

Presaditev jeter

Marija Ribnikar*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 77–83

Ključne besede: presaditev jeter, indikacije, zapleti, rezultati

IZVLEČEK

Presaditev jeter je danes edina učinkovita metoda zdravljenja akutne in kronične jetrne odpovedi. Bolnike z akutno jetrno odpovedjo transplantiramo urgentno, če izpolnjujejo kriterije za nujno presaditev jeter, elektivna transplantacija jeter pa je indicirana pri bolnikih z jetrno cirozo in njenimi zapleti, pri nekaterih jetrnih tumorjih in pri metabolnih boleznih, ki izvirajo iz jeter.

V UKC Ljubljana smo od 20.6.1995 do 31.12.2017 presadili jetra 302 bolnikom, 27 (9 %) od njih urgentno zaradi akutne jetrne odpovedi.

Enoletno preživetje vseh naših bolnikov po presaditvi jeter je 84,3 %, petletno pa 76,3 %.

Poleg kirurških zapletov so okužbe, malignomi, kardiovaskularne bolezni, ledvična odpoved in metabolni sindrom vodilni vzroki pozne obolevnosti in smrtnosti bolnikov po presaditvi jeter. Vsi ti zapleti so vsaj deloma posledica imunosupresivne terapije, zato je poleg zagotavljanja večjega števila donorjev individualizacija in optimizacija imunosupresivnega zdravljenja glavni cilj sodobne transplantacijske medicine.

IZHODIŠČA

Presaditev jeter je za bolnike z ireverzibilno akutno ali kronično jetrno odpovedjo danes edini učinkovit način zdravljenja.

Akutna jetrna odpoved se kaže kot pojav hepatične encefalopatije pri bolniku brez znane kronične jetrne bolezni. Spremlja jo koagulopatija, ki je odraz oslabiljene sintetske funkcije jeter, zlatenica, ki je odraz oslabiljene ekskrecijske funkcije jeter in več organska odpoved. Najpogostejši vzroki zanjo so naštetih v Tabeli 1.

Za nujno presaditev jeter se pri bolniku z akutno jetrno odpovedjo odločimo, če so izpolnjeni King's College kriteriji za urgentno transplantacijo jeter, ki so različni za akutno odpoved jeter zaradi paracetamola in za drugo etiologijo akutne jetrne odpovedi (Tabela 2) (1) (2).

Elektivno transplantiramo bolnike z jetrno cirozo z zapleti, bolnike z nekaterimi jetrnimi tumorji in nekaterimi presnovnimi boleznimi (Tabela 3).

Pri bolnikih z jetrno cirozo je presaditev jeter indicirana, ko po Child Poughovi klasifikaciji zberejo 8 ali več točk, oziroma po MELD (Model of End-Stage

*Marija Ribnikar, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: mojca.ribnikar8@gmail.com

Liver Disease) 15 točk ali več, oziroma takrat, ko se pojavijo zapleti, ki znižajo 5 letno preživetje bolnikov z jetrno cirozo pod 50 %. Ti zapleti so: refraktarni ascites, krvavitev iz varic, hepatična encefalopatija,

Tabela 1. Vzroki akutne jetrne odpovedi

<p>1. Virusne okužbe: hepatitis A-E, herpes simplex virus, citomegalovirus, Epstein Barr virus, Varicela zoster virus, virus hemoragične mrzlice</p>
<p>2. Zdravila in toksini: paracetamol, antibiotiki in tuberkulostatiki, nesteroidni antirevmatiki, salicilati (Reyev sindrom), antiepileptiki (fenitoin, valproat, karbamazepin), anestetiki (halotan), imunosupresivi (ciklofosamid, metotreksat), tirostatiki, antilipemiki, antidepressivi, zelena mušnica, beli fosfor, kokain, ekstazi, zeliščna in alternativna zdravila</p>
<p>3. Vaskularni vzroki: Budd Chiari sindrom, venookluzivna bolezen, ishemični hepatitis, vročinski udar</p>
<p>4. Odpoved jeter v nosečnosti: akutna zamaščenost jeter v nosečnosti, sindrom HELLP</p>
<p>5. Ostali vzroki: akutna Wilsonova bolezen, fulminantno potekajoč avtoimunski hepatitis, maligna infiltracija jeter (limfom, metastaze), sepsa</p>

Tabela 2. King's College kriteriji za nujno presaditev jeter

<p>A. Akutna jetrna odpoved zaradi paracetamola</p>
<p>1. pH < 7.3 (ne glede na stopnjo hepatične encefalopatije) ali vsi trije sledeči</p> <ol style="list-style-type: none"> hepatična encefalopatija stopnje 3 ali 4 INR > 6.5 kreatinin > 300 mcml/l
<p>B. Akutna jetrna odpoved zaradi drugih vzrokov</p>
<p>1. INR > 6.5 ne glede na stopnjo hepatične encefalopatije ali katerikoli trije od sledečih</p> <ol style="list-style-type: none"> starost pod 10 ali nad 40 let etiologija (ne A-E, indeterminiran hepatitis, zdravila, Wilsonova bolezen) > 7 dni od nastopa zlatenice do pojava hepatične encefalopatije INR > 3.5 bilirubin > 300 mcml/l

spontani bakterijski peritonitis in druge okužbe, hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom ter hepatocelularni karcinom (HCC) (1) (3).

Od malignih jetrnih tumorjev transplantiramo bolnike s HCC znotraj Milanskih kriterijev (en nodus velikosti do 5 cm ali največ trije velikosti do 3 cm, brez invazije v velike žile, bezgavke in brez oddaljenih metastaz) (4), bolnike z izoliranimi metastazami nevroendokrinega tumorja v jetrih po odstranitvi primarnega tumorja in bolnike s hemangioendoteliomom jeter. Od benignih jetrnih tumorjev predstavlja indikacijo za presaditev jeter adenomatoza in hemangiomatoza jeter.

Hereditarna hemokromatoza, Wilsonova bolezen, pomanjkanje alfa 1 antitripsina in cistična fibroza so metabolne bolezni, ki privedejo do jetrne ciroze in njenih zapletov in zato predstavljajo indikacijo za transplantacijo jeter. Hiperoksalurija, družinska homozigotna hiperholesterolemija in družinska amiloidoza pa so jetrne presnovne bolezni, ki povzročajo življenje ogrožujoče zaplete na drugih organih, zato je pri njih indicirana presaditev jeter (5).

Tabela 3. Indikacije za elektivno presaditev jeter

INDIKACIJE ZA ELEKTIVNO PRESADITEV JETER	
<p>1. Kronične jetrne bolezni z zapleti</p>	<p>1. Holestatske bolezni jeter: primarni sklerozirajoči holangitis (PSC), primarni biliarni holangitis (PBC), sekundarna biliarna ciroza</p> <p>2. Hepatocelularne jetrne bolezni: alkoholna bolezen jeter, avtoimunski hepatitis (AIH), kriptogena jetrna ciroza, kronični virusni hepatitis C in kronični virusni hepatitis B</p> <p>3. Žilne bolezni jeter: npr. sindrom Budd Chiari</p>
<p>2. Jetrni tumorji</p>	<p>hepatocelularni karcinom (HCC), epiteloidni hemangioendoteliom, izolirane metastaze NET v jetrih, adenomatoza in hemangiomatoza jeter</p>
<p>3. Metabolne bolezni jeter</p>	<p>hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa 1 antitripsina, Wilsonova bolezen, cistična fibroza, hiperoksalurija tip 1, družinska homozigotna hiperholesterolemija, družinska amiloidoza</p>

Absolutne kontraindikacije za transplantacijo jeter so: neobvladana okužba, AIDS, napredovale srčno žilne, pljučne in nevrološke bolezni, po onkoloških merilih ne ozdravljeni ne jetrni malignomi, ne ozdravljena zloraba drog in alkohola, anatomske razmere, ki onemogočajo kirurški poseg, pri akutni jetrni odpovedi pa še konstantno zvišan intra kranialni tlak nad 50 mm Hg. Med relativne kontraindikacije za presaditev jeter sodijo: starost nad 65 let, nezmožnost ali nepripravljenost za sodelovanje pri zdravljenju, neurejene socialne razmere, eksterna debelost z indeksom telesne mase nad 40 in ekstremna kaheksija (6).

Priprava na presaditev jeter poteka po natančno določenem protokolu, ki obsega preiskave za oceno srčne, pljučne in ledvične funkcije, izključitev ne jetrnih rakastih obolenj in nevroloških bolezni, zdravljenje okužb in odstranitev morebitnih virov okužb. Kandidate za presaditev jeter cepimo proti hepatitisu A, B in pnevmokoku in jih psihološko pripravimo na poseg. Po končani pripravi bolnike, pri katerih ne najdemo zadržkov za poseg, uvrstimo na čakalno listo za presaditev jeter.

Zaplete po transplantaciji jeter delimo na kirurške in nekirurške. Kirurški zapleti se najpogosteje pojavljajo v zgodnjem pooperativnem obdobju, delimo jih na vaskularne (najpogostejše so tromboze in stenoze jetrne arterije ali portalne vene), ki se pojavljajo v do 7 % in biliarne (najpogosteje iztekanje žolča in zožitve žolčnih poti, navadno na mestu biliarne anastomoze), ki se pojavljajo v 32 %. Vaskularne zaplete rešujemo operativno ali s pomočjo interventnih radiologov, biliarne pa večinoma endoskopsko (7) (8).

Nekirurški zapleti po presaditvi jeter so: akutna in kronična zavrinitvena reakcija, okužbe, malignomi, ponovitve osnovne bolezni in neželeni učinki imunosupresivnih zdravil.

Akutna zavrinitvena reakcija se pojavlja v okoli 25 %, navadno v prvih tednih po presaditvi jeter, je reverzibilna, zdravimo jo s pulzi metil prednizolona.

Kronična zavrinitvena reakcija se pojavlja v okoli 5 %, v prvih mesecih po transplantaciji je redka, je ireverzibilna, učinkovitega zdravljenja ne poznamo, lahko vodi v odpoved presadka. Okužbe so vodilni vzrok smrti po transplantaciji jeter. Najpogostejše so v prvih mesecih po presaditvi, ker je takrat imunosupresija najmočnejša. Najpogostejši povzročitelji so črevesne bakterije, v zgodnjem pooperativnem obdobju pa tudi okužba s citomegalovirusom (CMV) oz. njegova reaktivacija (preprečujemo jo z vsaj 3 mesečnim jemanjem valganciklovirja) in invazivne glivične okužbe s *Candido* in *Aspergillusom*. Okužbe s *Pneumocysto jirovecii* preprečujemo s 6 mesečnim profilaktičnim jemanjem trimetoprim sulfametoksazola (9).

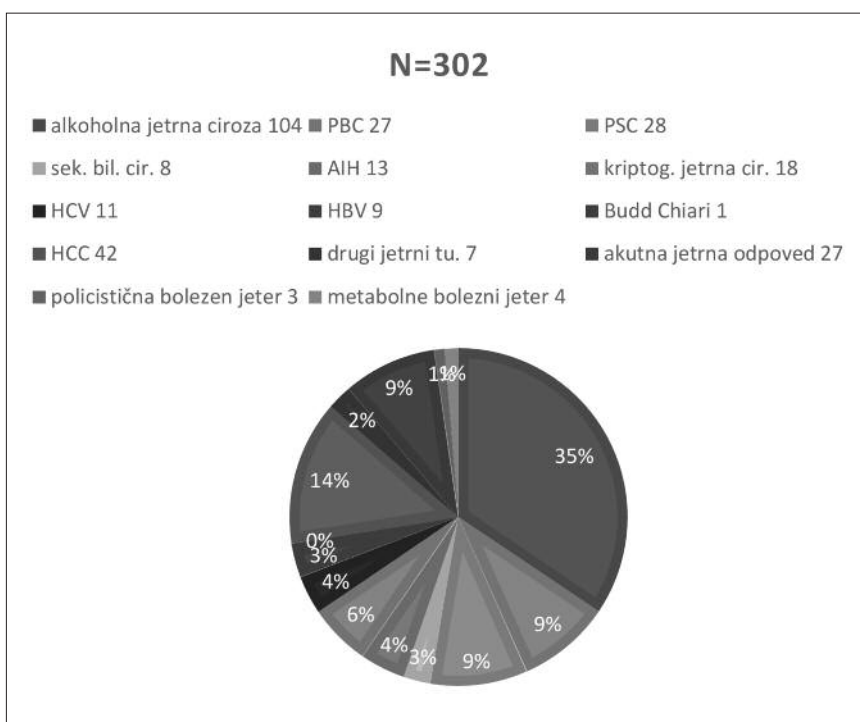
Rak je drugi najpogostejši vzrok smrti bolnikov po presaditvi jeter, zaradi raka transplantiranci zbole vajo 3–4x pogosteje kot splošna populacija, zato so pri njih nujni redni obdobjni presejalni pregledi za izključevanje najpogostejših malignomov in sodelovanje v nacionalnih preventivnih programih (Zora, Dora, Svit) (10).

Vse bolezni, ki privedejo do jetrne ciroze in njenih zapletov se v transplantiranih jetrih lahko ponovijo, večinoma v 10–20 %.

Imunosupresija naših bolnikov po presaditvi jeter temelji na takrolimusu in metilprednisolonu, slednjega v nekaj mesecih po presaditvi ukinemo. Poleg povečanega tveganja za okužbe in malignome med najpogostejše neželene učinke imunosupresivnega zdravljenja spadajo nefrotoksičnost, metabolni sindrom (sladkorna bolezen, debelost, dislipidemija in arterijska hipertenzija) – ta se po presaditvi jeter pojavlja v 50–60 %, osteoporoza in nevrotoksičnost. Bolniki s kronično ledvično boleznijo 3. ali višje stopnje v izogib poslabšanju ledvičnega delovanja ob presaditvi jeter prejmejo indukcijsko imunosupresijo z basiliximabom v kombinaciji z metilprednisolonom in mofetil mikofenolatom (MMF), takrolimus pa v terapijo uvedemo kasneje. Bolnike, pri katerih se ledvična bolezen pojavi po presaditvi jeter pa zdravimo z nižjimi odmerki takrolimusa in dodatkom MMF ali

everolimusa, kar omogoča znižanje odmerka takrolimusa in s tem zmanjšanje njegovega nefrotoksičnega učinka, ne da bi se povečala nevarnost za zavrnitev in izgubo organa. Elemente metabolnega sindroma zdravimo po ustaljenih smernicah, pri uporabi inhibitorjev angiotenzinske konvertaze in sartanov smo

previdni, ker v kombinaciji s takrolimusom lahko povzročijo hiperkaliemijo. Od statinov je za bolnike pred in po presaditvi jeter najprimernejši parvastatin. Pri zdravljenju osteoporoze se ravnamo po sprejetih priporočilih, nevtrotoksičnost pa obvladujemo z modificiranjem imunosupresije.



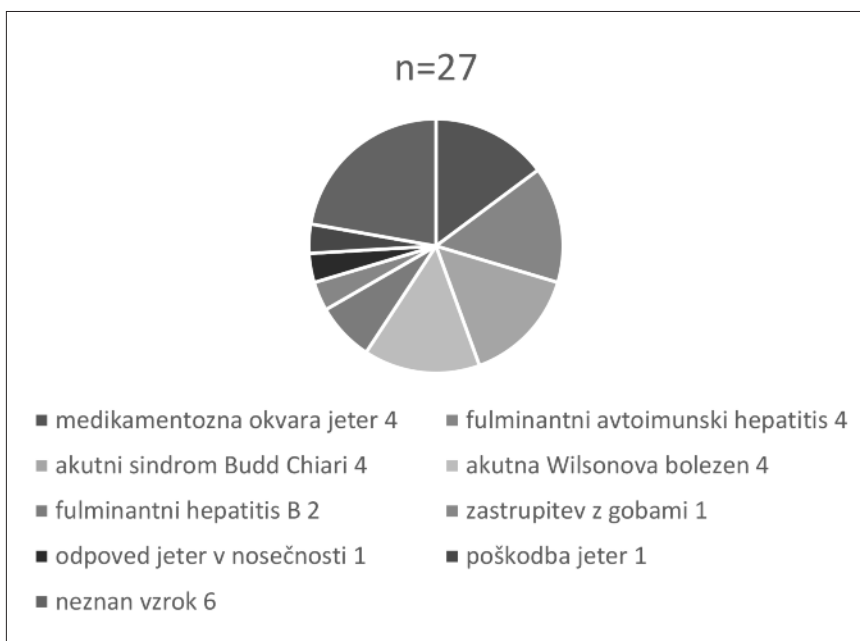
Slika 1. Indikacije za presaditev jeter v Sloveniji od 20.6.1995 do 31.12.2017

BOLNIKI IN METODE

Od 20.6.1995 do konca leta 2017 smo v UKC Ljubljana transplantirali jetra 302 bolnikoma, 202 moškima in 100 ženskam. Indikacije za presaditev jeter so prikazane na Sliki 1.

Urgentno smo zaradi akutne jetrne odpovedi transplantirali 27 (9 %) bolnikov, 8 moških in 19 žensk. Vzroki za akutno odpoved jeter pri urgentno transplantiranih bolnikih so prikazani na Sliki 2.

275 bolnikov (91 %), 194 moških in 81 žensk, je bilo transplantiranih elektivno.

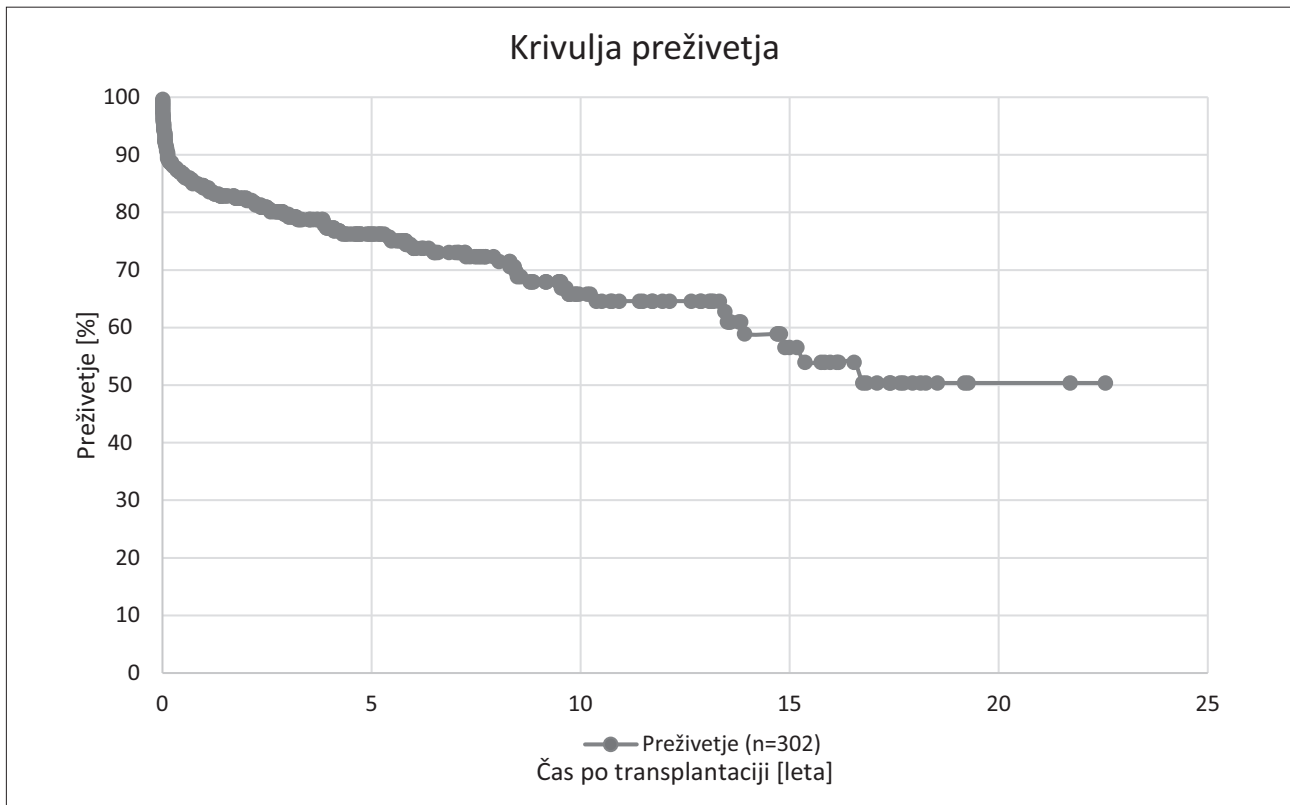


Slika 2. Vzroki za akutno jetrno odpoved pri urgentno transplantiranih bolnikih v Sloveniji

REZULTATI

Enoletno preživetje vseh naših bolnikov po presaditvi jeter je 84,3 %, petletno pa 76,3 % (Slika 3). Enoletno in petletno preživetje naših urgentno transplantiranih bolnikov je 70,4 %. Elektivno transplantirani bolniki imajo 85,7 % enoletno in 76,8 % petletno preživetje.

Do konca leta 2017 je od 302 transplantiranih bolnikov umrlo 86 (28,5 %) bolnikov, 60 moških in 26 žensk. Največ, 29 (33,7 %) zaradi okužb, 18 (20,9 %) pa zaradi raka: po 3 zaradi ponovi-



Slika 3. Krivulja preživetja bolnikov po presaditvi jeter v Sloveniji

tve HCC in karcinoma pljuč, po 2 zaradi holangio-karcinoma in karcinoma farinksa, po 1 pa zaradi karcinoma kolona, požiralnika, želodca, pankreasa, angiosarkoma jeter, plazmocitoma, malignega melanoma in ponovitve NET. Po 9 (10,5 %) bolnikov je umrlo zaradi srčno žilnih vzrokov in odpovedi presadka, 5 (5,8 %) zaradi intraabdominalne in 4 (4,6 %) zaradi intrakranialne krvavitve, po 1 (1,2 %) pa zaradi poškodbe in zapleta ob sami transplantaciji. Pri 10 (11,6 %) bolnikih vzroka za smrt ne poznamo.

Vaskularne zaplete v prvem letu po presaditvi je imelo 58 (19,2 %) bolnikov, biliarne pa 87 (28,8 %). Vsaj eno epizodo akutne zavrnitvene reakcije smo histološko potrdili pri 97 (32,1 %) bolnikih, kronično zavrnitveno reakcijo pa pri 24 (7,9 %). Ena leto po presaditvi jeter je imelo 164 (54,3 %) bolnikov ledvično insuficienco, 118 (39 %) arterijsko hipertenzijo in 72 (23,8 %) sladkorno bolezen.

RAZPRAVLJANJE

Eno in petletno preživetje (84,3 % in 76,3 %) naših bolnikov po presaditvi jeter je primerljivo s podatki iz Eurotransplanta, kjer enoletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter v istem časovnem obdobju znaša 82 %, petletno pa 70 % (Eurotransplant Kaplan Meier Survival Curves, Kaplan Meierjeve krivulje preživetja iz Eurotransplanta).

Eno in petletno preživetje naših urgentno transplantiranih bolnikov je enako kot preživetje bolnikov transplantiranih zaradi akutne jetrne odpovedi v okviru Eurotransplanta, 70 % (Eurotransplant Kaplan Meier Survival Curves, Kaplan Meierjeve krivulje preživetja iz Eurotransplanta).

Glavna izziva v sodobni transplantacijski medicini sta izboljšanje preživetja po presaditvi in zagotovitev zadostnega števila za transplantacijo primernih organov.

Preživetje po transplantaciji jeter lahko izboljšamo z boljšo izbiro bolnikov, primernih za poseg in s pre-

prečevanjem, zgodnim odkrivanjem in takojšnjim zdravljenjem zgodnjih zapletov, ki se pojavijo po presaditvi jeter in zahtevajo sodelovanje celotnega transplantacijskega tima, tesno povezanega s specilaisti drugih strok, ki sodelujejo pri obravnavi bolnika po presaditvi jeter. Enako pomembno kot obvladovanje zgodnjih je tudi preprečevanje, prepoznavanje in zdravljenje poznih zapletov po transplantaciji, ki so v veliki meri posledica imunosupresivnega zdravljenja. To niso le okužbe in malignomi, ki so najpogostejši vzrok smrti bolnikov po presaditvi jeter, ampak tudi srčno žilni zapleti zaradi pospešene ateroskleroze, ki je posledica stranskih učinkov imunosupresivnih zdravil: arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, sladkorne bolezni, ledvične odpovedi in prekomerne telesne teže. Zato si za razliko od standardiziranega imunosupresivnega zdravljenja iz prvih let našega transplantacijskega programa danes prizadevamo za imunosupresijo po meri posameznega bolnika, ki upošteva njegove individualne lastnosti in pridružene bolezni.

Zaradi uspešnosti zdravljenja in širjenja indikacij za presaditev jeter se je močno povečala potreba po organih, zato je pomanjkanje darovanih organov danes največji problem transplantacijskih programov. Možnosti povečanega pridobivanja ustreznih jeter je več: uporaba marginalnih ali mejnih donorjev, split transplantacija jeter, transplantacija dela jeter živega darovalca in optimizacija donorskega programa.

Mejni donorji so: starejši, okuženi s hepatitisom B in C, darovalci z maščobno spremenjenimi jetri in organi, darovani po srčni smrti. Uporaba jeter mejnih donorjev je zaradi slabše kvalitete organov povezana s slabšim preživetjem tako presadkov kot prejemnikov (1) (5).

Split transplantacija jeter omogoča dve jetrni transplantaciji iz enih darovanih jeter. Večji, desni reženj navadno transplantiramo odraslemu prejemniku, manjši, levi reženj pa otroku ali manjšemu odraslemu. Do sedaj smo v Sloveniji napravili le eno split transplantacijo jeter in sicer leta 2011 pri bolnici urgentno retransplantirani zaradi primarnega nede-lovanja presadka.

Transplantacija dela jeter živega darovalca (living donor liver transplantation – LDLT) prinaša mnogo etičnih dilem zaradi visoke 10 % oboelnosti in težko sprejemljive do 0,5 % smrtnosti darovalcev (5).

Poseben izziv predstavlja kombinirana transplantacija dveh organov – v UKC Ljubljana smo prvič istočasno presadili jetra in ledvico leta 2014, jetra in srce pa leta 2016.

Slovenija transplant je osrednja državna institucija za zagotavljanje in koordiniranje donorskega programa, v katerem sodeluje 11 slovenskih donorskih bolnišnic. Postopek darovanja in pridobivanja organov predstavlja preplet različnih aktivnosti z možnostjo izboljšav na vseh nivojih-od prepoznave in vzdrževanja možnih donorjev v enotah intenzivne terapije, ocene primernosti darovalca za odvzem organov, pogovora s svojci umrlega o darovanju, pa do organizacije multiorganskega odvzema in usposabljanja vseh udeleženi. Po številu umrlih darovalcev na milijon prebivalcev (v letu 2017-18,9) in po deležu odklonitev (v letu 2017-16 %) smo v Sloveniji primerljivi z ostalimi državami, ki so vključene v Eurotransplant (11). Največ umrlih darovalcev na milijon prebivalcev v okviru Eurotransplanta beležijo na Hrvaškem (več kot 30), največ na svetu pa v Španiji (48).

ZAKLJUČEK

Presaditev jeter je danes za bolnike z ireverzibilno akutno ali kronično jetrno odpovedjo edini uspešen način zdravljenja. Rezultati transplantacije jeter so sicer dobri, vendar pa poseg prinaša tveganje za številne ne le perioperativne ampak tudi pozne zaplete, ki so v veliki meri posledica imunosupresivnega zdravljenja in jih lahko uspešno obvladujemo le s timskim pristopom in celostno obravnavo bolnika. Poleg zagotavljanja večjega števila donorjev je zato individualizacija in optimizacija imunosupresivnega zdravljenja glavni cilj sodobne transplantacijske medicine.

Literatura

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical practice guidelines panel, Wendon, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, in dr. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017.;66(5):1047–81.
2. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2014.;370(12):1170–1.
3. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* februar 2016.;95(8):e2877.
4. Teng F, Wang G-H, Tao Y-F, Guo W-Y, Wang Z-X, Ding G-S, in dr. Criteria-specific long-term survival prediction model for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 21. avgust 2014.;20(31):10900–7.
5. Yu AS, Ahmed A, Keeffe EB. Liver transplantation: evolving patient selection criteria. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* november 2001.;15(11):729–38.
6. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1. maj 2014.;4(5).
7. Piardi T, Lhuire M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, in dr. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol.* 8. januar 2016.;8(1):36–57.
8. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 21. maj 2013.;19(19):2841–6.
9. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol.* 27. april 2011.;3(4):83–92.
10. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* november 2012.;18(11):1277–89.
11. Lušicky P, Avsec D. Vloga Zavoda republike Slovenije za presaditev organov in tkiv Slovenija-transplant v donorskem proram. *Zdrav. Vestn.* Januar-Februar 2019;88(1):3–20