



# SGF Nationella Riktlinjer

2012

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

## Nationella riktlinjer för uppföljning av levertransplanterad patient

2012-02-22

### Kontaktperson:

Henrik Gjertsen, Transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska Universitetsjukhuset,  
Huddinge 141 86 Stockholm.  
08-58580000, [henrik.gjertsen@karolinska.se](mailto:henrik.gjertsen@karolinska.se)

### Medlemmar i expertgruppen

Henrik Gjertsen,  
Transplantationskirurgiska kliniken,  
Karolinska Universitetsjukhuset, Huddinge, Stockholm.  
[henrik.gjertsen@karolinska.se](mailto:henrik.gjertsen@karolinska.se) sammankallande  
William Bennet,  
Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetsjukhuset,  
Göteborg, [william.bennet@vgregion.se](mailto:william.bennet@vgregion.se)

Maria Castedal, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetsjukhuset, Göteborg,  
[maria.castedal@vgregion.se](mailto:maria.castedal@vgregion.se),

Gunilla Hoffman, Medicinkliniken, Kristianstad,  
[gunilla.hoffmann@skane.se](mailto:gunilla.hoffmann@skane.se)

Per Sangfelt, Medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, [per.sangfelt@akademiska.se](mailto:per.sangfelt@akademiska.se),

Lars Wikstrom, Medicinkliniken, Skellefteå Sjukhus,  
[lars.wikstrom@vll.se](mailto:lars.wikstrom@vll.se)

## Innehåll

1. Introduktion	3
2. Immunsuppression	3
Generika inom immunsuppression	4
3. Graftdysfunktion	5
Rejektion	5
Recidiv av grundsjukdom	6
Gallgångskomplikationer	6
Vaskulära komplikationer	6
CMV	6
4. Njurfunktion	6
5. Metabola faktorer	7
Diabetes mellitus	7
Hypertoni	7
Lipidrubbingar	8
Övervikt och fetma	9
Gikt	9
Osteoporos/osteopeni	9
Rökning	10
6. Infektioner	11
Cytomegalovirus	11
Epstein-Barr-virus	11
Hepatit B	12
Hepatit C	12
Vaccinationer	13
Pneumocystis jiroveci (carinii)	14
Tandläkare	14
Feber hos levertransplanterad patient	14
7. Maligniteter	14
Hudcancer	14
Posttransplantationslymfoproliferativ sjukdom/disorder (PTLD)	14
Solida tumörer	15
8. Graviditet, amning och sexualfunktion	15
Graviditet	15
Amning	16
Sexualfunktion	16
9. Socioekonomiska faktorer och livskvalitet	16
10. Kontroller vid specifika sjukdomstillstånd	16
Alkohollevversjukdom	16
Hepatocellulär cancer och kolangiocellulär cancer	17
Familjär amyloidos med polyneuropati	18
Primär skleroserande kolangit	19
Autoimmun hepatit	19
Primär biliär cirros	19
Referenser	20
Checklista för uppföljningen	26

## 1. Introduktion

Den första levertransplantationen i världen genomfördes 1963 i USA och den första i Sverige 1984 på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge. Allt sedan starten har utvecklingen gått framåt och resultaten blivit allt bättre från decennium till decennium. Idag ligger 1- och 5-årsöverlevnaden på >90% respektive >70%. I Sverige är de vanligaste indikationerna för levertransplantation primär skleroserande kolangit, hepatocellulär cancer, alkohol- och hepatit C-orsakad levercirrhos samt akut leversvikt (1).

Den vanligaste orsaken till att patienter avlider efter levertransplantation utgörs av komplikationer till den kroniska immunsuppressiva behandlingen (2-3). En annan vanlig orsak till död är förlust av levergraftet. Orsaker till grafförlust efter levertransplantation är många och kan delas in i tidiga och sena orsaker. Tidig grafförlust kan orsakas av vaskulära kärlkomplikationer, primär graffdysfunktion samt svår avstötning (rejektion) (4-6). Sen grafförlust (>1år efter transplantationen) är vanligen en följd av återkomst av grundsjukdomen, kronisk rejektion eller artärstenos/trombos (7-9). Patienten avlider om re-transplantation inte är möjlig.

Förebyggande åtgärder, diagnostisering och behandling av dessa komplikationer är betydelsefulla i uppföljningen av transplanterade patienter och en ökad kunskap rörande detta kan förhoppningsvis ytterligare förbättra patientens morbiditet och mortalitet efter levertransplantation.

Det är önskvärt att standardisera uppföljningen av levertransplanterade patienter på nationell nivå för att gynna en god och lika vård. Nationella riktlinjer är nu framtagna, med stöd från litteraturen, för att hjälpa läkare och annan sjukvårdspersonal i deras uppföljningsarbete. Som konsekvens blir uppföljningen mer enhetlig över landet. Varje patient kan då känna sig trygg i att hon eller han får en uppföljning som är nationellt likartad. Riktlinjerna utgör ett minimum av prover och undersökningar som vi anser bör genomföras med regelbundna och definierade intervall. Naturligtvis avser dessa rekommendationer den komplikationsfria patienten medan mer komplicerade patienter kräver ytterligare provtagning, undersökningar och bör diskuteras med en transplantationsenhet.

Riktlinjerna har arbetats fram på uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF) och rekommendationerna är försedda med evidensgradering (i enlighet med Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence, 2001, [www.cebm.net/index.aspx?o=1025](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025))

## 2. Immunsuppression

Den immunsuppressiva behandlingen är en grundförutsättning för all organtransplantation och utvecklingen på området sker snabbt. Mängden immunsuppression som varje patient behöver för att hämma immunförsvaret varierar. Det föreligger stora interindividuella skillnader i läkemedlens metabolism och utveckling av biverkningar. Detta tillsammans med att flertalet immunsuppressiva läkemedel har ett smalt terapeutiskt intervall medför att regelbunden monitorering är viktig. Dessutom minskar med tiden den dos immunsuppression som krävs för att förhindra avstötning. Den är som högst de första 3 månaderna varefter en successiv nedtrappning bör ske.

Immunsuppression är dessvärre inte bara av godo utan för med sig biverkningar både på kort och lång sikt. Risken för infektioner och tumörer ökar när man står på

immunsuppressiv behandling (framför allt vid överimmunsuppression). Det har visat sig att över hälften av alla dödsfall efter levertransplantation är relaterade till den immunsuppressiva behandlingen och dess biverkningar (3).

Det finns idag ingen konsensus angående vilket immunsuppressivt protokoll som är det bästa. Det viktigaste budskapet är att immunsuppression ska adapteras till den enskilde patientens behov. Patienter med t ex autoimmun leversjukdom kan ofta behöva ha kvar en högre nivå av immunsuppression på sikt, emedan man vid hepatit C ska vara extra vaksam på att inte överimmunsupprimera. De flesta protokoll använder sig av två eller fler läkemedel initialt. Anledningen är att möjliggöra låga doser av varje enskilt läkemedel och därmed minska risken för biverkningar. Strategin för den immunsuppressiva behandlingen ska vara klar och tydlig då patienten lämnar transplantationsenheten, både för behandlande läkare på hemorten och för patienten, med en plan för nedtrappning med tiden. Man bör vara frikostig med att kontakta transplantationsenhet om något är oklart.

Idag används ofta som basimmunsuppression en s.k. kalcineurinhämmare (ex ciklosporin eller takrolimus) i kombination med en antimetabolit (ex azatioprin eller mykofenolatmofetil) med eller utan kortison (prednisolon). Vissa patienter erhåller s.k. mTOR-hämmare (ex sirolimus eller everolimus) istället, vilket kan vara en fördel för patienter med t ex njursvikt eller levermalignitet i explantatet då dessa preparat har mindre nefrotoxiska effekter samt viss antitumoral effekt. Flertalet transplantationsenheter strävar efter att successivt trappa ned eller sätta ut de immunsuppressiva läkemedlen med svårast biverkningar på lång sikt. Monitorering av kalcineurinhämmare och mTOR-hämmare sker via blodprovstagning före intag av morgondosen och analys av dalvärdet. Mykofenolatmofetil följs med AUC-beräkning på prover tagna vid givna intervall i samband med intag av medicinen.

Vid rejektion ges vanligen högdos steroider under några dagar samtidigt som man förstärker den basala immunsuppressionen. Om rejektionen inte ger vika kan anti-T-lymfocytglobulin (ATG) behöva ges. En rejektionsbehandling ska i möjligaste mån föregås av en leverbiopsi för säkerställande av diagnosen.

Det är mycket viktigt att iaktta en potentiell interaktion mellan immunsuppressiva läkemedel och andra mediciner, men även med hälsokostpreparat och grapefrukt. Interaktioner är relativt vanliga och kan orsaka både att nivåerna av immunsuppressionen och övriga läkemedel ökar eller minskar beroende på typen av interaktion (10,11). Detta betonar vikten av att följa koncentrationsnivåerna av immunsuppressiva läkemedel regelbundet samt vid in- eller utsättning av preparat om interaktion inte kan uteslutas. Det finns idag flera internet-program som hjälpmedel för att undersöka läkemedelsinteraktioner (t.ex. [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se); [www.medscape.com/druginfo/druginterchecker](http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker), [www.drugs.com](http://www.drugs.com)).

### *Generika inom immunsuppression*

De flesta immunsuppressiva läkemedel klassificeras som s.k. NTI (Narrow Therapeutic Index) läkemedel vilket innebär att de måste monitoreras med koncentrationsbestämningar då en för låg nivå kan minska effekten och en för hög nivå kan medföra toxicitet. Läkemedel som klassas som NTI-läkemedel är vanligen klassade som icke utbytbara av Läkemedelsverket vilket innebär att apoteken inte på egen hand får byta till generika utan ordination av läkare.

Kravet för registrering av generika är att företaget på dryga 20 friska frivilliga försökspersoner visar att bioekvivalens föreligger mellan originalet och deras produkt. Det innebär att ett 90 % konfidensintervall för AUC för NTI generika ska ligga mellan 90 och 110 % av AUC för originalet efter intag av en dos av respektive läkemedel. Inga uppgifter krävs avseende AUC för patienter med diverse sjukdomar, med diverse andra läkemedel, äldre eller kvinnor/män/barn. Detta trots att skillnader i absorptionsförmåga mellan olika patientgrupper har påvisats för en del preparat. Eftersom det inte finns några krav på att jämföra olika generika med varandra kan stora skillnader i bioekvivalens föreligga mellan olika generika varför det blir särskilt osäkert att byta från ett generika till ett annat och således en ökad risk för avstötning eller toxicitet. Därför är det extra viktigt att patienter inte byter mellan olika preparat (12).

### Rekommendationer

- *Kontrollera nivåerna av immunsuppressiva läkemedel regelbundet (B)*
- *Undvik, om möjligt, medicinering som påverkar metaboliseringen av immunsuppressiva läkemedel (B)*
- *Tänk på att även utsättning av läkemedel kan påverka koncentrationsnivåerna (B)*
- *Undvik byte av initialt insatt immunsupprimerande preparat (D)*
- *Byte till ett generika senare efter transplantationstillfället skall ske under noggrann kontroll med upprepade koncentrationsbestämningar och i samråd med transplantationsenhet (D)*
- *Byte mellan två generiska produkter rekommenderas inte (D)*
- *Vid oklarheter kring användandet av generika samråd med transplantationsenhet*

## 3. Graftdysfunktion

Behandling av graftdysfunktion efter levertransplantation kräver noggrann diagnostik och snar behandling och bör handläggas i samråd med levertransplantationsenhet. Graftdysfunktion kan bero på rejektion, viral hepatit (CMV eller andra hepatotropa herpesvirus; HAV, HBV, HCV), recidiv av grundsjukdom (HBV, HCV, AIH, PBC, PSC, alkohol, HCC), toxisk påverkan, vaskulära eller biliära komplikationer.

I den basala utredningen ingår ultraljud av levern med bedömning av levercirkulation, gallvägar och parenkymförändringar samt en leverbiopsi.

### *Rejektion*

Akut rejektion förekommer hos 10-40% av levertransplanterade patienter (13) och är vanligast inom de första tre månaderna, men kan i princip uppträda när som helst efter transplantationen. Rejektioner bör hanteras av transplantationsenhet. Sena akuta rejektioner är oftast associerade med låga koncentrationsnivåer av immundämpande mediciner, vilket kan vara följderna av en planerad strategi eller orsakad av dålig compliance. Rejektion kan misstänkas vid avvikande leverprover, men någon specifik laboratoriebild finns inte.

Vid misstanke om rejektion ska biopsi utföras och sändas till transplantationsenhet innan behandlingsstart. Behandlingen är vanligtvis högdos steroider. Vid steroidresistenta rejektioner ges anti-T-lymfocytglobulin (ATG).

Kronisk rejektion medför fibros och bortfall av gallgångar i portafälten (vanishing bile duct syndrom). Kronisk rejektion kan förslagsvis behandlas med ökad basal immunsuppression. I svårare fall av kronisk rejektion kan man tvingas till retransplantation.

### *Recidiv av grundsjukdom*

Recidiv av grundsjukdomen är ett vanligt skäl till graftdysfunktion och belyses i kapitel 10.

### *Gallgångskomplikationer*

Gallgångskomplikationer förekommer hos upp till 30 % av de levertransplanterade och är en vanlig orsak till retransplantation. Den största risken förekommer hos mottagare av delad lever (28-32%) medan mottagare av hel lever från avliden donator har en lägre (5-15%) risk (14,15,16). Komplikationerna består av gallläckage, bilom, strikturer diffust i leverparenkymet eller i gallvägsanastomosen, konkrement, sludge, dysfunktion av sfinkter oddi och mucocele i ductus cysticus.

Gallgångsanastomosen görs vid transplantationen vanligen som en direkt choledocho-choledochoanastomos, men i vissa fall som en choledochojejunostomi (Roux-en-Y-anastomos). En direkt choledocho-choledochoanastomos bibehåller sfinkter oddi och skyddar därmed mot uppåtstigande infektioner. Den underlättar även endoskopisk intervention av gallträdet via ERC.

Gallläckage har en incidens på 5-15% och kan ge symptom som feber, smärta och infektion men även vara asymptomatiska. Behandlingen kan bestå av perkutant dränage, endoskopisk eller perkutan stentning alternativt kirurgi (17,18,19,20).

Gallvägsstrikturer kan uppträda när som helst efter transplantationen och kan orsakas av lokal ischemi, ärrbildning i anastomosen, lång kall ischemitid, rejektion, CMV-infektion, malignitet och PSC-recidiv. Strikturer i anastomosen kan oftast behandlas med dilatation och stentning/dräninläggning via ERC eller PTC. Strikturer som inte är anastomosrelaterade kan vara svårare att behandla då de oftast är multipla och lokaliserade till hilus och/eller intrahepatiskt (21,22).

### *Vaskulära komplikationer*

Vaskulära komplikationer uppträder hos upp till 10% av de levertransplanterade och är vanligast inom de första månaderna efter transplantationen. Trombos i leverartären kan medföra gallgångsskador, med sekundära infektioner och leverabscesser, som följd. Symptom kan vara patologiska leverprover, feber och nedsatt allmäntillstånd. Trombos i portavenen eller levervenerna kan ge symptom som ascites eller varicerblödningar. Dessa patienter bör återremitteras till transplantationsenhet för bedömning och behandling (23).

### *CMV*

Cytomegalovirus utgör orsak till graftdysfunktion framförallt under de första månaderna efter levertransplantation. För mer information hänvisas till avsnitt 6, Infektioner.

## **4. Njurfunktion**

Kronisk njursvikt är en vanlig komplikation till levertransplantation och har stor betydelse för prognosen. GFR minskar med över 40 % 10 år efter levertransplantation och så många som 5-10% behöver dialys eller njurtransplantation (24,25). Man bör därför tidigt identifiera riskfaktorer för njursvikt såsom diabetes, hypertoni, samt användandet av kalcineurinhämmare för att optimera situationen (26). Njurfunktionen följs vid 3-månaderskontrollen och därefter årligen med mätning av GFR, lämpligen med krom-EDTA-clearance alternativt iohexolclearance. Det viktiga är att man använder samma metod vid varje kontroll.

Njurfunktionen vid 3 månader och 1 år efter levertransplantationen korrelerar starkt med njurfunktionen efter 5 år (24).

Om njurfunktionen drastiskt försämras måste orsaken utredas. Dosen kalcineurinhämmare kan behöva reduceras och eventuella nefrotoxiska läkemedel sätts ut. Är blodtrycket optimalt? Har patienten god metabol kontroll? Man bör i samråd med transplantationsenhet överväga eventuell ändring av immunsuppressionen.

**Rekommendationer:**

- *Mätning av GFR vid 3-månaderskontrollen och därefter årligen (B)*
- *Ta urinsticka regelbundet (C)*

## 5. Metabola faktorer

### *Diabetes mellitus*

Diabetes, hyperlipidemi och obesitas är komplikationer som ofta drabbar transplanterade patienter och som tillsammans med hypertension utgör påtagliga risker för utveckling av kardiovaskulär sjukdom. Det är därför mycket viktigt att transplanterade patienter följs regelbundet med tidig prevention och behandling. Ofta kan det bli aktuellt med ändring i patientens immunsuppression.

Prevalensen av nydebuterad diabetes mellitus efter levertransplantation (New-Onset Diabetes Mellitus after Transplantation, NODAT) varierar men är enligt vissa studier så hög som 30 % (27,28). Riskfaktorer inkluderar steroidbehandling, höga doser takrolimus, hepatit C-infektion samt obesitas (29,30). Ju fler riskfaktorer desto större risk. Incidensen diabetes är högst under de första 3 månaderna men kan debutera även senare. Det är därför mycket viktigt följa patienter regelbundet med blodglukos vid varje provtagningstillfälle. Vid 3-månaderskontrollen och årligen tas HbA1c (samt vid tveksamhet peroral glukosbelastning, OGTT).

Vid debut av diabetes kan åtgärder som steroidreduktion/utsättning och/eller minskning av dosen kalcineurinhämmare vara aktuella, gärna i samråd med transplantationsenhet. Vid manifest diabetes behandlas dessa patienter enligt Svenska Diabetesförbundets och Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes ([www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerfordiabetesvarden](http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerfordiabetesvarden)). Även internationella riktlinjer för post-transplantations diabetes mellitus kan vara behjälpliga (31).

**Rekommendationer:**

- *Screening för diabetes skall ske regelbundet med faste-blodglukos och HbA1c (A)*
- *B-glukos vid varje blodprovstagningstillfälle*
- *HbA1c vid 3-månaderskontrollen och samtliga årskontroller*
- *Vid nydebuterad diabetes bör ändring av immunsuppressionen övervägas i samråd med transplantationsenhet (C)*

### *Hypertoni*

Då den levertransplanterade patienten har en ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar är ett önskvärt målblodtryck 130/80. Behandlingen inkluderar livsstilsfaktorer (fysisk aktivitet, kostvanor, sömnhygien) samt en behandlingstrappa med kalciumantagonist som ett första steg.

Vid proteinuri är istället ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) förstahandsval. Lämpliga kalciumantagonister är amlodipin eller felodipin. Man bör undvika nifedipin, diltiazem och verapamil som kan ge ökade kalcineurinhämmarnivåer. Andra lämpliga preparat är selektiva betablockerare (oselektiva betablockerare minskar portaflödet). Tiaziddiuretika potentierar elektrolytrubbningar orsakade av kalcineurinhämmare (CNI) och bör undvikas, medan loopdiuretika kan användas. Immunsuppressionen bör ses över (32-37).

**Rekommendation:**

- *Målbloodtryck  $\leq 130/80$  (B)*

*Lipidrubbingar*

Både hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi är vanligt förekommande efter levertransplantation (38-41). Orsaken till hyperlipidemi är multifaktoriell. Riskfaktorer inkluderar ciklosporin, steroider, sirolimus/everolimus, diabetes, kvinnligt kön, samt obesitas.

Dietförändringar, viktreduktion och motionsträning är förstahandsåtgärder vid hyperlipidemi, men bör även rekommenderas alla transplanterade med övervikt. Då immunsuppression, betablockerare och tiazider kan bidra till hyperlipidemi, bör man överväga förändringar i medicineringsenheten (eventuellt i samråd med transplantationsenheten). Om detta inte är ett alternativ eller inte minskar blodfetterna signifikant skall farmakologisk behandling initieras.

Statiner är den farmakologiska behandling som rekommenderas i första hand vid hyperkolesterolemi och/eller förhöjt LDL-kolesterol. Då kalcineurinhämmare (CNI) kan öka koncentrationen av samtliga statiner markant och i vissa fall orsaka myopati och förhöjning av leverprover bör den initiala dosen av statiner sänkas med ca 50 % vid behandling med CNI.

Fibrater och nikotinsyra anses ofta olämpliga på grund av deras biverkningsprofiler men kan prövas i vissa fall, framförallt vid isolerad hypertriglyceridemi. Vidare kan resiner (ex. kolestyramin) interagera med både mykofenolatmofetil och CNI och skall därför intas minst 2 timmar före eller efter intag av dessa läkemedel.

Viktigt är att behandling av hyperlipidemi kräver noggrann övervakning av prover och patient eftersom det föreligger risk för biverkningar och interaktioner. Samma gränsvärden på blodfetter gäller som för befolkningen i övrigt och Läkemedelverkets riktlinjer för behandling av hyperlipidemi rekommenderas (42).

**Rekommendationer:**

- *Kontroll av lipider (S-kolesterol, S-triglycerider, S-LDL samt S-HDL) bör ske vid 3-månaderskontrollen samt vid varje årskontroll (D)*
- *I första hand behandling med dietförändringar, viktreduktion, motion och eventuell ändring av övriga läkemedel (D)*
- *Vid farmakologisk behandling av lipidrubbingar ges statiner. Om immunsuppression med CNI ges bör statindosen reduceras då det föreligger risk för biverkningar och interaktioner. Byte av immunsuppression kan övervägas (D)*



## *Övervikt och fetma*

Övervikt och fetma är ett allt vanligare problem efter levertransplantation. Enligt WHO definieras övervikt som BMI >25 och fetma som BMI >30 (43). I studier beskrivs att uppåt 20 % av levertransplanterade patienter blir överviktiga inom loppet av 2 år (44).

Bidragande orsaker är ett förbättrat allmäntillstånd med god aptit, ofta i kombination med kortisonbehandling.

Övervikt medför ökad risk för kardiovaskulär sjukdom samt metabola rubbningar såsom diabetes. Patienter transplanterade för non-alcoholic steatohepatitis (NASH) löper ökad risk för recidiv om övervikt uppstår (45).

Prevention med kostråd och regelbunden motion utgör den viktigaste åtgärden. Kirurgi är endast aktuellt i mycket selekterade fall (mycket svår fetma).

### **Rekommendationer**

- *Viktregistrering bör ske vid varje läkarbesök med kontroll av BMI-utveckling över tid (D)*
- *Övervikt och fetma behandlas i första hand med kostråd och motion (D)*

## *Gikt*

Hyperurikemi är vanligt förekommande hos transplanterade patienter och leder till en ökad risk för gikt och njurpåverkan (46). Det är därför viktigt att kontrollera uratnivåer vid upprepade tillfällen under det första året efter levertransplantation. Orsaken till hyperurikemi är komplex men orsakas ofta av nedsatt utsöndring av urat sekundärt till behandling med kalcineurinhämmare (CNI).

Behandling av hyperurikemi och gikt består i första hand i att undvika läkemedel som kan orsaka hyperurikemi (t.ex. tiazider, loop-diuretika, nikotinsyra). Om farmakologisk behandling är nödvändig rekommenderas i första hand allopurinol (hämmer produktionen av urat). Allopurinol har känd interaktion med azatioprin som därför bör undvikas eller dosanpassas (sänkas) vid allopurinolbehandling.

### **Rekommendationer:**

- *S-urat bör kontrolleras var 3:e månad under det första året och därefter på basen av individuell bedömning, särskilt vid nedsatt njurfunktion och/eller diuretikabehandling (D)*
- *Vid symtomfri hyperurikemi kan behandling övervägas om man misstänker njurpåverkan sekundärt till hyperurikemi (D)*
- *Vid giktanfall ges NSAID (olämpligt vid nedsatt njurfunktion) och/eller kortison. Som underhållsbehandling rekommenderas i första hand allopurinol (OBS! interaktion med azatioprin) (D)*

## *Osteoporos/osteopeni*

Osteoporos/osteopeni är vanligt hos patienter med kronisk leversjukdom och benförlusten accelererar under de första 3-6 månaderna efter transplantationen. Därefter kan ofta en ökning av bentätheten ses och på sikt till och med bättre värden jämfört med före transplantationen. Den kumulativa incidensen av frakturer är 14-50 % efter ett år och 24-55 % 2 år efter transplantationen (37). Frakturrisken minskar därefter i takt med att bentätheten ökar. Vanligen ses kot-, revbens- samt höftfrakturer. Orsaken till nedsatt

bendensitet är multifaktoriell och beror vanligen på både ökad osteoklastaktivitet och nedsatt osteoblastaktivitet (47).

Kända riskfaktorer för osteoporos utgörs av rökning, högt alkoholintag, hög ålder, kolestatisk leversjukdom, postmenopaus, hypogonadism, fysisk inaktivitet, låg kroppsvikt, malnutrition, vitamin D-brist och steroidbehandling under mer än 6 månader. Patienter som står på steroidbehandling kan även drabbas av osteonekros, vanligen i caput femoris. Symtomet är höftsmärta och diagnosen ställs med MRT.

Bentäthet och orsaker till eventuell osteoporos/osteopeni utvärderas på samma sätt både före och efter levertransplantation genom noggrann anamnes, laboratorieprover (kalcium, fosfat, parathormon, 25-hydroxivitamin D) samt bentäthetsmätning (DEXA).

Behandlingen innefattar rök- och alkoholstopp, ökad fysisk aktivitet, kalcium- och vitamin D-tillskott (1000mg/d respektive 800U/d) samt bisfosfonater och skiljer sig således inte från behandlingen hos icke-transplanterade. De bisfosfonater som rekommenderas är alendronat 70 mg i veckodos alternativt zoledronsyra i infusion en gång per år. Om möjligt bör steroider utsättas eftersom så låg dos som 2.5 mg per dag ökar frakturrisken. Kalcineurinhämmarnas roll i osteoporosutvecklingen är mer oklar. Azatioprin, sirolimus och mykofenolatmofetil tycks inte påverka bentätheten (48).

Någon internationell konsensus angående tidpunkt för bentäthetsmätning efter levertransplantation finns inte. Vi rekommenderar att det utförs inför 1-årskontrollen samt därefter utifrån klinisk bedömning. Kontroll tre månader efter transplantation kan övervägas. Alla levertransplantationskandidater bör följas avseende osteopeni/poros och få adekvat behandling redan före transplantationen.

#### **Rekommendationer:**

- *Vid konstaterad osteopeni/poros bör farmakologisk behandling insättas (D)*
- *Efter levertransplantation bör bentäthetsmätning göras vid 1-årskontrollen samt därefter utifrån klinisk bedömning (D)*

#### *Rökning*

Rökstopp är viktigt redan inför levertransplantation och stöd för att uppnå detta ska erbjudas patienten. Tidigt postoperativt har rökaren ökad risk för sårinfektioner och försämrad sårhäkning. Rökaren har också på längre sikt ökad risk för att utveckla kardiovaskulär sjukdom, ett flertal maligniteter, KOL, grafförlust till följd av trombos i portavenen och leverartären och djupa ventromboser.

Den rökande transplanterade patienten har således en större risk för grafförlust och kortare överlevnad jämfört icke-rökaren (49-52).

#### **Rekommendation:**

- *Rökstopp (B)*

## 6. Infektioner

### *Cytomegalovirus*

Cytomegalovirus (CMV) är en av de vanligaste viruskomplikationerna efter levertransplantation med risk för organskador och död.

Profylax med ganciklovir intravenöst eller valganciklovir per oralt i 3-6 månader rekommenderas om donatorn är positiv (D+) och recipienten negativ (R-) för CMV. Om recipienten är positiv (R+) för CMV kan denna erhålla profylax alternativt att man regelbundet monitorerar CMV-DNA- nivåer i serum och vid behov ger preemptiv terapi (behandling av upptäckt viremi hos asymtomatisk patient) med ganciklovir intravenöst eller valganciklovir peroralt.

Behandling ges också vid manifest sjukdom (53-56).

Patienter som inte får profylax utvecklar vanligen CMV-komplikationer inom de 3 första månaderna efter transplantationen. Av dem som får profylax finns risk för att komplikationerna kommer efter avslutad profylax, s.k. "late-onset disease".

Manifestationerna är många med direkta skadeeffekter som CMV-syndrom (feber och benmärgshämning) och vävnadsangrepp (kolit, esofagit, gastrit, enterit, hepatit, pneumonit, retinit och även CNS engagemang). Indirekta effekter som anses vara CMV-relaterade kan ha ett vitt spektrum av manifestationer som akuta och kroniska rejektioner, olika typer av gallgångspåverkan, interaktion med andra virus (HCV, EBV, HHV 6 och 7), ökad risk för opportunistiska och andra infektioner samt för vaskulära tromboser.

Efter levertransplantation kontrolleras CMV-DNA med kvantitativt PCR vid klinisk misstanke på infektion och/eller CMV-relaterad sjukdom samt på R+ patient där man valt strategin med preemptiv behandling.

Negativ PCR utesluter inte helt möjligheten av vävnadsskada relaterad till CMV, då en lokaliserad vävnadsinfektion (s.k. "compartmentalized" CMV-infection) kan uppkomma. PCR för CMV-DNA i vävnadsprov bör då tas.

### **Rekommendationer:**

- *CMV profylax rekommenderas till alla D+/R- patienter (A)*
- *CMV profylax eller CMV monitorering med preemptiv behandling rekommenderas till R+ patienter (B)*
- *CMV behandling ges vid manifest sjukdom (A)*

### *Epstein-Barr-virus*

Epstein-Barr-virus (EBV) är liksom CMV frekvent förekommande i populationen och kan ge både primär och reaktiverad sjukdom, framförallt hos barn, där tillståndet riskerar att ge upphov till posttransplantationslymfoproliferativ sjukdom/disorder (PTLD, se sid 20). Hos vuxna är detta ett ovanligt problem. Vid klinisk misstanke på EBV-relaterad sjukdom tas EBV-DNA med PCR.

## *Hepatit B*

Patienter med hepatit B virus (HBV) infektion (HBsAg-positiva) har sedan introduktionen av hepatit B immunoglobulin (HBiG) i högdos kunnat transplanteras med liten risk för recidiv (57-58). Efter tillkomst av potenta antivirala nukleosid/tid- analoger i kombination med HBiG har resultaten ytterligare förbättrats (59).

Alla patienter med replikativ infektion behandlas med antiviralt läkemedel för att om möjligt få patienten aviremisk inför transplantationen.

HBiG ges i högdos per- och postoperativt. Mängden HBiG postoperativt styrs av anti-HBs titrar som ska vara >100 U/L. Antiviral behandling återupptas/startas snarast efter transplantationen och ges i kombination med HBiG. Kombinationen ges tills vidare. Beroende på om patienten har hög (viremisk vid transplantationen) eller låg risk för recidiv kan, efter diskussion med transplantationsenhet, ev. HBiG avslutas med enbart fortsatt antiviral behandling (60). Studier om profylax efter levertransplantation pågår och rekommendationerna kan komma att ändras framöver.

Efter levertransplantation analyseras anti-HBs titer med täta intervall initialt, sedan varje månad under första året och härefter beroende på hur ofta HBiG behöver ges för att hålla anti-HBs titrar >100 U/L. Kvantitativt HBV-DNA analyseras var tredje månad det första året för att upptäcka eventuellt virologiskt recidiv, som kan bero på bristande följsamhet vad gäller administration av HBiG och/eller mutationsutveckling.

För recipienter som har serologiska tecken på tidigare genomgången HBV infektion (HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv med eller utan anti-HBs-antikroppar) är risken liten för recidiv och antiviral profylax anses inte nödvändig. I vissa situationer kan anti-HBc-positiv donator accepteras till HBsAg-negativ recipient men då med risk för de novo infektion (reakivering) om inte långvarig antiviral profylax ges efter transplantation (61).

### **Rekommendationer:**

- *HBiG ges till alla HBsAg positiva patienter efter transplantation tillsammans med antiviral profylax i form av antivirala nukleosid/tid analoger (A)*
- *anti-HBs titer kontrolleras varje månad första året sen beroende på behov av HBiG för att hålla anti-HBs nivåer över 100 U/L (B)*
- *HBV-DNA var tredje månad första året sen årligen (B)*
- *HBsAg, anti-HBc, anti-HBs årligen (B)*

## *Hepatit C*

Alla patienter med viremi vid transplantationen drabbas av HCV-recidiv i transplantatet med risk för allvarlig leverskada och cirrosutveckling hos upp till 20-30% inom fem år (62). Behandlingen av recidivet efter transplantation motsvarar idag den som ges till icke-transplanterade patienter och bygger på kombinationen av pegylerat interferon och ribavirin (63-65). Behandlingen av transplanterade patienter kräver mycket av patienten och behandlande enhet då stor risk för prematura behandlingsavbrott eller dosminskningar med sämre behandlingsresultat föreligger.

Efter transplantation analyseras HCV-RNA var tredje månad, därefter årligen och/eller vid misstanke på signifikant leverskada eller inför leverbiopsi och eventuell behandling. Leverbiopsi tas vid misstanke på behandlingskrävande HCV-recidiv samt som protokollbiopsi (biopsi oberoende av klinisk indikation) vid 6 och 12 månader och därefter årligen. Leverbiopsier bör granskas av patolog på levertransplantationsenhet eftersom

diagnostiken mellan HCV-recidiv och rejektion erfarenhetsmässigt är svår. Vid osäkerhet om rejektion föreligger, alternativt om rejektionen bedöms som mild/måttlig, kan ökning av den basala immunsuppressionen först prövas (i samråd med transplantationsenhet) eftersom bolusdoser kortison mot rejektion inverkar negativt på HCV- recidivet. Vid HCV-behandling följs histologi och prover (biokemiska och virologiska variabler) enligt särskilda riktlinjer (66) eller inom ramen för studier.

#### **Rekommendationer:**

- *Leverbiopsier utförs enligt protokoll 6 och 12 månader efter levertransplantationen, därefter årligen och vid klinisk indikation för att upptäcka behandlingskrävande HCV-recidiv (A)*
- *HCV-RNA kvantifiering var tredje månad första året därefter årligen (B)*

#### *Vaccinationer*

Immunsuppression ökar risken för infektioner genom inhibering av framförallt T-cellsfunktionen och kan medföra signifikant morbiditet och mortalitet hos organtransplanterade. Patientens vaccinationsbehov bör därför alltid uppdateras före levertransplantationen eftersom vaccinanslaget är sämre under pågående immunsuppression och levande vacciner är kontraindicerade efter en transplantation. Helst ska man redan tidigt i förloppet av en leversjukdom se över patientens vaccinationsbehov och vaccinera eftersom nedsatt leverfunktion i sig innebär ökad risk för infektioner och försämrat vaccinsvar. Man bör även efterhöra familjemedlemmars vaccinationsstatus och tillse att behövliga vaccinationer utförs (67-69).

Om patienten inte har immunitet mot vattenkoppor (varicellae) eller mässling (morbilli) får vaccination enbart ges före transplantationen då dessa är levande försvagade virusvaccin.

Följande vaccinationer med avdödade virusvaccin kan ges både före och efter transplantationen:

**Hepatit A (HAV):** Två vaccindoser med 6-12 månaders intervall ges tidigast 6 månader efter transplantationen. Kontroll av anti-HAV-IgG titer bör utföras cirka en månad efter avslutad vaccination. Dessutom bör anti-HAV IgG titer kontrolleras i god tid före utlandsresa eftersom boostervaccination kan behövas.

**Hepatit B (HBV):** Dubbel vaccindos ges vid 4 tillfällen (0, 1, 2, 6-12 månader) tidigast 6 månader efter transplantationen (ej kombinationsvaccin). Kontroll av anti-HBs titer bör göras en månad efter avslutad vaccination. Följ anti-HBs nivåerna med 1-2 års intervall. Boostervaccination rekommenderas vid anti-HBs<10E/ml.

**Pneumokocker:** en dos ges före transplantationen, annars tidigast 6 månader efter operationen. Revaccination rekommenderas efter 3-5 år.

**Influenzavirus:** en dos ges årligen under september-november, men tidigast 3-6 månader efter transplantationen (70,71). Även övriga familjemedlemmar rekommenderas vaccinering.

**Difteri, stelkramp och polio:** vaccinera enligt FASS om patienten inte är grundvaccinerad tidigare.

#### **Rekommendationer:**

- *Hepatit B vaccination ges före levertransplantationen (D)*
- *Levande vacciner är kontraindicerade efter levertransplantationen*

### *Pneumocystis jiroveci (carinii)*

Profylax mot pneumocystis jiroveci, en svampinfektion som kan ge svåra lunginflammationer, ges under 6-12 månader i form av pentamidinhalationer eller trimetoprim-sulfa per os.

### *Tandläkare*

Rutinkontroller hos tandläkare är av betydelse för att förebygga och behandla infektioner i munhålan. Gingival hyperplasi kan ses som biverkan av ciklosporin respektive kalciumblockerare.

Profylaktisk antibiotika behövs enbart om hjärtåkomma som är förenad med ökad risk för bakteriell endokardit föreligger. Vid osäkerhet rekommenderas diskussion med infektionsläkare (72,73).

### *Feber hos levertransplanterad patient*

Den levertransplanterade patienten ska kontakta sin läkare vid feber. Utifrån anamnes och provtagning beslutas om antibiotikabehandling är nödvändig. Vid tveksamheter rekommenderas kontakt med infektionskonsult och/eller transplantationsenhet. Feber hos nyligen transplanterad patient (mindre än 3 månader efter transplantationen) ska alltid betraktas som sepsis/allvarlig bakteriell infektion och behandlas som detta tills motsatsen är bevisad. Patienterna ska rekommenderas att uppsöka närmaste sjukhus där relevanta odlingar tas innan lämpligt bredspektrumantibiotikum sätts in. Tänk även på virusinfektioner (CMV, EBV, HHV, adenovirus m fl.) och svamp. Det finns andra orsaker till feber än infektion, såsom akut avstötning, leverartärtrombos och tromboembolism.

## **7. Maligniteter**

Malignitet är vanligt efter levertransplantation. Viktiga riskfaktorer är ålder, rökning, solexponering, men också virus (EBV, HBV, HCV) och den immunsuppressiva behandlingen.

### *Hudcancer*

Risken för hudcancer (skivepitelcancer, basalcellscancer och malignt melanom) ökar mest jämfört med andra maligniteter. Patienterna bör rekommenderas att undvika överdrivet solande, att använda solskyddsmedel och vara observanta på hudförändringar. Uppföljning via hudläkare kan vara aktuellt hos riskpatienter (vissa hudtyper, tidigare hudmaligniteter). Regelbunden översyn av hudkostymen rekommenderas vid årskontrollerna eller tätare vid behov. För att minska risken för cancerutveckling bör lägsta effektiva immunsuppression eftersträvas (74,75).

### *Posttransplantationslymfoproliferativ sjukdom/disorder (PTLD)*

Ungefär 2% av levertransplanterade patienter utvecklar PTLD, de flesta första året efter transplantationen. Flertalet fall är associerade med EBV-infektion. Symptom som talar för diagnosen såsom feber, nattsvetteningar, sjukdomskänsla och viktnedgång bör leda till utredning (CT-thorax-buk-bäcken, lymfkörtelbiopsi, hematologkontakt). Behandlingen involverar minimering av immunsuppressionen och i aggressivare fall cytostatika eller rituximab (76).

## *Solida tumörer*

Risken för solida tumörer är dubblerad på lång sikt efter transplantation. Risken för lever/gallvägs-, hud- och gastrointestinal cancer är ännu högre. Bröst- samt prostatacancer är däremot inte vanligare. Rökstopp är väsentligt för att reducera malignitetsrisken. Uppmärksamhet på symptom som kan tala för cancerutveckling rekommenderas liksom att generella screeningprogram följs (75-80).

### **Rekommendationer:**

- *Rökstopp (B)*
- *Undvik överdrivet solande. Solskyddsmedel och årlig översyn av hudkostymen rekommenderas (B)*
- *Optimera immunsuppressionen (D)*

## **8. Graviditet, amning och sexualfunktion**

Amenorré drabbar mer än 50% av fertila kvinnor med leversvikt och infertilitet är vanligt förekommande. Efter en levertransplantation återfår fler än 90% sexualfunktionen (1,2,3). Prevention för att förhindra oönskad graviditet bör användas så fort patienten återupptar sexuell aktivitet. Preventivmetod väljs enligt samma principer som för den övriga befolkningen. Möjligen bör man avråda från p-piller under de första 6 månaderna på grund av ökad trombosrisk.

### *Graviditet*

Graviditeter hos levertransplanterade patienter betraktas som riskhavandeskap. Det är trots detta många som har fött barn efter transplantation. Man rekommenderar kvinnan att avvakta med graviditet minst ett år för att grafffunktion, inställning av immunsuppressiv behandling och allmäntillstånd ska hinna stabiliseras (81-83). Den vanligaste komplikationen för barnet är prematuritet med låg födelsvikt och uppträder hos 10-55% (81-83). Det finns risk för teratogena effekter relaterade till immunsuppressionen. Enligt amerikanska register ses kongenitala anomalier hos 4-5% av barn födda av transplanterade immunsupprimerade patienter jämfört med 3% i normalbefolkningen (84). De flesta immunsupprimerande mediciner är klassificerade som säkerhetsgrupp C (se fass, orsakar/misstänks orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet), medan mykofenolatmofetil (MMF) och azatioprin tillhör säkerhetsgrupp D (se FASS, har skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller fostret/det nyfödda barnet). Azatioprin är dock inte förenat med ökade fosterskador enligt amerikanska registerstudier (85). Det finns ingen påvisad teratogen skillnad mellan kalcineurinhämmarna (CNI) ciklosporin och takrolimus som båda anses säkra. Patienter som blir gravida under behandling med MMF måste informeras om en klart ökad risk för missbildningar.

Modern har ökad risk för graviditetsrelaterad hypertension, vilket drabbar 25-45% (81). Många levertransplanterade patienter har dessutom redan före graviditeten hypertension, diabetes och reducerad njurfunktion som alla medför ökade risker under graviditeten, speciellt för preeklampsi.

Under graviditet ökar fraktionen av plasmaproteiner. Detta påverkar koncentrationen av CNI, varför dosen kan behöva ökas. Det är därför viktigt med täta kontroller av leverstatus och noggrann monitorering av CNI-nivåerna (minst 1 gång per månad) under graviditet. Rejektioner drabbar knappt 10% (85).

## *Amning*

Kalcineurinhämmare går över i modersmjölk. Det är okänt om detta påverkar barnet negativt. Rekommendationen vad gäller amning varierar mellan olika centra.

## *Sexualfunktion*

Patienter med levercirrhos har ofta nedsatt sexualfunktion. Över hälften återgår till normal libido efter transplantationen. Erektill dysfunktion behandlas som i normalbefolkningen. Spermaanalyzer indikerar att endast hälften av patienterna har spermier med normal form, antal och motilitet, ändå är utfallet av graviditeterna lika bra som i normalbefolkningen (86-88).

### **Rekommendationer :**

- *Graviditet avråds första året efter transplantation (D)*
- *Preventivmetod enligt samma princip som normalbefolkningen. Möjligen bör man avråda från p-piller under de första 6 månaderna pga. ökad trombosrisk (D)*
- *Mykofenolatmofetil är förenat med ökad risk för missbildningar och bör utsättas eller ersättas med annat preparat senast sex veckor innan konception (A)*

## **9. Socioekonomiska faktorer och livskvalitet**

En lyckad levertransplantation är en livgivande behandling med bra långtidsöverlevnad. De allra flesta patienter får förbättrad livskvalitet efter transplantationen och återgår till vardagliga aktiviteter inkl. arbete. Det finns studier som indikerar att vissa patienter upplever lägre livskvalitet jämfört med befolkningen i övrigt (89,90). En lägre livskvalitet har rapporterats hos patienter med frekventa sjukhusinläggningar och hos patienter med tidiga hepatit C-recidiv.

De flesta patienter i arbetsför ålder kan återfå hela eller delar av sin arbetsförmåga. Många patienter upplever likväl en ökad grad av fysisk och psykisk trötthet med behov av reducerad arbetstid, periodvis eller permanent.

Immunsupprimerade personer har sämre sårhäkning, varför speciellt patienter med tyngre fysiskt arbete bör sjukskrivas i minst sex månader för att tillåta adekvat sårhäkning och undvika ärrbräck.

## **10. Kontroller vid specifika sjukdomstillstånd**

### *Alkohollevversjukdom*

Endast en minoritet (cirka 5 %) av alla patienter med alkoholcirros blir av olika anledningar levertransplantationskandidater. Pågående alkoholmissbruk utgör en kontraindikation till levertransplantation på de flesta centra i världen och vanligen krävs 6 månaders dokumenterad nykterhet. Alkoholcirros är idag en accepterad indikation och står för drygt 10 % av levertransplantationerna i Norden (91). Prognosen är på kort- och medellång sikt god med 5-årsöverlevnad på 75 %. Långtidsöverlevnaden är något reducerad till följd av de novo maligniteter (framförallt utgångna från övre luftvägarna och GI-kanalen), infektioner och hjärtkärlsjukdom (92).

Patienter levertransplanterade på grund av alkoholcirros löper risk att återfalla i alkoholbruk efter transplantationen men skadligt bruk är ovanligt (10–15 %)(93,94). Återfallsfrekvensen är som högst under det första året men recidiv kan naturligtvis ske när som helst i förloppet (93,94). Flera studier har tittat på riskfaktorer för att återfalla i alkoholbruk, såsom alkoholberoende, längd på dokumenterad nykterhet före



transplantationen, annat samtidigt missbruk, tidigare alkoholbehandling, men resultaten är inte enhetliga (93,94,95,96).

Stora prospektiva studier saknas vad gäller livskvalitet, återgång till arbete, compliance och frekvens av akut eller kronisk rejektion, men enligt befintliga studier tycks dessa vara generellt desamma som för recipienter med andra diagnoser. Goda resultat är en följd av noggrann selektion av patienter och en engagerad uppföljning både före och efter levertransplantationen via ordinarie återbesök och via beroendeenhet (97). Liksom vid andra kroniska sjukdomstillstånd är en kontinuerlig kontroll och stöttning betydelsefull och det är viktigt att redan före levertransplantationen ordna så att ekonomiska förutsättningar för behövlig uppföljning efter operationen finns.

Under levertransplantationsutredningen bedöms patienterna av beroendeläkare och en plan för kontroll och behandling av alkohol-/drogberoendet (alternativt missbruket), före och efter transplantationen, sätts upp. Behandlingen är individuell utifrån patientens behov. För kontroll av nykterhet rekommenderas ofta vanliga alkoholmarkörer såsom CDT, MCV och gamma-GT men blod-PEth (fosfatidyletanol i blod) har idag fått allt större betydelse eftersom PEth endast kan bildas i närvaro av etanol (specificitet teoretiskt 100%) och falskt positiva resultat inte påvisats. Det finns dessutom ett samband mellan alkoholkonsumtionen de senaste 2 veckorna före provtagningen och mätvärdet (98).

Av största vikt är att all sjukvårdspersonal är stöttande i sin förhållning till patienten och uppmuntrar till att patienten ber om hjälp om denna upplever svårigheter att hålla sig fortsatt alkohol-/drogfri. Då alkoholism är en kronisk recidiverande sjukdom är det viktigt att tidigt gå in med behandling vid ett eventuellt skov.

#### **Rekommendationer:**

- *De av beroendeläkare givna rekommendationerna under LT-utredningen ska följas efter LT*
- *B-PEth bör tas 3 och 12 mån efter LT samt därefter årligen på samtliga levertransplanterade patienter. I det enskilda fallet kan tätare kontroller behövas (D)*

#### *Hepatocellulär cancer och kolangiocellulär cancer*

Återfallsrisken för hepatocellulär cancer (HCC) efter levertransplantation ligger i storleksordningen 10-20 % (99,100). Det har visat sig att den preoperativa radiologiska bedömningen underskattar tumörbördan i drygt 20 % av fallen, varför den avgörande prediktorn för återfall har visat sig vara klassificeringen av HCC i den uttagna levern (101).

Risken för återfall ökar med tumörbördan, dvs antal och storlek av tumörerna, liksom vid förekomst av vaskulär invasion, som idag endast kan bedömas efter transplantationen genom undersökning av explantatet. Risken för återfall är låg ( $\approx 8$  % på 4 år) om histologin visar att tumören ligger inom Milano-kriterierna (1 tumör  $\leq 5$ cm eller högst 3 tumörer  $\leq 3$ cm) (102).

Större tumörbörda innebär en betydligt ökad risk för återfall. Detta är en realitet för en stor andel av patienterna i Sverige eftersom vi idag fortfarande transplanterar patienter utanför Milano-kriterierna (100,101,103). Tiden till återfall varierar beroende på tumörbördan, men hos ca 75 % av patienterna sker det inom 2 år (99,100).

Majoriteten av patienterna får recidiv på multipla lokalisationer. Låg tumördifferentiering, återfall inom 12 månader, samt förekomst av skelettmetastaser är samtliga prognostiska faktorer för sämre överlevnad i samband med recidiv (100). Dessvärre innebär cancerrecidiv i allmänhet dålig överlevnad med > 50 % mortalitet inom 2 år och > 75% inom 4 år.

Ett lokaliserat recidiv i levern som recesseras kan medföra 5 års-överlevnad på närmare 50 % (100).

Detta är idag argumentet för screening av recidiv av HCC med behandling av de recidiv som lämpar sig. Därför rekommenderas radiologisk uppföljning med ultraljud (UL) med kontrast, trifasisk datortomografi (DT) eller magnet resonans tomografi (MRT) med leverspecifik kontrast var 6:e månad de första 5 åren efter transplantation. Lämpligen används samma modalitet vid varje tillfälle för att underlätta jämförelse.

Sorafenib (Nexavar®) har idag ännu ingen plats som neoadjuvant eller adjuvant terapi vid levertransplantation för HCC men studier kring detta pågår. Preparatet används däremot i palliativt syfte hos vissa patienter.

Vad gäller cholangiocarcinom (CCC) är detta fortfarande en omdiskuterad diagnos där levertransplantation väsentligen sker inom ramen för studier. De bästa resultaten av levertransplantation för CCC är rapporterade från Mayokliniken i Rochester, USA, där man med noggrann selektion och neoadjuvant radiokemoterapi (det så kallade Mayo-protokollet) lyckats få en 5-årsöverlevnad på över 80% (104). Dessa lovande resultat har man ännu inte kunnat redovisa på annat håll (105,106). Vad gäller uppföljningen av dessa patienter gäller idag ännu samma resonemang som för HCC, dvs. UL, DT eller MRT var 6:e månad enligt ovan.

#### **Rekommendation:**

- *Patienter med HCC eller CCC i leverexplantatet skall följas radiologiskt (UL med kontrast, trifasisk DT eller MRT med leverspecifik kontrast) var 6:e månad de första 5 åren (B)*

#### *Familjär amyloidos med polyneuropati*

Familjär amyloidos med polyneuropati (FAP) är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom som orsakas av en mutation av transthyretinen. Vanligtvis har valin utbytt mot methionin. Detta kan orsaka amyloidinlagring i olika organsystem. Transthyretin bildas i levern varför levertransplantation kan stoppa sjukdomsutvecklingen (107). Hos vissa sker försämring trots detta, framförallt av hjärtfunktionen, där en restriktiv kardiomyopati kan utvecklas. Patienter med FAP ska därför följas regelbundet med ekokardiografikontroller och holter-EKG (108,109).

Hur ofta dessa undersökningar ska göras bestäms utifrån de utredningsfynd som gjorts preoperativt på medicinkliniken i Umeå och utifrån symtomutveckling. Generellt kan sägas att dessa undersökningar bör utföras årligen efter utförd transplantation då flera patienter utvecklat restriktiv kardiomyopati efter levertransplantation. Då patienter med FAP har en ökad risk att utveckla rytmrubbningar, framförallt olika typer av AV-blockeringar, ska EKG följas minst 1 gång per år. Vid symtomgivande AV-block ska pacemaker inläggas.

Patienter med FAP har ofta en nedsatt njurfunktion sekundärt till sin grundsjukdom (110) och man bör därför vara extra observant avseende detta.

Då dominotransplantation utförs, där levern från FAP-patienten används till en annan leversjuk patient, bör mottagaren av levern kontrolleras avseende utveckling av eventuell

FAP. Mottagaren av FAP-levern bör kontrolleras neurofysiologiskt årligen. Om tecken till polyneuropati av axonal typ uppkommer bör patienten biopsieras med frågeställning amyloidinlagring. Vid hjärtsviktssymtom bör UKG genomföras med bedömning av restriktiv kardiomyopati och tecken till amyloidinlagring i hjärtmuskulaturen.

**Rekommendationer:**

- *EKG, ekokardiografi och Holter-EKG rekommenderas en gång årligen för patienter vars levertransplantation föranletts av FAP (B)*
- *Mottagare av FAP-lever vid dominotransplantation bör kontrolleras neurofysiologiskt årligen*

*Primär skleroserande kolangit*

Primär skleroserande kolangit (PSC) kan återkomma efter transplantationen, men diagnosen kan vara svår att ställa då kronisk rejektion och trombos eller stenosis i leverartären kan ge liknande gallvägsförändringar. Någon bevisad fördelaktig effekt av ursodeoxycholsyra existerar inte.

PSC-patienter med IBD rekommenderas genomgå årliga koloskopier med multipla biopsier då den ökade risken för kolorektal cancer vid PSC kvarstår (111,112).

*Autoimmun hepatit*

Ungefär en femtedel återinsjuknar i sin autoimmuna hepatit efter transplantationen, i median efter drygt två år. Återinsjuknandet kan initialt vara påvisbart enbart histologiskt, med normala levervärden. Oftast svarar patienterna snabbt på ökad immunsuppression. För att förebygga återfall rekommenderas fortsatt behandling med lågdos kortikosteroider även vid normala leverprover (111,113,114).

*Primär biliär cirros*

Om primär biliär cirros (PBC) i graftet konstaterats rekommenderas ursodeoxycholsyrabehandling, vilket har visats ge en förbättring av ALP-nivåerna, även om man ännu ej påvisat ökad graft- och patientöverlevnad. Recidiv av PBC efter transplantationen tycks inte påverka graftöverlevnad eller mortalitet (111,115,116).

## Referenser

1. [www.scandiatransplant.org/NLTR2008.pdf](http://www.scandiatransplant.org/NLTR2008.pdf)
2. Asfar S et al. An analysis of late deaths after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1377
3. Abbasoglu O et al. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation*. 64(12):1801-7, 1997
4. Varotti G. et al. Causes of early acute graft failure after liver transplantation: analysis of a 17-year single-centre experience. *Clinical Transplantation*.19(4):492-500, 2005
5. Ploeg RJ et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 55(4):807-13, 1993 Apr.
6. Wiesner RH et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 28(3):638-45, 1998
7. Porrett PM et al. Late surgical complications following liver transplantation. *Liver Transplantation*. 15 Suppl 2:S12-8, 2009
8. Duffy JP et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 208(5):896-903; discussion 903-5, 2009
9. Backman L et al. Causes of late graft loss after liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 1078.
10. Elbarbry FA et al. Drug-drug interactions with immunosuppressive agents: review of the in vitro functional assays and role of cytochrome P450 enzymes. *Transplantation*. 85(9):1222-9, 2008
11. Levy GA. Long-term immunosuppression and drug interactions. *Liver Transplantation*. 7(11 Suppl 1):S53-9, 2001
12. Helderman JH. Generic Substitution for Immunosuppressive Drugs. *Dialysis & Transplantation* Jan 2011:37-40
13. Levy G et al. 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl* 12: 1464–1472.
14. Moser M et al. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: S46–S52.
15. Sawyer RG et al. Incidence and management of biliary complications after 291 liver transplants following the introduction of transcystic stenting. *Transplantation* 1998; 66: 1201–1207.
16. Sharma S et al. Biliary strictures following liver transplantation: Past, present and preventative strategies. *Liver Transpl* 2008; 14: 759–769.
17. Thethy S et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 647–653.
18. Johnston TD et al. ERCP in the management of early versus late biliary leaks after liver transplantation. *Int Surg* 2006; 91: 301–305.
19. Zhou G et al. Experiences relating to management of biliary tract complications following liver transplantation in 96 cases. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1533–1537.
20. Branch MS et al. Biliary complications following liver transplantation. In: Claiven P, Killenberg PG, eds. *Medical care of the liver transplant patient*, 2nd Ed. Malden, MA : Blackwell, 2001: 212–232. [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2009.02733.x/?url\\_ver=Z39.88-2004&rft\\_val\\_fmt=info%3Aofi%2Ffmt%3Akev%3Amtx%3Abook&rft.genre=bookitem&rft.btitle=Medical%20care%20of%20the%20liver%20transplant%20patient&rft](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2009.02733.x/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info%3Aofi%2Ffmt%3Akev%3Amtx%3Abook&rft.genre=bookitem&rft.btitle=Medical%20care%20of%20the%20liver%20transplant%20patient&rft).

- atitle=Biliary%20complications%20following%20liver%20transplantation&ft.spag e=212&ft.epage=232&ft.date=2001&ft.edition=2nd%20Ed&ft.aulast=Branch&ft.aufirst=MS&ft.r\_id=info%3Aid%2Fwiley.com%3AOnlineLibrary
21. Holt AP et al. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 857–863.
  22. Rerknimitr R et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: Endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 224–231.
  23. Almusa O et al. Abdominal imaging and intervention in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 184–193.
  24. Herlenius G et al. Early renal function post-liver transplantation is predictive of progressive chronic kidney disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:344-349
  25. Cohen AJ et al. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002 Oct;8(10):916-21.
  26. Pawarode A et al. Independent riskfactors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003; 9; 741-747.
  27. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transplantation*. 7(11 Suppl 1):S13-21, 2001
  28. Saliba F et al. Diapason Study Group. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection : an observational multicenter study. *Liver Transplantation*. 13(1):136-44, 2007 Jan.
  29. Oufroukhi L et al. Predictive factors for posttransplant diabetes mellitus within one-year of liver transplantation. *Transplantation*. 85(10):1436-42, 2008
  30. Kuo HT et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation*. 89(9):1134-40, 2010 May 15.
  31. Davidson JA et al. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines An endocrinologist's view. International Expert Panel on New-Onset Diabetes after Transplantation. *Diabetes Care*, 2004 - Am Diabetes Assoc
  32. Mells G. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007;83:1141-1150
  33. Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:S22-S26
  34. Canzanello VJ et al. Late Hypertension after liver transplantation: A comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg* 1998;4:328-334
  35. Guckelberger O. Long-term Medical Comorbidities and Their Management: Hypertension/Cardiovascular Disease. *Liver Transpl*. 2009;15:S75-S78
  36. Chobanian AV et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
  37. Mells G et al. Long-term care of the liver allograft recipient. *Semin Liver Dis* 2009;29:102-120
  38. Charlton M. Obesity, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. *Liver Transplantation*. 15 Suppl 2:S83-9, 2009
  39. Gisbert C et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transplantation & Surgery*. 3(4):416-22, 1997
  40. Charco R et al. Serum cholesterol changes in long-term survivors of liver transplantation: a comparison between cyclosporine and tacrolimus therapy. *Liver Transplantation & Surgery*. 5(3):204-8, 1999

41. Munoz SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transplantation & Surgery*. 1(5 Suppl 1):29-38, 1995 s
42. <http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/hyperlipidemi1999.pdf>
43. [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
44. Everhart JE et al. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transplantation & Surgery*. 4(4):285-96, 1998
45. Contos MJ et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transplantation*. 7(4):363-73, 2001
46. Neal DA et al. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. *Transplantation*. 72(10):1689-91, 2001
47. Crippin JS. Bone disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:s27-s35.
48. Bia M. Evaluation and management of bone disease and fractures post transplant. *Transplantation reviews* 22 (2008) 52-61
49. van der Heide F et al. Smoking behaviour in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009; 15:648-55.
50. Borg M et al. Vascular events after liver transplantation: A long-term follow-up study. *Transpl Int* 2007;21:74-80
51. Pungpapong S et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:582-7
52. Pascaldi S et al. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: A review of nonsurgical causes. *Liver transpl* 2001;7:75-81
53. Gane E et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant patients. *Lancet* 1997;350:1729-33.
54. Barkholt L et al. High-dose acyclovir prophylaxis reduces cytomegalovirus disease in liver transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:89-97.
55. Strippoli GF et al. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD005133.
56. Sun HY et al. Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir; a systematic review. *Am J Transplant* 2008;8:2111-8.
57. Samuel D et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine* 1993;329:1842-7.
58. Pruett TL et al. Hepatitis B immune globulin: the US experience. *Clinical Transplantation* 2000;14 Suppl 2:7-13.
59. Buti M et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIg) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIg in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2003;38(6):811-7
60. Katz LH et al. Lamivudine or adefovir dipivoxil alone or combined with immunoglobulin for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation.. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;7
61. Cholongitas E et al. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors; A systematic review. *Journal of Hepatology* 2010;52:272-79.
62. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl*. 2003 Nov;9(11):S44-7.

63. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol*. 2008 Aug;49(2):274-87
64. Carrión JA et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1746-56.
65. Picciotto FP et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):459-65
66. Uppdaterad rekommendation av läkemedelsbehandling av kronisk hepatit C, information från läkemedelsverket. 2008: (19) 6.
67. American Society of Transplantation. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2004;4(suppl 10):160–63.
68. Avery AK et al. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant*. 2008 Jan;8(1):9-14. Epub 2007 Dec 18
69. Danzinger-Isakov L. et al. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*. 2009 Dec;9 Suppl 4:S258-62.
70. Harris K et al. Influenza vaccination coverage among adult solid organ transplant recipients at three health maintenance organizations, 1995-2005. *Vaccin* 2009 Apr 14;27(17):2335-41.
71. Kunisaki KM et al. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. 2009 Aug;9(8):493-504.
72. Wilson W et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *J Am Dent Assoc* 2007;138:739-745, 747-760.
73. Thorp M et al. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000;69:1218-1220
74. Herrero J et al. Non-melanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl* 2005;11:100-1106
75. Herrero et al. Usefulness of a program of neoplasia surveillance in liver transplantation. A preliminary report. *Clin Transplant* 2009;23:532-536
76. McGuire BM et al. Long-term management of the liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *American Society of Transplantation*. 9(9):1988-2003, 2009
77. Herrero J. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver transpl* 15: S90-S94; 2009.
78. Åberg et al. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl* 2008;14:1428-1436
79. Haagsma EB et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population based study. *J Hepatol* 2001;34:84-91
80. Herrero J et al. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver transpl* 2005;11:89-97.
81. Armenti VT et al. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 671–685.
82. Parolin MB et al. Impact of successful liver transplantation on reproductive function and sexuality in women with advanced liver disease. *Transplant Proc*. 2004; 36: 943–944.
83. Nagy S et al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 121–128.
84. Coscia LA et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2007; 29–42.

85. Armenti VT et al. Report from the national transplantation pregnancy registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transplant* 2004; 59: 440
86. Ho JK et al. Sexual health after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1478–1484.
87. Madersbacher S et al. Andrological status before and after liver Transplantation. *J Urol* 1994; 151: 1251–1254
88. Burra. Sexual dysfunction after liver transplantation. *Liver Transplantation* 15:S50-56, 2009
89. Rongey Cet al. Employment and health insurance in long-term liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1901–1908.
90. Sahota A et al. Predictors of employment after liver transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20: 490–495.
91. [www.scandiatransplant.org/NLTR2008.pdf](http://www.scandiatransplant.org/NLTR2008.pdf)
92. Dumortier J et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis of 305 patients in a single center. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1032-1041.
93. Mackie J.et al. Ortotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: aretrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418-427.
94. DiMartini A et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 12:813-820, 2006.
95. Pfitzmann R et al. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 13:197-205, 2007.
96. DeGottardi A et al. A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation, Results from 387 patients over 15 years. *Arch Intern Med*. 2007;167:1183-1188.
97. Björnsson E et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: Impact of structured management on recidivism. *Scand J of Gastroent*, 2005;40:206-216.
98. Isaksson A et al.. Fosfatidyletanol I blod (B-PEth)- ny markör för alkoholmissbruk. *Läkartidningen*; vol 106:10941098.
99. Regalia E et al. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 5(1):29-34, 1998
100. Roayaie S et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transplantation*. 10(4):534-40, 2004
101. Yao FY et al., The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma, *Am J Transpl* 2005;5:795-804
102. Mazzaferro V et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334: 693-9
103. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transplantation*. (11 Suppl 2):S45-6, 2005
104. Rea DJ et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery*. 242(3):451-8; discussion 458-61, 2005
105. Schwartz JJ et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 88(3):295-8, 2009



106. Becker NS et al. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 12(1):117-22, 2008
107. Holmgren, G et al. 1993. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 341;8853;1113-6
108. Hörnsten R et al. Late potentials in the ECG in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Abstract presented at FAP 2002
109. Hörnsten R et al. Livertransplantation does not prevent the development of life threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. (ATTR Val30Met) patients. *Transplantation* 2004;78:112-116)
110. Vårdprogram Familjär amyloidos med polyneuropati; Wikström L, Suhr OB, Boman K, Steen L, Holmgren G (under revidering)
111. Duclos-Vallee JC et al. Recurrence of Autoimmune Disease. Primary Sclerosing Cholangitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Autoimmune Hepatitis After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15:S25-S34
112. Cholongitas E et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138-143
113. Gautam M et al. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813-1824
114. Duclos-Vallee JC et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003;52:893-897
115. Jacob DA et al. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant* 2006;20:211-220
116. Charatchoenwitthaya P et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1236-1245

# **CHECKLISTA**

## **UPPFÖLJNING EFTER LEVERTRANSPLANTATION**

Gäller generellt vid okomplicerat förlopp. Vid komplicerade förlopp och utifrån grundsjukdom tillkommer prover och undersökningar enligt närmre beskrivning i riktlinjerna.

**Namn:** \_\_\_\_\_

**Personnummer:** \_\_\_\_\_

**Datum för transplantation:** \_\_\_\_\_

### **Sköterskebesök :**

Månad 0-3: 1-2 gånger/vecka  
Månad 3-6: varannan vecka  
Månad 6-12: var fjärdevecka  
Månad >12: var tredje månad

### **Läkarbesök :**

Månad 0-3: varannan-var fjärde vecka  
Månad 3-12: en gång per månad  
Månad >12: var tredje månad  
Efter 3 år: 2 gånger per år

### **Rutinprover vid varje besök:**

- Hb, LPK, TPK
- ASAT, ALAT, ALP, Bilirubin, PK (INR)
- Krea, Na, K, albumin, Ca, glukos
- Koncentrationsbestämning av immunsuppression (nivå i enlighet med enskilt protokoll från transplanterande enhet)
- Puls, blodtryck, vikt, temp, urinsticka

### **Utvidgad provtagning/undersökning**

(3 månader efter operation och vid årskontrollerna):

- Kolesterol, TG, LDL, HDL, HbA1C
- Mg, Urea, fosfat, standardbikarbonat, urat
- Chrom-EDTA- alternativt iohexolclearance
- Vaccinationer (se PM respektive transplantationsenhet)
- Tandläkare
- Hudkostym
- PEth
- Bentäthet (vid 1-årskontroll och därefter styrt av klinisk bedömning)
- Ultraljud lever + biopsi (protokollbiopsier vid hepatit C, i övrigt på klinisk indikation)
- Kontroller utifrån grundsjukdom!