Hjerte- og lunge-

transplantasjon.

Thoraxkirurgisk avdeling, Rikshospitalet 2022

v. intensivsykepleier Gro Sørensen

Innhold

**[Introduksjon. s. 03](#Introduksjon)**

1. **[Behandlingskjede. s. 05](#Behandlingskjede)**
	1. [Forberedelse til mottak i intensivavdeling. s. 05](#ForberedelseTilMottakIIntensivavdeling)
2. **[Ansvarsfordeling ved Tx. s. 07](#AnsvarsfordelingVedTx)**
3. **[Prøver og undersøkelser i intensivavdelingen. s. 07](#PrøverOgUndersøkelserIIntensivavdelingen)**
	1. [Oppstart immunsuppressiv behandling. s. 08](#OppstartImmunsuppressivBehandling)
	2. [Hemodynamiske mål i intensivfasen s. 08](#HemodynamiskeMålIIntensivfasen)
	3. [Inotrope og vasoaktive medikamenter. s. 10](#InotropeOgVasoaktiveMedikamenter)
4. **[Potensielle tidlige postoperative komplikasjoner. s. 11](#PotensielleTidligePostoperativeKomplikas)**

* 1. [HjerteTx (Risikofaktorer). s. 11](#HjerteTx)
	2. [LungeTx (Risikofaktorer). s. 16](#LungeTx)
1. **[Den hjertetransplanterte pasient. s. 17](#DenHjertetransplantertePasient)**
2. **[Den lungetransplanterte pasient. s. 31](#DenLungeTransplantertePasient)**
3. **[Generell del: s. 45](#GenerellDel)**
	1. Innledning
	2. [Immunsuppresjon s. 45](#Medikamenter)
	3. [Rejeksjonsbehandling s. 54](#Rejeksjonsbehandling)

 7.4 [Andre medikamenter s. 56](#AndreMedikamenter)

[7.5 Interaksjoner s. 58](#AndreMedikamenter)

 7.6 [Transplantasjonsimmunologi s. 61](#Transplantasjonsimmunologi)

 7.7 Rejeksjonsdiagnostikk s.64

 7.8 [Hygiene og infeksjonsforebygging s. 67](#HygieneOgInfeksjonsbygging)

**[Referanser. s. 73](#Referanser)**

Introduksjon

Denne håndboken er en klinisk retningslinje og inngår i kunnskapsbasen for behandling av pasienter som gjennomgår hjerte-/lungetransplantasjon (transplantasjon av ett eller flere thoraxor­ganer fra en donor (giver) til en resipient (mottaker)). Det gis en kort oversikt over hele transplantasjonsprossessen for at man skal få en forståelse av hva organtransplantasjon innebærer for pasienten. Hovedfokus vil være den transplanterte pasient i intensiv- og inter-mediær­enheten; og de konkrete utfordringer/tiltak vi står ovenfor der.

Det blir tatt utgangspunkt i Forventet Forløp (FF) for hjerte-/ og lungetransplantasjon samtidig som de vanligste komplikasjonene vil bli beskrevet. Behandlingsplan vil kun omhandle det spesielle for den transplanterte pasienten.

I avsnittet om lungetransplantasjon vil det bli henvist til hjertetransplantasjon der sykepleie­utfordringer og tiltak er like.

Det spesielle med barnehjertetransplantasjon omtales i egne dokumenter. Se <https://ehandbok.ous-hf.no/document/56357>. Per i dag utføres ikke lungetransplantasjon på små barn. Ved lungetransplantasjon av tenåringer, følges voksenhåndboka.

Dersom ECMO/VAD og/eller IABP/IMPELLA er en del av behandlingen i forbindelse med transplantasjon, må manualene og prosedyrene for disse følges i tillegg.

Mottaker av organ, resipienten, omtales som ”pasienten” og ”han” i teksten.

Det henvises noen steder til statistikk fra ISHLT; tilbake til 2017. Det er fordi ISHLT ligger flere år bak i behandling av sitt materiale.

Forkortelser i teksten:

* Tx: transplantasjon, transplantert
* LURs: lungemedisinsk avdeling, sengepost
* KADs: kardiologisk avdeling, sengepost
* KIO: kardiologisk avdeling, overvåkingsenhet
* TKAIS: thoraxkirurgisk avdeling, sengepost og intemediærenhet
* TKAI: thoraxkirurgisk avdeling, intensiv

Håndboken avløser utgaven fra 2016. Det skal ikke forandres eller tilføyes noe i håndboken. Evt. kommentarer og mangler rapporteres til undertegnede eller avdelingsleder TKA som godkjenner av dokumentet.

Alle prosedyrer og retningslinjer som refereres til i tekst, er linket.

Henvisninger er satt inn fortløpende. I tillegg kommer andre e-håndboksdokumenter og en egen litteraturliste.

Revisjon august 2022.

Gro Sørensen, intensivsykepleier TKA.

**1. Behandlingskjede**

Resipient utredes på KADs eller LURs. Utredningsprogram tar ca 1 uke. Godkjenning gjøres
i tverrfaglig team som inkluderer kardiolog/thoraxkirurg eller lungelege/thoraxkirurg; ved tilleggs­lidelser også andre spesialister. Andre profesjoner involvert er transplantasjonssyke­pleierne, sykepleiere, sosionom, psykiatrisk sykepleier og/eller psykolog, fysioterapeut og ernæringsfysio­log. De fleste som er akseptert til hjerte- og lungetransplantasjon er hjemme i ventetiden, men opp mot 35 % av hjerteresipientene, færre lungeresipienter, er inneliggende i sykehus eller blir behandlet med LVAD (hjerte).

Resipienter i akuttfase kan være inneliggende på KIO eller [TKAI (se prosedyre for utredning fra ECMO](http://ehandbok.ous-hf.no/document/33531)). Forberedelse til operasjon skjer vanligvis i Akuttmottak; ved lang ventetid er pasienten på sin respektive sengepost. Alle hjerte-og lungeTx opereres på TKA og ligger 2-7 dager på TKAI postoperativt (etter Forven­tet Forløp). Noen av Tx pasientene flyttes til TKAs før de går tilbake til KIO, KADs eller LURs for rehabilitering. Alle hjerteTx har et opphold på Gaustad Hotel for videre opptrening før hjemreise; de er da dagpasienter på Tx enheten. LungeTx gjerne flytter videre til spesialsenter for lungerehabilitering Alle senere kontroller skjer på KADs/LURs.

**1.1. Forberedelse til mottak i intensivavdeling**

Mulig aktuell donor meldes til Transplantasjonskoordinator på Rikshospitalet og videre til vakthavende transplantasjonskirurg. Det han må avklare i samarbeid med ansvarshavende sykepleier (AHS) på TKAI er:

* Tidspunkt for evt transplantasjon.
* Plass-situasjon på TKAI.
* Om det er det pasienter på intensiv som kan klareres for intermediærenhet?
(Sam­arbeid med AHS TKAIS.)
* Om det er det snakk om en eller to transplantasjoner?

Vanligvis går det flere timer fra en transplantasjon blir bestemt til organet er i hus og inn-
gre­pet kan begynne. Det vil si at personalet på TKAI har god tid til å organisere/legge forholdene til rette (plass, ekstra personell med mere) for mottak av transplantert pasient.

Ansvarshavende sykepleier TKAI:

* Er ansvarlig for at mottak av pasient er forberedt mht. personale, plass, papirer, seng, spesial­madrass.
* Delegerer praktisk arbeid rundt mottak helt eller delvis til sykepleier som skal ta imot.
* Orienterer AHS TKAIS om situasjonen hvis behov for overføring av pasienter.

Når transplantasjon er meldt:

* Hvem skal transplanteres? Navn og fødselsnummer.
* Gå inn i DIPS og forberede mottak av pasient (les utredningsnotat fra sosionom, immunsuppre­sjonsnotat, tilsynsnotat Tx.spl og tilsynsnotat fra omvisning på TKAI) . Spesielle hensyn å ta? Tilleggslidelser? Pasientens preoperative situasjon? Tilstand ved ankomst sykehuset?
* Dagens populasjon av transplantasjonsresipienter er sammensatt; pasientene er ofte svært syke, har vært operert mange ganger før og kan ha mange tilleggslidelser (for eksempel GUCH, HVHS, stråleskader). Derfor er forberedelse viktig.
* Sjekke pasientens seng. Legge Tempurmadrass hvis behov.
* Ta imot evt. pårørende som blir fulgt til avdelingen fra akuttmottaket eller posten. Vise pårørenderom. Avtale informasjon etter operasjonen og utveksle telefonnummer.

Gjøre klar papirer/dataskjema:

* Ta ut 2 ark med pasientetiketter i DIPS.
* Skrive inn i operasjonsprotokoll og Tx-protokoll.
* Intensivskjema (Metavision).
* Oppholdsperm.

Gjøre klar sengeenheten:

Transplanterte prioriteres til enerom. De skal være mange uker i sykehuset etter transplanta­sjonen og vil ha større behov for ro, døgnrytme og skjerming. Sengeenheten forberedes som til annen pasient. Se: [Klargjøring og kontroll av pasientenhet til voksne på TKAi1](http://ehandbok.ous-hf.no/document/11954)

I tillegg: 3 sugeuttak til dren ved lungetransplantasjon.

**2. Ansvarsfordeling ved Tx**.

Operatør:

Følger pasienten til Intensiv fra operasjon. Forordner immunsuppresiv behandling etter immun­notat i pasientens journal. Dokumenterer retningslinjer for behandling frem til neste ordinære pasientgjennomgang. Informasjon til pårørende.

Ansvarsområde Tx overlege:

Vakthavende Tx overlege har på sin vakttid overordnet ansvar for forordning av immun­suppressiv behandling og andre medisinske spørsmål/problemer knyttet til transplantasjonen. Dette gjelder også når pasienten er flyttet til TKAIS. Tx overlege har rådgivende-/tilsynsfunk-sjon ved kirurgiske spørsmål når pasienten er flyttet til KAD/LUR.

*(*[*https://ehandbok.ous-hf.no/document/112849*](https://ehandbok.ous-hf.no/document/112849)[*https://ehandbok.ous-hf.no/document/112849akthavende*](https://ehandbok.ous-hf.no/document/112849akthavende) *TX/ECMO/VAD overlege TKA)*

Ansvarsområde lungelege/kardiolog:

Så lenge pasienten er inneliggende i Thoraxkirurgisk avdeling har lungelege og kardiolog råd-givende-/tilsynsfunsksjon. De skal om mulig delta på felles pasientgjennomgang. De har ikke forordningsrett i Metavison så lenge pasienten er på TKA.

**3. Blodprøver og undersøkelser postoperativt**

* Blodprøver daglig i intensivfasen («pakke» innhold i DIPS som heter «stor postope­rativ, voksen» – stryk INR som vanligvis ikke er nødvendig hos Tx pasienter).
* Hb, Trc, Hvite, Na, K, P, Mg, Asat, Alat, Afos, LD, GT, CK, CK-MB, Amylase.
* Karbamid, Kreatinin, Bilirubin, CRP, Tot.protein, Albumin.
* Andre prøver på klinisk indikasjon.
* Konsentrasjonsprøve av Ciclosporin/Takrolimus tas umiddelbart før medikamentet
gis klokken 09:00.
* Bakteriologi etter avdelingens rutiner.
* CMV–DNA kvantitativ prøve (i Dips), fra 7. postoperative dag og ukentlig, manda­g eller torsdag.
* Rtg thorax daglig.
* Vekt daglig.
* EKG første postoperative dag, unntatt ved ventrikkel-/sekvenspacing.
* Hos hjerteTx: EKKO daglig så lenge pasienten er på intensiv.
* Hos lungeTx: Bronkoskopi 1. og 3.postoperative dag + på klinisk indikasjon.

**3.1. Oppstart immunsuppresjon**

*[HjerteTx: oppstart av IMMUNSUPPRESJON Hjertetransplanterte pasienter (DOK-ID: 23997)](http://ehandbok.ous-hf.no/document/23997)*

[*LungeTx: oppstart av IMMUNSUPPRESJON Lungetransplantertepasienter (DOK-ID: 61340)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/61340)

Oppstart av IMMUNSUPPRESJON lungetransplanterte pasienter (dok-ID 23997)

**3.2. Hemodynamiske mål i intensivfasen**

* HR 100-120 (CO = Slagvolum x HR) HjerteTx.
* SR
* MAP > 70 mmHg (70-90)
* CVP < 12 mmHg
* PCWP 10-20 mmHG
* CI > 2.5 l/m2
* SvO2 > 65 %

Extern pacemaker skal være tilkoblet eller tilgjengelig på rommet for HjerteTx.

Hemodynamikk HjerteTx:

Iskemi og reperfusjon kan forårsake diastolisk dysfunksjon med redusert fyllning av venstre ventrikkel. Reperfusjonsskade begrenser Frank Starlingmekanismen med økt slagvolum som reaksjon på økt preload i form av fyllning. Derfor er det nødvendig med kronotrop støtte for
å øke CO. (CO=Slagvolum x HR). Dette gjøres vanligvis med Isoprenalin og ekstern pace­maker med et ordinert ønske om frekvens 100-120 de første dagene.

Hemodynamikk LungeTx:

Iskemi og reperfusjon kan gi lungeødem; såkalt reperfusjonsødem; og forlenge respiratorbe­handling og intensivopphold. Forebygging av reperfusjonsødem er essensielt. Det innebærer blant annet streng væskerestriksjon, diuretikabehandling og optimalisert sirkulasjon .

**3.3. Inotrope og vasoaktive medikamenter**

Det er ingen sterkere anbefalinger enn «level of evidence C» på bruk av de forskjellige ino­trope og vasoaktive medikamentene fra ISHLT. Bruken bygger mye på lokale tradisjoner.

*Kirklin JK et al; ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Patients.*

**0**: Ingen påvirkning

**+**: Liten påvirkning

**++**: Påvirkning

**+++**: Stor påvirkning

**++++**: Svært stor påvirkning

**4.1 P****otensielle tidlige postoperative
komplikasjoner – HjerteTx**

(fra ISHLT: Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation, J Heart Lung Transplant 2014;33:327-340)

Akutt høyresvikt

Definisjon: lavt hjerteminuttvolum (CO) uten normalt samsvar mellom fyllningstrykkene (CVP>PWCP) og uten pulmonal hypertensjon. CI↓, SVO2↓, timediurese ↓.

**Behandlingsstrategi:**

* Avlaste høyre hjertekammer/redusere venøs retur ved å dilatere.
* Tilpasse inotrop og vasoaktiv støtte.
* MAP> 70 mmHg av hensyn til koronarperfusjon.
* Evt selektiv lungekardilatasjon (NO, prostacykliner, Flolan®, Sildenafil®).
* Negativ væskebalanse.
* Følges med EKKO.
* Kan være aktuelt med ekstern RVAD eller ECMO.

Se algoritme s. 15.

Akutt/primær graft svikt HjerteTx

Definisjon: Lavt hjerteminuttvolum (CO) pga biventrikulær svikt umiddelbart postoperativt uten at det foreligger blødning eller pulmonal hypertensjon. Dette kan sees i løpet av de første 24-48 timene etter transplantasjon når graftet (hjertet) restitueres etter iskemitiden. Kan for­veksles med akutt rejeksjon.

*(*[*Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation*](http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2814%2901005-5/fulltext)*(Consensus Conference)*J Heart Lung Transplant. 2014 Apr; 33(4):327-40)

**Behandlingsstrategi:**

* Ved akutt graft svikt kreves samme behandling som ved annen alvorlig hjertesvikt.
* Inotrop støtte i form av Adrenalin, Isoprenalin, Dopamin eller Corotrop vil være nødvendig. (Vurder også Levosimendan).
* MAP > 70 for å opprettholde god urinproduksjon.
* Akutt graft svikt er vanligvis reversibelt; derfor er det også en indikasjon for å bruke ECMO hvis behov.
* Hvis hjertefunksjonen ikke skulle reverseres så kan det være aktuelt med listing for retransplantasjon, selv om resultatene er dårlige (relativ kontraindikasjon).

Risikofaktorer hos donor:

* Alder
* Dødsårsak
* Traume
* Kardiell dysfunksjon
* Venstre ventrikkel hypertrofi
* Klaffefeil
* Inotropi
* Komorbiditeter (DM, hypertensjon)
* Sepsis
* Stoff/alkoholmisbruk
* Hormonell behandling

Risikofaktorer hos resipient:

* Alder
* Vekt
* Mekanisk støtte
* Medfødt hjertefeil
* Multiple reoperasjoner
* LVAD eksplant
* Komorbiditeter ( nyre-/leversvikt, DM)
* Respiratoravhengig
* Forhøyet PVR
* Multiorgan transplantasjon
* Antistoffer
* Retransplantasjon

Risikofaktorer kirurgi:

* Iskemitid
* Donor-resipient mismatch kjønn
* Donor-resipient mismatch organstørrelse
* Ikke-kardiell organdonasjon
* Erfaring i hente team donorsykehus
* Senter volum og erfaring
* Behov for multiple transfusjoner
* ”elektiv” vs urgent transplantasjon

Donor/resipient størrelse «mismatch»

Luftveiskompresjon og lavt cardiac output kan være et problem som følge av «mismatch», men som regel forbigående. Åpen sternum og forlenget respiratortid kan være nødvendig. Diuretikabehandling for å minske vevsødem og hjertestørrelse.

Sekundær graftsvikt:

Definisjon: Biventrikulær svikt med årsaksforklaring; hyperakutt rejeksjon, pulmonal hypertensjon eller kirurgisk komplikasjon.

Hyperakutt rejeksjon:

Skyldes antistoffer hos pasienten som følge av tidligere transfusjoner, kirurgi, transplanta­sjoner, blodtypemismatch eller tidligere graviditet. Den viser seg som biventrikulær svikt uten pulmo­nal hypertensjon. Hyperakutt rejeksjon er sjelden men kan forekomme innen 24-48 timer etter Tx. ECMO kan være indisert.

Behandling skjer i samarbeid med nefrolog og innebærer plasmaferese, humant immunglobulin (Kiovig®) og Rituksimab (MabThera®). Behandling gjentas over 3-5 dager. Hvis pasienten har kjente antistoffer, er det aktuelt med plasmaferese som forebyggende behandling både pre-/og postoperativt. Sjekk immunnotat i journalen.

Arytmi

Hjertet vil ha lav frekvens pga denervasjon, iskemi og reperfusjon til det har kommet seg (organ recovery); noe som vanligvis tar cirka syv dager. Derfor er inotrop/kronotrop støtte viktig; det samme er muligheten for ekstern pacing. Hos pasienter som har stått på Cordarone preoperativt, vil det på grunn av lang halveringstid, ta lenger tid før adekvat hjertefrekvens er etablert. Den vanligste arytmien hos hjerteTx er supraventriculær tachycardi; noe som ofte skyldes inotropi/kronotropi. Negativ elektrolyttbalanse kan være en annen årsak. Andre arytmier som atrieflimmer og ventrikkeltachycardi behandles vanligvis med Cordarone®. Utelukke rejeksjon ved VT løp (ekko, kombinasjon med andre rejeksjonssymptomer, klinisk tilstand).

Hypertensjon

Hypertensjon er mer vanlig lenger ut i forløpet som bivirkning til immunsuppresjon. Det behandles vanligvis med Ca-antagonister som Adalat Oros®.

Nedsatt nyrefunksjon

Forbigående nedsatt nyrefunksjon er vanlig i forbindelse med hjerteTx; både som følge av selve hjertesvikten, operasjonstraume og nyretoksiske medikamenter (Interleukin2 hemmere, antibiotika).

Behandlingsstrategi:

* Øke hjerteminuttvolumet
* Øke nyrenes perfusjonstrykk
* MAP 70-90 mmHg. Titrere loop-diuretika som Furix®; evt som kontinuerlig
infusjon, til ønsket timediurese.
* Unngå overvæsking; maks væskeinntak (inkludert infusjoner) forordnes daglig.
* Måle timediurese/daglig vekt.
* Vurdere prismax behandling



**4.2 Potensielle tidlige postoperative
komplikasjoner – LungeTx**

Akutt/primær graftsvikt:

Primær graftsvikt oppstår innen 72 timer postoperativt. Definisjon (ISHLT): nedsatt compliance i lungene og lungeinfiltrater på rtg thorax.

*(*[***Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation***](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2817%2931923-X/fulltext)*(Consensus Statement*) J Heart Lung Transplant. 2017 Oct;36(10):1097-103.)

Symptomer/kliniske tegn:

Diagnose settes ved at en ser nedsatt oksygenering, dårlig lungecomplianse, infiltrater på lungene. Fyllningstrykket i venstre atrie vil være normalt til lavt mens PVR stiger og intra-pulmonal shunting øker. En mener dette kan ha sammenheng med iskemi-reperfusjonsskade og såkalt reperfusjonssjonsødem . Dette har igjen sammenheng med iskemitid og tid på hjerte-lungemaskin.

Risikofaktorer hos donor:

* Kvinnekjønn
* Rase
* Lukket hodeskade eller intrakraniell blødning
* Volumbelastning
* BAL positiv bakterieprøve
* Økte Il (Interleukin), I6 og Il8 nivåer
* Forlenget iskemitid

Risikofaktorer hos resipient:

* Primær pulmonal hypertensjon
* Plassforhold i pleura
* Leversvikt med bilirubin > 34 µmol/l
* Transfusjonsbehov

Risikofaktorer kirurgi:

* Tidligere kirurgi
* Tidligere pleurodese
* Pleurafibrose

Se også risikofaktorer HjerteTx og potensielle postoperative komplikasjoner hos HjerteTx.

Nervus phrenicus skade:

Diafragmaparese kan komplisere det postoperative forløp. Det viser seg ved nedsatt thorax-bevegelighet; sideforskjell i thoraxbevegelse, nedsatt bruk av mellomgulvsmusklatur og problemer med avvenning fra respirator.

**5. Den hjertetransplanterte pasient**

De vanligste indikasjonene for hjertetransplantasjon er kardiomyopati og ischemisk hjerte-sykdom. Medfødte hjertefeil, klaffesykdommer eller andre sjeldne hjertesykdommer kan også være indikasjon. Kjønnsfordeling: ca 20 % kvinner. (statistikk ISHLT)

Det er mer enn 200 transplantasjonssentra over hele verden som melder sine resultater for hjertetransplantasjon til ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation).
I følge ISHLT var det pr 1002-2019 rapportert >115 000 hjertetransplantasjoner.

Indikasjoner: Hjertesvikt med forventet levetid < 6-12 mnd. All annen medisinsk,
evt kirurgisk behandling, skal være forsøkt eller uaktuell

*(Mehra MR et al. International Society for Heart and Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant 2016; 35 (1):2-23*). *Prioritering for hjertetransplantasjon ved Kardiologisk avdeling OUS (https://ehandbok.ous-hf.no/document/113120*

Kontraindikasjoner: Medisinsk utredning til transplantasjon består av klinisk undersøkelse og supplerende prøver for å utelukke andre alvorlige lidelser og kartlegging av eventuelle risiko-faktorer i forhold til å oppnå et vellykket resultat. For at resipienten skal profitere på en trans-plantasjon, må det foreligge et rehabiliteringspotensiale. Livsviktig og livslang medikasjon med immunsuppressive medikamenter etter transplantasjon forutsetter at resipienten er moti-vert for å ta ansvar for egenoppfølging. Det forutsettes også vilje og evne til et tett og livslangt samarbeid med helsevesenet. Rusmisbruk er ikke forenlig med dette. Ved malign sykdom må pasienten i regelen være ferdigbehandlet og recidivfri over en gitt periode. Infeksjon som er ubehandlet eller ikke lar seg behandle er en kontraindikasjon (med unntak av pasienter med Cystisk Fibrose og LVAD pasienter).

Spesielle kontraindikasjoner ved hjertetransplantasjon:

* Pulmonal hypertensjon med betydelig forhøyet lungekarmotstand. Tilstanden kan medføre utvikling av transplantatsvikt umiddelbart postoperativt. Lungekarmotstand måles og vurderes i utredningsfasen ved høyresidig hjertekateterisering med trykk-måling i det lille kretsløp.
* Uttalt perifer og/eller cerebral karsykdom. Dette opptrer ofte sammen med iskemisk hjertesykdom og kan være et betydelig problem både på kort og lang sikt og må vurderes nøye i utredningsfasen. Karsykdom kan også forverres av immunsuppressiv behandling.
* Irreversibel lever- eller nyresvikt. Moderat flerorgansvikt som følge av hjertesvikt er ikke kontraindisert og vil som regel bedres etter en hjertetransplantasjon. Derimot vil svikt i andre organer som følge av annen grunnlidelse, kunne forverres etter hjerte-transplantasjon.

Utredning:

Utredningen foregår på Rikshospitalet med et forventet tidsperspektiv på 1 uke. I tillegg til prøver og undersøkelser skal pasienten i denne perioden forberedes på hva hjertetransplan-tasjon innebærer og hva som forventes med hensyn til egeninnsats og egenkontroll både i ventetid og etter operasjon. I noen tilfeller foregår deler av utredningen (prøver/under-søkelser) på et annet større sykehus, men oppsummering og vurdering foregår på Rikshos-pitalet. De fleste pasientene venter hjemme på innkalling til transplantasjon. De må være til-gjengelig til enhver tid på mobiltelefon da transplantasjon skjer på kort varsel. Ventetiden kan vare fra dager til måneder og år. I ventetiden er pasienten jevnlig inne på Rikshospitalet til kontroll. Han må ellers ta kontakt med sykehuset hvis det oppstår forandring i helsetilstanden, for eksempel ved infeksjon.

Pasientansvarlig sykepleier og/eller transplantasjonssykepleier har jevnlig telefonkontakt med pasienten i ventetiden for å kunne støtte og veilede samtidig som en blir oppdatert på pasie-ntens nåværende helsetilstand.

I ca 35 % av tilfellene er resipientens tilstand slik at han ikke kan være hjemme i ventetiden. Han er da inneliggende på lokalsykehus eller et større sykehus avhengig av tilstand, behov for inotropi og eventuelt assistert sirkulasjon. Hyppigste form for assistanse er IntraAortic Baloon-
Pump (IABP). I de mest marginale tilfeller er recipienten koblet til ECMO (ExtraCorporal-MembranOxygenation) eller annen mekanisk sirkulasjonsstøtte (implanterbar LVAD) for å opprettholde funksjonen av alle vitale organer (). Med intern LVAD kan pasienten være hjemme i ventetiden.

*(Hoel T, Fiane A. Behandling av akutt og kronisk hjertesvikt med mekanisk støtte. Kirurgen.no 2008; 3.)*

For pasient og pårørende handler ventetiden om å forberede seg best mulig fysisk, mentalt og sosialt på det som ligger foran dem. Med det menes blant annet at pasienten er i en optimal ernæringssituasjon, at optimalt fysisk nivå opprettholdes, at han er fri for infeksjoner, over-holder eventuell væskerestriksjon og opprettholder håp.

Kirurgi: Hjertetransplantasjon utføres via sternotomi. Pasienten er koblet til hjertelunge-maskin under inngrepet. Det settes pacemakertråder både på atrier og ventrikler peroperativt. Det gir best resultat hvis iskemitid ( tid som organet er uten perfusjon) er <4 timer fra uttak av hjertet til det igjen begynner å slå.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| FORVENTETFORLØP Hjerte | Fase: Intensiv, 0-24 t postoperativt | Fase: Intensiv, 24-72 t postoperativt |
| Kommunikasjon | Grad av våkenhet er observert og dokumentert. Samarbeider ved respiratoravvenning. Gir reaksjon på tiltale. | Pas. er orientert for tid, sted og situasjon. |
| Kunnskap/ utvikling |  | Informert om/forstår viktigheten av å formidle evt. ubehag, forandringer og behov (rejeksjon, smerte). |
| Respirasjon/ sirkulasjon | Extubert innen 12 t postop. Uanstrengt resp.mønster m/02t tilførsel på PF/nesekat. Sa02 >90-95%. Mobiliserer sekret ved egen hostekraft.Observasjoner ift graftsvikt og rejeksjon etter protokoll.Sirkulasjon stabil med avtagende blødning. Hjertefrekvens/BT innen gitte grenser med inotropi/dilatasjon. Oppnår timediurese på ønsket nivå med diuretika. Har normal sentraltemp og er varm perifert. | Opprettholder adekvat spontanrespirasjon. Fortsatt 02 nesekat. Sa02 > 95%. Mobiliserer sekret ved egen hostekraft. Start minipep. BT reguleres med infusjoner + evt pr.os med. Hjertefrekvens på ønsket nivå m/isoprenalin. Normal sentraltemp.,varm perifert. Veies daglig. Balanse mellom væske inn/ut; måles. |
| Ernæring | Drikke 4 t etter extubering, evt spise hvis ønsket. Bl.s 4-10; insulin etter forordning. Ventrikkelsonde sep. ved ekstubering. | Tolererer væske pr os. Har begynt med fast føde. Vitaminer. Pravastatin. Matinntak dokumenteres. Væskeinntak fordeles på døgnet. |
| Eliminasjon | Kvalme forebygges. | Startet m. laxantia. Nedsatt urinproduksjon forventes. Har urinkateter. TDmåling/dokumentasjon. |
| Hud/vev | Munnstell x3 + v/behov. Adm. AB profylakse. Observert sår,innstikksteder,slimhinner. Ikke tegn til infeksjon. Hygieneprinsipper etter standard. Trykksårprofylakse; evt antidecubitusmadrass. | ADL m/hjelp av 1 person. Observert sår, innstikksteder,slimhinner. Ikke tegn til infeksjon. Ikke tegn til trykkskader påført per-postoperativt. |
| Aktivitet | Dokumentert motorikk for alle ekstremiteter. Bevare ro rundt pasienten. | Opp på sengekant/ut på gulvet 1. po dag. Økende aktivitetsnivå etter pas individuelle tilstand. Inntar måltider i stol fra 2.po dag. |
| Søvn |  | Min. 2 søvnfaser sammenhengende nattesøvn. |
| Smerte/ sanseinntrykk | Angir akseptebel smertelindring etter NRS skala tilstrekkelig for respirasjon og assistert bevegelse.  | Angir akseptabel smertelindring etter NRS skala tilstrekkelig for respirasjon og assistert bevegelse. Obs smertebeh. før aktivitet/fysioterapi.  |
|  |  |  |
| Psykososialt | Pårørende gitt info og mulighet til å se pas. Pårørende kjenner til besøksrutiner og hygienerutiner i avd. | Samhandler med besøkende og helsepersonell. Gir uttrykk for egen opplevelse av situasjonen. |
| Åndelig/ kulturelt | Behov er kartlagt, dokumentert og tas hensyn til. | Behov er kartlagt, dokumentert og tas hensyn til. |
| Velvære | Pas. har et sengeleie som oppleves behagelig, er smertelindret og trygg. Får fortløpende informasjon. | Pasienten kjenner seg rolig og trygg. |
| Sammensatt  status | Preop.status er kjent og tatt hensyn til. Pasienten følger FF. Tiltak iverksatt v/ evt avvik. | Pasienten har fortsatt behov for vasoaktive medikamenter og invasiv overvåking.  |
| Sengekategori | TKAI sengekat. III d | TKAI sengekat. III d |
| Forordninger | Monitorering e. protokoll. Hemodynamiske parametre (BT grenser, CVP, hjertefrekvens). Blodsukkernivå. Medikamenter.EKG tas av nattevakt. Rtg thorax. | Væskemengde pr døgn. Sep thoraxdren. Rtg thorax, bakteriologi, ekko e.protokoll.Sandimmun Neo/Prograf doseres på etterm. ( A+ D dose). Bl.prøver kl 04 så lenge pas er definert intensivpas. Cya/takrolimuskonsentrasjon 09. |
| Dokumentasjon | Forberedt til mottak av pasient, lest Dips; notat fra tx.spl, sosionom, tilsyn TKAI.  | MetavisionDokumentere minipep, munnstell, skyll av venekanyler. |
| Prøver og u.s. | Etter protokoll; evt individuell tilleggsforordning. | Etter protokoll. |
| Andre tjenester | Melderutine m.navn/fødselsdato/diagnose via vakthavende kirurg.Rekvirere fysioterapi. | Fysioterapi x2 til faste tider. Sykepeier følger opp minipep/evt andre fysioterapi-forordninger.EKKO. |
| Delmål / resultat | Pas er sirkulatorisk og respiratorisk stabil , har ingen postoperative komplikasjoner eller nevrologiske avvik. | Økende aktivitetsnivå og funksjonsnivå ift grunnleggende behov. Er fri for infeksjon. Flytteklar ut av intensiv dag 3-7, til TKAs eller KAD avhengig av overvåkingsbehov og kirurgiske problemstillinger. |

Behandlingsplan for intensivfase

Pasienten regnes som intensivpasient så lenge han er avhengig av kontinuerlig tilførsel av vasoaktive medikamenter og/ eller kontinuerlig invasiv overvåking av vitale parametre.

Postoperativt forløp er i stor grad avhengig av preoperativ situasjon. En pasient som har ligget i sykehus avhengig av inotropi og assistert sirkulasjon har et helt annet utgangspunkt enn den som har ventet hjemme i kjente omgivelser og har hatt kapasitet til noe daglig aktivitet.

Pasienten kommer intubert til intensiv. Han har arteriekanyle, sentralt venekateter, diverse venekanyler, urinkateter, ventrikkelsonde, pacemakertråder og to retrosternale dren. Ved hemodynamiske utfordringer vil det også være lagt inn pulmonalarteriekateter (SwanGanz).

Mål for intensivfasen er at pasienten er respiratorisk og hemodynamisk stabil, har et økende aktivitetsnivå, er fri for infeksjoner og flytteklar ut av intensivenheten senest femte post-operative dag.

Respirasjon

Mål: Pasienten er ekstubert innen 12 timer postoperativt; har spontan respirasjon med O2 tilførsel på puritanfukter/nesekateter og SaO2 >90. Mobiliserer sekret ved egen hostekraft.

Kunnskap: På grunn av immunsuppresjon er det spesielt viktig å unngå infeksjoner også i luft-veiene, og derfor tilstrebes ekstubering så snart klinisk tilstand tillater det. Når den hjerte-transplanterte kommer fra hjemmet og har hatt en etter forholdene aktiv ventetid, forventes det ingen spesielle respirasjonsproblemer postoperativt. Den transplanterte vil da ha de samme behov postoperativt som enhver hjerteoperert pasient. Har den transplanterte vært i respirasjonssvikt og hatt behov for intensivbehandling på forhånd, vil dette kunne forlenge intensivfasen. Ved postoperative komplikasjoner kan pasienten ha behov for langvarig respirator-behandling. Utfordringer/observasjoner/tiltak i forhold til respirasjon blir som hos andre intensivpasienter.

Sirkulasjon

Mål: Hjertefrekvens på ønsket nivå. Hemodynamisk stabilitet.

Kunnskap:

Det nye hjertet mangler innervasjon fordi hjertenerver blir kuttet ved det kirurgiske inngrepet. Det betyr at hjertefrekvensen ikke styres av det autonome nervesystemet, men av katekolami-ner. Det tar noen dager før dette stabiliseres. På grunn av manglende vaguspåvirkning vil også hvilepulsen være noe høyere enn vanlig, og den blir ikke like lett påvirket av aktivitet. En

hjertetransplantert må derfor bruke lenger tid på oppvarming/nedtrapping enn normalt og vil lett oppleve dyspnoe ved rask aktivitetsøkning. De første dagene postoperativt vil hjertets minutt-volum i liten grad være påvirkelig av øket slagvolum ved økt fyllning; derfor økes hjertefrekvensen til 100-120 ved hjelp av Isoprenalininfusjon og/eller pacemakerbehandling.

Vanlig tidsperspektiv for Isoprenalinbehandling er 3-5 dager. Selv om hjertefrekvensen er på ønsket nivå rett etter operasjonen ved egen hjelp eller pacemaker opprettholdes vanligvis beh-andling både pga den inotrope virkningen og dets vasodilaterende effekt bl.a. på lungekrets-løpet. Hos pasienter som har fått behandling med amiodarone (Cordarone®) preoperativt kan det ta dager/uker før hjerterytmen stabiliserer seg (lang halveringstid, depressiv effekt på det nye hjertet). Antikolinerge medikamenter (Atropin®) har ingen effekt på et transplantert hjerte på grunn av manglende parasympatisk innervasjon.

Tiltak:

* Det skal **alltid** være ekstern pacemaker tilgjengelig hos den hjertetransplanterte i intensivfasen i tilfelle hjertefrekvensen skulle falle under ønsket nivå og doseøkning av Isoprenalin® ikke har effekt.
* **Alltid** bruke skiftepumpe på Isoprenalin® for å unngå fall i hjertefrekvens.
* Ønsket hjertefrekvens skal skrives på overvåkingskurve daglig av ansvarlig lege.
* Når Isoprenalin® seponeres, skal ekstern pacemaker være koblet til i sensemodus i
en overgangsfase.
* Ved pacemakerbehandling skal ansvarlig lege sjekke egenrytme og terskelverdier daglig.
* Alarmgrenser for hjertefrekvens på scopet skal forandres/være mer snever enn scopets automatiske ”voksen-innstilling”. Eksempel nedre grense 110 når ønsket nivå er 120.
* EKG tas første postoperative dag. Skal tas selv om pasienten atriepaces.

Aktuelle observasjoner:

Arytmier og ledningsforstyrrelser. Se s. 14

Pulmonaltrykk:

Se også s. 18. Vasodilaterende behandling med Nitroprussid® er vanlig de første dagene post-operativt for å holde arterielt blodtrykk på ønsket nivå og for å senke trykket i lungekretsløpet der det har vært tendens til preoperativ pulmonal hypertensjon. Isoprenalin® har også en dila-terende effekt på lungekar.

Perifer sirkulasjon:

Observeres med hudfarge, kapillærfyllning, fotpulser, hudtemperatur og diurese.

Blødninger:

Blødning på dren er en viktig postoperativ observasjon. Det er ofte større blødningsvolum på dren hos hjertetransplanterte de første timene enn hos andre hjerteopererte på grunn av pre-operativ antikoagulasjonsbehandling. Årsak til antikoagulasjonsbehandling preoperativt er faren for trombedannelse med påfølgende embolier i atrier eller i en dårlig fungerende ventrikkel. Blødning som ikke avtar i løpet av operasjonsdøgnet og etter medikamentell behandling (individuell vurdering) krever vanligvis kirurgisk behandling.

Tamponade:

Kontroller at drenene er åpne slik at tamponade ikke oppstår. Tegn på tamponade er nedsatt timediurese, stigende CVP(sentralt venetrykk) og fallende arterietrykk. Tamponade krever umiddelbar operativ behandling (evakuering). Det samme gjør blødning som ikke avtar i løpet av operasjonsdøgnet (individuell vurdering). Blødning/tamponade er den vanligste kirurgiske komplikasjon etter hjertetransplantasjon.

Tamponadetegn:

* Nedsatt timediurese
* Stigende CVP
* Fallende arterietrykk
* Stigende lactat
* Fallende SvO2

Kroppstemperatur:

Sentraltemperatur forventes å være normal postoperativt. Temperatur måles kontinuerlig første døgnet, deretter morgen **og** kveld, og ved mistanke om feber. Husk at kortisonpreparater påvirker kroppstemperaturen og kan på den måten kamuflere en infeksjonsutvikling. Temperatur > 37.5 °C regnes som feber på grunn av dette. Temperatur

> 38.5 ºC regnes som en ustabil, potensielt livstruende, situasjon til årsaken er avklart.

*Hos en transplantert skal det* ***alltid*** *måles rektal temperatur så sant det ikke er innlagt blæretemperaturmål, er kombinert med ECMO-behandling eller det
måles blodtemperatur via SwanGanzkateter.*

Tegn til rejeksjon (avstøtning):

Rejeksjon kan alltid oppstå hos en transplantert pasient. (Se avsnitt om immunologi). Den kan komme akutt og medføre store hemodynamiske forstyrrelser, eller den kan ha mer vage symptomer. Symptomene på rejeksjon er ofte svært uspesifikke. De kan lett forveksles med en naturlig følelsesmessig reaksjon som følge av pasientens nye livssituasjon og operative inngrep eller med infeksjonstegn. Det ene utelukker heller ikke det andre. De vanligste rejek-sjonstegn er: generell uro eller uvelbefinnende, ”influensafølelse”( muskelsmerter, hodepine), humørsvingninger, temperaturstigning, arytmier (for eksempel supraventrikulær eller ventri-kulær ekstrasystoli), blodtrykksfall, væskeretensjon/vektoppgang. Myocardbiopsi er den ene-ste sikre prøven for å stadfeste en rejeksjon. Hjertetransplanterte overvåkes med biopsi

ukentlig de første åtte ukene postoperativt, deretter med lengre mellomrom, så årlig fra ett år postoperativt. Den eneste måte å forebygge en rejeksjon på er ved en nøyaktig dosering og regel-messig inntak av immunsuppressive medikamenter. Overvåking med biopsi og observasjoner på rejeksjonstegn er for å kunne avdekke en rejeksjon og sette i gang behandling på et tidligst mulig stadium.

Rejeksjonstegn:

* Uro
* Uvelbefinnende
* Muskelsmerter
* Temperaturstigning
* Væskeretensjon
* Vektoppgang
* Ekstrasystoli – arytmi
* Blodtrykksfall

Nyrefunksjon og væskebalanse:

Nyrefunksjon er ofte forbigående nedsatt ved hjertetransplantasjon. Det har sammenheng med preoperativ hjertesvikt, medikamentell behandling, operasjon med ekstrakorporeal sirkulasjon og postoperative medikamenter som påvirker nyrefunksjonen. Timediurese og væskebalanse følges nøye til nyrefunksjonen igjen er stabil. Pasienten skal veies daglig så snart han kan mobiliseres, vanligvis fra 1. eller 2. postoperative dag, om morgenen/formiddagen Diuretika-behandling er vanlig i intensivfasen. Det samme er væskerestriksjon. Inntak og diurese måles så lenge pasienten har væskerestriksjon. Ødem observeres og dokumenteres. Det kan i korte perioder være behov for dialysebehandling. Man foretrekker intermitterende dialyse hvis pasi-enten er hemodynamisk stabil nok til å tolerere dette. CRRT vil kunne hemme aktivitet og

rehabilitering, og forsøkes unngått hvis mulig.

Nyrefunksjonen forventes stabilisert i løpet av første uken.

Lever/pancreasfunksjon:

Hjertesviktpasienter har ofte leverstuvning med påvirkning av leverfunksjonen. I forbindelse med transplantasjon kan leverdysfunksjon forverres som følge av det kirurgiske traume, hypo-perfusjon, akutt stuvning pga forhold ved den ekstrakorporale sirkulasjon eller akutt

transplantatsvikt, bivirkninger av immunsuppresjon eller andre medikamenter. Ved hyperbilirubinemi er det viktig å fastslå om det foreligger ekstrahepatisk obstruksjon i galleveiene, økt hemolyse eller leverskade.

Overvåking av leverfunksjonen ved klinisk-kjemiske undersøkelser er derfor en del av den rutinemessige oppfølgingen av hjertetransplanterte.

Pankreasfunksjon, endokrin og eksokrin, kan være redusert som følge av sykdom, for eksempel diabetes. Medikamenter som rutinemessig brukes ved transplantasjon øker blodsukkerverdiene.

Perioperativ hjertesvikt med hypoperfusjon kan gi hypoperfusjonsskade av pankreas med forhøyet amylase og i enkelte tilfelle klinisk signifikant pankreatitt.

Ernæring

Mål: Pasienten tolererer væske peroralt og har begynt med fast føde i løpet av de første dagene postoperativt. Behov for kalorier/proteiner dekkes peroralt innen første uken post-operativt.

Aktuell kunnskap: Pasienter som har vært utsatt for et stort kirurgisk inngrep har økt energi-forbruk og proteinnedbrytning. Ernæringstilstanden er av stor betydning både for fysisk re-habilitering og for immunforsvaret.

Transplanterte bruker medikamenter (steroider, adrenergikum, diuretika) som øker blod-sukkerverdien. I intensivfasen er dosene høyest, og mange vil ha behov for kontinuerlig insulininfusjon en eller flere dager. Har pasienten forhøyet blodsukker eller en kost- eller tablettregulert diabetes i utgangspunktet, vil han/hun erfaringmessig komme til å trenge insulinbehandling som transplantert.

Tiltak: Holde ønsket blodsukkerverdi 4-10 mmol/l. Forstyrrelser i elektrolyttbalansen korr-igeres initialt kontinuerlig for å optimalisere hjerte- og nyrefunksjon. Postoperativ ernæring må sees i sammenheng med og planlegges ut ifra pasientens preoperative ernæringstilstand. Ved intensivbehandling ut over det planlagte/forventede, startes det raskt opp med sonde-ernæring – eller sjeldnere: TPN (total parenteral ernæring) hvis det er problemer relatert til ventrikkel og tarmfunksjon.

* Bruk avdelingens ernæringsalgoritme *(https://ehandbok.ous-hf.no/document/48801)*
* Kosttilskudd, se s 56
* Ønskekost hvis dårlig matlyst.
* Registrere inntak, kalorier og proteiner.
* Regelmessig kosthold, dvs. følge de oppsatte måltidene i størst mulig grad.
* Konsulter klinisk ernæringsfysiolog.

Aktuell kunnskap: Det spesielle for en transplantert er at han/hun skal raskt begynne med nye perorale medikamenter som i antall og volum kan synes overveldende. Kvalme kan lett for-sterkes av dette.

Tiltak: Medikamentene bør tas sammen med mat for å forebygge gastrointestinale (GI) bivirkninger. Ekstra kveldsmåltid slik at pasienten kan spise i forbindelse med kveldsmedi-sinene. Ved oppkast etter inntak av medikamenter hvor man er usikker på hva som blir igjen, skal det ikke gis en ny dose men heller vente til neste ordinære dose. Dette for å hindre overdosering av immunsuppressiva.

Tarmfunksjon

Mål: pasienten har normal tarmfunksjon i løpet av første uken postoperativt. Eventuelle postoperative obstipasjonsproblemer må sees i sammenheng med preoperativ situasjon; inaktivitet, sengeleie, ernæringstilstand, væskerestriksjon, bruk av laksantia. Det kan også være relatert til antibiotika, analgetika eller narkose.

Tiltak: Den transplanterte får Lactulose + Laxoberal eller lignende fra cirka 2. postoperative dag og til tarmen fungerer normalt igjen. Avføring (konsistens/mengde) dokumenteres på int-ensivskjema + ukekurve. Ved gjentatte diareer skal bact.us av avføringen tas. Følg avdeling-ens [avføringsalgoritme](http://ehandbok.ous-hf.no/document/87589). *(https://ehandbok.ous-hf.no/document/107051)*

Aktivitet, søvn og hvile

Mål: pasienten mobiliseres fra første postoperative dag. Kan innta måltider i stol fra andre postoperative dag. Normal døgnrytme med minimum to søvnfaser sammenhengende natte-søvn.

Aktuell kunnskap og tiltak: Postoperativ søvnkvalitet har mye å si for rehabilitering. Det bør tilrettelegges for at pasienten skal få mest mulig sammenhengende søvn. Det skal tilstrebes ro rundt pasienten om natten. Pasienten skal så snart som mulig inn i en normal døgnrytme med størst mulig grad av selvhjulpenhet. Mobilisering starter først med å sitte på sengekant, der-etter sette bena i gulvet og stå opp. Sykepleier og fysioterapeut er med i mobilisering fra start-en av. Pasienten overtar gradvis mer selv og tar også mer initiativ til aktivitet. Fra 3. til 7. post-
operative dag forventes det at pasienten gradvis kan være mer ute av sengen enn i sengen på dagtid og at han kan begynne med privattøy når han er oppe.

* Gradvis mobilisering.
* Gradvis mer ansvar for personlig hygiene.
* Privattøy når pasienten er ute av sengen.
* Gode/stødige sko.

Aktuell kunnskap og tiltak: Hjertetransplanterte er på sykehus i flere uker postoperativt. Det er viktig at det allerede fra starten av fokuseres på ro og forebygging av stress hos pasienten slik at hans mentale forutsetning for vellykket rehabilitering blir optimal. Dagsplan er et hjelpe-
middel for å oppnå dette. Den lages (fortrinnsvis) sammen med pasienten, er individuell og tidsavgrenset og inneholder faste tider for fysioterapi og andre tidsbestemte aktiviteter. Her legges også inn faste hvilepauser hvor pasienten får mulighet til fullstendig ro og avkobling, og de tidspunkt som passer best for besøk. For å unngå problemer med nattesøvn bør pasi-enten bare hvile, ikke sove, på dagtid. Det kan være aktuelt med sedativa i en overgangs-periode.

*NB: Mobilisering og progresjon i aktivitet må tilpasses pasientens dagsform og skje gradvis. Fysisk er pasienten på samme nivå som preoperativt. Selv om hjertet er nytt, er skjelett og muskulatur på samme nivå som før.*

Velvære

Mål: Pasienten opplever at han er rolig, trygg og godt smertelindret.

Aktuell kunnskap og tiltak: I tillegg til postoperative sårsmerter som følge av inngrepet er den hjertetransplanterte utsatt for muskelsmerter. Dette gjelder ikke minst etter at han begynner å mobiliseres og tar i bruk lite brukt muskulatur igjen. Muskelsmerter er også bivirkning av medikamenter som Isoprenalin® (muskelskjelvinger), Furix® og Burinex®: Sandimmun Neoral® kan gi muskelsmerter ved høy konsentrasjon.

Smertebehandling er individuell men bygges for det meste på opioider og paracetamol.

* Unngå platehemmere som ASA, Clopidogrel og lignende til den transplanterte
på grunn av blødningsfaren.
* Unngå NSAID på grunn av interaksjoner, nyrepåvirkning og blødningsfare.

Medikamentrelaterte muskelsmerter bedres ved dosereduksjon, seponering eller normalisering av konsentrasjon (Sandimmun Neoral®).

Den transplanterte pasienten kan også ha kroppslig ubehag som kan relateres til andre årsaker slik som rejeksjon, ernæringstilstand, medikamentbivirkninger, stress, søvnproblem, infek-sjon. Hva er kliniske symptomer, hva er pasientens subjektive opplevelse? Har han selv noen forklaring på sine plager? Det er viktig at vi tar pasientens signaler på alvor. Tiltak iverksettes i forhold til årsak.

Psykososiale behov

Kunnskap: Hvordan pasienten opplever postoperativ fase må sees i sammenheng med hva han har opplevd preoperativt. Noen har levd med sin hjertesykdom i årevis og gradvis vennet seg til tanken på transplantasjon. Andre har et kort og akutt kritisk sykdomsforløp uten tid til men-tal forberedelse. Lavt hjerteminuttvolum og medikamenter kan medføre manglende evne til persepsjon og gjøre noen mentalt uklare i slik grad at de har amnesi for perioden rundt trans-plantasjon. For de fleste er det likevel slik at de på utredningsstidspunktet vet at de uten trans-plantasjon har kort levetid igjen. Dette er en stor psykisk påkjenning. Hvordan den enkelte takler og eventuelt aksepterer dette faktum vil virke inn på utredningsfasen og forbered-else til transplantasjon – og dermed også postoperativ fase. For at vi skal forstå pasientens opplevelser og reaksjoner postoperativt, er det viktig at vi kjenner til preoperativ situasjon:

* Lang eller kort sykehistorie?
* Hvor preget av sykdommen; ventetid hjemme eller på sykehus?
* Hvor lang ventetid?
* Behov for psykofarmaka eller annen hjelp for å takle påkjenningen?
* Forventninger til og motivasjon for transplantasjon?
* Pårørende/nettverk, livssyn?

*(*[***The 2018 ISHLT/APM/AST/ICCAC/STSW recommendations for the psychosocial evaluation of adult Cardiothoracic transplant candidates and candidates for long-term mechanical circulatory support***](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2818%2931390-1/fulltext)*(Joint Consensus Document*) J Heart Lung Transplant. 2018 Jul;37(7):803-23.)

Det å være i intensivenhet kan i seg selv oppleves som en trussel for pasienten med tap av kontroll, tap av tidsperspektiv, nedsatt kroppsfølelse og mangel på ro. I tillegg kan postop-erative medikamenter gi humørsvingninger. Det er viktig med realistisk preoperativ inform-asjon om intensivavdelingen for at pasienten skal være forberedt på hva som skjer der, hvor-dan tilværelsen vil arte seg de første postoperative dagene. Tiltak må settes inn i forhold til årsak og etter individuell vurdering.

Andre eller tredje postoperative dag er det vanlig å oppleve nedstemthet i større eller mindre grad. Pasienten må få vite at det er en normal reaksjon på det han har vært igjennom. Det er viktig at vi tilstreber ro rundt pasienten slik at han kan få nattesøvn og raskt komme inn i en tilnærmet normal døgnrytme. Dagsplan er et viktig hjelpemiddel i så måte.

Kunnskap: Kritisk sykdom får konsekvenser også for de som står den syke nær. Både roller og familiens sosiale liv kan endres. Pårørende opplever også ventetiden som en stor påkjenning.

I intensivfasen er det begrenset hvor mange pårørende som kan besøke pasienten og hvor mye.
Mange ønsker å være mest mulig hos sin kjære og blir slitne/får liten tid til å bearbeide egne reaksjoner.

Det er viktig at sykepleier er var for pårørendes signaler og informasjonsbehov. Vi må hjelpe pårørende, sette grenser for deres rolle ovenfor pasienten, avlaste hvis de er slitne og trenger avveksling. På samme måte må vi være var for pasientens behov; hjelpe til å sette grenser der han blir sliten f. eks av besøk og telefoner. Det er bra hvis personalet har en eller to kontakt-personer å forholde seg til på telefon. Pasient og pårørende blir anbefalt dette i samtale med transplantasjonssykepleier ved akseptasjon til Tx.

Hvis pasienten har mindreårige barn vil vi spørre under utredning eller omvisning på TKAI om han/hun ønsker å ha barna på besøk i intensivfasen. Hvis ja, så informerer vi om at vi da ønsker å planlegge besøk sammen med voksen pårørende eller pasienten selv hvis han/hun er våken, for å forberede barna på intensivavdelingen.

**6. Den lungetransplanterte pasient**

Det er tre typer inngrep i denne gruppen som er aktuelle: unilateral lungetransplantasjon (en lunge), bilateral lungetransplantasjon (begge lunger) samt hjerte-lungetransplantasjon. Hvilke type pasienten trenger er avhengig av diagnose og medisinsk totalvurdering. På Rikshospi-talet er det vanlig at en bruker bilateral lungetransplantasjon også på de som i prinsippet kunne klare seg med unilateral. Dette er en følge av erfaring og resultater med de to typene inngrep. Hjerte-lungetransplantasjon benyttes der pasienten har ikke-korrigerbar hjertefeil og utviklet Eisenmengers syndrom (sekundært forhøyet trykk i lille kretsløp som følge av komm-unikasjon/shunting mellom store og lille kretsløp) og ikke reparerbar hjertefeil. Denne typen transplantasjon er kompleks og svært sjelden og omtales derfor ikke spesifikt her. Vanligste diagnoser for bilateral lungetransplantasjon er kols/emfysem og lungefibrose.

Kjønnsfordeling er så langt 50/50 for bilateral lungetransplantasjon. På verdensbasis er det totalt rapportert drøye 60 000 lungetransplantasjoner og nærmere 4000 hjerte-lungetransplant-asjoner 1992-2017 (statistikk ISHLT).

*(Chambers Daniel C et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 35th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report 2082. J Heart and Lung Transplant 2018; 37 (10): 1169-1183.)*

Indikasjoner: Respirasjonssvikt uten effekt av optimal medisinsk behandling, uten andre behandlingsalternativer og med kort forventet levetid.

Hjerte-lungetransplantasjon: respirasjonssvikt kombinert med ikke korrigerbar hjertesvikt.

*(Singer J et al. Frailty phenotypes, and Outcomes in Adult Candidates for Lung Transplantation. Am j Respir Crit Care Med 2015;192 (11):1325-1334)*

*Prioritering for lungetransplantasjon ved Lungeavdelingen OUS (*[*https://ehandbok.ous-hf.no/document/112875*](https://ehandbok.ous-hf.no/document/112875)*)*

*(*[***Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation***](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2821%2902407-4/fulltext)*(Consensus Document)*J Heart Lung Transplant. 2021 Nov; 40(11):1349-1379)

Kontraindikasjoner: For at resipienten skal profitere på en transplantasjon må det foreligge et rehabiliteringspotensiale. Dvs. at det ikke må være andre tilstander eller sykdommer hos pasi-enten som reduserer sjansen for et vellykket resultat av transplantasjonen. Noen kontraindika-sjoner er generelle for alle typer organtransplantasjon (se side 17), andre er spesifikke for det enkelte organ. Spesielle kontraindikasjoner for lungetransplantasjon:

* Tilstander som har betydning for pasientens rehabiliteringspotensiale, for eksempel ekstrapulmonal infeksjon, hjertesykdom eller systemsykdom.
* Tidligere thoraxkirurgi og pleurodese (kirurgisk eller kjemisk sammenklebing av pleurahinnene) er en relativ kontraindikasjon.
* At pasienten fortsatt røyker.
* Systemisk behandling med glukokortikoider over en viss dose (med osteoporose, dårlig sårtilheling, blødningstendens som konsekvens).
* Alvorlig underernæring eller overvekt (BMI ≥ 35) eller betydelig nedsatt almenntilstand. Dette er vanlige problemstillinger hos pasienter med alvorlige lungesykdommer.

Utredning:

Utredning til lungetransplantasjon foregår på Rikshospitalet med et tidsperspektiv på 1 uke. I tillegg til prøver og undersøkelser skal pasienten i denne perioden forberedes på hva en lunge-transplantasjon innebærer av egeninnsats og egenkontroll både i ventetiden og etter operasjo-nen, livet ut. En lungetransplantasjon er en stor operasjon, og det er viktig at pasienten får et realistisk bilde av hva det vil si å være transplantert.

Ventetiden kan være fra dager til flere år. Knapphet på organer gjør at ventelisten og med dette ventetiden er voksende. Dette stiller store krav til pasientens evne til å takle ventetiden og holde motet oppe. Det legges også vekt på at pasienten i ventetiden skal forberede seg best mulig til det som kommer. I det ligger at han er fri for infeksjoner, opprettholder optimal ernæringstilstand og optimalt fysisk nivå.

I ventetiden har pasienten jevnlig telefonkontakt med transplantasjonssykepleier på lungeme-disinsk avdeling. I tillegg er han jevnlig inne til kontroll på Rikshospitalet. For øvrig er det lokal helsetjeneste som har ansvar for den lungesyke pasienten som venter på transplantasjon.

Kirurgi: Bilateral lungetransplantasjon og kombinert hjerte-lungetransplantasjon utføres via sternotomi. Ved samtlige typer inngrep er pasienten koblet til hjertelungemaskin under inn-grepet. Iskemitid (tiden lungene kan være uten perfusjon): ≤ 4-6 timer.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| FORVENTETFORLØP Lunge | Fase:Intensiv, 0-24 t postoperativt | Fase:Intensiv, 24-72 t postoperativt |
|  |  |  |
| Kommunikasjon | Grad av våkenhet er observert og dokumentert. Samarbeider ved respiratoravvenning. Gir reaksjon på tiltale. | Orientert om tid, sted og situasjon. |
| Kunnskap/ utvikling |  | Respirasjonsfremmende tiltak. Økende veiledet mobilisering. |
| Respirasjon/ sirkulasjon | Extubert innen 12 t postopr. Bronkoskopi og BAL før ekstubering. Uanstrengt respirasjon m/02 tilførsel på HF/nesekat. Sa02~90%. Opprettholder spontanventilasjon med tilstrekkelig hostekraft for å forebygge sekretstagnasjon. Observere Pleurevac ift luftlekkasje. Minipep/CPAP vurderes av pas.ansv.lege.Observasjoner ift graftsvikt og rejeksjon etter protokoll. BT holdes innen individuelt forordnede grenser. Blødning og/eller ubalanse erkjent og rapportert. Normal sentraltemp. Varm perifert. Timediurese på ønsket nivå med diuretika.  | Pas utfører hoste/pusteøvelser med veiledning. Opprettholder adekvat spontanrespirasjon. Fortsatt behov for 02 tilførsel – Sa02~90%. Respirasjonsmønster er erkjent og dokumentert. Bruker minipep/CPAP. OBS reperfusjonsødem. Normal sentraltemp. Varm perifert. Obs Pleurevac ift luftlekkasje/sep. Pleur-evac. Veies daglig. Måle væskeinntak; balanse inn/ut.  |
| Ernæring | Drikke 4 t etter extubering, evt spise hvis ønsket. Bl.sukker 4-10; reguleres m. insulin etter forordning. Ventrikkelsonde sep ved ekstubering. | Tolererer væske pr.os. Har begynt med fast føde. Vitaminer. Pravastatin. Væskeinntak fordeles på hele døgnet. |
| Eliminasjon | Kvalme forebygges. | Startet med Laxantia. Nedsatt urinproduksjon. Har urinkateter. TDmåling/dokumentasjon. |
| Hud/vev | Munnstell x3 + ved behov. Adm. AB profylakse etter forordning. Observere sår, innstikksteder og slimhinner. Ikke tegn til infeksjon. Trykksårprofylakse, evt antidecubitusmadrass. Hygieneprinsipper e. standard. | Observere sår, innstikksteder og slimhinner. Ikke tegn til infeksjon. Ikke tegn til trykkskader påført per-postoperativt. |
| Aktivitet | Dokumentert motorikk for alle ekstremiteter. Leie som letter respirasjonsarbeidet. Sideleie og leieendring. Bevare ro rundt pasienten. | Mobiliseres med assistanse. Økende deltakelse i ADL etter klinisk tilstand og individuell vurdering. Inntar måltider i stol fra 2.po dag. Fysioterapi x 2-3. Leieendring også i løpet av natten. |
| Søvn |  | Min. 2 søvnfaser sammenhengende på natt. |
| Smerte/ sanseinntrykk | Angir smertelindring etter NRS skala tilstrekkelig for respirasjon og assistert bevegelse.  | Angir akseptebel smertelindring etter NRS skala tilstrekkelig for respirasjon og assistert bevegelse.. |
| Psykososialt | Pårørende gitt info og mulighet til å se pas. Pårørende kjenner til besøksrutiner og hygienerutiner i avd. | Samhandler med besøkende og helsepersonell. Gir uttrykk for egen opplevelse av situasjonen. Pårørende er oppdatert på status. |
| Åndelig/ kulturelt | Behov er kartlagt, dokumentert og tas hensyn til. | Behov er kartlagt, dokumentert og tas hensyn til. |
| Velvære | Sengeleie som oppleves behagelig, er smertelindret og trygg. Får fortløpende informasjon. | Pasienten kjenner seg rolig og trygg. |
| Sammensatt  status | Preoperativ status er kjent og tatt hensyn til. Pas følger FF.Tiltak er iverksatt ved evt avvik. | Gjennom informasjon og støtte blir pasienten mer bevisst på endring av pustemønster. Resp.teknikk: starte tilvenning. Fortsatt behov for invasiv overvåk. |
| Sengekategori | TKAI III d | TKAI III d |
| Forordninger | Monitorering etter protokoll. Hemodynamiske parametre (BT grenser,CVP). Blodsukkernivå. Medikamenter. | Væskemengde pr døgn. Dren.Sandimmun neo/Prograf doseres på etterm. ( A+D dose ).Blodprøver kl 04 så lenge definisjon som int.pasient. Cya/takrolimuskonsentrasjon 09. |
| Dokumentasjon | Forberedt til mottak av pasient, lest Dips; notat fra tx.spl, sosionom,evt tilsynsnotat TKAI1. Plan og mål Metavision | Metavision..Overflyttingsrapport. Dokumentere minipep, munnstell, skyll av venekanyle. |
| Prøver og u.s. | Etter protokoll og evt individuell forordning. | Bakteriologi, rtg thorax e.protokoll.. Bronkoskopi.  |
| Andre tjenester | Melderutine for Tx via vakthavende kirurg (navn, fødsels-dato, diagnose). Rekvirere fysioterapi. | Fysioterapi x 2-3. Avtale faste tider tilpasset måltider, hvileperioder etc. Sykepleier følger opp minipep, evt andre fysioterapiforordninger. |
| Delmål / resultat | Pasienten er sirkulatorisk og respiratorisk stabil. Ingen nevrologiske avvik. | Pas er sirkulatorisk og respiratorisk stabil. Ingen nevrologiske avvik. Etter 48-72 t postpor.: Pas er flytteklar ut av intensiv til TKAS eller LURs avh. av overvåkingsbehov og kirurgiske problemstillinger. |

Behandlingsplan for intensivfase

Pasienten regnes som intensivpasient så lenge han er avhengig av kontinuerlig tilførsel av inotropi/vasoaktive medikamenter og/eller kontinuerlig invasiv overvåking av vitale para-metre, eller når det eksisterer komplikasjoner fra lunger eller andre organer. Preoperativt sykdomsbilde og almenntilstand påvirker i stor grad postoperativt forløp og rehabilitering.

Til intensiv kommer pasienten intubert. Han/hun har arteriekanyle, sentralt venekateter, diverse venekanyler, urinkateter, ventrikkelsonde, retrosternale dren og 2 pleuradren.

Mål for intensivfasen er at pasienten er ekstubert, er respiratorisk og sirkulatorisk stabil, er fri for infeksjoner, har et økende aktivitetsnivå og er flytteklar ut fra intensiv innen 2-5 dager post-
operativt.

Respirasjon

Mål: Pasienten er ekstubert innen 12 timer postoperativt. Har en adekvat spontanrespirasjon med O2 tilførsel per nesekateter, puritanfukter eller optiflow og en Sa02 > 90.

Kunnskap: Lungetransplanterte har ofte levd i mange år med sin lungesykdom og er svært preget av dette. Han har som regel vært avhengig av O2 tilførsel hele eller deler av døgnet og hatt store begrensninger i livsførsel. Han er også fysisk preget av å ha brukt respiratoriske hjelpemuskler og har et respirasjonsmønster med hypoxi og forhøyet PCO2. Dette har konse-kvenser for planlegging og utøvelse av sykepleie fra første dag av. Fysioterapeut er en viktig del av teamet rundt pasienten.

Tiltak: I intensivenheten jobber intensivsykepleier, fysioterapeut og pasient sammen om lungetrening og generell mobilisering to til tre ganger daglig. Pasienten skal lære et nytt respirasjonsmønster som er hensiktsmessig i forhold til nye lunger og må avlæres bruk av respiratoriske hjelpemuskler. Det er også krevende å trappe ned på/venne seg av med O2 for en som har hatt O2 slangen som en slags livbøye i mange år. Det forutsetter en trygg pasient og et godt samarbeid sykepleier/fysioterapeut/pasient for å nå målet. SaO2 > 90 er ønsket og vanligvis tilstrekkelig etter lungetransplantasjon. Pasienter kan oppleve noe av den samme avhengighet av SaO2 måleren som av O2slangen.

* Sykepleier snakker med pasienten om hvordan det nye organet fungerer; forskjellen på nytt og gammelt organ ift respirasjonsmønster og gassutveksling.
* Pasienten deltar i planlegging av treningsprogram; hvordan trappe ned på O2 tilførsel.
* Sykepleier foretar kontinuerlig klinisk vurdering av pasientens respirasjonsmønster i forhold til dybde, frekvens, sekret og SaO2.
* SaO2 måles kontinuerlig så lenge pasienten er intubert; deretter min.x1 pr.vakt og etter vurdering av pasientens situasjon.
* PCO2 kan være forhøyet i dager-uker etter transplantasjon. Vurder pasientens kliniske tilstand (bevissthet) opp mot en høy PCO2.

Mobilisering av sekret:

Kunnskap: De nye lungene mangler innervasjon. (For hjerte-lungetransplantasjon; se avsnittet om hjertetransplantasjon i tillegg). Det betyr manglende nerveforskyning til luftveiene neden-for anastomosen. Konsekvensen av dette er at pasienten ikke kjenner sekretopphopning eller føler samme behov for å hoste. Det krever viljestyrt hoste for å mobilisere sekret. Cilie-funksjonen endres også. Det kan være områder uten, eller med redusert ciliefunksjon; noe som medfører redusert sekrettransport.

Bronkoscopi med skylling (BAL) er viktig i den postoperative fasen for å kunne observere transplantat og anastomoser. Fall i SaO2 kan tyde på sekretopphopning.

Tiltak:

* Ved suging i trakealtube: utvise forsiktighet ikke skade anastomosen og dermed forårsake blødning.
* Fysioterapeut starter trening i hosteteknikk fra 1.postoperative dag.
* Sykepleier følger dette opp sammen med øvrig fokus på respirasjonsmønster.
* Pasienten må skifte leie i løpet av natten; også om han sover dypt og godt. Viktig å huske på hvis pasienten har fått sedativa.

Tegn til rejeksjon:

Kunnskap: Rejeksjon kan alltid oppstå hos en transplantert. Den kan komme akutt allerede i intensivavdelingen og ha store respiratoriske og sirkulatoriske konsekvenser. Symptomer på transplantatsvikt, rejeksjon og infeksjon hos lungetransplanterte ligner på hverandre, først og fremst ved fall i SaO2. Bronkoskopi og transbronkial biopsi tas først og fremst på indikasjon. Den viktigste indikasjon er fall i Sa02 og dyspnoe; senere også spirometriverdier nevnt oven-for. Andre rejeksjonstegn kan være subfebrilitet og generell uvelhetsfølelse.

Senere i forløpet (på LURs) vil den transplanterte få opplæring i bruk av mikrospirometer for daglig måling av FEV1. Fall i FEV1 med 10 % kan være tegn på rejeksjon.

Tiltak: Den eneste måte å forebygge en rejeksjon på er ved en nøyaktig dosering og regelmes-sig inntak av immunsuppressive medikamenter. Overvåking med biopsi og observasjoner på rejeksjonstegn er for å kunne avdekke en rejeksjon og sette i gang behandling på et tidligst mulig stadium.

Rejeksjonstegn:

* Fall i Sa02
* Dyspnoe
* Generell uvelhetsfølelse
* Trykk over brystet
* Subfebrilitet
* Rtg thorax: pleuravæske
* Lungefortetninger
* Vevsødem
* Blodprøver: leukocytose
* Hypoxi

Sirkulasjon

Mål: Forebygge reperfusjonsødem. Hemodynamisk stabilitet.

Kunnskap: Lungetransplanterte er særlig utsatt for reperfusjonsødem i de nye organene de første postoperative døgn. Dette er en følge av kapillærlekkasje i lungene som skyldes endo-telskade etter iskemi, nedkjøling, kirurgisk manipulasjon samt manglende lymfedrenasje og påfølgende reperfusjon av organet. Det gir seg utslag som et ikke-kardielt betinget lungeødem som innvirker på transplantatfunksjonen og kan gi respirasjonssvikt og disponerer for infeksjon.

Tiltak: For å forhindre dette holdes pasienten ”på den tørre siden”, ikke overvæsket men heller
ikke ekstremt hypovolem, allerede fra operasjonstidspunktet og gjennom intensivfasen selv om pasienten allerede preoperativt kan være dehydrert.

Intensivsykepleier må hjelpe pasienten til å overholde væskerestriksjon. Fordel døgninntak over 3 vakter. Observere tegn til hypovolemi, blant annet ved atrieflimmer.

* PEEP på respirator; minipep / optiflow/CPAP etter ekstubering.
Konferer pasientansvarlig lege.
* Tidlig mobilisering.
* Vasodilaterende behandling med Nitroprussid® kan brukes hos lungetransplanterte
for å senke trykket i lungekarsengen. Det er kun unntaksvis at det er behov for inotropiinfusjon hos denne pasientgruppen.
* Daglig vekt for å observere væskeretensjon og ødemutvikling.

Aktuelle observasjoner:

Lungetransplanterte er i regelen ikke initielt hjertesyke, bortsett ifra de som har kombinasjon med medfødt hjertefeil eller en hypertrof høyre ventrikkel som følge av pulmonal hypertensjon.

Tiltak: Hemodynamiske parametre følges nøye med henblikk på væskebalanse og reper-fusjonsødem (se avsnittet over).

Blødninger: Ved lungetransplantasjon er det store innvendige sårflater. Det kan være et problem
med adheranser hos de som tidligere er thoraxoperert eller har utført kjemisk pleurodese. Pasi-enter som har stått på langvarig kortisonbehandling har økt blødningstendens. Dren beholdes i 2–4 dager eller lenger pga. vedvarende drenasje fra pleura. Observere luftlekkasje og blødning på dren.

Nyrefunksjon er vanligvis en mindre problemstilling enn ved hjertetransplantasjon.
Se avsnittet om nyrefunksjon under Hjertetransplantasjon s. 26.

Det forventes at invasivt utstyr kan fjernes i løpet av 3. – 5. postoperative dag.

Tarmfunksjon

Se avsnittet om den hjertetransplanterte pasient s. 28.

Ernæring

Mål: Pasienten tolererer væske peroralt og har begynt med fast føde i løpet av de første dagene postoperativt. Behovet for kalorier/proteiner dekkes peroralt innen første uken postoperativt (~25 kcal/kg/døgn).

Kunnskap: Lungepasienten er ernæringsmessig i dårligere tilstand enn hjertepasienten på opera-
sjonstidspunktet på grunn av energikrevende respirasjonsarbeid over lengre tid. Det får konse-kvenser for planlegging og sammensetting av måltider postoperativt. Se for øvrig avsnittet om den hjertetransplanterte pasient s. 27.

Personlig hygiene

Mål: Forebygge infeksjon.

Kunnskap: Det helt spesielle ved lungetransplantasjon er at organet som er transplantert også er det organet som er mest utsatt for infeksjon postoperativt. Lungene er både utsatt for rej-
eksjon og infeksjon til sammenligning med for eksempel en hjertetransplantert som er utsatt for infeksjon i egne (native) lunger med normal perfusjon og lymfedrenasje.

Tiltak:

* Tidlig ekstubering er et viktig tiltak for å forebygge infeksjon i lungene.
* Tidlig mobilisering med bruk av egen hostekraft for å forebygge sekretstagnasjon.
* Minipep/CPAP for å åpne atelektaser/alveoler og moblisere sekret.
* Antibiotikaprofylakse.
* Lungefunksjonen følges med røntgen thorax daglig; bronkoskopi (BAL).

Hud

Kunnskap: Erfaringsmessig har mange lungetransplanterte pasienter tørr og tynn hud som følge av langvarig sykdom med nedsatt perifer sirkulasjon, dårlig ernæringstilstand og lang-varig behandling med steroider. Etter transplantasjon påvirkes huden også av immunsuppre-sjonsbehandling med blant annet nedsatt evne til sårtilheling.

Tiltak:

* Nøye observasjon av hud og forebygging av infeksjon.
* Trykksårprofylakse ved langvarig sengeleie.

Se for øvrig avsnittet om den hygiene/infeksjonsforebygging i ”Generell del” s. 59 .

Vi må også være obs på at mange lungesyke er allergiske mot sterke dufter, for eksempel parfymer og deodoranter. De kan reagere med å bli akutt obstruktive. Personalet skal ta hensyn til dette.

Aktivitet, søvn og hvile

Se avsnittet om den hjertetransplanterte pasient s. 28.

Velvære

Mål: Pasienten opplever at han er rolig, trygg og optimalt smertelindret.

Kunnskap: I tillegg til ordinære postoperative smerter som følge av inngrepet er den lunge-transplanterte utsatt for muskelsmerter. Dette gjelder ikke minst etter at han/hun mobiliseres og tar i bruk lite brukt muskulatur igjen. Pasienten kan også ha smerter relatert til langvarig steroidbehandling og påfølgende osteoporose preoperativt samt muskelsmerter relatert til bruk av respiratoriske hjelpemuskler.

Tiltak: Mobilisering og progresjon i aktivitet må skje gradvis. Selv om lungene er nye, er skjelett og musklatur på samme nivå som før.

* Smertebehandling er individuell men bygges for det meste på opioider og paracetamol.
* PCA pumpe kan vurderes.
* Unngå Acetylsalisylsyre til den transplanterte på grunn av blødningsfaren.
* Unngå NSAID på grunn av nyrepåvirkning.

Se for øvrig avsnittet om den hjertetransplanterte pasient s. 29.

Psykososiale behov

Hvordan pasienten opplever postoperativ fase må sees i sammenheng med hva han har opp-levd preoperativt. Lungetransplanterte har ofte en ventetid på måneder/år med svært begrenset fysisk aktivitet og livskvalitet. Allerede på utredningstidspunktet vet de at uten transplantasjon har kort levetid igjen. Hvordan den enkelte takler og eventuelt aksepterer dette faktum, vil vir-ke inn på både utredning og ventetid – og dermed også postoperativ fase. «Fraility» er et beg-rep som har fått økende utbredelse og er også beskrevet som uavhengig faktor som påvirker resultater etter Tx. Fraility kan på norsk omsettes til skrøpelighet eller sårbarhet. Blant de vari-
abler som kommer inn under begrepet er redusert selvstendighet i dagliglivet, kognitive van-sker, underernæring, depressive symptomer og polyfarmasi. Annen teori igjen bruker varia-bler som utilsiktet vekttap, utmattelse, redusert ganghastighet, lavt fysisk aktivitetsnivå og redusert gripestyrke.

*(Singer J et al. Frailty phenotypes, and Outcomes in Adult Candidates for Lung Transplantation. Am j Respir Crit Care Med 2015;192 (11):1325-1334)*

*(Wyller TB. Frail-skrøpelig, sårbar eller skjør? Tidsskr Nor Lægeforenin 2014;134: 23-24)*

Cystisk Fibrose (CF)

CF er en lidelse som krever spesiell oppfølging, også ved transplantasjon. Grunnleggende kunn-
skap om lidelsen og forståelse for pasientens spesielle behov er en forutsetning for riktig beh-andling postoperativt. (se norsk senter for cystisk fibrose under OUS).)

CF er autosomalt recessivt arvelig (både mor og far er bærere). Ca. 3 % av Norges befolkning er friske bærere av genet. Det er pr i dag ca 250 personer i Norge med CF (derav 120 barn).

CF forekommer oftest i den ”hvite” befolkningen i verden. I Norge ca 1:4500 fødte. I Europa 1 : 2000 – 1 : 6000. I Norge er det en stigende gjennomsnittsalder for CF, pr i dag ca 30 år. (tall fra Norsk senter for CF, OUS).

Konsekvenser av CF:

* ↓ clor utskillelse
* ↑ reabsorbsjon av NA og vann intracellulært 🡪 seigt og tyktflytende
* slimultiorgansykdom: lunger-bihuler-pancreas-lever-tarm-reproduksjonsorganer

Diagnostikk: Diagnosen er basert på måling av natrium- og kloridkonsentrasjon i svette.

DNA-analyse.

Transplantasjon ved CF

Indikasjoner og kontraindikasjoner som til annen bilateral lungetx, men CF-pasienten har alltid infeksjon. Det vil kreve et annet antibiotika-regime postoperativt. Pasienten får nye, friske lunger, men har fortsatt CF i andre organer. Det vil kreve fortsatt CF-medikasjon bl.a med pancreasenzymer.

Pasienten og hans/hennes familie er eksperter på CF. Vi er eksperter på transplantasjoner. **Samarbeid** blir et viktig mål.

Det forventes færre CF pasienter med behov for lungetransplantasjon på sikt da helsemydighetene i 2022 har godkjent medikamentet Kaftrio® (kombinasjonsregime med ivakaftor) til behandling av CF med den vanligste genmutasjonen F508.

*(Wahl AK., Rustøen T. m.fl. (2003) Cystisk fibrose i pasientperspektiv. Tidsskr Nor Lægeforening 2003; 123: 2580-2141)*

*(Fluge G. (2000) Cystisk Fibrose i Helseregion Vest. Tidsskr Nor Lægeforening 2000; 120: 568-71)*

**7. Generell del**

**7.1 Medikamenter**

**1. Innledning – bakgrunn**

Immunforsvaret må hemmes profylaktisk for å unngå rejeksjon av det transplanterte organet. Den første tiden etter transplantasjonen er risikoen for akutt rejeksjon størst fordi kroppen blir presentert for et stort antall fremmede celler med direkte og indirekte antigenpresentasjon. Man tror at transplantatet etter hvert får en minsket evne til å stimulere immunsystemet og at immunsystemet tilpasser seg til det nye organet. Således er doseringen av immundempende legemidler høyere i den første tiden etter transplantasjonen. En går siden over i reduserte «vedlikeholdsdoser» resten av livet.

Immundempende behandling deles inn i to områder:

1. Forhindre rejeksjon

2. Behandling av rejeksjon

En kombinerer flere typer legemidler med forskjellige virkningsmekanismer for å få ønsket immundempende effekt. Samtidig ønsker man å holde graden av doserelaterte bivirkninger så lav som mulig. For at legemiddelkonsentrasjon i blodprøver og dosering kan sammenlignes fra dag til dag må:

* Legemidlene tas til faste tider. Noen med 12 timers intervall, andre med 24 timers intervall. På TKAI doserer vi som hovedregel immundempende legemidler kl 09 og 21
* Administrasjonstidspunktet for legemidlet tilpasses tiden for konsentrasjonsbestemmelse
* Måling av bunnkonsentrasjon for legemidlet (også kalt C0) skal gjøres rett før dosen gis
* Ved peroral behandling tas legemidlene til omtrent like store måltider hver gang

Det er alltid skrevet et immunnotat av kardiolog eller lungelege før transplantasjonen som beskriver hvilket immundempende regime pasienten skal få, og om det er noen spesielle forhold som må tas hensyn til.

**2. Immunsuppresjon**

**Takrolimus**

**Introduksjon**

Takrolimus er et makrolid isolert fra *Streptomyces tsukubaensis.* Takrolimus er et potent immundempende legemiddel med smalt terapeutisk vindu av typen kalsineurinhemmere (CNI). Behandling med takrolimus krever jevnlig overvåkning av plasmakonsentrasjon i blodet.

**Virkningsmekanisme**

Takrolimus danner et kompleks sammen med det intracellulære proteinet FKBP-12, calmodulin, kalsium, og kalcineurin. Dette resulterer i at kalcineurin ikke kan gå inn i nukleus i cellen og aktivere gener nødvendig for dannelse av interleukin-2, og en rekke andre prosesser. Dette fører til en reduksjon av de aktiverte T-cellene som forårsaker rejeksjon.

**Dose og administrering**

For dosering ved oppstart og ønsket plasmakonsentrasjon av takrolimus, se følgende prosedyrer:

*Lungeprotokoll*

[*Hjertetransplantasjon(HjerteTx): oppstart av IMMUNSUPPRESJON Hjertetransplanterte pasienter (DOK-ID: 23997)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/23997)

Erfaringsmessig er det lurt å starte på en lav dose takrolimus og øke dosen i små inkrementer (0,2 – 0,5 mg/dag) for å unngå overdosering i de første dagene etter transplantasjon. *«Start low, go slow».*

Det fins flere preparater fra forskjellige leverandører av takrolimus. Det skal ikke byttes fra ett preparat til et annet (for eksempel fra Prograf til Tacni) da de kan gi forskjellig plasmakonsentrasjon i blodet.

Standard ved OUS er Prograf (kapsel, konsentrat til infusjonsvæske), Modigraf (granulat til mikstur) og Advagraf (depotkapsel).

* Takrolimus kapsel (Prograf)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Skal svelges hel for å unngå misfarging i munnen
* Takrolimus depotkapsel (Advagraf)
	+ Administreres en gang per døgn (kl. 9)
	+ Skal svelges hel
	+ NB! Annerledes dosering enn for kapsel
* Takrolimus granulat til mikstur (Modigraf)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Doseres likt i antall mg som kapsler
	+ Skal administreres umiddelbart etter utblanding
	+ Fins i poser på 0,2 mg og 1 mg. Posene skal ikke deles. Må derfor doseres i trinn på 0,2 mg
	+ For administrasjon på sonde, se [*«Håndtering og administrering av immunsuppressive miksturer/granulat til voksne transplanterte pasienter (DOK-ID: 129627)»*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/129627)
* Takrolimus konsentrat til infusjonsvæske (Prograf)
	+ Døgndosen administreres som en kontinuerlig infusjon (over 24 timer)
	+ Doseres 1/5 av peroral døgndose. Forordnende lege må alltid spesifisere om dosering er for intravenøs eller peroral takrolimus
	+ Fortynnes med enten NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml til en sluttkonsentrasjon på 0,004 – 0,1 mg/ml (= 4 – 100 mcg/ml)
	+ Bør gå på eget løp/lumen, men kan gå sammen med NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml
	+ Infusjonssettene som benyttes skal innfri kravene til "Plastic containers for blood" (det vil si fri for PCV, silikon og fettstoffer) på grunn av adsorpsjon til PVC-holdig plast
	+ Plasmakonsentrasjonen (C0) skal ligge på samme nivå som ved peroral administrasjon
	+ Pasienten skal overvåkes kontinuerlig de første 30 minuttene av infusjonen og deretter hyppig i tilfelle bivirkninger
	+ Det anbefales å bytte fra intravenøs til peroral administrering så fort som mulig for å redusere bivirkninger
	+ For mer informasjon om utblanding, se [*«Takrolimus- blandekort for legemidler til voksne (DOK-ID: 139297)»*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/139297)

**Bivirkninger**

For en fullstendig oversikt over bivirkninger, se felleskatalogen.no

Utvalgte bivirkninger som er typiske for hjerte- og lungetransplanterte:

* Tremor
* Hodepine
* Akutt stigning i kreatinin
* Hypomagnesemi
* Alopesi (Hårtap)

**Annet**

Bunnkonsentrasjonsprøve (C0) skal tas kl. 9. Det er viktig at prøven tas før morgendosen gis.

Konsentrasjonen av takrolimus kan både økes og senkes ved diaré. Ved uttalt diaré bør plasmakonsentrasjonen av takrolimus måles hyppig.

**Ciklosporin**

**Introduksjon**

Ciklosporin er et syklisk polypeptid bestående av 11 aminosyrer, isolert fra *Beauveria nivea.* Ciklosporin er et potent immundempende legemiddel med smalt terapeutisk vindu av typen kalsineurinhemmere (CNI). Behandling med ciklosporin krever jevnlig overvåkning av plasmakonsentrasjon i blodet.

**Virkningsmekanisme**

Ciklosporin danner et kompleks sammen med cyclophilin, som binder seg til og hemmer kalcineurin. Kalcineurin er nødvendig for dannelse av interleukin-2, og proliferering av T-celler. Dette fører til en reduksjon av de aktiverte T-cellene som forårsaker rejeksjon.

**Dose og administrering**

For dosering ved oppstart og ønsket plasmakonsentrasjon av ciklosporin, se følgende prosedyrer:

*[LungeTx: oppstart av IMMUNSUPPRESJON Lungetransplantertepasienter (DOK-ID: 61340)](http://ehandbok.ous-hf.no/document/61340)*

*[Hjertetransplantasjon(HjerteTx): oppstart av IMMUNSUPPRESJON Hjertetransplanterte pasienter (DOK-ID: 23997)](http://ehandbok.ous-hf.no/document/23997)*

Erfaringsmessig er det lurt å starte på en lav dose ciklosporin og øke i små inkrementer (25-100 mg/dag) for å unngå overdosering i de første dagene etter transplantasjon. *«Start low, go slow».*

Ciklosporin er svært fettløselig, og derfor er de fleste legemidler med ciklosporin formulert med en mikroemulsjon basert på lakserolje for å gi bedre absorpsjon. Dette emulsjonssystemet heter Neoral. I Norge markedsføres kun ciklosporin i Neoral, men i andre land fins det andre emulsjonssystemer (Gengraf) eller ciklosporin formulert i olje. Disse er ikke direkte byttbare med ciklosporin formulert i Neoral.

Ciklosporin finnes som kapsel, mikstur og konsentrat til infusjonsvæske.

* Ciklosporin kapsel (Sandimmun Neoral)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Skal svelges hel
* Ciklosporin mikstur (Sandimmun Neoral)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Doseres likt i antall mg som kapsel
	+ Må blandes i væske som oppløser olje for eksempel melk eller juice (NB! Ikke grapefruktjuice)
	+ Skal gis umiddelbart etter at det er trukket opp
	+ Bruk glass og metallskje da ciklosporin binder seg til plast
	+ Sandimmun Neoral er holdbar i 2 måneder etter åpningsdato
	+ For administrasjon på sonde, se [*«Håndtering og administrering av immunsuppressive miksturer/granulat til voksne transplanterte pasienter (DOK-ID: 129627)»*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/129627)
* Ciklosporin konsentrat til infusjonsvæske (Sandimmun)
	+ Administreres 2 ganger per døgn
	+ Doseres 1/3 av peroral døgndose. Forordnende lege må alltid spesifisere om dosering er for intravenøs eller peroral ciklosporin
	+ Fortynnes med enten NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml til en sluttkonsentrasjon på 0,5 – 2,5 mg/ml
	+ Gis langsomt som en intermitterende infusjon over 2 – 6 timer
	+ Bør gis i SVK eller stor perifer vene
	+ Bør gå på eget løp/lumen, men kan gå sammen med NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml
	+ Glassbeholdere bør benyttes ved administrasjon. Plastinfusjonssett kan benyttes hvis de innfrir kravene til "Plastic containers for blood" (det vil si fri for PCV, silikon og fettstoffer)
	+ Plasmakonsentrasjonen (C0) skal ligge på samme nivå som ved peroral administrasjon
	+ Blodprøve som brukes til plasmakonsentrasjonsmåling må tas fra annen intravenøs inngang enn den ciklosporin gis på, ellers forstyrres prøvesvaret (gir falskt forhøyet prøvesvar)
	+ Det anbefales å bytte fra intravenøs til peroral administrering så fort som mulig for å redusere bivirkninger
	+ For mer informasjon om utblanding, se [*«Ciklosporin – blandekort for legemidler til voksne (DOK-ID: 138704)»*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/138704)

**Bivirkninger**

For en fullstendig oversikt over bivirkninger, se felleskatalogen.no

Utvalgte bivirkninger som er typiske for hjerte- og lungetransplanterte:

* Tremor
* Hodepine
* Akutt stigning i kreatinin
* Hypomagnesemi
* Hirsutisme (økt hårvekst)

**Annet**

Bunnkonsentrasjonsprøve (C0) skal tas kl. 9. Det er viktig at prøven tas før morgendosen gis.

**Everolimus**

**Introduksjon**

Everolimus er et semisyntetisk derivat av sirolimus (rapamycin), et makrosyklisk lakton isolert fra *Streptomyces hygroscopius.* I everolimus er det substituert et hydrogenatom med en 2-hydroksy-etylgruppe i posisjon 40. Dette gir everolimus kortere halveringstid sammenlignet med sirolimus, som gjør det enklere å titrere dosen til ønsket plasmakonsentrasjon. Behandling med everolimus krever jevnlig overvåkning av plasmakonsentrasjon i blodet.

**Virkningsmekanisme**

Everolimus danner et kompleks med FKBP-12. Dette komplekset binder seg til og inaktiverer mTOR, en protein kinase som er nødvendig for proliferering av T-celler. Dette fører til en reduksjon av de aktiverte T-cellene som forårsaker rejeksjon.

Everolimus kan brukes som en erstatning for ciklosporin/takrolimus (CNI), eller i kombinasjon med CNI i redusert dose. Nedtrapping av CNI kan påbegynnes når plasmakonsentrasjon av everolimus har nådd ønsket målområde.

**Dose og administrering**

For dosering ved oppstart og ønsket plasmakonsentrasjon av everolimus, se eget immunnotat fra kardiolog eller lungelege.

Everolimus finnes som tabletter og som dispergerbare (oppløselige) tabletter.

* Tabletter (Certican)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Skal svelges hel
* Dispergerbare (oppløselige) tabletter (Certican)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Doseres likt i antall mg som tabletter
	+ Kan løses i vann, maksimalt 1,25 mg per 10 ml vann
	+ Kan administreres på sonde. Skyll sprøyten med Certican minst 3 ganger med 5 ml vann som settes på sonden for å sikre at hele dosen blir med
	+ Om pasienten også får ciklosporin eller takrolimus på sonde skal alltid everolimus gis etter ciklosporin eller takrolimus

**Bivirkninger**

For en fullstendig oversikt over bivirkninger, se felleskatalogen.no

Utvalgte bivirkninger som er typiske for hjerte- og lungetransplanterte:

* Ustabil sternum
* Redusert sårtilheling
* Sprekkdannelse og sår på innsiden av leppene
* Tørr hud
* Utslett

**Annet**

Bunnkonsentrasjonsprøve (C0) skal tas kl. 9. Det er viktig at prøven tas før morgendosen gis.

**Kortikosteroider**

**Introduksjon**

Kortikosteroider er en samlebetegnelse på steroidhormoner som enten produseres i binyrebarken, eller fremstilles semisyntetisk. De deles inn i to hovedkategorier: Glukokortikoider og mineralkortikoider.

**Virkningsmekanisme**

Virkningsmekanismen til kortikosteroider er ikke fullstendig klarlagt.

Glukokortikoider binder seg til reseptorer inne i nukleus og påvirker transkripsjon av mange gener, dette har en uttalt effekt på immunsystemet. Formasjon av interleukin-1, interleukin-2 og interleukin-6 blir hemmet. Proliferering av lymfocytter blir redusert. Dette fører til en reduksjon av immunsystemet reaksjon på transplantatet, og forhindrer dermed rejeksjon.

Mineralkortikoider påvirker elektrolytt- og væskebalanse.

Til behandling av hjerte- lungetransplanterte pasienter brukes hovedsakelig prednisolon og metylprednisolon.

Prednisolon har både glukokortikoid og mineralkortikoid effekt. Biologisk virketid er 15-48 timer.

Metylprednisolon har kun glukokortikoid effekt. Biologisk virketid er 15-48 timer.

Metylprednisolon er 25 % mer potent enn prednisolon. Det vil si at 4 mg metylprednisolon har tilsvarende effekt som 5 mg prednisolon.

**Dose og administrering**

For dosering av prednisolon og metylprednisolon se følgende prosedyrer

[*LungeTx: oppstart av IMMUNSUPPRESJON Lungetransplantertepasienter (DOK-ID: 61340)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/61340)

[*Hjertetransplantasjon(HjerteTx): oppstart av IMMUNSUPPRESJON Hjertetransplanterte pasienter (DOK-ID: 23997)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/23997)

Prednisolon fins som tabletter og injeksjonsvæske. Metylprednisolon fins som tabletter og injeksjonsvæske, kun injeksjonsvæsken brukes til å behandle hjerte- og lungetransplanterte pasienter. Topikale preparater med prednisolon og metylprednisolon brukes ikke til behandling av hjerte- og lungetransplantasjon.

* Prednisolon tablett (Prednisolon)
	+ Administreres en gang per døgn (kl. 9)
	+ Ved hjertetransplantasjon administreres prednisolon to ganger per døgn (kl. 9 og 21) i de første ukene etter transplantasjonen
	+ Kan knuses eller deles
	+ Kan suspenderes i vann og gis på sonde
* Prednisolon injeksjonsvæske (Solu-Decortin)
	+ Brukes i stedet for prednisolon tablett ved tilstander hvor pasienten ikke er i stand til å ta prednisolon peroralt eller via sonde
	+ Administreres på samme tid som peroral dosering
	+ Doseres likt i antall mg som tablett
	+ Gis ufortynnet som en sakte bolus (over 5 minutter)
* Metylprednisolon injeksjonsvæske (Solu-Medrol)
	+ Følg indikasjonsspesifikk protokoll for dose og administrasjonstidspunkt
	+ Kan gis ufortynnet eller fortynnes videre med NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml, høye doser bør fortynnes
	+ Doser < 250 mg eller < 3 mg/kg kan gis som bolus (over 5 minutter)
	+ Doser ≥ 250 mg eller ≥ 3 mg/kg gis over minst 30 minutter
	+ Doser ≥ 1000 mg eller ≥ 30 mg/kg gis over minst 60 minutter

**Bivirkninger**

Følsomhet for steroider er doserelatert og individuelt.

For en fullstendig oversikt over bivirkninger, se felleskatalogen.no

Utvalgte bivirkninger som er typiske for hjerte- og lungetransplanterte:

* Synsforstyrrelser
* Mani (ved høye doser metylprednisolon)
* Nedstemthet
* Økt blødningstendens

Noen lungetransplanterte pasienter har brukt prednisolon fast før transplantasjonen. Disse kan ha bivirkninger som oppstår etter langtidsbruk:

* Osteoporose
* Hudatrofi
* Måneansikt
* Muskelatrofi
* Akillesseneruptur (ved samtidig bruk av fluorokinoloner)
* Lysømfintlighet
* Økt behov for insulin (ved diabetes)

**Mykfenolatmofetil og Mykofenolsyre**

**Introduksjon**

Mykofenolsyre er et antiproliferativt legemiddel isolert fra *Penicillium stoloniferum*. Mykofenolatmofetil er en morfolinoetylester av mykofenolsyre. Etter peroral eller intravenøs administrasjon vil mykofenolatmofetil omdannes fullstendig til mykofenolsyre i kroppen.

**Virkningsmekanisme**

Mykofenolsyre hemmer irreversibelt enzymet inosin monofosfat dehydrogenase, som er nødvendig for syntese av nukleotiden guanin. Særlig B- og T-lymfocytter er avhengige dette enzymet for å syntetisere guanin, derfor vil mykofenolsyre selektivt hemme proliferasjon av disse cellene. Dette fører til en reduksjon av celler som forårsaker rejeksjon.

**Dose og administrering**

Mykofenolatmofetil finnes som tablett, mikstur, kapsel , og pulver til infusjonsvæske. Mykofenolatmofetil er markedsført under navnene CellCept, Mykofenolatemofetil Accord, og Myfenax.

Mykofensolsyre finnes som enterotablett, og er markedsført under navnene Myfortic og Mykofenolsyre Accord.

Det er farmakokinetiske forskjeller mellom mykofenolatmofetil og mykofenolsyre som gjør at de ikke kan doseres 1:1 i antall mg. Ved hjerte- og lungetransplantasjon i Norge har man tradisjonelt kun brukt mykofenolatmofetil.

For dosering av mykofenolatmofetil se følgende prosedyrer

[*LungeTx: oppstart av IMMUNSUPPRESJON Lungetransplantertepasienter (DOK-ID: 61340)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/61340)

[*Hjertetransplantasjon(HjerteTx): oppstart av IMMUNSUPPRESJON Hjertetransplanterte pasienter (DOK-ID: 23997)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/23997)

* Mykofenolatmofetil tablett (CellCept)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Kan om nødvendig knuses eller deles
* Mykofenolatmofetil kapsel (CellCept)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Kan om nødvendig åpnes
* Mykofenolatmofetil mikstur (CellCept)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Doseres likt i antall mg som kapsel og tablett
	+ CellCept mikstur er holdbar i 2 måneder etter åpningsdato
	+ For administrasjon på sonde, se [*«Håndtering og administrering av immunsuppressive miksturer/granulat til voksne transplanterte pasienter (DOK-ID: 129627)»*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/129627)
* Mykofenolatmofetil pulver til infusjonsvæske (CellCept)
	+ Administreres to ganger per døgn (kl. 9 og 21)
	+ Doseres likt i antall mg som kapsel og tablett
	+ For informasjon om utblanding og administrering se [*«Mykofenolatmofetil – blandekort for legemidler til voksne (DOK-ID: 134618)»*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/134618)

**Bivirkninger**

For en fullstendig oversikt over bivirkninger, se felleskatalogen.no

Utvalgte bivirkninger som er typiske for hjerte- og lungetransplanterte:

* Kvalme
* Diaré
* Leukopeni

**Annet**

Mykofenolatmofetil inaktiveres gjennom levermetabolisme og utskilles gjennom nyrene.

Konsentrasjonsmåling av mykofenolsyre i plasma tas normalt en stund etter transplantasjon. Dette kan enten gjøres ved å ta C0, eller ved å beregne AUC ved å ta C0, C0,5, og C2. Kalkulator for å beregne AUC utfra prøvesvarene er tilgjengelig på [anx.no](http://anx.no/kalkulatorer/mpa-auc/).

Mykofenolsyre blir metabolisert i lever til mykofenolsyre-O-7-glukoronoid (MPAG). MPAG skilles ut via galle til tarmen, hvor MPAG omdannes tilbake til mykofenolsyre, som igjen absorberes tilbake fra tarm til blodet. Ved samtidig bruk av ciklosporin vil denne enterohepatiske resirkulasjonen reduseres, derfor vil AUC av mykofenolsyre få en annerledes kurve. Ved beregning av AUC må det angis om pasienten får ciklosporin for å få et korrekt svar.

Dosereduksjon eller midlertidig pause av mykofenolatmofetil bør vurderes ved leukopeni. Ved aktiv CMV-infeksjon hvor leukopeni oppstår bør mykofenolatmofetil nulles fremfor antiviral behandling.

**Basiliksimab**

**Introduksjon**

Basiliksimab er et monoklonalt antistoff som brukes til induksjonsbehandling.

**Virkningsmekanisme**

Basiliksimab binder seg til interleukin-2 reseptorens α-kjede (CD-25 antigen). På denne måten blokkeres effekten av interleukin-2, som igjen hemmer proliferasjon av T-celler. Dette fører til en reduksjon av de aktiverte T-cellene som forårsaker rejeksjon.

**Dose og administrering**

Basiliksimab brukes til behandling av hjertetransplantasjon. For dosering, se følgende prosedyre

[*Hjertetransplantasjon(HjerteTx): oppstart av IMMUNSUPPRESJON Hjertetransplanterte pasienter (DOK-ID: 23997)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/23997)

Basiliksimab fins som sett med pulver og væske til infusjon/injeksjon.

* Basiliksimab pulver til infusjon/injeksjon (Simulect)
	+ Administreres 2 – 4 timer før operasjonsstart i transplantasjonsdøgnet, og på 4. postoperative dag
	+ Pulveret rekonstitueres med 5 ml vann til injeksjon fra den vedlagte ampullen, konsentrasjon 4 mg/ml
	+ Kan administreres ufortynnet som en bolusinjeksjon (over 5 minutter)
	+ Kan fortynnes videre med 20 ml NaCl 9 mg/ml eller Glukose 50 mg/ml til en sluttkonsentrasjon på 0,8 mg/ml
	+ Fortynnet løsning administreres som en infusjon over 30 minutter

**Bivirkninger**

For en fullstendig oversikt over bivirkninger, se felleskatalogen.no

Utvalgte bivirkninger som er typiske for hjerte- og lungetransplanterte:

* Allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi

**Antitymocytt immunglobulin (ATG)**

Antitymocytt immunglobulin (ATG) er et polyklonalt antistoff som brukes nå først og fremst til behandling av rejeksjon. ATG fremstilles ved å injisere humane T-celler en annen dyreart. Dyret vil da produsere ATG mot T-cellene. Dette kan ekstraheres fra dyrets blod og brukes til behandling av mennesker. For lungetransplantasjon brukes ATG fra kanin (Thymoglobuline).

**Virkningsmekanisme:** ATG binder seg til en rekke molekyler som inngår i aktiveringsstrømmen av T-celler. Dette aktiverer en komplementavhengig lyse av T-celler. Dette fører til en reduksjon av T-celler som kan forårsake rejeksjon.

**Dose og administrering**

ATG fins som pulver til infusjonsvæske.

* Antitymocytt kaninimmunglobulin pulver til infusjonsvæske (Thymoglobuline)

**Bivirkninger**

For en fullstendig oversikt over bivirkninger, se felleskatalogen.no

Utvalgte bivirkninger som er typiske for hjerte- og lungetransplanterte:

* Allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi
* Økt infeksjonstendens

**Annet**

Ha alltid utstyr og medikamenter til behandling av anafylaktisk sjokk tilgjengelig.

**3. Rejeksjonsbehandling**

**Kortikosteroider**

**Se tidligere avsnitt for fullstendig beskrivelse av kortikosteroidene.**

Til rejeksjonsbehandling brukes metylprednisolon og prednisolon.

**Dose og administrering ved rejeksjon**

* 1 g metylprednisolon (Solu-Medrol) gis intravenøst 1 gang daglig i 3 dager
* Blandes ut i 100 ml NaCl 9 mg/ml til en konsentrasjon på 10 mg/ml
* Gis som infusjon over minst 60 minutter

Hos lungetransplanterte er det vanlig å gi en høyere dose prednisolon i noen dager etter kuren med metylprednisolon er avsluttet. Vanlig dosering er:

* 60 mg prednisolon gis peroralt 1 gang daglig i 3 dager

Deretter trappes dosen ned til ordinær vedlikeholdsdose.

**Antitymocytt immunglobulin (ATG)**

**Se for fullstendig beskrivelse av ATG; se siste del av kapittel 2**

Til rejeksjonsbehandling brukes ATG fra kanin (Thymoglobuline). ATG brukes på rejeksjonsgrad 3R/4R.

Rtg thorax og vekt skal tas før behandling om mulig.

**Dose og administrering ved rejeksjon**

For doser, behandlingslengde, og doser av premedikasjon se følgende prosedyrer

Lunge:

[*Steroideresistent rejeksjon etter lungetransplantasjon (DOK-ID: 6178)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/6178)

Hjerte:

[*ATG behandling for KADI1 (DOK-ID: 5428)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/5428)

* 5 mg deksklorfeniramin skal gis intravenøst 30 – 60 minutter før infusjonen startes for å dempe eventuelle allergiske reaksjoner
* Metylprednisolon skal gis intravenøst 30 – 60 minutter før infusjonen startes, se organspesifikk protokoll for dose
* Hvert hetteglass av Thymoglobulin skal rekonstitueres med 5 ml sterilt vann til en konsentrasjon på 5 mg/ml
* Dosen fortynnes i 100 ml NaCl 9 mg/ml
* Infusjonen skal gå over minst 4 timer
* Start infusjonen med halv hastighet i de første 15 minuttene og observer nøye etter eventuelle allergiske reaksjoner (frostanfall, utslett, dyspné, kramper). Ved allergisk reaksjon skal infusjonen stoppes og vakthavende kirurg kontaktes
* Skal alltid administreres i sentralt venekateter
* Skal ikke gis sammen med andre legemidler på samme løp/lumen
* Infusjonen skal administreres med et 0,22 µm in line-filter

**Forholdsregler**

* Skal ikke gis til pasient med kroppstemperatur > 38°C (evt. gi paracetamol på forhånd)
* Bunnprøve T-lymfocytter skal tas før oppstart av behandling
	+ Prøven skal tas daglig før dosen gis
	+ Prøven må sendes inn før kl 10 for svar samme dag
	+ Prøvemateriale er EDTA-blod
	+ Blodprøven fins i DIPS under cellulær immunologi som B-ATG
	+ Det skal skrives i merknadsfeltet at det er en 0-prøve
	+ Sendes til IMMI i rørpost
	+ Ring 74908 og meld at prøve er på vei
	+ Analysen utføres mellom 08-15 på ukedager. Ved behov utenom dette må vaktpersonalet kontaktes va 74908
	+ Prøven skal oppbevares i romtemperatur om det er behov for å oppbevare den over natt på avdeling
* T-lymfocytter tas daglig så lenge ATG-behandling pågår
* Leukocytter og trombocytter kontrolleres daglig. Trombocytopeni eller granulocytopeni som krever avbrutt behandling sees sjelden ved anbefalte doser
* Diuretika kan vurderes ved stuvningstegn
* ATG bør gis på en tid som passer best for pasienten, og ikke være til hinder for nattesøvn eller fysioterapi og andre aktiviteter

**Rituksimab**

**Introduksjon:** Rituksimab er et kimerisk (modifisert) IgG1-antistoff.

**Virkningsmekanisme:** Rituksimab binder seg til CD20-antigenet på B-celler, som induserer cellelyse og celledød. Dette reduserer antallet med B-celler som forårsaker rejeksjon. Rituksimab har en svært lang virketid, med vedvarende reduksjon av B-celler 3-9 måneder etter behandlingen er gitt.

**Dose og administrasjon**

Rituksimab fins som konsentrat til infusjonsvæske.

* Rituksimab konsentrat til infusjonsvæske (Rixathon, MabThera)
	+ Kan bestilles ferdigutblandet fra apoteket
	+ Se pakningsvedlegg og felleskatalogen for utfyllende info om utblanding og håndtering
	+ Se prosedyre [*MabThera (Rituximab) – Håndtering ved LURS (DOK-ID 118591)*](http://ehandbok.ous-hf.no/document/118501)

**Bivirkninger**

For en fullstendig oversikt over bivirkninger, se felleskatalogen.no

Utvalgte bivirkninger som er typiske for hjerte- og lungetransplanterte:

* Økt risiko for CMV-infeksjon

**Annet**

Om pasienten får plasmaferese, så skal rituksimab alltid gis etter plasmaferesen.

*(*[***Report from the 2018 consensus conference on immunomodulating agents in thoracic transplantation: Access, formulations, generics, therapeutic drug monitoring, and special populations***](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2820%2931646-6/fulltext)*(Consensus Document)*J Heart Lung Transplant. 2020 Jul;39(7):1050–1069)

**4. Andre legemidler**

**Antibiotika**

Både hjerte- og lungetransplanterte skal ha antibiotikaprofylakse i operasjonsdøgnet. Deretter gis behandling avhengig av indikasjon.

* Hjertetransplantasjon: Cefalotin i.v. 2 g x 4 operasjonsdøgnet
* Lungetransplantasjon: Cefotaksim i.v. 2g x 3 i 12-14 dager fra operasjonsdøgnet

Annen antibiotisk behandling gis på indikasjon. Ved lungetransplantasjon hos pasienter med cystisk fibrose er det aktuelt med andre typer antibiotika. Se eget antibiotikanotat fra lungelege for spesifikk behandling.

1 uke etter transplantasjon skal profylakse mot *Pneumocystis jirovecii* startes opp.

* Hjertetransplantasjon: Trimetoprim/Sulfametoksazol tab (Bactrim) 80/400 mg 1 tablett daglig
* Lungetransplantasjon: Trimetoprim/Sulfametoksazol tab (Bactrim) 80/400 mg 1 tablett mandag, onsdag og fredag
	+ Ved cystisk fibrose skal det doseres 2 tabletter mandag, onsdag og fredag

Ved allergi mot sulfametoksazol brukes Dapson 100 mg 1 tablett daglig i stedet.

**Cytomegalovirus (CMV) profylakse**

Valg av profylakse avhenger av hvilket organ som har blitt transplantert, om donor hadde antistoffer mot CMV, og om resipient har antistoffer mot CMV.

* Hjertetransplantasjon: Profylakse gis kun ved mismatch (CMV-positiv donor, CMV-negativ resipient)
	+ Valganciclovir (Valcyte) tab 450 mg 2 ganger daglig i 3 måneder
	+ Oppstart 1 uke etter transplantasjon
* Lungetransplantasjon:
	+ CMV-positiv donor, CMV-negativ resipient (mismatch)
		- Valganciclovir (Valcyte) tab 900 mg 1 gang daglig i 12 måneder
		- Oppstart 1 dag etter transplantasjon
	+ CMV-positiv resipient
		- Valganciclovir (Valcyte) tab 900 mg 1 gang daglig i 6 måneder
		- Oppstart innen 1 uke etter transplantasjon

Valganciclovir skal reduseres i dose ved redusert nyrefunksjon. Om pasienten er dialysekrevende skal ganciclovir (Cymevene) brukes fremfor valganciclovir. Konferer farmasøyt for dosering.

**Kolesterolsenkende behandling**

Flere av de immundempende legemidlene har hyperlipidemi som bivirkning. Hos hjertetransplanterte har statiner vist seg å ha en beskyttende effekt mot kronisk avstøtning. Alle hjerte- og lungetransplanterte skal derfor starte med behandling mot hyperlipidemi så fort magen er i gang.

* Hjertetransplantasjon: Pravastatin tab 40 mg, 1 tablett daglig
* Lungetransplantasjon: Pravastatin tab 20 mg, 1 tablett daglig

Om pasienten har brukt et annet statin før transplantasjonen skal dette seponeres og erstattes av pravastatin.

**Syredempende behandling**

Ved lungetransplantasjon skal det alltid gis protonpumpehemmer for å forebygge refluks. Behandlingen startes opp i operasjonsdøgnet.

Ved hjertetransplantasjon skal protonpumpehemmer kun startes opp på egen indikasjon.

* Lungetransplantasjon: Pantoprazol/Esomeprazol iv/po 40 mg, 1 gang daglig

Behandling skal konverteres fra intravenøs til peroral administrasjon så fort pasienten kan svelge tabletter.

**Avføringsmidler**

Transplanterte pasienter er ofte underlagt streng væskerestriksjon, og blir som en konsekvens av dette ofte forstoppet postoperativt. Det er derfor viktig å komme tidlig i gang med avføringsmidler.

For valg av medikament og dosering se avføringsalgoritme for TKAI.

**Ernæring**

Transplanterte pasienter behandles som andre postoperative pasienter på TKAI. Ved mistanke om under- eller feilernæring kan det vitamin B- og C-tilskudd intravenøst.

* Pabrinex ampulle 1+2 i 5 dager

**Analgetika**

Transplanterte pasienter får samme smertelindring som andre postoperative pasienter på TKAI. Lungetransplanterte pasienter kan være vant med høyere pCO2-nivå fra tidligere, og er derfor sårbare for overdosering av opioider. De har også store sårflater i thorax som kan være smertefulle postoperativt. PCA-pumpe kan vurderes ved lungetransplantasjon.

**Blodtrykksregulerende**

Nifedipin er førstevalg som blodtrykksregulerende behandling for både hjerte- og lungetransplantasjon. Utvis forsiktighet ved bruk av ACE-hemmere og A2-blokkere, og monitorer nyrefunksjon ved bruk av denne type legemidler hos transplanterte pasienter.

**5. Interaksjoner**

Immundempende legemidler har potensiale til å interagere med svært mange andre legemidler. Interaksjoner kan både føre til over- og underdosering av immunsuppresjon, men henholdsvis toksiske bivirkninger eller rejeksjon. Som hovedregel bør det alltid gjøres et interaksjonssøk ved oppstart av nye legemidler til transplanterte pasienter.

**CYP3A**

Ciklosporin, Takrolimus og Everolimus metaboliseres i lever av enzymene CYP3A4 og CYP3A5 til inaktive metabolitter. Det er en betydelig genetisk variasjon i aktivitet av CYP3A5, hvor 90-95 % av kaukasiere, 70-75 % av asiater, og 30-35 % av afroamerikanere er trege omsettere. Dette forklarer noe av den individuelle variasjonen i dosering av CNI og Everolimus.

Aktiviteten av CYP3A4 kan påvirkes av samtidig bruk med andre legemidler. Hemming av CYP3A4 medfører vanligvis at dosen CNI eller everolimus må reduseres for å nå samme plasmakonsentrasjon som før, mens induktorer medfører at dosen må økes.

Oksykodon og nifedipin er også CYP3A4-substrater. Ved samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer er det risiko for overdosering med oksykodon og nifedipin, dosene bør derfor reduseres. Ved samtidig bruk av CYP3A4-induktorer vil sjelden oksykodon eller nifedipin gi adekvat effekt selv i økte doser, og andre medikamenter bør velges i stedet.

**Vanlige CYP3A4-hemmere som typisk brukes hos transplanterte:**

* Vorikonazol
* Posakonazol
* Flukonazol
* Isavukonazol
* Letermovir
* Grapefruktjuice
* Amiodaron
* Erytromycin
* *Ciklosporin (svak hemmer)*

**Vanlige CYP3A4-induktorer som typisk brukes hos transplanterte:**

* Rifampicin
* Rifabutin
* Bosentan

**Grapefruktjuice**

Grapefruktjuice inneholder furanokumariner som hemmer CYP3A4. Pasienter som behandles med ciklosporin, takrolimus eller everolimus bør unngå grapefruktjuice da sporadisk inntak kan føre til variasjon i plasmakonsentrasjon.

I noen tilfeller er det vanskelig å nå adekvat plasmakonsentrasjon av ciklosporin, takrolimus eller everolimus til tross for stadig økende dosering. I stedet for å øke til svært høye doser kan pasienten da drikke grapefruktjuice i en fast mengde hver dag i tillegg til sitt immundempende legemiddel.

På TKAI er standard dosering:

* Grapefruktjuice 100 ml x 2

Det er potensielt stor variasjon i innhold av furanokumariner i forskjellige grapefruktprodukter, avhengig av sort, produksjonsmetode, opprinnelsesland, og lagringstid. Plasmakonsentrasjon av ciklosporin, takrolimus eller everolimus må derfor monitoreres nøye mens behandlingen pågår.

Om pasienten får et annet legemiddel som hemmer CYP3A4 er det ikke hensiktsmessig å gi grapefruktjuice i tillegg.

**5. Farmakodynamiske interaksjoner**

Legemidler som brukes ved hjerte- og lungetransplantasjon har ofte liknende bivirkningsprofil. Ved å kombinere to legemidler som gir samme type bivirkning kan det føre til at pasienten opplever bivirkningen, selv om pasienten har tålt legemidlene hver for seg.

Leukopeni forekommer hyppig hos transplanterte pasienter. De vanligste legemidlene som forårsaker leukopeni er mykofenolatmofetil og valganciclovir. Ved leukopeni i den postoperative fasen nulles vanligvis mykofenolatmofetil fremfor valganciclovir. Bruk av andre legemidler som supprimerer benmargen bør brukes med forsiktighet, og monitoreres nøye.

Ciklosporin og takrolimus har vasokonstringerende effekt på glomulære arterioler. Legemidler som dilaterer efferente glomulære arterioler (ACE-hemmere og A2-blokkere) kan derfor indusere akutt men reverserbar nyresvikt om de gis sammen med ciklosporin eller takrolimus.

NSAIDs har en konstringerende effekt på afferente arterioler, gir økt blødningstendens, og øker risikoen for ulcus ved samtidig bruk av prednisolon. NSAIDs skal derfor unngås av transplanterte pasienter.

**Spesifikke interaksjoner**

**Ciklosporin <> Pravastatin**

**Mekanisme:** Ciklosporin øker plasmakonsentrasjonen av pravastatin via hemming av p-glykoprotein.

**Klinisk konsekvens:** Økt risiko for bivirkninger av pravastatin.

**Håndtering:** Erfaringsmessig har denne interaksjonen sjelden konsekvenser for hjerte- og lungetransplanterte. Om pasienten får bivirkninger av pravastatin er fluvastatin et alternativ.

**Takrolimus <> Protonpumpehemmere**

**Mekanisme:** Protonpumpehemmere reduserer metabolisme av takrolimus via hemming av CYP2C19.

**Klinisk konsekvens:** Økt plasmakonsentrasjon av takrolimus.

**Håndtering:** Monitorer speil av takrolimus. Erfaringsmessig er det ikke nødvendig å justere dosen ved oppstart eller seponering av protonpumpehemmere.

**Mykofenolsyre <> Protonpumpehemmere**

**Mekanisme:** Protonpumpehemmere øker pH i magesekken, som reduseres absorpsjonen til mykofenolatmofetil.

**Klinisk konsekvens:** Reduksjon av konsentrasjon av mykofenolsyre med inntil 30-40 %.

**Håndtering:** Mål AUC av mykofenolsyre og titrer dosen deretter.

**Ciklosporin <> Everolimus**

**Mekanisme:** Ciklosporin hemmer eliminasjon av everolimus ved å hemme P-glykoprotein

**Klinisk konsekvens:** Økt plasmakonsentrasjon av everolimus (2-3 ganger), økt risiko for overdosering

**Håndtering:** Dosebehovet av everolimus kan være 50 % lavere i kombinasjon med ciklosporin. Følg plasmakonsentrasjon av everolimus nøye.

**Ciklosporin <> Mykofenolsyre**

**Mekanisme:** Ciklosporin hemmer den enterohepatiske metabolismen fra inaktivt mykofenol-glukuronid tilbake til aktiv mykofenolsyre.

**Klinisk konsekvens:** Økt dosebehov for mykofenolatmofetil i kombinasjon med ciklosporin.

**Håndtering:** Titrer dose mykofenolatmofetil etter AUC som vanlig. Kalkulatoren på [anx.no](http://anx.no/kalkulatorer/mpa-auc/) tar hensyn til om pasienten bruker ciklosporin eller ikke.

**7.6 Transplantasjonsimmunologi**

**Autotransplantasjon:** Når celler, vev eller organer tas ut og settes på plass hos samme person, for eksempel hud.

**Isotransplantasjon:** Overføring av celler, vev eller organer mellom eneggede tvillinger;
altså to genetisk identiske personer.

**Xenotransplantasjon:** Overføring av levende celler, vev eller organer mellom ulike arter,
for eksempel fra dyr til menneske.

**Allotransplantasjon:** Overføring av celler, vev eller organer mellom to ikke genetisk identiske individ. Dette er den vanlige formen for organtransplantasjon.

Den vanligste transplantasjon er fra død giver til mottaker. Ved nyre- og til dels lever- og lungetransplantasjon kan man benytte levende giver. Når giver og mottaker er samme person eller genetisk identisk, vil det ikke skje avstøtning. Ved andre former for transplantasjon vil det fremkalles en immunreaksjon hos mottaker rettet mot transplantatet eller fra transplantatet mot mottaker. Immunreaksjonen er kroppens reaksjon på fremmed materiale. Den fremkalles av fremmede strukturer, transplantasjonsantigenene, på celleoverflaten i transplantatet. Denne prosessen kalles rejeksjon (avstøtning).

Man kan i dag bestemme de viktigste (pt kjente) transplantasjonsantigenene via en blodprøve. Det kalles vevstyping. Ved vevstyping kan man se i hvilken grad vevsforlikelighet foreligger mellom giver og mottaker. Vevstypeprøve tas av mottaker allerede i forbindelse med trans-plantasjonsutredning slik at hans ”vevstypekart” foreligger når et aktuelt organ blir meldt.

De viktigste transplantasjonsantigenene er i ABO systemet og HLA systemet (Humant Leuco-cytAntigen). For transplantasjon gjelder de samme reglene for ABO systemet som ved trans-fusjon. HLA antigenene styres av gener på kromosompar 6, og de finnes i et stort antall.

De sentrale cellene i immunapparatet er T lymfocytter som oppdager og angriper fremmede celler og B lymfocytter som produserer antistoffer som binder seg til fremmede celler og påskynder immunreaksjoner.

Noen pasienter har antistoffer mot fremmede HLA antigener som følge av tidligere trans-fusjoner, transplantasjoner eller graviditet. For å utelukke at mottakeren har HLA antistoffer (PRA = panel reactive antibodies) som kan reagere spesifikt med fremmede antigener hos giver gjøres ved hver transplantasjon en immunologisk ”cross match”. Serum fra mottaker settes til lymfocytter fra giver. Hvis lymfocyttene dør, foreligger en positiv ”cross match”.
Et organ kan ikke brukes hvis det foreligger positiv ”cross match” mellom mottaker og giver. Betydningen av ”cross match” ved øvrige transplantasjoner er mer usikker og omdiskutert.

Det finnes tre hovedtyper av rejeksjon etter organtransplantasjoner:

1. Hyperakutt rejeksjon (humoral rejeksjon) er sjelden. Den kommer innen 24 timer etter transplantasjon og kan skyldes antistoffer hos pasienten som følge av tidligere transfusjoner, transplantasjoner eller graviditet.
2. Akutt cellulær rejeksjon ser man fra uker til måneder etter transplantasjon. Ved patologisk anatomisk undersøkelse kan man se infiltrasjon av hvite blodlegemer og ødem. Ved omfattende rejeksjon kan man også se skade på karendothel og inter-stitielle blødninger.
3. Akutt vaskulær rejeksjon (antistoffbasert, rettet mot karvegg) er vanskeligere
å diagnostisere ved biopsi. Angiografi eller IVUS kan være aktuelt.

Akutte rejeksjoner behandles etter alvorlighetsgrad og forskjellig for de to hovedtyper rej-eksjon med intensivert, og/eller endring av, immunsuppressivt regime. (se under medikam-enter). Plasmaferese, IVIG og Rituksimab (MabThera®) i kombinasjon kan være aktuelt ved akutt vaskulær rejeksjon.

1. Kronisk rejeksjon HjerteTx (koronar vaskulær graftsykdom) oppstår fra måneder til år etter transplantasjonen. Det er først når forandringene er blitt irreversible i form av atro-
fi og fibrose, at dette er kronisk. Ved mikroskopi kan man blant annet se karskade med fortykket intima, forsnevring av lumen og interstitiell fibrose. Det finnes per i dag ingen
effektiv behandling mot kronisk rejeksjon.
2. Kronisk rejeksjon LungeTx kalles nå «chronic lung allograft dysfunction» (CLAD), men beskrives i litteraturen noe annerledes enn Obliterende bronkiolitt (OB) som til
nå har vært kjent som kronisk rejeksjon.

*(*[*Chronic Lung Allograft Dysfunction: Definition, Diagnostic Criteria and Approaches to Treatment. A Consensus Report from the Pulmonary Council of the ISHLT*](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2819%2931432-9/fulltext)*(Consensus Document)*J Heart Lung Transplant. 2019 May;38(5):493-503.)

*(*[*Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome―A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT*](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2819%2931431-7/fulltext)*(Consensus Document)*J Heart Lung Transplant. 2019 May;38(5):483-92.)

*(*[*The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document*](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2818%2931292-0/fulltext)*(Consensus Document)*J Heart Lung Transplant. 2018 May;37(5):537-47)

*(*[*Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management. A Scientific Statement from the American Heart Association*](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/cir.0000000000000093)*(Endorsement of Another Society's Statement)*Circulation. 2015 May; 131(18): 1608-39)

**7.7 Rejeksjonsdiagnostikk**

**Hjerte:** I praksis får man vanligvis rejeksjonsdiagnostikk v/ transvenøs hjertebiopsi (myokar-dbiopsi). Rejeksjoner er hyppigst forekommende de første månedene etter transplantasjon, og symptomene kan være få og uspesifikke. Derfor tas også biopsi hyppig i starten. I gjennom-snitt får pasientene rejeksjon en til to ganger første året etter hjertetransplantasjon, men det
er store forskjeller.

Myokardbiopsi tas rutinemessig etter fastsatt skjema, ved mistanke om rejeksjon og som kontroll etter rejeksjonsbehandling. Første biopsi er vanligvis 8.postopr.dag.

Det legges inn et innføringshylse i hø.vena jugularis. Via denne føres det inn en biopsitang som brukes til å ta ut 5–6 små vevsbiter (ca. 2 mm store) fra høyre hjertekammers septum. Vevsbitene sendes til Patologisk avdeling for histologisk undersøkelse. Pasienten ligger på operasjonsbordet under gjennomlysning og med hodet mot venstre, dekkes til med et hull-laken og vaskes på høyre side av halsen. Det settes lokalbedøvelse i området rundt høyre
vena jugularis. Dette skal være det eneste stikket eller ubehaget pasienten kjenner. Alterna-
tivt kan biopsi tas via lysken.

* Første myokardbiopsi kan bli tatt mens pasienten fortsatt er på TKAI eller TKAIS1. Prosedyren utføres vanligvis på Hjertelab i tilknytning til KIO (driftes av kardiologisk avdeling) og utføres av kardiolog. Kan alternativt utføres på TKAopr av thoraxkirurg med anestesipersonell til stede.
* Sykepleier skal informere pasienten om prosedyren kvelden før:
* Hvorfor – Hvordan – Hvor.
* Pasienten trenger ikke faste og kan ta morgenmedisiner som vanlig så sant ikke konsentrasjonsprøve skal tas under prosedyren for å unngå ekstra stikk.
* Evt premedikasjon avtales med anestesi i det enkelte tilfellet.
* Pasienten kjøres til prosedyren i seng.
* Pasienten er våken under prosedyren.
* Vi sender med arbeidsperm og biposirekvisisjon.
* Etter prosedyren: observere innstikksted for blødning/hematom.

Se: [Hjertebiopsi, forberedelse og etterbehandling](http://ehandbok.ous-hf.no/document/7002).

Biopsirutiner HjerteTx:

* Dag 8 postoperativt
* 8 uker på rad
* Uke 10 og uke 12
* 6 mnd postoperativt
* 12 mnd postoperativt

Hjerte–lungeTx:

Biopsirutiner som for lungetx. Evt hjertebiopsi på indikasjon (kardiale symptomer/nedsatt hjertefunksjon).

Lunger:

Pasientene følges i TKAI med bronkoskopi og BAL, hvor man skyller lungene rene og sender prøvemateriale til mikrobiologi. Biopsi av transplantatet tas via bronkoskopi på klinisk indikasjon. Bronkoskopi utføres alltid av lege fra lungeavdelingen.

Undersøkelsen gjøres på TKAi. Sykepleier fra resp.fys.lab har med seg alt nødvendig utstyr og assisterer lege underveis.

Intubert:

Husk swivel med sugeport. Utover dette trengs det ingen spesielle forberedelser til bronkos-kopi hos intuberte pasienter. Hvis pasienten er våken, er det aktuelt med sedasjon. Avdeling-ens anestesioverlege skal alltid informeres fra intensivansvarlig kirurg (evt delegert intensiv-sykepleier) om at pasienten vil bli bronkoskopert i tilfelle behov for assistanse.

Ikke intubert:

* Anestesilege bistår med sedasjon på TKAI; også når pasienten ikke er intubert.
* Pasienten skal faste 4t før undersøkelsen, men kan ta sine Tx-medikamenter om morgenen.
* O2 på nesekateter. Skal opprettholde SaO2 > 90 % gjennom undersøkelsen.

Etter undersøkelsen:

* Faste 2 timer pga lokalbedøvelsen i trachea ( svelgparese).
* Sende prøve av skyllevæske til mikrobiologi.
* Observere på komplikasjoner i form av bronkospasme og feber.

Se: [Bronkoalveolar lavage (BAL)](http://ehandbok.ous-hf.no/document/13692)

Transbronkial biopsi:

Tas med gjennomlysning på resp.fys.lab. Det er ikke vanlig at lungetransplanterte er til biopsi mens de er pasienter på intensiv. Hvis det er aktuelt, finnes egen prosedyre for dette. Kontakt resp.fys.lab.

Rejeksjonsbehandling:

Grad av rejeksjon og hvor lang tid det har gått siden transplantasjonen er avgjørende for valg av behandling.

**7.8 Hygiene og infeksjonsforebygging**

Som følge av immunsuppresjonsbehandling for å forhindre rejeksjon er transplantasjons- pasient utsatt for bakterie-, sopp- og virusinfeksjoner. Medikamentene som brukes til immunsuppresjon hemmer både de immunologiske reaksjoner de er ment til å hemme (rejeksjon) og de man ikke ønsker å hemme (immunforsvar mot infeksjoner).

Bakterielle infeksjoner er vanligst de første 30 dagene postoperativt. Infeksjonsfokus er van-ligvis i urinveiene, lunger, og operasjonssnitt. Risikoen for bakteriell postoperativ infeksjon er bl.a. relatert til hvor lenge pasienten har invasive innganger, katetre, trakealtube og er under intensivbehandling.

Som følge av behandling med bredspektret antibiotika og immunsuppresjon har pasienten en økende risiko for soppinfeksjon. Transplanterte kan utvikle alvorlige virusinfeksjoner ved reaktivering av latente virus, overføring av virus fra donor eller ved eksponering i omgiv-elsene. Overføring av virus ved blodtransfusjon er et lite problem i Norge fordi alle blodprodukter leukocyttfiltreres på forhånd.

Virusinfeksjoner, spesielt CMV (cytomegalovirus), er vanligst fra to uker til tre måneder post-operativt. De fleste aktuelle virus hører til herpesgruppen: CMV, Epstein-Barr virus (EBV),
herpes zoster virus (HSV) og varicella zoster virus (VZV). Tidlige og hyppige virusinfeksjoner
er omfattet med en viss interesse med tanke på årsaker til kronisk rejeksjon og cancerutvikling (PTLD = Posttransplantasjons lymfoproliferativ sykdom). Med tiden er den transplanterte pasi-
ent ikke særlig mer utsatt for infeksjon enn befolkningen for øvrig. Pasienten skal likevel all-tid ta hensyn til at han er immunsupprimert og holde seg unna personer med åpenbar infeksjon.
Hvis den transplanterte først får en infeksjon, har han større sjanse for å bli alvorlig syk enn ikke-transplanterte blir av samme infeksjon.

Infeksjonsforebygging på intensivavdelingen

I intensivavdelingen beskyttes den transplanterte mot infeksjon ved at personalet er svært

bevisst på håndhygiene. Pasienten selv og pårørende blir også drillet i nødvendigheten av god hånd-hygiene. Pårørende skal alltid vaske hendene godt i såpe/vann eller håndsprit før de kommer inn til pasienten. Ytterklær skal ikke med inn på pasientrommet. I tillegg begrenses besøkene så lenge pasienten er i intensivenheten. Det arbeides for øvrig etter standardrutiner for å unngå kryssinfeksjoner mellom pasienter når det ligger flere på samme rom. Besøkende og personale med åpenbar virusinfeksjon skal ikke være i kontakt med den nytransplanterte pasienten. En-gangsfrakk brukes av personale som er fysisk nær pasienten i forbindelse med prosedyrer/stell og som samtidig er i kontakt med andre pasienter (fysioterapeut, radiograf, leger etc). **Det er pasientansvarlig sykepleiers ansvar å opplyse om dette.**

**Sopp i munnhulen:** Transplanterte er utsatt for sopp/virusinfeksjoner i munn/svelg/spiserør som intensivpasienter generelt. Dette forsterkes av immunsuppresjonsbehandling og anti-biotika. Munnhule/svelg/slimhinner observeres daglig med tanke på infeksjon. Lokal beh-andling med anti-soppmidler er aktuelt ved infeksjon og der pasienten ikke kan begynne med fast føde som forventet. Det legges vekt på tannpuss etter hvert måltid. Hyppig munnstell hos den intuberte/sederte pasienten. Bruk avdelingens spesialsett og prosedyrefor munnstell.

**Hud:** Erfaringer viser at mange transplanterte pasienter tørr og tynn hud som følge av lang-varig sykdom med nedsatt perifer sirkulasjon, dårlig ernæringstilstand og bruk av medika-menter som kortison og diuretika. Etter transplantasjonen påvirkes huden også av immun-suppresjonsbehandling med blant annet nedsatt sårtilheling. Vi må derfor være nøye med observasjon av hud og innstikksteder og forebygging av infeksjon. Trykksårprofylakse ved langvarig sengeleie.

**Infeksjonsprofylakse:** Infeksjonsprofylakse med antibiotika gis så lenge pasienten har in-vasive innganger som CVK eller pulmonalt arteriekateter. Prøver til mikrobiologisk under-søkelse tas rutinemessig etter enhetens standard for intensivpasienter. Stell av invasive inn-ganger etter enhetens standard. Vær spesielt obs på at immunsuppresjon kan kamuflere in-feksjon ved å dempe temperaturstigning.

Infeksjoner

Transplantasjonspasientene screenes for følgende infeksjoner i forbindelse med utredningen

* Hepatitt B og C-virus
* Varizella Zoster-virus
* Toxoplasmose
* Treponema pallidum (syfilis)
* HIV-virus
* Ebstein Barr-virus
* Herpesfamilien.

CMV:

80% av den voksne befolkning har gjennomgått infeksjon. Gir sjelden alvorlige symptomer hos friske. Infeksjonen kan ligge latent og reaktiveres ved Tx.

Kan gi multiorganinfeksjon:

* Magetarmkanalen (dysfagi, blodig diare, vekttap, magesmerter).
* Retinitter (betennelse på netthinnen)
* Pneumoni med respirasjonssvikt
* Encefalitt (betennelse i hjernen)

CMV-infeksjon er sjelden tidlig postoperativt, men må vurderes når pasienten blir værende
på TKAI som intensivpasient.

**Diagnose:** først og fremst ved blodprøve, CMV-kvantitativ analyse, dvs telling av virus-kopier, men kan også påvises i alle andre kroppsvæsker. Positiv prøve (> 2000) vil medføre behandling før andre symptomer kommer.

Det er kun der både lungedonor og -resipient er CMV negative, at det ikke gis profylakse med Valcyte® 900 mg x 1. Ved negativ resipient og positiv donor skal Valcyte gis i 12 mnd. Når begge er positive, eller resipient er positiv og donor negativ, gis profylaksen i 6 mnd.

Hos hjertetx er det samme reglene men kortere profylaksetid, 3 mnd. I tillegg får de Valcyte
i to doser; 450 mg x 2. Oppstart syvende postoperative dag.

Gravide uten påvist antistoff mot CMV skal ikke ha ansvar for pasienter med CMV-infeksjon. Dette er seksjonsleders ansvar. CMV infeksjon hos gravide kan gi alvorlig fosterskade.

Herpes simplex: I og II.

Primærinfeksjon kan blusse opp igjen ved hormonelle svingninger, stress, psykisk ubalanse, nedsatt almenntilstand etc.

**Symptomer:**

* Væskefylt utslett, blemmer på hud og slimhinner, særlig lepper/munnhule.
* Sterkt røde slimhinner
* Smerter i området
* Generell infeksjon med meningoencefalitt
* Keratitt, sår i hornhinnen som affiserer synet

**Diagnose:** Klinikk. Blodprøve.

Varicella Zoster (VZ):

Vannkopper kan få et svært alvorlig forløp hos immunsupprimerte pga overføring til en rekke organer, først og fremst lunger og lever. Dette er bl.a. en av grunnene til at en på TKAi er res-triktiv med besøk av barn. Inkubasjonstid er 14–21 dager.

Er pasienten eksponert for VZ, kan han behandles med et spesifikt VZ-immunglobulin innen 96 t etter eksposisjon. Dette er ikke effektivt etter sykdomsutbrudd. Evt. profylaktisk antiviral behandling kan også forsøkes.

Toxoplasmose:

Gir sjelden symptomer hos friske. Immunsvekkede pasienter kan få primærinfeksjon med et alvorlig forløp eller infeksjon kan blusse op igjen. Den kan da angripe alle vitale organer.

Smitter ikke fra frisk person til person, bortsett fra in utero, men kan overføres ved transplantasjon (**7**). Katt og fugl er viktigste smittespreder av parasitten.

* Generelle infeksjonstegn.
* Diagnose: Blodprøve (Dye test).

Candida albicans: Gjærsopp.

Finnes hos en stor del av normalbefolkningen. Vanlig i munnhule/svelg, mavetarmkanal, vagina og hud. Spesielt utsatt er pasienter som får bredspektret antibiotikabehandling og/eller corticosteroider, ved nedsatt immunforsvar og ved hemodialyse. For å forhindre systemisk spredning er det viktig å oppdage sopp på et tidlig stadium og gi lokal behandling samtidig som en bygger opp pasientens allmenntilstand.

**Symptomer:**

* Belegg/sopp på tungen
* Heshet, sår hals
* Dysfagi/svelgproblemer
* Kløe i vagina
* Røde, irriterte slimhinner

**Diagnose:** Klinikk. Blodprøve ved mistanke om sepsis. Kan også dyrkes fra det angrepne området.

**Behandling:**

* Infeksjon i genitalia - Canesten® vagitorier/krem
* Munnhule - Mycostatin® 1ml x 3
* Spiserør - Fungizone® sugetabletter
* Systemisk infeksjon – IV behandling etter resistens

Aspergillus:

Muggsoppsporer som finnes fritt i luften. Kan spres via våtrom og byggearbeider (mur). Kan gi lungeinfeksjon; alvorlighetsgrad avhengig av personens immunforsvar. Viktigste risiko-faktor er nedsatt mengde/funksjon av nøytrofile granulocytter samt patologisk utvidelse eller obstruksjon av luftveiene. Infeksjonen kan ytre seg ved alt fra soppvekst uten betydelig skade og som kan gå spontant tilbake til invasiv vekst med vevsdestruksjon eller aspergillom som evt må fjernes kirurgisk. Den kan også manifistere seg som en allergisk bronkopulmonell tilstand, astma. Aspergillus kan være svært vanskelig å behandle hos immunsupprimerte pasienter. Pasienter med CF kan være kolonisert.

Epstein Barr virus:

Kan gi Mononukleose. Lymfoproliferativ tilstand relatert til virus og som opptrer hos noen
få prosent av de transplanterte, PTLD. Dette er et malignt lymfom som krever spesiell behandling.

**Behandling:** Vanligvis ingen av isolert EB infeksjon. Etter pasientens tilstand kan en vurdere reduksjon av Sandimmun Neoral, midlertidig seponering av CellCept, 2 uker IV behandling med Aciklovir.

Pneumocystis jiroveci:

Interstitiell pneumoni forårsaket av protozoparasitt. En svært alvorlig infeksjon hos personer med nedsatt immunforsvar/ som er immunsupprimerte.

**Forebyggende behandling hos alle transplanterte:** Trimetoprim/Sulfa 400/80 mg 1 Tbl daglig i 6mnd (hjerte) og tre dager/uke (mandag-onsdag-fredag) i 3 år for lungetx. Oppstart 7.postoperative dag.

**Symptomer:**

* Ofte snikende start
* Tørrhoste
* Anstrengelsesdyspnoe
* Cyanose
* Tachypnoe
* Feber; ikke alltid til stede

**Diagnostikk:**

* Rtg thorax kan være negativt i begynnelsen; senere i forløpet viser det bilaterale, interstitielle infiltrater.
* Auskultatorisk høres oftest ingen ting.
* Bronchialskyllevæske.
* Lungebiopsi.

**Behandling:** Trimetoprim/sulfa IV i min 5 dager.

Clostridium difficile: grampositiv, anaerob stavbakterie.

Diarrè etter bredspektret/langvarig antibiotikabehandling og/eller immunsuppresjon.

**Diagnose:** Bakteriologi i avføring.

**Behandling:** Immunsupprimerte og transplanterte vil som regel behandles med Flagyl®. Ved alvorlig, toksisk dilatasjon, **alltid** behandling.

**Referanser**

1. Gulbrandsen T, Stubberud D-G, red. Intensivsykepleie. Cappelen Damm 2020, kapittel 34.
2. ISHLT – statistikk 2019. Slides. [www.ishlt.org](http://www.ishlt.org)
3. Hunt S et al. ISHLT task force 3. Long-term care of Heart Transplant Patients. [www.ISHLT.org](http://www.ISHLT.org)
4. Chambers Daniel C et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 35th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report 2082. J Heart and Lung Transplant 2018; 37 (10): 1169-1183.
5. McCurry KR. Brief overview of lung, heart, and heart-lung transplantation. Crit Care Clin 35 (2019) 1-9
6. Kobashigava Jon et al. Springer forlag 2017; Clinical Guide to Heart Transplantation; Evaluation for Heart Transplant Candidacy: 21-37.
7. Simonsen S, Geiran O. Hjertetransplantasjon. Tidsskrift Nor Lægeforen 2004;124: 1116-1118
8. Mehra MR et al. International Society for Heart and Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant 2016; 35 (1):2-23.
9. Weill d et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates.
J Heart Lung Transplant 2015; 34: 1-15
10. Lynch JP, Ross D (red.) Lung and Heart-Lung Transplantation. MyiLibrary.com
11. Giæver P. Lungesykdommer. Universitetsforlaget 2002
12. Hoel T, Fiane A. Behandling av akutt og kronisk hjertesvikt med mekanisk støtte. Kirurgen.no 2008; 3.
13. Simsch O et al. The intensive care management of patients following heart transplantation at the Deutsches Herzzentrum Berlin. Applies Cardiopulmonary Pathophysiology 2011; 15:230-240
14. Vartdal F, Thorsby E. Immunologiske reaksjoner ved transplantasjoner. Tidsskrift Nor Lægeforen 1999; 119:3167-70
15. Zhang Xiaohai et al. Springer forlag 2017; Clinical guide to Heart Transplantation; overview of Transplantation Immunobiology: 47-57.
16. Coleman C et al. Adult cardiothoracic transplant nursing: An ISHLT consensus documen on the current adult nursing practice in heart and lung transplantation.
JHLT 2015;34:139-48.
17. Bjørtuft Ø., Geiran O. (2003) Lungetransplantasjon – etablert behandling,
udekket behov. Tidsskr Nor Lægeforening 22/2003; 123: 3206-9
18. Liv Førli (2003) Ernæringsstatus og risiko etter transplantasjon. Tidsskr Nor Lægeforening nr.2 / 2003; 123: 169-71
19. <https://ehandbok.ous-hf.no/document/112901> «Et Nytt Hjerte».
20. [Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2821%2902407-4/fulltext) (Consensus Document) J Heart Lung Transplant. 2021 Nov; 40(11):1349-1379
21. [2020 ACC/HFSA/ISHLT Lifelong Learning Statement for Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology Specialists](http://www.onlinejacc.org/content/early/2020/02/14/j.jacc.2019.09.030?_ga=2.71790483.1625454102.1582654785-1833353771.1582654785) (Consensus Report) J Am Coll Cardiol. 2020 Mar;75(10):1212–1230
22. [Chronic Lung Allograft Dysfunction: Definition, Diagnostic Criteria and Approaches to Treatment. A Consensus Report from the Pulmonary Council of the ISHLT](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2819%2931432-9/fulltext) (Consensus Document) J Heart Lung Transplant. 2019 May;38(5):493-503.
23. [Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome―A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2819%2931431-7/fulltext) (Consensus Document) J Heart Lung Transplant. 2019 May;38(5):483-92
24. Levine DJ et al. Antibody-mediated rejection in the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart and Lung Transplantation 2016; 35 (4)
25. Wahl AK., Rustøen T. m.fl. (2003) Cystisk fibrose i pasientperspektiv. Tidsskr Nor Lægeforening 2003; 123: 2580-2141
26. Fluge G. (2000) Cystisk Fibrose i Helseregion Vest. Tidsskr Nor Lægeforening 2000; 120: 568-71
27. Singer J et al. Frailty phenotypes, and Outcomes in Adult Candidates for Lung Transplantation. Am j Respir Crit Care Med 2015;192 (11):1325-1334
28. Wyller TB. Frail-skrøpelig, sårbar eller skjør? Tidsskr Nor Lægeforenin 2014;134: 23-24
29. Almgren, M, Lennerling A, Lundmark M og Forsberg A. Self-efficacy in the context of heart transplantation. Journal of Clinical Nursing, 2017, 26, 3007-3017.
30. DiMartini A, Crone C, Fireman M, Dew MA. Psychiatric aspects of organ transplantation in critical care. Crit Care Clin 2008; 24: 949–981.
31. Stiefel P, Malehsa D et al. Symptom experiences in patients after heart transplantation. J Health Psychol 2013; 18 (5): 680–692.
32. Thorsby E. Norsk transplantasjonsmedisin gjennom 50 år. Tidsskrift Nor Lægeforen 2006; 126: 3305-3310
33. Pfeffer PF, Albrechtsen D, red. En gave for livet. Norsk transplantasjonshistorie. Unipub 2011.