

PROTOKOLL

NYRETRANSPLANTASJON

Innhold

Innledning	3
Kap. 1 Levende giver, utredning og oppfølging.....	4
1.1. Utredning av levende giver.....	4
1.1.1. Kontraindikasjoner	5
1.1.2. Medisinsk utredning	6
1.1.3. Godkjenning og planlegging av levende giver transplantasjon	13
1.2. Oppfølging av levende giver	13
Kap. 2 Scandiatransplant living donor exchange program; STEP	14
Kap. 3 Nyremottager – utredning og oppfølging.....	16
3.1. Utredning av pasient for nyretransplantasjon	16
3.1.1. Kontraindikasjoner	16
3.1.2. Medisinsk utredning	17
3.1.3. Preoperativ utredning av pasienter som må gjennomgå karkirurgisk inngrep forut for Tx.....	21
3.1.4. Godkjenning, påmelding og utmelding Scandiatransplant	21
3.2. Oppfølging av resipient.....	23
3.2.1. Poliklinisk oppfølging ved Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet	23
3.2.2. Videre nefrologisk oppfølging lokalt.....	25
3.3. Langtidsoppfølging etter nyretransplantasjon	26
3.3.1. Lipider og statinbehandling	26
3.3.2. PTDM	26
3.3.3. CMV infeksjon.....	27
3.3.4. BK infeksjon	29
3.3.5. Epstein-Barr Virus (EBV) og PTLD	30
3.3.6. Immundempende behandling ved kreftbehandling.....	31
3.3.7. Skjeletthelse	31
3.3.8. Svangerskap og fødsel	32
3.3.9. Vaksiner	33
Kap. 4 Immunsuppresjon.....	35
4.1. Standardprotokoll.....	35
4.1.1. Induksjonsbehandling.....	35
4.1.2. Vedlikeholdsbehandling	35

4.2. HLA sensibiliserte resipienter	37
4.2.1. Immunologisk høyrisiko protokoll	37
4.2.2. Immunologisk intermediaær risikoprotokoll - PRA+ og DSA negativ	39
4.2.3. LAMP protokoll	40
4.2.4. Atypisk hemolytisk uremisk syndrom	40
4.2.5. Ved DSA positiv levende giver transplantasjon	40
4.3. Protokoll ved blodgruppe-ABO-uforlikelig levende giver transplantasjon	41
4.3.1. Før transplantasjon	41
4.3.2. Etter transplantasjon	42
4.3.3. ABOi tx protokoll - skjematisk	42
4.3.4. Rejeksjonsbehandling og blodprodukter ved ABOi transplantasjon	43
4.3.5. Valg av blodkomponenter ved ABO uforlikelig organ transplantasjon	44
4.4. Protokoll for resipienter med tidligere malign sykdom	44
4.5. Protokoll ved forsinket primærfunksjon (DGF) / Marginal giver	44
4.6. Rejeksjonsbehandling ved nyretransplantasjon	45
4.6.1. Basis startbehandling ved rejeksjoner	45
4.6.2. Re-rejeksjon innen 6 mnd etter forrige rejeksjon	45
4.6.3. Behandling av steroid-resistent rejeksjon	45
4.6.4. Akutt antistoffmediert rejeksjon (ABMR)	46
4.7. Immunsuppresjon etter tapt transplantat	46
4.8. Intravenøs administrasjon av immunsuppresjon	46
4.9. Endring av immunsuppresjon	47
Vedlegg	48

Innledning

I 2018 ble transplantasjonsprotokollen av praktiske hensyn delt opp i 4 protokoller. Denne protokollen omhandler levende giver av nyre og nyretransplantasjon (ikke kirurgi). De andre protokollene er:

- Beta-celle erstattende transplantasjon (solitær pankreas og øyceller) inkludert kirurgi
- Nyretransplantasjon barn
- Kirurgisk protokoll nyretransplantasjon

Alle protokoller er tilgjengelige på <http://www.nephro.no> i PDF-format.

Som alle protokoller er denne også rådgivende og man må selvfølgelig gjøre individuelle vurderinger hos den enkelte pasient.

Man har tilstrebet en sikring av medikamentdoser og andre behandlingsdetaljer. Protokollen fritar imidlertid ikke den enkelte fra å kontrollere slike opplysninger.

Denne protokollen inneholder følgende kapitler:

1. Levende giver, utredning og oppfølging
2. ScandiaTransplant living donor Exchange Program; STEP
3. Nyremottaker, utredning og oppfølging
4. Immunsuppresjon

Vi setter pris på tilbakemeldinger angående ønsker om endringer eller feil i protokollen

Faglig ansvarlig:

Kristian Heldal
Karsten Midtvedt
Morten Skauby

Tilbakemeldinger kan sendes redaksjonen:

Kjersti Lønning, klonning@ous-hf.no

Dag Olav Dahle, dagdah@ous-hf.no

Kap. 1 Levende giver, utredning og oppfølging

1.1. Utredning av levende giver

Det anbefales at man begynner arbeidet med å avklare om nyretransplantasjon er aktuelt og om det finnes mulige levende givere når pasienten har eGFR rundt 20 ml/min/1,73m². Som hovedregel skal giver og mottager, der det er mulig, utredes av forskjellige leger. Mottagerens nyreavdeling har ansvar for å etablere kontakt med aktuelle givere. Med mindre det foreligger spesielle forhold, anbefales det ikke å utrede levende givere som er yngre enn 25 år. Det er viktig at giver og mottager utredes separat og at man ivaretar taushetsplikten gjennom hele prosessen.

Donorutredning bør forsøkes gjennomført innen 3-4 mnd fra første samtale til innsendt søknad. Det er viktig med tanke på at utredningen ikke blir for gammel før den er vurdert. Donor informeres om dette når utredning starter slik at de har en viss forutsigbarhet om prosessen.

Det vil alltid være en risiko forbundet med donasjon, og man skal sikre seg at giver er godt informert, slik at det foreligger et reelt informert samtykke. Alle mulige levende givere skal få gjeldende skriftlige versjon av brosjyren «**Til deg som er spurt om å gi en nyre og til deg som trenger nyretransplantasjon**». Denne er tilgjengelig på www.nephro.no. Brosjyren skal gjennomgås med den mulige giveren, og utredende nefrolog skal forsikre seg om at innholdet er forstått. I de fleste tilfeller innebærer dette at informasjonen må gjentas gjennom hele utredningsprosessen. Det anbefales å bruke «Sjekkliste for samtale med aktuell giver» (nephro.no). Det bør informeres om at STEP kan være et alternativ jfr kap 2.

Når det er klart at en eller flere mulige givere er motivert, og det ikke foreligger åpenbar somatisk, psykisk eller sosial kontraindikasjon mot donasjon, bør det foretas blodgruppe typing, vevstyping og orienterende laboratorieundersøkelser. Resipientens sykehus har ansvar for koordinering av vevstyping.

Potensielle resipienter kan ha økt risiko som følge av høy komorbiditet eller knyttet opp mot immunologi og risiko for residiv av grunnsykdom. Disse resipientene kan finnes egnet for nyretransplantasjon, men ikke aktuelle for å motta nyre fra levende giver. I situasjoner der man er i tvil om dette, ta gjerne kontakt med nyremøtet før utredning startes. Dersom man velger å utrede levende giver er det viktig at man avklarer med pasienten at man kan informere giveren om den økte risikoen som foreligger, slik at giveren kan ta dette med i sin beslutning om å gi. Dersom pasienten ikke ønsker at slik informasjon videreformidles til giver må man vurdere om man skal gå videre med utredning av giveren

En levende giver av nyre er i utgangspunktet en frisk person uten aktuell sykdom eller medisinbruk. For eldre givere kan det være «normalt» at man har noen tidligere eller aktuelle sykdommer og disse må da vurderes individuelt i forhold til kort- og lang tids risiko for giveren, og i forhold til mulighet for å avgi informert samtykke. I situasjoner der protokollen ikke gir eksplisitte anbefalinger kan man støtte seg til anbefalinger i internasjonale retningslinjer dersom det er omtalt der. Vår protokoll bygger i stor grad på [KDIGO](https://kdigo.org/guidelines/living-kidney-donor/) (<https://kdigo.org/guidelines/living-kidney-donor/>) og [britiske retningslinjer](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf) (https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf).

1.1.1. Kontraindikasjoner

(se egne avsnitt for utfyllende informasjon)

Absolutte

- Metabolsk syndrom
- Anatomiske forhold, karanomalier/størrelsesforskjell mellom nyrene
- De fleste former for kreft
- BMI > 31 (menn), > 32 (kvinner)
- Hypertensjon < 60 år
- Nedsatt glukosetoleranse < 60 år
- Nedsatt nyrefunksjon i relasjon til alder
- Albuminuri
- Glomerulær hematuri (unntatt tynnmembran syndrom)
- Rusmisbruk, aktivt eller i legemiddelassistert rehabilitering
- Antikoagulasjon
- Nyresten, med få unntak
- Kombinasjon av flere relative kontraindikasjoner

Relative

- Alder < 25 år
- Hypertensjon > 60 år
- Nedsatt glukosetoleranse > 60 år
- Ikke-glomerulær hematuri
- Psykiatrisk sykdom
- Kronisk somatisk sykdom
- Behandling med platehemmer
- Kroniske infeksjoner
- Personer bosatt i utlandet

Kvinner i fertil alder må informeres om at selv om det er lav forekomst av svangerskapsforgiftning etter donasjon er den økt sammenlignet med kvinner som ikke har donert. For kvinner som planlegger graviditet må det vurderes om det er flere risikofaktorer av betydning for et svangerskap, som problemer i tidligere svangerskap, alder og BMI. Generelt vil man være noe mer restriktiv med å anbefale nyredonasjon dersom svangerskap etter donasjon kan være aktuelt.

Ved graviditet etter donasjon følges kvinnen på vanlig måte, men hun må selv informere om at hun har donert en nyre på første svangerskapskontroll. Kreatinin og BT bør måles for å ha et utgangspunkt for videre oppfølging i svangerskapet.

IUD (spiral) trenger ikke fjernes før donasjon. P-piller/ P-plaster og hormonpreparater mot symptomer fra overgangsalder seponeres 4 uker før planlagt donasjon og gjeninnsettes 4 uker etter.

1.1.2. Medisinsk utredning

Det skal tas opp anamnese som gir fullstendig oversikt over eventuelle tidligere sykdommer og undersøkelser som er gjort, samt vanlig klinisk undersøkelse. Man bør innhente informasjon om tidligere sykdommer fra fastlege. Informer den mulige giveren om at sykdom kan oppdages under utredningen og at dette ofte fører til avslag som giver. Mulige givere over 60 år med ukomplisert hypertensjon, moderat albuminuri eller nedsatt glukosetoleranse kan godkjennes, men ikke dersom de har flere enn en av disse tilstandene. Levende giver under 60 år med nedsatt glukosetoleranse godkjennes kun etter individuell vurdering.

Bilediagnostikk

- Rtg thorax i to plan (front og side)
- CT-angiografi av nyrearterier med parenchymfase og ekskresjonsfase

Kardiopulmonal utredning

- Stress EKKO eller myokardscintigrafi med belastning (over 40 år)
- Ekkokardiografi skal gjøres av alle

Lungefunksjonsundersøkelse med spirometri. Vurdering fra lungelege kreves ved patologiske verdier.

BMI

Overvekt øker risiko for perioperative komplikasjoner og langsiktig risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom og nyresvikt. Økt abdominalt fett er en kompliserende faktor for kirurgien og av den grunn aksepteres høyere BMI for kvinner enn for menn:

Menn	< 31 kg/m ²
Kvinner	< 32 kg/m ²

En mulig levende giver med avvikende fettfordeling kan avslås selv om BMI ligger innenfor kravet. Det forutsettes at det ikke foreligger tegn til overvektsrelatert sykdom eller andre kompliserende faktorer. Personer med fedme grad 1 (BMI 30-34) bør derfor, i tillegg til standard donorutredning for å utelukke lunge-, nyre- eller kardiovaskulær sykdom, motta oppdatert informasjon om risiko og rådgivning om tiltak for varig vektreduksjon. Dersom BMI kravet er oppnådd ved hjelp av kirurgi eller medikamenter, kreves det at vektreduksjonen kan defineres som varig (stabil vekt i mer enn 6 måneder). Medikamentell/ kirurgisk vektreduksjon som iverksettes kun for å godkjennes som levende giver aksepteres p.t. ikke.

Ved tidligere gjennomgått slankeoperasjon måles oxalat i serum og døgnsurin.

BMI må være lik eller under akseptert verdi ved innleggelse for at donasjonen skal bli gjennomført. For å redusere langsiktig risiko bør giveren oppfordres til å unngå vektøkning etter donasjonen.

Kreft

Kreftscreening i tråd med nasjonale retningslinjer men uten øvre aldersgrense for screening. Prostata undersøkelse (rektaleksplorasjon + PSA) av alle menn fra fylte 40 år.

Gjennomgått malign sykdom er ikke alltid en absolutt kontraindikasjon mot nyredonasjon. Personer med kurativt behandlet malign sykdom uten fare for residiv og med adekvat observasjonstid, kan vurderes som levende giver i samråd med nyremøte. I denne vurderingen behøves informasjon om krefttype med histologisvar, lokalisasjon, utbredelse, frie reseksjonsrender, metastaser, operasjonsbeskrivelse, behandling, stråling, cellegift, biologisk behandling og plan for kontroller. Det kreves alltid uttalelse fra onkolog med relevant kompetanse om den aktuelle krefttypen. I vurderingen skal det vektlegges både risiko for mottager med tanke på overføring av kreft og risiko for residiv hos giver der nedsatt nyrefunksjon som følge av nefrektomi kan være en kompliserende faktor. Svulster med tendens til sene residiv (avansert brystkreft, lungekreft, malignt melanom, sarkom) er absolutte kontraindikasjoner. I vurderingen vil man støtte seg til oppdaterte internasjonale retningslinjer. Tabellen under er hentet fra British Transplant Society living donor guidelines fra 2018 og kan benyttes som et utgangspunkt. Mer detaljer foreligger i [Europarådets retningslinjer](https://www.edqm.eu/en/guide-quality-and-safety-of-organs-for-transplantation) for organtransplantasjon (<https://www.edqm.eu/en/guide-quality-and-safety-of-organs-for-transplantation>).

Anbefalinger	Type kreft
Sterk eller absolutt kontraindikasjon	▪ Malignt melanom (inkl. in situ) ▪ Testikkelkreft ▪ Nyrecellekarsinom >3 cm ▪ Choriokarsinom ▪ Hematologisk kreft ▪ Lungekreft ▪ Brystkreft ▪ Sarkom
Mulige donasjon	Behandlet kreft med høy sannsynlighet for kurasjon etter 5-10 års observasjon (gunstig klassifisering og stadium) f.eks ▪ Kolonkreft (Dukes stadium A >5 år) ▪ Hudkreft (ikke melanom) ▪ Carcinoma-in-situ cervix eller vulva ▪ Lokalisert lavgradig prostatakreft kurativt behandlet, minimum kreftfri periode 5 år ▪ Nyrecelle karsinom <3 cm ▪ Brystkreft stadium I, hormon reseptor-negativ, kurativ kirurgi, minimum kreftfri periode 5 år ▪ Ovariekreft etter kurativ kirurgi og minimum kreftfri periode 10 år ▪ Små lavgradige thyroidea tumorer ▪ Lavgradige CNS tumorer (WHO grad 1 & 2)

Table 5.18.1 in BTS/RA Living Donor Kidney Transplantation Guidelines 2018

Blodtrykk:

Blodtrykk målt på legekontoret er standard for vurdering. Ved usikkerhet om kontortrykket er representativt, kan man supplere med 24 timers BT.

Krav:

- Sittende BT <140/90 mmHg eller
- 24 timers BT <130/80 mmHg (døgn), med signifikant nattlig dipp (10%)

Fra fylte 60 år kan personer med velregulert hypertensjon uten organmanifestasjoner eller andre kompliserende faktorer, oppnådd med inntil to blodtrykkssenkende virkestoff godkjennes. Utredningen kompletteres med 24t BT måling og øyenbunns-undersøkelse for å utelukke hypertensiv retinopati.

Diabetes, nedsatt glukose toleranse

Oral glukose toleranse test (OGTT) skal utføres på alle. Givere yngre enn 60 år må ha normal OGTT. Fra fylte 60 år kan man akseptere nedsatt glukosetoleranse (2-timers blodsukker 7,8 til 11,0) forutsatt at det ikke foreligger andre kompliserende faktorer. Diabetes (2-timers blodsukker $\geq 11,1$) godkjennes ikke.

Målt GFR

mGFR er en viktig variabel både for å redusere risiko for utvikling av endestadium nyresvikt hos giver og sikre at mottageren får et organ med tilstrekkelig funksjon. Estimert GFR (eGFR) kan brukes som screening, men for godkjenning av giver skal GFR måles som clearance av godkjent isotop (DTPA, EDTA), røntgenkontrast (iohexol) eller jothalamat og angis normert pr 1.73m^2 kroppsoverflate. For å kunne beregne forventet GFR hos mottageren må man benytte absolutt mGFR uten justering for kroppsoverflate. Dette kan være av betydning i de tilfeller der det er stor forskjell i kroppsstørrelse mellom giver og mottager og normert mGFR ligger ned mot $70\text{ ml/min}/1.73\text{ m}^2$. Det er viktig å unngå samtidig dehydrering ved måling av GFR da dette kan gi lavere verdi.

Følgende grenseverdier er gjeldende:

Alder, år	GFR (ml/min 1.73m^2)
Under 35	> 90
35-49	> 80
50-59	130 - alder
60 og eldre	> 70

Isotoprenografi med sidefordeling gjøres ved:

- betydelig størrelsesforskjell
- mistanke om ulik funksjonsfordeling
- $\text{GFR} < 75\text{ ml/min } 1.73\text{m}^2$
- tidligere pyelonefritt eller nyrestein
- mulig STEP donasjon

Be gjerne om sidefordeling i alle tilfeller hvis GFR-målingen utføres av nukleærmedisinsk laboratorium.

Nyresten

Personer med residiverende nyresten, bilateral nyresten, nyresten >15 mm eller påvist cystin, struvitt eller brushitt-sten er ikke kandidater for nyredonasjon.

Kandidater kan vurderes som giver av nyre tross ett enkeltstående tilfelle med nyresten i sykehistorien for over 5 år siden, disse trenger kun begrenset stenutredning (urin stix med pH, blodprøver inkludert fritt kalsium, urat og PTH). Kandidaten må være informert om at det er risiko for residiv av nyresten i singel fungerende nyre, men at man ikke vet hvor stor denne risikoen er. Residiv av nyresten kan true nyrefunksjonen og kreve akutt håndtering.

Personer med nylig (<5 år) symptomatisk enkeltstående tilfelle av nyrestein eller hvor utredningen påviser liten nyresten (≤ 4 mm) kan være aktuelle som giver av nyre, men krever full metabolsk utredning med tanke på risiko for residiv av nyresten. Også kandidater med betydelig familiehistorie på stensykdom eller egne risikofaktorer for stensykdom (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, slankeoperasjon) bør gjøre stenutredning. Små (1-2 mm) forkalkninger i nyrepapillene (Randalls plakk) har usikker prognostisk betydning, men bes stenutredet.

Type nyresten avgjøres best med stenanalyse (urinveiskonkrement-analyse), men dette vil oftest ikke være tilgjengelig. Urinmikroskopi med identifisering av typiske krystaller kan være nyttig. Biokjemisk utredning ved ukjent stentype bør inkludere døgnsamling av urin for kalsium, oksalat, sitrat, urat, kreatinin, pH, natrium, kalium, magnesium. Praktisk gjennomføring vil ofte kreve 2 samlinger da noen prøver må leveres i surgjort urin. Urin pH bør også måles raskt i en morgenurin (kan endres ved henstand). Blodprøver bør inkludere natrium, kalium, klor, kalsium, fritt kalsium, fosfat, urat (urinsyre), oxalat, vitamin D (25OH), PTH, venøs blodgass. Bildediagnostisk ønskes i tillegg til CT også renografi med sideforskjell.

Urinundersøkelser

- Bakteriologi og undersøkelse av urin på albumin, blod, sukker og mikroskopi i duplikat (negative funn i duplikat).
Blandingsflora er ikke et positivt funn for UVI. Kvinner med asymptomatisk blandingsflora kan godkjennes uten kateterurin.
- Signifikant asymptomatisk bakteriuri hos kvinner aksepteres, men må utredes med resturin og gynekologisk undersøkelse.
- Symptomatiske ukompliserte, nedre UVI kan godkjennes. Vurderes individuelt.
- Enkeltstående episode med pyelonefritt uten kjent abscess vurderes individuelt. Må utredes med renografi inkludert sidelikhet og tømningshastighet. Det skal ikke være urinveisanomalier, resturin eller gynekologisk årsak (kvinner) og ingen arr i nyrevev etter pyelonefritt (CT vurdert).
- Mikro hematuri
 - CT, cystoskopi og cytologi for å utelukke malignitet.
 - Vurdere levende giver på nyremøte før evt videre diagnostikk.
 - Gentesting med hematuri panel for å utelukke bærer av Alport varianter med risiko for utvikling av nyresykdom. Skriv kliniske opplysninger på rekvisisjon på vanlig måte, og send det sammen med EDTA-blod (fullblod). Hvis resipienten er gentestet, oppgis dette.
 - Nyrebiopsi for utelukke IgA-nefropati og evt påvise «tynn-membran» (som kan representere Alport bærer tilstander)
 - Endelig vurdering på nyremøte i lys av givalder og familiehistorie.

Laboratorieprøver

- Blodtyping og vevstyping i duplikat (retypering)
- Virusserologi- og smittestatus; TBC, HIV, hepatitt B, C, syfilis og toksoplasmose.
 - Ved positive svar ønskes det nærmere opplysninger.
 - Ved positiv TB-IGRA må giver vurderes for å utelukke organaffeksjon (nyre, lunge, tarm). Dersom det foreligger latent tuberkulose og pasienten får adekvat behandling, er dette ikke kontraindikasjon mot nyredonasjon. Ref. britiske guidelines
- Serologisk undersøkelse for CMV, EBV, HSV
- Serologisk undersøkelse Strongyloides stercoralis ved opprinnelse eller ofte besøker endemisk område
- Generelle blodprøver i henhold til gjeldende donorskjema. Legg ved blodprøveark med referanseverdier da det er variasjon i referanseverdier fra sykehus til sykehus.

Cyster og andre lesjoner i nyrene hos giver Potensielle nyregivere skal utredes med CT av nyrene med parenkym-angiografi og ekskresjonsfase. Alle cyster eller lesjoner skal klassifiseres så langt mulig. Hvis man under utredning påviser mindre cyster eller andre hypodense lesjoner skal disse klassifiseres av lokal radiolog etter Bosniak klassifiseringen. Hvis ikke CT med kontrast alene gjør at man får stilt en presis diagnose anbefales tillegg av en annen modalitet fortrinnsvis MR, alternativt ultralyd før innsending til Nyremøtet.

Pankreascyster

Tilfeldig påviste cyster i pankreas hos potensielle levende nyredonorer skal utredes videre med MR før henvisning til nyremøtet på RH. Nyremøtet vil be om uttalelse fra pankreasmøtet på RH og denne uttalelsen vil ligge til grunn for vurderingen av om donor kan aksepteres.

Psykiatrisk sykdom

Ved tvil om motivasjon eller mental helse, ønskes utredning hos psykolog/psykiater. Ved behandlingstrengende psykiatrisk sykdom skal det foreligge vurdering fra pasientens fastlege og fra psykiater med vurdering av risiko for forverring av den psykiatriske sykdommen etter nyredonasjon.

Aktivt rusmisbruk

Aktivt rusmisbruk og personer som er under legemiddelassistert rehabilitering (LAR) kan ikke godkjennes for nyredonasjon. Dersom det kan dokumenteres flere års avhold/ ute av LAR kan personen godkjennes. Det kreves da uttalelse fra relevant spesialist som kjenner pasienten.

Fysioterapeut

Kartlegging av fysisk funksjon og informasjon om aktivitet i nær pre- og postoperativ fase.

Sosialmedisin/sosionom

Psykososial kartlegging av potensiell giver skal fortrinnsvis utføres av sosionom med spesiell kompetanse på fagfeltet. Det anbefales å benytte nasjonal for sosionomens psykososiale kartlegging under samtalen retningslinje ([eHåndbok - Sosionomens psykososiale kartlegging og vurdering av levende nyredonor](#)).

Følgende punkter skal inngå i sosionomrapporten:

- Livssituasjon
- Motivasjon
- Tanker om donasjon/transplantasjon
- Psykisk helse
- Fysisk helse
- Spesielle forhold i forbindelse med donasjonen
- Økonomi, refusjon av utgifter/tapt arbeidsinntekt

Kartlegging av økonomiske og sosiale utfordringer ved donasjon må være gjennomført slik at tiltak kan planlegges og håndteres i forkant av donasjonen. Plan må legges ved søknad.

Personer bosatt i utlandet

Generelt frarådes det å utrede mulig giver som bor i utlandet. Dersom man likevel vurderer det, må spørsmålet diskuteres skriftlig med Rikshospitalet før utredning starter. Utredning av levende giver bosatt utenfor Norge stiller særlige krav til sosialmedisinsk utredning for å sikre at giveren ikke lider økonomisk tap som følge av donasjonen og får kostnadsfri oppfølging etter donasjon i henhold til norske retningslinjer. Det er spesielt viktig at kostnader som skal dekkes er dokumentert og godkjent av mottagerens regionale helseforetak som er ansvarlig for å dekke dem. Dokumentert tapt arbeidsfortjeneste som følge av donasjon kan dekkes i inntil 6 måneder etter donasjonen.

Personer med flyktningstatus

En person med flyktningstatus som oppholder seg i Norge har lik rett til helsehjelp som norske borgere. Dersom det er aktuelt å utrede en flyktning som levende giver må man vurdere hvordan mulighetene er til å bli ivaretatt i hjemlandet. I land med svært lavt nivå på helsetjenesten skal man være tilbakeholdende.

I tillegg til at giver som alle andre givere er innforstått med de potensielle følgene for egen helse, økonomi og at donasjon er frivillig er det viktig å informere givere om at vi ikke kan garantere for oppfølgingen i hjemlandet. Videre er det viktig at giver vet at donasjon av nyre ikke innvirker på behandling av søknad om permanent opphold i Norge. Tolketjenesten må koples inn ved behov for å sikre at informasjon er forstått, og unngå misforståelser.

Uttalelser fra andre medisinske spesialiteter

Ved patologiske funn skal det foreligge vurdering ved relevant spesialist. Det må poengteres at dette er et tilfeldig funn under utredning av en frisk person som ønsker å donere en nyre. Siden operasjonen ikke er nødvendig for personen er det nødvendig å vurdere om tilstanden gir økt operasjonsrisiko og/eller økt risiko for sykdom på lengre sikt.

Oppsummerende samtale

Før innsending av søknad innkalles den potensielle levende giveren til en oppsummerende samtale med utredende lege. I tillegg til gjennomgang av utredningen bør det informeres om ventetid, videre saksgang etter nyremøtet og mulighet for avslag eller behov for ytterligere utredning.

Informasjon og samtykke

Giver må informeres og forespørres om datainnsamling til norsk levende giverregister og til Scandiatransplantregisteret (informasjon og samtykkeskjema på www.nephro.no). Kopi av signert samtykkeskjema skal oppbevares i journalen på henvisende sykehus, originalen sendes til Rikshospitalet.

Sammenfatning

Resultatet av utredningen fylles i stikkordsform inn i donorskjema (hentes på www.nephro.no). Utredningen oppsummeres av henvisende lege i en egen kortfattet rapport der man fokuserer på spesielle forhold i utredningen av betydning for donasjonen + klinisk status. Medisinliste må medfølge.

Vedlegg:

- Donorskjema
- Røntgenbilder og beskrivelser
- EKG og øvrig kardiologisk utredning inkludert kardiologisk vurdering
- Fysioterapi- og sosionom-rapport
- Evt. andre relevante tilleggs vurderinger f.eks. lungemedisinsk tilsyn
- Resultat av undersøkelser

Dersom det går lang tid mellom donorutredning og tidspunkt for donasjon må det sjekkes at giver fortsatt er egnet. Følgende er minimum:

- 6 mnd.: endring i motivasjon, individuell vurdering, minimum blodprøver, urinprøver, BT og vekt.
- Ved >1 år, bruk nytt donorskjema. Følgende informasjon ønskes:
 - samtale med lege (fortsatt motivert)
 - blodtrykk, vekt og klinisk undersøkelse
 - blodprøver og urinprøver i henhold til donorskjema
 - rtg thorax og ultralyd nyrer
 - annen relevant utredning.

Søknad med nødvendige bilag sendes til: Avdeling for transplantasjonsmedisin, seksjon for Nyremedisin, Oslo universitetssykehus HF Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo

1.1.3. Godkjenning og planlegging av levende giver transplantasjon

Nefrolog, tx sykepleier og kontorseksjonen ved nyreseksjonen på Rikshospitalet forbereder kasus til nyremøtet. Nyremøtet avholdes regelmessig på tirsdager og annen hver fredag kl. 14:00. Transplantasjonskirurg, immunolog, nefrolog, radiolog, tx sykepleier (og eventuelt andre) er med i beslutningsprosessen. Det vurderes om søknaden er mangelfull og supplerende utredning påkrevet, eller om særskilte betingelser må oppfylles. Resultatet av den samlede vurderingen blir journalført og brev sendes til utredende lokal nefrolog. Når giver og resipient er godkjent, planlegges dato for operasjon i samarbeid med giver. Innkallingsbrev og pasientinformasjon til giver sendes.

Potensielle givere som har blitt avslått i nyremøtet skal få tilbud om samtale med utredende nefrolog.

Lokal pre operativ samtale

To til tre uker før planlagt transplantasjon skal utredende avdeling ha kontakt med giver, fortrinnsvis ved frammøte, evt telefon ved lang reisevei. Hensikten er å fange opp nyoppstått sykdom og uavklarte forhold. Ved grense-BT og vekt bør dette kontrolleres.

Etter innleggelse ved Rikshospitalet

Giver har konsultasjon med overlege ved Nyreseksjonen dagen før operasjon for å se gjennom utredningen, prøveresultater tatt ved innkomst Rikshospitalet, informasjon og for evt å fange opp problemer.

1.2. Oppfølging av levende giver

Etter operasjonen har giver samtale med tx sykepleier før avreise Rikshospitalet. Tx sykepleier ringer utredende sykehus og informerer om donasjonen og postoperativt forløp. Det lokale sykehuset ivaretar videre kontakt med giver via telefon etter 1-2 uker.

Ved komplikasjoner de første ukene etter donasjon kontakter lokalt sykehus bakvakt (tx 2 vakt) ved transplantasjons kirurgisk seksjon, bakvakt Nyreseksjonen eller tx sykepleier, RH (terskelen skal være lav).

Giver skal innkalles til kontroll hos utredende nefrolog etter 6 uker, deretter 3, 6 og 12 mnd. etter donasjonen. Videre årlige kontroller de første fem årene og videre minst hvert 5. år. Alle kontroller/undersøkelser skal være uten egenandeler.

Ved samtlige kontroller skal man vurdere blodtrykk, nyrefunksjon og kardiovaskulær risikoprofil. Ved de første kontrollene skal man i tillegg vurdere sårtilheling, smerter og evt. følelsesmessige reaksjoner. På seks ukers kontrollen bør det tilbys samtale med sosionom dersom giver har udekkede utgifter eller andre sosio-økonomiske utfordringer relatert til donasjonen.

Ved kontroll etter 1,5, 10, og videre hvert 5.år etter donasjon skal skjemaet «Oppfølging av levende giver av nyre» fylles ut og sendes til tx sykepleier ved Rikshospitalet (Nyreseksjonen, Oslo universitetssykehus HF Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo). Dataene registreres i Norsk Levende Nyregiver Register. Skjemaet ligger på www.nephro.no

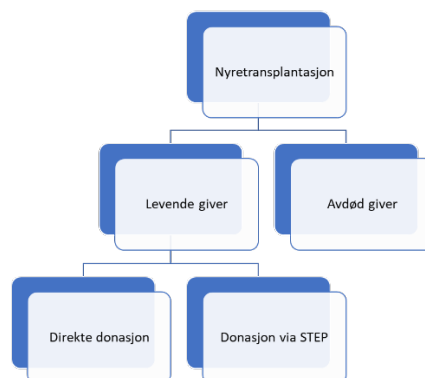
Hvis man registrerer komplikasjoner som kan relateres til nyredonasjon er det forventet at dette diskuteres med/informeres videre til Rikshospitalet, uansett når de oppstår.

Kap. 2 Scandiatransplant living donor exchange program; STEP

STEP er et utvekslingsprogram for nyrer fra levende givere. Det anbefales å introdusere STEP når transplantasjon blir introdusert slik at giver og resipient kjenner til alternativet.

Følgende pasienter bør vurderes for STEP:

- ABO uforlikelig transplantasjon
- Donorspesifikke antistoff med MFI ≥ 3000
- ABO uforlikelig transplantasjon og samtidig DSA
- Suboptimal alders- eller HLA-match
- Stor forskjell i kroppsstørrelse (BMI) mellom giver og mottager



Alle med donorspesifikke antistoff med MFI 1000-5000 bør vurderes for minst en runde i STEP før evt direkte donasjon med høyrisiko protokoll.

Første informasjon om muligheten for STEP gis av lokal nefrolog. Det er utarbeidet brosjyre til giver og resipient med informasjon om hva STEP innebærer. Dersom paret er interessert sendes henvendelse til RH med spørsmål om det er indikasjon/mulighet for STEP. Ved positivt svar utredning etter vanlig protokoll med følgende tillegg:

Giver:

- Hovedregel mGFR >80 ml/min pr $1,73\text{m}^2$, Isotoprenografi med sidefordeling.
- Giver med GFR < 80 , godkjent etter norsk protokoll kan delta i STEP, det er opp til det senteret som får tilbud om nyren å akseptere den.

Mottager: Analysere anti A og B titer med tanke på ABOi transplantasjon i STEP.

Nyremøtenotatet på giver må inneholde:

- Informasjon om sideforskjell på nyrene
- Antal arterier og vener på nyrene
- Hvilken nyre som primært blir tilbudt i STEP
- Evt om pkt 1 eller 2 mangler må det etterspørres

Nyremøtenotatet på resipient må inneholde informasjon om årsak til STEP tx og om det er aktuelt med ABOi tx i STEP og evt nivå anti A/ B titer.

Når utredning er gjennomført og paret er godkjent for STEP blir de innkalt til informasjonssamtale (fysisk eller digitalt) med tx kirurg, nefrolog og tx sykepleier ved Oslo universitetssykehus HF-RH. Samtykke til å delta i STEP signeres under eller rett etter denne samtalen.

Deretter meldes resipienten på/forblir påmeldt Scandiatransplant og paret meldes på til STEP.

Informasjon fra tx sykepleier til paret i forkant av hvert systematiske søk blant påmeldte par (run) om de vil delta i den aktuelle runden.

Fire ganger i året gjøres det systematisk søk (match run) for å finne par som passer sammen blant parene som er innmeldt i STEP. Informasjon til giver, resipient og lokalt senter fra Rikshospitalet om resultat av søk samme dag eller dagen etter søk.

Ved treff blir:

- Resipienten midlertidig utmeldt av Scandiatransplant
- Medisinske opplysninger om giver utveksles mellom aktuelle tx sentre
- Crossmatch x 2 med aktuell giver (koordineres av tx sykepleier på Rikshospitalet i samarbeid med lokalt senter)
- Den potensielle giveren i STEP blir vurdert av nefrolog/tx kirurg/immunolog ved Rikshospitalet etter våre kriterier for levende giver
- Når nyreutveksling er akseptert av alle transplantasjonssentre planlegges donasjon/transplantasjon (innen 3 mnd. etter treff).
- Ved ABOi tx følges vår protokoll
- Paret og lokalt senter informert om status gjennom hele prosessen.

Dersom nyreutvekslingen ikke blir akseptert blir resipienten av Rikshospitalet umiddelbart reinnmeldt i Scandiatransplant uten behandling på nyremøte. Når det nærmer seg nytt systematisk søk vil giver og resipient bli kontaktet med spørsmål om de vil delta. Det kan bli bedt om oppdatert klinisk status på giver og/ eller resipient.

Kap. 3 Nyremottager – utredning og oppfølging

3.1. Utredning av pasient for nyretransplantasjon

Hensikt

Fastslå om pasienten er tjent med nyretransplantasjon i forhold til konservativ behandling eller kronisk dialysebehandling. Hvis pasienten anses som transplantasjonskandidat er utredningens hensikt å fastslå om pasienten er operabel og at han eller hun vil kunne gjennomføre den nødvendige kirurgiske og medisinske behandling som er nødvendig for å ha nytte av transplantatet på lang sikt (minst 2 år).

Muligheten for transplantasjon med levende giver skal alltid vurderes først i samråd med mottager

3.1.1. Kontraindikasjoner

Absolutt kontraindikasjon

- Malign sykdom (<1år), unntatt lokalisert non-melanom hudkreft, lokalisert prostatakreft og små (<2cm) nyrecellekarsinomer
- Kronisk sykdom, forventet levetid mindre enn 2 – 3 år
- Ukontrollert psykiatrisk sykdom
- Aktivt rusmisbruk
- EF <30 %
- Alvorlig pulmonal hypertensjon
- Platehemmere: Pasienter som bruker Plavix, Brilique eller Efient kan ikke bli meldt på Scandiatransplant venteliste. Acetylsalisylsyre aksepteres. Persantin i monoterapi aksepteres, men ikke i kombinasjon med acetylsalisylsyre.
- Antikoagulasjon: Pasienter som bruker Eliquis eller lignende preparater må konverteres til warfarin eller lavmolekylært heparin før påmelding Scandiatransplant venteliste.
BMI>35

Relativ kontraindikasjon

- HIV infeksjon
- Alvorlig hypotensjon
- Aktiv infeksjon
- Koronar hjertesykdom
- Cerebrovaskulær sykdom
- Perifer karsykdom
- Manglende adherence
- Aktiv hepatitt
- Marevan eller lavmolekylært heparin aksepteres etter individuell vurdering
- Demens
- BMI > 30. BMI 30-35 kan tillates hvis det ikke foreligger vesentlige andre risikofaktorer. Summen av risikofaktorer er avgjørende

P-piller/ P-plaster og hormonpreparater mot symptomer fra overgangsalder seponeres 4 uker før planlagt transplantasjon og gjeninnsettes 4 uker etter. Pasienter på Scandiatransplant liste trenger ikke seponere disse.

3.1.2. Medisinsk utredning

Generell klinisk undersøkelse med fokus på

- Hjertesykdom (koronarsykdom/ aortastenose/ hjertesvikt)
- Pulmonal hypertensjon
- Cerebrovaskulær sykdom
- Perifer karsykdom
- Malignitet (det er viktig å vite om pasienten er bestrålt mot bekkenet)
- Lungesykdom (KOLS)

Klinisk kjemiske undersøkelser

Avvik av vesentlig karakter ønskes omtalt i resipientrapporten.

Serologiske prøver i henhold til resipient skjema.

Vevstyping

Vevstyping bestilles hos transplantasjonsimmunologisk institutt (TI). Det bestilles to vevstypinger med 2-3 ukers mellomrom. Samtidig med vevstyping tas det også HLA antistoffscreening. Denne skal gjentas hver tredje måned når pasienten er påmeldt Scandiatransplant. Rekvisisjon til TI hentes på www.nephro.no. Når det foreligger potensiell levende giver er det resipientens sykehus som har ansvar for koordinering av vevstyping.

Hjertefunksjon og koronarsykdom

Kardial belastningstest, myokardscintigrafi eller stress-ekko, skal utføres på alle pas. > 40 år (gjelder alle typer grunnsykdom bortsett fra diabetes mellitus; se egne DM-regler nedenfor).

Koronar angiografi ved kjent ischemisk hjertesykdom

Ekko cor (alle >40 år, hos alle ved bilyd eller kjent hjertesykdom)

Kardial bilyd skal være undersøkt av kardiolog med ekko cor.

Ved påvist aortastenose av lett grad (areal >1.5 cm² eller middelgradient under 25mm Hg) skal pasientene på venteliste kontrolleres årlig med EKKO, hvis moderat (areal<1,5 cm², middelgradient over 25 mmHg kontrolleres hver 6.mnd med EKKO).

Pasienter med ejejsjonsfraksjon under 30 % kan ikke transplanteres.

Klinisk vurdering av kardiolog som oppsummerer alle undersøkelser vedlegges søknaden.

Pasienter med diabetes mellitus

Alle pasienter med diabetisk nefropati skal gjennomføre koronar angiografi før de kan aksepteres for nyre- eller kombinert nyre- og pankreastransplantasjon. Dette gjelder både type 1 og type 2 diabetes. Pasienter med kjent type 2 diabetes i mer enn 10 år skal også gjennomgå koronar angiografi før transplantasjon, selv om de har en annen nyresykdom enn diabetes. Hos type 1 diabetes-pasienter under 30 år kan man alternativt akseptere en stress-ekko eller myokardscintigrafi. Kjent koronarsykdom som aksepteres ved påmelding Scandiatransplant må i ventetiden følges opp lokalt og endringer innrapporteres skriftlig til RH.

Lungefunksjonstesting

Ventilasjonstest FVC, FEV1, FEV 1 % VC max

Arteriell blodgass (PCO₂, PO₂) ved mistanke om alvorlig lungesykdom eller spirometri under 70 % av normalverdier. Ved eventuelle signifikante patologiske funn (inkludert spirometri under 70 % av normalverdi) skal uttalelse fra lungemedisiner vedlegges søknaden. Uttalelsen skal ta stilling til perioperativ risiko.

Billediagnostikk

Vanlig rtg. thorax (front og side) på alle.

CT-angio m/ kontrast av aorta og bekkenkar hos de over 40 år. Hos predialytiske pas. kan man alternativt gjøre MR u/ kontrast (helst med T2-vektet tvrrserie); mhp tromber/patologi i karvegg. I tillegg (lavdose) CT u/ kontrast; mhp kalk i karvegg.

Doppler av halskar (ved stenose, TIA, insult)

Uttalt perifer aterosklerose er en surrogatmarkør for generell karsykdom og økt risiko for koronarsykdom.

Pasienter med mye kalk i aorta bør derfor gjøre coronarangio.

Når det har gått mer enn 4 år siden billediagnostikk av bekkenkar er utført ønskes nye oppdaterte bilder. Hos pasienter med kalk/stenoser i bekkenkar vil man ønske hyppigere kontroll, som nyremøte ber om. Ofte vil man også på disse pasientene ønske en oppdatert kardiologisk vurdering. Følgebrev fra nefrolog med klinisk status ved hver oppdatering.

Resturin

Ultralyd m/ resturinmåling hos alle over 55 år, diabetespasienter og ved kjent vannlatingsproblem. Ved påvist resturin >100 ml ønskes urologisk vurdering, hos menn med tanke på evt. BPH-kirurgi, hos kvinner også gynekologisk vurdering. Pasienter med resturin >100 ml må læres opp i RIK.

Cyster og andre lesjoner hos resipient

Potensielle resipienter >40 år utredes med CT av bekkenkar med eller uten kontrast og evt. MR uten kontrast. Det er svært vanlig med cyster eller andre hypodense lesjoner i native nyre, og disse vil ofte komme med på bildene. Det er viktig at lokal radiolog klassifiserer disse mest mulig nøyaktig i henhold til Bosniak klassifiseringen. Ved tvil bes man ta i bruk flere radiologiske modaliteter for å utelukke at det dreier seg om noe mer enn en simpel cyste. Ofte kommer man til målet ved å ta i bruk CT med kontrast.

Cyster eller andre hypodense lesjoner i native nyre vil håndteres ut fra Bosniak klassifiseringen. Bosniak 1 og 2 trenger ingen videre kontroller. Bosniak 2F vil vanligvis observeres med kontrollbilder etter 6 og 12 måneder og deretter årlig til det har gått 5 år. Bosniak 3 og 4 henvises til urologisk vurdering, som regel vil man gjøre nefrektomi på grunn av malignitetspotensialet. Malignitetssuspekterte lesjoner med høyere tetthet vil anbefales nefrektomi før påmelding Scandiatransplant venteliste.

Ut fra histologiske funn kan det etter nefrektomi i enkelte tilfeller bli aktuelt med karenstid før påmelding Scandiatransplant, som hovedregel 1 år.

Malignitetsscreening

Utredning i tråd med nasjonale retningslinjer er et minstekrav uten øvre aldersbegrensning.

Tarmscreeningsprogrammet innført fra 2021 innebærer at alle potensielle resipienter mellom 55 og 65 år screenes hvert andre år mens de står på Scandiatransplant venteliste. Ved kreft i sykehistorien bes om uttalelse fra ansvarlig spesialist som bes vurdere prognose for kreftsykdommen, og om det er kjent uheldige konsekvenser av immunsuppresjon. Vårt tidligere krav om 1 års karenstid for all type kreft er nå i større grad individualisert med utgangspunkt i internasjonale retningslinjer, se for eksempel:

- Al-Adra et al. Am J Transplant. 2021;21(2):475. Epub 2020 Oct 10. DOI: 10.1111/ajt.16324
- Al-Adra et al. Am J Transplant. 2021;21(2):460. Epub 2020 Oct 23. DOI: 10.1111/ajt.16318
- Zwald et al. Am J Transplant. 2016 Feb;16(2):407-13. Epub 2016 Jan 28. DOI: 10.1111/ajt.13593

Tannlege

Vurdering, infeksjons forebyggende og sanerende behandling må være gjennomført før påmelding. Skriftlig epikrise vedlegges. Videre må resipienten på Scandiatransplantlista følge anbefalte kontroller i ventetiden.

Hyperparathyroidisme

Ved sekundær/tertiær hyperparathyroidisme med persisterende hyperkalsemi trass i medikamentell behandling med kalsimimetikum i høyeste tolererte dose i minst 6 mnd bør utredning med UL/parathyroideascintigrafi gjennomføres og pasienten vurderes for paratyroidektomi *før* nyretransplantasjon. Indikasjonen styrkes av osteoporotiske verdier i det aksiale skjelett ved DXA-måling, systemiske tegn på CKD-MBD som patologisk fraktur, kalsifylaksi, varige skjelett/ledd/muskelsmerter eller refraktær anemi uten EPO-respons.

Multiresistente bakterier

Hvis det har vært eksponering på utenlandsk sykehus (utenom Norden), altså innleggelse eller omfattende poliklinisk kontakt (inkludert tannbehandling), gjelder reglene for MRSA-screening (prøver fra nese, hals, perineum og eventuelle hudlesjoner/innstikksted for katetre osv.) samt fecal screening (analspensel) på ESBL og VRE. Dette gjelder også pasienter som har oppholdt seg utenfor Norden i minst 6 uker sammenhengende siste år, uavhengig av kontakt med helsevesenet. Resultat må foreligge før påmelding/reinnmelding Scandiatransplant. For pasienter uten utenlandshistorie er det bare aktuelt å screene/isolere basert på anamnesen med eventuell tidligere påvist resistent bakterie (siste 12 måneder) eller opphold i norsk sykehus med pågående utbrudd.

Tuberkulose

Pasientene skal vurderes for latent tuberkulose med IGRA (Interferon Gamma Release Assay). Latent tuberkulose skal ferdigbehandles før påmelding.

Strongyloides stercoralis

Screening av pasienter som er født eller har hatt lange opphold i endemisk område. Prøve kan sendes til UNN: <https://labhandbok.unn.no/mikrobiologi/strongyloides-antistoff-article2869-821.html>

Vaksinasjon før organtransplantasjon

Indiserte vaksiner bør gis før TX. Spesielt fokus bør rettes mot innvandrere som kommer uvaksinert til Norge. De vaksiner som anbefales i resipientens hjemlands vaksinasjonsprogram bør også om mulig tas før TX. Levende svekket vaksine skal ikke gis nærmere enn 3 mnd. før en transplantasjon.

Følgende vaksiner bør vurderes før transplantasjoner om det er tid og det ikke foreligger kontraindikasjoner

- Hepatitt B
- Pneumokokk vaksine (Prevenar + Pneumovaks til splenektomerte, Pneumovaks alene til alle andre)
- HPV vaksine til unge kvinner og menn og alle med flere partnere
- Påfyll av vaksine mot tetanus, difteri, kikhoste og polio hvis det er 10 år eller mer siden siste dose
- Årets influensa vaksine
- MMR vaksine bør vurderes. MMR gir vanligvis langvarig beskyttelse, men ikke alle er vaksinert. Det er igjen vanligere med meslingepidemier. Man bør være oppmerksom på vaksinasjonsstatus for meslinger hos pasienter med annet opprinnelsesland
- Varicella-zoster IgG negative resipienter (seronegative) skal få varicellavaksine i god tid før transplantasjonen. Sjekk serokonvertering! Hvis manglende respons skal vaksinasjonen gjentas. Det anbefales vaksinasjon av VZV IgG negative familiemedlemmer (inkludert voksne barn og barnebarn)
- Varicella-zoster IgG negativ resipient som er immunsupprimert bør få Shingrix før påmelding

- Minimum grunnvaksinasjon mot SARS-CoV-2 virus. Vurder booster-dose på lik linje med årets influensavaksine. Anbefalt å måle antistoff-nivå

På hjemmesidene til Folkehelse finnes retningslinjer for vaksinasjon ved immunsvekkelse. Se også kap.3.3.9.

Cytokrom P450 (CYP)3A5–genotyping: 1*/1*; 1*/3*; 3*/3*

- Indikasjon: Veiledende for Tacrolimus-dosering (kap 4)
 - Også betydning for CyA, Sirolimus, statiner, Clopidogrel, Carbamazepin
- Prøvemateriale: EDTA-fullblod, volum: 0,5 ml
- Forsendelse: Til Oslo universitetssykehus HF-RH; ordinær post, romtemperatur
 - Rekvisisjon: <http://anx.no/wp-content/uploads/Farmakogenetikk-RH-rekvisisjon.pdf>
 - Se for øvrig: <http://anx.no/cyp3a5/>

Informasjon og samtykke

Pasienten må informeres og forespørres om datainnsamling til norsk nyreregister og til Scandiatransplant registeret Dette gjøres digitalt via webløsningen [MRS](#) der man også dokumenterer at pasienten har nådd stadium CKD5 ved Henvisning til tx. Dersom papirsamtykke, scannes kopi av signert samtykkeskjema i journalen på henvisende sykehus og originalen sendes til Rikshospitalet (informasjon og evt samtykkeskjema på www.nephro.no).

Registrering av komorbiditet på resipientskjemaet

Angi tidligere og aktuelle tilstander.

- Perifer karsykdom inkluderer: manglende fotpuls, typisk claudicatio, gangren, AAA og amputasjoner på grunn av vaskulær insuffisiens
- Kreftsykdom; alle kreftformer inkludert hudkreft og carsinoma in situ.
- Annen hjertesykdom inkluderer: perikarditt, endokarditt, myokarditt, andre komplikasjoner til hjertesykdom, hjertetransplantasjon, hjerteklappeoperasjon og pacemaker/ICD.
- Samlet høy komorbiditetsskår er et signal om økt peri- og post operativ morbiditets- og mortalitets risiko og skal vektlegges i helhetsbedømmelsen av pasienten.

Sammenfatning

Resultatet av utredningen fylles i stikkordsform inn i resipientskjema for planlagt nyretransplantasjon. Utredningen oppsummeres av henvisende lege i en egen kortfattet rapport der man fokuserer på spesielle forhold i utredningen av betydning for transplantasjonen + klinisk status. Det bør fremkomme om transplantasjon med levende giver er vurdert. Vedlegg fra alle undersøkelser og tilsyn vedlegges. Uttrykt ønske om godkjenning av resipient, eventuelt påmelding til Scandiatransplantasjonsliste må fremkomme, gjerne allerede i overskriften.

Vedlegg

- Resipientskjema
- Rtg. bilder og beskrivelser
- EKG og øvrig kardiologisk utredning inkludert kardiologisk vurdering,
- Notat malignitetsscreening
- Tannlege-rapport
- Sosionom-rapport
- Evt andre relevante tilleggsvurderinger f.eks. lungemedisinsk tilsyn

Søknad med nødvendige bilag sendes til: Avdeling for transplantasjonsmedisin, seksjon for Nyremedisin, Oslo universitetssykehus HF Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo

3.1.3. Preoperativ utredning av pasienter som må gjennomgå karkirurgisk inngrep forut for Tx.

Pasienter med kombinert karsykdom og uremi har en spesielt høy risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, samt høy prevalens av hypertensjon og klaffesykdom. Praktisk talt alle vil i ASA-klassifisering av preoperative risiko havne i gruppe 3 eller 4. Dette innebærer stor risiko for peroperativ morbiditet og mortalitet og setter derfor spesielle krav til kvalitet på utredning med hensyn på omfang og gyldighet.

Utredningen har som formål å kartlegge

- behandlingstrengende hjerte-karsykdom som kan korrigeres eller optimaliseres før operasjon
- omfanget av karforandringer for å planlegge kirurgi

Det må før pasienten henvises til kirurgi foreligge

- kardiologisk preoperativ vurdering med tanke på behandlingstrengende koronarsykdom, klaffesykdom og grad av eventuell hjertesvikt.
- CT av abdominal aorta inklusive underestremitetsarterier, evt MR angiografi (supplert med UL dersom indikasjonen er aneurisme)

3.1.4. Godkjenning, påmelding og utmelding Scandiatransplant

Nefrolog, tx sykepleier og kontorseksjonen ved nyreseksjonen på Rikshospitalet forbereder kasus til nyremøtet. Nyremøtet avholdes regelmessig tirsdager og hver annen fredag kl 14.00. Transplantasjonskirurg, immunolog, nefrolog, radiolog, tx sykepleier (og eventuelt andre) er med i beslutningsprosessen. Det vurderes om søknaden er mangelfull og supplerende utredning påkrevet, eller om særskilte betingelser må oppfylles.

Resultatet av vurderingen blir journalført og brev sendes til samarbeidende lokal nefrolog. Når resipienten er godkjent og klar for påmelding Scandia transplantasjonsliste, sendes det også informasjon direkte til resipient. Ved transplantasjon med levende giver planlegges tidspunkt i samarbeid med giver og innkallingsbrev og pasientinformasjon sendes til både giver og resipient.

Tidspunkt for påmelding til nyretransplantasjon

Pasienter må ha fallende GFR og eGFR $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ over en 3 mnd periode for påmelding til Scandiatransplant. De samme forhold gjelder også for resipienter med levende giver. Ved bedring i nyrefunksjon er det viktig å vurdere midlertidig utmelding fra transplantasjonslisten, og vi må få beskjed. Ved stabil predialytisk nyrefunksjon hos eldre bør utmelding fra Scandiatransplant venteliste vurderes.

Dersom det etter påmelding Scandiatransplant kommer opp en potensiell levende giver skal pasienten midlertidig utmeldes når første vevstype svar foreligger og utredning av levende giver starter.

Beskjed om midlertidig utmelding pga forverret helsetilstand eller feriereiser (utenfor Norge) kan ringes til nyreekspedisjonen, tlf 230 73648/ 73647, eller til vakthavende nefrolog. Ønske om reinnmelding etter sykdom må sendes skriftlig. Pasienten mister ikke ansiennitet ved midlertidig utmelding av mindre enn 2 års varighet. Ved midlertidig utmelding mer enn 2 år vil pasienten bli permanent utmeldt og ny utredning må gjennomføres før evt. ny påmelding på Scandia transplantasjonslisten.

Pasienter påmeldt Scandiatransplant skal til enhver tid være medisinsk optimalisert med tanke på transplantasjon.

- EKG og rtg thorax sendes inn årlig, hyppigere ved endring
- Kardiopulmonal oppdatering og bekkenkar undersøkelse hvert 4. år med mindre nyremøte har bedt om noe annet

Planlegging av transport og innkalling til transplantasjon

Utredende sykehus har ansvar for at det foreligger en transportplan med nødvendige rekvisisjoner og avtaler. Pasienten må være kjent med denne og vite hva han skal gjøre når han innkalles til transplantasjon.

Når det foreligger tilbud om nyre ringer Rikshospitalet til vakthavende nyrelege på pasienten sitt sykehus som avklarer at det ikke er noen kontraindikasjon mot transplantasjon og sørger for at pasienten kommer til Rikshospitalet til avtalt tid. (ref: [Innkalling av pasienter til nyre og/ eller pankreastransplantasjon samt øyceller](#))

3.2. Oppfølging av resipient

3.2.1. Poliklinisk oppfølging ved Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet

Utskrivelse fra transplantasjonkirurgisk sengepost skjer ca. 6-12 dager etter ukomplisert transplantasjon og kontrollene blir overført til Tx-poliklinikk.

Tx-poliklinikk følger pasienter i 7-8 uker etter transplantasjon, pasientene må være i stand til å bo uten ledsager på pasienthotellet.

Pasienter som ikke kan bo på pasienthotellet vil være inneliggende i 3-4 uker. Deretter vil de bli overflyttet til egen nyreavdeling hvis medisinske forhold tillater dette.

Kontroller første måned etter Tx

Kontroll på Tx - poliklinikk x 3 pr uke. Legg spesiell vekt på:

Rejeksjon, immunsuppresjon, GI-komplikasjoner, insuffisient operasjonssår, lymfocele, avløpshinder, blærefunksjon, bakterielle infeksjoner, inneliggende katetere (CVK, feeding tube, J-J stent, pyelostomi, urinkateter).

Første kontroll

Kort sykehistorie og klinisk status, inklusive:

- Giver type (levende/ avdød)
- HLA-match giver vs. resipient (A/B/C – DR/DQ) og immunologisk risiko (PRA, DSA)
- Giver / resipient serologi – viktigste virus: CMV og EBV
- Ischemitid
- Immunsuppressiv protokoll inkludert anbefalte S-konsentrasjon tacrolimus
- PJP-profylakse (Trimetoprim-Sulfa 1 tbl daglig i 6 måneder etter transplantasjon, ved sulfaallergi Dapson 50mg daglig)
- Ulcus profylakse: H2-blokker eller PPI i 3-6 måneder etter transplantasjon
- Ev. delayed graft function
- Ev. studie-inkludering
- Sjekk at transplantasjonen er lagt inn i Kjernejournal

Det skal lages poliklinisk notat når pasienten kommer fra Tx kirurgisk sengepost, forøvrig se epikrise.

Det skal føres transplantasjonsplakat.

Pasientens Tx dagbok skal gjennomgås og medikamenter kontrolleres opp mot plakat og protokoll.

Standardkontroll

- Klinisk status
- Medikamentkonsentrasjoner (se kap. 4), hemoglobin, hvite, trombocytter, urinstoff, kreatinin, CRP, Na, K, Ca, P, albumin, ASAT, ALAT, GT, ALP, Bilirubin, glukose, INR. U-protein/kreatinin ved primær FSGS som grunnlidelse
- Ukentlige prøver i tillegg:
 - CMV-PCR, urin stix (glukose, protein, blod)
 - U-bakt, U-protein/kreatinin ved protein + på stix

Kontroller andre måned etter Tx

- Kontroll på Tx-poliklinikk x 2 pr uke
- Som første måned
- Legg spesiell vekt på:
 - Fjerne JJ-stent
 - Ved stabil nyrefunksjon fjernes dialysekateter etter 4-5 uker

Rejeksjonsmistanke:

Ved kreatininstigning > 20 %, evt. ved nytilkomne/økende ødemer, urinfunn. Liberal indikasjon for UL og tx-biopsi, en biopsi til lysmikroskopisk undersøkelse (på formalin). Immunhistokjemi for Ig og C4d kan utføres på formalinfiksert vev, eller egen biopsi til C4d (0,9 % NaCl på is). EM ved proteinuri og grunnlidelse med fare for residiv, eller annen indikasjon.

Rejeksjonsbehandling se kap. 4.6.

Avsluttende kontroll

på Nyrefysiologisk Laboratorium Rikshospitalet (7-8 uker)

Utvidet kontroll med glukose-belastning, lipid-status, PTH / D-vitamin, Dexamåling, Iohexol GFR, sphygmocor.

Kontroll av EBV, CMV, BK og JC virus PCR.

Ultralyd med protokollbiopsi ca 6 uker etter Tx. Biopsi vil vanligvis ikke bli utført dersom pasienten må bruke antikoagulasjon, ikke ønsker protokollbiopsi eller ikke ønsker blodtransfusjon. Ultralyd skal gjennomføres også uten biopsi.

Overføring av pasienten til lokal nefrolog

- Pasient utskrives fra pasienthotellet etter 7-8 uker og følges videre hos nefrolog lokalt.
- Telefonisk kontakt med nefrolog fra henvisende sykehus og avtale om kontrolltime anbefales.
- Avslutningsnotat må sendes umiddelbart. Supplerende prøvesvar ettersendes.

Data som skal inngå i oppsummerende notat ved overføring av Tx-pas fra RH til lokal nefrolog:

- Giver type (levende/ avdød)
- HLA-match giver vs resipient (A/B/C – DR/DQ)
- Giver / resipient serologi-virus
- Delayed graft function - antall og tidspunkt for siste dialyse
- Rejeksjoner, tidspunkt, Banff-score og behandling
- CMV infeksjon eller pre-emptiv behandling
- CMV status – PCR
- BK-PCR/EBV-PCR
- S-kreatinin-utvikling etter Tx, målt GFR
- Per oral glukose belastning
- Lipid-status
- U-stix/mikro/bakt/prot-kreat-ratio
- Dexamåling av beintetthet besvares separat fra endo lab
- Oppdatert medikamentliste

3.2.2. Videre nefrologisk oppfølging lokalt

Kontrollfrekvens

Kontrollfrekvens må individualiseres. For stabil pasient med ukomplisert forløp anbefales minimum følgende kontrollhyppighet.

- Første kontroll ca 1 uke etter avsluttende kontroll ved Tx-poliklinikk Rikshospitalet
- Annenhver uke første 1-2 måneder etter retur fra Rikshospitalet
- 4-12 mnd post-Tx: Ktr x 1 pr mnd
- 2. år post-Tx: Ktr annenhver mnd
- 3. år post-Tx: Ktr hver 3. mnd

Viktig med tettere kontroll ved endring/justering av Immunsuppressive medikamenter.

Første kontroll lokalt:

Det skal foreligge oppsummerende notat fra nyrepoliklinikken (operasjonsbeskrivelse og epikrise oversendes ved utskrivelse fra Tx-kirurgisk avdeling).

Medikamentkonsentrasjoner (se kap 4), hemoglobin, hvite, trombocytter, urinstoff, kreatinin, CRP, Na, K, Ca, P, albumin, ASAT, ALAT, GT, ALP, Bilirubin, glukose, CK, CMV-PCR, BK-PCR og U-bakt, U-protein/krea, urin-stix på blod, protein, glukose. Når pas er kommet ned under 10 mg Prednisolon, vurdere å seponere protonpumpehemmer.

Standard kontroll

Medikament konsentrasjoner (se kap 3), hemoglobin, hvite, trombocytter, urinstoff, kreatinin, urinsyre, CRP, Na, K, Ca, P, albumin, ASAT, ALAT, GT, ALP, Bilirubin, fastende glukose, urin-stix på blod, protein, glukose, U-prot/krea, U-bakt.

Seponer Trimetoprim, og profylaktisk CMV behandling 6 måneders-kontroll.

Se også punkt 2.3 (CMV 2.3.2, BK 2.3.3 EBV 2.3.4)

Årlig oppfølging:

- Med hensyn til cancer bør nasjonale retningslinjer følges. For kvinner vil det gjelde cervix og mamma screening. For menn er det ikke spesifikke cancer screening programmer.
- Alle pasienter bør vurderes av hudlege etter transplantasjon for hudcancer.
- HbA1c
- Se for øvrig kap 3.3

3.3. Langtidsoppfølging etter nyretransplantasjon

3.3.1. Lipider og statinbehandling

Nyretransplanterte har økt risiko for å få hjerte- og karsykdommer sammenlignet med bakgrunns befolkningen. Etter nyretransplantasjon har pasientene mange av de tradisjonelle risikofaktorene for hjerte- og karsykdommer, bl.a. forhøyet LDL-kolesterol.

Nyretransplanterte får målt lipid profil (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycider) ved 8-ukers og 1-års kontroll. Ellers er det vanlig å kontrollere lipider årlig.

Som hovedregel bør alle nyretransplanterte pasienter behandles med et statin uavhengig av målt LDL-kolesterol. Pasienter med kjent aterosklerotisk hjerte- og karsykdom, eller andre etablerte indikasjoner, skal tilbys behandling med statiner og/eller andre lipidsenkende medikamenter etter gjeldende retningslinjer for behandlingsmål for LDL-kolesterol, for eksempel <1.8 mmol/l etter gjennomgått hjerteinfarkt.

Pga. interaksjoner kan konsentrasjonen av statiner i blodet øke ved samtidig bruk av cyklosporin. Bruken er best dokumentert for fluvastatin.

Ved hjerte-kar sykdom og manglende optimal effekt/måloppnåelse ved statin-behandling skal ezetrol vurderes. Obs økt effekt av ezetrol sammen med Cyclosporin A.

Nyretransplanterte pasienter bør få tilbud om fluvastatinbehandling (Lescol Depot 80 mg x 1) som standard, og behandlingen bør starte tidlig etter transplantasjonen (etter 8 -12 uker).

Tabell. Maksimale anbefalte daglig dose ved statinbehandling hos pasienter som bruker calcineurinhemmere

	Tacrolimus	Cyklosporin
Fluvastatin	80 mg	80 mg
Atorvastatin	20 mg	10 mg
Rosuvastatin	10 mg	5 mg
Pravastatin	40 mg	20 mg
Simvastatin	40 mg	20 mg

3.3.2. PTDM

Definisjon:

PTDM er betegnelsen på diabetes som diagnostiseres etter organtransplantasjon. PTDM har mange likhetstrekk med type 2 diabetes, men det spesielle med PTDM er at den også har utløsende årsaker som er relatert til transplantasjon, spesielt medikamentene (immunsuppresjon) som brukes.

Forekomst:

Ved Rikshospitalet finner vi PTDM hos ca. 10 % av pasientene og nedsatt glukosetoleranse (IGT) hos ca. 15 % i løpet av det første året etter transplantasjon.

Diagnose:

OGTT (oral glukosetoleransetest) er standard prosedyre for diagnostisering av PTDM.

PTDM-diagnosen kan først stilles når det er gått minst 8 uker etter transplantasjon pga. hyppig medikament-indusert hyperglykemi i den første postoperative fasen.

Når mer enn ett år er gått etter transplantasjon, kan diagnostikken forenkles med enten fastende glukose ≥ 7 mmol/l eller HbA1c ≥ 48 mmol/mol (≥ 6.5 %).

Risiko og forebygging:

- Forebygging (vektkontroll) og diagnostisering av glukoseintoleranse bør derfor skje allerede mens pasienten er på ventelisten. Medikamentell vektreduksjon (GLP1-analog) kan brukes hos utvalgte pasienter.
- Etter transplantasjon er cyklosporin assosiert med lavere risiko for PTDM enn tacrolimus hos pasienter med overvekt og metabolsk syndrom, og bør overveies hos slike pasienter dersom de ikke har høy (eller intermediær) immunologisk risiko.

Behandling:

- Generelle råd om sunt og vektstabiliserende kosthold.
- Glukosesenkende legemidler:
Primært brukes insulin som glukosesenkende behandling de første 2 postoperative månedene.
- Tilpasset behandling til den aktuelle pasient.
 - DPP4-hemmere kan brukes ved alle grader av nyrefunksjon,
 - SGLT2-hemmere er virksomme som glukosesenkende legemidler forutsatt GFR >50 ,
 - Hos overvektige pasienter kan GLP1-analog vurderes.
 - Start av metformin-behandling betinger at GFR er >45 i stabil fase.
- Ved kirurgi eller interkurrent sykdom (sepsis) skal metformin og SGLT2-hemmer seponeres midlertidig.
- Hos nyretransplanterte fins det foreløpig ikke data som tilsier at SGLT2-hemmere eller GLP1-analoger har organbeskyttende effekt. De er blodsukkersenkende medikamenter.
- Pga. aterosklerose og komorbiditet blant PTDM-pasientene er streng glukoseregulering med tanke på å forebygge langtidskomplikasjoner ikke nødvendig.
- Kardiovaskulær risikoreduksjon:
Retningslinjene følger stort sett de samme anbefalingene som for befolkningen for øvrig, men med spesielt fokus på røykeslutt, god blodtrykkskontroll (ideelt $<130/80$ mmHg) og kolesterolsenkning med fluvastatin.

3.3.3. CMV infeksjon

Definisjoner

- CMV infeksjon: Påvist CMV i blod over behandlingsgrense ved lokal lab (RH; 1000 kopier/ml), uavhengig av symptomer
- CMV sykdom: Påvist CMV i blod eller biopsi med samtidige kliniske manifestasjoner

Kliniske manifestasjoner

- Leukopeni, trombocytopeni, stigende ALAT, feber, uvelhet, leddsmerter
- Invasiv CMV sykdom: GI traktus, CNS, hepatitt, nefritt, pneumonitt, retinitt
 - NB! Invasiv CMV sykdom kan forekomme uten positiv CMV PCR i blod (kun funn i slimhinnebiopsi)

Risiko for infeksjon etter transplantasjon

- CMV donor positiv -> CMV resipient negativ: Høy risiko for infeksjon
- CMV resipient pos: Lavere risiko for reaktivering

Profylakse CMV donor positiv -> resipient negativ

- Valganciklovir dosert etter kreatinin clearance (NB! Cockcroft-Gault)
 - Gis rutinemessig i 6 mnd etter transplantasjon
 - CMV PCR bør kontrolleres månedlig i 6 måneder etter seponering av profylakse. Ved primær infeksjon gis behandling som beskrevet under

CMV PCR utføres hos alle månedlig første året etter transplantasjon, deretter årlig.

Behandling

CMV infeksjon/sykdom:

Valganciklovir full dose (900 mg x 2) justert etter nyrefunksjon (kreatinin clearance, Cockcroft-Gault).

- Viktig å ikke dosere for lavt (risiko for resistensutvikling)
- Kontinueres i full dose med ukentlig kontroll av CMV PCR inntil negativ test.

Ved CMV sykdom kan det være aktuelt med andre tiltak:

Hvis leukopeni (leuk < 3,0) eller nøytropeni (nøytr < 1,0):

- Først nulle TMS/andre medikamenter som påvirker benmarg
- Vurdere reduksjon av MPA avhengig av:
 - Sykdomsutvikling
 - Immunologisk risk, reaksjonshistorie, tid etter Tx
 - MPA konsentrasjon, vurder mini-AUC
- Viktig å vurdere total immunsuppresjon
- Viktig å re-innsette MPA om mulig i standard dose når CMV er behandlet.
- Hvis manglende respons skal det gjøres resistensbestemmelse
 - Konferer vakthavende nyrelege på Rikshospitalet med tanke på resistensbestemmelse og eventuelle andre tiltak
 - Uavhengig av om det foreligger resistens mot (val)ganciklovir, vil maribavir være førstevalg som alternativt medikament ved manglende behandlingseffekt forutsatt at det ikke er påvist resistens mot maribavir.

Gastro-Intestinal CMV sykdom med/uten positiv CMV PCR

- Evt iv ganciklovir dosert etter nyrefunksjon i inntil 14 dager
- Ved klinisk respons overgang til po valganciklovir
- Behandlingstid 6 uker (avhengig av respons)
- Vurdere kontroll endoskopi med biopsi ved avslutning av behandling
- Husk ernæring av pasienten!

Obs resistensutvikling – prøve kan sendes til OUS-RH for analyse av resistens.

Positiv CMV PCR (lave titre) uten samtidig tegn på sykdom kan observeres uten behandling når det er gått mer enn 1 år etter Tx og pasienten er CMV IgG +

3.3.4. BK infeksjon

BK polyomavirus (BKV) etter nyretransplantasjon/ Polyomavirus assosiert nefropati (PyVAN)

Definisjoner

80-90 % av voksne befolkning er serologisk positive for BKV. Normalt foreligger en livslang asymptomatisk bærertilstand (renal tubulus/uroepiteliale celler).

BKV IgG eller IgM monitoreres ikke.

Kliniske manifestasjoner

Hos nyretransplanterte pasienter kan BKV (re) aktiveres og gi PyVAN. PyVAN gir ofte kreatinin stigning, er vanligst de første 2 år etter Tx, prevalens 1-10 %. Vedvarende PyVAN gir graft-fibrose og redusert graft overlevelse.

Monitorering

Hver mnd fra uke 7-8 post Tx i 9 mnd og så hver 3. mnd til det er gått 2 år etter Tx.

Ny prøve ved kreatinin stigning/biopsi samt hver mnd i 3-6 mnd etter rejeksjonsbehandling.

Betydning av påvisning av BKV i plasma (uten kreatinin stigning)

< 1000 BKV-IU/ml; Lav mengde BK-virus i blod. Ingen klinisk betydning

1000-10.000 BKV-IU/ml; Moderat mengde BK-virus i blod. Ingen sikker klinisk betydning, anbefales gjentatt etter 1 måned. Ved gjentatte positive BK DNA kopier i blod diskuteres problemstilling med nefrolog Rikshospitalet. Reduksjon /endring av immunsuppresjon vurderes.

>10.000 BKV-IU/ml; Klinisk diagnostisk for PyVAN. Diskuter gjerne problemstillingen med nefrolog på Rikshospitalet. Reduksjon/endring av immunsuppresjon anbefales i de aller fleste tilfeller. Det vil alltid bli vurdert Tx biopsi med immunhistokjemisk farging for SV40 (påvisning av BKV).

Behandling av PyVAN

- Det finnes ingen antiviral behandling mot BK virus
- Reduksjon av immunsuppresjon i henhold til pasientens immunologisk risiko
- Innebære hyppige kontroller (minst hver 14. dag) pga risiko for rejeksjon!
- Forslag reduksjon immunsuppresjon/ tilleggs tiltak;
 - Reduksjon MMF (CellCept/ Myfortic), Azatioprin (Imurel), ev. seponering
 - Reduksjon CNI til lavest forsvarlig trough verdier ut fra immunologisk risiko
 - Alternativt kombinasjon lav dose CNI + lav dose mTOR
 - Vurdere iv. Immunglobulin/ Ivlg 0,4 g/kg x 1 per uke i 4 uker
- Merk stor analytisk variasjon i kvantitativ PCR. Endring på 0,5 log₁₀ (x3 eller 1/3) regnes som signifikant.

Pasient som mister graft i PyVAN kan retransplanteres.

Påvisning av JC-virus i plasma

Rutinemessig monitorering ikke anbefalt. JC virus er nevrotroft og kan forårsaker progressiv multiple leukoencefalopati (PML) (sjelden).

Monitorer ved uklar nevrologisk lidelse. Cerebrale MR funn og påvisning av JC i blod støtter PML. Da anbefales samtidig undersøkelse av JC PCR i spinalvæske (kan ha lave verdier)!

PML er livstruende tilstand. Diskuter problemstillingen med nefrolog på Rikshospitalet. Immunsuppresjon stoppes, evt beholde steroider. Samarbeid infeksjonsmedisin, nevrologi og nefrologi.

3.3.5. Epstein-Barr Virus (EBV) og PTLD

EBV-viremi (positiv PCR i blod) er en risikofaktor for post-transplantasjons lymfoproliferativ sykdom (PTLD). Risikoen for PTLD er størst når transplantasjonen går fra en EBV-seropositiv donor (D+) til seronegativ resipient (R-). Vi anbefaler følgende monitorering av EBV-PCR i blod. Merk at de anførte virusmengder gjelder prøver fra fullblod og at betydelig lavere virusmengde vil fremkomme i prøver fra plasma.

Monitorering:

- EBV-seropositiv R: Behøver ikke monitorere EBV, rundt 1 av 3 har lavgradig EBV-replikasjon (erfaringsmessig <20'000 IU/mL) uten klinisk konsekvens.
- EBV-seronegativ R: EBV PCR ved 2 uker, månedlig i 6 måneder, deretter hver 3 måned til 2 år.
- Pasienter som har mottatt kraftigere induksjonsbehandling (intermediær/høy immunologisk risk) eller pasienter med reeksjonsbehandling (spesielt ATG) bør EBV PCR monitoreres som EBV seronegative pasienter.
- Ved stigende (x 2-3) eller høye virus-tall på EBV-PCR (f.eks > 50.000 IU/mL) mistenkes PTLD. Diskuter med Rikshospitalet og vurder reduksjon av immunsuppresjon/videre utredning.

Post-transplant lymfoproliferative disorder (PTLD)

Tidlig (<2 år) etter Tx detekteres oftest EBV-positiv PTLD. Dette er assosiert til transplantasjon med EBV D+/R-serostatus (pga primærinfeksjon fra graftet), og ses derfor hyppigst hos barn. PTLD forekommer også flere år etter transplantasjon, da oftere EBV-negative (50 %).

PTLD består av ulike sykdommer med forskjellige manifestasjoner og prognose;

- | | |
|---|---|
| ▪ Nondestruktiv (tidligere «early lesions») | – god prognose. Ofte nok med reduksjon av immunsuppresjon |
| ▪ Polymorf type | – relativt god prognose. Reduksjon av immunsuppresjon/evt Rituximab |
| ▪ Monomorf type | – alvorlig prognose. Trenger oftest kjemoterapi i tillegg |

Suspekte lesjoner kan finnes med CT thorax, abdomen, bekken, evt CT collum og MR caput. PET-CT har høy (90 %) sensitivitet og spesifisitet for PTLD. MR kan være alternativ for å unngå stråledose (f.eks ved lav/moderat mistanke, hos barn). Sikker diagnose krever biopsi, helst hel lymfeknute eller skjærebiopsi, evt nålebiopsi, til lymfom-patolog. Et negativt EBV-kopitall i blod (PCR) utelukker ikke PTLD!

Behandling

Pasient med PTLD skal henvises til Radiumhospitalet (landsfunksjon for denne pasientgruppen) med kopi til lokal kreftavdeling. Behandlingen starter med reduksjon av immunsuppresjon, med tillegg av Rituximab og evt. cytostatika. For de to sistnevnte anbefales å re-innsette PCP profylakse (Bactrim). Antivirale midler (acyclovir, ganciclovir) forebygger ikke PTLD.

Immundependende behandling ved PTLD

Ved påvist PTLD er det anbefalt å redusere den immundependende behandlingen. Som hovedregel skal man hos en pasient som bruker vanlig trippelbehandling med prednisolon, tacrolimus og mykofenolat, seponere mykofenolat og oftest redusere målområdet for konsentrasjon av tacrolimus med 25-50%. Dette kan gjøres i samråd med Rikshospitalet.

3.3.6. Immundepende behandling ved kreftbehandling

Ved påvist kreftsykdom kan det være aktuelt å redusere eller endre immunsuppresjonen. Her vil type kreftsykdom, pasientens tilstand og ønsker ha betydning, og det må i stor grad gjøres individuelle vurderinger. Dokumentasjonen er best for PTLD (se eget avsnitt om reduksjon i immunsuppresjon) og Kaposi sarkom (hvor endring til mTOR-hemmer kan være kurativt), men reduksjon eller endring til mTOR hemmer kan være aktuelt ved flere typer kreft. Ved plateepitelkarsinom i hud vil det kunne redusere risikoen for residiv, men 1) gevinsten mot plateepitelkarsinom er størst ved bytte etter førstegangs hudkreft, 2) OBS bivirkninger (bl.a. munnsår, GI-plager, cytopenier, infeksjoner, pneumonitt, dårlig sårtilheling) som er intolerable hos ca. en tredjedel, 3) metaanalyser viser økt mortalitet etter skifte til mTOR-hemmer.

Et annet alternativ er å bytte fra CNI/mykofenolat til lavdosert CNI/mTOR-hemmer, her vil man trolig unngå den økte risiko for rejeksjon ved skifte og få mindre bivirkninger av mTOR-hemmeren. Ulempen er at alternativet ikke er studert mot kreft. Bytte av basis immunsuppresjon fordrer at pasienten er informert og motivert. Ta gjerne kontakt for diskusjon.

Ved cytostatikabehandling vil man som hovedregel midlertidig seponere antimetabolitt (mykofenolat) for å unngå benmargssuppresjon.

Bruk av immunterapi mot kreft er en utfordring hos transplanterte. Immunterapi kan gi rejeksjon og virker dessuten dårligere ved samtidig immunsuppresjon. Ved noen typer kreft har imidlertid immunterapi veldig god effekt, pasienten kan til og med bli kurert for sin kreftsykdom. For å oppnå denne effekten må man som hovedregel redusere immundepende behandling betraktelig. Immunterapi bør kunne tilbys enkelte pasienter, men da etter betydelig reduksjon eller seponering av immunsuppresjon (og evt. graftektomi). Onkolog og transplantasjonsnefrolog bør involveres tidlig. Forventet effekt av immunterapi må veies mot risiko ved tap av transplantatet.

Det er ønskelig at pasientene diskuteres med Rikshospitalet, muntlig eller gjerne skriftlig.

Transplantasjonsnefrolog kan evt inviteres i elektronisk MDT-møte med onkolog og lokal nefrolog.

3.3.7. Skjeletthelse

Monitorering

For å vurdere skjeletthelse måler man PTH, vitamin-D-status og ionisert kalsium. I tillegg bør bentetthetsmåling (DXA-scan) vurderes minst hvert 5. år.

Vitamin D-status

Vitamin 25-OH-D bør ligge >50 nmol/L. Tilskudd anbefales til pasienter med lavere verdier, forslagsvis 800-2000E/dag (400E = 10 µg). Pasienter med GFR < 30ml/min bør få aktivt vitamin D i tillegg.

Hyperparatyroidisme

Sekundær hyperparatyroidisme reverseres ikke umiddelbart etter transplantasjonen. Tertiær hyperparatyroidisme er indikasjon for å kontinuere PTH-senkende medikasjon på ubestemt tid, evt. vurder paratyroideakirurgi.

Osteoporose

Resipienter med kjent osteoporose på Tx-tidspunktet skal som hovedregel kontinuere behandling med kalsium og D-vitamin postoperativt. Indikasjon for antiresorptiv behandling vurderes i forbindelse med avsluttende kontroll 7-8 uker etter Tx. Nyretransplanterte med T-score < -2,5 i det aksiale skjelett (hofte/rygg) ved DXA-scan bør tilbys antiresorptiv behandling. Bisfosfonat er førstevalg til pas med stabil GFR > 30-35 ml/min/1,73m², fortrinnsvis zoledronsyre 3-5 mg i.v. hver 12. mnd. Ved eGFR < 30 ml/min/1,73m² foretrekkes denosumab 60 mg s.c. hver 6.

mnd. Forsiktighet må utvises pga fare for alvorlig hypokalsemi. Av samme grunn anbefales ikke kombinert behandling med denosumab og cinacalcet. Antiresorptiv behandling bør kombineres med vitamin D-tilskudd og evt. Kalsium (helst ≥ 1000 mg via kosten).

Oppfølging

PTH, Vitamin 25-OH-D og ALP (benspesifikk) anbefales kontrollert minst x 1 per år etter Tx. Måling av benomsetningsmarkørene CTX-1 og P1NP kan være aktuelt for utvalgte pasienter. Bisfosfonater inkorporeres i benvevet og utøver effekt også etter seponering, mens denosumab kun har effekt mens behandlingen pågår. Bisfosfonat anbefales kontinuert minst til T-score er økt til $>-2,5$ i det aksiale skjelett eller i maksimum 5 år. DXA-scan bør gjentas hvert 2. år i behandlingsperioden og etter evt seponering av behandling. Denosumab må ikke pauses eller seponeres uten overgang til annet osteoporosemiddel, da dette øker risikoen for vertebrale frakturer betydelig.

3.3.8. Svangerskap og fødsel

Prevensjon:

Kvinner gjenvinner ofte fertilitet kort tid etter transplantasjon. Spiral og p-piller kan brukes. Det anbefales å måle CyA / Tac konsentrasjon 1-2 uker etter oppstart hormonell prevensjon. Husk BT/embolisme risiko.

Bør vente med graviditet til:

Minst ett år etter transplantasjon, og ingen reaksjon siste året.

- Stabil nyrefunksjon med kreatinin < 133 mmol/l.
- Ingen eller minimal proteinuri ($< 0,5$ g/døgn).
- Velkontrollert blodtrykk på labetalol og/eller kalsiumblokker.
- Ingen pågående virusinfeksjon (obs CMV pluss til minus som ikke har serokonvertert).
- Ikke bruk av teratogene medikamenter.
- Statiner må seponeres
- Immunologisk høyrisikopasienter som ønsker å bli gravide bør i utgangspunktet diskuteres med RH da det i enkelte tilfeller ikke er tilrådelig med graviditet.

Prognose for mors helse (også i forhold til å ta vare på barn ved forverring av egen sykdom), familiære og sosiale forhold bør tas opp i samtale.

Forberedelser

Ved graviditetsønske skal immundempende endres til Prednisolon, CNI og Azathioprin om mulig 3 mnd før planlagt graviditet. Mykofenolat og mTOR skal ikke brukes pga. teratogenitet.

Under svangerskapet:

Nøye oppfølging av obstetriker og nefrolog.

Ultralyd nyretransplantat i uke 15-20 i svangerskapet for å ha et utgangspunkt, for blant annet å kunne vurdere hydronefroze som kan oppstå senere i svangerskapet

- På grunn av økt distribusjonsvolum pleier serumkonsentrasjonen av CNI å bli lavere fra begynnelsen av 2.semester. Forvent å måtte øke dosen CNI betraktelig
- Regelmessige og hyppige kontroller er nødvendig. Fra uke 36 bør det være minst ukentlig.

Preeklamsi og svangerskapshypertensjon forekommer i 30 – 40 % av svangerskapene. Dette medfører tidlig forløsning, lavere fødselsvekt og økt bruk av keisersnitt. Husk behov for reduksjon av CNI etter forløsning.

Amming

Anbefales. Leverfunksjonen hos barnet bør være utviklet hvis mor bruker CNI under amming. Det må barnelege bedømme. [eHåndbok - Svangerskap, amming og prevensjon hos organtransplanterte \(ous-hf.no\)](#)

Fedre

Det har vært diskutert om fedre bør skifte fra mykofenolat til azatioprin før unnfangelse, men Rikshospitalet er av den oppfatning at dette ikke er nødvendig. mTOR nedsetter testosteron-nivået og kan gi dårlig sædkvalitet.

3.3.9. Vaksiner

Vaksinasjon etter organtransplantasjon

Det finnes ingen store randomiserte forsøk som evaluerer effekten av vaksiner hos transplanterte eller noen protokoll for reising til områder med endemisk høy risiko for infeksjon. Transplanterte har redusert antistoff respons etter vaksine grunnet T- og B- celle depresjon.

Ideelt tidspunkt for vaksine etter transplantasjon avhenger av behov for beskyttelse. Influensavaksine kan gis (om nødvendig) 3 mnd etter Tx. Mange mener 6 mnd. post-transplant er et tilfredsstillende tidspunkt hvis immunsuppresjon da er trappet ned og stabilisert. Reise til utsatte områder anbefales ikke første 12 mnd. etter Tx.

Transplanterte anbefales å følge vaksine retningslinjer som for ikke-immunsupprimerte. I utgangspunktet skal vaksiner som inneholder levende svekket materiale ikke gis transplanterte, men kan i enkelte tilfeller vurderes opp mot behov for beskyttelse (spesielt ved reise).

Vaksiner hos transplanterte

Vaksine	Levende svekket/ Inaktivert	Anbefalt <u>før</u> Tx	Anbefalt <u>etter</u> Tx	Monitorere titer/immunstatus
Influenza	Inaktivert	Ja	Ja ⁽¹⁾	Nei
Hepatitt B	Inaktivert	Ja	Ja	Ja ⁽²⁾
Hepatitt A	Inaktivert	Ja	Ja	Ja ⁽³⁾
Stivkrampe	Inaktivert	Ja	Ja	Nei
Kikhoste	Inaktivert	Ja	Ja	Nei
Inaktivert Polio	Inaktivert	Ja	Ja	Nei
Pneumokokk	Inaktivert	Ja	Ja	Ja
Meningitt	Inaktivert	Ja	Ja	Nei
Rabies	Inaktivert	Ja	Ja	Nei ⁽⁴⁾
HPV	Inaktivert	Ja	Ja	Nei
SARS-CoV-2	mRNA	Ja	Ja	Ja
HZV	Inaktivert	Ja	Ja	Ved behov
MMR	Levende	Ja	Nei	Nei
Varicella	Levende	Ja	Nei	Nei
BCG/Tuberkulose	Levende	Sjelden	Nei	Ved behov
Kopper	Levende	Nei	Nei	Nei
Antrax	Levende	Nei	Nei	Nei

(1) Folkehelse vil informere hvert år om vaksine er levende eller inaktivert

(2) Titer/immunologisk status skal sjekkes før vaksine og etter 6-12 mnd.

(3) Behov først og fremst hos levertransplanterte. Andre transplanterte ved reise til endemiske områder

(4) Ikke rutinevaksine. Kun ved eksponering (arbeid med dyr i Afrika/Asia, kontakt med rev på Svalbard)

Reisevaksiner hos transplanterte

Vaksine	Levende svekket/ Inaktivert	Anbefalt <u>før</u> Tx	Anbefalt <u>etter</u> Tx	Monitorere titer/immunstatus
Gul feber	Levende	Ja	Nei	Nei
Japansk encephalitt	Inaktivert	Ja	Ja	Nei
Salmonella typhi (Typhim im.)	Inaktivert	Ja	Ja	Nei
Salmonella typhi (Vivotif po.)	Levende	Ja	Nei	Nei
Kolera vaksine. (Dukoral)	Inaktivert	Ja	Ja	Nei

Kap. 4 Immunsuppresjon

Induksjon og vedlikeholdsbehandling. Det anbefales bruk av originalpreparater.

4.1. Standardprotokoll

Nyretransplanterte (negativ PRA og negativ DSA)

4.1.1. Induksjonsbehandling

<u>IL-2-R-Antistoff:</u>		
Basiliximab (Simulect®)	20 mg i.v.	dag 0 og dag 4
<u>Steroid:</u>		
Methylprednisolon (SoluMedrol®)	250 mg i.v. (vekt > 90 kg: 350 mg i.v.)	Dag 0

4.1.2. Vedlikeholdsbehandling

CALCINEURINHEMMERE (CNI):

Tacrolimus (Prograf®):

Startdose i henhold til **CYP3A5 genotype** (se 2.1.2):

3*/3*: 0,04 mg/kg x 2; *(brukes også ved ukjent genotype)*

1*/1* & 1*/*3: 0,08 mg/kg x 2

Mål trough (C₀)konsentrasjon: → 5 µg/L (range C₀ 4-7 µg/L)

Første konsentrasjonsmåling dag 2

Bytte til «slow release» preparat som doseres en gang daglig kan vurderes post Tx, når dose og konsentrasjon er stabilt.

Cyclosporine (Sandimmun Neoral®)

Kan brukes som alternativ til Tacrolimus.

Startdose: 4mg/ kg x 2

Første 2 mnd brukes fortrinnsvis C₂-monitorering – Deretter C₀

Målkonsentrasjoner:

Dag 2-28: (C₀ 200-300 µg/L) C₂ 900-1100 µg/

Dag 29-60: (C₀ 150-250 µg/L) C₂ 800-1000 µg/L

Dag 61-180: C₀ 100-175 µg/L (C₂ 600-800 µg/L)

Dag 180-: C₀ 75-125 µg/L (C₂ 500-700 µg/L)

Hvis ingen rejeksjon/ stabil graftfunksjon: langsiktig mål C₀ 75-125 µg/L (C₂ 400-600 µg/L)

STEROIDER:

<u>Dag 0:</u>	Methylprednisolon (Solu Medrol®) 250 mg i.v. (vekt > 90 kg: 350 mg i.v.)	
<u>Dag 1-14:</u>	Prednisolon	20 mg x 1
<u>Dag 15-28:</u>	Prednisolon	15 mg x 1
<u>Dag 29-60:</u>	Prednisolon	10 mg x 1
<u>Dag 61-180:</u>	Prednisolon	7,5 mg x 1
<u>Dag 180-:</u>	Prednisolon	5 mg x 1

MYKOFENOLAT:

To ulike mykofenolat legemidler kan brukes:

Mykofenolat Mofetil (MMF, CellCept®) og Mykofenolat Sodium (MPS, Myfortic®).

Ekvimolare doser mykofenolat: 1000 mg MMF og 720 mg MPS.

Mykofenolatdose avhengig av CNI-type:

Sammen med **Tacrolimus**: CellCept® 750 mg x 2 (Myfortic® 540 mg x 2)

Sammen med **Cyclosporine**: CellCept® 1000 mg x 2 (Myfortic® 720 mg x 2)

CellCept® (Myfortic®) reduksjon bør vurderes i henhold til klinikk, total immunologisk risiko og samtidig bruk av benmargshemmende medikamenter f.eks. Bactrim, Valcyte.

Reduksjon av CellCept® (Myfortic®) skal vurderes ved leukopeni (<3.0) eller neutropeni (<1.0).

Standarddosering bør reinnsettes så snart som mulig.

HLA IDENTISKE SØSKEN

Standard protokoll uten CellCept (i.e. Calcineurinhemmer og steroider)

Gjelder ikke DD (ubeslektet) 0-0 mismatch!

Begrepet HLA-identitet omfatter kun søsken som er fullt ut HLA-identiske; det vil si har fått samme haplotype fra både mor og far.

4.2. HLA sensibiliserte resipienter

4.2.1. Immunologisk høyrisiko protokoll

DSA+ eller STAMP (Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program)

Nyretransplanterte med høy immunologisk risiko som er DSA positive eller har STAMP status på tx-lista.

Følgende får immunologisk high-risk protokoll:

- Resipient med donorspesifikke HLA antistoffer (DSA) MFI ≥ 1000
- Pasient innmeldt i STAMP
- Vedtak fra nyremøtet ut fra totalvurdering

INDUKSJONSBEHANDLING immunologisk høy risiko - DSA positiv eller STAMP

DSA positiv resipient ved levende giver:		
• Rituximab	375 mg/m ² i.v.	30 dager før Tx
• Simulect®	20 mg i.v.	dag 0 og dag 4
• IvIg	0,4 g/kg	dag 0 (pre-Tx) + dag 1 + dag 2 + dag 3 + dag 4
• SoluMedrol®	500 mg i.v.	dag 0

DSA positiv resipient ved avdød giver:		
• Rituximab	375 mg/m ² i.v.	ved Tx
• Simulect®	20 mg i.v.	dag 0 og dag 4
• IvIg	0,4 g/kg	dag 0 (pre-Tx) + dag 1 + dag 2 + dag 3 + dag 4
• SoluMedrol®	500 mg i.v.	dag 0

VEDLIKEHOLDSBEHANDLING immunologisk høy risiko- DSA positiv eller STAMP

CALCINEURINHEMMERE (CNI):

Tacrolimus (<i>Prograf®</i>):	
Startdose i henhold til CYP3A5 genotype (se 2.1.2):	
3*/3*: 0,06 mg/kg x 2; denne brukes også ved ukjent genotype	
1*/1* & 1*/3: 0,12 mg/kg x 2	
Mål trough (C₀) konsentrasjon:	
<u>Dag 0-28:</u>	11 µg/L (range 10-12 µg/L)
<u>Dag 29-365:</u>	8 µg/L (range 6-10 µg/L)
<u>Dag 365-:</u>	7 µg/L (range 5-8 µg/L)
Første konsentrasjonsmåling dag 2.	
Bytte til slow release preparat som doseres en gang daglig kan vurderes post Tx, når dose og konsentrasjon er stabilt.	

Cyclosporine (Sandimmun Neoral®):

Kan brukes som alternativ til Tacrolimus.

Startdose: 4 mg/ kg x 2

Første året brukes fortrinnsvis C₂-monitorering – Deretter C₀

Målkonsentrasjoner:

<u>Dag 0-28:</u>	(C ₀ 250-350 µg/L)	C ₂ 1400-1600 µg/L
<u>Dag 29-365:</u>	(C ₀ 150-250 µg/L)	C ₂ 800-1000 µg/L
<u>Dag 365-:</u>	C ₀ 100- 175 µg/L	(C ₂ 600-800 µg/L)

STEROIDER:

<u>Dag 0:</u>	SoluMedrol ®	500 mg i.v.
<u>Dag 1:</u>	Prednisolon	80 mg
<u>Dag 2-8:</u>	Prednisolon	80→ 70→ 60→ 50→ 40→ 30 →20 mg
<u>Dag 9-28:</u>	Prednisolon	20 mg x 1
<u>Dag 29-60:</u>	Prednisolon	15 mg x 1
<u>Dag 61-180:</u>	Prednisolon	10 mg x 1
<u>Dag 180+→:</u>	Prednisolon	5 mg x 1

MYKOFENOLAT:**Mykofenolatdose avhengig av CNI-type:**

Sammen med **Tacrolimus**: CellCept® 750 mg x 2 (Myfortic® 540 mg x 2)

Sammen med **Cyclosporine**: CellCept® 1000 mg x 2 (Myfortic® 720 mg x 2)

CellCept® (Myfortic®) reduksjon bør vurderes i henhold til klinikk, total immunologisk risiko og samtidig bruk av benmargshemmende medikamenter f.eks. Bactrim, Valcyte.

Reduksjon av CellCept® (Myfortic®) skal vurderes ved leukopeni (<3.0) eller neutropeni (<1.0).

Standarddosering bør reinnssettes så snart som mulig.

4.2.2. Immunologisk intermediær risikoprotokoll - PRA+ og DSA negativ

INDUKSJONSBEHANDLING immunologisk intermediær risiko: PRA+ og DSA negativ

PRA + og DSA negativ living og avdød giver:

- **ATG ved Tx**, første dose 2mg/kg kroppsvekt i.v., peroperativt, før revaskularisering, etter SoluMedrol 250 mg i.v. (vekt > 90 kg 350 mg i.v.), senere doser ATG 1 mg/kg, T celle styrt, varighet 10 dager.
- **Premedikasjon ved ATG behandling:**
Phenamin 5 mg i.v. og SoluMedrol® 250 mg i.v. som cytokin-release symptom dempende behandling, særlig før første dose.
Hvis ingen bivirkninger oppstår skal SoluMedrol reduseres før neste dose og evt fjernes helt ved evt 3. dose. Heparin 1000 IE iv i perifer venflon (før ATG dose) og Paracetamol 1g x1 po

VEDLIKEHOLDSBEHANDLING immunologisk intermediær risiko- PRA+ og DSA negativ

CALCINEURINHEMMERE (CNI):

Tacrolimus (Prograf®):

Startdose i henhold til CYP3A5 genotype (se 2.1.2):

3*/3*: 0,06 mg/kg x 2; denne brukes også ved ukjent genotype 1*/1* & 1*/3*: 0,12 mg/kg x 2

Mål trough (C0) konsentrasjon:

Dag 0-28: 11 µg/L (range 10-12 µg/L)

Dag 29-365: 8 µg/L (range 6-10 µg/L)

Dag 365+→: 7 µg/L (range 5-8 µg/L)

Første konsentrasjonsmåling dag 2. Bytte til slow release preparat som doseres en gang daglig kan vurderes post Tx, når dose og konsentrasjon er stabilt.

Cyclosporine (Sandimmun Neoral®):

Kan brukes som alternativ til Tacrolimus.

Startdose: 4 mg/kg x 2

Målkonsentrasjoner:

Dag 0-28: C2 1400-1600 µg/L (C0 250-350 µg/L)

Dag 29-365: C2 800-1000 µg/L (C0 150-250 µg/L)

Dag 365+→: C0 100-175 µg/L (C2 600-800 µg/L)

STEROIDER:

Dag 0: Methylprednisolon (SoluMedrol®) 250 mg i.v. (vekt > 90 kg: 350 mg i.v.)

Dag 1-14: Prednisolon 20 mg x 1

Dag 15-28: Prednisolon 15 mg x 1

Dag 29-60: Prednisolon 10 mg x 1

Dag 61-180: Prednisolon 7,5 mg x 1

Dag 180+→: Prednisolon 5 mg x 1

MYKOFENOLAT:

Mykofenolatdose avhengig av CNI-type:

Sammen med **Tacrolimus**: CellCept® 750 mg x 2 (Myfortic® 540 mg x 2)

Sammen med **Cyclosporine**: CellCept® 1000 mg x 2 (Myfortic® 720 mg x 2)

CellCept® (Myfortic®) reduksjon bør vurderes i henhold til klinikk, total immunologisk risiko og samtidig bruk av benmargshemmende medikamenter f.eks. Bactrim, Valcyte.

Reduksjon av CellCept® (Myfortic®) skal vurderes ved leukopeni (<3.0) eller neutropeni (<1.0).

Standarddosering bør reinnsettes så snart som mulig.

4.2.3. LAMP protokoll

Local Acceptable Mismatch Program (LAMP).

IMMI vil vurdere HLA immuniserte pasienter for påmelding til LAMP status på ventelisten.

Hovedregel: Pasienter som er innmeldt i LAMP skal ha protokoll i henhold til hvilken nyre de får, ikke hvilket program de er innmeldt i.

- LAMP med DSA:
 - Induksjons- og vedlikeholdsimmunosuppresjon som immunologisk høy risiko protokoll kap. 4.2.1.
- LAMP med PRA:
 - Induksjons- og vedlikeholdsimmunosuppresjon som immunologisk intermediaær risiko protokoll kap. 4.2.2.
- LAMP med positiv Luminex uten PRA og DSA:
 - Standard protokoll kap. 4.1.

4.2.4. Atypisk hemolytisk uremisk syndrom

(aHUS)/ MPGN komplement defekt formidlet

(C3-glomerulopati/ DDD dense deposit disease)

Ved primær aHUS eller aHUS residiv bør man vurdere behandling med Eculizumab.

For supplerende undersøkelse/laboratorieprøver og kartlegging for Tx ved aHUS eller MPGN utløst av komplementdefekt, ta kontakt med Rikshospitalet.

4.2.5. Ved DSA positiv levende giver transplantasjon

- Når dato for nyretransplantasjonen foreligger skal det tas ny crossmatch av resipient og giver.
- Samtidig tas
 - Total IgG og Covid-19 antistoff som sendes Rikshospitalet.
 - kvantitering av T, B og NK celler, T- og B-celle subpopulasjoner.
- Svar på crossmatch må foreligge før Rituximab gis. Det er henvisende sykehus sitt ansvar å sjekke at denne er negativ.
- Pasienten gis en dose Rituximab 375mg/m² på dag -30 ved eget sykehus.
- To uker før transplantasjonen sendes serum til HLA antistoffscreening til IMMI.
- Ved innkomst Rikshospitalet gjentas celledeling.

4.3. Protokoll ved blodgruppe-ABO-uforlikelig levende giver transplantasjon

Pasienter med ABO uforlikelig giver og som har anti-A / anti-B (IgM og IgG) titer $\leq 1/256$ før behandling.

Ved høyere titer skal innmelding i STEP programmet vurderes, kan også vurderes ved lavere titer (se kap 2). Etter individuell vurdering kan lavt nivå DSA godtas i forbindelse med ABOi uforlikelig transplantasjon (ABOi). Ved påvist DSA vil kun antistoff mot få HLA antigener (1-2) i lavt nivå (MFI < 3000 for det høyeste) godtas. Disse pasientene må følge high risk protokoll og plasmautskiftning må vurderes i stedet for søylebehandling.

4.3.1. Før transplantasjon

Prøvetaking: rekvisisjon: <http://ehandbok.ous-hf.no/document/133576>

- Resipient: Blodgruppe antistoff titer skal bestemmes mot tilfeldige blodgivere og mot potensiell giver. Prøve sendes til blodbanken på Ullevål, Oslo universitetssykehus x 2 med noen ukers mellomrom.
- Giver: Blodgruppe typing, evt A1/A2 bestemmelse. EDTA blod fra giver samtidig med prøver fra resipienten til blodbanken på Ullevål, Oslo universitetssykehus.
- Vevstyping på vanlig måte til IMMI. Skriv på rekvisisjonen: «ABO uforlikelig; transplantasjon vurderes».

Det tas to sett med titrering av blodtypeantistoff før innsending Rikshospitalet for beslutning om ABOi tx er aktuelt. Deretter resterende utredning av giver og resipient etter vanlig skjema.

Forbehandling lokalt:

- Pasientens nefrolog må forsikre seg om at det ikke har tilkommet noe interkurrent hos giver før forbehandlingen starter.
- Det skal gjøres ny crossmatch før resipienten får Rituximab, dersom tidligere crossmatch er eldre enn 4 uker (Rituximab gir falsk positiv crossmatch).
- Samtidig tas og sendes Rikshospitalet:
 - Total IgG og Covid-19 antistoff.
 - Kvantitering av T, B og NK celler, T- og B-celle subpopulasjoner.
- Ved innkomst Rikshospitalet gjentas celletelling.
- Rituximab 375 mg/m² ca 4 uker før planlagt transplantasjon.
- Serum innsendes til IMMI 2 uker før innleggelse.
- Prednisolon 30 mg x 1 og CellCept® 500 mg x 2 (evt Myfortic® 360 mg x 2) startes 2 uker før transplantasjon. MMF konsentrasjon bør måles en uke etter oppstart og ved innleggelse RH.
- Protonpumpehemmer skal startes samtidig med Prednisolon.
- Dersom pasienten bruker ACE-hemmer/ ATR blokker må denne seponeres ca en uke før innleggelse RH.
- Det bør tilstrebes Hgb > 11 ved innleggelse RH.

Prograf® startes ved Rikshospitalet på Tx-dagen.

Pasienten må ha et fungerende permanent dialysekateter eller etablert fungerende AV underarmsfistel før innleggelse Rikshospitalet.

Pasienter etablert i peritonealdialyse fortsetter med sitt vanlige behandlingsregime fram til transplantasjonen finner sted.

Forbehandling ved Rikshospitalet:

Dialyseavdelingen bestiller søyler. Tx sykepleier sender melding til blodbanken på Ullevål.

Adsorpsjon av antistoffer med Glycosorb søyler startes rundt 1 uke før planlagt transplantasjon. Prøve til titrering tas før og etter hver behandling. Det sendes blodprøve på EDTA glass fra giver til blodbanken ved innleggelse, slik at en har celler for antistoff titrering.

Engangsbruk av Glycosorb søyler. Antall behandlinger vil bestemmes i henhold til start-titer og normalt kjøres det 3 plasmavolumer per gang. Behandling med søyler kan suppleres med plasmautskiftning. Ønsket slutt-titer dagen før planlagt transplantasjon er 1/8.

Etter siste behandling med Glycosorb søyler (dag -1) gis en dose Ivlg 0,5 g/kg i.v. Dette forordnes ved tx kir.avd.

4.3.2. Etter transplantasjon

Prøvetaking:

Daglig anti-A eller anti-B titer mot blodgiver og nyregiver i 1 uke. Deretter titreres kun mot blodgiver x 3 per uke i 2 uker, ukentlig til uke 6 og ved 1 års kontroll. I tillegg ved tegn til reaksjon og ved tidspunkt for biopsi.

Søylekjøring:

Søylekjøring etter transplantasjonen ved titer ≥ 32 innen de 2 første ukene og/eller ved antistoffmediert reaksjon.

Søylekjøring kan erstattes med plasmautskiftning, men obs blødningsrisiko. (e-Håndbok: [Biopsi av transplantert nyre - forberedelser og observasjon](#) og [Blødningsprofylakse ved plasmautskiftning etter transplantat nyrebiopsi](#))

4.3.3 ABOi tx protokoll - skjematisk

INDUKSJONSBEHANDLING ABOi protokoll:

Rituximab	375 mg/m ² i.v.	30 dager før Tx
Simulect®	20 mg i.v.	dag 0 og dag 4
Ivlg	0,5g/kg	dag -1
Methylprednisolon (SoluMedrol®)	250 mg i.v. (vekt > 90 kg: 350 mg i.v.)	dag 0

VEDLIKEHOLDSBEHANDLING ABOi protokoll

CALCINEURINHEMMERE (CNI)

Tacrolimus (Prograf®):

Startdose i henhold til CYP3A5 genotype (se 2.1.2):

3*/3*: 0,06 mg/kg x 2; brukes også ved ukjent genotype 1*/1* & 1*/3*: 0,12 mg/kg x 2

Mål trough (C0) konsentrasjon:

Dag 0-28: **11 µg/L** (range 10-12 µg/L)

Dag 29-60: **8 µg/L** (range 6-10 µg/L)

Dag 61+→: **7 µg/L** (range 5-8 µg/L)

Første konsentrasjonsmåling dag 2. Bytte til slow release preparat (Advagraf®) kan vurderes post Tx, når dose og konsentrasjon er stabilt.

Cyclosporine (Sandimmun Neoral®):

Kan brukes kun som alternativ til Tacrolimus.

Startdose: 4 mg/ kg x 2

Målkonsentrasjoner:

<u>Dag 1-28:</u>	C2 1400-1600 µg/L	(C0 250-350 µg/L)
<u>Dag 29-60:</u>	C2 800-1000 µg/L	(C0 150-250 µg/L)
<u>Dag 61+→:</u>	C0 100-175 µg/L	(C2 600-800 µg/L)

STEROIDER:

<u>Dag 0:</u>	Methylprednisolon (SoluMedrol®)	250 mg i.v. (vekt > 90 kg: 350 mg i.v.)
<u>Dag 1-14:</u>	Prednisolon	20 mg x 1
<u>Dag 15-28:</u>	Prednisolon	15 mg x 1
<u>Dag 29-60:</u>	Prednisolon	10 mg x 1
<u>Dag 61-180:</u>	Prednisolon	7,5 mg x 1
<u>Dag 180+→:</u>	Prednisolon	5 mg x 1

MYKOFENOLAT:**Mykofenolatdose avhengig av CNI-type:**

Sammen med **Tacrolimus:** CellCept® 750 mg x 2 (Myfortic® 540 mg x 2)

Sammen med **Cyclosporine:** CellCept® 1000 mg x 2 (Myfortic® 720 mg x 2)

CellCept® (Myfortic®) reduksjon bør vurderes i henhold til klinikk, total immunologisk risiko og samtidig bruk av benmargshemmende medikamenter f.eks. Bactrim, Valcyte.

Reduksjon av CellCept® (Myfortic®) skal vurderes ved leukopeni (<3.0) eller neutropeni (<1.0).

Standarddosering bør reinnsettes så snart som mulig.

4.3.4. Rejeksjonsbehandling og blodprodukter ved ABOi transplantasjon**Rejeksjonsbehandling:**

Ved rejeksjon startes behandling med SoluMedrol og søylekjøring/plasmautskiftning. Ved ren cellulær rejeksjon og lavt titer av blodgruppe antistoff, kan en vurdere å utelate plasmabehandling.

Vedrørende blodprodukter etter transplantasjon:Grunnprinsipp for bruk av de forskjellige komponenter:

Blodceller (erytrocytter og trombocytter): bruk pasientens blodtype (alternativt typer trombocytter se nedenfor)

Plasmaprodukter: må være forlikelig med både pasient og giver

4.3.5. Valg av blodkomponenter ved ABO uforlikelig organ transplantasjon

Pasientens/ resipientens blodtype	Givers blodtype	Erytrocyttkonsentrat (SAG)	Plasma (Octaplasma)	Trombocyttkonsentrat (Undergruppen A2 anses som O pga svært lite A antigen på trombocytterne)
O	A	O	A	A2 eller O lavtitret på anti-A
	B	O	B	A2 lavtitret på anti-B eller O lavtitret på anti-B
	AB	O	AB	A2 lavtitret på anti-B eller O lavtitret på anti-A og anti-B
A	B	A eller O	AB	A lavtitret på anti-B eller O lavtitret på anti-A og anti-B
	AB	A eller O	AB	A lavtitret på anti-B eller O lavtitret på anti-A og anti-B
B	A	B eller O	AB	A2 lavtitret på anti-B eller O lavtitret på anti-A og anti-B
	AB	B eller O	AB	A2 lavtitret på anti-B eller O lavtitret på anti-A og anti-B

A2 trombocytter har lavt uttrykk av A antigen på overflaten.

Det vil være 70-80 ml plasma i en enhet trombocyt konsentrat.

Norske blodbanker har ikke felles laboratoriesystem/journalsystem. Det må meldes til lokal blodbank at pasienten har fått et ABO uforlikelig organ, med tanke på utlevering av blodprodukter. Rikshospitalet legg inn informasjon om at pasienten har fått et ABO uforlikelig organ i pasientens kjernejournalen.

4.4. Protokoll for resipienter med tidligere malign sykdom

Initialt i henhold til ordinær protokoll (lav-intermediær-høy risk) hos alle resipienter som tidligere har hatt malign sykdom.

Pasienten vurderes for switch fra CNI til mTOR (Rapamune, Certican) på individuelt grunnlag før utskrivelse fra Rikshospitalet.

4.5. Protokoll ved forsinket primærfunksjon (DGF) / Marginal giver

- I utgangspunktet standard protokoll med redusert CNI-dosering
- Følgende tiltak kan/bør vurderes på individuell basis:
 - Ytterligere reduksjon av CNI-konsentrasjon.
 - Vurdere bytte til Everolimus (Certican).

4.6. Rejeksjonsbehandling ved nyretransplantasjon

4.6.1. Basis startbehandling ved rejeksjoner

Styrking av basis immunsuppresjon må vurderes, for eksempel høyere CNI nivå eller endring i MMF dosen.

STEROIDER

Methylprednisolon (SoluMedrol®) i.v

Dag 1: 500 mg x 1

Dag 2: 250 mg x 1

Dag 3: 250 mg x 1

Dag 4: 250 mg x 1

Dag 6: vurder 125 mg x 1 «etterdrypp», Total dose SoluMedrol® 1375 mg

Prednisolon

Doseøkning til 20 mg x 1 mg p.o. ved behandling etter dag 4 i 14 dager, deretter nedtrapping 5 mg hver 14.dag til standard protokoll.

Hos pasienter med diabetes mellitus (evt. ved nedsatt glukosetoleranse) skal det gis 20 Enheter NovoMix s.c. idet SoluMedrol-infusjonen startes.

OBS viktig med ULCUSPROFYLAKSE!

Alle pasienter som får rejeksjonsbehandling med SoluMedrol®, Thymoglobulin (ATG®) og/ eller plasmaferese skal få ulcus-profylakse med protonpumpe-hemmer uansett når i forløpet rejeksjonen inntreffer.

4.6.2. Re-rejeksjon innen 6 mnd etter forrige rejeksjon

Methylprednisolon (SoluMedrol®) «halv dose» i.v

Dag 1: 250 mg x 1

Dag 2: 125 mg x 1

Dag 3: 125 mg x 1

Dag 4: 125 mg x 1

Dag 6: vurder 125 mg x 1 «etterdrypp», Total dose SoluMedrol® 750 mg

Prednisolon

Doseøkning til 20 mg x 1 mg p.o. ved behandling etter dag 4 i 14 dager, deretter nedtrapping 5 mg hver 14.dag, om mulig til standard protokoll.

Re-rejeksjon > 6 mnd fra forrige rejeksjon: Likt Basis startbehandling ved rejeksjoner.

4.6.3. Behandling av steroid-resistent rejeksjon

Thymoglobulin (ATG®)

Ved manglende behandlingseffekt av SM etter dag 5 eller tidligere ved kraftig rejeksjon (BANFF 2 eller 3), kan pasienten få ATG-behandling:

Thymoglobulin (ATG®) i.v.

Dag 1 ATG® 2 mg/kg i.v.

Dag 2-10 gis ny dose ATG® 1 mg/kg hvis T celletall > 50 x 10⁶ eller T celletall dobling

Rtg. Thorax og vekt skal tas før første ATG®-behandling for å utelukke lungestuvning/ overhydrering. Vurderes ved senere doser.

Premedikasjon ved ATG® behandling

Phenamin 5 mg i.v. og SoluMedrol® 250 mg i.v. før første dose, som cytokin-release symptom dempende behandling.

Hvis ingen bivirkninger oppstår skal premedikasjon reduseres før neste dose og evt fjernes helt ved evt 3. dose. Heparin 1000 IE i.v. perifer venflon og Paracetamol 1 g x 1 po.

Vurderer halvering av CNI dosen fra første dag under ATG® behandling. Husk å gjeninnsette full dose CNI fra dag 5-6.

4.6.4. Akutt antistoffmediert reaksjon (ABMR)

STANDARDBEHANDLING ABMR

Plasmaferese, 5 behandlinger eller mer, i tillegg til SoluMedrol som beskrevet ovenfor.

Pga blødningsfare må platehemmer vurderes seponert under plasmaferese.

Ved plasmaferese skal pasienten ha protonpumpe-hemmer.

Ivlg alternativ vurderes ved blødning, infeksjon eller nylig utført biopsi.

Ivlg 0,4 g/kg i.v. dag 1,2, 3, 4 og 5

Tillegg av **ATG i.v.** vurderes ved mixed TCMR / ABMR og resistent ABMR. **Rituximab (Mabthera®)** 375 mg/m² i.v. (en dose) kan vurderes ved resistent reaksjon, vil sjelden være aktuelt.

Generelle vurderinger ved reaksjonsbehandlinger

Vurder CMV (Valcyte®)- og Pneumocystis (Bactrim®)-profylakse ved kraftig immunsuppresjon det vil si ATG®- behandling og/eller plasmaferese.

Ved plasmaferesebehandling skal pasient ha protonpumpehemmer.

Substitusjonsbehandling med IvIg etter serie med plasmaferese i dose 0,1 g/kg kroppsvekt vurderes. Total IgG bør monitoreres.

e-Håndbok: [Biopsi av transplantert nyre - forberedelser og observasjon](#) og [Blødningsprofylakse ved plasmautskiftning etter transplantat nyrebiopsi](#)

4.7. Immunsuppresjon etter tapt transplantat

Pasient som er planlagt re-Tx bør opprettholde standard immunsuppresjon, men i laveste dosering i henhold til protokoll. Dette gjelder også etter start dialyse. Hos høyt immuniserte pasienter med forventet lang ventetid kan det bli aktuelt å seponere alt annet enn lavdose Prednisolon. Dette bør diskuteres på individuell basis med Rikshospitalet. Konsentrasjoner for MMF og CNI må måles. Hos pasienter i dialyse må ofte CellCept reduseres eller seponeres pga bivirkninger. Husk serum til antistoffscreening.

Det er samme mål for eGFR ved påmelding til re-tx, som til første Tx, 15 ml/min/1,73m²

4.8. Intravenøs administrasjon av immunsuppresjon

Tacrolimus i.v.

- Gi 1/5 (20 %) av den totale per orale døgndosen.
- Må ikke gis ufortynnet og skal ikke gis som en bolusinjeksjon.
- Anbefales gitt i en kontinuerlig infusjon (24 timer) løst i 50mg/ml glukose eller 9mg/ml NaCl løsning. Plastinfusjonssett kan benyttes hvis de innfrir kravene til "Plastic containers for blood" (dvs fri for PCV, silikon og fettstoffer).

- Pasienten skal overvåkes kontinuerlig de første 30 minuttene av infusjonen og deretter hyppig i tilfelle bivirkninger.
- Konsentrasjonen i den ferdige brukeroppløsningen skal være 0,004-0,100 mg/ml.
- Blod-konsentrasjonen (Tacrolimus trough eller C0) skal ligge i samme nivå som ved per oral administrasjon. Konsentrasjonen bør kontrolleres minst 3 ganger/uke.
- Vurder alltid om det er mulig å gi tabletter/granulat (Modigraf) i sonde i istedenfor i.v da den gastrointestinale absorpsjonen er meget god.

Cyclosporin i.v.

- Gi 1/3 (33 %) av den totale per orale døgndosen.
- Hele døgndosen anbefales gitt i 1 (en) infusjon. Må ikke gis ufortynnet.
- Anbefales gitt langsomt som i.v. infusjon over 2-6 timer i 50 mg/ml glukose eller 9 mg/ml NaCl. Maks kons. i den ferdige brukerløsningen skal være 2 mg/ml.
- Glassbeholdere bør benyttes. Plastinfusjonssett kan benyttes hvis de innfrir kravene til "Plastic containers for blood" (dvs fri for PCV, silikon og fettstoffer).
- Blod-konsentrasjonen (CyA trough eller C0) skal ligge i samme nivå som ved per oral administrasjon. Konsentrasjonen bør kontrolleres minst 3 ganger/uke den første tiden (måles rett før neste dose).

Mycofenolatmofetil i.v.

- Vanlig dose er 1 gram 2 ganger daglig. I.v. dosering er lik peroral.
- Skal ikke administreres samtidig med andre legemidler/intravenøse tilsetninger. Infusjonen bør starte innen 3 timer etter at pulveret er løst opp. Oppløsningen oppbevares i romtemperatur: 15-30 grader.
- Tilberedning:
 - 14 ml Glukose 5 % injiseres i hvert hetteglass a 500 mg pulver.
 - Rist hetteglasset forsiktig så innholdet løses opp til en svak gul oppløsning.
 - Kast hetteglasset dersom innholdet er misfarget eller inneholder synlige partikler.
 - Tilsett innholdet i de to hetteglassene videre i minimum 140 ml 5 % Glukose.
 - Inspiser infusjonsvæsken med hensyn til ev. partikler eller misfarging. Kast infusjonsvæsken hvis den inneholder synlige partikler eller er misfarget.
 - Oppløsningen gis som sakte intravenøs infusjon over 2 timer, i en sentral eller perifer vene.

Azathioprin i.v.

- Finnes registrert som Imuran
- Gi 1/3 (33 %) til 1/2 (50 %) av den per orale dosen
- Fortynnes i 5-10 ml sterilt vann
- Kan gis som i.v. injeksjon over 1-2 minutter

4.9. Endring av immunsuppresjon

Pasienter som står på immunsuppressive regimer kan i gitte situasjoner være tjent med å bytte basis immunsuppresjon. Under ethvert bytte vil det være fare for utvikling av reaksjon samt at det kan oppstå nye bivirkninger. Det er derfor viktig å følge pasientene tett i forbindelse med selve endringen. Det bør tas DSA prøve til IMMI før bytte iverksettes. En trenger ikke vente på svaret, men senere i forløpet kan det være viktig å vite om det forelå DSA før bytte eller om det kommer pga bytte.

Dette er ment som en veiledning og er laget for å gjøre lettere å kunne bytte immundempende behandling. Det vil alltid være grunnlag for individuelle vurderinger og det vil alltid være behandlende lege som har hovedansvaret. I hovedsak er angitte trough nivåer angitt for lavrisikopasienter.

CyA til Tac eller Tac til CyA

- 1 mg Tac $\approx$ 50 mg CyA. Bytt over natten. Doser gjerne litt over.
- Steady state etter ca 4 dager. Mål trough og juster dosen av CyA/Tac.
- Som hovedregel gjelder at ved CyA bruk MMF 1 g x 2/Tac bruk MMF 750 mg x 2.

CyA/MMF til mTOR/MMF

- Gi halv CyA dose sammen med 3 mg everolimus på kvelden.
- Seponer CyA. Fortsett med everolimus 2 mg x 2 sammen med MMF/prednisolon.
- Viktig at MMF er adekvat dosert – 750 mg x2/ 540 mg x 2 før seponering av CyA.
- Mål everolimus kons på dag 3-4.
- Ønsket trough nivå everolimus 6-10. På sikt 4-8.

Tac/MMF til mTOR/MMF

- Gi full dose Tac dose sammen med 3 mg everolimus på kvelden.
- Seponer Tac. Fortsett med everolimus 2 mg x 2 sammen med MMF/prednisolon.
- Viktig at MMF er adekvat dosert dvs 750 mg x2/ 540 mg x 2 før seponering av Tac.
- Mål everolimus konsentrasjon på dag 3-4.
- Ønsket trough nivå everolimus 6-10. På sikt 4-8.

CyA/MMF til CyA/mTOR

- Start på kvelden. Gi halv CyA dose sammen med 2 mg everolimus.
- Fortsett med halv dose CyA og 0,75 mg x 2 med everolimus.
- Mål CyA og everolimus kons på dag 3 - 4.
- Ønsket trough nivå CyA 30-60/ everolimus 3-6.

Husk: Forandrer du dosen på CyA eller everolimus påvirker det konsentrasjonen av den andre!

Tac/MMF til Tac/mTOR

- Start på kvelden. Gi full dose Tac sammen med 3 mg everolimus.
- Fortsett med halv dose Tac og 1 mg x 2 med everolimus.
- Mål Tac og everolimus kons på dag 3-4.
- Ønsket trough nivå Tac 3-6.
- Ønsket trough nivå everolimus 3-6.

Imurel til MMF eller MMF til Imurel

- Pasienter på Imurel kan seponere denne og starte MMF samme dag.
- Imurel har lang halveringstid så start med MMF 500 mg x 2.
- Mål trough MMF etter en uke. Vurder å øke til 750 mg x 2

Pasienter på MMF kan seponere denne og starte Imurel samme dag (1 mg/kg).

Vurder økt prednisolon i en uke i forbindelse med switch

Mål 6-TGN (ønsket nivå 2-5). Vurder å justere dosen.

Bytte til belatacept bør gjøres i samråd med transplantasjonsnefrolog ved Rikshospitalet.

Vedlegg

- Donorskjema
- Resipientskjema

DONORSKJEMA FOR PLANLAGT NYREDONASJON VED RIKSHOSPITALET

Donor ID: navn, fødsels- og personnummer:			
Adresse:		Telefon:	
Navn på resipient	Fødselsdato	Relasjon til donor:	

Radiologiske undersøkelser	Utf.dato	Resultat, stikkordsmessig, utdypes i henvisning	
CT med arterie-, parenchym- og ekskresjonsfase. Dersom ekskresjonsfase ikke er utført, suppler med iv urografi (sendes inn)			
Rtg. Thorax (sendes inn)			
Ved tidligere abdominal kirurgi legg ved operasjonsbeskrivelse			

Kardiopulmonal utredning	Utf.dato	Resultat, stikkordsmessig, utdypes i henvisning	
Spirometri (vedlegges)		Vitalkapasitet (FVC):	liter % av forventet:
		FEV1:	liter % av forventet:
		FEV1/FVC:	%
Røyker		Ja ☐	Tidligere ☐ Nei ☐
EKG (vedlegges)			
Myokardscintigrafi / stress-EKKO > 40 år (vedlegges)			
EKKO cor (vedlegges)			

Fysioterapeut vurdering (vedlegges)		
Sosialmedisinsk kartlegging		
Er arbeids- og hjemmesituasjon kartlagt og nødvendige tiltak gjennomført for å sikre at donor unngår økonomisk tap i forbindelse med donasjon? ☐ (Sett kryss hvis «ja») Rapport inkl. plan for nødvendig oppfølging vedlegges		

Malignitetsscreening	Utf.dato	Resultat, stikkordsmessig, utdypes i henvisning	
(nasjonale retningslinjer minstekrav, ingen øvre aldersgrense)			
iFOBT 1 prøve (fra 55 år)			
Mammografi (fra 50 år)			
Gyn u.s. med cervixprøve (fra 25 år)			
Prostata u.s. (> 40 år)			

Kliniske undersøkelser	Utf.dato	Resultat, stikkordsmessig, utdypes i henvisning	
Høyde/ vekt		Høyde	cm Vekt kg
BMI		kg/m ²	Kvinner : BMI < 32 kg/m ² Menn: BMI <31 kg/m ²
Donor som er godkjent med grenseverdi av BMI må holde seg under denne verdien ved innleggelse for at donasjonen skal bli gjennomført			
Blodtrykk 1. konsultasjon			
Blodtrykk 2. konsultasjon			
24t BT på indikasjon (vedlegges)			
For givere >60 år godtas «mild» hypertensjon. BT 140/90 mmHg (ambulatorisk BT < 130/80) med inntil to blodtrykkssenkende medikament.			

Donor ID: navn, fødsels- og personnr:

	Utf.dato										
Serologi		CMV IgG	Pos []	Neg []	HBs ag	Pos []	Neg []	HCV as	Pos []	Neg []	
		EBV IgG	Pos []	Neg []	HBs as	Pos []	Neg []	HIV as	Pos []	Neg []	
		Toxopl. IgG	Pos []	Neg []	HBc as	Pos []	Neg []	TB igma	Pos []	Neg []	
		Syfilis	Pos []	Neg []	Annet						
Klinisk kjemiske analyser Legg ved labark med ref.verdier. Verdier utenfor normalområde kommenteres i henvisningen		Hb	g/dl	LPK	10.9/l		TPK	10.9/l			
		GT	U/l	SR	mm		CRP	mg/l			
		Na	mmol/l	K	mmol/l		Karbamid	mmol/l			
		Kreat	μmol/l	Alb	g/l		Urinsyre	μmol/l			
		Kol	mmol/l	LDL	mmol/l		ALP	U/l			
		ASAT	U/l	ALAT	U/l		Bilirubin	μmol/l			
		INR		LD	U/l		Amylase	U/ml			
OGTT		Fastende plasmaglukose: mmol/l				2 timer etter 75g po. Glukose: mmol/l					
GFR-målt Absolutt og kroppsjustert		ml/min/1,73m ²		Metode:		Alder (år)		GFR (ml/min/1,73m ²)			
						Under 35:		> 90			
		ml/min		Evt sidefordeling:		35-49:		> 80			
				Venstre:		50-59:		130 minus alder			
				Høyre:		over 60:		> 70			
Vevstype x 2		1.g:	2.g:	Sendes vevstypelaboratoriet RH e avtale, tlf.: 23 07 13 44							
Blodtype		ABO:									
Urin mikro	1.gang										
	2. gang										
Urin stix, mikroalb.	1.gang	blod, protein, glukose		Mikroalbumin-kreatinin-ratio	mg/mmol						
	2.gang	blod, protein, glukose		Mikroalbumin-kreatinin-ratio	mg/mmol						
Urin bakt	1.gang										
	2.gang										

1. Donor er informert om dataregistrering og har samtykket i at data blir registrert i

Norsk levende giver-register: ☐ (Sett kryss hvis «ja») Signert samtykke sendes inn sammen med utredningen

2. Donor har lest og forstått

«Til deg som har blitt spurt om å gi nyre», spesielt det som angår langtidsrisiko: ☐ (Sett kryss hvis «ja»)

Kommentarer til utredningen (utdyp i henvisningen):

Problemer knyttet til medisinsk utredning ?

Vurderer du donor som egnet for nyredonasjon ?

Henvisning, donorskjema, røntgenbilder og øvrige vedlegg sendes samlet til: Seksjon for Nyremedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus HF, Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo.

RESIPIENTSKJEMA FOR PLANLAGT NYRETRANSPLANTASJON VED RIKSHOSPITALET

Pasient ID: navn, fødsels- og personnr.			
Adresse:		Telefon:	
Sentrale data om nyresykdom og pasient			
ICD10:	Diagnose, nyresykdom:		Biopsiverifisert: Ja [] Nei []
Hvis predialytisk, 3 siste kreatinin/ eGFR (min 1 mnd mellom) CKD5 lagt inn i Nyreregisteret	Dato:	Dato:	Dato:
	Kreat: $\mu\text{mol/l}$	Kreat: $\mu\text{mol/l}$	Kreat: $\mu\text{mol/l}$
	eGFR:	eGFR:	eGFR:
Nyreerstattende behandling	HD fra:	PD fra:	
Høyde/ vekt	Høyde cm	Vekt kg	BMI
Er det klinisk indikasjon for nefrektomi:		Årsak:	
Navn på evt nyredonor:	Fødselsdato:	Relasjon til resipient	
Radiologiske undersøkelser			
Aorta abd med bekkenkar >40 år: CT med kontrast /MR + CT uten kontrast	Utf.dato	Resultat, stikkordsmessig, utdypes i henvisning	
Rtg. Thorax			
Ultralyd m/ resturin hvis a) > 55 år, b) diabetes, c) vannlatingsproblem			
Rtg.cervical columna v/ RA inkl. fleksjonsbilde			
Tidl. kirurgiske komplikasjoner kommenteres i rapporten (ved tidligere abdominal kirurgi legg ved alle operasjonsbeskrivelser)			
Kardiopulmonal utredning			
Spirometri (spirometrikurve legges ved) Lungemedisinsk vurdering ved verdier under 70 % av forventet (vedlegges)	Utf.dato	Vitalkapasitet (FVC): liter	% av forventet:
		FEV1: liter	% av forventet:
		FEV1/ FVC %	
EKG (vedlegges)			
Myokardscintigrafi / stress-EKKO > 40 år (vedlegges)			
EKKO cor med kard.vurdering > 40 år (vedlegges)			
Koronarangiografi ved DM eller kjent hjertesykdom (vedlegges) se kap. 3.1.2:			
Kardiologisk vurdering som oppsummerer alle relevante us (undersøkelser og vurdering vedlegges)			
Malignitets screening (Nasjonale retningslinjer minstekrav, ingen øvre aldersgrense)			
Mammografi (fra 50 år)	Utf.dato	Resultat, stikkordsmessig, utdypes i henvisning	
Gyn u.s. med cervixprøve (fra 25 år)			
Prostata u.s. (> 40 år)			
Protein Elfo (serum)			
iFOBT (1 prøve)			
Ved tidligere kreft, angi behandling. Det er viktig å vite om pasienten er bestrålt mot bekkenet.			

Pasient ID: navn, fødsels- og personnr.

Serologi	Utf. dato	CMV IgG	Pos []	Neg []	HBs ag	Pos []	Neg []	HCV as	Pos []	Neg []
		EBV IgG	Pos []	Neg []	HBc as	Pos []	Neg []	HCV pcr	Pos []	Neg []
		Varicella IgG	Pos []	Neg []	HBs as	Pos []	Neg []	TB igma	Pos []	Neg []
		Syfilis	Pos []	Neg []	HIV as	Pos []	Neg []	Annet		
CYP3A5		Prøve sendes RH, se protokoll kap 1.2.5. Svar må ikke foreligge								
OGTT		Fastende plasmaglukose: mmol/l				2 timer etter 75g po. Glukose: mmol/l				
HbA1c/ C-peptid		HbA1c: mmol/mol				C-peptid nmol/l (C-peptid kun ved pancreas)				
		Mangel på protein C, S eller Antitrombin:								
		Mutasjon: Leiden eller Protrombin:								
		Ervervet: Lupus antikoagulans:								
Tidligere eller familiær tromboembolisme ?			Ja []		Nei []					
Spontane blødninger familie/ pasient ?			Ja []		Nei []					
Kommenter avvik klinisk kjemiske analyser av betydning for Tx (ikke send kopi av alle blodprøvesvar):										

Tannlege (vedlegges)				
Sosionom (vedlegges)				
Vevstype x 2		1.g:	2.g:	Sendes vevstypelaboratoriet RH e avtale, tlf.: 23 07 13 44
Blodtype		ABO		
Klinisk vurdering av pasienten utført dato:				

Komorbiditet, vektning i parantes (se for øvrig veiledning i protokollen kap 2.1.2)								
Ischemisk hjertesykdom (1)	Ja []	Nei []	Arytmi (2)	Ja []	Nei []	Diabetes (1)	Ja []	Nei []
Hjertesvikt (3)	Ja []	Nei []	Perifer karsykdom (2)	Ja []	Nei []	Cancer (2)	Ja []	Nei []
Annen hjertesykdom (2)	Ja []	Nei []	GI-blødning (2)	Ja []	Nei []	KOLS (2)	Ja []	Nei []
Cerebrovask sykdom inkl TIA (2)	Ja []	Nei []	Leversykdom (2)	Ja []	Nei []	Total Score (0-21):		

1. Ja, pasienten er informert om dataregistrering og har samtykket i at data blir registrert i:

Scandiatransplant og Norsk Nyreregister: ☐ (Ved samtykke på papir sendes dette signert til Norsk Nyreregister)

2. Kommentarer til utredningen, egnethet for transplantasjon (kliniske, sosiale, egenomsorg):

Dato / år Signatur av lege

Henvisning, resipienteskjema, røntgenbilder og øvrige vedlegg sendes samlet til: Seksjon for Nyremedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus HF Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo.