

PROTOKOLL FOR NYRETRANSPLANTASJON

Versjon 1 - april 2018

INNHOLDSFORTEGNELSE

Kap. 1: UTREDNING OG EVALUERING

1.1. UTREDNING OG EVALUERING AV LEVENDE GIVER

**Medisinsk undersøkelseprogram
Fremgangsmåte for utredning og påmelding
Donorskjema**

1.2. UTREDNING AV RESIPIENT FOR NYRETRANSPLANTASJON

**Hensikt
Kontraindikasjoner
Medisinsk utredning
Cytokrom P450(CYP)3A5-genotyping
Preop. utredning av pasienter som må gjennomgå karkirurgi før Tx
Tidspunkt for påmelding til nyre transplantasjon
Fremgangsmåte for vurdering og påmelding
Aksept og påmelding for nyretransplantasjon
Resipientskjema**

Kap. 4 IMMUNSUPPRESJON

4.1 STANDARDPROTOKOLL

4.2 HLA-IDENTITET: TRIPPEL PROTOKOLL

4.3 IMMUNOLOGISK HØYRISIKOPROTOKOLL

4.4 IMMUNOLOGISK INTERMEDIÆR RISIKO PROTOKOLL

4.5 LAMP-PROTOKOLL

4.7 AHUS / KOMPLEMENTMEDIERT TROMBOTISK MIKROANGIOPATI

4.8 DELAYED GRAFT FUNCTION

4.9 ABO-UFORLIKELIG TRANSPLANTASJON LANG VERSJON

4.10 ABO-UFORLIKELIG TRANSPLANTASJON KORT VERSJON

4.11 PROTOKOLL FOR RESIPIENTER MED TIDLIGERE MALIGNITET

4.12 REJEKSJONSBEHANDLING

4.13 DESENSIBILIERING

4.14 IMMUNSUPPRESJON ETTER TAPT TRANSPLANTAT

4.15 INTRAVENØS ADMINISTRERING AV IMMUNSUPPRESSIVA

4.16 ENDRING AV IMMUNSUPPRESJON

Kap. 7 VIDERE OPPFØLGING

7.1 OPPFØLGING AV LIVING DONOR

Poliklinisk oppfølging etter donasjonen
Videre oppfølging

7.2 OPPFØLGING AV NYRERESIPIENTER

Poliklinisk oppfølging ved RR-HF
Videre nefrologisk oppfølging lokalt

INNLEDNING

Revisjon av transplantasjonsprotokollen er startet men har vist seg å være tidkrevende. Her følger derfor en forkortet versjon av transplantasjonsprotokollen.

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

Denne forkortete versjonen inneholder følgende kapitler:

1. UTREDNING OG EVALUERING
2. DONOR/RESIPIENT-FORHOLD
4. IMMUNSUPPRESJON
7. VIDERE OPPFØLGING

Man gjør oppmerksom på at dette er **veiledende rutiner** som ikke nødvendigvis vil gjelde for alle.

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

Faglig ansvarlig:

Anna Varberg Reisæter
Karsten Midtvedt

Pål-Dag Line
Bjarte Fosby

Redaktør:
Geir Mjøen

Kap. 1: UTREDNING OG EVALUERING

1.1. UTREDNING OG EVALUERING AV LEVENDE GIVER

Der det er mulig, bør resipient og donor utredes av forskjellige nefrologer, for å unngå interessekonflikter.

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.

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 donores skal få den offisielle skriftlige versjon av brosjyren ”Til deg som er spurt om å gi en nyre” som 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.

Medisinsk undersøkelseprogram

Anamnese og klinisk undersøkelse med fokus på
Koronar hjertesykdom og hjerterisiko

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

Ukomplisert UVI er ok, pyelonefritt, kan akseptere enkelttilfelle uten sekvele.

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 bør da gjøres ekko cor og øyenbunnsundersøkelse for å utelukke venstre ventrikkelhypertrofi eller hypertensiv retinopati.

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.

Gjennomgått malign sykdom er vedvarende absolutt kontraindikasjon, unntatt in situ carcinom i hud eller slimhinne.

Fysioterapeut

Sosialmedisin/sosionom

Hvis tvil om motivasjon eller psyke, eventuelt psykolog/psykiater

Andre medisinske spesialister hvis indisert og alltid som vurdering av patologiske spesialundersøkelser ved f.eks, ekko cor, koronarangiografi, lungefunksjonsmål etc.

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.

Donorer yngre enn 50 år skal ha GFR justert for kroppsoverflate over 90 mL/min/1.73m². For donorer som er 50-69 år skal GFR justert for kroppsoverflate være høyere enn 130 minus alder. For donorer som er 70 år og eldre skal GFR justert for kroppsoverflate være høyere enn 60 mL/min/1.73m²

Isotoprenografi med sidefordeling hvis mistanke om ulik funksjonsfordeling.

Proteinuri

Makroalbuminuri er en kontraindikasjon.

Mikroalbuminuri godkjennes ikke for givere under 60 år.

Diabetes, nedsatt glukose toleranse.

Diabetikere godkjennes ikke som givere.

Givere over 60 år godkjennes med nedsatt glukosetoleranse.

Givere under 60 år må ha normal OGTT.

Lungefunksjonsundersøkelse med spirometri, vurdering fra lungelege ved patologiske verdier.

Arbeids EKG eller myokardscintigrafi med belastning over 40 år eller ved særlig kardiovaskulær risiko

Bildedagnostikk

Rtg thorax i to plan (front og side)

CT-angiografi av nyrearterier med parenchymfase og ekskresjonsfase

Laboratorieprøver

Blodtyping og Vevstyping i duplikat (retyping)

Virusserologi- og smittestatus, særlig TBC, HIV, hepatitt B, C, CMV, EBV, syfilis og toksoplasmose

Generelle blodprøver i henhold til gjeldende donorskjema

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

Vanlige problemer i utredningen som diskuteres individuelt er:

Unormale urinfunn/ UVI

Hematuri kan aksepteres etter full undersøkelse; inkl. cystoskopi og evt nyrebiopsi (vurderes på Nyremøtet).

Sideforskjell kontrastoppladning eller nyrestørrelse utredes med isotop renografi.

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

Cyster og andre lesjoner hos donor:

Potensielle nyredonorer skal utredes med CT av nyrene med angiografi og ekskresjonsfase. Alle cyster eller lesjoner skal klassifiseres. Lesjoner som er ufullstendig beskrevet som for eksempel "sannsynlig cyste" aksepteres ikke. 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.

Fremgangsmåte for utredning og påmelding

Søknad med nødvendige bilag (donorrapport, donorskjema og bilder) sendes til:
Nyreseksjonen, OUS Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo

Bilder og papirbeskrivelse (thorax og angiografi av nyrearterier med parenchym- og ekskresjonsfase) overføres / vedlegges.

Aksept og påmelding for levende givertransplantasjon

Søknaden vurderes på tverrfaglig møte med transplantasjonskirurg, immunolog, nefrolog, radiolog og koordinator. Resultatet av vurderingen sendes til henvisende nyreavdeling. Innkallingsbrev og pasientinformasjon sendes til donor.

Donor utredningsskjema (på de påfølgende sider)

DONORSKJEMA FOR PLANLAGT NYREDONASJON VED RIKSHOSPITALET

Donor ID: navn, fødsels- og personnr.:		
Adresse:		Telefon:
Navn på resipient	Fødsels/pers.nr:	Relasjon til donator:

Radiologiske undersøkelser	Utf. dato Signatur	Resultat
CT med arteriefase, parenchymfase og ekskresjonsfase. Dersom ikke ekskresjonsfase er utført må suppleres med iv urografi		Bilder innsendes RH
Rtg. thorax		Innsendes RH
Ved tidligere abdominal kirurgi legg ved operasjonsbeskrivelse		

Kardiopulmonal utredning	Utf. dato Signatur	Resultat
Spirometri		Vitalkapasitet (FVC): liter % av forventet:
		FEV1: liter % av forventet:
		FEV1/ FVC: Røyker Ja [] Nei []
EKG		Sendes inn
AKG, evt isotop u.s. med belastning		> 40 år

Fysioterapeut undersøkelse		Innsendes RH
Sosialmedisinsk us og rapport		
-Er arbeids- og hjemmesituasjon kartlagt og nødvendige tiltak gjennomført for å sikre at donator unngår økonomisk tap i forbindelse med donasjon ? <input type="checkbox"/> (Sett kryss hvis «ja») Rapport inkl. plan for nødvendig oppfølging sendes RH.		

Kliniske undersøkelser	Utf. dato Signatur	Resultat
Høyde		cm
Vekt		kg
BMI		Kg/ m ²
		Donor < 30 år: Donor > 30 år: BMI < 30 Kvinner < 32 Menn < 31
Donor som er godkjent med grenseverdi av BMI må holde seg under denne verdien ved innleggelse for at donasjonen skal bli gjennomført.		
Blodtrykk 1. gang		
Blodtrykk 2. gang		
24t BT		På indikasjon
For givere >60 år godtas "mild" hypertensjon. BT 140/90 mmHg (ambulatorisk BT < 130/80) med ett blodtrykkssenkende medikament.		

Vevstype x 2	1. g		2.g	Sendes vevstypelaboratoriet RH e avtale, tif.: 23 07 13 44
Blodtype		ABO		

Navn										
Fødsels- og personnr										
Serologi	CMV IgG	Pos []	Neg []	HBs Ag	Pos []	Neg []	HCV as	Pos []	Neg []	
	EBV IgG	Pos []	Neg []	HBc as	Pos []	Neg []	Syfilis	Pos []	Neg []	
	Toxopl. IgG	Pos []	Neg []	HBs as	Pos []	Neg []	HIV as	Pos []	Neg []	
Klinisk kjemiske Analyser	Hb		g/dl	Hvite		10.9/l	platetall		10.9/l	
	Hct		%	SR		mm	CRP		mg/l	
	Na		mmol/l	K		mmol/l	urea		mmol/l	
	Kreat		µmol/l	Alb		g/l	urinsyre		mmol/l	
	Kol		mmol/l	Triglyc		mmol/l	AFOS		U/l	
	ASAT		U/l	ALAT		U/l	bilirubin		mmol/l	
	INR			Glukose		mmol/l				
OGTT	Fastende plasmaglukose:						mmol/l			
	2 timer etter 75 g po. glukose:						mmol/l			
GFR-målt			ml/min/1,73m ²	metode:			Alder, år	GFR (ml/min/1.73m ²)		
							Under 50	over 90		
							50 – 69	130 minus alder		
							Over 70	over 60		
Kommenter avvik klinisk kjemiske analyser av betydning for donasjon (ikke send kopi av alle blodprøvesvar):										

Urin mikro	1. gang									
Urinstiks, mikroalb.	1. gang		Urinstiks: blod, protein, glukose		Mikroalbumin-kreatinin-ratio				mg/mmol	
Urin-bakt	1. gang									
U-mikro	2. gang									
Urinstiks mikroalb.	2. gang		Urinstiks blod, protein, glukose		Mikroalbumin-kreatinin-ratio				mg/mmol	
Urin-bakt.	2. gang									

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

”Donorregisteret: (Sett kryss hvis «ja»)

2..Giver har lest og forstått «Til deg som har blitt spurt om å gi nyre», spesielt det som angår langtidsrisiko.

(Sett kryss hvis «ja»)

2. KOMMENTARER TIL UTREDNINGEN;

Problemer knyttet til medisinsk utredning ?

Vurderer du donor som egnet for nyredonasjon ?

Dato / år _____ Signatur av lege _____

A) Donorskjema + B) røntgenbilder, andre vedlegg og C) donorrapport sendes samlet til:
ATx Seksjon for Nyremedisin, OUS Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo.

1.2. 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).

Kontraindikasjoner

Absolutt kontraindikasjon

Malign sykdom (<1år)

Kronisk sykdom, forventet levetid < 2 år

Ukontrollert psykiatrisk sykdom

Aktivt stoffmisbruk

EF <30 %

Alvorlig pulmonal hypertensjon

Betydelig antikoagulasjon; for eksempel dobbel platehemning med klopidogrel + ASA.

Antikoagulasjon med NOAK

Relativ kontraindikasjon

HIV infeksjon

Alvorlig hypotensjon

Aktiv infeksjon

Koronar hjertesykdom

Cerebrovaskulær sykdom

Perifer karsykdom

Manglende compliance

Aktiv hepatitt

Demens

BMI > 30. BMI 30-35 kan tillates hvis det ikke foreligger vesentlige andre risikofaktorer.

Summen av risikofaktorer er avgjørende.

Ikke kontraindikasjon

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

Medisinsk utredning

Generell klinisk undersøkelse med fokus på

Hjertesykdom (koronarsykdom/ aortastenose/ hjertesvikt)

Pulmonal hypertensjon

Cerebrovaskulær sykdom

Perifer karsykdom

Malignitet

Lungesykdom (KOLS, tbc)

Tuberkulose

Klinisk kjemiske undersøkelser

I henhold til resipienteskjema. Avvik av vesentlig karakter ønskes omtalt i resipientrapporten.

Serologiske prøver

I henhold til resipient skjema.

Vevstyping

Vevstyping bestilles hos transplantasjonsimmunologisk institutt (IMM). Det bestilles to vevstypinger med 2-3 ukers mellomrom. Samtidig med vevstyping tas det også HLA antistofscreening. Denne skal gjentas hver tredje måned så lenge pasienten venter. Rekvisisjon til IMM hentes på www.nephro.no

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 iskemisk 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 ejectivesfraksjon under 30 % kan ikke transplanteres.

Uttalelse fra kardiolog skal vedlegges søknaden når koronarutredning eller ekko cor er utført.

Pasienter med diabetes mellitus:

Pasienter med diabetisk nefropati med nyresvikt skal gjennomføre koronar angiografi før de kan aksepteres for nyre- eller kombinert nyre og pancreastransplantasjon. 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 Skandiatransplant 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)

Når det har gått mer enn 2 år siden billeddiagnostikk av bekkenkar er utført ønskes nye oppdaterte bilder, eller som nyremøte ber om. Ofte vil man også på disse pasientene ønske en oppdatert kardiologisk vurdering.

Cyster og andre lesjoner hos resipient:

Potensielle resipienter 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 forsøker å klassifisere 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. Klasse 1 og 2 trenger ingen videre kontroller. Klasse 3 og 4 vil henvises til kirurgi, som regel nefrektomi. Klasse 2f vil observeres med kontrollbilder etter 6 og 12 måneder og deretter årlig til det har gått 5 år. Malignitetssuspekta lesjoner med høyere tetthet vil anbefales nefrektomi før påmelding skandiatransplant venteliste.

Ut fra histologiske funn kan det bli aktuelt med karenstid før påmelding skandiatransplant, som hovedregel minst 1 år.

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 (analspesial) 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/reinmelding Scandiatransplant. Pasienten må da håndteres med kontaktsmitteforholdsregler frem til resultatet foreligger. 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.

Vaksinasjon

Vaksinasjon for pasienter som planlegges transplantert bør vurderes. Oppdatering av programvaksinene og andre aktuelle vaksiner (f. eks. hepatitt A-, hepatitt B- og pneumokokkvaksine) bør gjøres før transplantasjon. Varicella-zoster seronegative pasienter skal ha varicellavaksine i god tid før transplantasjonen, siden levende vaksiner er kontraindisert etter transplantasjon. Varicellavaksine bør også vurderes for seronegative

familiemedlemmer. Influensavaksine bør tilbys før hver sesong. På hjemmesidene til Folkehelse finnes retningslinjer for vaksinasjon ved immunsvikt.

Informasjon og samtykke

Pasienten må informeres om datainnsamling til norsk nefrologiregister og til Scandiatransplantregisteret (se skjema som må hentes fra www.nephro.no). Samtykket skal krysses av på resipient skjemaet. Kopi av signert samtykkeskjema skal oppbevares i journalen på henvisende sykehus, originalen sendes til Rikshospitalet.

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

Indikasjon: Veiledende for *Tacrolimus*-dosering (se 4.1.1.2)

- 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/>

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

Kartlegge 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)

Tidspunkt for påmelding til nyretransplantasjon

Predialytisk transplantasjon innebærer mange fordeler, spesielt for pasienten.. Pasienter vil ikke aksepteres for påmelding til Scandiatransplant hvis eGFR er høyere enn 15 ml/min/1.73m². Unntaksvis kan det være indikasjon for transplantasjon med høyere GFR. Dette vil vi vurdere på individuell basis ut fra foreliggende dokumentasjon.

De samme forhold som nevnt ovenfor gjelder også for resipienter med levende giver.

Fremgangsmåte for vurdering og påmelding

Søknad og alle nødvendige bilag (resipientrapport, resipient skjema og bilder) sendes samlet, til: Nyreseksjonen, OUS Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo

Sammenfattende resipientrapport skrives i brev form med uttrykt ønske om godkjenning av resipient, eventuelt påmelding til Scandiatransplant. Uttalelse fra spesialister, sosionom og fysioterapeut vedlegges. Fullstendig utfylt resipient skjema **må** være vedlagt. Bilder (rtg thorax og angiografi bekkenkar)

Aksept, påmelding og utmelding Scandiatransplant

Nefrolog, koordinerende sykepleier og kontorseksjonen ved nyreseksjonen på Rikshospitalet forebereder kasus til nyremøtet. Nyremøtet avholdes regelmessig på tirsdager kl 1400. Transplantasjonskirurg, immunolog, nefrolog, radiolog, koordinator og eventuelt andre er med i beslutningsprosessen. Resultatet av vurderingen blir journalført i den elektroniske journal og brev sendes til samarbeidende lokal nefrolog og innkallingsbrev og pasientinformasjon sendes til resipient.

Beskjed om midlertidig utmelding pga forverret helsetilstand kan ringes til nyreekspedisjonen, tlf 230 73648/73647, eller til vakthavende nefrolog. Ønske om reinnmelding må sendes skriftlig.

Ved midlertidig utmelding mer enn ett år vil pasienten bli permanent utmeldt og dermed miste sin ansiennitet på ventelisten.

Utredningsskjema for Nyre- Tx
(på de 2 påfølgende sider)

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
Nyresviktbehandling	Kreatinin (hvis predialytisk) $\mu\text{mol/l}$	eGFR ml/min
HD fra:	PD fra:	
Kroppsvekt/høyde	Høyde: cm	Vekt: kg
		BMI:
Er det klinisk indikasjon for nefrektomi:	Årsak:	

Navn på eventuell nyredonor	Fødsels/pers.nr:	Relasjon:

Radiologiske undersøkelser	Utf. dato Signatur	Resultat
Aorta abd med bekkenkar: CT med kontrast eller MR uten + CT uten kontrast		> 40 år Bilder innsendes RH
Rtg. thorax		Innsendes RH
Ultralyd med resturinmåling		hvis a) > 55 år, b) diabetes, c) vannlatingsproblem
Rtg.cervical columna ved RA		inkluderer fleksjonsbilde- innsendes RH

Tidl. kirurgiske komplikasjoner kommenteres i rapporten (ved tidligere abdominal kirurgi legg ved alle operasjonsbeskrivelser)

Kardiopulmonal utredning	Utf. dato Signatur	
Spirometri		Vitalkapasitet (FVC): liter % av forventet: FEV1: liter % av forventet: FEV1/ FVC
Lungemedisinsk vurdering hvis verdier under 70 % av forventet (vedlegges)		
EKG		Sendes inn
Myokardscintigrafi / stress-EKKO		> 40 år
EKKO kardiografi med kardiologisk vurdering		> 40 år EKKO inkl kardiologisk vurdering vedlegges
Koronarangiografi		ved Diabetes eller kjent hjertesykdom:

Malignitets screening	Utf. dato Signatur	(Nasjonale retningslinjer er minstekrav)
Mammografi		50-70 år
Gynekologisk u.s.		
Prostata u.s.		
Protein Elfo (serum)		
Hemofec		(3 prøver)

Ved tidligere Ca angi behandling.

Pasient ID: navn, fødsels- og personnr.:										
Serologi	Utf. dato Signatur	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 IGRA	Pos []	Neg []
		Syfilis	Pos []	Neg []	HIV as	Pos []	Neg []			
CYP3A5			Prøve sendes RH, se protokoll kap. 1.2.5. Svar må ikke foreligge.							
		Fastende plasmaglukose			mmol/l					
		2 timer etter 75 g po. glukose			mmol/l					
		HbA1c	%	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 u.s.										
Sosionom u.s.		Rapport 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										
Ischemisk hjertesykdom	ja	nei	Arytmi	ja	nei	Diabetes	ja	nei		
Hjertesvikt	ja	nei	Perifer karsykdom	ja	nei	Cancer	ja	nei		
Annen hjertesykdom	ja	nei	Gastrointestinal blødning	ja	nei	KOLS	ja	nei		
Cerebrovask sykdk inkl TIA	ja	nei	Leversykdom	ja	nei					
1. Ja, pasienten er informert om dataregistrering og har samtykket i at data blir registrert i:										
A: Scandiatriplant:		<input type="checkbox"/>	B: Nefrologiregisteret:		<input type="checkbox"/>	(Sett kryss hvis «ja»)				
2. KOMMENTARER TIL UTREDNINGEN; EGNETHET FOR TRANSPLANTASJON ? (kliniske, sosiale, egenomsorg)										
Dato / år						Signatur av lege				
B) Resipient skjema + B) røntgenbilder og C) resipientrapport sendes samlet til: Nyreseksjonen, OUS Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo.										

Kap. 4 IMMUNSUPPRESJON

INDUKSJONS- OG VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

4.1. STANDARD PROTOKOLL

Nyretransplanterte (negativ PRA og negativ DSA)

INDUKSJONSBEHANDLING

IL-2-R-Antistoff:

Basiliximab (Simulect®) 20 mg i.v. dag 0 og dag 4

Steroid:

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

VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

CALCINEURINHEMMERE (CNI):

Tacrolimus (Prograf®):

Startdose iht CYP3A5 genotype (se 2.1.5):

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 Advagraf® 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 2 mnd brukes fortrinnsvis C₂-monitorering – deretter C₀

Målkonsentrasjoner:

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

Dag 29-60: C₂ 800-1000 µg/L (C₀ 150-250 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 (SoluMedrol®) 250 mg i.v. (vekt > 90 kg: 350 mg i.v.)
<u>Dag1-14:</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 identisk resipient-donor konstellasjon

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.

HLA sensibiliserte resipienter

4.3 IMMUNOLOGISK HØY RISIKO 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 living donor:

- | | | |
|----------------------|----------------------------|--|
| • 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 2.1.5):

Startdose:

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 Advagraf® 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:

<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.

4.4 IMMUNOLOGISK INTERMEDIÆR RISIKO PROTOKOLL

PRA+ og DSA negativ

INDUKSJONSBEHANDLING immunologisk intermediaer 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 behandlingsærlig 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 2.1.5):

Startdose:

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 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:

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 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.

4.5 LAMP PROTOKOLL

Local Acceptable Mismatch Program (LAMP).

IMM 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 4.3.**

LAMP med PRA

Induksjons- og vedlikeholdsimmunosuppresjon som **immunologisk intermediaær risiko protokoll**

LAMP med positiv Luminex uten PRA og DSA

Standard protokoll

4.7 Atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)/ MPGN komplement defekt formidlet (C3-glomerulopati/ DDD dense deposit disease)

Ved primær HUS eller HUS 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.

4.8 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).

4.9 Protokoll ved blodgruppe-ABO-uforlik (LD)- lang versjon

ABO-uforlikelig 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. 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.

Pasientflyt:

Dialyseavdelingen varsles av tx koordinerende sykepleier og Dialyseavdelingen bestiller søyler. Tx koordinerende sykepleier sender melding til blodbanken på Ullevål.

Prøvetaking:

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 mellom.

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.

Forbehandling lokalt:

Pasientens nefrolog må forsikre seg 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). RituxiMab 375 mg/m² ca 4 uker før planlagt transplantasjon. Serum innsendes til IMMI 2 uker før innleggelse CellCept® 1g x 2/ (Myfortic® 720 mg x 2), Prednisolon 30 mg x 1 startes 2 uker før transplantasjon. Prograf® startes ved Rikshospitalet på Tx-dagen. Protonpumpehemmer bør startes samtidig med Prednisolon.

For predialytiske pasienter må henvisende sykehus etablere og teste blodtilgang for plasmabehandling (permanent dialysekateter).

Hb bør være ≥ 11 ved oppstart søylekjøring. Det blir blodtap og Hb fall pga gjentatte av og påkoblinger.

ACE-hemmer må seponeres ca. 1 uke før innleggelse.

Forbehandling ved Rikshospitalet:

Adsorpsjon av antistoffer med Glycosorb søyler startes 1-2 uker før transplantasjon. Prøve til titrering tas før og etter hver behandling. Det sendes blodprøve på EDTA glass fra donor til blodbanken ved oppstart av søylebehandling, slik at en har celler for titrering.

- Titer 1/1: Ingen plasmabehandling vurderes
- Titer < 1/16: 2 behandlinger
- Titer 1/16- 1/64: 4 behandlinger
- Titer 1/128: 5 behandlinger
- Titer 1/256: 6-7 behandlinger
- Titer skal være $\leq 1/8$ ved transplantasjon.

Etter siste behandling med Glycosorb søyler (dag -1) gis en dose IvIg 0,5 g/kg i.v. Dette forordnes ved kirurgisk avdeling.

Vedrørende bruk av Glycorex søyler:

Proseduren innebærer gjenbruk av søylene. Dette er vurdert ved Nyreseksjonen og av avdelingsledelsen som finner det forsvarlig.

ETTER TRANSPLANTASJON

Prøvetaking:

Daglig anti-A eller anti-B titer mot blodgivere og nyredonor i 1 uke, deretter 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 protokoll biopsi.

Søylekjøring:

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

Søylekjøring kan erstattes med plasmautskifting.

4.10 ABOi protokoll - kort versjon

INDUKSJONSBEHANDLING ABOi protokoll:

RituxiMab	375 mg/m ² i.v.	30 dager før tx
Simulect®	20 mg i.v.	dag 0 og dag 4
IvIg	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 2.1.5):

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 60+→: **7 µg/L** (range 5-8 µg/L)

Første konsentrasjonsmåling dag 2.

Bytte til 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

Målkonsentrasjon:

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>Dag1-14:</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.

REJEKSJONSBEHANDLING og BLODPRODUKTER VED ABOi TRANSPLANTASJON

Rejeksjonsbehandling:

Ved rejeksjon startes behandling med SoluMedrol og søylekjøring/plasmautskifting. 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.

4.11 Protokoll hos 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.

4.12 REJEKSJONSBEHANDLING VED NYRETRANSPLANTASJON

Basis startbehandling ved reaksjoner

Styrking av basis immunsuppresjon må vurderes, for eksempel høyere CNI nivå eller endring i MMF dosen, hvis det har vært redusert.

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

Prednisolon 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 ULCUSPROFYLAKSE!

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

Re-reaksjon innen 6 mnd etter forrige reaksjon

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 125mg x 1

Dag 6 vurder 125 mg x 1 «etterdrypp», Totaldose 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-reaksjon > 6 mnd fra forrige reaksjon

Likt Basis startbehandling ved reaksjoner.

Behandling av steroid-resistent reaksjon

Thymoglobulin (ATG®)

Ved manglende behandlingseffekt av SM etter dag 5 eller tidligere ved for eksempel 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 celletall > 50 x 10⁶ eller T celletall dobling

Rtg. Thorax og vekt skal tas før ATG®-behandling for å utelukke lungestuvning/overhydrering.

Premedikasjon ved ATG® behandling

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

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

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.

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

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

Tillegg av **ATG i.v.** eller **RituxiMab (Mabthera®)** 375 mg/m² i.v. (en dose) vurderes ved resistent reaksjon.

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 kroppsvekt vurderes. Total IgG kan monitoreres.

4.13 DESENSIBILISERING: redusere HLA antistoffer for å øke muligheter for transplantasjon

AVDØD GIVER

Pasient under desensibilisering vil vanligvis få prioritet for DR 0/1 mismatch nyre
Prøver til IMMI for Ab-bestemmelse før start og hver 4. uke under forbehandling

Intravenøst immunglobulin (IvIg) prosedyre

IvIg 2g/kg kroppsvekt i.v. hver 4.uke i 4 måneder
Prednisolon 10 mg x 1
Mykofenolat CellCept® 500mg x 2 / (Myfortic® 360 mg x 2)
Høy dose IvIg er trombogent og antikoagulasjon må vurderes
CellCept / Myfortic bør monitoreres med MMF konsentrasjon

Plasmautskifting (PE) prosedyre

PE PE x 3 per uke i 4 uker, vurdere effekt, vedlikehold PE x 1 per uke,
Maks 6 måneder fra start PE
Prednisolon 10 mg x 1
Mykofenolat CellCept® 500mg x 2/ (Myfortic® 360 mg x 2)

LIVING DONOR

Vurderes ved høyt DSA nivå
positiv B og/eller T celle crossmatch før desensibilisering anbefales ikke

Rituximab 375 mg/m² i.v. 30 dager før Tx
PE PE x 3/ uke, antall vurderes i henhold til DSA nivå
Prednisolon 10 mg x 1
Mykofenolat CellCept® 500mg x 2/ (Myfortic® 360 mg x 2)

- Prøver til IMM for HLA antistoffbestemmelse før start og under behandling

4.14 Immunsuppresjon etter tapt transplantat

Tidlig tap

Pasienten må kontinuere trippel immunsuppresjon med Prograf, CellCept og prednisolon i standard vedlikeholdsdoser etter graftetap/grafectomi for å unngå immunisering, dersom retransplantasjon er aktuelt. Ved forventet lengre ventetid før retransplantasjon må dosering diskuteres. Nye prøver til antistoffundersøkelse må sendes inn før påmelding kan skje.

Sent tap

Pas som er planlagt retx bør opprettholde standard immunsuppresjon, men i laveste dosering i henhold til protokoll. Dette gjelder også etter start dialyse. Ved bivirkninger av immunsuppresjon eller lang ventetid bør dette revurderes. Konsentrasjoner for MMF og CNI må måles. Hos pasienter i dialyse må ofte CellCept reduseres eller seponeres. Husk serum til antistoffscreening. Det er samme mål for eGFR ved påmelding til retx, som til første tx, $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$

4.15 INTRAVENØS ADMINISTRERING AV IMMUNOSUPPRESSIVA

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 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 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 infunderes 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.

4.16 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-proseduren.

Detter 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.

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.

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 det 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.

Kap. 7 VIDERE OPPFØLGING

7.1 OPPFØLGING AV LIVING DONOR

Poliklinisk oppfølging etter donasjonen

Transplantasjonskoordinator har alltid samtale med donor på Rikshospitalet før avreise. 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. Deretter årlige kontroller de første fem årene og videre minst hvert 5. år. Alle kontroller/undersøkelser skal være uten egenandel.

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.

Ved kontroll etter 1,5, 10,15 og så hvert 5.år etter donasjon skal det fylles ut et skjema ”Registrering av nyredonor” som sendes til transplantasjonskoordinatorene ved Rikshospitalet. Dataene registreres i Norsk Levende Nyregiver Register.

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

7.2 OPPFØLGING AV RESIPIENT

Poliklinisk oppfølging ved Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet

Utskrivelse fra transplantasjonkirurgisk sengepost skjer ca. 8-12 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 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 tilater dette.

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

Rejsksjonsmistanke: Ved kreatininstigning $\geq 20\%$, evt. ved nytilkomne/økende ødemer, urinfunn. Liberal indikasjon for UL og tx-biopsi, 1 biopsi til lysmikroskopisk undersøkelse (på formalin) og 1 biopsi til C4d(NaCl på is) sendes til avd. for patologi. EM ved proteinuri og grunnlidelse med fare for residiv, eller annen indikasjon.

Rejsksjonsbehandling kfr. kapittel 4

1. Måned etter Tx

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

Rejsksjon, 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 (living/ deceased)

HLA-match donor vs. resipient (A/B/C – DR/DQ) og immunologisk risiko (PRA, DSA)

Donor / resipient serologi – viktigste virus: CMV, EBV, HSV, hepatitt

VARM iskemi-tid, KALD iskemi-tid

Immunosuppressiv protokoll inkl. anbefalte S-konsenstrasjon 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 6 måneder etter transplantasjon

Ev. delayed graft function

Ev. studie-inkludasjon

Det skal lages poliklinisk notat

Standardkontroll:

Klinisk status,

Medikamentkonsentrasjoner (se kapittel 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:

CMV-PCR, urin stix (glucose, protein, blod), U-bakt, U-protein/kreatinin ved protein + på stix.

2. 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.

7-8 ukers kontroll på Nyrefysiologisk Laboratorium Rikshospitalet

Ultralyd med protokollbiopsi ca 6 uker etter tx. Vil vanligvis ikke bli utført dersom pasienten må bruke antikoagulasjon eller ikke ønsker blodtransfusjon.

Utvidet kontroll med glukose-belastning, lipid-status, PTH / D-vitamin, Dexamåling, Iohexol GFR, sphygmocor. Kontroll av EBV, CMV, BK og JC virus PCR.

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.

Baseline data 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

S-kreatinin-utvikling etter tx

Målt GFR – aldri ferdig!
Per oral glucose belastning
Lipid-status
U-stix/mikro/bakt/prot-kreat-ratio
Dexamåling av beintetthet besvares separat fra endo lab
Oppdatert medikamentliste

Videre nefrologisk oppfølging lokalt

Kontrollfrekvens

Kontrollfrekvens må individualiseres. For stabil pasient med ukomplisert forløp anbefales følgende kontroll hyppighet.

Første kontroll ca 1 uke etter avsluttende kontroll ved Tx-poliklinikk RH• Annenhver uke første 1-2 måneder etter retur fra RH

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

Første kontroll hos lokal nefrolog:

Ca 1 uke etter avsluttende kontroll ved Tx-poliklinikk RH.

Det skal foreligge oppsummerende notat fra nyrepoliklinikken; operasjonsbeskrivelse og epikrise oversendes ved utskrivelse fra tx-kirurgisk avdeling.

Medikamentkonsentrasjoner (se kapittel 4), 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.

Standard kontroll

Medikament konsentrasjoner (se kapittel 4), 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, protonpumpehemmer og profylaktisk CMV behandling 6 måneders-kontroll. S-BK PCR anbefales målt hver måned de første 6 månedene etter transplantasjon. Så sjeldnere frem til 2 år etter transplantasjon. Etter det bare ved stigende kreatinine/hematuri.

S CMV PCR anbefales målt etter seponering av Valcyte profylakse. CMV IgG/IgM måles hos CMV neg pasienter EBV PCR anbefales hver 3. måned første året, deretter årlig. Vurdere å seponere protonpumpehemmer, evt bytte til ranitidin.

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.

EBV-PCR og -serologi hos tidligere IgG-negative pasienter (høy risiko for PTLD).

PTH, albumin, HbA1c, lipidstatus.