



# Nationellt vårdprogram för Levertransplantation

Framtagen av vårdprogramgruppen vid



## INNEHÅLL

1	INTRODUKTION .....	5
1.1	<i>Syfte</i> .....	5
1.2	<i>Allmän organisation</i> .....	5
1.3	<i>Kontaktuppgifter</i> .....	5
2	INDIKATIONER OCH URVALSKRITERIER FÖR LEVERTRANSPLANTATION ..	7
2.1	<i>Kronisk leversjukdom med utveckling av symtomgivande levercirros</i> .....	7
2.2	<i>Primär levercancer</i> .....	15
2.3	<i>Akut fulminant leversvikt (AFL)</i> .....	16
2.4	<i>Genetiskt betingad leversjukdom</i> .....	17
2.5	<i>Andra leversjukdomar/tillstånd</i> .....	19
3	UTREDNING INFÖR LEVERTRANSPLANTATION .....	21
3.1	<i>Utredning inför levertransplantation</i> .....	21
3.2	<i>Psykosocial bedömning inför levertransplantation</i> .....	21
3.3	<i>Bedömning av muskelstyrka inför levertransplantation</i> .....	22
3.4	<i>Bedömning av nutritionsstatus</i> .....	22
3.5	<i>Bedömning av omvårdnadsbehov</i> .....	23
4	PREOPERATIV ANESTESIBEDÖMNING .....	23
4.1	<i>Preoperativ anestesi</i> bedömning .....	23
4.2	<i>Preoperativa riskfaktorer</i> .....	24
4.3	<i>Kärlaccess</i> .....	25
5	PÅ VÄNTELISTAN.....	26
5.1	<i>Information inför aktivering på väntelista</i> .....	26
5.2	<i>Kontroller, vaccinationer och uppföljning under tiden på väntelista</i> .....	26
5.3	<i>I väntan på en lever</i> .....	27
6	URVALSKRITERIER FÖR LEVERTRANSPLANTATION VID ORGANERBJUDANDE .....	27

6.1	<i>Typer av väntelistor</i> .....	27
6.2	<i>Patientselektion vid organerbjudande</i> .....	29
7	<b>KIRURGISK TEKNIK</b> .....	31
7.1	<i>Kall ischemitid</i> .....	31
7.2	<i>Grundprinciper för hepatektomi</i> .....	31
7.3	<i>Rutin för implantation</i> .....	31
8	<b>ANESTESI VID LEVERTRANSPLANTATION</b> .....	33
8.1	<i>Operativt ingrepp</i> .....	33
8.2	<i>Anestesi</i> .....	33
8.3	<i>Intraoperativ handläggning</i> .....	34
8.4	<i>Intraoperativ provtagning</i> .....	35
8.5	<i>Operativa faser med anesthesiologiska problem</i> .....	35
8.6	<i>Anestesiavslutning</i> .....	36
9	<b>PRE-, PER- OCH POSTOPERATIV LÄKEMEDELSHANTERING</b> .....	36
9.1	<i>Rutiner för ordination av läkemedel pre-, intra- och postoperativt</i> .....	36
10	<b>IVA-VÅRD EFTER LEVERTRANSPLANTATION PÅ VUXEN</b> .....	40
10.1	<i>Intensivvård av vuxna efter levertransplantation</i> .....	40
10.2	<i>Sedering</i> .....	40
10.3	<i>Smärtlindring</i> .....	40
10.4	<i>Ventilation</i> .....	40
10.5	<i>Cirkulation</i> .....	41
10.6	<i>Blödning och koagulation</i> .....	41
10.7	<i>Vätskebalans</i> .....	42
10.8	<i>Njurfunktion</i> .....	42
10.9	<i>Buk</i> .....	42
10.10	<i>Nutrition</i> .....	42
10.11	<i>Antimikrobiell behandling</i> .....	43

10.12	<i>Immunsuppression</i>	43
10.13	<i>Leverfunktion</i>	43
10.14	<i>Mobilisering</i>	44
11	<b>AVDELNINGSVÅRD</b>	44
11.1	<i>Omhändertagande på vårdavdelning inför transplantation</i>	44
11.2	<i>Monitorering av vitala parametrar och omvårdnadsåtgärder efter transplantationen</i>	44
11.3	<i>Smärta</i>	45
11.4	<i>Fysisk aktivitet och träning</i>	45
11.5	<i>Nutrition</i>	46
11.6	<i>Psykosocialt omhändertagande</i>	46
11.7	<i>Patientundervisning inför utskrivning</i>	46
12	<b>UPPFÖLJNING EFTER LEVERTRANSPLANTATION</b>	48
12.1	<i>Initiala kontroller</i>	48
12.2	<i>Uppföljningsintervall</i>	48
12.3	<i>Rutiner för provtagning</i>	49
12.4	<i>Rutiner för radiologiska undersökningar</i>	50
12.5	<i>Rutiner för leverbiopsi</i>	50
13	<b>TIDIGA KOMPLIKATIONER EFTER LEVERTRANSPLANTATION</b>	51
13.1	<i>Primär icke-funktion samt försenad funktion av levertransplantatet</i>	51
13.2	<i>Akut rejektion</i>	51
13.3	<i>Blödning</i>	51
13.4	<i>Galläckage</i>	52
13.5	<i>Gallvägsstriktur</i>	52
13.6	<i>Kolangit</i>	52
13.7	<i>Sepsis</i>	53
13.8	<i>Feber</i>	53

13.9	<i>Undernäring</i> .....	53
14	SENA KOMPLIKATIONER EFTER LEVERTRANSPLANTATION .....	54
14.1	<i>Akut rejektion</i> .....	54
14.2	<i>Kronisk rejektion</i> .....	54
14.3	<i>Gallvägskomplikationer</i> .....	54
14.4	<i>Vaskulära komplikationer</i> .....	55
14.5	<i>Njurfunktionsnedsättning</i> .....	55
14.6	<i>Metabola komplikationer</i> .....	55
14.7	<i>Infektioner</i> .....	58
14.8	<i>Maligniteter</i> .....	59
14.9	<i>Recidiv av grundsjukdomen</i> .....	60
15	Levande leverdonation .....	62
15.1	<i>Bakgrund</i> .....	62
15.2	<i>Patientinformation</i> .....	62
15.3	<i>Donatorsutredning</i> .....	63
16	APPENDIX: .....	66
16.1	<i>Litteraturlista</i> .....	66
16.2	<i>Vårdprogramsgruppen</i> .....	68

# 1 INTRODUKTION

## 1.1 Syfte

Syftet med detta nationella vårdprogram är att beskriva grundläggande rutiner för levertransplantationsverksamheten i Sverige. Levertransplantation bedrivs idag vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, samt Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. Enligt Socialstyrelsens riktlinjer skall ”Rikssjukvårdsverksamhetens två utförare gemensamt utveckla ett övergripande nationellt vårdprogram som inkluderar indikationer och urvalskriterier för levertransplantation, hantering av väntelistor och principer för organallokering. Nationellt vårdprogram har som syfte att säkerställa en transparent process och jämlik vård”. Dessutom skall ”Rikssjukvårdens två utförare gemensamt ta fram riktlinjer gällande uppföljning av levande donatorer”. Rikssjukvården benämns numera ”Nationell högspecialiserad vård”.

Vårdprogrammet är upprättat av en multidisciplinär expertgrupp från bägge sjukhusen (se Appendix). Vårdprogrammet uppdateras regelbundet, minst vartannat år.

## 1.2 Allmän organisation

Transplantationsverksamheten i Sverige inbegriper ett mycket stort antal verksamheter och kliniker. Arbetsättet är till stor del tvärprofessionellt och beslut fattas till övervägande del i multidisciplinär konferensverksamhet. Utredning, bedömning och uppföljning sker enligt gemensamma riktlinjer som sammanfattas i detta vårdprogram.

## 1.3 Kontaktuppgifter

### Leverteamet Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge:

För frågor rörande handläggning av *leversjuka (icke-transplanterade) vuxna* patienter kontakta:

- Hepatologkonsult (8:00-24:00): 073-699 41 26.
- Levertransplantationsbakjour (övrig tid): via växel 08-585 800 00.

För frågor rörande all *leversjukdom hos barn och ungdomar* kontakta:

- Barnhepatologisk konsult (dagtid) eller regionbakjour (all övrig tid) på tel. 08-585 808 98.

För frågor rörande *transplanterade patienter* kontakta:

- Funktionstelefon transplantationskonsult (dygnet runt) 08-585 825 80.
- Jourhavande primärjour (dygnet runt) på 08-585 851 71 eller via växel 08-585 800 00.
- Patientkoordinator 08-585 876 71.

För frågor rörande **organdonation** kontakta:

- Transplantationskoordinator (dygnet runt): 020–224 224.

**Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg:**

För frågor rörande handläggning av **leversjuka (icke-transplanterade) vuxna** patienter kontakta:

- Hepatologkonsult (08:00-16:00 vardagar): via växel 031-342 10 00.
- Hepatologjour (övrig tid): via växel 031-342 10 00.
- Patientkoordinator (07:30-16:00 vardagar): via växel 031-342 10 00.

För frågor rörande all **leversjukdom hos barn och ungdomar** kontakta:

- Barnleverkonsult (08:00-16:00 vardagar): via växel 031-342 10 00.
- Barntransplantationsbakjour (övrig tid): via växel 031-342 10 00.

För frågor rörande **transplanterade patienter** kontakta:

- Transplantationsmottagningen (08:00-16:00 vardagar): 031-342 66 66.
- Primärjour transplantation (dygnet runt): via växel 031-342 10 00.
- Levertransplantationsbakjour (dygnet runt): via växel 031-342 10 00.

För frågor rörande handläggning av potentiell organdonator kontakta:

- Bakjour IVA (dygnet runt): via växel 031-342 10 00.

För frågor rörande **organdonation** kontakta:

- Transplantationskoordinator (dygnet runt): via växel 031-342 10 00.

## 2 INDIKATIONER OCH URVALSKRITERIER FÖR LEVERTRANSPLANTATION

Indikationer för levertransplantation kan delas in i följande huvudgrupper:

- Kronisk leversjukdom med utveckling av symtomgivande levercirros
- Primär levercancer
- Akut fulminant leversvikt
- Genetiskt betingad leversjukdom
- Andra leversjukdomar/tillstånd

Valet av tidpunkt för levertransplantation spelar en avgörande roll för förloppet. All annan terapi skall vara prövad eller bedömd som ej meningsfull. Den förväntade överlevnaden vid levertransplantation skall vara klart bättre än den utan och det ska om möjligt finnas tid för optimering av patienten inför transplantationen för att minimera risken för morbiditet och tidig mortalitet både före och efter operationen.

### 2.1 Kronisk leversjukdom med utveckling av symtomgivande levercirros

Dekompenserad levercirros är den vanligaste indikationen för levertransplantation men även andra symtom såsom trötthet, fatigue, malnutrition, sarkopeni och svår klåda är viktiga vid bedömningen och kan utgöra en indikation för levertransplantation.

#### 2.1.1 Stadieindelning av cirros

Kronisk leversvikt till följd av levercirros är den vanligaste orsaken till levertransplantation i Sverige. Den exakta prevalensen av cirros i Sverige är inte känd eftersom sjukdomen ofta är symtomfattig och ibland diagnostiseras först vid obduktion. Mortaliteten i leversjukdom i Sverige har sjunkit sedan 1970-talet. Idag dör varje år 500–600 personer till följd av levercirros enligt Socialstyrelsens register. Av dessa är cirka 350 män och 200 kvinnor. Mortaliteten i levercirros är cirka 9/100 000 invånare för män och 5/100 000 invånare för kvinnor.

Levercirrosen är under en lång period kompenserad (asymtomatisk). Dekompenserad cirros definieras som uppkomst av ascites (ev. med komplikationer såsom spontan bakteriell peritonit, hypervolem hyponatremi och hepatorenalt syndrom), leverencefalopati, blödning relaterad till portal hypertension och bakteriella infektioner. Detta sker årligen hos 5–7% av patienter med kompenserad cirros där 5-årsöverlevnaden vid dekomensation ligger på 35–50% (se prognostisering nedan).

Patienter med cirros och akut dekomensation riskerar också att drabbas av akut-på-kronisk leversvikt (acute on chronic liver failure, ACLF), där patienterna utöver



dekompensation också utvecklar en eller flera organsvikter. Detta tillstånd är behäftat med en mycket hög korttidsmortalitet.

**Tabell 1.** *Komplikationer till cirros (i bokstavsordning)*

- Akut-på-kronisk leversvikt
- Ascites
- Bakteriella infektioner
- Cirrotisk kardiomyopati
- Gastrointestinal blödning relaterad till portal hypertension
- Hepatocellulär cancer
- Hepatopulmonellt syndrom
- Ikterus (utan makroskopiskt gallavflödes hinder)
- Klåda
- Leverencefalopati
- Njursvikt
- Osteoporos
- Portopulmonell hypertension
- Sarkopeni, malnutrition
- Trötthet (inkl. fatigue), ökat sömnbehov och nedsatt kondition.

### 2.1.2 Prognostisering av cirros

En viktig del av transplantationsutredningen hos patienter med levercirros är att bedöma sjukdomens svårighetsgrad och den sannolika mortaliteten utan transplantation.

#### Child-Pugh klassifikationen

Den modifierade Child-Pugh-klassifikationen från 1973 är fortfarande av stort värde för prognostisering av överlevnad på lång sikt (år). En svaghet med Child-Pugh-klassifikationen är att bedömningen av ascites och encefalopati är subjektiv. Ascites som kan behandlas med diuretika och saltrestriktion bedöms som lätt medan tappningskrävande eller TIPS-behandlad ascites definieras som svår.

Tvåårsöverlevnaden är vid Child-Pugh A 85%, Child-Pugh B 57% och Child-Pugh C 35%.

**Tabell 2.** Prognostisering av överlevnaden vid levercirros enligt Child-Pugh-klassifikationen.

Poäng*	1	2	3
Encefalopati	Ingen	Grad 1 - 2	Grad 3 - 4
Ascites	Ingen	Lätt	Svår
Bilirubin	<35 µmol/l	35 - 51 µmol/l	> 51 µmol/l
- vid PBC	<68 µmol/l	68 - 171 µmol/L	> 171 µmol/l
Albumin	> 35 g/l	28 - 35 g/l	<28 g/l
PK(INR)**	<1,7	1,7 - 2,3	> 2,3

\*Child-Pugh A: 5-6 poäng; Child-Pugh B: 7-9 poäng; Child-Pugh C: 10-15 poäng.

\*\*Gränsvärden från American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).

## MELD

Ett sätt att prognostisera mortaliteten på kort sikt (månader) vid levercirros är att beräkna *Model of end stage liver disease* (MELD) som enbart baseras på objektiva parametrar (s-bilirubin, INR, s-kreatinin och behov av dialys under de senaste två veckorna). MELD kan användas för att bedöma behovet av levertransplantation. Vid MELD 13–15 poäng anses risken för att avlida till följd av leversjukdomen överstiga den efter levertransplantation.

**Tabell 3.** Formeln för MELD.

$$9,57 \times \ln(\text{kreatinin mg/dl}^*) + 3,78 \times \ln(\text{bilirubin mg/dl}^{**}) + 11,20 \times \ln(\text{INR}) + 6,4$$

\* Kreatinin 1 mg/dl = 88,4 mikromol/L. \*\* Bilirubin: 1 mg/dl = 17,1 mikromol/L

**Tabell 4.** Prognostisering av mortalitet enligt MELD-score.

MELD (poäng)	3-månadersmortalitet
>40	>70 %
30–39	50%
20–29	20%
10–19	6%
<9	2%

Child-Pugh score och MELD score bör beräknas rutinmässigt på alla vuxna patienter med cirros som utreds för levertransplantation. Indikation för levertransplantation anses vanligen föreligga när patienten nått MELD score >13–15 poäng och/eller Child-Pugh score  $\geq 7$  poäng. Det är viktigt att notera att indikationen för transplantation inte enbart baseras på dessa parametrar. Patienter med cirros har ofta en komplex sjukdomsbild och bedömningen av transplantationsbehovet måste alltid baseras på den enskilda patientens tillstånd och symtomatologi.

### 2.1.3 De vanligaste kroniska leversjukdomarna som kan föranleda behov av levertransplantation:

- Alkoholleversjukdom
- Autoimmuna leversjukdomar (autoimmun hepatit, primär biliär kolangit, primär skleroserande kolangit)
- Kronisk viral hepatit (hepatit C, hepatit B (ev. med samtidig hepatit D))
- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
- Genetiskt betingad leversjukdom (hereditär hemokromatos, Wilsons sjukdom, alfa-1-antitrypsinbrist)
- Kryptogen leversjukdom
- Andra kroniska leversjukdomar/tillstånd

### 2.1.4 Alkoholleversjukdom

#### 2.1.4.1 Alkoholcirros

Alkoholcirros utgör en vanlig indikation för levertransplantation (ca 10–15% av totala antalet transplantationer). Vid symtomgivande alkoholcirros ska man om möjligt avvakta återhämtning av leverfunktionen genom strikt alkoholabstinens (dokumenterad) och sedvanlig medicinsk behandling innan transplantationsbeslutet tas. En eventuell förbättring inträffar oftast inom 3–4 månader. Det är oerhört viktigt att den inremitterande enheten i remissen bifogar en dokumenterad bedömning angående patientens lämplighet som transplantationskandidat utifrån de individuella psykosociala och medicinska förutsättningar som föreligger.

Följande krav skall normalt vara uppfyllda innan en levertransplantationsutredning inleds:

- Patienten måste ha insikt om sin beroendesjukdom med en vilja att avstå från alkohol livslångt.
- Dokumenterad nykterhet genom regelbundna kontroller med markörer för alkoholintag (B-fosfatidyletanol, B-PEth).
- Att en alkoholvårdskontakt är etablerad med planerad uppföljning enligt den enskilda patientens behov och att det föreligger ett gott socialt stöd/nätverk.

- Alkoholbruket får inte ha orsakat så svåra extrahepatiska komplikationer att prognosen för en lyckad levertransplantation med framtida god livskvalitet bedöms påtagligt nedsatt.

Ovanstående krav medför att endast en minoritet av patienter med alkoholcirros kommer ifråga för levertransplantation. Trots den noggranna selektionen av patienter så kommer 10–50 % (beroende på definitionen) att återuppta någon form av alkoholbruk efter transplantationen. Resultaten efter levertransplantation för alkoholcirros är dock goda och jämförbara med de för andra indikationer.

#### 2.1.4.2 *Svår alkoholhepatit (SAH)*

Akut alkoholhepatit (AH) är ett distinkt kliniskt syndrom hos personer med ett kroniskt och aktivt alkoholmissbruk. Till skillnad från vid alkoholcirros så debuterar AH relativt plötsligt som ett syndrom med trötthet, buksmärta, feber, ikterus, koagulationsrubbing och andra tecken på akut leversvikt. Patienterna har vanligen en samtidig levercirros men vissa, framförallt yngre personer, kan utveckla AH efter en relativt kort period med hög alkoholkonsumtion.

Den traditionella modellen för att bedöma prognos och svårighetsgrad vid AH är *Maddrey's modified discriminant function (mDF) score*. Utveckling av svår AH (SAH) kännetecknas av ett *Maddrey discriminant function score (DF)* på  $\geq 32$  och/eller tillkomst av leverencefalopati och tillståndet kan progrediera till multipel organsvikt med en mycket dålig prognos utan effektiv behandling. DF är svår att beräkna i klinisk praxis då protrombintid i sekunder används i formeln varför vi i Sverige använder MELD >20 poäng som gräns för SAH. I Sverige har vi genom åren levertransplanterat selekterade patienter med SAH som inte svarat på steroidbehandling eller där steroider varit kontraindicerade. Effekten av steroidbehandling utvärderas efter 7 dagars behandling med Lille-poängskalan ([www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com)). Chansen för dessa patienter att överleva 28 dagar är enligt en publicerad meta-analys enbart 50%. Levertransplantation kan därför vara livräddande för väl selekterade patienter.

Urvalskriterier för levertransplantation för patienter med SAH (enligt *Nationell policy kring levertransplantation för SAH*):

- Svår alkoholhepatit (MELD >20).
- Inte svarat på steroidbehandling (vanligen 40 mg prednisolon) beräknat som Lille modell score >0.45 dag 7 efter behandlingsstart.
- Förstagångsinsjuknande utan tidigare kontakt med somatisk vård för alkoholorsakad leversvikt.
- Sjukdomsinsikt och en vilja att avstå från alkohol livslångt, och att närstående bedömer att detta är rimligt att åstadkomma.
- Ingen medicinsk eller kirurgisk kontraindikation till levertransplantation.

- Ingen allvarlig, terapiresistent psykiatrisk sjukdom såsom svår depression, suicidalitet, bipolaritet etc.
- Gott socialt nätverk med närstående som deltar i bedömningen och aktivt stöttar patienten både under tiden på väntelista och efter levertransplantation, för livslång alkoholabstinens.
- Transplantationsbeslutet skall tas i enighet mellan vårdpersonal som personligen bedömt patienten/ansvarat för vården: beroendeläkare, utredande hepatolog, transplantationskirurg, kurator, fysioterapeut/sjukgymnast, patientkoordinator, sjuksköterska, transplantationsanestesiolog och intensivvårdsläkare.
- En dokumenterad bedömning av den inremitterande enheten angående patientens lämplighet som transplantationskandidat utifrån hans individuella medicinska och psykosociala förutsättningar.

Med strikta kriterier och noggrann patientselektion är resultaten efter levertransplantation för SAH goda.

## 2.1.5 Autoimmuna leversjukdomar

### 2.1.5.1 *Autoimmun hepatit (AIH)*

Autoimmun hepatit (AIH) drabbar framför allt unga kvinnor. Med immunhämmande behandling är prognosen god. Mellan 10–15% svarar sämre på behandling och kommer att utveckla cirros, leversvikt och behov av levertransplantation. Indikationen för levertransplantation vid AIH skiljer sig inte från de accepterade kriterierna vid kronisk leversvikt. Risken för recidiv av AIH efter levertransplantation är ca 20%.

### 2.1.5.2 *Primär skleroserande kolangit (PSC)*

Primär skleroserande kolangit är en kronisk kolestatisk inflammatorisk sjukdom som drabbar extra- och/eller intrahepatiska gallgångar. Den är associerad till inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och till en ökad risk för både kolon- och gallgångscancer. Sjukdomsförloppet varierar mellan individer och över tid och är svåröversäglbart varför val av tidpunkt för en levertransplantation ofta är svår. Indikationen vid leversvikt skiljer sig inte från leversvikt av andra orsaker. Övriga indikationer är kroniska terapiresistenta bakteriella kolangiter, svår klåda samt gallgångsdysplasi utan tecken till manifest gallgångscancer. Gallgångsmalignitet kan uppstå utan cirrosutveckling och är svår att diagnostisera tidigt. Den höga cancerrisken kan motivera transplantation även om inte svår leversvikt föreligger. Har en gallvägscancer utvecklats är patientens prognos mycket dålig och levertransplantation är vanligen kontraindicerad. Levertransplantation kan dock övervägas hos selekterade patienter som har central gallgångscancer (Klatskin tumör) och behandlats enligt Mayo protokoll (se kapitel 2.2.2 Kolangiokarcinom).

Vid samtidig inflammatorisk tarmsjukdom skall fortsatt övervakning göras med årliga koloskopier efter transplantation för att detektera kolorektal dysplasi/cancer i tid. Det är viktigt att fortsätta med remissionsbevarande behandling för IBD med 5-ASA efter

transplantationen. Även PSC kan recidivera efter en levertransplantation, risken är ca 20%.

### 2.1.5.3 Primär biliär kolangit (PBC)

Primär biliär kolangit (tidigare primär biliär cirros) är en autoimmun kronisk kolestatisk leversjukdom som drabbar framförallt kvinnor. Typiska symtom är trötthet och klåda vilka är oberoende av sjukdomsstadiet. Män och unga kvinnor har svårare sjukdomsförlopp.

Behandlingen utgörs av ursodeoxycholsyra (UDCA, 13–15 mg/kg/d) vilket reducerar risken för leverrelaterade komplikationer. Levertransplantation är indicerad vid bestående ikterus, symtomgivande cirros samt vid terapiresistenta klåda med eller utan cirros.

Recidiv av PBC uppträder histologiskt hos >20% efter levertransplantation, men utgör vanligen inget större kliniskt problem. Behandling med UDCA rekommenderas vid misstanke om PBC recidiv.

### 2.1.5.4 "Overlap"-syndrom

Enstaka patienter kan ha inslag av flera autoimmuna leversjukdomar där blandformer med AIH och PBC eller PSC är vanligast. Dessa tillstånd kan vara svårbehandlade varvid behov av levertransplantation kan uppstå relativt snabbt.

## **2.1.6 Kronisk viral hepatit**

### 2.1.6.1 Kronisk hepatit B (HBV) med eller utan samtidig hepatit D infektion (HDV)

Hepatit B är en relativt ovanlig orsak till levertransplantation i Sverige. Indikationer för levertransplantation är dekompenenserad cirros och/eller hepatocellulär cancer (HCC). Alla patienter med HBV-infektion aktuella för levertransplantation bör få potent antiviral behandling med nukleos(t)idanalogs (NUC) så tidigt som möjligt. I många fall kan tidig behandling förbättra leverfunktionen och minska graden av dekompenensation så att transplantation kan undvikas om inte HCC föreligger. Risken för utveckling av HCC minskar även vid antiviral behandling. HBV-negativitet vid transplantationen minimerar dessutom risken för reinfektion.

Vid HBV-behandling både före och efter levertransplantation ges NUC med hög resistensbarriär, dvs. tenofovir dipivoxil, tenofovir alafenamid eller entacavir. Doser får justeras utifrån njurfunktion.

Peroperativt erhåller samtliga patienter även hepatit B immunoglobulin (HBIG). Postoperativt ges HBIG utifrån nivåerna av HBV DNA och HDV RNA (vid eventuell samtidig HDV-infektion) vid transplantationstillfället för att minimera risken för reinfektion (se referensgruppen för antiviral terapi (RAV), "Läkemedelsbehandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn 2019").

### 2.1.6.2 *Kronisk hepatit C (HCV)*

Hepatit C-relaterad cirros med eller utan hepatocellulär cancer (HCC) har under en lång tid varit en av de vanligaste orsakerna till levertransplantation. Efter introduktionen av direktverkande antivirala läkemedel (DAA) år 2014 har indikationen snabbt minskat samtidigt som långtidsresultaten efter levertransplantation har förbättrats. Hepatit C infekterar alltid den nya levern efter en levertransplantation om man inte lyckas få virusfrihet hos recipienten före transplantationstillfället. Fibrosutvecklingen efter transplantation är snabbare än innan transplantation och 20-30% utvecklar cirros inom 5 år efter operationen om inte botande HCV-behandling ges. Dessutom riskerar vissa patienter att utveckla fibroserande kolestatisk hepatit (FCH) som är ett livshotande tillstånd som kräver tidig diagnos och behandling.

Syftet med att behandla HCV-patienter med antivirala läkemedel (DAA) på väntelista inför transplantation är att:

- Minska/eliminera risken för reinfektion av den nya levern och därmed uppnå bättre graft- och patientöverlevnad samt enklare monitorering.
- Stabilisera och i vissa fall förbättra leverfunktionen i väntan på levertransplantation.
- Uppnå så stor förbättring av leverfunktionen och/eller portala hypertensionen att levertransplantation kan undvikas.

Patienter utan HCC med dekompenenserad cirros (Child-Pugh B eller C) och ett MELD score <18–20 poäng bör HCV-behandlas före transplantationen. Patienter med dekompenenserad cirros utan HCC och ett MELD score  $\geq 18–20$  poäng bör vanligen levertransplanteras först och erhålla DAA efter operationen. Om den förväntade väntetiden på ett organ bedöms bli >6 månader kan dock behandling under tiden på väntelistan övervägas.

För patienter med HCC som väntar på transplantation måste tidpunkt av DAA-start diskuteras på en multidisciplinär transplantationskonferens. Om patienten är svårt dekompenenserad och har HCC bör DAA-behandling ges först efter transplantationen.

Vid virusfrihet (HCV RNA negativitet)  $\geq 4$  veckor före transplantationstillfället är risken för reinfektion i den nya levern mycket låg och DAA-behandlingen kan avslutas vid operationen. Om virusfrihet förelegat <4 veckor på transplantationsdagen bör DAA-behandlingen fortsättas utan avbrott. Det är därför lämpligt att redan vid behandling på väntelistan välja DAA som har få kända interaktioner med immunsuppressiva läkemedel. Behandling av HCV efter transplantation med DAA är säkert och effektivt. Behandlingen bör starta tidigt, vanligen inom 3 månader (se referensgruppen för antiviral terapi (RAV), ”*Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2017*”).

### **2.1.7 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)**

I USA och Europa är NAFLD-relaterad cirros en av de vanligaste indikationerna för levertransplantation. I Norden är levertransplantation relaterad till NAFLD fortfarande ovanligt (cirka 6%), men är en snabbt växande indikation. Patienter med NAFLD-cirros är ofta äldre än patienter med andra leversjukdomar, har högre BMI och högre MELD, samt har ofta mer samsjuklighet i form av hjärt-kärlsjukdom och diabetes mellitus typ 2. Detta kan påverka urvalet av vilka patienter som lämpar sig för transplantation. Överlevnaden vid 1, 3 och 5 år efter levertransplantation är dock likvärdig med den vid levertransplantation för andra indikationer. Patienterna har en hög risk för att återfå NAFLD samt utveckla hjärt-kärlsjukdom eller diabetes efter transplantationen, vilket bör beaktas under uppföljningen. Steroider bör undvikas eller minimeras, och indikation för statiner värderas.

## **2.2 Primär levercancer**

### **2.2.1 Hepatocellulär cancer (HCC)**

Levertransplantation är en potentiellt kurativ behandling vid HCC, under förutsättning att tumörbördan inte är för stor, samt att det inte finns tecken på spridning, vilket inkluderar tumörinväxt i leverns kärl. De storlekskriterier som används i Sverige är UCSF-kriterierna (University of California San Francisco) som ger en 5-årsöverlevnad på >73% och en recidivfrekvens på 20%.

UCSF-kriterierna innebär att en solitär tumör får vara högst 6,5cm, eller maximalt 3 tumörer där ingen är större än 4,5cm, och den sammanlagda tumördiametern är högst 8cm.

De radiologiska kriterierna för tumördiagnos enligt EASL:s riktlinjer innebär att förändringar <1cm inte betraktas som säkerställd HCC. I en cirrotisk lever krävs både kontrastuppladdning i artärfas och wash-out i portafas eller venfas i en tumör på  $\geq 1$ cm för att diagnosen HCC ska ställas. I vissa fall kan andra indicier (t.ex. storleksprogress och högt alfafetoprotein) ge diagnos efter bedömning på MDT. I icke-cirrotisk lever diagnosticeras HCC med biopsi eller lokal resektion efter beslut på MDT.

Utredningen inför levertransplantation skall utesluta förekomst av extrahepatisk tumörspridning. Det innebär undersökning med DT buk och DT thorax samt eventuellt skelettscintigrafi, utöver den ordinarie transplantationsutredningen. Neoadjuvant behandling med transarteriell kemoembolisering (TACE) används på patienter som står på väntelista för levertransplantation för att hålla tumörbördan inom UCSF-kriterierna när det är en förväntat lång väntetid till transplantation.

Patienter som i övrigt är lämpliga kandidater för transplantation, och som saknar tumörspridning, men där tumörens storlek överstiger UCSF-kriterierna, kan för närvarande (2019) erbjudas inklusion i en nationell studie med s.k. down-staging av tumören. Detta innebär upprepade TACE-behandlingar, och om patienten svarar på dessa så att tumören krymper till ”inom UCSF”, så kan transplantationsutredning erbjudas efter genomförd down-staging.



### 2.2.2 Kolangiocarcinom (CCC)

Kolangiocarcinom är normalt en absolut kontraindikation för levertransplantation men små (<3cm) hilära CCC kan efter noggrann selektion transplanteras enligt sk. Mayo-protokoll. Patienterna behandlas då med cytostatika och både extern och intern radioterapi före transplantation. Observera att patienterna inte får genomgå en transkutan lever/tumörbiopsi för att kunna inkluderas i protokollet.

## 2.3 Akut fulminant leversvikt (AFL)

Akut fulminant leversvikt definieras som akut leverskada hos tidigare leverfrisk patient, och inbegriper kraftig ökning av aminotransaminaser, tillkomst av ikterus och koagulopati, samt utveckling av encefalopati. De vanligaste orsakerna till AFL är läkemedel (ffa paracetamol), och virala hepatiter men etiologin är inte sällan okänd. Mortaliteten vid obehandlad AFL varierar med genes men är sammantaget över 50%. Med akut levertransplantation är 1-årsöverlevnaden cirka 80%. Det är därmed viktigt att identifiera de patienter som riskerar att avlida utan transplantation. Denna prognostiska bedömning startar redan i kommunikation med den primära sjukvårdsinstansen.

Om levertransplantation bedöms kunna bli aktuell överförs patienten till ett sjukhus med levertransplantationsverksamhet innan encefalopati hunnit utvecklas då detta försvårar bedömningen, minskar patientens möjlighet att ta till sig information om transplantation samt innebär en ökad risk för hjärnödem och hjärnstamherniering vid transporten. Även lindrig encefalopati skall leda till omedelbar kontakt med en intensivvårdsenhet och en transplantationsklinik. Andra allvarliga komplikationer är extrahepatisk organsvikt, ffa njursvikt.

När man har identifierat en patient som kan bli aktuell för akut levertransplantation är det mycket angeläget att man redan vid den primära vårdinstansen bedömer patienten utifrån psykosocial lämplighet för transplantation, d.v.s. god förväntad följsamhet till medicinering, uppföljning och livsstilsförändringar samt ett bra anhörigstöd och socialt nätverk. En beroendebedömning utförs i de fall där det är relevant. Hos patienter med tidigare psykiatrisk sjukdom är det viktigt med en psykiatrisk bedömning.

Det finns olika kriterier för att bedöma när en akut levertransplantation kan vara indicerad. De vanligaste är de sk. King´s College-kriterierna (se tabell 1). Kriterierna används som ett beslutsstöd men även andra förhållanden påverkar den slutliga bedömningen.

**Tabell 5. Kings College-kriterier för levertransplantation vid akut fulminant leversvikt.**

Vid paracetamolinducerad leverskada	pH <7.3 eller samtliga: - INR>6.5 - Kreatinin >300 µkat/l - Encefalopati grad 3–4
Vid icke paracetamolinducerad leverskada	INR 6.5 eller Minst 3 av följande: - Ålder <10 år eller >40 år - Etiologi: okänd eller läkemedel utöver paracetamol - Debut av encefalopati >7 dagar efter ikterusdebut - INR>3.5 - Bilirubin >300 µmol/l

## 2.4 Genetiskt betingad leversjukdom

### 2.4.1 Hereditär hemokromatos (HH)

Hereditär hemokromatos är den vanligaste ärftliga sjukdomen i västvärlden, och leder till en ökad järninlagring i levern och andra parenkymatösa organ. Långt ifrån alla med det genetiska anlaget för HH utvecklar klinisk sjukdom och förloppet kan vara mildt. Endast ca 2–6% av patienterna utvecklar cirros. Eftersom sjukdomen idag oftast upptäcks och behandlas i tid kan allvarlig leverskada vanligen undvikas.

Hemokromatos är därför en ovanlig orsak till levertransplantation. Indikation för transplantation vid HH är dekompenenserad cirros och/eller levermalignitet. Vid uppföljning av patienter med HH som genomgått levertransplantation noteras en något sämre överlevnad p.g.a. ökad förekomst av hjärtsjukdom, diabetes och malignitet.

### 2.4.2 Wilsons sjukdom (WD)

Wilsons sjukdom är en ärftlig rubbning i kopparomsättningen som kan leda till akut leversvikt, cirros eller neurologiska skador. Wilsons sjukdom är en ovanlig sjukdom men vanligare än vad man tidigare trott. Prevalensen uppskattas globalt till 1/30 000. Det finns regionala skillnader och WD är vanligare i Asien. Om WD behandlas i tid kan transplantation undvikas, men ett antal patienter med oupptäckt WD insjuknar

med ett fulminant förlopp med akut leversvikt/akut-på-kronisk leversvikt. För dessa patienter är skyndsam levertransplantation avgörande för prognosen. Vid WD med fulminant leversvikt kan larm om akut transplantation (s.k. "high urgent call") bli aktuellt även om sjukdomen är att betrakta som kronisk och kan vara känd sedan tidigare.

### **2.4.3 Alfa-1-antitrypsinbrist**

Brist på enzymet alfa-1-antitrypsin kan orsaka leversvikt framför allt hos barn men även levercirros hos vuxna. Indikationen är ovanlig och prognosen efter transplantation är god.

### **2.4.4 ATTR amyloidos**

ATTR amyloidos (tidigare FAP, även kallad Skellefteåsjukan) är en autosomt dominant ärftlig sjukdom som förekommer i bl.a. Sverige, Portugal, Brasilien och Japan. Prevalensen i Sverige är 20 per miljon invånare men endast 10% av de individer som har anlaget utvecklar sjukdomen. Sjukdomen är progressiv och orsakas av en mutation i transthyretinen, vilket leder till inlagring av amyloid i vävnader såsom perifera nerver, hjärta, mag-tarmkanal, ögon och njurar. Debutsymtom är ofta parestesier eller värk i fötterna. Motoriska symtom (kraftnedsättning, muskelsvaghet), arytmier, diarré, förstoppning och magsmärtor, nedsatt syn och proteinuri utgör andra symtom. Diagnosen ställs med biopsi från fettväv eller tarm där man påvisar amyloid, samt genetiskt test.

Vanligen utreds ATTR amyloidos-patienter på specialistenhet i Umeå, där transplantationsutredningen påbörjas. Levertransplantation är den enda behandling som botar sjukdomen. Produktionen av amyloid minskar med över 95% och sjukdomens progress förhindras. Vid hjärtsymtom kan pacemaker bli aktuellt. Transplantationen bör göras tidigt i förloppet, innan symtomen blivit alltför svåra. Förutom enzymdefekten så är levern hos dessa patienter normal och kan transplanteras till andra patienter som behöver en ny lever. Detta kallas för dominotransplantation. Risken anses vara låg för att mottagaren av levern utvecklar ATTR amyloidos, men finns beskrivet. Även om mottagaren mot förmodan skulle utveckla sjukdomen tar det vanligen minst 20 år innan symtomen visar sig. Därför görs dominotransplantation på äldre patienter (>60 år) eller de med levercancer.

Under de senaste åren har olika farmakologiska behandlingar visat lovande resultat. Huruvida en enskild patient först skall behandlas med läkemedel eller direkt remitteras för ställningstagande till levertransplantation diskuteras lämpligen med specialistenheten i Umeå.

### **2.4.5 Kryptogen (okänd) cirros**

Många patienter som tidigare fick diagnosen kryptogen cirros hade i själva verket NAFLD. Om det finns tecken till metabolt syndrom (typ-2 diabetes, övervikt, hypertoni, hyperlipidemi) kan en bakomliggande orsak till cirros vara NAFLD, trots avsaknad av fett i biopsin då fett oftast försvinner i takt med att cirrosen utvecklas.

Indikationen för levertransplantation vid kryptogen cirros skiljer sig inte från de accepterade kriterierna vid kronisk leversvikt av annan orsak. Patienter med kryptogen cirros har en prognos efter transplantation som är jämförbar med andra grupper med kronisk leversvikt/cirros.

## 2.5 Andra leversjukdomar/tillstånd

### 2.5.1 Budd-Chiaris syndrom (BCS)

Budd-Chiaris syndrom (BCS) är ett ovanligt och i vissa fall livshotande tillstånd på grund av leversvikt relaterad till venös stas i levern. Incidensen är cirka ett fall per miljon invånare och år. Sjukdomen orsakas av en trombotisering i levervenor och/eller vena cava inferior som orsakar ett avflödeshinder i levervenorna. Ultraljud med intravenös kontrast och dopplerteknik är förstahandsval i diagnostiken.

Datortomografi eller magnetresonanstomografi med intravenös kontrast krävs sedan för att säkerställa diagnosen och för fortsatt handläggning.

Etiologin är multifaktoriell där predisponerande faktorer såsom JAK2 (V617F) mutation, myeloproliferativ neoplasma (t.ex. polycytemia vera) samt koagulopati (t.ex. faktor V Leiden-mutation eller antifosfolipidsyndrom) förekommer hos upp till 75% av patienterna. Tidig diagnos och behandling har förbättrat prognosen avsevärt de senaste decennierna. Randomiserade kontrollerade behandlingsstudier saknas. Behandlingsarsenalen består av antikoagulantia, trombolys, angioplastik, shuntningsprocedurer såsom TIPS samt levertransplantation. Aktuella riktlinjer rekommenderar en behandlingsmodell med stegvis ökande grad av invasivitet om utebliven respons/regress under uppföljningen:

Steg 1 - Behandla eventuella predisponerande faktorer och sätt tidigt in antikoagulantia på alla patienter.

Steg 2 - Perkutan angioplastik med rekanaliseringsförsök (t.ex. med lokal trombolys eller stentinläggning om korta stenoser när det är tekniskt möjligt).

Steg 3 - Transjugulärintrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) som med täckta stentar numera ger utmärkta långtidsresultat och kan förhindra behov av levertransplantation.

Steg 4 - Levertransplantation som rekommenderas för den minoritet av patienter som får terapivikt av ovanstående eller har akut leversvikt med svårbehandlad ascites, hepatisk encefalopati, högt PK-INR och bilirubinnivå. Levertransplantation för BCS är associerad med ökad risk för vaskulära komplikationer och patienterna behöver livslång antikoagulation även efter transplantation.

### **2.5.2 Polycystisk leversjukdom**

Polycystisk leversjukdom är en ovanlig orsak till levertransplantation. Sjukdomen är oftast del av polycystisk lever- och njursjukdom och många gånger uppstår behov av njurtransplantation först. Indikationer för levertransplantation är symtom relaterade till leverns storlek som buksmärta, sömnsvårigheter och nutritionsproblem relaterade till att ventrikeln får allt mindre plats i bukhålan. Kolangiter, recidiverande cystinfektioner och sviktande leverfunktion förekommer men är mycket ovanliga orsaker till transplantationsbehov.

### **2.5.3 Akut-på-kronisk-leversvikt (ACLF)**

Begreppet akut-på-kronisk-leversvikt (acute on chronic liver failure, ACLF) innebär att en akut dekomensation vid cirros kompliceras av svikt i en eller flera organsystem (CNS, respiration, cirkulation, njurar, koagulation och/eller lever). Vanliga utlösande faktorer är infektion eller hög alkoholkonsumtion men hos många patienter kan ingen utlösande faktor påvisas. Prognosen är relaterad till antalet organsvikter och mortaliteten är mycket hög när flera organ sviktar. Patienterna med ACLF bör vårdas på en intensivvårdsavdelning och terapin består av behandling av den utlösande faktorn samt stöttande behandling av sviktande organfunktioner. Preliminära resultat visar att en levertransplantation kan vara livräddande då även patienter med multiorgansvikt har en förvånansvärt hög överlevnad om transplantationen kan genomföras utan dröjsmål (inom ett par veckor från debuten). Det är således viktigt att identifiera utveckling av ACLF och att potentiella transplantationskandidater snarast transporterats till ett sjukhus med levertransplantationsverksamhet.

### **2.5.4 Dysfunktion av det transplanterade organet**

Retransplantationer utgör ca 6% av alla levertransplantationer och har vanligen en multifaktoriell bakgrund. Ischemiska skador vid den primära operationen kan leda till tidig debut av transplantatdysfunktion och behov av snar retransplantation. Symtom relaterade till ischemiska gallgångsskador debuterar senare och kan ibland hållas under kontroll med endoskopiska ingrepp eller PTC. Både akuta och kroniska rejektioner kan leda till allvarlig skada och skall behandlas utan fördröjning. Grundsjukdomen kan recidivera och på sikt leda till cirrosutveckling och för PSC även recidiverande kolangiter. Alla av dessa komplikationer kan föranleda behov av retransplantation.

## 3 UTREDNING INFÖR LEVERTRANSPLANTATION

### 3.1 Utredning inför levertransplantation

Organisatoriskt är levertransplantationsverksamheterna på Karolinska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Universitetssjukhuset multidisciplinära processer i nära samarbete med inremitterande kliniker.

Patienten bör remitteras till transplantationsenhet för bedömning och information när leversjukdomen blir dekompenenserad, HCC diagnosticeras eller annan indikation för levertransplantation utvecklas. Ibland blir levertransplantation inte aktuellt vid en första bedömning men relevanta riskfaktorer blir identifierade och kan åtgärdas samtidigt som patienten får adekvat information från transplantationsteamet.

Själva transplantationsutredningen följer ett fastlagt schema, som kan behöva kompletteras med undersökningar relaterade till den enskilda patientens komorbiditet. Transplantationsbedömningen på transplantationsenhet kan utföras både polikliniskt och inläggande beroende på patientens tillstånd. Under bedömningen träffar patienten olika representanter för det multidisciplinära teamet; hepatolog, transplantationskirurg, transplantationsanestesiolog, patientkoordinator, sjuksköterska, dietist, fysioterapeut och kurator. Detta ger en bred bas för bedömning av indikation och kontraindikationer för levertransplantation samt av riskfaktorer som kan behöva optimeras inför ingreppet. Patienten och närstående erhåller även relevant information. Andra specialister som t. ex. beroendeläkare konsulteras vid behov.

Bedömningen avslutas med en transplantationskonferens där det multidisciplinära teamet fattar beslut angående om levertransplantation anses vara bästa behandling för patienten eller ej. Patienten får därefter ta ställning till ett eventuellt transplantationserbjudande. Beslutet dokumenteras med en MDK-anteckning, som delges skriftligen (och ofta även muntligen) till inremitterande enhet.

### 3.2 Psykosocial bedömning inför levertransplantation

Kuratorn träffar patienten och eventuella medföljande närstående och gör en psykosocial utredning i syfte att uppmärksamma patientens resurser och eventuella behov av stöd. Det ska framgå om det finns minderåriga barn som närstående till patienten, och om de är i behov av information och stöd. Man går igenom patientens bakgrund, aktuell livssituation, sysselsättning, ekonomisk situation, eventuellt risk-/missbruk, socialt liv och nätverk, intressen, hobby, skörhet, tidigare trauman, copingstrategier, var i processen patienten befinner sig, insikt samt adherence. Kuratorn undersöker även närståendes behov av stöd.

Patient och närstående får muntlig och skriftlig socialrättslig information om sjukresor, närståendepenning, vart patient och närstående kan vända sig för psykosocialt stöd, anhörigboende i samband med en eventuell transplantation samt eventuella ersättningsmöjligheter från hemlandsting för anhörigas boendekostnader, samt information om fullmakt, räkningar och testamente. Vid behov samordnas med hemsjukhusets kurator för

uppföljande psykosocialt stöd. När man är drabbad av sjukdom eller skada kan livet förändras både för den som är sjuk/skadad och för de närstående. Det är därför viktigt med en tidig kontakt med kurator.

### **3.3 Bedömning av muskelstyrka inför levertransplantation**

Patienten träffar fysioterapeut för bedömning av muskelstyrka. Syftet med undersökningen är att bedöma träningsbehov och träningsförutsättningar. Uttalad sarkopeni utan träningsförutsättningar kan utgöra en relativ kontraindikation för levertransplantation. Flera symtom vid leversvikt kan leda till inaktivitet. Ascites, lågt blodtryck, tilltagande trötthet och encefalopati är faktorer som bidrar till en gradvis minskning av dagsaktivitet och ansträngande moment. Detta medför att muskelkraften försämras och patienten riskerar att hamna i en inaktivitetsspiral som är mycket svår att vända på egen hand. Det är därför viktigt att patienterna erbjuds träning under ledning av fysioterapeut. Med hänsyn till eventuellt behov av steroidmedicinering efter transplantationen är det viktigt att styrketräna de muskelgrupper som kan drabbas av steroidmyopati.

Den diafragmanära kirurgin vid levertransplantation innebär en hög risk för postoperativa lungkomplikationer. Patienten får i samband med uppsättning på väntelistan information om vikten av tidig postoperativ mobilisering och instruktion i motståndsandning. Vid transplantation med levande givare kan denna information planeras in och ges i nära anslutning till kommande transplantation.

### **3.4 Bedömning av nutritionsstatus**

Under bedömningen träffar patienten vid behov en dietist som bedömer nutritionsstatus genom att se över näringsintag, viktutveckling samt mängd muskelmassa. Risk för undernäring behöver identifieras och nutritionsbehandling startas i ett tidigt skede eftersom undernäring och/eller sarkopeni (oavsett BMI) påverkar det postoperativa förloppet. Svår undernäring kan vara en kontraindikation för transplantation.

Bedömningen ligger till grund för nutritionsbehandling som alltid är individuellt anpassad. Nutritionsbehandling kan vara förebyggande för att undvika undernäring, eller behandlande vid konstaterad undernäring. Metabola förändringar, förhöjt energi- och proteinbehov i kombination med lågt intag på grund av aptitlöshet eller andra ätsvårigheter gör att risken för undernäring är stor. Personer med nedsatt nutritionsstatus ska regelbundet följas upp och kontakt med dietist på hemorten samordnas.

**Tabell 6:** *Bedömning av nutritionsstatus och fysisk aktivitetsnivå*

<b>Nutritionsstatus</b>	<b>Ingen sarkopeni/undernäring</b>	<b>Moderat/misstänkt sarkopeni/undernäring</b>	<b>Allvarlig sarkopeni/undernäring</b>
<b>Nutrition</b>	Förebyggande nutritionsrådgivning	Nutritionsbehandling	Nutritionsbehandling och tät uppföljning
<b>Fysisk aktivitetsnivå</b>	Rådgivning om träning	Rådgivning om träning, vid behov initiera FaR* eller träning under ledning	Träning under ledning av fysioterapeut
<b>Väntelista</b>	Enligt normala rutiner	Överväg att skynda på placering på väntelista	Överväg tillfällig inaktivering eller prioritering på väntelistan

\* FaR: fysisk aktivitet på recept.

### **3.5 Bedömning av omvårdnadsbehov**

Den leversviktande patienten har ofta ett stort omvårdnadsbehov. Tilltagande trötthet och energilöshet, sänkt aptit, smärta, klåda, sömnproblem och koncentrationssvårigheter gör det svårt att hantera dagligt liv såsom arbete, skola, familj, hushåll och fritidsaktiviteter. Många patienter känner dessutom oro över att inte bli accepterad för transplantation, de är rädda för att tiden på väntelista ska bli för lång så att de inte hinner transplanteras i tid, och samtidigt oroar de sig för själva transplantationen och eftervården. Under bedömningsdagarna på transplantationsenheten träffar patienten en patientkoordinator och sjuksköterskor som tillsammans bedömer patientens omvårdnadsproblem och risker. Vid behov upprättas en personlig vårdplan som beskriver det stöd patienten behöver under väntetiden samt behov och önskemål inför vårdtiden på transplantationsenheten. Vårdplanen genomförs i samarbete med inremitterande enhet.

## **4 PREOPERATIV ANESTESIBEDÖMNING**

### **4.1 Preoperativ anestesibedömning**

Det är i första hand anesthesi-/intensivvårdsläkare som avgör om patienten har extrahepatiska riskfaktorer som försvårar eller t.o.m. omöjliggör en levertransplantation. Tillsammans med transplantationskirurgen avgör anesthesiologen operabilitet. De flesta utredningsåtgärder avseende vitala funktioner kan göras på hemortssjukhuset och utformas i dialog med den transplantationsenhet patienten remitteras till.



## 4.2 Preoperativa riskfaktorer

Under bedömning inför levertransplantation är det viktigt att värdera samtliga sjukdomar och komplikationer som ska ligga till grund för anestesilogens riskbedömning. Det är också viktigt att bedöma behovet av preoperativ optimering.

### 4.2.1 Cirkulationspåverkan

Patienter med avancerad levercirros uppvisar i 70% hyperdynamisk cirkulation med takykardi, hög hjärtminutvolym, samt perifer vasodilatation som kan leda till hypotension. Vissa leversjukdomar ökar risken för kardiomyopati. Eftersom allt äldre patienter accepteras för levertransplantation ökar också antalet patienter med koronarsjukdom.

Elektrokardiografi (EKG), ekokardiografi (UKG) och hjärt- och lungröntgen utförs på samtliga patienter oavsett diagnos. Vid misstanke om ischemisk hjärtsjukdom (dvs. när maximalt en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom föreligger; ålder >50 år, hypertoni, rökning, diabetes eller lipidrubbnings) utförs arbets-EKG. På patienter som inte klarar att utföra ett arbets-EKG, samt patienter med flera riskfaktorer dvs. vid måttlig/stark misstanke om ischemisk hjärtsjukdom, utförs stress-ekokardiografi eller myokardskintigrafi med farmakologisk stressor för att diagnostisera graden av koronarsjukdom. Koronarangiografi utförs vid ett positivt stress-test och/eller stark misstanke om ischemisk hjärtsjukdom. Hos patienter med måttlig koronarsjukdom är medicinsk, radiologisk eller t.o.m. kirurgisk optimering nödvändigt preoperativt inför levertransplantation.

### 4.2.2 Lungpåverkan

Lungröntgen utförs på alla patienter. DT-thorax utförs vid patologisk lungröntgen. Pleuravätska är ett ofta förekommande fynd hos leversjuka patienter och kan behöva dräneras preoperativt. Spirometri utförs på patienter >60 år samt på alla rökare, ex-rökare eller vid misstanke om lungsjukdom.

### 4.2.3 Hepatopulmonellt syndrom

Hepatopulmonellt syndrom (HPS) består av triaden leversvikt, arteriell hypoxemi samt intrapulmonell vasodilatation. Diagnosen ställs med UKG med kontrast. Shuntens storlek kan bedömas via MAA- (makroaggregerat albumin) scintigrafi. Man har inte funnit någon korrelation mellan graden av leversjukdom och graden av hypoxemi. Det finns ingen farmakologisk behandling tillgänglig utan levertransplantation är fortfarande den enda effektiva behandlingsmetoden och 85% av patienter med hepatopulmonellt syndrom är delvis eller helt återställda inom 1 år efter operationen.

#### **4.2.4 Portopulmonell hypertension**

Portopulmonell hypertension (PoPH) definieras som mPAP (medeltryck i arteria pulmonalis) över 25 mmHg hos patient med normalt wedgetryck och med samtidig portal hypertension.

Levertransplantation hos patient med portopulmonell hypertension innebär en ökad morbiditets- och mortalitetsrisk, framför allt på grund av högerkammarsvikt. Om uppskattat systoliskt lungartärtryck enligt UKG (sPAP) bedöms vara >45mmHg eller om sPAP är >30mmHg i kombination med tecken till högerkammarpåverkan (högerkammardilatation med RVEDD >3,3cm/hypertrofi/dysfunktion/NT-pro BNP >400) bör patienten utredas med höggersidig hjärkateterisering preoperativt. Studier har visat att hos patienter med mPAP 35–45 mmHg är mortalitetsökningen beräknad till 50%, medan mPAP ≥45–50 mmHg innebär nära 100% mortalitet och utgör en kontraindikation till levertransplantation.

#### **4.2.5 Koagulationspåverkan och blödningsrisk**

Patienter med leversjukdom utvecklar ofta så kallad ”re-balanserad hemostas”, beroende på lika stor brist av faktorer som påverkar både pro- och antikoagulation. Ett flertal studier har visat att det inte finns något samband mellan preoperativa koagulationsprover, t.ex. INR/PK-nivåer samt trombocytopeni, och intraoperativ blödning. Däremot kan den inflammatoriska processen i buken och/eller tidigare genomförda bukoperationer som leder till sammanväxningar öka risken för blödning. Även förekomst av varicer som utvecklas hos cirrotiska patienter med portal hypertension ger en ökad blödningsrisk. Re-transplantation ökar risken för perioperativ blödning på grund av att operationen tekniskt är betydligt mer utmanande. Ett primärt icke-fungerande levergraft ökar också risken för per- och postoperativ blödning.

#### **4.2.6 Njurpåverkan**

Försämrade njurfunktion förekommer ofta hos patienter med avancerad leversjukdom. Iohexolclearance utförs på samtliga patienter oavsett diagnos. Flera studier har visat ökad risk för postoperativ sepsis, längre behov av intensivvård och ökat behov av dialys hos patienter med njurpåverkan. Preoperativt hepatorenalt syndrom (HRS) innebär en påtagligt ökad morbiditet och mortalitet per- och postoperativt.

### **4.3 Kärlassess**

Om det finns anamnes på tidigare problem vid inläggning av centrala venkatetrar eller långtidsbruk av centrala venkatetrar rekommenderas preoperativ kartläggning av centrala kärl med MRT alternativt DT med kontrast.

## 5 PÅ VÄNTELISTAN

Väntetiden från beslutet till själva transplantationen varierar men är vanligen flera månader. Det är viktigt att patienten under denna period får hjälp med att bibehålla/förbättra sin hälsa, kondition och nutritionsstatus. Lika viktigt är det att transplantationsteamet får fortlöpande information om patientens tillstånd och förändringar i detsamma.

### 5.1 Information inför aktivering på väntelista

Patientkoordinatören (SU) eller sjuksköterskan på levermottagningen (K) ansvarar tillsammans med sjuksköterskan på hemorten för bedömning av patientens omvårdnadsproblem, behov och risker under utredningen och i väntan på ett nytt organ. I samråd med patienten och det tvärprofessionella teamet upprättas vid behov en personlig vårdplan.

I samband med att patienten accepteras för transplantation lämnas information om tiden på väntelista, om rutiner för inringning vid tillgång på organ och om omhändertagandet i samband med transplantation och eftervård.

Om patienten accepteras för levertransplantation ansvarar patientkoordinatören för aktivering i det lokala och i vissa fall i det nationella väntelistsystemet. I systemet uppdateras fortlöpande provsvar (för beräkning av MELD- och Child-Pugh score) och uppgifter om dekompenenserande tecken (för beräkning av Child-Pugh score). Även andra uppgifter som till exempel hur patienten mår och orsak till en eventuell sjukhusinläggning används som underlag för prioritering och inaktivering på väntelistan.

### 5.2 Kontroller, vaccinationer och uppföljning under tiden på väntelista

Den inremitterande enheten ansvarar för patientuppföljningen under väntetiden. Resultat från undersökningar och provtagningar liksom förändringar i patientens tillstånd skall utan dröjsmål rapporteras till transplantationsenheten.

- Blodprover kontrolleras minst en gång per månad
- Ultraljud lever genomförs var 3:e månad för bedömning av portacirkulationen.
- Patienter med HCC erhåller vid behov adjuvant behandling med kemoembolisering eller ablation efter beslut på hepatobiliär onkologkonferens.
- Patienter med primär levercancer skall undersökas med DT- alternativt MRT-lever var 3:e månad, eller tätare om situationen så påkallar. DT-thorax utförs var 6:e månad.
- Alla patienter ska vaccineras mot hepatit A och B (om serologin är negativ) och mot pneumokocker.

- Patienter som inte är immuna mot varicella eller morbilli skall erhålla vaccination mot dessa virusjukdomar i samråd med infektionsläkare med erfarenhet av transplantation.
- Influensavaccin rekommenderas under säsong.
- Dietistkontakt vid risk för undernäring eller konstaterad undernäring för att optimera näringsintaget.
- Fysioterapeut kan behövas för att instruera till adekvat fysisk träning.
- Kurator kan behövas för emotionellt och praktiskt stöd.
- Vid alkoholinducerad leversjukdom skall patienten ha regelbunden kontakt med beroendecentrum både före och efter levertransplantation.

### 5.3 I väntan på en lever

Väntetiden för levertransplantation varierar över tid, beroende på patientens blodgrupp och sjuklighet samt på tillgången på organ. Tiden på väntelista är ofta fysiskt, psykiskt och socialt ansträngande för både patient och närstående. Energilöshet, fysiska begränsningar, ångest och osäkerhet om huruvida ett organ hinner komma innan man blir för sjuk för transplantation, anges ofta som huvudsakliga problem. Upplevd svaghet har i studier visat sig vara mer associerad med låg livskvalitet än leversjukdomens svårighetsgrad mätt i MELD-score. Patienter som blir uppsatta på väntelista utan att vara högt prioriterade och därmed riskerar att få vänta länge på en ny lever kan beskriva sin situation som "för bra för att transplanteras, för sjuk för att leva". Ansvarig läkare, sjuksköterska och kurator på hemorten samt patientkoordinator på transplantationsenheten ansvarar tillsammans för att stötta patienten under väntetiden.

## 6 URVALSKRITERIER FÖR LEVERTRANSPLANTATION VID ORGANERBJUDANDE

### 6.1 Typer av väntelistor

Totalt finns det i Norden 4 olika typer av levertransplantationsväntelistor.

- **"High urgent call"**: Gemensam skandinavisk väntelista för patienter utan tidigare känd leversjukdom, med akut fulminant leversvikt som beräknas ha en överlevnad på endast några dagar, alternativt patienter som är i behov av akut retransplantation inom 2 veckor efter föregående transplantation (t.ex. "primary non-function"). På denna väntelista är man aktiv i maximalt 72 timmar. Vid "high urgent call" är alla nordiska centra förpliktigade att erbjuda tillgängligt organ.
- **Pediatrik**: Gemensam skandinavisk väntelista för barn. Principen är att levrar från barndonatorer samt levrar som bedöms som delbara i första hand skall allokeras till barn i Norden.

- **Nationell:** Gemensam nationell väntelista för patienter med svår (CLIF-SOFA  $\geq 3$ , se tabeller nedan) akut-på- kronisk leversvikt (ACLF).
- **Centerbaserad:** Väntelista för patienter med kronisk leversjukdom med eller utan levermalignitet på respektive transplantationsenhet.

För patienter som är svårt leversjuka som inte uppfyller kriterierna för ”high urgent call” kan respektive transplantationsenhet gå ut med en s.k. ”**kind request**”, dvs. en vädjan om att erhålla en lever från övriga transplantationsenheter i Norden. Detta är dock inte ett tvingande krav såsom det är vid ”high urgent call”.

**Tabell 7: Gräns för organsvikt enligt CLIF-SOFA-score**

Organ	Gräns för organsvikt
Lever	Bilirubin $\geq 205$
Njure	Kreatinin $\geq 177$ eller dialys
CNS	Leverencefalopati $\geq 3$
Koagulation	INR $\geq 2,5$ eller TPK $\leq 20 \times 10^9/l$
Cirkulation	Dopamin/dobutamin/adrenalin/noradrenalin/terlipressin i inotropiskt syfte
Lunga	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq 200$ eller SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq 214$

**Tabell 8:** Gradering av ACLF utifrån antalet organsvikter och predikterad 28-dagarsmortalitet vid olika-ACLF grader (*Blåmarkerad område motsvarar prioriterade patienter*)

Organ	28-dagars dödlighet	ACLF-gradering
Ingen organsvikt	4,4%	Ingen ACLF
En organsvikt (ej njure), krea < 133, ingen HE	6,3%	Ingen ACLF
Enbart njursvikt	18,6%	ACLF 1
En organsvikt (ej njure), krea 133-177, och/eller HE	27,7%	ACLF 1
2 organsvikter	32,0%	ACLF 2
3 organsvikter	68,0%	ACLF 3
4-6 organsvikter	88,9%	ACLF 3

Dokumentet Lathund för Nationellt prioriteringssystem för levertransplantation vid ACLF  $\geq 3$  **respektive** Nationellt samarbete (Stockholm-Göteborg) för allokering av levergraft till de allra svårast sjuka patienterna med levercirros som utvecklat "akut-på-kronisk leversvikt" finns på respektive transplantationsenhets hemsida.

Jourhavande transplantationskoordinator ansvarar för att anmäla den leversjuka patienten till rätt väntelista i enlighet med det medicinska beslutet.

Transplantationskoordinatören har fortlöpande kontakt med övriga transplantationsenheter i Sverige, Norden och norra Europa.

## 6.2 Patientselektion vid organerbjudande

Vid organerbjudande kontaktas ansvarig levertransplantationsbakjour på respektive transplantationsenhet. Under förutsättning att ingen enhet har en patient på "high urgent call" alternativt patient på den nationella väntelistan väljs en lämplig patient från den centerbaserade väntelistan. I allmänhet väljs patient inom samma blodgrupp som donatorn har. Blodgruppsinkompatibel levertransplantation tillämpas med stor restriktivitet och är idag ett alternativ endast vid akuta situationer. Grundprincipen vid val av patient är att välja den patient som har störst medicinskt behov av levertransplantation, dvs. den som är sjukast. Båda sjukhusen har samma selektionskriterier för sjuklighet såsom MELD-och CTP-score samt

tumörbörda. Andra faktorer av betydelse är storleksanpassning, förväntad kall ischemitid, eventuella riskfaktorer hos donatorn samt väntetid. Val av patient sker enligt prioriteringsprinciper med hänsyn till sjuklighet enligt punkt 6.2.1.

### 6.2.1 En donatorslever allokeras enligt följande ordningsföljd:

1. ”High urgent call” (bindande)
2. Vädjan (”kind request”, icke-bindande)
3. Pediatrisk donator eller delbar lever (”split”) innebär att organet bör erbjudas till pediatrisk patient enligt Scandiatransplants regler (bindande).
4. Återbetalning av lever efter det att man tagit emot en lever från andra centra. En skuld skall betalas tillbaka med 1: a tillgängliga lever i samma blodgrupp eller enligt överenskommelse. Om en transplantationsenhet tillfälligt önskar avstå från att återbetala en skuld pga. svårt leversjuk patient på den egna väntelistan skall detta diskuteras mellan de två transplantationsenheternas bakjourer och skälet till avsteg noteras (bindande).
5. Nationellt prioriteringssystem för levertransplantation vid ACLF $\geq$ 3.
6. Centerbaserad levertransplantation.

### 6.2.2 Vid centerbaserad levertransplantation allokeras levern enligt följande principer:

- **Blodgruppsanpassning:** Blodgruppsidentisk transplantation eftersträvas. I vissa situationer godkänns transplantation över blodgruppsgränserna.
- **Angelägenhetsgrad:** Graden av leversvikt och/eller levertumörbörda.
- **Graftstorlek:** Storleksanpassning mellan donator och recipient.
- **Donatorsålder:** Äldre donatorslevar ges om möjligt till äldre mottagare och unga donatorslevar till yngre mottagare.
- **Väntetid:** Om flera likvärdiga patienter finns tillgängliga på väntelistan så styr väntetiden allokeringen.

## 7 KIRURGISK TEKNIK

Den kirurgiska tekniken för levertransplantation är höggradigt standardiserad och genomförs på ett systematiskt sätt. Eventuella avvikelser från ”standardmetoden” görs som regel endast då patient- eller donatorleverns anatomi så kräver. Systematisk utprovning av ny teknik vid enstaka delmoment kan förekomma men detta skall ske på ett standardiserat sätt så att eventuella resultatskillnader lätt kan utvärderas.

### 7.1 Kall ischemitid

Den kalla ischemitiden är tiden från det att levern kyls ner med preservationslösning i donatorn tills att blodcirkulationen till levern släpps på i mottagaren. Syftet med preservationslösning är att förhindra cellskada när levern är utan cirkulation. Man skall eftersträva kort kall ischemitid då förlängd ischemitid är en riskfaktor för graftdysfunktion.

### 7.2 Grundprinciper för hepatektomi

Recipientoperationen inleds vanligen med mobilisering av levern genom delning av samtliga leverligament. Gastrohepatiska ligamentet delas och eventuell accessorisk artär till lateralsegmentet identifieras och delas separat nära levern. I detta skede kan det vara lämpligt att börja dela strukturerna i det hepatoduodenala ligamentet, vanligen gallgång och tillhörande små kärl delas först följt av leverartären. Delningar skall ske levernära så att tillräcklig längd på recipientstrukturerna i hilus erhålls. Till slut återstår bara portavenen och den frias över några centimeters längd och gärna distalt förbi bifurkationen mot höger och vänster leverlob. Om det i detta skede föreligger blödningsproblematik kan man överväga att anlägga en tillfällig portocaval shunt som minskar den portala hypertensionen. Härfter frias levern från vena cava och suprahepatiska samt infrahepatiska vena cava säkras för att vid behov kunna klampa.

Levern är nu klar att tas ut. Detta sker endera efter klampning av supra- och infrahepatiska vena cava för traditionell vena cava-anastomosering eller delning av levervenerna för ”piggy back”- anastomosering. Klippet bör ske en bit in i leverparenkymet på kranialsidan för att få tillräcklig längd.

### 7.3 Rutin för implantation

#### 7.3.1 Vena cava anastomosering

Implantationen inleds med endera en övre och nedre cavocaval anastomos med vanligen icke-resorberbara suturer eller en cavocaval anastomos med ”piggy-back” teknik. Detta kan göras endera till en levervenskuff alternativt sida-sida på vena cava. Efter cavaanastomosen/erna delas den tillfälliga porto-cavala shunten alternativt avslutas en eventuell ”porta-bypass” om endera av dessa föreligger.



### 7.3.2 Vena porta anastomosering

Recipient- samt donatorsportan längdanpassas. Det är viktigt att denna anastomos inte blir för lång eller för kort eftersom det kan leda till flödesproblem. Vanligen minskar man draget i retraktorerna samt polstrar upp med dukar bakom levern så den intar den tänkta positionen vilket underlättar att bestämma längden på portan. Innan implantationen påbörjas eller anastomosen påbörjas är det viktigt att förvissa sig om att flödet i recipientportan är bra och inte reducerat eller påverkat av eventuella portatromboser. Anastomosen sys med fördel med hörnsuturer och icke-resorberbara suturer och det är här viktigt att undvika mindre rotation då även detta påverkar flödet. En ”growth-factor” motsvarande diametern på kärlet bör lämnas vid knytning av den fortlöpande suturen för att möjliggöra dilatation av anastomosen i samband med reperfusion. Alternativt kan man avvakta med att knyta anastomosen tills efter reperfusion och en dilatation av anastomosen skett. Det är viktigt att man innan vena porta anastomoseras kontrollerar utflödet ur portan och att eventuella tromber spolats ut. Är levern perfunderad med kaliumrik preservationslösning är det viktigt att denna spolats ut innan levern reperfunderas. Cirkulationen släppas på genom avlägsnande av portaklämmaren och cavaklämmaren. Blodtrycksfall och bradykardi är förhållandevis vanligt i detta skede och även tillfälligt hjärtstillestånd kan förekomma.

### 7.3.3 Arteria hepatica anastomosering

Recipientartären friprepareras i proximal riktning för att identifiera ett kärl av god kaliber och kvalitet. För att minska risken för förträngningar i anastomosen eftersträvas att skapa vida anastomoser t.ex. genom så kallade artärpatchar både på graft- och mottagarartären. Artären hanteras med stor omsorg för att inte riskera intimaskador. Anastomosen kan vanligen sys med fortlöpande, icke-resorberbara suturer. Som med vena porta anastomosen kan man med fördel avvakta med att knyta artäranastomosen tills efter reperfusionen för att minska risken för att skapa en anastomosstriktur. Vid gracila förhållanden kan det vara en fördel att i stället sy anastomosen med enstaka suturer. Även för artäranastomosen är det viktigt att längden blir så naturlig som möjligt och att man eftersträvar att artären inte riskerar att knickas efter att anastomosen är sydd och hakarna har släppts.

I vissa fall kan det vara befogat att överväga att reperfundera artärcirkulationen samtidigt eller före portavencirkulationen. Anledningen är endera att minska risken för gallgångsischemi framförallt på ”extended criteria donor” (ECD) eller ”donation after circulatory death” (DCD) donatorer eller att man befarar att portatillflödet kan bli inadekvat och kräva någon form av anastomosrevison. I dessa fall är det betryggande att levern har en bra arteriell cirkulation och inte utsätts för ytterligare ischemi.

Innan operationen avslutas kan man med fördel mäta flöden i vena porta och leverartär med doppler. Portaflödet bör helst överstiga 1 l/min och artärflödet 300 ml/min men även lägre värden kan accepteras om anastomoserna ser bra ut.

### 7.3.4 Gallgångsrekonstruktion

Kolecystektomi på donatorslevern görs på sedvanligt sätt. Gallgångsrekonstruktionen görs

endera som gallgång-gallgångsanastomos (hepatiko-koledokostomi) eller som en hepatikoenterostomi, vanligen hepatikojejunostomi även om andra alternativ, utifrån kirurgtekniska aspekter, kan behöva övervägas. För att säkerställa god cirkulation i gallgången kortas graft och mottagargallgång tills man får en god blödning i småkärlen kring choledochus. Anastomosen sys därefter med enstaka resorberbara suturer. Behovet av internt anastomosdrän/stent avgörs från fall till fall. Hos patienter med PSC eller med annan extrahepatisk gallvägssjukdom väljer man vanligen att i stället göra en hepatikojejunostomi. Även här bedömer ansvarig transplantationskirurg huruvida det finns behov av anastomosdrän/stent.

Operationen avslutas därefter med noggrann kontroll av hemostas och en utgångsleverbiopsi. Vanligen anbringas ett eller flera bukdränage och bukväggen och huden försluts enligt sedvanliga kirurgiska principer.

## 8 ANESTESI VID LEVERTRANSPLANTATION

### 8.1 Operativt ingrepp

Det kirurgiska ingreppet vid levertransplantation delas in i tre faser:

- I. preanhepatiska fasen
- II. anhepatiska fasen
- III. neohepatiska eller postanhepatiska fasen.

Under **fas I** fridissekeras patientens gamla lever. Den inflammatoriska processen i buken och/eller tidigare genomförda bukoperationer kan leda till sammanväxningar med efterföljande risk för blödning. Även förekomst av varicer som utvecklas hos cirrotiska patienter eller patienter med portatrombos ger en ökad blödningsrisk. Koagulationspåverkan med bl.a. förlängt INR och trombocytopeni innebär inte nödvändigtvis en ökad risk för blödning. Patienter med leversjukdom utvecklar ofta så kallad ”re-balanserad hemostas”, beroende på jämlig brist av faktorer som påverkar både pro- och antikoagulation.

Under **fas II** är patienten helt utan lever. Fas II kan genomföras med olika kirurgiska tekniker: cavapreserverande tekniken som också kallas ”piggy back”-teknik eller mer sällan med total avstängning av vena cava eller med hjälp av extern veno-venös by-pass där blodet shuntas från v. femoralis och vena porta till vena axillaris/vena cava superior. Fas II avslutas med att blodflödet släpps på till den nya levern.

Under **fas III** görs arteria hepatica- och choledochusanastomosen. Operationen avslutas med noggrann blodstillning.

### 8.2 Anestesi

I lämpliga fall, dvs. hos patienter utan koagulationspåverkan, kan EDA (epiduralanestesi) läggas innan anestesiinduktion för postoperativ smärtlindring.

Levertransplantation genomförs i generell anestesi, baserad på inhalationsanestesi med intermittent tillförsel av opiater och muskelrelaxantia.

Korrekt och noggrann uppläggnings av patienten på operationsbordet, som förebygger nedkylning och/eller tryckskador, sker enl. lokala rutiner.

Monitorering före anestesiinduktion består av standardövervakning med 5-avlednings-EKG, icke-invasiv blodtrycksmätning, pulsoxymetri, samt speciella elektroder för distans-defibrillering/pacing som placeras på patientens rygg och bröstorg.

Under inledningen av anestesi så erhåller patienten ventrikelsond och KAD med inbyggd temperaturmätning, dubbla artärkatetrar, två grova centrala venkatetrar samt perifera infarter. Hemodynamisk monitorering sker antingen med en pulmonaliskateter kopplad till Vigilance® utrustning eller med PICCO-kateter kopplad till PICCO-modul. Hemodynamisk monitorering kan kompletteras med transesofageal ekokardiografi (TEE).

På grund av risk för stor intraoperativ blödning vid levertransplantation används rutinmässigt en avancerad utrustning för uppvärmning och snabb tillförsel av vätska och blodprodukter. Om inga kontraindikationer föreligger används CellSaver®, ett avancerat system för autotransfusion av erythrocyter.

### 8.3 Intraoperativ handläggning

Levertransplantation har historiskt sett varit förenad med en omfattande blödning och behov av extensiv tillförsel av blodprodukter. Risker i form av sämre graft- och patientöverlevnad relaterade till användning av både erythrocytkoncentrat, plasma och trombocytkoncentrat har uppmärksamats. Implementering av såväl kirurgiska som anesthesiologiska blodbesparande tekniker har de senaste åren lett till en minskad intraoperativ blödning och följaktligen till en minskad användning av alla blodprodukter. Anesthesiologiska blodbesparande tekniker innebär dels mer restriktiv vätsketillförsel, dels restriktiv tillförsel av blodprodukter, baserad på predefinierade mål, klinisk bild samt användning av tromboelastometri (ROTEM®) som möjliggör en riktad terapi vid blödning.

Intraoperativ vätskebehandling hos vuxna patienter syftar på ett centralt venttryck (CVP) mellan 5 och 10 cm H<sub>2</sub>O i den preanhepatiska fasen av operation. Vätskerestriktion minskar levervens- och portatrycket, underlättar dissektionsfasen och därmed minskar risken för intraoperativ blödning. Mer restriktiv vätsketerapi minskar dessutom risken för spädningskoagulopati. Inför påsläpp av cirkulationen till den nya levern samt i den neohepatiska fasen ökas vätsketillförsel för att uppnå normovolemi.

Nackdelen med en restriktiv vätsketillförsel är ett ökat behov av vasopressor. Eftersom levercirros innebär hyperdynamisk cirkulation med hög hjärtminutvolym och samtidigt perifer vasodilatation, är noradrenalin ett förstahandsval.

Indikation för transfusion av blodprodukter har blivit mer restriktiv de senaste åren. Beroende på patientens komorbiditeter, särskilt hjärtsjukdomar, eftersträvas hemoglobinvärde 70–100 g/l. Trombocytdysfunktion förekommer ofta hos leversjuka patienter. Internationellt accepterat gränsvärde för trombocyter är  $50 \times 10^9/l$ .

Plasma ges aldrig i profylaktiskt syfte eftersom det inte har påvisats något samband mellan preoperativa koagulationsprover och intraoperativ blödning.

ROTEM® gör en funktionell bedömning av koagulation och används rutinmässigt vid levertransplantation. ROTEM® är den enda tekniken som kan visa hyperfibrinolys.

Leversjukdom är ofta förenad med elektrolyt- och glukosrubbingar. Det är viktigt att undvika acidosis, hyperkalemi, hypo- eller hyperglykemi, samt hypokalcemi.

## **8.4 Intraoperativ provtagning**

Blodprover, blodgaser, koagulationsprover samt ROTEM® prover tas intraoperativt enl. lokala rutiner.

## **8.5 Operativa faser med anesthesiologiska problem**

### **8.5.1 Preanhepatisk fas**

I den preanhepatiska fasen finns risk för blödning beroende på sammanväxningar efter tidigare bukoperationer, inflammatoriska processer i buken, varicer, samt brist på koagulationsfaktorer. Stora vätskeskift kan ske vid dränering av eventuell ascites.

### **8.5.2 Anhepatisk fas**

Anhepatisk fas, när patienten är helt utan lever, innebär allvarlig påverkan på cirkulation, koagulation, metabolism och elektrolyt-, samt syrabasbalans. Cirkulationspåverkan beror till stor del på vilken kirurgisk teknik som används. Med kirurgisk piggy back teknik, som har blivit en standardteknik, bevaras till stor del cirkulationen genom vena cava, vilket avsevärt minskar cirkulationspåverkan. I vissa fall är total avstängning av vena cava inferior nödvändig, vilket påverkar venöst återflöde och minskar hjärtminutvolym med 40–50%. Det kan leda dels till hjärtsvikt med blodtrycksfall och dels till stas i nedre kroppshalvan med njursvikt och ökad blödning. Alltmer sällan används extern veno-venös bypass som minskar cirkulationspåverkan jämfört med total avstängning av vena cava inferior, eftersom hjärtminutvolymen sjunker med enbart 20–30%, men samtidigt ökar risken för nedkylning, hemolys, och tromboembolism.

### **8.5.3 Påsläpp på cirkulationen - reperfusion**

Den mest kritiska tidpunkten under operationen, är när man släpper på cirkulationen genom den nya levern. Det så kallade postreperfusions syndromet definieras som minst 30% sänkning av medelartärtrycket som varar längre än 1 minut och uppkommer under de första 5 minuterna efter påsläpp. Bland orsakerna nämns donatorslever, samt frisättning av olika ämnen, såsom cytokiner, kalla och acidotiska produkter, vasoaktiva och kardiodepressiva substanser.

Profylax och behandling av postreperfusionsyndromet består av vasopressorer, korrigerande av acidosis, högt kalium och lågt kalcium, samt volymsubstitution vid behov. Det är viktigt att skilja på blodtrycksfall orsakat av hjärtsvikt och minskad systemvaskulär resistens och blodtrycksfall orsakat av blödning från de stora kärlanastomoserna eftersom resuturering oftast kan få kontroll på blödningen.

#### **8.5.4 Neohepatisk fas**

I denna fas av operationen brukar patientens tillstånd stabiliseras. Detta kräver dock att den nya levern börjar fungera, annars är det risk för problem med bland annat koagulation, acidosis och hjärtsvikt.

Utöver blödningsrisken från kärlanastomoser kan hyperfibrinolys förekomma. En viss grad av hyperfibrinolys är nyttig för att lysa koagler som bildas i den transplanterade levern.

Oftast krävs ingen behandling, men vid kraftigare blödning och hyperfibrinolys diagnostiserad med ROTEM® ges cyklokapron. Hyperfibrinolys är ofta associerad med hypofibrinogenemi och ska behandlas enligt sedvanliga rekommendationer.

### **8.6 Anestesiavslutning**

Efter avslutad operation överförs patienten till intensivvårds-/postoperativavdelningen för fortsatt vård. Många patienter kan väckas och extuberas redan på operationsbordet. Kort operationstid, mindre blödning, normal kroppstemperatur och stabil cirkulation hos en patient utan väsentliga kardiopulmonella riskfaktorer, skapar förutsättningar för en tidig extubation på operationsbordet. Om extubation inte är möjlig, överförs patienterna till intensivvårdsavdelningen för ”delayed extubation”.

## **9 PRE-, PER- OCH POSTOPERATIV LÄKEMEDELSHANTERING**

### **9.1 Rutiner för ordination av läkemedel pre-, intra- och postoperativt**

All läkemedelshantering sker enligt respektive transplantationsenhetens sjukhusövergripande rutiner.

#### **9.1.1 Antibiotikaprofylax**

Till vuxna patienter:

- Injektion cefotaxim 1 g x 4 iv samt inj ampicillin 1 g x 4 iv, alternativt
- Injektion piperacillin/tazobactam 4g x 3 iv, alternativt
- Injektion meropenem 0.5–1.0g x 3 iv (vid PC-allergi)

Första dosen ges 30–60 min före operationsstart och profylaxen ges vanligen under 2 dygn

postoperativt.

Förlängd antibiotikaprofylax kan övervägas vid komplicerande tillstånd, t.ex. vid incidentell tarmperforation i anslutning till recipientoperationen eller om donatorn uppvisat tecken till allvarlig infektion.

### **9.1.2 Antimykotikaprofylax**

I normalfallet ges ingen profylax före, under eller efter transplantationen.

Vid komplicerande förhållanden såsom retransplantation, levertransplantation vid akut leversvikt eller transplantation med gallvägsanastomos till tarm såsom hepatikojejunostomi (Roux-en-Y) kan profylax övervägas.

### **9.1.3 Immunsuppression**

Patientens immunsuppressiva protokoll är som regel beroende av grunddiagnos, tiden sedan transplantationen, patientens benägenhet för avstötning samt uppkomna biverkningar till medicineringen.

### **9.1.4 Induktionsbehandling**

Induktionsbehandling ges profylaktiskt i det tidiga perioperativa skedet.

- Injektion metylprednisolon 0.5–1.0 g x1 iv peroperativt.
- Injektion basiliximab 20mg iv x1 peroperativt samt dag 4 postoperativt (enligt lokal praxis).
- Anti-thymocytglobulin kan övervägas som induktionsbehandling i särskilda fall och ersätter då vanligtvis basiliximab.

### **9.1.5 Underhållsbehandling**

- Kalcineurinhämmare (CNI, takrolimus alternativt ciklosporin A) peroralt med start dag 1-5 postoperativt med dosering enligt koncentrationsbestämning.
- Mykofenolatmofetil (MMF) 1g x 2 peroralt med start dag 1 postoperativt (dosjustering vid behov).
- Eventuell prednisolon peroralt med start dag 1 postoperativt (enligt lokal praxis).

Underhållsbehandling innebär vanligen CNI-behandling i kombination med en antimetabolit (MMF, azatioprin) med eller utan steroider. Vid njursvikt eller levermalignitet i explantatet kan basbehandling med en mTOR-inhibitor (everolimus, sirolimus) vara ett alternativ. Underhållsbehandling ges de första månaderna i högre doser och trappas därefter successivt ner. Behandlingen individualiseras beroende på rejektionstendens, biverkningar av

immunsuppressionen såsom infektioner, njurpåverkan och ”New Onset Diabetes after Transplantation” (NODAT) samt underliggande leversjukdom.

## 9.1.6 Rejektionsbehandling

### 9.1.6.1 *Akut rejektion*

Rejektionsdiagnosen ställs med akut leverbiopsi. Graden av rejektion enligt Banff-kriterier samt eventuell samtidig infektion styr val av rejectionsbehandling.

- Ökning av den basala immundämpningen, och/eller
- Injektion metylprednisolon 0.5g x1 iv i 3 dagar (upprepas vid behov), eventuellt följt av en peroral prednisolonkur (enligt lokal praxis). Eller
- Injektion metylprednisolon 1gx1 följt av nedtrappning enligt lokal praxis.

### 9.1.6.2 *Steroidresistent akut rejektion*

- Injektion antitymocyoglobulin iv i 3–14 dagar (dosering enligt FASS).

### 9.1.6.3 *Kronisk rejektion*

Diagnosen ställs med leverbiopsi. Evidensen för hur kronisk rejektion skall behandlas är mycket begränsad. Vid kronisk rejektion bör man utreda eventuell följsamhetsproblematik. Vanligen ökar man den basala underhållsbehandlingen t.ex. genom ökning av doser och/eller tillägg av ytterligare immunsuppressivt läkemedel.

## 9.1.7 CMV-profylax

Om donatorn är CMV IgG-positiv (serologisk titer >100) och mottagaren är CMV IgG-negativ (serologisk titer ≤ 100) skall patienten ordinerats CMV-profylax med valganciklovir i 3–6 månader (dosering enligt FASS).

Om mottagaren är CMV IgG-positiv (serologisk titer >100) kan CMV-profylax med valganciklovir i 3 månader övervägas (dosering enligt FASS).

Om donatorn och mottagaren båda är CMV IgG-negativa (serologisk titer ≤ 100) behövs ingen CMV-profylax.

Profylaxen bör inledas inom 10 dagar efter transplantationen men behöver inte ges under de allra första dagarna om lever- och/eller njurfunktionen är påverkad. Koncentrationen av ganciklovir i serum kan bestämmas vid misstanke om toxicitet.

## 9.1.8 Pneumocystis jiroveci profylax

Som profylax mot pneumocystis jiroveci ges sulfametoxazol/trimetoprim 400/80mg, 1 x 1, po under minst 6 månader postoperativt. Profylaxen kan med fördel insättas någon vecka efter

transplantationen när njur- och leverfunktionen i regel stabiliserats. Dosjustering ska göras vid nedsatt njurfunktion.

Patienter med allergi mot sulfametaxazol eller trimetoprim bör i stället erhålla profylax med Pentamidin-inhalation, 300mg x 1/månad under minst 6 månader.

### **9.1.9 Hepatit B-profylax**

Nationella riktlinjer för behandling av hepatit B på väntelista samt profylax och behandling pre- samt postoperativt är framtagna för 2019 (se referensgruppen för antiviral terapi (RAV), ”*Läkemedelsbehandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn 2019*”, [www.sls.se/rav](http://www.sls.se/rav)).

### **9.1.10 Hepatit C-behandling**

Nationella riktlinjer för behandling av hepatit C på väntelista samt behandling pre- och postoperativt är framtagna under 2017 på uppdrag av RAV (se referensgruppen för antiviral terapi (RAV), ”*Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2017*”, [www.sls.se/rav](http://www.sls.se/rav)).

### **9.1.11 Tuberkulosbehandling**

Organtransplanterade personer har en 36–74 gånger högre risk att aktivera en latent tuberkulos (TBC). Aktiv TBC efter organtransplantation får ofta ett atypiskt förlopp och extrapulmonell TBC är betydligt vanligare hos dessa patienter. Behandling av aktiv TBC efter organtransplantation kan bli komplicerad pga. interaktioner med immunsuppressiva läkemedel och toxicitet (framförallt leverpåverkan). Patienter med latent eller aktiv TBC skall diskuteras med infektionskonsult.

### **9.1.12 Trombosprofylax**

Typ av - samt tidpunkt för trombosprofylax sker enligt rutiner på respektive transplantationsenhet och ordineras av operatören. Faktorer såsom grundsjukdom, eventuell blödningsproblematik, koagulationsstatus, antal och komplexitet på artäranastomoser, storlek på kärlen samt resultatet av flödesmätningen har betydelse. Som leverartärtrombosprofylax ges vanligen acetylsalicylsyra 75 mg x 1 under det första året. Eventuell fortsatt profylax bedöms utifrån övriga riskfaktorer.

### **9.1.13 Ulcusprofylax**

Levertransplanterade patienter ska om inga kontraindikationer finns erhålla gastrit-/ulcusprofylax under det peri- och tidiga postoperativa förloppet. Det är viktigt att komma ihåg att sätta ut profylaxen när situationen stabiliserats eftersom sänkning av magsyran kan medföra negativa effekter med bland annat ökad infektionsrisk.



## **10 IVA-VÅRD EFTER LEVERTRANSPLANTATION PÅ VUXEN**

### **10.1 Intensivvård av vuxna efter levertransplantation**

En patient med preoperativt gott vitalfunktionsstatus som genomgår elektiv transplantation utan större blödning eller komplikationer behöver basal postoperativ vård jämförbar med andra större kirurgiska ingrepp. Specifikt för levertransplanterade är ultraljudsundersökning av arteriellt och venöst leverblodflöde under första postoperativa dygnet samt kontroll av labstatus tills man kan bedöma att transplantatet fungerar. Normalpatienten extuberas på operation och behöver postoperativ titrering av intravenös eller epidural smärtlindring. Förväntad vårdtid är upp till ett dygn. Beroende på lokala förhållanden avseende utrustning, bemanning och kompetens kan denna patientkategori eventuellt vårdas på postoperativ avdelning.

Om preoperativ svikt i vitalfunktioner föreligger eller om perioperativa påfrestningar uppstår blir situationen en annan med behov av intensivvårdsstöd till flera vitalfunktioner. Den sviktande levertransplanterade patienten behöver ofta lång vårdtid. Encefalopati, svårdeleterade sepsisepisoder och löpande bedömning av leverns funktion kräver speciell uppmärksamhet. Stöd till andra vitala funktioner som njurfunktion, respiration och cirkulation följer basala principer och specificeras inte närmare i nedanstående anvisningar men svikten är ofta långvarig. Inte minst bidrar även preoperativ undernäring och/eller sarkopeni samt långdragen katabolism till att det blir långa vårdförlopp som kan kräva extra uthållighet med intensivvårdsinsatserna.

### **10.2 Seding**

Kortverkande medel med ingen eller låg risk för ackumulering vid lever/njursvikt är att föredra. Remifentanyl, propofol och klonidin används doserade till effekt som monitoreras systematiskt med RASS eller annan skala.

### **10.3 Smärtlindring**

Smärtbehandlingen baseras på intravenösa opiater och alfa2-stimulerare. Paracetamol ges normalt men i reducerad dos eller inte alls om leverfunktionen är nedsatt. NSAID:s skall inte användas. EDA är sannolikt inte anlagd på en sviktande patient men om den finns skall den sitta kvar och kan användas.

### **10.4 Ventilation**

Normoventilation med så skonsamma inställningar som möjligt eftersträvas för att undvika ventilatorinducerad lungskada. Understödd spontanandning är att eftersträva så snart cerebral funktion så tillåter men observans på eventuell oönskad ökning av andningsarbetet pga. excitation vid encefalopati i regress. Extubationsbedömning tar speciell hänsyn till

muskelkraft, svalgfunktion och hostförmåga. Efter extubation påbörjas andningsträning mot speciellt utprovad in-och utandnings motstånd (IR-PEP) på mask eller munstycke.

Om patienten varit preoperativt encefalopatisk och ett långt IVA-förlopp förutses kan tidig tracheostomi övervägas för att minska farmakologisk belastning av sedativa. Ett speciellt problem hos ett fåtal patienter är hepatopulmonellt syndrom där upparbetade pulmonella kärl ger shuntning av blod med venös tillblandning och hypoxi till vänster kammare med sänkt syresättning i arteriellt blod som följd. Syresättningen sjunker framför allt i sittande då de basala shuntarna dilateras. Enda botande behandling är levertransplantation men regress av shuntarna kan ta lång tid.

## 10.5 Cirkulation

Initialt kan lätt hypovolemi föreligga efter operationen. Normovolemi med god organperfusion utan extravasal ödembildning eftersträvas. Efter att ren hypovolemi korrigerats upprätthålls perfusionstryck med noradrenalin till MAP 60–70 mmHg om vasoplegi föreligger. Monitorering av central och perifer cirkulation är nödvändig med de metoder som används på respektive center. Den makrocirkulatoriska profilen som eftersträvas är som vid andra svikttillstånd dvs. normal organperfusion utan kardiell överbelastning eller riskabel perifer vasokonstriktion. Inotroper och vasopressorer doseras till avsedd effekt. Om uttalad preoperativ leversvikt förelegat kan en hyperdynamisk cirkulationsbild med hög hjärtminutvolym förväntas och risken för myokardischemi bör beaktas. Betablockad kan vara av värde om biverkningar kan undvikas.

## 10.6 Blödning och koagulation

Vid akut preoperativ leversvikt är de flesta koagulationsfaktorer rubbade men för det mesta råder hemostas. Postoperativt avgörs behandlingsstrategin främst av hur blödningsvolym och koagulationsförmåga uppträtt peroperativt. Normal kroppstemperatur återställs snarast om hypotermi uppkommit. Vid fortsatt stor koagulopatiskt betingad blödning behöver oftast trombocyter och fibrinogen substitueras. För övriga koagulationsfaktorer har plasma det bästa balanserade innehållet om blödningen är kritisk. Koncentrat av Faktor VIII med von Willebrands faktor respektive aktiverad faktor VII kan ge oönskad trombogenicitet och är ett sistahandsalternativ.

Upprepad tromboelastometri används för att följa koagulationsförmågan men metoden har begränsningar. Den kan inte skilja mellan trombocytopeni och trombocyt dysfunktion (vilken i sig inte alltid kan avläsas ur tromboelastogrammet) och effekt av warfarin eller lågmolekylärt heparin samt hypotermi syns inte in vitro. Om koagulationsförmågan optimerats så långt möjligt kan fortsatt blödning bero på lokal fibrinolys och exploration med tömning av hematoma kan vara nödvändigt för att nå effektiv hemostas. Efter massiva transfusioner och/eller vid höggradig inflammation är risken för trombos stor och så snart eventuell blödning upphört sätts lågmolekylärt heparin in i normal profylaxdos.

## 10.7 Vätskebalans

Ren hypovolemi till följd av blödning behandlas med adekvata transfusioner. Dehydrering korrigeras om sådan fortfarande föreligger. Ödem måste undvikas framförallt med tanke på den nytransplanterade levern och njurarna men också för lungor och perifer vävnad. Dränförluster ersätts fullt ut första dygnet. Vid markerat proteinläckage kan albumin komplettera vätskesubstitution med Ringer-Acetat. Om patienten är anurisk och har dialys gående måste vätsketillförseln balanseras mot vattenborttaget. Viktmål uppskattas från preoperativ vikt minus eventuell ascites och transplantatvikt överstigande den avlägsnade levern.

## 10.8 Njurfunktion

Risken för postoperativ njursvikt är stor. Mål för urinproduktion är för de flesta 1–1,5 ml/kg/timme. Vid otillräcklig urinproduktion korrigeras hypovolemi i första hand innan diuretika prövas i försiktig dos. Dialys (CRRT) startas direkt vid uppenbar multiorgansvikt med normal dialysdos.

## 10.9 Buk

Dränförluster ersätts till normovolemi med beaktande av proteinläckage, se ovan. Ascitesbildning pågår ofta flera dagar hos patienter med preoperativ ascites men om volymerna inte avtar kan cavografi med wedge-tryckmätning behöva utföras för att lokalisera var i leverns venösa cirkulation trycket är förhöjt. Ultraljud görs under första dygnet för kontroll av blodflöden i de anastomoserade kärlen, speciellt viktigt är att bedöma flödet i leverartären. V-sond lämnas in situ för administrering av läkemedel samt tidig enteral nutrition och avlägsnas först när patienten uppnått säker egen sväljningsförmåga och tarmen är igång. Vid längre vårdförlopp byts V-sond till clinifeedingsond såvida inte något läkemedel som inte kan administreras i litet lumen hindrar detta. Om patienten behöver sond på vårdavdelning byts V-sonden till clinifeeding före utskrivning från IVA.

## 10.10 Nutrition

Initialt behövs endast glukos. Näringstillförsel, antingen enteralt via sond eller oralt, bör startas inom 12–24 timmar om inte kontraindikation finns. Vid intensivvårdsbehov längre än fem dygn tas ställning till om kompletterande parenteral nutrition behövs. Vid undernäring bör dock tidigare start av parenteral nutrition övervägas i de fall enteral/oral näring inte kan ges. Energibehov beräknas från gällande algoritmer (formler) eller mätningar (kalorimetri). Blodsocker kontrolleras löpande och hålls under kontroll med sedvanlig insulininfusion om nödvändigt.

## 10.11 Antimikrobiell behandling

Patienter som transplanteras från väntelistan får profylax beroende på grunddiagnosen. För den intensivvårdskrävande patienten sätts antibiotika och antimykotika in vid indikation om leversvikt pågår postoperativt eller så fortsätter bredspektrumbehandling som redan satts in pga. preoperativ leversvikt. Sepsisepisoder kan uppträda med mycket subtila fysiologiska effekter som temperaturförlust eller lätt hypotoni varför frekventa odlingar är indicerade. Avsmalning av antimikrobiell behandling är önskvärt så fort agens identifierats. Insättning av nya preparat bör ske endast för påvisat agens men vid långa förlopp ökar risken för infektion med annars lågvirulenta agens och ibland måste sådana behandlas på antaganden utan odlingssvar. Antiviral terapi kan bli aktuell, ofta vid reaktivering av latent infektioner under immunsuppression och styrs efter virustitrar.

## 10.12 Immunsuppression

Kompositionen av immunsupprimerande läkemedel följer fastslagna program för olika diagnoser men anpassas även till patientens övriga medicinska situation. Dosering och administrering på regelbundna klockslag är avgörande. Om enteral administrering via V-sonden inte fungerar t.ex. pga. ocklusion eller fel läge så måste problemet korrigeras utan dröjsmål. Regelbundna koncentrationsbestämningar av kalcineurinhämmare utförs på morgonen enligt rutin utan speciell ordination. Rejektionsbehandling med steroider eller antithymocytglobulin kan tillkomma.

## 10.13 Leverfunktion

Den transplanterade leverns tillstånd och funktion måste bedömas fortlöpande. Initialt görs ultraljudskontroll av levercirkulationen och även om den första undersökningen varit normal måste den upprepas senare vid misstanke om dysfunktion till följd av arteriell ischemi eller portatrombos. Normalt laktat i blod talar för att levern har åtminstone viss nedbrytningsförmåga men ett förhöjt värde kan vara svårt att tolka i en multiorgansviktssituation. Eventuell ökad anaerob produktion perifert eller regionalt eller amininducerad aerob syntes av laktat måste vägas mot en eventuellt nedsatt metabol förmåga hos levern. Förhöjda nivåer av ammoniumjon i blod vittnar mer specifikt om nedsatt metabol kapacitet men har ofta debuterat preoperativt till följd av svikt i den nativa levern. Ammoniumjon sjunker då över längre tid varför den är mindre användbar för att detektera initial graftdysfunktion. Utebliven hepatocytaktivitet i transplantatet utan kirurgteknisk förklaring förekommer i sällsynta fall som en klinisk uteslutningsdiagnos (primary non-function) med stigande PK-INR, hypotermi och hypoglykemi såsom vid terminal leversvikt. PK-INR är det bästa måttet på leverns syntesfunktion så snart blödning och transfusioner avstannat. I kombination med sjunkande transaminaser (efter eventuell initial höjning pga. preservationsskada) är sjunkande PK-INR tecken på god graftfunktion. En viss bilirubinstegring är att förvänta men om bilirubinet fortsätter att stiga eventuellt med stegring av transaminaser och/eller ALP så måste framförallt rejektion och galläckage uteslutas.

## 10.14 Mobilisering

Mobilisering till sittande och stående vid sängen påbörjas så snart det medicinska tillståndet medger i enlighet med Nationella Riktlinjer för tidig mobilisering av vuxna patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning.

## 11 AVDELNINGSVÅRD

### 11.1 Omhändertagande på vårdavdelning inför transplantation

Ett skyndsamt omhändertagande är ibland nödvändigt för att undvika förlängd ischemitid. Transplantationskoordinatören informerar vårdpersonalen om tidsplanen. Blodprovstagning, EKG, lungröntgen och preoperativ dusch (två gånger med desinficerande medel) genomförs så snart som möjligt. Ansvarig läkare skriver in patienten och ordinerar premedicinering. Sjuksköterskan uppdaterar omvårdnadsstatus. Patienten hålls fastande inför operation och får vid behov vätska intravenöst. Blodsocker kontrolleras på personer med diabetes.

### 11.2 Monitorering av vitala parametrar och omvårdnadsåtgärder efter transplantationen

I okomplicerade fall kan den levertransplanterade patienten överflyttas från intensivvård till avdelningsvård endast något dygn efter operationen. Det är inte ovanligt att det tar längre tid för patienten att stabiliseras varvid tiden på IVA ibland kan bli upp till veckor. På vårdavdelningen krävs fortsatt monitorering av vitala parametrar, vätskebalans, nutrition, tarmfunktion, infektionstecken och symtom på avstötning. Vidare är smärtövervakning, tidig mobilisering, effektiv andningsträning, god nutrition och sårvård viktigt för snabb återhämtning efter en levertransplantation.

Patienten kontrolleras under hela vårdtiden med blodprover, blodtryck, pulsfrekvens, saturation, andningsfrekvens, blodsocker, temperatur och vikt. Om patienten är stabil kan frekvensen på kontrollerna glesas ut. Urinmätning, drän- och vätskeförluster mäts och tillsammans med patientens vätskeintag beräknas vätskebalansen. Avveckling av dränage och katetrar sker successivt. De bör avvecklas så snabbt som möjligt för att minimera infektionsrisken.

De centrala omvårdnadsåtgärderna utgörs huvudsakligen av problem- och riskbedömning. Det föreligger risk för andnings- och cirkulationskomplikationer efter lång anestesi och immobilisering. Vätskebalansrubbningar och undernäring på grund av stor kirurgi, sårläkning och grundsjukdom är relativt vanligt. Njursvikt relaterad till grundsjukdom, stor kirurgi och medicinering måste upptäckas tidigt. Förstoppning till följd av stor kirurgi, medicinering och immobilisering är vanligt. Illamående, munsvamp och högt blodsocker kan uppkomma på grund av immunsuppressionen. Smärta är vanligt de första postoperativa dagarna och måste alltid bedömas, behandlas och förebyggas. Risken för sårinfektioner ökar relaterat till det

operativa ingreppet och immundämpande behandling. Även risken för andra infektioner såsom pneumoni ökar. För patienter med lång konvalescens beaktas risk för tryckskada.

### 11.3 Smärta

Många transplanterade patienter upplever mindre smärta i det initiala postoperativa förloppet jämfört med andra patientgrupper som genomgått stor kirurgi. En förklaring är att de får höga doser steroider under operationen vilket minskar den inflammatoriska reaktionen i operationsområdet. Sårsmärta är trots det vanligt under de första postoperativa dagarna. Några dagar senare kan smärtan från buken tillta i samband med att tarmmotoriken kommer igång. Akut postoperativ buksmärta kan bero på gallläckage. Ryggsmärta är inte ovanligt och kan orsakas av insufficient bukmuskulatur (relaterad till operationssnittet) och immobilisering. Några patienter besvärar sig av smärta i bröstkorgen på buk- och/eller ryggsidan. Orsaken kan vara att leverhakarna under operationen medfört trauma på revben och revbensinfästningar

Det finns olika behandlingsmetoder för smärta efter levertransplantation. Epidural smärtbehandling (EDA) används ibland. EDA är olämpligt för patienter med koagulationsrubbningar. Under behandlingsperioden kontrolleras insticksställe, smärtblockad och motorik regelbundet med hjälp av Bromageskalan. Den epidurala analgetikadosen trappas ut under de första postoperativa dagarna och avslutas vanligen helt inom en vecka. Under nedtrappningsfasen möter man vanligen upp med peroral analgetika.

För de patienter där EDA är olämplig används paracetamol, catapresan och långtidsverkande opiater som grundsmärtlindring och korttidsverkande opiater som komplement. Det första dygnet kan det vara aktuellt att ge intravenös analgetika vid behov. NSAID-preparat och smärtlindrande som innehåller acetylsalicylsyra rekommenderas inte annat än i undantagsfall för transplanterade patienter. Förutom att dessa ökar risken för ulcus/gastrit och sekundär GI-blödning så ökar de även risken för allvarlig njurpåverkan i kombination med de immunsuppressiva drogerna.

### 11.4 Fysisk aktivitet och träning

Kondition och muskelstyrka återkommer inte automatiskt även om leverfunktionen normaliseras. Före transplantationen begränsas många patienter av trötthet. Nu kan det istället vara muskelstyrkan som inte räcker till.

Den andningsträning och mobilisering som påbörjats på intensivvårdsavdelningen fortsätter under vårdtiden på avdelningen. Parallellt med den postoperativa mobiliseringen påbörjas också styrketräning. Det primära syftet med tidig start av styrketräning är att optimera patientens fysiska kapacitet för att ha marginal vid eventuell rejektionsbehandling eller infektionskomplikationer. Den långsiktiga målsättningen är att återfå en för åldern normal styrka och kondition. För patienter som har steroider i sin basala immunsuppression och/eller erhållit rejektionsbehandling med steroider är det viktigt att fokusera styrketräningen på de muskelgrupper som kan drabbas av steroidmyopati med en belastning som garanterar

engagemang av typ II-fibrer.

## **11.5 Nutrition**

Patienter med preoperativ undernäring (oavsett BMI) har små reserver i det postoperativa förloppet. Nutritionsproblem och viktförlust relaterat till nedsatt aptit och biverkningar av läkemedel och/eller postoperativa komplikationer är vanligt. Adekvat energi- och proteinintag är viktigt för den postoperativa rehabiliteringen och näringsintag ska registreras dagligen till dess att oralt intag motsvarar behovet. Dietist bör konsulteras på avdelningen i ett tidigt skede för individuell nutritionsbehandling. De flesta kan börja äta något per os inom det första dygnet efter transplantation. Energi- och proteinrika måltider och näringsdryck uppmuntras. Stöd via enteral nutrition (EN) är om möjligt att föredra men komplettering med parenteral nutrition (PN) kan behövas.

## **11.6 Psykosocialt omhändertagande**

Kontakt med kurator ska erbjudas alla patienter. En transplantation är en stor omställning och det är inte ovanligt med psykiska reaktioner som nedstämdhet. Även depression förekommer. Transplantationen kan väcka existentiella funderingar och känslor av både tacksamhet och skuldkänslor gentemot den som har donerat levern. Den psykiska återhämtningen tar ibland längre tid än den fysiska. Kuratorn kan erbjuda krisbearbetande stödsamtal, förmedla kontakt med Försäkringskassan, Socialtjänsten och kommunen samt erbjuda stöd till närstående. Minderåriga barn som närstående beaktas särskilt, och erbjuds information och stöd efter behov.

## **11.7 Patientundervisning inför utskrivning**

Målet är att patienten innan hemgång successivt ska öka graden av egenvård och känna sig trygg. Detta säkerställs genom upprepad patientundervisning. Undervisningen sker enskilt och/eller i grupp och allra helst tillsammans med närstående. Att patienten förstår vikten av följsamhet (adherence) till livslång behandling med immundämpande läkemedel, regelbunden provtagning och uppföljning samt snabbt söker vård vid uppkomst av symtom är avgörande för ett lyckat slutresultat. Patienten ska informeras om och uppmuntras till lämpliga preventiva och hälsobefrämjande insatser såsom cancerscreening, regelbunden kontakt med tandläkare, solskydd och vaccinationsprogram.

### **11.7.1 Infektion**

Patienten är som mest infektionskänslig de första 3 månaderna efter transplantationen samt efter rejektionsbehandling. Tidigt i förloppet dominerar infektioner relaterade till det operativa ingreppet. Man får vara observant på opportunistiska infektioner med bakterier, virus och svampar såsom stafylokocker, CMV, herpesvirus, candida ssp och pneumocystis jiroveci. Patienten ska sträva efter att leva ett aktivt och normalt liv men samtidigt ta hänsyn

till sänkt immunförsvar. De rekommenderas att undvika folksamlingar den första tiden, använda handsprit efter vistelse i offentliga miljöer och undvika kontakt med förkylda, magsjuka och infekterade personer.

### **11.7.2 Kostråd**

För patienter med undernäring behövs fortsatt energi- och proteinrik kost och eventuellt kosttillskott för viktuppgång, sårhäkning och återbyggnad av tidigare förlorad muskulatur. Utöver kostråd behövs också stöd med fysisk träning.

Inom några veckor brukar matlusten komma tillbaka. Det finns på sikt en risk att utveckla övervikt. Orsaken är ökad aptit i kombination med att ämnesomsättningen normaliseras. Steroidbehandling kan ytterligare öka aptiten. Övervikt och metabola syndromet är vanligt efter transplantation och utgör en risk för utveckling av hjärt- och kärlkomplikationer. Råd om hälsosam kost och fysisk aktivitet ges därför redan inför hemgång då det i allmänhet är lättare att motverka en oönskad viktuppgång än att senare gå ner i vikt.

Grapefrukt och grapefruktsläktingar som pomelo, sweetie och ugli ska inte ätas då ämnen som finns i fruktens juice påverkar effekten av de immundämpande läkemedlen. Dessa läkemedel kan också innebära en ökad känslighet för infektioner från mat. God livsmedelshygien och speciell hantering av livsmedel som är extra känsliga för smitta av listeria och toxoplasma rekommenderas enligt Livsmedelsverkets råd för gravida och personer med nedsatt immunförsvar.

### **11.7.3 Sex och samlevnad**

Ett normalt sexuellt samliv är inte skadligt för transplantatet. Akuta och kroniska leversjukdomar kan medföra både existentiell och psykosocial stress för patienten. Detta i kombination med läkemedelsbiverkningar gör att många transplanterade patienter initialt upplever nedsatt sexuell lust. Graviditet bör planeras i samråd med transplantationsläkare då transplantatfunktionen ska vara stabil och eventuell korrigerande av den immundämpande behandlingen behöver göras. Det är därför viktigt att man använder säkra preventivmedel.

### **11.7.4 Utskrivningsplanering**

Normalt sett varierar vårdtiden på vårdavdelningen mellan 1–2 veckor. De flesta patienter kan skrivas ut direkt till hemmet medan andra behöver fortsatt vård och rehabilitering på hemsjukhuset. Arbetsföra patienter är vanligen sjukskrivna i 3 månader, varefter sjukskrivningen förlängs efter behov.

Patienten ska vid utskrivningen få en uppdaterad medicinlista och en plan för provtagning och återbesök. Apoteken på hemorten har inte alltid immundämpande läkemedel i lager. Det är därför viktigt att patienten har med sig tillräckligt med medicin hem och snabbt kontakter apoteket för beställning. Bara några få dosuppehåll av immundämpande läkemedel ökar risken för avstötning.



Patienter med risk för återfall i högkonsumtion eller missbruk av alkohol och/eller droger behöver ha kontakt med en beroendeenhet efter utskrivning för hjälp med att bibehålla nykterhet/drogfrihet. Patienten ska dessutom följas med regelbunden provtagning av B-PEth och/eller urintoxologi.

När patienten skrivs ut från Transplantationsavdelningen är det viktigt att planera för fortsatt rehabilitering. Patienter som överförs till hemortssjukhus för fortsatt vård överrapporteras av ansvarig fysioterapeut till fysioterapeut på aktuell vårdavdelning. Patienter som skrivs ut till hemmet, överrapporteras till fysioterapeut inom öppenvård på sjukhus eller vårdcentral.

## **12 UPPFÖLJNING EFTER LEVERTRANSPLANTATION**

Uppföljningen av levertransplanterade patienter skall vara standardiserad på nationell nivå då målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor. Den postoperativa monitoreringen efter utskrivning är av största vikt för att nå ett framgångsrikt långtidsresultat efter levertransplantation. Monitoreringen syftar till att upptäcka komplikationer samt att ställa in den för patienten optimala immundämpningen för att undvika både rejektion och biverkningar av medicineringen. Dessutom syftar den till att bedöma patientens följsamhet till överenskomna behandlingsstrategier och livsstilsförändringar.

### **12.1 Initiala kontroller**

Levertransplanterade patienter följs upp med olika provtagningar och undersökningar enligt ett initialt omfattande program. Syftet är att upptäcka rubbningar före det att dessa leder till symtom och därigenom eventuellt blir svårare att behandla. Den immunsuppressiva medicineringen är potent och för många av läkemedlen är det terapeutiska intervallet smalt. Den intra- respektive interindividuella läkemedelsmetabolismen varierar stort och dessutom föreligger risk för läkemedelsinteraktioner. Risk för både över- och underimmunsuppression föreligger därför och gör att beredskapen för att hantera både infektions- och rejektionsproblematik måste vara hög.

### **12.2 Uppföljningsintervall**

Grundprincipen för uppföljningsintervallen är att dessa initialt efter transplantationen är korta och att de därefter successivt glesas ut. Intervallen anpassas dessutom till den individuella patientsituationen. Följande uppföljningsintervall bör minst eftersträvas hos okomplicerad patient: Under den första postoperativa månaden tas blodprover 1–2 gånger/vecka. Läkargesök bör ske varannan till var fjärde vecka de första 3 månaderna med mellanliggande besök hos sjuksköterska. Vid okomplicerat förlopp kan härefter kontrollerna glesas ut. Efter 3 månader bör prover tas minst varannan till var fjärde vecka och efter 6 månader är ett vanligt intervall en gång per månad. Ett år efter transplantationen kan kontrollerna glesas ut till var 3:e månad om läget är stabilt. Denna frekvens behålls i allmänhet på lång sikt. Flera år efter transplantation kan det i vissa fall räcka med kontroller 2 gånger per år.

## 12.3 Rutiner för provtagning

Provtagningen är en av hörnstenarna i uppföljningen efter levertransplantation. Prover tas i regel dagligen så länge patienten är inneliggande under det första vårdtillfället.

Dessa innefattar översiktligt:

- Rutinprover
- Koncentrationsbestämningar av immunsuppressiva läkemedel
  - Dalkoncentration\* av CNI-hämmare eller mTOR-inhibitorer
  - AUC kurva för mykofenolatsyra (MPA) efter behov
- Bakteriologisk/virologisk diagnostik vid symtom eller klinisk misstanke om infektion.

\*Viktigt är att patienten inte tar sin morgondos takrolimus/ciklosporin/everolimus/sirolimus före provtagningen och att föregående intag av läkemedlet/n sker vid ungefär samma tidpunkt innan provtagningen från gång till gång.

### *Rutinprover vid varje besök:*

- Hb, LPK, TPK
- ASAT, ALAT, ALP, Bilirubin, PK (INR)
- Krea, Na, K, albumin, Ca, glukos
- Koncentrationsbestämning av immunsuppression
- Puls, blodtryck, vikt, temp

### *Utvidgad provtagning/undersökning vid 3 månader och vid årskontrollerna:*

- Kolesterol, TG, LDL, HDL, HbA<sub>1c</sub>
- Mg, Urea, fosfat, standardbikarbonat, urat
- Urin-albumin/kreatinin
- Iohexolclearance
- B-PEth (fosfatidyletanol)
- Bentäthet (vid 1-årskontroll och därefter styrt av klinisk bedömning)
- Vaccinationer (se PM på respektive transplantationsenhet)

- Tandläkarbedömning
- Kontroll av hudkostym
- Ultraljud lever + biopsi (vid 1-årskontrollen)
- Kontroller utifrån grundsjukdom

## 12.4 Rutiner för radiologiska undersökningar

Postoperativt, vanligen inom det första dygnet, görs rutinmässigt en ultraljudsundersökning (vid behov med kontrast) för kontroll av levercirkulationen. Vid första årskontrollen genomförs förutom biopsi även alltid ultraljud lever.

Återfallsrisken för hepatocellulär cancer (HCC) efter levertransplantation ligger i storleksordningen 10–20 %. I ett nationellt material inträffade 90% av återfallen inom de 3 första åren. Vanligaste lokaliseringen är levern, följt av lungor och skelett. Patienter med HCC i leverexplantatet skall följas radiologiskt (fyrfasisk DT-lever eller MRT-lever med leverspecifik kontrast) var 6:e månad de första 3 åren och därefter årligen till 5 år postoperativt. Med samma tidsintervall tas även alfa-fetoprotein i serum.

## 12.5 Rutiner för leverbiopsi

Den vanligaste indikationen för leverbiopsi är oklar stegring av leverproverna. En biopsi ger information om t.ex. rejektion, ischemi, recidiv av grundsjukdom, infektion, toxicitet samt gallvägsobstruktion. Leverbiopsin bör utföras under ultraljudsvägledning för att undvika komplikationer såsom punktion av pleura eller tarm samt hjälpa till i diagnostiken. Patienter med TPK  $<50 \times 10^9/l$  och/eller PK-INR  $>1,5$  kan behöva korrigeringsstatus före biopsin. Utöver indikationsbiopsier så tas en utgångsbiopsi rutinmässigt vid levertransplantation och därefter minst i samband med 1-årskontrollen.

Observera att vid tydliga tecken på mekanisk kolestas bör man överväga avlastning av gallvägarna med ERC eller PTC innan biopsin utförs. Vid kolangitproblematik eller kolestas bör antibiotikaproylax övervägas.

## **13 TIDIGA KOMPLIKATIONER EFTER LEVERTRANSPLANTATION**

Tidiga komplikationer avser här de vanligaste komplikationerna som uppträder de första 6 månaderna efter levertransplantation.

### **13.1 Primär icke-funktion samt försenad funktion av levertransplantatet**

Primär icke-funktion ("primary non-function", PNF) av den transplanterade levern är numera ett mycket ovanligt tillstånd (<1%) som vanligen kräver akut retransplantation. Orsaken kan vara upphörd cirkulation till levern, venobstruktion, lång kall eller varm ischemitid, massiv ischemi/reperfusionsskada men orsaken förblir ibland okänd.

Försenad funktion ("delayed graft function", DGF) av transplantatet är vanligare och det finns ofta goda förutsättningar att levern återhämtar sin funktion. Orsaken till dysfunktionen är multifaktoriell och inte sällan kopplad till ischemi och reperfusionsskada.

### **13.2 Akut rejektion**

Akut rejektion är relativt vanligt efter levertransplantation och är behandlingsbar och påverkar vanligen inte långtidsöverlevnaden. Diagnosen misstänks vid stigande leverprover. Ibland förekommer ospecifika symtom såsom feber och buksmärta. Diagnosen konfirmeras med leverbiopsi. Graden av rejektion bedöms enligt de s.k. Banff-kriterierna. Risken för rejektion avtar vanligen med tiden. För behandling se kapitel 9.1.6 Rejektionsbehandling.

### **13.3 Blödning**

Postoperativ blödning är vanligt och kan kräva transfusion eller reoperation. Reoperation bör övervägas vid cirkulatorisk instabilitet eller stort transfusionsbehov. Hos patienter som erhållit en nyanlagd hepatojejunostomi kan ibland blödning uppstå från enteroanastomosen vilket kan kräva reoperation. Vid kliniska och laboriemässiga tecken på blödning utan drämförluster bör ultraljud, alternativt DT-buk, övervägas för att utesluta gastrointestinal blödning.

Den immunsuppressiva behandlingen, koagulopati, hypersplenism i kombination med stress ökar risken för GI-blödning efter levertransplantation. Patienter som står på mykofenolatmofetil och ASA kan ibland få GI-ulcerationer av preparaten.

Gastrointestinal CMV-infektion kan ge upphov till ulcerationer i GI-kanalen och vid gastroskopi bör därför alltid biopsi med CMV-frågeställning utföras vid oklara sår. Även "graft versus host reaction" (GVH), där immunkompetenta donatorsceller uppfattar mottagarens antigen som främmande vilket triggar ett immunsvaret, kan vara en sällsynt källa

till GI-blödning. Blödning från nedre GI-kanalen är relativt ovanligt men kan förekomma, särskilt i form av hemorrojder eller blödande angiodyplasier.

### 13.4 Galläckage

Hos patienter med tilltagande buksmärter postoperativt skall galläckage uteslutas. Läckage beror oftast på en insufficiënt gallvägsanastomos men kan i senare skede bero på gallvägsischemi med nekros av gallgången som följd. Hos patienter som erhållit del av lever kan läckage uppträda från den ”råa” leverytan. Oavsett läckagets lokalisering måste avflödeshinder uteslutas. Diagnosen ställs kliniskt via kvarliggande dränage, radiologiskt eller endoskopiskt. Behandlingsalternativen är expektans, ERC/PTC med dränage eller reoperation. Galläckage efter biopsi kan förekomma, vanligen sekundärt till avflödeshinder och förstahandsbehandlingen är även då ERC/PTC.

### 13.5 Gallvägsstriktur

Gallvägsstrikturer är en relativt vanlig komplikation (5–30%) efter levertransplantation och delas in i anastomotiska och icke-anastomotiska strikturer. Tecken på striktur (er) är stigande levervärden med kolestasprofil och ibland klåda och/eller feber (kolangit). Radiologiskt kan man ibland men inte alltid se tecken till generellt eller fokalt vidgade gallgångar och den definitiva diagnosen ställs oftast kolangiografiskt, med MRC, ERC eller PTC.

Anastomosstrikturer är vanligen orsakade av lokal ischemi eller är av kirurgteknisk karaktär. Behandlingen är i första hand inriktad på dilatation och stentbehandling (ERC/PTC). Vid intrahepatiska strikturer är ofta PTC att föredra medan anastomosstrikturer och hilusstrikturer ofta kan behandlas med ERC. Vid enbart anastomosstriktur kan re-operation med eventuell konvertering till hepatikojejunostomi övervägas om inte en bestående effekt av stentbehandling uppnås.

Orsaker till icke-anastomotiska, intrahepatiska strikturer, är vanligen orsakad av ischemi (artärinsufficiens, lång kall ischemitid, reperfusionsskada, rejektion) eller PSC-recidiv. Vid diffus intrahepatisk strikturering som omfattar även mindre gallgångar är prognosen ofta dålig och retransplantation måste här övervägas, speciellt om det föreligger samtidig kolangitproblematik.

Behandling av strikturer i transplanterad lever innebär alltid en risk för septikemi varför profylaktisk antibiotikabehandling är viktig.

### 13.6 Kolangit

Symtom på kolangit hos levertransplanterade patienter varierar stort med alltifrån subklinisk sjukdomskänsla till livshotande septisk chock. Orsaken till kolangit ligger ofta i någon form av gallavflödeshinder. Hos patienter som är opererade med hepatikojejunostomi kan uppåtstigande kolangit utan avflödeshinder förekomma.

Vanliga bakteriella agens är enterokocker (faecalis eller faecium) och gramnegativa bakterier såsom escherichia coli och enterobacter. Ibland påvisas även växt av svampspecies.

Behandlingen riktar sig dels mot infektionen och dels mot den underliggande orsaken. Det kan bli aktuellt med ERC eller PTC. Patient med recidiverande kolangiter skall göras uppmärksam på att tidigt kontakta transplantationsenheten vid nya symtom då tidig antibiotikabehandling är angeläget. I enstaka fall kan profylaktisk antibiotikabehandling vara indicerat.

### **13.7 Sepsis**

Sepsis efter levertransplantation är en relativt vanligt förekommande komplikation. Ursprunget är inte sällan någon av de vaskulära infarter som patienten har men bakteremin kan även härröra från den transplanterade levern, tarmen, urinvägarna eller lungorna.

Vid misstanke om sepsis skall patienten genomodlas från centrala infarter, perifert blod, urin och eventuella dränage. Behandling med bredspektrumantibiotika skall sättas omedelbart efter odling. Då svampinfektion är ett mycket allvarligt tillstånd skall tidig diagnostik och behandling beaktas.

### **13.8 Feber**

Feber är ett mycket vanligt tillstånd i det postoperativa förloppet. Tidigt efter transplantationen ses framförallt bakterie- eller svampinfektioner. 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.

I ett senare skede föreligger även ökad risk för opportunistiska infektioner såsom CMV- och EBV-infektion. Andra virusinfektioner som kan vara aktuella inkluderar herpes simplex 1 och 2, influensa A och B, adeno-, HHV-6, HHV-8, varicella-, coxsackie- och parvovirus. Många gånger hittar man inte utlösande orsak, men sepsis, kolangit, pneumoni, UVI, svampinfektion, viros bör misstänkas. Artär- eller portatrombos kan ibland debutera med enbart feber.

Observera att rejektion kan medföra feber och utgör en differentialdiagnos. Vid feber  $\geq 38,5$  grader bör patienten genomodlas och antibiotika sättas. Lungröntgen utförs på vida indikationer. Ultraljud-lever och eventuellt leverbiopsi kan vara indicerat vid samtidig leverpåverkan. Vidare utredning med DT- alternativt MRT-buk kan behöva göras.

### **13.9 Undernäring**

Det postoperativt ökade energi- och proteinbehovet kan kvarstå de första månaderna. Vid undernäring och sarkopeni eller vid komplikationer som påverkar metabola förhållanden kan återhämtningen vara lång. Viktutveckling och eventuella nutritionsproblem bör bevakas under den första tiden och nutritionsbehandling fortgå till dess att ett gott näringstillstånd uppnås.

## 14 SENA KOMPLIKATIONER EFTER LEVERTRANSPLANTATION

Sena komplikationer avser här de vanligaste komplikationerna som uppträder efter de första 6 månaderna postoperativt.

### 14.1 Akut rejektion

Akut rejektion förekommer hos 10–40% av levertransplanterade patienter och är vanligast inom de första 3 månaderna, men kan i princip uppträda när som helst efter transplantationen. Akut rejektion som uppträder utan dosminskning av immunsuppressionen och/eller annan medicinförändring som via interaktion minskar koncentrationen av de immundämpande läkemedlen är relativt ovanligt sent i förloppet. Det bör poängteras att man alltid ska kontrollera omständigheterna kring ett koncentrationvärde inklusive om patienten intagit immunsuppression före provtagning av dalvärde vilket då ger ett falskt högt värde. Om rejektion inträffar utan medicinförändring bör bristande följsamhet till medicineringen beaktas.

Tiden mellan dos-/medicin-förändringen och uppkomst av akut rejektion kan variera men uppgår vanligen till 1–8 veckor. Det kan därför vara klokt att kontrollera proverna lite oftare under en 2 månaders period efter medicinjustering. En akut rejektion sent i förloppet yttrar sig på samma sätt som en tidig men kan ibland vara svårare att häva. Diagnosen skall konfirmeras med biopsi före behandlingsstart. Behandlingen är densamma som vid tidig rejektion (se kapitel 9.1.6).

### 14.2 Kronisk rejektion

Kronisk rejektion är en förhållandevis sällsynt (<5%) komplikation vid levertransplantation men leder inte sällan till retransplantation. Kronisk rejektion medför fibros och bortfall av gallgångar (>50%) i portafälten. Provtagningsmässigt ses vanligen en kolestatisk profil i leverproverna.

Patogenesen till etablerad kronisk rejektion är oklar. Sannolikt har dock den basala immunsuppressionen varit otillräcklig under längre tid men ett samband med kronisk CMV-infektion finns också. Forskning pågår för att se huruvida uppkomsten av donatorsspecifika antikroppar (DSA) har betydelse för uppkomsten av kronisk rejektion. Vid kronisk rejektion där man överväger behandling bör detta ske i samråd med transplantationsenhet. Vanligen ökar man den basala immunsuppressionen.

### 14.3 Gallvägskomplikationer

Gallvägskomplikationer förekommer hos upp till 30% av levertransplanterade patienter och är en vanlig orsak till retransplantation. Sena gallvägskomplikationer skiljer sig inte nämnvärt från tidiga sådana och utgörs av anastomotiska samt icke-anastomotiska strikturer, kolangit, konkrement/sludge, bilom, samt dysfunktion av sfinkter oddi. Behandlingsprinciperna är

desamma som vid tidiga komplikationer. Den största risken förekommer hos mottagare av delad lever medan mottagare av hel lever från avliden donator har en lägre risk.

## 14.4 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. Symtom kan vara patologiska leverprover, feber och nedsatt allmäntillstånd. En sen artärtrombos är en allvarlig komplikation men behöver nödvändigtvis inte få lika svåra konsekvenser som när trombosen inträffar tidigt i förloppet.

Ofta klarar sig leverparenkymet relativt bra, dock ses nästan alltid en påverkan på gallvägarna med diffus intrahepatisk strikturering med sekundära kolangiter. Gallgångsektasier med abscessbildning är relativt vanligt. Ofta har trombosen funnits en tid före diagnos och försök att med kirurgi eller farmaka försöka behandla trombosen i sig är i allmänhet inte meningsfullt. Behandlingen inriktar sig i stället på konsekvenserna av trombosen och i regel kräver dessa patienter gallvägsavlastning med PTC-dränage både från höger och vänster sida. ERC kan också vara ett alternativ, antingen ensamt eller som kombinationsbehandling tillsammans med PTC.

Trombos eller stenosis i portavenen eller levervenerna kan ge symtom på portal hypertension med ascites och/eller varicerblödningar.

Patienter med kärlkomplikationer bör utredas och behandlas i samråd med transplantationsenhet.

## 14.5 Njurfunktionsnedsättning

Kronisk njursvikt är en vanlig komplikation till levertransplantation och har stor betydelse för prognosen. Vanligen sjunker GFR med 30–40 % under det första postoperativa året. Njurfunktionen vid 3 månader och 1 år efter levertransplantation korrelerar starkt med njurfunktionen efter 5 år och man bör därför tidigt identifiera och behandla riskfaktorer för njursvikt såsom diabetes, hypertoni och övervikt. Även kalcineurinhämmare utgör en riskfaktor och man kan i samråd med transplantationsenhet diskutera eventuell justering av immunsuppressionen. Tio år efter levertransplantation behöver 5–10% dialys eller njurtransplantation. Njurfunktionen följs vid 3-månaderskontrollen och därefter varje till vartannat år med iohexolclearance.

## 14.6 Metabola komplikationer

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 enligt Socialstyrelsens ”Riktlinjer för



prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor (2018)”. Remiss till dietist och fysioterapeut och/eller FaR bör övervägas.

#### **14.6.1 Diabetes mellitus**

Prevalensen av nydebuterad diabetes mellitus efter levertransplantation (NODAT) varierar men ses hos upp till 30% av patienterna. Riskfaktorer inkluderar steroidbehandling, höga doser takrolimus,

hepatit C-infektion samt obesitas. Det är därför mycket viktigt att följa patienterna regelbundet med blodglukos. Vid 3-månaderskontrollen och årligen tas HbA1c (samt vid tveksamhet peroral glukosbelastning, OGTT). Vid upptäckt 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.

#### **14.6.2 Hypertoni**

Levertransplanterade patienter har en ökad risk för kardiovaskulära komplikationer och man eftersträvar ett målblodtryck på 130/80. Behandlingen inkluderar livsstilsfaktorer (fysisk aktivitet, kostvanor, sömnhygien) samt läkemedelsbehandling där kalciumantagonist utgör ett förstahandsval. Vid proteinuri är ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) förstahandsval. Lämpliga kalciumantagonister är amlodipin eller felodipin. Man bör undvika nifedipin, diltiazem och verapamil som kan ge ökade kalcineurinhämmare (CNI)-nivåer. Andra lämpliga preparat är selektiva betablockerare som dock har en låg blodtryckssänkande effekt men kan vara lämpligt av andra orsaker eller som tillägg till annan antihypertensiva. Tiaziddiuretika potentierar elektrolytrubbningar orsakade av CNI och bör undvikas, medan loopdiuretika kan användas.

#### **14.6.3 Lipidrubbingar**

Både hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi är vanligt förekommande efter levertransplantation. Orsaken till hyperlipidemi är multifaktoriell. Riskfaktorer inkluderar behandling med everolimus/sirolimus, steroider, ciklosporin samt diabetes, kvinnligt kön, och obesitas. Dietförändringar, viktreduktion och motionsträning är förstahandsåtgärder vid hyperlipidemi, men bör även rekommenderas alla transplanterade med övervikt. 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. Samma gränsvärden på blodfetter gäller som för befolkningen i övrigt och ”Läkemedelverkets riktlinjer för behandling av hyperlipidemi” rekommenderas.

#### 14.6.4 Övervikt och fetma

Övervikt och fetma är vanligt efter levertransplantation och är ett växande problem. Bidragande orsaker är en normaliserad leverfunktion, ett förbättrat allmäntillstånd med god aptit och en kosthållning med högt intag av snabba kolhydrater samt bristande fysisk aktivitet. Övervikt medför ökad risk för kardiovaskulär sjukdom samt metabola rubbningar såsom diabetes och utgör en riskfaktor för mortalitet. Patienter transplanterade för non-alcoholic steato hepatitis (NASH) löper ökad risk för recidiv om övervikt uppstår. Prevention med kostråd och regelbunden motion utgör den viktigaste åtgärden. Kirurgi är endast aktuellt i mycket selekterade fall (mycket svår fetma).

#### 14.6.5 Gikt

Hyperurikemi är vanligt förekommande hos transplanterade patienter och leder till en ökad risk för gikt och njurpåverkan. Det är därför viktigt att kontrollera uratnivåer efter levertransplantation. Orsaken till hyperurikemin 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. loop-diuretika, nikotinsyra). Om farmakologisk behandling är nödvändig rekommenderas allopurinol. Allopurinol har känd interaktion med azatioprin som därför bör undvikas eller dosanpassas. Observera att även alkoholkonsumtion kan höja uratnivåerna.

#### 14.6.6 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 kan till och med bättre värden jämfört med före transplantationen ses.

Bentäthet och orsaker till eventuell osteoporos/osteopeni utvärderas på samma sätt både före och efter levertransplantation. Behandlingen innefattar rök- och alkoholstopp, ökad fysisk aktivitet, kalcium- och vitamin D-tillskott (1000mg/dygn respektive 800U/dygn) samt bisfosfonater och skiljer sig således inte från behandlingen hos icke-transplanterade. De bisfosfonater som rekommenderas är alendronat 70 mg veckotablett alternativt zoledronsyrainfusion en gång per år. Om möjligt bör steroider utsättas eftersom så låg dos som 2.5 mg per dag ökar frakturrisken. Bentäthetsmätning utförs på hemortssjukhuset inför 1-årskontrollen och därefter utifrån klinisk indikation.

## 14.7 Infektioner

### 14.7.1 Cytomegalovirus

Cytomegalovirus (CMV) är en av de vanligaste viruskomplikationerna efter levertransplantation med risk för organskador och död. Profylax med valganciklovir peroralt i 3–6 månader rekommenderas om recipient eller donator är CMV IgG positiv (se kapitel 9). Om patienten på grund av njursvikt eller benmärgshämning inte tolererar preparatet kan man följa CMV-DNA-nivåer i serum och vid behov ger preemtiv terapi (behandling av upptäckt viremi hos asymtomatisk patient). Behandling ges också vid manifest sjukdom.

Man får vara observant på att primärinfektion alternativt reaktivering av infektionen är vanligare under den tidiga perioden efter avslutad profylax jämfört med senare i förloppet, så kallad ”late-onset disease”. CMV-infektion kan yttra sig som ett CMV-syndrom med feber och benmärgshämning eller som ett lokalt vävnadsangrepp såsom kolit, esofagit, gastrit, enterit, hepatit, pneumonit, retinit och även CNS engagemang. Observera att ett negativt CMV DNA i serum inte utesluter ett lokalt vävnadsangrepp. PCR för CMV-DNA i vävnadsprov bör då tas.

Indirekta effekter som anses vara CMV-relaterade kan ha ett vitt spektrum såsom 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 levertransplantationen kontrolleras CMV-DNA med kvantitativt PCR vid klinisk misstanke om infektion och/eller CMV-relaterad sjukdom samt på patienter där man valt preemtiv behandling.

### 14.7.2 Epstein-Barr virus

Epstein-Barr virus (EBV) är liksom CMV frekvent förekommande i populationen men är ett relativt ovanligt problem efter levertransplantation hos vuxna patienter. Infektionen kan ge både primär och reaktiverad sjukdom där tillståndet riskerar att ge upphov till posttransplantationslymfoproliferativ sjukdom (PTLD). Vid klinisk misstanke på EBV-relaterad sjukdom (oklar feber, hepatit, lymfadenopati) tas EBV-DNA med PCR. Fortsatt utredning med CT-thorax-buk-bäcken kan bli aktuellt.

### 14.7.3 Hepatit B

Nationella riktlinjer för behandling av hepatit B på väntelista samt profylax och behandling per- samt postoperativt är framtagna för 2019 på uppdrag av RAV (se referensgruppen för antiviral terapi (RAV), ”*Läkemedelsbehandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn 2019*”; <https://www.sls.se/rav>).

#### **14.7.4 Hepatit C**

Nationella riktlinjer för behandling av hepatit C på väntelista samt behandling pre- och postoperativt är framtagna under 2017 på uppdrag av RAV (se referensgruppen för antiviral terapi (RAV), ”Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2017”; <https://www.sls.se/rav>).

### **14.8 Maligniteter**

Förutom kardiovaskulär sjukdom är de novo maligniteter den ledande orsaken till mortalitet efter levertransplantation. Det föreligger en 2–3-faldig förhöjd risk för cancer och en cirka 30-faldig ökning av risken för lymfoproliferativ malignitet jämfört med i normalbefolkningen. Riskfaktorer utgörs av immunsuppressiv behandling, hög ålder, rökning, solexponering samt virusinfektioner.

#### **14.8.1 Hudcancer**

Hudcancer (skivepitelcancer, basalcellscancer och malignt melanom) är den vanligaste maligniteten som drabbar levertransplanterade med en incidens som är 20 gånger högre än i normalpopulationen och tumörerna tenderar vanligen att vara mer aggressiva än hos immunkompetenta. Patienterna rekommenderas därför att använda solskyddsmedel, undvika solande och vara observanta på hudförändringar. Regelbunden översyn av hudkostymen rekommenderas och utifrån behov bedömning hos hudläkare.

#### **14.8.2 Posttransplantationslymfoproliferativ sjukdom (PTLD)**

Cirka 2% av levertransplanterade patienter utvecklar PTL, vanligen under det första året efter transplantationen. Flertalet fall är associerade med EBV-infektion. Symtom som talar för diagnosen såsom feber, nattsvette, 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 i samråd med onkologisk klinik.

#### **14.8.3 Solida tumörer**

Risken för solida tumörer är dubblerad på lång sikt efter transplantationen. Risken för lever/gallvägs-, hud- och gastrointestinal cancer är speciellt hög. Bröst- samt prostatacancer är däremot inte vanligare i denna population. Rökstopp är väsentligt för att reducera malignitetsrisken. Uppmärksamhet på symtom som kan tala för cancerutveckling är viktigt liksom att generella övervakningsprogram följs. Patienter levertransplanterade för alkohollevversjukdom har en ökad risk för malignitet i nasofarynx, luftvägar och magtarmkanalen.

## 14.9 Recidiv av grundsjukdomen

Nästan alla leversjukdomar har en risk att återkomma i transplantatet.

### 14.9.1 Alkoholleversjukdom

Patienter levertransplanterade på grund av alkoholcirros löper risk att återfalla i alkoholbruk efter transplantationen men skadligt bruk är ovanligt (10–15 %). Återfallsfrekvensen är som högst under det första året men recidiv kan ske när som helst i förloppet. En noggrann selektion av patienter och en engagerad uppföljning både före och efter levertransplantation via ordinarie återbesök och via beroendeenhet är en grundförutsättning för ett bra resultat. Liksom vid andra kroniska sjukdomstillstånd är en kontinuerlig kontroll och stöttning betydelsefull och det är viktigt att redan före levertransplantation ordna så att det finns ekonomiska förutsättningar för behövlig uppföljning efter operationen.

För kontroll av nykterhet rekommenderas blod-PEth (fosfatidyletanol) eftersom detta ämne endast kan bildas i närvaro av etanol (100% specificitet). Det finns dessutom ett samband mellan alkoholkonsumtionen de senaste 2 veckorna före provtagningen och mätvärdet. Av största vikt är att all sjukvårdspersonal är stöttande i sin förhållning till patienten och uppmuntrar hen till att be om hjälp vid 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 återfall.

### 14.9.2 Hepatocellulär cancer och kolangiocellulär cancer

Återfallsrisken för hepatocellulär cancer (HCC) efter levertransplantation är cirka 10–20%. I ett nationellt material inträffade 90% av återfallen inom de 3 första åren. Vanligaste lokaliseringen är levern, följt av lungor och skelett. Risken för återfall ökar med tumörbördan, dvs. antal och storlek av tumörerna, liksom vid förekomst av vaskulär invasion, där mikrovaskulär invasion idag endast kan bedömas efter transplantationen genom undersökning av explantatet.

Majoriteten av patienterna får recidiv på multipla lokaliseringer. Låg tumördifferentiering, återfall inom 12 månader, samt förekomst av skelettmetastaser är samtliga prognostiska faktorer för sämre överlevnad i samband med recidiv.

Kolangiokarcinom (CCC) är en omtvistad 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 cirka 80%.

Patienter med HCC eller CCC i leverexplantatet skall följas radiologiskt (fyrfasisk DT-lever eller MRT-lever med leverspecifik kontrast) var 6:e månad de första 3 åren och därefter årligen till 5 år postoperativt. Med samma tidsintervall tas även alfa-fetoprotein (för HCC) eller Ca19-9 (för CCC) i serum.

### 14.9.3 ATTR amyloidos

ATTR amyloidos (tidigare benämnd FAP) är en autosomt dominant ärftlig sjukdom som orsakas av en mutation av transthyretinen och som orsakar amyloidinlagring i olika organsystem. Transthyretin bildas i levern varför levertransplantation kan stoppa sjukdomsutvecklingen. Hos vissa sker försämring trots detta, framförallt av hjärtfunktionen, där en restriktiv kardiomyopati kan utvecklas.

Patienter med ATTR amyloidos ska därför följas regelbundet med ekokardiografikontroller, scintigrafi och holter-EKG (arbete med gemensam rutin pågår). 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 ATTR amyloidos 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 ATTR amyloidos har ofta en nedsatt njurfunktion sekundärt till sin grundsjukdom och man bör därför vara extra observant avseende detta.

Då dominotransplantation utförs, där levern från en patient med ATTR amyloidos används för transplantation till en annan leversjuk patient, bör mottagaren av levern kontrolleras avseende utveckling av eventuell ATTR amyloidos. Mottagaren av ATTR amyloidos -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 tecken på restriktiv kardiomyopati och amyloidinlagring i hjärtmuskulaturen.

### 14.9.4 Primär skleroserande kolangit

Primär skleroserande kolangit (PSC) kan återkomma efter transplantationen, men diagnosen kan vara svår att ställa då kronisk rejektion och trombos eller stenoser i leverartären kan ge liknande gallvägsförändringar. Någon bevisad fördelaktig effekt av ursodeoxycholsyra på recidivfrekvensen existerar inte. PSC-patienter med IBD rekommenderas genomgå årliga koloskopier med multipla biopsier då den ökade risken för kolorektal cancer vid PSC kvarstår.

### 14.9.5 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.

### 14.9.6 Primär biliär kolangit

Omkring 20% drabbas av recidiv. Om återfall av primär biliär kolangit (PBC) konstaterats i graftet rekommenderas ursodeoxycholsyrabehandling, vilket har visats ge en förbättring av ALP-nivåerna, även om man ännu inte påvisat ökad graft- och patientöverlevnad. Retransplantation relaterad till PBC-recidiv är ovanligt.

## 15 LEVANDE LEVERDONATION

### 15.1 Bakgrund

Levande leverdonation innebär att en närstående donerar en bit av sin lever till den sjuke. Metoden används i första hand för barn som erhåller en del av vänster leverlob (det vänstra laterala segmentet) oftast från någon av föräldrarna. Donation av höger leverlob mellan vuxna personer har också utvecklats till en etablerad terapi i världen. I Sverige är det idag rutin att närstående till barn som sätts upp på väntelista för levertransplantation informeras om möjligheten till levande donation. Föräldrar eller andra närstående anmäler sitt intresse för att bli levande donator till patientens läkare som ordnar med provtagning avseende blodgrupp, leverprover, hepatit B och C samt HIV-infektion. Fortsatt utredning sköts av levertransplantationsteamet vid respektive transplantationsenhet.

Levande donation innebär flera fördelar jämfört med donation från en avliden person såsom möjlighet att välja en optimal tidpunkt för transplantation och en kort ischemitid för den donerade levern. Utöver den minskade risken att avlida under väntetiden, finns dock få fördelar vad gäller resultat och överlevnad. Den operativa risken en donator utsätts för är liten men reell. Mortalitet vid donation av vänstra laterala segmentet beskrivs till ca 0,1 - 0,3% och är något högre (0,5%) vid donation av höger leverlob som ofta krävs för en donation till en vuxen mottagare.

Överlevnaden för recipienten är minst lika god som vid transplantation med avliden donator. Pediatrika recipienter har utmärkt överlevnad och levande donation anses mindre kontroversiellt jämfört med för vuxna. Enligt data från "The US Scientific Registry of Transplant Recipients" så är 1-, 3- och 5-årsöverlevnaden för patient- och levergraft för alla åldrar bättre än resultaten vid levertransplantation med lever från avliden donator. I vissa studier ses dock under den första tiden efter levertransplantationen en något ökad morbiditet för recipienten av lever från levande donator, framför allt i form av galläckage.

### 15.2 Patientinformation

Den potentiella donatorn skall ha en äkta donationsvilja som är helt frivillig och utan påtryckningar från omgivningen. Donatorn skall vara kapabel att förstå den information som ges och kunna fatta beslut självständigt. Det är mycket viktigt att den potentiella donatorn får information om att donationen ska vara helt frivillig, att hela bedömningen och utredningen sker under strikt sekretess samt att man innehar rätten att ångra sig hela vägen fram till

sövning inför operation. Det yttersta ansvaret för att bedöma om en person är lämplig eller olämplig som donator åligger hälso- och sjukvården.

Den potentiella donatorn skall erhålla information om ingreppet och de risker det innebär på kort och lång sikt. Det är även viktigt att donatorn får information angående prognosen för recipienten så att inte falska och orealistiska förhoppningar föreligger.

Donatorn träffar kurator för psykosocial utredning och bedömning samt ges socialrättslig information avseende ersättningsregler vid donation. Detta görs i enlighet med Svensk Transplantations- och Njurmedicinsk förenings utredningsprotokoll för möjliga levande njurdonationer. I de fall detta inte hinner att utföras innan donation ska utredning göras och information ges i efterhand. Landstinget har till uppgift att, inom vissa ramar, ersätta mellanskillnaden mellan donatorns inkomst och den sammanlagda ersättning som donatorn får som sjuklön och andra försäkringar under den tid som donatorn inte kan arbeta på grund av donationen, samt i skälig utsträckning också ersätta andra kostnader som donatorn har haft i samband med donationen. De ersättningar som ges syftar således aldrig till att vara en ersättning för donationen. Landstingens ömsesidiga försäkringsbolag (LÖF) ger ersättning för vissa patientskador och ansökan skall ske vid komplikationer. Observera att ansökan alltid skall ske vid komplikationer som ger förlängd sjukskrivning utöver normalförloppet eller som leder till kostnader för patienten. I ansökan skall det på ett tydligt sätt anges "Donatorsersättning enligt särskilda regler från LÖF" så att rätt regelverk tillämpas. Viktigt är även uppföljning efter donationen, med psykosocialt stöd vid behov, samt även handläggning av donatorns ersättningsanspråk som ska utbetalas utan dröjsmål.

### **15.3 Donatorsutredning**

Den potentiella donatorn bör utredas av hepatolog, kirurg, narkosläkare, patientkoordinator, kurator och vid behov psykolog/psykiater. Utredningen följer en standardiserad utredningsmall i flera steg och inleds oftast med utförlig anamnes, längd och vikt samt utredning av blodgrupp. Om inget som kontraindicerar vidare utredning så går man vidare med kontroll av blodstatus, leverstatus, elektrolytstatus inkl. kreatinin, p-amylas, virusserologi, koagulationsutredning och EKG. Härefter följer kurator- och hepatologsamtal samt MRT-/DT-lever för kartläggning av levervolym, gallvägs- och kärlanatomy. Utredningen kompletteras med kardiopulmonell utredning inklusive ekokardiografi, hjärt-lungröntgen samt arbetsprov och spirometri vid behov. Leverbiopsi bör utföras på potentiella donatorer med måttligt alkoholintag, radiologisk undersökning förenlig med steatos, anamnes på hyperlipidemi eller synlig övervikt. Samtal med och bedömning av patientkoordinator, kurator, hepatolog, anestesilog och transplantationskirurg genomförs innan beslut om donation genomförs vid multidisciplinär konferens. Efter utförlig muntlig och skriftlig information och tillräckligt med betänketid skall donatorn lämna skriftligt samtycke. Det optimala vid utredningen är att donator och recipient inte utreds av samma läkare för att undvika onödig bias. För- och nackdelar med den planerade operationen bör gås igenom flera gånger med donatorn vid olika tillfällen.



För att vara aktuell som levande leverdonator måste följande villkor vara uppfyllda:

- Ålder över 18 år.  
Helst ser man dock att den potentiella donatorn uppnått en ålder av minst 25 år. Om yngre donator övervägs bör alltid en noggrann psykiatrisk utredning ingå. Någon absolut åldersgräns uppåt finns inte men fysiologisk ålder är viktigare än kronologisk. Dock har äldre donatorer en ökad risk för att ha någon subklinisk/odiagnostiserad sjukdom.
- Blodgruppskompatibel med recipienten. I vissa trängande fall kan blodgruppsinkompatibel levertransplantation övervägas, framförallt för små barn (<2 år) som vanligen har låga preformerade ABO-antikroppar.
- Nära relation till mottagaren såsom:
  - förälder, syskon
  - äkta makar, sambo
  - andra nära släktingar
  - barn
  - nära vännerJu mer ”obesläktade” donatorn och mottagaren är desto större krav på att de haft en nära och långvarig relation.

### 15.3.1 Absoluta kontraindikationer

- Leversjukdom inklusive steatos över 20%
- Abnorm leveranatomi som omöjliggör ett säkert ingrepp
- Tablett- eller insulinbehandlad diabetes mellitus
- Tidigare eller pågående missbruk
- Pågående depression eller signifikant psykisk åkomma
- Hjärtsjukdom
- Symtomgivande lungsjukdom
- Malignitet
- Tidigare lungemboli

### 15.3.2 Relativa kontraindikationer

- Aktiv rökare
- Övervikt (BMI över 30)
- Tidigare djup ventrombos, DVT
- Hyperlipidemi
- Hög ålder (låg ålder)
- P-pilleranvändning. Behandlingen bör temporärt upphöra perioperativt.
- Kostbehandlad diabetes mellitus

### **15.3.3 Uppföljning och rapportering till dataregister**

Donatorn skall följas upp frekvent under den omedelbara postoperativa perioden med blodprover och kirurgbesök 1 och 3 månader efter operationen. Därefter glesas återbesöken ut över de nästkommande månaderna och åren. Leverfunktionstesterna bör följas åtminstone tills de normaliserats. Man ska vara lyhörd för donatorns egna önskemål. Kontroll med MRT-lever + MRC + MR-angio rekommenderas 6 månader efter ingreppet. Donatorn bör följas upp med blodprover och läkarbesök 1, 3 och 5 år efter ingreppet. Donatorsuppföljning samt eventuella komplikationer skall registreras regelbundet i Scandiatransplants register YASWA.

## 16 APPENDIX:

### 16.1 Litteraturlista

#### Kapitel 2

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57:399-420.

Maddur H, Eswaran S, Hause J, Foley D, Ghobrial RM, Dodge JL, Li Z, Terrault NA. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):422-430.

Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75:193-199.

Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365:1790–1800.

Lee BP, Mehta N, Platt L, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):422–430

Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, Neuberger J; ELITA; ELTR Liver Transplant Centers. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant*. 2010 Jan;10(1):138-48.

Åberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon BG, Foss A, Rasmussen A, Bennet W, Olausson M, Line PD, Nordin A, Bergquist A, Boberg KM, Castedal M, Pedersen CR, Isoniemi H. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology*. 2015 Feb;61(2):668-77.

#### Kapitel 3

Bjørk, I.T. & Nåden, D. (2008). Patients' experiences of waiting for a liver transplantation. *Nursing Inquiry*: 15(4): 289-298.

Derck, J.E., Thelen, A.E., Cron, D.C., Friedman, J.F., Gerebics, A.D., Englesbe, M.J. & Sonnenday, C.J. (2015). Quality of life in liver transplant candidates: frailty is a better indicator than severity of liver disease. *Transplantation*: Feb; 99 (2): 340–4.

L Olséni, P Wollmer (red), Sjukgymnastik vid nedsatt lungfunktion 2003

#### Kapitel 5

Bjørk, I.T. & Nåden, D. (2008). Patients' experiences of waiting for a liver transplantation. *Nursing Inquiry*: 15(4): 289-298.

Derck, J.E., Thelen, A.E., Cron, D.C., Friedman, J.F., Gerebics, A.D., Englesbe, M.J. & Sonnenday, C.J. (2015). Quality of life in liver transplant candidates: frailty is a better indicator than severity of liver disease. *Transplantation*: Feb; 99 (2): 340-4.

Larson, A.M. & Randall Curtis, J. (2006). Integrating Palliative Care for Liver Transplant Candidates. "Too Well for Transplant, Too Sick for Life". *Journal of American Medical Association (JAMA)*: May 10, Vol 295, No. 18: 2168-2176.

Larson, A.M. & Randall Curtis, J. (2006). Integrating Palliative Care for Liver Transplant Candidates. "Too Well for Transplant, Too Sick for Life". *Journal of American Medical Association (JAMA)*: May 10, Vol 295, No. 18: 2168-2176.

## Kapitel 8

Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension". *Transplantation*, 2016, 100:1440-1452.

Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ." Bleeding in liver surgery: prevention and treatment". *Clin Liver Dis*, 2009, 13: 145-154.

Massicotte L et al. "Transfusion rate for 500 consecutive liver transplantations: experience of one liver transplantation center". *Transplant*, 2012, 12: 1-6.

Hannaman MJ, Hevesi ZG. " Anesthesia care for liver transplantation". *Transplant Rev*, 2011, 25: 36-43.

Liu LL, Niemann CU. "Intraoperative management of liver transplant patients". *Transplant Rev*, 2011, 25:124-129.

Ozier Y, Klinck JR." Anesthetic management of hepatic transplantation". *Curr Opin Anaesthesiology*, 2008, 21: 391-400.

Dalal A. "Anesthesia for liver transplantation". *Transplantation Reviews*, 2016, 30:51-60.

Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L et al. "Coagulation defects do not predict blood products requirements during liver transplantation". *Transplant*, 2008, 85: 956-962.

Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. "Hemostasis in Liver Disease: Implications of New Concepts for Perioperative Management". *Transfusion Medicine Reviews*, 2014, 28:107–113.

## Kapitel 11

Forsberg, A., Lennerling, A., & Sternby Eilard, M. (2016). Transplantationskirurgi. I: Kumlien, C. & Rystedt, J. (red.). *Omvårdnad & kirurgi*. (s. 435–451) Lund: Studentlitteratur.

Driscoll, C.J., Gallagher, L. & Schaeffer, M.J. (2017) Liver transplantation. I: Cupples, S., Lerret, S., McCalmont, V. & Ohler, L. (red.) 2nd ed. *Core Curriculum for Transplant Nurses*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

Kendall, K., Ansley, K. & Skillman, M. (2017). Psychosocial Issues in Transplantation. I: Cupples, S., Lerret, S., McCalmont, V. & Ohler, L. (red.) 2nd ed. *Core Curriculum for Transplant Nurses*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

Lilja Andersson, P. & Forsberg, A. (2014). *Leva vidare: När organdonation gör det möjligt*. Stockholm: Natur och Kultur.

## Kapitel 12

Doyle IC, Maldonado AQ, Heldenbrand S, Tichy EM, Trofe-Clark J. *Nonadherence to therapy after adult solid organ transplantation: A focus on risks and mitigation strategies*.

Am J Health Syst Pharm. 2016 Jun 15;73(12):909-20. doi: 10.2146/ajhp150650. Epub 2016 May 17.

Driscoll, C.J., Gallagher, L. & Schaeffer, M.J. (2017) Liver transplantation. I: Cupples, S., Lerret, S., McCalmont, V. & Ohler, L. (red.) 2nd ed. *Core Curriculum for Transplant Nurses*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

## 16.2 Vårdprogramgruppen

*Bengtsson Maria*, Leg. Dietist, Enheten för klinisk nutrition, Sektionen för gastroenterologi och hepatologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Bennet William*, Universitetssjukhusöverläkare, Docent, Sektionsansvarig Levertransplantation/ Transplantationskirurgi, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Castedal Maria*, Universitetssjukhusöverläkare, Docent, Sektionsansvarig Levertransplantation/ Hepatologi, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Clase Larsson Sofia*, Leg. Specialistfysioterapeut, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Edlund Karin*, Patientkoordinator, Leg. Specialistsjuksköterska, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Friedrich Lena*, Kurator, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Hallste Gunilla*, Leg. Sjukgymnast, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Hällström Cathrin*, Biträdande överläkare, Funktionsområde Intensivvård, PMI, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

*Januszkiewicz Anna*, Överläkare, Medicine doctor, Funktionsenhetschef Transplantation och Obstetrikoperation, Funktionsområde Akut Kirurgi och Transplantation, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

*Jorns Carl*, Specialistläkare, Medicine doctor, Patientflödeschef Levertransplantation, Patientområde Transplantation, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

*Landström Malin*, Kurator, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Lindqvist Catarina*, Leg. Dietist med specialisering inom hepatologi, Funktionsområde Klinisk Nutrition, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

*Oksanen Antti*, Överläkare, Patientflödeschef Leversjukdom, Patientområde Övre buk, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

*Rylander Christian*, Överläkare, Docent, AnOpIVA, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Sand Bown Lena*, Överläkare, Medicine doktor, Sektionschef AnOpIVA, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

*Viss Micaela*, Sjuksköterska/Patientkoordinator, Patientområde Transplantation, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.