

Opieka nad pacjentem po przeszczepieniu wątroby

Olga Tronina

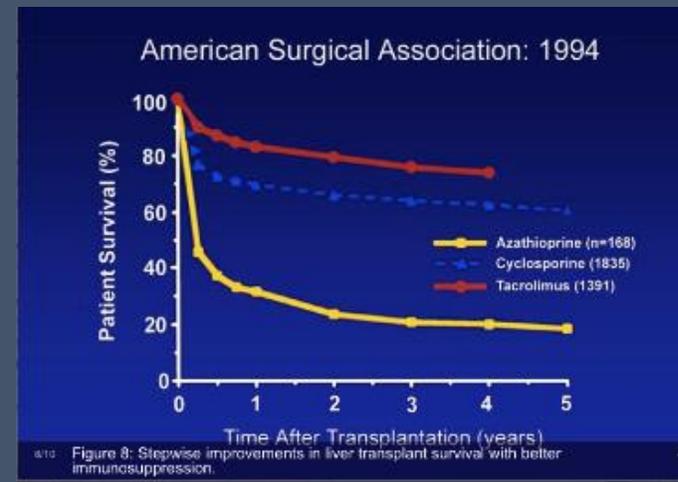
Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych

Najważniejsze daty w historii transplantacji wątroby

- 1963 r, Denver, Profesor **Thomas Starzl** wykonuje pierwszą w świecie próbę przeszczepienia wątroby
- W lipcu 1967 r , ten sam operator, dokonuje pierwszej udanej transplantacji wątroby
- Dopiero w 1983r zabieg przeszczepienia wątroby zakwalifikowano jako pełnoprawny zabieg terapeutyczny
- 1987r, Szczecin, Profesor Stanisław Zieliński wykonuje pierwsze nieudane przeszczepienie wątroby w Polsce
- Pierwsze udane przeszczepienie u dziecka wykonał 1990r Profesor **Piotr Kaliciński** w Centrum Zdrowia Dziecka, a u dorosłego w 1994r Profesor **Bogdan Michałowicz** i Docent **Jacek Pawlak** w CSK WUM w Warszawie
- 1999r, Warszawa, pierwsze udane przeszczepienie fragmentu wątroby od dawcy spokrewnionego, Profesor **Marek Krawczyk** i Profesor **Piotr Kaliciński**



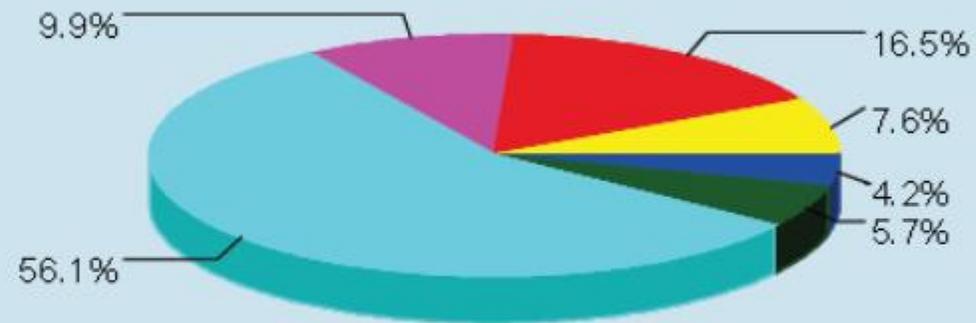
W



Wprowadzenie do leczenia immunosupresyjnego cyklosporyny zwiększyło przeżywalność pacjentów po transplantacji wątroby i wpłynęło na rozkwit programu jej przeszczepienia

Primary Disease Leading to Liver Transplantation in Europe

N = 119,803 (1988-2015)



Acute hepatic failure : 9048
Cirrhosis : 67208

Cancers : 19756
Metabolic disease : 6870

Cholestatic-Cong disease : 11874
Other disease : 5047

Details of Other Main Diseases :

Other liver diseases-unprecised	2246
Benign liver tumors or Polycystic dis	1658
Budd Chiari	1020
Parasitic disease	91
Hepatopulmonary syndrome	18
TPN-induced cholestasis	11
HIV	1
Microangiopathy	1
Small for size syndrom	1

Cirrhosis as Primary Disease in Europe

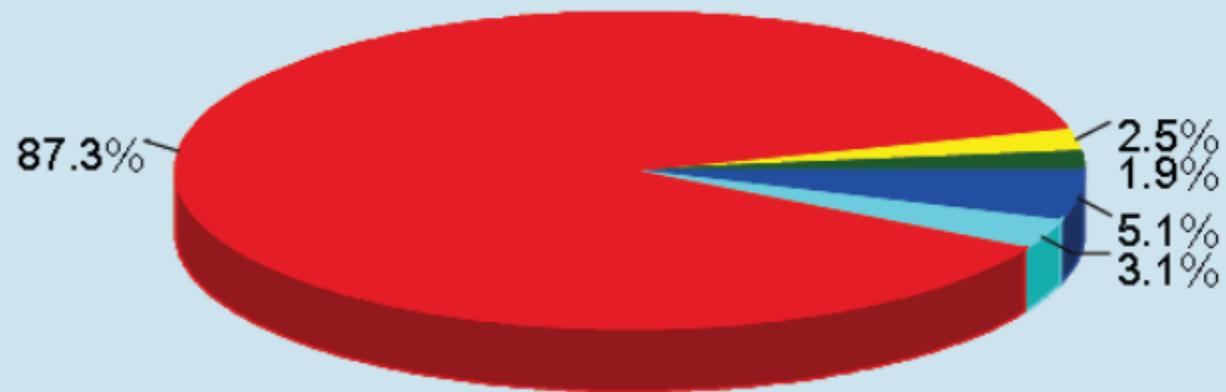
N = 67,208 (1988-2015)



Alcoholic cirrhosis : 22574	Autoimmune Cirrhosis : 2754
Cryptogenic (unknown) cirrhosis : 5259	Other cirrhosis : 2619
Primary biliary cirrhosis : 5661	Secondary biliary cirrhosis : 909
Viral+Alcoholic cirrhosis : 2617	Virus related cirrhosis : 24815

Hepato-Biliary Cancer as Primary Disease in Europe

N = 19,754 (1988-2015)



Carcinoma biliary tract : 376
Metastases : 612

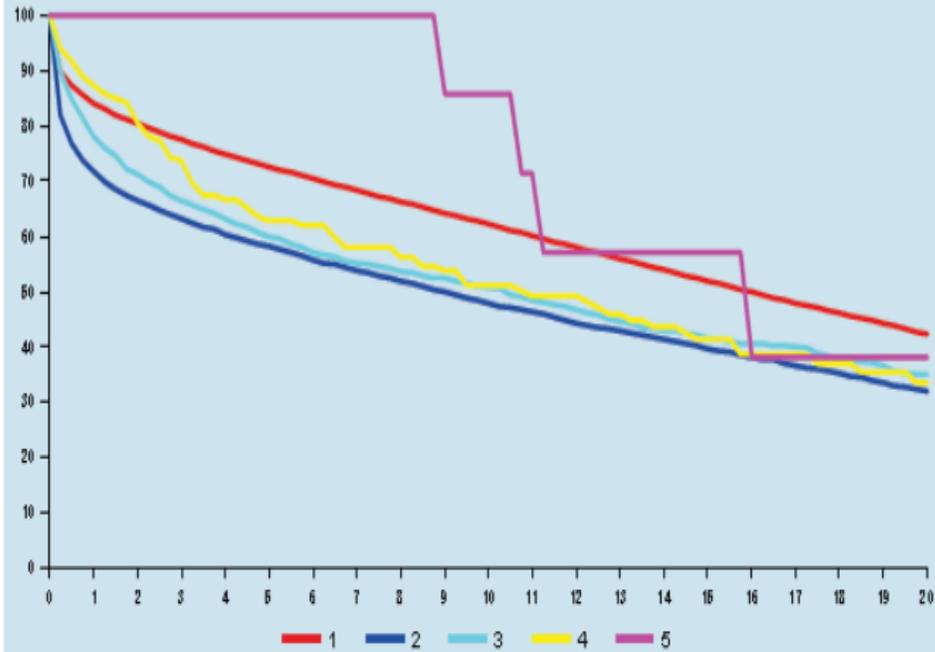
Cholangiocellular carcinoma : 500
Other cancers : 1014

Hepatocellular carcinoma : 17252



Patient Survival vs Number of LT Per Patient N = 120,116 (1988-2015)

Global Log Rank p = <0.0001



Details : Log rank p

		proba
1	2	<0.0001
1	3	<0.0001
1	4	0.006
1	5	0.65
2	3	0.004
2	4	0.39
2	5	0.25
3	4	0.95
3	5	0.32
4	5	0.24

Survival%

Number of LT per patient	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
1	84%	77%	73%	66%	62%	58%	54%	50%	46%	42%
2	72%	63%	58%	52%	48%	44%	41%	38%	35%	32%
3	78%	66%	60%	54%	51%	47%	43%	41%	38%	35%
4	87%	74%	63%	56%	51%	49%	44%	39%	37%	34%
5	100%	100%	100%	100%	86%	57%	57%	38%	38%	38%

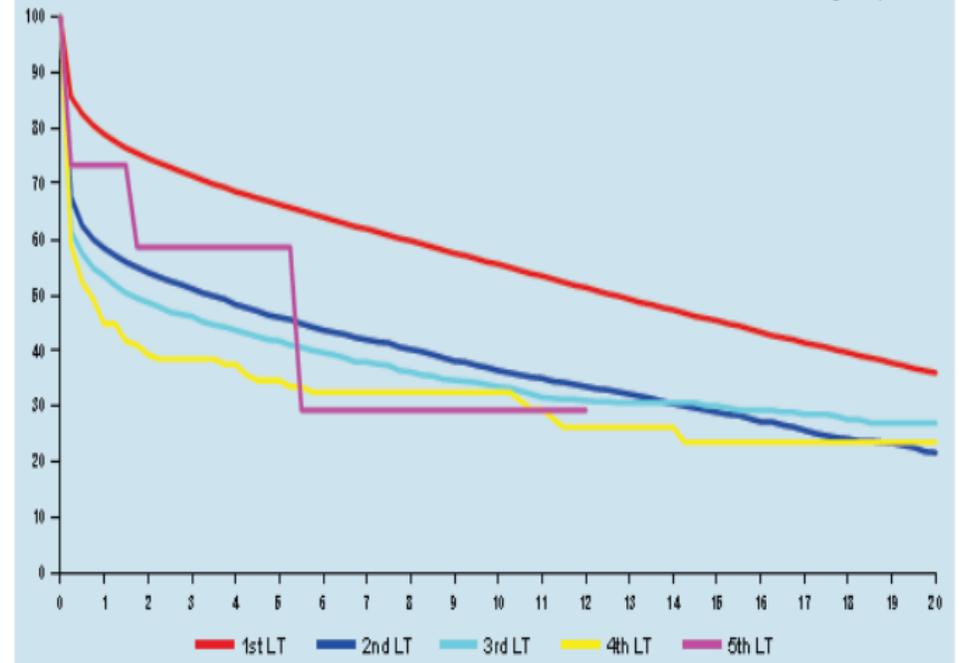
Number of exposed patients

	Total	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
1	108670	78096	58274	46371	29951	22401	16168	11276	7508	4609	2748
2	10152	6475	4944	4040	2886	2260	1711	1300	926	644	458
3	1152	875	702	593	475	418	345	263	213	161	118
4	134	116	96	80	66	55	46	39	27	23	18
5	8	8	8	7	7	6	4	4	2	2	2



Graft Survival vs Number of The LT N = 133,411 (1988-2015)

Global Log Rank p = <0.0001



Details : Log rank p

		proba
1stLT	2ndLT	<0.0001
1stLT	3rdLT	<0.0001
1stLT	4thLT	<0.0001
1stLT	5thLT	0.23
2ndLT	3rdLT	0.026
2ndLT	4thLT	0.013
2ndLT	5thLT	0.27
3rdLT	4thLT	0.14
3rdLT	5thLT	0.65
4thLT	5thLT	0.43

Survival%

Rang Th	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
1st LT	79%	71%	66%	60%	55%	51%	47%	43%	40%	36%
2nd LT	58%	51%	46%	40%	36%	33%	30%	27%	24%	22%
3rd LT	53%	46%	42%	36%	33%	31%	31%	29%	28%	27%
4th LT	45%	38%	35%	33%	33%	26%	26%	24%	24%	24%
5th LT	73%	59%	59%	29%	29%	29%				

Number of exposed patients

	Total	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
1st LT	120314	81775	60510	46939	30905	23051	16598	11552	7689	4714	2748
2nd LT	11608	5531	3951	3035	1954	1421	1004	704	445	290	184
3rd LT	1335	629	456	351	245	190	145	116	83	54	26
4th LT	146	59	43	33	25	21	13	10	4	3	3
5th LT	8	5	3	2	1	1	0	0	0	0	0



Główne wskazania do przeszczepienia wątroby u dorosłych

- **Marskość:**
 - pozapalna na tle wirusowych zapaleń HBV, HCV
 - alkoholowa choroba wątroby (wyklucza: czynny alkoholizm i zespół zależności alkoholowej)
 - autoimmunologiczna marskość wątroby
 - cholestatyczne choroby wątroby (pierwotne zapalenie żółciowe, pierwotne sklerotyzujące zapalenie dróg żółciowych)
- **metaboliczne choroby wątroby** (choroba Wilsona, hemochromatoza, niedobór alfa1-antytrypsyny)
- **piorunująca niewydolność wątroby** (zatrucie paracetamolem lub innymi lekami hepatotoksycznymi, zatrucie muchomorem sromotnikowym, piorunujące WZW B, ostra dekompensacja choroby Wilsona, inne przyczyny ostrej niedomogi funkcji wątroby)
- **guzy wątroby** (rak wątrobowokomórkowy, hepatoblastoma, torbielowatość, naczyniaki)
- **inne**, np. zakrzepica tętnicy wątrobowej, zespół Budd Chiari'ego, HELP, marskość kryptogenna
- **niewydolność narządu przeszczepionego**

Pytanie sprawdzające 1

Wskaż zdanie nieprawdziwe :

- a) cholangiocarcinoma jest najczęstszym wskazaniem do przeszczepienia wątroby z przyczyn onkologicznych
- b) wprowadzenie do schematów leczenia immunosupresyjnego inhibitora kalcyneuryny poprawiło rokowanie po transplantacji i przyczyniło się do dalszego rozkwitu programu przeszczepienia
- c) alkoholowa marskość wątroby jest jednym z najczęstszych wskazań do przeszczepienia wątroby
- d) podstawowym schematem leczenia immunosupresyjnego we wczesnym okresie po transplantacji wątroby jest: prednizon, tacrolimus i pochodna kwasu mykofenolowego

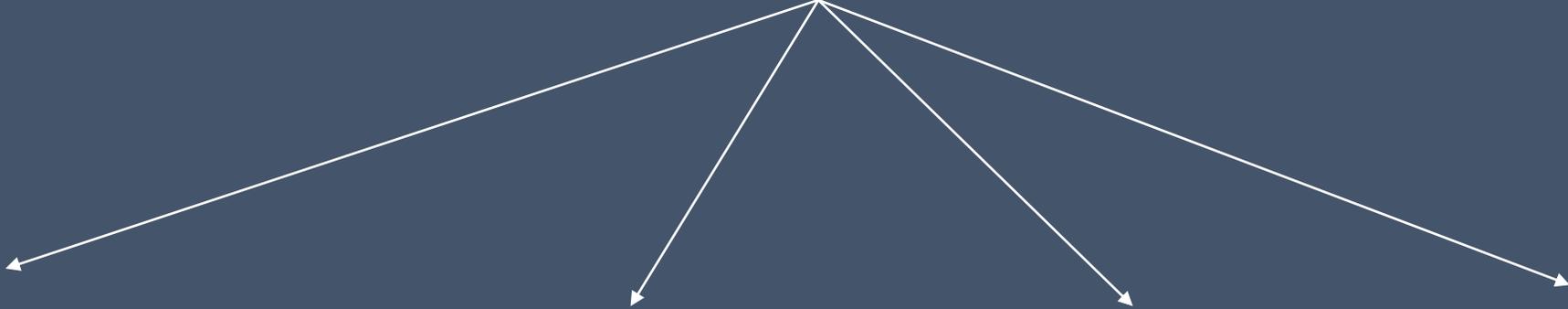
Tabela 1. Przyczyny pogorszenia czynności przeszczepionej wątroby

Przyczyna	Badanie
Zakrzep tętnicy wątrobowej (HAT) lub jej zwężenie (HAS)	Usg dopplerowskie, angio-CT
Powikłania żółciowe: zacieki, zwężenie	USG, cholangio-NMR, ECPW
Odrzucanie ostre, przewlekłe	Wywiad, biopsja wątroby, DSA
Zakażenie CMV, EBV	CMV-DNA(PCR), EBV DNA(PCR)
Nawrót HCV, HBV, PSC, PBC, AIH, NAFLD	HCV RNA(PCR), HBV DNA(PCR), panel wzw, autoprzeciwciała, IgG, biopsja wątroby, FibroScan
Hepatotoksyczność leków: IK, PSI i innych substancji (alkohol)	Wywiad, stężenie IK, PSI w krwi pełnej, INTERAKCJE, stężenie alkoholu etylowego we krwi
Cholestaza czynnościowa	Wywiad, wykluczenie innych przyczyn cholestazy
Posocznica	Posiew krwi, CRP, prokalcytonina, antygeny grzybicze
Wstrząs	Badania jak w diagnostyce przyczyn wstrząsu
Nowotwory: nawrót, <i>de novo</i> , przerzuty	USG, MRI, CT, AFP, Ca19-9, kolonoskopia, gastroskopia, ECPW

Główne problemy

- odrzucanie przeszczepionego narządu
- nawrót choroby podstawowej
- powikłania naczyniowe
 - tętnica wątrobowa, żyła wrotna, żyły wątrobowe
- powikłania żółciowe
- przewlekła choroba nerek
- zanik kostny
- zakażenia
 - bakteryjne, grzybicze, wirusowe
- powikłania sercowo–naczyniowe
 - otyłość, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze

Odrzucanie przeszczepu



```
graph TD; A[Odrzucanie przeszczepu] --> B[nadostre  
minuty]; A --> C[ostre przyspieszone  
24 godz]; A --> D[ostre  
dni, tygodnie]; A --> E[przewlekłe  
lata];
```

nadostre
minuty

ostre przyspieszone
24 godz

ostre
dni, tygodnie

przewlekłe
lata

Ostre odrzucanie przeszczepu

objawy

- ✓ brak objawów
- ✓ niespecyficzne - stany podgorączkowe,
 - dolegliwości bólowe w prawym podżebrzu
 - rozbiecie
 - powiększenie wątroby

rozpoznanie

- ✓ biopsja wątroby

- odrzucanie komórkowe

ocena indeksu aktywności odrzucania **RAI** (rejection activity index)
RAI 4-5 – odrzucanie o niewielkim nasileniu, **RAI 6-7** o umiarkowanym,
RAI 8-9 o znacznym

- **odrzucanie zależne od przeciwciał**- gromadzenie złogów składowej 4d dopełniacza, obecne przeciwciała przeciwko antygenom HLA dawcy DSA

leczenie

- ✓ zwiększenie podstawowej immunosupresji
- ✓ wlewy metylprednizolonu
- ✓ w odrzucaniach zależnych od przeciwciał lub sterydoopornych: ATG, OKT3, immunoglobuliny, bortezomib, immunoglobuliny, plazmaferezy

Powikłania żółciowe

powikłanie	komentarz
Zaciek żółci	<ul style="list-style-type: none">✓ wczesny okres po transplantacji, czynnik ryzyka zwężenia dróg żółciowych✓ Leczenie: stentowanie dróg żółciowych na około 2 miesiące- do czasu wygojenia uszkodzenia; duże zbiorniki (biloma)- drenaż i antybiotykoterapia
Zwężenie pżw w miejscu zespolenia	<ul style="list-style-type: none">✓ 80% zwężeń✓ Leczenie: balonizacja zwężenia i stentowanie
Zwężenie pżw poza miejscem zespolenia	<ul style="list-style-type: none">✓ w przebiegu zaburzeń ukrwienia np. u pacjenta z zakrzepicą tętnicy wątrobowej lub w nawrocie PSC✓ Leczenie: balonizacja, sfinkterotomia ze stentowaniem✓ Zwężenie oporne na stentowanie wymaga wytworzenia przewodowo-jelitowego
Kamica Dysfunkcja zwieracza Oddiego	ubytki wypełnienia w ECPW poszerzony pżw
Hemobilia	<ul style="list-style-type: none">✓ powikłanie po biopsji przezskórnej oraz przezskórnej przezwątrobowej cholangiografii✓ Leczenie zachowawcze, rzadko angiografia z embolizacją
Zespół się złuszczających dróg żółciowych (biliary cast syndrome)	częściej w przypadku wydłużonego czasu ciepłego niedokrwienia

Nawrót choroby podstawowej

Table 5. Service coverage indicators for the core interventions of the Global Health Sector Strategy (GHSS) on viral hepatitis: 2015 baseline and targets

Interventions	Indicator	2015 baseline	Targets	
			2020	2030
1 Hepatitis B vaccination	HEPB3 coverage	84%	90%	90%
2 HBV PMTCT ^a	HEP vaccine birth dose coverage	39%	50%	90%
3 Blood safety	Donations screened with quality assurance	97%	95%	100%
	Injection safety	Proportion of unsafe injections	5%	0%
4 Harm reduction	Syringes & needles distributed/PWID/year	27	200	300
5 Testing services	% HBV-infected diagnosed	9%	30%	90%
	% HCV-infected diagnosed	20%	30%	90%
Treatment	% diagnosed with HBV on treatment	8% ^b	— ^c	80% ^d
	% diagnosed with HCV started on treatment	7% ^b	— ^c	80% ^d

HEPB3: three doses of hepatitis B vaccine, PMTCT: prevention of mother-to-child transmission; PWID: person who injects drugs

Source: WHO, including commissioned work, United Nations, UNICEF and one published study (73)

- ^a Interventions to prevent the mother-to-child transmission of HBV
- ^b Less than 20% of persons living with HBV infection are eligible for treatment with antinucleos(t)ides available today.
- ^c 5 million treated for HBV and 3 million treated for HCV (cumulative targets)
- ^d Of those eligible for treatment

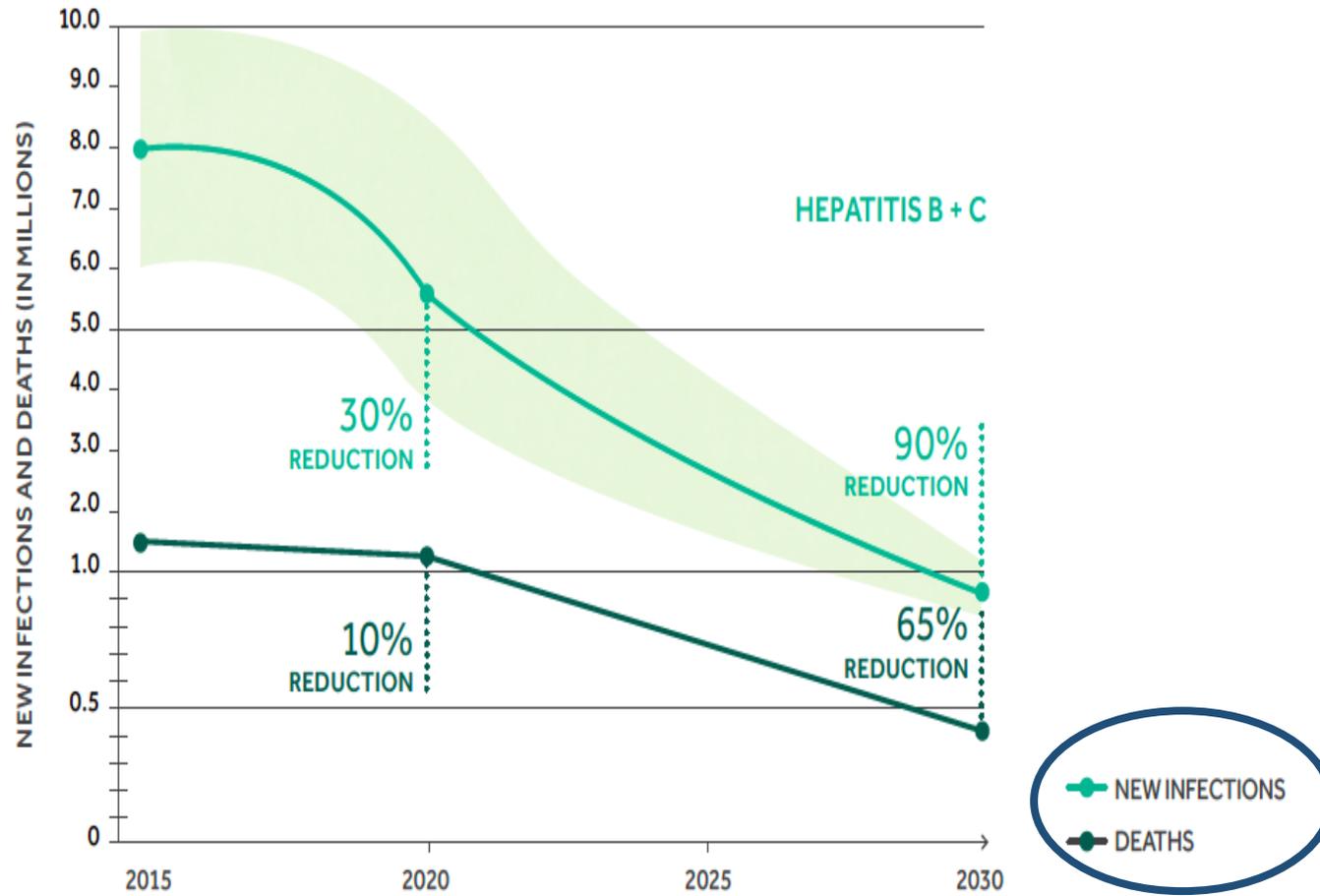
GLOBAL HEALTH
SECTOR STRATEGY
ON VIRAL
HEPATITIS,
2016–2021





**GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY
ON VIRAL HEPATITIS, 2016–2021**

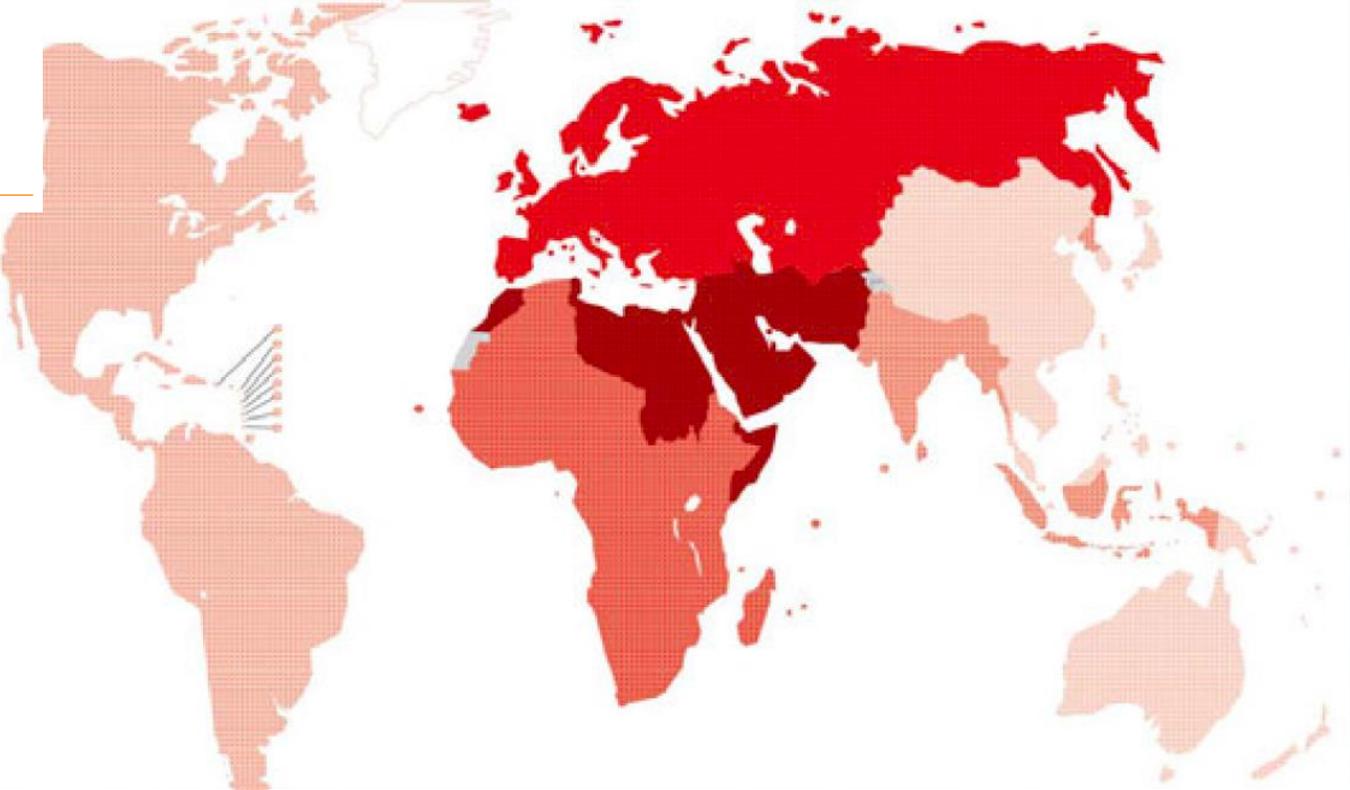
Figure 6. Targets for reducing new cases of and deaths from chronic viral hepatitis B and C infection



WZW C

71

MILLION PERSONS
WORLDWIDE ARE
LIVING WITH HCV



World Health
Organization

HCV

anty HCV < 1%

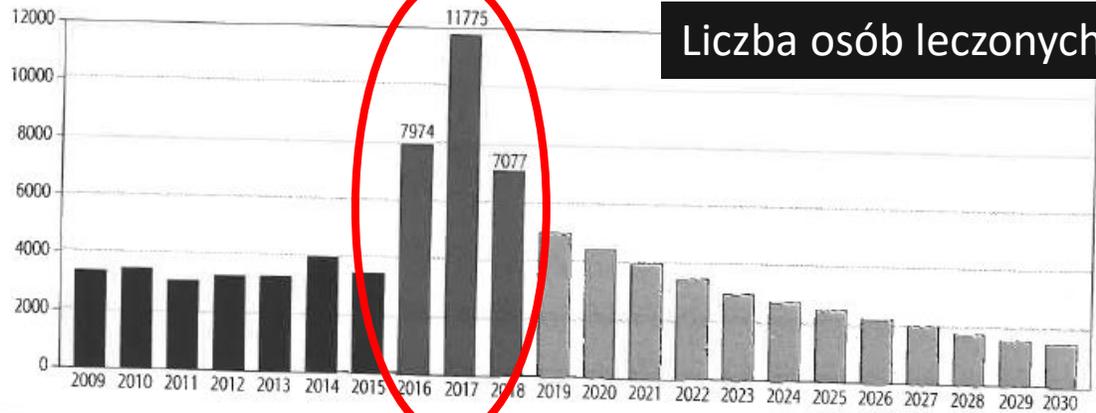
czynnie zakażonych HCV 0,4-0,5%
około 150.000 osób

PGE HCV 2018/ PZH

Przedstawione dane obecnie mogą być zawyżone.

Badania przesiewowe z ostatnich miesięcy wykazują seroprewelencję, czyli dodatnie przeciwciała anty HCV u $\leq 0,5\%$ populacji. Wśród osób z dodatnimi przeciwciałami 30-50% jest czynnie zakażonych i ma dodatni materiał genetyczny HCV PCR.

Liczba osób leczonych z powodu HCV w Polsce



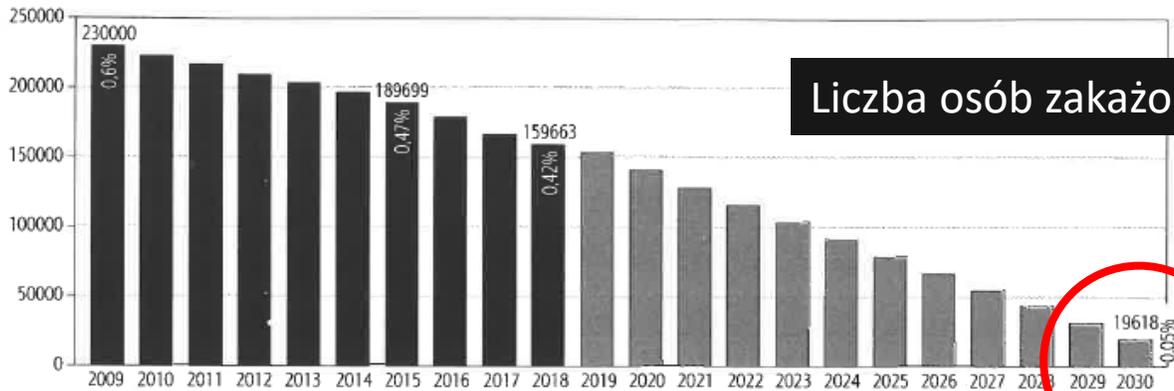
RYCINA 2. Liczba osób leczonych z powodu zakażenia HCV w Polsce w latach 2009–2018 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (czarne słupki), w latach 2016–2018 na podstawie wartości kontraktu, sprzedaży i kosztu każdego rodzaju terapii (NFZ i producenci) z zachowaniem proporcji ich stosowania w badaniu EpiTer-2 (ciemnoszare słupki) oraz według prognoz na lata 2019–2030 (jasnoszare słupki)

Rok 2017 > 11 tys. leczonych pacjentów, w kolejnych latach istotnie mniej, co nie wynika z braku możliwości leczenia.

Bezpłatne leki w programach terapeutycznych NFZ są dostępne dla każdego, w poradniach chorób zakaźnych nie ma kolejek.

Problem wynika z małej wykrywalności nowych przypadków WZW C.

Liczba osób zakażonych HCV w Polsce

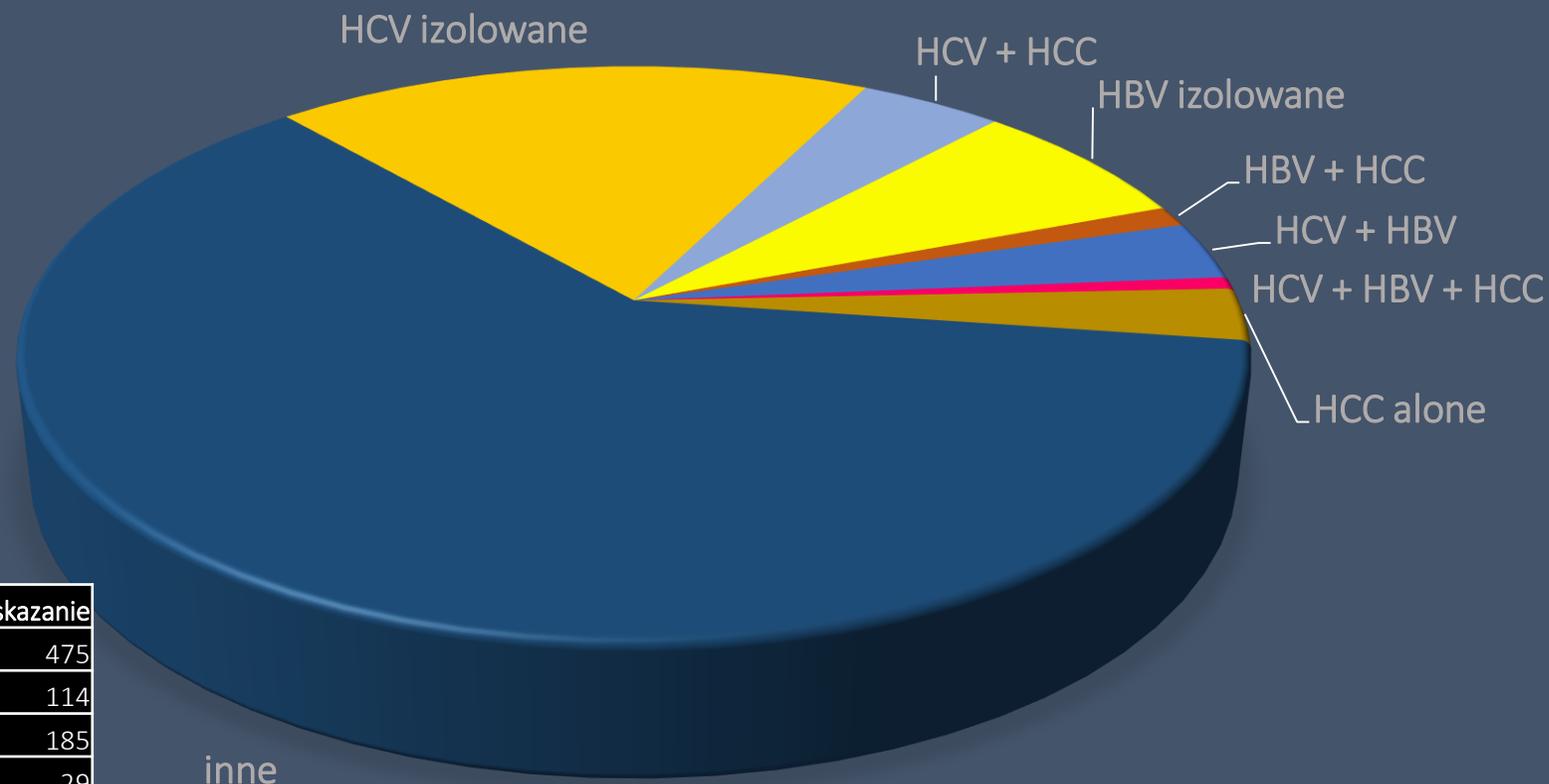


RYCINA 3. Liczba osób zakażonych HCV (HCV RNA-dodatni) w Polsce w latach 2009–2018, szacowana z uwzględnieniem dynamiki wynikającej z dotychczasowych badań (czarne słupki) oraz prognoza na lata 2019–2030 przy założeniu interwencji od 2020 r. w postaci narodowego programu badań przesiewowych zwiększającego liczbę rozpoznania zakażenia HCV (szare słupki). Podane dodatkowo wartości procentowe stanowią odsetek osób zakażonych w populacji ogólnej Polski

Zakładając, że każdego roku w Polsce leczonych byłoby około 12.000 zakażonych WZW C, pozwoliłoby to w ciągu 10 lat (czyli do 2030r zgodnie z prognozami WHO) niemal całkowicie wyeliminować problem WZW C w Polsce

Perspektywy eliminacji WZW C w Polsce
R. Flisiak Hepatologia 2019

Wskazania do LTx (Polska) do 2015 roku



	wskazanie
HCV izolowane	475
HCV + HCC	114
HBV izolowane	185
HBV + HCC	29
HCV + HBV	83
HCV + HBV + HCC	17
HCC izolowane	74
inne	1552
całość	2529

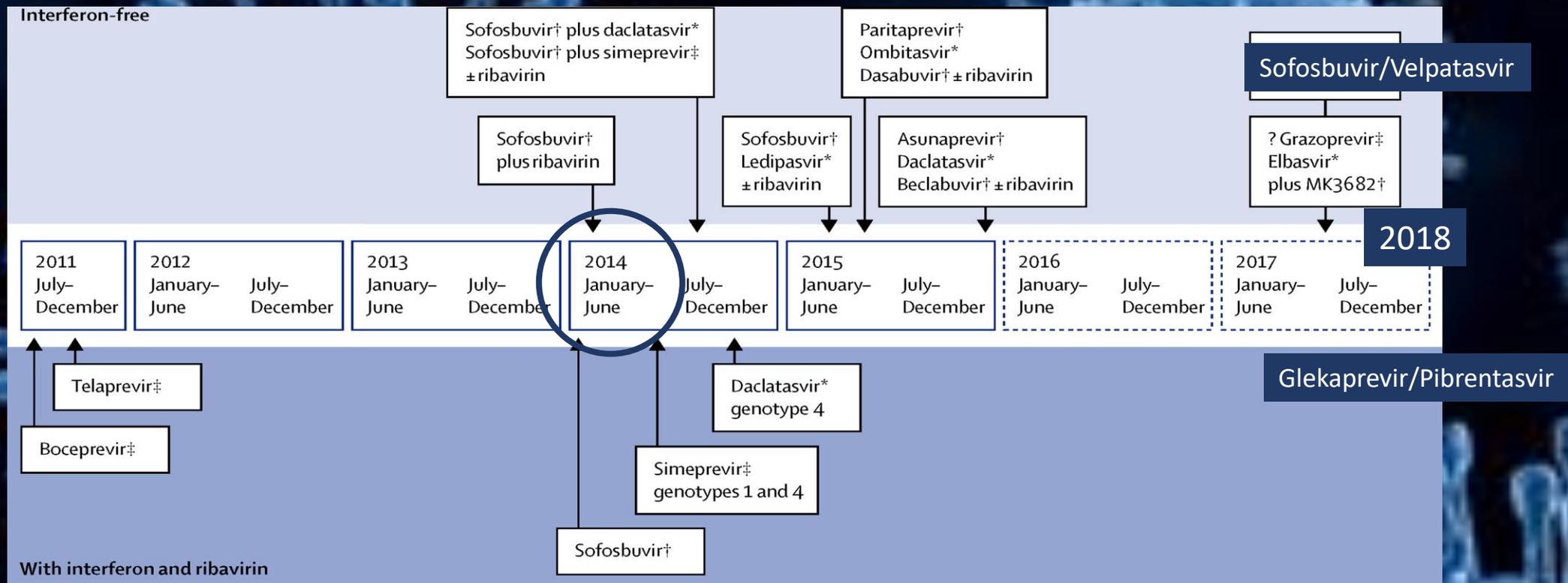
HCV + HBV - 35,74% resp HCV 27,24% i HBV 12,41%

Hepatitis C

Dr Daniel P Webster, FRCPath, Prof Paul Kleenerman, FRCPath, Prof Geoffrey M Dusheiko, FRCP

The Lancet

Volume 385, Issue 9973, Pages 1124-1135 (March 2015)



Terapie WZW C są dostępne w programie terapeutycznym NFZ i są bezpłatne

NS3/4A Protease Inhibitors

Boceprevir

Glecaprevir

Grazoprevir

Paritaprevir

Simeprevir

Telaprevir

Voxilaprevir

NS5A Inhibitors

Daclatasvir

Elbasvir

Ledipasvir

Ombitasvir

Pibrentasvir

Velpatasvir

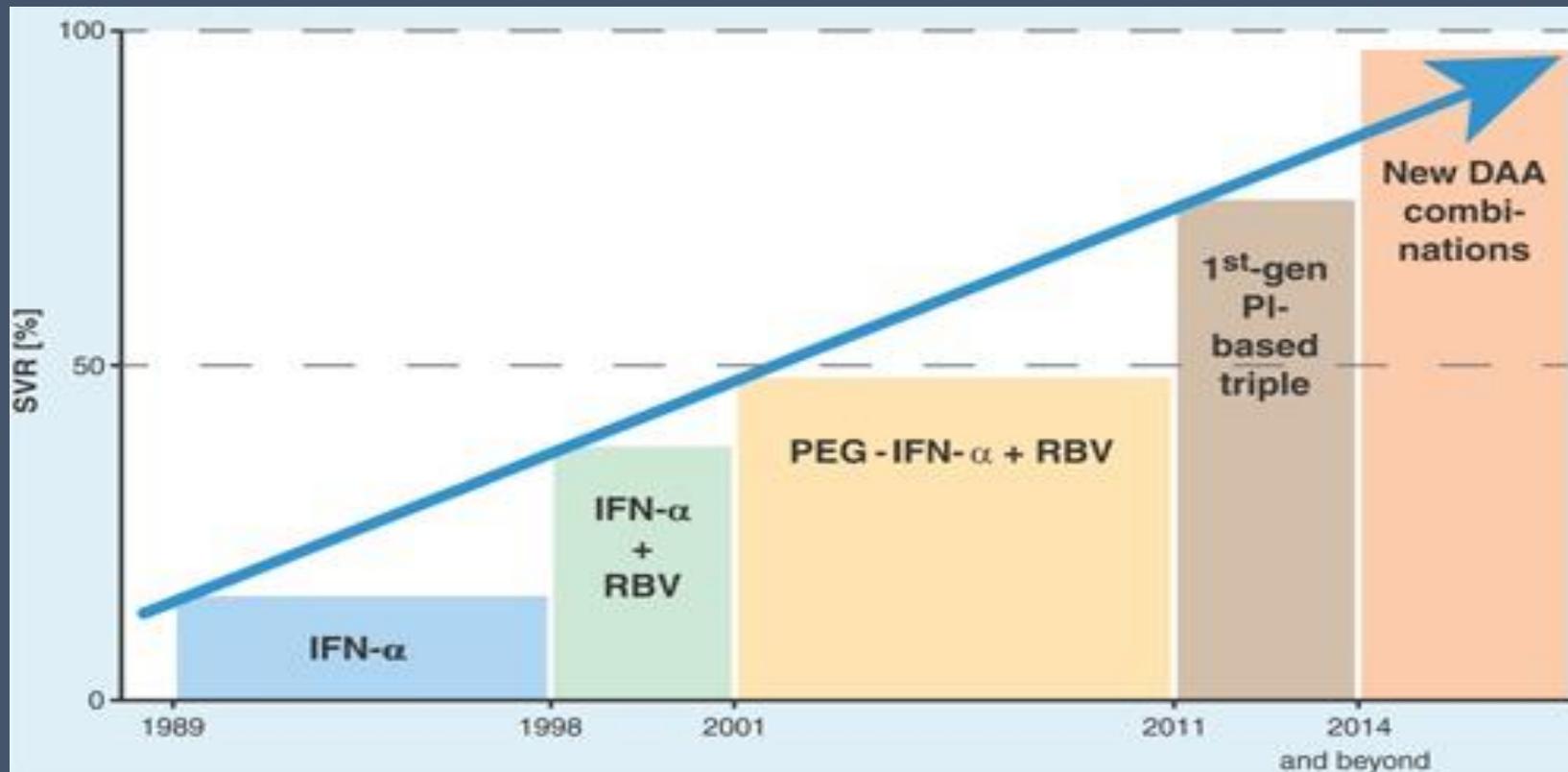
NS5B Polymerase Inhibitors

Dasabuvir

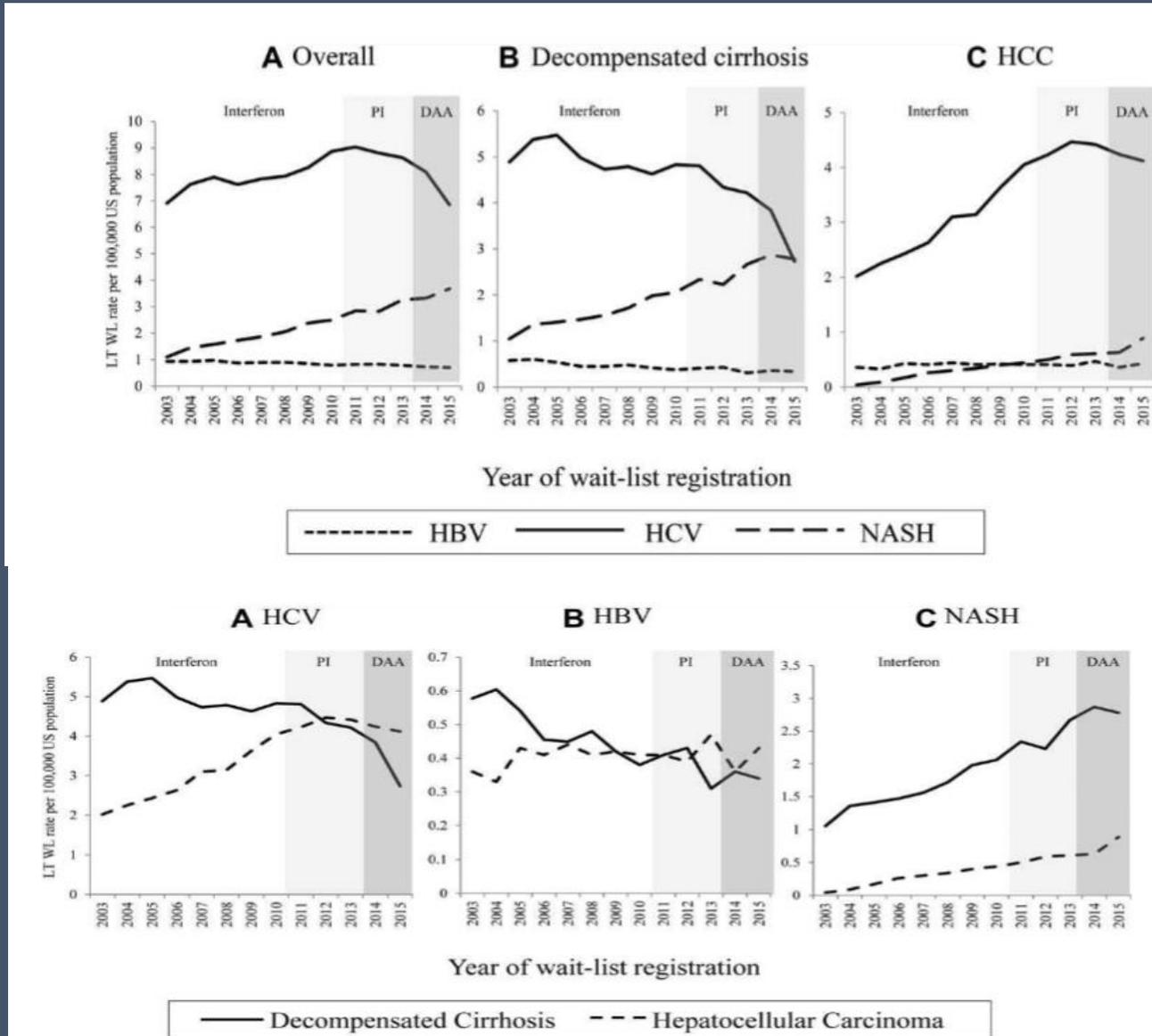
Sofosbuvir

Leczenie WZW C

Skuteczność terapii przeciwwirusowej



Wpływ terapii DAA na listę oczekujących na przeszczepienie wątroby



Flemming J.A. et al Hepatology
2017,65:3,804-12

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:

Treatment-Naive and -Experienced Patients With Genotype 1, 4, 5, or 6 Infection in the Allograft Without Cirrhosis

RECOMMENDED	DURATION	RATING
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^a	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) with weight-based ribavirin	12 weeks	I, A

Recommended regimen for:

Treatment-Naive and -Experienced Patients With Genotype 1, 4, 5, or 6 Infection in the Allograft With Compensated Cirrhosis

RECOMMENDED	DURATION	RATING
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) with weight-based ribavirin for 12 weeks	12 weeks	I, A

Recommended regimen for:

Treatment-Naive and -Experienced Patients With Genotype 1, 4, 5, or 6 Infection in the Allograft and Decompensated Cirrhosis^a

RECOMMENDED	DURATION	RATING
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) with low initial dose of ribavirin (600 mg, increase as tolerated)	12 weeks	I, B

^a Includes CTP class B and class C patients.

AASLD 2018

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:

Treatment-Naive and -Experienced Patients With Genotype 2 or 3 Infection in the Allograft Without Cirrhosis

RECOMMENDED	DURATION	RATING
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^a	12 weeks	I, A
Daily daclatasvir (60 mg) ^b plus sofosbuvir (400 mg) with low initial dose of ribavirin (600 mg, increase as tolerated)	12 weeks	II, A

AASLD 2018

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for:

Treatment-Naive and -Experienced Patients With Genotype 2 or 3 Infection in the Allograft With Compensated Cirrhosis

RECOMMENDED	DURATION	RATING
Daily daclatasvir (60 mg) ^a plus sofosbuvir (400 mg) with low initial dose of ribavirin (600 mg, increase as tolerated)	12 weeks	II, A
ALTERNATIVE	DURATION	RATING
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b	12 weeks	II, C
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) with weight-based ribavirin	12 weeks	II, C

^a The dose of daclatasvir may need to be increased or decreased when used concomitantly with cytochrome P450 3A/4 inducers and inhibitors, respectively. Please refer to the prescribing information and the section on HIV/HCV coinfection for patients on antiretroviral therapy.

^b This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information.

Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus- infected liver transplant candidates

Chiranjeevi Gadiparthi

World J Gastroenterol 2018 January 21; 24(3): 315-322

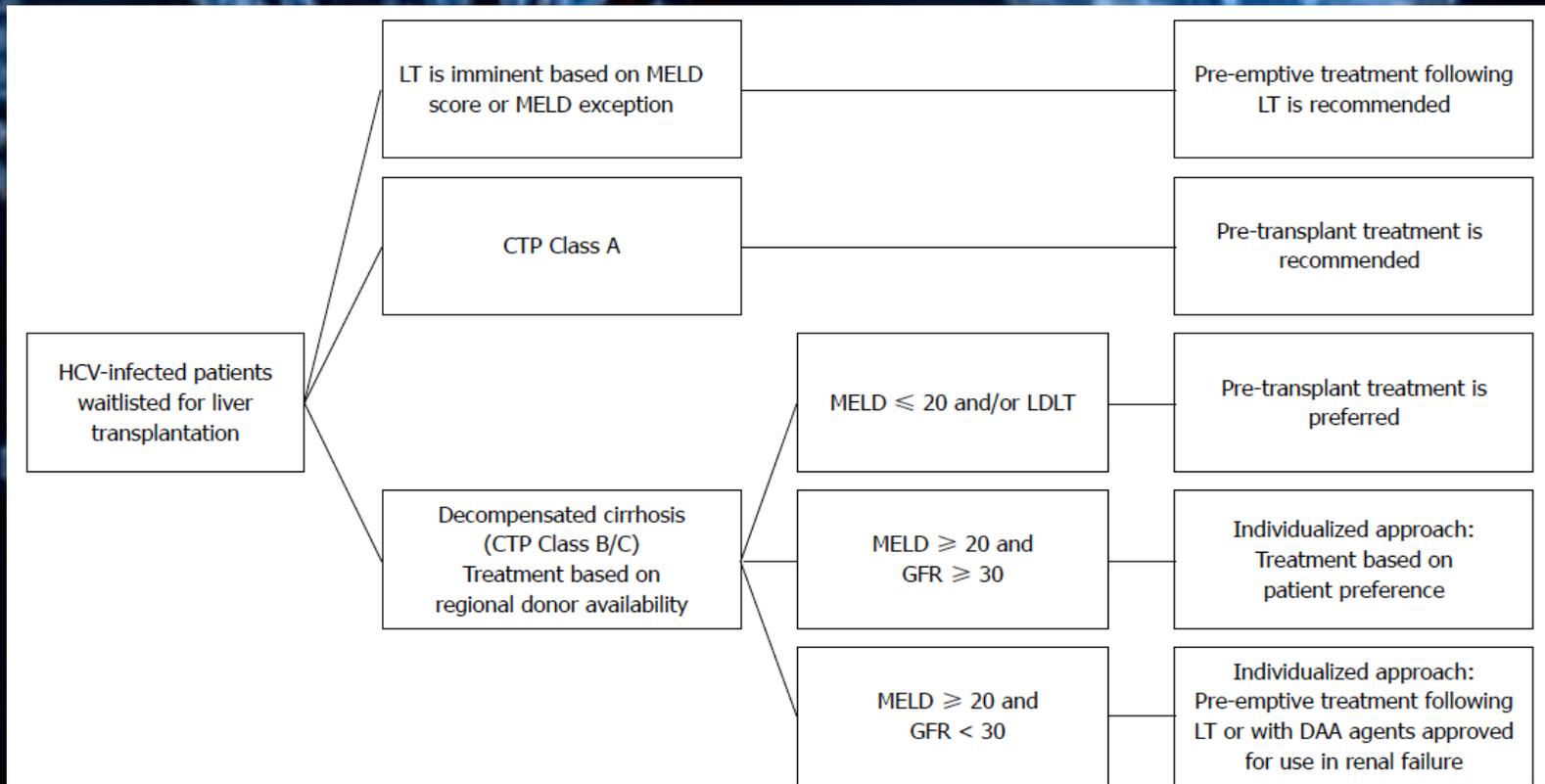


Figure 1 A pragmatic treatment approach in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. HCV: Hepatitis C virus; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; LT: Liver transplantation; CTP: Child-Turcotte-Pugh; GFR: Glomerular filtration rate; LDLT: Living donor liver transplantation.

Pros and Cons: Usage of organs from donors infected with hepatitis C virus – Revision in the direct-acting antiviral era

Audrey Coilly, Didier Samuel*

Journal of Hepatology 2016 vol. 64 | 226–231

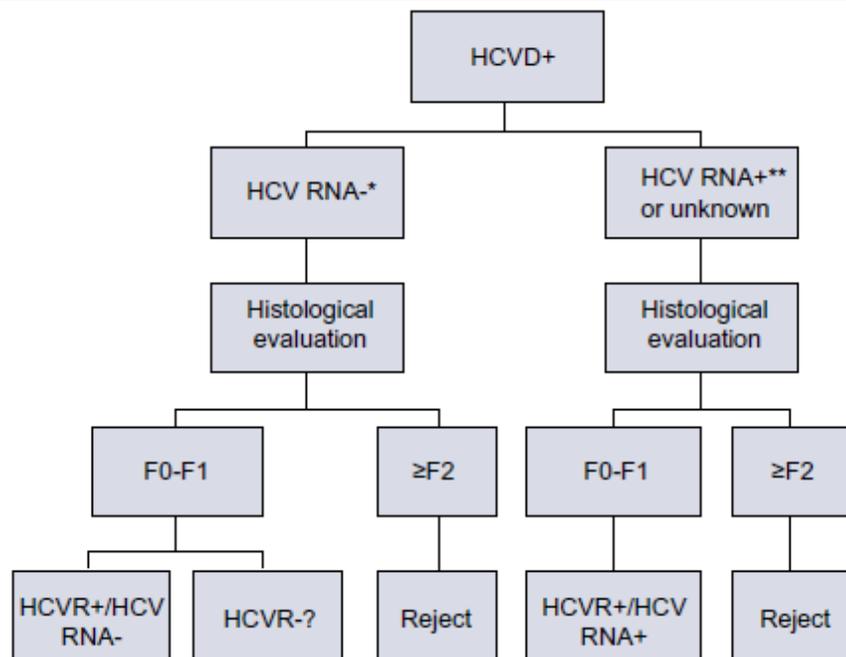


Fig. 1. Proposal to accept grafts from HCV infected donors. *Negativity of HCV RNA should be known, as determination at the time of harvesting is mostly technically impossible. **When known before harvesting, donors with genotype 3 or resistant virus should not be used.

- około 5% dawców HCV dodatnich
- ryzyko transmisji zakażenia zależne od: **aktywności wirusologicznej – możliwość szybkiej oceny HCV PCR** u dawcy rodzaju przeszczepianego narządu (100% transmisji u biorców wątroby, 48% nerki, 25% serca w przypadku dawcy PCR HCV +)
- ryzyko dominacji wirusa od dawcy z genotypem trudniejszym do leczenia
- konieczna **weryfikacja histopatologiczna** narządu (> 80% narządów HCV dodatnich, ale HCV RNA ujemnych z uszkodzeniem, w tym F \geq 2).
- ryzyko szybszego postępu włóknienia wątroby od dawcy HCV +

Pytanie sprawdzające 2

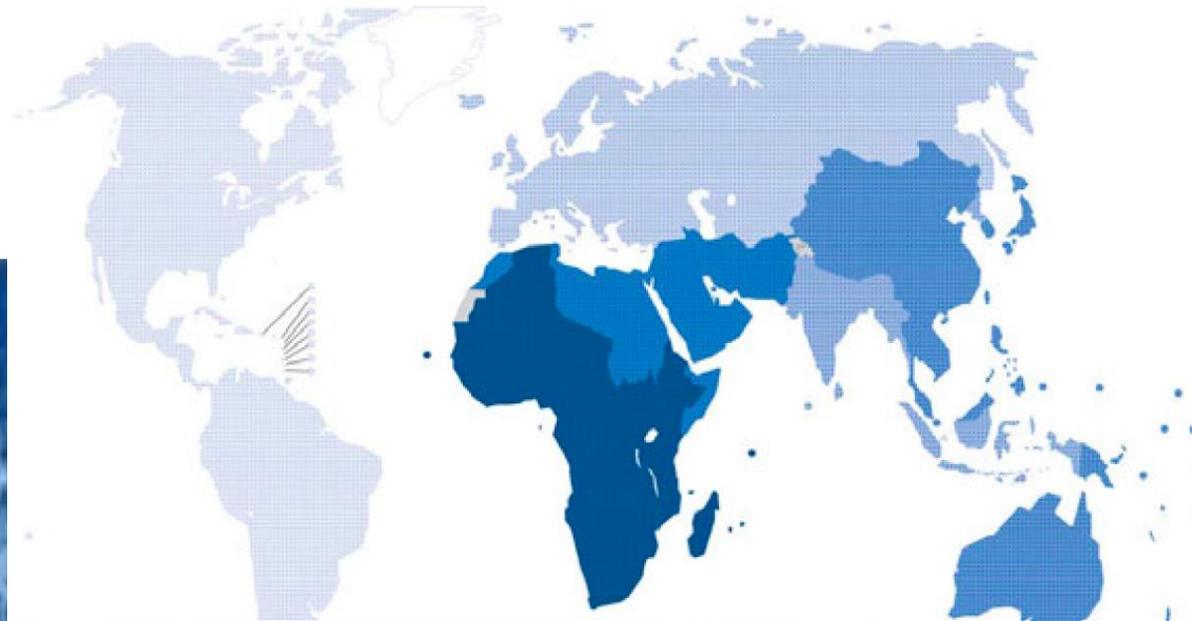
Wskaż zdanie prawdziwe :

- a) wprowadzenie do terapii przeciwwirusowej HCV leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) sprawiło, że HCV jest obecnie nieistotnym wskazaniem do przeszczepienia wątroby
- b) terapię DAA powinien otrzymać każdy pacjent przed przeszczepieniem, gdyż leczenie po transplantacji jest niemożliwe ze względu na interakcje lekowe i zwiększone ryzyko ostrego odrzucania
- c) terapia DAA przed przeszczepieniem może wpłynąć na stabilizację czynności wątroby i częściową regresję włóknienia wątroby
- d) terapia DAA u pacjenta z marskością wątroby zmniejsza do 0 ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego u tych chorych



257
MILLION PERSONS
WORLDWIDE ARE
LIVING WITH HBV

WZW B



HBV

HBsAg < 1%

około 300.000 osób

PZH

Czynniki ryzyka reinfekcji HBV

pacjenci wysokiego ryzyka

- HBeAg dodatni
- HBeAg ujemni, ale z wysokim stężeniem HBV DNA
- z potwierdzoną lekoopornością przed przeszczepieniem

pacjenci niskiego ryzyka

- z HBV o piorunującym przebiegu
- z koinfekcją HDV
- z niskim stężeniem HBV DNA

Aktualne założenia zmniejszające ryzyko reinfekcji HBV

- punkt odcięcia HBV DNA między 100 – 1000 IU/ml
- **optymalnie-ujemny HBV DNA przed transplantacją**

Terapia przeciwwirusowa powinna być polecana wszystkim pacjentom z wykrywalną wiremią przez przeszczepieniem

Globulina antyHBs w profilaktyce nawrotu HBV po przeszczepieniu wątroby u biorców wysokiego ryzyka - 10000 U/dawkę w schemacie:

faza anhepatyczna (dawka początkowa)- jedna dawka w trakcie zabiegu

tydzień 1: jedna dawka dziennie przez 7 dni

tydzień 2 - 12: jedna dawka co 2 tygodnie

miesiąc 4 i kontynuacja: jedna dawka miesięcznie

Docelowe stężenie antyHBs 500 U/l w pierwszym tygodniu po transplantacji.

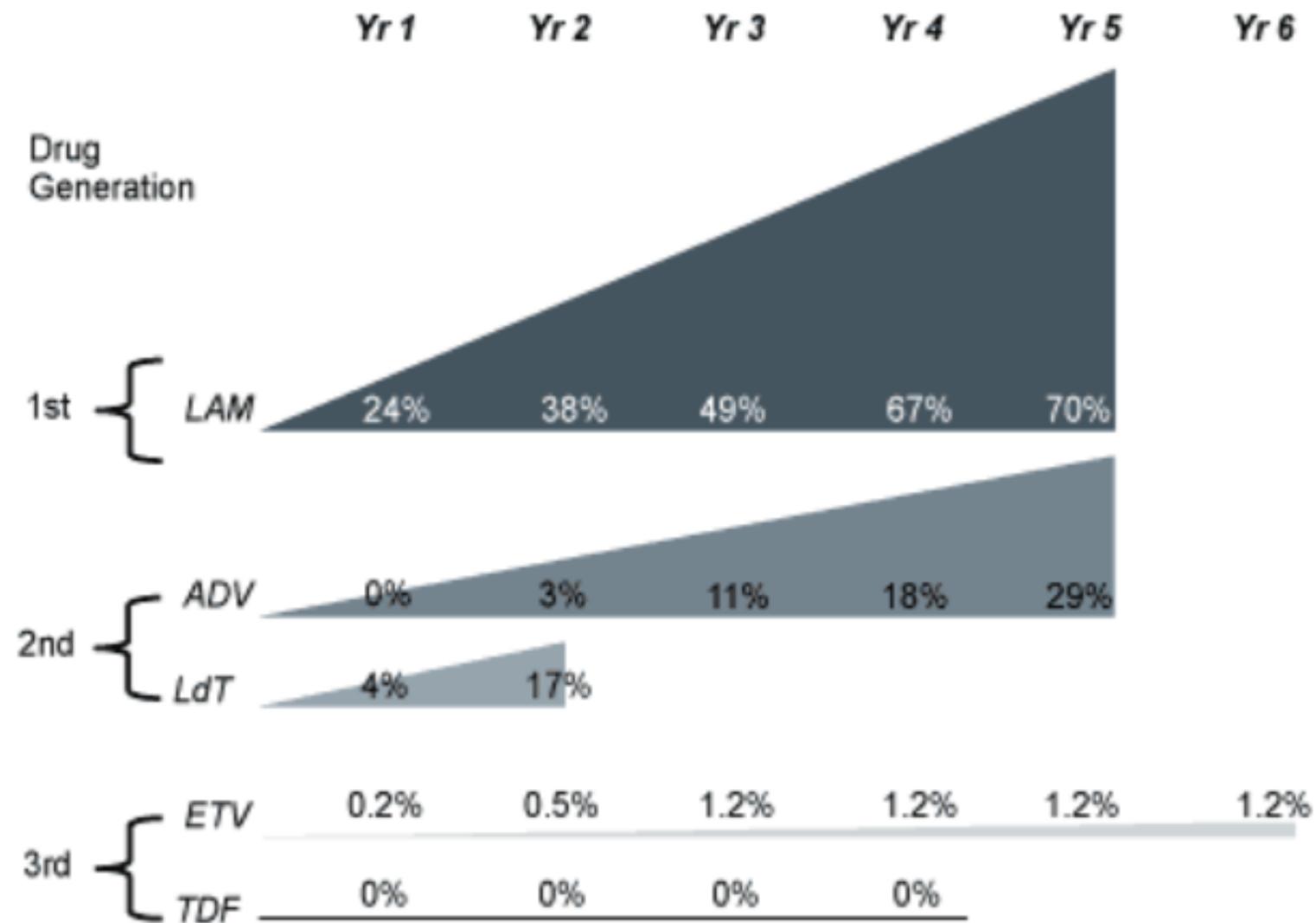
Pierwszy rok: **anty HBs 500 U/l w grupie wysokiego ryzyka**

100 U/l w grupie niskiego ryzyka

U pacjentów z powikłaniami krwawień, drenażem płynu brzuszego > 500 ml, po zabiegach plazmaferezy podawać 10000 U/dawkę co 6 godzin aż do osiągnięcia docelowego stężenie antyHbs.

Figure 2. Rates of confirmed antiviral resistance.

Not head-to-head trials; different patient populations and trial designs



ADV, adefovir; ETV, entecavir; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; TDF, tenofovir.

Table 6. Circumstances Where a Certain First-line Anti-HBV Agent May Be Preferred Over Others

Setting	Anti-HBV Agent
Decompensated cirrhosis	<ul style="list-style-type: none">• Entecavir preferred• Tenofovir may be appropriate
Renal insufficiency	<ul style="list-style-type: none">• Entecavir preferred (with dose modification)
Pregnancy, woman of child-bearing age planning pregnancy in the near term	<ul style="list-style-type: none">• Tenofovir preferred
Woman of child-bearing age wishing to eradicate virus prior to pregnancy	<ul style="list-style-type: none">• Peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b
HIV coinfection	<ul style="list-style-type: none">• Tenofovir plus emtricitabine or lamivudine
Younger patients	<ul style="list-style-type: none">• Interferon-based therapy

Table 9. Commonly Encountered Mutations and Susceptibility to Nucleo(s)tide Analogues^[Zoulim 2009]

Amino Acid Substitution	Lamivudine	Adefovir	Telbivudine	Entecavir	Tenofovir
Wild type	Medium gray				
M204I	Dark gray	Medium gray	Dark gray	Light gray	Medium gray
L180M + M204V	Dark gray	Medium gray	Dark gray	Light gray	Medium gray
N236T	Medium gray	Dark gray	Medium gray	Medium gray	Light gray
A181T/V	Light gray	Dark gray	Dark gray	Medium gray	Light gray
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	Dark gray	Medium gray	Dark gray	Dark gray	Medium gray
L180M+ M204V/I ± T184G ± S202I/G	Dark gray	Medium gray	Dark gray	Dark gray	Medium gray

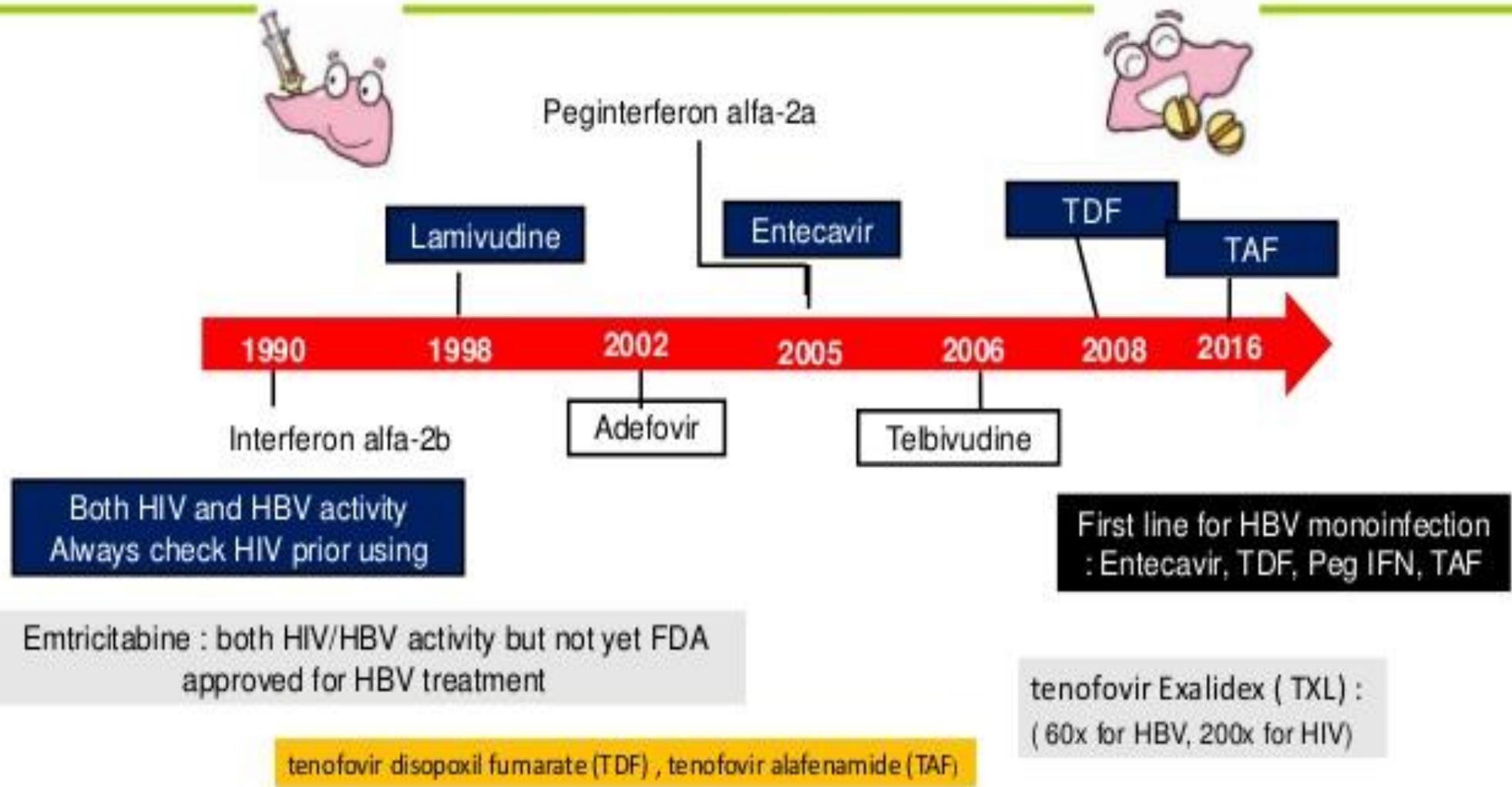
Medium gray, susceptible; light gray, intermediate/reduced susceptibility; dark gray, resistant.

Table 10. Options for Treatment Modification in the Case of a Suboptimal Response Based on Known Data on Cross-Resistance

Nucleo(s)tide Analogue	AASLD Recommendations ^[Lok 2009]	EASL Recommendations ^[EASL HBV]
Lamivudine	<ul style="list-style-type: none"> • Add tenofovir or adefovir • Switch to tenofovir plus emtricitabine 	<ul style="list-style-type: none"> • Switch to tenofovir • Add adefovir if tenofovir not available
Adefovir	<ul style="list-style-type: none"> • Add lamivudine • Switch to tenofovir plus emtricitabine • Switch to or add entecavir 	<ul style="list-style-type: none"> • Switch to entecavir or tenofovir if patient was nucleos(t)ide analogue naive before adefovir • Switch to tenofovir and add nucleoside analogue if patient had previous lamivudine resistance
Telbivudine	<ul style="list-style-type: none"> • Add tenofovir or adefovir • Switch to tenofovir plus emtricitabine 	<ul style="list-style-type: none"> • Switch to or add tenofovir • Add adefovir if tenofovir not available
Entecavir	<ul style="list-style-type: none"> • Switch to tenofovir or tenofovir plus emtricitabine 	<ul style="list-style-type: none"> • Switch to or add tenofovir • Add adefovir if tenofovir not available
Tenofovir	<ul style="list-style-type: none"> • N/A 	<ul style="list-style-type: none"> • Add entecavir, telbivudine, lamivudine, or emtricitabine

N/A, not applicable.

HBV Treatment Landscape in 2017



Prophylaxis and treatment of hepatitis B infection in the setting of liver transplantation

Delia D'Avola and José Ignacio Herrero

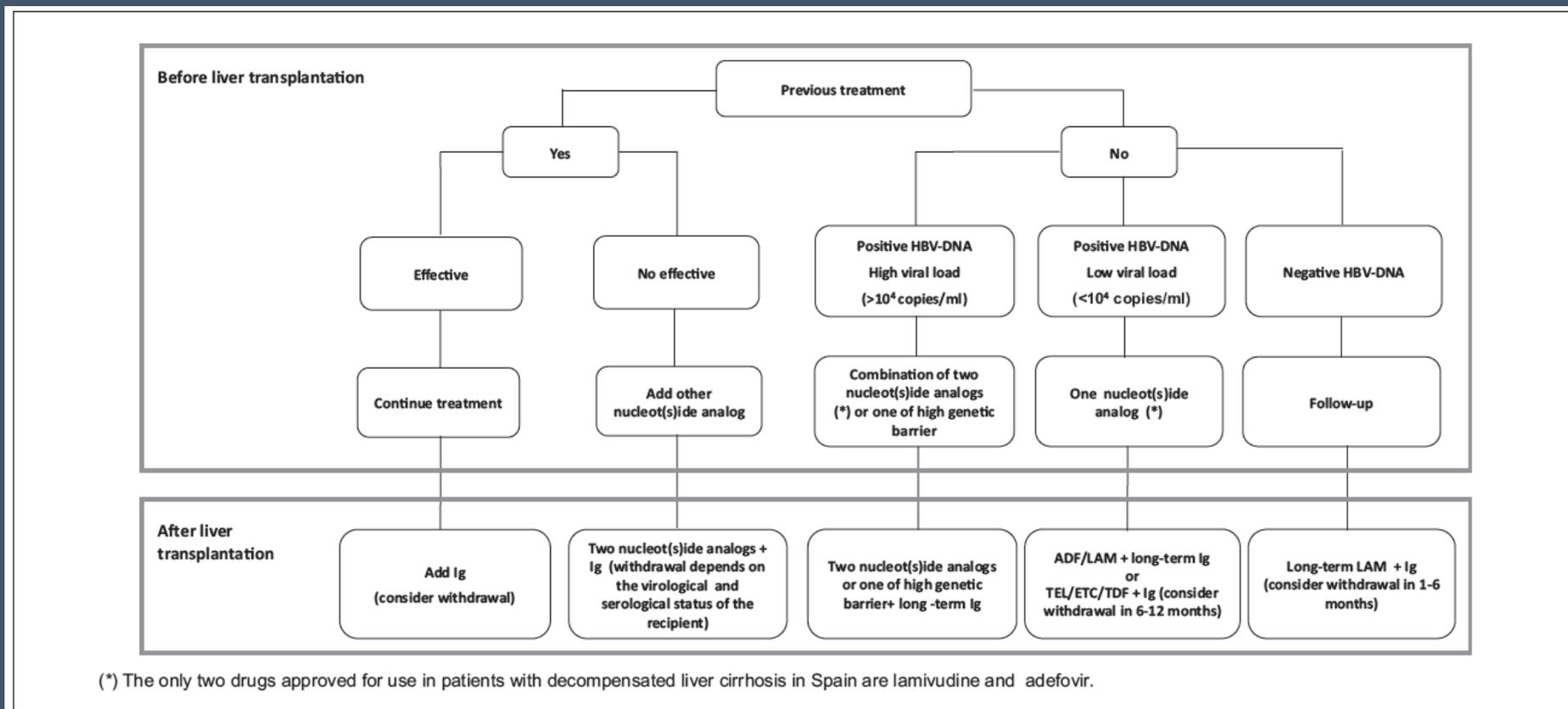


Fig. 1. Proposed prophylactic and treatment protocol of hepatitis B before and after liver transplantation (Ig: anti-hepatitis B hyperimmune immunoglobulin; ADF: adefovir; LAM: lamivudine; TEL: telbivudine; ETC: entecavir; TDF: tenofovir).

Rozpoznawanie nawrotu HBV

- surowica krwi
 - ponownie HBsAg +, HBeAg +
 - DNA HBV +
- wątroba przeszczepiona
 - HBsAg +, HBcAg +, DNA HBV +

Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation

Miguel Jiménez-Pérez, Rocío González-Grande, José Mostazo Torres, Carolina González Arjona, Francisco Javier Rando-Muñoz

Table 1 Risk of de novo hepatitis B in recipients of anti-HBc-positive organs

Recipient status	Naive	AntiHBc ⁺	AntiHBc ⁺	AntiHBc ⁻
		AntiHBs ⁻	AntiHBs ⁺	AntiHBs ⁺
No prophylaxis	> 40%	13%	< 2%	10%
With prophylaxis	12%	< 4%	< 2%	< 2%
	High risk	Intermediate risk	Low risk	Intermediate risk

Pytanie sprawdzające 3

Wskaż zdanie prawdziwe dotyczące pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby z powodu przewlekłego WZW B:

- a) lekooporność na analog nukleoz(t)ydowy przed transplantacją nie zwiększa ryzyka nawrotu HBV po przeszczepieniu
- b) dążenie do ujemnej wiremii HBV przed przeszczepieniem nie wpływa na rokowanie nawrotu choroby po transplantacji
- c) entecavir i tenofovir są lekami z wyboru w profilaktyce nawrotu HBV po przeszczepieniu ze względu na ich wysoką barierę oporności
- d) u pacjentów wysokiego ryzyka nawrotu HBV dodanie do analogu globuliny anty HBs w profilaktyce nie ma większego znaczenia



Zwiększone ryzyko rozwoju marskości wątroby

występuje w przypadku spożywania:

- 60-80 g/dobę czystego alkoholu przez 10 i więcej lat u mężczyzn
- 20 g/dobę u kobiet
wśród regularnie pijących 6-41% rozwinię marskość wątroby

One Standard Drink = 14 grams of pure alcohol



1 can of regular beer
330ml
5% alc.



1 glass of wine
120 ml
12% alc.



1 shotglass of spirit
30 ml
40% alc.



2.5 shotglasses of sake
75 ml
18% alc.

DrSiew.sg

Przeszczepiać, czy nie przeszczepiać????

- 12- 49% przeszczepionych wraca do spożywania alkoholu, w tym 10- 15% do alkoholi ciężkich
- Ryzyko utraty graftu z powodu alkoholizmu wynosi 0-5%

Złośliwe nowotwory wątroby



85%

Rak
wątrobowokomórkowy



10-12%

Rak dróg żółciowych



3-5%

Inne
-mięsaki
-chłoniaki
- rak śródnapłonkowy

Rak wątroby-czynniki ryzyka





200 razy ↑ ryzyko
raka wątroby

Rozwój raka
niezależny od
marskości

↑ ryzyko u pacjentów
z koinfekcją HBV +
HCV/HDV/HIV

Zahamowanie wirerii 5-
krotnie ↓ ryzyko raka u
pacjentów
z marskością

Płeć męska, starszy wiek,
spożywanie alkoholu,
palenie papierosów + HBV ↑
ryzyko raka

Genotyp HBV
C>B>D>A ryzyko
raka

2-3 krotnie ↑ ryzyko
raka jeśli wirremia
HBV PCR > 10⁶/ml



Niemal w każdym przypadku ↑ ryzyka ma związek z marskością lub zaawansowanym włóknieniem wątroby

Cukrzyca, otyłość, spożywanie alkoholu oraz płeć męska ↑ ryzyko raka u pacjenta z HCV

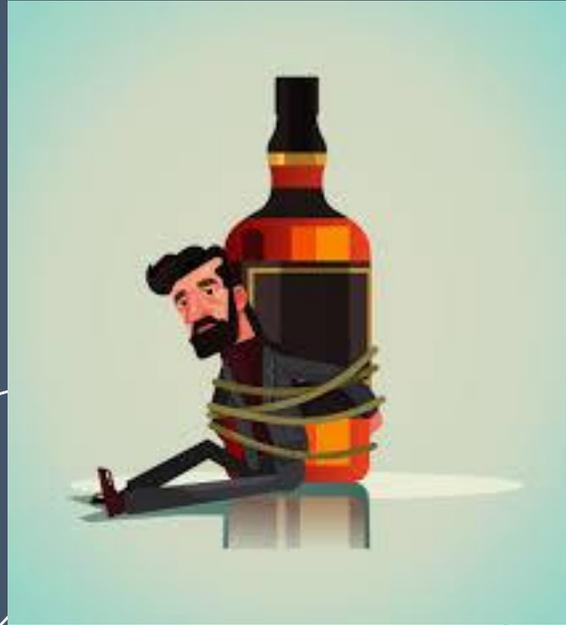
Nie ma szczepionki przeciw WZW C

Skuteczna terapia przeciwwirusowa ↓ ryzyko raka

Kilka % pacjentów z rakiem tylko z łagodnym włóknieniem wątroby

↑ ryzyko u pacjentów z koinfekcją HCV + HBV

Alkohol



Nadużywanie alkoholu odpowiada za 40-50% przyczyn rozwoju raka wątroby w Europie

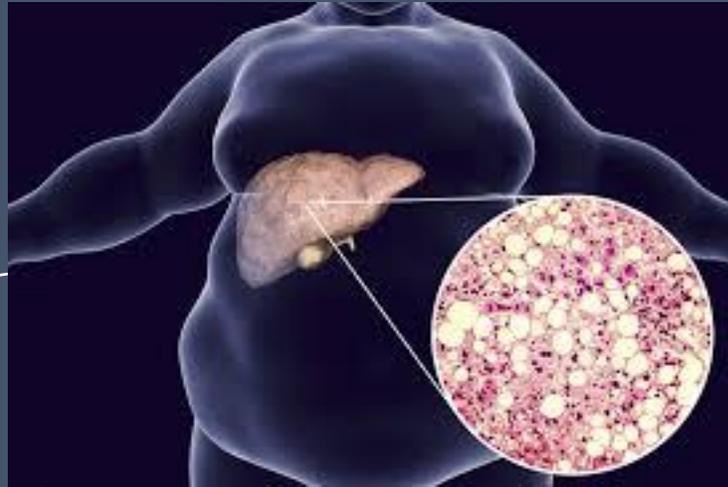
Ryzyko raka wątroby ↑ dwu- czterokrotnie u osób spożywających > 60 g czystego alkoholu/dobę

Częstość nadużywania alkoholu jest kilkukrotnie większa niż występowanie przewlekłego WZW C

Spożywanie 3 i więcej drinków/dobę ↑ ryzyko raka o 16%, a 6 drinków o 22%

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Zespół metaboliczny:
otyłość, nadciśnienie
tętnicze, hiperlipidemia
i cukrzyca
↑ ryzyko raka wątroby



Średni wiek
występowania
wynosi 70 lat

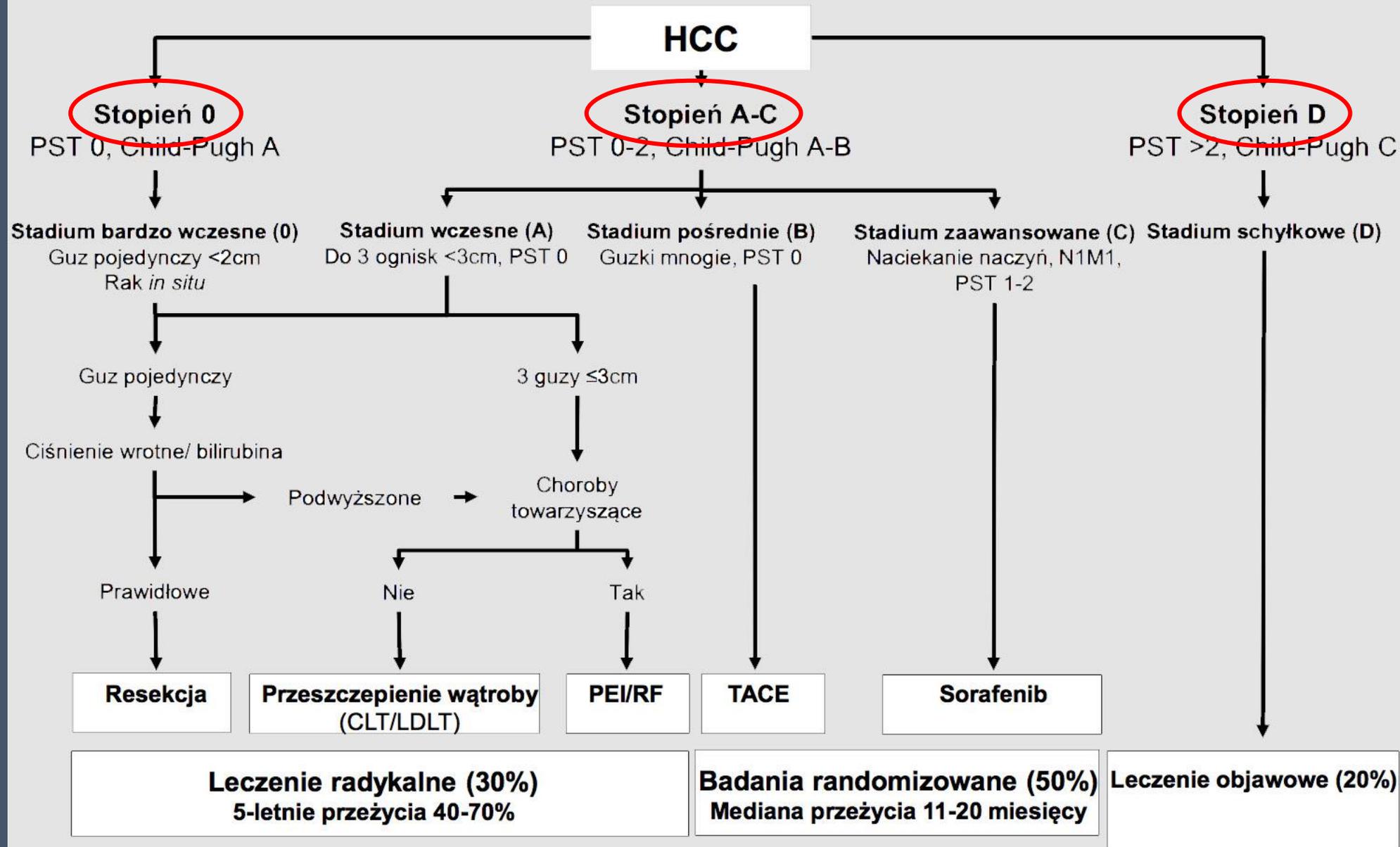
Rak wątroby w przebiegu
otyłości częściej występuje
u mężczyzn i w > 50%
niezależnie od marskości

Hiperinsulinemia
trzykrotnie ↑ ryzyko
rozwoju raka

Pacjenci z cukrzycą dwu-
czterokrotnie częściej rozwijają
raka wątroby

Monitorowanie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka

Marskość wątroby	niezależnie od etiologii	<ul style="list-style-type: none">✓ Child-Pugh A i B✓ Child-Pugh C, tylko jeśli kwalifikowany do przeszczepienia wątroby
Przewlekłe WZW B	aktywne zapalenie dodatni antygen HBs wywiad rodzinny raka wątroby	<ul style="list-style-type: none">✓ wysoka wiremia HBV PCR DNA✓ podwyższone wartości ALAT ✓ mężczyźni > 40 r.ż. I kobiety > 50 r.ż. ✓ wyprzedzająco 10 lat w odniesieniu do rozpoznania u członka rodziny
Przewlekłe WZW C	włóknienie wątroby F3	<ul style="list-style-type: none">✓ niezależnie od skutecznej terapii przeciwwirusowej lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

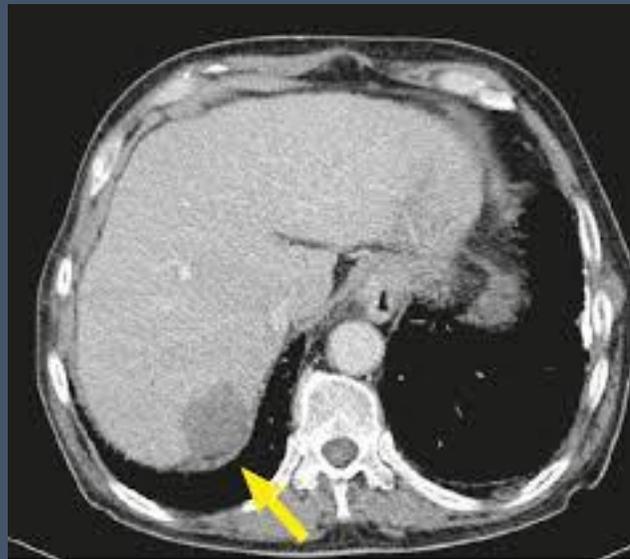
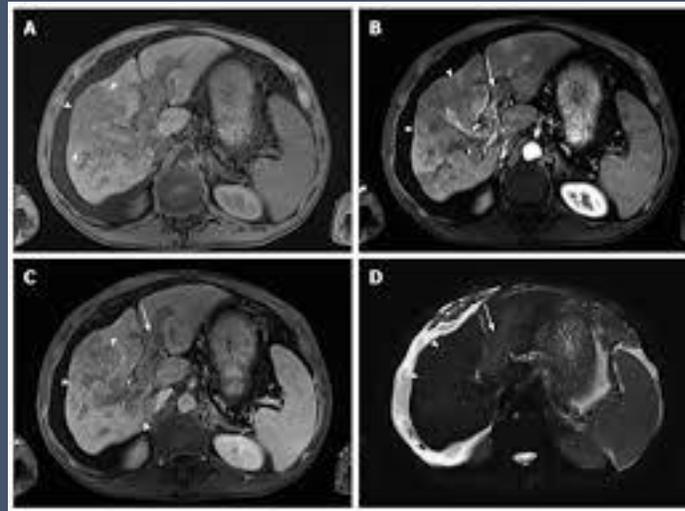


PEI-alkoholizacja, RF-termoablacja, TACE-chemoembolizacja dotętnicza, CLT/LDLT- przeszczepienie wątroby od dawcy zmarłego/od dawcy żywego

Algorytm BCLC

Diagnostyka

nieinwazyjna



- ✓ Ultrasonografia
- ✓ Wielorzędowa tomografia komputerowa
- ✓ Rezonans magnetyczny z gadoliną

inwazyjna

Ocena histopatologiczna wycinka z biopsji wątroby



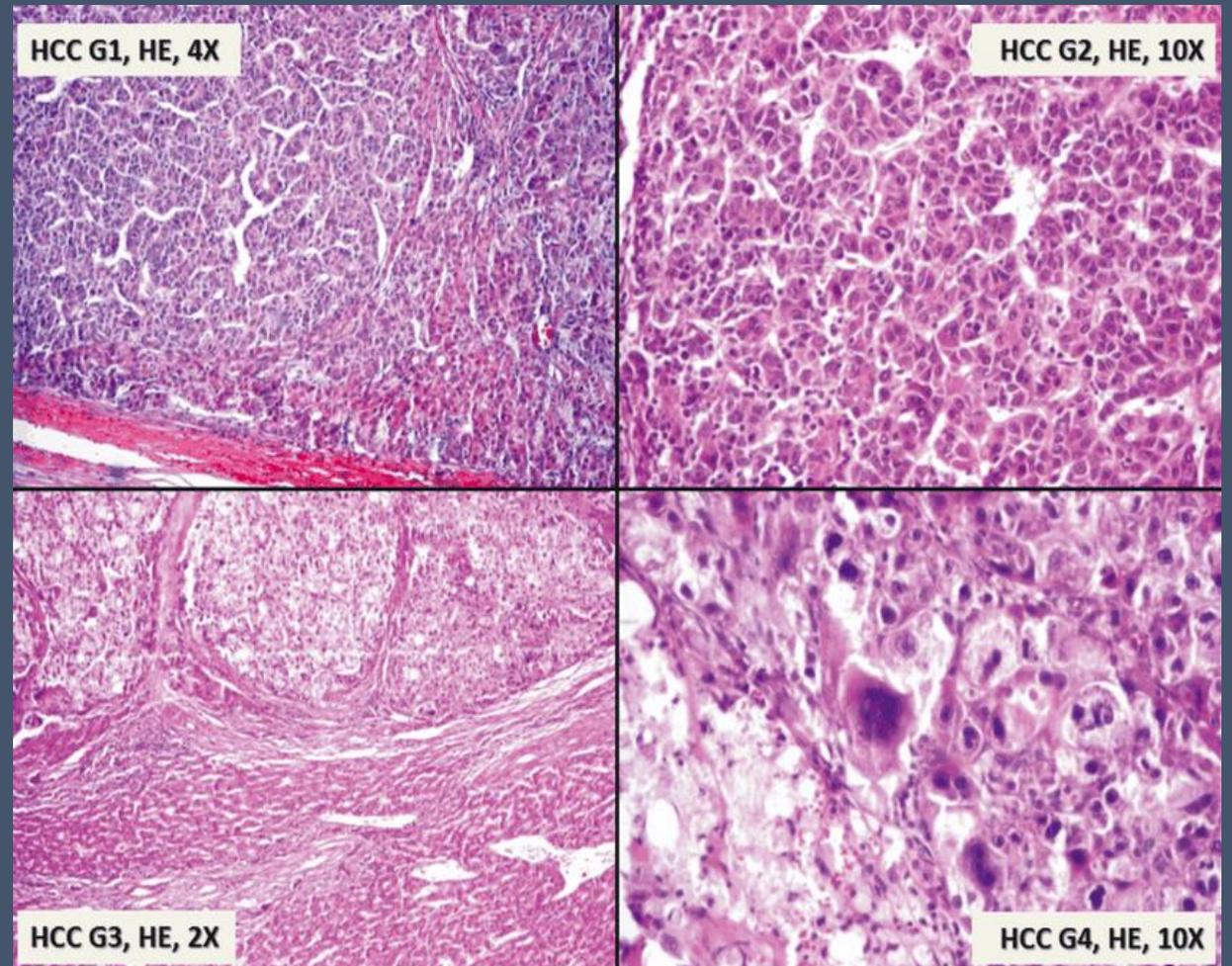
rzadko

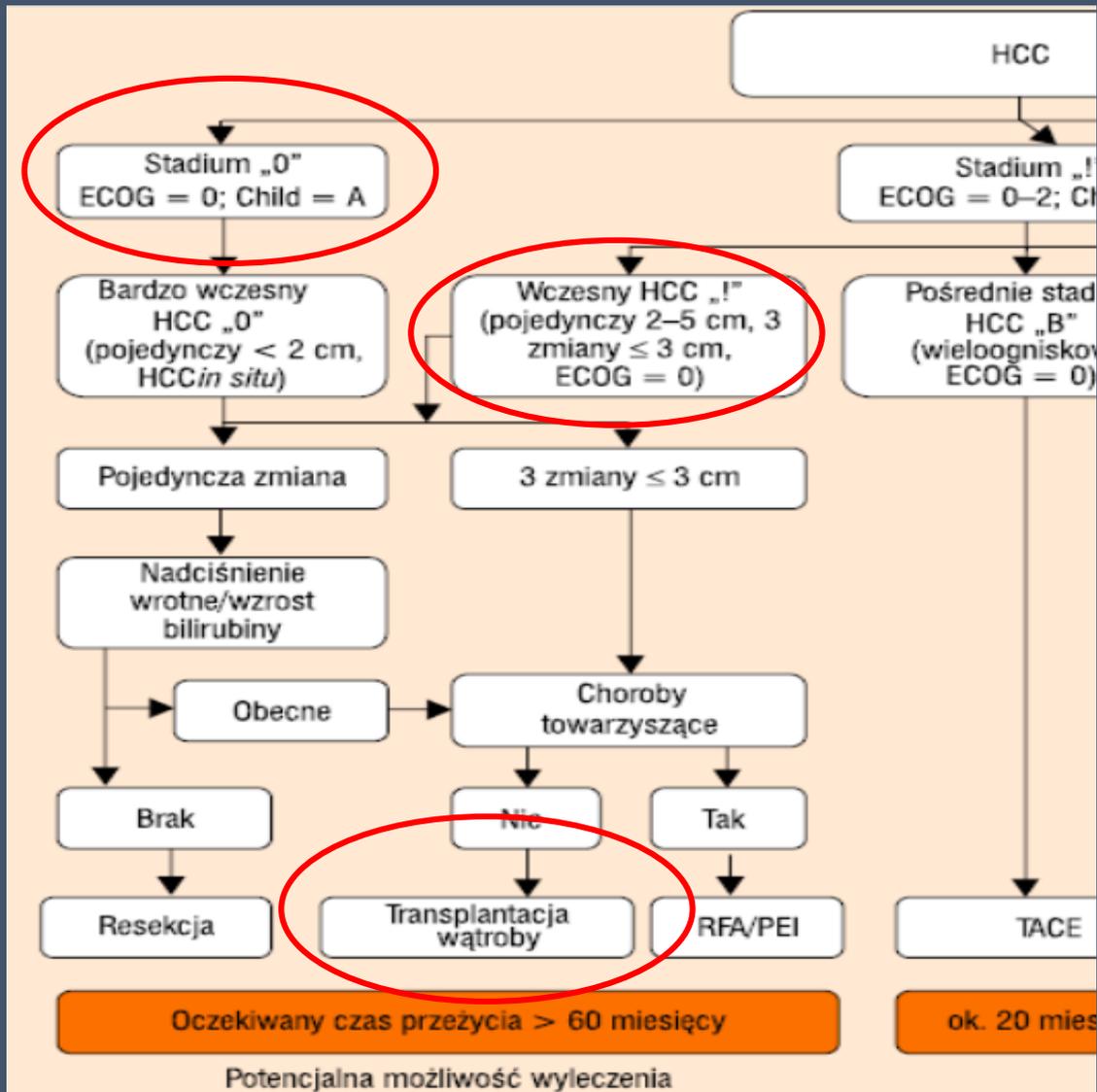
Biopsja wątroby i ocena histologiczna



Wskazania do wykonania biopsji zmiany w wątrobie

- ✓ Pacjent z podejrzaną zmianą w wątrobie, spoza grupy ryzyka
- ✓ Podejrzenie wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych
- ✓ Potwierdzenie charakteru zmian może wpłynąć na dalsze postępowanie





**Leczenie radykalne
możliwe u < 35% chorych**

**W 40-70% przypadkach
przewidywane
pięcioletnie przeżycie**

ECOG skala sprawności fizycznej wg Eastern Cooperative Oncology Group (0-5)

Skala Childa-Pugha ocena czynności wątroby (A-C)

HCC- monitorowanie przed przeszczepieniem

Usg:

- guz < 1 cm , usg co 3-6 mies. przez 2 lata
- guz 1-2 cm, weryfikacja: usg z kontrastem, spiralna CT, MRI: wynik (+) biopsja; wynik (-) kontrola co 3-6 mies
- guz > 2 cm, weryfikacja jw. lub jeśli dodatkowo AFP > 200 mkg/l- rozpoznanie HCC

Markery biochemiczne:

- **alfafetoproteina** (zmienna czułość i swoistość; wynik ujemny nawet w 40 % guzów < 2 cm; AFP > 500 mcg/l w grupie wysokiego ryzyka- rozpoznanie HCC)

Wynik fałszywie dodatni: w ciąży, zapaleniach wątroby, guzach gonadalnych, rakach: trzustki, żołądka, jelita grubego.

- - **des-gamma-karboksyprotrombina /PIVKA II/** (niska czułość w wykrywaniu guzów średnicy < 3 cm;
- **marker uzupełniający dla AFP** -alfa-L-fukozydaza

Rak wątrobowokomórkowy- kwalifikacja do przeszczepienia wątroby

- wykluczenie
 - postaci rozsianej
 - przerzutów odległych
 - inwazji naczyniowej (zakrzepica wrotna, żył wątrobowych)
- 78% guzów wykrywanych przed Oltx; 22% w ocenie histopatologicznej eksplantowanej wątroby
- kryteria mediolańskie
 - pojedyncze ognisko o średnicy ≤ 5 cm
 - nie więcej niż trzy ogniska, każde o średnicy ≤ 3 cm
- postępowanie pomostowe
 - resekcja, ablacja

Transplantacja wątroby (3)

Kryteria mediolańskie kwalifikacji do OLT:

- 1 zmiana o śr. ≤ 5 cm
- 3 zmiany o śr. ≤ 3 cm
- po wykluczeniu nacieku naczyniowego HCC

Kryteria UCSF kwalifikacji do OLT

- poj. guz o śr. $\leq 6,5$ cm
- dwa lub trzy guzy o śr. $\leq 4,5$ cm i suma średnic guzów jest poniżej 8 cm
- po wykluczeniu nacieku naczyniowego HCC

Kryterium „Up to seven”

- siedem jest sumą śr.(w cm) i liczby zmian

HCC- obserwacja po OLTx

- **leczenie immunosupresyjne:**

- konwersja z inhibitorów kalcyneuryny na ewerolimus (hamowanie wzrostu i proliferacji komórkowej guza, hamuje angiogenezę i ryzyko przerzutów)
- zmniejszenie/szybkie odstawienie glikokortykosteroidów 3 miesiące po OLTx zmniejsza ryzyko nawrotu HCC, działań niepożądanych, wydłuża przeżycie

- **chemioterapia uzupełniająca po OLTx:**

inhibitor kinaz- **sorafenib**: nawrót 12,5 vs 50%; jednoroczne przeżycie 57 vs 86% u nieleczonych vs otrzymujących sorafenib

- **biomarkery nawrotu HCC w przeszczepionej wątrobie/immunohistochemia** eksplantowanej wątroby: wysoki MIB-1 wskaźnik, niskie lub stabilne stężenie E-kadheryny, obecność jądrowej betakateniny (jeśli obecny 1 biomarker ryzyko nawrotu > 88%, przy 3 > 99%)
- **AFP nie jest dobrym markerem nawrotu HCC**: 30-40% fałszywie ujemnych wyników i 30% pacjentów z wysokim AFP bez rozpoznania HCC. Mimo to zaleca się jej oznaczanie co 3-6 miesięcy
- **kontrola obrazowa (TK jamy brzusznej i klp, MRI)** co 6-12 miesięcy

OLTx- pozostałe nowotwory

cholangiocarcinoma

- śmiertelność nieleczonej choroby 50-70% w 12 miesięcy
- wskazania do OLTx głównie w przypadku CCC na podłożu PSC (przeżycie 1-, 2- i 5-letnie wynosi 72, 48 i 23%)
- protokoły OLTx z radioterapią, brachyterapią i/lub chemioterapią 5-fluorouracilem przed i/lub po OLTx zwiększają przeżycie 1- i 5-letnie do 92 i 82%.
- jeśli wystąpił nawrót dotyczył 84% chorych w 2 roku po OLTx (z zajęciem przeszczepionej wątroby 47% lub płuc 30%)
- ryzyko nawrotu: pacjent > 45 rż, wysokie stężenie Ca 19-9 (>100 U/ml), duże guzy
- trakcie radioterapii zwiększone ryzyko powikłań naczyniowych

wątrobiak płodowy (hepatoblastoma)

- 60-85% guzów wątroby u dzieci 1 przypadek/milion/rok
- chemioterapia przed OLTx? (90-95% chemiowrażliwości)
- zwiększone ryzyko krwawień, infekcji, kardio- i nefrotoksyczności

mięsak naczyniowy (angiosarcoma)- Oltx nie jest zalecane

- 100% nawrotu po 18 mies. od OLTx, 5-letnie przeżycie 5%

przerzuty z guzów neuroendokrynnych:

- 2 i 5-letnie przeżycie pacjentów z przerzutami do wątroby wynosi 60 i 47%
- wskazania do OLT tylko jeśli przerzuty wyłącznie w wątrobie

Pytanie sprawdzające 4

Wskaż zdanie nieprawdziwe dotyczące raka wątrobowokomórkowego (HCC):

- a) im większa wiremia HBV tym większe ryzyko rozwoju HCC
- b) u pacjentów z przewlekłym WZW C rak wątroby niemal zawsze występuje w marskiej wątrobie
- c) zabieg przeszczepienia wątroby można zaproponować każdemu pacjentowi, niezależnie od wielkości guza HCC
- d) większość przypadków HCC można rozpoznać na podstawie obrazów wielorzędowej TK i NMR z kontrastem

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby:

- przewlekła, zapalna choroba wątroby
- może występować w każdym wieku i niezależnie od pochodzenia-rasy
- częściej występuje u kobiet (typ 1 – K 4 : M 1, typ 2 - 10:1)

- obecność krążących **przeciwciał**
- podwyższone stężenie **gammaglobulin** w osoczu
- charakterystyczny obraz histopatologiczny

- formy: fulminant - ostre zapalenie wątroby- przewlekłe zapalenie wątroby- marskość
- patogeneza: predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe

Wywiady:

- brak- przebieg subkliniczny
- zmęczenie
- utrata masy ciała
- brak apetytu
- nudności
- bóle brzucha
- świąd
- bóle stawów
- rumieniowata wysypka (8-17%)
- w przypadkach powikłanych marskością możliwe typowe objawy - żółtaczka, wodobrzusze, splenomegalia

Możliwe zaburzenia pozawątrobowe:

- sarkoidoza
- reumatoidalne zapalenia stawów
- cukrzyca typu 1
- wrzodziejące zapalenie jelit
- celiakia (3-6%)
- zmiany skórne- wysypka, łuszczyca, pokrzywka, trądzik, liszaj płaski,

Badania laboratoryjne:

- podwyższone stężenie aminotransferaz – 10-20 razy powyżej górnej granicy normy
- ALP/AST (ALT) < 1:5, czasem < 1:10 (w przypadkach z marskością wzrost aminotransferaz jest mniej zauważalny)
- w ostrym uszkodzeniu wątroby: żółtaczka i koagulopatia
- wzrost gammaglobulin (szczególnie IgG)
- typowo IgA i IgM są w normie

Table 3. Simplified scoring system for autoimmune hepatitis of the International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) [36].

Feature	Cut-off	Points
ANA or SMA +	≥1:40	1
ANA		
or SMA +	≥1:80	2*
or LKM	≥1:40	
or SLA/LP	Positive	
IgG	>upper limit of normal	1
	>1.10 times upper limit of normal	2
Liver histology	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
		≥6: probably AIH
		≥7: definite AIH

*Addition of points achieved for all antibodies (maximum, 2 points).

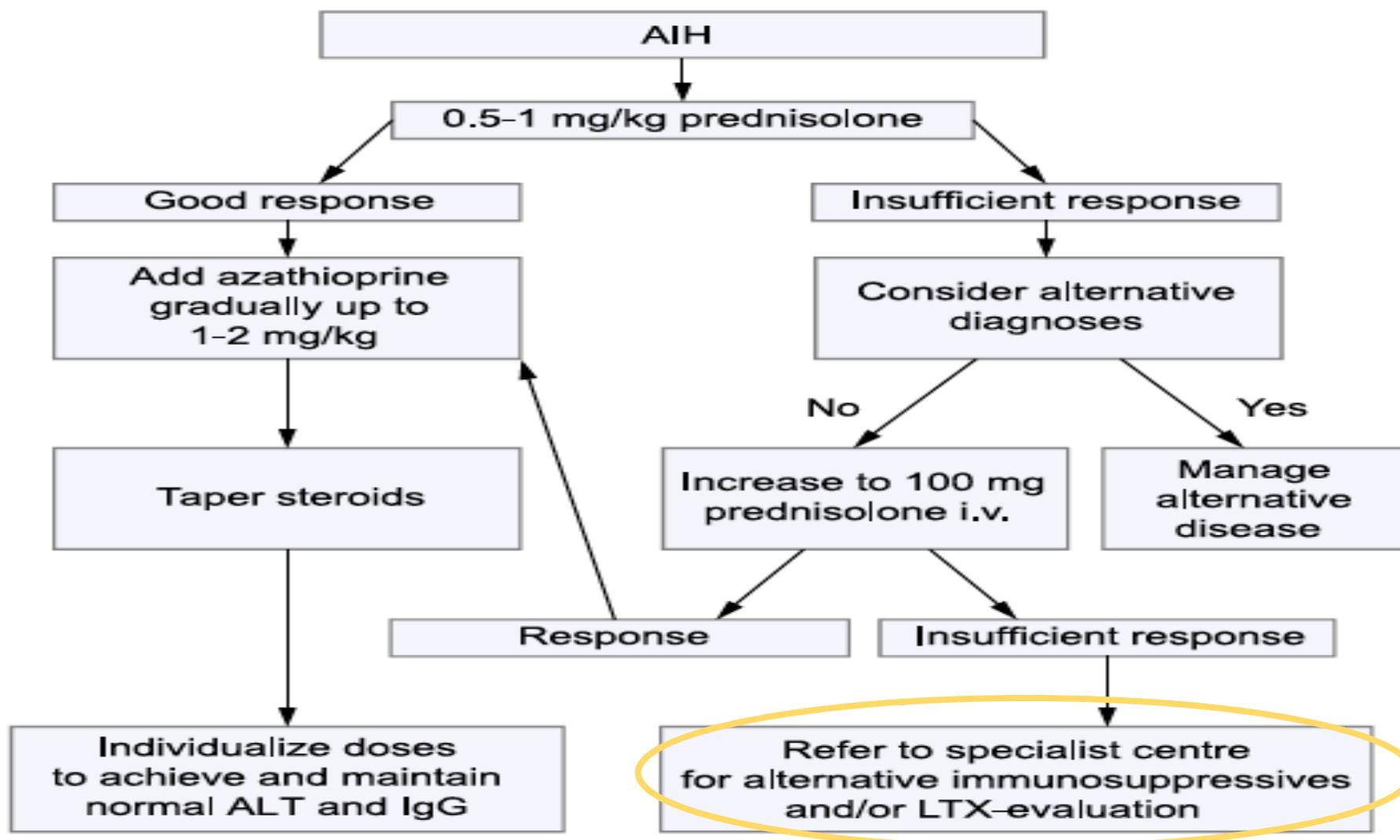


Fig. 5. Therapeutic algorithm for autoimmune hepatitis when starting with prednisolone monotherapy [54].

Leczenie alternatywne

Table 5. Alternative therapies to corticosteroids and azathioprine.

Medication	Dose	Major side effects
Cyclosporine A	3-5 mg/kg KG/qd	Hypertension Renal insufficiency
Tacrolimus	3-5 mg bid	Hypertension Renal insufficiency Diabetes Polyneuropathy
Mycophenolate mofetil	750-1000 mg bid	GI-symptoms Diarrhoea, Leukopaenia
Anti-TNF mAb (Infliximab)	5 mg/kg body weight Every 2-8 weeks	Infections Induction of immune mediated liver injury
Anti-CD20 mAb (Rituximab)	2x1000 mg infusions Day 1 and 15	Reactivation of infections, e.g., hepatitis B

Od, once daily; bid, two times per day. Modified according to [86].

HCC

- ✓ przeważnie w marskiej wątrobie
- ✓ rzadziej niż w przypadkach marskości wirusologicznej i PBC
 - ✓ konieczny nadzór onkologiczny

Przeszczepienie wątroby

- ✓ nawroty 35% w ciągu 5 lat po zabiegu

Nawrót AIH

- niezbędna intensywniejsza immunosupresja
- konieczne przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami
 - prednizolon 5 – 10 mg
 - co najmniej 12 miesięcy
- ryzyko nawrotu
 - 20 % po 5 latach
 - 50% po 10 latach
- ryzyko utraty przeszczepu w przypadku nawrotu 33 %
 - 1-rocze przeżycie 90%
 - 5-letnie przeżycie 76%

Czynniki ryzyka nawrotu AIH

- szybkie bądź przedwczesne odstawienie glikokortkosteroidów
- HLA DR3 (dawca DR3- biorca DR3 +) i DR4 /duża niezgodność HLA między dawcą a biorcą
- aktywność immunologiczna choroby (biochemiczna i histologiczna) przed OLTx
- współistniejące choroby autoimmunologiczne

Kryteria diagnostyczne nawrotu AIH

- przeszczepienie wątroby z rozpoznaniem AIH
- autoprzeciwciała w mianie $> 1:40$
- wzrost aminotransferaz i IgG $> 2x$
- charakterystyczny obraz histopatologiczny
- sterydozależność
- wykluczenie: AR, przewlekłego odrzucania, utrudnienia odpływu żółci, zapalenia dróg żółciowych, zaburzeń naczyniowych, toksyczności leków, zakażeń wirusowych

Leczenie nawrotu AIH

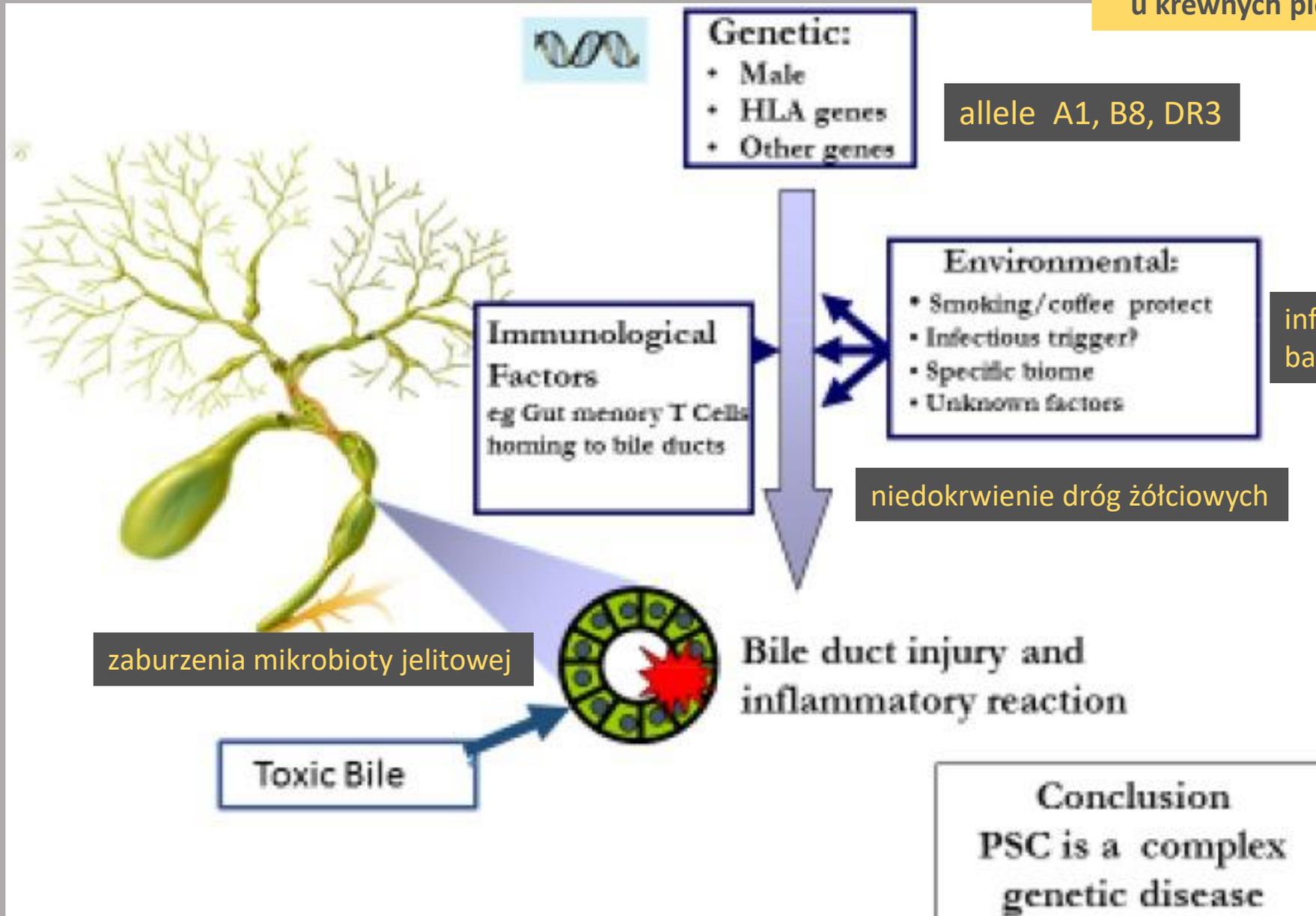
- intensyfikacja podstawowego schematu immunosupresji
- wlewy metylprednizolonu
- wlewy immunoglobulin ludzkich
- plazmafereza? immunoadsorbpcja?
- przeciwciała monoklonalne/poliklonalne?

PSC Primary Sclerosing Cholangitis

- ✓ Przewlekła, cholestatyczna choroba z zapaleniem i włóknieniem w obrębie wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych
- ✓ Postępujący przebieg przewlekłego zapalenia przebiegającego
- ✓ Rozpoznanie na podstawie badań cholestatycznych i cholangiografii
- ✓ Występowanie M:K 2:1
- ✓ Średni wiek rozpoznania około 40 r. ż.
- ✓ Częściej u osób niepalących
- ✓ Bardzo często współwystępowanie zapalnej choroby jelit
- ✓ Autoimmunizacyjne choroby towarzyszące: sarkoidoza, cukrzyca typu 1, celiakia, zapalenie tarczycy
- ✓ Współwystępowanie innych chorób włókniejących: wole Riedla, włókniejące zapalenie krezki, twardzina układowa, włóknienie zaotrzewnowe
- ✓ Ryzyko rozwoju raka z dróg żółciowych, jelit, trzustki

Patogeneza PSC

80-krotnie częstsze występowanie u krewnych pierwszego stopnia



ubytek masy ciała 10-34%

brak 15-55%

zmęczenie 50-75%

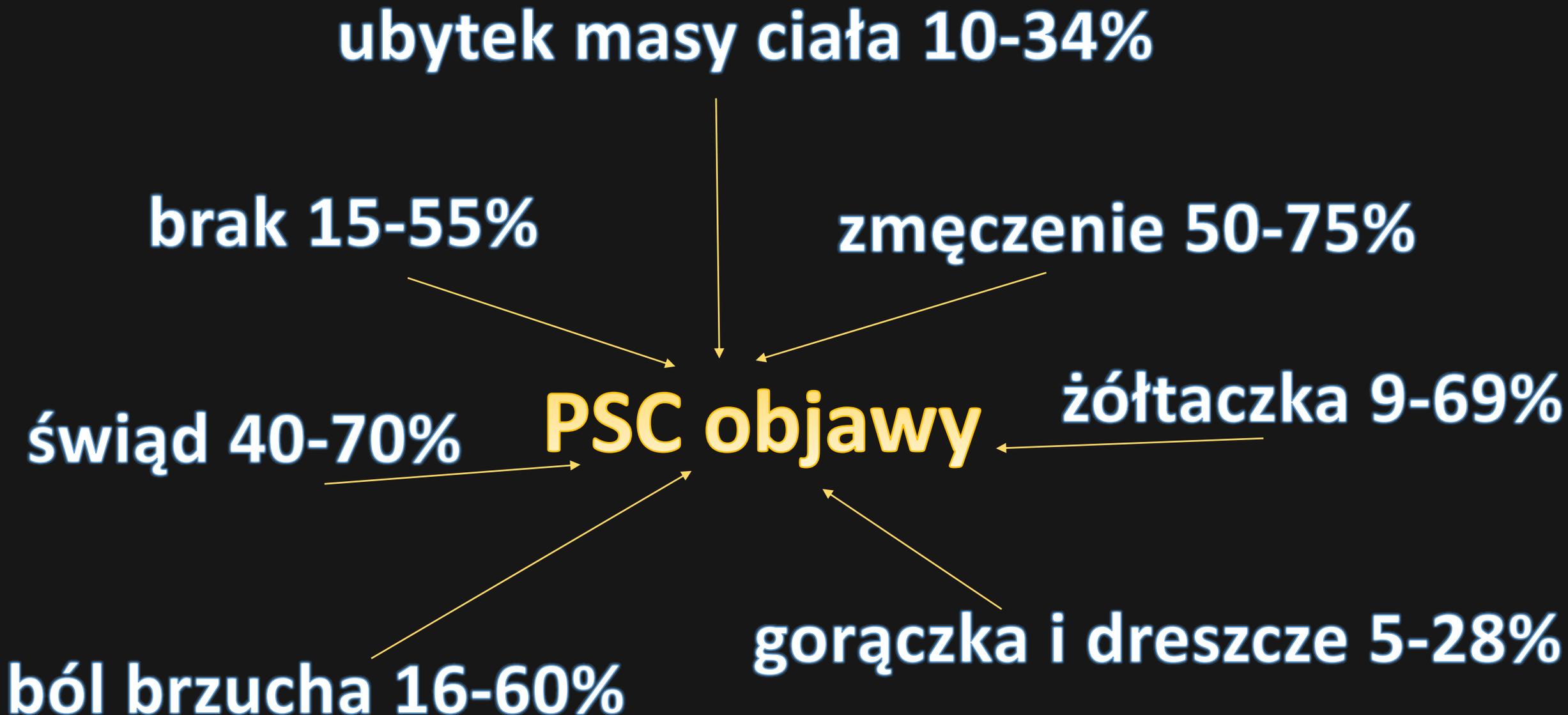
świąd 40-70%

PSC objawy

żółtaczka 9-69%

ból brzucha 16-60%

gorączka i dreszcze 5-28%



Badania laboratoryjne:

- ✓ Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej i GGTP 3-5 krotnie GGN
- ✓ Wysokie aminotransferazy sugerują zespół nakładania (zazwyczaj 2-3 x)

Serologic finding	Prevalence
Hypergammaglobulinemia	30%
Increased serum immunoglobulin M (IgM) levels	40–50%
Atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA)	30–80%
Human leukocyte antigen DRw52a	0–100% in various reports
Increased immunoglobulin G4 (IgG4)	9%
Przeciwciała przeciwkardiolinowe	65%
Przeciwciała przeciwjądrowe ANA	55%

Clin Exp Gastroenterol 2017; 10: 265–273 Sirpal S.
Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and management challenges

A

**pierścieniowate zwężenia wewnątrz-
i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych**

B

obraz uschniętego drzewa

MRCP



pecherzy żółciowy duży, z pogrubiałymi ścianami



Ocena histopatologiczna:

✓ 5-10% chorych bez patologii

✓ alternatywą dla biopsji jest elastografia ultradźwiękowa lub elastografia rezonansu magnetycznego

stadium	cecha
I	zapalenie przestrzeni wrotnych oraz zmiany zwyrodnieniowe i zapalne nabłonka i ściany przewodów żółciowych
II	rozszerzenie procesu zapalnego na obwodową część płacików wątrobowych z duktopenią
III	włóknienie mostowe i martwica hepatocytów
IV	marskość

The Mayo Risk Score (R) = $(0.0295 * (\text{age in years})) + (0.5373 * \text{LN}(\text{total bilirubin in mg/dL})) - (0.8389 * (\text{serum albumin in g/dL})) + (0.5380 * \text{LN}(\text{AST in IU/L})) + (1.2426 * (\text{points for variceal bleeding}))$

where:

- LN indicates the natural logarithm.
- AST = serum aspartate aminotransferase level.
- Points for variceal bleeding: 0 if none, 1 if present.
- Each unit increase in the Mayo Risk Score (R) is associated with a 2.5-fold increase in the risk of death.
- Most references to the score round the coefficients to 2 decimal places.
- The score shows very slight upward slope over time in stable patients, but during the terminal phase it shows an acceleration in progression (<http://www.medal.org/>).

After entering your age, total bilirubin, albumin, AST and points for variceal bleeding (either 0 (if none) or 1 (if present)) click the **Calculate** button. Your Risk Score will then be computed and displayed in the "Computed Mayo Risk Score (R) =" text box.

Enter Your Age (years):

Enter Your Total Bilirubin (mg/dL):

Enter Your Serum Albumin (g/dL):

Enter Your AST (IU/L):

Enter Your Variceal Bleeding Points (0 or 1):

Calculate

Computed Mayo Risk Score (R) =

Mayo Risk Score and Risk Group:

- If your Mayo Risk Score (R) is less than or equal to 0 then you are in the "low" risk group.
- If your Mayo Risk Score (R) is greater than 0 but less than 2 then you are in the "intermediate" risk group.
- If your Mayo Risk Score (R) is greater than 2 then you are in the "high" risk group.

Powikłania PSC

Choroby zapalne jelit

- 80% wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- obie choroby nie muszą występować w tym samym czasie
- 10 x większe ryzyko rozwoju raka
- aktywność PSC nie wpływa na ryzyko raka
- kolonoskopia co 12-18 miesięcy, a u chorych z PSC bez UC co 5 lat

Infekcje bakteryjne

- głównie G-bakteria jelitowe

Zespół złego wchłaniania

- utrata masy ciała
- stolce tłuszczowe
- niedobór witamin A,D,E,K
- osteopenia, osteoporoza

Dominujące zwężenie dróg żółciowych

- Ca 19-9 > 130 j/m
zwiększone ryzyko CCC

Rak dróg żółciowych

- 6-20% chorych
- w połowie przypadków w ciągu 2 lat od rozpoznania PSC

Leczenie PSC

Dieta i aktywność fizyczna

- trójglicerydy średniołańcuchowe
 - suplementacja witamin
 - suplementacja wapnia

Zabiegi endoskopowe

- protezowanie

Farmakoterapia

- kwas ursodeoksycholowy 15-20 mg/kg m.c.

Antybiotykoterapia

- w przypadku zapalenia dróg żółciowych

Transplantacja wątroby

- 10-letnie przeżycie 70-80%

Nawrót PSC

- ryzyko nawrotu 20 % po 10 latach
 - cholangiografia 92 %
 - biopsja wątroby 46 %
- dwukrotny wzrost fosfatazy zasadowej po 2 latach
- plastyka zwężeń dróg żółciowych
 - przezskórna > endoskopowa
 - zespolenie żółciowo–jelitowe (Y–Roux)
- **zwiększone ryzyko powikłań onkologicznych**
 - **rak z komórek dróg żółciowych**
 - **rak jelita grubego**
- przeżycie 1, 5 i 10-letnie: 80, 68, 57%

Czynniki ryzyka nawrotu PSC

- aktywna towarzysząca choroba zapalna jelit/ brak resekcji okrężnicy przed OLTx (przeżycie pacjenta bez nawrotu PSC z resekcją jelita przed, po OLT i bez resekcji w obserwacji 1-, 5-letniej i 10-letniej wynosi odpowiednio: 100, 95, 95%; 97, 70, 51% i 97, 76 i 60%).
- HLA DR 8
- dawca z rozszerzonymi kryteriami
- płeć męska/ różnica płci między dawcą a biorcą
- indukcja bądź leczenie OKT3
- ostre odrzucanie/ odrzucanie sterydooporne
- cholangiocarcinoma przed OLTx
- infekcja CMV

Kryteria diagnostyczne nawrotu PSC

- potwierdzone PSC przed przeszczepieniem wątroby
- nieregularne, paciorkowate, wielogniskowe zwężenia wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych w cholangiogramie > 90 dni po OLTx; NMR cholangiografia
- w ocenie histopatologicznej: włókniejące zapalenie dróg żółciowych z/lub włóknisto-zarostowym uszkodzeniem dużych przewodów żółciowych z/bez duktopenii lub marskością żółciową
- wykluczenie: zakrzepicy/zwężenia tętnicy wątrobowej, przewlekłego odrzucania, zwężenia dróg żółciowych < 90 dnia po OLTx, niezgodności grup krwi (dawca-biorca)

Leczenie nawrotu PSC

- stosowanie dużych dawek kwasu ursodeoksycholowego we wczesnych etapach nawrotu PSC może mieć negatywny wpływ na przebieg choroby i nie jest aktualnie zalecane
- zastosowanie NorUDCA (24-norursodeoksycholowy kwas: mniej toksyczny, zmniejsza okołoprzewodowe włóknienie, poprawia biochemiczne markery cholestazy (badanie na myszach)
- nie jest zalecana glikokortykoterapia w leczeniu nawrotu PSC
- antybiotykoterapia stosowana w zapaleniach dróg żółciowych zmniejsza stężenia ALP, nie ma wpływu na postęp włóknienia wątroby
- zwężenia dróg żółciowych- poszerzenie, stentowanie, interwencja chirurgiczna

Pacjenci z PSC muszą podlegać okresowej kontroli endoskopowej pod kątem raka jelit (nadzór onkologiczny u osób z colitis ulcerosa).

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC)

- przewlekła, zapalna, cholestatyczna, autoimmunologiczna choroba wątroby wynikająca z zaburzenia tolerancji humoralnej i zwiększonej ilości autoreaktywnych limfocytów T, PDC-E2 kompleks dehydrogenazy w wątrobie
- - limfocyto-T zależne uszkodzenie małych, wewnątrzpłacikowych przewodów żółciowych
- - stopniowe uszkodzenie komórek epitelialnych i ich zanik, uszkodzenie hepatocytów poprzez koncentrację toksycznych substancji jak kwasy żółciowe, w normalnych warunkach wydzielane do żółci co manifestuje się cholestazą, uszkodzeniem wątroby lub marskością
- zazwyczaj rozpoznawana we wczesnym etapie
- dobra odpowiedź na terapię, ale w przypadku braku leczenia średni czas progresji włóknienia do F \geq 3 wynosi 2 lata
- występowanie we wszystkich rasach, częstość K:M (9:1)

- obecność krążących przeciwciał AMA (produkowane przez plazmoblasty, głównie IgA)
- **dotądnie** AMA u bezobjawowych pacjentów- 17% wystąpienie PBC w ciągu 2-4 lat
- częstsze występowanie AMA wśród osób spokrewnionych 13% vs 1%
- uszkodzenie dróg żółciowych



PBC - kryteria diagnostyczne i objawy kliniczne

2 of 3 required criteria

✓ Serum alkaline phosphatase > 1.5 times ULN¹

✓ Presence of AMA

✓ Liver histology with nonsuppurative destructive cholangitis and destruction of interlobular bile ducts

Other characteristic clinical features

PBC-specific ANA³ (Sp100 and gp210)

Elevated serum IgM

Hypercholesterolemia/Xanthomas

Sicca syndrome

Pruritus

Fatigue

Diagnoza

✓ wzrost ALP, świąd, zmęczenie, dyskomfort w prawym podżebrzu, ubytek masy ciała

Kryteria rozpoznania:

-brak pozawątrobowego utrudnienia odpływu żółci, innej choroby wątroby i obecność co najmniej 2 czynników

1. ALP co najmniej 1,5 x powyżej GGN

2. AMA 1:40 lub wyżej

3. charakterystyczny obraz histologiczny- destrukcja wewnątrzpłacikowych przewodów żółciowych

biopsja nie jest niezbędna, ale przybliży do stopnia zaawansowania włóknienia i prognozy

biopsja- stadia: 0- prawidłowa wątroba; 1-zapalenie i/lub nieprawidłowe połączenie tkanek ograniczone do przestrzeni wrotnych, 2- zapalenie i/lub włóknienie ograniczone do przestrzeni wrotnych o okołowrotnych; 3- włóknienie mostkowe; 4- marskość

usg jamy brzusznej, NMR cholangiopankreatografia

PBC autoprzeciwciała

- ✓ AMA M2 u 95% pacjentów (98% specyficzności)
- ✓ poziom AMA nie koreluje z ciężkością choroby i stopniem progresji
- ✓ większość AMA reaguje z PDC-E2. PBC jest jedyną chorobą , w której komórki B i T autoreagują przeciw PDC-E2.
- ✓ AMA występują we wszystkich komórkach, ale autoagresja immunologiczna jest ukierunkowana do komórek epitelialnych przewodów żółciowych
- ✓ pacjenci AMA + lub – podobnie odpowiadają na leczenie kwasem ursodeoksycholowym lub przeszczepieniem wątroby

The GLOBE score for patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC)

The GLOBE score is an internationally relevant and validated risk assessment tool, able to accurately stratify PBC patients to high and low risk.

Age, years
at initiation of
UDCA therapy

Total bilirubin
level, $\mu\text{mol/L}$ or
mg/dl
after one year of
UDCA therapy

Upper
limit of
normal:

Alkaline
phosphatase
level, U/L
after one year of
UDCA therapy

Upper
limit of
normal:

Albumin, g/L
after one year of
UDCA therapy

Lower limit
of normal:

Platelets, $\times 10^9/\text{L}$
after one year of
UDCA therapy

✓ **GLOBE score**
> 0,3 - mniejsze szanse bez transplantacji

Elevated ALP, + AMA, elevated IgM, mild AST/ALT elevation, exclusion of other liver disease, liver biopsy (not required)

Consider liver biopsy, when:

- Normal ALP, elevated ALT, positive AMA
- AMA negative patients
- Excluding AIH/PBC overlap syndrome or other liver disease

Primary biliary cholangitis

Start UDCA therapy (13–15 mg/kg/day)

Consider AIH/PBC overlap syndrome, when:

- 1/2 AIH laboratory features with interface hepatitis on histology:
 - a. ALT \geq fivefold upper limit of normal
 - b. IgG \geq twofold upper limit of normal or + ASMA
- 2/3 PBC laboratory features with florid duct lesions on histology:
 - a. ALP \geq twofold upper limit of normal or GGT \geq fivefold upper limit of normal
 - b. + AMA
- Improvement in liver enzymes and histology after prednisone therapy

Monitor biochemical response

Adequate response

Biochemical response on UDCA:
ALP \leq 2 times the upper limit of normal and bilirubin level at 1 times the upper limit of normal

Inadequate response

Continue UDCA therapy

Start obeticholic acid

Inadequate response

Assess biochemical response on OCA

Biochemical response on OCA:
ALP $<$ 1.67 times the upper limit of normal, normal bilirubin, and at least 15% decrease in ALP

Adequate response

Consider alternative or experimental therapies* and liver transplant evaluation for progressive disease despite medical therapy

*Alternative therapies include fibrates, methotrexate, budesonide, etc.

Continue OCA therapy

Frontline Gastroenterol. 2017 Jan; 8(1): 29–36.
Primary biliary cholangitis: new treatments for an old disease
Hirsh D Trivedi

Leczenie

- cholestyramina
- suplementacja hormonów tarczycy w przypadku niedoczynności tarczycy
- plazmaferezy w przypadku żółtaków (każda obniża stężenie cholesterolu o 50%)
- kontrola zmęczenia: ondansetron, modafinil
- suche oczy, usta, pochwa: sztuczne łzy, pilokarpina, cevimeline
- **kwask ursodeoksycholowy 13-15 mg/kg.m.c/dobę**
- kolchicina?, metotrexat?, MMF?
- obeticholic acid, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na kwas ursodeoksycholowy, ALP > 1,67 GGN
- fibraty: fenofibrat – 145 mg, bezafibrat – 400 mg (dostępny we Francji)
- Budezonid
- UA + budezonid + MMF

Dieta: (niedobór witamin A,D,E,K)

- 1000- 1500 mg calcium
- 1000 j witaminy D
- witamina A 15.000 j

Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby

- jeśli bilirubina > 6 mg/dl
- dekompensacja wątroby
- ryzyko śmierci w przypadkach powikłań marskości lub HCC

Zalecenia AASLD

- badania wątrobowe co 3-6 miesięcy
- ocena czynności tarczycy
- densytometria co 2-4 lata
- jeśli bilirubina > 2 mg/dl kontrola witaminy A, D, K
- endoskopia co 1-3 lata w przypadku marskości lub Mayo risk score > 4,1
- usg i AFP

Nawrót pierwotnego zapalenia żółciowego PBC

- ryzyko nawrotu
 - 5 lat 8–18 %
 - 10 lat 22–30 %

(Pittsburgh, 421 biorców; Birmingham 400 biorców)
- ryzyko utraty przeszczepu
 - 10 lat 1–2 %
- rozpoznanie
 - obraz histopatologiczny +
 - parametry cholestatyczne –
 - monitorowanie miana AMA –
- nawrót PBC nie ma wpływu na długoterminowe przeżycie przeszczepionej wątroby i pacjenta
 - przeżycie 5-letnie 87%, 10-letnie 84%, 15-letnie 82%
 - tylko 2 w grupie 100 pacjentów w obserwacji 118 miesięcznej wymagało retransplantacji z powodu nawrotu PBC

Czynniki ryzyka nawrotu PBC

- wydłużony czas zimnego i ciepłego niedokrwienia
- uwarunkowania genetyczne/ mniejsza niezgodność między dawcą a biorcą
- straszy wiek dawcy i biorcy
- leczenie takrolimusem vs cyklosporyną A

Kryteria diagnostyczne nawrotu PBC

- przeszczepienie wątroby z rozpoznaniem PBC
- utrzymujące się autoprzeciwciała AMA lub antyM2 w surowicy (10% pacjentów z AMA -ujemnym nawrotem PBC)
- charakterystyczny obraz histopatologiczny
- wykluczenie: AR, przewlekłego odrzucania, utrudnienia odpływu żółci, zapalenia dróg żółciowych, zaburzeń naczyniowych, toksyczności leków, zakażeń wirusowych

Leczenie nawrotu PBC

- brak dowodów na korzystne działanie glikokortykosteroidów w leczeniu PBC
- stosowanie dużych dawek kwasu ursodeoksycholowego normalizuje u > 50% pacjentów fosfatazę alkaliczną i ALAT, nie wpływa jednak na wydłużenie przeżycia graftu i pacjenta

Pytanie sprawdzające 5

Wskaż zdanie nieprawdziwe:

- a. pacjenci przeszczepieni z powodu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych powinni mieć regularnie wykonaną kolonoskopię w ramach stałego nadzoru onkologicznego
- b. pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby mogą mieć bezpiecznie odstawione glikokortykosteroidy we wczesnym okresie po przeszczepieniu
- c. rozpoznanie nawrotu pierwotnego zapalenia żółciowego jest rozpoznaniem histopatologicznym a oznaczenie autoprzeciwciał AMA ma znaczenie wyłącznie uzupełniające
- d. w rozpoznaniu nawrotu choroby autoimmunologicznej istotne znaczenie ma wykluczenie najczęstszych patologii obserwowanych po przeszczepieniu, takich jak ostre odrzucanie, toksyczność leków, utrudnienie odpływu żółci, powikłań naczyniowych lub infekcyjnych

Przewlekła choroba nerek

- nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny
- starszy wiek biorcy, płeć żeńska
- wyjściowo obniżony GFR i kłębuszkowe zap. nerek
- przebyta ostra niewydolność nerek
- wyjściowo cukrzyca i nadciśnienie tętnicze
- zapalenie wątroby typu C
- przeszczepienie wątroby przed 1998
- GFR < 30 ml/min./1.73 m²
 - 3–lata 14 %
 - 5–lat 19 %
- GFR < 15 ml/min./1.73 m²
 - 10–lat 4.2 – 9.5 %

(~ 37.000 biorców)

Ostre uszkodzenie nerek

- 25-50% (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o > 25-50% wartości wyjściowej lub o 0,5 mg/dl ze zmniejszeniem objętości wydalanego moczu)
- **przyczyny/czynniki ryzyka:** uszkodzenie nerek przed OLTx, **zespół wątrobowo-nerkowy 34% (25% typ 1 i 9% typ 2)**, ↑BMI, płeć męska, rasa nie-Kaukaska, nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny, sepsa, wstrząs hipowolemiczny (**ostra martwica cewek nerkowych**)- krwawienie z żyłaków przełyku, agresywne leczenie diuretykami, biegunka indukowana laktulozą, środki kontrastowe, NLPZ, neurotoksyczne antybiotyki, ↓ albuminy, ↓ Na w surowicy, ↑ PT, ↑ APTT, ↓ Plt
- **3-4 x wzrost ryzyka zgonu w 30-dniowej pooperacyjnej obserwacji**
- **2 x wydłużony czas hospitalizacji (39 vs 73 dni)**
- przeżycie jednoroczne 47% leczonych nerkozastępczo v 92% u nie wymagających HD
- **profilaktyka-** zapobieganie krwawieniom z żyłaków przełyku/gumowanie, obliteracja, SBP/antybiotykoterapia, unikanie leków nefrotoksycznych/dostosowywanie dawek do czynności nerek, bilansowanie płynów i odwadniania, wlewy albumin po wielobjętościowych paracentezach, nawodnienie + ACC przy podawaniu kontrastu, odpowiednie żywienie- zapobieganie katabolizmowi endogennych białek
- leczenie nerkozastępcze w hipowolemii i mocznicy

Przewlekła choroba nerek

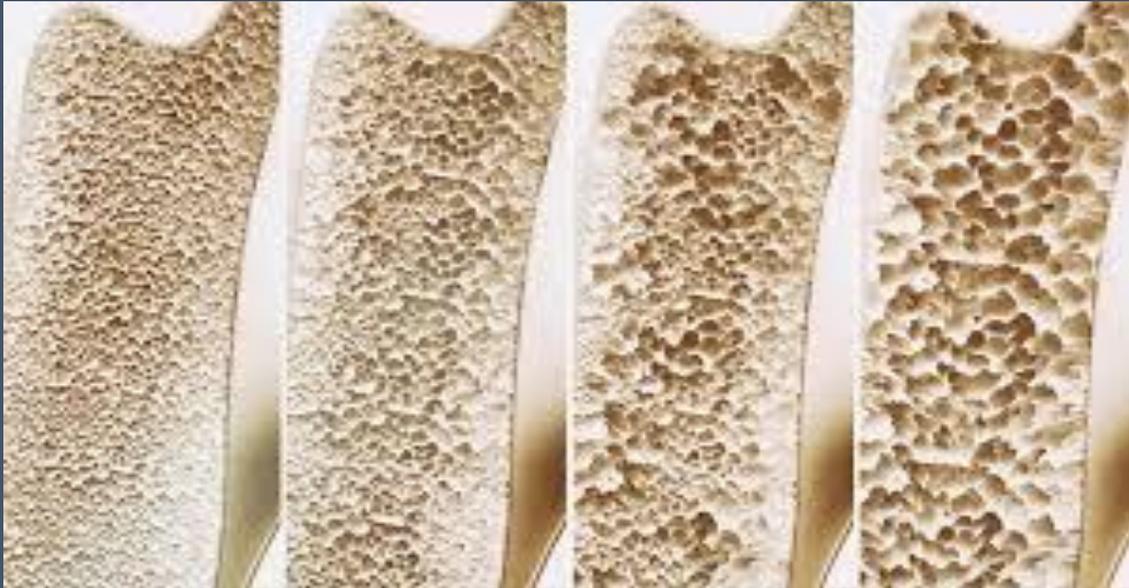
- **30-90%** (PCHN) / **leczenie nerkozastępcze 2-5%** /rok
- **przyczyny:** (**u biorców wątroby:** nefrotoksyczność CNI 73%(↓GFR o 30-35% w pierwszych tygodniach leczenia), zespół wątrobowo-nerkowy 7%, FSGS 7%, wielotorbielowatość 7 %, inne 7 %, przewlekłe choroby wątroby predysponujące do stwardnienia kłębuszków, niedokrwienia, wtórnej nefropatii IgA).
- **czynniki ryzyka** : wiek, PCHN przed zabiegiem, ostre uszkodzenie nerek w okresie okołoperacyjnym, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, kzn (np. w HCV: mezangialno-rozplemowe kzn, mezangialne kzn, krioglobulinemia
- **powikłania:** wzrost chorób sercowo-naczyniowych, hospitalizacji, 4 x wzrost śmiertelności
- **kryteria do jednoczasowego przeszczepienia wątroby i nerki:** ESRD (GFR < 30 ml/min i białkomocz > 3 g/dobę) lub HD (AKI z HD > 6 tyg)

Pytanie sprawdzające 6

Wskaż zdanie nieprawdziwe:

- a) przewlekła choroba nerek u biorców wątroby zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności
- b) działania jatrogenne, takie jak niekontrolowane leczenie moczopędne, wysokoobjętościowe paracentezy, wielokrotne badania radiologiczne z kontrastem, długotrwałe podawanie preparatów nefrotoksycznych zwiększają ryzyko powikłań nefrologicznych w okresie okołotransplantacyjnym
- c) przewlekłe choroby towarzyszące, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i kłębuszkowe zapalenie nerek przed przeszczepieniem przyspieszają progresję uszkodzenia nerek po transplantacji
- d) pacjenci z marskością wątroby nigdy nie powinni być kwalifikowani do leczenia nerkozastępczego przed zabiegiem transplantacji

Powikłania kostne - osteoporoza



Czynniki ryzyka

- ✓ niedobór witaminy D, niedożywienie, hiperbilirubinemia, ograniczona ruchomość, niedobór hormonów płciowych przed przeszczepieniem
- ✓ glikokortykosteroidy
- ✓ ryzyko złamań 3-23% chorych

Profilaktyka:

- ✓ suplementacja 1000 IU cholecalcyferolu, 1000 mg wapnia, leczenie bisfosfonianami
 - ✓ wysiłek fizyczny, zaprzestanie palenia papierosów i spożywania alkoholu

Prawidłowe odpowiedzi do pytań sprawdzających:

1. a

2. c

3. c

4. c

5. b

6. d

Dziękuję