

# Výsledky programu transplantace jater v IKEM za 10 let trvání

Pavel Trunečka<sup>1</sup>, Štefan Vítko<sup>2</sup>, Miloš Adamec<sup>3</sup>, Julius Špičák<sup>1</sup>, Eva Kieslichová<sup>4</sup>, Jan Peregrin<sup>5</sup>, Eva Honsová<sup>6</sup>, Michal Hačkajlo<sup>7</sup>, Karel Filip<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup> Transplantcentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>3</sup> Klinika transplantační chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>4</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>5</sup> Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>6</sup> Pracoviště klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>7</sup> Úsek lékařské statistiky, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

*Trunečka P, Vítko Š, Adamec M, Špičák J, Kieslichová E, Peregrin J, Honsová E, Hačkajlo M, Filip K. Výsledky programu transplantace jater v IKEM za 10 let trvání. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S13 – S21.*

**Souhrn.** Program transplantace jater v IKEM byl zahájen po pečlivých přípravách a s pomocí zahraničního partnera v dubnu 1995. Do dubna 2005 bylo v Transplantačním centru IKEM provedeno 397 ortotopických transplantací jater u 380 příjemců.

**Metodika.** Kumulativní přežívání jsme vypočítali metodou dle Kaplana-Meyera. Rejekce jaterního štěpu jsme diagnostikovali na základě bioptického vyšetření. Kvalitu života jsme měřili před transplantací a v ročních intervalech testem SF-36. K uchování dat a výpočtům byl využit matematický aparát expertního systému PATS (Dendrite Inc., Portland, OR).

**Výsledky.** Průměrný věk příjemce činil 45,6 let (3-68). Příjemců do 18 let věku bylo 26. Z celkového počtu transplantovaných bylo 44% žen a 56% mužů. Průměrná čekací doba na listině činila 107 dní, medián 70 dní. Indikací k transplantaci jater byla alkoholická cirhóza u 87 (22,8%), HCV 67 (17,5%), PBC 42 (11,0%), PSC 36 (9,4%), kryptogenní cirhóza 22 (5,8%), autoimunitní cirhóza 18 (4,7%), metabolická onemocnění jater 18 (4,7%), HBV 12 (3,1%), HCC 10 (2,6%) příjemců. Ostatních indikací bylo 55. Urgentně bylo indikováno k transplantaci 18 příjemců (4,7%), z toho v 15 pro akutní formu Wilsonovy choroby. Jednoleté kumulativní přežití pacientů a štěpů činilo 88% a 85%, 5-leté 82% a 77% a 9-leté 74% a 70% respektive. Fyzická komponenta celkového skóre testu SF-36 se 1 rok po transplantaci zvýšila z 37,8 před transplantací na 46,3 bodů ( $p < 0,0001$ ), resp. mentální komponenta z 43,4 na 51,1 ( $p < 0,0001$ ) a v dalším průběhu se již významně neměnila.

**Závěr.** Transplantace jater přináší v indikovaných případech dlouhodobé přežívání i vysokou kvalitu života. Nejhorší výsledky byly dosaženy u nemocných indikovaných pro fulminantní selhání a u nemocných s chronickou hepatitidou C. Jak výsledky přežívání pacientů, tak i významné zvýšení kvality života řadí transplantaci jater k velmi úspěšným léčebným intervencím.

**Klíčová slova:** transplantace jater, indikace, MELD skóre, přežívání pacientů, přežívání štěpů, SF-36.

*Trunečka P, Vítko Š, Adamec M, Špičák J, Kieslichová E, Peregrin J, Honsová E, Hačkajlo M, Filip K. Ten-year results of liver transplantation program in IKEM, Prague. Výsledky programu transplantace jater v IKEM za 10 let trvání. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S13 – S21.*

**Abstract.** The liver transplantation program in IKEM, Prague, was started in April 1995, after careful preparations and with assistance of foreign transplant center. Until April 2005, 397 orthotopic liver transplantations were performed in 380 recipients.

*Methods. Cumulative recipient and graft survival was calculated by Kaplan-Meier method. Quality of life was assessed prior to transplantation and thereafter annually by SF-36 questionnaire. PATS (Patients analysis and tracking system, Dendrite Co., Portland, Oregon) was used for the test evaluation. Results. Out of 380 recipients transplanted at IKEM during time span of 10 years, 44% were female, 56% male. Average age at transplantation was 45.6 years (3-68). Recipients below age 18 were 26. Average time on waiting list during all period was 107, median 70 days. Indications for liver transplantation were alcoholic liver cirrhosis in 22.8%, HCV 17.5%, PBC 11%, PSC 9.4%, cryptogenic cirrhosis 5.8%, autoimmune cirrhosis 4.7%, metabolic liver disease 4.7%, HBV 3.1% , and other indications in 14% of cases. Eighteen transplantations were done for fulminant liver failure; out of these 15 cases were patients with fulminant Wilson's disease. Overall 1-year graft and patient survival was: 88% and 85%, 5-years: 82% and 77%, and 9-years: 74% and 70% respectively. Physical component of total score of SF-36 increased from 37.8 pre-transplant to 46.3 points 1-year post-transplant ( $p < 0,0001$ ), and mental component from 43.4 to 51.1 ( $p < 0,0001$ ), respectively. Further increase over years was not significant. Long term survival of liver transplant recipients transplanted in IKEM exceeds results published by European Liver Transplant Registry. The quality of life score of our recipients assessed by SF-36 corresponds to published values. Patients transplanted for fulminant liver failure and hepatitis C cirrhosis possess the worst survival. Both the post-transplantation survival rate, and the quality of life achieved after liver transplantation, cause to be the liver transplantation one of the most effective therapeutic interventions.*

**Key words:** Liver transplantation, Indications, MELD, Graft survival, Patients survival, SF-36

Transplantace jater je především život zachraňující výkon, který je indikován v případech chronického i akutního selhání jater (end-stage liver disease), v případech některých nádorů a u metabolických onemocnění vázaných na játra, která vedou k selhání jater nebo k poškození jiných životně důležitých orgánů (1). Transplantace jater se jako standardní léčebná metoda rozšířila ve vyspělých zemích západního světa v polovině osmdesátých let (2, 3). Tehdy byla rovněž uskutečněna první transplantace jater v České republice (prof. Kořístek v Brně). Počty výkonů provedených v brněnském centru však zůstávaly po celé desetiletí nízké a nepokrývaly potřebu české populace. Proto v roce 1994 začaly v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny intenzivní přípravy programu transplantace jater a 3 pacienti byli odesláni k transplantaci na Virchow klinikum Humboldtovy univerzity v Berlíně. U dvou z nich se jednalo o jaterní selhání při PSC, poslední pacientka onemocněla fulminantní formou Wilsonovy choroby. Dva z těchto pacientů dosud přežívají ve výborném stavu, poslední žena zemřela 4 roky po retransplantaci indikované pro selhání při hepatitidě C, kterou získala později po transplantaci jater. Vlastní program transplantace jater v IKEM byl zahájen v dubnu 1995. První transplantaci provedl u 47-letého muže s jaterní cirhózou C společný chirurgický tým vedený prof. Neuhausem z berlínského centra. Výkon proběhl bez komplikací a příjemce dosud bez větších zdravotních problémů přežívá. Spolu s berlínskou operační technikou byla

převzata i čtyřkombinantní imunosupresivní terapie využívající indukci antilymfocytární protilátkou. Po prvních čtyř desítkách přenosů, při kterých byla používána berlínská technika bilární anastomózy stranou ke straně a systematicky používán venovenózní bypass, byl operační postup korigován zkušenostmi z Mount Sinai Medical Center v New Yorku s využitím přirozenější biliární anastomózy konec ke konci a veno-venózní bypass byl téměř opuštěn.

Již úvodní zkušenosti s prvními příjemci ukázaly na vysoký léčebný potenciál metody umožňující dlouhodobé a kvalitní přežití. Vývoj v polovině devadesátých let stimuloval brněnské centrum, ve kterém se transplantáční aktivita významně zvýšila.

### Soubor a metodika

Od dubna 1995 do dubna 2005 bylo v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze provedeno celkem 397 ortotopických transplantací jater u 380

Tab. 1 / Table 1

**Charakteristika souboru. Základní demografická data. IKEM 1995-IV/2005.**  
**Basic demographic data. IKEM 1995-IV/2005.**

Počet transplantací jater	397
Počet příjemců	380
Žen	169
Mužů	211
Věk (min, max)	3-68
Průměrný věk (medián)	45,6 (49,5)
ČR/cizinec	358/22

Tab. 2 / Table 2

Indikace k první transplantaci jater. IKEM 1995-IV/2005.  
Indications for the first liver transplantation. IKEM 1995-IV/2005.

Indikace	počet
Alkoholická jaterní cirhosa	87
Chronická hepatitis C	67
Primární biliární cirhosa	42
Primární sklerozující cholangitis	36
Kryptogenní cirhosa	22
Autoimunitní cirhosa	18
Wilsonova choroba - fulminantní	15
Chronická hepatitis B	12
Sekundární biliární cirhosa	11
Hepatocelulární karcinom	10
Wilsonova choroba- chronická	8
Budd-Chiariho syndrom	7
Jiná vrozená onemocnění žlučových cest	7
Hemochromatosa	5
Atrézie žlučových cest	5
Polycystóza jater	5
Epiteloidní hemangioendoteliom	4
Deficit-A-1-Antitrypsinu	4
Ostatní	15
celkem	380

příjemců. Retransplantací bylo provedeno 17 (u jednoho příjemce byla provedena retransplantace dvakrát). Základní demografická data příjemců jsou uvedena v tabulce 1. Před transplantací jater byli všichni kandidáti vyšetřeni dle standardního protokolu s výjimkou pacientů s fulminantním selháním, kde z časového důvodu nebylo vyšetření vždy kompletní.

Tab. 3 / Table 3

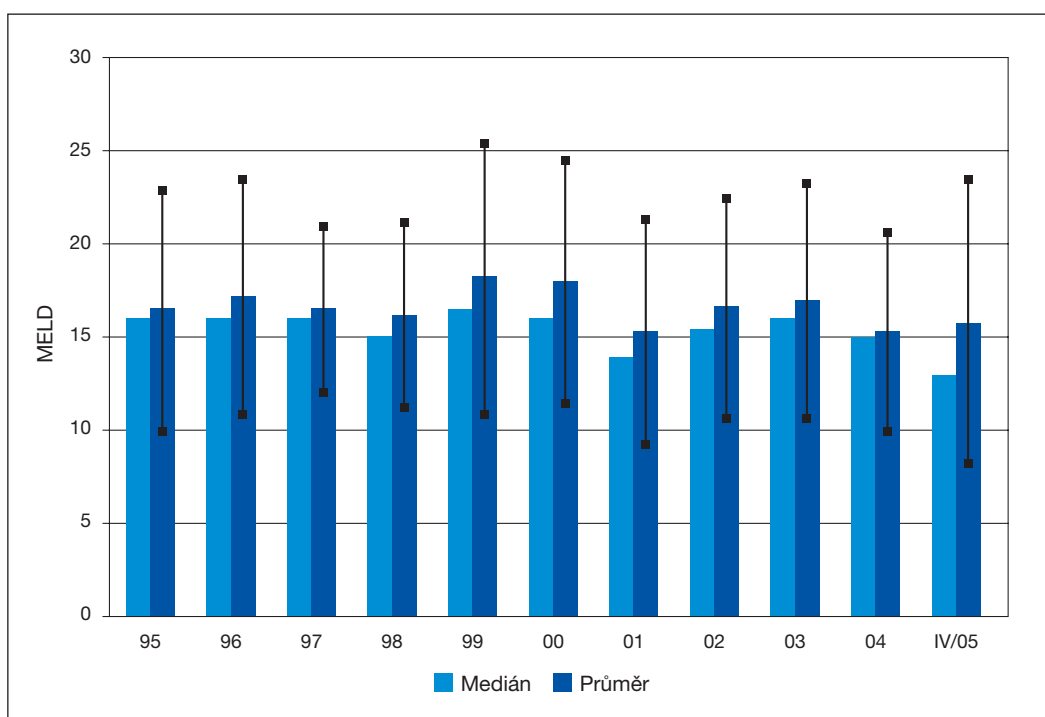
Pokročilost selhání kandidátů při zařazení na čekací listinu vyjádřená zařazením do třídy Child-Pugh. IKEM 1995-IV/2005.  
Child-Pugh class of liver transplant candidates at the time of placement at the waiting list. IKEM 1995-IV/2005.

Child Pugh třída	Počet příjemců před LTx n (%)
A	11,0%
B	44,7%
C	44,3%

Indikace k transplantaci jater uvádí tabulka 2. Pokročilost selhání byla u příjemců stanovena zařazením do funkční třídy Child-Pugh (4, 5) dle výsledků získaných v průběhu předtransplantačního vyšetření. Na základě výsledků laboratorních vyšetření provedených v den transplantace bylo u kandidátů starších než 12 let retrospektivně kalkulováno MELD skóre (6). Příslušnost k třídě Child-Pugh a hodnota MELD skóre jsou uvedeny v tabulce 3 a grafu 1.

Transplantace jater byla provedena ortotopicky s resekci retrohepatické dolní duté žíly v 93,9% případů, technika „piggy-back“ byla použita u 3,24% příjemců celého kadaverózního štěpu. V 8 případech se jednalo o implantaci části jater, z toho v jednom případě se jednalo o přenos levého laterálního segmentu od živého dárce, ve dvou případech byla přenesena játra rozdělená, v 5 případech se jednalo o přenos redukovaného štěpu.

Pacienti byli léčeni dle protokolů imunosuprese v konsekutivních kohortách pacientů, výjimečně byl protokol určován dle indikace k transplantaci. Základ-



Graf 1 / Figure 1  
Vývoj MELD skóre v den transplantace (pacienti nad 12 let věku), IKEM, 1995-IV/2005.  
MELD score (patients over age of 12) prior to transplantation during the program duration. IKEM 1995-IV/2005.

Tab. 4 / Table 4

**Základní imunosupresní schémata používaná v průběhu 10 let trvání programu transplantace jater IKEM.**  
**Outline of immunosuppression protocols used during 10 years of program operation. IKEM 1995-IV/2005.**

Indukční fáze	Udržovací fáze
<b>Čtyřkombinace</b>	<b>Trojkombinace</b>
(ATG nebo Tac) + (CyA nebo FK506) + (AZA nebo MMF) + ST	(CyA nebo FK506 nebo RAPA) + (AZA nebo MMF + ST)
<b>Trojkombinace</b>	<b>Dvojkombinace</b>
(CyA nebo FK506) + (AZA nebo MMF) + ST	(CyA nebo FK506 nebo RAPA) + (AZA nebo MMF nebo ST), (RAPA + MMF)
<b>Dvojkombinace</b>	<b>Monoterapie</b>
FK506 + ST	CyA nebo FK506 nebo RAPA

Zkratky: ATG = antitymocyární globulin, Tac = Daclizumab, FK506 = tacrolimus, CyA = cyklosporin, AZA = azatioprin, MMF = mycophenolat mofetil, ST = steroidy.

Tab. 5 / Table 5

**Výskyt rejekce jaterního štěpu u příjemců jater.**  
**IKEM 1995-IV/2005.**

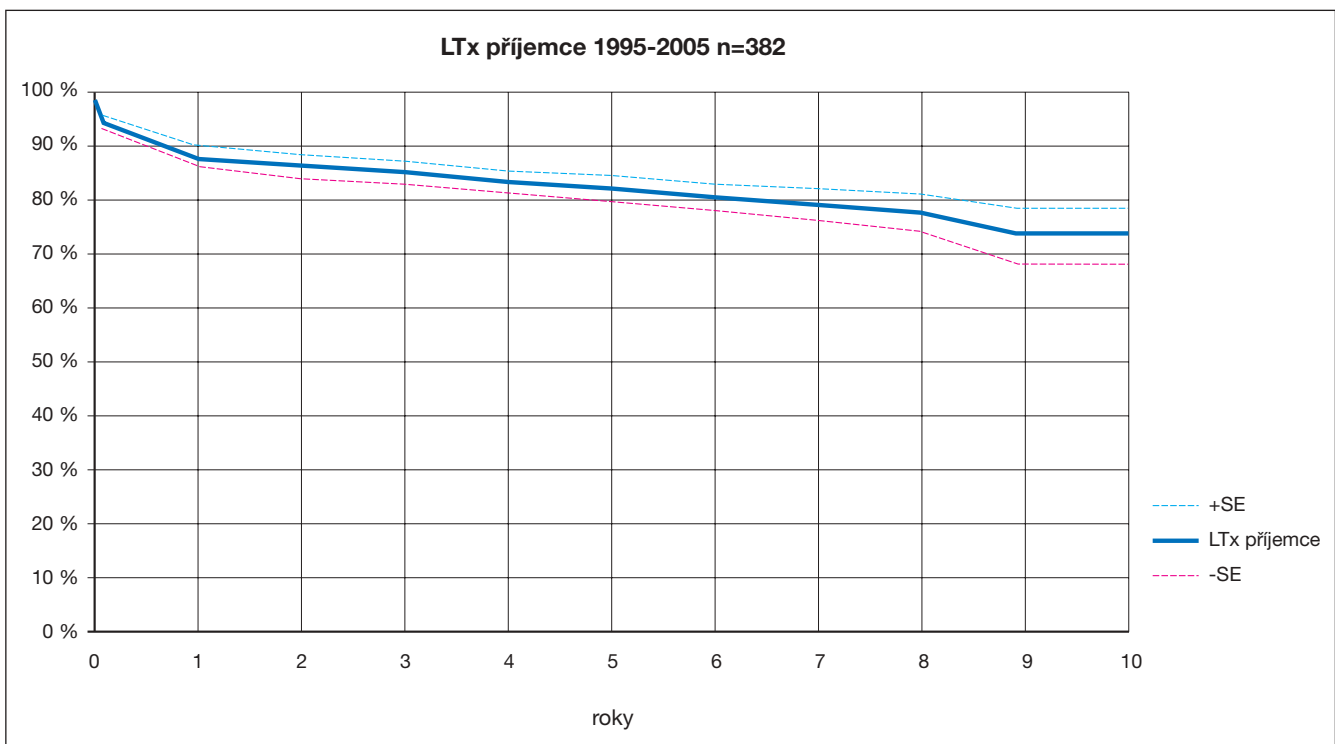
**Incidence of liver allograft rejection. IKEM 1995-IV/2005.**

Počet epizod rejekce	Počet LTx s rejekcí	Epizod/LTx	Kortikoresistentní rejekce
263	134 (35%)	1,96	16,7%*)

\*) zahrnutý i konverze na FK506

ní rysy jednotlivých protokolů imunoprese uvádí tabulka 4. Úpravy dávkování bazálních imunopresiv (cyklosporin A nebo takrolimus) probíhaly na základě stanovení krevních koncentrací, dle doporučení výrobce. Mycophenolat mofetil byl dávkován tak, aby byla dodržena plazmatická koncentrace 1-3

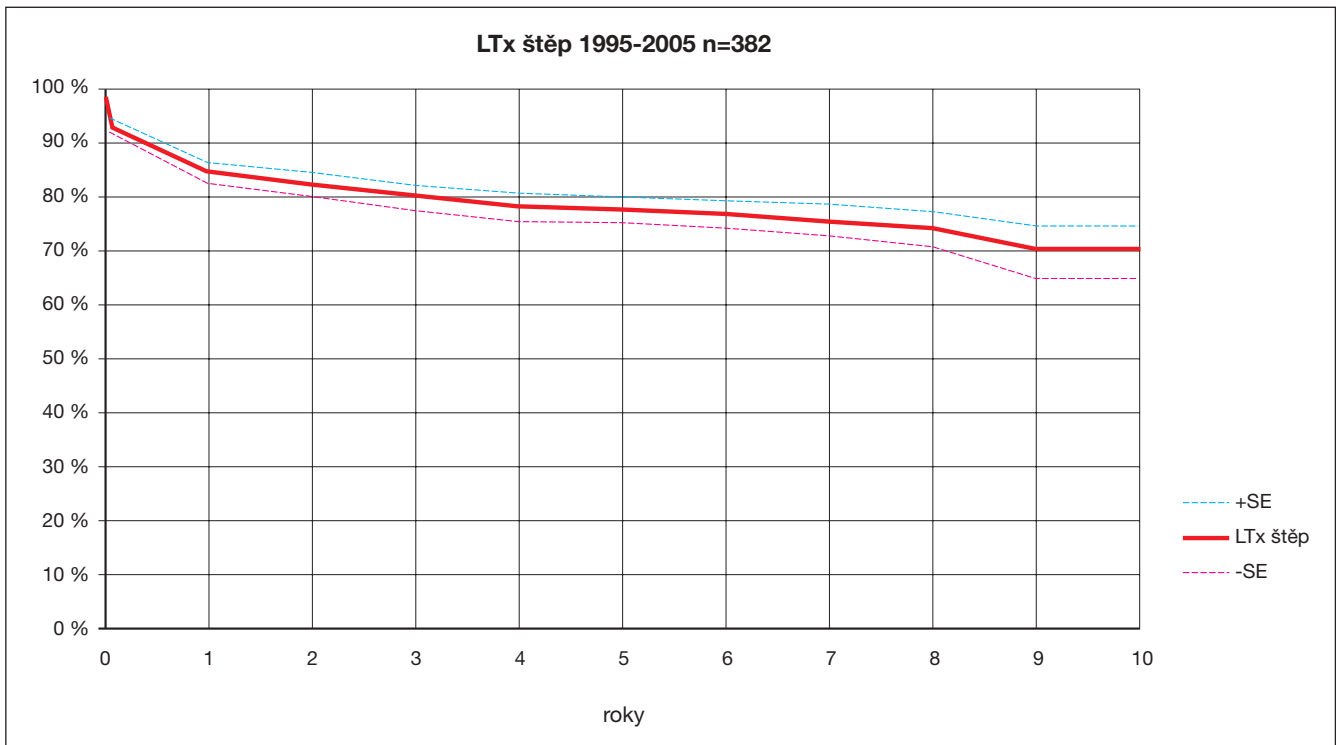
ng/ml (7). U pacientů byla standardně prováděna profylaxe běžnými antibiotiky v průběhu nultého až druhého pooperačního dne. Antibiotika jsme cyklicky střídali na základě monitorování mikrobiálních citlivostí. Dále jsme podávali cotrimoxazol 3x 480 mg týdně k profylaxi pneumocystové infekce a ciprofloxacin nebo azitromycin k profylaxi legionelózy. Byla prováděna profylaxe herpetických virů (CMV a HSV 1) ganciclovirem nebo anti-CMV globulinem v prvním měsíci u pacientů IgG anti-CMV negativních a acyclovirem nebo valaciclovirem u ostatních (8). U příjemců HBsAg pozitivních provádíme trvalou profylaxi rekurence lamivudinem a intravenózní protilátkou anti-HBs, u pacientů s proběhlou hepatitidou B, HBsAg negativních pouze lamivudinem (9).



Graf 2 / Figure 2

**Přežívání pacientů v programu transplantace jater IKEM 1995-IV/2005.**

**Actuarial patients survival after liver transplantation. IKEM 1995-IV/2005.**



Graf 3 / Figure 3

**Přežívání štěpů v programu transplantace jater IKEM 1995-IV/2005.**  
**Actuarial graft survival after liver transplantation. IKEM 1995-IV/2005.**

Tab. 6 / Table 6

**Přežívání pacientů a štěpů dle základní indikace k transplantaci jater. IKEM 1995-IV/2005.**  
**Actuarial patient and graft survival after liver transplantation according to primary liver disease. IKEM 1995-IV/2005.**

	Přežívání	30 dní	1 rok	3 roky	5 let	9 let
Soubor celkem n=382	příjemce (%)	95	88	85	82	74
	štěp (%)	93	85	80	77	70
Biliární cirhózy n=89	příjemce (%)	96	93	90	90	81
	štěp (%)	96	93	90	90	81
HCV n=67	příjemce (%)	98	87	83	75	56
	štěp (%)	92	73	71	64	48
Alkoholická cirhóza n=87	příjemce (%)	97	90	86	84	77
	štěp (%)	93	89	85	83	75
Fulminantní selhání n=18	příjemce (%)	68	62	62	62	62
	štěp (%)	63	58	58	58	58

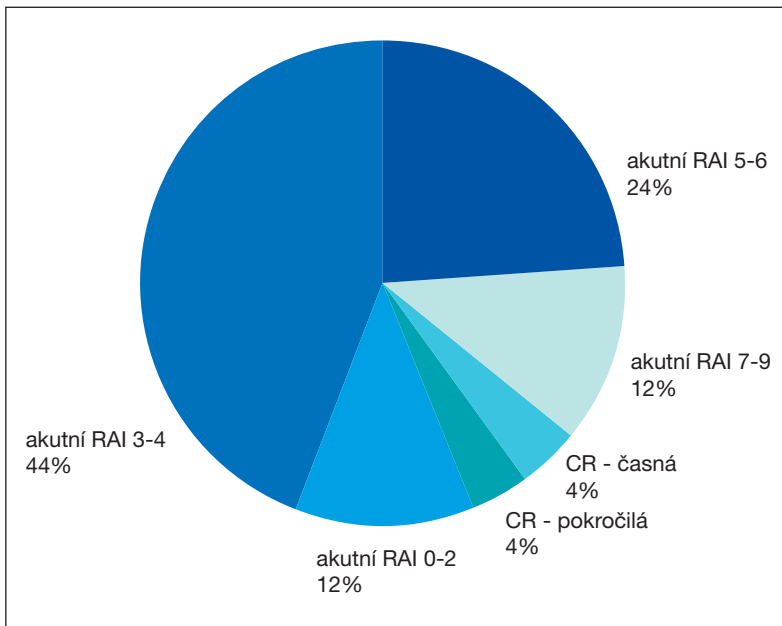
Akutní rejekci léčíme v typických případech vysokými dávkami steroidů, typicky 2 x 1 g metylprednisolonu, při opakované nebo těžké rejekci přidáváme další dávku následovanou postupnou redukcí v průběhu několika dní. Alternativou je konverze na tacrolimus nebo přidání MMF. Rezistentní rejekce nebo rejekce velmi těžké jsme léčili monoklonální protilátkou anti-CD3 nebo polyklonální králičí antilymfocytární protilátkou.

K udržovací imunosupresi používáme typicky trojkombinaci, vždy u pacientů s autoimunitním primárním onemocněním nebo s rejekcemi v pooperačním průběhu. U hepatitidy C nepoužíváme ani steroidy,

ani imuran. Pacienty se zhoršením renálních funkcí se snažíme léčit nízkými dávkami blokátorů kalcineurinů nebo i bez nich kombinací MMF + sirolimus.

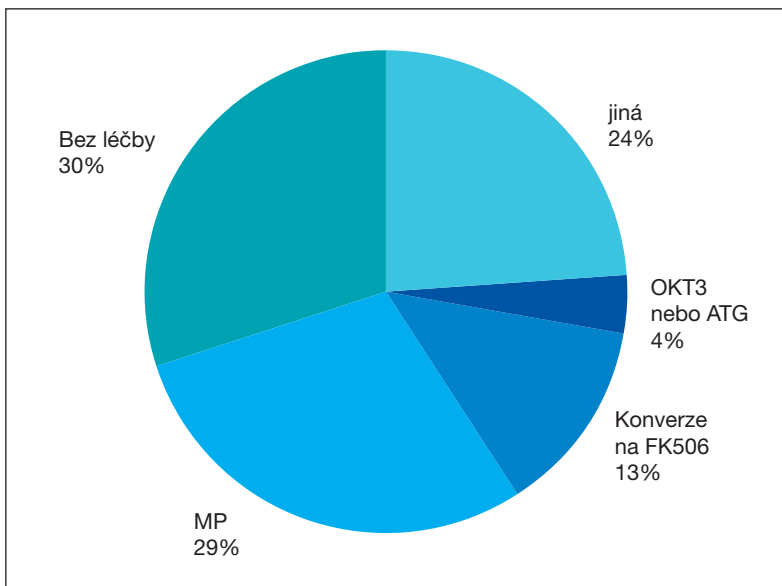
Pacientům po transplantaci jater podáváme dlouhodobě ursodeoxycholovou kyselinu, vitamin D v aktivní formě, kalcium a magnezium. Od roku 2000 dostávají pacienti se snížením kostní denzity buď bisfosfonáty, nebo kalcitonin, jestliže bisfosfonáty netolerují. Celotělová kostní denzita je měřena každoročně.

Pacienti jsou kontrolováni v ambulanci KTCH bezprostředně po transplantaci a trvale sledováni v ambulanci KH. Po propuštění jsou v prvním půlroce



Graf 4 / Figure 4

**Typy rejekce jaterního štěpu u příjemců jater. IKEM 1995-IV/2005.**  
**Characteristics of liver allograft rejection. IKEM 1995-IV/2005.**



Graf 5 / Figure 5

**Léčba akutní rejekce. IKEM 1995-IV/2005.**  
**Treatment of acute rejection episodes. IKEM 1995-IV/2005.**

obvyklé intervaly kontrol týdenní až čtrnáctidenní, později měsíční do konce prvního roku. Ve druhém a následujících letech jsou příjemci sledováni ve 2 - 3 měsíčních intervalech. U pacientů provádíme pravidelné roční kontroly včetně biopsie jater za 1, 2, 3, 5, 7 a 10 let od transplantace při hospitalizaci, u nemocných s recidivou onemocnění (HCV) nebo dle klinické indikace jsou intervaly častější. Nově zjištěná dysfunkce štěpu je vyšetřována biopsií. Rejekce jsou léčeny na základě biopsického nálezu. Stupeň rejekce je hodnocen dle banffské klasifikace (10).

Kvalitu života jsme měřili dotazníkem SF 36 (11). Prvá vyšetření probíhají za hospitalizace s dopomocí zaškolené pracovníce (klinické koordinátorky). Dotazníky jsou znovu vyplňovány v ročních intervalech a vyhodnocovány statistickým aparátem systému PATS.

## Výsledky

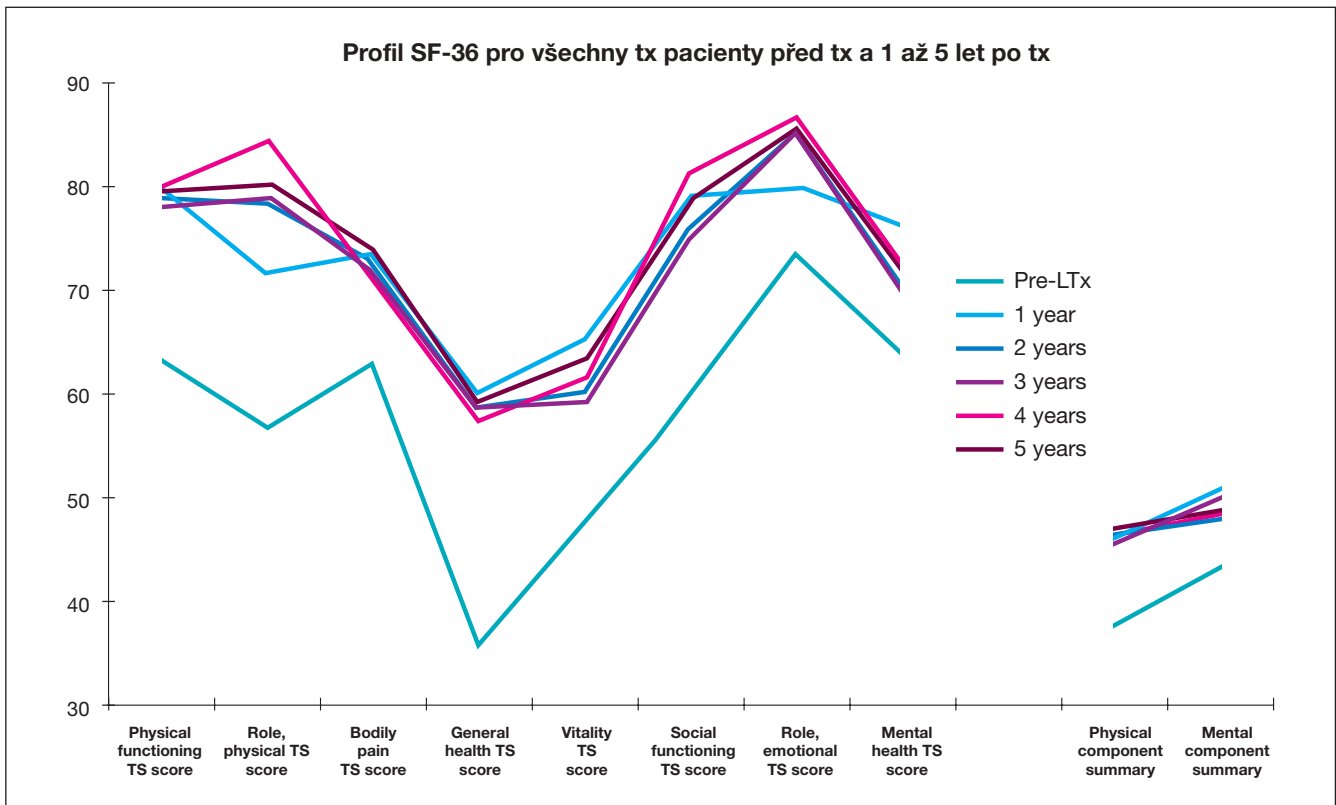
U pacientů zařazených na čekací listinu bylo v uvedeném období provedeno 397 ortotopických transplantací jater. Průměrná čekací doba činila 107 dní, medián 70 dní. Nejkratší čekací dobu jsme zaznamenali u příjemců krevní skupiny A, nejdelší v krevní skupině 0. Aktuariální přežívání všech příjemců a štěpů je znázorněno v grafech 2 a 3. Tabulka 6 ukazuje číselné hodnoty aktuariálního přežívání pro celý soubor a pro vybrané diagnózy. Přežívání příjemců i štěpů bylo významně horší ve skupině fulminantního selhání než u ostatních diagnóz ( $p < 0,03$  až  $p < 0,0001$ ). Významně horší bylo i přežívání štěpů pacientů s jaterní cirhózou C oproti pacientům indikovaným pro biliární cirhózy  $p < 0,03$ .

Padesát osm příjemců po transplantaci jater zemřelo. Příčinou úmrtí pacientů přežívajících déle než jeden měsíc od transplantace byla infekce ve 30%, selhání štěpu ve 28%, nádor recidivující nebo vzniklý de-novo v 17%, krvácení v 8,7%, kardiopulmonální selhání nebo cévní mozková příhoda v 8,7%.

Biopsicky prokázaná rejekce jaterního štěpu se vyskytla u 35% příjemců (1,96 epizody na příjemce) (Tabulka 5). V 57% se jednalo o akutní rejekci nejvýše mírného stupně, ve 24% středního stupně, 12% těžkého stupně (graf 4).

U 5% případů rejekcí byla nalezena chronická rejekce počínající (2,8%) nebo plně vyvinutá (2,8%). Případy vyvinuté chronické rejekce byly spojeny buď s rekurentní hepatitidou C ve štěpu, nebo s nespoluprací při sledování a neuzíváním imunosuprese (2 případy). Žádný případ akutní rejekce nevedl ke ztrátě jaterního štěpu. Akutní rejekce byla léčena vysokou dávkou kortikosteroidů ve 29%, konverzí na tacrolimus ve 29%, antilymfocytární protilátkou ve 4,2% a ve 24% jiným postupem (zvýšením dávky, při-





Graf 6 / Figure 6

Vývoj kvality života u příjemců jater. IKEM 1995-IV/2005. Test SF-36.

Quality of life before and up to five years after liver transplantation. IKEM 1995-IV/2005.

dáním MMF, sirolimu, konverzí zpět na cyklosporin nebo kombinací uvedeného) (graf 5).

Kvalitu života měřenou testem SF 36 v období před transplantací a následně 1-5 let po transplantaci jater udává graf 6. Kvalita života se významně zvýšila již první rok po transplantaci z 38,6 na 46,3 bodu fyzické komponenty ( $p < 0,0001$ ) a z 44 na 50,1 bodu mentální komponenty ( $p < 0,0001$ ) celkového skóre a dále se již obě komponenty celkového skóre statisticky významně neměnily. Při porovnání kvality života mezi jednotlivými diagnostickými skupinami, významně horší kvalitu života před transplantací jsme našli ve fyzické komponentě u příjemců s alkoholickou jaterní cirhózou: fyzická komponenta  $35,6 \pm 9,9$  ( $p < 0,01$ ). Po transplantaci jater dosahuje nejhorších hodnot kvalita života u příjemců indikovaných pro jaterní cirhózu C:  $44,8 \pm 8$  a  $49,3 \pm 7,8$  (pro obojí  $p < 0,01$ ).

### Diskuze a závěry

Program transplantace jater v IKEM byl zahájen po promyšlené přípravě s pomocí zkušeného zahraničního transplantčního centra, kde byli školeni především chirurgové. Na školení v zahraničním centru navázal chirurgický experiment na velkém zvířeti čítající mnoho desítek výkonů s cílem zdokonalení chirurgické tech-

niky. Hepatologové získávali zkušenosti ve Spojených státech i v Evropě. IKEM byl při zahájení programu transplantace jater již transplantčním centrem s rozsáhlými zkušenostmi s transplantacemi ledviny, srdce a pankreatu. Od prvopočátku byly výsledky programu transplantace jater srovnatelné s předními centry. Postupné zdokonalení chirurgické techniky vedlo k opuštění veno-venózního shuntu a změně typu biliární anastomózy, což ukazuje oslabení vlivu berlínské chirurgické školy. Změny chirurgického týmu na počátku roku 2004 nevedly ke zhoršení výsledků, naopak došlo k podstatnému nárůstu počtu výkonů a tento příznivý trend trvá. Další vývoj chirurgické techniky byl ovlivněn jak zkušenostmi z newyorského centra, tak i v posledních letech zkušeností z centra denverského. Začátek i dosavadní průběh programu svědčí o správně zvolené koncepci.

Ve srovnání se světovými centry není dosud program transplantace jater IKEM poznamenán nedostatkem dárců orgánů. Tomu odpovídají i poměrně krátké čekací doby s výjimkou malých příjemců ve skupině 0, u kterých jsme zaznamenali i čekací dobu překračující jeden rok. Zároveň relativní dostatek kadaverózních dárců nenutí k využití „marginálních orgánů“, a tím i významně snižuje výskyt iniciálních dysfunkcí štěpu. Kvalitní

dárcovský program a relativně nízký tlak čekací listiny tak nepochybně přispívají k dobrým výsledkům programu. Významným problémem je omezený přístup ke štěpům pro urgentní příjemce. Ačkoliv se většina našich urgentních kandidátů dožila transplantace, u části z nich se tak stalo v průběhu akutního selhání pozdě, což nepochybně nepříznivě ovlivnilo výsledek transplantace. V tomto směru je do budoucna nutné zajistit dosažitelnost orgánů pro urgentní příjemce spojením s větším organizačním celkem a rozvinout klinické využití metody náhrady jaterních funkcí umožňující překlenout období selhání jater do získání vhodného štěpu. Jedná se nepochybně o nákladná řešení.

Nejčastější indikaci k urgentní transplantaci jater tvořili pacienti s fulminantní formou Wilsonovy choroby jater, která svým počtem vysoce překročila všechny ostatní příčiny fulminantního selhání. Tento poměr je ve světě neobvyklý a lze jen spekulovat, zda se jedná o natolik významný výskyt onemocnění v našem regionu, či zda jde o vliv omezeného doporučení nemocných s ostatními příčinami akutního selhání. Je pravděpodobné, že část nemocných s velmi rychlým vývojem akutního selhání již do transplantčního centra není možné bezpečně transportovat a tito nemocní nejsou na čekací listinu zařazeni. Ze zkušenosti se to týká především nemocných s fulminantním průběhem hepatitidy B.

Indikace k transplantaci jater v IKEM jsou standardní (1). Početní zastoupení jednotlivých diagnóz odpovídá datům publikovaným ze světových center (12) s dominancí alkoholické cirhózy, jaterní cirhózy C a cholestatických cirhóz (PBC a PSC). Tyto jednotky čítají zhruba po 20% případů. V posledních letech dochází ve světě k dominanci hepatitidy C mezi příjemci, a to jak z důvodu pandemie hepatitidy C, tak i z důvodu četných retransplantací (13). I v tomto ohledu lze podobný vývoj anticipovat i v našem centru, ačkoliv tento trend dosud zaznamenat nelze. Časový průběh retrospektivně kalkulovaného MELD skóre v jednotlivých letech ukazuje stabilitu hodnot průměrného skóre. Lze tedy usuzovat jednak na standardní proces selekce kandidátů od počátku programu a jednak na stále ještě nízký tlak čekací listiny. Průměrné skóre je přitom kalkulováno z hodnot „přirozeného MELD“, nejsou uplatňovány obvyklé korekce aplikované pro nemocné s HCC nebo s jinými onemocněními (14).

Hlavním problémem v potransplantačním období, tak jako v jiných programech transplantace jater, přináší nejvíce nemocní s hepatitidou C (15, 16). Přežívání těchto pří-

jemců na časovém horizontu pěti let se významně neodlišuje od ostatních bez recidivujícího onemocnění, v dalším období se ale přežívání významně zhoršuje. V předchozích pracích jsme ukázali, že jaterní cirhóza vzniká u významné části HCV pozitivních příjemců po 3, resp. 5 letech (17).

Příčiny úmrtí při dlouhodobém sledování nemocných nejsou v literatuře široce diskutovány. Počínaje pátým rokem tvořily hlavní příčinu úmrtí v pittsburghském centru kardiovaskulární onemocnění a nádorová onemocnění (18). Mezi hlavní příčiny úmrtí v programu transplantace jater IKEM patří infekce, naproti tomu jsou onemocnění srdce a cév až na posledním místě. Do jaké míry se zde projevuje vliv předtransplantačního vyšetřovacího programu s invazivní diagnostikou koronárního onemocnění a případnou revaskularizací před transplantací, nebo zda je sledování dosud u většiny příjemců příliš krátké, lze pouze spekulovat (19, 20). Věkové složení kandidátů se v průběhu programu nevýznamně posouvalo k vyšším věkovým skupinám.

V průběhu trvání programu transplantace jater byla užívána četná schémata imunosuprese. V první polovině se jednalo především o čtyřkombinantní imunosupresi s ATG, vycházející z protokolu berlínského centra. Postupem času byla v souvislosti s trendem a též z ekonomických důvodů využívání antilymfocytární protilátky opuštěno. Výskyt akutní rejekce i velmi nízký výskyt rejekce chronické v našem programu odpovídají světově publikovaným údajům. Jednotlivé případy chronické rejekce, které vedly ke ztrátě štěpu, byly spojeny buď s nespolečností při léčbě v případě dvou nezletilých příjemců se ztrátou sociálního zázemí, nebo se jednalo o koincidenci s hepatitidou C.

Vývoj kvality života po transplantaci jater v našem programu odpovídá očekávání (21). Transplantace jater vedla ke statisticky významnému zlepšení ve všech oblastech života, které hodnotí zvolený dotazník. Pozoruhodné je, že déleodobě po transplantaci dochází již jen k malým změnám, a to především v oblasti emoční a psychické role. Z hlediska celkového hodnocení se blíží mentální složka celkového skóre příjemců jater hodnotám zdravé populace, celkové skóre fyzické přibližně odpovídá jiným chronickým onemocněním, např. hypertenzi. Z výsledků měření kvality života v našem souboru lze doložit velmi podstatné zlepšení po intervenci. Kvalita života je navíc stabilní v průběhu sledování. Jak výsledky přežívání pacientů, tak i významné zvýšení kvality života řadí transplantaci jater k velmi úspěšným léčebným intervencím.



**Poděkování spolupracovníkům:**

**Chirurgům:** Prof. MUDr. Miroslavu Ryskovi, CSc., MUDr. Františku Bělinovi, CSc. a MUDr. Miloši Kučerovi z původního chirurgického týmu, dále MUDr. Liboru Janouškovi, MUDr. Martinu Oliveriovi a dalším. **Hepatologům:** MUDr. Pavlu Drastichovi, MUDr. Janu Šperlovi, CSc., MUDr. Pavlu Taimrovi, MUDr. Soně Fraňkové, MUDr. Halimě Gottfriedové, CSc., MUDr. Pavlu Wohlovi a dalším. **Anesteziologům a intenzivistům:** MUDr. Milanu Ročeňovi, MUDr. Heleně Paříkové, MUDr. Milanu Hájkovi a dalším. **Radiologům:** MUDr. Heleně Filipové, MUDr. Monice Drastichové, MUDr. Daně Kautznerové

**LITERATURA:**

- Carithers RL Jr: Liver transplantation. AASLD practice guidelines. Liver Transplant 2000; 6: 122-125.
- Starzl TE, Demetris AJ, VanThiel D: Liver transplantation. Part one and two. N Engl J Med 1989; 321: 1014-1022 a 321:1092-1099.
- Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, Mullighan DC, Spivey JR, Steers JL, Krom RAF: Recent advances in liver transplantation. Mayo Clin Proc 2003; 78: 197-210.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension: in Child CG (ed): The liver and portal hypertension. Philadelphia Saunders 1964, s. 50-62.
- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 928-931.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg C, D'Amico G, Dickson R, Kim R: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001; 33: 464-470.
- Jain A, Venkataramanan R, Hamad IS, Zuckerman S, Zhang S, Lever J, Warty VS, Fung JJ: Pharmacokinetics of mycophenolic acid after mycophenolate mofetil administration in liver transplant patients treated with tacrolimus. J Clin Pharmacol. 2001; 41: 268-76.
- Snydman DR: Counterpoint: prevention of cytomegalovirus (CMV) infection and CMV disease in recipients of solid organ transplants: the case for prophylaxis. Clin Infect Dis 2005; 40: 709-12.
- Shouval D, Samuel D: Hepatitis B immune globuline to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: A concise review. Hepatology 2000; 32: 1189-1195.
- Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, Fung J, Gouw A, Gustafsson B, Haga H, Harrison D, Hart J, Hubscher S, Jaffe R, Khettry U, Lassman C, Lewin K, Martinez O, Nakazawa Y, Neil D, Pappo O, Parizhskaya M, Randhawa P, Rasoul-Rockenschaub S, Reinhold F, Reynes M, Robert M, Tsamandas A, Wanless I, Wiesner R, Wernerson A, Wrba F, Wyatt J, Yamabe H: Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. Hepatology 2000; 31:792-9.
- Ware JE, Snow KK, Konsinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey, manual and interpretation guide. The Health Institute, NEMC, Boston Massachusetts 1993.

a dalším. **Mikrobiologům:** MUDr. Vladimíru Petkovi, MUDr. Daně Němcové, **Hematologům a transfuzním lékařům** MUDr. Jiřímu Charvátovi, CSc., MUDr. Libuši Pagáčové, prim. MUDr. Aleně Hakenové. **Patologům:** MUDr. Peteru Kolníkovi a MUDr. Ludku Voskovi a dalším. **Psychiatrům a psychologům:** MUDr. Drahomíře Syrovátkové, Mgr. Kříhové, MUDr. Radkinu Honzákovi, CSc. a mnoha dalším.

**Zvláštní poděkování:** mimořádný dík patří klinickým koordinátorkám programu, Ireně Náměstkové, Lucii Morávkové a Štěpánce Hajné za data management a administrativní a organizační pomoc a Daniele Němcové za pomoc při zpracování dat.

- 1999 Annual Report of the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: Transplant Data 1989-1998. (2000, February 21). Rockville, MD and Richmond, VA.
- Burton JR, Sonnenberg A, Rosen HR: Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: Maximizing utility. Liver Transplant 2004; 10, Suppl 2: S59-S64.
- Sala M, Varela M, Bruix J: Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. Liver Transplant 2004; 10, Suppl 2: S4-S9.
- Rodriguez-Luna H, Douglas DD: Natural history of hepatitis C following liver transplantation. Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 363-371.
- Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, Corless CL, CHou S, Olyaei A et al: Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. Liver Transplant 2001; 7:181-190.
- Trunečka: Probability of development of HCV related cirrhosis in liver allograft. Protocol biopsy based study. Abstract. Gut 2003; 35, Suppl 2: A42.
- Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson F, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariga J, Mazariegos A, Geller D, Bonham A, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ: Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. Ann Surg 2000; 22: 490-500.
- Plotkin JS, Benitez RM, Kuo PC, Njoku MJ, Ringe LA, Lim JW et al: Dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk assessment of patients undergoing orthotopic liver transplantation. Liver Transplant Surg 1998; 4: 253-257.
- Keeffe BG, Valantine H, Keeffe EB: Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. Liver Transplant 2001; 7: 755-761.
- Beilby S, Moss-Morris R, Painter L: Quality of life before and after heart, lung and liver transplantation. N Z Med J 2003; 116 (1171): U381.

**Adresa pro korespondenci / correspondence to:**

MUDr. Pavel Trunečka, CSc.,  
Klinika hepatogastroenterologie IKEM,  
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4  
E-mail: patr@ikem.cz

**Použité zkratky:**

IKEM – Institut klinické a experimentální medicíny, OLTx – ortotopická transplantace jater, KH – klinika hepatogastroenterologie, KTCH – klinika transplantáční chirurgie, MELD – model for end-stage liver disease, HSV herpes simplex virus, CMV – cytomegalovirus, PSC – primární sklerozující cholangitis, PBC – primární biliární cirhóza, MMF – mycophenolat mofetil, ATG – antitymocyární globulin