

PROTOKOLL

NYRETRANSPLANTASJON

Innhold

Innledning	3
Kap. 1: Levende giver- utredning og oppfølging.....	4
1.1. Utredning av levende giver.....	4
1.1.1 Kontraindikasjoner:	4
1.1.2 Medisinsk utredning	5
1.1.3 Godkjenning og planlegging av levende giver transplantasjon.....	7
1.2. Oppfølging av levende giver	9
Kap. 2: Nyretransplantant – utredning og oppfølging	10
2.1. Utredning av resipient for nyretransplantasjon	10
2.1.1. Kontraindikasjoner	10
2.1.2 Medisinsk utredning	11
2.1.3. Preoperativ utredning av pasienter som må gjennomgå karkirurgisk inngrep forut for Tx.....	15
2.1.4 Godkjenning, påmelding og utmelding Scandiatransplant	15
2.2 Oppfølging av resipient.....	16
2.2.1. Poliklinisk oppfølging ved Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet	16
2.2.2. Videre nefrologisk oppfølging lokalt.....	18
2.3. Langtidsoppfølging etter nyretransplantasjon	19
2.3.1 PTDM	19
2.3.2 CMV infeksjon.....	19
2.3.3. BK infeksjon	21
2.3.4. Ebstein-Barr Virus (EBV) og PTLD	22
2.3.5 Skjeletthelse	23
2.3.6. Svangerskap og fødsel	23
2.3.7 Vaksiner	25
Kap. 3 Immunsuppresjon.....	26
3.1. Standardprotokoll.....	26
3.1.1 Induksjonsbehandling.....	26
3.1.2 Vedlikeholdsbehandling	26
3.2. HLA sensibiliserte resipienter	28
3.2.1 Immunologisk høyrisiko protokoll	28
3.2.2 Immunologisk intermedier risikoprotokoll - PRA+ og DSA negativ	30

3.2.3 LAMP protokoll	31
3.2.4 Atypisk hemolytisk uremisk syndrom.....	31
3.2.5 Ved DSA positiv living donor transplantasjon	31
3.3. Protokoll ved blodgruppe-ABO-uforlikelig living donor transplantasjon	32
3.3.1. Før transplantasjon.....	32
3.3.2. Etter transplantasjon	33
3.3.3 ABOi tx protokoll - skjematisk	33
3.3.4. Rejeksjonsbehandling og blodprodukter ved ABOi transplantasjon.....	34
3.4 Protokoll for resipienter med tidligere malign sykdom.....	34
3.5 Protokoll ved forsinket primærfunksjon (DGF) / Marginal donor	35
3.6 Rejeksjonsbehandling ved nyretransplantasjon.....	35
3.6.1. Basis startbehandling ved rejeksjoner.....	35
3.6.2. Re-rejeksjon innen 6 mnd etter forrige rejeksjon	35
3.6.3 Behandling av steroid-resistent rejeksjon	36
3.6.4. Akutt antistoffmediert rejeksjon (ABMR).....	36
3.7 Immunsuppresjon etter tapt transplantat	36
3.8 Intravenøs administrasjon av immunsuppresjon	37
3.9 Endring av immunsuppresjon	38
Vedlegg	39

Innledning

I 2018 ble transplantasjonsprotokollen av praktiske hensyn delt opp slik at transplantasjon med pankreas/ øycelle og nyre er omtalt i to protokoller. Denne protokollen omhandler levende giver av nyre og nyretransplantasjon.

Den vil nå være tilgjengelig på <http://www.nephro.no> i pdf-format.

Denne versjonen inneholder følgende kapitler:

1. Levende giver, utredning og oppfølging
2. Nyrerecipient, utredning og oppfølging
3. Immunsuppresjon

Som alle protokoller er denne også kun 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.

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

Faglig ansvarlig:

Anna Varberg Reisæter	Morten Hagness
Karsten Midtvedt	Morten Skauby

Tilbakemeldinger kan sendes redaksjonen:

Kjersti Lønning, klonning@ous-hf.no

Geir Mjøen, geimjo@ous-hf.no

Kap. 1: Levende giver- utredning og oppfølging

1.1. Utredning av levende giver

Der det er mulig, bør resipient og donor utredes av forskjellige nefrologer

Det vil alltid være en risiko forbundet med donasjon og man skal sikre seg at donor er informert om dette slik at det foreligger et reelt informert samtykke. Alle potensielle donorer skal få den gjeldende skriftlige versjon av brosjyren "Til deg som er spurt om å gi en nyre og til deg som trenger nyretransplantasjon". Denne finnes på (www.nephro.no). Brosjyren skal gjennomgås (risiko for nyresvikt, hypertensjon, hjerte-kar risiko), og utredende nefrolog skal forsikre seg om at innholdet er forstått. Det anbefales å bruke «Sjekkliste for samtale med aktuell donor» (nephro.no).

Når det er klart at den/de potensielle giverne er motivert og det ikke foreligger åpenbar somatisk, psykisk eller sosial kontraindikasjon mot donasjon, bør det foretas blodtyping, vevstyping og evt. orienterende undersøkelser. Når man har funnet en motivert donor gjennomføres de undersøkelser som er obligatoriske før donasjon (eget donorskjema). Når utredning av donor og resipient skjer ved forskjellige sentra er det resipientens sykehus som har ansvar for koordinering av vevstyping.

Potensielle resipienter kan ha mye komorbiditet. 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.

Generelt frarådes det å utrede potensiell giver som bor i utlandet. Dersom man likevel vurderer det bør spørsmålet diskuteres med Rikshospitalet før utredning starter.

En levende giver av nyre er i utgangspunktet en frisk person uten aktuell sykdom eller medisinbruk. For eldre givere vil 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 muligheten for å kunne oppnå informert samtykke.

1.1.1 Kontraindikasjoner:

- Anatomiske forhold karanomalier/størrelsesforskjell mellom nyrene
- Kreft
- Høy BMI
- Hypertensjon
- Nedsatt glukosetoleranse (OGTT)
- Nedsatt nyrefunksjon i relasjon til alder
- Nyresten
- Proteinuri
- Hematuri
- Kronisk somatisk sykdom
- Signifikant psykiatrisk sykdom
- Aktivt misbruk
- Antikoagulasjon
- Kroniske infeksjoner
- Paniculitt og/ eller IPMN

1.1.2 Medisinsk utredning

Det skal gjøres en fullstendig anamnese der man får med samtlige eventuelle tidligere sykdommer og undersøkelser som er gjort, samt vanlig klinisk undersøkelse. Informer potensiell donor om at sykdom kan oppdages og at dette ofte fører til avslag som donor.

Bilddiagnostikk

Rtg thorax i to plan (front og side)

CT-angiografi av nyrearterier med parenchymfase og ekskresjonsfase

Lungefunksjonsundersøkelse med spirometri, vurdering fra lungelege ved patologiske verdier.

Koronar hjertesykdom og hjertesisiko

Arbeids EKG eller myokardscintigrafi med belastning (over 40 år)

EKKO cor

Cancer screening i tråd med nasjonale retningslinjer.

Gjennomgått malign sykdom er vedvarende absolutt kontraindikasjon, unntatt in situ carcinom i hud eller slimhinne. Tarmscreening for potensielle donorer mellom 55 og 65 år.

BMI

For givere under 30 år: BMI < 30 kg/m²

For givere over 30 år: Menn < 31 kg/m²

Kvinner < 32 kg/m²

BMI må være lik/ under akseptert verdi ved innleggelse for at donasjonen skal bli gjennomført.

Blodtrykk:

Sittende BT <140/90 mmHg eller 24 timers BT <130/80 mmHg.

24-timers BT ved usikkerhet omkring kontorblodtrykk

For givere >60 år godtas "mild" hypertensjon uten organmanifestasjoner. BT 140/90 mmHg, (24 timers BT < 130/80) med ett blodtrykkssenkende medikament. Det skal da gjøres øyenbunns-undersøkelse for å utelukke hypertensiv retinopati.

Diabetes, nedsatt glukose toleranse

OGTT på alle. Givere under 60 år må ha normal OGTT.

GFR

GFR skal måles som clearance av godkjent isotop (DTPA, EDTA) eller av røntgenkontrast (iohexol) eller iothalamat og angis pr 1.73m² kroppsoverflate. Unngå samtidig dehydrering ved måling av GFR da dette vil kunne gi lavere verdi. For å være enda sikrere på at donor får en akseptabel GFR etter donasjon og at resipienten får et organ som vil vare i mange år har vi valgt å endre minstekravene. Følgende grenseverdier er gjeldende:

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

Isotoprenografi må gjøres med sidefordeling ved betydelig størrelsesforskjell, mistanke om ulik funksjonsfordeling eller GFR < 75 ml/min 1.73m².

Tidligere nyresykdom og stein (tillater et tilfelle av steinsykdom, men utrede årsak).

Urinundersøkelser

Bakteriologi og undersøkelse av urin på albumin, blod, sukker og mikroskopi i duplikat (forlanger negative funn i duplikat).

- Mikroskopisk hematuri kan aksepteres etter full undersøkelse; inkl. cystoskopi og evt nyrebiopsi (vurderes på Nyremøtet).
- Blandingsflora er ikke et positivt funn for UVI. Kvinner med asymptomatisk blandingsflora x 2 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.
- Enkelstående episode med pyelonefritt uten kjent abscess vurderes individuelt. Må utredes med renografi inkludert sidelikhet og tømningshastighet.
- Det skal ikke være urinveis anomalier, resturin og gyn årsak vurdert (kvinner) og ingen arr i nyrevev etter pyelonefritt (CT vurdert)

Potensielle donorer over 60 år med hypertensjon, mikroalbuminuri eller nedsatt glukosetoleranse godkjennes ikke hvis de har flere enn en av disse faktorene. Donorer under 60 år med mikroalbuminuri eller nedsatt glukosetoleranse godkjennes kun etter individuell vurdering, og hypertensjon aksepteres kun hos donorer over 60 år.

Laboratorieprøver

- Blodtyping og Vevstyping i duplikat (retyping)
- Virusserologi- og smittestatus; TBC, HIV, hepatitt B, C, syfilis og toksoplasmose. Ved positive svar ønskes det nærmere opplysninger
- CMV, EBV
- Generelle blodprøver i henhold til gjeldende donorskjema

Cyster og andre lesjoner hos donor

Potensielle nyredonorer skal utredes med CT av nyrene med parenchym-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.

Fysioterapeut

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

Sosialmedisin/sosionom

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.

Hvis tvil om motivasjon eller psyke, eventuelt psykolog/psykiater

Vurdering fra andre medisinske spesialister hvis indisert. Ved patologiske funn skal det foreligge vurdering ved relevant spesialist. Ved henvising til spesialist må det poengteres at dette er en donorutredning, ikke en pasient som skal behandles for en sykdom.

Oppsummerende samtale

Før innsending av søknad innkalles den potensielle donoren til en oppsummerende samtale. 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

Donor 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.

Vedlegg:

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

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

- 6 mnd: individuell vurdering, men minimum blodprøver, urinprøver, BT og vekt.
- 1 år: Ny utredning

Søknad med nødvendige bilag sendes til: Avdeling for transplantasjonsmedisin, seksjon for nyremedisin, OUS Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo

1.1.3 Godkjenning og planlegging av levende giver transplantasjon

Nefrolog, koordinerende sykepleier og kontorseksjonen ved nyreseksjonen på Rikshospitalet forbereder kasus til nyremøtet. Nyremøtet avholdes regelmessig tirsdager kl. 14:00. Transplantasjonskirurg, immunolog, nefrolog, radiolog, koordinerende 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 donor og resipient er godkjent, planlegges dato for operasjon i samarbeid med donor. Innkallingsbrev og pasientinformasjon til donor sendes.

To til tre uker før planlagt transplantasjon skal utredende avdeling ha kontakt med donor, 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.

Potensielle donorer som har blitt avslått i Nyremøtet, bør få tilbud om samtale.

1.2. Oppfølging av levende giver

Donor har samtale med koordinerende sykepleier etter operasjonen, før avreise Rikshospitalet. Koordinerende sykepleier ringer utredende sykehus og informerer om donasjonen og postoperativt forløp. Det lokale sykehuset ivaretar videre kontakt med donor via telefon etter 1-2 uker.

Donor 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 donor har udekkede utgifter eller andre sosio-økonomiske utfordringer relatert til donasjonen.

Ved kontroll etter 1,5, 10, videre hvert 5.år etter donasjon skal det fylles ut et skjema "Oppfølging av nyredonor" som sendes til koordinerende sykepleier ved Rikshospitalet (Nyreseksjonen, OUS 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: Nyreresipient – utredning og oppfølging

2.1. Utredning av resipient 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).

2.1.1. Kontraindikasjoner

<p>Absolutt kontraindikasjon</p> <p>Malign sykdom (<1år)</p> <p>Kronisk sykdom, forventet levetid < 2 år</p> <p>Ukontrollert psykiatrisk sykdom</p> <p>Aktivt stoffmisbruk</p> <p>EF <30 %</p> <p>Alvorlig pulmonal hypertensjon</p> <p>Platehemmere: Pasienter som bruker Plavix, Brilique eller Efiend kan ikke bli meldt på Skandiatransplant venteliste. Acetylsalisylsyre aksepteres. Persantin i monoterapi aksepteres, men ikke i kombinasjon med acetylsalisylsyre.</p> <p>Antikoagulasjon: Pasienter som bruker Eliquis eller lignende preparater kan ikke bli meldt på Skandiatransplant venteliste.</p> <p>Marevan eller lavmolekylært heparin kan aksepteres etter individuell vurdering.</p> <p>BMI>35</p> <p>Relativ kontraindikasjon</p> <p>HIV infeksjon</p> <p>Alvorlig hypotensjon</p> <p>Aktiv infeksjon</p> <p>Koronar hjertesykdom</p> <p>Cerebrovaskulær sykdom</p> <p>Perifer karsykdom</p> <p>Manglende compliance</p> <p>Aktiv hepatitt</p> <p>Demens</p> <p>BMI > 30. BMI 30-35 kan tillates hvis det ikke foreligger vesentlige andre risikofaktorer.</p> <p>Summen av risikofaktorer er avgjørende.</p>
--

Ikke kontraindikasjon

IUD (spiral) trenger ikke fjernes; verken før, ved eller etter transplantasjon.

2.1.2 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 (IMMI). Det bestilles to vevstypinger med 2-3 ukers mellomrom. Samtidig med vevstyping tas det også HLA antistoffscreening. Denne skal gjentas hver tredje måned så lenge pasienten venter. Rekvisisjon til IMMI 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 skal utføres på alle pas. > 40 år (gjelder alle typer grunnsykdom bortsett fra diabetes mellitus; se egne DM-regler nedenfor). Myokardscintigrafi eller stress-Ekko.

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

Pasienter med ejeksjonsfraksjon under 30 % kan ikke transplanteres.

Klinisk vurdering av kardiolog som oppsummerer alle undersøkelser vedlegges søknaden.

Pasienter med diabetes mellitus

Alle pasienter med diabetisk nefropati med nyresvikt skal gjennomføre koronar angiografi før de kan aksepteres for nyre- eller kombinert nyre og pankreastransplantasjon. Dette gjelder både type 1 og type 2 diabetes. Hos type 1 diabetes-pasienter under 30 år kan man alternativt akseptere en stress-ekko eller myokardscintigrafi. 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.

Kjent koronarsykdom som aksepteres ved påmelding Scandiatransplant må i ventetiden følges opp lokalt og endringer innrapporteres skriftlig til RH.

Lungefunksjonstesting

Ventilasjonstest FVC, FEV1, PEF (% av normal)

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 tverrserie); mhp tromber/patologi i karvegg. I tillegg (lavdose) CT u/ kontrast; mhp kalk i karvegg.

Doppler av halskar (ved stenose/lyd, TIA, insult)

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

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. Følgere fra nefrolog med klinisk status ved hver oppdatering.

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 nyrer, 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 nyrer 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 kirurgi, som regel nefrektomi på grunn av malignitetspotensialet. Malignitetssuspekterte lesjoner med høyere tetthet vil anbefales nefrektomi før påmelding Scandiatransplant venteliste.

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

Malignitetsscreening

Utredning i tråd med nasjonale retningslinjer er et minstekrav. Tarmscreeningsprogrammet innført fra 2021 innebærer at alle potensielle resipienter mellom 55 og 65 år screenes hvert andre år mens de står på Scandiatransplant venteliste.

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 tidlige 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 mesling-epidemier. 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).

På hjemmesidene til Folkehelse finnes retningslinjer for vaksinasjon ved immunsvikt. Se også kap.2.3.7.

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

- Indikasjon: Veiledende for Tacrolimus-dosering (kap 3)
 - Også betydning for CyA, Sirolimus, statiner, Clopidogrel, Carbamazepin
- Prøvemateriale: EDTA-fullblod, volum: 0,5 ml
- Forsendelse: Til OUS-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 nyregister 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 resipientskjema for planlagt nyretransplantasjon (<http://www.nephro.no/skjema.html>).

Registrering av komorbiditet på resipientskjemaet

Angi de tilstandene som har vært aktuelle de siste 10 årene.

- Perifer karsykdom inkluderer: manglende fotpuls, typisk claudicatio, gangren, AAA og amputasjoner pga vaskulær insuffisiens
- Kreftsykdom inkluderer alle kreftformer inkludert hudkreft samt Ca in situ (unntatt hud)

- Annen hjertesykdom inkluderer: pericarditt, endocarditt, myocarditt, andre komplikasjoner til hjertesykdom, hjertetransplantasjon, hjerteklaffeoperasjon og pacemaker/ICD
- Samlet høy komorbiditetsscore er et signal om økt peri- og post operativ morbiditets- og mortalitets risiko og skal vektlegges i helhetsbedømmelsen av pasienten

Utredningen oppsummeres av henvisende lege i en egen kortfattet rapport der man fokuserer på spesielle forhold i utredningen av betydning for transplantasjonen + klinisk status. Uttrykt ønske om godkjenning av resipient, eventuelt påmelding til Scandia transplantasjonsliste må fremkomme.

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, OUS Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo

2.1.3. 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 underekstremitetsarterier, evt MR angiografi (supplert med UL dersom indikasjonen er aneurisme)

2.1.4 Godkjenning, påmelding og utmelding Scandiatransplant

Nefrolog, koordinerende sykepleier og kontorseksjonen ved nyreseksjonen på Rikshospitalet forbereder kasus til nyremøtet. Nyremøtet avholdes regelmessig tirsdager kl 14.00. Transplantasjonskirurg, immunolog, nefrolog, radiolog, koordinerende 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 donor og innkallingsbrev og pasientinformasjon sendes til både donor 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.

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

Beskjed om midlertidig utmelding pga forverret helsetilstand eller feriereiser (utenfor Norge) kan ringes til [nyreekspedisjonen, tlf 230 73648/ 73647](tel:23073648), eller til [vaktstående nefrolog](#). Ønske om reinmelding må sendes skriftlig. Pasienten mister ikke ansiennitet ved midlertidig utmelding av mindre enn 2 års varighet. Ved midlertidig utmelding mer enn to år vil pasienten bli permanent utmeldt og ny utredning må gjennomføres før evt ny påmelding på Scandia transplantasjonslisten.

2.2 Oppfølging av resipient

2.2.1. 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.

Pasienten kontrolleres spesielt med henblikk på postoperative komplikasjoner, graftfunksjon / reaksjon, bakterielle og virale infeksjoner.

Reaksjonsmistanke: Ved kreatininstigning > 20 %, evt. ved nytilkomne/økende ødemer, urinfunn. Liberal indikasjon for UL og tx-biopsi, en biopsi til lysmikroskopisk undersøkelse (på formalin) og en biopsi til C4d (0,9 % NaCl på is) sendes til avd. for patologi. EM ved proteinuri og grunnlidelse med fare for residiv, eller annen indikasjon.

Reaksjonsbehandling kfr. kapittel 3.6.

Første måned etter Tx

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

Reaksjon, 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:

- Donor type (levende/ avdød)
- HLA-match donor vs. resipient (A/B/C – DR/DQ) og immunologisk risiko (PRA, DSA)
- Donor / resipient serologi – viktigste virus: CMV og EBV
- Ischemi-tid
- Immunosuppressiv protokoll inkl. 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-inklusjon

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. 3), 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

Andre måned etter Tx

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

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.

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.

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

- Donor type (living/ deceased)
- HLA-match donor vs resipient (A/B/C – DR/DQ)
- Donor / 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
- Per oral glukose belastning
- Lipid-status
- U-stix/mikro/bakt/prot-kreat-ratio
- Dexamåling av beintetthet besvares separat fra endo lab
- Oppdatert medikamentliste

2.2.2. 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.- 4. mnd
- Viktig med tettere kontroll ved endring/justering av immunosuppressive medikamenter.

Første kontroll lokalt:

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

Medikamentkonsentrasjoner (se kap 3), hemoglobin, hvite, trombocytter, urinstoff, kreatinin, CRP, Na, K, Ca, P, albumin, ASAT, ALAT, GT, ALP, Bilirubin, glukose, CK, CMV-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 kapittel 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 punkt 2.3

2.3. Langtidsoppfølging etter nyretransplantasjon

2.3.1 PTDM

Definisjon:

PTDM er betegnelsen på diabetes som diagnostiseres etter organtransplantasjon.

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

Forekomst:

Hos oss finner vi PTDM hos 10 % av pasientene og nedsatt glukosetoleranse (IGT) hos 15 %.

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 medikamentindusert 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 %).

Behandling:

a) Levevaner:

Gi generelle råd om sunt og vektstabiliserende kosthold.

b) Glukosesenkende legemidler:

Start med en DPP4-hemmer, f. eks. sitagliptin, og suppler evt. med en SGLT2-hemmer, empagliflozin (den glukosesenkende effekten forsvinner når GFR < 50 ml/min/1.73 m²). Insulin brukes i kombinasjon med de foran nevnte medikamentene når glukosereguleringen svikter, men vanligvis ikke som førstehånds medikament utenom i den postoperative fasen.

Pga. aterosklerose og komorbiditet blant PTDM-pasientene, er streng glukoseregulering med tanke på å forebygge langtidskomplikasjoner ikke nødvendig.

c) 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.

2.3.2 CMV infeksjon

Definisjoner

- CMV infeksjon: Påvist CMV i blod over behandlingsgrense ved lokal lab (RH; 600 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 pos -> CMV resipient neg: Høy risiko for infeksjon
- CMV resipient pos: Lavere risiko for reaktivering

Profylakse CMV donor pos -> resipient neg

- 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 dosert etter kreatinin clearance (NB; Cockcroft-Gault).

- Viktig å ikke dosere for lavt (risiko for resistensutvikling)
- Kontinueres til to negative CMV PCR med en ukes mellomrom

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 OUS Rikshospitalet med tanke på resistensbestemmelse og eventuelle andre tiltak

Gastro-Intestinal CMV sykdom med/uten positiv CMV PCR

- Evt iv gancyklovir 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 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 +

2.3.3. 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-DNA-kopier/ml; Lav mengde BK-virus i blod. Ingen klinisk betydning

1000-10.000 BKV-DNA-kopier/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 OUS-RH. Reduksjon /endring av immunsuppresjon vurderes.

>10.000 BKV-DNA-kopier/ml; Klinisk diagnostisk for PyVAN. Diskuter gjerne problemstillingen med nefrolog på OUS-RH. 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/ tillegg 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. Immunglobuline/ Ivlg 0,4 g/kg x 1 per uke i 4 uker

Pasient som mister graft i PyVAN kan re-transplanteres.

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 neurologisk 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 OUS-RH. Immunsuppresjon stoppes, evt beholde steroider. Samarbeid infeksjonsmedisin, nevrologi og nefrologi.

2.3.4. Ebstein-Barr Virus (EBV) og PTLD

Monitorering av Ebstein-Barr virus (EBV) og utredning for PTLD

Monitorering:

- EBV-positiv R: EBV PCR månedlig i 3 måneder, ved 9 måneder og 12 måneder.
- EBV-negativ R: EBV PCR ved 2 uker, månedlig i 6 måneder, deretter hver 3 måned til 2 år.
- Pasienter med som har mottatt kraftigere induksjonsbehandling (intermediær/høy immunologisk risk) eller pasienter med rejeksjonsbehandling (spesielt ATG) bør EBV PCR monitoreres som seronegative
- Om lag en tredjedel av nyreresipientene kan i lengre perioder ha positiv EBV-PCR i blod (lave titre). Dette er i liten grad prediktivt for PTLD men skal kontrolleres.
- Ved positiv prøve > 50.000 vurderes reduksjon av immunsuppresjon. Diskuter med RH.

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;

- 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.

Behandling

Pasient med PTLD skal henvises til Radiumhospitalet (landsfunksjon for denne pasientgruppen) med kopi til lokal kreftavdeling. Behandlingen kan være reduksjon av immunsuppresjon, evt rituximab og cytotoksisk kjemoterapi. For de to sistnevnte anbefales re-innsette PCP profylakse (Bactrim). Antivirale midler (acyclovir, ganciclovir) forebygger ikke PTLD. Et negativt EBV-kopital i blod (PCR) utelukker ikke PTLD!

2.3.5 Skjeletthelse

Monitorering

For å vurdere skjeletthelse måler man PTH, vitamin-D-status og ionisert kalsium. I tillegg bør bentetthet (DXA-scan) måles minst hvert 2. år.

Vitamin D-status

Vitamin 25-OH-D bør ligge >50 nmol/L. Tilskudd anbefales til pas med lavere verdier, forslagsvis 1600-2000E/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 (hoft/rygg) ved DXA-scan bør tilbys antiresorptiv behandling. Bisfosfonat er førstevalg til pas med stabil GFR > 30 ml/min/1,73m², fortrinnsvis zoledronsyre 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 kalsium- og vitamin D-tilskudd.

Oppfølging

PTH, Vitamin 25-OH-D og ALP (benspesifikk) anbefales kontrollert minst x 1 per år etter Tx. 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. Stigende verdier av benspesifikk ALP og benomsetningsmarkørene CTX1 og P1NP indikerer økt benmineraltap og vil kunne støtte reinnssetting/ kontinuering av antiresorptiv behandling.

2.3.6. Svangerskap og fødsel

Prevensjon:

Kvinner gjenvinner ofte fertilitet kort tid etter transplantasjon. Spiral og p-piller kan brukes, men p-piller kan interagere med immunsuppressiva (spesielt CNI). 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 (<0,5g/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.
- 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 nyre Tx i uke 15-20 i svangerskapet for å ha et utgangspunkt, for blant annet å kunne vurdere hydronefrose 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.

Preeklampsi 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.

Det har vært diskutert om fedre bør skifte fra mykofenolat til azathioprin før unnfangelse, men vi er av den oppfatning at dette ikke er nødvendig.

2.3.7 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
MMR	Levende	Ja	Nei	Nei
Varicella	Levende	Ja	Nei	Nei
BCG/Tuberkulose	Levende	Ja	Nei	Ved behov
Kopper	Levende	Nei	Nei	Nei
Antrax	Levende	Nei	Nei	Nei

(1) Folkehelsa 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, 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. 3 Immunsuppresjon

Induksjon og vedlikeholdsbehandling. Det anbefales bruk av originalpreparater.

3.1. Standardprotokoll

Nyretransplanterte (negativ PRA og negativ DSA)

3.1.1 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

3.1.2 Vedlikeholdsbehandling

CALCINEURINHEMMERE (CNI):

Tacrolimus (Prograf®):

Startdose iht 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 reaksjon/ 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 iht 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; dvs har fått samme haplotype fra både mor og far.

3.2. HLA sensibiliserte resipienter

3.2.1 Immunologisk høyrisiko protokoll

DSA+ eller STAMP (Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program)

Nyretransplanterte med høy immunologisk risiko som er DSA positive eller har STAMP status på ventelista.

Følgende får immunologisk high risk protokoll:

- Resipient med donor spesifikke HLA antistoffer (DSA)
- 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 (*Prograf®*):

Startdose iht 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 stabil.

Cyclosporine (Sandimmun Neoral®):

Kan brukes som alternativ til Tacrolimus.

Startdose: 4 mg/ kg x 2

Første året brukes fortrinnsvis C₂-monitorering – Deretter C₀

Målkonsentrasjoner:

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

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

Dag 365-: C₀ 100- 175 µg/L (C₂ 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 iht 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.

3.2.2 Immunologisk intermediær risikoprotokoll - PRA+ og DSA negativ

INDUKSJONSBEHANDLING immunologisk intermediær risiko: PRA+ og DSA negativ

PRA + og DSA negativ living og avdød donor:

- **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 iht 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 m /kg x 2

Målkonsentrasjoner:

<u>Dag 0-28:</u>	C2 1400-1600 µg/L	(C0 250-350 µg/L)
<u>Dag 29-365:</u>	C2 800-1000 µg/L	(C0 150-250 µg/L)
<u>Dag 365+→:</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 iht 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.

3.2.3 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 3.2.1
- LAMP med PRA :
 - Induksjons- og vedlikeholdsimmunosuppresjon som immunologisk intermediaær risiko protokoll
- LAMP med positiv Luminex uten PRA og DSA:
 - Standard protokoll

3.2.4 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.

3.2.5 Ved DSA positiv living donor transplantasjon

- Når dato for nyretransplantasjonen foreligger skal det tas ny crossmatch av resipient og donor.
- Samtidig gjøres 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 celletelling.

3.3. Protokoll ved blodgruppe-ABO-uforlikelig living donor transplantasjon

Pasienter med ABO uforlikelig donor og som har anti-A / anti-B (IgM og IgG) titer $\leq 1/256$ før behandling. Høyere titer kan vurderes akseptert for ABO uforlikelig transplantasjon (ABOi tx). Etter individuell vurdering kan DSA godtas, fortrinnsvis i lavt nivå. Disse pasientene må følge high risk protokoll og plasmautskifting må vurderes i stedet for søylebehandling.

3.3.1. Før transplantasjon

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

- Resipient: Blodgruppe antistoff titer skal bestemmes mot tilfeldige blodgivere og mot potensiell donor. Prøve sendes til blodbanken på Ullevål, OUS x 2 med noen ukers mellomrom.
- Donor: Blodgruppe typing, evt A1/A2 bestemmelse. EDTA blod fra donor samtidig med prøver fra resipienten til blodbanken på Ullevål, OUS.
- 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 donor og resipient etter vanlig skjema.

Forbehandling lokalt:

- Pasientens nefrolog må forsikre seg om at det ikke har tilkommet noe interkurrent hos donor 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 gjøres 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® 1g x 2 (evt Myfortic® 720 mg x 2) startes 2 uker før transplantasjon.
- Protonpumpehemmer skal startes samtidig med Prednisolon.
- Dersom pasienten bruker ACE-hemmer må denne seponeres ca en uke før innleggelse Rikshospitalet.
- Det bør tilstrebes Hb > 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 koordinerende 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 donor til blodbanken ved innleggelse, slik at en har celler for 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 plasmautskifting. 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 kirurgisk avdeling.

3.3.2. Etter transplantasjon

Prøvetaking:

Daglig anti-A eller anti-B titer mot blodgiver og nyredonor 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.

3.3.3 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 iht 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 stabil.

Cyclosporine (Sandimmun Neoral®):

Kan brukes kun som alternativ til Tacrolimus.

Startdose: 4 mg/ kg x 2

Målkonsentrasjoner:

Dag 1-28: C2 1400-1600 µg/L (C0 250-350 µg/L)

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

Dag 61+→: 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 iht 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 reinnsattes så snart som mulig.

3.3.4. 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:

- SAG: I henhold til resipientens blodgruppe.
- Blodplater: Forlikelige mot begge blodtyper.
- Plasma: Forlikelig mot begge blodtyper.

Eksempel: donor blodgruppe A→ resipient blodgruppe O, mulig å bruke Plasma fra blodgruppe A og blodgruppe AB. AB plasma inneholder ingen blodgruppeantistoffer og kan gis til alle prinsipielt, men det er en sjelden blodgruppe.

3.4 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 RH.

3.5 Protokoll ved forsinket primærfunksjon (DGF) / Marginal donor

- 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).

3.6 Rejeksjonsbehandling ved nyretransplantasjon

3.6.1. 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.

3.6.2. 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.

3.6.3 Behandling av steroid-resistent reaksjon

Thymoglobulin (ATG®)

Ved manglende behandlingseffekt av SM etter dag 5 eller tidligere ved kraftig reaksjon (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 celledtall > 50 x 10⁶ eller T celledtall 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.

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

3.6.4. 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. (èn dose) kan vurderes ved resistent reaksjon, vil sjelden være aktuelt.

Generelle vurderinger ved reaksjonsbehandlinger

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

Ved plasmaferesebehandling skal pasient ha protonpumpehemmer.

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

3.7 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

3.8 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 (èn) 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 brukeroppløsningen 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 Glucose 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 % Glucose.
 - 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

3.9 Endring av immunsuppresjon

Pasienter som står på immunosuppressive regimer kan i gitte situasjoner være tjent med å bytte basis immunsuppresjon. Under enhver switch 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 switch-prosedyren.

Dette er ment som en veiledning og er laget for å gjøre lettere å kunne switche pasienter. 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/pred.
- 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 evero 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/pred
- Viktig at MMF er adekvat dosert dvs 750 mg x2/ 540 mg x 2 før seponering av Tac
- Mål evero kons på dag 3-4
- Ønsket trough nivå evero 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 evero kons på dag 3 -4.
- Ønsket trough nivå CyA 30-60/evero 3-6.

Husk: Forandrer du dosen på CyA eller evero påvirker det konsentrasjonen av de 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 evero kons på dag 3-4.
- Ønsket trough nivå Tac 3-6.
- Ønsket trough nivå evero 3-6.

Imurel til MMF eller MMF til Imurel

- Pas på Imurel kan seponere denne og starte MMF same 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 predisolon i en uke i forbindelse med switch
Mål 6-TGN (ønsket nivå 2-5). Vurder å justere dosen.

Vedlegg