

Indikationer och riskfaktorer

Diagnoser

Ett stort antal mer eller mindre vanliga akuta och kroniska leversjukdomar kan utgöra indikation för levertransplantation hos både barn och vuxna och finns listade nedan. I Norden utgör primär skleroserande cholangit (PSC) fortfarande den vanligaste indikationen.

Kronisk icke-kolestatisk leversjukdom

- kronisk hepatit C
- kronisk hepatit B
- alkohollevversjukdom
- autoimmun hepatit

Cholestatisk leversjukdom

- primär skleroserande cholangit (PSC)
- primär biliär cirrhos (PBC)
- biliär atresi
- Alagilles syndrom
- icke-syndromrelaterad brist av intrahepatiska gallvägar
- cystisk fibros
- progressiv familjär intrahepatisk cholestas

Metabola sjukdomar som orsakar cirrhos

- alfa-1-antitrypsinbrist
- Wilsons sjukdom
- non-alcoholic steato-hepatitis (NASH)
- kryptogen cirrhos
- hereditär hemokromatos
- tyrosinemi
- glykogenupplagringssjukdom typ IV
- neonatal hemokromatos

Metabola rubbningar som orsakar svår extrahepatisk sjukdom

- familjär amyloidos med polyneuropati (FAP, ”Skellefteåsjukan”)
- hyperoxaluri
- ureacykeldefekter
- defekter i grenade aminosyror

Primära levermaligniteter

- hepatocellulär cancer
- hepatoblastom
- fibrolamellär hepatocellulär cancer
- hemangioendoteliom

Fulminant leversvikt

Övriga tillstånd

- Budd-Chiaris syndrom

Vårdprogram Levertransplantation, Utredning och bedömning

- levermetastaser av neuroendokrina tumörer
- polycystisk leversjukdom

Retransplantation

Val av tidpunkt

Tidpunkten för levertransplantation är oerhört viktig för resultatet av operationen och för om patientens livslängd och livskvalitet kommer att förbättras eller inte. Den optimala tidpunkten är svår att prediktera men nedan följer några generella rekommendationer för när man bör överväga att remittera patienter med kronisk leversjukdom för levertransplantation:

- Patienter med levercirrhos bör remitteras för transplantation när de utvecklar leverfunktionssvikt med Child-Turcotte-Pugh-score (CTP) ≥ 7 poäng och MELD ≥ 14 poäng eller när de utvecklat sin första större komplikation till portal hypertension såsom ascites, varicerblödning, leverencefalopati eller njursvikt, där medicinsk behandling har suboptimal effekt.
CTP-score beräknas enligt tabellen nedan. För beräkning av MELD-score gå till t.ex. www.esot.org/elita (MELD-calculator).
- Patienter med typ-I-hepatorenalt syndrom, hepatopulmonellt syndrom eller spontan bakteriell peritonit bör omgående remitteras för levertransplantation pga. dålig prognos.
- Patienter med svår pulmonell hypertension bör transplanteras enbart under förutsättning att hypertensionen kan kontrolleras medikamentellt.
- Patienter som utvecklat hepatocellulär cancer bör utvärderas angående om LTx utgör bästa behandling och vid behov remitteras för vidare LTx-utredning.
- Barn med kronisk leversjukdom bör remitteras när de avviker från normal tillväxtkurva eller utvecklar leverdysfunktion eller portal hypertension.

Klassifikation enligt Child-Turcotte-Pugh

Parameter	1 poäng	2 poäng	3 poäng
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	< 34	34-50	>50
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Albumin	>35	28-35	<28
Ascites	ingen	lättbehandlad	måttlig/svårbehandlad
Encefalopati	ingen	lättbehandlad	svårbehandlad

Specifika indikationer och riskfaktorer

Kronisk icke-kolestatisk leversjukdom

Kronisk hepatit C

- Tidig levertransplantationsutredning kan vara av värde då antiviral behandling planeras hos patient med kompenserad levercirrhos. Om patienten dekompenserar under pågående behandling kan denna/e snabbare uppsättas på väntelista. Detta garanterar naturligtvis inte snabb transplantation men är en förutsättning. Behandlingen kan vara effektiv hos patienter med relativt välkompenserad cirrhos, speciellt hos patienter med genotyp 2- eller 3-infektion. Om virusfrihet uppnås under behandling kan det i hög utsträckning förhindra HCV-recidiv efter LTx.

Vårdprogram Levertransplantation, Utredning och bedömning

Hepatit B

- Vid hepatit B-orsakad akut fulminant leversvikt.
- Vid dekompenenserad cirrhos är det viktigt att behandling med nukleosid/tidanalogue insätts på HBV-DNA-positiva patienter för att minimera nivåerna vid en LTx. Behandlingen bör skötas i samråd med transplantationscentrum, var god se under avsnittet KONTROLLER/BEHANDLING UNDER TIDEN PÅ VÄNTELISTA.

Alkoholcirrhos

- Patienten bör ha dokumenterad nykterhet under 3-6 mån före LTx. Detta bl.a. för att undvika att patienter som kan tillfriskna utan LTx utsätts för denna riskfyllda operation.
- Det är framförallt hos de svårast sjuka patienterna med alkoholcirrhos (CTP \geq 10p, MELD \geq 15p) som vinsterna med LTx överväger riskerna.

Cholestatisk leversjukdom

Primär skleroserande cholangit

- Recidiverande cholangiter
- Kontinuerlig bilirubinstegring, långdraget skov
- Om borstcytologi visar atypi och/eller DNA-test på borstprov visar aneuploidi mot bakgrund av att 10-20 % av patienter med PSC utvecklar gallvägscancer.

Primär biliär cirrhos

- Bilirubin \geq 100 μ mol/l.
- Okontrollerad klåda som kraftigt nedsätter livskvaliteten.

Cholestatisk leversjukdom hos barn

- Levertransplantation rekommenderas hos barn med biliär artresi där portoenterostomin inte givit önskat resultat eller om irreversibel portal hypertension eller leversvikt utvecklats trots fungerande portoenterostomi.
- Levertransplantation bör övervägas hos barn med intrahepatisk cholestas (syndromatisk-samt icke syndromatisk) för att förlänga överlevnaden men även för att minska klådan och därmed öka livskvaliteten.

Metabola sjukdomar

Wilson's sjukdom

- Snabb levertransplantation utgör den enda effektiva behandlingen för patienter med akut leversvikt orsakad av Wilson's sjukdom.
- Levertransplantation är även indicerad för patienter med dekompenenserad cirrhos som inte svarat på medikamentell behandling.

Neonatal hemokromatos

- Levertransplantation är den enda effektiva behandlingen för barn med svår neonatal hemokromatos. Akut utredning inför transplantation är indicerad.

Tyrosinemi och glykogenupplagringsjukdom

- Barn med tyrosinemi som utvecklar hepatocellulär cancer bör prioriteras för utredning inför levertransplantation om sedvanliga kriterier för transplantation vid HCC är uppfyllda.

Vårdprogram Levertransplantation, Utredning och bedömning

- Barn med tyrosinemi och glykogenupplagringssjukdom som inte svarar på medikamentell behandling bör övervägas som transplantationskandidater.

Metabola sjukdomar med svåra extrahepatiska manifestationer

Familjär amyloidos med polyneuropati (FAP)

- Patienten bör utredas inför levertransplantation så fort tecken på extrahepatiska manifestationer uppstår. Den optimala tidpunkten för transplantation tycks vara inom det första året efter att symtom uppstått och innan utveckling av svårt hjärt-, njur-, gastrointestinalt- eller neurologiskt engagemang uppstått.

Primär hyperoxaluri typ 1

- Levertransplantation enbart eller i kombination med njurtransplantation kan bli aktuellt beroende på graden av njurfunktionsnedsättning. Levertransplantation innebär att patienten blir botad från hyperoxalurin. Å andra sidan kan medicinsk behandling vara mycket effektiv om sjukdomen upptäcks innan signifikant njurpåverkan uppstått.

Ureacykel- och grenade aminosyrefekter

- Indikation för levertransplantation föreligger om sjukdomen orsakar progressiv extrahepatisk skada resulterande i signifikant morbiditet och mortalitet, då patienten inte svarar på sjukdomsspecifik behandling eller dietmodifikationer.
- Graden av neurologisk skada måste utvärderas noggrant innan patienten accepteras för levertransplantation.

Levermaligniteter

Hepatocellulär cancer

- Levertransplantation bör övervägas för patienter med HCC och levercirrhos eller för i övrigt leverfriska patienter där kirurgisk resektion av tumören inte är möjlig och där extrahepatisk tumörväxt är utesluten.
- Optimalt resultat efter levertransplantation ses hos patienter med en tumör på mindre än 5 cm i storlek eller vid högst tre tumörer där den största är mindre än 3 cm (Milankriterierna).
- Patienter som uppfyller dessa kriterier bör under optimala omständigheter erhålla ett organ inom sex månader från det att de uppsätts på väntelista med tanke på tumörprogressen.

Hepatoblastom

- Levertransplantation bör övervägas hos barn med hepatoblastom lokaliserad enbart till levern och som inte är resektabel.
- Goda resultat kan även ses vid extrahepatisk spridning om transplantationen följer efter kemoterapi där tumörerna gått helt i regress.

Fibrolamellär hepatocellulär cancer

- Levertransplantation bör övervägas om tumören inte är resektabel och inga bevis för extrahepatisk växt finns.

Epiteloidhemangioendoteliom

- Levertransplantation bör övervägas i fall där tumören inte är resektabel. Även patienter med extrahepatisk tumörväxt kan vara fall för LTx.

Vårdprogram Levertransplantation, Utredning och bedömning

Cholangiocarcinom

- Mycket selekterade patienter kan få förbättrad överlevnad om en aggressiv preoperativ radioterapi och kemoterapi följs av transplantation.
- Patienter bör inkluderas i väl designade kliniska protokoll och erhålla noggrann information om förväntat resultat.

Metastaserande neuroendokrina tumörer (carcinoider, neuroendokrina pankreastumörer).

De primära indikationerna för levertransplantation är följande:

- Tumörer ej tillgängliga för kurativ kirurgisk excision eller utbredd tumörreduktion.
- Tumörer som inte svarar på medicinsk eller interventionell behandling.
- Tumörer som orsakar livshotande hormonella symtom.
- Resultaten efter transplantation för dessa tumörer är mycket varierande men det finns tumörfri långtidsöverlevnad rapporterad.

Akut leversvikt

Det finns ingen specifik terapi för akut leversvikt, men med god intensivvård kan många patienter spontant tillfriskna utan några bestående leverskador. Prognosen för spontant tillfrisknande beror på patientens ålder, underliggande etiologi till leversvikten, på graden av encefalopati samt på om njursvikt föreligger och är ofta svår att prediktera. Andra viktiga prognostiska faktorer inkluderar acidosis, INR-stegring samt förhöjda APACHE-II-scores. Vanligen använder man sig av de sk. **Kings College kriterierna** (se nedan) för att få hjälp att fatta beslut om när en levertransplantation är indicerad. Patienter med akut leversvikt kan mycket snabbt försämrats och skall därför tidigt remitteras till sjukhus med levertransplantationsmöjligheter. Om patienten hinner utveckla leverencefalopati grad 3-4 så försvårar eller omöjliggör det transport av patienten på grund av den höga risken för inklämning. Följande rekommendationer angående tidpunkt för remittering/levertransplantation ges:

- Patienter med akut leversvikt bör omgående remitteras till transplantationenhet och erhålla god intensivvård där ett team av intensivvårdsläkare, hepatolog och transplantationskirurg gör täta bedömningar angående behovet av LTx.
- Patienter med förväntad liten chans till spontant tillfrisknande (vanligt vid akut leversvikt av okänd genes eller vid läkemedelsutlöst leversvikt (förutom paracetamol)) bör genomgå levertransplantation så snart som möjligt.
- Patienter med akut leversvikt orsakad av Wilsons sjukdom har extremt dålig prognos utan LTx och skall snarast genomgå levertransplantationsutredning för skyndsam transplantation.

Kings college kriterier för när levertransplantation vid akut leversvikt bör övervägas.

Paracetamol-inducerad leverskada	pH < 7.3 eller alla tre av följande: - INR > 6.5 - kreatinin > 300 - encefalopati grad 3-4
Icke-paracetamol-inducerad leverskada	INR ≥ 6.5 eller minst tre av följande:

Vårdprogram Levertransplantation, Utredning och bedömning

	<ul style="list-style-type: none">- ålder < 10 år eller > 40 år- etiologi: okänd eller läkemedel- debut av encefalopati > 7 dagar efter ikterusdebut- INR > 3.5- Bilirubin > 300 µmol/l
--	--

Övriga tillstånd

Budd-Chiaris syndrom

Några generella indikationer för när levertransplantation bör utföras finns inte.

Tillståndet utgör resultatet av en ocklusion av en, två eller samtliga tre levervenor.

Symtomutvecklingen är varierande med alltifrån snabb progress till leversvikt till en mer kronisk form med refraktär ascites som huvudsymtom. Vanligen föreligger multipla protrombotiska faktorer såsom myeloproliferativ sjukdom (polycytomia vera eller essentiell trombocytos), ärftliga hyperkoagulabla tillstånd och p-piller-användning. Cirka 10 % orsakas av malignitet som medför kompression eller direkt invasion av levervenorna eller vena cava.

De tre mest effektiva behandlingsalternativen vid Budd-Chiaris syndrom är:

1. Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPSS)
2. Kirurgiska shuntar för dekompression av den svullna levern
3. Levertransplantation

Resultaten av behandlingarna är mycket varierande och indikationen för levertransplantation är beroende på underliggande diagnos och om annan terapi kan förbättra tillståndet.

Överlevnaden efter transplantationen är beroende på tidpunkten för operationen, utbredningen av tromboserna samt den underliggande orsaken till tillståndet. Det är därför mycket svårt att ge någon generell indikation för levertransplantation utan detta måste utvärderas nogsamt hos varje enskild patient.

Polycystisk leversjukdom

Leversvikt är ovanligt vid polycystisk leversjukdom. Det är istället trycksymtom orsakade av den ökade leverbolymen som utgör indikation för levertransplantation.

Indikationerna för levertransplantation är:

- buksmärta
- anorexi
- trötthet
- recidiverande cholangiter

Den gigantiska levern ger trycksymtom i form av buksmärta, tidig mättnadskänsla och förlångsammad ventrikeltömning. Dessutom andnings- och sömnsvårigheter med problem att t.ex. ligga på rygg. I sällsynta fall leder cystorna till kompression av gallvägarna med ”mekanisk strikturering” och cholangiter som följd. Publicerade resultat av levertransplantation är få men en dramatisk förbättring av symtom och livskvalitet ses vanligen. En del patienter tycks mer känsliga för infektioner efter transplantationen jämfört med ”normalrecipienten” .

Vårdprogram Levertransplantation, Utredning och bedömning

Retransplantation

Retransplantation bör övervägas hos selekterade patienter med graftsvikt orsakad av primär graftsvikt, leverartärtrombos, recidiv av grundsjukdomen eller svår rejektion.

Retransplantation kostar mer och medför lägre överlevnad jämfört med den primära transplantationen och bör utföras innan patienten blivit påtagligt sjuk med svår lever- och njursvikt.

Kontraindikationer

Absoluta kontraindikationer

Nedan följer kontraindikationer som anses absoluta på de flesta transplantationscentra i världen.

- Okontrollerad sepsis
- Extrahepatisk tumor (vissa undantag)
- Svår hjärt-kärlsjukdom som inte är åtgärdbar
- Medelartärtryck i arteria pulmonalis på ≥ 40 mmHg vid pulmonell hypertension trots behandling
- Patienter med svårt hepatopulmonellt syndrom ($pO_2 < 50$ mmHg)
- Pågående alkohol/drogmissbruk
- Allvarlig psykisk sjukdom

Relativa kontraindikationer

När det gäller relativa kontraindikationer medför de var och en för sig sällan att patienten inte accepteras för levertransplantation men en kombination av flera relativa kontraindikationer kan ofta innebära att patienten anses olämplig som levertransplantationskandidat. Exempel på relativa kontraindikationer är följande:

- Malnutrition
- Muskelsvagheter
- Ej optimalt behandlad lungsjukdom
- Ej optimalt behandlad hjärtsjukdom
- Måttliga/svåra diabeteskomplikationer
- Svår fetma (BMI > 35)