

Henryk Wilczek

Amyloidos hos mottagare av levergraft från patienter med mutation i transthyretin-genen.

Transthyretin (TTR) är ett transportprotein som till mer än 90% bildas i levern. TTR-amyloidoser betecknar en grupp systemiska amyloidoser orsakade av en mutation i TTR-genen som gör att levern överproducerar ett variant TTR, vilket hos några medför svår sjukdom. Genom att byta ut den defekta levern mot en annan frisk lever, elimineras därför nästan helt den felaktiga TTR-produktionen. Då levern frånsett produktionen av det felaktiga proteinet i övrigt är helt normal och sjukdomsförloppet mycket långsamt fortskridande, uppkom idén att ge den uttagna levern till en av annan orsak svårt leversjuk patient, som annars riskerade att avlida, s.k. dominolevertransplantation (DLT). Det gjordes första gången 1995 i Portugal varefter metoden spreds globalt. Till en början erbjöds DLT bara till selekterade patienter som utan transplantation hade förväntad kort överlevnad, t.ex. patienter med levercancer men efterhand har även andra patienter med grav leversjukdom accepterats. Inledningsvis återanvändes endast lever från patienter med Familjär Amyloidotisk Poyneuropathi (FAP) för DLT, men med tiden har även lever från patienter med andra, leverbaserade metabola sjukdomar använts, t.ex. oxalos, ”maple syrup disease” (lönnsirapsluktjukdom), fibrinogenamyloidos och hyperkolesterolemi.

Resultaten efter DLT har visats vara goda och jämförbara med de som erhålls med ”vanliga” icke-DLT från avlidna personer. Dock finns orosmoment. Den främsta oron gäller risken att man med den defekta levern överför givarens (leverbaserade) ämnesomsättningssjukdom till mottagaren. Att denna risk är verklig har med åren bekräftats i ett flertal rapporter, och några DLT-mottagare har även retransplanterats efter det de utvecklade symptom på överförd FAP-sjukdom. Att en sjukdomsöverföring skulle kunna ske hade man förutsett, men risken bedömdes vara försvarbar med tanke på det mycket långsamma sjukdomsförloppet, upp till 20 år eller längre hos leverdonatorn, och förhoppningen om en lika långsam utveckling hos DLT-mottagaren. Symptom hos flera DLT-mottagare indikerande överförd ämnesomsättningssjukdom med dominolevern har dock uppträtt betydligt tidigare än de förväntade 20 åren, som brukar vara naturalförlopp hos patienter med FAP-mutation.

Eftersom en retransplantation innebär ett stort och ej riskfritt kirurgiskt ingrepp, ofta med sämre prognos än den första transplantationen, vill man helst undvika detta hos patienter som efter DLT uppvisar tecken på amyloidos. De bromsmediciner som idag ges till patienter med muterat TTR torde även kunna användas hos en patient som transplanterats med en lever som producerar ett muterat TTR. Erfarenheten vad gäller medicinsk behandling av DLT-patienter som utvecklar symptom på överförd amyloidos är dock i dagsläget begränsad och systematiska studier saknas, varför många frågor f. n. är obesvarade. Ännu finns inga fastställda rekommendationer gällande farmakologisk läkemedelsbehandling av patienter som blivit transplanterade med en dominolever som producerar ett muterat TTR.

I juni 1999 skapades ett världsregister kallat Domino Liver Transplant Registry (DLTR) som sköts från Transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Registret utgör navet i ett stort nationellt och internationellt nätverk och får information om DLT-recipienterna från hela världen. Vi samarbetar f. n. med 66 centra i 21 länder vilka rapporterar DLT-patienter till oss. Flest rapporterade DLT-patienter har inkommit från centra i Portugal (n=591), Frankrike (n=195), Sverige (n=83), USA (n=82), Spanien (n=68), Tyskland (n=60), Brasilien (n=57), Japan (n=54), Belgien (n=21) och Kina (n=18). Med dessa rapporter kan vi bidra till att bättre kartlägga den medicinska behandlingens effekt och värde för dessa patienter.

Aktuellt status

Antalet rapporterade DLT var som högst åren 2003 - 2009, men har därefter successivt minskat och sedan år 2015 legat lågt (Figur 1). Utvecklingen förklaras främst av att fler patienter med TTR-amyloidos under senare år behandlas medicinskt med så kallade bromsmediciner istället för att levertransplanteras, vilket minskat tillgången på dominolever. Ytterligare en orsak är att

amyloidossymptom hos DLT-mottagaren uppträtt tidigare än förväntat, vilket gjort en del tveksamma till DLT. En eftersläpning i rapporteringen bidrar troligen också till det låga antalet DLT. Dominolevrar har främst erhållits från FAP-patienter som själva transplanterats och donerat sin lever, men även patienter med flera andra genetiska/biokemiska störningar som behandlas med levertransplantation kan övervägas som dominoleverdonatorer. Fram till december 2019 har till DLTR rapporterats 1289 dominolevertransplantationer, varav 35 som fått en lever från patienter med andra metabola tillstånd än FAP (Tabell 1). Generellt är 1 och 5-års transplantatöverlevnad hos DLT-mottagarna nästintill 80% respektive 65%. DLT-mottagare som transplanterats på grund av malignitet uppvisar sämre överlevnadssiffror jämfört med DLT-mottagare som transplanteras av annan orsak. Indikationen för DLT har under tid varierat. Cirrhos förorsakad av hepatit B och C som enda indikation för DLT rapporterades hos 216 (17%) patienter. Med tiden har antalet DLT-mottagare med cirros orsakad av alkoholintag markant ökat och gått om virusbetingad (hepatit B och C) cirrhos till att bli den näst största indikationen för DLT-proceduren (n=239) efter primär levercancer.

Sammanfattande slutsats

Levertransplantation för närvarande det enda hoppet för patienter som drabbats av vissa invalidiserande och dödliga levermetabola störningar där botande farmakoterapi inte existerar eller har misslyckats med att kontrollera sjukdomen. Dessa patienter kan själva, i noggrant utvalda fall, fungera som levergivare. Att transplantera sådana levrar till strikt utvalda mottagare är etiskt försvarbart, genom att det gör det möjligt att transplantera patienter som annars saknar behandling och/eller inte klarar en lång väntetid till transplantation. Utfört av erfarna kirurger är förfarandet säkert hos både dominolevergivaren och dominolevermottagaren. Leverfunktionen hos mottagarna av dominolevrar är utmärkt och överlevnadssiffrorna under de första åren måste betraktas som goda, särskilt vid beaktande av den dåliga prognosen utan DLT. Inte överraskande är överlevnaden bland dominolevermottagare med malign sjukdom sämre jämfört med DLT-mottagare utan malignitet. Med detta konstaterat, kan man dock inte bortse från risken att mottagaren utvecklar en systemisk amyloidosjukdom. Betydligt längre uppföljning krävs för att slutgiltigt utvärdera alla laboratorie- och kliniska konsekvenser och finna bästa behandlingen för de patienter som efter DLT börjar uppvisa symptom på amyloidos. Det är angeläget, eftersom tecken på överförd amyloidos hos DLT-mottagaren verkar manifesteras sig betydligt snabbare än vad som tidigare antagits. Orsaken till det är i dagsläget inte känd men är sannolikt multifaktoriell. Några faktorer som man kan spekulera över är:

- Den post-transplantativa immunsuppressiva medicineringen hos DLT-mottagaren kan tänkas påverka grundläggande biokemiska processer och förändra amyloidosens naturlförlopp.
- Dominolevermottagare har ofta varit äldre, vilket kanske predisponerar för en mer aggressiv amyloidogenes med snabbare förlopp.
- Olika mutationsformer kan ha betydelse för uppkomst och förlopp hos mottagaren.
- Det muterade TTR-proteinet kanske inlagras snabbare och manifesterar symptom tidigare i en kropp som inte från födseln har den genetiska defekten.
- Transplantationens inneboende kirurgiska trauma och en eventuell inflammatorisk avstöttningsprocess kan möjligen predisponera för tidigare inlagring och symptommanifestation.

Flera farmakologiska stabiliseringsbehandlingar (bromsmediciner) erbjuds idag patienter med FAP, men även mottagare av levrar från patienter med TTR-defekter kan tänkas ha nytta av dessa bromsmediciner. I bästa fall skulle de kunna förhindra/bromsa en överförd amyloidos och undvika att DLT-mottagaren behöver transplanteras igen. Ytterligare data och mera tid krävs för att säkert belysa detta.

Tabell 1. Till DLTR rapporterade transplanterade patienter med andra diagnoser än FAP, vilkas leverar använts för dominolevertransplantation

Diagnos (dominolevergivare)	Antal
Maple syrup urine disease (MSUD) (Lönnsirapsluktsjuka)	16
Hyperkolesterolemi	4
Primär hyperoxaluri (oxalos)	4
Hemokromatos	2
Ornitintranskarbamylasbrist (OTCD)	2
Citrullinemi	1
Crigler-Najjars syndrom	1
Hyperhomocysteinemi	1
Hypermetionemi	1
Methylmalonacidemi	1
Propionacidemi	1
Wilson's sjukdom	1

Figur 1. Till DLTR rapporterade antal gjorda dominolevertransplantationer / år

