

---

# Långtidsuppföljning av levertransplanterade patienter

FREDRIK ÅBERG

---

Med modern livslång immunsuppressiv behandling för att förhindra avstötning är över hälften av patienterna vid liv med en fungerande lever tjugo år efter transplantationen. Den immunsuppressiva behandlingen är dock förknippad med förhöjd risk för bl.a. cancer, infektioner, kardiovaskulära problem och njursvikt. De står för majoriteten av dödsfallen efter det första postoperativa året. Den livslånga uppföljningen betonar individuell optimering av immunsuppressionen, monitorering av transplantatets funktion, god behandling av kardiovaskulära riskfaktorer och tidig upptäckt av cancer. Noggrann långtidsuppföljning är en viktig förutsättning för dagens goda långtidsresultat där patienternas livskvalitet, trots eventuella komplikationer, vanligen kan upprätthållas på en nivå som motsvarar den övriga befolkningens livskvalitet.

Transplantation av ett främmande organ stimulerar immunresponser som, utan immunsuppressiv behandling, leder till avstötning (rejektion) av transplantatet. Svår rejektion var ett av de främsta hindren för lyckade resultat på 1960-talet då de första kliniska levertransplantationerna utfördes under ledning av Thomas Starzl i USA och Roy Calne i England (1, 2). Med immunsuppression baserad på dualterapi med steroider i kombination med azatioprin överlevde på 1970-talet endast 30 procent av patienterna ett år efter transplantation (2).

Upptäckten av det potenta immunsuppressiva läkemedlet ciklosporin 1979 var en av förutsättningarna för att levertransplantation så småningom utvecklades från experimentell kirurgi till den etablerade terapin den är idag vid svåra akuta och kroniska leversjukdomar. Tack vare ytterligare förbättringar i perioperativ vård, kirurgisk teknik, omhändertagande av organ, och val av optimal tidpunkt för levertransplantation är numera 90 procent av patienterna i Finland vid liv ett år, 72 procent tio år och över hälften tjugo år efter transplantationen (3). Globalt har uppskattningsvis drygt 150 000 levertransplantationer utförts de senaste tio åren.

Då allt fler patienter lever allt längre med

## SKRIBENTEN

**Fredrik Åberg, MD** är specialiserande läkare vid HUCS, Gastroenterologiska kliniken med inriktning på hepatologi.

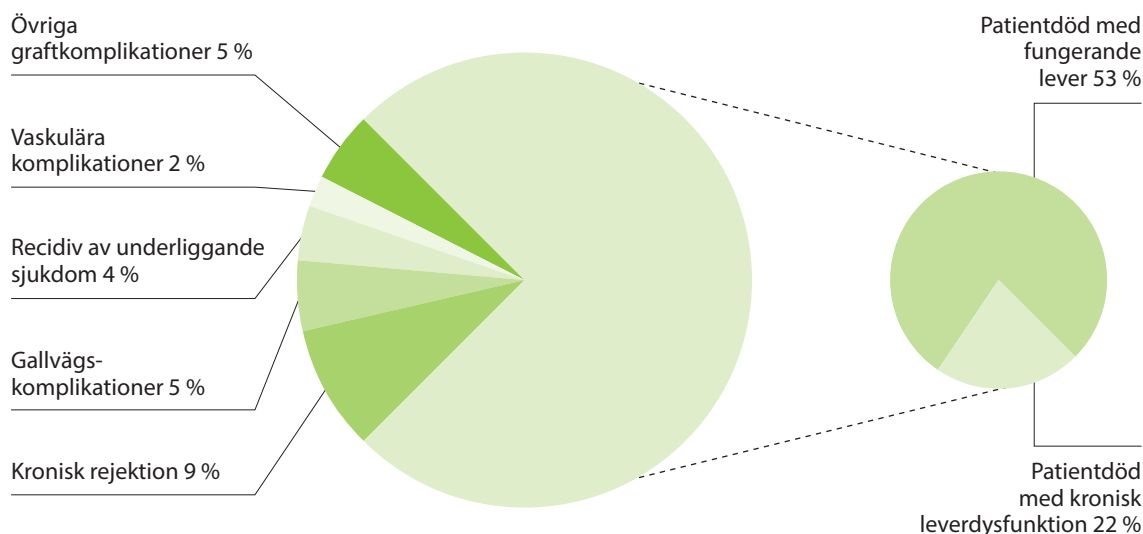
en transplanterad lever har långtidskomplikationer, ofta relaterade till immunsuppressiv behandling, blivit en allt större utmaning. Ökad morbiditet orsakas av bl.a. maligniteter, kronisk njursvikt och kardiovaskulära problem (Tabell I). Även hos de transplanterade patienter som överlevt transplantationen och den tidiga postoperativa perioden förblir den förväntade livslängden betydligt kortare än den är i den övriga befolkningen (4). I majoriteten av de dödsfall som sker efter det första postoperativa året dör patienten de facto med ett fungerande levertransplantat (Figur 1).

Därmed krävs det ständig uppföljning av transplanterade patienter med hänsyn till den immunsuppressiva terapin, transplantatets funktion samt prevention och tidig upptäckt av eventuella långtidskomplikationer.

I Finland sker långtidsuppföljningen på gastroenterologiska polikliniken vid universitets- eller centralsjukhusen med 3–4 månaders intervaller och därtill på Kliniken för transplantations- och leverkirurgi vid HUCS med 1–3 års intervaller. Uppföljningen av barnpatienter är centraliserad till HUCS Barnkliniken.

## Immunsuppressiv terapi

Modern immunsuppressiv behandling eftersträvar en balans mellan för svag behandling, som kan resultera i akut eller kronisk rejektion, och för stark behandling, som ökar risken för maligniteter, infektioner och övriga biverkningar (Figur 2). Flera faktorer påverkar denna balans i den enskilda patienten (Figur 2). Principen är att använda kombinationsterapi för att



**Figur 1.** Orsaker till förlust av levertransplantatet efter det första postoperativa året i Finland. Baserar sig på data från Finlands levertransplantationsregister.

minska läkemedelsspecifika, dosberoende biverkningar; initialt används s.k. trippelterapi baserad på kalcineurinhämmare (ciklosporin eller takrolimus), antimetabolit (mykofenolat eller azatioprin) och steroid.

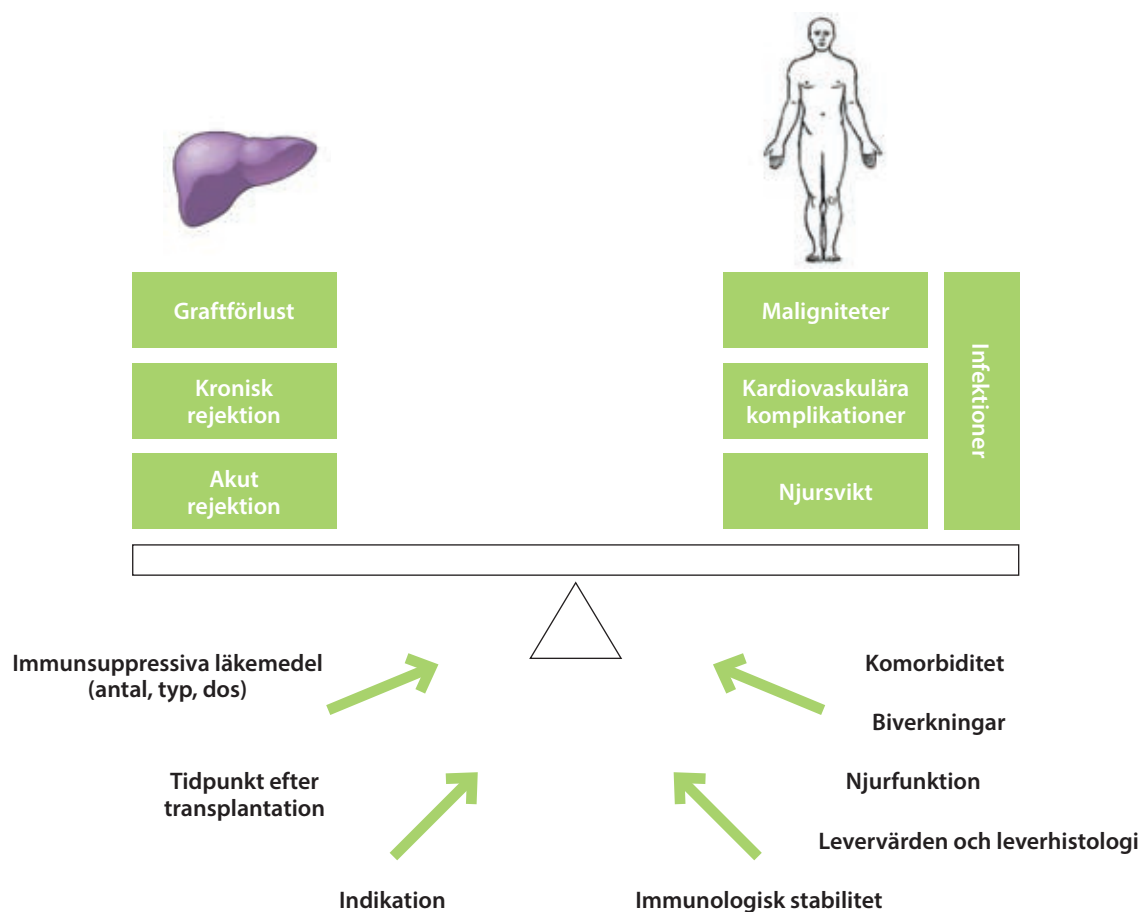
Behandlingen är som kraftigast genast efter transplantationen då risken för rejektion är som störst. Därefter avtar rejektionsrisken och immunsuppressionen kan gradvis minskas, men förblir livslång. Steroidbehandling avslutas ofta inom det första året, förutom hos patienter med underliggande autoimmun sjukdom där steroider möjligen förhindrar recidiv av den underliggande sjukdomen.

I vissa fall används initialt s.k. induktionsbehandling med t.ex. interleukin-2-receptorantikroppar, medan sirolimus och everolimus är nyare alternativ för underhållsbehandling. Genom läkemedelspecifika biverkningsprofiler erbjuder de olika läkemedlen möjlighet att skraddarsy den immunsuppressiva behandlingen (Tabell II).

Akut rejektion drabbar i dag 35 procent av patienterna i Finland de första postoperativa veckorna. Hos majoriteten är akut rejektion lindrig och den kan hävas med bolusdoser av steroider, och försämrar i sådana fall inte långtidsprognosen (5). I senare skeden är akut och

**Tabell I.** Förekomst av långtidskomplikationer efter levertransplantation.

	Prevalens	Prevalens jämfört med den övriga befolkningen
Hypertension	36–77 %	2–3 x
Diabetes	13–37 %	2–6 x
Dyslipidemi	27–69 %	1 x
Obesitas (BMI > 30)	22–35 %	1 x
Metaboliskt syndrom	44–58 %	2–3x
Kardiovaskulära händelser	14–24 % / 10 år	1,5–3 x
Kronisk njursvikt (GFR < 30ml/min)	16–28 % / 10 år	15 x
Malignteter	13–26 % / 10 år	2–4 x (Finland 2,6 x)
Lymfom		8–29 x (Finland 14 x)
Icke-melanom hudcancer		3–70 x (Finland 39 x)
Kolorektal cancer		2–3 x (PSC, alkoholcirros)
Lungcancer		2–3 x (rökning)
Orofaryngeal cancer		5–8 x (alkoholcirros)
Kaposi sarkom		100 x (HHV8)
Bröstcancer		1 x
Prostatacancer		1 x
Övriga: osteoporos, hyperurikemi/gikt, starr, polyneuropati, peptisk ulkus		



**Figur 2.** Modern immunsuppressiv terapi är en individuell och dynamisk balansgång mellan prevention av rejektion och behandlingsrelaterad toxicitet. En lyckad balans kräver livslång uppföljning.

kronisk rejektion ovanligare, är förknippade med förändringar i den immunsuppressiva behandlingen eller complianceproblem och ger en sämre prognos.

Kalcineurinhämmare metaboliseras via CYP3A4-isoenzymet och är därmed föremål för flera viktiga läkemedelsinteraktioner. Vid nyinsättning eller avslutning av läkemedel eller ändring av doser lönar det sig att kontrollera koncentrationen av kalcineurinhämmare samt lever- och kreatininvärdena efter 1–2 veckor.

### Leverfunktion på lång sikt

Leverfunktionen upprätthålls i snitt över tjugo år, även om upp till 85 procent av levergraften uppvisar olika histologiska förändringar på rutinmässiga uppföljningsbiopsier (6), som nuförtiden också utförs i Finland vart femte år. Förutom akut och kronisk rejektion kan transplantatet drabbas av gallvägsproblem (strikturer, kolangiter), blodkärlsproblem (artär- och ventrombos), läkemedelstoxicitet, infektioner (cytomegalovirus), fettlever, immunmedierad hepatitlik autoimmun hepatit

och recidiv av den underliggande sjukdomen (speciellt C-hepatit och hepatocellulärt karcinom). Autoimmuna sjukdomar såsom autoimmun hepatit, primär skleroserande kolangit och primär biliär cirros kan recidivera hos 11–22 procent (7), men detta påverkar nödvändigtvis inte överlevnaden.

Många av dessa komplikationer är initialt asymtomatiska och kan därmed upptäckas endast genom noggrann uppföljning av leverfunktionen.

### Maligniteter

Risken för maligniteter är generellt ökad efter organtransplantation (Tabell I). Bland finländska levertransplanterade patienter är cancer-risken 2,6 gånger så stor som i normalbefolkningen, och den kumulativa cancerincidensen per tio år är 13 procent (8). Framför allt är risken ökad för virus-associerade tumörer, men i den största studien hittills fann man en ökad risk för totalt 32 cancertyper (9).

Den största relativa risken gäller hudcancer, såsom skivepitelcancer (39 gånger) och ba-

saliom, som tenderar att vara mer aggressiva än i normalbefolkningen med påtaglig risk för återfall.

Risken för lymfom (s.k. post-transplant lymphoproliferative disorder), som i Finland konstaterades vara 14 gånger så stor bland levertransplanterade patienter som hos normalbefolkningen, är associerad med Epstein-Barrvirusinfektion, cytomegalovirus, kraftig immunsuppression, och alkoholcirros eller autoimmun hepatit som underliggande sjukdom (10). Flera av fallen uppkommer redan inom två år efter transplantationen, då immunsuppressionen är som kraftigast (10).

I cancerprevention ingår uppmuntran till att avstå från tobak och alkohol, undvika rikligt solande och försäkra sig om tillräckligt UV-skydd. Patientens hud bör granskas regelbundet av patienten själv eller en familjemedlem och åtminstone årligen av en sjukskötare eller läkare. Alla suspekta hudförändringar bör biopsas eller avlägsnas. Det är viktigt att patienterna deltar i den cancerscreening som ordnas för normalbefolkningen. Hos patienter med underliggande primär skleroserande kolangit rekommenderas därutöver regelbundna koloskopier (11, 12).

Vid långtidsuppföljning är det ytterst viktigt att ta alla nya symtom på allvar och behålla låg tröskel för vidareutredningar med tanke på den ökade cancerrisken.

## Kardiovaskulära problem

Incidensen av kardiovaskulära komplikationer är förhöjd hos levertransplanterade patienter, och detta anses bero på ökad förekomst av traditionella riskfaktorer (Tabell I) (3, 12). Behandlingen av hypertension, dyslipidemi och diabetes följer samma principer som i den övriga befolkningen, men med vissa särdrag (11, 12).

Kalciumblockerare (t.ex. amlodipin) rekommenderas ofta som förstahandsmedel mot hypertension, eftersom de minskar den av kal-

cineurinhämmare orsakade vasokonstriktionen i njurararterioler (12).

Pravastatin och fluvastatin betraktas som de säkraste alternativen vid behandling av hyperkolesterolemi, eftersom de inte interagerar med kalcineurinhämmare. Även andra statiner kan dock användas, men bör påbörjas med ungefär halva dosen. Ezetimib förefaller säkert enligt preliminära studier (12).

Cirka 80 procent av de diabetesfall som uppkommer efter transplantation uppstår under den första postoperativa månaden; både steroider och kalcineurinhämmare fungerar som riskfaktorer (12). Diabetes utsätter patienten för mikro- och makrovaskulära komplikationer, njursvikt, infektioner, fettlever, leverfibros, akut och kronisk rejektion samt leverartärtrombos, och innebär fördubblad mortalitet. Diabetes efter transplantation behandlas ofta med insulin, men t.ex. DPP-4-blockerare och glitazoner är användbara. Försämrad njurfunktion utgör ofta ett hinder för användning av metformin.

## Njursvikt

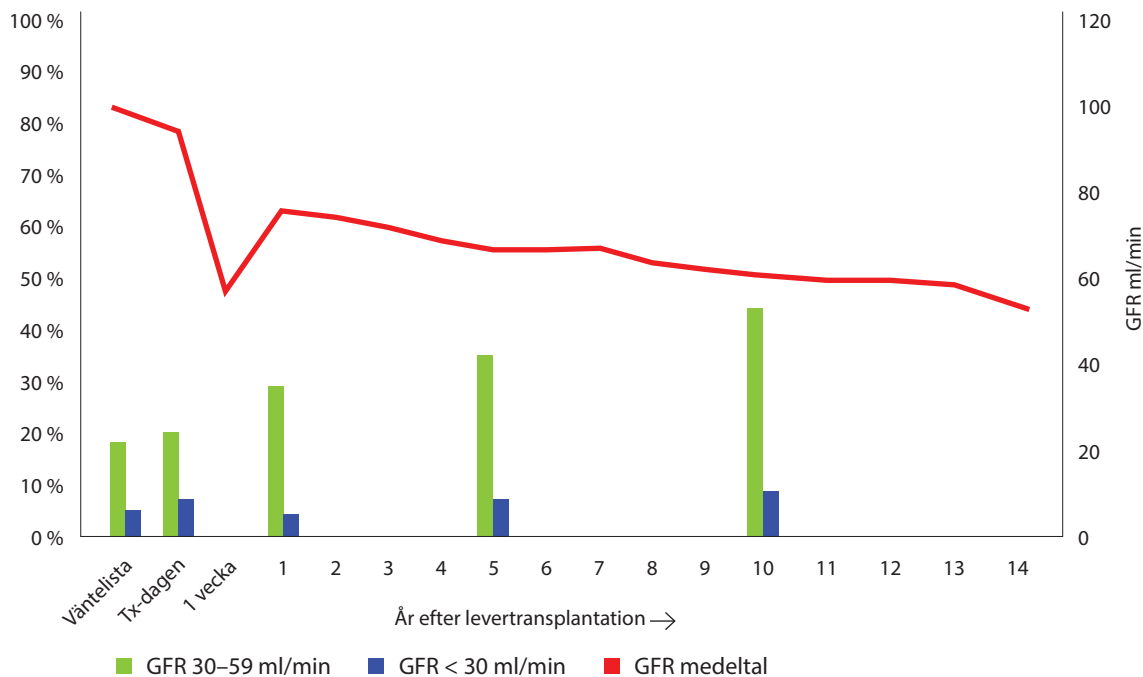
Svår kronisk njursvikt (GFR < 30 ml/min) drabbar ungefär 10 procent av de finländska patienterna fem år och 16 procent tio år efter levertransplantation (Figur 3) (13). Dessa procentsatser är betydligt lägre än i t.ex. USA (14). Kronisk njursvikt förknippas med en fyrfaldigt ökad mortalitet (14).

Största försämringen i njurfunktionen sker inom det första året, vilket associeras med flera pre-, peri- och postoperativa faktorer (15). Kalcineurinhämmare kan i stora koncentrationer orsaka en akut försämring i njurfunktionen genom reversibel vasokonstriktion av afferenta njurararterioler. Därtill associeras kalcineurinhämmare med kroniska histologiska förändringar i njurarna (16).

Efter det första postoperativa året försämras njurfunktionen med tiden i samma takt som hos personer i den övriga vuxna befolkningen med likadan kardiovaskulär riskprofil (17).

Tabell II. Aktuella immunsuppressiva läkemedel och deras typiska biverkningar.

Läkemedel	Biverkningar
Ciklosporin	Nefroticitet, hypertension, hyperlipidemi, hirsutism, gingivahyperplasi, neurotoxicitet
Takrolimus	Nefroticitet, diabetes, hypertension, hyperlipidemi, neurotoxicitet, alopeci
Azatioprin	Leukopeni, anemi, leverpåverkan
Mykofenolat	Gastrointestinala besvär, anemi, leukopeni, neurotoxicitet
Sirolimus/everolimus	Hyperlipidemi, pneumonit, gastrointestinala besvär, dermatit, munsår, myalgi/artralgi, perifert ödem, cytopenier
Kortikosteroider	Osteoporos, diabetes, hypertension, hyperlipidemi, katarakt, atrofisk påverkan på hud, muskel, leder och ligament



**Figur 3.** Njurfunktionen efter levertransplantation. Andel patienter med GFR 30–59 eller < 30 ml/min visas i staplar (y-axel till vänster) och genomsnittliga GFR på linjen (y-axel till höger) (13–17).

Vid långtidsuppföljningen är det viktigt att noggrant följa koncentrationerna av kalci- neurinhämmare, beakta läkemedelsinteraktioner och undvika nefrotoxiska läkemedel. God behandling av eventuell hypertension, diabetes och dyslipidemi är centralt. Vid behov konsulteras nefrolog.

### Infektioner

Då immunsuppressionen är som kraftigast finns det risk för diverse opportunistiska, men också vanligare infektioner. I senare stadier ses en ökad risk för speciellt bakteriella infektioner (pneumoni, sepsis) och, i synnerhet bland patienter med hepatikojejunosomi, kolangiter (18). Diagnostik och behandling av infektioner hos levertransplanterade sker i samråd med transplantationsläkare och infektionsläkare.

Allmänt rekommenderade vacciner är influensavaccination årligen, pneumokockvaccination en gång efter fem år och difterit-tetanusvaccination vart tionde år (11). Levande vacciner får inte ges.

God tandvård är viktigt för immunsupprimerade transplantationspatienter (19).

### Osteoporos

Osteoporos/osteopeni är vanligt hos patienter med kronisk leversjukdom, och benförlusten accelererar under de första 3–6 månaderna

efter transplantationen framför allt p.g.a. steroidbehandlingen (12). Den kumulativa incidensen av frakturer två år efter transplantationen varierar mellan 24 och 55 procent (12). Därefter kan en ökning av bentätheten ofta ses. Behandlingen skiljer sig inte från behandlingen hos den övriga befolkningen. Kalcium- och D-vitamintillskott rekommenderas generellt efter transplantation. Bentäthetsmätning rekommenderas vid uppföljningen men ingen konsensus finns angående den lämpligaste tidpunkten.

### Livskvalitet och arbetsförmåga

Flera longitudinella studier visar att den i allmänhet försämrade livskvaliteten bland svårt leversjuka patienter förbättras markant efter levertransplantation (20, 21). I en finländsk tvärsnittsstudie undersöktes livskvaliteten bland alla 401 vuxna patienter vid liv år 2007 med hjälp av 15D-frågeformuläret (22). Svarsprocenten var 90 procent. Livskvaliteten hos de levertransplanterade patienterna avvek inte särskilt mycket från den hos övriga befolkningen, när ålder och kön beaktades. Små brister förekom i vissa fysiska dimensioner såsom rörelse, sömn, vardagsaktiviteter och sexuella aktiviteter. Livskvaliteten avvek inte i mentala och psykologiska dimensioner, och transplanterade patienter rapporterade mindre obehag och symtom än normalbefolkningen.

Målet är att alla levertransplanterade patienter i arbetsför ålder ska kunna återgå till arbetslivet, vilket ofta är möjligt 3–12 månader efter transplantationen. Fastän 87 procent av de finländska levertransplanterade patienterna rapporterade att deras arbetsförmåga hade subjektivt förbättrats i och med transplantationen, varierade återgången i arbete kraftigt enligt ålder: 70–80 procent av patienter under 40 år vid transplantation hade återgått i arbete; 55 procent av dem var 40–50 år och under 30 procent över 50 år (22). I över hälften av arbetslöshetsfallen var orsaken sjukpensionering. Rehabiliteringsmöjligheter bör i fortsättningen utredas i högre grad och målet bör vara att upprätthålla patientens arbetsförmåga innan transplantation så länge som möjligt, eftersom arbetsoförmåga innan transplantation är en stark prediktiv faktor för att patienten inte kommer att återgå i arbete efter transplantation.

Graviditet är möjligt efter levertransplantation. Kvinnor bör i regel vänta cirka 1–2 år efter transplantationen med att bli gravida, och detta sker säkrast när den immunsuppressiva behandlingen och den immunologiska situationen stabiliserats. Mykofenolatbehandling bör avslutas i god tid innan graviditet.

## Sammanfattning

Levertransplantation är en livräddande och etablerad terapi för patienter med akut eller kronisk leversvikt. I och med levertransplantation förlängs den förväntade livslängden bland patienter med svår leversjukdom från att vara några år, eller endast en dag (akut leversvikt), till mer än tjugo år för majoriteten. Trots risken för en rad långtidskomplikationer motsvarar livskvaliteten hos levertransplanterade patienter i snitt livskvaliteten hos den övriga befolkningen. God långtidsuppföljning av de transplanterade patienterna är en viktig förutsättning för dessa goda långtidsresultat.

fredrik.berg@hus.fi

Bindningar: Kongressresa (Astellas)

## Summary

### Long-term follow-up of liver-transplanted patients

*With modern immunosuppression to prevent graft rejection, the median survival of a transplanted liver is longer than 20 years. Immunosuppressive therapy is, however, associated with an increased risk for cancer, infections, cardiovascular complications, and kidney disease, which are major causes for later death. The life-long follow-up emphasizes an individualized optimization of immunosuppression, monitoring of graft function, appropriate therapy for cardiovascular risk factors, and cancer surveillance. Close follow-up is a prerequisite for the current successful long-term outcomes, where patients' quality of life, despite possible complications, generally remains comparable with that of the general population.*

## Referenser

1. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979;2:1033–36.
2. Calne RY. Early days of liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8: 1775–78.
3. Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K. Long-term results of liver transplantation. *Scand J Surg* 2011;100:14–21.
4. Åberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon B, Foss A, Rasmussen A, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: A population-based Nordic study. *Hepatology* 2014 Epub ahead of print.
5. Charlton MR. How important is acute cellular rejection? *Liver Transpl* 2013;19 Suppl 2:S9–13.
6. Hubscher SG. What is the long-term outcome of the liver allograft? *J Hepatol* 2011;55:702–717.
7. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12: 1813–24.
8. Åberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl* 2008;14:1428–36.
9. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–1901.
10. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80:S254–64.
11. Åberg F, Nordin A, Lempinen M, Tukiainen E, Färkkilä M, Isoniemi H. Maksansiirtopotilaan pitkäaikaisseuranta. *Suomen Lääkärilehti* 2011;1379–86.
12. Mells G, Neuberger J. Long-term care of the liver allograft recipient. *Semin Liver Dis* 2009;29:102–120.
13. Åberg F, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Renal dysfunction in liver transplant patients: comparing patients transplanted for liver tumor or acute or chronic disease. *Transpl Int* 2007;20:591–599.
14. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
15. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:231–239.
16. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481–508.
17. Åberg F, Mäkisalo H, Nordin A, Isoniemi H. Long-term renal function deteriorates at a similar rate among liver transplant patients with preserved renal function at 1 year and in the general population: is chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity overrated? *Transplant Proc* 2013;45:1182–87.
18. Åberg F, Mäkisalo H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Infectious complications more than 1 year after liver transplantation: a 3-decade nationwide experience. *Am J Transplant* 2011;11:287–295.
19. Helenius-Hietala J, Åberg F, Meurman JH, Isoniemi H. Increased infection risk postliver transplant without pretransplant dental treatment. *Oral Dis* 2013;19:271–278.
20. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol* 2008;48:567–577.
21. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int* 2014.
22. Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl* 2009;15:64–72.