Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby

Ewa Nowacka-Cieciura

Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii WUM

O czym będzie mowa?

- Jakie są wskazania i przeciwwskazania do transplantacji wątroby?

- Jakie są zasady alokacji tego narządu?

Przeszczepienie wątroby (LTx)

- Początek 1963-67 (Starzl)
- Przeżycia 10-letnie sięgają 60-70%
- Główne czynniki wpływające na przeżycie:
  - Stan przeszczepianej wątroby (dawca)
  - Choroba podstawowa biorcy (HCC, HCV, ONW) i choroby współistniejące
  - Powikłania po LTx (naczyniowe, żółciowe, zakażenia, nowotwory, odrzucanie)
  - Leki immunosupresyjne
  - Współpraca z chorym, wsparcie bliskich
  - Kolejne przeszczepienie

Wskazania do LTx

- Zdekompensowana **marskość wątroby** (HCV, HBV, ALD, AIH, MASLD)**:**
  - wodobrzusze, żylaki przełyku, encefalopatia, SBP
  - objawy dysfunkcji hepatocyta
  - zespół wątrobowo-nerkowy
  - zespół wątrobowo-płucny
  - nadciśnienie wrotno-płucne
  - wyniszczenie białkowo-kaloryczne
- Pierwotny nowotwór wątroby (HCC)
- Cholestatyczne choroby wątroby (pierwotne zapalenie dróg żółciowych - PBC, pierwotne sklerotyzujące zapalenie dróg żółciowych – PSC, wrodzone cholestazy)
- Ostra niewydolność wątroby
- Metaboliczne choroby wątroby (choroba Wilsona, mukowiscydoza, wrodzona hemochromatoza, niedobór alfa1-antytrypsyny)

Wskazania do LTx u dzieci

- Marskość wątroby na tle atrezji dróg żółciowych
- Marskość wątroby na tle rodzinnych cholestaz (PFIC typ 1, 2, 3, zespół Allagille'a)
- Marskość wątroby lub HCC we wrodzonych chorobach metabolicznych:
  - Niedobór alfa – 1 – antytrypsyny
  - Choroba Wilsona
  - Mukowiscydoza
  - Wrodzona hemochromatoza
  - Tyrozynemia typu I
  - Glikogenoza typu I (von Gierke) i IV (Andersena)
  - Galaktozemia
  - Defekty cyklu mocznikowego
  - Hepatopatie mitochondrialne
  - Porfirie: ostra porfiria przerywana (AIP), protoporfiria erytropoetyczna (EPP, wówczas LTx + BMTx)

Rozważyć LTx

- Zespół Budd-Chiari
- *Hepatic epithelioid hemangio-endothelioma HEHE* (pierwotny mięsak wątroby)
- *Hereditary hemorrhagic telangiectasia*
- Hepatoblastoma
- Przerzutowe guzy neuroendokrynne, przerzuty GIST (gastrointestinal stromal tumour)
- Choroby pasożytnicze (bąblowiec)

KWALIFIKACJA DO LTx

- KORZYŚCI
- Poprawa przeżycia
- Zapobieganie odległym powikłaniom choroby wątroby
- Poprawa jakości życia

- → ocenić zaawansowanie choroby (skala C-P, MELD, kryteria King's College)

- RYZYKO
- Powikłania okołooperacyjne
- Skutki immunosupresji
- Możliwość nawrotu choroby podstawowej

- → wykluczyć przeciwwskazania

SKALA CHILDA - PUGHA

LICZBA PUNKTÓW	1	2	3
BILIRUBINA (mg/dl)	1-2	2-3	>3
ALBUMINY (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,25	>2,25
ENCEFALOPATIA	BRAK	I-II	III-IV
WODOBRZUSZE	BRAK	PRZEJŚCIOWE	OPORNE
GRUPA	**A: 5-6 pkt**	**B: 7-9 pkt**	**C: 10-15 pkt**

Rokowanie bez przeszczepu wątroby

- Skala Childa-Pugha
- Roczne przeżycie chorych:
- C (≥ 10pkt.)– 45%
- B (7-9pkt.)– 80%
- A (5-6pkt.)– 100%

MELD (MELD-Na, MELD 3.0) model of end-stage liver disease

- Kreatynina
- INR
- Bilirubina
- HD w czasie ostatniego tygodnia: 2x lub CVVHD ≥24h

- Jeśli znamy Na → MELD-Na
- MELD: 12, ale jeśli Na w surowicy 125 mmol/L → MELD-Na 23

- MELD 3.0 : płeć, kreatynina, INR, bilirubina, albumina, Na

- Kierowanie do ośrodka transplantacyjnego gdy:
- C-P: B i C
- MELD > 10pkt.

- Przeszczep wątroby:
- MELD ≥ 15 pkt.
- przyspieszony: MELD ≥ 25pkt.

Jakie badania laboratoryjne należy zlecić celem ustalenia zaawansowania marskości

Wg skali Childa-Pugha?

- Bilirubina
- Albuminy
- INR

Wg MELD-Na?

- Bilirubina
- Kreatynina
- INR
- Na

- **Wg MELD 3.0?**
- Dodatkowo albumina

Kliniczne sytuacje przyspieszające transplantację wątroby

- Rak wątrobowo-komórkowy (HCC)
- Zespół wątrobowo-płucny
- Nadciśnienie wrotno-płucne
- Rodzinna amyloidowa polineuropatia ATTR (mutacja genu dla transtyretyny)*
- Pierwotna hiperoksaluria typu 1 (niedobór AGT) - LTx + KTx
- Mukowiscydoza jeśli FEV1 < 40 %
- Hilar cholangiocarcinoma (przeszczep w niektórych ośrodkach)
- Wczesna (<14 dni po LTx) zakrzepica tętnicy wątrobowej

- * leczenie przed transplantacją: tafamidis, patisiran, inotersen

Inne kliniczne sytuacje mogące przyspieszyć LTx

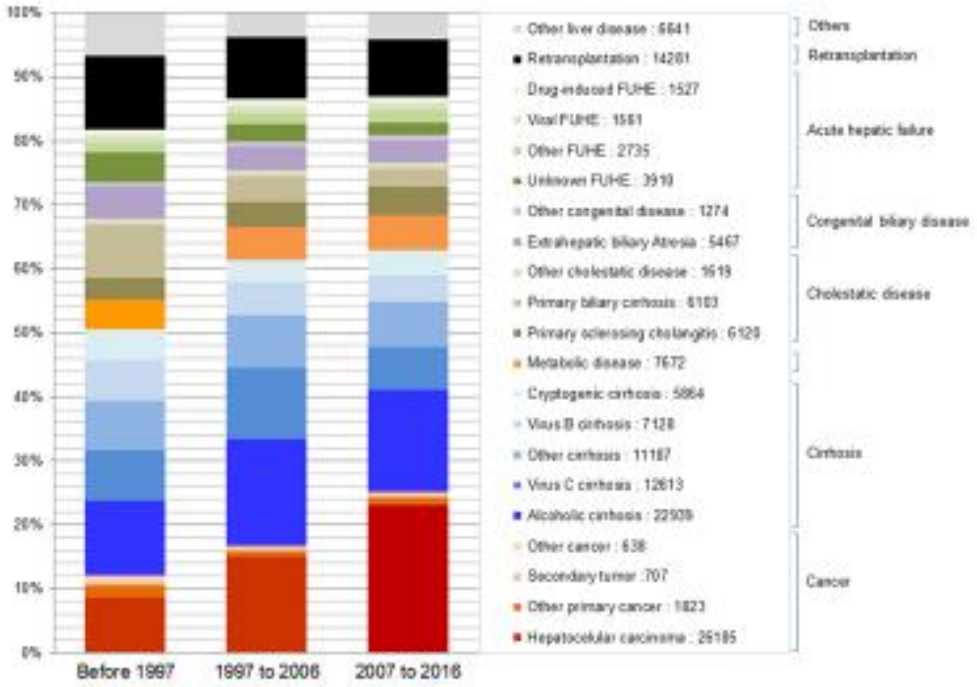
- Nawracające zapalenia dróg żółciowych w PSC
- Ciężki, niepoddający się farmakoterapii świąd skóry w PBC
- Ciężkie nawracające wodobrzusze lub encefalopatia lub krwotoki z żylaków przełyku
- Gastropatia wrotna powodująca przewlekłe krwawienie

Rak wątrobowo-komórkowy (HCC)

- Kryteria mediolańskie: 1 ognisko nie większe niż 5cm, maks.3 nie większe niż 3cm, bez angioinwazji i przerzutów
- Kryteria San Francisco
- *up to seven*
- Dodatkowe punkty do indeksu MELD:
  - Pacjenci spełniający kryteria maja podobne rokowanie po LTx jak pacjenci bez HCC (5 lat – 75-80%)
  - Upośledzenie funkcji wątroby u pacjenta z HCC może nie być zaawansowane
- Przed LTx: możliwa chemoembolizacja przeztętnicza (TACE), termoablacja (RFA)
- Przed LTx – CT klp, scyntygrafia kości

Ewolucja wskazań do LTx wg rejestrów europejskich (ELTR)

2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation



Transplant International, Volume: 31, Issue: 12, Pages: 1293-1317, First published: 26 September 2018, DOI: (10.1111/tri.13358)

Zespół wątrobowo-płucny

- Częstość: 5-30% kandydatów do LTx (częściej jeśli pajączki)
- Rozszerzenie naczyń wewnątrzpłucnych w marskości wątroby
- Hipoksemia, duszność pionowa (platypnea), pionizacja nasila hipoksemię (ortodeoksja)
- SAT<96% , PaO2<70mmHg
- Gradient pęcherzykowo-włośniczkowy > lub = 15 mmHg
- ECHO serca z kontrastem (po RTG klp, CT, ewent. testach czynnościowych)
- 5-letnie przeżycie:
  - LTx – 76%
  - Bez LTx – 23%
- Dodatkowe punkty do indeksu MELD
- Dłuższa tlenoterapia i rekonwalescencja po LTx, ale ustępuje całkowicie

Nadciśnienie płucne (wrotno-płucne)

- Częstość: 4-8% kandydatów do LTx
- Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) **> 20mmHg** (N: 12-18 mmHg)
- Zawsze wtórne do nadciśnienia wrotnego
- Duszność, niespecyf. ból w klp, wypełnienie żył szyjnych, obrzęki
- Śmiertelność rośnie wraz ze wzrostem mPAP, >50mmHg → 100%
- ECHO serca: RVSP >45mmHg → cewnikowanie prawego serca
- Jeśli po lekach rozszerzających naczynia(epoprostenol, treprostinil, tadalafil) MPAP<35mmHg → LTx
- Jeśli MPAP > 45 mmHg przeciwwskazane LTx
- Po LTx – ustępuje w 50%

Zespół wątrobowo-nerkowy

- Patogeneza: rozszerzenie naczyń tętniczych w krążeniu trzewnym, związane z nadciśnieniem wrotnym (m.in.NO), upośledzenie perfuzji nerek u pacjentów z wodobrzuszem
- Rozpoznanie:
  - Wzrost stężenia kreatyniny spełniający kryteria AKI
  - Prawidłowy osad moczu, białkomocz <0,5g/dobę
  - Stężenie sodu w moczu < 10mEq/L
  - Wykluczenie innych przyczyn AKI
  - Brak poprawy po nawodnieniu i przetoczeniu albumin 1g/kg oraz odstawieniu diuretyków

Leczenie przed LTx: NA, albuminy, wazopresyna, terlipresyna

Rokowanie: bez poprawy funkcji wątroby lub LTx - zgon

Kwalifikacja do jednoczasowego przeszczepienia wątroby i nerki

- PChN i GFR<30 ml/min, nieodwracalne uszkodzenie i/lub w biopsji nerki > 30% stwardniałych kłębuszków
- Zespół wątrobowo-nerkowy z koniecznością HD lub HF ponad 8 tygodni
- Pierwotna hiperoksaluria
- Autosomalna recesywna torbielowatość nerek i włóknienie wątroby

Szczególni biorcy

- WZW: optymalnie – bez replikacji wirusa przed LTx
  - HCV – DAA
  - HBV – NA

Biorca HCV (+)

- Leczenie HCV przed LTx:
  - profilaktyka nawrotu po LTx
  - poprawa funkcji wątroby i MELD, zmniejszenie nadciśnienia wrotnego
  - umożliwienie leczenia HCC
  - poprawa przeżycia
  - wycofanie z listy oczekujących
  - zwiększenie puli narządów dla innych oczekujących

Leki działające bezpośrednio na HCV (direct- acting antiviral agents - DAA)

Lek	Mechanizm działania
Sofosbuwir SOF Dazabuwir DSV	inhibitory polimerazy NS5b
Symeprewir SMV Parytaprewir PTV Grazoprewir GZR Asunaprewir ASV Glecaprewir Voksylaprewir Telaprewir TVR Boceprewir BOC	inhibitory proteazy NS3
Daklatazwir DAC Ledipaswir LDV Ombitaswir OBV Elbaswir ELB Velpataswir Pibrentazwir	inhibitory kompleksu replikacji NS5a

Leczenie HCV - DAA

- Skojarzone:
  - różne punkty uchwytu
  - większa skuteczność
  - zapobieganie oporności wirusa
- SVR
  - F1-F2: 95-100%
  - F4: 80-85%
- Czas leczenia 8-12 tyg (12-24tyg w marskości)

Profilaktyka nawrotu HBV przed LTx

- Analogi nukleozydowe (Lam, ETV, LdT) i nukleotydowe (TDF, ADV)
- U dotychczas nieleczonych – entekawir (ETV)
- W oporności na lamiwudynę (Lam) – tenofowir (TDF)
- Monitorowanie wiremii!!!

- KONTYNUACJA entekawiru lub tenofowiru po LTx

Szczególni biorcy - cd

- PSC – IBD u 60-80%, ryzyko raka jelita , CCC (kolonoskopia, cholangio-NMR, Ca 19-9, biopsja szczoteczkowa przy ECPW)
- ALD – ryzyko raka przełyku, nosogardzieli
- Choroba Wilsona:
  - objawy neuropsychiatryczne
  - niedokrwistość hemolityczna
  - kardiomiopatia
  - niedoczynność tarczycy, przytarczyc
- MASLD (10% LTx) – ryzyko s-n, PChN
- Hemochromatoza, niedobór alfa-1-antytrypsyny, tyrozynemia, porfiria – większe ryzyko HCC
- Niedobór alfa-1-antytrypsyny – badanie płuc!
- Choroby z dużą cholestazą - osteoporoza

Ostra niewydolność wątroby (ONW)

- Definicja: ostre uszkodzenie wątroby (żółtaczka, wysokie AST/ALT, INR>1,5) + encefalopatia, wystepująca w czasie 8 tygodni od początku choroby
- czas trwania choroby < 26 tyg.

- Etiologia:
  - zatrucie paracetamolem, halotanem lub innymi lekami (NLPZ, RMP, INH), ekstazy
  - zatrucie muchomorem sromotnikowym
  - piorunujące wzw B, D, A, AIH
  - ostra dekompensacja choroby Wilsona (AST/ALT >2,2; FA/bil <4, Cu> 200ug/dl, pierścień Kaysera-Fleischera!)
  - zespół Budda i Chiariego
  - ostre niedokrwienie wątroby
  - ostre stłuszczeniowe zapalenie wątroby ciężarnych
  - retransplantacja watroby w czasie 14 dni od przeszczepienia (pierwotne niepodjęcie funkcji przez wątrobę - PGNF, zakrzepica tętnicy wątrobowej - HAT, odrzucanie)
  - 5-30% etiologia nieznana

- Wczesne zgłoszenie do ośrodka transplantacyjnego (nawet bez ustalenia etiologii!)
- Często ludzie młodzi

Kryteria kwalifikacji do LTx w ONW (wg King's College)

- W zatruciu paracetamolem:
- 1. pH krwi tętniczej < 7,3
- lub
- 2. wszystkie z poniższych:
- A) PT > 100 sek. (INR>6,5)
- B) III/IV stopień encefalopatii wątrobowej
- C) Kreatynina > 3,4mg/dl

Kryteria kwalifikacji do LTx w ONW (wg King's College)

- ONW z innej przyczyny niż zatrucie paracetamolem (ale nie zakażenia wirusowe)
- I. Wiek <10 lub >40 lat
- II. Czas od żółtaczki do encefalopatii > 7dni
- III. PT>50 sek. , INR > 3,5
- IV. Bilirubina > 17,5 mg/dl
- V. Zatrucie halotanem, zapalenie nie-A nie-B
- VI. PT>100 sek. (wsk. Q < 20%, INR>6)
- 3 kryteria z I-V lub tylko VI

Kryteria kwalifikacji do LTx w ONW
w przebiegu zakażeń wirusowych
Kryteria Clichy

- Encefalopatia III/IV
- Stężenie czynnika V:
  - Wiek <30 r.ż - <20%
  - Wiek > lub = 30 r.ż - < 30%

Ramka 6.13 Powikłania ostrej niewydolności wątroby

- Encefalopatia i obrzęk mózgu
- Hipoglikemia
- Kwasica nieoddechowa
- Zakażenia (bakteryjne, grzybicze)
- Niewydolność nerek
- Niewydolność wielonarządowa (hipotensja i niewydolność oddechowa)

S.Davidson; Choroby Wewnętrzne 23 edycja 2020

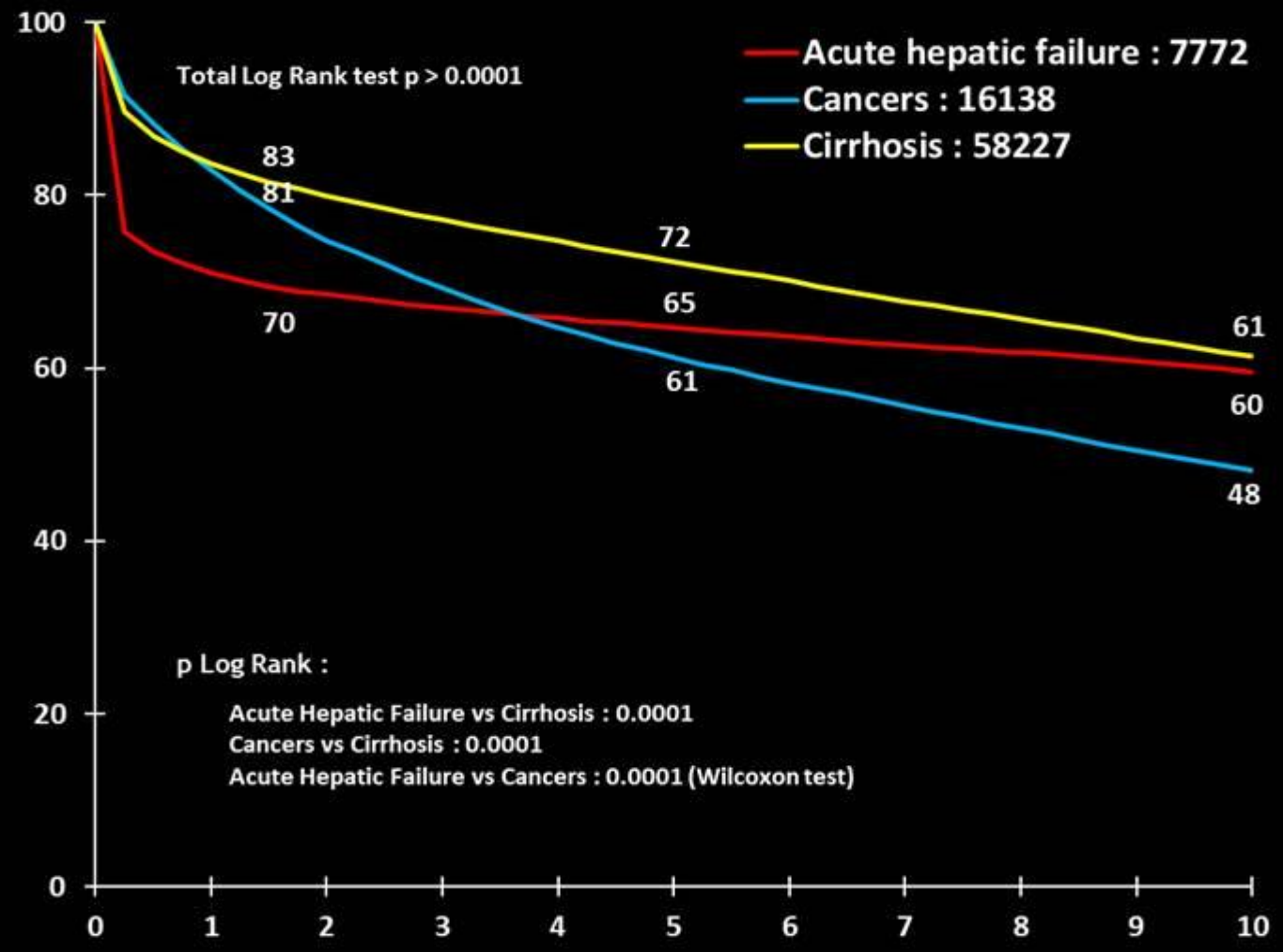
Przeciwwskazania do LTx w ONW

- Obrzęk mózgu oporny na leczenie
- Krwawienie śródmózgowe
- Utrwalone ciśnienie wewnątrzczaszkowe >50 mmHg lub ciśnienie perfuzji mózgu <40 mmHg
- Duże dawki amin presyjnych
- Niestabilność hemodynamiczna

Patient Survival according to the Indication

01/1988 - 12/2013

12/2013



Przeciwwskazania ogólne do LTx

- Choroba układu krążenia i/lub oddechowego powodująca wysokie ryzyko operacji
- HCC z przerzutami
- AIDS
- Nowotwór pozawątrobowy niespełniający onkologicznych kryteriów wyleczenia
- Posocznica niepoddająca się leczeniu
- Anomalie anatomiczne uniemożliwiające wykonanie zabiegu
- Zakrzepica żyły wrotnej, jeżeli jest skojarzona z zakrzepicą żyły krezkowej lub śledzionowej
- Zakażenie HBV z wysoką wiremią
- Cholangiocarcinoma (p/wskazanie względne)
- *Hepatic hemangiosarcoma*
- Aktywne nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych
- Psychoza
- Brak współpracy pacjenta, brak wsparcia socjalnego

Badania przed zakwalifikowaniem chorego do LTx

- Rozpoznanie, ocena funkcji wątroby, nerek, stanu innych narządów, stanu odżywienia, oglądanie skóry pod kątem neo
- Badania wirusologiczne (w tym HIV, HBV, HCV, CMV, EBV) wskazane szczepienie przeciw HAV, HBV), markery nowotworowe, kiła,
- Wykluczenie ognisk zakażenia (posiewy, stomatolog, laryngolog)
- USG Doppler - ustalenie wielkości naczyń brzusznych i kierunku przepływów
- **CT jamy brzusznej (+/- klp) z opcją angio (lub angio-MR)**
- Endoskopowa ocena żylaków przełyku
- Ocena wydolności układu oddechowego (pulsoksymetria, gazometria, RTG, spirometria)
- Ocena kardiologiczną (EKG, ECHO, próba dobutaminowa, SPECT, ewent. Koronarografia: kobiety>50r.ż., mężczyźni>45 r.ż.)
- Kolonoskopia (> 50 rż., PSC z IBD co rok)
- K: USGTV, cytologia, USG piersi, mammogr.; M: PSA, USG gr.krok.,urolog
- Densytometria (szczególnie PBC, PSC, AIH)
- Ocena psychologiczno-psychiatryczna (alc – 6 mies. udokumentowanej abstynencji)
- Okulista
- Ocena neurologiczna – choroba Wilsona
- GRUPA KRWI

Kryteria doboru biorcy

- Główna grupa krwi (ABO)- identyczna lub zgodna
- Zgodność w rozmiarach i wadze (maks. 10% różnicy)
- Punktacja MELD (PELD < 12 r.ż.), Childa – Pugha
- Kryteria kliniczne
- Czas oczekiwania na liście

- Cross-match – nie musi być ujemny

- Decyzja: chirurg, transplantolog, kardiolog, anestezjolog

Konsekwencje niedoboru dawców

- Dawcy zmarli o rozszerzonych kryteriach
- Dawca po zatrzymaniu krążenia (NHBD)
- Dawca żywy spokrewniony
- Split
- Domino - dawcą dla dorosłego chory z polineuropatią amyloidową (ATTR), któremu przeszczepiono wątrobę

Dziękuję za uwagę