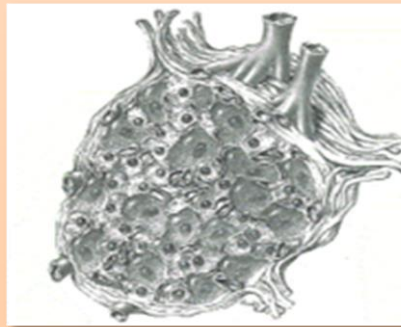




DET NORDISKA NÄTVERKET FÖR KLINISK Ö-TRANSPLANTATION

DOKUMENTSAMLING

STANDARD OPERATING PROCEDURES (SOP)



Denna dokumentsamling beskriver hur ö-transplantation utförs inom *Det nordiska nätverket för ö-transplantation*. Ö-laboratoriet vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala och systerlaboratoriet i Oslo har för ö-isolering egna SOP och verksamheten beskrivs på: <https://nordicislets.medscinet.com>

DECEMBER 2021



INNEHÅLL

1	ORGANISATION	4
1.1	Central organisation	4
1.1.1	Styrgrupp	4
1.1.2	Uppdatering av denna dokumentinsamling	4
1.1.3	Behörighet – signeringslista	4
1.1.4	Nätverkets hemsida	4
1.1.5	CV - Centralt	5
1.1.6	Anmälan till centrala register	6
1.2	Lokal organisation	6
2	UTREDNING INFÖR Ö-TRANSPLANTATION	6
2.1	Utredningsgång	6
2.1.1	Remissbedömning och indikation för allogen ö-transplantation	6
2.1.2	Indikation för allogen ö-transplantation:	6
2.1.3	Remissmall	7
2.1.4	Utredningsmall	8
2.2	Uppgifter i patientjournal vid ö-transplantation	10
2.2.1	Vårdokumentation	10
2.3	Mall för - Screening List	10
3	UTTAGET AV PANKREAS	12
3.1	Donatorskriterier	12
3.2	Uttag av pankreas för ö-transplantation	12
4	VÄNTELISTA OCH SERA	12
4.1	Uppsättning på väntelistan	12
4.1.1	Adress dit alla prover skickas	12
4.1.2	Uppsättning inför Tx 1	13
4.1.3	Återuppsättning för Tx 2 och följande	13
4.1.4	Aktivering, efter tillfällig nedtagning	13
4.2	För kommande korstester, i väntan på transplantation.	13
4.3	Nedtagning från väntelistan	14
4.3.1	Tillfällig nedtagning	14
4.3.2	Efter ö-transplantation, automatisk nedtagning	14
4.3.3	Permanent nedtagning	14
4.4	Allokering av Langerhanska öar	14
4.4.1	Huvudregler:	14
4.4.2	Absoluta undantag från huvudregler:	14
4.4.3	Relativa undantag:	14
4.4.4	Turordning:	14
5	TRANSPORTER TILL OCH FRÅN Ö-LAB SAMT KVITTERING	14
5.1	Kvittering av mottagen ö-preparation samt returnering av templogg	14
6	IMMUNSUPPRESSION OCH LÄKEMEDEL	16



6.1	Islets after kidney (IAK) och Islets alone (IA)	16
6.1.1	Immunsuppression basprotokoll	16
6.1.2	Rejektionsbehandling	17
6.1.3	Adjuvanta läkemedel vid ö-transplantation	17
6.2	Simultaneous islets and kidney – SIK.....	17
6.3	Insulinbehandling inför, under och efter ö-transplantation	18
6.3.1	Inför första ö-transplantationen.....	18
6.3.2	Vid inkomst för ö-transplantation	18
6.3.3	Dagarna efter genomförd ö-transplantation.....	18
6.3.4	Insulinregim efter utskrivningen	18
6.3.5	Långsiktig insulinregim	19
7	Ö-TRANSPLANTATIONENS GENOMFÖRANDE.....	20
7.1	Rutiner vid inskrivning på sjukhus och förberedelser inför ö-transplantation	20
7.2	Ö-transplantation genom infusion i vena porta.....	20
7.2.1	Flödesschema - anbringande av portakateter och ö-transplantationen.....	20
7.2.2	Insulin- glukosinfusion	24
7.2.3	Förebyggande av blödning	26
7.2.4	Ifall blödning ändå uppstår.....	26
8	UPPFÖLJNING EFTER Ö-TRANSPLANTATION.....	27
8.1	Metabol uppföljning vid ö-transplantation	28
8.1.1	HbA1c	28
8.1.2	Insulinbehov	28
8.1.3	Faste och stimulerad C-peptid respektive glukos.....	28
8.1.4	Patientens egenkontroll av plasmaglukos och insulindoser.....	28
8.1.5	Allvarlig hypoglykemi (enligt DCCT).....	28
8.1.6	C-peptid/glukos ratio och C-peptid/glukos/kreatinin ratio.....	29
8.1.7	Mixed Meal Tolerance Test (MMTT)	29
8.1.8	Oralt Glukos Tolerans Test (OGTT)	29
8.1.9	CGMS (Continuous Glucose Monitoring System).....	30
8.1.10	Dagbok – blodglukos och insulindoser	31
8.1.11	Hypoglykemiformulär	32
8.1.12	Clarke score	33
8.1.13	Antal allvarliga hypoglykemier före ö-transplantationen	34
9	DIARIE – ÄNDRINGAR AV DENNA DOKUMENTSAMLING	36



1 ORGANISATION

1.1 Central organisation

1.1.1 Stygrupp

Stygruppen leder och samordnar arbetet i *"The Nordic Network for Clinical Islet Transplantation"*, en vetenskaplig undergrupp till *Nordic Pancreas Islet Transplant Group (NPITG)* inom *Scandiatransplant*. Stygruppen består av en representant från varje center, respektive laboratoriechef och minst två diabetologer. Alltid adjungerade är en diabetolog per center, nätverkets samordnande forskningssjuksköterska och en transplantationskoordinator. Stygruppen sammanträder (fysiskt möte eller digitalt) minst två gånger per år separat eller i samband med annat möte, ex med hela NPITG. Frågor rörande [organfördelning](#) hanteras inom NPITG. Samordnande forskningssjuksköterska uppdaterar nedanstående lista fortlöpande tillgänglig på hemsidan.

STYGRUPPENS LEDAMÖTER	STYGRUPPENS ALLTID ADJUNGERADE
Labchef Uppsala	Labchef analys
Kliniskt ansvarig Stockholm	Labchef Oslo
Kliniskt ansvarig Uppsala	Transplantationskirurg Göteborg
Kliniskt ansvarig Oslo	Diabetolog Göteborg
Kliniskt ansvarig Göteborg	Diabetolog Malmö
Kliniskt ansvarig Malmö	Diabetolog Helsingfors
Kliniskt ansvarig Helsingfors	Diabetolog Köpenhamn
Kliniskt ansvarig Köpenhamn	Samordnande transplantationskoordinator
Klinisk samordnare diabetolog	Samordnande forskningssjuksköterska FoUTx@akademiska.se
Diabetolog Uppsala	
Diabetolog Stockholm	

1.1.2 Uppdatering av denna dokumentsamling

Ändringar i dokumentsamlingen noteras med underrubrik, ex 1.1.2 och datum samt läggs in i diariet 9.

- *Sammankallande till Stygrupp* är ansvarig för uppdatering av denna dokumentsamling.
- *Samordnande forskningssjuksköterska* ansvarar för att alla dokument arkiveras digitalt.

1.1.3 Behörighet – signeringslista

Signeringslistan fastslår behörighet för de involverade i ö-programmet. Databehörighet delas ut av sammankallande i stygruppen och användar-ID samt lösenord skickas ut per e-mail. Inför utlandet av användar-ID och lösenord till databaser och den lösenordskyddade delen av hemsidan ska denna dokumentsamling lästs igenom och CV skickas till samordnande forskningssjuksköterska FoUTx@akademiska.se som upprätthåller signeringslistan. Efter att förändring gjorts kommer man vid ny inloggning på hemsidan uppmanas ta del av den förändrade dokumentsamlingen, vilket krävs för fortsatt behörighet. Lokal forskningssjuksköterska eller motsvarande arkiverar den nya versionen lokalt.

1.1.4 Nätverkets hemsida

Nätverkets kliniska samordnare (sammankallande till stygruppen) är ansvarig för att korrekt information finns på hemsidan. Samtliga verksamheter i Nätverket har tillgång till en lösenordskyddad del. Hemsidan utgör också grunden för inloggning i nätverkets olika databaser. I den lösenordskyddade delen finns kallelser till möten, protokoll, dokumentsamling, referenser mm. I den allmänna delen finns information till allmänheten på svenska och information till professionella aktörer på engelska.



1.1.5 CV - Centralt

Alla som är direkt involverade i Det Nordiska Nätverket för klinisk ö-transplantation ska inför att de tilldelas lösenord till hemsidan skicka in ett CV enligt mall nedan.

a) per post, signerat och daterat original, till Samordnande Forskningsjuksköterska Transplantationsmottagningen Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala, Sverige	b) samt via e-mail som bilaga i Word/Pdf FoUTx@akademiska.se
---	--

Curriculum vitae	
Name	
Title	
Birth date (yymmdd)	
Adress	
Phone number	+ ____ - _____
Occupation/Education	
Speciality	
Present position	
Clinical profile	
Research profile	
GCP course (yymmdd)	
5 selected published papers (if applicable)	



1.1.6 Anmälan till centrala register

Lokalt kliniskt ansvarig är ansvariga för att lokala data registreras i nedanstående register. Det praktiska arbetet och kontakt med registren utförs av respektive centers forskningssjuksköterska eller motsvarande.

- **Studie CRF:** Kliniska resultat för patient inkluderad i studie registreras i respektive studie-CRF
- **Scandiatransplant:** Till Scandiatransplant rapporteras patienten vid uppsättning på väntelistan, vid transplantationen och eventuell retransplantation.
- **NIR – Nordic Islet Registry:** Till NIR ska varje center rapportera in data där rapportering görs vid varje ö-transplantation dag 0, 1, 7, 14, 28, 56 och 75 posttransplant. Därefter månad 6, 9, 12 samt årligen posttransplant, så länge patienten har C-peptid eller väntar på ny transplantation.
- **CITR – Collaborative Islet Transplant Registry:** Automatisk rapportering från "NIH" studierna och sedan 2019 förbereds automatiserad överföring av data från NIR.

1.2 Lokal organisation

Alla centra i *Det nordiska nätverket* bygger upp en lokal organisation med nedanstående och meddelar fortlöpande ändringar till sammankallande forskningssjuksköterska för uppdatering på hemsidan: Kliniskt ansvarig, Forskningssjuksköterska eller motsvarande, Ansvarig diabetolog och Ansvarig radiolog

2 UTREDNING INFÖR Ö-TRANSPLANTATION

2.1 Utredningsgång

2.1.1 Remissbedömning och indikation för allogen ö-transplantation

Inför besöket genomgång av inkommen remiss med översiktlig genomgång att patienten uppfyller kriterier för ö-transplantation och diabetolog konsulteras för att säkerställa att traditionell insulinbehandling och monitorering är optimal. Beslut om komplettering eller kallelse för besök 1.

2.1.2 Indikation för allogen ö-transplantation:

Huvudmålet med ö-transplantation är att minska frekvensen av hypoglykemier, återställa *awareness* och minska glykemisk variation. Insulinoberoende är inte ett primärt mål.

- Patienter ≥ 18 år med insulinbrist (Typ 1 diabetes och C-peptid $<0,1$),
- Minst fem års duration
- Trots optimal medicinsk behandling har:
 - o Pågående upprepade allvarliga hypoglykemier (8.1.5) och försämrad *awareness* om hypoglykemi eller
 - o Stor glukosvariabilitet med svår psykosocial situation

För ö-transplantation efter (IAK) eller simultant (SIK) med njurtransplantation alternativt för patienter med cystisk fibros och tidigare lungtransplantation är indikationen väsentligt vidare då organtransplantationen ändå kräver immunhämmande behandling.

Besök 1: Information om för- och nackdelar med ö-transplantation och därefter inleds utredning enligt nedan.

Besök 2: Information om utredningsresultat. Beslut och uppsättande på väntelista. Finns aktuella studier ges information om dessa.



2.1.3 Remissmall

REMISS					
Från:					
Indikation för allogen ö-transplantation:					
Huvudmålet med ö-transplantation är att minska frekvensen av hypoglykemier, återställa <i>awareness</i> och minska glykemisk variation. Insulinoberoende är inte ett primärt mål.					
<ul style="list-style-type: none">- Patienter ≥ 18 år med insulinbrist (Typ 1 diabetes och C-peptid $< 0,1$),- Minst fem års duration- Trots optimal medicinsk behandling har:<ul style="list-style-type: none">o Pågående upprepade allvarliga hypoglykemier (8.1.5) och försämrad <i>awareness</i> om hypoglykemi ellero Stor glukosvariabilitet med svår psykosocial situation					
För ö-transplantation efter (IAK) eller simultant (SIK) med njurtransplantation alternativt för patienter med cystisk fibros och tidigare lungtransplantation är indikationen väsentligt vidare då organtransplantationen ändå kräver immunhämmande behandling.					
För ö-transplantation efter (IAK) eller simultant (SIK) med njurtransplantation alternativt för patienter med cystisk fibros och tidigare lungtransplantation är indikationen väsentligt vidare då organtransplantationen ändå kräver immunhämmande behandling.					
Namn			Personnummer		
Diabetesanamnes					
Insulinbehandling					
Dygnsmängd E/24h					
Comorbiditet anamnes					
Debutår		Kreatinin		Vikt	
Aktuellt HbA1c		GFR		Längd	
C-peptid		Proteinuri		BMI	
Allvarlig hypo någonsin?					
Hur många allvarliga hypo senaste året?					
Lagt sig högt i blodsocker pga rädsla för hypo?					
Försökt höja sina insulindoser för att få bättre HbA1c? Fler hypo då?					
Provat sc. insulinpump? Om inte: varför?					
Har patienten någon form av CGM?					



2.1.4 Utredningsmall

Mottagarens namn:	Mottagarens personnummer:	Remiss från sjukhus:
Mottagarens telefon bostad:	Mottagarens telefon mobil:	Mottagarens telefon arbete:
Diabetesdebut år:	Diabetesdiagnos (T1DM/LADA/pankreatektomi ...):	
Aktuell insulinregim	Insulindos/dygn: _____ E	
<input type="checkbox"/> Har pump nu, <input type="checkbox"/> Ej provat, <input type="checkbox"/> Provat, men _____	<input type="checkbox"/> Freestyle libre, <input type="checkbox"/> annan CGM	
Tidigare ev njurtransplantation Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> ____ årtal		
Mottagarens vikt: _____ kg	Mottagarens längd: _____ cm	Mottagarens BMI: _____ kg/m ²
<input type="checkbox"/> Kopia av textjournal	<input type="checkbox"/> Specialistvårdsremiss	<input type="checkbox"/> Läkemedelslista bifogas
<input type="checkbox"/> Bra compliance	<input type="checkbox"/> Ingen missbruksproblematik	<input type="checkbox"/> Tolkbehov Språk: _____
<input type="checkbox"/> Icke-rökare <input type="checkbox"/> Fd rökare <input type="checkbox"/> Röker antal cigaretter/dag _____ <input type="checkbox"/> motivationsamtal rökstopp utfört		
<input type="checkbox"/> Tidigare malignitet		

Undersökning	Datum	Resultat	Kommentar
IMMUNOLOGI			
Blodgruppering			
Vävnadstypning			
PRA (panelreaktiva HLA-antikroppar)			
Anti-GAD och IA2			
Insulin (human) ak IgG			
DIABETESRELATERAT			
Glukos och C-peptid Fastevärde			
Glukos och C-peptid 2h efter måltid utan morgoninsulin			
HbA1c			
Fejl! Henvisningskilde ikke fundet. 8.1.7 eller Oralt Glukos Tolerans Test (OGTT) 8.1.8 Oralt Glukos Tolerans Test (OGTT)			
CGMS			
Enkät Clarke score 8.1.12			
Enkät allvarliga hypoglykemier före Ö-Tx 8.1.13			
NJURFUNKTION			
Kreatinin			
Cystatin C beräknat GFR			
Iohexol clearance mL/min/1,73 m ²			
U-albumin/kreatinin kvot mg/mmol			
HJÄRTA OCH KÄRL – om avvikelser i anamnes eller nedan även kardiologbedömning			
Vilo EKG			
Lungröntgen			
ÖVRIGT			
Ultraljud lever			
Ögonbottenfoto –bedömning från senaste us.			
Tandläkare åtgärdat potentiella infektionsfokus			



Undersökning	Datum	Resultat	Kommentar
BLODPROVER			
Hemoglobin			
Leukocyter			
Trombocyter			
ASAT			
ALAT			
Alkaliska fosfataser ALP			
Bilirubin			
Gamma-GT			
Natrium			
Kalium			
Albumin			
Kalcium			
Kolesterol, HDL, LDL, Triglycerider			
KOAGULATIONSPROVER			
PK INR och APT-tid			
Protein C och Protein S			
Koag faktor V, genotyp (APC-resistens)			
VIROLOGI			
CMV Ig-G			
EBV Ig-G			
HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs			
Anti-HCV			
Anti-HIV			
Anti-VZV (Varicella)			
Anti-Morbilli			
VACCINATIONER – vanligen remiss till vaccinationsmottagning enligt rutin för njurtransplantation			
Varicella (om neg anti-VZV)	<input type="checkbox"/> JA	<input type="checkbox"/> NEJ	
Hepatit B	<input type="checkbox"/> JA	<input type="checkbox"/> NEJ	
HPV (särskilt unga kvinnor)	<input type="checkbox"/> JA	<input type="checkbox"/> NEJ	
Pneumokock (bör ske innan Tx)	<input type="checkbox"/> JA	<input type="checkbox"/> NEJ	
Morbilli (ingår i svensk grundvaccinering)	<input type="checkbox"/> JA	<input type="checkbox"/> NEJ	



2.2 Uppgifter i patientjournal vid ö-transplantation

2.2.1 Vårdokumentation

Ansvarig läkare och forskningssjuksköterska på varje center ansvarar för dokumentationen. I patientjournalen ska finnas uppgifter om alla besök, vårdtillfällen och telefonkontakter som gäller vård och behandling med anledning av ö-transplantation:

- Utredningen inför uppsättande på väntelista och resultatet av densamma.
- Beslut att anmäla patienten till väntelista för ö-transplantation eller inte. Datum för eventuell anmälan anges.
- Ö-transplantationen (helst i form av op-berättelse JLE20) inklusive insättning av portakateter.
- Vid återbesöken:
 - Nyttillkommet, resultat från undersökningar och planerade åtgärder
 - Immunsuppression och justeringar
 - Aktuell metabol kontroll (dagboksreferat, hypofrekvens, HbA1c, C-peptider)
 - Insulindoser och andra diabetesläkemedel
- Om patienten deltar i klinisk prövning ska patientjournal föras enligt klinisk prövning, samt för ytterligare uppgifter som är bestämda i studieprotokollet.
 - Att patienten fått muntlig och skriftlig information och gett sitt skriftliga samtycke att delta.
 - Protokollsnummer.
 - Beskrivning av studieläkemedlets och jämförelsepreparatets verkningssubstans/placebo och behandlingstidens längd.
 - Patientens randomiseringsnummer/studienummer för att kunna identifiera patientens behandling via kodlista samt datum för randomisering.
 - Beskrivning av eventuell blindning och kodförvaring.
 - Eventuella oönskade händelser (AE, SAE) och ev. samband med studieläkemedlet.
 - Ansvarig prövare och medprövare i studien.
 - Övriga sjukdomar.
 - Samtidig behandling.
 - Alla besök inklusive telefonkontakter som gäller vård och behandling.

2.3 Mall för - Screening List

Lokal forskningssjuksköterska tillser att patienter förs upp på screeninglistan så snart de samtyckt till att starta utredning alternativt lämnat skriftligt informerat samtycke till att delta i studie. Information på listan kompletteras efter genomförd utredning. OBS! Numret är för alltid knutet till patienten och kan inte återanvändas, även om patienten blir en *screening failure* och aldrig sätts på väntelistan eller aldrig ö-transplanteras.

Det lokala screeningnummer börjar med 2 siffror som anger vilken transplantationsklinik patienten tillhör och följs av 2 eller fler siffror som anger vilken patient i ordningen (vid den kliniken) som startat utredning för eventuell ö-transplantation. Exempelvis 04 –24 = Malmökliniken - patient nr 24.



3 UTTAGET AV PANKREAS

3.1 Donatorskriterier

För att minska den donatorrelaterade risken med ö-transplantation tas beslut om acceptans eller exklusion av pankreas för isolering av lab-chefen eller av denne utsedd person innan pankreas skickas till ö-lab.

- För att en pankreas ska accepteras för ö-isolering i det Nordiska Nätverket krävs att aktuell donator är godkänd som donator av njurar.
- Vid tänkt klinisk transplantation ska donatorn vara max 65 år.
- När det finns tillstånd för forskning gäller max 80 år.

3.2 Uttag av pankreas för ö-transplantation

Donatorsrelaterade faktorer såväl som handhavandet av pankreas i samband med uttag är av stor betydelse för isolerings- och transplantationsresultatet.

Betydelsen av steroider till donatorn före uttag är omdiskuterat. Flera centra gör detta. Ifall steroider (Solu-Medrol 0,25 eller 0,5) ges ska detta framgå av *Organ Form - Deceased Donor*.

1. **Uttag** ska göras med samma noggrannhet som vid transplantation av hel pancreas, dock saknar kärllängden betydelse.
2. **Perfusions-/preservationslösning** enligt lokal preferens. Vid tveksamhet gärna UW.
3. Undvik varm ischemi. Sådan försämrar kraftigt isoleringsresultatet. Öppna bursa omentalis för is.
4. **Dissekera gärna med viss marginal** från pankreas för att undvika kapselskador.
5. Pankreas skall vara **välperfunderad**. Kvarvarande blod i pankreas försämrar kraftigt isoleringsresultatet. Om tveksamhet om perfusionen, efterperfundera på "back bench".
6. Att få ut pankreas snabbt är av betydelse. Överväg att ta ut pankreas före njurarna eller till och med levern. Findisektion görs med fördel på ö-laboratoriet.
7. **Förpacka väl**. Pankreas placeras i preservationslösning, helst i pankreastransportburk. Stor pankreas läggs i preservationslösning i tarmpåse, vilken placeras i ytterligare 2 tarmpåsar, för förstärkt skydd. Svep runt grön duk för att förhindra frysskador på pankreas.
8. **Scandiatransplants Organ Form – Deceased Donor**. Formuläret fylls i och följer med pankreas Rudbecklaboratoriet.
9. **Blodprov**. Normalt skickas 2 ACD-rör, 4 EDTA-rör och 1 serumrör utan tillsats tillsammans med pankreas till Rudbecklaboratoriet.

4 VÄNTELISTA OCH SERA

4.1 Uppsättning på väntelistan

Läkare och forskningssjuksköterska/motsvarande inblandade i det Nordiska Nätverkets ö-transplantationer ansvarar för att anmälan sker till väntelista samt att färska patientsera sänds in efter godkänd utredning och under tiden på väntelistan enligt nedan. Vid problem skickas e-mail med beskrivning av problemet/önskemålet till Karin Erlandsson: karin.erlandsson@akademiska.se Väntelistan ligger (lösenordskyddad) på hemsidan www.nordicislets.org

När patienten finns på väntelistan på nätet ska lokal forskningssjuksköterska/motsvarande bevaka att alla uppgifter är riktiga och fylla i det som saknas, t.ex. vikt, antikroppar och eventuell lokal prioritering.

4.1.1 Adress dit alla prover skickas

Enheten för Cellulär Immunologi Rudbecklaboratoriet, C11 Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala, Sverige	Fax: +46-18-50 78 66 Tel: +46-18-611 41 80.
---	--



4.1.2 Uppsättning inför Tx 1

När en ny patient sätts upp på väntelistan skickas:

- Remiss med skrivning:
 - a) *”Ny patient som ska upp på ö-väntelistan”*
 - b) Namn och personnummer
 - c) Scandiatransplant-nummer
 - d) Patientens lokala screeningnummer
 - e) Studiens namn (t.ex. SAL-01) alternativt *Ingen studie*
 - f) Patientens studienummer (om patienten deltar i studie)
 - g) IaK eller IA eller SIK
- Serumprov; 1 x 7 ml blod i rör utan tillsats, skickas rums tempererat, utan centrifugering
- Kopia på blodgruppering
- Kopia på vävnadstypning
- Kopia på eventuella tidigare antikroppsresultat
- e-mail till Karin Erlandsson, (adress nedan) med skrivning: Ny patient som ska upp på ö-väntelistan
 - a) Scandiatransplant-nummer
 - b) Patientens lokala screeningnummer
 - c) Studiens namn (t.ex. CIT-01) alternativt *Ingen studie*
 - d) Patientens studienummer (om patienten deltar i studie)
 - e) IaK eller IA eller SIK
 - f) Färskt serum skickat *datum*

4.1.3 Återuppsättning för Tx 2 och följande

Detta meddelas Rudbecklaboratoriet genom att lokal forskningssjuksköterska/motsvarande skickar:

- Remiss med *”Åter upp på ö-väntelistan, färskt serum förkommande korstester”*
- Serum: 7ml blod i rör utan tillsats skickas rums tempererat, utan centrifugering.
- Dessutom skickas e-mail till Karin Erlandsson med skrivning: *Åter upp på ö väntelistan för Tx nr.*
 - a) Scandiatransplant-nummer
 - b) Patientens lokala screeningnummer¹
 - c) Studiens namn (t.ex. CIT-01) alternativt: *”Ingen studie”*
 - d) Patientens studienummer (om patienten deltar i studie)
 - e) Färskt serum skickat *datum*

4.1.4 Aktivering, efter tillfällig nedtagning

Lokal forskningssjuksköterska/motsvarande ska själv åtgärda detta via väntelistan på nätet. Patienten aktiveras på väntelistan igen genom att bocka för rutan *”Aktiv”*.

Om patienten varit nedtagen längre tid kan det dessutom vara aktuellt att skicka nytt serum: 7 ml blod i rör utan tillsats skickas rums tempererat, utan centrifugering. Ange på remissen: *”Färskt serum för kommande korstester, står på VL för ö-transplantation”*.

4.2 För kommande korstester, i väntan på transplantation.

Lokal forskningssjuksköterska/motsvarande ansvarar för att serum på patienterna skickas till Rudbecklaboratoriet minst var 3:e månad inför Tx 1 och minst 1 gång per månad inför Tx 2 och följande. Väntelistan skickar automatiskt ut påminnelse, via e-mail till forskningssjuksköterskorna, om patientens serum blivit för gammalt. Serum: 7 ml blod i rör utan tillsats skickas rums tempererat, utan centrifugering + remiss med skrivning: *Står på VL för ö-transplantation, färskt serum för kommande korstester.*

- Om patienten har påvisade HLA-antikroppar ska serum skickas en gång per månad.
- Har patienten fått blodtransfusion ska det 14 dagar efter transfusionen skickas nytt serum.



4.3 Nedtagning från väntelistan

4.3.1 Tillfällig nedtagning

Om patienten tillfälligt måste tas ner från väntelistan (tex infektion), så ska lokal forskningssjuksköterska eller motsvarande själv åtgärda detta via väntelistan på nätet genom att ta bort bocken i rutan "Aktiv". Om patienten ska aktiveras igen sätts bock i rutan "Aktiv".

4.3.2 Efter ö-transplantation, automatisk nedtagning

Efter en transplantation tas patienten automatiskt ner från väntelistan och förblir så tills lokal forskningssjuksköterska eller motsvarande meddelat att patienten ska återuppsättas.

4.3.3 Permanent nedtagning

Då en patient är färdigbehandlad och inte ska genomgå fler ö-transplantationer markeras detta, av lokal forskningssjuksköterska eller motsvarande, på väntelistan genom att bocka för i rutan "Ej fler Tx". Patienten tas då permanent ner från väntelistan.

4.4 Allokering av Langerhanska öar

4.4.1 Huvudregler:

Reglerna tillämpas tills vidare med förnuft och sammanvägd effektivitet i gemensamma studier, övrig logistik och korstester. Norge skickar pankreas till eget ö-lab och dessa öar transplanteras vanligen i Norge.

1. Levererande center har förtur att använda öarna.
2. Förtur kan ges till centra som förlorat många transplanterat pga. skicktvång till andra centras påbörjade patienter.
3. Blodgruppsidentitet eftersträvas.
4. Genomförandet av gemensamma planerade studier beaktas.

4.4.2 Absoluta undantag från huvudregler:

1. A får ges till AB
2. Påbörjad patient har förtur i sin första serie Tx

4.4.3 Relativa undantag:

1. O kan ges till A, B och AB som väntat extremt länge på andra eller tredje dos öar.

4.4.4 Turordning:

1. Påbörjad patient har förtur i sin första serie Tx fr.o.m.75 dagar efter givna öar.
2. Längst tid på väntelistan.
3. Om eget center inte kan använda gäller 2, dock center som givit bort enligt 1 kompenseras enligt rotasystem som tillsvidare sköts av ö-laboratoriet – dock ej strikt "pay back".

5 TRANSPORTER TILL OCH FRÅN Ö-LAB SAMT KVITTERING

5.1 Kvittering av mottagen ö-preparation samt returnering av templogg

Konsultera medicinsk ansvarig på ö-lab (Uppsala +46 (0)70 2467080 eller +46 (0)70 6119921) före transplantation vid oklarhet kring identitet eller kvalitet på ö-preparationen.

Forskningssjuksköterskan/motsvarande på transplantationscentret där öarna transplanteras ser till att information faxas och templogg skickas till ö-lab när ö-preparationer tagits emot för transplantation:



Utgå från frisläppningsformuläret som skickas tillsammans med ö-preparationen och fyll i uppgifter i det undre fältet enligt nedan:

1. Ange klockslag och datum för mottagandet av ö-preparationen.
2. Gör ankomstkontroll av mottagen ö-preparation:
 - a. Kontrollera att pankreaskoden på frisläppningsformuläret överensstämmer med den som anges på transplantationspåsen.
 - b. Kontrollera att avsedd mottagare som anges i frisläppningsformuläret överensstämmer med mottagaren som förberetts för ö-transplantation.
 - c. Kontrollera så att det inte är några skador på ö-transplantationspåsen och att innehållet ser normalt ut.
 - d. Signera att du gjort ankomstkontroll enligt ovan
3. *I de fall då ett föradresserat kuvert ligger tillsammans med ö-påsen i ö-transportlådan (kuvertet innehåller en templogg för kontinuerlig temperaturregistrering):*
 - a. Tag ut kuvertet ur ö-transportlådan i samband med att ö-transplantationen och skriv klockslag (lokal tid) och datum på kuvertets baksida.
 - b. Lägg kuvertet på en brevlåda så snart som möjligt.
4. Ange tidpunkten då transplantationen avslutas (på frisläppningsformulärets undre fält).
5. Faxe det använda frisläppningsformuläret till ö-lab, faxnummer; Uppsala +46 (0)18 507 866
6. Förvara originalet i särskild pärm på lokalt sjukhus.



6 IMMUNSUPPRESSION OCH LÄKEMEDEL

6.1 Islets after kidney (IAK) och Islets alone (IA)

6.1.1 Immunsuppression basprotokoll

Dag	Underhållsbehandling*		IBMIR	Induktion**	
	Tacrolimus***	MMF****	Enbrel®	Simulect®	ATG - Thymoglobulin ***** Kan övervägas vid Tx1
-1	Startdos drygt 0,1 mg/kg/24h				0,5 mg/kg (8h infusion) kl 9-17
0		500 mg 2x2	50 mg iv	20 mg iv	1 mg/kg (6h infusion) kl 23-05
1					1,5 mg/kg (6h infusion) kl 9-15
2					1,5 mg/kg (6h infusion) kl 9-15
3			25 mg sc		1,5 mg/kg (6h infusion) kl 9-15
4	Målkonc 10-12			20 mg iv	
5					
6					
7		MPA AUC	25 mc sc		
8					
9					
10			25 mg sc		
90 -	Målkonc 8-10				
365 -	Målkonc 6-9				

*Om patienten inte tidigare är njurtransplanterad startas den immunhämmande behandlingen så tidigt som möjligt innan en planerad ö-transplantation. (D.v.s 1-2 dagar före Tx)

** Vid första Ö-Tx kan man välja mellan Simulect eller ATG. Ifall ATG ej givits vid första Tx kan det ges vid en senare Tx men bara Simulect kan upprepas.

*** Alternativ till Tacrolimus:

- **Cyklosporin** (Sandimmun Neoral®)
 - o Startdos vid Tx 8 mg/kg/24h. Målkonc med MMF dag 0-90: 200-300 och efter ett år 80-150.

**** Alternativ till MMF

- **Sirolimus** eller **Everolimus**: Målkonc dag 7-90: 12-15 ng/mL och > 3 mån: 7-10 ng/mL

***** Thymoglobulin – 5 doser ger totalt 6 mg/kg

- Thymoglobuline ges intravenöst i stor ven och då gärna trippellumen CVK.
- Varje torrampull innehåller 25 mg ATG och späds med 5 ml vatten – lösningen är då 5 mg/ml
- Späd den ordinerade dosen i 50 ml Natriumklorid 9 mg/ml per ampull. *Exempelvis ordinerad dos på 100 mg motsvarar 4 ampuller vilka späds i 200 ml Natriumklorid*
 - o Paracetamol 1 g po 30 minuter före infusionsstart och när hälften av infusionen gått in
 - o Tavegil 1 mg po 30 minuter före infusionsstart och när hälften av infusionen gått in
 - o Solu-Medrol 1 mg/kg iv 60 minuter före infusionsstart och när hälften av infusionen gått in.
- Vid första behandlingstillfället ska läkare kontaktas inför start av infusion och patientens puls och blodtryck mäts varje halvtimme under de första två timmarna. Följande doser ges under uppsikt. Första dosen ges på 8h, följande doser ges på 6h, med minst 6h mellan varje dos
- Om allergiska symptom uppkommer i form av feber, klåda, nässelutslag, obehag i bröstet, muskelvärk, illamående, hudrodnad, andnöd eller blodtrycksfall:
 - o Avbryt infusionen och ge syrgas
 - o Kontakta läkare som kan ordinera:
 - o Inj Adrenalin 0,1 mg/ml, 1-5 ml sc eller iv
 - o Infusion Ringer Acetat iv
 - o Inj Solu-Medrol 125-250 mg iv
 - o Infusionen kan eventuellt startas på nytt, med lägre hastighet eller svagare lösning.
- Effekten kan monitoreras med analys av CD3.

6.1.2 Rejektionsbehandling

Rejektionsbehandling kan initieras vid misstanke på akut ö-rejektion. Akut rejektion av ev njurtransplantat bör biopsiverifieras och behandlas enligt lokal praxis. Behandling med högdos steroider bör om möjligt undvikas. Om steroidbehandling inte kan undvikas bör intravenös insulinbehandling övervägas, för att uppnå tillräcklig blodsockerkontroll och undvika "betacells-stress". Lämpligen konsulteras sammankallande i styrgruppen eller ö-laboratoriets chef innan behandling inleds.

6.1.3 Adjuvanta läkemedel vid ö-transplantation

Om patienten är inkluderad i en klinisk prövning måste den behandling för adjuvanta läkemedel som finns angiven i protokollet för den specifika studien följas. I alla övriga fall ska patienten behandlas enligt följande:

Antibiotika	Dag 0	Cefuroxim	1,5 g iv		Vid allergi: Dalacin 600 mg eller Ciprofloxacin 400 mg iv
<i>Candida</i>	Dag 1-90	Nystatin	1 ml x 4		
<i>Pnemocystis</i>	Dag 7-180	Bactrim®	0+0+1		Alt. Inh Pentacarinat 300 mg var fjärde vecka
<i>CMV</i>	Dag 1-90	Valganciklovir	450 mg 2x1		Ej vid D-/R- beakta GFR och dos
Premedicinering Smärtlindring	Dag 0	Stesolid®	10 mg x 1 po, 5 mg iv vb		
	Dag 0-	Oxynorm®	5 mg vb		
	Dag 0, morgon	Oxycontin®	10 mg		Endast dag 0
	Dag 1-	Panodil®	1 g x 4		
Trombos- och IBMIR profylax	Dag 0-utskrivning	Fragmin®	2500 - (5000) E x 2 sc		Start tidigast 2 h efter uttagen portakateter
	Dag 2-	Trombyl®	75 mg x 1		
	Dag 0	Heparin®	Standard	70 IE/kg	Bolusinjektion i ö-påse
			Om kvarliggande kateter	3 IE/kg/h	Spädes i 500 ml NaCl och ges med 100 mL/h genom Infusion i portakatern, 5h posttx. Om problem med porta kan inf. Flyttas till CVK
Ulcusprofylax	Dag 1-90	Omeprazol	20 mg x 1 po		
Insulin	Dag -1	Ordinarie sorter och doser			
	Dag 0 och minst 24h (1-4 dygn)	Insulin-glukosinfusion se avsnitt 7.2.2			
	Därefter	Återgång ordinarie sorter och doser, undvik sänka före v4-v6			

6.2 Simultaneous islets and kidney – SIK

I de fall man väljer att inte transplantera njure och pankreas till typ 1 diabetiker med njursvikt, men ändå vill försöka förbättra patientens behandling av grundsjukdomen. Skälen att avstå från pankreas kan t ex vara åldersrelaterat, comorbiditet eller patientens egen vilja.

Lämplig patient identifieras i samband med uppsättande på väntelista för njure. Lokal väntelista och lokala korstest görs. Sätts helst i en egen kategori, men körs parallellt i korstester med de i samma blodgrupp.

Lämplig donator är 65 år eller yngre, har normalt HbA1c (kan ibland vara svårt att erhålla akut), ingen känd diabetes eller glukosintolerans och är godkänd för njurdonation. När lämplig donator finns för kombinerad transplantation kontaktas Rudbeck laboratoriet omedelbart (vanligen Olle Korsgren på 070 246 70 80 eller Torsten Eich 070-611 9921) för att bekräfta att resurser finns för isolering av öar.



Uttag av njure och pankreas görs på vanligt sätt. Njuren transplanteras utan dröjsmål. Isolering av öar görs parallellt. Dagen efter utvärderas resultaten av njurtransplantation och ö-isoleringen. Ifall man erhållit mer än 2000 IEQ/kg kroppsvikt öar till mottagaren och övrigt ser bra ut planeras för ötransplantation på sedvanligt sätt någon gång post op dag 2-5. Heparin 70E/kg kroppsvikt ges med öarna.

Immunsuppressionen följer basprotokollet men Simulect och kortison följer basprotokoll för njurtransplantation och underhållsbehandlingen sker med kortison där dock tacrolimusnivåerna följer ö-protokollet.

6.3 Insulinbehandling inför, under och efter ö-transplantation

6.3.1 Inför första ö-transplantationen

Patienten förutsätts prövat ett flertal insulinregimer och att hen nu står på den för patienten bästa möjliga. Någon ändring vid uppsättande på väntelistan rekommenderas inte och in remitterande diabetolog har även fortsatt huvudansvaret för behandlingen.

6.3.2 Vid inkomst för ö-transplantation

För bästa överlevnad av öarna hålls normoglykemi med hjälp av insulin- glukosinfusion intravenöst. Denna späds lämpligen i en svag glukoslösning och administreras enligt 7.2.2. Påbörjas minst 2 timmar före transplantation för att uppnå ett stabilt glukosläge mellan 4 och 8 mmol/L, gärna i den lägre delen av intervallet. Kapillära glukos följs minst en gång i timmen.

6.3.3 Dagarna efter genomförd ö-transplantation

Vid transplantationen kan glukos svänga både uppåt och nedåt, särskilt vid första transplantationen. Kontroller av kapillärt glukos görs minst en gång i timmen och insulininfusionen regleras så att glukos ligger i eller så nära målområdet (4-8 mmol/L) som möjligt.

Pat fortsätter med fasta minst fyra timmar efter man dragit portakater och annars så länge insulin-glukosinfusionen fortgår, vanligen 1-4 dygn.

6.3.4 Insulinregim efter utskrivningen

Ofta ges ungefär samma doser som före ö-transplantation för att minska betacellstress. Öarna växer fast i levern under cirka en månad efter transplantation och antas då vara särskilt känsliga för hyperglykemi. Under denna tid bör man ge så mycket insulin patienten tolererar utan frekventa hypoglykemier.

Efter 4 till 8 veckor kan insulindoserna sänkas med cirka 20 % var tredje dag under förutsättning att glukosvärdena är stabila. Dosreduktion kan ske snabbare om hypoglykemitendens. Vid stigande P-glukos återgår man till senaste högre dosen. Efter två veckor kan man göra ett nytt försök enligt ovan. Snabbare sänkningar än dessa avråds, då det ökar patientens risk för hyperglykemi som potentiellt kan skada ö-transplantatet. Fortsatt sjunkande HbA1c medger fortsatt sänkning.

En lämplig regim kan vara långverkande insulin såsom Lantus/Levemir (Ultralångverkande ofta mer svårinställd tidigt post-Tx) på morgonen plus snabbverkande insulinanalog vid måltider. Långverkande insulin kan även administreras vid andra tillfällen om det finns anledning att tro att glukoskontrollen skulle kunna optimeras ytterligare. Inför metabola tester (se flödesschema för aktuell studie) ska långverkande insulin inte ges inom 24 tim före testen och kortverkande inom 4 tim. Andra funktionstester av ö-transplantatet än P-glukos/C-peptid före/efter en vanlig frukost kommer inte göras första månaden efter transplantation.



6.3.5 Långsiktig insulinregim

Ö-funktionen kan antas avta med tiden. När patienten inte uppfyller kriterierna för insulinfrihet kan försiktig insulinbehandling initieras enligt ovan, t.ex. med Lantus®. Stigande P-glukos hos ej insulinfria patienter behandlas efter sedvanlig klinisk praxis med ökning av befintlig insulinregim med oförändrade P-glukosmål. Om mätbar C-peptid kan man överväga tillägg av DPP4- eller SGLT2-hämmare. Switch från tacrolimus till Cyklosporin kan prövas.



7 Ö-TRANSPLANTATIONENS GENOMFÖRANDE

7.1 Rutiner vid inskrivning på sjukhus och förberedelser inför ö-transplantation

Patienten läggs vanligen in på transplantationsavdelning dagen före ingreppet. Provtagning sker för aktuell studie eller enligt nedanstående schema:

- Hb, EVF, TPK, LPK, Na, K, Ca, Alb, ALP, ASAT, ALAT, Bilirubin, LD, GT, Krea, Urea Amylas, PK-INR, APTT, HbA1c
- Vikt, blodtryck, puls och saturation
- EKG och lungröntgen
- Läkare skriver in patienten och om aktuell för studie bedömer provare inklusions- och exklusionskriterier samt att samtycke till deltagande är signerat. I journalen anges hypoglykemi-frekvens och aktuell insulinregim.
- Remiss till röntgen för CVK och portakateter
- Fasta minst 4 timmar före planerad transplantation.
- Minst 2 timmar före planerad Tx startas iv insulin i svag glukoslösning enligt lokal tradition.
- Täta plasmaglukoskontroller med kvalitetssäkrad mätare. Målvärde P-glukos 4-8 mmol/L

7.2 Ö-transplantation genom infusion i vena porta

7.2.1 Flödesschema - anbringande av portakateter och ö-transplantationen

Lathund prover och kontroller vid Ö-transplantation				Datum
P-glukos analyseras på förutbestämd glukosmätare. 7.2.2 Ordinarie lista för blodsocker/insulininfusion förs också.				
Namn		Personnummer		
Ö-transplantation nummer		Lokalt screeningnummer		
Transplant läkare	Namn	Sign		
Forskningssk	Namn	Sign		
Forskningssk	Namn	Sign		
Radiolog	Namn			
Mätpunkt	Provtagning/ kontroll	Kl.	Resultat/kommentar + sign	Enhet
		00.00 -23.59		
1. Vid ankomst till röntgen ska blodglukos vara balanserat med insulin- glukosdropp och erhållit immunsuppression enligt 6.1.1 och adjuvanta läkemedel enligt 6.1.3				
	Ankomst angiolab			kl
2. Smärtlindring ges med lokalbedövning och ex. Stesolid/Oxynorm vid behov.				
	Inf Enbrel 50 mg/100 NaCl, infunderas på 30 min			kl
3. Patienten erhåller CVK på röntgen (eller tidigare under vårdtillfället)				
4. Förslagsvis monitoreras saturation, BT, och hjärtaktivitet. CVP noteras innan man påbörjar anläggandet av portakatetern.				
5. Fortsatt kontroll av p-glukos.				
6. Provtagning enligt klinisk praxis eller aktuellt studieprotokoll				
	CVP			mmHg



NORDISKA NÄTVERKET FÖR Ö-TRANSPLANTATION – DOKUMENTSAMLING 211219 Version 1.1

Före inläggning porta kateter	Blodtryck			mmHg
	Puls			slag/min
	O ₂ saturation			%
	P-Glukos kap			mmol/l
<p>7. Innerdiametern på använd portakateter ska vara minst 800 µm. Ventral (vä portagren) eller lateral (hö portagren) punktion kan göras. Lateral kan ofta vara lättare, men risken att katetern glider ut med andningsrörelserna ökar. Kateterspetsen ska ligga i v portas huvudstam och läget kontrolleras med kontrast.</p> <p>8. Typ av kateter, antalet stick i leverytan samt tid från hål görs i huden till bekräftelse på gott läge på katetern ska noteras i röntgenutlåtandet eller annan plats i journalen t ex en operationsberättelse (JLE20)</p>				
Start inläggning portakat.	Portakateter storlek		Storlek:	French
			Innerlumen:	mm (> 0,8 mm)
	Metod kateterläggning			Perkutant/annat
	Första stick i leverytan,			kl
	Antal stick i leverytan			Antal
	Gott läge bekräftat			kl
<p>9. Ny kontroll av CVP. Om misstänkt blödning se 7.2.4</p> <p>10. Kontrollera att portakatetern har en Luerkoppling och mät trycket i v porta som noteras. Trycket ska ej överstiga 11 mmHg. Om det gör det, jämför med CVP och försök ändra kateterläget och spola katetern. Överväg "felvärde" men m flöde uteblir rådfråga radiologen (bekräfta läget igen?).</p> <p>11. Ö-transplantation görs antingen direkt på anläggande av kateter eller med 5 minuters fördröjning.</p> <ol style="list-style-type: none"> Öarna kommer i speciell infusionspåse (ca 250 mL) med transplantationsmedium (Ringeracetat, Albumin och Glukos). En sidopåse med enbart transplantationsmedium medföljer (ca 100mL). Kontrollera och kvittera påsarna Om allt är i sin ordning och access till v porta etablerats hängs påsen på en droppställning. <u>Påsens höjd anpassas så att inf. beräknas ta 20 min (reglera inte flödet med klämman).</u> 				
	Öar anlänt till rtglab			kl
	Kontroll av Ö-påse		<input type="checkbox"/> Ok <input type="checkbox"/> Ej Ok	OK/ej OK
5 min efter portakat.- inläggning	CVP			mmHg
	Portatryck			mmHg
	Blodtryck			mmHg
	Puls			/min
	O ₂ saturation			%
	P-Glukos kap			mmol/l
Omedel- bart före Tx	Från CVK:		Typ av rör:	kl
	Blodstatus + C-peptid			
	P-Glukos kap			mmol/l
	<p>d. Ordinerad dos Heparin injiceras med blå kanyl via gummikorken på "spiken" sittande i en av påsens ingångar. Skriva inte av luerlocket på påsen- då öarna riskerar rinna ut. (Lathund, späd 5000 IE Heparin med 9 mL 0,9% NaCl vilket ger 500 IE Heparin/mL)</p>			
	Alt 1 Halva dosen (35E/kg) i ö-påse respektive portakateter	Heparin bolus ö-påsen (35 E/kg) Heparin bolus i portakatetern (35 E/kg)		
Alt 2 Hela dosen (70E/kg) enbart i ö-påse	Heparin bolus enbart ö-påsen (70 E/kg)			IE



NORDISKA NÄTVERKET FÖR Ö-TRANSPLANTATION – DOKUMENTSAMLING 211219 Version 1.1

	<p>e. Luft töms försiktigt ur slangen från ö-påsen och därefter stängs slangklämman igen.</p> <p>f. Portatrycket kontrolleras och noteras.</p> <p>g. Vagga transplantationspåsen försiktigt i sidled (rörelser på c:a 1 cm) tills dess öarna är jämnt fördelade i hela volymen. Anslut slangen från påsen till portakatetern med hjälp av luerfattningen.</p> <p>h. Öppna slangklämman. Notera tiden.</p>		
Start Ö-inf 0 min	Start ö-infusion		kl
	<p>i. Håll uppsikt på att öarna flödar in och fortsätt vagga under hela transplantationsförloppet så öarna fördelas jämt i mediet.</p>		
c:a 10 min	Från CVK: C-peptid		Typ av rör: kl
c:a 20min	Ö-påse avslutad		kl
	<p>j. När påsen är nästan tom, stäng slangklämman mot portakatetern, för över hälften av innehållet i mediepåsen till ö-påsen, stäng slangklämman till mediepåsen, vänd försiktigt upp och ner på ö-påsen, häng upp den igen och öppna slangklämman mot portakatetern.</p> <p>k. Upprepa eventuellt Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.</p> <p>l. När den sista sköljningsgången gått in stängs portakatetern och påsarna kopplas bort. Notera tiden. Totalt kan transplantationstiden variera mellan 10 och 50 minuter.</p>		
c:a 32 min	Ö-inf och sköljning avslutad		kl
<p>12. Ö-påsen (+sköljpåse) ska sparas 1 vecka i kylskåp (labrummet mottagningen)</p> <p>13. Eventuella komplikationer anges på sista sidan</p>			
Direkt efter avslut	Från CVK: Blodstatus + C-peptid		Typ av rör: kl
	P-Glukos kap		mmol/l
<p>14. Portakatetern dras enligt lokal praxis, såvida inte patientens studieprotokoll reglerar detta. Om kontinuerlig heparininfusion givits posttransplant får portakatetern dras först när patientens APT-tid har sjunkit till < 50 sek.</p>			
	Portakateter uttagen		kl
	Ablationsmetod (ringa in)		<input type="checkbox"/> Ingen <input type="checkbox"/> Gel foam. <input type="checkbox"/> Cautery <input type="checkbox"/> Foam+coils <input type="checkbox"/> Laser. <input type="checkbox"/> Annan _____
	Total dos Heparin given		IE
15 min efter avslut	Från CVK: C-peptid		Typ av rör: kl
	P-Glukos kap		mmol/l
	Blodtryck		mmHg
	Puls		/min
	O ₂ saturation		%
<p>15. Patient och personal tillbaka till avdelningen</p>			
60 min efter avslut	Från CVK: C-peptid		Typ av rör: Utfört kl
	P-Glukos kap		mmo/l
	Blodtryck		mmHg
	Puls		/min
	O ₂ saturation		%
<p>17. <input type="checkbox"/> Överrapportering till ssk avd</p> <p>18. <input type="checkbox"/> Läkare dikterat Tx berättelse (helst i form av op-berättelse JLE20)</p> <p>19. <input type="checkbox"/> Sjuksköterska skrivit anteckning</p>			



7.2.2 Insulin- glukosinfusion

Mål och syfte vid ö-transplantation: Stabil blodsockernivå mellan 4–8 mmol/L så att de insulinproducerande Langerhanska öarna inte ansträngs och därmed förstörs första tiden efter transplantationen. Sätten att uppnå detta kan variera. Nedanstående är ett förslag utifrån erfarenheterna på Akademiska.

Avsteg från justeringstabellen kan göras men infusionshastigheten för glukos ska helst inte sänkas under 80 ml/h.

- **Pretransplant:** Startar kl 05 transplantationsdagen, datum _____ kl _____
- **Posttransplant:** Avslutas på ordination av **läkare** efter 1-4 dygn

Provtagning och analys: Patienten kan själv utföra provtagningarna med egen stickutrustning (ofta skonsammare för fingertopparna). Om personal utför provtagningarna rekommenderas också att använda patientens stickutrustning, men inte patientens glukosmätare.

Analys utförs på denna typ av glukosmätare (kan vara olika i olika studier):		Signatur
--	--	----------

- Glukosdropp och insulindropp startas via infusionspumpar i perifer ven (venflon + 3 vägsfran) helst i höger arm:
- 1000 ml buffrad Glukos 50 mg/ml. Infusionshastighet 80 ml/tim.
- Insulindropp: Tillsätt 25 E Actrapid i 250 ml Glucos 50 mg/ml. Låt 15 ml rinna ut i slasken, för att mäta slangen med insulin.
- Om det krävs höga flöden av insulindroppet blir mängden glukos för stor varför man vid flöden > 70 ml/h blandar ny infusion med 25E Actrapid i 250 ml Natriumklorid 9 mg/ml (15 ml i slasken).
- Tag kapillärt blodsocker och skriv in värdet på listan nästa sida.

Starta insulininfusionen enligt följande och skriv in hastigheten på listan:

Glukos (mmol/L)	Infusionshastighet (ml/tim)
≤ 4	5
4.1 – 6	7
6.1 – 10	10
10.1 - 14	12
14.1 - 18	15
≥ 18.1	20

Mät kapillärt glukos varje timme eller oftare, för in värdet på listan och justera insulininfusionen enligt följande:

Glukos (mmol/L)	Infusionshastighet (ml/tim)
≤ 3.8	sänk ↓ med 10
≥ 3.9 och < 6	ingen justering
≥ 6.1 och < 8	höj - med 3
≥ 8.0 och < 12	höj - med 5
≥ 12.0 och < 16	höj - med 10
≥ 16.0 och < 20	höj - med 15
≥ 20.0	höj - med 20

Om blodsockervärdet faller snabbt = faller med mer än 3 mmol/L mellan två på varandra följande mätningar, sänk infusionshastigheten enligt följande och notera på listan:

< 6	sänk ↓ till 5
≥ 6.0 och < 10	sänk ↓ till 10
≥ 10	sänk ↓ till 15

Om sänkning medför att droppet måste stängas av: Ta nytt blodsocker efter 30 min och starta pumpen enligt tabellen ovan.



7.2.3 Förebyggande av blödning

1. Patientens koagulationsstatus ska vara normalt inkluderande APTT, PK (INR), och trombocyter innan patienten sätts på väntelista. Detta kontrolleras också vid intagning för transplantation.
2. Hb ska kontrolleras före, direkt efter och tre timmar efter transplantationen. Om kvarliggande kateter även 2 timmar efter borttagande av portakatetern.
3. Patienten bör ha CVK.
4. CVP ska mätas före och efter placeringen av portakatetern.
5. Efter transplantationen bör patienten vara sängbunden i fyra timmar efter borttagandet av portakatetern. Blodtryck och puls följs tätt.
6. Vid behandling med annan antikoagulantia än heparin kontrolleras effekten av behandlingen.

7.2.4 Ifall blödning ändå uppstår

- Stoppa eventuell tillförsel av antikoagulantia
- Ge volym med ”klara vätskor”
- Ge transfusion av erythrocyter, färsk frusen plasma och trombocyter
- Ge Octostim
- Ge Prothrombinkomplex eller FVIIa (NovoSeven®)
- Radiologisk eller kirurgisk intervention om blödningen inte kunnat hejdas av ovan



8 UPPFÖLJNING EFTER Ö-TRANSPLANTATION

Uppföljning på Transplantation		Tiden räknas från senaste Ö-transplantationen										
		Dag 0-75	Dag 75	Dag 75 - mån 6	Mån 6	Mån 7-8	Mån 9	Mån 10-11	År 1	Mån 12-24	År 2	Mån 24 tv
Läkarbesök och provtagning transplantationsläkare/nefrolog/ diabetolog med goda kunskaper om immunosuppressiv behandling.		1-2 g/v		1-2 g/m		1 g/m		1 g/m		Var 3:e m		4 g/år
Fysisk undersökning		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vikt, puls, blodtryck		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CRP, Blodstatus, Na, K, Krea, ASAT, ALAT		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinodling		Ingen screening = Vid symptom										
Urinsticka			X		X		X		X	X	X	X
U-Alb/krea stickprov			X		X		X		X	X	X	X
Fastevärde: Glukos och C-peptid		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Stimulerad: Glukos och C-peptid 2h efter påbörjad måltid (frukost) from Dag28 utan morgoninsulin		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Målkonc Tac		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		Tom Mån 3 10-12		Mån 3 till År 1: 8-10				Efter År 1: 6-9				
MPA AUC och vid leukopeni/GI besvär			X									
Fosk	Insulinbehov	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Insamling dagboksblad	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Antal hypoglykemier enligt DCCT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Clarke Score		X		X		X		X		X	1/år
	CGMS		X		X		X		X		X	
	MMTT Endast om C-peptid+ och stabil		X		X				X		X	
Inmatning NIR Dag 7, 14, 28 och 56		X		X		X		X		X		
Ca, Alb, LD, ALP			X		X		X		X		X	X
Kol, HDL, LDL, TG			X		X		X		X		X	1/år
Cystatin-C			X		X		X		X		X	
HLA antikroppar (PRA)			X							X		
DSA Luminex ??			X							X	X	Vart 2:a år
GAD, IA2 och Insulin (human) ak IgE									X			2:a år
Färskt serum Endast om uppe på Väntelistan		Nytt prov 1 g/mån										
eGFR (valfri formel)					X		X					1/år
Iohexolclearance (eller motsvarande)												
CMV och EBV PCR					X		X		X			
BK PCR för IAK och SIK					X		X		X			
Arbetsförmåga/Sjukskrivning/Pension									1/år			
Vaccinationskontroll Influensa/Pneumokock									1/år			
CMV		Profylax till alla i 3 mån utom D-R-. Screena vid oklar kreastegring/feber/leukopeni.										
Kardiovaskulär sjukdom		Lipid Mål LDL <1,8, statiner säkra med tac										
Tidigare diabetes och Tx i sig gör att alla är högriskpatienter		Blodtryck Mål <130/80, använd kombination av valfri men obs ev interaktion										
		Tobak Alla rökare ska aktivt erbjudas behandling för rökstopp										
Malignitet		Hud Hudspecialist bedömer tidigt hudtyp/solskada och planerar kontrollfrekvens										
		Gyn Tx följer rek för normalbefolkningen										
Ögonbottenscreening		Ska fortgå enligt tidigare planering										



8.1 Metabol uppföljning vid ö-transplantation

Om patienten är inkluderad i studie tillkommer studiens instruktioner.

8.1.1 HbA1c

HbA1c visar medelvärde och inte hur glukosvariabilitet. Analyseras på lokalt lab om inte studie säger annat.

8.1.2 Insulinbehov

Notera vid varje återbesök aktuell insulinregim och otalt antal enheter insulin under föregående dygn.

8.1.3 Faste och stimulerad C-peptid respektive glukos

Vid planerade återbesök tas C-peptid fastande samt 2 timmar efter påbörjad frukost. Patienten bör inte ta morgondos(er) av insulin innan prov nr 2 är utfört, undantaget de 4 till 6 första veckorna efter varje ö-transplantation då öarna inte ska utsättas för höga blodsockernivåer.

8.1.4 Patientens egenkontroll av plasmaglukos och insulindoser

Patienten instrueras att mäta och föra dagbok över insulindoser och glukosvärden pre- och postprandiellt. Dagboken kopieras vid varje besök och sparas i patientens journal.

- Så länge patienten har insulinbehandling ska dessa data mätas och antecknas vid frukost, lunch och middag samt en gång på kvällen (före sänggående).
- Om patienten blir insulinfri är det tillräckligt att mäta och anteckna pre- och postprandiellt plasmaglukos två dagar/vecka under de första 12 månaderna posttransplant och två dagar/månad därefter.
- Om patienten inte blir insulinfri efter den sista ö-transplantationen är det tillräckligt att *anteckna* värdena för pre-och postprandiellt blodglukos och insulindoser två dagar/vecka fr.o.m. månad 3 fram till 12 månaderna posttransplant och två dagar/månad därefter.

Patienten ska naturligtvis instrueras att *mäta* betydligt oftare. När infektion eller annan komplikation uppträder behövs mer frekventa mätningar eftersom plasmaglukosnivåerna med stor sannolikhet stiger och patienten kan behöva ökade doser av insulin för att undvika β -cells stress.

8.1.5 Allvarlig hypoglykemi (enligt DCCT)

Definieras som en händelse med minst ett av följande symptom: minnesförlust, förvirring, okontrollerbart uppträdande, irrationellt uppträdande, ovanligt svårt att vakna, misstänkt krampanfall, medvetandeförlust eller ögon/syn-symptom, där patienten var oförmögen att behandla sig själv **och** som var kombinerad med plasmaglukosvärde $<3,0$ mmol/L **eller** patienten omedelbart återställdes efter intag av p.o. kolhydrater, i.v. glukos eller glukagonadministrering.

SH was defined as an episode with symptoms or signs consistent with hypoglycemia in which the patient required the assistance of another person (e.g., as a result of confusion, coma, or seizure) and which was associated with a blood glucose level <50 mg/dL or prompt recovery after administration of oral carbohydrate, glucagon, or intravenous glucose.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Gubitosol-Klug et al Diabetes Care 2017;40(8):1010-1016

Pretransplant; vid screening före första transplantationen kan patienten förslagsvis ange antal allvarliga hypoglykemier under senaste året genom att fylla i formuläret "Antal allvarliga hypoglykemier före ö-transplantation" **8.1.13**.



Posttransplant frågas patienten muntligt vid varje kontroll/besök hur många allvarliga hypoglykemier som inträffat sedan förra besöket och svaret antecknas i sjukhusjournal, i dataregistret NIR samt i relevant studie-CRF.

8.1.6 C-peptid/glukos ratio och C-peptid/glukos/kreatinin ratio

Ger en enkel värdering av öarnas funktion. Värdena ska vara tagna vid samma tillfälle och när de matats in i dataregistret (NIR) räknas kvoten automatiskt ut.

8.1.7 Mixed Meal Tolerance Test (MMTT)

MMTT är *golden standard* för att utvärdera endogen insulinproduktion efter ö-transplantation.

Förberedelse inför MMTT: På grund av variabilitet i varje patients svar på insulin och olika insulinsorter föreslås följande riktlinjer för att standardisera insulin och blodsockernivåer inför analysen:

- Utförs bara om mätbar C-peptid (> 0,1 nmol/L) och stabiliserat blodsocker.
- Patienten instrueras att upprätthålla en normal diet och undvika alkohol 3 dagar före testen.
- Patienten instrueras att inte äta eller ta s.c. insulin efter klockan 20.00 kvällen före testen.
- Ultra-, lång- och medellångtidsverkande insulin:
 - Ultralångverkande (ex Tresiba) byts till ex Lantus veckan före undersökningen.
 - Långverkande (ex Lantus) får inte tas senare än 24 timmar innan undersökningen.
 - Medellångverkande (ex Insulatard/Humulin NPH/Insuman Basal/determirinsulin Levemir) får inte tas senare än 12 timmar innan undersökningen.
- För patient med intermittent s.c. insulin rekommenderas att patienten läggs in på sjukhuset över natten och hålls euglykemisk med i.v. insulininfusion enligt lokalt schema. Insulininfusionen avslutas 30 minuter före teststart.
- Patient med pumpbehandling kan behålla *basaldosen* över natten (i hemmet). Klockan 06.00 testdagens morgon minskas *basaldos* med minst 50 %. 30 min före testens början stängs insulinpumpen av helt.
- Insulinfri patient kan anlända fastande till mottagningen undersökningsdagens morgon.

Utförande av MMTT: Testen startas på morgonen klockan 08:00- 10:00, om kapillärt blodsocker ligger ≥ 3.9 mmol/L och <8.0 mmol/L annars görs testen nästa möjliga dag.

- Om blodsockret ligger mellan 3.9 och 8.0 mmol/L tas fasteprov för C-peptid och P-Glukos.
- Omedelbart därefter ges patienten Resource Protein Drink, 6ml /kg (max 360 ml) att dricka under 5 minuter. Starttid, t = 0 minuter.
- Prover för C-peptid och P-Glukos tas igen vid t= 15, 30, 60, 90 och 120 min (± 5 min). Analyseras på lokalt lab om inte studie säger annat.

8.1.8 Oralt Glukos Tolerans Test (OGTT)

Förberedelse inför OGTT: Se ovan, såsom inför **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.**

Utförande av OGTT :

- Om blodsockret är mellan 3.9 och 8.0 mmol/L tas: C-peptid, S-insulin och P-Glukos.
- Omedelbart därefter ges patienten 75 g glukos upplöst i 5 dl vatten att dricka under 2 minuter. För smakens skull kan lite citronsaft tillsättas lösningen.
 - t = 0 minuter (starttid)
 - t = 30 min (± 5 min) tas: S-insulin och P-Glukos
 - t =120 min (± 5 min) minuter tas: S-insulin, P-Glukos och C-peptid
- Analyseras på lokalt lab om inte studie säger annat.



8.1.9 CGMS (Continuous Glucose Monitoring System)

Variabilitet i glukos och duration av hypoglykemi verifieras med CGMS. CGMS mäter interstitiellt glukos var 5:e minut med hjälp av en subkutan sensor. Data sänds till en lagringsenhet som patienten bär.

Utrustningen måste kalibreras mot plasmaglukos enligt tillverkarens instruktioner. Data från lagringsenheten laddas ner i dator. Bl.a. ses genomsnittligt glukosvärde, antal och varaktighet av hyper - (>10 mmol/l) och hypo - (< 3mmol/l) glykemiska episoder, *time in range* och total hypoglykemiduration. Datautskriften förvaras i patientens sjukhusjournal.



8.1.11 Hypoglykemiformulär

HYPOGLYKEMIFÖRMULÄR			
Fylls i varje gång du mäter blodsocker under 3,0 och/eller drabbas av insulinkänning eller insulinkoma			
Datum		Tid	Blodsockervärde
Ringa in alla symptom som kändes/märktes			
Svettningar	Synstörning	Skakningar	
Förändrat beteende	Hjärtklappning	Förvirring	
Annat:		Inga symptom <input type="checkbox"/>	
Symptomen märktes av (ringa in ett alternativ)			
Mig själv	Någon annan	Inga symtom, men lågt värde vid rutinkontroll av blodsocker	
Vilken behandling behövde Du? (ringa in <u>alla</u> som behövdes)			
Dryck, mat, druvsocker eller liknande	Hjälp av någon annan	Injektion glukagon	Sjukhus/Ambulans

HYPOGLYKEMIFÖRMULÄR			
Fylls i varje gång du mäter blodsocker under 3,0 och/eller drabbas av insulinkänning eller insulinkoma			
Datum		Tid	Blodsockervärde
Ringa in alla symptom som kändes/märktes			
Svettningar	Synstörning	Skakningar	
Förändrat beteende	Hjärtklappning	Förvirring	
Annat:		Inga symptom <input type="checkbox"/>	
Symptomen märktes av (ringa in ett alternativ)			
Mig själv	Någon annan	Inga symtom, men lågt värde vid rutinkontroll av blodsocker	
Vilken behandling behövde Du? (ringa in <u>alla</u> som behövdes)			
Dryck, mat, druvsocker eller liknande	Hjälp av någon annan	Injektion glukagon	Sjukhus/Ambulans

HYPOGLYKEMIFÖRMULÄR			
Fylls i varje gång du mäter blodsocker under 3,0 och/eller drabbas av insulinkänning eller insulinkoma			
Datum		Tid	Blodsockervärde
Ringa in alla symptom som kändes/märktes			
Svettningar	Synstörning	Skakningar	
Förändrat beteende	Hjärtklappning	Förvirring	
Annat:		Inga symptom <input type="checkbox"/>	
Symptomen märktes av (ringa in ett alternativ)			
Mig själv	Någon annan	Inga symtom, men lågt värde vid rutinkontroll av blodsocker	
Vilken behandling behövde Du? (ringa in <u>alla</u> som behövdes)			
Dryck, mat, druvsocker eller liknande	Hjälp av någon annan	Injektion glukagon	Sjukhus/Ambulans



8.1.12 Clarke score

Fylls i av patienten själv

Personnr:	Namn:	JA	NEJ
A. UTREDNINGSBESÖK	Har du upplevt någon episod med lågt blodsocker de senaste 12 månaderna?		
B. DAG 75	Har du upplevt någon episod med lågt blodsocker sedan transplantationen?		
C. MÅNAD 6 OCH 12	Har du upplevt någon episod med lågt blodsocker de senaste 6 månaderna?		
D. ÅRSBESÖK	Har du upplevt någon episod med lågt blodsocker de senaste 12 månaderna?		
Om du svarat Nej på ovanstående fråga ska du inte besvara fler frågor i denna enkät			
1	Välj, (ringa in), vad som beskriver dig bäst		
	a	Jag har alltid symptom när mitt blodsocker är lågt	
	b	Jag har ibland symptom när mitt blodsocker är lågt	
	c	Jag har inte längre symptom när mitt blodsocker är lågt	
2	Har du blivit av med några av de symptom du brukade ha när ditt socker var lågt		
	a	JA	
	b	NEJ	
3	Under de senaste 6 månaderna, hur ofta har du haft medelsvåra känningar (t ex episoder där du blivit förvirrad, desorienterad, trött eller oförmögen att själv behandla dig med t ex sockerintag)?		
	a	Aldrig	
	b	1-2 ggr	
	c	Varannan månad	
	d	Varje månad	
	e	Oftare än en gång per månad	
4	Under det senaste året, hur många svåra känningar har du haft (episoder där du varit medvetlös, haft kramper eller behövt injektion med glukagon el intravenöst socker)?		
	a	Aldrig	
	b	1 gång	
	c	2 gånger	
	d	3 gånger	
	e	5 gånger	
	f	6 gånger	
	g	7 gånger	
	h	8 gånger	
	i	9 gånger	
	j	10 gånger	
	k	11 gånger	
	l	12 gånger eller fler	
5	Hur ofta under den senaste månaden har du haft blodsockervärden under 3.9 mM MED symptom på känning?		
	a	Aldrig	
	b	1-3 ggr	



	c	1 gång/vecka
	d	2-3 gånger/vecka
	e	4-5 gånger/vecka
	f	Nästan dagligen
6	Hur ofta under den senaste månaden har du haft blodsockervärden under 3.9 mM UTAN symptom på känning?	
	a	Aldrig
	b	1-3 ggr
	c	1 gång/vecka
	d	2-3 gånger/vecka
	e	4-5 gånger/vecka
	f	Nästan dagligen
7	Hur lågt måste ditt blodsocker vara innan du känner några symptom?	
	a	3,3-3,8 mmol/l
	b	2,8-3,2 mmol/l
	c	2,2-2,7 mmol/l
	d	<2,2 mmol/l
8	Till vilken grad kan dina symptom göra dig uppmärksam på att ditt socker är lågt?	
	a	Aldrig
	b	Sällan
	c	Ibland
	d	Ofta
	e	Alltid
Datum		Namnteckning:

8.1.13 Antal allvarliga hypoglykemier före ö-transplantation

Hur många gånger under de senaste 12 månaderna har du behövt hjälp av någon när du haft en episod med lågt blodsocker, till exempel:	
<ul style="list-style-type: none">- behövt hjälp med att få i dig mat/dryck/druvsocker eller dylikt- behövt hjälp med att spruta Glukagon- behövt ambulans eller sjukhusvård	
<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1 – 5 gånger
<input type="checkbox"/>	6 – 10 gånger
<input type="checkbox"/>	11 – 20 gånger
<input type="checkbox"/>	mer än 20 gånger

**Mall För Clarke Score**

Ges inte till patienten. Clarke score är ett frågeformulär som besvaras av patienten och är en retrospektiv registrering av hypoglykemiska händelser de senaste 6-12 månaderna, summerade i 8 punkter. Clarke score ≥ 4 indikerar oförmåga att känna av hypoglykemi och en förhöjd risk för allvarliga hypoglykemi

1	a	Jag har alltid symptom när mitt blodsocker är lågt	A
	b	Jag har ibland symptom när mitt blodsocker är lågt	R
	c	Jag har inte längre symptom när mitt blodsocker är lågt	R
2	a	JA	R
	b	NEJ	A
3	a	Aldrig	A
	b	1-2 ggr	R
	c	Varannan månad	R
	d	Varje månad	R
	e	Oftare än en gång per månad	R
4	a	Aldrig	A
	b	1 gång	R
	c	2 gånger	R
	d	3 gånger	R
	e	5 gånger	R
	f	6 gånger	R
	g	7 gånger	R
	h	8 gånger	R
	i	9 gånger	R
	j	10 gånger	R
	k	11 gånger	R
	l	12 gånger eller fler	R
5	a	Aldrig	R=om färre i fråga 5 än i fråga 6
	b	1-3 ggr	
	c	1 gång/vecka	
	d	2-3 gånger/vecka	
	e	4-5 gånger/vecka	
	f	Nästan dagligen	
6	a	a) Aldrig	A=om färre i fråga 6 än i fråga 5
	b	b) 1-3 ggr	
	c	c) 1 gång/vecka	
	d	d) 2-3 gånger/vecka	
	e	e) 4-5 gånger/vecka	
	f	f) Nästan dagligen	
7	a	a) 3,3-3,8 mM	A
	b	b) 2,8-3,2 mM	A
	c	c) 2,2-2,7 mM	R
	d	d) <2,2 mM	R
8	a	Aldrig	R
	b	Sällan	R
	c	Ibland	R
	d	Ofta	A
	e	Alltid	A

Fyra eller fler R motsvarar reducerad medvetenhet (awareness)
Två eller färre R motsvarar medvetenhet

