

# Desetileté zkušenosti s výběrem kandidátů transplantace jater na čekací listinu

Jan Šperl, Pavel Taimr

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Šperl J, Taimr P. Desetileté zkušenosti s výběrem kandidátů transplantace jater na čekací listinu. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (Suppl 1): 22 – 27.

**Souhrn.** Výběr vhodných kandidátů transplantace jater na čekací listinu byl v uplynulých 10 letech kontinuální a systematický proces, který značnou měrou přispěl k úspěšnému průběhu celého programu transplantace jater. Do čekací listiny bylo zařazeno celkem 510 pacientů a z nich 397 bylo transplantováno. Na čekací listině zemřelo 43 pacientů, nejčastější příčinou úmrtí byla progresse dysfunkce jater. Výběr vhodných kandidátů transplantace jater s alkoholickou chorobou jater měl vždy na zřeteli hodnocení rizika recidivy abúzu alkoholu po transplantaci. Úspěšnost výběru dokládá skutečnost, že ze 102 pacientů transplantovaných pro alkoholickou chorobu jater jen 4 zemřeli z důvodu recidivy abúzu. Úspěšnost výběru lze též doložit nízkou frekvencí recidivy u pacientů primárními tumory jater (1/11) i malým počtem tumorů nalezených v explantátech – incidentalomů (jen 15 pacientů).

**Klíčová slova:**

Šperl J, Taimr P. Ten-year experience with selection of candidates for waiting list for liver transplantation. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (Suppl 1): 22 – 27.

**Abstract.** During last 10 years the selection of appropriate liver transplantation candidates was continual and systematic process which substantially contributed to the programme accomplishment. On the whole 510 patients were put on the waiting list and 397 patients were transplanted. Together 43 patients had died on the waiting list, the most common cause was progression of liver dysfunction. The selection process for alcohol liver disease candidates always evaluated the risk of abuse recurrence after transplantation. Usefulness of selection criteria is supported by the fact, that from 102 patients transplanted for alcohol liver disease only 4 had died from abuse recurrence. Due to proper selection rules for patients with primary malignant tumours recurrence was also very low (1/11). The same applies for a low number of tumours found in explanted livers – incidentaloms (only 15 patients).

**Key words:**

Transplantace jater je v současné době plně akceptovaná metoda léčby ireverzibilního akutního a chronického selhání jater. Po prvních méně úspěšných pokusech v polovině šedesátých let došlo k zásadnímu zlomu v období zavedení cyklosporinu do imunosupresivních schémata okolo roku 1979. Celkovým cílem léčby metodou transplantace jater je dosažení prodloužení života a jeho kvality a podle metaanalýzy toho-

to cíle bylo již dosaženo.<sup>1</sup> Selekcce vhodného kandidáta je obtížný a neexaktní proces s diferencemi mezi jednotlivými zeměmi. Ještě komplikovanější je vhodné načasování transplantace u vybraného kandidáta.

Většina center proto vypracovala určitá vodící kritéria selekcce kandidátů. Centra ustanovila indikační komise, ve kterých rozhoduje skupina složená z řady specialistů. Členy jsou obvykle transplantáčnický chirurg,

hepatolog, psychiatr, klinický koordinátor, sociální pracovník, intenzivista, někdy i klinický farmakolog. Komise posuzuje vhodnost jednotlivých kandidátů a načasování výkonu. Tyto skupiny se zejména snaží řešit narůstající napětí mezi vysokou potřebou dalších transplantací, omezeným počtem dárcovských orgánů a limitovaným finančním rozpočtem. Zároveň je obtížné stanovit a dodržet vhodná kritéria zařazení u pacientů s rekurujícími chorobami.

### Obecná kritéria transplantace jater

Slouží k celkovému přehledu přítomnosti indikace k transplantaci (viz tabulka 1). Měla by sloužit referenčnímu lékaři, který zvažuje vhodnost této léčby u svého nemocného. Uvedeny jsou i kontroverzní indikace, u kterých stále trvá řada nejasností.

Tab. 1 / Table 1

#### Obecná kritéria k výběru vhodného kandidáta? General criteria for appropriate candidate selection

I. Akceptované indikace transplantace jater
A. Pokročilé chronické jaterní onemocnění
B. Fulminantní selhání jater
C. Vrozená metabolická choroba jater
II. Kontroverzní indikace
A. Alkoholická nemoc jater
B. Chronická hepatitida B
C. Maligní tumor jater neresekovatelný
III. Žádná alternativní forma léčby
IV. Žádná absolutní kontraindikace transplantace jater
V. Ochota nemocného přijmout transplantaci a následnou péči
VI. Schopnost finančního pokrytí výkonu a následné péče

### Minimální kritéria k zařazení na transplantaci jater

Jedná se o konsenzuální kritéria, která byla přijata na NIH konferenci<sup>3</sup>. Cílem konference bylo poskytnout základní racionální a uniformní kritéria pro transplantční centra k zařazení nemocných na čekací listinu. Vycházejí s přirozeného vývoje a průběhu jaterní cirhózy – viz tabulka 2. Obecně lze shrnout, že nemocný s funkčním skóre Child-Pugh A zůstává pravděpodobně stabilní delší dobu, ale jakmile dojde k epizodě dekompenzace, přežít se výrazně zhoršuje.

Tab. 2 / Table 2

#### Minimální kritéria k zařazení na čekací listinu bez ohledu na etiologii Minimal criteria for WL inclusion regardless of etiology

Okamžitá potřeba transplantace jater
Předpoklad jednorocního přežití < 90%
Child-Pughovo skóre B nebo C (7 bodů a více)
St.p.krvácení při portální hypertenzi nebo jedna epizoda spontánní bakteriální peritonitidy, bez ohledu na Child-Pughovo skóre

Tab. 3 / Table 3

#### Biochemická a klinická kritéria k indikaci transplantace u chronických chorob jater Biochemical and clinical criteria for liver transplantation in chronic liver disease

I. Cholestatické choroby
A. Bilirubin > 200 μmol/l
B. Nesnesitelný pruritus
C. Progresivní kostní nemoc
D. Rekurentní bakteriální cholangitidy
II. Hepatocelulární choroby
A. Albumin v séru <30 g/l
B. Protrombinový čas > 3 sekundy nad kontrolu
III. Cholestatické a hepatocelulární choroby
A. Rekurentní nebo těžká jaterní encefalopatie
B. Refrakterní ascites
C. Spontánní bakteriální peritonitis
D. Rekurentní krvácení při portální hypertenzi
E. Těžká chronická únava a slabost
F. Progresivní malnutrice
G. Hepatorenální syndrom
H. Malý hepatocelulární karcinom

U chronických chorob jater je hlavním úkolem různých indikačních kritérií nalézt potenciálního kandidáta, u který bude žít pravděpodobně nejdéle 1–2 roky. Zejména u těch nemocných, kde ještě nedošlo k vzniku závažných komplikací choroby. Tabulka 3 hodnotí hlavní obecná kritéria, která by lékař měl zvážit při hodnocení indikace k zařazení na čekací listinu.<sup>4</sup>

### Kontraindikace transplantace jater

S postupujícími zkušenostmi se postupně ustálil názor na obecné kontraindikace k transplantaci. Absolutní kontraindikace jsou shrnuty v tabulce 4. Hlavním kritériem je předpokládaný špatný výsledek výkonu v případě přítomnosti těchto kritérií. Výjimkou kritéria extrahepatální malignity jsou pomalu rostoucí neuroendokrinní tumory (karcinoid apod.). Trombóza portální žíly dříve považovaná za absolutní kontraindikaci je nyní problémem pouze relativním a často je možné provést trombektomii s rekonstrukčním cévním výkonem.

Význam relativních kontraindikací je odlišný v různých centrech. Příkladem je věk příjemce, který postupně vzrůstal. Hodnocení staršího příjemce se neliší od jiných kategorií, je ale třeba pečlivěji vyšetřit stav kardiovaskulárního systému, plicní funkce a vyloučit možné maligní onemocnění. U starších žen navíc existuje vyšší riziko klinicky významné osteoporózy. Dalšími relativními kontraindikacemi je renální

insuficience a předchozí abdominální chirurgický výkon.

Tab. 4 / Table 4

**Kontraindikace transplantace jater**  
**Contraindications for liver transplantation**

HIV pozitivita (relativní)
Extrahepatální malignita
Cholangiokarcinom
Aktivní neléčená sepse
Pokročilá kardiopulmonální choroba
Aktivní alkoholismus nebo užívání drog
Anatomická abnormalita bránící transplantaci jater

**Načasování transplantace jater**

Včasné odeslání a provedení transplantace jater během počátečních fází dekompenzace jaterní léze je spojeno s hladším operačním a pooperačním průběhem, zlepšením přežití a nižšími náklady. Rozdíly v přežití mezi nemocným přicházejícím k transplantaci z domova a pacientem hospitalizovaným na jednotce intenzivní péče je okolo 16%. Načasování je ovšem obtížné. Nejlepší aplikace prognostických kritérií k načasování operace u chronických chorob existuje na modelu primární biliární cirhózy (PBC). Aplikace tzv. Mayo modelu u PBC vede k prokazatelně zlepšenému přežití. Primární sklerózní cholangitida je díky fluktuujícímu průběhu a možnosti vzniku karcinomu hůře prognosticky predikovatelná choroba. U některých dalších nemocí se vyvíjejí podobné modely, ale nelze předpokládat, že budou perfektní. K správnému načasování je stále rozhodující klinická zkušenost lékaře a kvalita života nemocného.

**Alkoholická nemoc jater**

Původní představa o vhodnosti transplantace jater u nemocných s alkoholickou chorobou jater (ALD) se změnila v roce 1988. Práce z Pittsburgu nepotvrdila odlišné přežívání nemocných s ALD oproti ostatním diagnózám<sup>6</sup>. Další centra potvrdila uvedenou zkušenost. Míra recidivy abusu alkoholu se pohybuje okolo 15% a pacienti, kteří pijí, tak činí obvykle přechodně a většina nepije extenzivně. Otázkou tedy zůstala specifická selektivní kritéria zařazení na čekací listinu. Řada center vytvořila multidisciplinární přístup k těmto nemocným, včetně komisí, jejichž členy jsou psychiatři specializovaní v léčbě alkoholové závislosti. Pacienty je možné rozdělit do skupin podle míry rizika – nízko-, střed-

Tab. 5 / Table 5

**Kritéria rizikovosti nemocných s ALD<sup>5</sup>**  
**Risk criteria in ALD patients**

Nízké riziko
Dlouhodobá dokumentovaná abstinence (> 6 měsíců)
Bez selhání předchozí léčby závislosti na alkoholu
Nemocný nebyl doposud informován o škodlivosti pití etanolu
Souhlas se závazkem abstinence
Dobré sociální zázemí
Nepřítomnost psychiatrického onemocnění
Střední riziko
Abstinence 1-6 měsíců
Předchozí selhání abstinence a protialkoholní léčby
Souhlas se závazkem abstinence
Ochota léčit alkoholismus ve specializovaném programu
Špatné sociální zázemí
Relativní psychiatrická kontraindikace
Vysoké riziko
Nedokumentovaná nebo krátká abstinence (<1 měsíc)
Opakované selhání léčby alkoholismu i v přítomnosti zdravotních komplikací jaterní choroby
Nesouhlas se závazkem abstinence
Špatné nebo nepřítomné sociální zázemí
Absolutní psychiatrická kontraindikace

ně- a vysoce rizikové. Nemocní s nízkým rizikem jsou zařazováni do programu. Podrobnosti rozdělení tabulka 5.

**Selekce kandidáta zařazení na čekací listinu**

Před finálním rozhodnutím a zařazením je nemocný velmi pečlivě vyšetřen. Není-li zjištěna kontraindikace a nemocný je klinickým hepatologem vyhodnocen jako vhodný kandidát, pak je prezentován před indikační komisí a pověřenými zástupci celého transplantčního týmu. Nemocný je pak zařazen do jedné z následujících 4 kategorií: vhodný kandidát s okamžitým zařazením, vhodný kandidát, ale zatím příliš zdravý a zařazený jako inaktivní kandidát, potenciálně reverzibilní současná kontraindikace s možností řešení či léčby vhodný k novému zhodnocení později anebo nemocný s absolutní kontraindikací s odmítnutím vhodnosti transplantace léčby. Každý vyspělý stát vytvořil systém alokace dostupných orgánů.

**Metodika – vlastní postup výběru kandidátů transplantace jater do čekací listiny**

Průběžné naplňování čekací listiny je jednou z podmínek hladkého průběhu programu transplantace

jater. Jen při průběžném a systematickém naplňování čekací listiny lze dosáhnout optimálního využití všech potencionálních dárců orgánů. Pacienti zařazovaní do čekací listiny k transplantaci jater většinou přicházeli na kliniku s doporučením ke zvážení indikace transplantace od ošetřujících gastroenterologů či internistů, do čekací listiny byli následně zařazováni i cirhotici původně přicházející pro krvácení do gastrointestinálního traktu či pacienti dlouhodobě sledovaní v ambulancích Institutu.

Tab. 6 / Table 6

**Proces zařazování do čekací listiny**  
**Waiting list inclusion process**

1. Doporučení
2. Ambulantní vyšetření
3. Protokolární vyšetření za krátké hospitalizace
4. Zařazení do čekací listiny
5. Sledování a léčba před transplantací jater
6. Transplantace

Zařazení pacienta s chronickým onemocněním jater do čekací listiny vždy předcházelo podrobné vyšetření za krátké hospitalizace. Cíle a program předtransplantačního vyšetření shrnuje tabulka 7:

Tab. 7 / Table 7

**Cíle předtransplantačního vyšetření**  
**Pre-transplant examination goals**

1. Zhodnocení etiologie a pokročilosti onemocnění jater
2. Zhodnocení možných kontraindikujících transplantace - komorbidity
3. Zhodnocení podílu abúzu alkoholu na onemocnění jater
4. Zhodnocení předpokladů pro dodržování dlouhodobé abstinence od alkoholu
5. Zhodnocení předpokladů pacienta pro dlouhodobou spolupráci při léčbě
6. Sanace infekčních fokusů, zejména dentálních
7. Poučení pacienta o léčbě před a po transplantaci jater

Tab. 8 / Table 8

**Program předtransplantačního vyšetření**  
**Pre-transplant examination schedule**

1. Laboratorní vyšetření
2. Spirometrie, EKG, echokardiografie
3. Zobrazovací metody (RTG hrudníku, USG epigastria, CT epigastria)
4. Endoskopická vyšetření (gastroskopie, koloskopie, ERCP)
5. Kostní denzitometrie
6. Psychologické a psychiatrické vyšetření
7. Konziliární vyšetření - stomatolog, ORL, gynekolog

Předtransplantační vyšetření jsme zásadně prováděli za hospitalizace, jednak je pro pacienta náročné a zatěžující, jednak má hospitalizace značný význam psychologický. Během úvodní hospitalizace pacient naváže kontakt se zdravotnickým personálem, který o něho bude pečovat po transplantaci po celý zbytek života a při řešení většiny zdravotních problémů. Velmi důležitý je přímý kontakt kandidátů transplantace jater s pacienty, kteří již transplantaci úspěšně absolvovali. Pacient se tím obvykle zbaví zbytku obav z transplantace.

Předtransplantační vyšetření zpočátku probíhalo dle protokolu převzatého z berlínského centra, s narůstajícími zkušenostmi byl protokol upravován do současné podoby (tabulka 8). Např. se před transplantací již neprovádí břišní angiografie, naopak koronarografie se stala rutinním postupem u diabetiků a pacientů starších 60 let. U pacientů s primárními tumory jater se navíc provádí zobrazovací vyšetření za účelem vyloučení vzdálených metastáz. U pacientů s fulminantním selháním jater, kteří byli na čekací listinu zařazováni v urgentním pořadí, bylo naopak předtransplantační vyšetření maximálně urychleno a zkráceno.

Tab. 9 / Table 9

**Vývoj čekací listiny za 10 let programu transplantace jater**  
**Liver transplantation programme WL evolution.**

Zařazeno do čekací listiny	510
Transplantováno	397
Vyřazeno z čekací listiny	29
Zemřeli na čekací listině	43
Zbývá na čekací listině	41

**Výsledky výběru kandidátů transplantace jater do čekací listiny**

Nejčastější příčinou úmrtí na čekací listině byla progresse jaterní dysfunkce, pouze 4 pacienti zemřeli v souvislosti s krvácením z varixů jícnu, 1 pacient zemřel na generalizaci hepatocelulárního karcinomu a 1 pacient zahynul při autonehodě. Progrese jaterní dysfunkce byla též nejčastější příčinou vyřazení pacientů z čekací listiny, druhou nejčastější příčinou vyřazení bylo naopak zlepšení dysfunkce jater. Tři pacienti byli z čekací listiny vyřazení pro recidivu abúzu alkoholu, 2 pacienti byli vyřazení pro progresi primárního nádoru jater.

Tab. 10 / Table 10

**Časový průběh zařazování do čekací listiny  
WL inclusion history**

Rok	Zařazeno	Trans-plantováno	Průměrný věk	Prům. čekací doba (dny)
1995	24	13	45,7	42
1996	32	26	43,8	54
1997	37	30	43,9	88
1998	52	42	42,5	83
1999	52	47	45,2	78
2000	54	41	45,0	103
2001	49	41	43,4	120
2002	42	40	42,5	148
2003	53	38	48,3	103
2004	58	59	50,0	172
2005	9	20	43,9	95

Tab. 12 / Table 12

**Transplantace jater pro primární tumory jater  
Liver transplantation for primary liver tumours**

Hepatocelulární karcinom	4	(recidiva 0/4, exitus 1/4)
Epiteloidní hemangioendoteliom	6	(recidiva 0/6, exitus 0/6)
Hemangiopericytom	1	(recidiva 1/1, exitus 1/1)

**Diskuze**

Skutečnost, že naplňování čekací listiny byl a je trvalý a systematický proces, nejlépe vystihuje tabulka ukazující počet zařazených pacientů a počet transplantovaných pacientů v uplynulých 10 letech. V letech 2003 a 2004 lze pozorovat prodloužení průměrného věku pacientů v čekací listině, i když zastoupení pacientů starších 60 let se výrazně nezměnilo.

Alkoholická choroba jater byla podobně jako ve světě i u nás druhou nejčastější indikací transplantace jater. Při zařazování pacientů s alkoholickou chorobou jater jsme se drželi tzv. „racionálního přístupu“ platného ve většině transplantačních center ve světě. Racionální přístup spočívá v odmítnutí transplantace pacientů, kteří pokračují v abúzu alkoholu nebo mají vysoké riziko recidivy abúzu alkoholu po transplantaci. Zhodnocení rizika recidivy abúzu alkoholu po transplantaci napomáhala vyšetření zkušeným psychologem a psychiatrem, definitivní rozhodnutí však musel vždy učinit tým lékařů našeho transplantačního centra. Retrospektivním hodnocením úspěšnosti výběru pacientů s alkoholickou chorobou jater k transplantaci jsme se systematicky zabývali.

Tab. 11 / Table 11

**Pacienti starší 60 let v čekací listině  
Patients over 60 years on WL**

Rok	Zařazeno	Transplantováno
1995	2	0
1996	3	3
1997	5	6
1998	3	3
1999	4	5
2000	5	3
2001	7	4
2002	1	2
2003	6	5
2004	8	9
2005	2	4
<b>Celkem</b>	<b>46</b>	<b>44</b>

Tab. 13 / Table 13

**Incidentalomy – tumory v explantátu  
Incidentaloma – explanted tumours**

Hepatocelulární karcinom	12	(recidiva 4/12, exitus 6/12)
Cholangiocelulární karcinom	2	(recidiva 2/2, exitus 2/2)
Ukončení operace pro tumor	1	

Podrobná analýza výběru pacientů do čekací listiny byla provedena v letech 1995-1999. V uvedeném období jsme vyšetřili celkem 616 pacientů s pokročilou jaterní cirhózou. Alkoholická choroba jater byla příčinou cirhózy u 176 pacientů a z nich bylo do čekací listiny zařazeno jen 30 (17,0%). Pacientů s etiologií jaterní cirhózy jinou než etylickou bylo 440 a z nich bylo do čekací listiny zařazeno 166 (37,7%). Stručně lze shrnout, že z pacientů s alkoholickou chorobou jater byl do čekací listiny zařazen každý pátý kandidát transplantace a z pacientů s chronickým onemocněním jater nealkoholické etiologie každý třetí. Pacientů s alkoholickou chorobou jater bylo do čekací listiny zařazeno 124 a transplantováno 102. Díky přísnému výběru se podařilo dosáhnout velmi nízké recidivy abúzu alkoholu po transplantaci, v souvislosti s recidivou abúzu alkoholu zemřeli po transplantaci jater pouze 4 pacienti.

**Závěr**

Výsledky programu transplantace jater v IKEM za uplynulých 10 let jsou srovnatelné s výsledky vyspělých zahraničních transplantačních center ve smyslu krátkodobého i dlouhodobého přežití pacien-

tů po transplantaci. Předložený přehled vývoje čekací listiny v uplynulých 10 letech dokládá, že systematický a pečlivý výběr vhodných kandidátů transplantace jater byl jedním z faktorů, který přispěl k úspěchu transplantačního programu.

#### Literatura

1. Bravata DM, Oikin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 318-331.
2. Keeffe EB. Selection of patients for liver transplantation. In: Maddrey WC, Sorrell MF, eds. *Transplantation of the liver*, 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995, 13-60.
3. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al.. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report

of national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Disease. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 628-637.

4. Keeffe EB. Selection of patients for liver transplantation. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, eds. *Transplantation of the liver*, 3rd ed, Philadelphia, PA: Lippincot Williams & Wilkins, 2001, 5-34.
5. Gish RG, Lee AH, Keeffe EB, et al. Liver transplantation for patients with alcoholism and end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1337-1342.
6. Starzl TE, Van Thiel D, Tzakis AG et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *J Amer Med Assoc* 1988; 260: 2542-2544.

Adresa pro korespondenci / correspondence to:  
 MUDr. Jan Šperl, CSc., Klinika hepatogastroenterologie IKEM,  
 Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4  
 E-mail: jan.sperl@medicon.cz