

Sammanfattning

Syftet med denna rapport är att på ett översiktligt sätt beskriva varför man gör en levertransplantation, hur den går till och mottagarens immunologiska reaktioner samt vilka mediciner som används.

Levern är ett livsviktigt organ vars funktioner vi inte kan leva utan någon längre tid. En transplantation är en sista utväg när medicinering, dietförändring eller kirurgiskt ingrepp inte räcker till för att patienten ska överleva. Leverinflammation (hepatit), skrumplever (cirros) och cancer är några av de tillstånd där transplantation kan bli aktuell. Även alkoholrelaterade skador på levern kan vara en indikation för denna behandling.

En levertransplantation är en komplicerad och tidskrävande operation. Stora mängder blod måste tillföras patienten. Vanligen används lever från avlidna donatorer. I dag har även teknik utvecklats för att använda levande donatorer, där endast en del av levern transplanteras.

Samtliga av kroppens celler är beklädda av ytproteiner som identifierar dem. Alla individer har en mycket specifik uppsättning. Vid transplantationer kommer en skillnad fås mellan donatorns ytproteiner och mottagarens. Detta kan starta en avstötningsreaktion, där mottagarens immunförsvar attackerar den främmande vävnaden. Med så kallade immunosuppressiva medel kan avstötningen hämmas och kontrolleras.

På sextioalet gjordes de första levertransplantationerna, men ettårsöverlevnaden för patienterna var endast fem till tio procent. Det var först då det immunosuppressiva medelet ciklosporin introducerades 1978 som resultaten började förbättras.

Idag forskar man kring bioartificiella lever. Man hoppas kunna leda blod från patienten genom ett rörsystem med leverceller, hepatocyter. På så sätt skulle blodet tillföras viktiga plasmaproteiner. Även viktig forskning sker om nya läkemedel.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Innehållsförteckning	2
1 Inledning	3
2 Orsaker till levertransplantation	3
2.1 Fettlever (Steatosis)	4
2.2 Levercirros (Cirrhosis hepatis)	4
2.3 Alkoholhepatit	5
2.4 Gallavflödeshinder (Cholestas)	6
2.5 Virushepatit	6
2.6 Levercancer	6
3 Operationen	7
3.1 Operationstekniken lite mer i detalj	7
3.1.1 Donatorn	7
3.1.2 Mottagaren, patienten	8
4 Partiell levertransplantation/delad lever	9
4.1 Partiell levertransplantation med avliden donator	10
4.2 Partiell levertransplantation med levande donator	10
5 Avstötningsreaktioner	11
5.1 MHC-proteinerna	11
5.2 Avstötningsförloppet	12
5.2.1 Hyperakut avstötning	12
5.2.2 Akut avstötning	12
5.2.3 Kronisk avstötning	13
5.3 Undvika avstötning	13
5.3.1 MHC-matchning	13
5.3.2 AB0-matchning	14
5.3.3 Immunosuppressiva medel	14
6 Farmaka	15
6.1 Takrolimus (FK 506)	15
6.2 Ciklosporin	15
6.3 Kortikosteroider	16
6.4 Azathioprin	16
7 Framtid	17
8 Diskussion	18
9 Referenser	19

1 Inledning

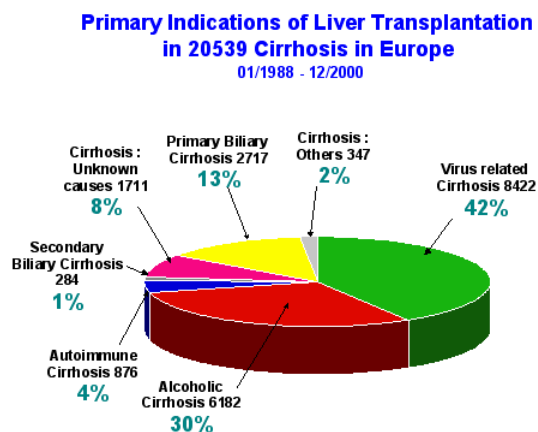
I kursen Människans fysiologi, 20p, ges tillfället att i ett arbete fördjupa sig i valfritt ämne. Denna rapport behandlar ämnet levertransplantationer och vilka svårigheter man kan träffa på. Begränsande faktor för arbetet är tillgänglig tid, två veckor. Därför tas flera relativt viktiga punkter inte med, t ex etiska aspekter, sociala faktorer för patienten samt donationsfrågor. Rapporten har en översiktlig karaktär för att vara lättillgänglig för målgruppen, övriga kursdeltagare.

Transplantationer av humana organ har vuxit kraftigt de senaste decennierna, både i omfattning och i lyckade resultat. Vad är det som medfört denna framgång och varför sker det nu? En del transplantationer är svårare än andra och levern är ett av de organ som anses vara mycket komplicerat att transplantera. Hur kommer det sig och vad är det som avgör om en transplantation lyckas eller inte? Tillvägagångssättet för att besvara dessa frågeställningar blir en litteraturstudie och samtal med transplantationskirurgen Gunnar Söderdahl.

Vilka som blir aktuella för en levertransplantation, operationstekniken och immunsystemets inverkan, och kommer att behandlas i rapporten. Studien syftar till att klargöra de faktorer som är avgörande för resultat av en levertransplantation.

2 Orsaker till levertransplantation

Det finns flera anledningar till att man kan behöva en levertransplantation. Några viktiga orsaker till att man hamnar på väntelistan till levertransplantation är alkoholhepatit, gallproblem, virushepatit och levercancer. Många leversjukdomar leder till skrumplever, cirros. Figur 1 illustrerar olika orsaker till levercirros som lett till levertransplantation.



Figur 1 Orsaker till levertransplantation (www.elt.org) [1]

2.1 Fettlever (Steatosis)

Levern är ett viktigt organ för kroppens lipidomsättning. Skador på levern kommer att ge förändringar i leverns syntes, transport och sekretion av lipider. Ofta leder det till att lipider kommer att lagras i levercellerna vilket i vissa fall orsakar fettlever. Förloppet kan gå fort men kan också vara reversibelt om orsaken till den onormala fettinlagringen i levercellen upphör. Fettlever är oftast bara en del av en leversjukdom, den förekommer tillsammans med cirros (se nedan) och andra metaboliska förändringar.

Fett kommer till levern dels som chylomikroner från fettabsorption i tarmen via lymfan, dels från lipolys i fettceller (vid fasta). Chylomikroner metaboliseras delvis ute i vävnaderna (lipoproteinlipas) och tas upp av muskel- och fettceller. Nedbrytningsprodukten av chylomikronen, chylomikronremnants, tas upp och avger sitt innehåll av triglycerider och kolesterol till levern. Triglyceriderna kan sedan användas som energi eller göras om till fosfolipider. De kan också frisättas som lipoproteiner till blodet så att de kan tas upp av muskel- och fettceller eller tas tillbaka av levern. Lipoproteiner bildas i det endoplasmatiska retiklet samt i golgiapparaten.

Mekanismer som leder till leverförfettning [2]:

- Ökat fettsyrainflöde
- Ökad fettsyrasyntes
- Minskad oxidation av fettsyror (i mitokondrien)
- Minskad lipoproteinsyntes
- Störning i golgiapparaten

Orsaken till fettlever kan vara alkohol (se nedan), övervikt, diabetes, läkemedel eller förgiftning. Övervikt kan ge fettlever p.g.a. ökad frisättning av fettsyror från den stora mängden fettväv som finns. Insulin stimulerar syntes av triglycerider i levern vilket gör att typ II diabetes (insulinresistens), dvs höga halter av insulin i blodet, kan ge upphov till fettlever. Typ II diabetes förekommer ofta tillsammans med fetma vilket också bidrar till upplagringen av fett i levern, 50 procent av patienterna med typ II diabetes har fettlever. En biverkan till behandling med glykokortikoider (t.ex. cortison, vilket omvandlas till kortisol i kroppen) är fettlever då kortisol påverkar kroppens lipidmetabolism.

2.2 Levercirros (Cirrhosis hepatis)

Levercirros eller skrumplever är när levercellerna dör och ersätts med bindväv (fibros). Förändringen är irreversibel och kan bero av flera olika kroniska leversjukdomar. Cirros är ofta sista fasen av många leversjukdomar. Det bildas områden av degenererade leverceller som omringas av bindväv, dvs fibroblaster med kollagen. Mekanismen för bildningen av fibroblaster med kollagen som svar på leverskada är okänd.

Cirros gör att mönstret av blodkärlen i levern ändras och blodets shuntas, dels inne i levern till fungerande celler, dels förbi levern. Genomblödningen i levern försämras, blodet stockas i vena porta och trycket ökar (hypertension). På grund av det höga ventrycket så kan venerna i matstrupen gå sönder vilket kan göra att man börjar kräkas blod. Hypertensionen kan bero på att sinusoiderna trycks ihop av de förstörade levercellerna (fettlever) eller att Disses rum fylls med kollagen.

Orsaker till cirros:

- Kronisk hepatit
- Etanol
- Metabola (t.ex. diabetes mellitus)
- Långvarig cholestas (stopp i gallgångar)
- Toxisk exponering (t.ex. koltetraklorid och hypervitamin A m.m.)

2.3 Alkoholhepatit

Alkoholhepatit kan sägas vara ett förstadium till levercirros. Redan på 1800-talet ansågs en stor alkoholkonsumtion vara den främsta orsaken till fettlever och levercirros. I Skandinavien står leversjukdom p.g.a. alkohol för 80 procent av levercirroserna. Alkoholkonsumtionen per capita är direkt proportionell mot antalet fall av levercirros. I Frankrike under andra världskriget sjönk dödligheten i levercirros då tillgången på vin sjönk drastiskt [2]. Leverförfettning kan ske både vid akut och kroniskt intag av alkohol. Hos en alkoholist kan levern väga upp till sex kilo istället för det normala, ett och ett halvt kilo.

Det mesta av den etanol som intas kommer att elimineras genom oxidation i levern (90-98 procent). Resten elimineras genom urin, svett och andning. Oxidationen sker i tre steg. Först oxideras etanolen till acetaldehyd i cytoplasman, reaktionen katalyseras av alkoholdehydrogenas (ADH). NAD fungerar som coenzym och reduceras till NADH. Därefter oxideras acetaldehyden till acetat i mitokondrierna. Enzymet aldehyddehydrogenas katalyserar reaktionen med NAD som coenzym. Reaktionen går snabbt vilket gör att koncentrationen av acetaldehyd i blodet är mycket låga. En ökad koncentration ses hos alkoholister. Kronisk alkoholkonsumtion ger ökad oxidationshastighet för etanol, ökningen beror antingen av en ökad ADH aktivitet eller en snabbare reoxidation av NADH. Den här ökningen tillsammans med en eventuell minskning av leverns förmåga att oxidera acetaldehyden ger högre koncentration av acetaldehyd i blodet. Den sista oxideringen sker ute i vävnaderna, acetat oxideras då till koldioxid och vatten. Oxidationen som sker i levern kräver mycket syre vilket kan ge ett minskat syretryck i de centrala delarna av levern (hypoxi) som kan bidra till skadan.

Etanolen i sig är toxisk då den ökar cellmembranens fluiditet. Vid långvarig alkoholkonsumtion kan membranernas enzymer påverkas vilket kan ge leverskada. Acetaldehyden är väldigt reaktiv och kan binda kovalent till olika membranproteiner och fosfolipider vilket kommer att förändra deras funktion. Oxidationen som sker i levercellerna kommer att påverka NAD/NADH förhållandet vilket i sin tur kommer att påverka t.ex. fettsyrametabolismen vilket kan orsaka fettlever.

Behandlingen måste börja med utebliven eller en ordentlig minskning av alkoholintaget. Försök har gjorts med behandling med kortikosteroider och anabola steroider med skiftande resultat [3]. Vid långtgående alkoholhepatit är levertransplantation enda utvägen. Häri kan det ligga etiska aspekter om vem som ska få en ny lever om väntelistan är lång och det är ont om organ.

2.4 Gallavflödes hinder (Cholestas)

Vid cholestas är sekretionen av galla till tarmen förminskad. Det kan bero av processer inne i levern eller hinder i gallgångarna utanför levern (intrahepatic och extrahepatic cholestas). Hinder i gallgångarna kan uppstå av en gallsten eller en tumör [4]. Gallsyror bildas i levern och transporteras till gallblåsan där de lagras innan de utsöndras med gallan till tarmen. Gallan innehåller även bilirubin, kolesterol och fosfolipider. Först kommer de att konjugeras med glycin eller taurin för att de ska bli mer lösliga i tarmsaften. I distala ileum resorberas gallsyror till 95-99 procent [2] och förs tillbaka till levern via vena porta. De är då tillbaka i dekonjugerad form. Det här kallas det enterohepatiska kretsloppet och det fungerar som en reservoar för kroppens gallsyror. Vid cholestas är gallsyrepoolen förskjuten från det enterohepatiska kretsloppet till levern, systemkretsloppet och vävnader. Vid leverskada kommer det här systemet också att rubbas. Levercirros kan orsaka shuntning av blodet förbli levern vilket kommer att minska leverns återupptag av gallsyror. Vid skada kan också leverns bildning av gallsyror rubbas.

Patienter med kronisk cholestas får svårt att absorbera fett och fettlösliga vitaminer då de utsöndrar lite galla med lite micellbildning i tarmen som följd. Man får också ofta gulsot, icterus, på grund av att bilirubinet från gallan finns i höga halter i blodet. Cholestas kan leda till cirros och i värsta fall död. Behandlingen går ut på att först och främst hejda det som lett till sjukdomen, t.ex. gallstenen. Vid långt gången sjukdom så är transplantation av lever enda alternativet för att förlänga och förbättra patientens liv.

2.5 Virushepatit

Virushepatit är den leverskada som beror av ett virus. Det finns flera olika hepatitvirus, hepatit A, B, C, D och non-A och non-B. Det är oklart om det är viruset i sig som ger skadan eller om det är det egna immunförsvaret [4]. Hepatit A virus förekommer i feces och överförs till nästa människa per oralt och smittar genom kontaminerat vatten eller kontaminerad mat. Viruset finns över hela världen men främst i utvecklingsländerna. Infektion med hepatit A virus ger allmänna symptom som illamående, trötthet och aptitlöshet. Levern kan bli förstörd och öm och infektionen kan också leda till cholestas. Infektionen är den lindrigaste formen av virushepatit. Vaccination mot hepatit A finns (gammaglobulin och Havrix) [3]. Hepatit B smittar via blod och vid sexuella kontakter. Infektionen kan ge akut celldöd men oftare leder den till kronisk hepatit (leverinflammation) vilket behandlas med kortison. Hepatit B kan också leda till cirros. Hos sprutnarkomaner som delar sprutor är hepatit B vanligt. Även vaccination mot hepatit B finns. Hepatit C sprids också via blod och ger liknande symptom och skada som hepatit B.

2.6 Levercancer

Levercancer är den vanligaste visceral cancer i världen. I Afrika, Sydostasien, Kina och Japan står den för 40 procent av all cancer [3]. I västvärlden beror den oftast på metastaser från cancer i andra organ medan i övriga världen har cancer uppkommit primärt i levern. Riskfaktorer för att drabbas av levercancer är geografisk hemvist, ras, kön (vanligare hos män), ökad ålder, alkohol, anabola steroider samt hepatit B och C. Globalt sett är hepatit B den vanligaste orsaken till denna cancer. Hepatit A och D har inte visats ha denna effekt, men nyligen har man kunnat påvisa samband mellan hepatit C och levercancer [3].

Överlevnadstiden från upptäckt är vanligen från några veckor till sex månader [3]. Det är först på senare år som man börjat transplantera patienter med levercancer. Dock är det endast i de fall där cancer inte är en metastas från något annat organ samt när man heller inte kan ta bort endast den del som är angripen.

3 Operationen

Inför operationen måste patientens mag-tarmsystem vara tomt [5]. Vätska tillförs genom en intravenös anslutning. Då det normalt går åt en hel del blod under operationen kommer patienten behöva transfusioner. I viss utsträckning kan autotransfusion erbjudas.

I korthet går operationen till så att man öppnar buken och tar bort den gamla levern. Den nya leverns blodkärl sys ihop med patientens kärl. Kirurgen måste vara beredd på att välja metod först när man öppnat buken och ser hur just denna patient ser ut. Med hjälp av en ventilator kan andningen understödjas och extra syrgas kan tillföras. Droppet som anslutits intravenöst får sitta kvar de första dagarna efter operationen för tillförsel av vätska och mediciner.

De närmaste dagarna efter operationen görs täta mätningar av levervärden mm på patienten. Man är intresserad av hur väl den nya levern börjar fungera och hur avstötningstendensen ser ut. Detta ligger till grund för den fortsatta medicineringen.

Moderna operationstekniker har gjort att operationstiden är nere i fyra till tolv timmar och medianåtgången av blod är endast fyra enheter. För fem år sen var det uppemot det dubbla [6]. Vårdtiderna är jämförbara med tiderna vid njurtransplantationer, liksom överlevnaden. Patienten kan normalt åka hem efter en till två veckor.

3.1 Operationstekniken lite mer i detalj

Man kan operera dels hela levern men även partiell levertransplantation förekommer. I det senare kan även levande givare användas. I beskrivningen hur själva operationen går till tas hel lever som exempel.

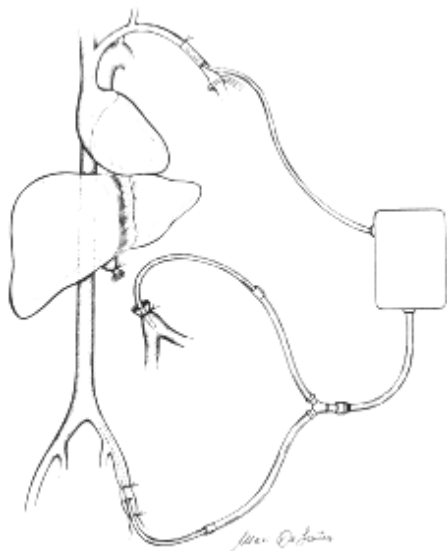
3.1.1 Donatorn

De som kommer på fråga för organdonation har klassats som hjärndöda. Orsaken är ofta att de råkat ut för skalltrauma eller hjärnblödning. Då de placerats i respirator är organen syresatta och kan därför användas till donation. En och samma individ kan donera flera organ. För att kunna ta tillvara flera organ måste ingreppet ske med omsorg och i lämplig ordning. Därför kommer borttagandet av organen till en del likna förfarandet då man avlägsnar mottagarens organ. Detta är för övrigt ett bra tillfälle för blivande transplantationskirurger att träna.

Vid borttagande av donators organ tar man med så mycket som möjligt av de blodkärl som går till och från levern. Detta underlättar för kirurgen som får mer vävnad att sy i vid transplantationen. Även en del av vena cava tas med för att man ska ha större valfrihet vid insättandet av levern. För att rätt flöde ska kunna erhållas till donators hjärta shuntas blodet förbi levern och dess del av vena cava. Detta gör att man kan ta flera organ.

3.1.2 Mottagaren, patienten

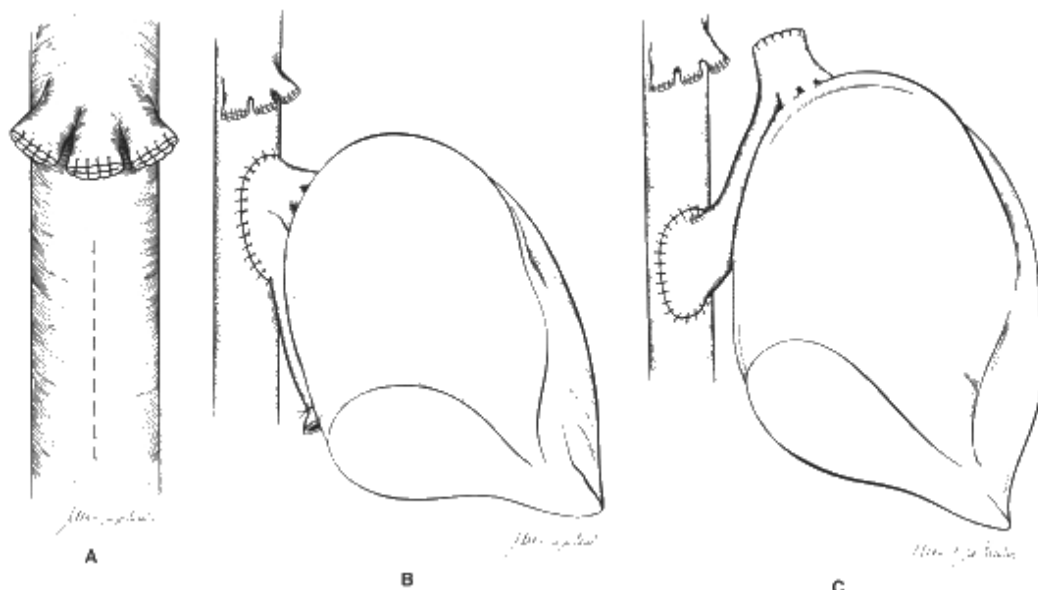
Patienten är nersövd och får andningshjälp av en respirator men blodcirkulationen klarar hjärtat av själv. Operationen är ett stort ingrepp där man påverkar det venösa återflödet till hjärtat, så detta måste övervakas noggrant. I de flesta fall måste man shunta blodet från den nedre kroppshalvan till den övre via en pump eftersom man stängt av en betydande del av flödet [7]. Tillförsel av vätska intravenöst är ett sätt att underlätta för patienten att upprätthålla blodtrycket, se figur 1.



Figur 2. Shuntning av blodet med hjälp av en pump för att upprätthålla rätt blodflöde till hjärtat [8].

När man tar bort patientens lever klipper man av kärlen så nära levern som möjligt. Denna lever ska ju kasseras och man ska sy fast den nya på patientens befintliga blodkärl. Viktigt att tänka på är att ta det försiktigt så att man inte skadar vare sig blodkärlen eller intilliggande vävnader. En del av de mindre kärlen kan lätt rivras sönder.

Levern kan man sy fast på olika sätt. Det normala är att sy fast den precis som den gamla satt, men det kan vara svårt att komma åt överallt. En variant är då att man utnyttjar den del av vena cava som fick sitta kvar på det donerade organet. Man klipper upp längs efter patientens vena cava och syr sedan fast organets "vena cava-stump", se figur 2. Vitsen med detta är att man kan få en bra sutur utan tillpassningssvårigheter som kan uppstå om dimensionerna är olika. För att säkerställa fritt flöde för gallan kopplar man ihop tarmen direkt med gallgångarna.



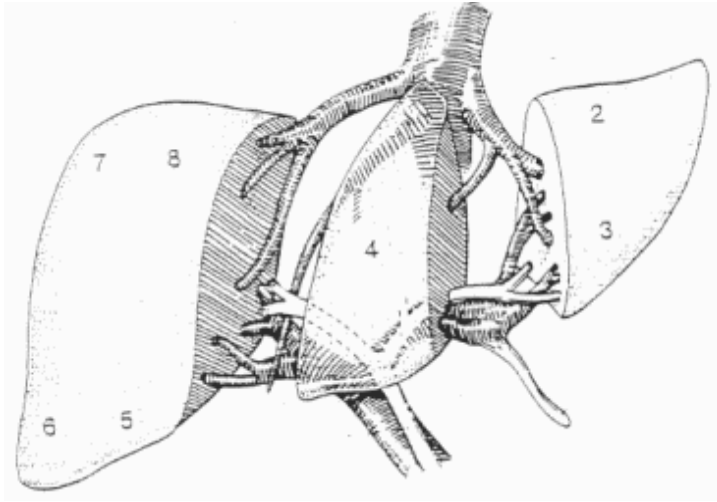
Figur 3. Varianter på hur man kan sy fast levern då "vena cava stumpan" används. **A** Man syr igen de tre ordinarie venerna från lever och öppnar längs efter vena cava. **B** Antingen sys övre delen av "stumpan" fast eller **C** så syr man fast den nedre delen (då kommer blodet att åka "baklänges" genom stumpan) [8]

För dränage av galla kan även ett rör (sk T-rör) anslutas som får gå ut genom buken till en extern påse. Röret får i så fall sitta kvar några månader och kan användas vid provtagning. Fler dränageslangar kan förekomma men de tas bort efter några dagar.

4 Partiell levertransplantation/delad lever

Levern har normalt en betydande överkapacitet och man klarar sig bra på 40 procent av sin ursprungliga lever. Det är en anledning till att man kan transplantera en del av en lever. Partiell levertransplantation innebär att man inte använder hela levern utan endast en del. Den första varianten av denna transplantationsteknik är reducerad levertransplantation. Denna teknik innebär att man använder en hel lever och tar bort delar av levern, oftast av storleksskäl. De borttagna delarna kasseras och kan inte användas. Tekniken användes framför allt tidigare till barn eftersom en vuxenlever inte fysiskt kan få plats i bukhålan och därför var man tvungen att minska på storleken. Levern indelas i lobar och segment. Det finns åtta segment, se figur 3.

Numera används dock så kallad split teknik. Denna teknik innebär att man delar den hela levern i två delar och använder båda delarna till två patienter. Allra först utvecklades tekniken för att ta bort en mindre del till ett barn och den andra delen till en vuxen. Under senare år har man dock även lyckats dela levern i två lika stora delar för transplantation till två vuxna. Efter transplantationen kommer levern att växa och redan efter tre till fyra veckor har den uppnått den storlek som behövs för normal funktion.



Figur 4. Segmentindelning. Segment nr 1 syns inte på bilden. Höger lob utgörs av segment 5-8 och vänster av 1-4.

4.1 Partiell levertransplantation med avliden donator

Den vanligaste typen av transplantation sker från en avliden donator. En av de två split-tekniker som utvecklats när man har avlidna donatorer är den så kallade ex situ-tekniken som innebär att levern delas och förvaras i ett kärl med kall preservationslösning efter att den har tagits ut från donatorn. Alternativt kan man använda sig av den så kallade in situ-tekniken som innebär att delningsproceduren äger rum i donatorn med bevarad blodcirkulation. Fördelen med den senare tekniken är att man kan trygga en god hemostas och bättre identifiera anatomiska strukturer vid delningen. Nackdelen är att tekniken är tids- och resurskrävande i ökad omfattning.

4.2 Partiell levertransplantation med levande donator

Under de senaste fem åren har man även börjat transplantera lever från levande givare. Fördelen med levande givare är att man bättre kan planera ingreppet i tiden och att man mer fullständigt kan utreda donatorn innan transplantationen. Nackdelen är att man utsätter en helt frisk patient för ett operativt ingrepp och med risk för att avlida. Den operativa mortaliteten för donationsoperationerna kan uppskattas till cirka 0,5 procent.

Tekniken vid levande donationsingrepp är identisk med den som utvecklas för så kallad in situ split-teknik i avliden donator. Från början användes endast cirka 20 procent av levern till barn och resten kunde inte användas. Idag finns teknik utvecklad för transplantation av antingen hela höger leverlob eller hela vänster leverlob, främst då till vuxna patienter [7]. Resultaten vid denna typ av ingrepp är jämförbara med transplantation av hela levern. Antalet patienter som transplanteras med lever från levande givare har ökat exponentiellt under de senaste åren och är idag en etablerad behandlingsmetod vid många stora centra i världen. I de fall vid akut leversvikt, när patientens lever inte fungerar men kan återhämta sig efter en tid kan så kallad auxillär levertransplantation göras. Det innebär att man tar bort en del av patientens del som ersätts med några segment från ett transplantat, se figur 4.



Figur 5. Foto på en auxillär transplantation [8]

5 Avstötningsreaktioner

På cellmembranen har varje individ en unik sammansättning av proteiner, s.k. MHC-proteiner (se nedan). Dessa proteiner kan sägas vara cellens fingeravtryck. Kroppsfrämmande celler som ej känns igen av det egna immunförsvaret, attackeras omedelbart. Reaktionen då mottagarens immunförsvaret angriper det donerade organet kallas *graft-versus-host* (GVH) reaktion. Med avstötning menas alla reaktioner mottagarens immunförsvaret riktar mot den främmande transplanterade vävnaden.

5.1 MHC-proteinerna

Det finns två grupper av gener som beskriver MHC-proteinerna; *major histocompatibility complex* (MHC), som genererar snabba och kraftfulla reaktioner vid missmatch och *minor histocompatibility complex*, som ger långsamma och svaga reaktioner. Funktionen för de senare molekylerna är idag okänd. Med andra ord är det genuttrycket för major histocompatibility, MHC, som är av störst betydelse vid transplantationer. De proteiner som genereras utifrån detta arvsanlag beskrivs nedan.

MHC-proteinerna har som funktion att presentera fragment av antigen för T-cellsreceptorer. Fragmenten fångas upp i cellen och förs till ytan för att visas upp för immunförsvaret. Två klasser av MHC-proteiner existerar. MHC klass I återfinns på kroppens samtliga celler förutom erythrocyter. MHC klass II återfinns på *antigenpresenterandeceller* (APC) och vissa epitelceller. T-mördarceller binder in i antigen som presenteras av MHC klass I, medan T-hjälparceller binds till MHC klass II.

MHC är en polymorf molekyl, d.v.s. en molekyl som kan finnas i många olika former. Sammansättningen av MHC-proteiner på en individs celler är därför ytterst specifik. Sannolikheten att två slumpvis valda personer ska vara MHC-identiska är en på tvåhundrausen [9]. I praktiken är det enbart enäggstvillingar som har identiska uppsättningar.

MHC-molekylerna kallas även för *human leucocyte antigen* (HLA), då de först upptäcktes på leukocyter. Ett annat namn som används är *vävnadstypsantigener*.

5.2 Avstötningsförloppet

Avstötningar brukar ge sig till känna med förhöjda levervärden och eventuellt feber. Cirka 50 procent av alla patienter får någon typ av avstötningsreaktion efter transplantationen [7]. Idag är det mycket sällsynt patienten avlider p.g.a. avstötningsreaktioner då effektiva läkemedel finns att tillgå.

Olika avstötningsreaktioner uppstår vid olika tidpunkter beroende av de underliggande immunologiska mekanismerna.

5.2.1 Hyperakut avstötning

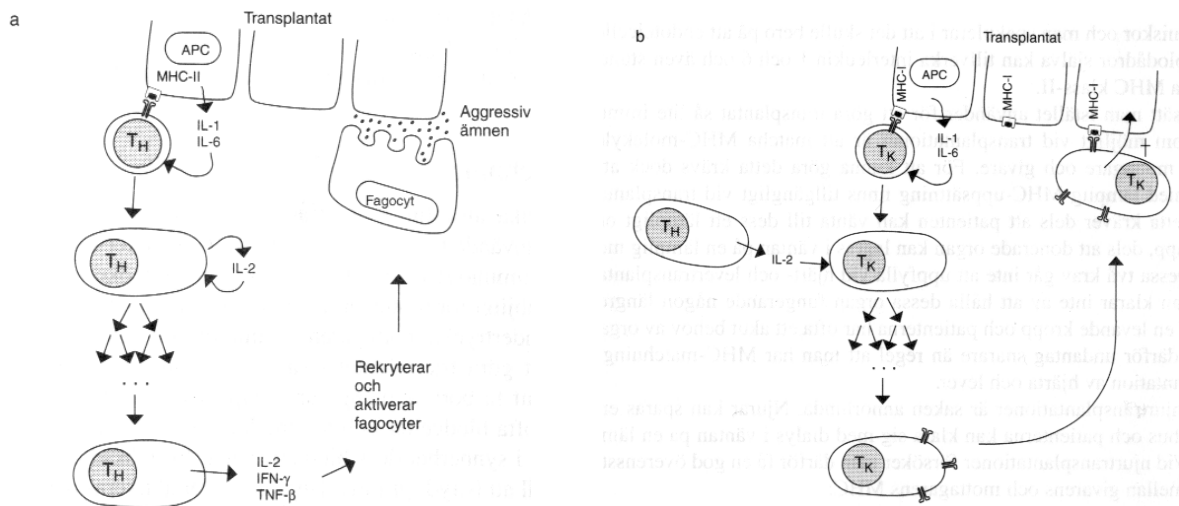
Om mottagaren redan har utvecklat antikroppar mot den donerade vävnadens MHC-antigener fås en mycket snabb reaktion. Då cirkulationen kopplas på efter transplantationen angrips donatorcellerna omedelbart och går i nekros. MHC-antikropparna hos mottagaren produceras av *B-plasmaceller* och kan ha bildats vid en tidigare blodtransfusion, transplantation eller flertaliga graviditeter. Även antikroppar mot ABO blodsystemet kan ge en hyperakut avstötning.

Avstötningen kan undvikas om en ABO matchning (se senare kapitel), eller ett s.k. korstest utförs före transplantationen. Ett korstest innebär att mottagarens serum analyseras för närvaro av antikroppar som verkar cytotoxiskt mot donators celler [9].

5.2.2 Akut avstötning

Denna reaktion uppstår dagar eller veckor efter transplantationen och beror av den primära T-cells aktiveringen. Avstötningen fås av T-hjälparcellsreaktioner och T-mördarcellsreaktioner. Notera att dessa två reaktioner endast startar då en skillnad i mottagarens och donators antigen av MHC klass I och/eller II föreligger.

I den transplanterade vävnaden finns en del APC med MHC klass II molekyler. Då *T-hjälparceller* binds in i dessa stimuleras APC att producera interleukin-1 (IL-1) och interleukin-6 (IL-6) [10]. IL-1 ökar monocyternas förmåga till cytolys, medan IL-6 ger att T-hjälparcellerna växer och ökar i antal [11]. Efter bindningen till MHC klass II aktiveras T-hjälparcellerna och börjar dela sig samt producera bl. a. interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) och tumour necrosis factor- β (TNF- β). Av dessa aktiverar IL-2 T-mördarceller och får T-hjälparcellen att dela sig [10] och IFN- γ ökar MHC uttrycket samt aktiverar granulära lymfocyter. IFN- γ och TNF- β aktiverar tillsammans makrofager [12]. Samtliga genererar en s.k. fördröjd överkänslighetsreaktion. Olika fagocyter kommer nu att aktiveras och rekryteras för att förstöra den främmande vävnaden. T-hjälparcellsreaktionen visas i figur 6.a.



Figur 6. T-cellers reaktioner mot ett icke MHC identiskt transplantat. (a) T-hjälparceller startar en reaktion liknande fördröjd överkänslighet. (b) T-mördarceller aktiveras att direkt lysa transplantatets celler [10].

Samtliga celler i transplantatet har MHC klass I proteiner. Oaktiverade *T-mördarceller* i mottagaren kommer att kunna binda in i proteinerna och därmed börjar APC tillverka IL-1 och IL-6. Detta i sin tur ger att T-mördarcellen aktiveras till en T-blast och utvecklar IL-2 receptorer. IL-2 från T-hjälparceller i omgivningen ger en snabb celledelning och det stora antalet aktiverade T-mördarceller angriper transplantatet och lyserar cellerna. T-mördarcells-reaktionen illustreras i figur 6.b.

5.2.3 Kronisk avstötning

Månader eller år efter ingreppet kan en kronisk avstötning iakttagas. Kärilväggarna i transplantatet förtjockas och sätts eventuellt igen. Orsakerna bakom detta är oklart. Möjligen beror reaktionen av en svag cellmedierad avstötning. En annan möjlighet är att kärilens endotelceller stimuleras till en överdriven "reparation", av antikropp-antigen komplex [9].

5.3 Undvika avstötning

Två olika strategier används för att minska risken för avstötning. Dels försöker man göra transplantatet så lite immunogent som möjligt, med MHC-matchning och ABO-matchning. Dels försöker man undertrycka mottagarens immunförsvar mot transplantatet, med immunosuppressiva medel.

5.3.1 MHC-matchning

Mottagarens MHC-proteinuppsättning kan jämföras mot donatorns. Föreligger en stor likhet talar man om MHC-matchning och transplantationen har stora chanser att lyckas. MHC-matchning kräver att mottagaren kan vänta tills ett lämpligt organ blir tillgängligt. Det innebär även att organ skall kunna lagras med bibehållen funktion i väntan på en passande mottagare. Vid levertransplantationer är MHC-matchning ovanligt, då allvarliga avstötningsreaktioner är relativt sällsynta idag [13]. Nuvarande immunosuppressiva läkemedel är så pass effektiva och leverns resistens mot angrepp gör MHC-matchning överflödigt. Vid njurtransplantationer däremot

försöker man att få en god överensstämmelse mellan givarens och mottagarens MHC. Här har även patienten möjligheten att gå på dialys tills dess att en lämplig njure finns.

5.3.2 ABO-matchning

Vid levertransplantationer görs sällan MHC-matchning, däremot väljs donator-mottagar kombinationer bl a utifrån ABO-systemet.

Erythrocyter saknar MHC-proteiner men bär däremot på ett stort antal andra antigen som är mer eller mindre starka. Två mycket avgörande och starka ytantigen kallas A och B. Dessa finns inte enbart på erythrocyter utan återfinns även på andra celler. Vilka ytantigen en person bär på beror av genuttrycket, d.v.s. arvsanlagen. Total frånvaro av A eller B antigenen innebär egentligen närvaro av antigen H och ger blodgrupp 0. Hur genomet styr blodgrupperna A, B och AB visas i tabell 1 [10].

Genotyp	Blodgrupp	Antikroppar	Transfusion från	Förekomst i Sverige [10]
HH	0	anti-A, anti-B	0	36 %
HA, AA	A	anti-B	0, A	45 %
HB, BB	B	anti-A	0, B	13 %
AB	AB	-	0, A, B, AB	6 %

Tabell 1. ABO-systemet och fördelning i populationen

Människor bär på stora mängder antikroppar mot de antigen strukturer de själva inte har på sina celler. Antikroppsbildningen sker utan antigenexponering. En person med blodgrupp A har således närvaro av antikroppar mot B ytantigen. Därmed är endast blodtransfusioner möjliga där mottagaren saknar antikroppar mot givarens antigen.

5.3.3 Immunosuppressiva medel

Vid samtliga transplantationer ges immunosuppressiva medel till mottagaren. Det är medel som ospecifikt undertrycker en persons förmåga till immunsvär. De läkemedel som oftast ordineras i Sverige är takrolimus, ciklosporin, kortikosteroider och azathioprin [13]. Dessa mediciner behandlas under kapitlet Farmaka. Den ospecifika hämningen av immunsystemet är ett stort problem. Patienten kommer att bli mycket infektionskänslig. Doserna av immunosuppressiv farmaka kan sänkas något en tid efter transplantationen. Dock måste patienten ges immunosuppressiva medel för all framtid.

Ibland försöker man göra mottagaren tolerant mot givarens MHC-molekyler genom att före transplantationen ge denne en blodtransfusion med givarens vita blodkroppar [10].

6 Farmaka

I slutet av sextioalet då levertransplantationer fortfarande var ett nytt och mycket komplicerat ingrepp, var ettårsöverlevnaden för patienterna endast fem till tio procent [7]. Vanligen bestod medicineringen av kortikosteroider och azathioprin. Det var först då ciklosporin introducerades 1978 som resultaten började förbättras. Detta immunosuppressiva medel var revolutionerande och resulterade i 40–50 procents ettårsöverlevnad [7]. I mitten av 90-talet började takrolimus användas på klinikerna. Stora multicenterstudier har visat att takrolimus ger bättre resultat än ciklosporin [13]. Idag har man nått väldigt långt i läkemedelsframtagningen och det är nu möjligt att helt undertrycka avstötningsreaktioner.

6.1 Takrolimus (FK 506)

Det vanligaste medlet som idag används kliniskt vid transplantationer är takrolimus (Prograf®). Ciklosporin (se nedan) har samma effekter som takrolimus och något av dessa medel utgör oftast basen i patientens medicineringsregim [13].

Takrolimus binder till cytoplasmatiska proteiner som är närvarande i kroppens alla celler. Det bildade proteinkomplexet hämmar fosfatset *calcineurin*, vilket är nödvändigt för transkriptionen av genen för T-cellens cytokiner. Viktiga cytokiner som hämmas är IL-2, IL-3 samt IFN γ [14]. Då IL-2 produktionen fås en selektiv hämmande effekt på T-hjälparceller och T-mördarceller. Takrolimus påverkar inte makrofag- och granulocytfunktionerna. Detta i sin tur ger att patienterna ej blir så känsliga för bakterie- och svampinfektioner, men har nedsatt motstånd mot virus.

Oftast ges takrolimus tillsammans med kortikosteroider och den första dosen ges i slutfasen av operationen. Därefter ges två doser per dygn [13]. Regelbundna koncentrationskontroller av takrolimus i blodet görs för att ej överdosera.

Biverkningar: Enligt FASS [15] är de vanligaste biverkningarna (hos mer än 1 av 10 patienter): förhöjt blodtryck, gastrointestinala besvär, nefrotoxitet, högt blodsocker m. m. Även neurologiska problem kan uppstå.

6.2 Ciklosporin

Ciklosporin (Sandimmun®) är inte kemiskt besläktat med takrolimus, men fungerar på ett liknande sätt. De två läkemedlen är båda *calcineurin* hämmande, skillnaden ligger i vilket cytoplasmatiskt protein de binder till. Utöver denna skillnad stoppas transkriptionen av cytokiner på samma sätt.

Ciklosporin ger goda resultat i den initiala fasen, vid en redan pågående immunreaktion är dock effekten inte lika stark [11].

Biverkningar: Ciklosporin är nefrotoxiskt och mer än hälften av alla patienter får en nedsatt njurfunktion [11]. Fram för allt hos patienter som mottagit en ny njure är detta en stor nackdel och doseringen är en svår balansgång. Enligt FASS [15] är de några av de vanligaste biverkningarna (mer än 1 patient av 100 drabbas) även: nedsatt leverfunktion, illamående, svullnad av tandköttet, ökad hårväxt, muskelkramp m.m.

6.3 Kortikosteroider

Utöver basmedicineringen brukar kortikosteroider, eller glykokortikoider, (Prednisolon®) användas. Det är då möjligt att minska doserna av takrolimus och ciklosporin och därmed minskas även bieffekterna [13]. Kortikosteroider kan passera cellmembran och binder in i steroidreceptorer på cellkärnan. Proteinet kommer där att påverka transkriptionen av cytokiner. Steroiderna hämmar produktionen av IL-1 och IL-6. På så sätt förhindras T-cells aktivering. Kortikosteroiderna sätter även igång det självmordsprogram som finns hos aktiverade T-celler [11].

Glukokortikoider har även anti-inflammatoriska egenskaper då de hämmar produktionen av de faktorer som startar inflammationsprocesser i kroppen. Steroiderna har ingen toxisk effekt på benmärgen.

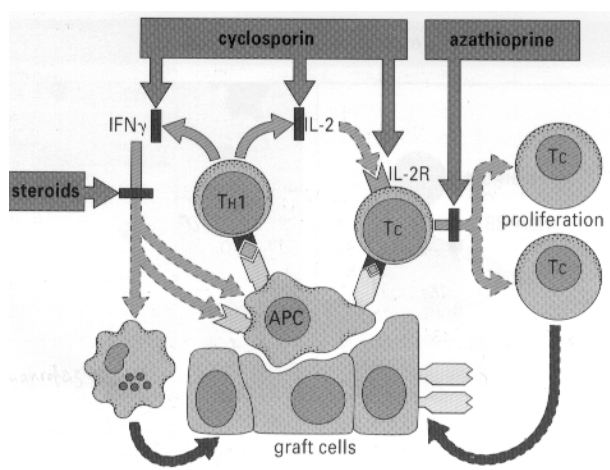
Initialt ges kortikosteroider i höga doser, men trappas ned efterhand till en låg underhållsdos. Vid avstöttningsreaktioner sätts dock stora doser kortikosteroider in tillsammans med basmedicinerna [13].

Bieffekter: Då kortikosteroider verkar tillväxthämmande i större doser [13] ges barn endast lägre mängd.

6.4 Azathioprin

Azathioprin (Imurel®) tillhör gruppen cytotoxiska immunosuppressiva medel. Medlet hindrar aktiveringen av T-celler. Azathioprin ges i en konstant dos efter transplantationen [16].

Bieffekter: Azathioprin har toxiska effekter på benmärg vilket resulterar i att megakarocyterna skadas. Detta kan i sin tur ge olika blodsjukdommar. Leverdysfunktion, feber, illamående och diarréer är andra vanliga bieffekter [14].



Figur 7. Immunosuppressiva medels verkan. Kortikosteroider hindrar makrofager att attackera transplantatet. Ciklosporin stoppar T-hjälparcellernas aktivering av immunförsvaret. Azathioprin hämmar T-cells aktivering [12].

7 Framtid

Forskning kring bioartificiell lever förekommer på flera håll. Det går ut på att leda blod ut från patientern och genom ett slags rörsystem där det finns leverceller och sedan tillbaka igen [17]. Detta skulle band annat kunna upprätthålla tillräcklig mängd plasmaproteiner under en begränsad tid. Förhoppningen är att det ska vara tillräckligt för flera patienter med akut leversvikt i väntan på transplantation.

Vid akut leversvikt där den egna levern kan återhämta sig men behöver tid för att återfå normal funktion, borde denna typ av "leverdialys" också vara en mycket intressant metod. När man ska göra en bioartificiell lever kan stamceller vara viktiga vid odling av hepatocyter [18].

Partiell levertransplantation har också öppnat möjligheterna till nya behandlingsmetoder. Vid till exempel vissa akuta tillstånd med leversvikt kan en del av levern från en donator transplanteras för att stötta patientens befintliga lever. Syftet är att ge patientens egen lever möjlighet att återhämta sig. Denna teknik kallas auxiliär levertransplantation. Hittills har endast ett fåtal patienter transplanterats med denna nya teknik [7].

Försök har gjorts med transplantation av leverceller, hepatocyttransplantation [8]. Bland annat akut leversvikt och störningar i metabolismen har varit sjukdomstillstånd där denna metod prövats. Det finns inte tillräckligt underlag för att med säkerhet kunna säga att metoden fungerar. Det är ett begränsat antal patienter som genomgått denna typ av transplantation och man kan inte med säkerhet säga att det var själva levercellstransplantation som gjorde att de överlevde. En viss överlevnad bland dessa patienter skulle det varit i alla fall. Dock ser det lovande ut. Inledningsvis är det främst barn med metabolisk leversjukdom som kan sätta sitt hopp till transplantation av hepatocyter.

Det sker även betydande forskning om nya immunosuppressiva medel. Läkemedel som just nu har börjat prövas kliniskt är sirolimus, basiliximab och daclizumab [13].

8 Diskussion

Vår frågeställning inför detta arbete "*Levertransplantationer – Vari ligger svårigheterna?*" har nu till viss del besvarats. Dagens operationsteknik och aktuella immunosuppressiva läkemedel är inte längre begränsande faktorer. För 15-20 år sedan var bilden en annan. Ettårsöverlevnaden är nu 90 procent och femårsöverlevnaden är 75 procent. Detta mostvarar de siffror som gäller vid njurtransplantationer. Det är mycket glädjande att man nått så bra resultat, särskilt som man vid levertransplantationer inte har samma möjligheter att invänta bästa tidpunkt och välja det lämpligaste organet

En levertransplantation är en sista utväg för den döende patienten. Allmäntillståndet kan vara kraftigt nedsatt efter långvarig leversjukdom. Så svårigheten ligger istället i bedömningen av patienterna, om och när transplantationen skall ske.

När tekniken med levande donatorer är mer beprövad och förfinad kan detta bli ett mer aktuellt alternativ, ex.v. från förälder till barn. En förutsättning är givetvis minskad risk för att donatorn skall avlida eller få bestående men av ingreppet.

Kännedomen om vårt immunsystem ökar ständigt och denna kunskap kommer förhoppningsvis generera nya immunosuppressiva medel. Medel som är mer specifikt hämmande, mindre toxiska och effektivare.

Man kan se med tillförsikt på framtiden eftersom forskning pågår och har visat en del positiva resultat när det gäller bioartificiella leverar. Att med denna teknik kunna upprätthålla leverfunktion tills passande organ är tillgängligt borde ytterligare kunna förbättra för leversjuka.

9 Referenser

- [1] www.eltr.org (European liver transplant registry), december 2001
- [2] Angelin et al, *Hepatologi 1*, AB TIKA, 1988
- [3] Gitnick et al, *Diseases of the liver and biliary tract*, Mosby Year Book, 1992
- [4] Kaplowitz Neil, *Liver and biliary diseases*, andra upplagan, Williams and Wilkins, 1996
- [5] <http://www.livertransplant.org/patientguide/preparingthepatient.html> december 2001
- [6] http://www.sahlgrenska.se/div/div_d/transpla/svenska.html december 2001
- [7] Olofsson, M., *Levertransplantationer – en modern behandlingsmetod med allt bättre resultat*. Corpus Medicum, nr 3, s.18. 2001
- [8] Willis C. Maddery, Eugene R. Schiff, Michael F. Sorrel. *Transplantation of the liver*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001
- [9] Haug, E., et al. *Människans fysiologi*. 1:a upplagan, Universitetsförlaget AS, Oslo, 1999
- [10] Brändén, H., Andersson, J. *Grundläggande immunologi*. 2:a upplagan, Studentlitteratur, Lund 1998
- [11] Lunell, E., *Farmakologi*. Farmakologi. 3:e upplagan, Studentlitteratur, 2001
- [12] Roitt, I., et al., *Immunology*, 5: upplagan, Mosby, London, 1998
- [13] Gunnar Söderdahl, spec. läk., transplantationskirurg, Huddinge Universitetssjukhus
- [14] Bertram, G. Et al. *Basic and Clinical Pharmacology*, 7:e upplagan, Appleton and Lange 1998
- [15] www.fass.se, december 2001
- [16] Hansson, L., Wigzell, H., *Immunologi Del II Klinik*, 7:e upplagan, Nordstetsförlag, Stockholm, 1988
- [17] <http://www.info.uadm.uu.se/PM/pmdisp.lasso?ISBN=91-554-4272-2> december 2001
- [18] <http://www.wd.org.cn/wdorg/wjg9904/990403.htm> december 2001