

Innehåll

1. Introduktion.....	3
Lungtransplantation	3
Hjärt-lungtransplantation	Error! Bookmark not defined. 3
Problem	Error! Bookmark not defined. 4
2. Transplantationsenheten i Göteborg	5
3. Resultat.....	6
4. Indikationer	7
Indikationer för hjärtlungtransplantation (ovaligare hjärt-lungtransplantation)...	Error! Bookmark not defined. 7
Recipientkriterier	Error! Bookmark not defined. 7
Relativa kontraindikationer	Error! Bookmark not defined. 8
5. Utredning av recipient.....	9
<i>Lungfunktion</i>	Error! Bookmark not defined. 9
<i>Hjärtfunktion</i>	Error! Bookmark not defined. 9
<i>Blodanalyser</i>	Error! Bookmark not defined. 9
<i>Njurfunktion</i>	Error! Bookmark not defined. 9
<i>Odlingar</i>	Error! Bookmark not defined. 9
<i>Odontologkonsult</i>	Error! Bookmark not defined. 10
<i>Specialundersökningar</i>	Error! Bookmark not defined. 10
6. Donatorskriterier	11
7. Omhändertagande av donator	13
8. Donatorsoperationen	16
9. Anestesi	17
10. Extrakorporeal circulation	22
11. Recipientoperationen.....	23
12. Intensivvård	27
13. Immunosuppression	29
Allmänt	29

Induktionsbehandling	29
Underhållsimmunosuppression	Error! Bookmark not defined. 29
• Kalcineurinhämmare	Error! Bookmark not defined. 29
• Proliferationshämmare	Error! Bookmark not defined. 31
• Steroider	Error! Bookmark not defined. 33
• mTOR-inhibitorer.....	Error! Bookmark not defined. 33
Övrig underhållsbehandling med immunmodulerande egenskaper	Error! Bookmark not defined. 34
14. Rejektion.....	<u>37</u> 35
Klassifikation av rejektion i transplanterad lunga:	Error! Bookmark not defined. 35
Allmänt	Error! Bookmark not defined. 35
Behandling.....	Error! Bookmark not defined. 36
Bronchiolitis obliterans (OB)	Error! Bookmark not defined. 36
Preparat vid akuta cellulära rejektioner – T-cellsmedierade effekter	Error! Bookmark not defined. 37
Behandlingsalternativ vid antikroppsmedierad rejektion – B-cellsmedierade effekter.....	Error! Bookmark not defined. 38
Övriga behandlingsmodaliteter vid refraktär rejektion	Error! Bookmark not defined. 39
15. Infektion.....	<u>42</u> 40
15.5 Osteoporosprofylax	<u>50</u> 48
16. Bronkoskopisk infektions- och rejektionsdiagnostik	<u>51</u> 49
Indikationer för bronkoskopi med BAL och TBB:	<u>51</u> 49
Utförande av bronkoskopi med BAL	Error! Bookmark not defined. 49
17. Postoperativa rutiner, 1:a vårdtillfället	<u>53</u> 50
18. Rehabilitering.....	<u>54</u> 51
19. Återbesök, kontroller.....	<u>55</u> 52

1. Introduktion

Lungtransplantation

Lungtransplantation

Separat transplantation av lunga har utvecklats parallellt med hjärt/lung- transplantation. Den första lungtransplantationen på människa utfördes 1963 av Dr Hardy, Mississippi, USA. Mottagaren, som var en livstidsfånge med lungcancer (!) levde i 18 dagar. Patienten avled i multiorgansvikt men detta visade att lungtransplantation både var tekniskt möjligt och att en transplanterad lunga kunde fungera.

Under 60- och 70-talen gjordes ytterligare ett 40-tal försök med lungtransplantation på människa. Flertalet patienter avled dock inom två veckor på grund av dålig lungfunktion, infektion och/eller rejektion. Av de patienter som levde mer än två veckor, dog ytterligare 2/3 till följd av utebliven läkning av bronkanastomosen. Detta gjorde att man närmare började studera de faktorer som kunde vara av betydelse för bronkläkningen. Experimentellt kunde man påvisa att steroidkomponenten i immunosuppressionen var huvudansvarig för bronkläkningsproblemen. Bronken läkte bättre utan steroider. Svepning av bronkanastomosen med oment medförde snabb utveckling av kollateraler från omentet till bronkialcirkulationen och gav ytterligare förbättrad bronkanastomosläkning. Med denna bakgrund påbörjades ett nytt kliniskt lungtransplantationsprogram i Toronto, Kanada.

Vid genomgång av tidigare erfarenheter kunde man konstatera att ett dåligt urval av recipienter också bidragit till de dåliga resultaten. Man bestämde sig för att till en början transplantera patienter med lungfibros. Efter transplantation av en lunga till en sådan patient dirigeras, både ventilationen och cirkulationen i första hand till den transplanterade lungan. Man krävde också att mottagaren skulle ha varit utan steroidbehandling en månad före transplantationen. För de första fallen använde man sig av lokala donatorer. Preservationsmetoden var enkel ytkylning av den kollaberade lungan till +4°C. Med dessa förändrade förfaringssätt förbättrades resultaten avsevärt och indikationerna kunde utvidgas.

Samtidig transplantation av två lungor – dubbellungtransplantation med trachealanastomos (s.k. "en-bloc" teknik) - påbörjades som ett alternativ till kombinerad hjärt/lungtransplantation i första hand för patienter, där lungsjukdomen var förenad med infektionsproblem såsom vid cystisk fibros, bronkiektasier och emfysem, eller pulmonell hypertension. Problemet med denna operation var framförallt läkningen av trachealanastomosen. Man har nu alltmer övergått till att istället för dubbellungtransplantation med trachealanastomosering utföra så kallad sekventiell enkellungtransplantation, det vill säga båda lungorna transplanteras var för sig med bronkialanastomoser.

Hjärt-lungtransplantation

Redan 1905 prövade Alexis Carrell kombinerad hjärt/lungtransplantation i en experimentell modell. En rysk kirurg vid namn Demikhov utförde på 40-talet hela 67 hjärtlungtransplantationsförsök på hund. Den längsta tid något djur överlevde var 6 dygn. Vid dessa försök noterades att hundarna efter

transplantationen fick ett onormalt andningsmönster med långsam, oregelbunden och djup andning. Senare experimentella arbeten under 60-talet visar emellertid att denervering av lungan hade olika effekt på andningen hos olika djurarter. Bland annat fann man att apor andades normalt även efter denervering.

När entusiasmen över den första framgångsrika hjärttransplantation var som störst utfördes tre hjärt/lungtransplantationer på människa varav den första 1968 i Houston, Texas. Ett 2,5-årigt barn med kongenitalt hjärtfel transplanterades men levde endast 14 timmar innan det avled på grund av dålig lungfunktion. De två efterföljande försöken av Lillehei och Barnard på vuxna var något mer framgångsrika i det att patienterna levde 8 respektive 23 dagar. Detta visar att även människan hade ett normalt andningsmönster efter hjärt/lungtransplantation.

Sedan man lyckats få apor att överleva mer än ett år efter hjärt/lung-transplantation med ciclosporin som immunosuppression, påbörjades ett kliniskt lungtransplantationsprogram vid Stanfordkliniken 1981. Den första patienten var en 45-årig kvinna med primär pulmonell hypertension, som levde mer än fem år efter transplantationen.

Problem

Redan de första försöken med hjärt/lungtransplantation klargjorde två huvudproblem; nämligen risken för infektion i den transplanterade lungan och utebliven läkning av trakealanastomosen. Immunosuppressionen med ciclosporin gjorde det möjligt att undvara steroider under de första veckorna postoperativt, vilket minskade infektionsrisken och gav bättre läkningsförhållanden. Fortsättningen visade att problemen var flera och mer svårbemästrade än för enbart hjärttransplantation. Detta gäller alla moment i förloppet från omhändertagandet av donatorn, matchningen av donator och recipient, donatorsoperationen, organpreservationen, recipientoperationen, till det sena förloppet med en ökad infektionsproblematik och svårigheter att skilja infektion från rejektion. Många av de överlevande patienterna har på sikt utvecklat kroniska förändringar i luftvägarna med nedsatt lungfunktion

2. Transplantationsenheten i Göteborg

Den första hjärttransplantationen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset genomfördes 1984 tack vare ett engagerat samarbete mellan thoraxkirurgen under ledning av professor Göran William-Olsson och ett kardiologiskt team med professor Finn Waagstein i centrum. 1988 infördes det nya hjärndödsbegreppet vilket innebar startpunkten för en långsiktig satsning på transplantation av thoraxorgan i Göteborg. Verksamheten är idag Sveriges största center med > 1000 utförda thoraxtransplantationer, och av dessa ca 700 lungtransplantationer (2017). Detta innebär att verksamheten mycket väl klarar det minimikrav i form av minst 25 lungtransplantationer per år som bl.a. *International Society of Heart and Lung Transplantation* har identifierat som en brytpunkt för upprätthållande av god kvalitet, kompetens och erfarenhet. Ett stabilt team av erfarna lungtransplantationsmedicinare och thoraxkirurger har varit avgörande för de mycket goda resultaten (se nästa avsnitt). Kvalitetsuppföljning genom deltagande i internationella (ISHLT), Skandinaviska (Nordic Thoracic Transplant Study Group) och andra organisationer är liksom forskning en viktig del av verksamheten.

3. Resultat

Lungtransplantationsprogrammet i Göteborg startades 1990, och samma år gjordes den första operationen i form av en hjärt-lung transplantation (Tx) på en ung kvinna med Eisenmengers syndrom. Sedan dess har det utförts hittills (2016) totalt över 675 operationer. 5-årsöverlevnaden ligger under andra halvan av 2000-talet på över 70 %, och 10-års överlevnaden över 60 % vilket är mycket bra internationellt sätt. I det internationella registret (www.ishlt.org) är den sammantagna femårsöverlevnaden 50 % och tioårsöverlevnaden 28 %. Dödsorsakerna innefattar blödning i samband med operation, primär organsvikt, infektion, malignitet och kronisk rejektion.

Internationellt så har det totala antalet lungtransplantationer passerat 55000 (2015). De första 10 åren gjordes både hjärt-lung och dubbellung Tx i lägre frekvens än enkellungstransplantation. På senare år så har hjärt-lung Tx blivit alltmer ovanligt i och med att rekonstruktiv hjärtkirurgi och bättre preoperativ vård gör att dessa patienter kan klara sig med dubbellungstransplantation istället. De sista 5 åren har antalet dubbellung Tx klart ökat i antal och utgör nu majoriteten av lungtransplantationer i likhet med den internationella utvecklingen.

De sista fem åren har medfört att vi accepterar fler marginella recipienter och donatorer, men fortfarande med bra långtidsresultat. Acceptans och lungtransplantation av patienter som vårdas i konstgjord lunga, sk. ECMO har gjorts framgångsrikt sedan 2006, och användning av marginella lungor efter rekonditionering ex-vivo med sk. EVLP pågår sedan 2011. Kontinuerlig forskning och utveckling sker för att optimera både patienter och organ maximalt för lungtransplantation.

Sedan 2016 sker en harmonisering av lungtransplantationsprogrammen i Göteborg och Lund där man eftersträvar en gemensam syn på immunosuppression och infektionsprofylax mm. Liknande samverkan sker också med övriga Tx-centra i Norden där man via en gemensam studie ScanCLAD åstadkommit ett gemensamt postoperativt uppföljningsprotokoll.

4. Indikationer

Ett flertal lungsjukdomar kan leda till behov av lungtransplantation. Sjukdomen kan från början vara pulmonell eller härröra från annan orsak. Pulmonell hypertension av primär eller sekundär form kan även leda till lungtransplantation, mer ovanligt hjärt-lungtransplantation. De vanligaste sjukdomarna som kan leda till lungtransplantation är uppräknade nedan:

Indikationer för lungtransplantation (ovanligare hjärt-lungtransplantation)

- Essentiell lungfibros
- Andra interstitiella lungsjukdomar utan multiorganengagemang
- Alfa-1-antitrypsinbrist med emfysem
- Kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Cystisk fibros
- Obliterativ bronchiolit
- Sclerodermi
- Bronkiektasier
- Eisenmengers syndrom (sekundär pulmonell hypertension)
- Primär pulmonell hypertension
- Lungembolism med sek. pulmonell hypertension

Recipientkriterier

- Lungsjukdom i slutstadiet – förväntad överlevnad < 2 år.
- Alternativ terapi provad eller förkastad
- Uppfylla sedvanliga krav för transplantation vad avser njurfunktion, leverfunktion, hjärtfunktion och psykosocialt status

En av svårigheterna vid urvalet av kandidater för lungtransplantation är att bedömning av prognosen för dessa patienter är mycket osäkrare än för patienter med kronisk hjärtsvikt aktuella för hjärttransplantation. En till synes progressiv försämring kan bromsas upp eller till och med helt och hållet stanna av under flera år. För att vara aktuell för lungtransplantation måste patienten antingen vara hotad till livet av sin sjukdom eller ha en mycket dålig funktion. Alarmerande symtom är svimningsepisoder i vila eller i anslutning till lätt ansträngning, frekventa eller stora hemoptyser och

kärlkramp utlöst av syrebrist på grund av den dåliga lungfunktionen. Kriterierna och kraven för lungtransplantation framgår nedan:

Relativa kontraindikationer

- Malignitet inom senaste 5 åren
- Njurfunktion < 50 ml/min
- Systemsjukdom
- Aktiv infektion
- Dålig tandstatus
- Biverkningar av steroidbehandling (symtomgivande osteoporos)
- Aktuellt eller tidigare missbruk
- Utbredda pleurala svålbildningar
- Insulinkrävande diabetes
- Leverinsufficiens eller cirrhos
- BMI > 30
- Cerebrovaskulär sjukdom

Åldersgränser finns i de flesta transplantationsprogram. Sedan 1998 har Socialstyrelsen ålagt oss att slopa en definierad åldersgräns för lungtransplantation. I fortsättningen blir den biologiska åldern avgörande för om en transplantation är möjlig. Det ställs högre krav på äldre patienter då det har visat sig att överlevnaden är klart sämre för patienter > 60 års ålder. En patient > 60 år bör därför ej ha någon annan funktionsnedsättning som påverkar transplantationsutgången. Med ökande patientålder kan därför relativa kontraindikationer snarare betraktas som absoluta.

Patienter med infektionsproblematik begränsad till lungorna, där cystisk fibros utgör den största gruppen, transplanteras nu framgångsrikt. Patienter med lungsvikt på grund av sarkoidos kan transplanteras även om 1/3 av dessa patienter får recidiv av grundsjukdomen. Tidigare thoraxkirurgi utgjorde länge en kontraindikation mot hjärt-lungtransplantation på grund av blödningsproblem i samband med operationen, men med förbättrad teknik för hemostas utgör åtminstone tidigare sternotomi nu endast en relativ kontraindikation. Patienter, som genomgått thoracotomier för lungresektion eller pleurektomi eller har en pleural förtjockning efter tidigare pleurit, skall fortfarande inte lungtransplanteras på den sidan. Höga steroiddoser försämrar läkningen av i första hand trachealanastomosen, och man eftersträvar därför doser < 15 mg prednisolon preoperativt.

5. Utredning av recipient

Lungtransplantationsutredning kan utföras på hemortssjukhuset i samråd med transplantationsansvarig på SU/Sahlgrenska. I många fall utreds patienten inläggande på avd 139. Patienten genomgår speciell lungutredning enligt förplanerat program och en kompletterande hjärtutredning. Utredningen avslutas med Transplantationskonferens och bedömning samma vecka.

Lungfunktion

- Arteriell blodgas
- Spirometri (VC, FEV1 + FVC)
- Lungvolymmer med kroppspletysmograf (TLC, FRC,RV)
- CO-diffusion
- 6-min gångprov med pulsoxymetri
- Ev. radiospirometri med gammakamera (vid utredning inför enkellungstransplantation)

Hjärtfunktion

1. UCG
2. Coronarangiografi (undantag: patienter < 40 år utan anamnes på coronarsjukdom)
3. Ev. högerkateterisering vid utredning av pulmonell HT

Blodanalyser

1. Blodgruppering, original från Sahlgrenska
2. Lymfocytotoxtest (ej äldre än 6 mån), vävnadstypning.
3. Blodstatus: Hb, LPK, TPK,diff
4. Elstatus: Na, K, Ca, protein, kreatinin, urea
5. Albumin
6. Leverstatus: ASAT, ALAT, ALP, bilirubin
7. Koagulationsstatus: APTT, PK,
8. Lipidstatus: kolesterol, triglycerider, LDL, HDL, ApoB (Obs fasteprov)
9. Övrigt: SR, CRP, urat, glukos, fritt T4, TSH
10. S-PSA (tas på män över 50 år)
11. HIV, HCV, hepatitprover, virusserologi(IgG:): CMV, EB, HS I+II, VZ, toxoplasma
12. Immunologi: Ig G.A.M, IgG-subklasser, antikroppar mot nativt DNA,

Njurfunktion

- Glomerulusfiltration (Cr-EDTA/Iohexol)

Odlingar

- Urin
- NPH
- Sputum (allmän, svamp, mykobakterier)

Odontologkonsult

Specialundersökningar

Vid cystisk fibros (CF) samt alfa-1 AT brist görs ultraljud av lever.

Förekomst av aspergillom skall kunna uteslutas vid CF med CT-thorax.

Bentäthetsmätning skall göras (se nedan om profylax).

På patienter > 60 år görs halskärlsdoppler. Önskvärt även med sjukgymnastbedömning av fysisk prestationsförmåga av patienter > 60 år.

På patienter med tidigare TBC görs kvantiferontest.

Patienter med missbruksanamnes kontrollerar B-Peth upprepade tillfällen innan utredningen kan slutföras. Skall normaliseras och ligga stabilt under minst tre månader.

Minnestest bör övervägas på äldre patienter.

CT buk ingår på alla > 50 års ålder samt f-Hb x 3.

6. Donatorskriterier

Det finns inga evidensbaserade data av acceptabla kriterier för lungdonation. Däremot har man i en consensusrapport publicerat kriterier för en "ideal" lungdonator (J Heart Lung Transpl vol 22(11):1183-1200, 2003). Dessa kriterier är:

- Ålder < 55 år
- ABO kompatibilitet
- Normal lungröntgen
- $\text{PaO}_2 \geq 40$ kPa vid FiO_2 1.0 och PEEP > 5 cm
- < 20 pack-years rökningssanamnes
- Ej thoraxtrauma
- Ej tidigare hjärt eller lungkirurgi
- Ej aspiration eller sepsis
- Ej bakteriell eller svampneumoni

Om man följer dessa donatorskriterier kommer endast ca 20% av totalantalet donatorer accepteras för lungtransplantation vilket innebär att behovet av lungdonatorer långt överskrider tillgången och därmed lång väntetid och ökad risk att dö i väntan på transplantation.

Under senare år har enskilda transplantationscentra erfarit goda resultat genom att acceptera lungdonatorer som avviker från ovan kriterier, så kallade utökade kriterier eller marginella donatorer. Detta gäller främst donatorsåldern. Vi har i en retrospektiv studie visat att det inte var någon skillnad i vare sig tidig eller sen morbiditet eller mortalitet hos patienter som blivit transplanterade med lungor från donatorer >55 år jämfört med donatorer < 55 år (Transplant Proc. 38(8): 2691-3, 2006). I och med att vi börjat acceptera äldre donatorer har vi ökat andelen lungdonatorer från ca 15% av multiorgandonatorer till idag ca 40%. Övre åldersgräns i dag är 65 – 70 år.

Rökning är en kontroversiell kontraindikation. Rapporter finns från enskilda centra som visar bra resultat tidig och medellångtid (< 5 år) där man transplanterat lungor från donatorer med rökanamnes > än 20 pack-år dvs > ett paket (20 cig)/dag i 20 år. Vi tillämpar fortfarande < 20 pack-år gränsen, men överväger varje donator med rökanamnes beroende på recipientsituationen. Ca 30 – 50 % ökad risk för perioperativa komplikationer, 3-5 ggr så stor risk att utveckla lungcancer och ökad risk att utveckla KOL med graft från donatorer med långvarig rökanamnes, fr.a. om rökstart varit vid ålder < 20 år. Ett sätt att närmare utvärdera donatorslungor ifrån rökare är att vara liberal med HRCT med frågeställning begynnande KOL eller annan lungförändring.

En vanlig orsak till kontraindikation för lungdonation är lunginfektion. Det har visat sig att ca 80 % av lungdonatorer är luftvägs-koloniserade med staphylokokker, haemofilus influenza, enterobakter eller

candida albicans men att endast ca 20% av recipienterna utvecklar invasiv lunginfektion genom "smitta" från donatorn. Därför är en positiv odling från donatorns trachealsekret inte en kontraindikation för lungtransplantation. Däremot är rikligt purulent sekret från luftvägarna en kontraindikation för lungtransplantation.

Alla potentiella lungdonatorer skall utvärderas även om det föreligger röntgenologiska förändringar på en lunga. Den andra lungan kan komma i fråga. Det är mycket viktigt att man bedömer lungorna var för sig och värderar röntgen och blodgaser separat tagna från lungvenerna. Om donatorslungorna primärt inte kan accepteras för donation skall tröskeln vara låg att åka ut och inspektera lungorna på donatorssjukhuset. Donatorslungor som borde uppfylla kravet på "ideala" (se kriterier ovan) men inte är det, bör alltid utredas på donatorssjukhuset, och ju yngre donatorn är och om andra faktorer inte motsäger donation men funktionen förblir nedsatt men mekanismen bedöms som troligt reverserbar bör donatorslungorna övervägas för ex-vivo lung perfusion (EVLP).

Överensstämmelse donator/recipient

Krav på serologisk matchning mellan donator och recipient är negativ lymfocytotoxtest hos recipienten alternativt negativ korstest (recipientserum mot donatorlymfocyter). Krav på serologisk matchning mellan donator och recipient är ABO-kompatibilitet såsom vid blodtransfusion. Vi eftersträvar blodgruppsidentitet och endast i undantagsfall utnyttjas kompatibilitet.

Krav ställs på storleksanpassning. Transplantation av för stora lungor leder till atelektaser och ökad infektionsrisk. Om lungorna är för små, finns risk för bristningar med luftläckage och behov av långvarig dränagebehandling.

I normalfallet är det tillräckligt att jämföra donator och recipients kroppslängd med kännedom om bakomliggande sjukdom. Med utgångspunkt från kön, ålder, längd och vikt kan även den totala lungvolymen (TLC) skattas:

Beräknad TLC kvinnor: $1,1 \times (6,71 \times m - 0,015 \times \text{år} - 5,77)$

Beräknad TLC män: $1,1 \times (6,92 \times m - 0,017 \times \text{kg} - 4,3)$

Ideal storleksmatchning hjärtlunga och dubbellunga: TLC-donator = 85-105 % av TLC-recipient.

Ideal storleksmatchning enkellunga: TLC-donator = 95-120 % av TLC-recipient.

7. Omhändertagande av donator

Optimalt omhändertagande av donator innefattar sedvanliga behandlings-principer vid intensivvård (förebygga och behandla hypovolemi, hypotension, hypoxi och hypotermi) samt speciellt hänsynstagande till den hormonella imbalance som följer av en total hjärninfarkt. Dessa åtgärder syftar till att i möjligaste mån bevara organfunktionen.

Hormonell substitution samt antibiotikaproxylax påbörjas snarast efter diagnosticerad total hjärninfarkt.

Vid donatorsoperationen bör inhalationsmedel (isofluran, sevofluran) användas på grund av dessas prekonditionerande effekt.

Cirkulation

- Artärtryck vä radialis (alt brachialis el subclavia), CVP i hö v jugularis interna/hö v subclavia. Kateterplacering pga att truncus brachio-cephalicus och vena brachiocephalica stängs av i ett tidigt skede vid donatorsoperationen.
- Medelartärtryck över 60 mmHg.
- CVP bör vara 5-10, max 12 mmHg.
- Hypovolemi korrigeras med Ringeracetat, dextran, plasma eller blod. EVF >30. Blod beställs som färskfiltrerat, annars skall infusionsaggregat försett med 40µm filter användas. Plasma beställas som färskfrusen alt färskfiltrerad, annars används filter enl ovan. Undvik stärkelseprodukter med hänsyn till njurfunktion. Undvik kristalloid vid lungdonation.
- Om artärtrycket är lågt trots god fyllnad ges dopamin max 10 µg/kg/min.
- Undvik tachycardi. Noradrenalininfusion kan övervägas på normovolem patient.
- Vid hemodynamiskt betydelsefull bradykardi används sympatomimetika (isoprenalin eller efedrin).
- EKG-registrering. Aktuellt EKG skall bedömas, om möjligt av kardiolog.
- Coronarangiografi om donatorsåldern > 40 år (man), > 45 år (kvinna).
- Om möjligt - tidig noninvasiv undersökning av hjärtat, t ex för bedömning av kammarfunktion, fyllnadsgrad, klaffapparat och ev pericardvätska vid thoraxtrauma.

Respiration

Allmänna åtgärder

- Rensugning av luftvägarna (ev odling) endast vid behov, sugning alltid åtföljd av lungrekrytering. Vid lungdonation - vändschema med vändning varannan timme för att minska atelectasutveckling. Ev. rensugning och odling via bronchoscopi.
- Lungröntgen
- Eftersträva normoventilation, med pO₂ och pCO₂ inom normalområdet och PEEP 5 cm H₂O. Se nedan vid acidosis. I de fall lungdonation ej är aktuell, kan FiO₂ justeras fritt.
- Vid lungdonation hålls pO₂ över 10 kPa med FiO₂ 0,3 och PEEP 5 cm H₂O. Max insufflationstryck < 30 cmH₂O. För utvärdering av gasutbytet hålls FiO₂ på 1,0 under 5 min och PEEP 5 cm H₂O - pO₂ bör då vara över 40 kPa om proceduren föregåtts av lungrekrytering och bronkialtoilet.

Urinproduktion

- Diures 1-2 ml/kg/tim.
- Vid diabetes insipidus ges desmopressin (Minirin®) 0,5-4µg iv (itererade smådosor). Obs lång halveringstid.
- Vid oliguri skall normovolemi säkerställas. Därefter ev mannitol och/eller diuretika.

Prostacyclin (Flolan)

Startas efter heparinisering och efter att perfusionskatetern är på plats. Avsikten är att dilatera lungkärlen och därmed förbättra förutsättningarna för en god preservation. Brukslösningen blandas från koncentrerad stamlösning.

Flolan ges via en central venkateter. En 30% sänkning av systoliska systemtrycket eftersträvas, varefter cavorna ligeras respektive klampas, aorta klampas och cardioplegi infusionen påbörjas.

Elektrolytbalans

- S-kalium och S-natrium mäts och korrigeras vid behov. Na < 150 mmol/l och K > 4,0 mmol/l. Mg, Ca samt fosfat mäts om möjligt och korrigeras till normalvärden.
- B-glucos hålls mellan 4-8 mmol/l.
- Korrigera acidosis med natriumbikarbonat och moderat hyperventilation (pCO₂ 4-4,7 kPa).

Hormonsubstitution

- Methylprednisolon (Solu-Medrol®) 0.5 g iv som bolus.
- Om tillgängligt: Trijodtyronin (T3): bolus 4µg följt av infusion 3µg/timme.
- Insulin vg se ovan.

Antibiotikaprofylax

- Tienam/Meronem 0,5 g iv x 3.
- Vid lungdonation ges 1g med upprepning efter 6-8 timmar.

Temperatur

- Normal temperatur eftersträvas. Vid behov används värmemadrass/-tak/-filt, samt uppvärmda infusionsvätskor.

Instabil donator

Om möjlighet finns kan den hemodynamiska övervakningen förbättras genom anläggande av PA-kateter. Målvärden enligt nedan:

- CVP 5-12 mmHg
- PCWP <12mmHg
- SVRI 1400-2200 dyn/sec/cm⁵/m²
- CI >2,4 l/min/m²

8. Donatorsoperationen

Donatorsoperationen görs oftast i samarbete mellan thorax- och allmänskirurger, då fler än ett organ i de allra flesta fall tillvaratas; s k multiorgandonation (MOD).

Operationen inleds i regel med kombinerad sternotomi och laparotomi, varefter bukorganen och sedan thoraxorganen friprepareras. Lungorna tas ut på följande sätt och innan något bukorgan tas ut:

- Om hjärtat ska prepareras av ett annat team diskutera med dessa om arbetsfördelning och förklara vid behov att såväl tillräcklig längd av arteria pulmonalis liksom adekvat kuffar runt lungvenerna måste lämnas vid hjärtuttaget.
- Respektive pleura öppnas och lungorna inspekteras och palperas.
- Pericardiet öppnas och sys upp. V cava superior frias och förses med ligatur som knyts senare. V cava inferior frias.
- Efter att Heparin givits 25 000 IE heparin i v kanyleras arteria pulmonalis.
- V cava inferior ligeras och v cava inferior klampas eller öppnas.
- V cava inferior incideras liksom vänster förmak, alternativt vä förmaksöra.
- Först nu stängs aorta om hjärtat ska preserveras av med en tång och två liter (minst 15 ml/kg kroppsvikt) kall cardioplegilösning (Plegisol alt Custodiol) infunderas genom nålen i aorta.
- Nu startas också pulmoplegivätskan (2 påsar x 2,6 liter Perfadex).
- Lungorna hålls ventilerade under tiden pulmoplegi ges.
- När all plegi givits tas hjärtat ut först oberoende av om detta ska doneras eller ej. Incisionen i vänster förmak förlängs och separerar botten på förmaket inkluderande lungvenerna från den övre delen. Vena cava superior och inferior, aorta och arteria pulmonalis delas sedan.
- Slutligen stängs trachea några centimeter ovan carina med staplers. Många föredrar att lungorna fylls med luft via handventilation innan denna manöver.
- På "backtable" kontrolleras att adekvata kuffar erhållits.
- Lungorna läggs i en plastpåse med kall pulmoplegilösning som läggs i en påse med kall steril västkä och sedan i ytterligare en plastpåse för luftisolering, och alltsammans läggs sedan i en termobox med is.

Anestesi vid hjärtlung-och lungtransplantation

Förberedelser avd 139

- Ansvarig anesthesiolog kontaktas när recipient anländer till avd 138 för preop bedömning.
- Preoperativ provtagning sker företrädesvis via perifer nål. Om patienten är mycket svårstucken kan provtagning ske på operationsavdelningen.
- Preop rtg pulm (avstås från vid tidsnöd)
- Om patienten är behandlade med warfarin (Waran®) kan man överväga att ge 5-10 mg K-vitamin (Konaktion®) intravenöst och ev. protrombinkomplexkoncentrat vid behov. Undantag: patienter med primär pulmonell hypertension (PPH).
- Premedicinering utgörs av flunitrazepam och morfin-scopolamin i doser som anpassas efter patientens tillstånd.
- EMLA bägge radialisartärerna 1 tim innan patienten tas till operations-avdelningen.
- Avd 138 bereder perop Thymoglobulin®-dos.

Varje enskild anesthesiolog meddelar koordinatörn hur mycket tid som beräknas åtgå för anestesiinduktion och "tid till op" anpassas.

Tidsschemat planeras så att allt är klart för själva transplantationen när teamet med donatorsorgan anländer till thoraxoperation.

Förberedelser thoraxoperation

- Vid *hjärt-lungtransplantation* skall infusionspumpar med droger som vid hjärttransplantation förberedas.
- Vid *enkel- eller dubbellungtransplantation* förbereds infusions-pumpar med dopamin och noradrenalin. Servoventilator rekommenderas.
- Utrustning för selektiv lungkärlsdilatation (NO-/prostacyclin-inhalation) skall finnas uppkopplat vid både hjärt-lung samt lungtransplantation.
- Uppdukning av trippellumen-CVK samt PA-kateter för kontinuerlig cardiac index- och SvO₂-mätning
- Perfusionist skall alltid finnas på plats, oavsett om ECC är planerat eller ej.

Anestesi

- Om transplantationen kommer att utföras utan extracorporeal cirkulation (ECC) skall om möjligt en thoracal epiduralkateter läggas (vanligtvis på nivå Th 5-8) för postoperativ smärtlindring (TEDA) om kontraindikation ej föreligger. Patientens grundsjukdom och tillstånd avgör huruvida denna aktiveras per- eller postoperativt.
- Perifer venkanyl (helst 2,0 mm) samt artärkateter (gärna både a.radialis och a.femoralis).
- Vid reoperation – externa plattor för defibrillering.
- Lungtransplantationskandidater har ofta en låg intravaskulär volym och uppvätskning med kolloid ger en stabilare anesthesi-induktion.
- NO-/prostacyclininhalation kan med fördel startas redan vid preoxygenering om det föreligger en uttalad pulmonell hypertension.
- Om patienten är extremt allmänpåverkad eller har en känd svår pulmonell hypertension kan alla förberedelser inkl tvätt och operationsinklädning behöva genomföras innan anesthesi-induktionen, således endast med lätt sedering. I särskilt svåra fall kan ljumskkanylering i lokalanestesi bli aktuellt.
- Anesthesiinduktion sker med olika kombinationer av fentanyl, ketamin, dormicum samt thiopental-natrium/propofol med dosering anpassad till patientens behov och de hemodynamiska effekter medlen förorsakar. Risken för accentuering av befintlig pulmonell hypertension av ketamin är låg och reverseras med fentanyltillförsel. Muskelrelaxation med pancuronium. Anesthesi-underhåll med fentanyl och sevofluran/propofol. Mekanisk övertrycksventilation påbörjas försiktigt, vg se nedan under "Respiration".
- Patienten intuberas, ev efter xylocainsprayning, med dubbel-lumentub vänster för singellungtransplantation, tubläge kontrolleras med genomlysning eller fiberbronchoscopi. Vid dubbellung- och hjärtlungtransplantation användes enkellumentub. Cave "ytlig anesthesi".
- Perifer venkanyl (helst 2,0 mm) i fot.
- Ev ICD inaktiveras med magnet antingen innan tvätt och operationsinklädning eller efter. Magneten tejpas fast över dosan och då inaktiveras själva defibrilleringsfunktionen men pace-funktionen är aktiv, detta gäller de flesta dosfabrikat.
- Trippellumen-CVK samt ev ytterligare centrala infarter anläggs, vid singellungtransplantation företrädesvis på samma sida som skall transplanteras. Kortvarig apné precis vid stick kan minska risken för pneumothorax. En PA-kateter bör läggas i CVP-läge vid hjärtlung-dubbellungtransplantation, vid singellungtransplantation, med kateterspetsen proximalt i a.pulmonalis till den lunga som ej skall transplanteras (kontrollera med genomlysning).
- Monitorering av cardiac index och SvO₂ påbörjas. Vid förväntade blödningsproblem (ex reop)– överväg "rapid infusion"-kateter. Vid svårigheter med central venaccess är v femoralis

ett alternativ som dessutom möjliggör senare mätning av ev ventrücksgradient mellan övre och nedre kroppshalvan.

- Värmetäcke (ex WarmTouch) bör användas.
- Mutiplansprobe för transesophagalt UCG nedsätts.

Respiration

- Normoventilation med $\text{SaO}_2 > 90\%$ eftersträvas men är ofta svårt utan att ex generera för höga luftvägstryck och här bör en avvägning ske mot bakgrund av patientens grundsjukdom (ex emfysem, tidigare lungkirurgi, tidigare pneumothorax).
Patienter med obstruktiv lungsjukdom kan snabbt utveckla en dynamisk hyperinflation av lungorna - "air trapping" - med påföljande hemodynamiska konsekvenser (nedsatt venöst återflöde, tamponadbild). Om detta inträffar kopplas endotrakealtub och ventilator isär för en temporär apné och rensugning. Om patienten inte återhämtar sig cirkulatoriskt – misstänk övertryckspneumothorax alternativt svår bronchospasm. Rekommenderad ventilatorinställning är låg frekvens (6-10) och maximerad expirationstid.
- Patienter med restriktiv lungsjukdom ventileras med högre frekvens och mindre tidalvolym (6ml/kg) samt PEEP. Överväg tryckkontrollerad ventilation. Lägg ev till NO-/prostacyklininhalation vid problem med syresättning.
- Permissiv hyperkapné kan tillämpas generellt.
- Preoxygenering innan enlungsventilation.

Start av dubbellungventilation:

- Sug rent i luftvägen och därefter ventileras patienten försiktigt för hand med stigande tidalvolym och samtidig inspektion och NO-/prostacyklininhalation startas, allt i samråd med operatör.
- $\text{FiO}_2 < 0,6$, peep 5 cmH₂O, $\text{SaO}_2 > 90\%$ och max inspirationstryck 30 cm H₂O. Om luftvägstrycken är högre får ventilations-inställningarna modifieras.
- Vb ytterligare rensugning när patienten vänts till ryggläge
- Byte till enkellumentub.
- Vb bronkoscopi.

Transport till TIVA när patienten är hemodynamiskt stabil

Hemodynamiska aspekter

- Begränsad kristalloidtillförsel per- och postoperativt på grund av reperfusionsodem postoperativt.
- Vid hjärt-lungtransplantation, vg se under hjärtransplantation.
- Svår pulmonell hypertension och akut högerkammersvikt kan uppstå när a.pulmonalis klampas vid singellungtransplantation utan ECC, fr a vid restriktiv lungsjukdom. Behandling i form av både intravenösa och inhalerade vasodilaterare kan behövas. Hypoxi och acidosis är potenta pulmonella vasokonstriktorer. Lungrekrytering och stegvis klampning kan underlätta avstängningen. Eventuellt måste klampen släppas och patienten kanyleras för ECC.
- Efter att pulmonalanastomosen är färdig men innan blodflödet släpps på ges Mannitol® 2,5 ml/kg.
- Vid påsläpp av cirkulationen till den transplanterade lungan är det vanligt med blodtrycksfall och desaturation. Förbered med hög FiO₂, ev volymtillförsel samt pressordrog ex noradrenalin. Efter operatörens inspektion av kärlanastomoserna, förhoppningsvis snabb initiering av dubbellungventilation som normaliserar den mismatch som uppstått mellan cirkulation och ventilation.
- Blodprodukter beställs som leukocytreducerade för att skydda patienten mot CMV-infektion och HLA-immunisering. Erytrocytkoncentrat som bereds på blodcentralen SU är alltid leukocytreducerade men erytrocytkoncentrat från andra sjukhus kan förekomma i lagret. Färskfusen plasma förvaras vid – 25°C och vid denna temperatur avdödas CMV-virus. Våtplasma (lagrad plasma) leukocytreduceras ej rutinmässigt. Trombocytkoncentrat är alltid leukocytreducerat.

Koagulationsaspekter

Vid användande av ECC, vg se koagulationsaspekter vid hjärt-transplantation.

Antibiotikaprofylax

- Cefotaxim (Claforan®) 2g iv 30 min före operationsstart, därefter 1g x 2 fram till odlingsvar från donatorlungan anlönt, därefter tas ställning till ev fortsatt antibiotikabehandling. Vid cefalosporin-allergi (eller allvarlig typ-I reaktion av penicillin) ges istället Bactrim® 10 ml iv x 2.

- Vid transplantation av patienter med speciella lunginfektions-problem (ex cystisk fibros) ges antibiotikaproylax efter senaste odling och resistensmönster eller särskild ordination.

Immunosuppression

- Metylprednisolon (Solu-Medrol®) 0,5g iv ges vid anesthesiinduktion. Denna dos upprepas vid ECC-avveckling respektive vid reperfusion av lungan vid singellungtransplantation.
- Antihistamin (Tavegyl®) 2mg iv ges vid anesthesiinduktion.
- Thymoglobulin-infusion (Thymoglobulin®) 1,5mg/kg kroppsvikt startas 1 timme efter ovanstående 2 medel, infusionstid 8-12 timmar.
- **Infusionen bereds på avd 139.**

9. Extrakorporeal circulation (ECC)

Vid lungtransplantation använder vissa institutioner alltid hjärtlungmaskin men vi har utvecklat en tradition att bara använda ECC/ECMO vid primär/sekundär pulmonell hypertension.

Perfusionisten skall vara på operationsavdelningen och maskinen skall vara uppkopplad då anestesin inleds. För övrigt används sedvanlig utrustning. Eventuellt kan hemofiltration bli aktuell.

Kanylering sker med vinklade cava kanyler på höger förmak samt hög kanylering av aorta. Oftast kan proceduren göras på ECC i normotermi utan att klampa aorta, vilket dock kan övervägas om patienten är svår att operera (ibland bra för att visualisera vä sidan, eller vid komplexa operationer med mycket centrala adherenser). Efter att graften är insydda avvecklas ECC, eller och om ventilationen är svårkontrollerad övervägs i första hand vvECMO.

10. Recipientoperationen

Enkel (unilateral) lungtransplantation

Patienten placeras i sidoläge för thoracotomi. Patientens ljuvske på samma sida som thoracotomin skall vara steriltvättad och inklädd för att ge tillgång till ljuvskanylering om hjärtlungmaskin/ECMO behöver användas. Antero-lateral muskelbevarande thoracotomi i 4:e eller 5:e interstitiet. I möjligaste mån delas ej de stora thoracala muskelgrupperna (m. latissimus dorsi och m. serratus ant). Börja med att efter friandet av lungan, identifiera nervus vagus, nervus phrenicus och på vänster sida nervus recurrens. Lungvenor och lungartär friprepareras extrapericardiellt. Lungartären på höger sida friprepareras intra-pericardiellt bakom cava superior.

En 3-5 minuter lång provavstängning av lungartären görs. Effekt på systemblodtryck, hjärtfrekvens, pulmonalstryck och blodgaser observeras under denna tid. Om patienten tolererar avstängningen kan transplantationen utföras utan bypass. Om patienten inte tolererar avstängning utan blir cirkulatoriskt instabil, utvecklar en mycket kraftig pulmonell tryckstegring och/eller desaturation avlägsnas pulmonalisklampen och etableras ECC (partiell veno-arteriell bypass efter kanylering av ljuvskärnen eller kanylering intrathoracalt).

Pulmectomi genomförs efter fridisektion av hilus strukturerna. Lungvenerna och lungartären kan delas med staples instrument eller ligeras och delas. Första lungartärgrenen på hö sida behöver ofta separat avligeras och delas. Bronken delas skarpt alldeles proximalt om avgången av ovanlobbronken och lungan utförskaffas för PAD och Biobank. Pericardiet öppnas runtom lungvenerna så att kärklämmare kan appliceras på förmaket för proximal venös kontroll. På höger sida ger medial dissektion i interatrialfåran bättre plats för förmakstången. Bronken frias så lite som möjligt för bibehållande av bästa möjliga cirkulation. Lungartären klampas långt proximalt och delas distalt om första grenen. På höger sida placeras artärklampen centralt under vena cava medan på vänster sida i höjd med eller strax proximalt om ligamentum arteriosum. Efter avlägsnandet av lungan placeras en kärltång (Weber alt Zatinsky) på förmaket. En passande förmakscuff prepareras genom att lungvensöppningarna förbinds.

Donatorslungan som förvarats i kall preservationslösning tas upp och genomspolas i retrograd riktning (genom lungvenerna) med ca 1 liter Perfadexlösning. Detta för att spola bort ev. klottat blod i kärlsystemet. Därefter påbörjas preparation av donatorlungen med delning av bronken ovan ovanlobbronkens avgång och delning av lungartären där den avgår från den gemensamma stammen. En förmakscuff på en cm runt lungvenerna förenklar förmaksanastomosen. Odling från donatorlungans bronksekt tas och bronken rensugs försiktigt. Lungan sveps i kalla fuktiga dukar och placeras baktill i thorax. Bronkialanastomosen utförs med en fortlöpande 3/0 PDS-sutur i pars membranacea samt enstaka 3/0 PDS i brosket alternativt med fortlöpande 4/0 Prolene circumferentiellt. Förmaksanastomosen sys med fortlöpande 4/0 Prolene. Recipient- och

donatorpulmonalis trimmas i passande längder och en anastomos ända-till-ända sys med fortlöpande 5/0 Prolene. Suturen lämnas primärt oknuten. Vänster förmakstång avlägsnas först och lungan får fylla sig med blod i retrograd riktning. Försiktig ventilation av lungan påbörjas. När backflöde uppkommer fullbordas urluftningen av lungartären och lungartärsuteren knyts. Pulmonalisartärtången avlägsnas. Kontroll av hemostas och luftläckage. Två drän i pleura, kopplas till 10 cm vattensug. Thoracotomin sluts på sedvanligt sätt.

Bilateral lungtransplantation (sekventiell enkellunga) via thoracosternotomi (clamshell)

Denna operation utföres med patienten i ryggläge genom bilateral främre thoracotomi i 4:e revbensinterstitiet. A mammaria sin och dx ligeras och delas. Därefter transversell delning av sternum. Med denna teknik får man en god tillgång till båda lungorna samtidigt och dessutom säker tillgång till central kanylering för ECC. Operationen kan utföras helt utan extracorporeal cirkulation eller med hjälp av ECC.

Patienten intuberas med en dubbel-lumen tub. Efter thoraco-sternotomin löses om möjligt ev pleurala adherenser med diatermi innan heparinisering och kanylering. ECC utförs via kanylering av aorta ascendens och tvåstegskanyl i hö förmak, alternativt bicaval kanylering.

Anastomostekniken är densamma som vid enkel lungtransplantation.

Om ECC används, kan den första lungan hållas kyld med kall NAACL utan att reperfunderas medans den andra implanteras. När den andra lungan transplanterats så avvecklas hjärtlungmaskin långsamt under ca 10 minuter. Då blir bägge lungorna reperfunderade samtidigt under kontrollerade betingelser med en jämn fördelning av hjärtminutvolymen.

Fyra drän, två basala och två apikala. Kopplas till 10-20 cm vattensug. Thoracotomin slutes med resorberbart material samt sternotomin med 3 enstaka ståltrådsclerlage.

Bilateral lungtransplantation via sternotomi

Patienten i ryggläge och sedvanlig sternotomi. Med denna teknik får man en god tillgång till hilus och dessutom säker tillgång till central kanylering för ECC, däremot kanske inte idealt vid mycket adherenser kring lungorna och ffa inte om man inte kan ta ned dessa utan att gå på maskin och ge Heparin. Operationen måste utföras med extracorporeal cirkulation.

Patienten kan intuberas med en enkel-lumen tub som kan bytas till en dubbel-lumen tub före ECC avgång om det bedöms som angeläget. ECC utförs via kanylering av aorta ascendens och tvåstegskanyl i hö förmak, alternativt bicaval kanylering.

Anastomostekniken är densamma som vid enkel lungtransplantation.

Om ECC används, kan den första lungan hållas kyld med kall NAACL utan att reperfunderas medans den andra implanteras. När den andra lungan transplanterats så avvecklas hjärtlungmaskin långsamt under ca 10 minuter. Då blir bägge lungorna reperfunderade samtidigt under kontrollerade betingelser med en jämn fördelning av hjärtminutvolymen.

Fyra drän, två basala och två apikala. Kopplas till 10-20 cm vattensug. Sternotomin slutes på sedvanligt sätt med enstaka ståltrådsclerlage.

Hjärt-lungtransplantation

Av största vikt vid recipientoperation är perfekt hemostas och undvikande av skador på phrenicusnerverna och nervus recurrens. Vi har sedan 1996 använt en modifierad teknik, jämfört med den konventionella tekniken, som går ut på att minimera dissektion runt phrenicusnerverna och n. recurrens. (Ann Thorac Surg 1995;59:1592-3).

Median sternotomi. Öppna båda pleurae framtill och lös om möjligt eventuellt pleurala adherenser med diatermi före heparinisering. Lokalisera därvid phrenicusnervernas förlopp. Excidera thymusfettet utan att skada phrenicusnerverna. Öppna pericardiet. Kanylera aorta högt upp. Cavavenerna kanyleras som vid hjärttransplantation dvs på cava superior samt hö förmak ner mot cava inferior med vinklade cava kanyler. Gå på bypass. Stryp runt cava-venerna. Klampa aorta och excidera hjärtat som vid hjärttransplantation.

Börja på vänster sida. Resecera pericardiet ca 3 cm framför nervus phrenicus. Dela nedre lungligamentet. Luxera upp lungan och lös pleuran baktill lateralt så att hilus blir fritt. Lunghilus massavstaplas med en 90 cm Stapel (TA-90). Lungan avlägsnas genom att skära av hilus med en kniv distalt om stapelraden. Stapelraden sys därefter över med en fortlöpande 3/0 prolene.

Höger lunga explanteras sedan på samma sätt som vä. Kontrollera noga ev kvarvarande blödningar från kvarvarande hilusvävnad.

Pericardiet incideras mellan aorta och vena cava och trachea palperas. Trachea delas 1 ring ovan carina med kniv. Lämna cirka 1 cm extra vävnad motsvarande pars membranacea. Carina dras i anterior riktning och proximala huvudbronkerna dissekeras från mediastinum med diatermi. Distala bronkstumparna lämnas och mucosan oblitereras med diatermi för att undvika ev mucocele.

Donatorhjärtat och lungorna inspekteras. Donatortrachea delas strax ovan carina. Odling tages med odlingspinne från bronkealsekret varefter bronkträdet rensuges försiktigt.

Lungorna placeras framför phrenicusnerverna i respektive hemithorax. Kalla kompresser läggs i botten på pleurahålen och över lungorna. Kallt koksalt hålls då och då försiktigt över organen. Undvika att få koksalt in i trachea. Trachealanastomosen utförs med 3/0 PDS, fortlöpande i pars membranacea och enstaka i brosk alternativt fortlöpande 4/0 Prolene. Efter trachealsuturen ges cardioplegi och därefter görs aortaanastomosen med fortlöpande 4/0 Prolene. Cava inferioranastomosen sys med 4/0 prolene och då halva circumferensen är gjord kan aortatången avlägsnas och hjärtat påbörja reperfusion som ska vara minst 20 minuter per timme total ischemitid. Cava inferioranastomosen slutförs och slutligen utförs cava superioranastomosen med 4/0 eller 5/0 prolene. Cavastryparna avlägsnas, fyll upp och lufta ur hjärtat noggrant såväl på höger som vänster sida. Sy över hål i lungartären och vänster hjärtöra.

Ventilera patienten med 5 PEEP. Blodflöde genom lungorna åstadkommes genom försiktig massage och tidig defibrillering. Läggtidigt in pulmonaliskateter och ev. vä förmakskateter för tryckmätning. Före defibrillering måste hjärtat vara väl urluftat och vänster hjärtöra översytt. Ge efter defibrillering tidigt försiktig fyllnad så att höger kammare slår ut och flöde genom lungorna erhålles. Höga vänster förmakstryck undviks. Initialt kan vänster drän behövas. Vid normotermi avvecklas hjärt/lungmaskinen. Undvik belastning på vänstra sidan. Droger som vid hjärttransplantation. Dekanylering och protaminisering. Noggrann blodstillning. Ett drän i vardera pleuran och ett drän mediastinalt.

11. Intensivvård

POSTOPERATIV INTENSIVVÅRD VID HJÄRTLUNG- OCH - LUNGTRANSPLANTATION

Förberedelser TIVA

Rum iordningställs. Sedvanlig monitoreringsutrustning skall finnas samt apparatur för kontinuerlig mätning av hjärtminutvolym och SvO₂. Efter kontakt med ansvarig anestesilog förbereds för ev prostacyclininhalation, Prisma-behandling etc.

Allmänna principer

Hjärtlung-, dubbel- eller singellungtransplanterade patienter skiljer sig vanligtvis bara på några få nedan specificerade punkter från patienter efter annan hjärt- respektive lungkirurgi. Sedvanliga principer och behandlingsrutiner gäller således. I ett längre perspektiv (ex när patienten börjar försörja sig per os) får hänsyn tas till specifika aspekter på en immunosupprimerad patient.

Cirkulation

Vid hjärt-lungtransplantation, vg se under "Hjärttransplantation".

För dubbel- eller singellungtransplanterade gäller samma kriterier som efter andra thoraxkirurgiska ingrepp. Dock fortsatt undvikande av kristalloid-tillförsel pga risk för reperfusionsodem samt speciella aspekter på tillförsel av blodprodukter.

Respiration

Kriterier för ventilatorinställning samma som vid återupptagande av dubbellungventilation peroperativt. Således:

- Undvikande av inspirationstryck > 30 cmH₂O, FiO₂>0,6 samt PEEP > 5 cmH₂O.
- Extubation enl gängse kriterier dock är det ofta "normalt" med ett förhöjt pCO₂, särskilt för patienter med en preoperativ CO₂-retention.
- Sugnivå dränage 10 cmH₂O.
- Sugning i luftvägen endast på klar klinisk indikation.
- CPAP, intermittent eller kontinuerligt.
- Vb inhalationer med slemlösande och bronkodilaterande medel.
- Lungröntgen postop samt dagligen.

Lungtransplanterade patienter kan ofta extuberas och mobiliseras efter en kort postoperativ respiratorvårdtid förutsatt att smärtlindringen är adekvat (vg se nedan).

Postoperativ immunosuppression

Vg se separata PM

Njurfunktion

Kronisk hjärtsvikt medför nedsatt njurfunktion och denna försämras ytterligare av operationstrauma samt immunosuppression fr a ciclosporin (Sandimmun®) och tacrolimus (Prograf®). Behandling syftar till att:

- Öka cardiac index och därigenom njurens genomblödning
- Höja njurens perfusionstryck.
- Minska O2-konsumtionen i tubuli-celler med loop-diuretika (ex Furosemid®).
- Öka både den glomerulära filtrationen samt det renala blodflödet genom behandling med natriuretisk förmakspeptid (ANP). Tydlig dos-responsprofil hos immunosupprimerade patienter.
- Inducera osmotisk diures med bolusdos Mannitol® och ev kontinuerlig infusion.
- Ev minska dosering av immunosuppression och istället ge en extrados Thymoglobulin®.

Smärtlindring

Thorakotomerade patienter har ofta en redan aktiverad TEDA vid ankomst till TIVA och fortsatt smärtlindring då enl PM. I de fall TEDA ej anlagts preop (ex. pga tidsnöd eller peroperativt användande av ECC) och inga kontraindikationer föreligger, lägges TEDA vid lämpligt tillfälle (avgörs av ansvarig TIVA-anestesiolog). Denna form av smärtlindring fortgår minst till dess samtliga drän är avvecklade vilket kan ta ett antal dagar pga reperfusionsodem, pneumothorax etc. Samma princip med anläggande av TEDA gäller även patienter som genomgått dubbellung-transplantation via sternotomi.

Till vårdavdelning

Patienten är klar att skrivas ut från TIVA enligt gängse kriterer, med undantag för att en låg dos ex. dopamin samt ANP-infusion kan behållas. Patienterna bör dock alltid vårdas minst 2 dygn på TIVA. Om patienten sänds redan första dygnet till vårdavdelningen, finns risk att reperfusionsodem slår till sent på avdelningen, och kan då även att gå oupptäckt initialt, och patienten kan då försämras hastigt (dödsfall inträffat med detta scenario på vårt center).

Ansvariga anestesiologer

Överläkare Ulla Westfelt, TOP/TIVA, 031-342 74 42

Överläkare Kristina Swärd, TOP/TIVA, 031-342 74 46

12. Immunsuppression

Allmänt

Immunsuppressionen efter hjärtlung/lungtransplantation baseras på s.k. trippel-terapi med en kombination av kalcineurinhämmare, proliferationshämmare (och/eller TOR-inhibitor) samt steroider. Standardprotokollet baseras på tacrolimus, mykofenolatmofetil och prednisolon, men andra kombinationer kan vara aktuella i selekterade fall. Av samtliga droger får patienten en ökad infektionskänslighet, detta gäller framför allt infektion med opportunistiska agens, t ex CMV, Toxoplasma, Legionella och Pneumocystis jirovecii, RSV och EBV.

Induktionsbehandling

Peroral Kalcineurinhämmare

Preoperativt på vårdavdelning innan op. ges peroral dos Tacrolimus som engångsdos i dosen 0,05 mg/kg. Om sandimmun bedöms lämpligast ges den i dosen 2 mg/kg som endos.

Thymoglobulin®

Thymoglobulin® påbörjas 1 timme efter administration av antihistamin (Tavegyl®) och metyhylprednisolon (Solumedrol®), som ges i samband med narkosinduktion. Thymoglobulin®, ges i en dos av 1,5 mg/kg/dygn som intravenös infusion i en central ven under 8-12 timmar. Endast en dos gives enligt rutin. Om mer ges skall detta dokumenteras i läkemedelsmodul samt med motivation i journaltext.

Metylprednisolon

Preop: 500 mg iv vid narkosinduktion, minst 1 timme före Thymoglobulin® start.
Perop: 500 mg vid maskinavgång, respektive efter reperfusion av lungan (vid enkellungstransplantation).

Klemastin (Tavegyl®)

En timma före påbörjande av Thymoglobulin®-infusion ges 2 mg Tavegyl® iv. vilket ges vid narkosinduktion.

Underhållsimmunosuppression

Kalcineurinhämmare

Takrolimus

(Ingår standardmässigt i trippelimmunosuppressionsprofilax)

Preoperativt:

Takrolimus ges peroralt på vårdavd. i dosen 0,05 mg/kg.

Postoperativt:

Första dosen ges normalt per os då patienten kan inta föda, vilket innebär 12-24 timmar efter transplantationen.

Dag 1 ges 0,1 mg/kg fördelat på två doser. Depotpreparat skall ej ges medan pat. är kvar på TIVA

Dag 2 och vidare sker dosering enligt koncentrationsbestämning av tacrolimus. Doseringen ökas successivt under kontroll av njurfunktionen, tills adekvat koncentration erhållits. Läkemedlet kan ges via V-sond. När stabil dosering uppnåtts skall preparatet bytas till endos depottablett.

Eftersträövade specifika takrolimusnivåer (C_0) i helblod är:

Månad 1-3: 10-14 ng/ml

Månad 3-6: 8-12 ng/ml

Månad 6-12: 8-10 ng/ml

Månad 12-96: 6-8 ng/ml

Månad > 96: ca 6 ng/ml

På grund av lång halveringstid, längre än för ciklosporin, bör inte dagliga dosjusteringar göras. Man bör vänta i 2-3 dagar mellan dosförändringar och koncentrationsprover.

OBSERVERA! Vid byte från ciklosporin till takrolimus eller tvärtom bör serumkoncentrationen av bägge preparaten följas parallellt och dagligen tills det läkemedel man sätter ut nått subterapeutiska nivåer. Detta för att inte belasta njurfunktionen exceptionellt med två njurtoxiska läkemedel.

Normalt kan byte ske 12 - 24 timmar efter senaste intag av ettdera läkemedlet. Omständigheterna får avgöra hur länge man vill "lufta" det läkemedel som ska ersättas, innan det nya läkemedlet sätts in.

Vanliga biverkningar: Njurpåverkan, diabetes, gastrointestinala symptom, tremor, hyperlipidemi.

Vid tecken på njurpåverkan kan calciumkanalblockerare insättas för att förbättra njurcirkulationen samt andra njurtoxiska läkemedel undvikas om möjligt. . Vid persisterande njurpåverkan kan måldos sänkas om preparatet kombineras med everolimus, se nedan.

Interaktion med andra läkemedel skall beaktas.

NSAID får ej användas på grund av interaktion med njurpåverkan. Voriconazol och itraconazol kräver sänkning av dos.

Ciklosporin

Ett alternativ till tacrolimus om patienten pga. biverkningar eller otillräcklig effekt, t ex återkommande akuta rejektioner, bör byta terapi.

Preoperativt:

Sandimmun neoral ges peroralt på vårdavd. i dosen 2 mg/kg

Postoperativt:

Första dosen ges normalt per os då patienten kan inta föda, vilket innebär 12-24 timmar efter transplantationen.

Dag 1 ges 3 mg/kg x 2,

Dag 2 och vidare sker dosering enligt koncentrationsbestämning av ciklosporin. Doseringen ökas successivt under kontroll av njurfunktionen, tills adekvat ciklosporinkoncentration erhållits. Läkemedlet kan ges via V-sond.

Om ciklosporin måste ges iv sker dosreducering enligt FASS.

Dosering:

2 ggr/dag vid peroral administrering. Vid iv dosering sker kontinuerlig administrering.

Eftersträlvade specifika ciklosporinnivåer i helblod är:

Månad 0 - 3: 250-300 ng/ml

Månad 4 - 6: 200-250 ng/ml

Månad 6 - 12: 150-200 ng/ml

Månad 12 - 36: 100-150 ng/ml

Månad 36 – 96: 80-100 ng/ml

Månad > 96: 60-80 ng/ml

Vanliga biverkningar: njurpåverkan, hypertoni, hyperlipidemi, ökad hårväxt, tremor, och gingviahyperplasi.

Vid tecken på njurpåverkan kan calciumkanalblockerare sättas för att förbättra njurcirkulationen samt andra njurtoxiska läkemedel undvikas om möjligt. Vid persisterande njurpåverkan kan måldos sänkas om preparatet kombineras med everolimus, se nedan.

Patienterna bör avrådas från intag av grapefruktjuice vid medicinering med ciklosporin. Grapefruktjuice innehåller ett ämne som interagerar med metabolismen av ciklosporin och kan öka serumkoncentrationen av detsamma (Information från Läkemedelsverket 1997).

Interaktion med andra läkemedel skall beaktas. NSAID får ej användas på grund av interaktion med njurpåverkan. Voriconazol och itraconazol kräver sänkning av dos.

Proliferationshämmare

Mykofenolatmofetil

Normaldosering: 1,0 g x 2

Dosering i regel 2 ggr/dag, som vid gastrointestinala besvär kan ändras till 3 doseringstillfällen. Behandlingen skall påbörjas inom två dygn efter transplantationen. I första hand används peroral beredning, men i observera att i intravenös form är maxdosen 1gx2.

Koncentrationsbestämning:

C-0 - nivåer korrelerar dåligt med den totala dosexponeringen. Några säkra terapeutiska nivåer finns inte beskrivna, men man har funnit korrelation mellan MPA-AUC (area-under-curve, dosexponering) och rejektionsgrad liksom toxicitet.

MPA-AUC kan bestämmas med en 3-punktsmätning ("mini-AUC", C-0, C-30 min och C-120 min). Algoritmen för den mini-AUC som användes i FDCC-studien finns på www.tpmas.com. (för formler se ADD1*)

Tidpunkter för mini-AUC: vid första vårdtillfället ca 3-4 veckor samt efter 12 månader.

Övervägs dessutom vid misstanke om terapivikt, biverkningar samt opportunistiska infektioner.

Målintervall: 30 - 60 mg/L*h, men man skall eftersträva en nivå så nära 45 som möjligt.

Interaktioner: Samtidigt intag av järn och antacida baserat på aluminium- och magnesiumhydroxid försvårar absorption av MMF (ex. Andapsin, Duroferon).

Vanliga biverkningar: Illamående, diarréer samt benmärgshämning.

Natriummykofenolat

Natriummykofenolat eller mykofenolsyra (MPA) är huvudmetaboliten av MMF och ger således samma immunsuppressiv effekt som MMF. Preparaten skiljer sig åt avseende farmakokinetiska egenskaper och det finns vissa data talande för en något annorlunda biverkningsprofil för Myfortic ('enteric coated' MPA, EC-MPA). Eventuella skillnader är i vår erfarenhet små, men preparatet kan användas om MMF tolereras dåligt p.g.a. gastrointestinala biverkningar

Preparatet är godkänt på indikationen profylax mot akut transplantatavstötning hos vuxna patienter efter njurtransplantation använt i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

Normaldosering:

I Kombination med ciklosporin: 1080 mg x 2 (motsvarar MMF 1,5 g x 2)

I Kombination med takrolimus: 720 mg x 2

Dessa doser har visat ge likvärdig MPA-exponering hos vuxna hjärttransplanterade patienter.

Koncentrationsbestämning:

C-0 - nivåer korrelerar dåligt med den totala dosexponeringen men kan övervägas vid misstanke om toxicitet eller dålig absorption. Angivna ekvationer för mini-AUC gäller ej.

Interaktioner: Samtidigt intag av järn och antacida baserat på aluminium- och magnesiumhydroxid försvårar absorption av EC-MPA (ex. Andapsin, Duroferon). I övrigt se FASS.

Vanliga biverkningar: Illamående, diarréer samt benmärgshämning.

Azathioprin (Imurel®, Imuran®, Azathioprin®)

(Alternativ till MMF vid biverkningar eller terapivikt trots optimala koncentrationer av MMF)

Dosering: 2 mg/kg/dygn. Justeras efter LPK som skall vara $4 - 9 \times 10^9/L$.

Vanliga biverkningar: leukopeni, trombocytopeni, och/eller anemi på grund av benmärgshämning, samt leverpåverkan.

Interaktion: Allopurinol kräver dosreduktion av azathioprim med 1/3.

Steroider

Prednisolon®

(Ingår standardmässigt i trippelimmunosuppressionsprofylax)

Postoperativt:

Månad 0-3: 0.2 mg/kg/dygn

Månad 3-6: 0.1 mg/kg/dygn

Månad >6: <0.1 mg/kg/dygn

Vanliga biverkningar: cushingoida förändringar, viktuppgång, hudatrofi, muskelatrofi, muskuloskeletala smärtor, osteoporos.

Utsättning av steroider

Många transplantationscentra försöker efter ett tag sätta ut steroiderna. Detta har ofta lett till att patienterna haft en högre rejektionsfrekvens och i cirka 40 % av fallen har steroiderna fått sättas in igen. Hos vuxna lungtransplanterade patienter har vi därför inte generellt strävat efter utsättning av steroider. Detta till skillnad från barnen där steroiderna regelmässigt sätts ut efter 6 månader.

Om man ändå av speciella skäl, t.ex. instabil diabetes med höga insulindoser, osteoporos eller okontrollerad viktuppgång, väljer att sätta ut steroider, måste utsättningen ske genom stegvis minskning av Prednisolon® och noggrann kontroll av microspirometrivärdena hos patienten.

mTOR-inhibitorer

Everolimus (Certican®)

Kan kombineras med lågdos ciklosporin (konc 30 - 70 ng/ml) alternativt lågdos takrolimus (konc 3 - 5 ng/ml).

Tänkbara indikationer är bristande rejektionskontroll, sjunkande njurfunktion och begynnande kronisk rejektion. Singelterapi utan samtidig kombination med calcineurininhibitorer är dåligt dokumenterad vid lungtransplantation och bör undvikas.

Dosering:

Rekommenderad startdos 0,75 (0,5) mg x 2, därefter styrt av koncentrationsbestämningar.

Målkonzentration:

Vid kombination med ciklosporin/takrolimus 3 - 5 ng/ml. För studier kan särskilda anvisningar finnas.

Biverkningar:

Dålig sårhäkning, stomatit, akne, ödem, bakteriella infektioner, pneumonit, i övrigt av samma karaktär som för ciklosporin/tacrolimus. Allvarlig pneumonit med dödsfall har rapporterats.

OBS! Interaktioner, voriconazol eller itraconazol får ej användas samtidigt.

Övrig tidig underhållsbehandling med immunmodulerande egenskaper**Statiner**

Statiner används för behandling av hyperlipidemi efter både lung- och hjärttransplantation.

Vi rekommenderar att alla lungtransplanterade patienter insätts på statinbehandling under första veckan efter transplantation utan att man analyserat blodlipider. Vid behandling med statiner använder man lägre doser än på icke transplanterade patienter. De läkemedel som är aktuella är simvastatin 10-20 mg, pravastatin 20-40 mg, eller atorvastatin.

Om man går upp i statindos utöver ovanstående, vilket inte rekommenderas, men ibland är nödvändigt, krävs ökad observans på biverkningar. Risken för rhabdomyolys är ökad pga. CNI-hämmarna. I först hand kan i stället kombinationsbehandling med ezetimib övervägas.

Biverkningar: huvudvärk, gastrointestinala besvär, muskelsmärter, rhabdomyolys (ovanligt).

Azitromycin

OBS! Interaktioner, voriconazol eller itraconazol får ej användas samtidigt.

* Referensalgoritmer för mykofenolatbestämning

ADD 1. FDCC – ALGORITHMS USED FOR THE CONVERSION OF LIMITED SAMPLING (0, 0.5, 2 hrs) AUC TO FULL 12 HOUR AUC

1- For fasted adults on MMF+ Tacrolimus:

Reference 'Tomasz Pawinski, Mike Hale, Magda Korecka, William E. Fitzsimmons and Leslie M. Shaw, Clinical Chemistry

48:9, 1497-1504

$$AUC = 7.75 + 6.49 \times C_0 + 0.76 \times C_{0.5} + 2.43 \times C_2 \quad r^2 = 0.862$$

2- For fasted adults on MMF+ CsA:

A multiple linear regression on the RCCT data was done by Dr. Yannick Le Meur at CHU Dupuytrin, Service de Nephrologie – Transplantation, Limoges, FRANCE. The 30 minute timepoint was approximated from the 20 and 40 minute experimental data.

$$AUC = 11.34 + 3.1 \times C_0 + 1.102 \times C_{0.5} + 1.909 \times C_2 \quad r^2 = 0.752$$

3- For not fasted pediatric patients on MMF and Tacrolimus:

Calculated by Dr Guido Filler, Division of Pediatric Nephrology, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, CANADA. To be published.

$$AUC = 10.01391 + 3.94791 \times C_0 + 3.24253 \times C_{0.5} + 1.0108 \times C_2 \quad r^2 = 0.800$$

4- For fasted pediatric patients on MMF and CsA:

Prof. Dr Burkhard Toenshoff, Abt. Kinderheilkunde I, Universitätsklinik Heidelberg, calculated this algorithm. The 30 minute timepoint was approximated from the 20 and 40 minute experimental data.

$$AUC = 18.609 + 4.309 \times C_0 + 0.536 \times C_{0.5} + 2.148 \times C_2 \quad r^2 = 0.72$$

13. Rejektion

Rutinkontroll, sk. protokollbronkoskopier sker vid 1 m och 3 m och 1 år postoperativt. Annars på indikation.

Klassifikation av rejektion i transplanterad lunga:

Grad A - Akut rejektion	-A0 inga tecken på akut rejektion -A1 minimal akut rejektion -A2 lätt akut rejektion -A3 måttlig akut rejektion -A4 svår akut rejektion
Grad B – Luftvägsinflammation	- lymfocytär bronkit/bronkiolit
Grad C - Kronisk luftvägsrejektion	- oblitererande bronkiolit - a aktiv (med inflammationstecken) - b inaktiv (utan inflammationstecken)

Grad D - kronisk vaskulär rejektion

Sålunda innebär exempelvis en rejektion A2B+Cb att patienten har en lätt akut rejektion med lymfocytär bronkit/bronkiolit samt en oblitererande inaktiv bronkiolit.

Allmänt

De kliniska symtomen på rejektion i lungan är vaga och osäkra. Patienten kan vara helt asymtomatisk eller ha lätt feber, trötthet eller andfåddhet. I många fall uppträder auskultationsfynd i lungorna tidigt i förloppet. Röntgenologiska förändringar förekommer tidigt postoperativt med bild av ödem och/eller pleuravätska. Sänkt syremättnad vid ansträngning är ett viktigt tecken. Rejektion medför oftast försämrade spirometrivärden. Ett tillförlitligt sätt att övervaka detta är därför att dagligen låta patienten, med hjälp av en mikrospirometer (även hemma), bestämma FEV_{1,0}.

Diagnostik av rejektion görs via fiberbronkoskopi i lokal eller generell anestesi med tagning av ett flertal (ca 5-6) adekvata transbronkiella lungbiopsier (TBB) under samtidig genomlysning. Graden av rejektion klassificeras enligt ovanstående histopatologiska mönster.

Vid hjärtlungtransplantation görs rejektionsdiagnostiken endast med TBB då erfarenhet har visat att den akuta rejektionen initieras i lungorna.

Frekvensen av akuta rejektioner avtar med tiden, och tidpunkten är därför av viss betydelse för tolkningen av lungförändringar. Det är osannolikt att rejektion uppträder under första postoperativa veckan. Tidiga lung-förändringar förklaras oftare av skada redan hos donatorn, operativt trauma, dålig preservation, infektion eller reimplantationsreaktion.

Enligt vår erfarenhet genomgår de flesta patienterna 1 rejektionsepisod under de första 6 månaderna, därefter minskar risken om man tar medicinen som ordinerat.

Differentialdiagnostik till akut rejektion skall övervägas. CMV infektion kan börja uppträda från 6:e postoperativa veckan medan pneumocystis jirovecci-infektion vanligtvis inte kommer förrän efter 3 månader. Vid rejektion skall behandling med upprepade doser metylprednisolon medföra snabb förbättring av såväl symtom som röntgenbild. Om så inte är fallet skall alltid annan underliggande orsak misstänkas.

Behandling

För att förebygga den ökade risken för infektioner, speciellt olika oppurtunister såsom CMV, Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii och olika svampar, skall i vissa fall profylax ges enligt särskilda regler, (se flik Infektion).

Rejektion A1

behandlas normalt ej. Vid upprepade A1 kan man tänka sig att öka basimmunosuppressionen.

Rejektion A2-A4 enstaka episod

- infusion Solumedrol 1 g dagligen i 3 dagar.
För barn eller vuxna med låg kroppsvikt beräknas dosen till 15 mg/kg kroppsvikt.
Fortsatt pågående grundimmunosuppression.

Rejektion A2-4 - återkommande episod,

- Solumedrol enligt ovan följt av peroral steroidkur som inleds med 1 mg/kg kroppsvikt och reduceras varannan dag med 10 mg till underhållsdos. Här skall byte av grundimmunosuppressionen göras.
I första hand byte av kalcineurinhämmare från Sandimmun Neoral till Prograf eller vise versa.
I andra hand byte från CellCept till Imurel. Överväg tillägg av everolimus/sirolimus.

Rejektion A2-4- återkommande trots ovan given behandling

- Thymoglobulin®. Dosering enligt schema, oftast 3 doser med dosintervall enligt CD3, och monitorering minst 5 dygn.
Risk för sensibilisering mot Thymoglobulin® föreligger varför varje dos föregås av inf SoluMedrol 125mg samt Tavegyl 2mg.
Alternativt övervägs OKT3-behandling eller Metotrexat. Här kan även byte av immunosuppression med tillägg av everolimus/sirolimus kombinerat med lågdos Sandimmun Neoral / Prograf prövas.

Bronchiolitis obliterans (OB)

Oblitererande bronchiolit är ett syndrom, som inte enbart uppträder hos transplanterade patienter. Möjliga orsaker är infektion, droger, bindvävssjukdom.

OB innebär en utbredd luftvägsfibros, men även kärl-förändringar med perfusionsnedsättning ingår. Tillståndet är den vanligaste orsaken för begränsad långtidsmortalitet efter lungtransplantation.

Symtomen är andfåddhet och tilltagande obstruktivitet. Daglig spirometri kan leda till tidig upptäckt av sjukdomen, och diagnosen ställs på irreversibel lungfunktionsnedsättning.

Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) är vanligare hos patienter, som haft flera eller allvarliga rejektioner eller CMV-infektioner. Frekvensen varierar avsevärt mellan olika centra (15-50%). Besvären debuterar mellan 6 månader och upp till tre år efter transplantationen. Den behandling

som med viss framgång har prövats är tillägg av makrolidantibiotika exempelvis Azitromax samt inhalationssteroider eller förhöjd dos perorala steroider. Tillägg av everolimus/sirolimus har i vissa fall varit gynnsamt.

I enstaka fall kan retransplantation övervägas.

Behandlingsalternativ

Preparat vid akuta cellulära rejektioner – T-cellsmedierade effekter

Methylprednisolon (Solu Medrol®)

ges i dos om 0.5-1 gram x 1 i tre dagar. I litteraturen finns beskrivet peroral steroidpulsbehandling med prednison (Deltison®) som alternativ hos patienter med asymptomatisk grad 2 R rejektion, som inträffat mer än 2 månader efter transplantation (Park MH et al 1999). Man har givit 100 mg x 1, tre dagar i följd (utan "svans"). Vi har tillämpat detta i några fall med varierande framgång.

Takrolimus eller FK-506 (Prograf®)

Vid användning som rescue-terapi dvs. övergång från ciklosporin till takrolimus i samband med terapieresistent rejektion bör ciklosporin vara utsatt under minst 12-24 timmar innan första dosen takrolimus ges. Takrolimus insätts därefter i dosen 0,075 mg/kg/dygn och doseras 2 gånger per dygn. Beträffande den eftersträvade serumkoncentrationen, se under flik Immunosuppression. Dosering i förhållande till aktuell njurfunktion.

Thymoglobulin (Thymoglobulin®)

Thymoglobulin® (RATG) är antikroppar mot T-lymfocyter som erhållits genom immunisering av kaniner. Thymoglobulin® ges dag 1 i dosen 1,5 mg/kg/dygn som intravenös infusion i central ven under 8 - 12 timmar. En timma före påbörjande av Thymoglobulin®-infusion ges 2 mg Tavegyl® i v. Samtidigt med Tavegyl® injektionen ges Solu-Medrol® i v: 250 mg i engångsinjektion den första dagen, 125 mg i engångsinjektion dagligen de följande två dagarna. Thymoglobulin®-behandlingen vid rejektion ges under 3 dygn, vilket har visat sig tillräckligt för att reducera antalet T-lymfocyter till önskvärd nivå.

Någon mätning av effekten på T-lymfocyter behöver inte göras under behandlingen.

Biverkningar i form av frossa, feber, anafylaxi, andningsinsufficiens eller urtikaria kan förekomma. Ett fåtal patienter får svår trombocytopeni efter 2-3 dagar. Hb, LPK, TPK skall följas dagligen under behandlingen.

OKT3 (Orthoclone OKT3®)

I enstaka fall kan vid envist persisterande rejektion den monoklonala antimus antikroppen OKT3 riktad mot CD3-antigenet på humana T-celler användas som "rescue therapy". Under senare år har denna drog inte behövt tillgripas hos oss.

Innan administrering är det viktigt att patientens vätskestatus bedöms. Speciellt i anslutning till de första doserna är det viktigt att inga tecken på övervätskning, okontrollerad hypertoni eller okompenserad hjärtsvikt föreligger. En färsk lungröntgenundersökning bör företas innan OK3 administreras för att utesluta ökad kärlfyllnad.

OKT3 ges i snabb injektion (< 1 min) i perifer ven efter filtrering i dosen 5 mg/dygn under 10-14 dagar. För att minska effekterna av cytokinfrisättningsyndrom och andra överkänslighetsreaktioner,

som kan uppträda framför allt under de första 1-2 dagarna, ges en timme före första dosen 1 g Solu-Cortef® i v och 2 mg Tavegyl® i v, sistnämnda spätt 1:5 och ges långsamt. Två-tre minuter före första injektionen av OKT3 ges ånyo 1 g Solu-Cortef® i v + 2 mg Tavegyl® i v. Dag 2 ges 15 minuter före injektion av OKT3 200 mg Solu-Cortef® i v och 2 mg Tavegyl® i v. De följande doserna av OKT3 ges utan förbehandling.

Hos patienter med anamnes om tidigare trombo-embolisk sjukdom eller hög risk för detta bör sedvanlig trombosprofylax med lågdos Heparin® eller Fragmin® ges. Patienten får inte ha feber (=37.8 eller däröver) vid behandlingens början. I sådana fall måste febernedsättande läkemedel (paracetamol) ges. Diuresen skall hållas hög och patienten får inte vara i kardiell svikt.

Biverkningar av OKT3 är, framför allt initialt, feber, frossa, andnöd, bröstsmärtor, illamående, kräkningar och diarre. Lungödem finns rapporterat, framför allt efter de första doserna. Patientens basimmunosuppression (Sandimmun®/Prograf®, Imurel®/CellCept® och steroider) ges som vanligt. Efter behandling görs biopsi enligt sedvanlig rutin där exakta tidpunkten får bestämmas utifrån patientens tillstånd.

Methotrexate (Methotrexate®)

Methotrexate har i enstaka fall använts som "rescue therapy" vid rejektion efter hjärttransplantation. Man bör beakta drogens starkt benmärgs-deprimerande effekt och den ökade risken för infektion. Det finns olika schema för administration, vi har använt följande enligt Hosenpud et al (1992). Man ger under 6 veckor, 5 mg Methotrexate® dagligen under två dagar, enligt särskilt schema och med täta kontroller av LPK. Myocardiopsier görs vecka 2 och 6. Om 2 - veckors biopsin inte visar regress av rejektionen, ökas dosen till det dubbla under resterande 4 veckor. Om inte heller detta hjälper kan en ny 6 - veckors kur ges med 10 mg dagligen i 2 dagar per vecka.

Behandlingsalternativ vid antikroppsmedierad rejektion – B-cellsmedierade effekter

Plasmaferes

Den vaskulära eller "antikropps-medierade rejektionen" kan ibland vara svårdiagnosticerad och är ofta kombinerad med hemodynamisk påverkan. Diagnosen misstänks då graftsvikt snabbt utvecklas trots maximalt moderata histologiska tecken på rejektion. Vanligen uppstår denna typ av rejektion under det första postoperativa halvåret (3 - 4 månader) och då har "vanliga" antirejektionsmedel ingen effekt. Typiskt föreligger perivaskulära infiltrat med positiv immunofluorescens för C4d (och/eller CD68). Patienterna kan kräva behandling med positivt inotropa droger (dobutamin-Dobutrex®, milrinone-Corotrop® eller levosimendan-Simdax®) under tryckövervakning. I dessa fall har plasmaferes prövats i ett antal fall med viss framgång. Plasmaferes ges 3 - 4 gånger med en till två dagars mellanrum. Det är viktigt att beakta att farmakokinetiken för vissa läkemedel kan förändras i samband med plasmaferes och att doserna kan behöva justeras.

Rituximab (Mabthera®)

Rituximab är en monoklonal antikropp som binder till CD20-receptorn på pre-B och B-celler. Läkemedlet har stor användning inom onkologin (non-hodgkin-lymfom) och vid reumatoid artrit. Antikroppsmedierad rejektion är vanligare inom njurtransplantationsverksamheten. Efter administration erhålls en kraftfull reduktion av B-celler och flera mindre material beskriver framgångsrik behandling av antikroppsmedierad rejektion av hjärta. För dosering och biverkningar se

FASS-text och separat protokoll. Samråd med abdominella transplantationskirurger och övriga specialiteter enligt ovan.

Övriga behandlingsmodaliteter vid refraktär rejektion

Total Lymphoid Irradiation (TLI)

Detta är en riktad strålbehandling mot lymfkörtlar i hela kroppen som kan ges i speciella fall redan i samband med transplantationen, men som fr a har sin plats där all annan terapi mot akut cellulär rejektion misslyckats (Heroux A 1998, Ross HJ et al 1997). En total dos på 800 rad ges till patienten under fem veckor i 10 doser på vardera 80 rad. Under strålningen sätts Azathioprin®/Imurel® ut. Pneumocystisprofylax (trimetoprim) rekommenderas. Före varje behandling skall patientens blodstatus kontrolleras.

Biverkningar av strålningen är illamående, leukopeni, infektion, tumöruppkomst. Stråldosen är jämförelsevis låg, och påverkar inga andra organ, inte heller fertilitet eller liknande. Myocardiopsi bör göras varannan vecka under pågående behandling.

14. Infektion

Hygienrutiner

God handhygien är av fundamental betydelse för att förhindra smittspridning. Händerna skall ofta tvättas med handsprit och *alltid* innan man tar i patienten. Arbetsdräkten skall vara kortärmad. Mössa, munskydd, överdragsrockar eller handskar används ej, och i övrigt basala hygienrutiner enligt Infektionshygien-PM. Vid "våtskötsel" av patienten, (såromläggning, drän dragning, kateterbyte, rengöring, etc) skall engångs-plastförkläde och handskar användas.

Minimera antalet personer som går in till patienten. Ronden görs utanför salen.

Personal med herpesinfektion och fuktande blåsor skall ej sköta patienten. Levande blommor och torkade växter får inte finnas på salen.

Antibiotikaprofylax

Optimal antibiotikakonzentration i operationsfältet eftersträvas. Som profylax ges Inj Cefotaxim[®] 2g iv i direktinjektion 30 min före operationsstart. Tidpunkten för start av peroperativ antibiotika är av stor betydelse för att minimera risken för tidig postoperativ infektion. Därefter ges inj Cefotaxim 1g x 3 fram tills dess att odlingssvar från donatorlungan anlänt, och då tas ställning till eventuell fortsatt antibiotikabehandling.

Vid *cefalosporin-allergi* (eller allvarlig typ I-reaktion av penicillin) ges Inf Bactrim[®] 10 ml som iv infusion. Första dos ges cirka 30 minuter före incisionen. Fortsatt behandling med Inf Bactrim[®] 10 ml x 2 iv till dess att odlingssvar från donatorlungan anlänt. Reducera dos enl. FASS vid nedsatt njurfunktion.

Vid transplantation av patienter med speciella lunginfektionsproblem (ex CF) ges antibiotikaprofylax efter senaste odling och resistensmönster. Vid eventuell postoperativ infektion påbörjas inte antibiotikabehandling med samma medel som gavs som peroperativ profylax.

CMV-profylax

Som *allmän* profylax skall CMV-negativt eller leukocytfiltrerat blod användas vid transfusion.

a) Specifik profylax till CMV-positiv recipient ("icke-mismatch") ges tabl Valcyte[®] 450 mg 2 x 1 från vecka 1 t.o.m. 3 mån (vecka 14) efter transplantation.

Monitorering med CMV-PCR i serum görs preoperativt samt från att CMV-profylaxen avslutats med start mån 3, därefter varannan vecka fram till 6 månader, därefter 1 gång/mån till 12 månader.

Dosreduktion av Valcyte[®] vid nedsatt njurfunktion enligt FASS. Bör intas med föda.

b) Specifik profylax till CMV-negativ recipient transplanterad med CMV-positiv organ ("mismatch") ges tabl Valcyte[®] 450 mg 2 x 1 från vecka 1 t.o.m. 12 månader efter transplantation. Monitorering med CMV-PCR i serum görs efter månad 12 varannan vecka fram till 18 månader.

Risk för utveckling av neutropeni. Följ B-neutroilfa. Vid ganciclovir – utlöst måttlig neutropeni halvera i första hand Valcytedosen. Om Valcyte måste utsättas tidigare än planerat bör CMV infektion monitoreras med regelbundna CMV- PCR

Även Imurel[®], Cellcept[®], har benmärgshämmande effekt.

Om kvantitativt CMV-PCR i serum blir positivt ges pre-emptiv behandling med Valcyte 450 mg 2 x2 alternativt inf Cymvene 5mg/kg x2 iv i minst 10 dagar. Fortsatt Cymvene-dos och -duration av behandlingen avgörs av CMV-PCR nivå.

Specifik profylax ges ej till CMV-negativa patienter som transplanterats med CMV-negativa organ. (Se herpesprofylax nedan)

PCR CMV

Tag blod i ett rött rör; ange "PCR CMV serum" på remissen. Kvantitativt PCR kontrolleras bäst i serum, men kan analyseras även i helblod. Nivåerna i serum och helblod skiljer sig åt och samma metod bör användas vid upprepade prover!

Herpesprofylax

Till CMV-negativ recipient som får organ från CMV-negativ donator ges **herpesprofylax i form av tabl Acyklovir[®] 400 mg x 3 så snart patienten kan** inta föda per os. Profylaxen fortsätts under 3 månader.

EBV-mismatch (D+/R-)

Ingen specifik profylax. **Följ** kvantitativ EBV-PCR i helblod med start efter tidpunkten för CMV-profylaxens avslutande, vid 4,5 mån, 6, 9, 12, 18, 24 mån skriv tidpunkter som ovan postoperativt. EBV kan orsaka PTLD (post-transplant-lymphoproliferative disease).

PCR EBV

Tag blod i ett rött rör; ange "PCR EBV helblod" på remissen. Kvantitativt PCR analyseras bäst i helblod. Kan analyseras även i serum. Nivåerna i serum och helblod skiljer sig åt och samma metod bör användas vid upprepade prover!

Candidaprofylax

Mixtur Nystatin[®] 5 ml x 3. Profylaxen ges under minst de 3 första veckorna efter transplantation

Aspergillusprofylax

Vid kolonisation av aspergillus före lungtransplantation (ofta CF-patienter) rekommenderas sinus-röntgen, samt behandling mot aspergillus första månaden efter transplantation med voriconazole (Vfend[®]), eller liposomalt amfotericin B (Ambisome[®]) eller caspofungin (Candidas[®]), obs beakta viktiga läkemedelsinteraktioner!

Aspergillus är en mögelsvamp som förekommer i stor mängd i framför allt byggområden (fuktutrymmen, rivna väggar, hisschakt mm). Svampsporerna är mycket lätta och kan följa med luftströmmar långa vägar. De virvlas lätt upp från underlaget och sedimenterar endast långsamt. Patienter bör därför undvika att gå genom byggområden inomhus. Lungtransplanterade patienter bör använda munskydd då de vistas i andra lokaler än vårdavdelningen under det första postoperativa vårdtillfället.

Pneumocystis jiroveci (fd carinii) profylax

Profylax ges till alla lungtransplanterade patienter från första veckan efter transplantationen, och därefter livslångt.

Till patienter med cystisk fibros ges trimetoprimsulfa 800mg/160mg (Tabl Bactrim® forte eller Tabl Eusaprim® forte), 1 tablett måndag + onsdag + fredag.

Till övriga (= icke CF-patienter) ges trimetoprimsulfa 400mg/80mg (Tabl Bactrim® eller Tabl Eusaprim®), 1 tablett måndag + onsdag + fredag.

Ett annat alternativ är T Dapsone 50 mg x1 dag och T Daraprim (pyrimetamin) 25 mg 2 tabl en gång per vecka.

Alternativ vid grav njursvikt, sulfaallergi eller andra interaktionsproblem är inhalation pentacarinat (Pentam®, Pentacarinat®) 300 mg en gång per månad.

Toxoplasmaprofylax

Allmän profylax: Recipient som är seronegativ för toxoplasmos bör undvika direktkontakt med kattfaeces. Transplanterad patient skall absolut undvika råbiff och annat bristfälligt tillagat kött.

Specifik profylax: Trimetoprimsulfa som ges som profylax mot Pneumocystis anses tillräckligt även mot toxoplasmos hos lungtransplanterade patienter.

INFEKTION - DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING

Allmänt

Flertalet infektioner hos hjärt/lungtransplanterade drabbar lungorna. Att skilja infektion från rejektion kan vara utomordentligt svårt och tillstånden förekommer ibland samtidigt. Lungröntgen ger bara vägledning. Sputumodling är oftast ej representativt för de nedre luftvägarna. Bästa

diagnostiska metoder är bronkoskopi med transbronkiell biopsi (TBB) och bronkioalveolärt lavage (BAL), se kap 18. Flera av de opportunistiska infektionerna är särskilt svårdiagnostiserade och upprepade provtagningar kan behövas innan man erhåller rätt diagnos.

Transbronkiell biopsi vägled av röntgenförändringar ger material för såväl patologisk-anatomisk, som bakteriologisk och virologisk undersökning. De differentialdiagnostiska problemen gentemot rejektion ställer stora krav på snabbhet i diagnostiken.

Allmänt gäller att all infektionsdiagnostik skall bedrivas mycket aggressivt och att man alltid skall eftersträva riktad terapi. Intravenös antibiotika skall aldrig inledas utan att odlingar från blod och andra adekvata lokaler tagits före!

Viktigt att alla katetrar och dränage tas bort så fort som möjligt (CVK, SwanGanz och även urinkateter) för att minska infektionsrisken. Inspektion av hudkostym och munhåla bör ske ofta under den tidiga postoperativa tiden för att upptäcka ev infektioner. Förekomst av CMV-infektion är också en riskfaktor för andra infektioner.

Utredning av lunginfiltrat eller vid feber efter hjärt/lung- eller lungtransplantation

Varje lungförändring ger omedelbart misstanke om infektion eller rejektion. Viss vägledning kan man få av tidpunkten efter transplantationen då lungförändringarna uppträder. CMV och Pneumocystis jiroveci skall misstänkas om förändringen kommer efter 4:e postoperativa veckan.

Tag alltid:

- LPK, diff och CRP
- urin och blod till odling av bakterier och svamp.
- Virologisk diagnostik (PCR luftvägsblocket- NPH sekret, CMV-serum)
- sputumprov för direktmikroskopi och odling
- bronkoskopi med BAL och TBB snarast och om möjligt innan terapi insättes.
(Se under rubriken *Bronkoskopisk infektions- och rejektionsdiagnostik* hur undersökningen skall göras och hur proverna skall tas omhand)

Behandling av symtomgivande CMV-infektion

CMV-symtom är feber, leukopeni, förhöjda transaminaser, och eventuellt lunginfiltrat, som vanligen uppträder 1-6 månader postoperativt. Diagnostik görs med PCR-teknik. Se vidare "**virologisk provtagning**" under detta kapitel. Med profylax enligt ovan förebyggs merparten av CMV-infektionerna. I övriga situationer är en tidig behandling viktig.

CMV-pneumonit

- infusion Cymevene[®] (ganciklovir) 5 mg/kg x 2 i.v. i 2-3 veckor
- + ev infusion av immunglobulin(ex Kiovig[®]) 0,5 g/kg i.v. varannan dag tills tillståndet stabiliserats och patienten ej längre behöver syrgastillförsel (max 5 doser).

CMV-infektion, ej pneumonit:

- Vid svårare sjukdom eller CMV-påverkan av gastrointestnalkanan ges inf Cymevene[®] 5 mg/kg x 2 i.v. i 10 -14 dagar, vid behov längre. Vid snabb förbättring kan man övergå till Tabl Valcyte 450 mg 2 x.2
- Vid lindrigare sjukdom kan Tabl Valcyte 450 mg 2 x2 ges från början.

Alternativ behandling till Cymevene[®] vid benmärgspåverkan eller annan intolerans är infusion Foscavir[®] (foscarnet) 60 mg/kg x 3 i.v, alternativt Cidofovir

Dosreduktion av Valcyte[®], Cymevene[®] och Foscavir[®] vid nedsatt njurfunktion, se FASS.

Aspergillosbehandling

CT lungor kan avslöja förändringar typiska för aspergillos - s.k. "halo-fenomen" men dessa typiska lungförändringar är ovanliga hos organtransplanterade. Istället ser man oftast okarakteristiska fokala infiltrat och ibland nodulära lesioner

För definitiv diagnos krävs att hyfer påvisas i vävnadsbiopsi (PAD, odling).

Odling på nasopharynxsekret, svalgsekret, sputum och BAL har låg sensitivitet (25-60%) vid invasiv aspergillos. Specificiteten är cirka 50 % vid odling på BAL.

Positiv NPH-odling, svalgodling, sputumodling och/eller BAL-odling hos patient med feber eller lunginfiltrat talar starkt för invasiv aspergillos.

Enstaka positiv odling från patient utan symtom bör föranleda nya odlingar inklusive BAL och biopsi (om kontraindikation ej föreligger). Aspergillus-antigentest i serum (galactomannan) har låg sensitivitet (30%) hos lungtransplanterade.

Behandling vid tillstånd utan kliniska symtom, men:

- upprepade positiva odlingar eller
- makroskopisk svampväxt eller
- positiv biopsi

Inhalation Fungizone[®]-(en 50 mg-ampull Fungizone[®] blandas med 10-15 ml sterilt vatten varefter 2-3 ml inhaleras 3 gånger dagligen i minst 2 veckor och två negativa odlingar eller tabl Vfend 400 mg x 2 första dygnet därefter 200 mg x 2 i minst 4 veckor. Vid kroppsvikt < 40 kg 200 mg x 2 första dygnet därefter 100 mg x 2.

Behandling vid kliniska symtom och:

- positiv odling (sputum eller BAL) eller

- makroskopisk svampväxt eller
- positiv biopsi *eller*
- typisk lungbild ("halo-fenomen")

Initialt voriconazol (Vfend) 6mg/kg iv x2 första dagen, därefter 4mg/kg iv x 2 i minst 7 dagar, därefter långtidsbehandling (> 3 mån) med Tabl voriconazole (Vfend[®]) 200 mg x 2. Vid kroppsvikt < 40 kg 100 mg x 2. Vid svår aspergillos bör voriconazol-konc i serum kontrolleras och följas för att optimera behandlingen. Utförs på Kem lab, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge.

Parenteral Vfend skall ej ges vid svår njursvikt på grund av risken för ansamling av den toxiska vehikeln.

Alternativ vid tex njursvikt där intravenös behandling krävs:

Inf. caspofungin (Cancidas) eller Inf AmBisome (>5mg/kg och dygn)

Ulcerös aspergillus-tracheobronkit

(som speciellt drabbar lungtransplanterade patienter) behandlas bäst med Vfend[®] i ovan angiven dosering.

OBS! Vid insättande av voriconazol (Vfend[®]) hos patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin eller takrolimus rekommenderas halvering av ciklosporindosen och reduktion av takrolimusdosen till en tredjedel. Sirolimus är kontraindicerat. Voriconazol kan öka plasmanivåer av statiner. Det finns dessutom ett flertal andra kliniskt viktiga interaktioner. *Kontroll i FASS rekommenderas.*

Beakta recidivrisken! För utläkning krävs ett förbättrat infektionsförsvar hos patienten.

Referenser för behandling av svampinfektioner se www.mpa.se information från Läkemedelsverket nr 6 nov 2005)

Toxoplasmosbehandling

Symtom är muskelvärk, trötthetskänsla i muskulaturen, neurologiska manifestationer. Diagnostik sker genom serologi eller påvisande av protozoer (mikroskopi eller PCR) i biopsi- och/eller annat provmaterial.

- tablett Daraprim[®] 75 mg x 1 i 3 dagar, sedan 50 mg x 1 (licensläkemedel)
+ tablett Sulfadiazin[®] 1 g x 4 (licensläkemedel)
+ folsyra dagligen mot folsyrebrist (Calciumfollinat 15 mg x1)

Behandlingstiden varierar, minst 4-6 veckor eller längre. OBS! Vid benmärgshämning och nedsatt njurfunktion kan Sulfadiazindosen behöva minskas och dosen av folinsyra höjas.

Även Imurel[®], Cellcept[®] och Valcyte[®] har benmärgshämmande effekt.

Alternativ behandling (Ex. vid sulfaallergi)

- tablett Daraprim[®] 75 mg x 1 i 3 dagar, sedan 50 mg x 1
+ kapsel Dalacin[®] 300 mg, 2 x 3
+ folinsyra dagligen mot folsyrebrist (Calciumfollinat 15 mgx1) eller
- tablett Daraprim[®] 75 mg x 1 i 3 dagar, sedan 50 mg x 1
+ mixtur atavakvon (Wellvone[®]) 750 mg x 2

Provtagning under behandling görs två gånger under första veckan, därefter en gång/vecka.

- Blodstatus
- Sulfakoncentration
- CyA-koncentration – risk för lägre Cya koncentration under sulfadiazinbehandling

Pneumocystis jiroveci (fd carinii) behandling

Symtom är torrhosta, feber, sänkt pO₂, röntgeninfiltrat. Diagnostik görs bäst genom provtagning från BAL-vätska och mikroskopering av protozoerna. Behandlingen utgörs av trimetoprimsulfa (15-20 mg trimetoprim/kg/dag), fördelat på 2-3 doser. Tabl Bactrim[®] forte eller Tabl Eusaprim[®] forte kan användas om magen fungerar. Reducera dosen vid nedsatt njurfunktion (se nedan). Halvera dosen efter terapisvar, total behandlingstid 3 veckor. Steroiddosen kan höjas i svåra fall.

Alternativa behandlingar är Pentamidin (Pentacarinat[®]), 4 mg/kg x 1 iv eller inhalation Pentacarinat[®] 400-600 mg/dag, eller vid måttligt svår sjukdom mixt Wellvone[®] 150 mg/ml, 5 ml x 2 (tillsammans med föda). Vid dessa behandlingar ges full dos i 3 veckor. Ett annat alternativ men med något mindre dokumentation är iv inj/Tabl Dalacin[®] (klindamycin) 600 mg x 3 i + Tabl Primaquine 15 –30 mg bas, (licenspreparat).

Behandling av pneumocystispneumoni med Bactrim[®] vid nedsatt njurfunktion:

<u>Kreatinin clearance</u>	<u>Trimetoprimdos</u>
>30 ml/min	15-20 mg/kg/dag uppdelat på 3-4 doser
15-30	15-20 mg/kg/dag uppdelat på 3-4 doser första 2 dagarna sedan 7-10 mg/kg/dag uppdelat på 2 doser
<15	15-20 mg/kg/dag uppdelat på 3-4 doser varannan dag

hemodialys

15-20 mg/kg/dag uppdelat på 3-4 doser första dagen
sedan 7-10 mg /kg efter varje dialys

15.5 Osteoporosprofylax

Preoperativt

Bentäthetsmätning ingår som rutinundersökning inför lungtransplantationsutredning.

Vid påvisad osteopeni eller manifest osteoporos rekommenderas en engångsdos zoledronsyra iv. infusion med samtidig calcium/d-vitamin substitution peroralt. Detta gäller alla patienter.

Skall meddelas inremitterande enhet som får ge infusionen.

Postoperativt

I de flesta fall skyddar engångsdosen med zoledronsyra för kommande steroidbehandling under 12-18 månader. Man bör överväga fortsatt substitution med perorala bisfosfonater därefter dvs efter första året, på patienter >60 års ålder eller yngre med känd osteopeni/poros. Singelterapi med calcium/d-vitamin är inte aktuellt utan ges alltid ihop med bensparande terapi.

Ny injektion med zoledronsyra SKALL INTE ges pga risk för negativ njurpåverkan postoperativt.

Till patienter som EJ erhållit preoperativt skydd och med känd osteopeni/poros bör denosumab ges. Det ges var 6:e månad subcutant och bör fortsätta regelbundet med samtidig calcium/d-vitamin substitution peroralt.

Denosumab kan ges oberoende av njurfunktion. Påbörjas behandling bör man alltså i motsättning till zoledronsyra INTE avsluta denna utan ge varje halvår framöver.

Ref: Svenska Osteoporossällskapet. Vårdprogram för osteoporos. 2015.

<http://www.svos.se/site/wp-content/uploads/2015/12/SVOS-vårdprogram-osteoporos-2015-1.pdf>

16. Bronkoskopisk infektions- och rejektionsdiagnostik

Indikationer för bronkoskopi med BAL och TBB:

- Rutinkontroll, sk. protokollbronkoskopier sker vid 1 m, 3 m och 1 år postoperativt.
- Vid nytillkomna symtom/infiltrat
Efter lungtransplantation kan infektion eller rejektion misstänkas vid nytillkomna symtom, nedsatt lungfunktion eller nytillkomna lungröntgenfynd. Primärt görs alltid lungfunktionsundersökning med registrering av FVC, FEV1, N2 samt lungröntgen. Därefter görs snarast bronkoskopi med BAL och TBB.
- Kontroll 4-6 veckor efter akut rejektion med rebronkoskopi.

Utförande av bronkoskopi med BAL

1. Före undersökningen

- patienten fastar efter kl 24 dagen innan, ej dryck 4 timmar före undersökningen
- morgonens Sandimmun Neoral/Prografdos tas kl 06 med lite vatten
- blodgruppering, aktuella prover (TPK >150, PK <1.2, APTT <45 sek)
- acetylsalicylsyrepreparat utsatt minst 3 dygn (kontrollera blödningstid)
- antikoagulantia utsatt minst 1 vecka (kontrollera PK)
- aktuellt EKG och lungröntgen tillgängliga för bedömning

2. Premedicinering inj. Atropin 0.5 mg subcutant och tabl. Stesolid 2 mg

3. Lokalbedövning av svalg (inhalation eller spray)

4. Bronkoskopi i narkos

- Fiberbronkoskopet förs ned via bitmunstycke alternativt transnasalt. Bronkträdet inklusive bronkanastomosen inspekteras.

5. Bronkioalveolärt lavage (BAL)

Vid förekomst av lokaliserade lunginfiltrat görs BAL från lunglob/segment motsvarande infiltratet.

Vid avsaknad av infiltrat görs BAL från mellanlob alternativt lingulalob. BAL genomförs med maximalt 100 ml PBS-lösning varav ca. 50 % återfås vid aspiration.

BAL-vätska fördelas på 4 sterila rör som märks enligt nedan. Ange alltid "lungtransplanterad patient".

- Ett rör märkt "allmänodling, direktmikroskopi inkl. legionella - SJUKHUSHYGIEN". Till
- samma rör bifogas även en remiss märkt "Pneumocystis jirovecii IF".
- Använd bakt-lab-remisser.
- Ett rör märkt "Mykobakterier direktprov och odling" / bakt-lab-remiss
- Ett rör märkt "BAL/ cytologlab-remiss
- 1 rör märkt " BAL"/patologlab-remiss SS

Proverna skall förvaras i kylskåp. Virolog- och bakt-prover förvaras utan tillsatser. Cytologprovet förvaras på is och lämnas direkt till cytologen. Endast dagtid.

6. Transbronkiell biopsi (TBB)

I röntgengenomlysning tas biopsier från den transplanterade lunga som innehåller röntgenförändringar. Om inga förändringar finns är valet av transplanterad lunga för biopsi fritt.

Biopsierna tas från i första hand underlob och mellanlob/lingulalob. Minst 5 biopsier tas varav högst två från samma segment. I första hand används liten alligatortång. Biopsierna förvaras i njurbiopsivätska.

Efter bronkoskopi skall patienterna vara fastande i 2.5 timmar (svalget bedövat) samt ligga till sängs på den biopserade sidan i 4 tim. Lungröntgen tas samma eftermiddag för att utesluta pneumothorax/blödning.

17. Postoperativa rutiner, 1:a vårdtillfället

På IVA/vårdavdelning

följs patienten dagligen den första tiden eller så länge patienten är instabil/semistabil, därefter enligt ordination:

- Hb, LPK, TPK
- CRP, APTT, PK
- Elektrolyt- och leverstatus, inklusive S-kreatinin, urea
- B-glukos
- lungröntgen de första postoperativa dagarna, eller så länge dränen sitter kvar; därefter vid behov
- CyA-koncentration/FK/everolimus/MPA-AUC-koncentration tages alltid enligt läkarordination
- MPA-AUC före utskrivning

18. Rehabilitering

Skall innehålla rehabiliteringsrutiner för avdelning, hjärtrehab, öppenvårdrehab. Sjukskrivningspolicy.

19. Återbesök, kontroller

Vid ett normalt postoperativt förlopp kan patienten förväntas kunna skrivas ut från sjukhuset efter ca 3-4 veckor.

Före utskrivning till hemmet måste patienten kunna klara sin medicinering, ha lärt sig att iaktta infektions- och rejektionssymtom samt kunna hantera sin mikrospirometer. Han/hon skall vidare ha tillägnat sig ett riktigt beteende för dränage och upphostning av sekret och slem från lungorna.

Efter utskrivningen kontrolleras immunosuppressionen med initialt veckovisa blodprovstagningar på hemorten. Dessa intervall glesas ut successivt, och efter första året brukar varannan månad kunna räcka för stabila patienter.

Patienten följer dessutom regelbundet sina spirometrivärden och rapporterar ev. avvikelser till mottagningen i Göteborg. Vid symtom eller noterad sänkning av lungfunktionen, vilket kan signalera lunginfektion eller rejektion, skall patienten läggas in för adekvat diagnostik vilket innebär klinisk undersökning, röntgen, transbronkiell biopsi och bronkoalveolärt lavage.

I övrigt sker regelbundna besök vid lungtransplantationsmottagningen i Göteborg vid 1, 2, 3, 4,5, 6, 9 och 12 månader postoperativt. Då kontrolleras spirometri, röntgen, immunosuppression och kliniskt status.

Mellan rutinkontrollerna på transplantationsenheten kontrolleras patienten av läkare på hemorten. Programmet för långtidsuppföljning av patienten omfattar ett antal lungfunktionstest, njurfunktionsmätningar mm.

Läkarbesök vid misstänkt lunginfektion/rejektion

Vid symtom, försämrad lungfunktion, eller nytillkomna lungröntgen-fynd som ger misstanke om infektion eller rejektion, skall patienten från hemorten under dagtid kontakta lungtransplantationsmottagningen på Sahlgrenska sjukhuset. Nattetid kontaktas avdelning 139, Sahlgrenska sjukhuset på tel nr 031-342 11 39.

Vid behov ordnas akut inläggning på avdelning 138. Vid ankomsten utförs akut lungröntgen och spirometri. Därefter bronkoskopi med TBB och BAL.

Tidsplan provtagning

Provtagning postoperativt på hemorten

- 3 veckor -6 veckor: 1-2 ggr/vecka.
- 3 månader -6 månader: 1 gång/ varannan vecka
- 6 månader- 12 mån: 1 gång/månad
- Därefter varannan till var 3:e månad

Prover som tas rutinmässigt (vid varje provtagningstillfälle):

- Blodtryck, puls, temperatur, vikt
- Hb, LPK, TPK, elektrolytstatus inkl. S-kreatinin och S-Urea
- Leverstatus (ASAT, ALAT, ALP, Bil)
- CRP, SR
- B-glukos
- Cyklosporinkonc./Fk506-konc. Och i förekommande fall everolimus/sirolimus (1 EDTA-rör), MMF - koncentration, MPA-AUC vid första vårdtillfället, 1, 3 och 5 årskontrollen.

Virusprover:

Kvantitativt reelltids PCR-CMV på patienter som är

A. CMV-mismatch: kvant. PCR CMV kontrolleras efter 12 t.o.m. 18 mån varannan vecka postoperativt.

B. CMV-positiva. PCR CMV kontrolleras efter 3-6 mån varannan vecka postoperativt därefter 1 gång/mån t.o.m. 12 mån.

C. EBV-mismatch: kvant. PCR EBV kontrolleras 6, 9, 12 och 24 månader postoperativt

Lipider

Provtagning 1 månad postoperativt, därefter var 3:e månad.

Bronkoskopi: se flik om Rejektioner

I samband med årskontrollerna bör följande undersökningar samordnas

Halvårskontroll

- Röntgen cor/pulm
- Fullständig lungfunktion
- Njurclearance (⁵¹Cr-EDTA-cl, iohexol- cl)
- Dietistkonsult (vid behov)

Årskontroll:

- A. Bronkoskopi (enbart första året, annars vid behov)
- B. HRCT torax
- C. Fullständig lungfunktion
- D. UCG (vid behov)
- E. Njurclearance (⁵¹Cr-EDTA-cl, iohexol- cl)
- F. Dietist (vid behov)
- G. Hudkonsult görs vid 9 månader och efter 5 år. Rutinremiss skickas inför 9 mån.

Årskontroller görs i Göteborg - övriga halvårskontroller görs på hemorten.