

# Levertransplantatie

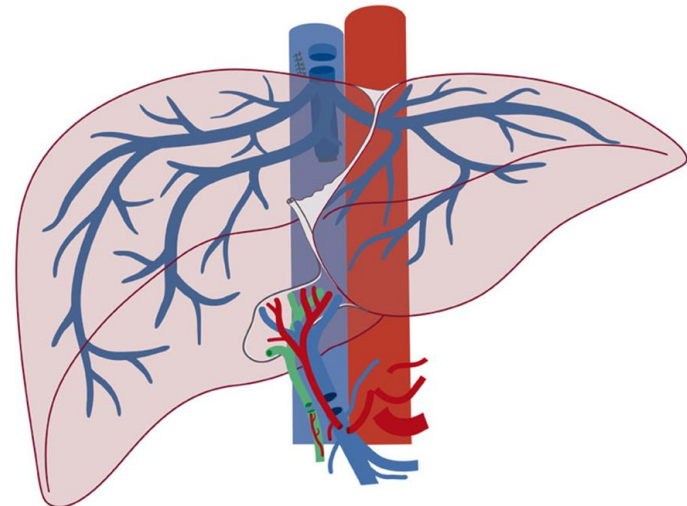
## Indicaties, Selectie, Allocatie, Survival

Bart van Hoek

Hepatologie en Levertransplantatie, LUMC

LEIDEN

DLW 21 JUNI 2018

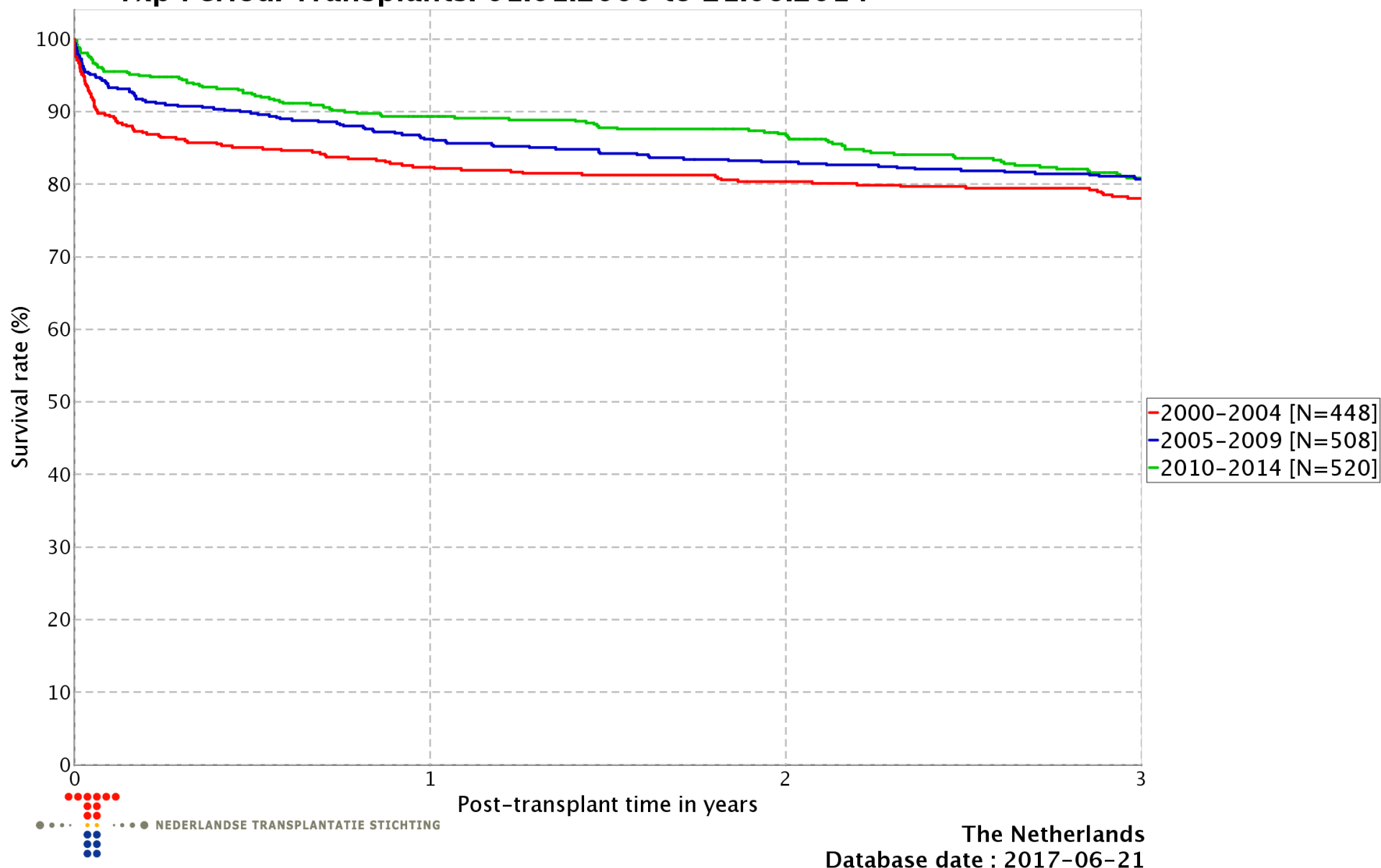


# Outline

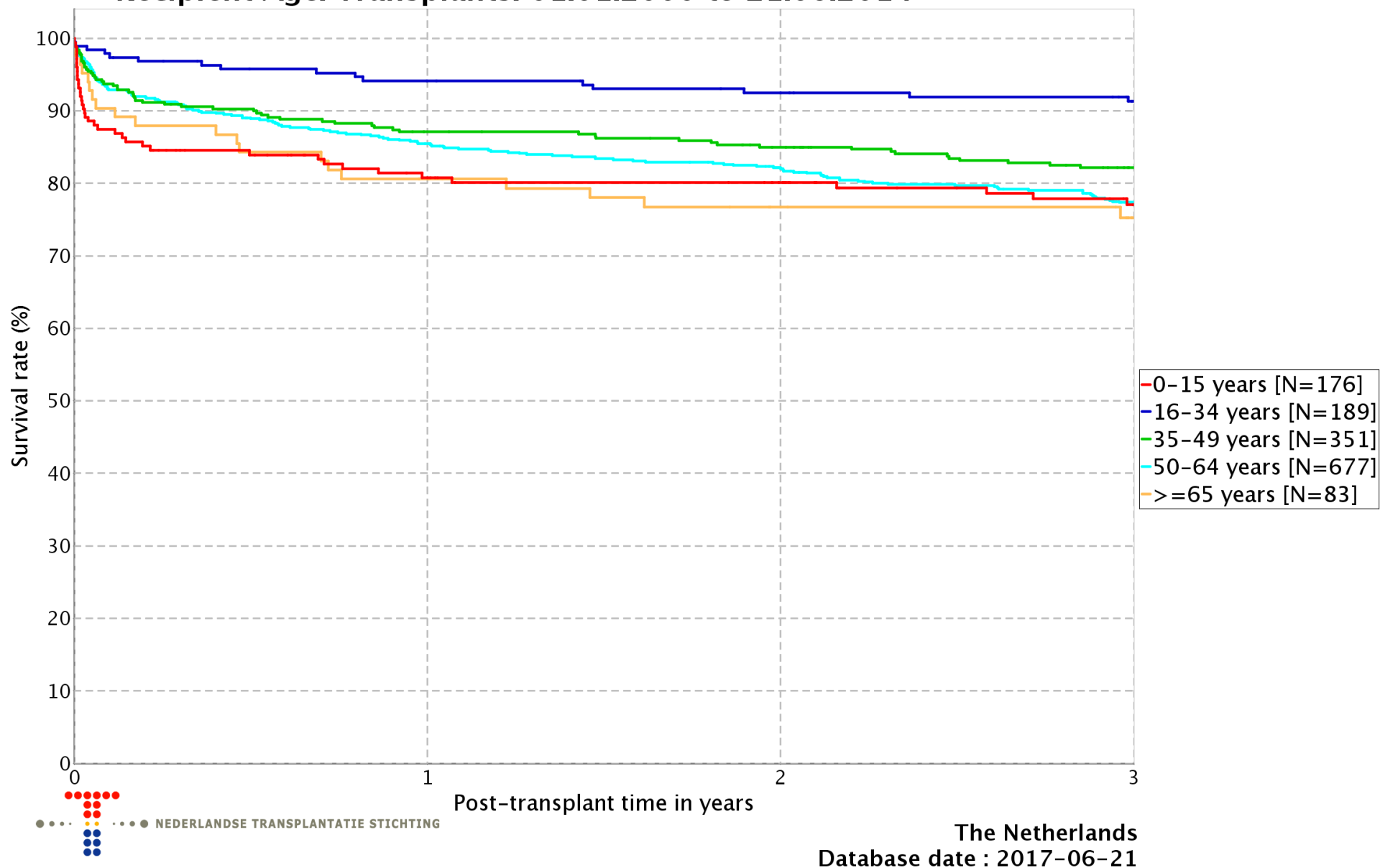
1. Overleving, contra-indicaties
2. Chronisch leverfalen
3. Acut-op-chronisch leverfalen
4. Acut leverfalen
5. HCC en andere maligne tumoren
6. Benigne leverRIPs
7. Metabole (lever)ziekten
8. Retransplantatie
9. Conclusie

# Overleving na OLT

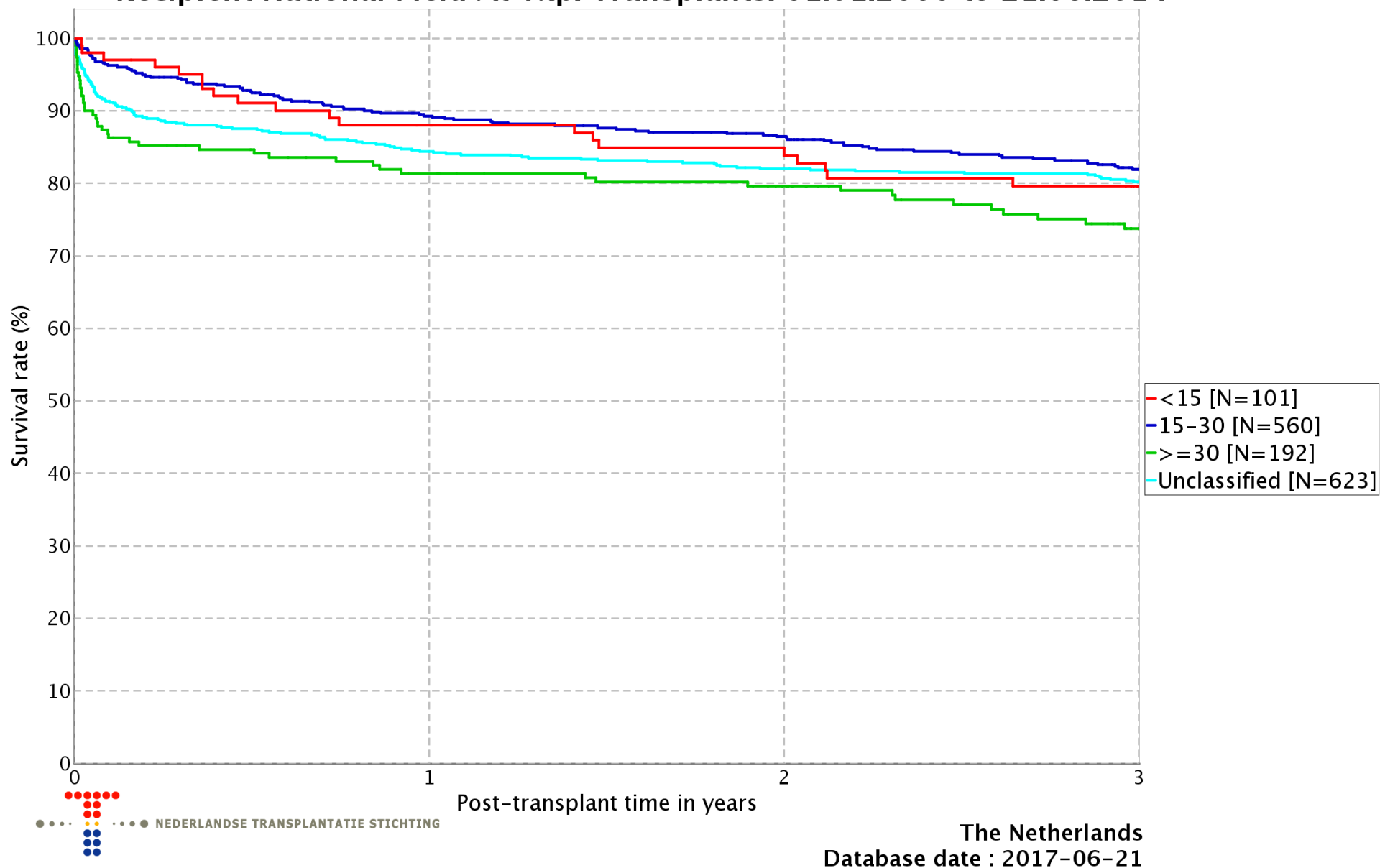
# Liver only transplant patient survival rates stratified by Txp Period. Transplants: 01.01.2000 to 21.06.2014



# Liver only transplant patient survival rates stratified by Recipient Age. Transplants: 01.01.2000 to 21.06.2014



# Liver only transplant patient survival rates stratified by Recipient National Meld At Txp. Transplants: 01.01.2000 to 21.06.2014



# Contra-indicaties

# Absolute contra-indicaties tegen OLT

- Leeftijd > 75 jaar
- Extrahepatische infectie
- Extrahepatische maligniteit (tenzij ws genezen of goede prognose)
- Irreversibel multi-orgaanfalen (tenzij multi-orgaan tx mogelijk)
- Irreversibele hersenbeschadiging met ernstige invaliditeit
- Ernstige psychiatrische aandoening
- Aktieve verslaving aan alcohol of hard-drugs



# Relatieve contra-indicaties tegen OLT

- Leeftijd > 70 jaar
- HCC buiten Milaan-criteria
- Cholangiocarcinoom (tenzij hilair < 3 cm zonder meta's)
- HIV positiviteit (tenzij onder controle met ART)
- Uitgebreide portale en mesenteriele thrombose
- Sterk verhoogd risico fysiek of psychosociaal
  - Bijv cardiopulmonaal, MOF, non-compliance, risicogedrag, ernstige depressie
- Geen Nederlands paspoort of verblijfsvergunning (wel HU mogelijk bij ALF)

# Indicaties en timing

## Primary Disease Leading to Liver Transplantation in Europe

N = 119,803 (1988-2015)



Acute hepatic failure : 9048  
Cirrhosis : 67208

Cancers : 19756  
Metabolic disease : 6870

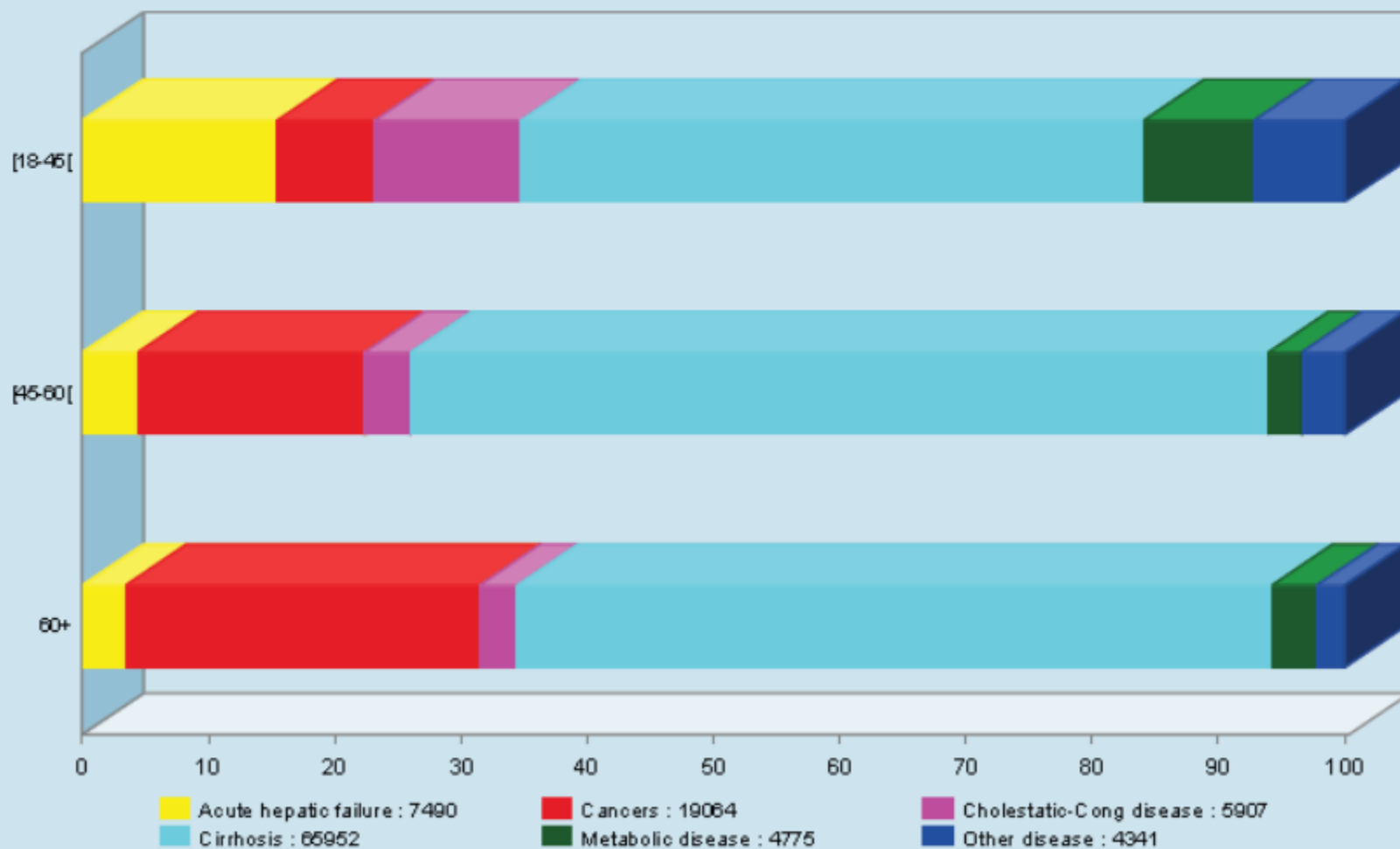
Cholestatic-Cong disease : 11874  
Other disease : 5047

### Details of Other Main Diseases :

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| Other liver diseases-unprecised       | 2246 |
| Benign liver tumors or Polycystic dis | 1658 |
| Budd Chiari                           | 1020 |
| Parasitic disease                     | 91   |
| Hepatopulmonary syndrome              | 18   |
| TPN-induced cholestasis               | 11   |
| HIV                                   | 1    |
| Microangiopathy                       | 1    |
| Small for size syndrom                | 1    |

## Primary Disease According to Age in Adults

N = 107,529 (1988-2015)



## Cirrhosis as Primary Disease in Europe

N = 67,208 (1988-2015)



Alcoholic cirrhosis : 22574  
 Cryptogenic (unknown) cirrhosis : 5259  
 Primary biliary cirrhosis : 5661  
 Viral+Alcoholic cirrhosis : 2617

Autoimmune Cirrhosis : 2754  
 Other cirrhosis : 2619  
 Secondary biliary cirrhosis : 909  
 Virus related cirrhosis : 24815

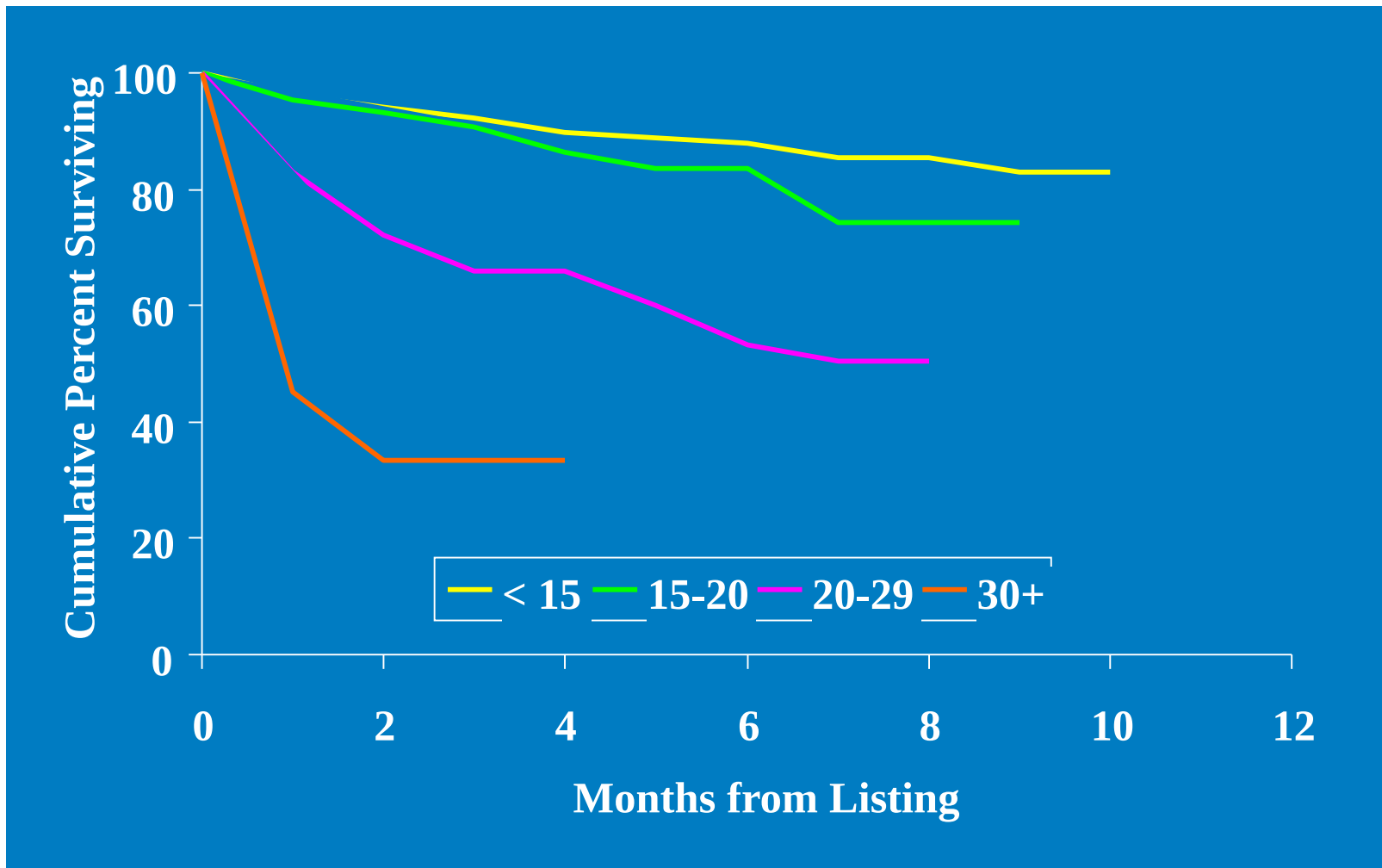
# **Wanneer patient met cirrose verwijzen naar LT-centrum?**

## Child-Pugh class (score)

| Points                               | 1            | 2                   | 3            |
|--------------------------------------|--------------|---------------------|--------------|
| Bilirubin (umol/l)<br>in PBC and PSC | < 35<br>< 70 | 35 – 51<br>70 – 170 | > 51<br>>170 |
| Albumin                              | > 35         | 28 – 35             | < 28         |
| INR                                  | < 1.7        | 1.7 – 2.3           | > 2.3        |
| Ascites                              | None         | Moderate            | Severe       |
| Encephalopathy                       | None         | Grade 1-2           | Grade 3-4    |

Class (Points added): A(5-6), B(7-9), C(10-15)  
Designed for shunt surgery in cirrhosis 1956

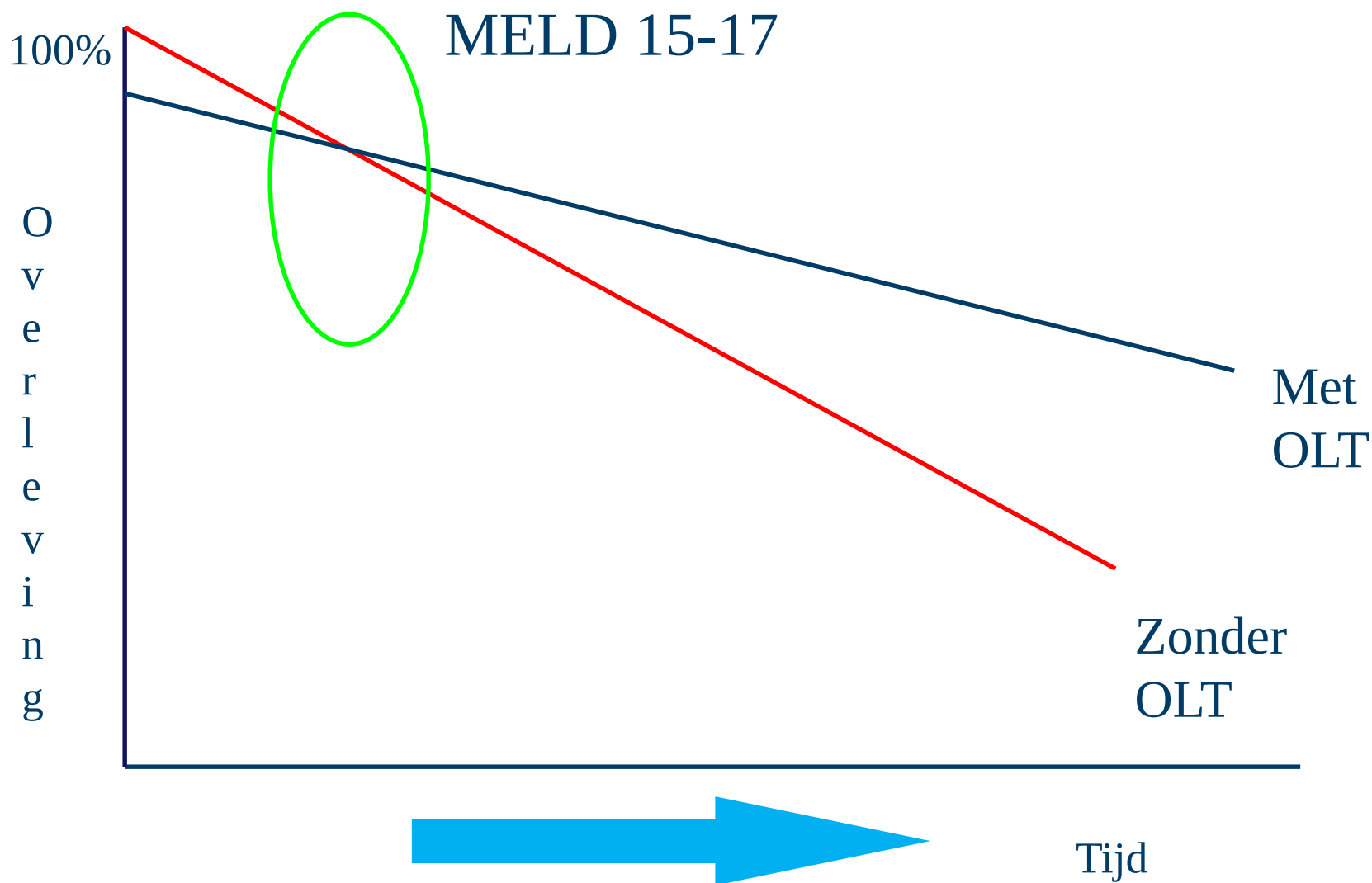
Model for Endstage Liver Disease (MELD) =  
 $9,6\log_e(\text{creatinine})+3,8\log_e(\text{bilirubine})+11,2\log_e(\text{INR})+6,4$



Survival on the UNOS livertransplant waitinglist and MELD



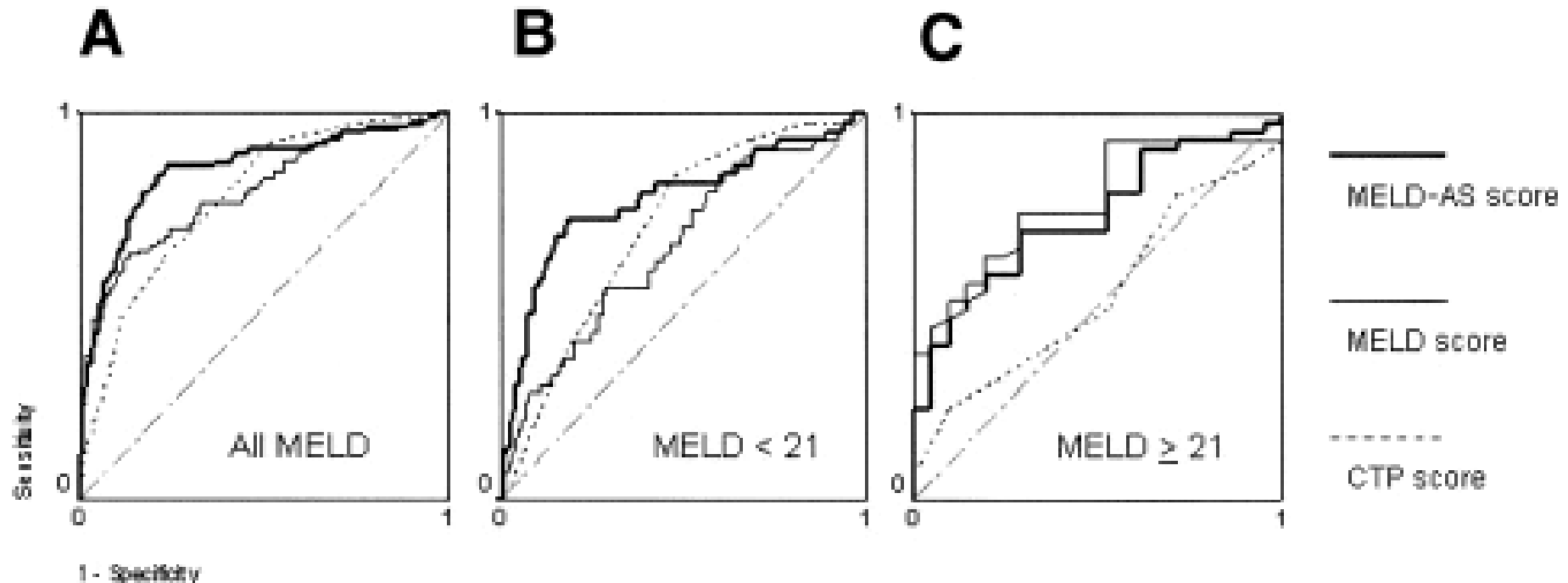
# Timing van levertransplantatie bij cirrose bij MELD 15-17



## Volgorde toewijzing donorlevers in ET sinds 2016 volgens de MELD-score

- Objectief, vergeleken met Child-Pugh meer dynamiek in hogere bereik, wachttijd telt alleen bij zelfde score,
- **Bij MELD 15-17 zelfde 1-jaars survival als na OLT**
- **Ziekste patient eerst, dus MINDER STERFTE OP DE WACHTLIJST**
- Bij HCC en PSC standard-exceptions (SE)
- Voor speciale gevallen non-standard exceptions (NSE)
- Audit-systeem

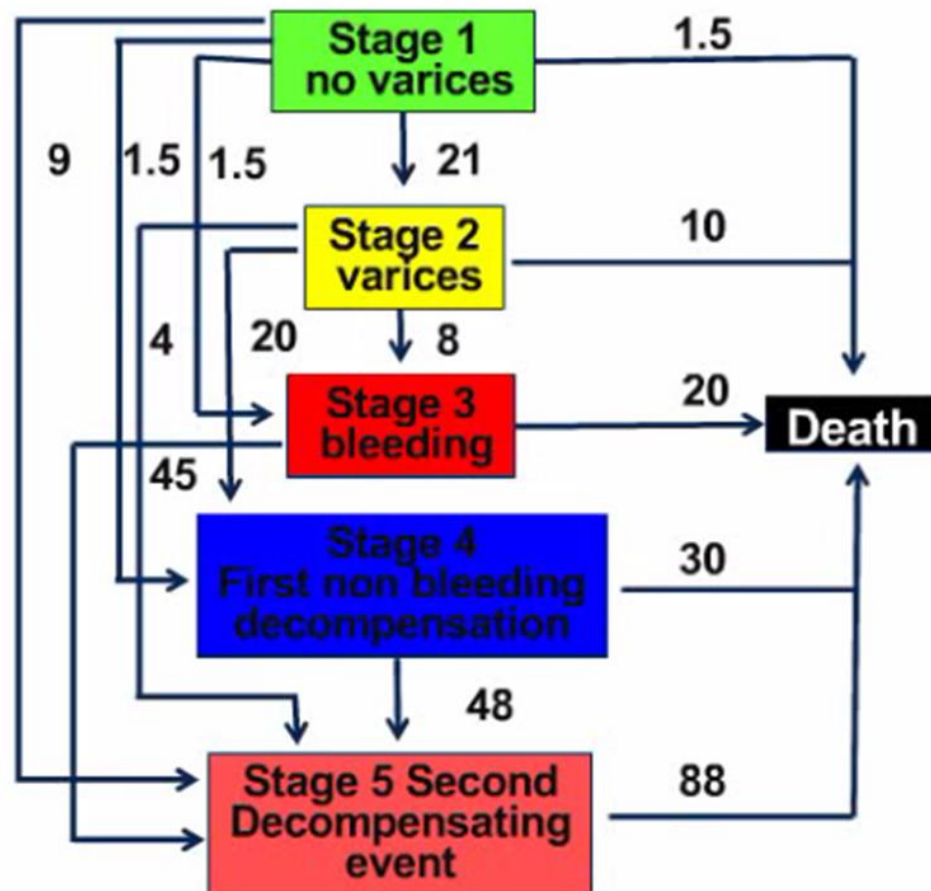
# MELD vs MELD-Na(AS) score als voorspeller van mortaliteit bij cirrose



MELD-Na beter dan MELD en Child-Pugh bij MELD<21  
MELD en MELD-Na beter dan Child-Pugh bij MELD>20

## Multi-state Models to Improve Prognostic Scores

- Schematic representation of 5-year transitioning rates across stages and to death.
- Arrows represent transitions and the numbers represent transition rates
- Analysis for the risk of death showed that this multistate model provides incremental prognostic value to the MELD, together with age and HCC



D'Amico G. APT 2014;39:1180-93

## Wanneer verwijzen bij cirrose?

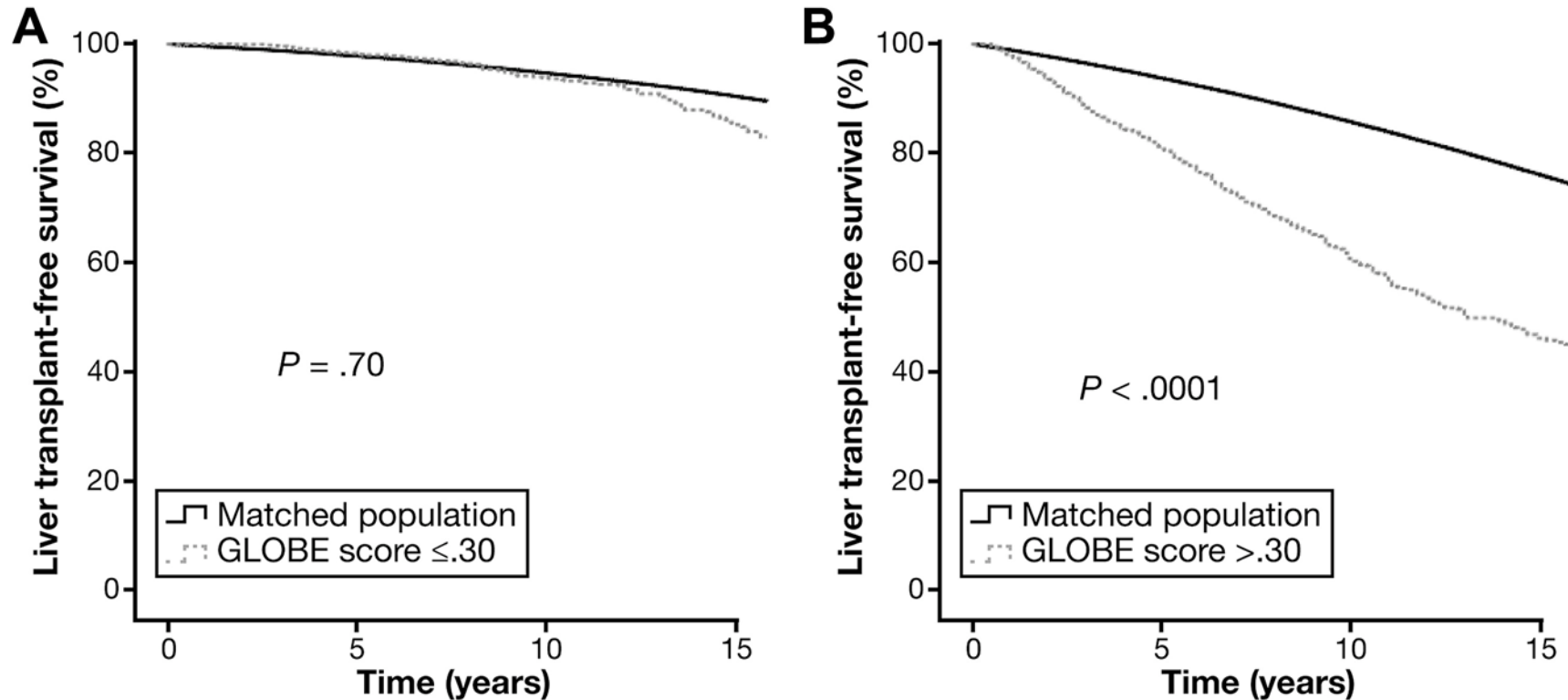
- Icterus
- Ascites of hepatische hydrothorax
- Varicesbloedingen
- SBP
- Hepatische encefalopathie
- Toenemende MELD-score, zeker als  $>14$

## Specifieke punten bij bepaalde leverziekten

- Alcoholische leverziekte: half jaar abstinentie, Lille
- PSC: cholangitis, sterke dysplasie/klein CCA, jeuk
  - PSC score systemen
- HBV: entecavir/tenofovir voor en na en HBIG geven vanaf OLT
- HCV: als MELD>20 dan na OLT behandelen, anders vaak ervoor
- BCS: evt eerst TIPS als MELD<17, cave maligniteit/thrombofilie (BCS score)
- PBC: op moment dat bili snel stijgt en albumine snel daalt (GLOBE-score >30)

# PBC overleving bij lage en hoge GLOBE score

## Derivation cohort



Lammers et al. Gastroenterology 2015; 149(7): 1804-12

# Prognostic scores in PSC

- Child-Pugh
- MELD
- Mayo-PSC Risk Score (age, bili, ASAT, albumin, variceal bleed)
- European time-dependent model (bili, alb, age at diagnosis)
- Cholangiographic scores (Majoie. AJR 1991)
  - Dutch model: intra+extrahepatic stricture score, age, sex (Ponsioen. Gut 2002, Endoscopy 2010; 42: 742)
  - German model (Tischendorf. Am J Gastro 2007)
  - Dominant stricture (Rudolph. J Hepatol 2009)
- Fibrose
  - Fibroscan (Corpechot -Gastro 2014)
  - ELFscore (Vesterhus et al. Hepatology 2015)



# Allocatie

# Urgentiestatus op de wachtlijst voor LT

Combined organ (behalve nier) boven HU

Hoog urgent (HU)

- acuut leverfalen, ook bij M. Wilson, Budd-Chiari syndroom, levensbedreigend levertrauma, hepatoblastoom
- transplantaatfalen eerste 14 dagen (PNF, HAT met falen)

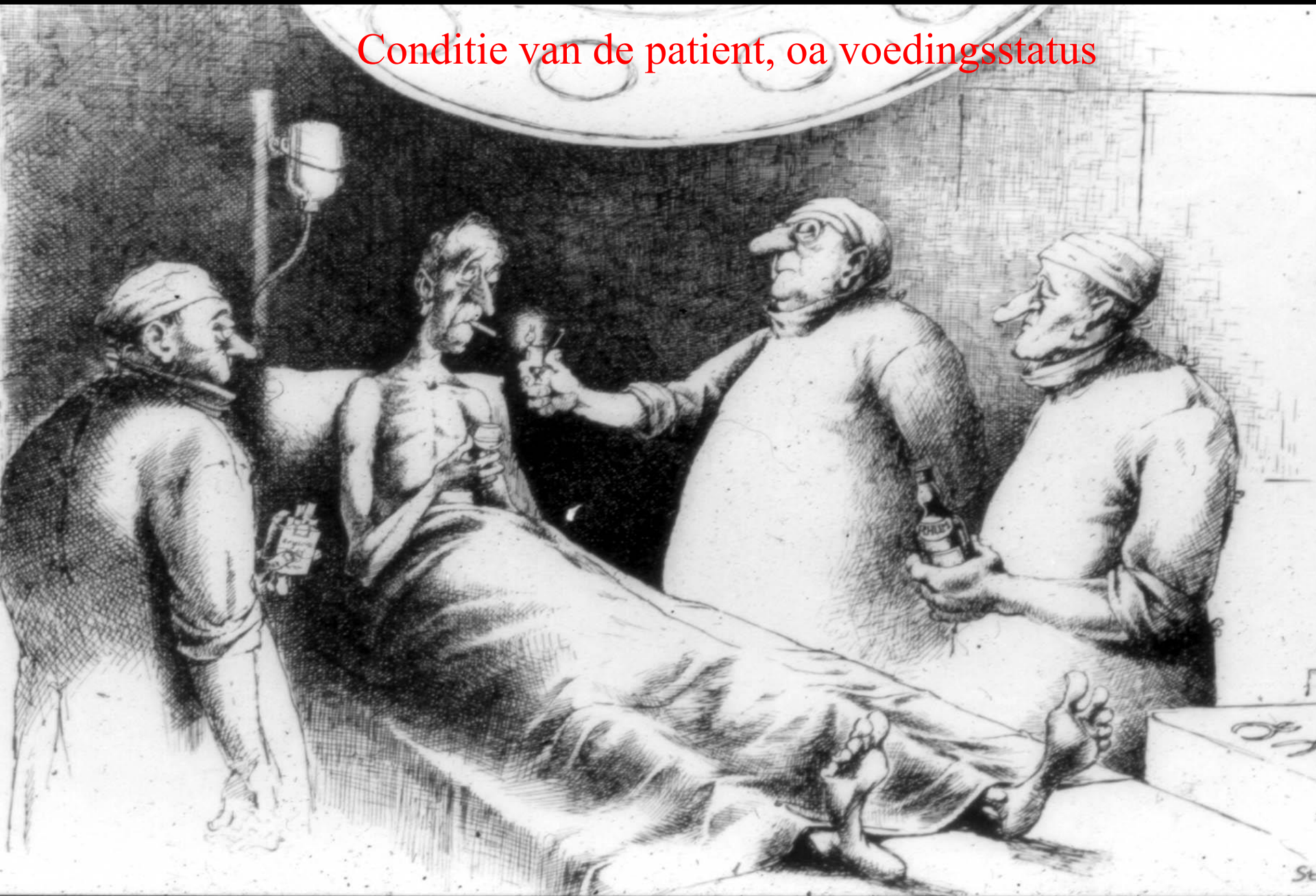
Transplantabel (T)

- alle chronische aandoeningen en reLT na 2 weken
- Bloedgroep, MELD, gewicht spelen rol

Niet-transplantabel (NT)

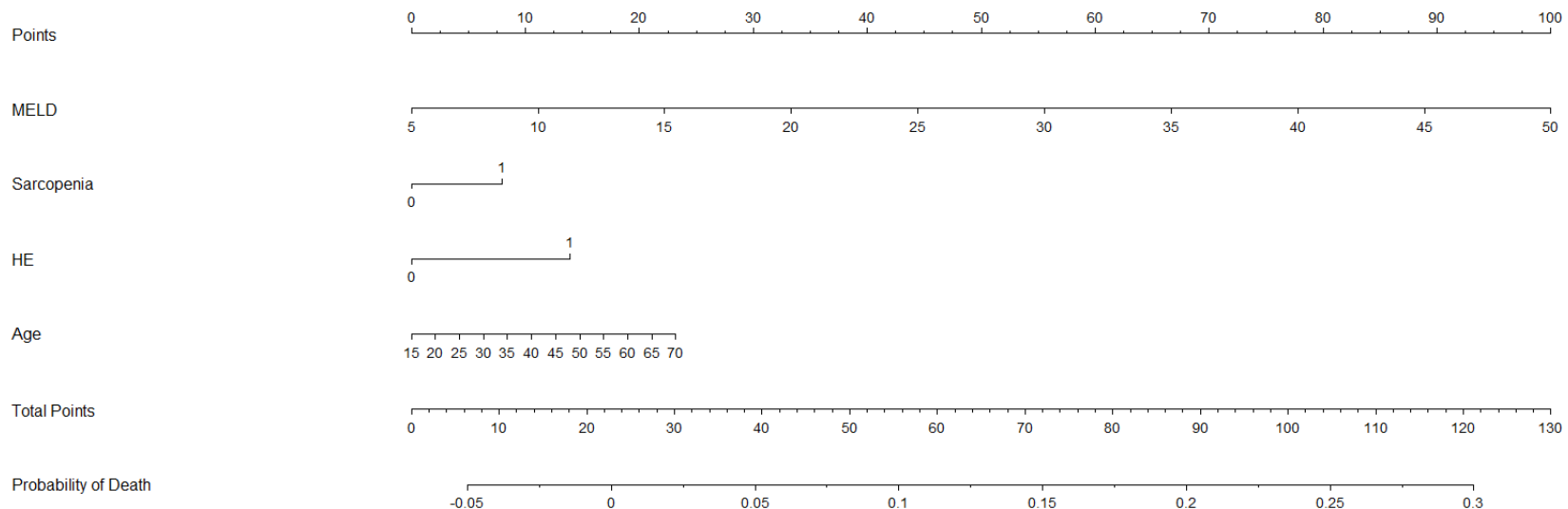
- ‘te goed of slecht voor LT’

## Conditie van de patient, oa voedingsstatus



# Sarcopenie en overleving op wachtlijst

- The discriminative performance of the MELD-Sarcopenia score (c-index 0.820) for three-month mortality was lower than MELD score alone (c-index 0.839). A model including sarcopenia and MELD score, hepatic encephalopathy before listing and recipient age yielded a c-index of 0.851.



Van Vugt JLA et al. [J Hepatol.](#) 2017 Dec 6. pii: S0168-8278(17)32474-1.  
doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.030. [Epub ahead of print]

## Andere factoren die kunnen leiden tot (N)SE

- Spontane Bacteriële Peritonitis (SBP)
- Voedingstoestand, 'frailty'
- Refractaire hepatische encefalopathie
- Hepato-pulmonaal syndroom met  $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg
- Milde portopulmonale hypertensie
- Ernstige vermoeidheid, slechte kwaliteit van leven
- Jeuk, vermoeidheid, fractures
- Groeivertraging bij kinderen
- Schade aan andere organen door lever (metabole ziekten)

# Ook nierTx bij LeverTx?

## NierTx bij LeverTx

- Niet bij hepatorenaal syndroom (herstelt na LeverTx)
- Overweeg alleen bij structureel nierfalen
  - (eerder chron nierfalen, eiwit en ery's in urine, diabetes, evt nierbiopsie)
- Dan goede uitkomst gecombineerde LeverNierTx
- Bij twijfel kan HU Niertx plaatsvinden binnen een jaar als voor de LeverTx op NierTx wachtlijst geplaatst

# Acuut-op- chronisch leverfalen (ACLF)



# AD vs ACLF en uitlokkende factoren

Chronic Liver Disease



No organ failure

Hepatitis/ cholestasis due to eg:

- Infection bact/viral/fungal
- Bleeding (e.g. varices)
- Drugs
- Alcohol
- Exacerbation original liver disease



Organ failure

Acute decompensation - Acute on chronic liver disease (ACLF)

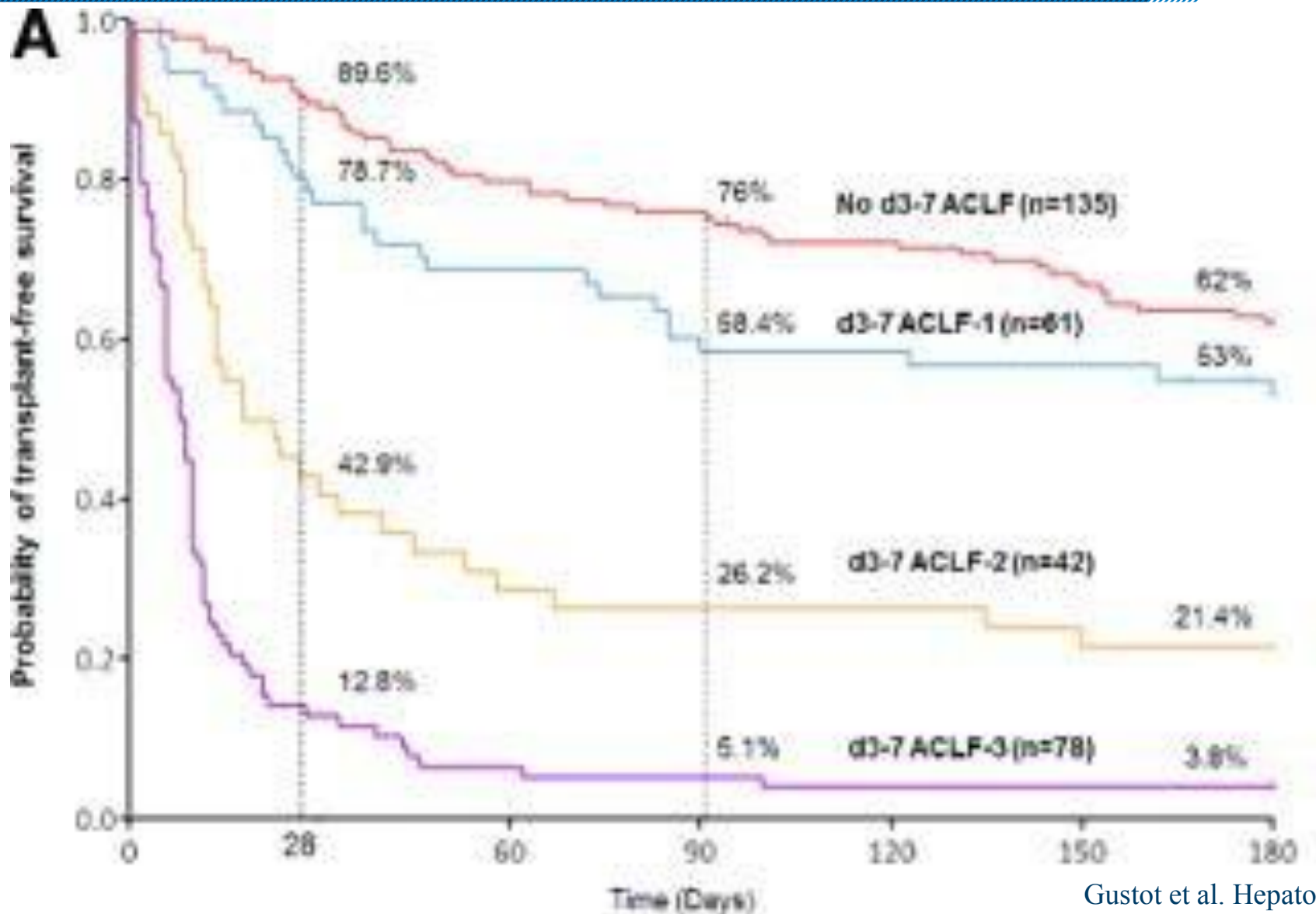
# ACLF en de CLIF-SOFA score voor prognose

## CLIF-SOFA Score

| Organ/system                            | 0     | 1              | 2                                   | 3                             | 4                                        |
|-----------------------------------------|-------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| Liver (TBil, mg/L)                      | <1.2  | ≥1.2 to < 2.0  | ≥2.0 to < 6.0                       | ≥6.0 to < 12.0                | ≥12.0                                    |
| Kidney (Cr, mg/dl)                      | <1.2  | ≥1.2 to < 2.0  | ≥2.0 to < 3.5                       | ≥3.5 to < 5.0                 | ≥5.0                                     |
|                                         |       |                | or use of renal replacement therapy |                               |                                          |
| Cerebral (HE grade)                     | No HE | I              | II                                  | III                           | IV                                       |
| Coagulation (INR)                       | <1.1  | ≥1.1 to < 1.25 | ≥1.25 to < 1.5                      | ≥1.5 to < 2.5                 | ≥2.5 or<br>PLT ≤ 20 × 10 <sup>9</sup> /L |
| Circulation (MAP, mmHg)                 | ≥70   | < 70           | DA ≤ 5 or DOB or Terlipressin       | DA > 5 or E ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1 | DA > 15 or E > 0.1 or NE > 0.1           |
| Lung PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | >400  | >300 ≤ 400     | > 200 to ≤ 300                      | > 100 to ≤ 200                | ≤ 100                                    |
| or SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>   | >512  | >357 to ≤ 512  | > 214 to ≤ 357                      | > 89 to ≤ 214                 | ≤ 89                                     |

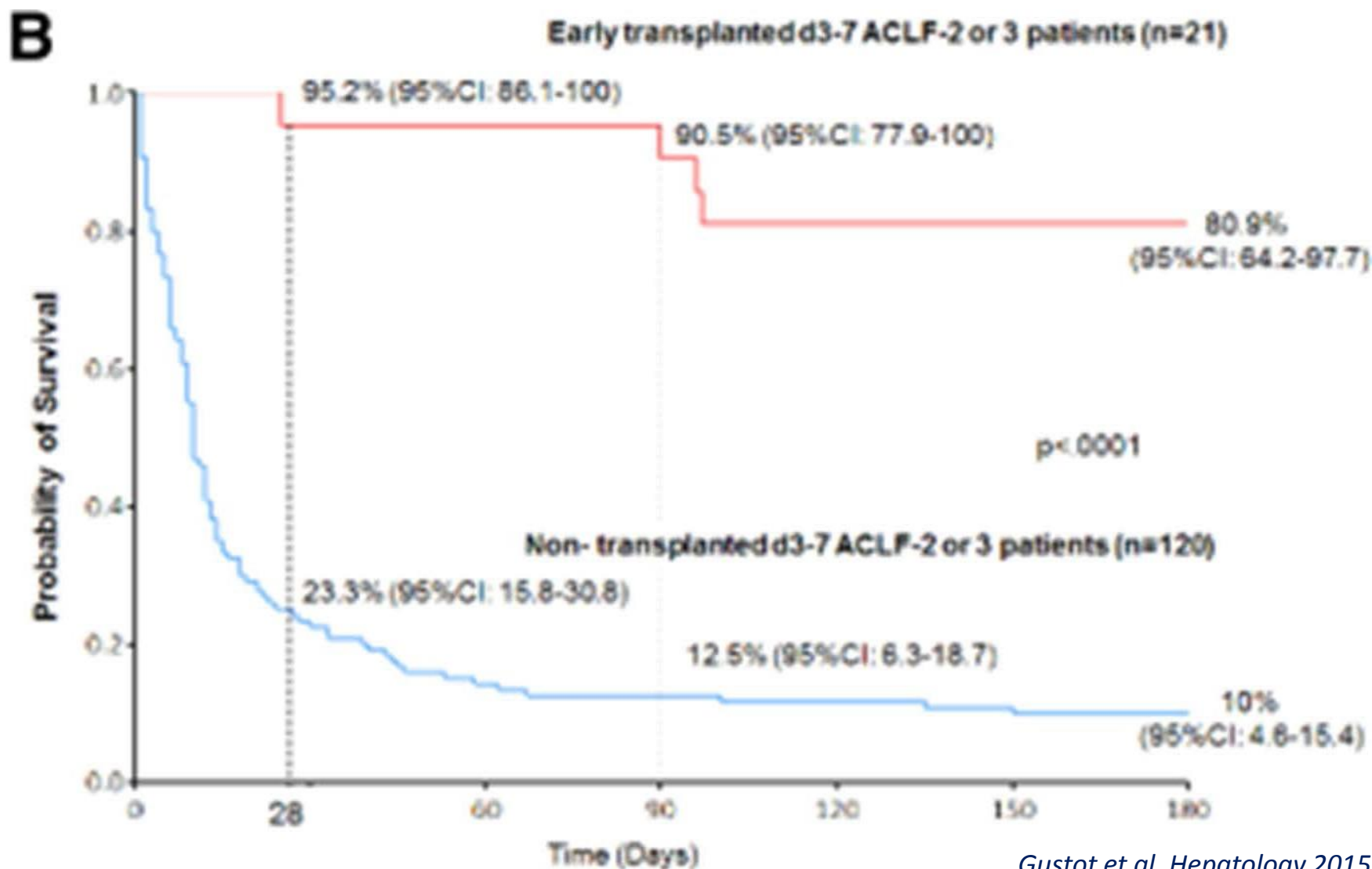
Morreau et al. Gastroenterology 2013

# Overleving afhankelijk van dag 3-7 ACLF score



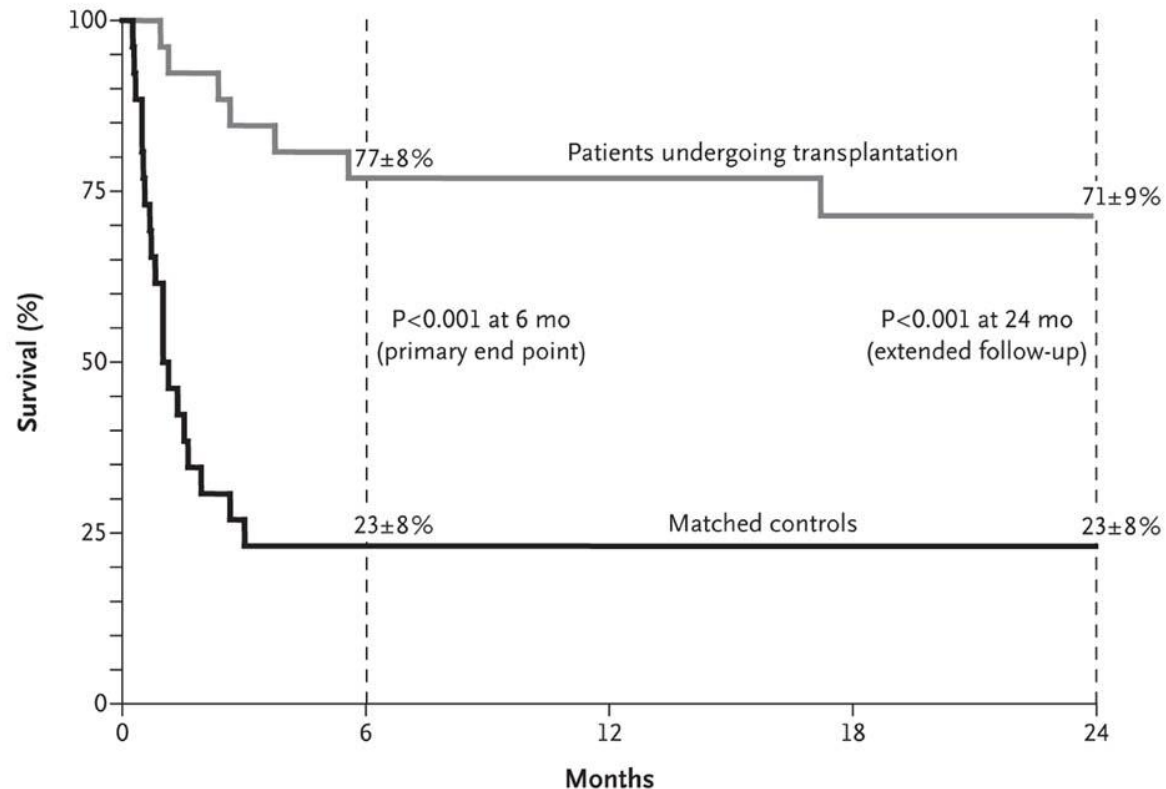
Gustot et al. Hepatology 2015

# OLT als ACLF na 1 week niet beter?



Gustot et al. Hepatology 2015

# OLT for alcoholic hepatitis: Kaplan–Meier Estimates of Survival in the 26 Study Patients and the 26 Best-Fit Matched Controls.



## No. at Risk

|                                     |    |    |    |    |    |
|-------------------------------------|----|----|----|----|----|
| Patients undergoing transplantation | 26 | 20 | 15 | 14 | 13 |
| Matched controls                    | 26 | 6  | 6  | 5  | 4  |

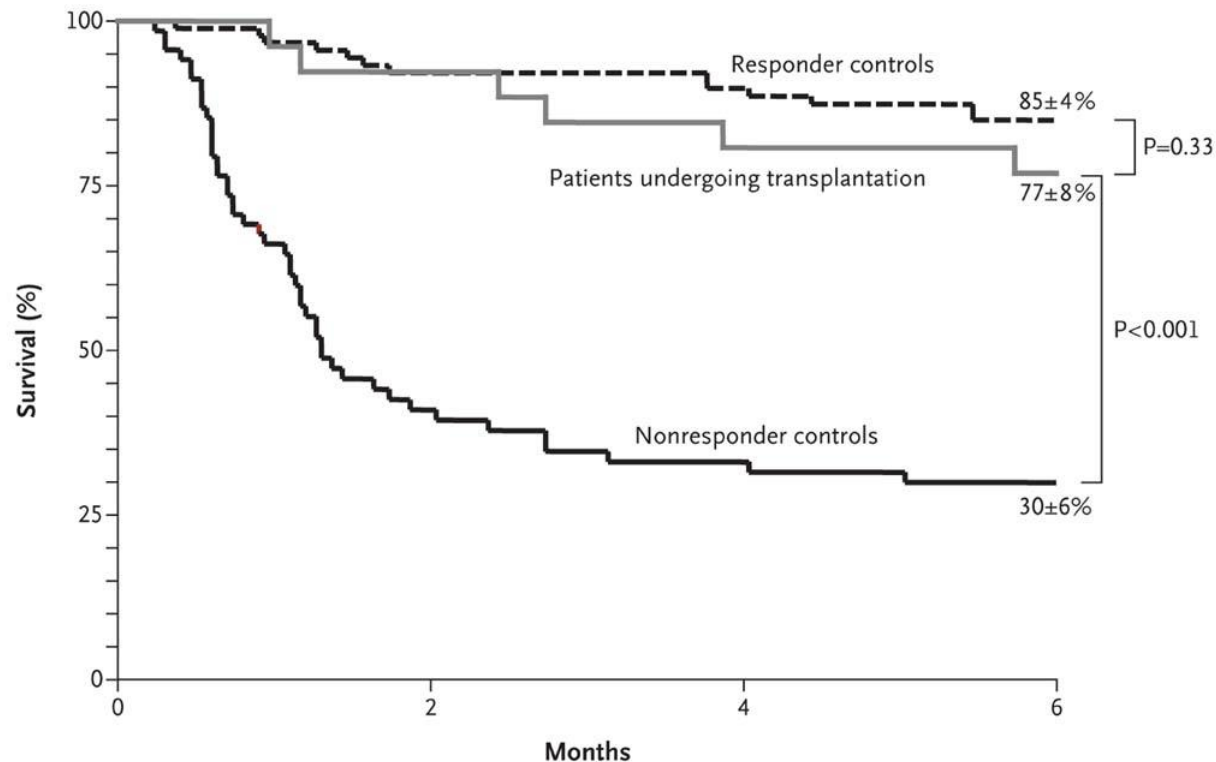
Mathurin P et al. N Engl J Med 2011;365:1790-1800



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE



# OLT for alcoholic hepatitis Kaplan–Meier Estimates of Survival among the 26 Study Patients and Randomly Selected Matched Controls.



## No. at Risk

|                                     |    |    |    |    |
|-------------------------------------|----|----|----|----|
| Responder controls                  | 92 | 77 | 75 | 71 |
| Patients undergoing transplantation | 26 | 21 | 21 | 20 |
| Nonresponder controls               | 69 | 21 | 21 | 19 |

Mathurin P et al. N Engl J Med 2011;365:1790-1800



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

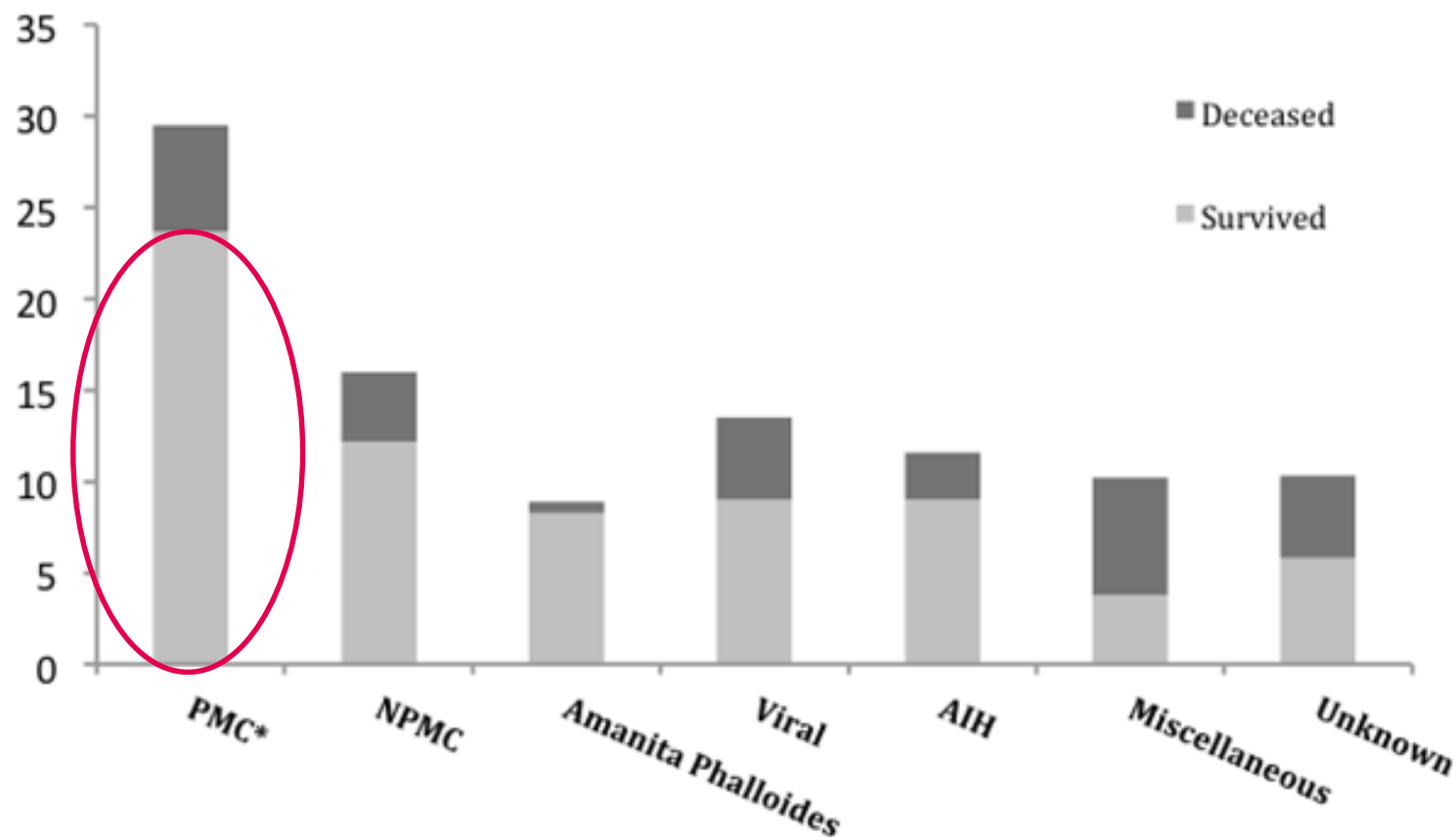
# Acuut leverfalen (ALF)

# Definities

- **ALI= acute liver injury** (Ernstige acute leverschade, 'Dreigend acuut leverfalen'): **INR>1.5** ,Transminasen en bilirubine verhoogd, maar **nog geen encefalopathie**, in afwezigheid van eerdere leverziekte <26 weken
- **ALF: acute liver failure= ALI MET hepatische encefalopathie**
- Acute presentatie Wilson en Budd-Chiari beschouwd als ALF indien hepatische encefalopathie aanwezig



# Acuut leverfalen in Nederland- etiologie, uitkomst

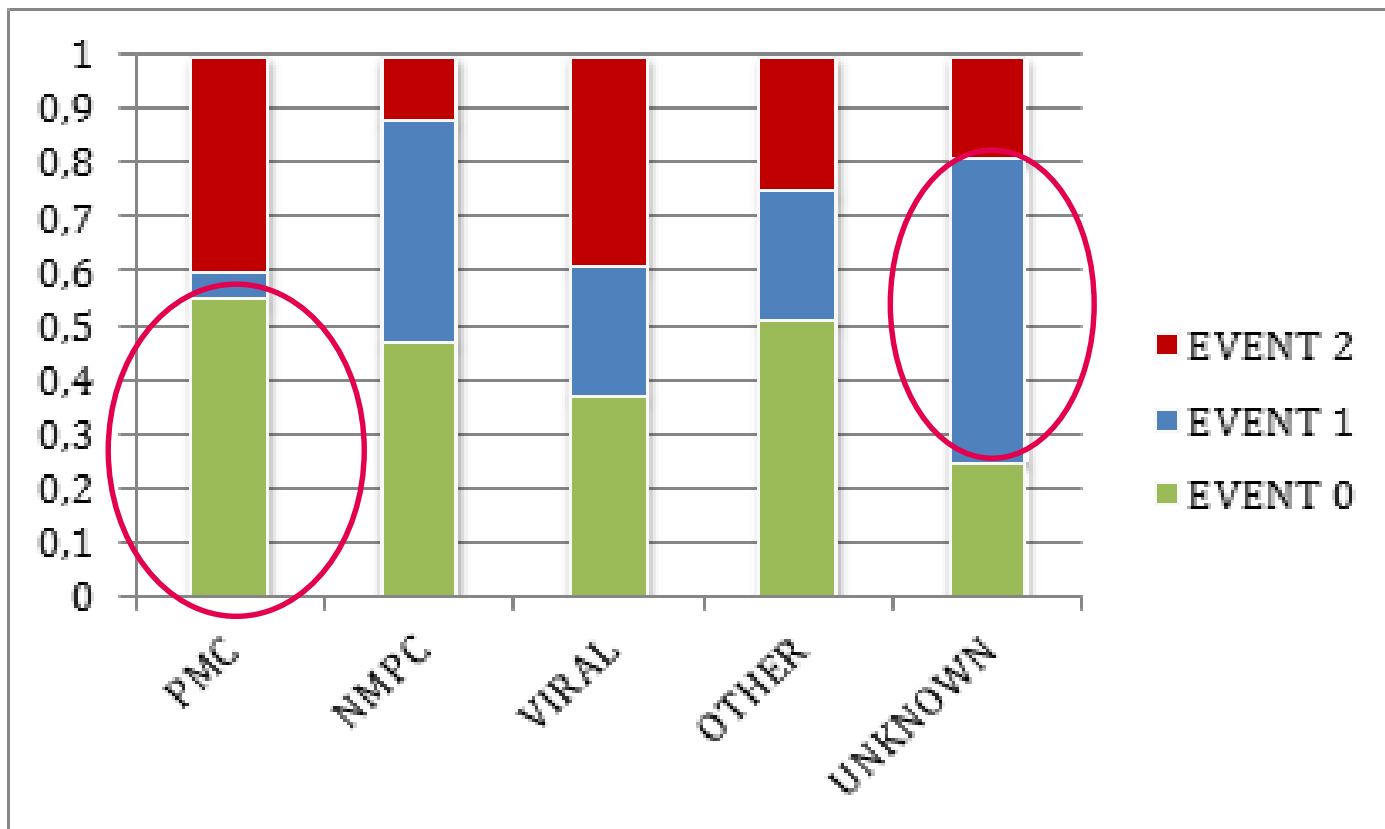


<sup>1</sup> Described as Percentages of Total Study Cohort.

\*Acetaminophen (PMC)

Ringers T et al. submitted

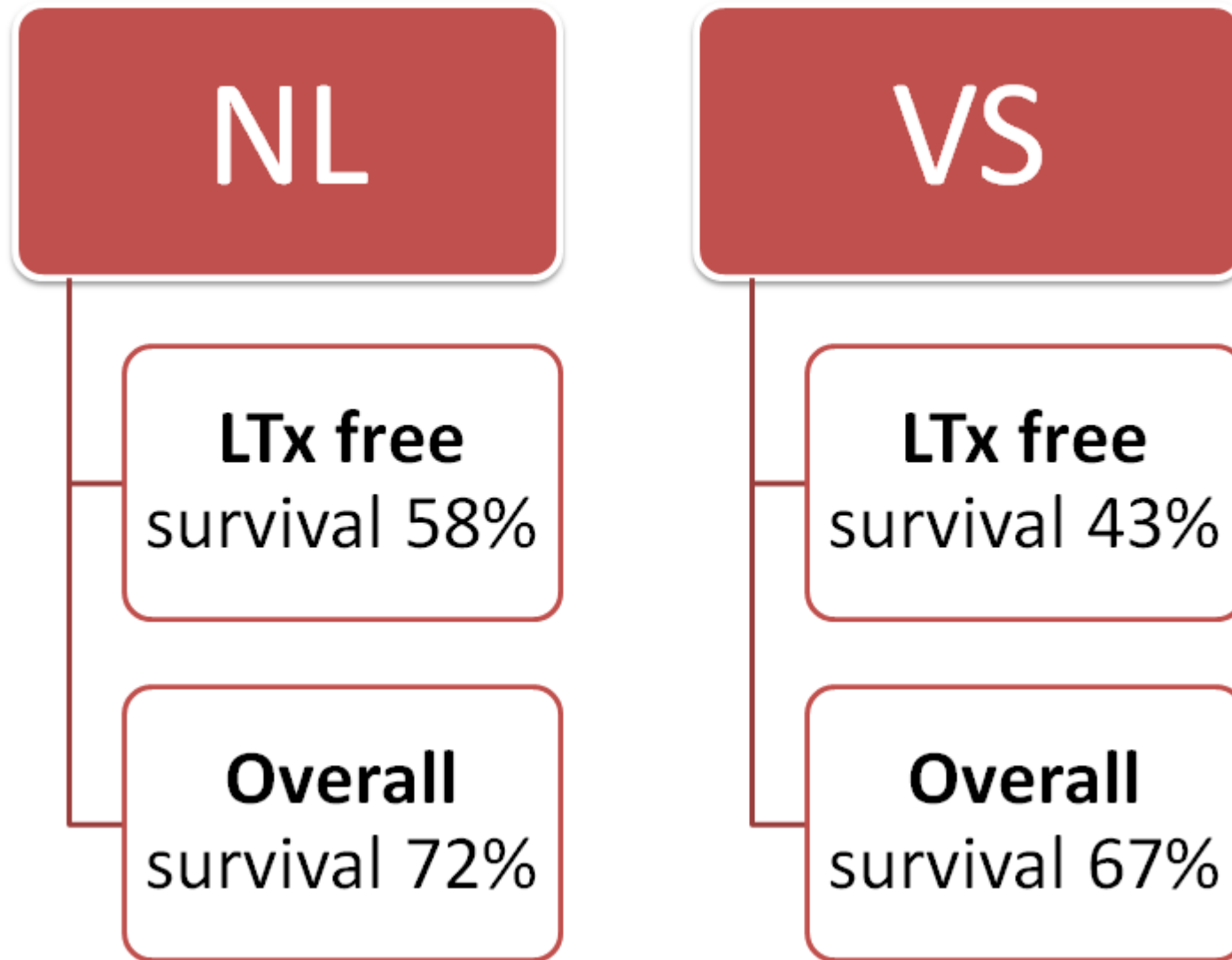
## Results – Competitive Risk Analysis (Nederland)



Event 0 = alive, Event 1 = LTx, Event 2 = dead no LTx

Ringers T et al. submitted

## Discussion– Survival



Ringers T et al. submitted

# Kings College Hospital criteria indicatie LT bij ALF

## Paracetamol

- pH < 7.30 na resuscitatie en >24h na inname
- Lactaat >3 mmol/l
- Of alle 3 van de volgende criteria:
  - HE graad 3
  - Kreatinine > 300  $\mu\text{mol/l}$
  - INR > 6.5

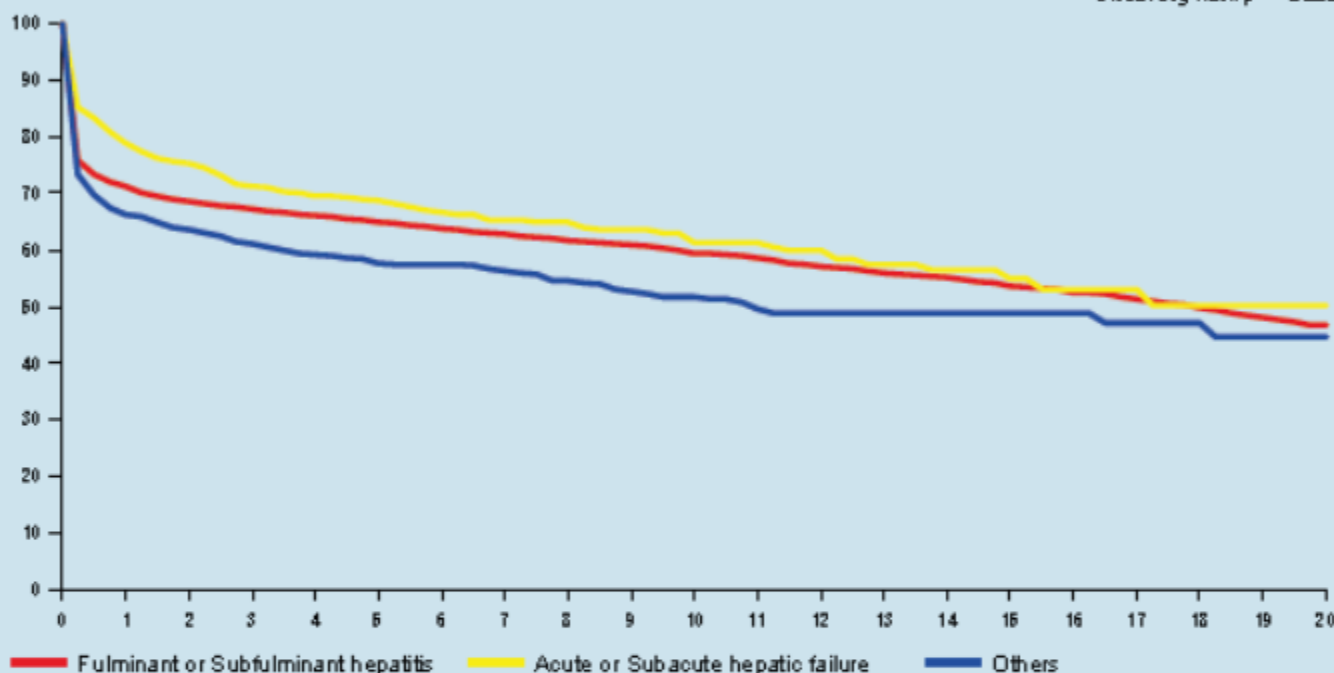
## Niet paracetamol

- INR > 6.5
- Of 3 van de volgende 5
  - Oorzaak onbekend of DILI
  - Leeftijd <10 of >40 jaar
  - Interval geel-HE >7 dagen
  - Bilirubine > 300  $\mu\text{mol/l}$
  - INR >3.5

## Patient Survival vs Acute Hepatic Failure

N = 8,836 (1988-2015)

Global Log Rank p = <0.0001



### Survival %

| Acute_Fulminant                     | 1 yr | 3 yrs | 5 yrs | 8 yrs | 10 yrs | 12 yrs | 14 yrs | 16 yrs | 18 yrs | 20 yrs |
|-------------------------------------|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Fulminant or Subfulminant hepatitis | 71%  | 67%   | 65%   | 62%   | 59%    | 57%    | 55%    | 52%    | 50%    | 47%    |
| Acute or Subacute hepatic failure   | 79%  | 71%   | 69%   | 65%   | 61%    | 60%    | 56%    | 53%    | 50%    | 50%    |
| Others                              | 66%  | 61%   | 58%   | 55%   | 52%    | 49%    | 49%    | 49%    | 47%    | 45%    |

### Number of exposed patients

|                           | Total | 1 yr | 3 yrs | 5 yrs | 8 yrs | 10 yrs | 12 yrs | 14 yrs | 16 yrs | 18 yrs | 20 yrs |
|---------------------------|-------|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Fulminant or Subfulminant | 7029  | 4366 | 3502  | 2917  | 2110  | 1668   | 1286   | 984    | 716    | 480    | 304    |
| Acute or Subacute hepatic | 704   | 436  | 303   | 243   | 147   | 103    | 81     | 48     | 21     | 13     | 6      |
| Others                    | 1103  | 588  | 372   | 260   | 153   | 101    | 67     | 44     | 31     | 19     | 13     |

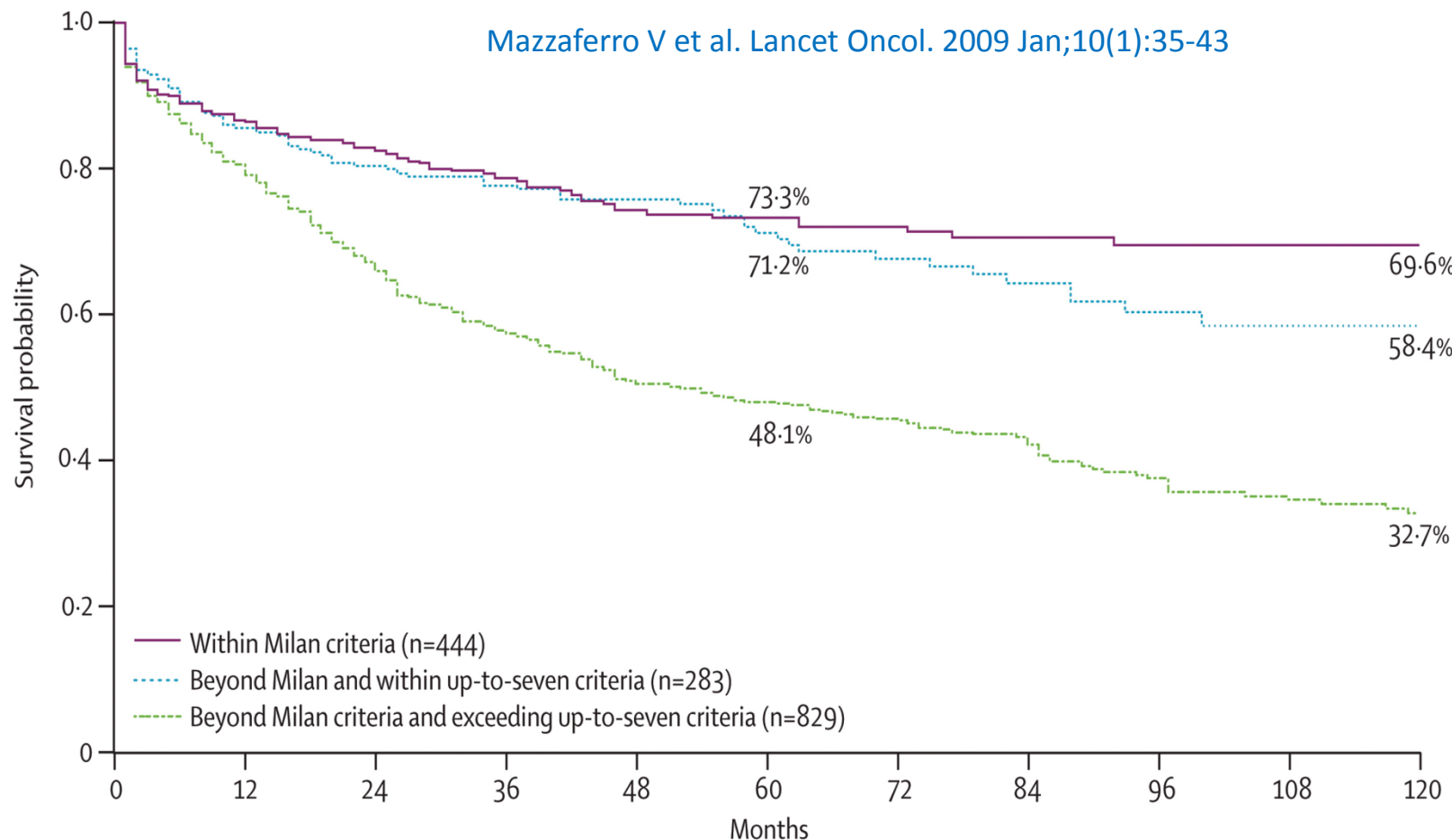
## Verwijzen patient met (dreigend) acuut leverfalen

- Tijdig contact met transplantatiecentrum
- Zo mogelijk vroegtijdig overplaatsen
- Bij graad 3/4 encefalopathie geintubeerd
- Infuus glucose en acetylcysteine, evt noradrenaline
- Bewaakt, meestal MICU

# HCC en andere maligne tumoren

- Verwijzen naar multidisciplinair zorgpad primaire levertumoren (Poli < 1 week, behandeling < 3 weken)
- OLT overwegen als
  - binnen Milaan criteria (1x<5cm, max 3x<1 cm) en
  - geen resectie mogelijk (functie, portale hypertensie)
  - geen macro-vaatinvasie en extrahepatische tumor
  - geen contra-indicaties tegen OLT
- RFA/ TACE/ TARE tijdens opwerken en op wachtlijst
- OLT ook te overwegen na down-staging tot binnen Milaan-criteria. Rol AFP en imaging.





## Patients at risk

|                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Within Milan criteria           | 444 | 340 | 278 | 219 | 176 | 140 | 124 | 94  | 71 | 71 | 71 |
| Beyond Milan within up-to-seven | 283 | 217 | 173 | 137 | 121 | 90  | 68  | 57  | 44 | 32 | 32 |
| Exceeding Milan and up-to-seven | 829 | 593 | 429 | 323 | 250 | 202 | 155 | 120 | 87 | 66 | 48 |

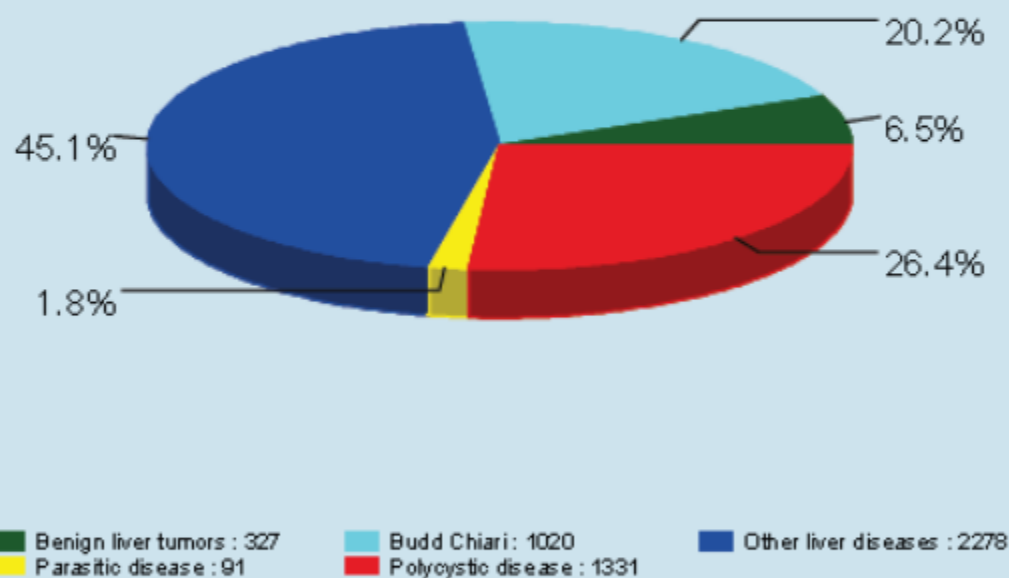
# Cholangiocarcinoom (CCA)

- Hilair < 3 cm
- Opwerken binnen protocol CCA-OLT
- Geen lokalisaties buiten lever, geen resectie mogelijk
  - CT, MRI, PET, EUS, PA
  - Audit andere 2 centra
  - Proeflaparotomie
- Dan wachtlijst OLT met MELD=38
- Mayo Clinic en USA elders 70% 5-jaars overleving
- Rol adjuvante therapie?

# Benigne leverRIPs

## Other Liver Disease as Primary Disease in Europe

N = 5,047 (1988-2015)



### Details of Other liver diseases :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Other liver diseases     | 2246 |
| Polycystic disease       | 1331 |
| Budd Chiari              | 1020 |
| Benign liver tumors      | 327  |
| Parasitic disease        | 91   |
| Hepatopulmonary syndrome | 18   |
| TPN-induced cholestasis  | 11   |
| Microangiopathy          | 1    |

## Polycysteuze leverziekte

- Met niercysten (ADPKD), hypertensie, nierfalen
- Zonder niercysten (PCLD)
- Vrijwel nooit leverfalen, wel mechanische problemen
- Vele malen dd kleine porties eten, gewichtsverlies
- Geen oestrogenen, Octreotide helpt soms iets
- Kwaliteit van leven goed na LTx (+/- NTx)
- Afwegen tegen risico's OLT vs van Fenestratie/resectie/scleroseren

# Metabole (lever)ziekten

# Metabole leverziekten bij volwassenen

## Vaker

- Hemochromatose (primair/ secundair)
- Ziekte van Wilson
- Alfa-1 antitrypsine deficiëntie (LUMC= ERN centrum)

## Minder vaak

- Primaire hyperoxalurie type 1 (eerst lever, dan nier)
- Cystische fibrose (mucoviscoidose) (met long? pancreas? infecties)
- Crigler-Najjar
- Ernstige BRIC 1 en 2, PFIC3
- TTR amyloidose
- Bij kinderen diverse metabole ziekten

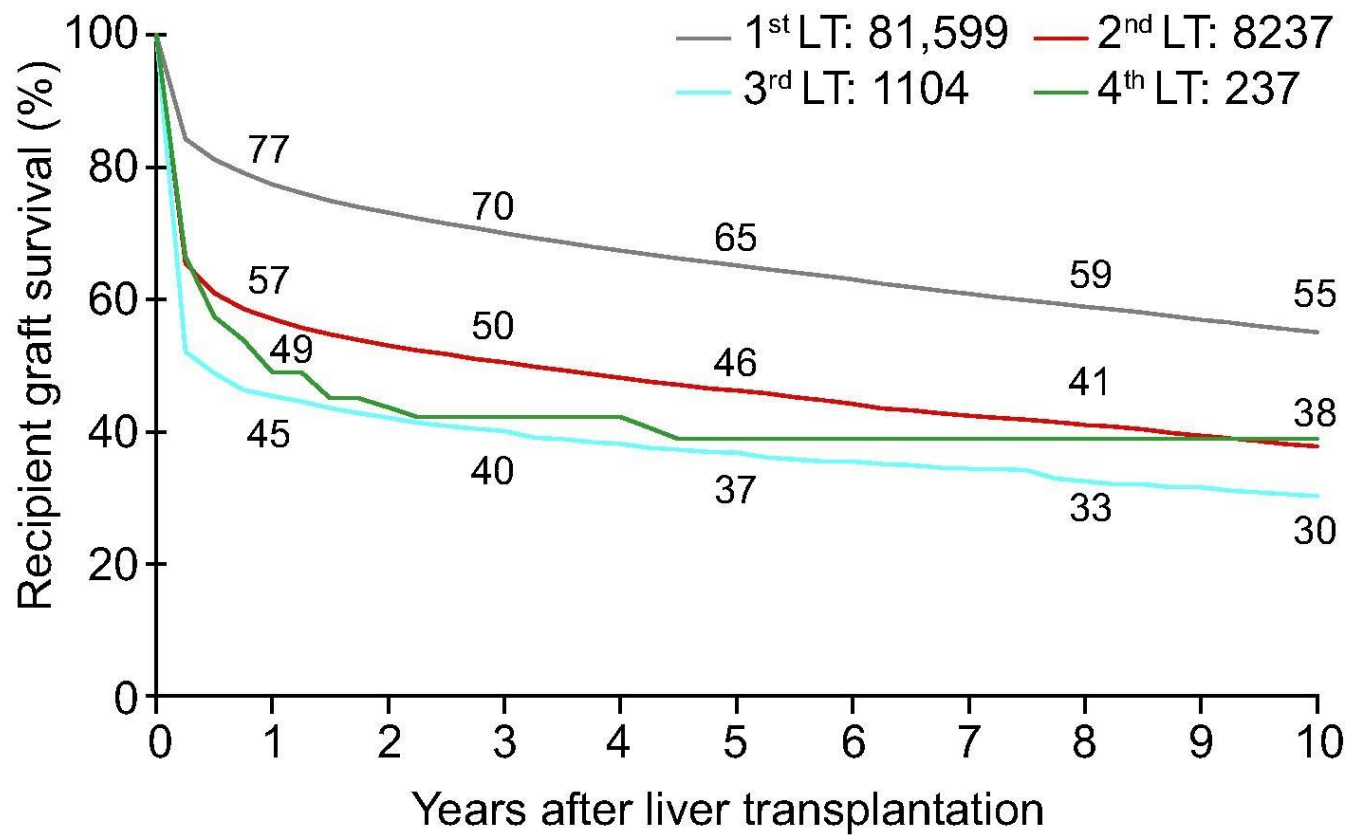
# Retransplantatie



## Indicaties voor re-OLT

- Primaire Non-Functie (PNF)
- Arteria Hepatica Thrombose (HAT)
- Vena Portae- of levervene thrombose
- Small-for-size (zelden reOLT nodig)
- Onbehandelbare galwegstricturen (mn NAS/ITBL)
- Terugkeer van ziekte (HCV, PSC, etc)

1-jaars overleving bij vroege (HU) reOLT is 50%, late retx 80% (bij NAS)



# Geoxygeneerde Machinepreservatie in LUMC verbeteren van levers/ viability testing



[levertransplantatie@lumc.nl](mailto:levertransplantatie@lumc.nl)

071-5269111

- Cirrose: Geel, ascites, INR verhoogd, laag albumine, encefalopathie, MELD >14
- Cholestase (PSC)
- HCC: niet buiten lever of PVT
- ALF, ACLF
- Metabool
- ADPKD, PLCD, BCS, etc.



# Quiz

- 57-jarige man, chron HBV met cirrose
- St na SBP, behandelbare ascites
- gr 1 encefalopathie
- Bili 80, ASAT 90, ALAT 110, INR 1.7, HBsAg+, HBV-DNA log 6
- Chinees, spreekt geen NL, alleenstaand
- geen medicatie

# Quiz

- 52-jarige man, postalcohol cirrose, 8 mnd droog
- Refractaire ascites, geen encefalopathie, icterus
- Matige voedingstoestand
- MELD 18
- Goed 'steunsysteem'
- VG: hypertensie, 1 jaar geleden stent in coronairstenose



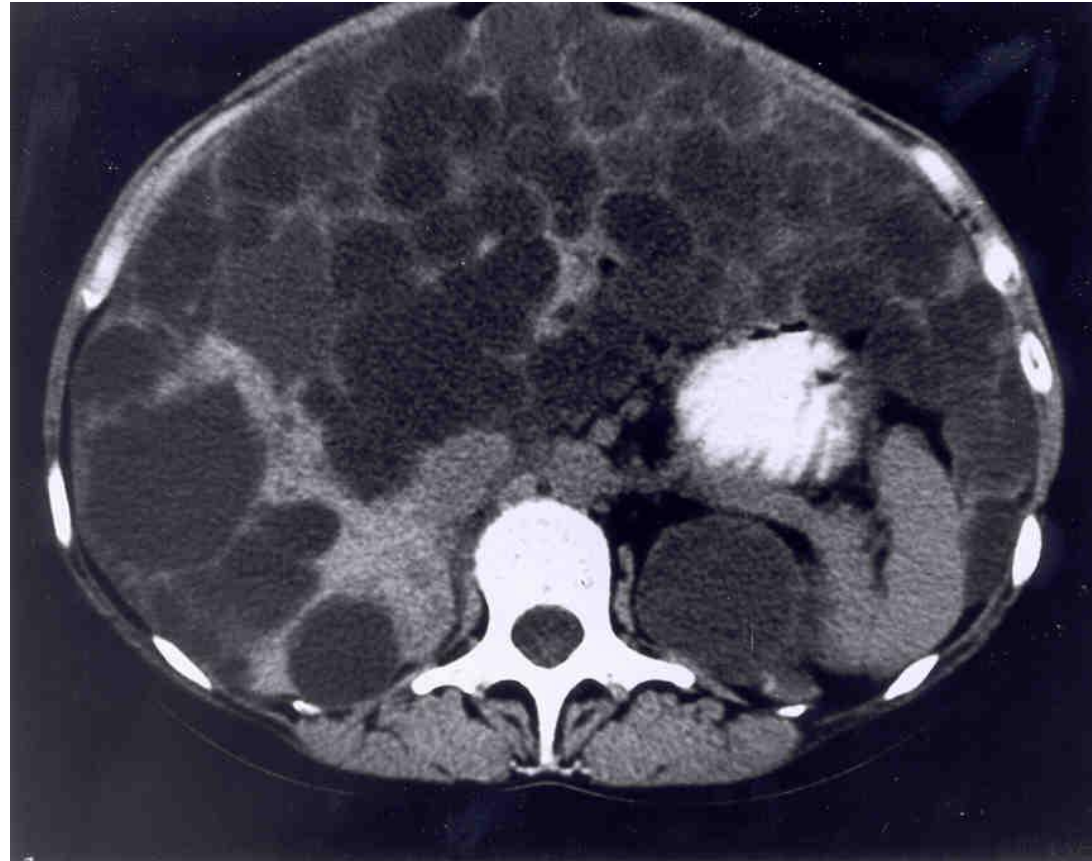
# Quiz

- Vrouw 33 jaar
- Vol gevoel
- Leverfunctie en AFP normaal
- Geen cirrose, geen etiologie als HBV,HCV,Alcohol,HHE, etc
- HCC ?
- OLT ?



# Quiz

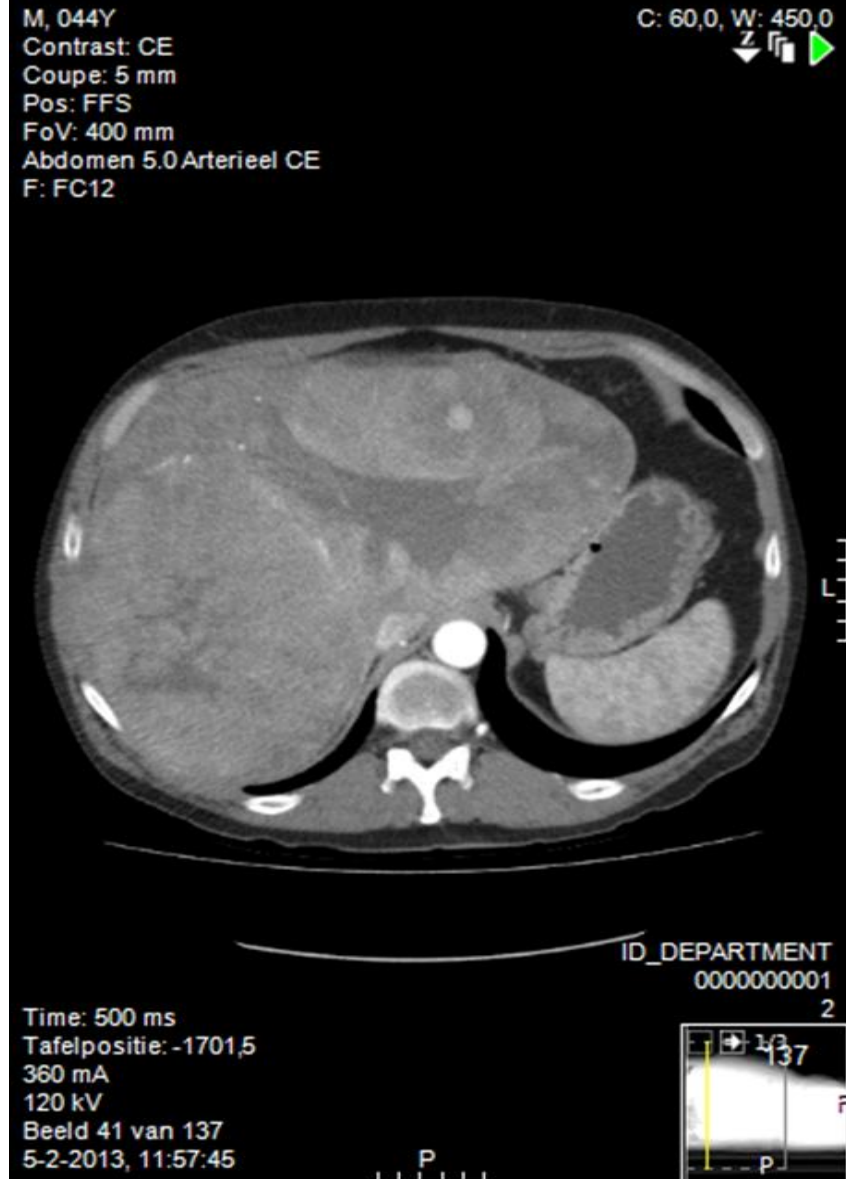
- Vrouw 35 jaar
- Vol gevoel
- Kan maar weinig eten, valt af
- Leverfunctie normaal
- Nierfunctie normaal
- Diagnose?
- Beleid?





# Irresectabel adenoom

- Risico OLT versus risico HCC/ bloeding
- In dit geval OLT
- PA: adenoom met
- goed-gedifferentieerd HCC



# Budd-Chiari syndroom

- Vrouw 23 jaar
- Plotseling , Varicesbloeding, Leverfalen
- Lab: INR 3.5, bili 150, ASAT en ALAT x5, AF en GGT x3, Serologie negatief
- Echo: hepatomegalie, geen levervenen te zien, regeneratienoduli, Lobus caudatus hypertrofie
- Onderzoek thrombofilie
- Diuretica, ontstollen
- PTA, stent, thrombolyse
- TIPS
- Levertransplantatie
- EASL clinical practice guidelines
- vascular liver diseases

