

Lifrarígræðsla

Sigurður Ólafsson

Ágrip

Lifrarígræðsla hefur á undanförunum árum valdið byltingu í meðferð bráðra og langvinnra lifrarsjúkdóma á lokastigi. Árlega eru nú framkvæmdar þúsundir slíkra aðgerða. Algengustu sjúkdómarnir eru langvinnar lifrabólgur af völdum veira, skorpulifur af völdum áfengis og langvinnir gallvegasjúkdómar. Fylgikvillar skorpulifrar svo sem blæðingar frá æðagúlum eru algengar ábendingar en við mat á ígræðsluþörf er einnig stuðst við flokkanir og reiknilfön sem spá fyrir um lifun sjúklinga. Fyrir aðgerð er oft þörf ítarlegra rannsókna til þess að kanna hvort sjúklingurinn þoli aðgerðina. Aðgerðin sjálf er allflókin en sjúklingar ná sér oftast fljótt. Margir fá bráða höfnun en hún er oftast auðveld viðureignar. Veitt er ónæmisbælandi meðferð ævilangt. Lifun sjúklinga sem fengið hafa nýja lifur hefur batnað stöðugt á undanförunum árum. Eins árs lifun er 80-90% og fimm ára lifun 65-70%. Endurkoma sjúkdóms í hina nýju lifur er algengt vandamál en hefur lítil áhrif á lifun fyrstu árin. Nokkrir Íslendingar hafa gengist undir lifrarskipti og eru ábendingar svipaðar og annars staðar í Evrópu.

Inngangur

Fyrstu tilraunir með lifrarígræðslur voru gerðar af frumkvöðlinum Thomas E. Starzl í Bandaríkjunum á sjöunda áratugnum. Í upphafi var litið á þessar aðgerðir sem tilraunamedferð, flestir sjúklingarnir dóu fjótlega, ýmist vegna fylgikvilla aðgerðarinnar eða höfnunar (1). Miklar framfarir urðu í skurð- og svæfingatekni en það var ekki fyrr en með tilkomu cýklósporins í upphafi níunda áratugarins að lifrarígræðsla varð að raunhæfum valkosti í meðferð lifrarsjúkdóma. Aðgerðin er í dag kjörmedferð við bæði bráðum og langvinnum lifrarsjúkdómum á lokastigi. Meira en 4000 slíkar aðgerðir eru nú gerðar á ári hverju í Bandaríkjunum á yfir eitt hundrað sjúkrahúsum (2) en nokkru færri í Evrópu. Á Norðurlöndum voru á árunum 1982-1998 framkvæmdar tæplega 1500 ígræðslur (3). Í dag eru þeir teljandi í tugum þúsunda í heiminum sem fengið hafa nýja lifur. Skortur á líffæragjöfum er hins vegar vaxandi vandamál víðast hvar. Framboð á líffærum til ígræðslu hefur ekki haldist í hendur við hina vaxandi eftirspurn og fjöldi sjúklinga deyr nú á ári hverju á biðlistum eftir nýrri lifur (2).

ENGLISH SUMMARY

Ólafsson S

Liver transplantation

Læknablaðið 2000; 86: 579-82

In recent years, liver transplantation has become the treatment of choice for end-stage liver disease. Chronic viral hepatitis, alcoholic cirrhosis and chronic cholestatic diseases are the most common liver diseases requiring transplantation. Complications of cirrhosis such as variceal bleeding are important indications. Prognostic survival models are also used to determine the optimal timing of transplantation. Pretransplant evaluation is designed to assess the patients general health and the condition of the vital organs. The operation is complicated but most patients recover rapidly. Postoperative complications such as hepatic artery thrombosis may require retransplantation. Following transplantation, the patient is maintained on a regimen of immunosuppressive medications. Acute cellular rejection is common but usually responds to additional immunosuppression. One and five years survival has increased to 80-90% and 65-70% respectively. Recurrent liver disease is a common problem but rarely affects short term survival. Several Icelandic patients have undergone liver transplantation. Indications are similar to other European countries.

Key words: liver transplantation; indications; results.

Correspondence: Sigurður Ólafsson. E-mail: sigurdol@shr.is

Ábendingar fyrir lifrarígræðslu

Orsakir lifrabilunar sem leiða til lifrarígræðslu geta verið margvíslegar (tafla I). Í sumum tilvikum er lifrarígræðsla beitt þótt ekki sé um eiginlega lifrabilun að ræða, til dæmis sem meðferð við efnaskiptasjúkdómum.

Orsakir lifrabilunar hjá þeim sem fara í lifrarígræðslu eru nokkuð mismunandi eftir löndum og heimsálfum og endurspeglar meðal annars mismunandi algengi sjúkdóma. Algengustu sjúkdómarnir sem leiða til lifrarskipta í Bandaríkjunum eru lifrabólga C (26%) og skorpulifur af völdum alkóhóls (23%). *Primary biliary cirrhosis* (PBC), *primary sclerosing cholangitis* (PSC) og bráð lifrabilun eru sjaldgæfari orsakir (2). Á Norðurlöndum hins vegar eru langvinnir gallvegasjúkdómar eins og PSC ennþá algengustu kvillarnir en skorpulifur af völdum alkóhóls og lifrabólga C sækja á (3).

Frá lyflækningadeild
Landspítala Fossvogi, 108
Reykjavík. Fyrirspurnir,
bréfaskipti: Sigurður Ólafsson
lyflækningadeild Landspítala
Fossvogi, 108 Reykjavík. Sími:
525 1000; bréfasími: 525 1552;
netfang: sigurdol@shr.is

Lykilord: lifrarígræðslur;
ábendingar; árangur.

Table I. Etiology of liver disease in liver transplant recipients.

Chronic hepatitis C and B	Hepatocellular carcinoma
Alcoholic cirrhosis	Veno-occlusive disease
Autoimmune hepatitis	Congenital hepatic fibrosis
Alpha-1-antitrypsin deficiency	Polycystic liver disease
Wilson's disease	Hemochromatosis
Primary biliary cirrhosis	Tyrosinemia
Primary sclerosing cholangitis	Glycogen storage disease
Cystic fibrosis	Familial hypercholesterolemia
Budd-Chiari syndrome	Acute liver failure

Table II. Child-Pugh point scale: class A = 5-8 points, class B = 9-11 points, class C = 12-15 points.

	1 point	2 points	3 points
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time (INR)	<1.5	1.6-2.5	>2.6
Ascites	none	mild	moderate
Encephalopathy	none	I-II	III-IV

Table III. King's College Hospital criteria for transplantation in acute liver failure.**Parasetamol**

- pH <7.30 (irrespective of grade of encephalopathy) or
- prothrombin time >100 seconds and serum creatinine >300µmol/l in grade III or IV coma

Non-parasetamol

- prothrombin time >100 seconds (irrespective of grade of encephalopathy) or
- any three of the following (irrespective of grade of encephalopathy):
 - aetiology: non-A, non-B hepatitis, halothane hepatitis, idiosyncratic drug reactions
 - age <10 or >40
 - jaundice to encephalopathy interval >7 days
 - prothrombin time >50 seconds
 - serum bilirubin >300 µmol/l

Eitt af því sem læknað er annast sjúklinga með langvinna lifrarsjúkdóma þurfa að gera er að meta hvenær íhuga þurfi lifrarígræðslu hjá viðkomandi. Margir þættir koma við sögu við slíkt mat. Mestu ráða lífslíkur án og með lifrarígræðslu og lífsgæði án og með lifrarígræðslu. Við kjöraðstæður ætti lifrarígræðsla að eiga sér stað á meðan sjúklingurinn er nógu heilbrigður til að þola hina stóru aðgerð en ekki fyrr en sjúkdómurinn er það langt genginn að ólíklegt sé að hann lifi lengi án aðgerðar. Þótt framfarir í eftirmeðferð svo sem ónæmisbælingu séu miklar er samt um ákveðið sjúkdómsástand að ræða sem krefst í flestum tilvikum lyfjameðferðar fyrir lífstíð.

Ábendingar fyrir lifrarígræðslu geta verið almennar og farið eftir hversu langt genginn sjúkdómurinn er og áhrifum hans á lífsgæði eða verið sjúkdómssértæk (disease specific).

Við mat á horfum sjúklinga með langvinna lifrarsjúkdóma er oft stuðst við flokkun eða reiknilíkön sem hafa sannað gildi sitt í tímans rás. Sem dæmi má nefna að Child-Pugh flokkunin (4) er notuð til að spá fyrir um lifun sjúklinga með langt gengna skorpulifur (tafla II). Sjúklingar í Childs flokki B ættu að gangast undir mat fyrir lifrarígræðslu þar

sem eins árs lifun eftir ígræðslu er betri en lifun með sjúkdóminn.

Sjúkdómssértæk reiknilíkön fyrir lifun hafa verið þróuð fyrir langvinna gallsvegassjúkdóma. Þekktast er líkan fyrir PBC sem kennt er við Mayo Clinic. Þar eru gildi nokkurra blóðprófa sem meta starfhæfni lifrarinnar (albúmín, bílírúbín, prótrombíními) sett inn í reiknilíkan ásamt klínískum þáttum. Reiknað er svokallað áhættugildi (risk score) sem síðan er notað til að meta lifun (5).

Einstakir fylgikvillar skorpulifrar og portæðarháþrýstings geta einnig verið ábending fyrir lifrarígræðslu. Flestir eru til dæmis sammála um að sjúklingar með eitt eða fleiri eftirfarandi vandamála eigi tafarlaust að fara í mat með tilliti til ígræðslu:

- Blæðing frá æðagúlum í vélinda eða maga.
- Vökvasöfnun í kviðarhol (ascites) sem svarar ekki lyfjameðferð.
- Sýktur kviðarholsvökvi (spontaneous bacterial peritonitis).
- Svæsin lifrarheilakvilli (hepatic encephalopathy).
- Lifrarnýraheilkenni (hepatorenal syndrome).

Sem dæmi má nefna að af þeim sem fá sýkingu í kviðarholsvökva deyja rúmlega 60% innan árs (6). Horfur sjúklinga með æðagúlablæðingar byggjast að verulegu leyti á því á hvaða stigi lifrabólgu-sjúkdómurinn er, en dánartíðni er allt frá 30% upp í 80% við fyrstu blæðingu og tíðni endurbælinga er há (7). Niðurstöður einstakra blóðrannsóknna eru sjaldnast einar og sér notaðar við ákvörðun um ígræðslu. Hins vegar geta eftirfarandi rannsóknir bent til vaxandi lifrabilunar:

- Hækkandi prótrombíními.
- Lækkandi albúmín.
- Hækkandi bílírúbín.

Einkenni sem hafa neikvæð áhrif á lífsgæði svo sem þreyta og kláði geta einnig í sjálfu sér verið nægjanleg ábending fyrir lifrarígræðslu.

Lifrarígræðsla er oft eina von sjúklinga með svæsna bráða lifrabilun. Greining og mat á þessum sjúklingum þarf að ganga hratt fyrir sig því ákvörðun um aðgerð getur þurft að taka innan fárra klukkustunda frá komu sjúklings á sjúkrahús. Gjarnan er stuðst við skilmerki Kings College Hospital (tafla III) þar sem tvenns konar skilmerki eru notuð; annars vegar fyrir bráða lifrabilun af völdum parasetamóls og hins vegar fyrir allar aðrar orsakir (8).

Lifrarígræðsla er stundum beitt til að lækna meðfædda efnaskiptasjúkdóma svo sem arfgenga hækkun á kólesteróli.

Frábendingar

Listinn yfir frábendingar við lifrarígræðslu styttest sífellt. Hjá flestum ígræðslustofnunum eru eftirfarandi frábendingar algjörar (2):

- Alnæmi.
- Misnotkun áfengis og annarra vímuefna.
- Gallvegakrabbamein.
- Sýking utan gallvega.
- Illkynja sjúkdómur utan lifrar.
- Svæsinn hjarta- eða lungnasjúkdómur.

Eftirtalin atriði geta einnig orðið frábending:

- Hár aldur.
- Lifrarkrabbamein stærra en 5 cm.
- Lifrarlungaheilkenni með mikilli súrefnisþurrð.

Undirbúningur og rannsóknir fyrir aðgerð

Áður en til aðgerðar kemur þarf að meta almennt ástand sjúklingsins svo og ástand mikilvægra líffæra svo sem hjarta og lungna sem eru undir miklu álagi við lifrarígræðsluna. Þeir sem hafa áhættuþætti fyrir kransæðasjúkdóma, til dæmis sykursýki, gangast undir álagspróf og jafnvel hjartaþræðingu. Ómskoðun með Dopplerrannsókn er gerð til að meta portæðarblóðrás (2). Einnig þarf að huga að persónuleika sjúklings og andlegu ástandi. Eftirmeðferð er fólgin í ávilangri lyfjameðferð og stöðugu eftirliti svo mikilvægt er að meðferðarheldni sé góð. Í því sambandi getur einnig verið mikilvægt að nægilegur stuðningur sé frá fjölskyldu og vinum.

Við mat og undirbúning sjúklings fyrir lifrarígræðslu gegna sérfræðingar í lifrarsjúkdómum lykilhlutverki. Oftast er þörf á samráði við aðra sérfræðinga svo sem hjarta- og lungnasérfræðinga, geðlækna og félagsfræðinga. Endanleg ákvörðun um að setja sjúkling á biðlista er svo tekin af ígræðsluteymi á viðkomandi stofnun.

Lifrarígræðslan

Líffæragjafi þarf að vera af sama blóðflokki og þeginn. Ganga þarf úr skugga um að hin nýja lifur sé heilbrigð. Yfirleitt er lifrin flutt í heilu lagi í einn lifrarþega. Vegna skorts á líffærum hefur þó færst í vöxt að gjafalifur sé skipt í tvennt og gefin tveimur þegum (split-liver transplantation) (9). Við lifrarígræðslu í börn er einnig í vaxandi mæli tekinn hluti af lifur lifandi gjafa, oftast nákomnum ættingja (living-related donor) (10). Aðgerðin sjálf er allflókin og tímafrek en þrátt fyrir það ná sjúklingar sér furðu fljótt ef engir alvarlegir fylgikvillar koma upp. Gjörgæslu er yfirleitt þörf í tvo til þrjú daga og algengt er að sjúklingar útskrifist af sjúkrahúsi 7-10 dögum eftir aðgerð. Þeir þurfa hins vegar að vera í nálægð við ígræðslusjúkrahúsið fyrst um sinn á meðan mest hættu er á höfnun og fylgikvillum.

Ónæmisbæling og eftirlit

Meðferð með ónæmisbælandi lyfjum er hafin strax við lifrarskiptaaðgerðina. Allir sjúklingar fá annað hvort cýklósporín eða takrólímus sem varanlega

meðferð (11). Azatíoprín er oft notað með. Allir fá barkstera í upphafi en reynt er að hætta notkun þeirra að nokkrum tíma liðnum. Eftirlit er í höndum sérfræðinga í meltingar- og lifrarsjúkdómum í nánu samstarfi við ígræðslustofnunina. Reglulega er fylgst með lifrarprófum, kreatíníni og magni cýklósporín/takrólímus í sermi svo og einkennum um höfnun og sýkingar. Ef brenglun kemur fram á lifrarprófum getur þurft að taka lifrarsýni, einkum með tilliti til höfnunar (2).

Árangur - lifun

Lifun sjúklinga sem fengið hafa nýja lifur hefur batnað stöðugt á undanförunum árum; eins árs lifun sumra undirhópa er nú yfir 90% (12). Árangur eða lifun eftir lifrarígræðslu ræðst einkum af þrennu:

- Hversu veikir sjúklingurinn er þegar aðgerðin fer fram.
- Eðil lifrarsjúkdómsins.
- Reynslu og gæðum þjónustu á viðkomandi sjúkrahúsi.

Sjúklingar sem koma til aðgerðar með langt genginn sjúkdóm, marga fylgikvilla og fjölkerfabilun (til dæmis sjúklingar á gjörgæslu) hafa verri horfur (13). Tölur frá Evrópu í heild sýna að meðaltalslifun sjúklinga sem fengu lifur 1988-1997 er tæplega 80% eftir eitt ár, 70% eftir þrjú ár og 65% eftir fimm ár (14). Svipaður árangur hefur náðst á Norðurlöndum (3). Í Bandaríkjunum voru þessar tölur 87% eftir eitt ár, 77% eftir þrjú ár og 72% eftir fimm ár (15). Lifun er einna best við lifrarígræðslu vegna langvinnra gallvegásjúkdóma eins og PBC og PSC. Í nýlegu uppgjöri frá Mayo Clinic í Bandaríkjunum var lifun sjúklinga með PSC eftir eitt ár 93,7%, eftir fimm ár 86,4% og eftir 10 ár 69,8% (12). Árangur er einnig góður hjá sjúklingum með sjálfsöfnæmislifrabólgu (autoimmune hepatitis). Nýleg evrópsk rannsókn sýndi að fimm ára lifun sjúklinga með lifrabólgu C var 72% þrátt fyrir að flestir þessara sjúklinga fái langvinna bólgu í hina nýju lifur og sumir skorpulifur (16). Sjúklingum með lifrabólgu B vegnar illa vegna þess hversu algengt er að þeir fái illvíga bólgu í græðlinginn. Skiptar skoðanir hafa verið um hvort réttlætlanlegt sé að bjóða sjúklingum með lokastigslifrarsjúkdóm af völdum alkóhóls lifrarígræðslu. Þótt einungis lítill hluti þessara sjúklinga séu taldir hæfir í aðgerð hefur hlutfall þeirra af heildarfjölda lifrarþega farið vaxandi og til dæmis er skorpulifur af völdum alkóhóls önnur algengasta ábendingin í Bandaríkjunum (2). Árangur lifrarígræðslu í þessum hópi sjúklinga er alveg sambærilegur við aðra langvinna lifrarsjúkdóma (17).

Sérstök vandamál við lifrarígræðslur

Helstu vandamál sem glíma þarf við hjá sjúklingum eftir lifrarígræðslu eru sameiginleg öðrum ígræðslu-

sjúklingum, það er höfnun ígrædda líffærisins og fylgikvillar ónæmisbælandi meðferðar (2). Bráð höfnun er afar algeng, sérstaklega á fyrstu tveimur til þremur vikunum, en er oftast auðveld viðureignar. Langvinn (ductopenic) höfnun kemur fyrir hjá um það bil 2-5% og krefst oft nýrrar ígræðslu.

Allt að 6% lifrarþega fá blóðsega í lifrarslagæðina (hepatic artery thrombosis), gjarnan fljótlega eftir aðgerð. Klínísk mynd getur verið allt frá einkennalausri hækkun á lifrarsímum upp í bráða lifrabilun. Horfur þessara sjúklinga eru slæmar.

Gallvegavandamál eru algeng. Leki getur komið í samtengingu en slíkt er tiltölulega sjaldgæft. Gallvegaprengsli eru algengari og stundum síðkomin. Prengsli geta verið tengd skurðtækninni sjálfri eða vegna blóðþurrðar í gallvegum eins og sést við blóðsegamyndun í lifrarslagæð. Gallvegaprengsli valda brenglun á lifrarprófum, gulu og jafnvel gallgangasýkingu.

Endurkoma sjúkdóms í hina nýju lifur er algengt vandamál, einkum hjá sjúklingum með lifrabólgu B og C (2). Nokkur hluti alkóhólista byrjar drykkju aftur og fær aftur lifrabólgu og skorpulifur af völdum þess. Endurkominn sjúkdómur er einnig þekktur í PBC, PSC og sjálfsofnæmislifrabólgu. Almennt gildir að endurkominn sjúkdómur er oftast vægur og virðist hafa tiltölulega lítil áhrif á fimm ára lifun græðlings og sjúklings.

Lifrarígræðslur á Íslandi

Lifur var fyrst grædd í Íslending árið 1985 í Englandi. Fram til ársins 1999 fóru níu Íslendingar, fimm karlar og fjórar konur, í lifrarígræðslu, alls 11 aðgerðir. Meðalaldur var 38 ár (12-58). Ábendingar voru svipaðar og í öðrum löndum Evrópu (tafla IV). Af þessum einstaklingum eru sex látnir, þar af fimm

Table IV. Indications for liver transplantations in Iceland.

Indication	n
Autoimmune hepatitis	3
Alcoholic cirrhosis	2
Primary biliary cirrhosis	2
Primary sclerosing cholangitis	1
Acute liver failure	1

innan árs frá aðgerð. Þrír eru á lífi 4-14 árum eftir aðgerð.

Heimildir

1. Starzl TE. Liver transplantation. *Gastroenterology* 1997; 112: 288-91.
2. Kaur S, Cotler S. Advances in liver transplantation: overview and status. *Disease-a-Month* 1999; 45: 150-83.
3. Björó K, Friman, S, Höckerstedt K, Kirkegaard P, Keiding S, Schrupf E, et al. Liver transplantations in the Nordic Countries, 1982-1998: changes of indications and improving results. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 714-22.
4. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1805-15.
5. Wiesner RH. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting

outcomes with natural history models. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 575-88.

6. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila C, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 104: 1133-8.
7. Graham DY, Smith JL. Course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-9.
8. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
9. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg* 1999; 229: 313-21.
10. Malagó M, Burdelski M, Broelsch CE. Present and future challenges in living related liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1777-81.
11. Lucey MR. Immunosuppression after liver transplantation. *J Hepatol* 1996; 24: 503-5.
12. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121-7.
13. Delmonico FL, Jenkins RL, Freeman R, Vacanti J, Bradley J, Dienstag JL, et al. The high-risk liver allograft recipient: should allocation policy consider outcome? *Arch Surg* 1992; 127: 579-84.
14. European Liver Transplant Association. European Liver Transplant Registry 1997. <http://www-eltr.vif.inserm.fr>
15. United Network for Organ Sharing. Annual Report; 1997.
16. Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T, et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117: 619-25.
17. Pageaux G-P, Michel J, Coste V, Perney P, Perrigault P-F, Navarro F, et al. Alcohol cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut* 1999; 45: 421-6.