenetrombose, trombose av v. cava inf. og levervener er sjeldnere, men kan også inntreffe. Undersøkelse med Doppler-Ultralyd bør gjøres innen 4 timer etter tx. Hvis det er tvil om sirkulasjonsforholdene ved vanlig UL skal det gjøres kontrast-forsterket UL (CEUS) evt. CT- eller MR-angiografi. Dersom den kliniske mistanken er sterk nok etter vanlig UL vurderes direkte operasjon.

Førstehåndsalternativet for behandling av arterieokklusjon eller stenose tidlig postoperativt er kirurgisk intervensjon. Senere i forløpet (etter 3 uker) vurderes arteriografibildene sammen med det kliniske bildet. Eventuell ballongdilatasjon/stent avgjøres i samråd mellom levertx-kirurg, hepatolog og radiolog.

Trombolysbehandling kan overveies i sjeldne tilfeller via selektivt innlagt arteriekateter etterfulgt av Heparin iv 200 IE/kg/døgn eller Fragmin 100 IE/kg/døgn s.c.

Preservasjonsskade

Transaminasestigning (ASAT/ALAT) til over 2000 U/L første dag etter transplantasjonen gir mistanke om preservasjonsskade. Imidlertid kan dette også tyde på at det foreligger en alvorlig sirkulasjonsforstyrrelse av graftet. Dette skal utløse Doppler Ultralyd eventuelt med kontrast og angiografi hvis Ultralyd ikke er konklusiv.

Galleveiskompikasjoner

De vanligste er gallelekkasje, stenose, striktur eller sludge i galleveiene. Avklarende undersøkelser er ultralyd av lever/galleveier, MRC og ERC. Antibiotikaproylaks bør gis ved ERC (eks Cefuroxim 1,5 g iv ved normal nyrefunksjon).

Akutt rejeksjon

20 - 30% av pasienter som blir levertransplantert vil oppleve akutt rejeksjon av graftet. Generelt forekommer akutt rejeksjon hyppigst de tre første måneder og ofte allerede i løpet av den første uken. Vanligst er markert stigning i transaminaser, men krypende stigning i bilirubin alene er ikke helt sjelden. Symptomer som temperaturstigning og smerte over graftet er sene tegn til rejeksjon. Diagnosen sikres ved leverbiopsi før behandling startes (se pkt. 4.3.1.). C4D tas med tanke på antistoffmediert rejeksjon. For histologisk klassifikasjon av rejeksjon, se pkt. 4.3.2.

4.2.8 Ernæring

Pasientene er ofte i dårlig ernæringstilstand preoperativt og det er viktig å starte tidlig postoperativt med ernæring. Nødvendig kaloribehov ligger 20 - 50% over basalbehovet bl.a. fordi steroider stimulerer katabolismen.

Voksne: Vanligvis inntar pasientene føde per os allerede dag 1 postoperativt. Ved til legges en naso-jejunal sonde på operasjonsstuen og man starter ernæring 20 ml/t dag 1 som suksessivt økes til 75 ml/t.

Barn: Kalorimengden som barnet skal ha, regnes ut daglig. Ernæringsfysiolog fra Barneklubben bør involveres i dette arbeidet.

4.2.9 *Nevrologi/Psykiatri*

Nedsatt bevissthet og konfusjon kan være tegn på redusert leverfunksjon. CNS-affeksjon bedømmes av nevrolog, og Nevrofysiologisk laboratorium skal kontaktes. Det vil være aktuelt å utføre CT og/eller MR caput, EEG, AER, SEP og ultralyd caput (på små barn) for å kartlegge omfanget av affeksjonen. Andre årsaker til CNS-affeksjon er elektrolyttforstyrrelser som svingninger i plasma natrium konsentrasjonen. CNS kan også være affisert ved sepsis, uremi eller etter toksisk påvirkning av medikamenter.

Spesielt skal man være oppmerksom på den uheldige kombinasjonen av lavt serum kolesterol og calcinurinhemmer. Kramper kan gi mistanke om tacrolimusintoksikasjon. Andre årsaker til kramper er hypokalsemi (måle ionisert kalsium), lavt serum magnesium, pontin myelinolyse ved hyponatremi, eller overhydrering. Intracerebrale blødninger kan også inntreffe. Utløsende faktorer kan være hypertoni, høy INR og lave trombocyttdverdier.

Ved tegn på agitasjon, angst, hallusinasjoner og konfusjon, kan det være aktuelt å kontakte Psykosomatisk avdeling eller Seksjon for barne- og ungdomspsykiatri (BUP). Årsakene til slike reaksjoner er ofte sammensatte. Noen pasienter er testet ved Psykosomatisk seksjon/BUP før transplantasjonen og ofte kan en slik utvikling forutses. Dette skjer særlig hvis leverfunksjonen blir nedsatt eller at pasienten blir utsatt for komplikasjoner som reaksjon, infeksjon eller reoperasjon. Vanligvis er slike reaksjoner forbigående.

4.3 REJEKSJONSDIAGNOSTIKK

4.3.1 *Biopsier*

Biopsi pre- eller postoperativt utføres av Radiologisk avdeling (ultralydveiledet). Det brukes through-cut nål (grovnål). Intraoperative biopsier kan i utvalgte tilfeller (tumormistanke osv.) tas som skjære-biopsier med nøye hemostase.

Ø.hj. biopsier legges på saltvann og bringes til Avd. for patologi uten unødig forsinkelse. For å bedre logistikken bør ansvarlig lege avtale telefonisk med vakthavende patolog/bioingeniør. Rutinebiopsier fikseres i formalin.

Rutinebiopsier

Biopsi tas:

- Rutinemessig preoperativt av donorlever
- Kan vurderes tatt intraoperativt etter reperfusjon (null-biopsi)
- Ved mistanke om reaksjon og før reaksjonsbehandling
- For å vurdere effekten av reaksjonsbehandling, eller ved uklare tilstander med patologiske leverprøver

Før biopsi tas Hb, INR, APTT og trombocytter. Intervensjonsskjema må utfylles.

Ved INR >2.0 og/eller trombocytter <40 000 gis Octaplas eller trombocyttkonsentrat etter diskusjon med vakthavende levertx kirurg og evt. intervensjonsradiolog.

4.3.2 *Klassifikasjon av reaksjon*

Det viktigste for klinikerne er om det foreligger reaksjon eller ikke.

Behandlingsopplegget er det samme uansett grad av reaksjon. Graderingen skal i første rekke være en hjelp ved diagnosen og kan brukes for senere analyser.

Det kreves at biopsien inneholder minst 5 portalfelt for at den skal anses som representativ. Hvis problemstillingen er kronisk rejeksjon, kreves minst 10 portalfelt.

Akutt rejeksjon

Akutt rejeksjon karakteriseres av portal betennelse, betennelse i og skade av galleganger samt betennelse subendotelialt (endotelitt) i vener (i sjeldne tilfelle også i arterier). Hver av disse parametrene graderes på en skala 0-3 og adderes i en summert score: Rejeksjons Aktivitets Indeks (RAI). C4D-positivitet gir mistanke om antistoffmediert rejeksjon.

RAI-score

| | |
|-----|--------------------------------------|
| 0-2 | Ingen rejeksjon. |
| 3 | Grensetilfelle ("Banff borderline"). |
| 4-5 | Lett rejeksjon |
| 6-7 | Moderat rejeksjon |
| 8-9 | Uttalt rejeksjon |

Kronisk rejeksjon

Kronisk rejeksjon i levertranplantat er relativt sjeldent med en begrenset insidens på 3-5% hos dagens resipienter. Histologisk diagnose av kronisk rejeksjon bygger på 3 parametere:

1. Atrofi/pyknose av gallegangsepitelet med eller uten tap av galleganger
2. Oblitererende arteriopati med skumceller
3. Gallegangstap i mer enn 50% av portalområdene

Ettersom arterier i bare liten grad er representert i biopsier, bygger kronisk rejeksjonsdiagnose i biopsier på gallegangsforandringer. Slike kan imidlertid skyldes andre tilstander som f eks cholangiopati, leverarterie-striktur eller trombose, toksisitet av legemidler eller virusinfeksjon. Slike tilstander må derfor utelukkes om gallegangsforandringene skal kunne tolkes som kronisk rejeksjon. En hovedhensikt med Banff-klassifiseringen av kronisk rejeksjon har vært å kunne identifisere en gruppe pasienter med tidlig kronisk rejeksjon som vil ha nytte av endret immunosuppressivt regime.

4.4 GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD)

Feber, diaré, hudexanthen noen uker etter transplantasjon kan skyldes GVHD på grunn av overførte donor T-lymfocytter. Ved mistanke kontaktes IMMI for HLA typing med sikte på påvisning av sirkulerende donor T-lymfocytter, og hudbiopsi utføres.

5 IMMUNSUPPRESJON

5.1 INDUKSJONS- OG VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

Standard induksjonsterapi etter levertransplantasjon er trippel behandling med Solumedrol/Prednisolon, Prograf bid (alternativt Sandimmun Neoral) og CellCept. Pasienter med høy immunologisk risiko (PSC, PBC, autoimmun hepatitt), pasienter som transplanteres med ABO inkompatibel lever, DSA eller mot positiv cross match skal i tillegg ha induksjonsbehandling med IL-2 antagonist (Simulect) og høy dose Solumedrol (1000 mg) peroperativt.

Mange pasienter har tendens til hepatorenalt syndrom eller nedsatt nyrefunksjon av annen årsak på transplantasjonstidspunktet. I tillegg utvikler opptil 20% av levertransplanterte pasienter nyresvikt over tid. Uttalt nyrepåvirkning postoperativt kan kreve dialyse og forlenge det postoperative forløp. Pasienter med eGFR < 50-60 mL/min/1.73m² bør ha delayed oppstart av calcinurinhemmer (CNI) og induksjonsbehandling Simulect. CNI startes i lav dosering når nyrefunksjonen bedres eller etter 7 dager postoperativt.

Tacrolimus (Advagraf) som en dgl dose er muligvis gunstig i forhold til rejeksjon, nyrefunksjon og adherence. Om mulig anbefales konvertering fra Prograf bid til Advagraf, i løpet av den postoperative perioden når pasienten er innlagt på gastromedisin.

5.1.1 Standard induksjons- og vedlikeholdsbehandling VOKSNE

Se pkt 5.1.4 for HCV infeksjon

Immunologisk lavrisiko pasienter

| Standard induksjons- og vedlikeholdsbehandling VOKSNE (lav immunologisk risiko) | | | |
|---|-----------------------------------|---|-----------|
| Dag | Solumedrol® iv Prednisolon® po | Prograf® (evt Advagraf® konversjon) Kons. | CellCept® |
| 0 | 500 mg iv | 0.05-0.1 mg/kg/døgn | |
| 1 | 20 mg | 5-10 µg/l | 1 g x 2 |
| 2 | 20 mg | 5-10 µg/l | 1 g x 2 |
| 3 | 20 mg | 5-10 µg/l | 1 g x 2 |
| 4 | 20 mg | 5-10 µg/l | 1 g x 2 |
| 5 | 20 mg | 5-10 µg/l | 1 g x 2 |
| 6 | 20 mg | 5-10 µg/l | 1 g x 2 |
| 7 | 20 mg | 5-10 µg/l | 1 g x 2 |
| 8-30 | 20 mg | 5-8 µg/l | 1 g x 2 |
| 31-60 | 15 mg | 5-8 µg/l | 1 g x 2 |
| 61-90 | 10 mg | 5-8 µg/l | 1 g x 2 |
| 91-180 | 7.5 mg | 3-8 µg/l | 1 g x 2 |
| 181-360 | 5 mg | 3-6 µg/l | 1 g x 2 |
| > 360 | 0 | 3-6 µg/l | 0.5 g x 2 |

Immunologisk høyrisiko pasienter

| Standard induksjons- og vedlikeholdsbehandling VOKSNE (høy immunologisk risiko) | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------|--|-----------|
| Dag | Solumedrol® iv Prednisolon® po | Simulect® | Prograf® (evt Advagraf® konversjon) Kons. | CellCept® |
| 0 | 1000 mg iv | 20 mg | | |
| 1 | 20 mg | | | 1 g x 2 |
| 2 | 20 mg | | | 1 g x 2 |
| 3 | 20 mg | | | 1 g x 2 |
| 4 | 20 mg | 20 mg | 0.05-0.1 mg/kg/døgn | 1 g x 2 |
| 5 | 20 mg | | (5-10 µg/l) | 1 g x 2 |
| 6 | 20 mg | | (5-10 µg/l) | 1 g x 2 |
| 7 | 20 mg | | (5-10 µg/l) | 1 g x 2 |
| 8-30 | 20 mg | | (5-10 µg/l) | 1 g x 2 |
| 31-60 | 15 mg | | (5-10 µg/l) | 1 g x 2 |
| 61-90 | 10 mg | | (5-10 µg/l) | 1 g x 2 |
| 91-180 | 7.5 mg | | (5-8 µg/l) | 1 g x 2 |
| 181-360 | 5 mg | | (5-8 µg/l) | 1 g x 2 |
| > 360 | 5 mg | | (3-8 µg/l) | 0.5 g x 2 |

5.1.2 Induksjons- og vedlikeholdsbehandling – BARN

| Dag | Solu-Medrol® Prednisolon® | Simulect® | Takrolimus (kons.) | CellCept® (kons.) |
|---------|----------------------------------|-----------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 0 | 12 mg/kg | 10 mg | | |
| 1 | 1,5 mg/kg | | 0,05 mg/kg x 2 døgn (5-15 µg/l) | 600 mg/m ² x 2 (3-5 µg/l) |
| 2 | 1,5 mg/kg | | (5-15 µg/l) | |
| 3 | 1,5 mg/kg | | (5-15 µg/l) | |
| 4 | 1,5 mg/kg | 10 mg | (5-15 µg/l) | |
| 5-9 | 1,0 mg/kg | | (5-15 µg/l) | |
| 10-14 | 0,5 mg/kg | | (5-15 µg/l) | |
| 15-30 | 0,4 mg/kg | | (5-15 µg/l) | |
| 31-60 | 0,3 mg/kg | | (5-10 µg/l) | |
| 61-90 | 0,25 mg/kg | | (5-10 µg/l) | |
| 91-120 | 0,5 mg/kg hver 2. dag | | (5-10 µg/l) | |
| 121-180 | 0,4 mg/kg hver 2. dag | | (5-10 µg/l) | |
| 181-360 | 0,3 mg/kg hver 2. dag | | (5-8 µg/l) | |
| > 360 | Minimum 2,5 mg/kg hver 2. dag | | (3-8 µg/l) | |

Rejeksjonsbehandling Barn (se pkt 5.2.3)

5.1.3 Induksjons- og vedlikeholdsbehandling – alternativ med cyclosporine A (voksne og barn)

Pasienter med tacrolimus intoleranse eller annet kan få cyclosporin A (Sandimmun Neoral) i stedet for tacrolimus

| Dag | Solu-Medrol® Prednisolon® | Sandimmun Neoral® (kons) | CellCept® |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Under operasjon | Som over | | Som over |
| 1-14 | | 10 mg/kg po | |
| 15-30 | | (240–320) | |
| 31-60 | | (200–240) | |
| 61-90 | | (120-200) | |
| 91-120 | | (80-120) | |
| 121-180 | | (80-100) | |
| 180-360 | | (60-80) | |
| >360 | | (60-80) | |

Doseringsanvisninger for immunosuppressive medikamenter

Steroider

Fra dag 1 gis SoluMedrol®/Prednisolon® gis intravenøst eller peroralt x 1 i døgnet. Til barn gis steroider i 1 dose/døgn fra dag 10. Fra dag 91 gis barn steroider hver annen dag.

Hos voksne bør Prednisolon trappes ned til 5 mg fra 6 måneders kontroll (hvis ikke før) og kan ofte seponeres etter 6 måneder (trappes ut over 4-6 uker).

Voksne pasienter med **autoimmun leversykdom** skal ha 5 mg Prednisolon livslangt. Uttalt osteoporose, vanskelig regulerbar diabetes mellitus og andre steroidbivirkninger kan være indikasjon for å seponere Prednisolon også hos disse.

Tacrolimus (Advagraf® Prograf®, Tacni®)

Advagraf er innført som standard calcinurinhemmer fra dag 4 (nyrebesparende) under samtidig dekke av Simulect®, inntil vi har fått erfaring med preparatet. Høy takrolimuskonsentrasjon initialt er vist å påvirke nyrefunksjonen negativt over tid. For å bli kjent med bruken av preparatet titreres dosen opp med tanke på å nå konsentrasjonen 5 -10 µg/l i løpet av en uke postoperativt. For øyeblikket er Advagraf® dosen 2-3 mg uavhengig av kroppsvekt. Pasienter som har lav immunologisk risiko (se over) og normal nyrefunksjon skal etter hvert få trippelbehandling uten Simulect®. Hvis pasienten trenger store doser Advagraf/ Prograf for å komme opp i terapeutisk vindu, kan det gis sammen med 100 ml grapefruktjuice x 1.

Pasienter som ikke kan ta Advagraf® per os, behandles med tacrolimus mikstur (Modigraf®).

Prograf® og Tacni® er ikke-substituerbare preparater selv om begge inneholder takrolimus.

Cyclosporin (Sandimmun Neoral®)

Neoral gis initialt i oral dosering. Første dose gis på det tidspunkt på døgnet som kommer først (enten 09:00 eller 21:00) etter at operasjonen er avsluttet. Den initiale dose (5 mg/kg/12 timer; dvs. 10 mg/kg/døgn) gis hvis nyrefunksjonen er god, dvs. diurese >1 ml/kg/time. Ved nedsatt nyrefunksjon skal dosen individualiseres og reduseres etter avtale med vakthavende transplantasjonskirurg. Cyclosporin A kan også gis iv 1.5 mg/kg som infusjon over 4 timer.

Mykofenolatmofetil (MMF) (CellCept, Myfenax, Myfortic, Mykofenolatmofetil)

Gis oralt i dose 1,0 g/12 timer. Bivirkninger er særlig fra gastrointestinaltractus. Leukopeni forekommer og medfører dosereduksjon.

Dosen reduseres i utgangspunktet ved 12 måneders kontroll til 500 mg x 2, avhengig av takrolimusnivå og nyrefunksjon. Vedlikeholdsdose 1000 mg x 2 er aktuelt hos pasienter som tolererer dette godt og som er avhengig av noe lavere takrolimuskonsentrasjon pga nyreskade.

Sirolimus (Rapamune®)

Skifte fra tacrolimus til sirolimus pga kreatininstigning bør gjøres relativt tidlig, fortrinnsvis innen 12 måneder, men senere skifte kan være aktuelt.

Pasienter som er levertransplanterte pga HCC, CCA eller annen malign lidelse skal i utgangspunktet skifte fra tacrolimus til sirolimus (Rapamune) 4 til 6 uker etter Ltx (individualiseres). Rapamune reduserer sårtilheling og gis derfor ikke rett etter levertx. Rapamune må også erstattes med Prograf før planlagte kirurgiske inngrep (for eksempel operativ behandling av ventralhernie) (fortrinnsvis 4 uker før planlagt kirurgi og tilbake 4-6 uker etter). Ved skifte fra Rapamune til Prograf, gis verken Rapamune eller Prograf i 1 døgn, før man starter med Prograf (kfr. lang halveringstid for Rapamune).

Skifte fra Prograf til Rapamune kan gjøres på følgende måte:

- Prograf seponeres etter kveldsdose
- Rapamune startes neste dag og gis som 4 mg x 1 i 5 dager, deretter 3 mg x 1
- Sirolimuskonsentrasjon måles ved overgang til 3 mg x 1

Anbefalt sirolimuskonsentrasjon (individualiseres):

Dag 31-60: 8-12 ng/ml

Dag 61-360: 5-10 ng/ml

> Dag 360: 4-6 ng/ml

Sikte mot sirolimus monoterapi fra 12 måneder etter tx. MMF reduseres ved 6 måneder, seponeres ved 12 måneder (individualiseres).

5.1.4 Retningslinjer for pasienter med HCV infeksjon

Immunsuppresjon: HCV pasienter holdes generelt lavt i immunsuppresjon.

CellCept :1g x 2

Dosereduksjon til 500 mg x 2 mellom 6 og 12 måneder post-tx hvis mulig.

Vurder om CellCept kan seponeres før oppstart av HCV behandling.

Prograf: Nivå for tacrolimus som for andre levertransplanterte pasienter (se tabell)

Prednisolon: Steroider bør seponeres etter 6 måneder.

Monitorering: Kvantitativ HCV RNA undersøkelse

Før tx, etter 1 uke, 3 uker og 12 uker. Deretter ved rutinekontroller ved OUS-RH. Ved behandlig – se nedenfor.

Leverbiopsi

Tas rutinemessig av alle HCV RNA positive tx pasienter 6 og 12 mnd etter tx, deretter ved kontrollene 2, 3, 5 og 10 år.

5.1.5 HCV og HBV behandling:

Indikasjon

Behandling av HCV recidiv har tidligere vært komplisert, ikke minst har bruk av interferon vært forbundet med til dels store problemer. Per september 2014 ser det ut som om standardbehandlingen for HCV recidiv etter transplantasjon vil være bruk av antivirale midler; sofosbuvir og simeprevir (godkjent i Norge per 1.9.14) samt daklatasvir. Enkeltpasienter vil få tillegg av ribavirin. I løpet av 2015 forventes ytterligere antivirale medikamenter som kan medføre endringer på de retningslinjer som er skissert nedenfor.

Responsratene ved behandling med de nye antivirale midler synes å være over 90% (sustained viral response) – for i alle fall genotype 1-2 og 4, mulig noe lavere ved genotype 3, det synes ikke å være klinisk viktige interaksjoner med de kjente immunosuppressive medikamentene. .

Behandling bør ikke uten videre startes før HCV recidiv er erkjent (bioptisk og biokjemisk) – behandlingen skal kun startes i tett samarbeid med Seksjon for fordøyelsessykdommer OUS-RH, fortrinnsvis ved at pasientene tas inn og behandlingen startes her.

Det planlegges følgende behandlingsopplegg:

| | |
|-------------------|--|
| Genotype 1,2 og 4 | Sofosbuvir 400 mg daglig + simeprevir 150 mg daglig – 12 eller 24 uker |
| Genotype 3 | Sofosbuvir 400 mg daglig + daklatasvir 60 mg daglig i 24 uker |

Behandlingen startes ved Seksjon for fordøyelsessykdommer OUS-RH. Før oppstart skal det foreligge leverbiopsi som bekrefter HCV recidiv (biopsi innen siste 12 måneder, HCV RNA skal være positiv - innen siste 2 måneder og det skal foreligge tilsvarende "fersk" HCV RNA kvantitering).

Endepunkt

Målet er å oppnå sustained virological response (SVR) som er definert som negativ HCV RNA undersøkelse 3 måneder etter avsluttet HCV behandling

Kontroller under behandling:

Under behandling skal pasienten kontrolleres med blodprøver x 2 per uke de første 4 uker, deretter ukentlig – det skal ved hver kontroll tas følgende prøver

Hematologi (Hb, hvite, plater)
Elektrolytter (Na, K), urinstoff, kreatinin, bilirubin, ASAT, ALAT, GT, ALP, CRP, albumin, amylase, glukose, takrolimus (evt sirolimus)

HCV RNA skal kvantiteres etter 1, 2 – 4 – 8 og 12 uker samt 4 og 12 uker etter avsluttet behandling (ved 24 ukers behandling prøver også etter 18 og 24 ukers behandling)

FT4, TSH, triglycider, kolesterol, HbA1c samt ferritin måles før oppstart, etter 4 og 12 uker (samt etter 24 ved 24 ukers behandlingsvarighet)

Retningslinjer for pasienter med HBV infeksjon (se også pkt 3.4.3, pkt 4.2.6.2)

Pasienter som er HBV DNA positive før transplantasjon, skal normalt behandles med antiviralt medikament allerede før transplantasjonen (entekavir - Baraclude® - er normalt førstehåndvalg). Behandlingen kontinueres etter transplantasjonen. Samme behandling gis normalt etter transplantasjonen til de som kun er anti HBcAg positive – disse vil ha en viss risiko for reaktivering av sin HBV infeksjon under immunsuppresjonen.

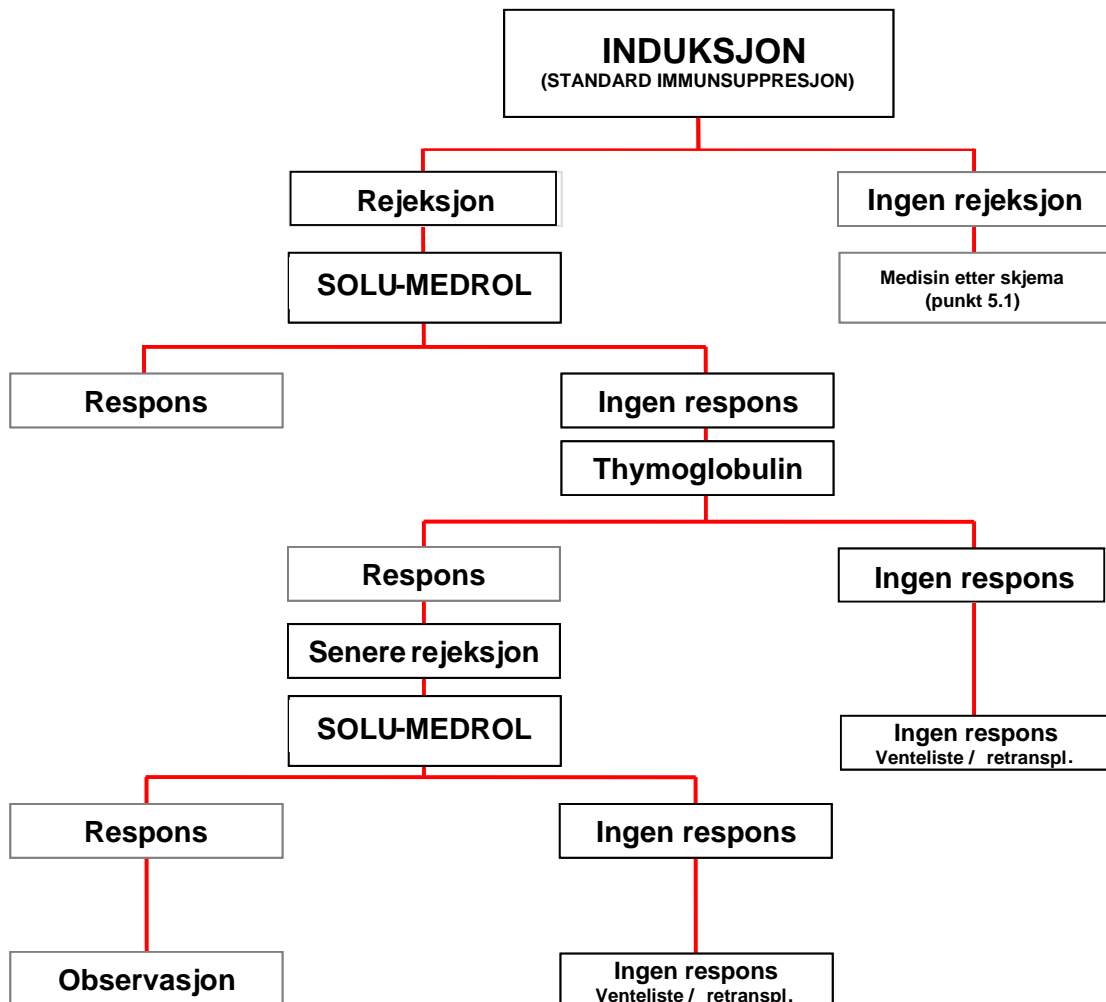
Pasienter med kjent aktiv HBV infeksjon (HBsAg, HBV DNA og/eller HBeAg positive) vil normalt få høytitret anti HBs (Venbig eller lignende) under hepatektomien. Deretter gis anti HBs slik at titeret er >300 U/l de første 3 uker etter transplantasjonen, deretter gis doser som sikrer titer >100 U/l videre. Doseringen må individualiseres. P.t. gis anti HBs immunoglobulin som i.v. infusjon hvilket krever at det gis ved sykehus (poliklinisk). Bruk av i.m. eller subcutan injeksjon (Zutectra) vil være aktuelt.

Tradisjonelt har man kontinuert både antiviralt medikament (tidligere lamivudin) og anti HBs. De nyere antivirale medikamenter (entekavir og tenofovir) som monoterapi synes imidlertid å gi tilstrekkelig beskyttelse mot recidiv av HBV infeksjon etter transplantasjon – slik at behandling med anti HBs kan avsluttes 1-2 år etter transplantasjonen. Dette bør imidlertid alltid diskuteres med Seksjon for fordøyelsessykdommer ved OUS-RH.

5.2 REJEKSJONSBEHANDLING

5.2.1 *Prinsippskisse*

Start av rejeksjonsbehandling bygger på histologisk verifisering (pkt. 4.3.2). Følgende prinsipielle behandlingsalternativ velges:



5.2.2 *Rejeksjonsbehandling - Voksne*

- I. Solu-Medrol 1 g iv dag 1. Deretter Solu-Medrol 0,5 g iv dag 2, 3 og 4. Hvis effekt, videre behandling i dose 0,250 g til maksimum 3 gram.
- II. Ved manglende avflatning/reduksjon av leverfunksjonsprøver og annen årsak er utelukket økes Prografdosen til target kons 10-15 µg/l.
- III. Pasienter som får rejeksjonsbehandling med Solu-Medrol skal monitoreres med CMV-PCR x 1 per uke i 3 mndr.

Thymoglobulin brukes slik som vist i prinsippskissen.

5.2.3 Rejeksjonsbehandling - Barn

- I. Solu-Medrol 10 mg/kg iv dag 1. Deretter 5 mg/kg iv dag 2, 3 og 4. Videre dosering med 2.5 mg/kg/døgn etter individuell vurdering. Oral Prednisolon økes til 0,5 mg/kg/døgn hvis lavere dose prerejeksjon
- II. Ved manglende avflatning/reduksjon av leverfunksjonsprøver og annen årsak er utelukket økes Advagrafdosen til target kons 10-15 µg/l.

Thymoglobulin brukes slik som vist i prinsippskissen.

5.2.4 Retningslinjer for bruk av medikamenter for rejeksjonsbehandling

Solu-Medrol (Se prosedyre i eHåndbok for praktiske detaljer)

Voksne: Tørrstoffet blandes i medfølgende væske og deretter i 100 ml NaCl 0,9 %. Infunderes i perifer eller sentral vene over 1 time (med INFUSOMAT).

Barn: Opptil 30 mg/kg gis langsomt iv over 15 min. Det er ikke nødvendig å blande med ekstra væske.

Thymoglobulin (ATG) (NB – viktig! Se prosedyre i eHåndbok for forberedelser og praktisk gjennomføring)

Dosering:

Dag 1: 2.5 mg/kg

Fra dag 2: Dosen bestemmes med T-celle monitorering som gjøres daglig. (CD3-positive T-lymfocytter). Hvis CD3 positive T-lymfocytter $< 0.05 \times 10^9/l$, skal det ikke gis Thymoglobulin. Thymoglobulin skal gis hvis T-lymfocytter $> 0.05 \times 10^9/l$ eller hvis det er dobling av celletallet fra dagen før. Vanlig Thymoglobulin-dose etter første dag er 1 mg/kg. Behandlingstiden er 7-12 dager.

Før første dose:

- Det tas "nullprøve" til T-celle telling (5 ml blod på EDTA-glass (lilla kork)).

Premedikasjon før første dose:

- Solu-Medrol 250 mg (voksne) blandes i 100 ml NaCl 0,9 % og gis som iv infusjon over 1.5 - 2 timer og avsluttes umiddelbart før Thymoglobulin gis.

Barn: Solu-Medrol 2,5 mg/kg. Blandes i 20 ml NaCl 0,9 % og gis i sprøytepumpe over 20 min.

- Deksklorfeniramin 5 mg iv - gitt over 1-2 min umiddelbart før Thymoglobulin gis (voksne).
- **Barn:** 1-2 mg
- Paracetamol 1 g p.o (voksne)

Første dose Thymoglobulin, barn: Individuell dosering av total volum og infusjonshastighet.

Premedikasjon senere doser:

- Ved senere Thymoglobulindosering gis ingen premedikasjon dersom pasienten ikke reagerer på første injeksjon. Dersom reaksjon på første Thymoglobulindose, må premedikasjon før neste dose ordineres av lege.

Thymoglobulin kan oppbevares 24 timer i kjøleskap, eller 12 timer i romtemperatur etter at det er utblandet.

Ved rejeksjonsbehandling med ATG gis CMV profylakse:

Valcyte 900 mg x 1 i 3 mndr. (utelates hvis både donor og recipient er CMV neg.)

Hvis pasienten ikke kan ta peroral medisin gis:

Iv Ganciclovir 5 mg/kg som profylakse og iv Ganciclovir 10 mg/kg som behandling.

Retningslinjer for T-lymfocytelling

Prøvetidspunkt:

Forut for første dose av Thymoglobulin samt 6-24 timer etter første dose (i praksis vil dette si neste morgen).

Prøvemateriale:

5 ml blod på EDTA-glass (lilla kork). Blandes godt. Merkes med pasientnavn, prøvedato med klokkeslett og hvilke av de ovennevnte prøver det dreier seg om. Sendes til Avdeling for medisinsk biokjemi med rekvisisjon der man fyller ut for ønsket prøve (CD3-positive T-lymfocytter).

Terapeutisk T-celletall: $< 0,05 \times 10^9 / l$.

6 OPPFØLGING

6.1 RUTINEKONTROLLER

6.1.1 Tidsintervaller og prøver, informasjon til henvisende leger/sykehus

Oppfølgingen av levertransplanterte skjer dels ved fastlagte rutineinnleggelse/kontroller ved Seksjon for fordøyelsessykdommer eller Barnemedisinsk avd., OUS, Rikshospitalet, dels ved kontroller hos egen lege eller ved lokalsykehus. Pasienten overføres fra Barnemedisinsk avd. til Seksjon for fordøyelsessykdommer det året pasienten fyller 18 år.

Pasienten skal komme til rutinekontroller etter 3 mnd, 6 mnd, 1, 2, 3, 5, 7 og 10 år. Senere hvert 5. år. (barn følges hvert år frem til 18 års alder). Pasienter undersøkes etter følgende opplegg:

| | 3 mnd | 6 mnd | 1 år | 2 år | 3 år | 5 år | 7 år | 10 år |
|--|-------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|------|-----------------|
| Klinisk kjemi ¹⁾ | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Medikamentkonsentrasjon ²⁾ | x | x | x | x | x | x | x | x |
| HBsAg, anti-HBc, anti-HCV HCV-RNA hos HCV-pasienter | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Pretransfusjonsprøve v/leverbiopsi | | | | | | | | |
| Blodtrykk | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Røntgen thorax | | | | | | x | | x |
| Ultralyd m/Doppler | | x | x | x | x | x | x | x |
| MRA/MRC | x | | x ³⁾ | | x ³⁾ | x ³⁾ | | x ³⁾ |
| Koloskopi ⁴⁾ | | | x | x | x | x | x | x |
| Beinmineraltetthet | | x | x | | x | | | |
| Leverbiopsi | | x ⁶⁾ | x ⁵⁾ | x ⁶⁾ | x ^{5), 6)} | x ⁵⁾ | | x ⁵⁾ |
| Hud poliklinikk | | | x | | | | | |
| Barn i tillegg: | | | | | | | | |
| EBV-serologi | | | | | | | | |
| BUP/nevrolog iht. separat protokoll | | | | | | | | |
| Ernæringsfysiolog | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Fysioterapeut | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Lengde/vækt | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Røntgen skjelettalder | | | x | x | x | x | x | x |

Senere kontroller: se 10 års kontroll.

- 1) Hb, CRP, hvite, plater, Albumin, Bilirubin, Urea, Kreatinin, e-GFR, ASAT, ALAT, ALP, Kolesterol, Na, K, Mg, INR, AFP, CEA, CA 19-9, HbA1c, PTH, 25-OH-vit D
- 2) Takrolimus/Sirolimus/CyA
- 3) ved PSC og PBC. Tilsvarende hvert 5. år videre
- 4) ved IBD, veiledningsvis 1 gang per år (kan i utgangspunktet utføres ved lokalt sykehus)
- 5) ved PSC
- 6) dersom HCV RNA positiv

6.1.2 Retningslinjer for osteoporosebehandling/profylakse etter levertransplantasjon

Anbefalt basisbehandling med kalsium og vitamin D til alle (unntatt ved hyperkalsemi):

- Kalsium, minst 1200 mg daglig
- Vitamin D, *minimum* 800 IE daglig

I praksis vil vanligvis 1 tablett Calcigran Forte (kalsium 1000 mg/vit D 800 IE) i tillegg til 1 ss tran eller 2 trankapsler daglig sikre et adekvat inntak ved normalisert s-25-OH-Vitamin D total (≥ 75 nmol/l).

Ved nivåer <50 nmol/l

anbefales NycoplusD, tbl à 20 µg (800 IE) (reseptfritt) i dose 10 tbl (8 000 IE) per dag (56 000 IE per uke) i 6 - 8 uker. Kontroll 25-OH-Vitamin D etter 6 – 8 uker.

Ved nivåer 50-74 nmol/l

anbefales NycoplusD, tbl à 20 µg (800 IE) (reseptfritt) i dose 5 tbl (4 000 IE) per dag (28 000 IE per uke) i 6 - 8 uker. Kontroll 25-OH-Vitamin D etter 6 – 8 uker.

Dette under kontroll av serum kalsium hver 14. dag (ukentlig ved GFR <30 ml/min). Gjenta s-25-OH-vitamin D måling ved 3 og 6 mnd kontrollen.

Calcigran Forte kan vurderes seponert ≥ 6 mndr etter levertransplantasjon ved normal beinmineralmåling.

Farmakologisk osteoporoseprofylakse

Systemisk kortikosteroid over tid øker risikoen for brudd. Antiresorptiv behandling i form av bisfosfonater reduserer tap av beinvev i columna og i femur som supplement til kalsium/vitamin D og bør vurderes ved levertransplantasjon til følgende risikopasienter:

- alle med operasjonell osteoporose (T-score < -2,5 i minst ett kompartment)
- alle som tidligere har hatt minst ett lavenergi brudd
- alle med langvarig sengeleie i forløpet

Alendronat har refusjon ved Z94 uten krav til behandlingsslengde.

Vanlig behandlingsslengde er 5 år, men etter transplantasjon kan seponering vurderes etter 3 år.

Bisfosfonater (Aclasta) kan også gis som 12 mnd depot injeksjon ved 0, 12 og 24 mnd etter transplantasjon. OBS. nyrefunksjon.

6.2 KONTROLLER UTENFOR SYKEHUS

Pasientene kontrolleres hos egen primærlege, evt. lokal gastroenterolog eller pедиater. I størst mulig grad bør pasienten ha en fast legekontakt som ved behov kommuniserer direkte med Seksjon for fordøyelsessykdommer eller Barnemedisinsk avd.. Kontrollenes hyppighet vil bestemmes ut fra pasientens kliniske tilstand, som veiledende kan følgende benyttes:

| | |
|------------|------------------|
| < 3 mnd: | 1 – 2 pr uke |
| 3 - 6 mnd: | Hver 2. uke |
| 6-12 mnd: | Hver 3. - 4. uke |
| > 12 mnd: | Hver 4. – 8. uke |

I tillegg til generell klinisk undersøkelse skal følgende parametere registreres: Hb, ALP/GT, albumin, ALAT, trombocytter, ASAT, hvite, Cyclosporin/Tacrolimus/Sirolimus, kreatinin, Bilirubin, INR. Blodtrykk.

Pasientene medsendes en generell orientering til egen lege om kontrollrutiner. Hver pasient utstyres med en egen "transplantasjonsbok" der nødvendige data registreres. Denne boken bør pasienten ta med til alle besøk hos primærlege eller ved sykehus.

7 LEVERREGISTRE OG DATAREGISTRERING

Sentrale data for pasienter som aksepteres på venteliste for levertransplantasjon og eventuelt transplanteres, registreres i følgende registre:

- Nordisk levertransplantasjonsregister (NLTR)
- Europeisk levertransplantasjonsregister (ELTR)

7.1 NLTR

NLTR er en integrert del av Scandiatransplant ventelistesystemet for levertransplantasjon i Norden (www.scandiatransplant.org). Datasystemet er lokalisert til Skejby sykehus, Århus, men er online tilgjengelig samtidig for alle nordiske levertransplantasjonssentra (Oslo, Gøteborg, Stockholm, Uppsala, Helsinki og København). Registeret inneholder data for mer enn 4000 pasienter som er påmeldt venteliste for levertransplantasjon siden 1982.

NLTR fungerer datamessig i dag som Rikshospitalets kvalitetsregister for levertransplantasjonsvirksomheten. Ansvarlig koordinator for NLTR er per tiden Tom Hemming Karlsen, Avd. for transplantasjonmedisin (tlf. 72469). I registeret registreres kliniske data fra:

- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Aksept | (Form A) – diagnoser, status, lab. |
| 2. Transplantasjon | (Form B) – kirurgi, status, donor, lab. |
| 3. Follow-up | (Form C) – events, medikamenter, lab. |

Alle pasienter registreres automatisk i NLTR ved påmelding til IMMI. Ansvaret for utfylling av Form A og Form C påhviler Seksjon for fordøyelsessykdommer og Barnemedisinsk avd., mens ansvaret for utfylling av Form B påhviler Seksjon for transplantasjonskirurgi. Form A fylles ut av lege som melder pasient på venteliste, Form B fylles ut av transplantasjonskirurg og transplantasjonskoordinator, Form C fylles ut ved alle innleggelses (inkl. daginnleggelses) av lege ved Seksjon for

fordøyelsessykdommer og Barnemedisinsk avd. (rutinemessig ved 3 og 6 måneder, og ved 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15 og 20 års kontroller etc.).

Det utarbeides for hvert år en kort oppsummering av den norske transplantasjonsvirksomheten som årsrapport fra kvalitetsregisteret. Denne rapporten kommer i tillegg til årsrapporten for de nordiske landene samlet.

7.2 ELTR

Et utvalg avidentifiserte opplysninger om utført transplantasjon og oppfølgingsdata fra NLTR registreres videre i ELTR (www.eltr.org). ELTR inneholder data fra mer enn 70000 pasienter som har fått utført levertransplantasjon siden 1968. Ansvar for å registrere data til ELTR påhviler transplantasjonskoordinatorer ved Rikshospitalet. Scandiatransplant arbeider imidlertid med en automatisert overføringsprosedyre for data fra NLTR til ELTR.