

# Indikacije in priprava bolnikov na transplantacijo jeter

## Liver transplantation: indications and pretransplant evaluation

Marija Ribnikar\*

Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2022; 3: 17–22

**Ključne besede:** presaditev jeter, indikacije, priprava na transplantacijo

**Keywords:** liver transplantation, indications, pretransplant evaluation

### IZVLEČEK

Presaditev jeter je edini učinkovit način zdravljenja kronične in akutne jetrne odpovedi. Elektivna transplantacija jeter je indicirana pri bolnikih z jetrno cirozo z zapleti in pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom znotraj Milanskih kriterijev. Bolniki z akutno jetrno odpovedjo so transplantirani urgentno, če izpolnjujejo pogoje za nujno presaditev jeter.

Priprava na transplantacijo jeter je namenjena potrditvi indikacije za presaditev, opredelitvi stopnje in prognoze jetrne bolezni, izključitvi kontraindikacij, optimizaciji bolnikovega zdravstvenega stanja pred posegom in pripravi bolnika in njegovih svojcev na življenje po presaditvi.

Od 20. 6. 1995 do 31. 12. 2021 smo v UKC Ljubljana transplantirali jetra 388 bolnikom. Najpogostejša indikacija za presaditev jeter je bila alkoholna jetrna ciroza v 34,5 %, sledijo bolniki s hepatocelularnim karcinomom (HCC) v 14,4 %, primarnim sklerozirajočim holangitisom (PSC) v 8,8 %, primarnim biliarnim holangitisom (PBC) v 8,5 %, akutno jetrno

### ABSTRACT

Liver transplantation is the only effective treatment for patients with chronic or acute liver failure. Elective liver transplantation is indicated in patients with liver cirrhosis with complications and patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. Patients with acute liver failure are transplanted urgently if the criteria for urgent liver transplantation are fulfilled. The evaluation of the liver transplantation candidate is intended to confirm the indication for transplantation, determine the severity and prognosis of liver disease, exclude contraindications, optimise the pre-transplantation candidate's medical condition, and educate the patient and the family about the life after transplantation.

388 patients underwent liver transplantation in UKC Ljubljana, Slovenia, between June 20, 1995, and December 31, 2021. Alcoholic liver cirrhosis in 34.5% was the most common indication for liver transplantation, followed by hepatocellular carcinoma (HCC) in 14.4%, primary sclerosing cholangitis (PSC) in 8.8%, primary biliary cholangitis (PBC) in 8.5%, acute liver

\*Marija Ribnikar, dr. med.

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

E-pošta: mojca.ribnikar@kclj.si

odpovedjo v 8 %, kriptogeno jetrno cirozo v 6 %, avtoimunskim hepatitisom (AIH) v 4,4 %, kroničnim hepatitisom C v 3,6 %, sekundarno biliarno cirozo v 3,4 %, kroničnim hepatitisom B v 2,3 %, drugimi (ne HCC) jetrnimi tumorji v 2 %, metabolnimi boleznimi jeter v 1,8 %, policistično boleznijo jeter v 1,5 % in sindromom Budd Chiari v 0,8 %.

failure in 8%, cryptogenic liver cirrhosis in 6%, autoimmune hepatitis (AIH) in 4.4%, chronic hepatitis C in 3.6%, secondary biliary cirrhosis in 3.4%, chronic hepatitis B in 2.3%, liver tumours other than HCC in 2%, metabolic liver diseases in 1.8%, polycystic liver disease in 1.5% and Budd Chiari syndrome in 0.8%.

## UVOD

Transplantacija jeter je pri bolnikih z jetrno cirozo z zapleti in pri akutni jetrni odpovedi indicirana takrat, ko so vse druge možnosti zdravljenja neuspešne oz. izčrpane, bolnikovo pričakovano preživetje ob naravnem poteku bolezni pa slabše od pričakovanega preživetja po presaditvi jeter (1).

Presaditve jeter razdelimo na elektivne in urgentne.

Elektivno transplantiramo bolnike z jetrno cirozo z zapleti in bolnike s hepatocelularnim karcinomom (HCC) znotraj Milanskih kriterijev, urgentno pa bolnike z akutno (fulminantno) jetrno odpovedjo, če izpolnjujejo pogoje za nujno presaditev jeter (2).

Priprava na transplantacijo jeter zajema potrditev indikacije za presaditev, opredelitev stopnje in prognoze jetrne bolezni, optimizacijo zdravljenja tako jetrne bolezni kot tudi pridruženih obolenj, izboljšanje psihofizične kondicije, izključitev kontraindikacij za presaditev in pripravo tako bolnika kot njegovih svojcev na življenje po presaditvi (3).

## Indikacije za elektivno transplantacijo jeter (Tabela 1)

### 1. Jetrna ciroza

Pri bolnikih z jetrno cirozo je presaditev jeter indicirana takrat, ko jih po Child Pughovi klasifikaciji uvrstimo v razred B ali C, ko zberejo več kot 15 točk po MELD (Model of End-Stage Liver Disease), oz. takrat, ko se pojavijo življenje ogrožajoči zapleti jetrne ciroze: krvavitev iz varic, refraktarni ascites, spontani

bakterijski peritonitis oz. ponavljajoče se okužbe, hepatična encefalopatija, hepatopulmonalni sindrom, hepatorenalni sindrom in hepatocelični karcinom (HCC) (4).

### 2. Hepatocelularni karcinom (HCC)

HCC je kirurško ozdravljiv le, če je tumor majhen, jetrna funkcija pa ohranjena. Pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo ali hudo portalno hipertenzijo presaditev jeter omogoča ozdravitev tako tumorja kot tudi jetrne bolezni (5). Transplantacija jeter je indicirana pri bolnikih s HCC, ki so 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).

Od ostalih malignih jetrnih tumorjev predstavljajo indikacijo za presaditev jeter izolirane metastaze nevroendokrinega tumorja v jetrih po odstranitvi primarnega tumorja in hemangioendoteliom jeter, od benignih jetrnih tumorjev pa adenomatoza in hemangiomatoza jeter (6).

### 3. Ostalo

Med indikacije za presaditev jeter štejemo tudi razvojne nepravilnosti, kot je policistična bolezen jeter, ki lahko močno poslabša kvaliteto življenja in Carolijevo bolezen, pri kateri bolnikovo življenje lahko ogrozijo ponavljajoče se biliarne sepse. Transplantiramo tudi bolnike s presnovnimi boleznimi, ki izvirajo iz jeter, vendar jih ne okvarijo, povzročajo pa življenje ogrožujoče zaplete na drugih organih, to so hiperekzalurija tip 1, družinska homozigotna hiperholesterolemija in družinska amiloidoza (5).

Tabela 1. Indikacije za elektivno presaditev jeter  
Table 1. Indications for elective liver transplantation

INDIKACIJE ZA ELEKTIVNO PRESADITEV JETER	
<b>1. Kronične jetrne bolezni, ki vodijo v jetrno cirozo z zapleti</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Holestatske bolezni jeter: primarni sklerozirajoči holangitis (PSC), primarni biliarni holangitis (PBC), sekundarna biliarna ciroza;</li> <li>2. Hepatocelularne jetrne bolezni: alkoholna bolezen jeter, avtoimunski hepatitis (AIH), kriptogena jetrna ciroza, kronični virusni hepatitis C in kronični virusni hepatitis B;</li> <li>3. Žilne bolezni jeter: npr. sindrom Budd Chiari;</li> <li>4. Metabolne bolezni jeter: hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa 1 antitripsina, Wilsonova bolezen, cistična fibroza.</li> </ol>
<b>2. Jetrni tumorji</b>	Hepatocelularni karcinom (HCC), epiteloidni hemangioendotelom, izolirane metastaze NET v jetrih, adenomatoza in hemangiomatoza jeter.
<b>3. Ostalo</b>	Policistična bolezen jeter (+/- ledvic), Carolijeva bolezen, metabolne bolezni jeter, ki povzročajo življenje ogrožujoče zaplete na drugih organih (hiperoksalurija tip 1, družinska homozigotna hiperholesterolemija, družinska amiloidoza).

## Indikacije za urgentno transplantacijo jeter

Urgentno transplantiramo bolnike z akutno (fulminantno) jetrno odpovedjo, ki izpolnjujejo pogoje za nujno presaditev jeter in nimajo kontraindikacij za predviden poseg. Akutno jetrno odpoved označuje 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. Poleg okužb s hepatotropnimi virusi, predvsem z virusom hepatitisa B, so najpogostejši vzrok za akutno jetrno odpoved zdravila, poleg zastrupitve s paracetamolom še idiosinkratične reakcije. Med redkejša vzroka akutne jetrne odpovedi, ki lahko predstavljajo indikacijo za nujno presaditev jeter spadajo še akutni Budd Chiari sindrom, zastrupitev z gobami in drogami, odpoved jeter v nosečnosti, fulminantno potekajoč avtoimunski hepatitis in akutna Wilsonova bolezen. Za nujno presaditev jeter se pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo odločamo glede na King's College kriterije (Tabela 2), ki upoštevajo etiologijo bolezni, starost bolnika, trajanje zlatenice, vrednosti bilirubina, kreatinina in protrombinskega časa ter pH arterijske krvi. Kriteriji so razli-

čni za akutno jetrno odpoved zaradi zastrupitve s paracetamolom in za drugo etiologijo akutne jetrne odpovedi (7) (8). Pri fulminantnem hepatitisu v sklo-

Tabela 2. King's College kriteriji za nujno presaditev jeter  
Table 2. King's College criteria for urgent liver transplantation

<b>A. Akutna jetrna odpoved zaradi paracetamola</b>
1. pH < 7.3 (ne glede na stopnjo hepatične encefalopatije)
ali vsi trije sledeči
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. hepatična encefalopatija stopnje 3 ali 4</li> <li>2. INR &gt; 6.5</li> <li>3. kreatinin &gt; 300 mcml/l</li> </ol>
<b>B. Akutna jetrna odpoved zaradi drugih vzrokov</b>
1. INR > 6.5 ne glede na stopnjo hepatične encefalopatije
ali katerikoli trije od sledečih
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. starost pod 10 ali nad 40 let</li> <li>2. etiologija (ne A-E, indeterminiran hepatitis, zdravila, Wilsonova bolezen)</li> <li>3. &gt; 7 dni od nastopa zlatenice do pojava hepatične encefalopatije</li> </ol>
4. INR > 3.5
5. bilirubin > 300 mcml/l

pu Wilsonove bolezni nam je pri odločanju za nujno presaditev jeter v pomoč prognostični indeks Wilsonove bolezni (6).

Bolnike z akutno jetrno odpovedjo, ki izpolnjujejo kriterije za nujno presaditev jeter, uvrstimo na urgentno listo za transplantacijo jeter. V okviru Eurotransplanta je ustrezen organ navadno na voljo v nekaj dneh.

Indikacije za presaditev jeter v Sloveniji so prikazane v Tabeli 3.

### Priprava na transplantacijo jeter

Obravnava bolnikov pred, med in po presaditvi jeter poteka timsko. Vse bolnike, ki so kandidati za presaditev jeter, predstavimo na Transplantacijskem konziliju, ki se sestaja enkrat tedensko in ga sestavljajo transplantacijski kirurgi, internisti hepatologi in specialisti drugih strok, ki sodelujejo pri transplantaciji

jeter. Bolniki, za katere konzilij meni, da je pri njih indicirana presaditev jeter, so sprejeti na Klinični oddelek za gastroenterologijo za priprave na presaditev jeter, v primeru dobre psihofizične kondicije in majhne oddaljenosti od UKC Ljubljana pa predvidene preiskave lahko opravljajo ambulantno.

Najprej pri bolniku ocenimo stopnjo jetrne okvare in prognozo jetrne bolezni, potrdimo indikacijo za transplantacijo in optimiziramo zdravljenje tako osnovne bolezni kot njenih zapletov. Z uspešnim zdravljenjem osnovne bolezni, npr. kroničnega hepatitisa B in C ter alkoholizma, se jetrna funkcija lahko izboljša v tolikšni meri, da transplantacija jeter ni več potrebna oz. jo lahko odložimo. Z optimizacijo medikamentozne terapije, endoskopskim zdravljenjem varic, zgodnjim odkrivanjem, zdravljenjem in preprečevanjem okužb, premostitvenim zdravljenjem HCC s transarterijsko kemoembolizacijo (pri bolnikih, za katere predvidevamo, da bodo na transplantacijo jeter čakali več kot 6 mesecev), pa aktivno zdravimo za-

Tabela 3. Indikacije za presaditev jeter v Sloveniji 20. 6. 1995–31. 12. 2021  
Table 3. Indications for liver transplantation in Slovenia 20. 6. 1995–31. 12. 2011

Indikacija	Št. bolnikov	Moški	Ženske
Etilična jetrna ciroza	134 (34,5 %)	106	28
HCC	56 (14,4 %)	48	8
PSC	34 (8,8 %)	25	9
PBC	33 (8,5 %)	5	28
Akutna jetrna odpoved	31 (8 %)	9	22
Kriptogena jetrna ciroza	23 (6 %)	14	9
Avtoimunski hepatitis	17 (4,4 %)	4	13
HCV	14 (3,6 %)	12	2
Sekundarna biliarna ciroza	13 (3,4%)	7	6
HBV	9 (2,3 %)	8	1
Drugi jetrni tumorji	8 (2 %)	5	3
Metabolne bolezni jeter	7 (1,8 %)	4	3
Policistična bolezen jeter	6 (1,5 %)	4	2
Sindrom Budd Chiari	3 (0,8 %)	1	2
<b>Skupaj</b>	<b>388 (100 %)</b>	<b>252</b>	<b>136</b>

plete jetrne bolezni in poskušamo bolnike optimalno pripraviti na transplantacijo.

Preiskave v sklopu priprav na presaditev jeter potekajo po natančno določenem protokolu v sodelovanju s specialisti drugih strok, z namenom izključiti kontraindikacije za transplantacijo jeter, optimizirati zdravljenje pridruženih bolezni in preprečiti zaplete pred, med in po presaditvi. Pri vseh bolnikih napravimo preiskave za oceno srčne, pljučne in ledvične funkcije, izključimo ne jetrna rakasta obolenja in nevrološke bolezni, zdravimo okužbe, odstranimo morebitne vire okužb, načrtujemo profilaktično protimikrobno zdravljenje po presaditvi jeter, ocenimo in optimiziramo prehranski status in poskrbimo za zaščito kosti. Cepimo jih proti hepatitisu A, B in pnevmokoku in jih psihološko pripravimo na poseg.

Absolutne kontraindikacije za presaditev jeter so:

- napredovale srčno žilne bolezni: npr. simptomatska koronarna bolezen, napredovala kardiomiotopatija, napredovale valvularne hibe, npr. huda aortna stenoza;
- napredovale pljučne bolezni: npr. huda pljučna hipertenzija, kronična obstruktivna pljučna bolezen, s potrebo po zdravljenju s kisikom, napredovala pljučna fibroza;
- progresivne in neozdravljive nevrološke bolezni in okvare;
- nekontrolirane okužbe izven hepatobiliarnega trakta;
- AIDS, ne pa HIV pozitivnost-zdravljeni bolniki s HIV so lahko kandidati za presaditev jeter, če imajo v času transplantacije primeren imunski odziv in nezaznaven virus v krvi;
- po onkoloških merilih ne ozdravljeni ne jetrni malignomi;
- ne ozdravljena odvisnost od alkohola in drog;
- anatomske razmere, ki onemogočajo kirurški poseg: npr. tromboza portalnega sistema s širjenjem v zgornjo mezenterično in vranično veno;
- pri akutni jetrni odpovedi pa še konstantno zvišan intra kranialni tlak nad 50 mm Hg, ireverzibilne nevrološke okvare in potreba po visokih odmerkih vazopresorjev.

Med relativne kontraindikacije za presaditev jeter sodijo: starost nad 65 let, nezmožnost ali nepripravljenost za sodelovanje pri zdravljenju, neurejene socialne razmere, ekstremna debelost z indeksom telesne mase nad 40 (zaradi povečanega tveganja za peri operativne zaplete, tako srčno žilne kot okužbe, in slabšega preživetja) in ekstremna kaheksija.

Indikacije in kontraindikacije za presaditev jeter niso stalnica, ampak dinamičen proces, s časom se spreminjajo in razlikujejo med posameznimi transplantacijskimi centri (1) (2) (6) (9).

Po opravljenih preiskavah in temeljiti, tudi psihološki, pripravi na poseg bolnike, pri katerih zadržkov za transplantacijo jeter ne najdemo, uvrstimo na redno čakalno listo za presaditev jeter. Med čakanjem na poseg se enkrat tedensko javljajo medicinski sestri transplantacijski koordinatorki in ji poročajo o svojem zdravstvenem stanju. Redno jih kontroliramo tudi v ambulanti Kliničnega oddelka za gastroenterologijo in hepatologijo na Polikliniki in zdravimo zaplete, ki bil lahko preprečili ali zapletli poseg.

## ZAKLJUČEK

Transplantacija jeter ni le menjava obolelega za zdrav organ. Uspešnost zdravljenja ni odvisna le od kirurške tehnike, pač pa tudi od temeljite priprave bolnika na poseg ter zgodnje diagnostike in zdravljenja zapletov pred, med in po presaditvi. Transplantacijska medicina je primer edinstvenega sodelovanja na področju zdravljenja: ne gre le za sodelovanje bolnika in zdravnika, gre za dobro utečen celosten timski pristop s predanim sodelovanjem specialistov različnih strok, ki sodelujejo pri transplantaciji.

## Literatura

1. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation: Martin et al. *Hepatology*. marec 2014; 59(3):1144-65.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. februar 2016; 64(2):433-85.
3. Zuckerman M, Loveland J. Selection and work-up for liver transplantation. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 10. september 2012; 102(11 Pt 2):876-8.
4. Teng F, Wang GH, Tao YF, Guo WY, Wang ZX, Ding GS, 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. Koffron A, Stein JA. Liver Transplantation: Indications, Pretransplant Evaluation, Surgery, and Posttransplant Complications. *Med Clin North Am*. julij 2008; 92(4):861-88.
6. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Int J Hepatol*. 2011; 2011:121862.
7. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 20 2014; 370(12):1170-1.
8. 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.
9. 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).