

Michael Olausson, professor, överläkare, enheten för transplantation och leverkirurgi

Lars Mjörnstedt, docent, överläkare, enheten för transplantation och leverkirurgi

Lars Bäckman, docent, överläkare, enheten för transplantation och leverkirurgi

Per Lindnér, med dr, specialistläkare, enheten för transplantation och leverkirurgi

Rolf Olsson, professor, överläkare, invärtesmedicin

Marie Krantz, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus

Kari Lie Karlsen, med dr, överläkare, anestesi/op/IVA

Ola Stenqvist, docent, överläkare, anestesi/op/IVA

Bengt-Åke Henriksson, docent, överläkare, anestesi/op/IVA

Styrbjörn Friman, docent, överläkare, enheten för transplantation och leverkirurgi; samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg

Levertransplantation – från experiment till rutinsjukvård

Erfarenheter från de första 500 levertransplantationerna i Göteborg

II Organtransplantation framhålls ibland som den största kirurgiska innovationen under 1900-talet. Sedan den första lyckade njurtransplantation 1954 har transplantationsverksamheten expanderat. Den första levertransplantation utfördes redan 1963, men verksamheten tog inte fart förrän i mitten av 1980-talet [1]. I början av 1980-talet utfördes endast enstaka levertransplantationer i Europa. Den första levertransplantation i Göteborg utfördes 1985 av professor Tore Schersten.

Levertransplantation är numera en etablerad behandling av akut fulminant och kronisk leversvikt. Idag utförs över 4 000 levertransplantationer per år bara i Europa, och det sammanlagda antalet i världen har nu passerat 100 000. Denna imponerande utveckling har flera orsaker. Verksamhetens förbättrade resultat har medfört att ett ökat antal patienter skulle vara hjälpta av en levertransplantation, men tyvärr är behovet idag större än antalet tillgängliga organ [2].

Från och med januari 1985 till och med september 2000 genomgick i Göteborg 452 patienter sammanlagt 503 levertransplantationer. Antalet transplantationer har successivt ökat för att de sista åren ligga kring ca 50 levertransplantationer per år (Figur 1). År 1992 redogjorde vi för de första hundra levertransplantationer utförda i Göteborg [3]. Här ska vi redovisa erfarenheterna från de första 500 levertransplantationerna.

Recipienterna har blivit äldre

Åldersfördelningen på recipienter framgår av Figur 2. Majoriteten av patienterna är 40–60 år, men en relativt stor grupp av patienter är 60–70 år. Vi har ingen åldersgräns, utan gör individuella riskbedömningar i varje enskilt fall. Åldern på re-

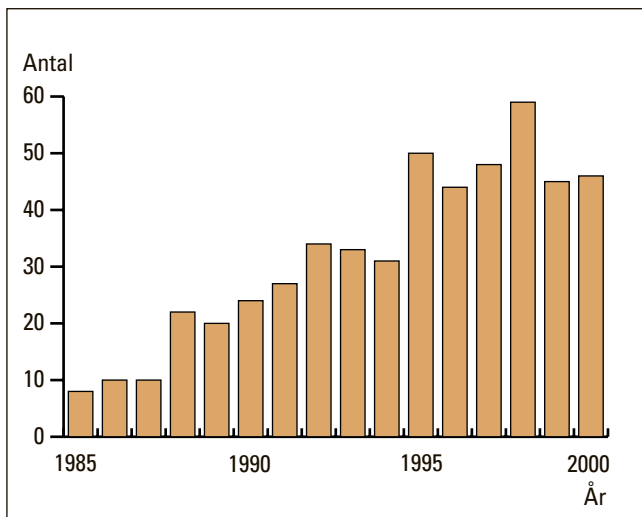
SAMMANFATTAT

Utvecklingen inom transplantationskirurgin får anses vara en av de största kirurgiska innovationerna under 1900-talet. Den första levertransplantation utfördes av professor Thomas E Starzl i Denver 1963, men det tog lång tid innan resultaten förbättrades och behandlingsformen blev en klinisk realitet.

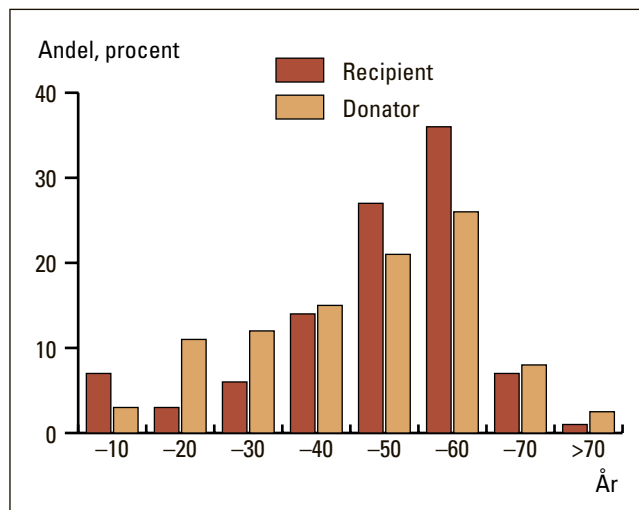
Numera utförs över 4 000 levertransplantationer/år i Europa och totalt har över 100 000 levertransplantationer utförts i hela världen.

Från starten 1985 till och med september 2000 har 503 levertransplantationer utförts i Göteborg. Under 15-årsperioden har resultaten successivt förbättrats. För perioden 1995–2000 är ettårsöverlevnaden efter levertransplantation vid kronisk leversvikt närmare 90 procent och femårsöverlevnaden 80 procent.

Vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset genomfördes 1997 den första levertransplantation med levande givare i Sverige. Detta program är nu etablerat med utmärkta resultat som medför en bättre möjlighet för barn med terminal akut och kronisk leversjukdom. Även vuxna har behandlats med likartad teknik.



Figur 1. Antal levertransplantationer utförda per år vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.



Figur 2. Procentuell åldersfördelning hos recipienter och donatorer vid de 500 första levertransplantationerna utförda vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Tabell I. Fördelning av indikationer vid de första 503 levertransplantationerna som utförts i Göteborg.

	Andel, procent
Primär skleroserande kolangit	15,7
Primär biliär cirros	12,3
Alkoholcirros	10,0
Retransplantation	9,5
Malign sjukdom	8,7
Kronisk aktiv hepatit/autoimmun hepatit	8,5
Akut fulminant leversvikt	6,4
Hepatit C	5,6
Hepatit B	4,0
Metabol leversjukdom	3,8
Kryptogen cirros	3,8
Biliär atresi	2,8
Budd Chiari syndrom	1,6
Polycystisk leversjukdom	1,2
Övrigt	6,1

recipienterna har successivt ökat. Medianåldern var under perioden 1985–1989 43 år (0,6–63). Under perioden 1995–2000 har den ökat till 50 år (0,4–72).

PSC: vanligaste orsaken till levertransplantation

Huvudindikationen för levertransplantation har varit leversvikt i slutstadiet av en kronisk leversjukdom. Som framgår av Tabell I är den vanligaste orsaken primär skleroserande kolangit (PSC), tätt följt av primär biliär cirros (PBC). Här skiljer sig panoramat i Göteborg och Sverige gentemot det i övriga världen där hepatit C-cirros och alkoholcirros är de dominerande diagnoserna. Om man ser till de senaste två åren har den vanligaste orsaken till levertransplantation även i Göteborg varit hepatit C-cirros.

Vi kommer att redogöra för några av de vanligaste indikationerna för levertransplantation och de specifika problem som kan uppstå vid vissa sjukdomar.

PSC: svårt att avgöra transplantationstidpunkt

Det dominerande problemet vid PSC har varit val av tidpunkt för transplantation. När skall dessa patienter erbjudas levertransplantation? I motsats till övriga indikationer för lever-

transplantation, vid vilka en försämring av leverfunktionen som regel är progredierande, kan hos PSC-patienten ofta en spontan regress ske även efter en markant försämring av leverfunktionen.

Ett annat problem är risken för utveckling av kolangiocellulär cancer, som är mycket svårt att diagnostisera i tidigt skede. I vårt material har hela 25 procent av de patienter som remitterats för levertransplantation visat sig ha kolangiocellulär cancer. Denna tumör har ibland avslöjats i den preoperativa utredningen, men mera vanligt har varit att den avslöjats i samband med att exploration gjorts i syfte att utföra själva transplantationen. Tumören har då befunnits vara inoperabel. I sju fall har vi genomfört transplantationen och funnit kolangiocellulär cancer i explantatet. Fem av dessa patienter avled inom två år. Pålitliga metoder för tidig diagnostik av kolangiocellulär cancer vid PSC saknas. För närvarande är vår inställning att patienter med strikturer som kräver någon form av invasiv intervention bör bli föremål för bedömning vid ett transplantationscenter [4, 5].

PBC: relativt god prognos

Resultaten av levertransplantation för patienter med primär biliär cirros (PBC) är bland de bästa, med en femårsöverlevnad på väl över 80 procent.

Tidigare var PBC den vanligaste transplantationsindikationen. De senaste åren har emellertid frekvensen minskat, och under år 2000 hade endast fyra procent av dem som genomgick en levertransplantation diagnosen PBC.

Man har utarbetat olika index för att bedöma när det är dags att göra en levertransplantation, dock gäller här den enkla regeln att när bilirubinvärdet överstiger 100 mikromol/l bör en levertransplantation övervägas.

Hepatit B: profylaktisk behandling har förbättrat resultaten

Cirros på basen av hepatit B var i begynnelsen en relativt kontraindikation för levertransplantation. Sedan introduktionen av profylaktisk behandling med hepatit B-immunglobulin, enligt speciella program initialt upprättade av Parisgruppen, har resultaten för patienter transplanterade på grund av hepatit B-cirros kraftigt förbättrats [6, 7]. Introduktionen av antiviral behandling under senare år, med bl a lamivudin i olika kombinationer, kan också tänkas förbättra resultaten på sikt, framför allt för patienter som nu har den sämsta prognosen, dvs för de hepatit B-patienter som är DNA-positiva. En nack-

del med profylaktisk behandling med lamivudin är den relativt vanligt förekommande resistensutvecklingen.

Vårt att notera är risken för en snabb utveckling av hepatocellulär cancer i en transplanterad lever med recidiv av hepatit B. Vi har i vårt material två patienter som utvecklat hepatocellulär cancer efter fyra respektive åtta år efter transplantationen. Båda fick ett snabbt recidiv av sin hepatit B efter transplantationen och avled av sin tumörsjukdom.

Hepatit C: hög recidivfrekvens

Hepatit C-cirros är idag den dominerande diagnosgruppen i levertransplantationsmaterial, såväl i Europa som i USA. Initialt ansåg man att prognosen för denna diagnosgrupp var väl så god som för t ex PBC. Även om man såg recidiverande hepatiter i levergraften rapporterades nämligen inte någon hög morbiditet.

Långtidsuppföljning har nu visat att recidivfrekvensen är mycket hög, sannolikt närmare 100 procent inom loppet av några år om ingen antiviral behandling ges, med en skrämmande hög frekvens av utveckling av cirros i den transplanterade levern. Frekvenser på 50 procent anges i material som nu har följts under tio år. Vi har sedan något år behandlat klara recidiv av hepatit C med en kombinationsbehandling av interferon och ribavirin [8].

Numera är man också överens om att behandla tecken till kliniskt signifikanta recidiv, och på många håll introduceras också antiviral behandling med interferon i kombination med ribavirin under 6–12 månader efter transplantation. Även i Göteborg har vi år 2000 påbörjat ett protokoll för profylax med interferon och ribavirin efter transplantationen.

I vårt material har vi funnit hepatocellulär cancer i den explanterade levern i 25 procent av fallen. I de flesta fallen var tumören inte känd (trots ultraljud och datortomografi) före transplantationen. Vid en tumör som är mindre än 3 cm i diameter påverkar tumörförekomsten inte prognosen.

Alkoholcirros: en ökande andel av transplantationsfallen

Alkoholcirros är efter hepatit C den numera vanligaste orsaken till levertransplantation i världen. I Göteborg har alkoholcirros utgjort indikation i endast tio procent av fallen, men de senaste åren har andelen varit större.

Vi har sedan drygt två år ett samarbete vad gäller bedömning av patienter med alkoholrelaterad sjukdom med Nord-

hemskliniken i Göteborg under ledning av överläkare Claes Sjöberg. Vårt gemensamma program för dessa patienter omfattar bl a en preoperativ utvärdering, eventuellt motivationsprogram, kontrollerad nykterhet under en längre period (minimum 6 månader) och en slutlig bedömning huruvida patienten har en rimlig chans att hålla sig nykter efter operationen. Vi har också ett uppföljningsprogram efter transplantationen och ett kontaktnät så att eventuella återfall fångas upp. Dessa patienter vill vi naturligtvis utvärdera så tidigt som möjligt, då utvärderingen blir svår om patienten remitteras till oss med redan grav leversvikt och encefalopati. Det har varit en tendens att vi fått dessa patienter sent i förloppet, vilket försämrat deras chans att klara en levertransplantation.

Cancer: vissa fall aktuella för transplantation

Primär levercancer är en indikation där prognosen efter levertransplantation tyvärr har varit relativt dålig. Prognosen är helt avhängig av vilket stadium tumören befinner sig i. Flera centra rapporterar bättre resultat än våra aktuella resultat, men många gånger beroende på att man även inkluderat patienter med incidentell cancer, oftast i en cirrotisk lever på basen av hepatit C med en tumörstorlek på mindre än 3 cm. I sådana fall är prognosen efter levertransplantation jämförbar med den vid exempelvis PBC och PSC.

I vårt material har vi idag en femårsöverlevnad på 28 procent för patienter som accepterats för transplantation med hepatom som den primära diagnosen. Vi överväger att genomföra levertransplantation på de patienter som inte har extrahepatisk växt och som ej är tillgängliga för sedvanlig leverresektion. De patienter som uppfyller dessa krav erbjuds att ingå i en studie med pre-, per- och postoperativ adjuvant Adriamycinbehandling.

Enstaka patienter med kolangiocellulär cancer har också transplanterats. Erfarenheten visar att prognosen generellt sett är mycket dålig för denna diagnos. Vi har accepterat enstaka patienter för transplantation, där tumören varit mycket begränsad.

Under senare år har vi transplanterat nio patienter med sekundär levercancer. Vi har ett program där patienter med antingen metastaserande karcinoid eller endokrin pankreastumör blir föremål för transplantationsbedömning. Våra initiala resultat har tidigare redovisats i Läkartidningen [9]. För närvarande, med en medianuppföljningstid på 14 (3–39) må-

Figur 3. Schematisk bild av in situ delning och uttag av den vänstra laterala leverloben.

Figur 4. Schematisk bild av transplantation av den vänstra laterala leverloben. Mottagarens sjuka lever har opererats ut med s k piggy back-teknik där den egna v cava sparas.

nader, lever åtta av nio transplanterade patienter med denna diagnos.

Akut fulminant leversvikt: leverdialys har testats

En numerärt sett icke obetydlig patientgrupp är patienterna med akut fulminant eller subakut leverinsufficiens. Genesen till detta tillstånd är i många fall okänd. I gruppen finns patienter med olika typer av toxiska reaktioner, av t ex paracetamol, antabus, svampförgiftning osv, samt enstaka fall med akut hepatit B. Dessa sjukdomstillstånd har ofta ett mycket dramatiskt förlopp med snabb utveckling från lätt påverkan till fulminant leversvikt med koma, anuri, risk för hjärnödem osv.

Idag samarbetar vi i Norden för att öka tillgången på lämpliga organ för just dessa patienter som endast har några dygns förväntad överlevnad. Patienterna sätts upp på en akutlista och får på så sätt under tre dygns absolut förtur till ett inom Norden tillgängligt donerat organ.

Under det senaste året har försök med s k leverdialys gjorts. Vi har under år 2000 testat denna metod i fyra fall, med en form av albumindialys (MARS). Denna dialys kan i teorin användas som en »brygga«, och man kan på så sätt vinna extra dygn, fram till transplantation, eller kan alternativt användas som livsuppehållande till dess patientens egen lever har hunnit hämta sig, t ex vid paracetamolintoxikation. Denna verksamhet är för närvarande på försöksstadiet, men resultaten har hittills varit lovande.

Lever- och njur- samt multiviscerala transplantationer

Av dessa 500 patienter har 17 patienter erhållit en samtidig njurtransplantation, på grund av sviktande njurfunktion före transplantationen. Dålig njurfunktion är en faktor som påverkar slutresultaten, och ettårsöverlevnaden i denna grupp är 70 procent. Av dem som överlevt har dock alla utom en patient en god njurtransplantatfunktion. Avstöttningsreaktionen mot njuren är i dessa föga uttalad, varför en skyddande funktion av levergraften är möjlig. Vid två tillfällen har njuren satts in trots att mottagaren haft antikroppar riktade mot donatorn, en så kallad positiv X-match, något som i normala fall skulle leda till en snabb antikroppsmedierad avstötning. Vi såg dock ing-

en avstötning i dessa fall, och kunde också mäta hur antikropparna riktade mot donatorn »absorberades« av levern [10].

I fem fall har multiviscerala ingrepp utförts. Redan 1989 utfördes två kombinerade lever-tarm-pankreastransplantationer. Indikationen i båda fallen var malignitet. En patient levde i nio månader, medan den andra patienten avled i det omedelbara postoperativa förloppet. Under de senaste två åren har vi utfört tre multiviscerala transplantationer: ett barn transplanterades på grund av leverinsufficiens efter sekretorisk diarré med långvarig parenteral nutrition och två vuxna patienter med neuroendokrina tumörer. En av de vuxna patienterna avled i lungsvikt, som visade sig bero på ett lymfom fyra månader efter ingreppet. De båda andra patienterna är hemma med en observationstid på 26 respektive 9 månader.

Donatorernas medianålder har höjts

Blodgruppskompatibilitet, överensstämmelse i storlek samt frånvaro av leversjukdom eller malignitet har varit de tre viktigaste kriterierna för att en lever skall accepteras för donation.

Allteftersom organbristen har blivit mer påtaglig har åldern för acceptans av en avliden leverdonator höjts. När programmet startade accepterade vi sällan donatorer över 50 år, medan vi nu ofta accepterar en donatorålder över 60 år. Under åren 1990–1995 var medianåldern 39 år (0,5–69), och under perioden 1996–2000 var den 48 år (2–79). Någon övre säker åldersgräns finns inte.

Tre negativa faktorer vad gäller primär funktion av transplantatet är: lång ischemitid, leverförfettning och hög donatorålder. Våra riktlinjer är att inte ha mer än en av dessa faktorer samtidigt, dvs har vi en donator som är över 55 år bör denna lever inte uppvisa någon väsentlig leverförfettning och den kalla ischemitiden bör inte överstiga 12 timmar.

Levande donatorer och delad lever allt vanligare

Den bristande tillgången på organdonatorer, framför allt till barn, har gjort att en teknik har utvecklats där man använder en del av vänsterloben hos en levande donator, vanligen en förälder, men även s k situ split-teknik där man idag opererar ut motsvarande leversegment hos en avliden donator (Figur 3). Dessa tekniker har medfört att vi har kunnat transplantera alla små barn som accepteras för levertransplantation, utan mortalitet på väntelistan, och att vi idag oftast inte har någon väntelista för levertransplantation av barn [12]. Sannolikt kommer vi alltmer att använda oss av möjligheten att dela en vuxen lever och sedan transplantera delarna till två vuxna recipienter, alternativt använda oss av s k högerlobsdonation med levande donator. Vi genomförde i juli 2000 den första levertransplantation i Skandinavien av en högerlob från en levande donator, med lyckat resultat.

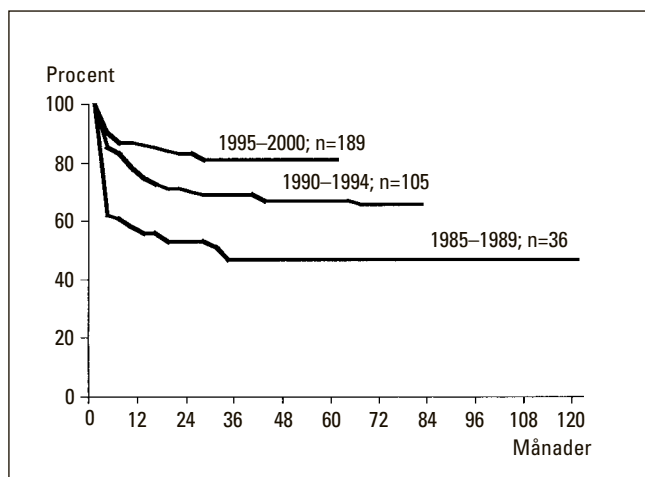
Transplantationer – en stor rutinoperation

Själva operationen har genom den erfarenhet man vunnit gått från en mycket dramatisk operation till rutinsjukvård. Ingreppet är fortfarande en stor operation, med stor uppställning från anestesisisidan. Den mest påfrestande fasen uppstår vid reperfusionen, där cirkulatoriska påfrestandingar med tryckfall och hyperkalemi är en utmaning.

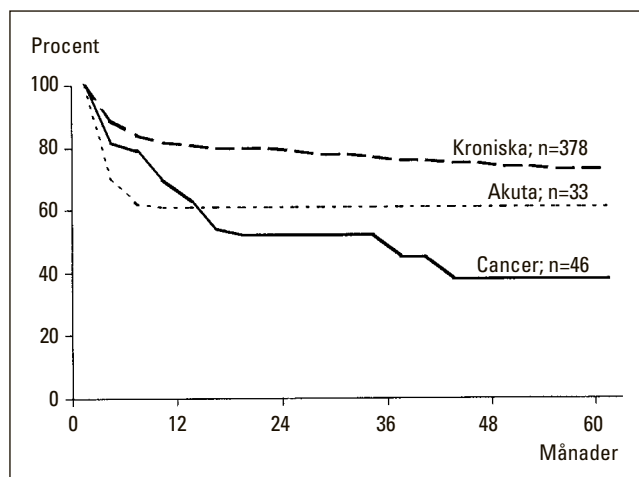
Operationen kan tekniskt utföras med eller utan s k venovenös bypass. Vi använder i allmänhet venovenös bypass med perkutan teknik, dvs att katetrarna införs perkutant av anestesilog, i vänster eller höger vena femoralis och vena subclavia. Vid barntransplantationer använder man sig av en s k piggy back-teknik. Denna innebär att man sparar mottagarens vena cava och således ej behöver stänga av densamma (Figur 4). I dessa fall behöver man inte använda någon bypass. Denna teknik har börjat användas alltmer även inom

Annons

Annons



Figur 5. Patientöverlevnad under tre olika tidsperioder för elektiv levertransplantation vid kronisk leversjukdom (patienter med akut fulminant leversvikt eller levercancer är ej inkluderade).



Figur 6. Patientöverlevnad efter levertransplantation vid kronisk leversjukdom, akut fulminant leversvikt och levercancer.

adult levertransplantation, och en del av våra transplantationer har utförts med denna teknik.

Operationerna sker numera vanligen utan större transfusionsbehov, även om det fortfarande förekommer stora blodförluster vid en del transplantationer. För att kontinuerligt kontrollera koagulationsstatus utnyttjas trombolastogram. Kontinuerlig tillförsel av Trasylol har visat sig vara värdefullt för att minska blodförlusterna. Vid olika typer av koagulationsdefekter som kan uppstå under anhepatisk fas och efter påsläpp av levercirkulationen ges riktad terapi med färskfrusen plasma och trombocyter, men även faktortillförsel. I de flesta fall använder vi »cell saver« för att kunna återvinna blod från operationsområdet och på så sätt minska behovet av bankblod.

Tidigare ansågs en trombos av vena porta vara en relativ kontraindikation för levertransplantation, men så småningom utvecklade man teknik för att anastomosera v porta på donatorlevern till vena mesenterica superior med vengraft. Under senare år har ny teknik introducerats genom utveckling i Miami och Göteborg. Vi har i ett antal fall, där hela vena porta-systemet varit trombotiserat, valt att leda in hela vena cava inferior-blodet direkt i levern, dvs vena cava inferior anastomoserar ända till vena porta. Denna teknik erbjuder nu en möjlighet för de patienter som tidigare avböjts transplantation [13].

Farmakologisk behandling mot avstötning och infektion

Initialt användes immunsuppression bestående av cyklosporin, kortison och azatioprin, med antithymocytglobulin som induktionsterapi. Successivt har en förändring skett inom detta område, och vår standard för immunsuppression är idag takrolimus (Prograf) och prednisolon. Om njurfunktionen är nedsatt omedelbart postoperativt använder vi numera ofta någon av de nya IL(interleukin) 2-receptorblockerarna.

Vi behandlar profylaktiskt med antibiotika, imipenem, i fem dagar efter operationen. Till nedgångna recipienter, vid retransplantationer och då man måste öppna tarmen för att konstruera en gallvägsanastomos ges svampprofylax systemiskt, i form av amfotericin B.

Alla patienter får profylax mot CMV (cytomegalovirus), i tre månader efter operationen med ganciclovir per os, och pneumocystis carinii, i sex månader efter operationen med månatliga inhalationer av Pentacarinat.

Resultaten efter levertransplantation har förbättrats

I Norden finns ett samarbete mellan de fem aktiva levertransplantationscentrumen, Göteborg, Huddinge, Helsingfors,

Köpenhamn och Oslo. Vi har ett fullständigt register, Det nordiska levertransplantationsregistret (NLTR), med alla levertransplantationer som gjorts sedan starten 1983. Det finns vissa olikheter i patientpanoramat, men i allt väsentligt är resultaten i Norden relativt lika [2].

Patientöverlevnaden har successivt förbättrats (Figur 5). För perioden 1995–2000 har vi i Göteborg en ettårsöverlevnad vid elektiv levertransplantation för kronisk leversvikt som närmar sig 90 procent och en femårsöverlevnad på över 80 procent. Även resultaten vid levertransplantation av akut fulminant leversvikt har förbättrats. Resultaten för levertransplantation vid levercancer är helt beroende av selektionen av patienter. Vid selektion av patienter med tumör mindre än 3 cm i diameter är prognosen god och kan nästan jämföras med transplantation för benign kronisk leversjukdom. Vid större tumörer ligger femårsöverlevnaden på 25 procent. I Figur 6 redovisas patientöverlevnaden för hela tidsperioden uppdelat på indikationerna kronisk leversjukdom, akut fulminant leversjukdom och levercancer.

Trots att medianåldern för våra mottagare har stigit har resultaten förbättrats. Ett- och femårsöverlevnaden för de patienter som transplanterats när de varit över 60 år är ej sämre än för gruppen 40–60 år (79 procent och 70 procent respektive 78 procent och 70 procent).

Vad gäller långtidsresultaten för olika indikationer finner vi att de bästa resultaten har uppnåtts hos våra PBC-patienter. Femårsöverlevnaden i denna grupp uppgår i totalmaterialet till 77 procent. Gruppen med skleroserande kolangit har ett något sämre resultat efter fem år (70 procent), beroende på att ett flertal patienter med samtidig kolangiocellulär cancer avlidit i recidiv efter levertransplantationen. Patienterna med alkoholcirros är en stor grupp, och även dessa patienter har en jämförbar patientöverlevnad efter fem år (74 procent). Resultaten av retransplantationer var på 1980-talet mycket dåliga, med en ettårsöverlevnad på endast 20 procent. Idag är ett- och femårsöverlevnaden på totalmaterialet 68 procent respektive 58 procent.

Även resultaten av levertransplantation hos barn har kraftigt förbättrats jämfört med resultaten under de första åren. Sedan 1993 har vi idag en ettårsöverlevnad som överstiger 90 procent. I vårt program med transplantation hos barn med en del av levern från en förälder har vi idag transplanterat nio barn med hittills 100-procentig patientöverlevnad. Alla transplantationer på våra barn utförs på Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, medan övriga levertransplantationer och

donatoroperationer utförs på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Medianvårdtiden på transplantationsavdelningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, efter levertransplantation är idag 17 dagar. Mediankostnaden för en första levertransplantation ligger idag på ca 550 000 SEK, retransplantation höjer priset liksom kombinationstransplantation. I dessa siffror finns självfallet en mycket stor spridning.

En fruktad tidig komplikation är artärtrombos, som ofta leder till ett akut behov av retransplantation. Man kan dock ibland genom en aggressiv behandling med trombektomi och trombolys klara en del fall [20]. Frekvensen av artärtrombos i Göteborgsmaterial har minskat från sex procent initialt till tre procent under perioden 1995–2000. I det totala materialet har vi endast enstaka patienter med portavenstrombos. Frekvensen ligger kring en procent.

Kan ge gallvägsproblem, sämre njurfunktion och benskörhet

Det finns naturligtvis morbiditet på kort och lång sikt. Det vanligaste bekymret hänför sig till gallvägarna. Frekvensen av gallläckage har minskat sedan vi slutade använda T-rör, och problem med strikturer, framför allt intrahepatiskt, med eller utan sk sludge dominerar. Genesen till dessa är sannolikt multifaktoriell, men ischemi och/eller rejektion är sannolikt de viktigaste orsakerna. I görligaste mån åtgärdar vi dessa med PTC(perkutan transhepatisk kolangiografi)- eller ERC(endoskopisk retrograd kolangiografi)-teknik. Vi har också utvecklat en teknik med perkutan kolangioskopi [15].

Patienter med väl fungerande levergraft har i allmänhet normala transaminaser och normalt bilirubinvärde, även vid långtidsuppföljning, fem och tio år efter transplantationen. Det finns dock betydande variationer, beroende på långtidskomplikationer i form av gallvägsproblem och recidiv av grundsjukdomen, framför allt hepatit B och hepatit C.

Vi vet att våra patienter initialt förlorar ca 30–40 procent av njurfunktionen efter levertransplantation. Orsaken är sannolikt en kombination av operationstraumat och våra immunsuppressiva läkemedel: kalcineurinhämmarna, cyklosporin och takrolimus. Värre är att det verkar som om njurfunktionen hos våra patienter fortsätter att långsamt försämrars. Vid en genomgång fem år efter levertransplantation på 30 patienter fann vi att dessa i genomsnitt tappade 3 ml/år av GFR(glomerulär filtrationshastighet) efter den initiala reduktionen på 30 procent under det första året. Tre patienter har genomgått en njurtransplantation efter levertransplantation. Vi har nu startat ett program för att fånga upp patienter i riskzonen och ändra deras immunsuppression, i första hand med introduktion av andra immunsuppressiva droger som möjliggör en radikal sänkning av kalcineurinhämmarna [16, 17].

Ett annat problem är benskörhet. Vi såg detta tidigt i programmet. Framför allt gällde detta våra PBC-patienter, som vanligen var postmenopausala kvinnor med 10–20 års lever-sjukdom och som postoperativt utsattes för immobilisering och steroider. Dessa patienter remitteras idag tidigare till oss, medan de är i bättre skick. Postoperativt ges dessa patienter kalcium och D-vitamin, vid behov även östrogen substitution, men också tidig mobilisering och träning. Av vikt är också snabb nedtrappning av kortison dosen.

Diskussion

På endast 15 år har levertransplantation utvecklats från ett dramatiskt ingrepp, där vi dock klarade 40 procent av patienterna de första åren, till en rutinoperation med successivt förbättrade resultat. Femårsöverlevnaden pendlar nu mellan 70 och 85 procent, lite beroende på diagnos (malignitet undantagen). I viss mån har vi kunnat vidga indikationerna och trans-

plantera patienter som tidigare avböjdes, utan försämrade resultat. Det är dock fortfarande av stor vikt att patienterna inte kommer till oss för sent, med sviktande njurfunktion och i dåligt nutritionstillstånd.

Orsakerna till den positiva resultatutvecklingen, som vi kunnat se över åren, är många. Erfarenheter har gjorts och förbättringar har skett på många områden, som exempelvis donator-/organomhändertagande, operativ teknik, anestesi, intensivvård, omhändertagande på vårdavdelning, immunsuppression och infektionsprofylax. Det kan inte nog påpekas att detta är ett resultat av ett teamarbete, där alla delar i organisationen måste fungera.

Transplantationskirurger visar gärna överlevnadskurvor, men livskvalitet är naturligtvis också mycket viktigt och något som vi fokuserat de senaste åren [18, 19]. Inom detta område finns möjlighet till nya insatser och förbättringar när problemen är kartlagda.

Vi har nu ett växande antal patienter som är transplanterade för mer än tio år sedan. Återfall av grundsjukdomen, framför allt hepatit C, kommer att bli ett problem. Det rapporteras nu att cirrosfrekvensen är så hög som 50 procent tio år efter recidiv. Behovet av någon form av fungerande antiviral profylax är stor. Recidiv av autoimmuna sjukdomar som PBC och PSC har vi sett i enstaka fall, men inget har till dags dato krävt retransplantation.

I Sverige har vi idag ett ökande behov av att transplantera leversjuka patienter, som inte är i paritet med tillgången på organ. Våra väntelistor förlängs nu och var i slutet av år 2000 längre än någonsin tidigare. Detta är vårt och framför allt våra patienters stora problem. Vi arbetar framför allt längs två vägar. Dels försöker vi att öka antalet donerade organ genom information till allmänhet och sjukvårdspersonal, dels utvecklar vi teknik för att kunna göra transplantationer av höger leverlob från en levande givare till en vuxen mottagare och för att kunna dela en lever från en avliden och sedan transplantera till två vuxna.

*

Underlaget till tabeller och diagram är hämtat från The Nordic Liver Transplant Registry (NLTR).

Referenser

1. Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Wadell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1963;117:659-76.
2. Björå K, Friman S, Höckerstedt K, Kirkegaard P, Schrupf E, Keiding S, et al. Liver transplantation in the Nordic countries, 1982–1998: changes of indications and improving results. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:714-22.
3. Friman S, Persson H, Henriksson BÅ, Norden G, Stenquist O, Schersten T, et al. De hundra första levertransplantationerna på Sahlgrenska sjukhuset. *Läkartidningen* 1992;89:2203-6.
4. Saldeen K, Friman S, Olausson M, Olsson R. Follow up after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Effects on survival, liver disease and colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:535-40.
5. Liden H, Norrby J, Friman S, Olausson M. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis – a single centre experience. *Transpl Int* 2000;13 Suppl 1:162-4.
6. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, Reynes M, Benhamou JP, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991;337:813-5.
7. Cahlin C, Olausson M, Friman S. Severe clinical course of de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Transpl Proc* 2001;33:2467-8.
8. Siewert-Delle A, Lyrenäs E, Olausson M, Friman S. Combination therapy of Interferon alpha-2b and Ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation [abstract]. *Montreal: The Transplantation Society; 2001.*
9. Olausson M, Friman S, Johanson V, Nilsson O, Wängberg B, Ahlman H. Levertransplantation vid neuroendokrina tumörer. *Ger lång-*



Annons

Annons

- re tids symtomfrihet, kanske även bot. *Läkartidningen* 1999;96:3783-6.
10. Mjörnstedt L, Friman S, Bäckman L, Rydberg L, Olausson M. Combined liver and kidney transplantation against a positive cross match in a patient with multispecific HLA-antibodies. *Transpl Proc* 1997;29:3164-5.
 11. Olausson M, Krantz M, Göthberg G, Friman S, Ascher H. Experiences from the first five-organ multivisceral transplantations in Scandinavia. *Transpl Proc* 2000;32:1229-30.
 12. Olausson M, Bäckman L, Mjörnstedt L, Friman S. Levertransplantation med levande givare nu möjlig. *Läkartidningen* 1999;96:452-5.
 13. Norrby J, Mjörnstedt L, Lidén H, Friman S, Olausson M. Liver transplantation using cavoportal hemitransposition: a possibility in the presence of extensive portal vein thrombosis. *Transpl Proc* 2001;33:2495-6.
 15. Friman S, Grenabo L, Asztély M, Bäckman L, Olausson M. Percutan transhepatic cholangioscopic lithotripsy in liver transplant recipients. *Transpl Proc* 1995;27:3512.
 16. Persson H, Norden G, Karlberg I, Friman S. Glomerular filtration rate after liver transplantation with a low-dose cyclosporine protocol. *Transplant Int* 1994;3:172-6.
 17. Dagöö T, Bäckman L, Mjörnstedt L, Olausson M, Friman S. Progressive renal impairment in liver transplant recipients on a cyclosporine-based protocol: 5 year follow-up with glomerular filtration rate measurements. *Transpl Proc* 1997;29:3116-8.
 18. Hellgren A, Berglund B, Gunnarsson U, Hansson K, Norberg U, Bäckman L. Health-related quality of life after liver transplantation. *Liver Transplantation and Surgery* 1998;4:215-21.
 19. Forsberg A, Lorenzon U, Nilsson F, Bäckman L. Pain and health related quality of life after heart, kidney, and liver transplantation. *Clin Transpl* 1999;13:453-60.
 20. Olausson M, Bäckman L, Mjörnstedt L, Krantz M, Kristiansson B, Wiklund LM, et al. Thrombectomy and in situ fibrinolysis in the treatment of acute hepatic arterial thrombosis after liver transplantation in two children. *Eur J Surg* 1999;165:618-20.

SUMMARY

Liver transplantation
– from experiment to routine care
Observations from the first 500 liver
transplantations in Göteborg

Michael Olausson, Lars Mjörnstedt, Lars Bäckman, Per Lindnér, Rolf Olsson, Marie Krantz, Kari Lie Karlsen, Ola Stenqvist, Bengt-Åke Henriksson, Styrbjörn Friman
Läkartidningen 2001;98:4556-64

During a fifteen-year period, 500 liver transplantations have been performed at Sahlgrenska University Hospital in Göteborg. The results have improved, and factors influencing outcome are discussed. A one-year survival rate over 90% and a 5-year survival rate close to 80% can now be expected for most indications.

Long-term complications as well as special problems occurring in different groups of recipients are discussed. New indications for liver transplantation such as liver metastasis of endocrine tumors are described.

This article also describes our experience of in situ splitting and living-related liver transplantation as well as other innovations such as cavoportal hemitransposition and multivisceral transplantation.

Correspondence: Styrbjörn Friman, Dept of Transplantation and Liver Surgery, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden (styrbjorn.friman@medfak.gu.se)

Hur man skriver ett vetenskapligt arbete



– och får det publicerat!

Läkartidningen och **BMJ** (British Medical Journal) arrangerar i samarbete med **Karolinska institutet** två endagskurser för medicinska skribenter.

Kurserna vänder sig i första hand till forskarstuderande med minst ett publicerat eget arbete.

Kursen presenterar hur man på ett effektivt sätt omsetter tankar och koncept till en välskriven uppsats – hur man organiserar och analyserar sitt material, formulerar slutsatser och hur man korresponderar med redaktioner och redaktörer enligt »spelets regler».

Kursledare är Tim Albert, vetenskapsjournalist på **BMJ** samt Harvey Markovitch, chefredaktör på **Archives of Disease in Childhood**. Kurserna har gått flera år i Storbritannien och rönt stor uppskattning.

Kursdatum måndagen den 3:e december och tisdagen den 4:e december 2001.

Kursavgift 2 000 kr. Karolinska institutet betalar kursavgiften för doktorander registrerade vid KI.

Så här anmäler Du Dig. Ingen särskild anmälningsblankett behövs. Skicka in fullständiga adressuppgifter, registreringsdatum till forskarutbildningen, ett CV på högst 300 ord samt en kort motivering varför Du vill gå kursen.

Forskarstuderande vid KI skall skicka ansökan till Mikael Holst KI (Mikael.Holst@kbh.ki.se)

Forskarstuderande vid andra medicinska högskolor skall skicka ansökan till Josef Milerad Läkartidningen (Josef.Milerad@lakartidningen.se)

Din anmälan måste vara hos oss senast den 7 november.

Läkartidningen vill genom kursen stimulera intresset för att skriva vetenskap på svenska och kommer att betala kursavgiften för 5 deltagare intresserade av att medverka som skribenter av vetenskapliga referat.

Välkommen med Din anmälan
– antalet platser är begränsat!

Josef Milerad