

Rekommandation

Behandling af organdonorer



DANSK CENTER FOR
ORGANDONATION



DASAIM Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin



Dansk Transplantationselskab

DTS



Dansk Neurokirurgisk Selskab

Indholdsfortegnelse

1. DEL.....	4
Resumé.....	4
Indledning.....	4
Baggrund.....	5
A. Den potentielle organdonor	5
B. Hjernedødsundersøgelse og organbevarende behandling.....	5
C. Outcome	5
Formål med rekommandationen	6
Forfattere.....	6
2. DEL.....	6
Informationssøgning.....	6
Kritisk litteraturgennemgang.....	7
Tværfaglighed	7
3. DEL.....	8
Behandling af organdonoren og den potentielle organdonor.....	8
Forkortelser og definitioner	8
Fysiologiske ændringer under inkarcerationsforløbet.....	10
Kredsløb	10
Lunger	10
Hormonelle forandringer	11
Lever og tyndtarm.....	12
Termoregulation.....	12
Koagulation.....	12
Monitorering	12
Behandling	13
Generelt.....	13
Kredsløb	13
Bradykardi	13
Hypertension og sympatisk storm.....	13
Hypotension.....	14
Hjertestop	15
Pulmonalt.....	16
Væske og elektrolytter	17
Gastrointestinalt.....	17
Endokrinologisk	17
Temperaturregulation	18
Koagulation.....	18
Behandlingstiltag i øvrigt.....	18
Spinalreflekser.....	19
Klinisk effektivitet.....	19
Cost-effectiveness analyser	19
4. DEL.....	19
Implementering	19
Kvalitetskontrol – indikatorer	19
Børn	19
Tabel 1. Pædiatriske donor behandlingsmål	20
Tabel 2. Pædiatrisk hormonal resuscitation	20
Referenceliste	21
5. DEL.....	25

Actioncard	25
Se bilag 1.....	25
Tidslinje for organdonationsforløbet	25
Se bilag 2.....	25
Blandevejledninger.....	25
Vasopressin – se bilag 3.....	25
Esmolol – se bilag 4.....	25

1. DEL

Resumé

Udgangspunktet for denne rekommandation er at vejlede om, hvordan man hos organdonoren opretholder hæmodynamiske og laboratoriemæssige værdier optimale for organernes funktion.

Se i øvrigt actioncard (bilag1) og flowchart (bilag 2).

Indledning

I Danmark har der de seneste år været ca. 60-80 organdonationer årligt (www.scandiatransplant.org). Det svarer til ca. 25% af de potentielt egnede donorer (Gjerris, 2014).

De fleste organdonationer sker fra neurointensive afdelinger, men et stigende antal af donorerne kommer fra almindelige intensivafdelinger.

I det følgende anvendes terminologien "inkarceration" til beskrivelse af den kliniske hjerne-stammeherniering.

Ikke alle organer er egnede til transplantation. Det kan dels skyldes, at donor inden eller i forbindelse med det aktuelle sygdomsforløb, har pådraget sig comorbiditet, men også, at organerne har taget skade af den hårde belastning, der ses i forbindelse med en inkarceration. En del af disse skader kan modvirkes eller modificeres ved korrekt behandling.

Når der i afdelingen ligger en patient, hvis tilstand må formodes at føre til hjernedød indenfor kort tid, skal mulighederne for donation overvejes.

Loven fastslår, at der skal foreligge tilsagn om organdonation, eller at de nærmeste pårørende skal give tilladelse til anvendelse af organerne (Sundhedsloven, nummer 546, juni 2005, afsnit XIII om ligsyn, obduktion og transplantation: § 53 stk. 2. 1 pkt.).

I retslægelige tilfælde, f.eks. traumepatienter, skal der indhentes tilladelse fra politiet. Retslægeligt ligsyn udelukker ikke, at organdonation kan finde sted.

Når patienten er erklæret hjernedød, skifter fokus fra behandling af et cerebralt problem til stabilisering og optimering af organfunktionen hos den potentielle donor.

Nødvendige donationsforberedende undersøgelser og behandlinger kan igangsættes, når der er samtykke til donation.

Denne vejledning omhandler således ikke levende organdonorer.

Dato for ikrafttrædelse

Juni 2015. Første udgave 2010, revideret første gang 2012.

Dato for revidering

3 år efter revision (2018)

Baggrund

A. Den potentielle organdonor

Vejledningen omhandler primært behandling af voksne potentielle organdonorer. Der er tilføjet et kort afsnit om pædiatriske donorer (del 4).

Patienter, hvis tilstand må formodes at føre til hjernedød indenfor kort tid, er mulige organdonorer. Transplantations (Tx-) koordinator kontaktes altid i sådanne tilfælde.

De patienter, der hyppigst bliver donorer, er patienter med intrakranielle blødninger, subarachnoidal blødning eller hovedtraumer. Patienter med hypoxiske hjerneskader i forbindelse med hjertestop, hængning, medicinforgiftning og andet kan også blive organdonorer. I alle tilfælde hvor man står med en potentiel donor, som er usederet, uden reaktioner og med dilaterede lysstive pupiller, skal Tx-koordinator kontaktes. Høj alder, hypertension, malignitet og infektion er ikke kontraindikation for donation. Ophør af behandling af døende patienter med omfattende skader i hjernen bør ikke ske, før muligheden for organdonation er undersøgt

Mulighederne for donation vil blive overvejet og tilkendegivelser fra patient (donorregister, mundtlig tilkendegivelse), og pårørende vil blive undersøgt (Sundhedsloven § 53).

I retslægelige tilfælde, fx. traumepatienter, skal der indhentes tilladelse fra politiet.

B. Hjernedødsundersøgelse og organbevarende behandling

Når positiv tilkendegivelse om donation foreligger, kan rekommandationen tages i anvendelse.

Der vil efterfølgende blive udført klinisk hjernedødsundersøgelse (1. og 2. hjernedødsundersøgelse) og evt. foretaget neuroradiologisk vurdering med henblik på konstatering af hjernedød. Første hjernedødsundersøgelse udføres mindst 6 timer efter sidste spontane vejrtrækning. Anden hjernedødsundersøgelse udføres 1 time efter, at 1. hjernedødsundersøgelse er slut.

Inden eller når patienten er erklæret hjernedød, vurderes egnethed som organdonor. Dette foregår ved gennemgang af anamnesen og den aktuelle klinik. Efter positivt tilsagn suppleres med specifikke undersøgelser, herunder ekkokardiografi, blodprøver og radiologi.

På det tidspunkt, hvor det er sandsynligt, at patienten er hjernedød og organdonation kan blive aktuel, må man ofte iværksætte tiltag for at opretholde normal organfunktion.

Uden intensiv terapi vil hjernedød altid medføre kredsløbskollaps, normalt i løbet af 1-3 døgn^(Wood,2004).

Rekommandationen omhandler alle tiltag, der kan optimere organfunktionen hos potentielle donorer.

C. Outcome

Outcome vurderes som antallet af transplantationsegnede organer på landsplan.

Dette kan dog ikke ses som et isoleret udtryk for effekt eller manglende effekt af aktuelle rekommandation, men må ses i sammenhæng med øvrige tiltag for at optimere organtilgangen.

I stedet finder vi det relevant at anvende kvalitetsmål (kriterier, standarder og indikatorer), f.eks.

1. Andelen af donorer, der ikke har haft MAP < 65 mmHg
2. Andelen af donorer med P-Natrium \leq 150 mmol/l
3. Andelen af donorer, der har fået methylprednisolon
4. Andelen af donorer, der er behandlet med noradrenalin i en dosis < 0,10 mikrogram/kg/min i hele donorplejeforløbet

Formål med rekommandationen

At standardisere og forbedre organdonorterapi i Danmark med henblik på at øge antallet af organer, der er optimalt egnede til transplantation.

Forfattere

Rekommandationen er i 2010 udarbejdet af Neuroanæstesiudvalget under Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin, der dengang bestod af:

Overlæge Karsten Bülow (KB), Anæstesiologisk-Intensiv afdeling, Odense Universitetshospital

Overlæge Karen-Lise Welling (KLW), Neurointensiv afsnit 2093, Neuroanæstesiologisk Klinik, Rigshospitalet

Overlæge Pernille Haure (PH), Neuro og Traume Intensivt Afsnit, Klinik Anæstesi, Aalborg Universitetshospital.

Ad hoc deltagere i 2010 var desuden:

Afdelingslæge Rikke Helsted, Neurointensivafsnit 2093, Neuroanæstesiologisk Klinik, Rigshospitalet.

Overlæge Inge Severinsen, Thorax Intensiv afdeling I, Skejby Sygehus

Vejledningen er første gang revideret i 2012 af Neuroanæstesiudvalget med deltagelse af overlæge Niels Juul, Anæstesiaafdelingen, Aarhus Universitetshospital.

Aktuelle revision er i 2015 foretaget af KB, KLW og PH i samarbejde med Dansk Transplantationsselskab og Dansk Neurokirurgisk Selskab.

Rekommandationen henvender sig til

Læger og sygeplejersker på intensive afdelinger, der beskæftiger sig med organdonation samt til anæstesilæger og - sygeplejersker, der deltager i organudtagningen.

2. DEL

Informationssøgning

Der er søgt i PubMed, Cochrane og på www.uptodate.com.

Søgeord:

Organ donor or organ donation/ organ don*
Transpl*
Tissue don*
Brain death

Hemodynamic OR haemodynamic
Heart
Dopamine
Dobutamine
Epinephrine
Norepinephrine
Lactate OR lactic
Hypernatr* OR Sodium AND Liver
Hormon*
Vasopressin
Thyroid hormon*
Steroid*
Lung
Lung injury
Oxygen*
PEEP
Mechanical ventilation

Begrænsninger:
English
Human

Kritisk litteraturgennemgang

Der findes kun få kontrollerede randomiserede studier på området. Evidensniveauet er lavt. Vi har derfor ved udarbejdelsen af rekommandationen støttet os til andre nationale vejledninger.

Evidensniveau er kun angivet, hvor det er fundet relevant.

Tværfaglighed

Rekommandationen har oprindeligt været i høring hos Dansk Neurokirurgisk Selskab og Dansk Transplantationsselskab.

Den er godkendt af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) 22.09.2010.

Aktuelle revision har i 2015 været i høring hos Dansk Transplantationsselskab, Dansk Neurokirurgisk Selskab og er derefter igen godkendt af DASAIM.

3. DEL

Behandling af organdonoren og den potentielle organdonor

Forkortelser og definitioner

ABG = Arterie blodgas

ADH = Antidiuretisk hormone = arginin-vasopressin

ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome

BMI = Body mass index (højde i m² / vægt i kg)

BS = Blodsukker

BT = Blodtryk

CBF = Cerebralt blood flow

CPP = Cerebralt perfusion tryk ("pressure")

CT = Computer Tomografi (Røntgenscanning af hjernen)

CT-Angio = CT-angiografi

CVK = Centralt venekateter

DD = Døgndiurese

DSA = Digital subtraktions angiografi = tidligere benævnt konventionel a-grafi

EF = Ejection fraction, hjertets ud drivningsfraktion

EKG = Elektrokardiogram

EKKO-kardiografi = Ekkokardiografi (ultralydsundersøgelse af hjertet)

Eksternt dræn = Dræn indlagt i hjernens ventrikelsystem og forbundet til eksternt lukket system

ET CO₂ = End tidal kuldioxid indhold

EVPL = Ex vivo lunge perfusion

GCS = Glasgow Coma Score

HR = Heart Rate, hjertefrekvens

Inkarceration = Den kliniske hjernestammeherniering

KAD = Kateter à demeure

LMWH = Lav molekylært heparin

MAP = Middelarterie blodtryk

NA = Neuroanæstesiolog

NIA = Neurointensiv afsnit

NK = Neurokirurg

NR = Neuroradiolog

NSAID = Non steroide antiinflammatoriske drugs

PaCO₂ = Kuldioksidtension, arteriel

PaO₂ = Ilttension, arteriel

PvO₂ = Ilttension, venøs

SAH = Subarachnoidalhaemorragi (blødning)

SAT = Ilt saturation i blodet (kan være arteriel eller venøs saturation)

ScvO₂ = Centralvenøs saturation (venøs ilt saturation fra centralt veneblod)

SvO₂ = Blandet venøs saturation (venøs ilt saturation i arteria pulmonalisblod)

T3 = Triiodothyronin

T4 = Tetraiodothyronin

TD = Timediurese

TCD = Transkraniel Doppler (ultralud)

TEG = Trombocyt elastografi (koagulationsundersøgelse)

TSH = Thyreoideastimulerende hormon

Tx = Transplantation

Tx koordinator = Transplantationskoordinator eller koordinerende transplantationskirurg

VAP = Ventilator associated pneumoni, respirator associeret lungebetændelse

VBG = Vene blodgas

Fysiologiske ændringer under inkarcerationsforløbet

Kredsløb

Trods intensiv behandling og pleje vil der efter en kortere periode, hyppigst 1-3 døgn, ske en nedbrydning af organerne som følge af hjernedøden, og hjertet vil standse. Der er dog rapporteret om fortsat hjerteaktion op til 8 dage efter hjernedød.

Hjernedød skyldes cerebral herniering gennem foramen magnum som følge af forhøjet intrakranielt tryk.

Efterhånden som det intrakranielle tryk stiger, progredierer hjernestammeiskæmien i rostral-caudal retning og blodtrykket stiger i et forsøg på at opretholde cerebralt perfusionstryk.

Midthjerneiskæmi resulterer i parasympatisk aktivering og sinus bradykardi ses hos ca. 20% af patienterne. Efterfølgende pontin iskæmi resulterer i sympatisk stimulation med deraf følgende hypertension. Det kliniske billede med bradykardi og hypertension betegnes ofte Cushing reflex.

Yderligere iskæmi i det kardiovaskulære center i medulla oblongata resulterer i sympatisk stimulation og tab af baroreceptorreflexer, såkaldt 'autonom storm' eller 'sympatisk storm'. Den autonome storm er donors kompensatoriske respons til øget ICP med truende inkarceration. BT og puls stiger voldsomt i denne fase, der oftest varer i 5-15 minutter. Der kan dog ses protraherede forløb af denne fase af op til mange timers varighed. Den vaso-kontraktoriske effekt af den autonome storm kan kompromittere organperfusionen væsentligt. Der kan herunder opstå subendocardiel iskæmi og venstresidig inkompensation, hvilket kan medvirke til lungeødem.

I forbindelse med inkarcerationen ses endvidere et inflammatorisk respons, som muligvis bidrager til kapillærlækage.

Studier tyder på bedre organoverlevelse ved behandling af den autonome storm ^(Audibert, 2006). Efter den autonome storm kommer som oftest en hypotensiv fase, forårsaget af tab af sympaticustonus og nedsat cardiac output. Diabetes insipidus og dehydrering af andre årsager som f.eks. diuretika og mannitolindgift kan bidrage til den hæmodynamiske instabilitet. Hypotension er den hyppigst forekommende kredsløbsmæssige udfordring og forekommer hos omkring 80% af donorerne.

Lunger

Som ovenfor omtalt ses i forbindelse med inkarcerationen påvirkning af det pulmonale kredsløb med risiko for lungeødem. Dette kan forstærkes af et inflammatorisk respons med deraf følgende kapillærlækage.

Samtidig kan ses følger efter mekanisk ventilation, aspiration, pneumoni, ARDS, traumer, multiple blodtransfusioner og den væskebehandling, der er givet såvel i det intensive behandlingsforløb som med organbevarende formål.

Derfor ses ofte behov for højt PEEP og ilttilskud i inspirationsluften.

I forbindelse med apnøtest kan ses kredsløbsinstabilitet og desaturation, sidstnævnte bl.a. betinget af atelektasedannelse.

Af disse årsager anvendes lungerne i dag fra en mindre del af donorerne, de fleste steder angives < 20%.

Der findes i dag mulighed for at 'vaske' lungerne efter udtagningen (EVL, Ex vivo lung perfusion), hvilket kan gøre en større del af de udtagne lunger anvendelige til transplantation. Over 4-6 timer kan ødematøse lunger dehydreres, hvilket fører til bedre oxygeningssevne.

Hormonelle forandringer

Under inkarcerationsforløbet indtræder en række hormonelle forandringer, der afspejler manglende funktion af hypofysens for- og baglap.

Tidligt, undertiden inden inkarcerationen, ses hos 80 % af donorer diabetes insipidus som følge af manglende arginin-vasopressin (antidiuretisk hormon (ADH)) (Kotloff RM et al, 2015). Tilstanden er ledsaget af hypovolæmi, hyperosmolalitet og hypernatriæmi. Den farmakologiske behandling af manglende vasopressin afhænger af den kliniske status. Vasopressin virker ved at bindes til 3 distinkt forskellige G-protein-koblede vasopressin receptorer: V1 receptorer på glat muskulatur i karrene medierer vasopressin effekten ved at kontrahere blodkarrene; V2-receptorer på basolaterale membran af det distale nefron kontrollerer aquaporiner (vand kanaler) i nyrens samlerør og har en antidiuretisk effekt; V3-receptorer i hypofyseforlappen virker synergistisk med korticotropin-frigørende hormon og regulerer ACTH-produktionen.

Vasopressin administration er associeret med forbedringer i blodtryk og reducerer behovet for katekolamin vasopressorer og inotropika (Kotloff RM et al, 2015).

Selv donorer, der ikke har tegn til diabetes insipidus ser ud til at have ændret baroreflex-medieret sekretion af arginin-vasopressin som respons til hypotension og reduceret cirkulerende volumen. Tidlig behandling med vasopressin kan retablere hæmodynamiske stabilitet og hindre organskade.

Hypernatriæmi ($P-Na^+ > 155$ mmol/l) som følge af ubehandlet diabetes insipidus har i visse studier været associeret med postoperativ graft-dysfunktion efter levertransplantation.

Normale $P-Na^+$ -værdier (137-144 mmol/l) er derfor et rimeligt behandlingsmål.

Der ses endvidere et hurtigt fald i frit T3 og frit T4 efter hjernedød. Betydningen heraf er ikke afklaret. Manglende T3 er associeret med kompromitteret cellulær metabolisme og lactatacidose. Tilførsel af T3 har ikke vist entydige resultater. T4 kan gives både oralt og i.v. (Sharpe, 2013). Hypothyreoidisme er associeret med reduceret kardiell energireserve og -funktion. Behandling med thyreoideahormoner, enten alene eller som en kombination med vasopressin, steroid og insulin, kan derfor overvejes hos hæmodynamisk ustabile donorer eller potentielle kardielle donorer med en EF < 45% (Kotloff RM et al, 2015).

Der ses også et fald i insulinniveauet og insulinfølsomheden efter inkarcerationen. Dette fører til intracellulær energidepletering med ledsagende anaerob metabolisme og acidose. Hyperglykæmi kan behandles med insulininfusion ligesom hyperosmolalitet og osmotisk diurese forebygges.

Endelig ses som følge af manglende adrenocorticotropt hormon (ACTH), et betydeligt fald i cortisolniveauet, hvilket medfører nedsat stressrespons, opregulering af proinflammatoriske og immunologiske mediatorer samt tendens til hæmodynamisk instabilitet (Kotloff RM et al, 2015). Tilførsel af corticosteroider synes i observationelle studier effektivt i form af bedret organoverlevelse og funktion, formentlig som følge af hæmodynamisk stabilisering og immunmodulation, randomiserede studier har dog ikke kunnet genfinde dette (Pinsard, 2014, Dupuis, 2014).

Lever og tyndtarm

Der findes ikke humane studier, der omhandler ernæring af donor, men det synes rationelt af hensyn til tarmmucosa at fortsætte med enteral ernæring, såfremt der ikke er store aspirater. Desuden kan bevarelsen af leverens glycogendepot være af betydning for levergraft funktionen under iskæmi i tiden mellem udtagning og transplantation. Der findes ikke humane studier, der belyser betydningen af det hepatiske glycogendepot^(Kotloff RM et al, 2015).

Termoregulation

Som en konsekvens af inkarceration ophører også kroppens temperaturregulation, som styres fra hypothalamus. Donor vil derfor ofte være hypotherm, hvilket forværres af manglende evne til at generere temperaturstigning ved shivering og vasokonstriktion. Den kliniske hjernedødsundersøgelse forudsætter en kerntemperatur på $> 35^{\circ}\text{C}$. Svær hypotermi er endvidere forbundet med en række systemiske bivirkninger som kardiell dysfunktion, arytmier og koagulopati. Sjældnere resulterer den manglende regulation i hypertermi^(Wood, 2007). Mild hypotermi ($34\text{-}35^{\circ}\text{C}$) er vist at forbedre nyre graft funktionen^(Nieman CU et al, 2015), men anbefales endnu ikke i Danmark, da virkningen på graffunktionen af de øvrige organer endnu ikke er tilstrækkelig undersøgt.

Koagulation

Koagulationsforstyrrelser ses ofte. Traumatiseret og nekrotisk hjernevæv udskiller tromboplastin (cortikalt parenchym har et særligt højt indhold af tissuefactor) og kan i værste fald udløse DIC. Tendensen til koagulopati forværres ved eksisterende blødningstendens, hypotermi og acidose^(Talving, 2009).

Er donor multitraumatiseret, kan massiv blødning fra andre læsioner medføre transfusionsudløste koagulationsproblemer.

Monitorering

Alle potentielle organdonorer udstyres/monitoreres med:

Hjerterytme – skopovervågning.

CVP og ScvO_2 – anlæggelse af 3-lumen CVK. Hvis der ikke allerede er anlagt et, skal det anlægges i højre v. jugularis interna. Allerede anlagt CVK bibeholdes.

Minimum 2 gode perifere i.v.- adgange, hvis muligt.

SAT - perifer oxygensaturationsmåler.

Invasivt blodtryk - arteriekanyle (beliggenhed underordnet).

Timediureser – KAD.

Central temperatur.

Kontrol af ABG, elektrolytter og BS hver time.

Kontrol af koagulationstal og nyretal hver 4. time.

Behandling

Generelt

Behandlingsprincipperne med en hurtig og målrettet behandlingsindsats gør sig i endnu højere grad gældende hos organdonorer end hos almene intensive patienter, da organdonorens tilstand kan ændre sig uhyre hurtigt. I mange tilfælde vil det være tilrådeligt at rådføre sig med transplantationscentrets læger via Tx-koordinator. Ved behov findes mulighed for hjælp på stedet i form af organdonationshold (udrykningstjeneste). Dette koordineres ligeledes af Tx-koordinator.

Kredsløb

Målet for den hæmodynamiske behandling er sikring af normovolæmi samt justering af vasoaktive stoffer og inotropika med henblik på at sikre normalt afterload og optimalt cardiac output. Dette skal helst ske uden anvendelse af store doser inotropika, som øger hjertets iltforbrug og depleterer hjertet for energireserver ^(Zaroff, 2001).

Bradykardi

Da donor er denerveret, er der ikke effekt af atropin, hvorfor betydende bradykardi med medfølgende BT-påvirkning skal behandles med isoprenalin (konfereres med Tx-koordinator).

Hypertension og sympatisk storm

Behandling af hypertension anbefales påbegyndt ved MAP > 90 mmHg eller systolisk BT > 160 mmHg ^(Audibert, 2006, Shemie, 2006). Den sympatiske storm er som regel kortvarig (minutter til < 1 time) og efterfølges oftest af hypotension. Der er ikke enighed om den optimale behandling af den sympatiske storm, men behandling er væsentlig for at undgå belastning af hjerte og lunger ^(Ullah, 2006).

Ideelt anvendes en behandling med så kortvarig virkning som muligt, f.eks.

- Esmolol (Betablokker med ekstremt kort halveringstid):
0,1-0,5 mg/kg/bolus langsomt i.v., efterfulgt af infusion med 50-300 mikrogram/kg/min (se vejledning).

Alternativt, hvis dette ikke forefindes i afdelingen (ikke prioriteret rækkefølge):

- Labetolol 5-20 mg/bolus, givet med 10-20 minutters mellemrum. Problemet er lang halveringstid og efterfølgende risiko for hypotension.
- Natriumnitroprussid 0,5-5,0 mikrogram/kg/min. Kan medføre shunting med deraf følgende pulmonale problemer.
- Remifentanil (opioid med kort halveringstid). Vil på grund af den korte halveringstid ikke forsinke den kliniske hjernedødsundersøgelse. Videnskabelig dokumentation mangler og effekten er ikke altid overbevisende, men Remifentanil er umiddelbart tilgængeligt de fleste steder.

Hypotension

Der stiles mod MAP > 60-70 mmHg (og diureser).

Behandlingen af hypotension starter med væsketerapi. Denne bør være en balanceret blanding af krystalloider og evt. blodprodukter.

Væskebehandling er en fin balance mellem tilstrækkelig organperfusion og risiko for overloadi af lungerne. Dette skal opvejes mod behandling med større doser vasopressorer og inotropika, der øger hjertets iltbehov. Det er kontroversielt, om høj dosering af vasoaktive stoffer giver dårligere graffunktion ved hjertetransplantation (Chamorro, 2003, Ullah, 2006, Zaroff, 2001).

Hypotensionsbehandlingen baseres på en kombination af klinik, MAP, lactat, diureser og ændringer i $S_vO_2 / S_{cv}O_2$, ultralydbaseret vurdering af hjertets fyldning samt CVP. Det er forfatternes mening, at CVP er en dårlig markør for volumenstatus (Marek, 2008), men mange referencer angiver CVP som parameter og stiler mod CVP 6-10 mmHg, evt. højere, hvis der ikke skal doneres lunger. Måling af cardiac output, slagvolumen og andre hæmodynamiske parametre kan, hvor indiceret, udføres med den metode, afdelingen har rutine i at anvende.

Volumenterapi baseres på krystalloid, f.eks. NaCl og/eller Ringer Acetat/Ringer Lactat. Ved behov for kolloid anbefales human albumin 5-20%, men nyere undersøgelser tyder på, at anvendelsen er kontroversiel. Anvendelse af syntetiske kolloider anbefales ikke. Er syntetisk kolloid tidligere anvendt, diskvalificerer det ikke patienten fra at være donor (Kotloff RM et al, 2015). Hydroxylethylstivelse er associeret med tidlig dialyse efter transplantation (Patel, 2015).

Der gives blod på sædvanlig indikation, jævnfør Sundhedsstyrelsens retningslinjer (Sundhedsstyrelsen, 2014). Så vidt muligt tages blod fra til HLA-bestemmelse før transfusion og før indgift af methylprednisolon (gives efter 2. hjernedødsundersøgelse).

I ældre retningslinjer anbefales hæmoglobin 6 mmol/l i et forsøg på at optimere ilttilbuddet hos den kardiopulmonalt instabile donor. Der er ikke evidens for optimalt hæmoglobinniveau hos donorer. I den nyeste amerikanske konsensusrapport nævnes, at hæmoglobin omkring 4,3 mmol/l (7 g/dl) anbefales til andre patientkategorier (Kotloff RM et al, 2015, Wood, 2007, Zaroff, 2002).

Udover klinikken kan serielle værdier af $S_vO_2 / S_{cv}O_2$ være vejledende, om end brugen af $S_{cv}O_2$ ikke er valideret hos donorer og ofte stiger efter inkarcerationen. Der stiles imod $S_{cv}O_2 > 70\%$ (Zaroff, 2002).

Der gives kun leukocytfilteret blod. Selvom leukocytindholdet er under 1 Mio. celler pr. blodportion, kan disse teoretisk give anledning til falsk positive reaktioner i de meget følsomme PCR-reaktioner, som anvendes ved vævstypebestemmelsen af donor. Blodprøver til HLA-typebestemmelse bør derfor så vidt muligt udtages inden transfusion af donor. Hvis donor efter adækvat volumensubstitution samt korrektion af acidose, anæmi, hypoxi og elektrolytter fortsat er hypotensiv, og genesen formodes primært at være vasodilatation, startes vasopressorbehandling.

Dopamin har traditionelt været førstevalg hos donorer på grund af dets kombinerede inotrope og vasoaktive effekt, men der er ikke sufficente data til at anbefale dette frem for andre vasopressorer. På baggrund af den udtalte alfa-receptor stimulerende effekt af no-

radrenalin og metaoxedrin er der risiko for øget lungekapilærpermeabilitet samt vasokonstriktion af tarmarterier og koronararterier. Katekolaminer, især dopamin, har immunmodulerende egenskaber, som muligvis svækker effekten af opreguleringen af den proinflammatoriske cytokinkaskade. Behandling med dopamin hos donoren er associeret med hurtigere alveolær væske clearance og reduceret dialysebehov efter transplantation (Kotloff RM et al, 2015).

Der gives lavest mulig dosis af hensyn til hjertets egnethed til transplantation. Organdonorer, der får behov for vasopressorterapi, er vist at mangle vasopressin (Chen, 1999).

Ved behov for større doser vasopressor (f.eks. dopamindosis > 10 mikrogram/kg/min eller noradrenalindosis > 0,10 mikrogram/kg/min) kan tillægges vasopressin, hvis dette er tilgængeligt. Der gives infusion 0,5-4 IU/t (Kotloff RM et al. 2015).

Ekkokardiografi kan udføres tidligt i forløbet med henblik på vurdering af hæmodynamikken. Lige efter inkarcerationen vil denne med stor sandsynlighed være abnorm, specielt hvis syre-base balance, normalisering af elektrolytter og hæmodynamisk stabilitet endnu ikke er opnået.

Hvis EF er < 45%, kan der, når patienten senere er optimeret kredsløbsmæssigt, laves ny ekkokardiografi med henblik på vurdering af hjertets egnethed til organtransplantation.

Sidstnævnte vurdering skal foretages af kardiologisk speciallæge.

Såfremt EKKO viser utilfredsstillende pumpefunktion under pågående infusion med esmolol, kan dette evt. pauseres kortvarigt, mens ny EKKO foretages.

Undersøgelser tyder på, at yngre hjerter med venstre ventrikel dysfunktion kan genvinde normal funktion over tid hos donor og efter transplantation, i recipienten. Undersøgelser tyder også på, at funktionen kan optimeres ved aggressiv behandling af donor (Wheeldon, 1995).

Hvis ekkokardiografi viser tegn på nedsat myokardiekontraktilitet, startes behandling med inotropi. Her kan anvendes dobutamin, dopamin eller adrenalin efter afdelingens vanlige forskrifter. Også her gives lavest mulige dosis, der medfører MAP > 60 mm Hg og acceptable fysiologiske værdier.

Lactatstigning tolkes som tegn på hypoperfusion, som forsøges behandlet.

Ved EF < 45% overvejes cardiac output monitorering efter afdelingens sædvanlige standard (Powner DJ, 2005). Der er ikke evidens for, at pulmonalis kateter er bedre end andre former for cardiac output monitorering af donorer (Wood, 2007).

Vedrørende hormonterapi, se under endokrinologisk.

Hvis donor skal have lavet koronar angiografi (KAG) med kontrastindgift, anbefales N-acetylcystein indgift før og efter af hensyn til nyrefunktionen (Rosendale, 2003, Demetrius, 2006).

Hjertestop

Det er udvalgets opfattelse, at hjertestopbehandling som udgangspunkt bør initieres ved hjertestop hos potentielle organdonorer.

Hvis hjertestoppet indtræffer, før hjernedødsdiagnosen er stillet, behandles efter vanlige retningslinjer.

Hvis hjertestoppet indtræffer efter, at hjernedødsdiagnosen er stillet, bør behandlingen påbegyndes, men en konkret lægefaglig vurdering vil afgøre varigheden og omfanget af behandlingen. En iskæmiperiode med heraf følgende organskade kan forringe chancerne for et vellykket donationsforløb.

Der findes meget lidt litteratur og ingen juridisk regulering på området.

En nylig rapport baseret på interviews med personale på de danske neuro-intensive afdelinger, har sat fokus på de etiske problemstillinger i forbindelse hermed.

Undersøgelsen viser, at der er forskel på, om man finder hjertestopbehandling acceptabel, afhængigt af, hvornår i forløbet, hjertestoppet indtræffer. Et centralt dilemma er på én gang at udvise respekt for den døde krop og samtidig efterkomme den døde og/eller de pårørendes ønsker (Gjerris, 2012).

Beslutningen om behandling ved hjertestop bør være diskuteret med de pårørende og med personalet.

Pulmonalt

Generelt anbefales:

Normoventilation ($p_a\text{CO}_2$ 4,7-5,5 kPa, evt. højere og pH 7,35-7,45) og lavest mulige F_iO_2 og PEEP, der giver $P_a\text{O}_2 \geq 12$ kPa.

Inden påbegyndelse af hjernedødsundersøgelsen skal den potentielle donor være normoventileret.

VAP-profylakse med hovedgærde eleveret 30° , sufficient cuff-tryk.

Venderegime, fx. hver 2. time.

Rekruttering ved behov efter afdelingens rutiner. Efter apnoetest i forbindelse med hjernedødsundersøgelsen anbefales rekruttering.

Bronkialt toilette med hyppig sugning, evt. bronkoskopi.

Specielt ved forventet lungedonation

Lungeprotektiv behandling med lave tidalvolumina 6-8 ml og PEEP 6-8 cm H_2O er en strategi, der kan øge mængden af lunger, der accepteres til transplantation (Mascia, 2006 og 2010, Shapiro, 2014, McShane, 2015).

Undgå overhydrering. Overvej, om vasopressor-/inotropistøtten skal øges på bekostning af en mulig kardiell påvirkning.

Bredspektret antibiotika i samråd med Tx-koordinator.

Med indførelsen af ex-vivo-lunge-perfusion (EVLP) er der mulighed for at teste og optimere donorlungerne, selv om de umiddelbart ikke opfylder iltningskravene efter konventionelle kriterier. Bør drøftes med Tx-koordinator.

Den optimale lungedonor er yngre end 55 år, har normalt røntgen af thorax, er ABO kompatibel, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mm Hg (40 kPa) ved PEEP 5 cm H_2O og FiO_2 1,0, har mindre end 20 pakkeår i anamnesen, hverken tidligere thoraxtraume, kardiopulmonal kirurgi eller aspiration i anamnesen og intet synligt purulent sekret ved bronchoscopi udført forud for udtagning af lungerne og fravær af bakterier ved mikroskopi af sekretet (McShane, 2015, Kotloff RM)

et al., 2015). Hovedproblemet ved at benytte lunger fra donorer med rygning i anamnesen ud over 20 pakkeår er muligheden for transmission af bronchogen cancer til recipienten. Ofte udføres en oxygen test for at afgøre, om lungerne er egnede til donation. Den potentielle donor præoxygeneres med F_iO_2 på 1.0, og P_aO_2 måles. Hvis P_aO_2 er >300 mm Hg (= $P_aO_2 > 40$ kPa), betragtes lungerne i mange centre som egnede til donation. Kriterierne for den optimale lungedonor er overordentlig restriktive og mere liberale kriterier vil i nogle tilfælde kunne accepteres. Alle potentielle donorer bør drøftes med Tx-kordinator.

Væske og elektrolytter

Normovolæmi tilstræbes:

MAP > 60 mm Hg

Timediureser > 1 ml/kg

Lav vasopressor dosis (f.eks. dopamin < 10 mikrogram/kg/min eller noradrenalin $< 0,10$ mikrogram/kg/min).

Diuretika har normalt ingen plads i donorterapien. Mannitol er kontraindiceret, da det inducerer osmotiske diureser.

Vedrørende væsketerapi, se kredsløb.

Elektrolytter holdes indenfor normalområdet.

Hypernatræmi ($P-Na^+ > 145$ mmol/l) ses hyppigt ved hjernedød og skyldes først og fremmest diabetes insipidus og forstærkes af NaCl-indgift. P-Na stiger ofte meget hurtigt. Hypernatræmi har tidligere været opfattet som en risiko for svær levergraftdysfunktion/grafttab, men dette ser ud til at kunne undgås, hvis hypernatræmien korrigeres før organdonationen (Totsuka, 1999, Mangus, 2010).

Til behandling af hypernatræmi anvendes primært vand i sonden og 5% glukose i.v. og evt. desmopressin (Minirin) (se endokrinologisk).

Vær opmærksom på og korriger P-kalium, -fosfat og -magnesium, der ofte er påvirkede i forbindelse med inkarceration (Dominguez-Roldan, 2005).

Gastrointestinalt

Enteral ernæring fortsættes 10-20 ml/t.

Parenteral ernæring seponeres.

Ulcusprofylakse fortsættes, hvis der er en indikation.

Endokrinologisk

Diabetes insipidus: Ved stigende $P-Na^+$ ($> 145-150$ mmol/l), lav urin-vægtfylde ($< 1,005$) og diureser > 4 ml/kg/t gives vasopressinanalogen desmopressin (Minirin) 1-2 mikrogram i.v. ved behov. Titreres til effekt vejledt af TD, urin-vægtfylde og $P-Na^+$. Typisk er behovet 1-2 mikrogram hver 6 time. Forefindes desmopressin til i.v.-brug ikke, kan alternativt anvendes nasal spray, 10-20 mikrogram eller smelt tablet 60-120 mikrogram.

Arginin vasopressin (Vasopressin) anvendt til kredsløbsstabilisering har ligeledes en anti-diuretisk effekt og desmopressin og vasopressin kan benyttes samtidig i den kredsløbs-ustabile patient med hypernatræmi (Koflöff RM et al., 2015).

Vejledende BS-niveau: BS 6-10 mmol/l, reguleres efter afdelingens vejledning.

Selv om der ikke med sikkerhed har været effekt af glucocorticoider på graffunktionen, anbefales det fortsat at give høj dosis glucocorticoider for at optimere den hæmodynamiske stabilitet.

Derfor gives straks efter 2. hjernedødsundersøgelse methylprednisolon 15 mg/kg i.v., derefter samme dosis i.v. hver 24. time. Methylprednisolon gives ideelt efter udtagning af blod til typebestemmelse.

Behandling med thyreoideahormon understøttes ikke af litteraturen ^(Wood, 2004, Shapiro, 2014). Undersøgelser har dog vist gavnlige effekter af en hormon"pakke", bestående af methylprednisolon, vasopressin, insulin og T3 samt T4, på såvel donors hæmodynamik som graffunktion ^(ref. Powner, 2005, Pérez-Blanco, 2005). Ved den instabile donor med EF < 45% kan substitution med thyreoideahormon derfor overvejes. T3 virker omgående, mens T4 skal omdannes til aktivt T3.

Anbefalede doser:

T3 dosis: 4 mikrogram i.v. som bolus, efterfulgt af infusion 3 mikrogram/t.

T4 dosis: 20 mikrogram i.v. som bolus, efterfulgt af infusion med 10 mikrogram/t. T4 kan gives som tablet (2 mikrogram/kg) ^(Sharpe, 2013)

Temperaturregulation

Der tilstræbes en donortemperatur på 36-37,5°C (normotermi) og altid > 35° C indtil 2. hjernedødsundersøgelse er afsluttet og pt. erklæret hjernedød. Ved hypertermi køles til normotermi.

Måltemperaturen opnås enten spontant eller aktivt efter afdelingens rutine, fx ved brug af lufttæppe eller noninvasivt køleapparat og kolde væsker. Dette kan kombineres med medicinsk behandling med paracetamol evt. fordelt på 8 doser for at undgå store fluktuationer i temperaturen. Alternativt kan anvendes i.v. paracetamol som kontinuerlig infusion.

På grund af de mange bivirkninger til svær hypotermi er det vigtigt at forebygge temperaturfald under 34 °C.

Antibiotika gives i samråd med Tx-koordinator.

Koagulation

Koagulationsstatus kontrolleres. Ved klinisk blødning tilrådes udvidet monitorering, f.eks. med TEG. Overordnet mål er blødningskontrol.

Frisk frosset plasma og trombocyt-koncentrat gives i henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinjer, ideelt vejledt af TEG svar og i samråd med lokale koagulationsspecialister. LMWH seponeres (evidensniveau 4).

Behandlingstiltag i øvrigt

Seponér al unødvendig medicin (f.eks. antiepileptica, smertestillende, laksantia, tarmmotilitetsfremmende medicin, øjendråber, antihypertensiva, diuretika).

Spinalreflekser

Da nogle donorer kan have ret udtalte spinalreflekser ^(Ropper, 1084), der kan virke meget foruroligende på pårørende og personale, kan det være relevant at anvende relaksantia efter 2. hjernedødsundersøgelse. Forklar de pårørende om mulige reflekser.

Klinisk effektivitet

Se formål + indikatorer.

Cost-effectiveness analyser

Nyretransplantation er den mest effektive behandling, der kan gives patienter med kronisk nyresvigt, og generelt set er der særdeles god økonomi i organtransplantation ^(Jespersen, 1995).

For hver transplanteret nyre sparer sundhedsvæsenet i alt ca. 2 Mio. kr. i dialyseudgifter m.m. over de følgende år, dertil kommer store forbedringer i såvel livskvalitet som overlevelse ^(Jørgensen, 2007).

4. DEL

Implementering

Vejledningen er godkendt af DASAIM og har været forelagt Dansk Transplantationsselskab og Dansk Neurokirurgisk Selskab. De donationsansvarlige nøglepersoner på intensivafdelingerne implementerer sammen med afdelingsledelserne vejledningen i praksis.

Kvalitetskontrol – indikatorer

Se outcome.

Børn

Fra 2004 til 2014 har der gennemsnitligt været 2,3 pædiatriske organdonorer årligt (range 1-6) i alderen 1-17 år. Af de 30 donorer i perioden har 4 været under 3 år, 4 har været 4-9 år og resten over 10 år. Litteraturen på området er sparsom ^(Vyas, 2014). Udvalget anbefaler, at man behandler den pædiatriske donor efter de samme principper som den voksne organdonor, dog under hensyntagen til aldersrelaterede fysiologiske forhold. For at stille hjernedødsdiagnosen hos børn under 1 år kræves der opløbs DSA. De organisatoriske forhold omkring donation er ens for børn og voksne.

Tabel 1. Pædiatriske donor behandlingsmål

Alder	Blodtryk systolisk (mmHg)	Blodtryk diastolisk (mmHg)
Neonatal	60-90	35-60
Baby (6 mdr.)	80-95	50-65
Småbørn (2 år)	85-100	50-65
Skolealder (7 år)	90-115	60-70
Unge børn (15 år)	110-130	65-80

Efter Kotleff et al, 2015

Tabel 2. Pædiatrisk hormonal resuscitation

Stof	Dosis	Adm.	Bemærkning
Desmopressin	0,5 mikrog/t	i.v.	Halveringstid 75-90 min, titrer til at nedsætte diurese til 3-4 ml/kg/t; kan være gavnlige hos patienter med pågående koagulopati
Arginin vasopressin	0,5 milli IE/kg/t	i.v.	Halveringstid 10-20 min, titrer til at nedsætte diureser til 3-4 ml/kg/t, hypertension kan ses
Thyroxin (T4)	0,8-1,4 mikrogram/kg/t	i.v.	Bolus 1-5 mikrogram/kg kan administreres; småbørn og mindre børn kræver en større bolus og infusionsdosis
Triiodthyronin (T3)	0,05-0,2 mikrogram/kg/t	i.v.	Dosis kan gentages hver 8-12 time
Methylprednisolon	20-30 mg/kg	i.v.	Væskeretention; glucoseintolerance ses
Insulin	0,05-0,1 IE/kg/t	i.v.	Titrer til at kontrollere blodsukker til 6-10 mmol/l; monitorer for at undgå hypoglycæmi

Efter Kotleff et al, 2015

Referenceliste

1. Audibert G. et al. Improvement of Donor Myocardial Function after treatment of Autonomic Storm During brain Death. *Transplantation* 200; Vol 82:1031-36. Evidensniveau III-IV
2. Chamorro C et al. Cardiac Donor Management: Another Point of View. *Transplantation Proceedings*. 2003;35:1935-37.
3. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, et al: Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999;100 (suppl II): II-244-6.
4. Demetrios J et al. Medical management to optimize donor organ potential : review of the literature. *Can J Anesth* 2006;53 (8):820-830.
5. Dominguez-Roldan JM et al. Electrolytic disorders, hyperosmolar states, and lactic acidosis in brain-dead patients. *Transplant proc.* 2005 jun;37(5):1987-9.
6. Dupuis S, Amiel J-A, Desgroseilliers M et al. Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. *Br J Anaesth* 201;113(3):346-59.
7. Figueres J et al. The deleterious effect of high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation: A multivariate analysis. *Transplantation*. 1996; 61(3):410-13.
8. Gjerris M et al. Hjertestopbehandling af potentielle organdonorer skaber etiske konflikter. *Ugeskr Læger* 2014; 176: 1559-61.
9. Hunt SA, Baldwin J, Baumgartner W, et al: Cardiovascular management of a potential heart donor: a statement from the Transplantation Committee of the American College of cardiology. *Crit Care Med* 1996;24:1599-601.
10. Jespersen, B., Sørensen, S.S. 2003. Transplantation. *Ugeskr Læger* 165(49):4751 – 3 og Karlberg I, Nyberg G. Cost-effectiveness studies of renal transplantation. *Intl J of Technology Assessment in Health Care* 1995;11:611-22.
11. Jørgensen, T.M., Petersen, S.E. Danmarks uudnyttede organdonorpotentiale. *Ugeskr Læger* 2007;169(26):2503.
12. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015;43:1291-1325.
13. Madsen M, Bøgh L. estimating the Organ Donor Potential in Denmark: A Prospective Analysis of Deaths in Intensive Care Units in Northern Denmark. *Transplant*

Proc 2005; 37;3258-9.

14. Mangus RS, Fridell Ja, Vianna RM et al. Severe hypernatremia in deceased liver donors does not impact early transplant outcome. *Transplantation* 2010;90(4):438-43.
15. Marek PE, Baram M & Vahid B. Does Central Venous Pressure predict Fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the Tale of seven Mares. *Chest* 2008;134:172-178.
16. McShane P, Garrity ER. Lung transplantation: Deceased donor evaluation and management. www.uptodate.com, 2015.
17. Mascia L, Bosma K, Pasero D, Galli T, Cortese G, Donadio P & Bosco R. Ventilatory and hemodynamic management of potential organ donors: An observational survey. *Crit Care Med* 2006;34:321-327.
18. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2620.
19. Niemann CU, Feiner J, Swain S et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med* 2015;373:405-414.
20. Patel MS, Niemann CU, Sally S et al. The impact of Hydroxyethyl starch use in deceased organ donors on the development of delayed graft function in kidney transplant recipients: a propensity-adjusted analysis. *Am J Transplant* 2015;XX:1-7.
21. Pérez-Blanco A, Caturla-Such J, Cánovas-Robles J & Sanchez-Payá J. Efficiency of triiodothyronine treatment on organ donor hemodynamic management and adenine nucleotide concentration. *Intensive Care Med* 2005;31:943-948. Evidensniveau 1B
22. Pinsard M et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Critical Care* 2014;18:R158 (Evidens IB)
23. Powner DJ & Hernandez, M. A review of thyroid hormone administration during adult donor care. *Progress in Transplantation* 2005;15:202-207.
24. Rosendale JD, Kauffman M, McBride MA et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003;75:1336-1341.
25. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003;75:482-487.

26. Shapiro R, Devita MA. Management of the potential deceased donor. www.uptodate.com, 2014.
27. Sharpe MD; Rassel B, Haddara W. Oral and intravenous thyroxine (T4) achieve comparable serum levels for hormonal resuscitation protocol in organ donors: a randomized double-blinded study. *Can J Anesth* 2013;60:998-1002.
28. Shemie S. et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ* 2006;174(6):13-30.
Evidensniveau IV
29. Ropper A. Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. *Neurology* 1984;34(8):1089-90.
30. Talving P et al. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: A prospective study. *J Trauma*, 2009;66:55-62.
31. Totsuka E. et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg*, 1999;5:421-8.
Evidensniveau III
32. Ullah S, Zabala L, Watkins B & Schmitz L. Cardiac organ donor management. *Perfusion* 2006;21:93-98.
33. Vyas H, Nakagawa TA. Management of the potential pediatric organ donor. www.uptodate.com 2014.
34. Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, et al, Transforming the 'unacceptable' donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung transplant*. 1995;14:734-742.
35. Wood KE, McCartney. Management of the potential organ donor. *Transplantation reviews* 2007;21: 204-218. Evidensniveau IV
36. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Consensus Report. Maximizing Use of Organs Recovered From the Cadaver Donor: Cardiac Recommendations. March 28-29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation*. 2002;106:836-841. Evidensniveau IV
37. National klinisk retningslinie for transfusion med blodkomponenter, 2014. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2014/~media/EEA1EA90C15E4A97B9E786D2850B3664.ashx>

5. DEL

Actioncard

Se bilag 1

Tidslinje for organdonationsforløbet

Se bilag 2

Blandevejledninger¹

Vasopressin – se bilag 3

Esmolol – se bilag 4

¹ Blandevejledningerne er udarbejdet ved hjælp af farmaceut Michael Green Lauridsen, Region Hovedstadens Apotek

ACTIONCARD

Donorterapi

CIRKULATION	
Overordnede mål	<ul style="list-style-type: none"> • MAP > 60-70 mm Hg (evt. højere, hvis eksisterende hypertension) • Serielle målinger af S_cVO_2 med målet $S_cVO_2 > 70\%$ • Hæmoglobin efter vanlige retningslinier • CVP 6-10 mm Hg
Bradykardi	<ul style="list-style-type: none"> • Hvis betydende bradykardi og påvirket MAP: Isoprenalin (konferér med Tx-kordinator)
Sympatisk storm og systolisk BT > 160 mmHg eller MAP > 90 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Esmolol - 100-500 mikrogram/kg som bolus fulgt af 50-300 mikrog/kg/min. Alternativt: <ul style="list-style-type: none"> • Labetalol - 5-20 mg/bolus, givet med 10-20 minutters mellemrum • Natriumnitroprussid - 0,5-5,0 mikrogram/kg/min • Remifentanil infusion
Væsketerapi	<ul style="list-style-type: none"> • Krystalloider (NaCl og/eller Ringer's Acetat/ -Lactat). Ved høj P-Na: Vand i sonden eller 5% glucose i.v. • Blodprodukter: Leucocytfilteret blod • Så vidt muligt først transfusion efter udtagelse af blodprøve til HLA-bestemmelse
Vasopressor behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Noradrenalin eller dopamin • Ved Noradrenalinindosis > 0,10 mikrogram/kg/min eller dopamindosis > 10 mikrogram/kg/min kan Vasopressin 1 IE i.v. efterfulgt af infusion 0,5-4,0 IE/t tillægges.
Inotropi behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Dobutamin, dopamin eller adrenalin • Evt. EKKO vejledt
Nedsat EF	<ul style="list-style-type: none"> • EF < 0,40-0,45: Cardiac output monitorering efter lokale retningslinier overvejes

RESPIRATION	
Ventilation Oxygenering	<ul style="list-style-type: none"> • Normoventilation og pH 7,35-7,45 • $P_aO_2 > 12$ kPa og SAT > 95 %
Bronchier	<ul style="list-style-type: none"> • Trachealsugning • Evt. bronkoskopi og BAL • Vending hver 2. time • Hovedgærdet eleveret 30° • PEEP ≥ 5 cm H₂O • Rekruttering efter afdelingens retningslinier og efter apnøtest.
Specielt for Lungedonor	<ul style="list-style-type: none"> • $P_aO_2/FiO_2 > 300$ mm Hg (40 kPa) ved PEEP 5 cm H₂O og $FiO_2 \leq 1$ • Aggressiv indsats med specielt sugning og rekruttering • TV 6-8 ml/kg • Peak pressure < 30 cm H₂O • Antibiotikaproylakse • Normohydrering (undgå overhydrering)

ENDOKRINOLOGISK

Blodsukker	<ul style="list-style-type: none">• BS 6-10 mmol/l• Actrapidinfusion balanceres med glucoseindgift og/eller ernæring
Steroid	<ul style="list-style-type: none">• Til alle donorer gives Methylprednisolon bolus 15 mg/kg straks efter 2. hjernedødsundersøgelse
Diabetes Insipidus	<ul style="list-style-type: none">• Ved TD > 4 ml/kg/t, stigende P-Na \geq 145-150 mmol/l og lav urinvægtfylde < 1,005, gives Desmopressin (Minirin) 1-2 mikrøgr i.v. p.n. Titreret til effekt, ofte behov for indgift ca. hver 6. time. Supplér med vand i sonden/5% glucose i.v.

RENALT

Diureser	<ul style="list-style-type: none">• TD 1-2 ml/kg
Elektrolytter	<ul style="list-style-type: none">• P-Na < 150 mmol/l• P-K 4-5 mmol/l - kaliumindgift efter afdelingens vanlige retningslinier• Ioniseret calcium, se-fosfat og se-magnesium i normalområdet
Hypernatriæmi	<ul style="list-style-type: none">• Balanceret væsketerapi med brug af vand i sonden og 5% glucose i.v.• Se ovenfor under "Endokrinologisk"

GASTROINTESTINALT

Ernæring	<ul style="list-style-type: none">• Enteral ernæring fortsættes, minimum 10-20 ml/t, hvis tolereret.
----------	--

TERMOREGULATION

Temperatur	<ul style="list-style-type: none">• Temperatur > 35° C (Mål 36-37,5° C)
Regulering	<ul style="list-style-type: none">• Varme/kolde væsker og varme/køletæppe m.m.
Hypertermi	<ul style="list-style-type: none">• Ved hypertermi Paracetamol

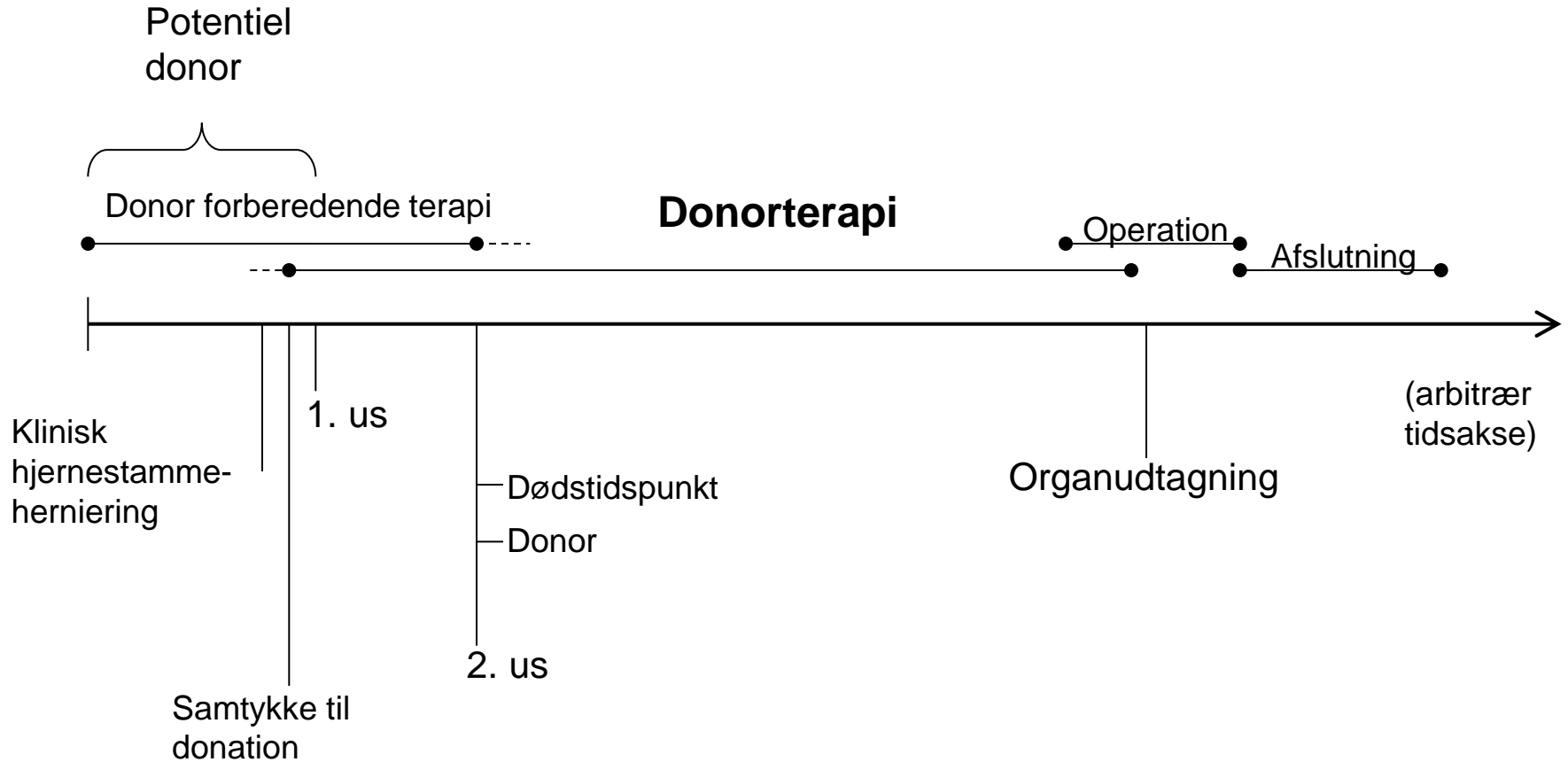
KOAGULATION

Koagulopati	<ul style="list-style-type: none">• Korrigeres i samråd med koagulationsspecialister eller Tx-koordinator
-------------	---

MEDICIN

Medicinliste	<ul style="list-style-type: none">• Al unødvendig medicin seponeres
Steroid	<ul style="list-style-type: none">• Alle donorer: Methylprednisolon 15 mg/kg gentages hver 24. time
Antibiotika	<ul style="list-style-type: none">• Fortsættes
Tvivl	<ul style="list-style-type: none">• Ved tvivl konfereres med Tx- koordinator

Flow chart - organdonation



Indholdsstof: Præparatnavn: Lægemiddeltype: Dispenseringsform: Styrke:	Argipressin/Vasopressin (Tilladelsespræparat) Arginin Vasopressin Antidiuretisk hormon Injektionsvæske 20 IE/ml	
Indikation: (1,2)	Anvendes til donorpatienter ved mangel på arginin vasopressin som følge af incarceration og iskæmi af hypofyse/hypothalamus akse. Anvendes kun til donorpatienter, som trods volumensubstitution og behandling med noradrenalin > 0,10 mikrogram/kg/min eller dopamin > 10 mikrogram/kg/min fortsat er hypotensive, og hvor genesen formodes primært at være vasodilation. For donorer med diabetes insipidus kan desmopressin tillægges vasopressin behandlingen. Virkningsmekanisme: Vasopressin virker på forskellige receptorer og udøver sin vasokonstriktoriske effekt via V1-receptorerne. Derudover virker vasopressin antidiuretisk via V2-receptorerne i de distale tubuli. Vasopressin virker endvidere i CNS på V3-receptorerne, hvor det har en regulerende effekt på adrenocorticotropisk hormon (ACTH).	
Standarddosering:(1,3)	Voksne: Doseres individuelt tilpasset respons 0,5-4,0 IE/time. Ved manglende eller langsomt indsættende effekt kan man forsøge bolus (litteraturen anbefaler 1 IE). Børn: 0,5 mIE/kg/time	
Håndtering: (4)	Opbevares i original emballage for at beskytte produktet mod lys.	
Adm. via: (3)	PVK: Nej	CVK: Ja
Tilberedning: (1,3)	I.v. bolus: Voksen: 1 IE kan gives som bolus ved manglende eller langsomt indsættende effekt. Bolusblanding: 0,5 ml arginin vasopressin sættes til 9,5 ml natriumklorid (1 IE/ml). Der indgives 1 ml af bolusblandingen svarende til 1 IE.	Infusion: Voksen: Infusionsblanding: 1 ml (20 enheder)sættes til 100 ml infusionsvæske til en koncentration på 0,2 IE/ml. Infusionshastighed: 0,5 - 4 IE/time svarende til 2,5 – 20 ml/time Maksimal koncentration: 1 IE/ml Børn: Se nedenstående doseringstabel.

Kompatibilitet:(3,4)	Blandes med:	Blandes ikke med:
	Natriumklorid, isotonisk 9 g/l Glukose, isotonisk 55 g/l	Opløsninger af andre farmaka samt andre infusionsvæsker end de nævnte.
Holdbarhed:(4)	Ved køleskabstemperatur: Anvendes straks	Ved stuetemperatur: Opbevares ved køleskabstemperatur
Nyreinsufficiens:(3)	Ingen dosisjustering	
Leverinsufficiens:(3)	Ingen dosisjustering	
Monitorering:(2)	Voksne: Monitorering af blodtrykket der skal stige til MAP > 60 mm Hg. Der henvises endvidere til vejledningen "Rekommandation, Behandling af organdonorer". Vejledningen kan findes på www.organdonation.dk	

Bivirkninger:(4)	Overfølsomhedsreaktioner fra udslæt til urticaria til egentlig anafylaksi.
Kontraindikationer:(4)	Kendt allergi over for vasopressin.
Afdelingens egne noter	

- 1: Kotloff et al; Management of the Potential Organ donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement; Crit Care Med 2015; 43:1291-1325
- 2: Rekommandation, Behandling af organ donorer; Dansk Center for Organdonation, DASAIM, Dansk Transplantationsselskab, Dansk Neurokirurgisk Selskab.
- 3: UptoDate
- 4: Produktresume, engelsk

Børne doseringstabel:

Der fremstilles en **børnestamopløsning**: 0,5 ml arginin vasopressin (20 IE/ml) tilsættes 19,5 ml natriumklorid. Stamopløsningen på 0,5 IE/ml fortyndes yderligere efter nedenstående tabel.

Infusionshastighed: 0, 1 ml/time = 0,5 mIE/kg/time

Vægt i kg	Antal IE vasopressin	Antal ml arginin vasopressin børnestamopløsning	Antal ml natriumklorid
2	1,0	2 ml	98,0 ml
4	2,0	4 ml	96,0 ml
6	3,0	6 ml	94,0 ml
8	4,0	8 ml	92,0 ml
10	5,0	10 ml	90,0 ml
12	6,0	12 ml	88,0 ml
14	7,0	14 ml	86,0 ml
16	8,0	16 ml	84,0 ml
18	9,0	18 ml	82,0 ml
20	10,0	20 ml	80,0 ml
25	12,5	25 ml	75,0 ml
30	15,0	30 ml	70,0 ml

Indholdsstof:	Esmolol	
Præparatnavn:	Brevibloc	
Lægemiddeltype:	β-receptorblokerende middel	
Dispenseringsform:	Injektionsvæske og infusionsvæske	
Styrke:	10 mg/ml. Injektionsvæske (hætteglas på 10 ml), infusionsvæske (250 ml pose)	
Indikation:(1)	Anvendes til donorer med udtalt hypertension og takykardi (autonom storm eller sympatisk storm). Da organdonorer i forbindelse med inkarceration ofte får udtalt hypertension og takykardi og derefter ofte ganske pludselig udvikler hypotension, kan der være behov for blodtrykssænkende behandling. Esmolol synes ideelt i denne sammenhæng., da det er en ultrakortvirkende B-blokker til i.v. indgift.	
Standarddosering:(1)	Bolus: 0,1-0,5 mg/kg Infusion: 50-300 mikrog/kg/min.	
Håndtering:(2,3)	Ingen særlige forholdsregler.	
Adm. Via: (2,3)	PVK: Ikke oplyst	CVK: Ja
Tilberedning:(1,2,3)	I.v. bolus:	Infusion:
	0,1-0,5 mg/kg gives som bolusinjektion over 1 minut. Se doseringstabel.	Esmolol infusionsvæske leveres klar til brug med en koncentration på 10 mg/ml <u>Infusionshastighed:</u> 50 – 300 mikrogram/kg/min, gives via infusionspumpe, se doseringstabel for infusionshastighed.
Kompatibilitet:(2,3,4)	Blandes med:	Blandes ikke med:
	Injektionsvæsken kan blandes med: Natriumklorid isotonisk 9 g/l Glukose isotonisk 55 g/l Infusionsvæsken leveres klar til brug og bør ikke fortyndes yderligere.	Opløsninger af andre farmaka, andre infusionsvæsker end de nævnte og natriumbikarbonatopløsninger og andre basiske opløsninger.
Holdbarhed:(2,3)	Ved køleskabstemperatur: 24 timer, men bør anvendes umiddelbart efter blanding.	Ved stuetemperatur: Må ikke opbevares
Nyreinsufficiens: (2,3,5)	Udskilles 73-88% renalt. Plasmahalveringstiden er 9 min. Ingen dosisjustering nødvendig ved nyreinsufficiens. Fjernes ikke ved dialyse, så supplerende dosis er ikke nødvendig. Halveringstiden for elimination kan forøges til ca. ti gange det normale, og plasmaniveauet kan være væsentlig højere hos patienter med nedsat nyrefunktion.	
Leverinsufficiens: (2,3)	Ingen særlige forholdsregler.	
Monitorering: (1,5)	Blodtryk og/eller MAP, der stiles efter at nedsætte det systoliske blodtryk til ca. 160 mm Hg eller MAP 90 mm Hg.	

Bivirkninger:(6)	<u>Meget almindelige (> 10%):</u> Hypotension.
-------------------------	---

	<u>Ukendt hyppighed</u> : Hjertestopangioødem.
Kontraindikationer: (2,3)	- Overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne eller andre betablokkere (der kan forekomme krydsoverfølsomhed mellem betablokkere)
Afdelingens egne noter	Plasmahalveringstiden er 9 min. Brug af præparatet i 250 ml's poser kræver lægemiddelstyrelsens tilladelse. Kan evt. rekvireres fra nærmeste neurointensive afdeling.

1: Rekommandation, Behandling af organ donorer; Dansk Center for Organdonation, DASAIM, Dansk Transplantationsselskab, Dansk Neurokirurgisk Selskab.

2: Produktresumé for injektionsvæske

3: Produktresumé for infusionsvæske

4: Handbook on Injectable Drugs, Trissel

5: uptodate.com

6: Pro.medicin

Doseringstabeller:

Bolus Esmolol dosis i mg og ml til voksne over 20 kg:

Vægt (kg)	Dosis esmolol i mg		Mængde esmolol i ml	
	0,1 mg/kg	0,5 mg/kg	0,1 mg/kg	0,5 mg/kg
20 kg	2,0	10,0	0,2	1,0
25 kg	2,5	12,5	0,25	1,25
30 kg	3,0	15,0	0,3	1,5
35 kg	3,5	17,5	0,35	1,75
40 kg	4,0	20,0	0,4	2,0
50 kg	5,0	25,0	0,5	2,5
60 kg	6,0	30,0	0,6	3,0
70 kg	7,0	35,0	0,7	3,5
80 kg	8,0	40,0	0,8	4,0
90 kg	9,0	45,0	0,9	4,5
100 kg	10,0	50,0	1,0	5,0
110 kg	11,0	55,0	1,1	5,5
120 kg	12,0	60,0	1,2	6,0
130 kg	13,0	65,0	1,3	6,5

Infusionshastigheden af efterfølgende infusion af Esmolol infusionsvæske, 10 mg/ml (250 ml):

Vægt (kg)	Infusionshastighed	
	50 µg/kg/min	300 µg/kg/min
20 kg	6,0 ml/time	36,0 ml/time
25 kg	7,5 ml/time	45,0 ml/time
30 kg	9,0 ml/time	54,0 ml/time
35 kg	10,5 ml/time	63,0 ml/time
40 kg	12,0 ml/time	72,0 ml/time
50 kg	15,0 ml/time	90,0 ml/time
60 kg	18,0 ml/time	108,0 ml/time
70 kg	21,0 ml/time	126,0 ml/time
80 kg	24,0 ml/time	144,0 ml/time
90 kg	27,0 ml/time	162,0 ml/time
100 kg	30,0 ml/time	180,0 ml/time
110 kg	33,0 ml/time	198,0 ml/time
120 kg	36,0 ml/time	216,0 ml/time
130 kg	39,0 ml/time	234,0 ml/time