

Трансплантација на црн дроб

Препораки

Кандидати за трансплантација на црн дроб

Индикации за трансплантација на црн дроб

1. декомпензирана црнодробна цироза од различна етиологија:

- алкохолна цироза на црниот дроб
- хронични вирусни хепатитиси (В и С хепатит)
- автоимун хепатит
- холестатски нарушувања (примарна билијарна цироза и примарен склерозантен холангитис)
- метаболни нарушувања (алфа 1–антитрипсин дефициенција, Вилсонова болест со фулминантна хепатална инсуфициенција, хемохроматоза)

2. хепато-билијарни малигноми:

- хепатоцелуларен карцином: (единечен, помал од 5 cm или повеќе од еден нодус со најголем дијаметар на нодус помал од 3 cm, без присутна васкуларна инвазија и без метастази)
- неуроендокрин тумор на црн дроб
- холангиокарцином

3. акутна хепатална инсуфициенција од било која причина

Контраиндикации за црнодробна трансплантација

- Сепса односно неконтролирана системска инфекција
- Неконтролиран системски малигнитет
- Напредната кардиопулмонална болест
- СИДА, односно HIV позитивен пациент со вирусна репликација
- Активна злоупотреба на наркотици и алкохол
- Тешки невро-психијатриски нарушувања

Скоринг системи и прогностички фактори за терминален стадиум на црнодробно заболување

- Child-Pugh-Turcotte класификацијата и MELD (Model of End Stage Liver Disease - Модел на краен стадиум на црнодробна болест) класификацијата, врз основа на објективни мерки како што се креатинин, билирубин и INR, се користат за приоритизирање на пациентите.
- MELD класификацијата е предложена за предвидување на 3 месечна смртност кај пациенти со терминален стадиум на заболување на црниот дроб.
- Се препорачува MELD вредност од 15, за да се стават пациентите со терминален стадиум на црнодробна болест на листа за трансплантација.

Исклучоци од MELD скорот.

Манифестации на цироза

Рефрактерен асцит

Рекурентно гастроинтестинално крварење

Рекурентна енцефалопатија или хронична енцефалопатија

Хепатопулмонален синдром

Портопулмонална хипертензија

Нерешлив пруритус отпорен на медикаментозен третман

Разни црnodробни заболувања

Budd-Chiari синдром

Фамилијарна амилоидна полиневропатија

Цистична фиброза

Наследна хеморагична телеангиектазија

Полицистично заболување на црниот дроб

Примарна оксалурија

Рекурентен холангитис

Невообичаени метаболни заболувања

Малигноми

Холангиокарцином

Хепатоцелуларен карцином

Невообичаени тумори на црниот дроб

Друго

Препораки:

- Евалуацијата за LT треба да се земе предвид кога се јавуваат главните компликации на цирозата (**ниво на доказ II-2**)
- MELD скорот е добар за да се предвиди краткорочниот ризик од смртност пред трансплантацијата (**ниво на доказ II-1**)
- MELD се заснова на објективни лабораториски тестови и може да се користи при распределба на органи (**ниво на доказ II-1**)
- Бидејќи MELD има неколку ограничувања, пациентите со црnodробни болести кои бараат LT, чија сериозност не е опишана од страна на MELD, треба да се препознаат. Поинаков приоритет треба да им се даде на овие пациенти од страна на експерти (**ниво на доказ II-3/III**)
- НСС е посебен исклучок од MELD кој бара дополнителни поени за да се добие пристап до трансплантацијата. Овие точки мора да бидат стандардизирани во секоја земја и мора да ја земат во предвид големината и бројот на нодули, нивоата на AFP, повторување по намалување на терапијата (**ниво на доказ II-1**)

Менаџмент на пациенти со цироза на црниот дроб (без НСС)

Заболување на црниот дроб поврзано со вирусот на хепатитис В (HBV).

Препораки:

- Аналоги на нуклеот(з)иди (NUC) со висока генетска бариера (Ентекавир и Тенофовир) се првиот избор за третман за HBV декомпензирана цироза кои можат да постигнат недетектибилна HBV DNA и подобрување на функцијата на црниот дроб, можеби и избегнување LT (**ниво на доказ II-2**)
- Тешката реактивација на HBV бара навремен третман со NUC (**ниво на доказ I**)
- Бидејќи нема предвидливи фактори за еволуцијата кон црнодробна инсфициенција, пациентите треба да бидат брзо евалуирани за LT и покрај антивирусниот третман (**ниво на доказ III**)
- Вирусна репликација, HCC, хепатитис В имуноглобулинска монопрофилактика (наспроти комбинирана профилактика) се ризични фактори за повторување на HBV после трансплантација (**ниво на доказ II-2/3**)
- Пациентите со фулминантен или тежок хепатитис може да имаат корист од NUC третман. Ентекавир или Тенофовир треба да се користат кај овие пациенти (**ниво на доказ II-3**)
- Кај пациенти со влошување на црнодробната функција и покрај анти-HBV терапија, активна HDV инфекција треба да се исклучи. Репликацијата на HDV не е контраиндикација за LT (**ниво на доказ II-1/2**)

Заболување на црниот дроб предизвикано од вирусот на хепатитис С (HCV)

Препораки:

- За да се намали ризикот од рекурентност на HCV, кандидатите за LT треба да се третираат пред трансплантацијата (**ниво на доказ I**)
- Постигнувањето на негативно HCV вирусно оптоварување може да доведе до подобрување на функцијата на црниот дроб или пред (Степен на доказ II) или после трансплантација (**ниво на доказ III**)
- Новите антивирусни терапии без IFN подобро се поднесуваат и се ветувачка опција за декомпензирана цироза (**ниво на доказ I**). Софосбувир, Ледипасвир и Даклатасвир може да се користат кај пациенти со декомпензирана црнодробна болест (Симепревилер кај пациенти со Child-Pugh B) (**ниво на доказ II**)
- Пациентите кои не можеле да се лекуваат пред LT треба да бидат третирани по трансплантацијата (**ниво на доказ III**)

Алкохолно заболување на црниот дроб

Препораки:

- Период од 6 месечна апстиненција пред трансплантацијата може да ја подобри функцијата на црниот дроб избегнувајќи непотребно LT, а исто така може да ја подобри комплијансата (**ниво на доказ II-3**)
- Психијатриска и психо-социолошка евалуација и поддршка е потребна пред и после LT за пациенти со алкохолно заболување на црниот дроб кои имаат потреба од LT (**ниво на доказ III**)
- LT може да се понуди на пациенти со акутен алкохолен хепатитис кој не реагира на стероидна терапија. Сепак, постапката треба да се направи кај соодветно избрани пациенти (**ниво на доказ II-2**)

Неалкохолна масна болест на црниот дроб (NAFLD) и неалкохолен стеатохепатитис (NASH)

Препорака:

- Коморбидитети како што се дебелина, хипертензија, дијабетес и дислипидемијата треба да се проценат и контролираат во услови пред и по трансплантација бидејќи го зголемуваат морбидитетот (**ниво на доказ III**)

Примарен билијарен холангитис (PBC)

Препорака:

- Кај пациенти со PBC, индикација за LT се поставува во случај на декомпензирана црnodробна болест, комплицирана портална хипертензија и за неконтролиран и неподнослив пруритус отпорен на медикаментозен третман (**ниво на доказ II-3**)

Примарен склерозантен холангитис (PSC)

Препораки:

- Кај пациенти со PSC, треба да се постави индикација за LT доколку постои декомпензирана болест на црниот дроб, комплицирана портална хипертензија и повторени епизоди на холангитис (**ниво на доказ II-3**)
- PSC е фактор на ризик за холангиокарцином, затоа холангиокарцином треба да се исклучи со радиолошки и биолошки маркери пред LT (**ниво на доказ III**)
- Пациентите со PSC и улцеративен колитис треба да се подложат на колоноскопија еднаш годишно пред и по LT поради зголемен ризик од развој на колонски канцер (**ниво на доказ II-3**)

Автоимун хепатитис (АИ)

Препорака:

- LT е индициран кај пациенти со декомпензирана цироза поради автоимун хепатитис кој не реагира на медикаментозен третман и во случаи на фулминантен автоимун хепатитис (**ниво на доказ II-3**)

Генетски заболувања

Генетските болести претставуваат хетерогена група на нарушувања, со појава кај 10 од 1000 раѓања. Тие може да се манифестираат како доминантно паренхиматозно оштетување на црниот дроб (генетски холестатски нарушувања, Вилсонова болест, наследна хемокроматоza, тирозинемија, дефицит на алфа-1-антитрипсин) или може да бидат базирани на генетски нарушувања на црниот дроб кои се карактеризираат со архитектонски речиси нормален црн дроб (нарушувања на циклусот на уреа, синдром Crigler-Najjar, фамилијарни амилоидна невропатија, примарна хипероксалурija тип 1, атипичен хемолитичен уремичен синдром-1). За првата група, хепаталните компликации се главна индикација за LT додека во втората група, екстрахепаталните манифестации се главната причина за морбидитет и смртност, додека функцијата на црниот дроб е зачувана.

Препораки:

- LT е индициран и кај генетските болести со паренхимско оштетување на црниот дроб и кај генетски нарушувања базирани на црниот дроб со предоминантни екстрахепатални манифестации (**ниво на доказ II-3**)
- Доколку генетскиот дефект влијае на други органи, индикацијата за LT е помалку евидентна и треба да се дискутира во експертски центар (**ниво на доказ III**)
- Индикација за LT кај пациенти со Вилсонова болест треба да се направи во случаи на акутна хепатална инсуфициенција или терминална црnodробна болест. LT може да ги подобри невролошките симптоми, но тие исто така може да се влошат по трансплантацијата. Невролошката проценка пред трансплантацијата е задолжителна (**ниво на доказ III**)
- Херeditарна хемокроматоza може да биде индикација на LT, особено ако е комплицирана со НСС. Срцевата евалуацијата пред LT треба да биде прецизна со оглед на тоа што кардиомиопатијата е поврзана со преоптоварувањето со железо (**ниво на доказ III**)
- Времето и пристапот до трансплантација за примарна хипероксалурija тип 1 сè уште е контроверзна. Кај трансплантација на бубрег болеста може да се повтори, евентуална можност е комбинирана трансплантација црн дроб-бубрег или трансплантација на црн дроб пред бубрежната инсуфициенција (**ниво на доказ III**)

- Трансплантација на црн дроб за пациент со фамилијарна амилоидна полиневропатија треба да се предложи веднаш штом се појават симптоми. Исходот од LT е добар ако пациентите се трансплантираат без напредната манифестација на болеста. LT често се прави со домино техника. Кај реципиенти на црн дроб со FAP може да се развијат симптоми на полиневропатија во пократок временски интервал во споредба со пациентите со FAP, но сепак, симптомите се губат со ретрансплантација на црниот дроб (**ниво на доказ III**)

Менаџирање на пациенти со цироза на црниот дроб и хепатални малигни тумори

Препораки:

- LT за пациенти со НСС кои ги исполнуваат Миланските критериуми имаат одличен исход. Проширување на овие критериуми е прифатливо ако преживувањето без рекурентност на болеста е компарабилно. Сите нови модели треба да се споредат со Миланскиот модел (**ниво на доказ I**)
- LT обично не се препорачува за холангиокарцином или мешан хепатоцелуларен / холангиокарцином бидејќи резултатите се доста лоши од објавените студии. LT за перихиларен холангиокарцином може да се понуди во центри со протоколи за клинички истражувања кои вклучуваат адјувантна или неoadјувантна терапија (**ниво на доказ II-3**)
- LT може да се понуди на пациенти со фиброламеларен карцином и епителоиден хемангиоендотелиом (**ниво на доказ II-3**)
- Метастази на црниот дроб од тумори што не се на црниот дроб, како што се невроендокриниот може да се земат предвид за LT кај избрани пациенти и само во обучени центри за трансплантација на црн дроб со искуство во таква индикација за LT (**ниво на доказ II-3**)
- Метастазите на црниот дроб од колоректален карцином обично се контраиндикација за LT, а може да се предложи за избрани пациенти во рамките на истражувачките испитувања и само во обучени центри за трансплантација на црн дроб со искуство во такви индикација за LT (**ниво на доказ II-3**)

Менаџирање со коморбидитети

Кардиоваскуларна функција

Препораки:

- Пациентите кај кои е индицирана LT треба да подлежат на екстензивни иследувања пред да бидат ставени на листа на чекање (**ниво на доказ III**)

- Не е воспоставена старосна граница на потенцијалните реципиенти за LT, со оглед на добриот исход на постарите пациенти. Секогаш е потребна мултидисциплинарна евалуација кај постарите пациенти за да се исклучат коморбидитети (**ниво на доказ III**)
- Електрокардиограм и трансторакална ехокардиографија треба да се направи кај сите кандидати за трансплантација на црн дроб (**ниво на доказ II-3**)
- Кај пациенти со повеќе кардиоваскуларни фактори на ризик и кај пациенти постари од 50 години, треба да се направи кардиопулмонален стрес тест. Ако целниот пулс не се постигнува за време на стандардниот стрес тест, фармаколошкиот стрес тест е тест на избор (**ниво на доказ II-3**)

Респираторна функција

Препораки:

- Потребна е процена на респираторната функција; особено треба да се евалуира присуството и степенот на хепатопулмонален синдром (HPS) и портопулмонална хипертензија (PPHTN) (**ниво на доказ II-3**)
- Хепатопулмоналниот синдром е индикација за LT (**ниво на доказ II-2/3**)
- LT треба да се земе предвид кај пациенти со PPHTN кои одговараат на медикаментозен третман со пулмонални вазодилататори и со просечен притисок во пулмоналната артерија (MPAP) ≤ 35 mmHg (**ниво на доказ II-2/3**)

Бубрежна функција

Препораки:

- Хепатореналниот синдром не е контраиндикација за LT (**ниво на доказ II-2**)
- Хроничната бубрежна болест може да биде тешка и иреверзибилна, која бара комбинирана трансплантација на црн дроб-бубрег (**ниво на доказ II-2**)

Нутритивна проценка и евалуација на коскени абнормалности

Препораки:

- Нутритивниот статус е тешко да се процени кај пациентите со цироза. Дебелината и површината на псоас мускулите се во корелација со полош исход (**ниво на доказ II-2**)
- Подобрување на нутритивниот статус е индицирано, но досега не се одобрени соодветни протоколи (**ниво на доказ III**)

- Бидејќи остеопорозата е поврзана со цироза, дензитометријата треба да биде дел од евалуацијата пред трансплантација на црн дроб (**ниво на доказ III**)

Имунолошка евалуација

Препорака:

- Присуството на алоантитела специфични за донорот е поврзано со акутни и хронични отфрлања посредувани со антитела и со неколку хистолошки оштетувања. Најдобриот тест и употребата на анти- DSA се уште е во фаза на проучување (**ниво на доказ III**).

Инфектолошки скрининг

Препораки:

- Скрининг за бактериски, габични и вирусни инфекции е задолжително пред LT. Присуството на активна инфекција ја контраиндицира процедурата (**ниво на доказ III**)
- Статусот на донатор/примател за CMV го одредува времето на профилакса (**ниво на доказ II-3**)

Анатомска евалуација

Препораки:

- Задолжителна е анатомска евалуација на реципиентот со трифазен КТ скен со интравенски контраст (**ниво на доказ II-3**)
- Присуството на тромбоза на порталната вена не е а контраиндикација за LT; сепак ако тромбозата се протега на целиот порто-мезентеричен систем (Yerdel Stage IV), LT може да не е изводлива (**ниво на доказ II-3**)

Скрининг за неопластични лезии

Препораки:

- Скрининг за неопластични лезии треба да биде дел од евалуацијата за LT (**ниво на доказ III**)
- Потрага по неоплазма на бели дробови, на уво, нос и грло, усна шуплина, езофагус и мочен меур е индицирана кај случаи на зависност од алкохол и пушење (**ниво на доказ II-3**)

- Историјата на третиран малигном не е апсолутна контраиндикација за ЛТ. Се чини дека интервал од 5 години е разумно време помеѓу куративниот третман на малигномот и ЛТ, во зависност од видот и фазата на претходно третируваниот тумор (**ниво на доказ III**)

Социјална, психијатриска проценка и проценка на зависност

Препораки:

- Социјална, психолошка и, кога е наведено, психијатриска евалуација треба да се изврши за да се оцени придржувањето на реципиентот кон третманот и потенцијалните фактори на ризик од непридржување после ЛТ (**ниво на доказ III**)
- Стабилни апстиненти од опијати, кои се на терапија на одржување со метадон не треба да бидат исклучени од евалуација за ЛТ (**ниво на доказ II-2**)
- Престанокот со пушење треба да биде задолжително кај сите кандидати за трансплантација (**ниво на доказ III**).

ДОНИРАЊЕ ОРГАНИ

Донирање органи

Табела 1: Категории на донации по циркулаторна смрт

Категорија I	Мртов при пристигнување. Ткивата (рожница, срцеви залисточи, кожа, коски, итн.) може да се зачуваат од донори од категорија I или од кои било поединци кои умираат во болница на начин кој не е соодветен за зачувување на солидни органи. Бидејќи не постојат непосредни временски ограничувања за минимизирање на ткивната повреда, не постои неопходност од прецизно темпиран пристап за спасување на ткивото.
Категорија II	Неуспешна реанимација (CPR). Станува збор за пациенти кои претрпеле “cardiac arrest” надвор од болницата и биле подложени на неуспешна кардиопулмонална реанимација (CPR). Кога CPR не дал резултат кај медицински погоден донор на органи, тогаш, опција е неконтролираното донирање на органи те.
Категорија III	Се чека “cardiac arrest” по повлекувањето на медицинските мерки

	Со дозвола на донорот или семејството на донорот, органите може да се зачуваат откако ќе биде прогласена смрт кај пациент со неповратна повреда на мозокот или респираторна инсуфициенција кај кој третманот е прекинат. Смртта се прогласува по одреден период, обично 5 минути по циркулаторниот прекин.
Категорија IV	Срцев удар по мозочна смрт Ретко, донор со мозочна смрт и дадена согласот има "cardiac arrest" пред планираното зачувување на органите. Таквите донори од категорија IV треба или да продолжат како за нормално земање на повеќе органи ,ако тоа е веќе започнато, или треба да се водат како донори од категорија III соодветно на околностите на "cardiac arrest"
Категорија V	Срцев удар кај болнички пациент Новододадена категорија во 2000 година, оваа категорија е составена од донори од категорија II кои потекнуваат од болница. Разликата овозможува подобро следење на исходите.

Употреба на графтови на црн дроб од инфицирани донори. Трансплантацијата на органи не е без ризик од микробни инфекции, бидејќи за разлика од американскиот принцип на „нула“ ризик, европската филозофија е дека ризикот не може да се елиминира, туку мора да се стави во клинички контекст (Табела 2).

Табела 2. Инфективни трансмисии добиени од донор

Очекувани
<ul style="list-style-type: none"> • Cytomegalovirus • Epstein-Barr virus • HBV • HCV • Toxoplasma gondii • BK polyomavirus
Неочекувани
Вируси
<ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus

- Herpes simplex virus
- HIV
- HBV
- HCV
- Hepatitis E virus
- Human T-cell lymphotropic virus 1 and 2
- Influenza A/B
- Lymphocytic choriomeningitis virus
- Parvovirus B19
- Rabies
- West Nile virus

Фунги

- Aspergillus spp.
- Candida spp.
- Coccidioides immitis
- Cryptococcus neoformans
- Histoplasma capsulatum
- Scopulariopsis brevicaulis
- Zygomycetes (Mucor)

Бактерии (включително и мултирезистентни грам негативни инфекции)

- Gram-negative: Pseudomonas, Acinetobacter, Legionella, Klebsiella, Ehrlichia, Serratia, Escherichia coli, Veillonella
- Gram-positive: Brucella, Enterococcus (for example, vancomycin-resistant Enterococcus), Staphylococcus spp. (for example, methicillin-resistant Staphylococcus aureus), Listeria
- Mycobacterium tuberculosis
- Nocardia spp.
- Rickettsia rickettsii (Rocky Mountain Spotted Fever)
- Treponema pallidum (Syphilis)
- Borrelia (Lyme disease)

Паразити

- Babesia microti
- Balamuthia mandrillaris
- Malaria spp.
- Naegleria fowleri
- Toxoplasma gondii
- Trypanosoma cruzi Schistosoma spp.
- Strongyloides stercoralis

Препораки

- Употреба на црн дроб од постар донор е асоцирана со зголемен ризик од смртност и губење на графтоот, особено кај пациенти со HCV. Сепак, кај селектирани пациенти може да се постигнат одлични резултати (**ниво на доказ II-2**)
- Употреба на црн дроб од донор со дијабет може да претставува добра опција само кај HCV негативни приматели (**ниво на доказ II-3**)
- Графтовите со микростеатоза или блага макростеатоза се сметаат за погодни за трансплантација. Црн дроб со умерена макровезикуларна стеатоза може да резултира со прифатливи исходи во одредени комбинации донор-примател. Графтовите со тешка макростеатоза не треба да се користат бидејќи се поврзани со зголемен ризик од губење на графтоот и морталитет (**ниво на доказ II-2**)
- Црнодробниот графт од anti-HBc позитивни донори преференцијално треба да се насочат кон кандидати за трансплантација на црн дроб кои биле изложени на HBV. Профилакса за рекурентна HBV инфекција кај пациенти кои примиле црн дроб од anti-HBc позитивен донор треба да се започне веднаш по LT доколку примателот нема anti-HBs. Монотерапијата со Ламивудин е најпогодната терапевска опција (**ниво на доказ II-2**)
- Употребата на anti-HCV позитивни графтови кај приматели со HCV инфекција генерално се смета за безбедна, додека кај HCV негативни приматели треба да се избегнува (**ниво на доказ II-2**)
- Црн дроб од донор со претходна историја на малигном може да се користи во селектирани ситуации според локализацијата на туморот и неговиот стадиум (**ниво на доказ II-3**)
- Донорите со селектирани бактериски инфекции можат безбедно да се користат се додека се обезбеди терапија и на донорот пред отстранување на графтоот и на примателот по трансплантацијата. Црн дроб од донори со изолирани габични инфекции треба рутински да се користи. Графтовите од донори со вирусно или паразитарно заболување треба да се користат во зависност од видот на инфекцијата на донорот и од тежината на болеста на примателот (**ниво на доказ II-3**)

Различни видови на трансплантација на црн дроб

Хируршки техники и компликации

Препораки:

- Се препорачува зачувување на долната шуплива вена (VCI) со piggy-back техника за време на LT секогаш кога тоа е возможно. Користењето на оваа техника овозможува поголема хемодинамска стабилност за време на операција (**ниво на доказ II-3**)

- Црн дроб од пациенти со фамилијарна амилоидна полиневропатија може да се користи за домино трансплантацијата, доколку реципиентите се постари од 55 години со цел да се намали ризикот од развој на болеста **(ниво на доказ II-3)**
- Помошна (auxiliary) трансплантација може да биде индицирана кај пациенти со акутна црнодробна инсуфициенција или функционални вродени или метаболни нарушувања кои влијаат на нормалниот црн дроб. Предноста на овој тип на трансплантација е можноста за отстранување на графтот и прекин на имunosупресијата кога нативниот црн дроб се врати на својата нормална функција **(ниво на доказ II-3)**
- Поради малиот број на достапни органи во педијатриската LT, употребата на сплит (поделена) LT е прифатлива опција, се додека волуменот на црнодробниот графт е доволен. Во овој случај детето добива графт кој ги вклучува сегментите II и III **(ниво на доказ II-2)**
- Кај возрасни, користењето на сплит LT може да биде алтернатива особено во услови на недостаток на органи, но примателот на графтот од левиот лобус на црниот дроб треба да има мала тежина. Користењето на левиот лобус на графтот е поврзан со полош исход **(ниво на доказ II-2)**
- Поради недостаток на органи, се препорачува LDLT за возрасни во случај кога има достапен донор, се додека волуменот на графтот е најмалку 0,8% од тежина на примателот **(ниво на доказ III)**
- Потребно е да се спречи тромбоза на хепаталната артерија за време на LT и во постоперативниот период. Појавата на ова компликација бара ретрансплантација во 50% од случаите **(ниво на доказ III)**
- Тромбозата на порталната вена пред LT обично не претставува апсолутна контраиндикација. Во случај на екстензивна тромбоза се препорачува да се направи не-анатомска портална реваскуларизација, како на пример ренопортална анастомоза **(ниво на доказ II-3)**
- Ако се дијагностицира leakage на билијарна содржина од анастомозата во пост-трансплантацискиот период се препорачува ERCP со сфинктеротомија. Ако истекувањето на билијарната содржина продолжи, се препорачува привремено поставување на билиарен стент **(ниво на доказ II-3)**
- Кај пациенти со нарушена коагулација, се препорачува привремен packing во првите 48 часа **(ниво на доказ III)**
- Во напредни случаи на исхемична холангиопатија, конечниот третманот е ретрансплантација **(ниво на доказ II-3)**
- Во случај на стеноза на билијарната анастомоза без подобрување по конзервативниот третман, се препорачува да се изврши хепатико-јејуно анастомоза **(ниво на доказ II-3)**
- Кај реципиентите на парцијален графт со стеноза на анастомоза на жолчните канали или leakage на жолчка, интервентната радиологија игра важна улога (дилатација, поставување на стент), но на крајот 50% од пациентите имаат потреба за хепатико-јејуно анастомоза **(ниво на доказ III)**

Ретрансплантација

Препораки:

- Ретрансплантацијата има послаб исход во споредба со првата трансплантација, но сепак треба да биде земена во предвид во случаи на акутна или хронична инсуфициенција на графтоот (**ниво на доказ II-2**)
- Пациент кој е кандидат за ретрансплантација треба да биде обработен како за првата трансплантација (**ниво на доказ III**)
- Рецидив на HCV инфекција не е контраиндикација за ретрансплантација (**ниво на доказ II-3**)

Имуносупресија

Стандардни режими

Препораки:

- Имуносупресивната терапија базирана на CNI сè уште е камен-темелник на имуносупресивните третмани во црнодробната трансплантација. Третманот со Такролимус (Tac) резултира со подолгорочно преживување на графтоот и пациентите во споредба со Циклоспоринот (CsA), вклучувајќи ги и пациенти со HCV (**ниво на доказ I**)
- До денес нема докази дека комбинацијата на микофенолат мофетил (MMF) со CNI го подобрува преживувањето на графтоот или на пациентот во споредба со CNI и стероидите или Азатиоприн (AZA) (**ниво на доказ I**)
- Средствата за индукција се безбедни кога се користат заедно со CNI, што овозможува намалување на дозата на CNI особено кај пациенти со бубрежно оштетување пред трансплантација (**ниво на доказ I**)
- Останува одредена загриженост за високата цена на IL-2R агенсиите и нивното потенцијално негативно влијание врз толеранцијата (**ниво на доказ III**)

Режими за специфични категории на реципиенти (со ренална инсуфициенција, HCV позитивни, под ризик од инфекции, под ризик од метаболен синдром, со нови тумори итн.)

Имуносупресија кај пациенти со бубрежно оштетување

Препораки:

- IL-2R антителата со одложена и мала доза Tac плус MMF и стероиди се безбедни и значително ја подобруваат бубрежната функција по LT (**ниво на доказ I**)
- Монотерапијата со MMF не треба да се користи поради значително високата инциденца на акутно клеточно отфрлање (**ниво на доказ I**)

- MMF во комбинација со намалена доза на CN1 за најмалку 50%, е поврзана со значително подобрување на бубрежната функција и има низок ризик од акутно отфрлање (**ниво на доказ I**)
- До денес не се направени никакви рандомизирани клинички студии, кои директно ги споредуваат MMF и AZA во однос на бубрежната функција (**ниво на доказ III**)
- Конверзијата во Сиролимус (SRL) може да се направи безбедно и да обезбеди соодветна имуносупресија без зголемена инциденца за отфрлање, губење на графотот или инфекција кај реципиентите на црnodробен трансплантат (**ниво на доказ I**)
- Раната имуносупресија без CN1 базирана на Еверолимус (EVR) се чини дека ја подобрува бубрежната функција по LT; сепак, ова може да доведе до зголемена инциденца на акутно отфрлање (**ниво на доказ I**)
- Потребни се дополнителни рандомизирани клинички студии со подолго следење на пациентите. Покрај тоа, сеуште постојат размислувања за безбедноста на овие имуносупресивни протоколи (**ниво на доказ III**)

Имуносупресија кај HCV-позитивни пациенти со црnodробен трансплантат

Препораки:

- Не е можно да се заклучи дека постои значајна клиничка разлика помеѓу CN1 во однос на рекурентата на HCV по LT (**ниво на доказ I**)
- Брзото намалување на стероидната имуносупресија може да биде причина за полоша еволуција на графотот кај некои пациенти (**ниво на доказ I**)
- „Заштитната улога“ на постепено прекинување на стероидите прикажано во неколку студии, исто така, бара понатамошно истражување (**ниво на доказ III**)
- Сè уште има контроверзии во однос на најдобриот антипролиферативен агенс за HCV-позитивните реципиенти. Обсервационите студии сугерираат дека одржувањето на AZA е поврзано со помала прогресија на фиброзата во споредба со MMF (**ниво на доказ II-1**)
- Само правилно дизајнирани рандомизирани клинички студии ќе потврдат дали mTOR инхибиторите се корисни кај HCV-позитивните реципиенти. Има многу малку HCV-специфични податоци за EVR (**ниво на доказ III**)
- ОКТЗ и Алемтузумаб се поврзани со тешка рекурентна форма на HCV (**ниво на доказ I**)
- Податоците за антагонистите на IL-2R се контрадикторни, повеќето студии не покажуваат штетно дејство, но некои покажуваат потешка форма на рекурентност (**ниво на доказ I**)

Имуносупресија кај пациенти со HCC

Препораки:

- Постојат докази дека SRL не го подобрува долгорочното преживување без рекурентност на болеста над 5 години (**ниво на доказ I**)
- Придобивката од SRL е евидентна за 3-5 години кај пациенти со НСС во рамките на Миланските критериуми (**ниво на доказ I**)

Имуносупресија кај пациенти со de novo малигнитет

Препораки:

- Ризикот од de novo малигнитет треба да се смета за сличен во клиничката пракса со имуносупресивните режими базирани на Tac или CsA (**ниво на доказ II-2**)
- Ризикот од појава на малигнитет поврзан со CNI во клиничката пракса може да зависи од начинот на дозирање, наспроти видот на CNI што се користи (**ниво на доказ I**)
- Нема докази кои укажуваат на врска помеѓу употребата на MMF и de novo малигнитет по LT (**ниво на доказ III**)
- Нема објавени рандомизирани клинички студии кои го оценуваат ефектот на mTOR инхибиторите во превенцијата или лекувањето на de novo малигнитет по LT (**ниво на доказ III**)

Целосно прекинување на имуносупресијата

Препораки:

- Планиран прекин на имуносупресијата е сè уште експериментално и може да се земе предвид само во услови на ригорозни клинички студии под строги услови и со интензивно следење (**ниво на доказ III**).

Медицински компликации

Рано пост-трансплантациско и долгорочно следење

Поголемиот дел од смртните случаи се случуваат во раниот период по трансплантацијата на црниот дроб. Причините за смрт и губење на графтоот варираат согласно временскиот период од трансплантацијата на црниот дроб. Инфекциите, интра- и периперативните хируршки компликации се одговорни за речиси 60% од смртните случаи или загубите на графтоот во првата година од операцијата, додека de novo малигнитетите и кардиоваскуларните болести се главните причини за смртта после тој период.

Повторувањето на основната болест на црниот дроб, особено инфекција со хепатитис С, е значајна причина во пораст, за доцна дисфункција на алографтот. Преваленцата на акутно и хронично отфрлање постојано се намалуваше во текот на изминатите години, главно поради новите потентни имunosупресивни режими. Приближно 15-30% од реципиентите на трансплантиран црн дроб развиваат една или повеќе епизоди на акутно клеточно отфрлање, што може успешно да се третира со зголемена имunosупресија кај скоро сите пациенти. Спротивно на тоа, хроничното (дуктопенично) отфрлање може ефективно да се третира само кај рани случаи и може да доведе до губиток на графтот. Сепак, стапката на губиток на графтот поради дуктопенично отфрлање е значително намалена на помалку од 2%. Затоа, акутните или хроничните отфрлања се невообичаени компликации кои доведуваат до дисфункција на алографтот или смрт.

Управување со рекурентност (повторно појавување) на HCV

Препорака:

Следењето на рекурентен хепатитис Ц после трансплантација на црн дроб треба да вклучува редовна проценка на оштетувањето на графтот. Биопсијата на црниот дроб, мерењето на HVRG или TE се корисни алатки за проценка на оштетување на графтот и треба да бидат дел од протоколот за следење на овие пациенти (**ниво на доказ II-2**)

Третман на HCV после трансплантација на црн дроб

Препораки:

- Антивирусна терапија се препорачува за сите пациенти со рекурентност на хепатитис С; третманот треба да се започне рано кај оние со значително оштетување на графтот ($F \geq 2$). SVR е асоциран со подобар исход кај овие пациенти (**ниво на доказ II-1**)
- Третманот со PegIFN и RBV има ниска ефикасност (SVR ~35%) и повеќе не се препорачува во вакви услови (**ниво на доказ II-1**). Додавањето на протеински инхибитор од првата генерација (боцепревивр, телапревивр) за генотип 1- инфицирани пациенти ја зголемува ефикасноста, но и несаканите ефекти и повеќе не се препорачува кај реципиенти на трансплантиран црн дроб (**ниво на доказ II-2**)
- Софосбувир/Ледипасвир плус RBV и Софосбувир плус Симепревивр (со или без RBV) се безбедни и постигнуваат високи стапки на SVR кај реципиенти на црн дроб инфицирани со генотип 1- и 4, вклучително и пациенти со цироза. Софосбувир, сам или во комбинација со Ледипасвир, исто така, се покажа како безбеден и ефикасен во тешки форми рекуренца (т.е. фиброзирачки холестатски хепатитис) (**ниво на доказ II-1**). Кај претходно-нетретирани пациенти со блага рекурентност, комбинацијата на АВТ450/r, Омбитасвир, Дасабувир и RBV покажа висока ефикасност, но прилагодувања се неопходни пролагодувања на циклоспорин и Тас поради лек-лек интеракции (**ниво на доказ II-1**)

- Други режими без IFN моментално се оценуваат во клинички испитувања (**ниво на доказ III**)
- Потребни се повеќе податоци за фармакокинетиката на лековите и студиите за интеракциите лек-лек кај реципиенти на трансплантиран црн дроб (**ниво на доказ III**)

Превенција и третман на рекурентност на HBV

Спречување на рекурентност на HBV после трансплантација на црн дроб

Препораки:

- Комбинацијата на имуноглобулинот за хепатитис В (HBIG) и нуклеот(з)идни аналози е ефикасна стратегија за спречување на рекурентност на HBV кај повеќето пациенти инфицирани со HBV кои се подложени на трансплантација на црн дроб (**ниво на доказ I**)
- Пациентите со недетектибилна HBV ДНК во моментот на трансплантација на црн дроб и без историја на резистентност на нуклеот(з)идни аналози се најдобри кандидати за употреба на ниски дози HBIG или краток курс на HBIG (1-3 месеци) проследено со монотерапија со нуклеот(з)иден аналог (**ниво на доказ I**)
- Монотерапијата со ентекавир или тенофовир се чини дека е ефикасна во контролирањето на повторувањето на инфекцијата, но веројатно не е доволна за да се спречи инфекцијата на графтоот на HBV (**ниво на доказ II-2**)

Третман на рекурентна HBV инфекција после трансплантација на црн дроб

Препорака:

- Третманот на рекурентност на HBV треба веднаш да се започне со Ентекавир или Тенофовир (**ниво на доказ II-3**)

Профилакса кај пациенти кои примаат црн дроб од анти-HBc позитивни донори

Препораки:

- Профилакса на рекурентност на HBV кај пациенти кои примиле црн дроб од анти-HBc позитивен дарител треба да се започне веднаш по трансплантацијата на црн дроб доколку примателите немаат анти-HBs (**ниво на доказ II-2**)
- Монотерапијата со Ламивудин е најдобриот ценовно-ефективен третман. HBIG не треба да се користи кај HBsAg негативни пациенти, кои примиле црн дроб од анти-HBc позитивен дарител (**ниво на доказ II-2**)

Менаџирање со трансплантирани пациенти поради алкохолно заболување на црниот дроб

Препораки:

- Сите пациенти со претходна дијагноза на алкохолно заболување на црниот дроб треба да се охрабруваат да останат воздржани од алкохол по трансплантација на црн дроб (**ниво на доказ II-2**)
- Во случај на релапс во редовно консумирање алкохол, пациентите треба да одат на психијатриско лекување или советување (**ниво на доказ II-3**)
- Специјалистичкото следење е релевантно за да се процени злоупотребата на алкохол после трансплантација на црн дроб, бидејќи штетното пиење, иако не многу често, е поврзано со намаленото преживување на пациентите (**ниво на доказ II-2**)

Рекурентност на неалкохолно масно заболување на црниот дроб

Препораки:

- Може да биде потребна биопсија на црниот дроб за да се потврди рекурентна или де novo NAFLD/NASH и да се исклучат други причини за покачени биохемиски проби на црниот дроб (**ниво на доказ III**)
- Не може да се даде конкретна препорака за превенција и третман на NAFLD и NASH кај реципиенти на трансплантиран црн дроб, освен да се избегне прекумерно зголемување на телесната тежина и да се контролира дијабетесот, дислипидемијата и артериската хипертензија (**ниво на доказ III**)

Рекурентност на холестатско заболување на црниот дроб

Препораки:

- Рекурентната автоимуна и холестатска болест на црниот дроб треба да се потврди со биопсија на црниот дроб и/или холангиографија (PSC) (**ниво на доказ II-3**)
- Нема докази за профилактичка употреба на урсодеоксихолна киселина кај пациенти трансплантирани за PBC и PSC (**ниво на доказ III**)

Менаџирање на рекурентност на НСС

Препораки:

- Досега постојат докази дека SRL не го подобрува долгорочното преживување без рекурентна над 5 години (**ниво на доказ I**)
- Придобивката од SRL е очигледна за 3-5 години кај пациенти со НСС во рамките на Milan критериумите (**ниво на доказ I**)
- Третманот на рекурентност на НСС по трансплантација на црн дроб треба да се индивидуализира. Нема податоци кои ја поддржуваат употребата на сорафениб во случаи на дисеминиран рецидив (**ниво на доказ III**)

Менаџирање на бубрежна дисфункција

Препораки:

- Континуираното следење на бубрежната функција кај реципиенти на трансплантиран црн дроб за откривање и управување со хронична бубрежна болест, вклучувајќи суфициентен третман на потенцијалните фактори на ризик е задолжително и треба да се започне веднаш по трансплантација на црн дроб (**ниво на доказ II-2**)
- Намалување или повлекување на имunosупресија поврзана со инхибитори на калцинеруин или алтернативни протоколи без инхибитори на калцинеурин треба да се разгледаат што е можно поскоро кај пациенти со нарушена бубрежна функција (**ниво на доказ I**)
- Трансплантацијата на бубрег треба да се смета за оптимален третман за пациенти со трансплантација на црн дроб со терминален стадиум на бубрежна болест (**ниво на доказ II-3**)

Превенција и третман на инфекции

Препораки:

- Треба да се користи профилакса за CMV минимум 3 месеци кај пациенти кои се со зголемен ризик за развој на CMV инфекција. (**ниво на доказ II-2**).
- Секогаш треба да се сомнева на PTLD кај пациенти со трансплантиран црн дроб, особено кај оние со висок ризик, кои се јавуваат со треска, губиток на тежина, ноќно препотување, и дури и во одсуство на лимфаденопатија (**ниво на доказ III**)
- Орална профилакса против Candida видоците се препорачува во тек на првите месеци, бидејќи го намалува морталитетот поради фунгална инфекција (**ниво на доказ II-3**)
- Профилакса против Aspergillus се препорачува само во високоризични ситуации (**ниво на доказ II-3**)
- Профилакса против P.jirovecii со триметоприм сулфаметоксазол треба да се дава на сите пациенти со трансплантиран црн дроб во времетраење од 6-12 месеци (**ниво на доказ II-2**)
- Третманот на P.jirovecii инфекција се состои од триметоприм-сулфаметоксазол. Кортикостероидите се корисни како дополнителна терапија за да се намали и

пулмоналната инфламација и да се намалат пост-инфекциските фибрози (**ниво на доказ II-3**)

- Пациентите на кои се дава третман за туберкулоза треба да бидат следени за потенцијална хепатотоксичност и за акутно отфрлање (**ниво на доказ II-3**)

Метаболен синдром

Препораки:

- Бидејќи реципиентите на трансплантиран црн дроб имаат зголемен ризик од кардиоваскуларни болести, од суштинска важност е ефикасното и брзо третирање на променливите фактори на ризик во форма на промени во начинот на живот, фармаколошки терапии и модификациите на имunosупресијата со цел да се спречат сериозни кардиоваскуларни компликации (**ниво на доказ III**).
- Што е можно поскоро треба да се отпочнат различни фармаколошки терапии за да се контролира артериската хипертензија, хиперлипидемијата, дијабетесот и дебелината (**ниво на доказ II-3**).
- Здравата исхрана и редовните програми за вежбање претставуваат дополнителни ефикасни опции на делување (**ниво на доказ III**).

Болест на коските

Препораки:

- Скринингот за минерална густина на коските треба да се врши годишно за пациенти со претходно постојна остеопороза и остеопенија и на секои 2-3 години кај пациенти со нормална минерална густина на коските. Потоа, скринингот зависи од прогресијата на промените во минералната густина на коските и од факторите на ризик (**ниво на доказ II-3**).
- Пациентите со трансплантиран црн дроб и со остеопенија треба да прават редовни вежби со носење тегови и да примаат суплементи на калциум и витамин Д (**ниво на доказ II-3**).
- Терапијата со бисфосфонати треба да се предвиди кај пациенти со остеопороза или рекурентни фрактури (**ниво на доказ II-2**).

Де ново малигни заболувања

Препораки:

- Протоколите за откривање на карцином се оправдани по трансплантацијата на црн дроб, особено кај популации со зголемен ризик, со цел да се откријат де ново тумори во ран стадиум и стадиум во кој може да се излечат (**ниво на доказ II-2**).
- Пациентите со трансплантација поради алкохолни заболувања на црниот дроб треба да бидат предмет на поинтензивен протокол за надзор со цел откривање на карцином во

горниот гастроинтестинален тракт, во орофарингеалниот-ларингеален тракт, како и белодробен карцином (**ниво на доказ II-3**).

- Пациентите трансплантирани за ПСХ со поврзана воспалителна болест на цревата треба да прават годишна колоноскопија (**ниво на доказ II-3**).

Начин на живот при долгорочно следење

Квалитет на животот

Препорака:

- Квалитетот на животот по трансплантацијата на црн дроб секогаш треба да се смета како показател на резултат (**ниво на доказ II-2**).

Комплијанса

Препораки:

- Физичките и психосоцијалните функции по трансплантацијата на црн дроб треба правилно да се проценат кај адолесцентите реципиенти на трансплантиран црн дроб, бидејќи тие се обично пониски во споредба со општата популација (**ниво на доказ II-2**).
- Придржувањето кон медицинските препораки, а особено кон имunosупресивната терапија секогаш треба да се проценува по трансплантацијата на црн дроб. Посебно внимание треба да се посвети на физичките несакани ефекти поврзани со имunosупресијата, бидејќи тие претставуваат главна причина за непридржување меѓу адолесцентите (**ниво на доказ II-2**).
- Кај децата и адолесцентите со трансплантација треба да се планира специфична структурирана поддршка во однос на нивното школување (**ниво на доказ II-2**).
- Користењето на мултидисциплинарни мерки развиени од професионални едукатори, поддржани од психолози и координирани од лекари се препорачуваат за подобрување на придржувањето пред и по трансплантацијата на црн дроб (**ниво на доказ III**).

Вработување

Препорака:

- Иако не е пронајдена јасна корелација помеѓу етиологијата на болеста на црниот дроб и враќањето на работа по трансплантацијата на црн дроб, посебно внимание треба да се посвети на пациентите со трансплантација поради алкохолна болест на црниот дроб, бидејќи тие се чини дека се изложени на повисок ризик од невработеност (**ниво на доказ II-2**).

Сексуална функција и бременост

Препораки:

- Пациентите со трансплантација на црн дроб во репродуктивна возраст секогаш треба да бидат советувани за можноста за забременување и употребата на контрацепција (**ниво на доказ III**)
- Бременоста треба да се избегнува во првите 12 месеци по трансплантацијата, иако некои центри препорачуваат да се почека 24 месеци (**ниво на доказ II-3**).
- Имуносупресијата треба да се задржи за време на бременоста. Стероидите, инхибиторите на калцинеурин и азатиопринот не се востановени како тератогени (**ниво на доказ II-3**).
- Микофенолат мофетил и Азатиоприн обично не се препорачуваат (**ниво на доказ II-3**).
- mTOR инхибиторите може да влијаат на сперматогенезата кај машките реципиенти (**ниво на доказ II-2**).
- Треба да се направат повеќе студии за да се испита улогата на имуносупресијата врз сексуалната дисфункција и кај машките и кај женските реципиенти (**ниво на доказ III**).

Табела 7. Категории на бременост според Американската управа за храна и лекови за често користени имunosупресивни лекови при трансплантација на црн дроб.

Лек	Категорија на бременост *
Кортикостероиди	_B
Basiliximab	B
Cyclosporine	C
Tacrolimus	C
Sirolimus	C
Mycophenolate mofetil	D
Azathioprine	D

*Дефиниција на категоријата според FDA: A = контролираните студии не покажуваат ризик: адекватни, добро контролирани студии кај бремени жени не успеале да покажат ризик за фетусот; B = нема докази за ризик кај луѓето: или наодите кај животните покажуваат ризик (но наодите кај луѓето не покажуваат) или, ако не се извршени соодветни студии кај луѓето, наодите кај животните се негативни; C = не може да се исклучи ризик: испитувањата кај луѓето недостасуваат, а испитувањата кај животните или се позитивни за ризик кај фетусот или исто така недостасуваат. Сепак, потенцијалните придобивки може да го оправдаат потенцијалниот ризик; D = позитивни докази за ризик: податоците од испитувањето или по комерцијализацијата на лекот покажуваат дека постои ризик за фетусот. Сепак, потенцијалните придобивки може да го надминат ризикот; X = контраиндициран во бременоста: истражувањата кај животни или луѓе или извештаите од испитувањата или по комерцијализацијата на лекот покажаа дека ризикот за фетусот ја надминува секоја можна корист за пациентот.

Физичка активност и контрола на тежината

Препорака:

- Физичката активност кај пациенти со трансплантиран црн дроб треба да се предложи како дел од нивниот терапевтски режим (**ниво на доказ III**).

Подготвиле:

Доц. д-р Бети Тодоровска, болнички координатор за трансплантација на црн дроб од ГЕХ Клиника

науч. сор. д-р Елена Цуракова Ристовска, заменик болнички координатор

науч. сор. д-р Фана Личоска Јосифовиќ, член на тимот за трансплантација на црн дроб

ас. д-р Емилија Николовска Тренчевска, член на тимот за трансплантација на црн дроб

Датум

10.04.2022

Референца:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433–85