

# Nordiska Nätverket för Klinisk Ö-transplantation

## Styrgruppsmöte Arlanda 2017-01-11

Närvarande: Torbjörn Lundgren, Karin Fransson, Mikael Rydén (förmiddag); Stockholm. Olle Korsgren; ö-lab. Maria Svenaeus Lundgren, Karin Lindh; Uppsala. Bengt Gustavsson; Göteborg. Ehab Rafael, Helena Pollard; Malmö. Hanne Scholz, Håkon Haugaa, Steinar Guvåg, Trond Jenssen, Einar Martin Aandahl; Oslo.

Konferens via Skype (punkt 10); Thierry Berney, Marc Y Donath; Schweiz.

Gästföreläsare (punkt 10); PO Berggren, Anders Kvanta; Stockholm.

### 1. Välkomna

Torbjörn Lundgren hälsar alla välkomna och en presentationsrunda görs. Val av sekreterare: Helena Pollard. Beslut om att tala "Nordiska" denna gång.

### 2. Hur skall vi fortsätta inom NπTG?

Torbjörn: Nordiska nätverket skapades år 2000 i Uppsala, det har lett till 7 avhandlingar och ca 50-70 artiklar som resultat. 4-5 år sen skapades en subgrupp i Scandiatransplant för pankreastransplantationer. Ovanstående grupper sammanslogs för ca 1 år sen vilket har inneburit att ö-gruppens vetenskapliga och interna arbete hamnat lite i baksätet. Därav möte idag. Marko Lempinen (Helsingfors) har via mail uttryckt önskan om att möten fortsättningsvis ska hållas i separata grupper, ö-cell för sig och pankreas för sig.

Olle: Resurser speglar den situation som läkare är i. Det finns behov av att träffas i båda grupper separat men samtidigt fortsätta med samarbete.

Hanne: Bra med samarbete fast med subgrupper.

Ehab: Bra med samarbete men med tydligare agenda där ö-cellsgruppen tar mer plats än vad man gjort hittills.

Trond: Bra med samarbete t.ex. vid revidering av SOPar.

Olle: Hur många möter per år?

Förslag: Totalt 2 möten per år. Torbjörn och Bengt får i uppdrag att komma med förslag på vilken form mötena ska ske till nästa NπTG möte som är planerat till 2017-03-28.

### 3. Nästa möte

Nästa möte bestäms när förslag inkommit på hur mötena ska läggas upp.

### 4. Donatorskriterier transplantation/forskning

Pankreas exchange rekommendationer i NπTG gäller fr.o.m. 2017-01-01 (bilaga). Max donatorsålder för pankreas som går till ö-cellstransplantation ner från tidigare 70 år till 65 år. Upp till 80 år accepteras för forskning. Om donatorsålder < 50 år och BMI <

30 ska transplantation för helorgan pankreas i första hand erbjudas till övriga pankreastransplantationscentra enligt rota.

Olle: Det finns en skillnad i ålder på donatorspankreas som skickas till Rudbeck.

Kliniska beslut från tp-kirurgerna har legat i botten för vilka pankreas som går till öar eller helorgan pankreas. Verkar inte som att det fästs någon vikt vid BMI kriterier.

Trond: Oslo har varit mer flexibla vad gäller åldersgräns pga. lång tid som pat. fått vänta mellan tx 1 och tx 2. De pat. som väntar på tx 2 är uppsatta som urgent på VL.

Ehab: Högre antal äldre donatorer från Malmö jmf med tidigare.

Olle: (kommentar) Om man håller donationskriterier för helorgan pankreas, dvs < 50 år, hade det med stor sannolikhet funnits tillräckligt med pankreas för ö-transpl.

Donatorer < 25 år är bäst lämpade för helorgan transpl pga. svårigheter att isolera.

Rekommendation att inte gå över 65 år för ö-transpl.

Hanne: (kommentar) Om ö-verksamhet hade fått samma pankreas, dvs samma kvalitet som går till helorgan, hade kanske ö-transpl. haft bättre resultat.

## 5. Exodiab 2017

Gunnar Tufveson (Tuvan) tidigare haft samordningsroll vad gäller att möjliggöra att Vävnader från donatorer inkommer för forskning. Detta har gått över till Torbjörn. Etikillstånd mm måste skrivas över.

Exodiab har finansierat koordinatorstjänst i Malmö, Göteborg och Uppsala + Samordningsläkarroll (som Tuvan haft). Beslut om förlängning av Exodiab finansiering är i skreven stund inte taget men kommer troligen drivas vidare med liknande budget.

Olle: Svenska centra har sen en tid tillbaka i samband med organuttag tagit biopsi av en bit lever, mjälte och muskel. En biobank med sökfunktion har skapats dit dessa biopsier skickats och det har lett till olika studier och fler än 300 publikationer.

## 6. Allokering in/ut

Totalt har 95 pankreas skickats till Rudbeck under 2016. Av dessa gick 14 till transpl. varav 1 autolog i Oslo. 6 pankreas fr typ 2 diabetiker gick till forskning. Totalt antal donatorer i Sverige 2016; 185. Vad gäller donerade och skickade pankreas till Rudbeck har antalet de senaste 4 åren legat stabilt, dvs runt 91-96. Tydligt med nedgång runt 2010/2011 vilket få utgörs av minskat antal från Finland och Norge.

Olle: Enzymanvändning vid kliniska isoleringar; det har varit en bra batch under våren men har haft problem att hitta ny. Enzym från Roche är inhandlat som håller/räcker i 1 ½ år.

## 7. SOPs

SOPar behöver justeras och uppdateras.

Beslut: Torbjörn och Maria ska träffas och jobba med det.

Maria: Förslag på serum till Rudbeck skickades ut för ca 1 ½ år sen.

NIR har till del runnit ut i sanden. Bengt von zur Mühlen (Uppsala) har fått i uppdrag att göra en studie men har svårt att få fram data när det inte är ifyllt.

Rekommendation: att alla centra matar in uppgifter i NIR regelbundet.

Trond: Norge arbetar i nuläget med att revidera transpl.program och SOPar.

## 8. SIK protokoll

Torbjörn: På typ 1 diabetiker som inte anses vara friska nog eller vill genomgå SPK finns ett behov av ett ötransplantationsprotokoll att erbjuda (SIK). Då skulle pat. få njure och öar från samma donator.

Olle: Diabetiker som ska få njure bör få helorgan pankreas i första hand och om inte det går bör de få öar istället. Ska man ge öar oavsett hur litet antal som har framställts? Om man ska göra det bör det göras via studie.

Mikael: Hur ska man möta resultat efter transpl.? Tveksamt om pat. inte ska ha påtagliga symptom/dålig kontroll för att motivera deltagande.

Trond: Dessa öar bör i så fall ges till pat. som har dålig metabol kontroll. Högre immuniseringsrisk även om öar kommer från samma donator eftersom annan vävnad/organ?

Alla i gruppen är överens om att detta bör göras via en studie.

Beslut: Ehab arbetar med att ta fram ett protokoll för SIK/SPK.

## 9. Studier under planering/start

Soliris = Eculizumab

3 pat. är inkluderade. C-peptid och TAT mäts med intervall efter transpl. Inga pat. med c-peptid > 1,5 nmol/L. Protokoll är i behov av revidering. Interim analys ska göras efter att 5 pat. inkluderats.

LMW-DS

Torbjörn: Mer koncentrerad dos i samband med transpl. för att uppnå bättre resultat. Färdigt protokoll finns men studien är pausad till våren av företaget TicoMed.

ARA 290, Cibinetide

Torbjörn: Är en erythropoetin analog som visat bra resultat i djurstudier. Bättre överlevnad av humana öar till nakna möss med detta preparat jmf kontroll.

Diskussion med företag om man kan göra klinisk studie på ca 6-10 pat.

T reg

Se p 11

SAL01

Heparinisering av öar. Är en studie som bygger på forskningsresultat från ca 2005.

Diskuterats i omgångar. Tänkt att öarna ska isoleras i Oslo, hepariniseras på Vecura i Stockholm och transplanteras i Uppsala och Stockholm. Godkännande för studie finns från EPN och LV. Enligt Olle har man haft tydliga problem med att visa effekt när man försökt hepariniserar större mängder öar. Tidigare forskningsresultat inte relevanta då

man inte kunnat reproducera dem när processen/tillverkningen ändrats. Finns underlag som motiverar studie?

Diskussion i gruppen om skyddseffekt, finns det botade nakna möss med humana öar?

Hanne: Har inte hört dessa farhågor tidigare. Vi har endast gjort försök på en dålig batch öar som sedan hepariniserats och då inte sett någon effekt i någon av grupperna möss. Vi kanske kan leverera en batch öar per år.

Behov av att företaget presenterar solida data. Startmöte är planerat i Uppsala till 2017-01-23. Konsensus i gruppen; tveksamt ifall denna studie ska göras.

Beslut: Rekommendera att pausa studie. Dialog mellan PI Stockholm Torbjörn, koordinerande PI Uppsala Tomas och företaget, PI därefter återkomma till styrgruppen innan studiestart.

Islets to the anterior chamber

Torbjörn: Öar som injicerats i främre ögonkammare på djur. Smådjur har blivit botade men inte stordjur. PO Berggren ansvarig. Transpl. gjorts på babianer i Miami (Redovisat i bl.a. Diabetologia). FDA ansökan från Miami godkänd. Även Basel har etiskt godkännande och får öar från Geneve. 1 pat. har transpl. PO vill att detta ska göras i Stockholm. LV har besökts. Enl. PO finns det behov av mindre antal öar för samma effekt. Pat. behöver inte immunhämmande, är dock ej bevisat.

Olle: Viktigt att beakta riskerna. Pankreas anses alltid kontaminerad efter uttag, vad händer om detta ges i ögat? Måste finnas data i djurförsök som visar bättre effekt av denna metod jmf. med infusion i lever.

## 10. Öar till ögats främre kammare

Föreläsning/Presentation av PO Berggren om öar till främre ögonkammare. Har gjorts i rått, apa och människa. Full vaskularisering efter 30 dgr.

Anders Kvanta, ögonläkare, ansvarig för studie i Stockholm. Protokoll är presenterat till LV. Icke manipulerade öar behöver inte godkännas av LV.

Experiences in Switzerland, samtal via Skype med Thierry Berney (ansvarig för öar/pankreas samt labbet i Genève). 40 000 öar transpl. till human pat. Kort väntetid för pat. eftersom låg kvantitet av öar behövs/kan ges. Samtal via Skype med Marc Y Donath. Vissa tekniska svårigheter, alla öar måste dras upp i en spruta vid endast ett tillfälle. Rekommenderar singel injektion till ögat för att minimera risk för stigande intra-okulärt tryck. Transpl. gjordes på pat. som är blind, typ 1 diab. och tidigare njurtranspl. Ögat blir immunogent när öar injiceras pga vaskularisering vilket introducerar immunsystemet. Thierry: det borde krävas ca 300 000 IEQ för att göra en pat. insulinfri. Kommer knappast gå att få in.

Anders: Främre ögonkammaren rymmer ca 200 mikroliter vilket ger ökad risk för stigande intra-okulärt tryck vid stor dos men samtidigt finns möjlighet för ögonkirurg att operera vid upprepade tillfällen.

Diskussion i styrgruppen om syfte som upplevs lite oklart. Bot/behandling av diabetiker? Studera öarna över tid i ögat för att lära sig om förloppet? Använda som "rapportör" för mer omfattande transplantat på annan plats i kroppen?

Torbjörn: Om gruppen får etiskt tillstånd och vill ha öar, ska nätverket då vara med på projektet?

Olle: Tycker det behövs mer prekliniska data såsom relevant(a) stordjursmodell(er) som indikerar verklig nytta innan man går vidare med humanförsök. Tveksam till involvering av Nordiska nätverket.

Fortsatt diskussion mellan nätverket och PO Berggren/Kvanta.

## **11. Info/Status/Förslag**

Beta Air/encapsulation

Olle: 4 pat. är gjorda i studien, noll funktion. PET undersökning visar att inga av substanserna tog sig över membranet. Uttag av device gjordes 1-3 mån efter insättning och fick återstimuleras. 1 device svarade med insulinfrisättning. Studien är stoppad i väntan på nya reproducerbara djurresultat från företaget.

REP

Torbjörn: Sista pat. har gjort sista uppföljningsbesöket. Ev. förlängning av studien för ytterligare insamling av data. Mer info i Igls.

CIT01

Torbjörn: Vår NIH studie där 24 pat. inkluderats varav 14 fick heparin och 10 fick dextransulfat. Studien stoppades ca 4 år sen, ingen signifikant skillnad mellan grupperna kunde förmodas även om ursprungligen tänkta 36 pat. gjorts. Slutrapport är pågående.

CIT09

Torbjörn: Är publicerad i Diabetes 2016.

Matrix

Olle: Edmonton, Miami och Milan med i projekt där öar läggs i omentet. En avklippt plastslang läggs i omentet, efter 2 veckor tas det bort och det har då uppstått en främmande kroppsreaktion. Öarna sätts in i detta hålrum. 2-3 pat. i Miami har inte fungerat bra, likaså i Edmonton. 2 pat. gjorda i Milan varav den ena fungerat så där och den andra inte. Projektet är stängd i Edmonton.

Annat av intresse

Olle:

Stamceller- det finns en överentusiasm. Kommer troligtvis inte att finnas stamceller på många år.

Immunhämmande- utveckling av toleransprotokoll inom ö-transpl. som senare skulle kunna gå över på njur och lever transpl. Problem är att man måste backa immunsuppression för att testa vad som fungerar. Om man hamnar fel kan pat. förlora sina öar.

Mesenchymala stamceller- Katharina le Blanc fått besked från LV att hon inte har tillstånd. MSC från annat håll? Oslo har godkänd MSC framställning.

## **12. Konklusioner**

Diskussionerna under punkterna 9 (SAL) och 10 visade att det behövs nya arbetssätt och processer för att behandla inkomna interna och externa förslag på kliniska studier. Detta innebär bl. a krav på dokumentation och möjlighet att prioritera mellan studier. Kommer utvecklas tillsammans med PI gruppen.

Vid datorn  
Helena Pollard  
Malmö

Justerat  
Bengt Gustavsson  
Göteborg

Reviderad version  
2017-02-13  
Helena Pollard