

Handtransplantation snart verklighet i Sverige

Lars B Dahlin, professor, överläkare, institutionen för translationell medicin, Lunds universitet; VO specialiserad kirurgi, Skånes universitetssjukvård, Malmö
 ●lars.dahlin@med.lu.se

Marianne Arner, docent, överläkare, handkirurgiska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Per Fredrikson, ST-läkare, Hallands sjukhus, Halmstad

Tobias Laurell, överläkare, handkirurgiska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Hans Lindblom, intensivvårdssjukskötterska, regionalt donationsansvarig sjukskötterska Stockholm/Gotland, Södersjukhuset, Stockholm

Paolo Sassu, överläkare, handkirurgiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Jonas Wadström, docent, överläkare, transplantationskirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Mikael Wiberg, professor, överläkare, institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, Umeå universitet; kliniken för hand- och plastikkirurgi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Handen och dess funktion är av stor betydelse för individens yrkesarbete, fritidsaktiviteter, kommunikation, sociala funktioner och därmed livskvalitet. Amputation av en eller båda händerna, oavsett om orsaken är trauma, cirkulationsstörning eller sepsis, innebär en avsevärd funktionsmässig och psykologisk påverkan. Antalet patienter som årligen får en hand eller arm amputerad (majoriteten troligen på handleds- eller handnivå) är inte känt. Behandlingsalternativen är begränsade, och insatser riktas vid svåra handikapp mot att minska funktionsnedsättningar genom hjälpmedel och anpassningar i bostad och arbetsplats, protesförsörjning samt personlig assistans.

Vid en amputationsskada kan ibland handen akut sättas tillbaka på den skadade individen, en så kallad replantation. En handtransplantation innebär att en hand förflyttas från en död patient till en individ som tidigare av olika orsaker genomgått en amputation. Efter den första lyckade handtransplantationen 1998 [1] har cirka 100 transplantationer av en eller båda händerna utförts internationellt. Det råder fortfarande viss oenighet kring indikation, patientselektion och etiska frågor [2, 3]. Genom diskussioner och planering mellan Sveriges alla handkirurgiska enheter har konsensus skapats för att även svenska patienter i mycket specifika fall ska kunna erbjudas behandling. En HTA (health technology assessment)-analys för ingreppet har genomförts [4].

Vi beskriver här för- och nackdelar, risker och kostnadsaspekter med att utföra handtransplantation även i Sverige.

Protesförsörjning vid amputation av hand eller arm

Utvecklingen av armproteser har inte varit lika snabb som för benproteser. Myoelektriska armproteser, utvecklade främst för barn födda med extremitetsavvikelse till exempel efter talidomidexponering under fosterlivet [5, 6], har begränsad funktionslängd (2-5 år), är dyra (ca 600 000 svenska kronor), har vanligen endast öppna/grip-funktion i trepunktsgrepp, uppfattas som tunga och varma samt har begränsad batteritid. En brist med samtliga armproteser är avsaknad av känsel-funktion, varför många patienter föredrar att använda amputationsstumpen i stället för protes, trots frånvaro av grepp. Handtransplanterade patienter beskriver tydligt att händerna upplevs som »egna«, vilket ger bättre livskvalitet. Protiser med avancerad mekanik, bättre styrning och stabilare förankring i amputationsstumpen, exempelvis med osseointegration, har utvecklats [7-9] i syfte att skapa känsel-funktion och annan styrning [10-13], men det finns behov av alternativa lösningar för vissa patienter.

Handtransplantation

Inom transplantationskirurgin har både immuno-

logiska och kirurgiska framsteg gjort det möjligt att inte bara transplantera solida inre organ utan även så kallad sammansatt vävnad (vaskulariserad komposittransplantation). Det rör sig exempelvis om hand- [14-17] och ansiktstransplantationer [18] (se International Registry for Hand and Composite Tissue Allotransplantation, <https://www.handregistry.com>).

En avgörande skillnad mellan transplantation av organ som hjärta, lungor, lever och njure gentemot

»Eftersom ingreppet fortfarande är ovanligt måste patienten kunna klara eventuell medial uppmärksamhet ...«

uterus-, hand- eller ansiktstransplantation är att de senare organen inte är livsnödvändiga. Operationerna utförs för att höja livskvalitet, exempelvis genom att patienten minskar sitt funktionshinder. Livslång immunsuppression krävs efter allotransplantation. Denna behandling medför risker, exempelvis utveckling av tumörer, opportunistiska infektioner, diabetes, hypertoni och njursvikt [17, 19], vilka måste vägas mot potentiella vinster i livskvalitet [17]. Detaljerad information till och noggrann selektion av patienter är viktigt [20]. Forskning pågår för att inducera tolerans för transplanterad vävnad och därigenom minska eller helt avsluta immunterapi [21, 22].

Indikationer

Patienter med dubbelsidig hand- eller underarmsamputation efter trauma eller sjukdom, där protes-

HUVUDBUDSKAP

- Vissa hand- och armamputerade patienter kan inte använda protes och har stort assistansbehov.
- Handtransplantation är i dag en etablerad behandlingsform.
- Potentiella patienter bedöms ur medicinsk och psykologisk aspekt då risker ska relateras till icke livsviktig funktion.
- Framför allt bilateralt transplanterade patienter uppvisar bra känsel- och greppfunktion, styrka och livskvalitet.
- Hälsoekonomiska aspekter ska beaktas.
- En nationell grupp har skapats i Sverige för samordning.

försörjning inte är ett alternativ, kan vara aktuella för handtransplantation [23]. Transplantation på överarmsnivå ger inte lika goda resultat. Patienter med medfödd avsaknad av hand eller arm har hittills inte varit aktuella kandidater; detta på grund av ofta avvikande proximal anatomi och att patienterna oftast är väl anpassade till funktionshindret. Recipienter (mottagare) måste vara för övrigt friska, främst utan njursjukdom, infektioner eller cancersjukdom, och vara icke-rökare. En lämplig ålder för recipienter anges till 16-70 år, men gränsen är inte absolut [24].

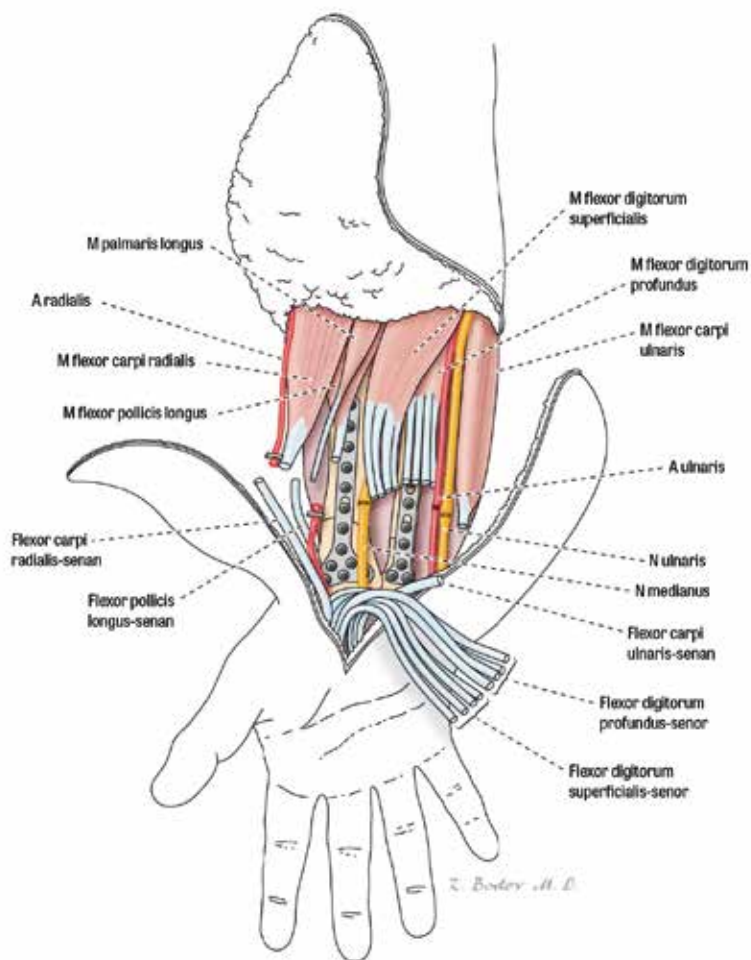
Psykologiska aspekter

Omfattande psykologisk utvärdering av potentiell recipient är nödvändig, men riktlinjer för standardiserad psykologisk utvärdering saknas [25, 26]. Patienten måste förstå information om förväntat resultat och risker samt vara införstådd med vikten av att följa instruktioner avseende kontroll, medicinering, postoperativ rehabilitering och särskilt följsamhet avseende immundämpande medicinering för att inte förlora funktion och/eller transplantat. Eventuell posttraumatisk stressproblematik efter amputationen måste vara löst. Patienten ska ha provat armprotes och hjälpmedel under minst ett år, och också ha en hög grad av motivation för att hantera eventuella komplikationer och biverkningar. Eftersom ingreppet fortfarande är ovanligt måste patienten kunna klara eventuell medial uppmärksamhet [25], något som visat sig efter den första genomförda handtransplantationen där urvalsprocessen inte var optimal.

Donationsprocessen och lagstiftning

En möjlig donator (givare) är en person som avlidit i total hjärninfarkt under pågående respiratorbehandling och som befunnits medicinskt lämplig som donator. Enligt svensk transplantationslag kan vilja att donera organ och/eller vävnad efter sin död visas på tre juridiskt likvärdiga sätt: a) nationellt donationsregister, b) donationskort eller c) muntlig information. Om den avlidna inte uttryckt någon vilja finns ett förmodat samtycke till donation, men närstående har vetorätt. Närstående ska alltid informeras, även om en känd viljeyttring finns. Ett särskilt medgivande för just en hand- eller underarmsdonation krävs inte, men anses viktigt med tanke på att kroppens yttre förändras.

Särskilda donationsansvariga sjuksköterskor och läkare är utbildade till att stödja såväl närstående som ordinarie vårdpersonal till möjlig organdonator (exempelvis genom närvaro på aktuell intensivvårdsavdelning), att delta i samtyckessamtal och som utredningsfunktion för transplantationskliniken. Detta möjliggör att en snabb screening av en potentiell handdonator kan genomföras genom tillgång till färgpalett och storleksmall, och efter samtycke kan snabb information förmedlas till respektive transplantationsgrupp. Donationsansvarig personal, som före samtalet med närstående säkerställt att tilltänkt donator är medicinskt lämplig och att inget annat förut-sägbart hinder finns (exempelvis negativ viljeyttring i donationsregister), informerar anhöriga om donation som en möjlighet. Information ges om att amputerad arm ersätts med en kosmetisk protes efter donationen, då närstående annars kan uppfatta ingreppet



som stympande. En förutsättning för donationen är att sekretess råder för donator och recipient.

Det kirurgiska ingreppet

Donatorsoperationen. Handdonationen får inte störa tillvaratagande av organ för livshotande tillstånd. Lämpligast tas donatorarmen genom exartikulation i armbågsleden (ca 30 minuter), med bibehållen hjärt-cirkulation och före tillvaratagande av andra organ. Donatorarmen perfunderas med kall Custodiol-lösning och prepareras omedelbart av ett separat team på en kylbädd för att minska risk för ischemiskador.

Operationsteknik – recipient. Operationstekniken vid handtransplantation är till stor del likartad den vid handreplantation. En teknisk fördel vid handtransplantation är att donatorshanden inte är skadad och att det finns ett överskott av vävnad. Operationen följer enligt ett förutbestämt protokoll för varje enskild patient [27, 28]. Den operationstekniska svårighetsgraden ökar och det postoperativa resultatet försämras ju mer proximal nivån är, vilket framför allt beror på nervträdarnas regenerationsavstånd till målorgan.

I Figur 1 visas schematiskt volara anatomiska strukturer som kopplas. Radius och ulna fixeras med plattor och skruvar. Huvudartärerna (a radialis och a ulnaris), minst tre stora vener, böj- och sträcksenor, samt-

Figur 1. Schematisk teckning som visar vilka volara strukturer som repareras vid en handtransplantation på distal underarmsnivå. För detaljer om operationsteknik hänvisas till texten.

Illustration: Zoltán Bodor

liga tre stora nervstammar (n medianus, n ulnaris och n radialis) och minst tre sensibla hudnervsuturer i tur och ordning. Postoperativt övervakas cirkulationen i handen noga. Patienten hålls antikoagulerad, smärtstillad, varm och cirkulatoriskt stabil för att undvika kärlspasm och trombos.

Immunsuppression

Livslång immunsupprimerande behandling krävs, vars negativa sidoeffekter ska vägas mot potentiella vinster [17, 29, 30]. Vid handtransplantation ingår hud och benmärg i transplantatet, där hud anses vara mer immunogent än övrig vävnad. En skillnad från solida organ är dock att man direkt, och visuellt, kan se om det uppstår en inflammatorisk process som tecken på avstötning.

Erfarenhetsmässigt kräver handtransplantation i

princip samma immunsuppression som transplantation av solida organ. Vid transplantationstillfället ges i allmänhet en induktionsbehandling med kraftigare immunsuppression (exempelvis IL-2-hämmare eller antitymocytglobulin). Underhållsbehandling består vanligen av trippelbehandling med kalcineurinhämmare, kortison och en antimetabolit, men variationer förekommer. Trots den immunhämmande behandlingen är avstötningsepisoder vanliga och kan uppträda även långt efter transplantationen. Orsaker till sena avstötningsepisoder är inte bara hudens immunogenitet, intensiv fysisk aktivitet eller trauma mot handen som aktiverar inflammation, utan även att patienten på eget bevåg minskar medicineringen. Långvarig immunsuppressiv behandling medför ökad risk för komplikationer och biverkningar som till exempel infektioner, tumörer, diabetes, hyperten-

TABELL 1. Sammanfattning av kända internationella erfarenheter av hand- och övre extremitetstransplantation till 2014. Tabell från Shores et al [35] med vederbörligt tillstånd.

Land	Centrum	Unilateral (antal patienter)	Bilateral (antal patienter)	Totalt antal händer	Antal förlorade händer	Mortalitet
Australien	Melbourne	1		1		
Österrike	Innsbruck	1	4	9		
Belgien	Bryssel	1		1		
Kina	6 centra	9	3	15	7	
Frankrike	Lyon	1	5	11	1	1 ^a
	Paris		1	2	2 ^a	
Tyskland	München		1	2		
Iran	Teheran	1		1		
Italien	Milano	3		3		
	Monza		1	2		
Malaysia	Selayang	1		1		
Mexiko	Mexico City		2	4	2	1
Polen	Wroclaw	5	1	7	1	
Spanien	Madrid		1	2		
	Valencia		3	6		
Turkiet	Ankara		1	2	2 ^a	1 ^a
	Antalya		3	6	2 ^a	1 ^a
Storbritannien	Leeds	1		1		
USA	Brigham and Women's Hosp, Mass		2	4	2 ^a	
	Emory, GA	1	1	3	2	
	Johns Hopkins Univ/Univ of Pittsburgh	2	4	10	1	
	Massachusetts General Hosp, Mass	1		1		
	University of Louisville, KY	7	1	9	1	
	UCLA	1		1	1	
	University of Pennsylvania		1	2		
Wilford Hall Medical Center, Texas	1		1			
Totalt		37	35	107	24	4

Isolerad övre extremitetstransplantation i Västeuropa, Australien och USA visar noll procent mortalitet och en övergripande graftöverlevnad på 90,5 procent per transplanterad extremitet.

^aSamtidig transplantation hand och annan region (ansikte eller nedre extremitet).

sion, hyperlipidemi, magbesvär och opportunistiska infektioner [31], vilket varje patient noggrant ska informeras om.

Postoperativ rehabilitering

För att uppnå goda resultat måste intensiv och frekvent träning av handfunktionen inledas tidigt och pågå under lång tid (minst två år). Aktiv träning av rörlighet för att förhindra stelhet och svullnad inleds tidigt i enlighet med principer vid handreplantation [32]. Man bör också beakta de förändringar som sker i hjärnan efter en amputation. En kortikal reorganisation inträder efter en amputation och ger en kraftig minskning av kortikal representation av hand/arm i motorisk och sensorisk area, medan närliggande (dvs amputationsstump och skuldra) kortikala områden ökar kraftigt i omfång [33]. Till skillnad från vid akut replantation efter amputation pågår kortikal reorganisation under minst en tvåårsperiod efter en transplantation [34]. Den motoriska och sensoriska kortikala aktivering [35] korrelerar till postoperativt patientupplevt funktionshinder [36].

Förväntade resultat

Bland 72 transplanterade patienter har 18 patienter (inklusive avlidna) förlorat sina transplanterade händer (totalt 24 händer, dvs 22 procent av handtransplantaten: 4 patienter pga död [8 händer], 3 patienter pga akut avstötning [5 händer] och 11 patienter pga kronisk rejektion/bristande behandlingsfölsamhet/vaskulär komplikation [11 händer]). En tredjedel av alla förluster (8 av 24 händer) har inträffat när händerna transplanterats i kombination med antingen ansikte (2 patienter) eller nedre extremitet (2 patienter) [37]. Kombinerade transplantationer är inte aktuella i Sverige. Vid isolerad handtransplantation har patientöverlevnaden varit 99 procent, och om akut kirurgisk komplikation räknas bort som dödsorsak för dessa pa-



Figur 2. Foto av en patient som skadades i en explosion 1994 och som handtransplanterades bilateralt år 2000 i Innsbruck. Bilden är tagen i samband med ett besök i Stockholm 2015. Publicerad med vederbörligt tillstånd från personen på bilden.

psykologiskt välmående och social acceptans betonas av patienten [40, 42]. Funktionella resultat som rörlighet, styrka och känsel beror på amputationsnivån och patientens förmåga till postoperativ handrehabilitering. Taktill och diskriminativ känsel utvecklas hos 90 respektive 82 procent av recipienterna, vilket är bättre än efter handreplantation [43, 44].

Den viktigaste vinsten med handtransplantation är att återfå upplevelse av »kroppslig helhet« [45] och god livskvalitet [23]. De flesta patienterna, i synnerhet bilateralt transplanterade, är, liksom patienter som genomgått replantation efter trauma [46], mycket nöjda med att ha återfått handfunktion. Efter operationen upplever patienter en ökad självkänsla, känslomässig stabilitet och bättre acceptans av den egna kroppen [23, 45] med mindre behov av andras hjälp vid vardagliga aktiviteter.

Hälsoekonomiska aspekter

Kostnaden för en handtransplantation med efterföljande immunterapi kan jämföras med kostnaden för en njurtransplantation (ca 600 000 svenska kronor första året och ca 140 000 följande år [opubl data]). Motsvarande kostnad för bilateral handtransplantation första året uppskattas till cirka 650 000 kronor [4]. Följande år sjunker kostnaden för immunsuppression på grund av att initial induktionsbehandling faller bort samt att underhållsdoser sjunker (ca 40 000 kronor/år). Ytterligare tillkommande kostnader är återbesök vid eventuell avstötningsepisod (troligt minst en gång första året), vaskulära komplikationer, infektioner och sekundära kirurgiska åtgärder.

Kostnader ska också beaktas för en icke-kirurgisk behandling (dvs ingen transplantation) där bilateralt amputerade patienter på grund av nedsatt funktion är beroende av daglig assistans (uppskattad årlig kostnad för assistans 850 000 kronor, där utgifter för omfattande och obetald assistans av närstående och familj inte är medräknade). Efter en bilateral handtransplantation förväntas patientens behov av assistans minska kraftigt eller upphöra helt. Samhällskostnaden för handtransplantation borde därför

»Samhällskostnaden för handtransplantation borde därför kunna betalas i enbart minskade assistanskostnader.«

tienter så har inga ytterligare dödsfall rapporterats [37, 38]. Den långsiktiga överlevnaden av transplantatet vid isolerade handtransplantationer är 83 procent per patient eller 88 procent per extremitet [37] (Tabell 1).

Handtransplantationer har gjorts unilateralt, men de största funktionella vinsterna, inkluderande psykosociala variabler, uppnås vid bilaterala ingrepp [17, 23, 39, 40, 41] (Figur 2). Patienten har ofta stora förväntningar på funktionell prestation och förbättrat utseende, och funktion anses oftast av patienten vara viktigare än utseende. Individuella förväntningar varierar mycket bland intervjuade handamputerade personer inför eventuell transplantation. Förbättrad känsel,

kunna betalas i enbart minskade assistanskostnader. Om patienten också kan återgå till arbete är kostnaderna kraftigt kompenenserade.

Kostnadsanalyser i relation till livskvalitet för handtransplantation har presenterats från USA [29, 47]. Kvalitetsjusterade levnadsår (quality-adjusted life years, QALY) är vid unilateral transplantation högre för protes än för transplantation, men vid dubbelsidig transplantation högre för transplantation än för protes. Handtransplantation kommer i Sverige att bli aktuell för ytterst få patienter (kanske en patient vartannat år), och den samhällsekonomiska bördan lär bli liten och ska vägas mot de förväntade vinsterna för den enskilde patienten.

Nationellt samarbete

Handtransplantation har från första början varit ett kontroversiellt ingrepp. Man har ifrågasatt att friska patienter utsätts för livslång immunterapi, inte för att rädda liv utan för att minska funktionshinder och öka livskvalitet. Allteftersom fler patienter opereras internationellt med goda resultat avseende funktion, känsel och psykologisk anpassning har intresse väckts för ingreppet även i Sverige. Utmaningen är inte i första hand den kirurgiska tekniken, utan urvalet av lämpliga patienter och logistiken kring behandlingsförloppet. En donation av hand/arm får inte störa donationen av livsviktiga organ.

För att införa handtransplantation som ett behandlingsalternativ i Sverige har tvärprofessionella arbetsgrupper med specialkompetens inom hand- och transplantationskirurgi, organdonation, handrehabilitering, transplantationsimmunologi, infektion, psykologi samt armproteskompetens skapats i Göteborg och Stockholm. Ett nationellt nätverk, Nationella nätverket för handtransplantation (NNH), har skapats för att underlätta nationell samverkan och för att säkerställa lika vård i hela landet även om det kirurgiska ingreppet endast ska utföras på två sjukhus, uppskattningsvis om ett år. Ett skandinaviskt samarbete kan vara lämpligt i en nära framtid. ○

»Utmaningen är i första hand inte den kirurgiska tekniken, utan urvalet av lämpliga patienter och logistiken kring behandlingsförloppet.«

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Artikelförfattarna representerar Nationella nätverket för handtransplantation (NNH) där också Erik Berglund, Stockholm, Peter Axelsson, Göteborg, Simon Farnebo, Linköping, Bertil Vinnars, Uppsala, Kurt Pettersson, Örebro samt Hans-Eric Rosberg, Jerker Brandt och Peter Scherman, Malmö, har deltagit.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EM4I*

SUMMARY

English summary: Hand transplantation in Sweden – preparations under way

Some patients with a uni- or bilateral hand- or forearm amputation cannot use a hand prosthesis, although high-tech prostheses have been developed. A hand transplantation, particularly for those with bilateral amputations, may be an alternative solution. In a hand-transplanted patient, grip function, strength, sensibility and subsequent improved quality of life can be restored. Risks related to immunosuppression must be balanced by expected benefits, and thorough selection of patients has to be performed from both medical and psychological point of view. Therefore, a national network has been established in Sweden to achieve coordination with the needed competence.

REFERENSER

1. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet*. 1999;353(9161):1315-20.
2. Tintle SM, Potter BK, Elliott RM, et al. Hand transplantation. *JBJS Rev*. 2014;2(1).
3. Breidenbach WC, Meister EA, Turker T, et al. A methodology for determining standard of care status for a new surgical procedure: hand transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):367-73.
4. Nachemson A, Fredrikson P, Jivegård L, et al. Hand transplantation following amputation due to non-malignant indications. Göteborg: HTA-centrum, Västra Götalandsregionen; 2016. HTA-rapport 2016:91.
5. Almström C, Herberts P, Körner L. Experience with Swedish multi-functional prosthetic hands controlled by pattern recognition of multiple myoelectric signals. *Int Orthop*. 1981;5(1):15-21.
6. Sörbye R. Myoelectric prosthetic fitting in young children. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(148):34-40.
7. Tsikandylakis G, Berlin Ö, Brånemark R. Implant survival, adverse events, and bone remodeling of osseointegrated percutaneous implants for trans-humeral amputees. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(10):2947-56.
8. Ortiz-Catalan M, Brånemark R, Håkansson B, et al. On the viability of implantable electrodes for the natural control of artificial limbs: review and discussion. *Biomed Eng Online*. 2012;11:33.
9. Jönsson S, Caine-Winterberger K, Brånemark R. Osseointegration amputation prostheses on the upper limbs: methods, prosthetics and rehabilitation. *Prosthet Orthot Int*. 2011;35(2):190-200.
10. Antfolk C, D'Alonzo M, Rosén B, et al. Sensory feedback in upper limb prosthetics. *Expert Rev Med Devices*. 2013;10(1):45-54.
11. Wijk U, Carlsson I. Forearm amputees' views of prosthesis use and sensory feedback. *J Hand Ther*. 2015;28(3):269-77; quiz 78.
12. Ortiz-Catalan M, Håkansson B, Brånemark R. An osseointegrated human-machine gateway for long-term sensory feedback and motor control of artificial limbs. *Sci Transl Med*. 2014;6(257):257re6.
13. Li Y, Brånemark R. Osseointegrated prostheses for rehabilitation following amputation: the pioneering Swedish model. *Unfallchirurg*. 2017;120(4):285-92.
14. Foroohar A, Elliott RM, Kim TW, et al. The history and evolution of hand transplantation. *Hand Clin*. 2011;27(4):405-9.
15. Petruzzo P, Dubernard JM. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update on the French program. *Hand Clin*. 2011;27(4):411-6, vii.
16. Kaufman CL, Breidenbach W. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update from the Louisville hand transplant program. *Hand Clin*. 2011;27:417-21.
17. Alolabi N, Chuback J, Grad S, et al. The utility of hand transplantation in hand amputee patients. *J Hand Surg Am*. 2015;40(1):8-14.
18. Khalifian S, Brazio PS, Mohan R, et al. Facial transplantation: the first 9 years. *Lancet*. 2014;384(9960):2153-63.
19. Kanitakis J, Petruzzo P, Gazarian A, et al. Premalignant and malignant skin lesions in two recipients of vascularized composite tissue allografts (face, hands). *Case Rep Transplant*. 2015;2015:356459.
20. Dumont M, Sann L, Gazarian A. Bilateral hand transplantation: supporting the patient's choice. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(2):147-51.
21. Elias N, Cosimi AB, Kawai T. Clinical trials for induction of renal allograft tolerance. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(4):406-11.
22. Chandran S, Feng S. Current status of tolerance in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(6):591-601.
23. Salminger S, Sturma A, Roche AD, et al. Functional and psychosocial outcomes of hand transplantation compared with prosthetic fitting in below-elbow amputees: a multicenter cohort study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162507.
24. Momeni A, Chang B, Levin LS. Technology and vascularized composite allotransplantation (VCA)-lessons learned from the first bilateral pediatric hand transplant. *J Mater Sci Mater Med*. 2016;27(11):161.
25. Kunnig M, Jowsey SG, Rumpold G, et al. The psychological assessment of candidates for reconstructive hand transplantation. *Transpl Int*. 2012;25(5):573-85.
26. Jowsey-Gregoire S, Kunnig M. Standardizing psychosocial assessment for vascularized composite allotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(5):530-5.
27. Iglesias M, Butron P, Moran-Romero M, et al. Bilateral forearm transplantation in Mexico: 2-year outcomes. *Transplantation*. 2016;100(1):233-8.
28. Azari KK, Imbriglia JE, Goitz RJ, et al. Technical aspects of the recipient operation in hand transplantation. *J Reconstr Microsurg*. 2012;28(1):27-34.
29. Chung KC, Oda T, Sadaoui-Konefka D, et al. An economic analysis of hand transplantation in the United States. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(2):589-98.
30. Landin L, Bonastre J, Casado-Sanchez C, et al. Outcomes with respect to disabilities of the upper limb after hand allograft transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2012;25(4):424-32.
31. Brenner MJ, Tung TH, Jensen JN, et al. The spectrum of complications of immunosuppression: is the time right for hand transplantation? *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(10):1861-70.
32. Lundborg G, Rosén B. Hand function after nerve repair. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007;189(2):207-17.
33. Björkman A. Cerebral reorganization after nerve injury. I: Dahlin LB, Leblebicioğlu G, editors. *Current treatment of nerve injuries and disorders*. Zürich: *Palme Publications*; 2013. p. 81-92.
34. Brenneis C, Löscher WN, Egger KE, et al. Cortical motor activation patterns following hand transplantation and replantation. *J Hand Surg Br*. 2005;30(5):530-3.
35. Neugroschl C, Denolin V, Schuind F, et al. Functional MRI activation of somatosensory and motor cortices in a hand-grafted patient with early clinical sensorimotor recovery. *Eur Radiol*. 2005;15(9):1806-14.
36. Hernandez-Castillo CR, Aguilera-Castañeda E, Iglesias M, et al. Motor and sensory cortical reorganization after bilateral forearm transplantation: four-year follow up fMRI case study. *Magn Reson Imaging*. 2016;34(4):541-4.
37. Shores JT, Brandacher G, Lee WP. Hand and upper extremity transplantation: an update of outcomes in the worldwide experience. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(2):351e-60e.
38. Breidenbach WC, Meister EA, Becker GW, et al. A statistical comparative assessment of face and hand transplantation outcomes to determine whether either meets the standard of care threshold. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):214e-22e.
39. Bernardon L, Gazarian A, Petruzzo P, et al. Bilateral hand transplantation: functional benefits assessment in five patients with a mean follow-up of 7.6 years (range 4-13 years). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(9):1171-83.
40. Singh M, Oser M, Zinser J, et al. Psychosocial outcomes after bilateral hand transplantation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(10):e533.
41. Singh M, Sisk G, Carty M, et al. Functional outcomes after bilateral hand transplantation: a 3.5-year comprehensive follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):185-9.
42. Jensen SE, Butt Z, Heinemann AW, et al. Perception of the risks and benefits of upper limb transplantation among individuals with upper limb amputations. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(5):979-87.
43. Ninkovic M, Weissenbacher A, Gabl M, et al. Functional outcome after hand and forearm transplantation: what can be achieved? *Hand Clin*. 2011;27(4):455-65, viii-ix.
44. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation*. 2010;90(12):1590-4.
45. Chelmoński A, Kowal K, Jablecki J. The physical and psychosocial benefits of upper-limb transplantation: a case series of 5 Polish patients. *Ann Transplant*. 2015;20:639-48.
46. Rosberg HE. Disability and health after replantation or revascularisation in the upper extremity in a population in southern Sweden - a retrospective long time follow up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:73.
47. Johnson SP, Chung CK. Discussion: a methodology for determining standard of care status for a new surgical procedure: hand transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):374-5.