

Transplantation

0 SS

Levertransplantation pga Familjär Amyloid Polyneuropati (FAP): 16 års erfarenhet vid Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

Shinji Yamamoto (3), Henryk Wilczek (3), Greg Nowak (3), Marie Larsson (3), Antti Oksanen (2), Takashi Iwata (3), Henrik Gjertsen (8), Gunnar Söderdahl (7), Lars Wikström (5), Yukio Ando (1), Ole Suhr (4), Bo-Göran Ericzon (6)

Department of Laboratory Medicine, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto Japan (1). Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Huddinge B56, 141 86 Stockholm (2). Division of Transplantation Surgery, CLINTEC, Karolinska University Hospital, Huddinge B56, 141 86 Stockholm (3). Idrottsmedicinska Kliniken Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (4). Medicinska kliniken, Skellefteå Lasarett, Skellefteå (5). Transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhus Huddinge (6). Transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge (7). Transplantationskirurgiskakliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge (8).

Familjär amyloid polyneuropati (FAP) är en långsamt progredierande sjukdom som resulterar i för tidig död. Sjukdomen orsakas av att levern producerar ett muterat protein (transthyetin), vilket faller ut som amyloid och förorsakar vävnadsskada i framför allt perifera nerver.

Levertransplantation (LTx) är idag den enda behandlingen som kan stoppa det kliniska förloppet av FAP. Världens första levertransplantation på en FAP-patient utfördes på Huddinge sjukhus 1990 och vi har nu ett unikt material med 86 transplanterade FAP-patienter. Målsättningen med den aktuella studien var att använda detta patientmaterial för att analysera prognostiska faktorer som är associerade med patientöverlevnad och bedöma effekt på FAP-symtom efter levertransplantation.

Alla FAP-patienter som levertransplanterades på Huddinge sjukhus mellan april 1990 och november 2005 inkluderades i studien. Fem patienter genomgick retransplantation. Patientöverlevnaden (Kaplan-Meier) evaluerades efter 1, 3 och 5 år. Förutom sedvanliga demografiska data insamlades preoperativ och postoperativt information angående klinisk polyneuropati, autonom neuropati, extraneurologisk amyloidosis, och modified polyneuropathy disability score (PND).

1, 3, och 5-års överlevnad av patienter som transplanterades mellan 1996-2005 var 94.6%, 92.3% och 92.3%, jämfört med 76.7%, 66.7%, och 66.7%, mellan 1990-1995 ($p=0.0003$). Univariatanalys visade att ålder vid transplantantation (40 års), ålder vid sjukdomsdebut (40 års), varaktighet av sjukdom (7 års), pre-LTx PND (IIIA, IIIB och IV), motorisk svårhet, njuramyloidosis, mBMI (<600), och blod transfusion under transplantation (10 E-koncentrat) var parametrar som hade negativ effekt på patientöverlevnad. Multivariatanalys visade att ålder vid transplantation, varaktighet på sjukdom, och mBMI var oberoende prognostiska faktorer.

Levertransplantation stoppar progress av FAP-symtom hos majoriteten av recipienterna, men bara några få upplever en regress av sjukdomen.

Transplantation

1 F

Carl-Gustav Groth lecture: Hepatocyte Transplantation

Transplantation

2

Humana fetala pankreasceller differentierar till lever- och gallgångsceller efter behandling med dexametason och är funktionella efter transplantation i en musmodell

Carl Jorns (6), Greg Nowak (2), Shifaa Thowfeeq (1), Setara Begum (5), Magnus Westgren (3), Bo-Göran Ericzon (2), David Tosh (1), Suchitra Sumitran-Holgersson (4)

Centre for Regenerative Medicine, Department of Biology & Biochemistry, University of Bath, Bath, BA2 7AY, United Kingdom (1). Division of Transplantation Surgery, CLINTEC, Karolinska University Hospital, Huddinge B56, 141 86 Stockholm (2). Divisions of Obstetrics and Gynaecology, Karolinska University Hospital-Huddinge (3). Divisions of Transplantation Surgery, Karolinska University Hospital-Huddinge, Karolinska Institute (4). Karolinska Institutet, Stockholm (5). Transplantationskirurgisk kliniken, Karolinska Universitetssjukhus Huddinge (6).

Hepatocyttransplantation är ett lovande behandlingsalternativ för akuta, kroniska och metabola leversjukdomar. Ett problem vid klinisk hepatocyttransplantation är dock en begränsad tillgänglighet av humana leverceller. Dessutom replikerar humana hepatocyter inte i kultur. Pankreasceller däremot har en stor proliferativ kapacitet i kultur. Därutöver har pankreasceller förmågan att transdifferentiera till leverliknande celler i vissa djurmodeller. Det är dock outforskat om även humana pankreasceller har möjlighet att differentiera till leverliknande celler.

Humana fetala pankreasceller (HFP) isolerades från bukspottkörteln av foster i gestationsvecka 7-8. HFP karakteriserades före och efter behandling med dexametason och fibroblast growth factor 2 (FGF-2). Med hjälp av FACS-analys och immunocytochemi undersöktes HFP för pankreas-, lever och gallgångsmarkörer. HFP transplanterades efter behandling med dexametason och FGF-2 till nakna möss genom intrasplenisk injektion. Leverskada inducerades i mössen genom förbehandling med retrorsine och partiell leverresektion före transplantation.

Expression av pankreasmarkörer i humana fetala pankreasceller (HFP) avtar under behandling med dexametason och FGF-2. Amylas positiva och EPCAM positiva HFP differentierar till lever- och gallgångsliknande celler som uttrycker albumin, alpha-fetoprotein, cytokeratin19 och transthyretin. In vitro behandlade HFP integrerar sig i leverparenkymet efter transplantation till nakna möss som förbehandlades med retrorsine. Transplanterade celler uttrycker lever- och gallgångsmarkörerna humant albumin, dipeptidyl peptidase, gammaglutamyltranspeptidase och producerar glykogen.

Fetala pankreasceller har en unik förmåga att ändra sitt genuttryck under behandling med dexametason och FGF-2. Transplanterade HFP integrerar sig i levern och bildar in vivo funktionella lever- och gallgångsceller. Humana fetala pankreasceller har en hög proliferativ kapacitet och kan vara en bättre tillgänglig cellkälla för humana hepatocyter än fetala hepatocyter.

Transplantation

3

Exendin-4 treatment improves the outcome after encapsulated islet transplantation.

Makiko Kumagai-Braesch (1), Amit Sharma (1), Xiaohui Jia (1), Shinji Yamamoto (1), Anne Sörenby (1), Annika Tibell (1)
Transplantation, Karolinska Universitetssjukhuset (1).

In islet transplantation, encapsulation of the graft in an immunoprotective chamber can make it possible to avoid immunosuppressive drug therapy. However, graft survival is limited by the suboptimal physiological condition inside the chamber.

Exendin-4 possesses anti-apoptotic and beta cell proliferative properties. Previous studies have shown that exendin-4 treatment improved the metabolic control after subrenal islet transplantation in rodent models. The aim of this study was to investigate the effect of exendin-4 on the outcome of macroencapsulated islets. As a functional analysis of the exendin-4 effect on the islets, hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF1-alpha) expression of islet cells with/without exendin-4 treatment was investigated, since enhanced expression of HIF1-alpha may protect islet from damages caused by hypoxia.

A suboptimal number of encapsulated rat islets (500 islets) were transplanted subcutaneously to diabetic athymic mice. The effects of islet pre-culture with exendin-4 (0.1 nmol/l for 20 hours) combined with recipient treatment (100 ng/d i.p. day 0 to 7) on the graft outcome were compared to non-treated controls. Blood glucose levels, insulin requirement and body weight were compared in a 4-week follow-up. In vitro cultured islets with/without exendin-4 was used to measure expression of HIF1-alpha. Protein expression was measured by Western blotting. The metabolic outcome after transplantation of macroencapsulated islets improved significantly when the islets were pre-cultured with exendin-4 and the recipients treated for one week (87% vs. 17% in controls, $p=0.03$). The insulin requirements decreased significantly in the treated mice compared to the controls (0.6 +/- 1.2 vs. 2.8 +/- 1.6 U/day, $p=0.01$) and they gained significantly more weight than their untreated counterparts (3.1 +/- 1.5 vs. -0.6 +/- 2.0 g, $p=0.002$). All the cured animals showed a response comparable to that of healthy mice in the IPGTT (not shown). HIF1-alpha expression was enhanced in exendin-4 cultured islets.

A combination of islet pre-culture with exendin-4 for 20 hours followed by one-week recipient treatment with exendin-4 provides long-lasting beneficial effects on metabolic control after transplantation of a suboptimal number of macroencapsulated islets. HIF1-alpha expression was enhanced in exendin-4 cultured islets.

Transplantation

4

Jämförelse av överlevnad efter njurtransplantation i Göteborg, Malmö och Stockholm

Carl-Gustaf Elinder (2), Peter Barany (2), Henrik Ekberg (3), Ingela Fehrmann-Ekholm (7), Gert Jensen (4), Lars Mjörnstedt (6), Gunnela Nordén (6), Staffan Schön (5), Tony Qureshi (1), Lars Wennberg (8) Baxter Novum, Karolinska Institutet, Huddinge (1).Njurmedicin Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (2).Njurmedicin och Transplantation, UMAS, Malmö (3).Njurmedicinska kliniken, Sahlgrenska, Göteborg (4).SRAU, Skövde (5).Transplantationscentrum, Sahlgrenska, Göteborg (6).Transplantationscentrum, Sahlgrenska, Göteborg (7).Transplantationskirurgiska klin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (8).

För närvarande lever nära 7 400 människor i Sverige med aktiv uremivård, ungefär lika många i dialys som med fungerande njurtransplantat. Tack vare förbättrade behandlingsmöjligheter och ökade kunskaper har överlevnaden successivt förbättrats. Under det senaste åren har olika jämförelser gjorts avseende överlevnaden hos patienter som fått dialys respektive blivit njurtransplanterade i olika delar av landet, bland annat inom ramen för Svenskt Register för Aktiv Uremivård (SRAU). Sådana jämförelser har givit vid handen att vissa skillnader i överlevnad föreligger mellan patienter som transplanterats vid olika centra.

En arbetsgrupp med representanter från de njurmedicinska och transplantationskirurgiska klinikerna vid Karolinska, Malmö och Sahlgrenska Universitetssjukhusen har i samarbete med SRAU under 2007 noga analyserat och jämfört överlevnaden hos patienter vilka blivit njurtransplanterade vid dessa centra efter den 1 jan 1990 (n=3653). Överlevnaden har följts fram till början av 2007. I analyserna har Kaplan-Meier och Cox regression används. Vid jämförelserna har förutom center också andra viktiga förhållanden som påverkar överlevnaden såsom ålder, kön, väntetid på transplantation, typ av transplantat samt tidsperiod för transplantationen (1990-94, 1995-99 & 2000-) beaktats.

Överlevnaden efter njurtransplantation har blivit mycket bättre under de senaste 15 åren. Dödligheten efter transplantation har minskat med 40% under perioden 1995-99 jämfört med 1990-94. För de som blivit transplanterade efter 2000 har överlevnaden förbättrats ytterligare. Den skillnad i överlevnad efter njurtransplantation som kan iakttas mellan olika centra utan korrigeringar försvann nästan helt när tidsperiod för transplantationen beaktades.

Vid jämförelse av överlevnad mellan patienter vilka transplanterats vid olika centra måste förutom ålder, kön, väntetid också tidsperiod tas med i analysen. De skillnader i överlevnad hos transplanterade som noterats mellan våra olika centra vid en icke tidsperiodjusterad jämförelse försvinner nästan helt efter korrigering för denna och överlevnaden är mycket likartad hos patienter som blivit transplanterade under 2000-talet. Överlevnaden i aktiv uremivård har generellt förbättrats sedan 1990. Detta gäller särskilt de patienter som kunnat bli njurtransplanterade.

Transplantation

5

Antigenspecifik immunadsorption och rituximab för blodgruppsinkompatibel njurtransplantation: 3 års uppföljning

Helena Genberg (3), Gunilla Kumlien (1), Lars Wennberg (2), Gunnar Tyden (4) Transfusionsmed. klin (1).Transpl. kir. klin (2).Transpl.kir.klin (3).Transplant.kir.klin Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge (4).

Levande givare vid njurtransplantation har fått allt större betydelse under senare år. Ett hinder vid njurtransplantation med levande givare har emellertid varit blodgruppsinkompatibilitet, vilket föreligger hos cirka 20-30% av potentiella levande givare. För blodgruppsinkompatibel njurtransplantation (ABOi NTX) har tidigare krävts plasmaferes och splenektomi förutom sedvanlig immunosuppression. En relativt god transplantatfunktion har uppnåtts men risken för blödnings- och infektionskomplikationer har varit hög.

Vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge har ett protokoll för ABOi

Transplantation

6

ABO-inkompatibel levertransplantation A2 till O: Lovande resultat utan förberedande antikroppsbehandling

Ulrika Skogsberg (3), Michael Breimer (3), Lennart Rydberg (2), Johan Mölne (1), Styrbjörn Friman (3), Michael Olausson (3), Lars Bäckman (3) Klinisk patologi och cytologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg (1).Transfusionsmedicin Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg (2).Transplantationscentrum Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg (3).

Bristen på organ ökar och det händer att patienter dör i väntan på ett transplantat. Värst är situationen för patienter med blodgrupp O. För att förkorta väntetiden för patienter med blodgrupp O, måste donatorpoolen på något sätt utökas. Ett sätt kan vara att använda sig av ABO-inkompatibla donatorer.

Blodgrupp A delas upp i två subgrupper, där blodgrupp A2 verkar vara mindre immunogen än vad A1 är. Vi rapporterar här våra lovande resultat från ABO-inkompatibel levertransplantation med A2 donatorer utan förberedande antikroppsbehandling.

Mellan 1996 och 2006 transplanterades 15 vuxna, blodgrupp O patienter med ABO-inkompatibla levergraft från 15 A2-donatorer. Initial immunosuppression var induktion med ATG (n=2), IL-2 receptor antagonist (n=3) eller anti-CD20 antikroppar (rituximab) (n=1), följt av ett tacrolimusbaserat protokoll. Ingen av recipienterna behandlades med preoperativ plasmaferes, immunoadsorption eller splenektomi. Fyra patienter genomgick plasmaferes postoperativt. Biopsier togs före eller direkt efter reperfusion och därefter postoperativt när det var kliniskt motiverat.

Patient-, och graftöverlevnaden var 12/15 (80 %) och 10/15 (67 %). Uppföljningstiden var 11 månader (7dgr-109mån). Dödsorsakerna var hepatocellulär cancer (n=2) och multiorgansvikt (n=1). Alla 3 dog med fungerande graft. Graftförlust orsakades av bakteriell arterit (n=1) och portaltrombos (n=1). Båda dessa patienter retransplanterades framgångsrikt. Fem patienter hade sju akuta rejektioner och alla rejektionsepisoder vände på behandling med steroider eller ökad tacrolimusdos. De preoperativa anti-A titrarna (testade mot A1 RBC) var 1-128 (NaCl) och 2-1024 (IAT). De högst uppmätta postoperativa titrarna var 2-4000 (NaCl) och 8-32000 (IAT).

De lovande resultaten från ABO-inkompatibel levertransplantation A2 till O, med en patient-, och graftöverlevnad på 12/15 respektive 10/15, gör det möjligt att överväga denna blodgruppskombination även vid elektiv levertransplantation. Ingen av patienterna utvecklade hyperakut rejektion och rejektionsfrekvensen var jämförbar med blodgruppskompatibel levertransplantation. Det fanns ingen uppenbar korrelation mellan anti-A antikroppstitrarna och rejektion eller andra komplikationer. För att förkorta väntetid, mortalitet och morbiditet på väntelistan för levertransplantation i

Transplantation

7

Levertransplantation pga Familjär Amyloid Polyneuropati (FAP): 16 års erfarenhet vid Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

Shinji Yamamoto (3), Henryk Wilczek (3), Greg Nowak (3), Marie Larsson (3), Antti Oksanen (2), Takashi Iwata (3), Henrik Gjertsen (8), Gunnar Söderdahl (7), Lars Wikström (5), Yukio Ando (1), Ole Suhr (4), Bo-Göran Ericzon (6)
Department of Laboratory Medicine, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto Japan (1).Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Huddinge B56, 141 86 Stockholm (2).Division of Transplantation Surgery, CLINTEC, Karolinska University Hospital, Huddinge B56, 141 86 Stockholm (3).Idrottsmedicinska Kliniken Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (4).Medicinska kliniken, Skellefteå Lasarett, Skellefteå (5).Transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhus Huddinge (6).Transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge (7).Transplantationskirurgiskakliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge (8).

Familjär amyloid polyneuropati (FAP) är en långsamt progredierande sjukdom som resulterar i för tidig död. Sjukdomen orsakas av att levern producerar ett muterat protein (transthyetin), vilket faller ut som amyloid och förorsakar vävnadsskada i framför allt perifera nerver. Levertransplantation (LTx) är idag den enda behandlingen som kan stoppa det kliniska förloppet av FAP. Världens första levertransplantation på en FAP-patient utfördes på Huddinge sjukhus 1990 och vi har nu ett unikt material med 86 transplanterade FAP-patienter. Målsättningen med den aktuella studien var att använda detta patientmaterial för att analysera prognostiska faktorer som är associerade med patientöverlevnad och bedöma effekt på FAP-symtom efter levertransplantation.

Alla FAP-patienter som levertransplanterades på Huddinge sjukhus mellan april 1990 och november 2005 inkluderades i studien. Fem patienter genomgick retransplantation. Patientöverlevnaden (Kaplan-Meier) evaluerades efter 1, 3 och 5 år. Förutom sedvanliga demografiska data insamlades preoperativ och postoperativ information angående klinisk polyneuropati, autonom neuropati, extraneurologisk amyloidosis, och modified polyneuropathy disability score (PND). 1, 3, och 5-års överlevnad av patienter som transplanterades mellan 1996-2005 var 94.6%, 92.3% och 92.3%, jämfört med 76.7%, 66.7%, och 66.7%, mellan 1990-1995 ($p=0.0003$). Univariateanalys visade att ålder vid transplanteration (40 års), ålder vid sjukdomsdebut (40 års), varaktighet av sjukdom (7 års), pre-LTx PND (IIIA, IIIB och IV), motorisk svårhet, njuramyloidosis, mBMI (<600), och blod transfusion under transplantation (10 E-koncentrat) var parametrar som hade negativ effekt på patientöverlevnad. Multivariateanalys visade att ålder vid transplantation, varaktighet på sjukdom, och mBMI var oberoende prognostiska faktorer.

Levertransplantation stoppar progress av FAP-symtom hos majoriteten av recipienterna, men bara några få upplever en regress av sjukdomen.

Transplantation

8

Transference of Peanut Allergy Through Liver Transplantation "Snickersfallet"

Oscar Caro Goldrine (4), Catarina Olivestedt (3), Jan Holgersson (2), Christina Heinrich (5), Marianne van Hage (3), Bo-Göran Ericzon (1) Divisions of Transplantation Surgery, Karolinska University Hospital-Huddinge, Karolinska Institute (1).Karolinska Institutet (2).Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin, Karolinska, Solna (3).Transplantationskirurgiska kliniken KS Huddinge (4).ÖNH-kliniken Västerås centrallasarett (5).

Peanut allergy transferred through liver transplantation is a rare occurrence and has only been reported twice previously. The consequences are potentially life-threatening. The exact mechanism responsible for the transference of peanut allergy remains unclear. Several mechanisms have been suggested, such as passive transfer of donor IgE and by mast-cell-bound IgE. An interesting

Transplantation

9

Imaging the Peritransplant Phase of Clinical Islet Transplantation with Positron Emission Tomography (PET)

Torsten Eich (2), Olof Eriksson (5), Anders Sundin (3), Bengt Långström (12), Gunnar Tufveson (11), Annika Tibell (7), Marie Felldin (10), Aksel Foss (9), Nils H Persson (8), Kaija Salmela (6), Bo Nilsson (4), Olle Korsgren (1), Torbjörn Lundgren (7)
Avd. för klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala (1).Clinical Immunology, Uppsala University Hospital (2).Dept of Radiology/Uppsala PET Center (IMANET), Akademiska Sjukhuset, Uppsala (3).Klinisk Immunologi, Uppsala University Hospital (4).Radiology, Uppsala University Hospital (5).Transplantation, Helsingfors (6).Transplantation, Karolinska Universitetssjukhuset (7).Transplantation, Malmö (8).Transplantation, Rikshospitalet, Oslo (9).Transplantation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (10).Transplantation, Uppsala University Hospital (11).Uppsala Imanet, Uppsala Universitet (12).

Islet transplantation is being explored as a treatment for patients with type 1 diabetes, but even in insulin-independent patients, islet graft function has been estimated to be as low as 22% of that of a healthy person, and most patients have to resume exogenous insulin treatment within 3 years.

Methods to evaluate initial engraftment are needed to improve implanting techniques and clinical outcome.

Two men with type 1 diabetes and well functioning kidney transplants were included in the study. Their HbA1c levels were 8.7 and 6.9% and daily insulin consumption 60U and 60U. Isolated islets were cultured for 2-3 days. 20-25% of the islets were incubated with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose([18F]FDG) $t_{1/2}=110$ min for 60 minutes prior to islet transplantation. Labeled and unlabeled islets were carefully mixed in one bag before infusion. Islet transplantation (430000 and 330000 IEQ) followed clinical routines. A dynamic PET/CT scan was performed from the start of transplantation and during 60 minutes, followed by a static PET/CT scan over the upper part of the body.

The distribution of radioactivity in the liver was heterogeneous, with a marked concentration of the label in small multi-focal areas in the right lobe. The peaks of radioactivity in the liver were found at 16 and 30 min, corresponding to the end of each infusion and represented 53 and 68% of the total administered dose respectively (corrections made for [18F] decay). A marked increase in p-C-peptide was found in parallel with the release of radioactivity from the transplanted islets. The static scan showed minor accumulation in the myocardium and brain. No accumulation was found in the lungs. At day 12(+/-1) posttransplant, fasting p-C-peptides were 0.39nmol/L and 0.58nmol/L, with corresponding p-glucoses of 4.7mmol/L and 5.8mmol/L.

The main findings are that islets become heterogeneously distributed in the liver and that a large portion of transplanted islets are damaged to an extent that they lose their internalized radioactivity within the first few minutes after transplantation.

Adequate levels of fasting and stimulated C-peptide were found 12 days after transplantation indicating that the islets were of good quality and that the injurious reaction is a common phenomenon in islet transplantation. The technology described herein is available in most centers performing clinical islet transplantation and can be used to evaluate islet distribution and early engraftment after transplantation.
