

WSKAZANIA DO PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY

Indication to liver transplantation

Streszczenie

Przeszczepienie wątroby jest od ponad 50 lat uznaną procedurą leczniczą w stanach ostrej i przewlekłej niewydolności wątroby oraz w wybranych schorzeniach onkologicznych, pierwotnie lub wtórnie dotyczących wątroby. Poniższy artykuł jest przeglądem wskazań do transplantacji wątroby, zarówno wynikających z etiologii choroby wątroby, z uwzględnieniem obecnie zachodzących zmian na listach oczekujących, jak i ze zmian patofizjologicznych w przewlekłych chorobach wątroby.

Abstract

Liver transplantation (LT) has been a recognized treatment for acute and chronic liver failure as well as for selected oncological diseases, primary or secondary, affecting the liver, for over 50 years. The following article is a review of indications for liver transplantation, both resulting from the etiology of liver disease, including contemporary changes on waiting lists, as well as resulting from pathophysiological changes in chronic liver diseases.

Słowa kluczowe:

przeszczepienie wątroby, ostra niewydolność wątroby, schyłkowa niewydolność wątroby marskiej, zaostrenie przewlekłej niewydolności wątroby marskiej

Key words:

liver transplantation, acute liver failure, end-stage liver disease, acute-on-chronic liver failure

Transplantacja wątroby (*liver transplantation* – LT) jest uznaną metodą leczniczą w ostrych i przewlekłych chorobach wątroby. Pierwsze przeszczepienie miało miejsce w 1967 r. w USA, wykonał je dr Thomas Starzl w Denver, natomiast pierwsze w Europie – Sir Roy Calne w 1968 r. w Cambridge (UK). Do tej pory wykonano ponad 80 000 zabiegów, a przeżycie pacjentów sięga 96% w 1. roku i 71% po 10 latach. Celem leczenia LT jest przywrócenie chorego do normalnego życia, ale nie narażanie go na zbędne cierpienie, czyli przeszczepienie wątroby powinno być opcją leczniczą dla pacjentów, którzy z 50% prawdopodobieństwem przeżyją następne 5 lat po zabiegu, z dobrą jakością życia.

Transplantacja wątroby jest leczeniem z wyboru u chorych z ostrą niewydolnością wątroby, schyłkową niewydolnością wątroby marskiej oraz z obecnością pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego w wątrobie marskiej (*hepatocellular carcinoma* – HCC, przy spełnieniu kryteriów dotyczących liczby i wielkości ognisk, patrz dalej). W przypadku schyłkowej niewydolności wątroby marskiej moment kwalifikacji to zwykle nieakceptowalnie niska, z powodu choroby wątroby, jakość życia i/lub prognozowany czas przeżycia chorego bez LT krótszy niż rok. Wybór momentu kwalifikacji jest kluczowy, powinien nastąpić bowiem wtedy, kiedy u chorego nie rozwinęły

Joanna Raszeja-Wyszomirska

Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski

Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz

się jeszcze zagrażające życiu powikłania niewydolności wątroby (np. zaostrenie przewlekłej niewydolności wątroby marskiej, *acute-on-chronic liver failure* – ACLF) lub powikłania istotnie wpływające na czas przeżycia na liście oczekujących i wyniki LT (np. sarkopenia), ale też niezbyt wcześnie, aby korzyść z procedury przewyższała ryzyko okołoperacyjne i konsekwencje przewlekłej terapii immunosupresyjnej.

OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

Ostra niewydolność wątroby to zespół objawów klinicznych oraz odchyień w badaniach laboratoryjnych, które występują u pacjenta bez wcześniej zdiagnozowanej choroby wątroby. W zależności od czasu wystąpienia encefalopatii wątrobowej w stosunku do pierwszego objawu, jakim zwykle jest żółtaczka, wyróżniamy postać nadostłą lub piorunującą (< 7 dni), ostrą (8-28 dni) oraz podostłą (29 dni do 12 tygodni). Nie ma danych epidemiologicznych dla Polski, w USA dochodzi rocznie do 2000 zachorowań. Najczęstsze przyczyny należy podzielić na związane z samobójczym zażyciem paracetamolu oraz inne, wśród których trzeba uwzględnić chorobę Wilsona, zakażenia wirusami hepatotropowymi, zwłaszcza

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. **Joanna Raszeja-Wyszomirska**
Klinika Hepatologii
i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1 a, 09-097 Warszawa
tel./faks: 22 599 16 62/63
e-mail: joanna.raszeja-wyszomirska@wum.edu.pl

typu B, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis* – AIH) czy ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych. Podział ten znajduje odzwierciedlenie w kryteriach King's College, które stanowią kryteria kwalifikacyjne chorych do leczenia przeszczepieniem wątroby w trybie pilnym. Specyfiką polską są zatrucia muchomorem sromotnikowym. Do rzadkich przyczyn ostrej niewydolności wątroby należą także zatrucia lekami, ziołami oraz używkami (kokaina, ecstazy), uszkodzenie niedokrwienne i septyczne wątroby, chociaż te ostatnie zwykle nie podlegają kwalifikacji do LT z przyczyn oczywistych. Brak ustalonej przyczyny ostrej niewydolności wątroby nie stanowi przeciwwskazania do leczenia przeszczepieniem, co z kolei znajduje odzwierciedlenie w powszechnym stosowaniu terminu seronegatywne zapalenie wątroby. Zwykle poziomy transaminaz są bardzo wysokie (kilka tysięcy), rosną INR i bilirubina, a także narastają kwasica metaboliczna i poziom mleczanów, może dojść do oligurii z narastaniem parametrów niewydolności nerek. Najgroźniejsze prognostycznie jest zjawisko obniżania się transaminaz i narastania bilirubiny oraz hipoglikemia. Przy braku ewidentnych wskazań, zanim nie zostaną spełnione kryteria King's College, odradza się stosowanie FFP, gdyż utrudnia to obiektywną ocenę parametru rokowniczego, jakim jest INR. Stosowane kryteria rozpoznania ostrej niewydolności wątroby oraz kryteria przekazania do ośrodka transplantacyjnego są dostępne bezpłatnie online. Ważny jest jednak czas działania, bowiem progresja ostrej niewydolności wątroby jest zwykle szybka. Należy stale monitorować glikemię w czasie hospitalizacji i transportu do ośrodka transplantacyjnego, a nawet utrzymywać chorego na stałym wlewie glukozy *i.v.* [1].

PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

Zmiany etiologiczne na listach oczekujących

W dalszym ciągu przewlekła niewydolność wątroby marskiej to *gros* wskazań do LT. Pojawienie się wysoko skutecznych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct anti-virals* – DAA) zmieniło oblicze hepatologii, bowiem obecnie kwalifikuje się znacznie mniej chorych z przewlekłą niewydolnością wątroby marskiej HCV. Dowodzą tego duże badania rejestrowe, zarówno europejskie, jak i amerykańskie [2, 3]. Nadal jednak HCC w przebiegu HCV sta-

nowi główne wskazanie onkologiczne do LT [4], chociaż obserwuje się również wzrost zachorowań na HCC, w przebiegu przede wszystkim NAFLD [5]. Skuteczne leczenie DAA nie tylko redukuje liczbę chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby HCV, wymagających LT, ale też zwiększa przeżycie pacjentów po leczeniu HCC i nie wpływa na ryzyko nawrotu HCC. Eradykacja jest obecnie możliwa u większości chorych z HCV i HCC, co przekłada się na lepsze przeżycie pacjentów na liście kandydatów do transplantacji wątroby, mniejsze ryzyko ich usunięcia z listy z powodu progresji guza czy ryzyko nawrotu HCC po LT [6]. Po raz pierwszy wykazano także poprawę 3-letniego przeżycia biorców HCV, czego nie wykazuje się już w stosunku do innych etiologii [7]. Obserwuje się także zmniejszanie liczby kwalifikacji do LT oraz przeszczepień wątroby z powodu HBV, co wynika przede wszystkim z dostępności szczepień oraz skuteczności nowych leków przeciwwirusowych 2. generacji [8]. Nadal wiodącym wskazaniem do LT pozostaje choroba wątroby zależna od alkoholu (*alcoholic liver disease* – ALD). Obserwuje się niekorzystny trend wpisywania na listy oczekujących na LT coraz młodszych pacjentów z ALD i w cięższym stanie. Podwojeniu, w latach 2007-2016, uległa liczba oczekujących na LT w wieku 18-39 lat; w tej grupie obserwuje się zgony kandydatów do transplantacji, co jest zjawiskiem coraz radszym [9]. Przybywa także chorych z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), według różnych źródeł liczba chorych kwalifikowanych do transplantacji z powodu NAFLD uległa potrojeniu i obecnie jest to pierwsze u kobiet i drugie (po ALD) u mężczyzn wskazanie do LT oraz coraz częstsza przyczyna HCC jako wskazania do przeszczepienia wątroby [10]. NAFLD jest szczególnym problemem w populacji kobiet, niezależnie od pochodzenia etnicznego (choć coraz częściej u kobiet rasy białej, żółtej i narodowości hiszpańskiej), oraz wśród ludzi młodych, 18-45 lat, gdzie jest wskazaniem najszybciej rosnącym i odpowiadającym już za ok. 5% LT [11]. Na niezmiennym poziomie utrzymuje się liczba LT z powodu chorób autoimmunologicznych, tj. AIH i PSC. Zmniejsza się liczba przeszczepień wątroby z powodu PBC i obecnie utrzymuje na poziomie ok. 200 rocznie, co prawdopodobnie wynika z wcześniejszego rozpoznawania choroby, zanim dojdzie do marskości wątroby, oraz skuteczniejszego leczenia. Chorzy PBC są obecnie starsi, mają wyższy MELD i coraz częściej są to mężczyźni, wobec czego pacjenci częściej też umierają podczas oczekiwania na LT w porównaniu z chorymi z PSC [12].

Schyłkowa niewydolność wątroby marskiej

Zasadą ogólną jest, że do kwalifikacji kierowani powinni być pacjenci z przewlekłą niewydolnością wątroby marskiej, czyli w stopniu B według Childa-Pugha lub z min. 15 punktami w skali MELD. Zwykle bowiem wystąpiło już u nich przynajmniej jedno powikłanie nadciśnienia wrotnego.

Istotą marskości wątroby jest zniszczenie architektury wątroby, prowadzące, wraz z nasileniem się włóknienia narządu, do wzrostu oporu naczyniowego wewnątrzwątrobowo i nadciśnienia wrotnego, czego skutkiem jest rozszerzenie naczyń dorzecza trzewnego. Dzieje się to w wyniku miejscowego działania m.in. endokannabinoidów i tlenu azotu, czyli znanych związków naczyniorozszerzających. Widać to w badaniu USG-Doppler, bowiem poszerza się żyła wrotna, a przepływ w niej ulega zwolnieniu. Początkowo jest to kompensowane zwiększonym rzutem serca, przy czym rzut ten zwiększa wyłącznie częstość uderzeń serca na minutę, co oznacza, że w fazie skompensowanej marskości wątroby stabilność hemodynamiczna organizmu zależy od prawidłowej odpowiedzi ino- i chronotropowej serca. Wtórnie zwiększony rzut serca utrzymuje efektywną objętość krwi tętniczej, ciśnienie tętnicze i funkcję nerek w normie. Krążenie w miarę upływu czasu staje się hiperkinetyczne, co oznacza obniżenie oporu systemowego z niskim ciśnieniem tętniczym oraz zwiększoną częstość rytmu serca i większy rzut serca. Wyczerpanie się jednak możliwości kompensacyjnych powoduje nasilenie się wazodylatacji w dorzeczu trzewnym i spadek krążącej efektywnie objętości krwi. W celu utrzymania perfuzji narządowej uruchamiane są kolejne mechanizmy kompensacyjne, jak układ współczulny (*sympathetic nervous system* – SNS), renina-angiotensyna-aldosteron (*renin angiotensin aldosterone* – RAA) czy arginina-wazopresyna (*antidiuretic hormone* – ADH). Kompensacyjna aktywacja RAA, SNS i ADH skutkuje nasileniem się rozszerzania naczyniowego łożyska trzewnego, retencją sodu, wody i wtórnie (przy postępującej hipoalbuminemii i rosnącym ciśnieniu w żyłę wrotną) nasileniem wodobrzusza [13]. Przy wyczerpaniu się możliwości zwiększania rzutu serca i kompensowania tym hipotonii pojawiają się efektywna hipowolemia i hiponatremia z rozcieńczenia, która jest sygnałem nadmiernej nieosmotycznej sekrecji ADH i upośledzonego wydalania wolnej wody [14]. Jest to objaw zaawansowanej dysfunkcji układu krążenia, na którą nakładają

się kardiomiopatia wątrobowa (wskutek przewlekłej tachykardii), sarkopenia mięśnia sercowego oraz niewydolność kory nadnerczy z wtórnym zmniejszeniem liczby i zaburzeniem wrażliwości receptorów dla bodźców adrenergicznych, a także zmniejszonym modulującym wpływem katecholamin na napięcie naczyniowe i kurczliwość mięśnia sercowego [15]. Poziom norepinefryny w surowicy jest czułym markerem dysfunkcji układu krążenia; wysoki poziom norepinefryny powoduje upośledzenie funkcji receptorów β -adrenergicznych. Ponad 50% chorych z marskością wątroby ma osłabioną odpowiedź serca na bodziec stresowy, jeśli dojdzie do jawnego obniżenia frakcji wyrzutowej serca, to u chorych zwiększa się ryzyko powikłań nerkowych oraz pogarsza rokowanie. Kardiomiopatia wątrobową charakteryzuje się upośledzoną funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory oraz zaburzeniami elektrofizjologicznymi, jak wydłużenie odcinka QT. Dysfunkcja skurczowa to osłabiony wzrost frakcji wyrzutowej podczas ćwiczeń, obciążenia płynowego lub bodźca farmakologicznego albo spoczynkowa frakcja wyrzutowa $< 55\%$, natomiast dysfunkcja rozkurczowa charakteryzuje się wydłużonym czasem deceleracji oraz czasem relaksacji izowolumetrycznej i upośledzonym stosunkiem napełniania komory (wczesny-późny, E/A ratio $< 1,0$). Kryteria pomocnicze rozpoznania kardiomiopatii wątrobowej to zaburzenia elektrofizjologiczne, w tym zaburzona odpowiedź chronotropowa, dyssynchronizacja elektromechaniczna, wydłużony odcinek QT, powiększony lewy przedsionek oraz zwiększona masa mięśnia sercowego, zwiększone BNP i pro-BNP oraz tropoina I. Kardiomiopatia dotyczy ok. 30-50% chorych kwalifikowanych do LT, jest zwykle bezobjawowa, stanowi kolejne wskazanie do LT, ulega regresji po transplantacji, ale w zależności od stopnia nasilenia trwa to od 6 do 12 miesięcy [16].

Finalnie, przy maksymalnym rozszerzeniu się naczyniowego łożyska trzewnego, dochodzi do upośledzenia napływu krwi tętniczej z hipoperfuzją nerkową, wazokonstrykcji wewnątrznerkowej z nadmierną aktywnością układów SNS, ADH i RAA oraz endoteliny w stosunku do nerkowej produkcji PGE_2 , NO, prostacykliny, peptydów natriuretycznych, a także do utraty autoregulacji nerek, z wtórnym obniżeniem nerkowej syntezy związków rozszerzających naczynia i zwiększeniem syntezy angiotensyny II, adenozyliny czy endoteliny, ostatecznie ze spadkiem perfuzji nerek i frakcji filtracyjnej [17]. Aktywność reninowa osocza, poziom aldosteronu i norepinefryny w surowicy są czułymi markerami dysfunkcji układu krążenia, która pogarsza się wraz z postępem

wodobrzusza. Jednocześnie postępuje uszkodzenie hepatocytów, nasilona jest aktywność komórek gwiaździstych, pogarsza się funkcja komórek Browicza-Kupfera. Dochodzi do translokacji bakteryjnej, czego skutkiem jest stały proces zapalny, samonapędzany fragmentami uszkodzonych tkanek i drobnoustrojów (PAMPs i DAMPs). Postęp choroby jest powolny i skąpo- lub bezobjawowy, aż do przekroczenia punktu krytycznego, czyli możliwości kompensacji.

Powyższe rozważania tłumaczą, dlaczego wystąpienie jawnych klinicznie powikłań marskości wątroby w tak istotny sposób wpływa na medianę przeżycia pacjentów oraz fakt, że na pewnym etapie choroby nie można ich trwale wyeliminować i jedynie przeszczepienie wątroby zmienia sytuację zdrowotną pacjentów.

Zwykle pierwszym objawem dekompensacji funkcji wątroby jest wodobrzusze. Dotyczy 5%-10% pacjentów rocznie i jest zwiastunem złej prognozy: przeżycie 5-letnie spada z 80% w fazie skompensowanej do ok. 30% w zdekompensowanej, a śmiertelność roczna i 2-letnia wynoszą odpowiednio 40 i 50%. Pojawienie się wodobrzusza może już być momentem zgłoszenia chorego do ośrodka transplantacyjnego, aby pozostał tam pod długofalową opieką [18]. Niezależnymi czynnikami śmiertelności w przypadku wodobrzusza są: hiponatremia, niskie ciśnienie tętnicze krwi, obniżone GFR i niskie wydalenie sodu z moczem. Hiponatremia jest objawem późnym w marskości wątroby, wiąże się ze złym rokowaniem, zwiększa ilość powikłań neurologicznych i wpływa negatywnie na wyniki LT [14]. U pewnego odsetka pacjentów wodobrzusze staje się odporne na leczenie. W miarę progresji marskości wątroby i wodobrzusza następuje bowiem redukcja przepływu krwi przez nerki od naczyń wnetki w kierunku kory, a kluczowy jest spadek przepływu krwi przez korę nerki i niedokrwienie kory nerki. Zanika różnica w oporze naczyniowym między naczyniami międzypłatowymi a naczyniami kory nerek, obniżona jest frakcja filtracyjna i większy jest opór naczyniowy w tętnicach łukowatych nerki, nie ma możliwości zwiększenia filtracji, spada ukrwienie kory nerek i wodobrzusze staje się odporne na leczenie. Rokowanie w takich przypadkach jest bardzo złe, z medianą przeżycia 6 miesięcy i stanowi pilne wskazanie do zgłoszenia chorego do leczenia LT. Klinicznie o wodobrzuszu opornym na leczenie mówimy w sytuacji, kiedy nie można go uruchomić mimo stosowania przez 2 doby maksymalnych dawek diuretyków (przy zachowanej restrykcyjności sodu) lub podawanie diuretyków pogarsza funkcję nerek, nasila encefalopatię wątrobową bądź

powoduje dyselektrolitemię. Oporność może także wynikać z zakrzepicy żyły wrotnej, co wymaga oceny w ośrodku transplantacyjnym, bywa bowiem przeciwwskazaniem bezwzględnym do LT [19].

Z uwagi na zjawisko translokacji bakteryjnej, wynikające z upośledzenia funkcji komórek Browicza-Kupfera, u chorych z wodobrzuszem łatwo dochodzi do spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP), które jest wynikiem przeważnie endotoksemii [20]. Tłumaczy to, dlaczego blisko w połowie przypadków SBP posiewy płynu puchlinowego są ujemne mimo obecnej cytozy. SBP dotyczy do 10% chorych ambulatoryjnych, ale aż 30-50% hospitalizowanych z cechami dekompensacji funkcji wątroby marskiej. Może dawać niespecyficzne objawy infekcji oraz dolegliwości brzuszne, ale przede wszystkim nasila encefalopatię wątrobową i pogarsza funkcję nerek, a także zwiększa ryzyko krwotoku żylakowego. Zejściem może być kompartmentalizacja wodobrzusza, która zmniejsza skuteczność paracentez oraz utrudnia hepatektomię podczas LT [21].

Ekwiwalentem wodobrzusza jest płyn przesiąkowy w prawej jamie opłucnowej, co prowadzić może do niewydolności oddechowej, ale wiąże się ze złym rokowaniem: mediana przeżycia ulega zredukowaniu do 8-12 miesięcy, która dodatkowo nie jest prawidłowo oceniana skalami Child i MELD. Każdorazowo obowiązuje wykluczenie przyczyn płucnych i sercowych *hydrothorax* [21]. Interwencje zabiegowe, jak pleurodeza, zwiększają ryzyko powikłań infekcyjnych (ropniak) i odmy, a także dekompensacji funkcji wątroby marskiej, chorzy są ponadto podatni na rozwój powikłań nerkowych [18].

Kolejnym powikłaniem nadciśnienia wrotnego jest krwawienie z żyłaków przełyku. Odpowiada za 70% krwotoków z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Żyłaki przełyku dotyczą 42% chorych z Child A, ale aż 72% z Child B/C. Rozwijają się u 7-8% chorych z marskością skompensowaną rocznie. Progresja od żyłaków małych do dużych wynosi od 22% w ciągu roku do 51% w ciągu 3 lat u chorych z marskością Child B/C, zwłaszcza alkoholową, oraz przy obecności czerwonych znamion, czyli znamion zagrażającego krwawienia. Ryzyko krwotoku wynosi 5-15% rocznie, w zależności od rozmiaru, stopnia niewydolności wątroby i obecności czerwonych punktów. Dodatkowo 12% chorych krwawi z żyłaków mimo stosowania beta-blokerów. Śmiertelność po każdym epizodzie krwotoku wynosi 15-25% w ciągu 6 tygodni, zwłaszcza w stadium zdekompensowanym (> 80% w ciągu 5 lat), w związku

z AKI i infekcjami bakteryjnymi. Ryzyko ponownego krwotoku żylakowego dotyczy 60-70% chorych w ciągu 1-2 lat [18, 21].

Encefalopatia wątrobowa jawna w momencie rozpoznania marskości wątroby dotyczy 10-14% chorych, ale już 16-21% z marskością zdekompenowaną i 10-50% pacjentów po TIPS. Encefalopatię minimalną stwierdza się u 30-40% chorych, a minimalną lub jawną nawet u 80% chorych z marskością wątroby. Ryzyko jej wystąpienia wynosi 5-25% w ciągu 5 lat, szczególnie u chorych po krwotoku do światła przewodu pokarmowego, z wodobrzuszem lub infekcją, a także cukrzycą i HCV. Nawrót encefalopatii dotyczy 40% pacjentów w ciągu roku, a u chorych z nawrotem kolejny epizod wystąpi u kolejnych 40% w ciągu 6 miesięcy, niezależnie od leczenia laktulozą [18, 21]. Wystąpienie encefalopatii wątrobowej minimalnej jest czynnikiem ryzyka encefalopatii jawnej, a encefalopatia jawna jest czynnikiem ryzyka dekompensacji funkcji wątroby.

W 2015 r. nastąpiła zmiana terminologii, jak również przedefiniowanie uszkodzenia nerek w marskości wątroby. Nowe kryteria rozpoznania uszkodzenia nerek w marskości wątroby mówią o wzroście kreatyniny już o 0,3 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 48 godz. (lub 50% w ciągu 7 dni od wartości wyjściowej, którą jest kreatynina maks. z ostatnich 3 mies.) i dzielą ostre uszkodzenie nerek w marskości wątroby (*acute kidney injury* – AKI) na 3 stadia. Stadium 1 AKI to wzrost kreatyniny o $\geq 0,3$ mg/dl w ciągu 48 godz. lub wzrost $\geq 1,5$ - $2 \times$ wartości wyjściowej. Zwykle jatrogenne, postać przednerkowa, związana z nadmierną diuretykoterapią i/lub biegunką, np. po laktulozie. Stadium 2 to wzrost kreatyniny o $\geq 2,1$ - $3 \times$ wartości wyjściowej. W tym stadium obecnie mieści się zespół wątrobowo-nerkowy, nazywany HRS AKI, po wykluczeniu organicznego uszkodzenia nerek oraz działania czynników nefrotoksycznych (antybiotyki, NLPZ, kontrasty radiologiczne). Stadium 3 AKI obejmuje wzrost kreatyniny o $\geq 3,1 \times$ wartości wyjściowej lub kreatynina > 4 mg/dl z ostrym wzrostem o $> 0,3$ mg/dl bądź włączenie leczenia nerkozastępczego. Zwykle jest to gwałtowne załamanie się funkcji nerek, przeważnie w trakcie rozwoju zaostrzenia przewlekłej niewydolności wątroby ACLF, stąd często etiologia infekcyjna (ZUM, urosepsa, SBP) AKI. Zazwyczaj dochodzi u chorych do ostrej martwicy cewek nerkowych, dlatego mówi się o non-HRS AKI. Możliwe jest, że HRS i non-HRS AKI stanowią continuum zaburzeń; na pewno etiologia AKI jest złożona, hipoperfuzyjna, zapalna i wynikająca z wy-czerpania się mechanizmów kompensacyjnych

(serce, nadnercza, nerka), z nałożeniem się dodatkowo ciasnoty wewnątrzbrzuszej z tzw. refleksem hepatorenalnym oraz tubulopatii żółciowej przy hiperbilirubinemii przekraczającej 17 mg/dl. Wystąpienie AKI przed LT pogarsza funkcję nerki po LT oraz wpływa negatywnie na wyniki LT [22].

Zespół wątrobowo-płucny (*hepatopulmonary syndrome* – HPS) w marskości wątroby występuje u 15-20% chorych. Jest definiowany jako zaburzenie utlenowania krwi, spowodowane poszerzeniem naczyń wewnątrzplucnych, i obecność połączeń tętniczo-żylnych między płucami a opłucną u chorych z nadciśnieniem wrotnym. Wśród pacjentów z marskością wątroby kwalifikowanych do transplantacji wątroby częstość HPS sięga 30%. U ok. 80% rozpoznanie HPS ustala się, gdy istnieją już objawy niewydolności wątroby, u 20% pacjentów z HPS rozpoznanie nasuwa się objawy z układu oddechowego, wyprzedzając rozpoznanie choroby wątroby. Częstość występowania HPS wzrasta wraz ze stopniem uszkodzenia wątroby, zespół może jednak wystąpić również w wyrównanej, stabilnej fazie choroby wątroby, co sugeruje istnienie czynnika genetycznego związanego z jego rozwojem. Kryteria rozpoznania to hipoksja $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg lub gradient pęcherzykowo-tętniczy $[(P [A-a] \text{O}_2)] \geq 15$ mmHg (≥ 20 mmHg u pacjentów powyżej 65. roku życia) oraz wynik kontrastowego echa serca (przeciek prawo-lewy) lub pozytywny wynik scyntygrafii perfuzyjnej płuc z wychwytem mózgowym kontrastu $> 6\%$. Jedynym możliwym sposobem leczenia HPS jest transplantacja wątroby, ale czujność należy zachować przy bardzo niskim PaO_2 oraz HPS dominującym w obrazie klinicznym, z uwagi na trudności w prowadzeniu takich chorych w okresie okołoprzeszczepowym oraz brak dostatecznie czułych narzędzi wykrywania włóknienia płuc [23].

Wskazania według etiologii

Wskazania częste do LT u dorosłych to marskość wątroby o etiologii alkoholowej, wirusowej HBV i HCV, NAFLD, schorzenia autoimmunologiczne, jak PSC, PBC i AIH, rak wątrobowokomórkowy wklajający marskość wątroby niezależnie od jej etiologii (w kryteriach mediolańskich, co oznacza pojedyncze ognisko wielkości do 5 cm lub maks. 3 ogniska do 3 cm każde, bez angioinwazji i bez zajęcia narządów pozawątrobowych, w tym węzłów chłonnych) oraz choroba Wilsona. Schorzenia rzadkie obejmują: zespół Budda-Chiariego (zakrzepica żył wątrobowych), rodzinną polineuropatię amyloidową, postać wątrobo-

wą mukowiscydozy, zespół Rendu-Oslera-Webera (*hereditary haemorrhagic telangiectasia*), wielotorbielowatość wątroby (i/lub nerek, z efektem masy), pierwotną oksalurię i nieresekcyjną bąblowicę wątroby. W zależności od zasad poszczególnych przeszczepowych, leczenie LT rozważa się także w przypadku guzów rzadkich, jak *epithelioid hemangioendothelioma* (HEHE) oraz przerzuty guzów neuroendokrynnych NET i kolorektalnych [18]. Kwestią kontrowersyjną pozostaje leczenie poprzez przeszczepienie wątroby pierwotnego raka dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma*), zwykle również pozostawiane w zależności od doświadczenia i możliwości interdyscyplinarnych ośrodka transplantacyjnego, w bardzo wyselekcjonowanej grupie chorych.

Wskazania specjalne

Wskazania te obejmują niepoddający się leczeniu świąd skóry w PBC, po wyczerpaniu dostępnych metod terapii. W PBC wskazaniem jest także (powtarzalny) poziom bilirubiny przekraczający 6 mg/dl, gdyż świadczy o zaawansowanej duktopenii. Podobnie w PSC niepoddający się leczeniu, nawracający i uporczywy świąd skóry, który zwykle jest wyrazem zaawansowanej choroby w drogach żółciowych wewnątrzwątrobowych, jest wskazaniem do LT. Zwykle wtedy wyczerpały się już możliwości endoterapii chorego, u którego nawracają zapalenia dróg żółciowych z konsekwencjami w postaci dysplazji i atypii nabłonka dróg żółciowych. Z uwagi na niedostateczną skuteczność dostępnych metod dla wykrywania raka dróg żółciowych, powinien być to moment kwalifikacji chorego do LT. Kolejnym wskazaniem, chociaż rzadko rozważanym, jest zapobieganie powikłaniom neurologicznym u pacjenta z chorobą Wilsona, podobnie, choć jeszcze rzadziej, zapobieganie powikłaniom płucnym w przypadku brzusznej postaci mukowiscydozy. Natomiast często spotykanym dylematem klinicznym jest ciężka dekompensacja funkcji wątroby marskiej w AIH, która dynamiką może przypominać postać ostrą

choroby. Kryterium kwalifikacyjnym jest wtedy wydłużanie się INR i współwystępowanie encefalopatii wątrobowej [18].

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby marskiej (*acute-on-chronic liver failure – ACLF*)

ACLF jest gwałtownym załamaniem się funkcji wątroby marskiej (w rozumieniu europejskim), które może się zdarzyć w każdym momencie naturalnej historii choroby, zwykle wskutek zadziałania dodatkowego bodźca. Może nim być przede wszystkim czynnik infekcyjny (najczęściej infekcja dróg moczowych/urosepsa, SBP, pneumonia) w 30-57% przypadków, nadużywanie alkoholu, wirusowe zapalenie wątroby – reaktywacja typu B lub nadkażenie HAV bądź HEV. U nawet 40% pacjentów przyczyna nie jest jasna, ale na pewno u wszystkich chorych z ACLF dochodzi do nadmiernie nasilonej systemowej reakcji zapalnej. ACLF rozpoznawane jest w momencie, w którym u chorego z cechami dekompensacji funkcji wątroby dołączają się cechy niewydolności wielonarządowej, które determinują bardzo wysoką śmiertelność 28- i 90-dniową [24]. ACLF nie ma dedykowanej terapii, innej niż zwalczanie czynnika wywołującego, np. HBV, leczenie skupia się na terapii objawowej i leczeniu powikłań, głównie zakażeń. LT jest opcją terapeutyczną dla chorych, którzy nie są septyczni, i jedyną, która może wydłużyć życie tych pacjentów. Wyniki LT są coraz lepsze, również w zaawansowanych stadiach ACLF, opracowano już także zasady postępowania immunosupresyjnego po transplantacji z uwagi na większy odsetek powikłań nerkowych i płucnych u biorców [25]. Aby zyskać czas niezbędny na poprawę stanu chorego, w tej grupie pacjentów chętnie korzysta się, w miarę możliwości ośrodka, z pozaustrojowych technik wspomagania funkcji wątroby. W tej grupie chorych też często odstępuje się od kwalifikacji do LT z uwagi na, najczęstszy w warunkach polskich, czynny alkoholizm.

Piśmiennictwo

1. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017, 66 (5), 1047-1081.
2. Belli L.S., Perricone G., Adam R. i wsp.: Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. J Hepatol 2018, 69 (4), 810-817.
3. Vaziri A., Gimson A., Agarwal K. i wsp.: Liver transplant listing for hepatitis C-associated cirrhosis and hepatocellular carcinoma has fallen in the United Kingdom since the introduction of direct-acting antiviral therapy. J Viral Hepat 2019, 26 (2), 231-235.

4. Singal A.K., Satapathy S.K., Reau N. i wsp.: Hepatitis C remains leading indication for listings and receipt of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2020, 52 (1), 98-101.
5. Puigvehí M., Hashim D., Haber P.K. i wsp.: Liver transplant for hepatocellular carcinoma in the United States: Evolving trends over the last three decades. *Am J Transplant* 2020, 20 (1), 220-230.
6. Emamaullee J.A., Bral M., Meeberg G. i wsp.: HCV eradication with direct-acting antivirals does not impact HCC progression on the waiting list or HCC recurrence after liver transplantation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019, <https://doi.org/10.1155/2019/2509059>.
7. Crespo G., Trota N., Londono M.C. i wsp.: The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol* 2018, 69 (1), 11-17.
8. Young K., Liu B., Bhuket T. i wsp.: Long-term trends in chronic hepatitis B virus infection associated liver transplantation outcomes in the United States. *J Viral Hepat* 2017, 24 (9), 789-796.
9. Cholanteril G., Gadiparthi C., Yoo E.R. i wsp.: Temporal trends associated with the rise in alcoholic liver disease-related liver transplantation in the United States. *Transplantation* 2019, 103 (1), 131-139.
10. Nouredin M., Vipani A., Bresee C. i wsp.: NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol* 2018, 113 (11), 1649-1659.
11. Doycheva I., Issa D., Watt K.D. i wsp.: Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2018, 52 (4), 339-346.
12. Staufer K., Kivaranovic D., Rasoul-Rockenschaub S. i wsp.: Waitlist mortality and post-transplant survival in patients with cholestatic liver disease- Impact of changes in allocation policy. *HPB (Oxford)* 2018, 20 (10), 916-924.
13. Bernardi M., Moreau R., Angeli P. i wsp.: Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015, 63 (5), 1272-1284.
14. Bernardi M., Ricci C.S., Santi L.: Hyponatremia in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Med* 2014, 4 (1), 85-101.
15. Karagiannis A.K., Nakouti T., Pipili C., Cholongitas E.: Adrenal insufficiency in patients with decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2015, 7 (8), 1112-1124.
16. Chayanupatkul M., Liangpunsakul S.: Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int* 2014, 8 (3), 308-315.
17. Mindikoglu A.L., Pappas S.C.: New developments in hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018, 16 (2), 162-177 e1.
18. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016, 64 (2), 433-485.
19. Fukui H., Kawaratani H., Kaji K. i wsp.: Management of refractory cirrhotic ascites: challenges and solutions. *Hepat Med* 2018, 10, 55-71.
20. Fukui H.: Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol* 2015, 7 (3), 425-442.
21. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018, 69 (2), 406-460.
22. Wong F., Angeli P.: New diagnostic criteria and management of acute kidney injury. *J Hepatol* 2017, 66 (4), 860-861.
23. Fuhrmann V., Krowka M.: Hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2018; 69 (3), 744-745.
24. Moreau R., Jalan R., Gines P. i wsp.: Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013, 144 (7), 1426-1437, 37 e1-9.
25. Artru F., Louvet A., Ruiz I. i wsp.: Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017, 67 (4), 708-715.

Tworzymy innowacyjne leki oraz prowadzimy badania kliniczne w Polsce.
Wspieramy edukację zdrowotną pacjentów oraz inicjatywy z zakresu ochrony
środowiska i pomocy humanitarnej.

Changing tomorrow