

TRANSPLANT HEPATIC: SPANIA VS REPUBLICA MOLDOVA – SCHIMB DE EXPERIENȚĂ

Adrian Hotineanu¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Angela Peltec² – conf. univ., dr. șt. med.,
Lluís Castells⁵ – dr. șt. med.,
Grigorii Ivancov¹ – doctorand,
Natalia Taran³ – cercet. șt., dr. șt. med.,
Elena Moraru⁴ – lector,
Sergiu Ursul⁴ – asist. univ.,
Victor Cojocaru⁴ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Vladimir Hotineanu¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

¹Catedra de chirurgie nr. 2, ²Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, ³Laboratorul de gastroenterologie, ⁴Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, ⁵Unitatea Hepatologică, Departamentul de Medicină Internă, Hospital Vall d’Hebron, Universitatea din Barselona, Spania
tel. +373 22403529, +373 79435493, apeltec@yahoo.com

Rezumat

Transplantul de organe este una dintre cele mai mari povești de succes medicale ale secolului XX și este singura metodă de tratament ce salvează viața în stadiul terminal al insuficienței de organe. Spania este o țară cu cel mai eficient sistem de transplan în Europa. Evaluarea comparativă a indicațiilor principale pentru transplant de ficat, indicilor mortalității în transplant hepatic, datelor privind supraviețuirea în funcție de caracteristicile donatorilor și recipienților și, datele privind transplantul hepatic de la donator viu a permis analizarea experiențelor pozitive a practicilor europene. Analizând punctele forte ale sistemului spaniol de transplant de ficat, cum ar fi rata ridicată de donare și, ca o consecință a acestui

fapt, activitatea de transplant de ficat mare, este necesar să utilizăm experiențe spaniole pentru a crește rata de donare ce va avea un impact asupra activității de transplant în Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, indicații, supraviețuire, mortalitate

Summary. Liver transplantation: Spain vs Republic of Moldova - exchange of experience

Organ transplantation is one of the great medical success stories of the 20th century and is the only life-saving treatment for end-stage organ failure and many conditions. Spain is a country with the most efficient system of transplantation in Europe. Comparative evaluation of main indications for liver transplantation, liver transplant mortality indices, and data on survival according to the characteristics of donors and recipient and data on living donor liver transplantation allowed analysis of positive experiences of European practices. Analyzing the strong points of Spanish liver transplant system such as the high organ donation rate and, as a consequence of this, the high liver transplant activity, it is necessary to utilize the Spanish experience for increasing donation rates, which will have positive impact on transplant activity in Republic of Moldova.

Key words: liver transplantation, indications, survival, mortality

Резюме. Трансплантация печени: Испания vs Республика Молдова - обмен опытом

Трансплантация является одним из величайших медицинских достижений XX-го века и считается единственным методом лечения, который спасает жизни пациентов при терминальной стадии недостаточности органов. Испания является страной с самой эффективной системой трансплантации в Европе. Сравнительный анализ основных показаний для пересадки печени, показатели смертности, данные по выживанию в соответствии с характеристиками доноров и реципиентов, и данные в отношении трансплантации печени от живого донора позволило использовать положительный опыт европейской практики. Анализируя преимущества испанской системы трансплантации печени, такие как высокий уровень донорства и, как следствие, большая трансплантационная активность, необходимо использовать испанский опыт для улучшения показателей донорства, что окажет положительное воздействие на трансплантационную активность в Республике Молдова.

Ключевые слова: трансплантация печени, показания, выживаемость, смертность

Introducere

Transplantul de organe este una dintre cele mai mari povești de succes medicale ale secolului XX și este singura metodă de tratament ce salvează viața în stadiul terminal al insuficienței de organe. După datele Newsletter Transplant 2014 (3), până la sfârșitul anului 2014, peste 70 000 de pacienți din Uniunea Europeană (UE) au fost în așteptarea unui rinichi, ficat, inimă, plămâni, pancreas sau transplant intestinal. În fiecare zi, 12 pacienți pe lista de așteptare

mor datorită faptului că nu există nici un organ disponibil. Durata mare de așteptare a organului / țesuturilor poate duce la deteriorarea stării pacientului sau la moartea pacienților înainte de transplant. Din an în an numărul de organe transplantate este în creștere. Aproape 7.000 de transplanturi de ficat sunt efectuate în fiecare an în Europa (1) (în 2013 - din 31165 pacienți transplantați - 7173 au suportat transplant hepatic (3,6% de la donatori vii) (3) (Figura 1).

Spania este o țară cu cel mai eficient sistem de

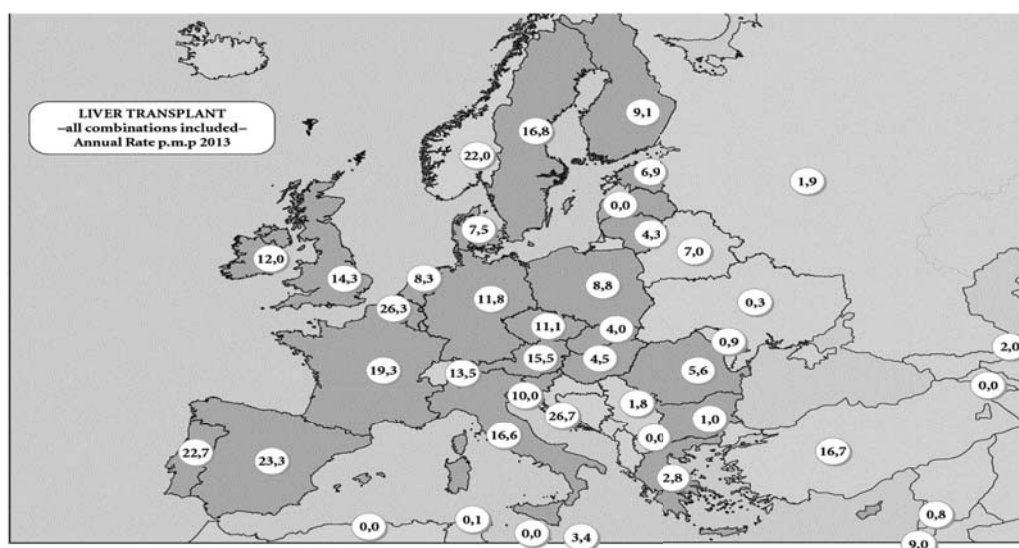


Figura 1. Rata anuală a transplantului de ficat în Europa din 2013 (calculată pe un milion de populație) [International figures on donation and transplantation - 2013 Newsletter transplant 2014. Vol. 19, N 1, september 2014]

transplan în Europa. Transplantul de ficat a început în Spania în 1984. Doctorii *Margarit & Jaurrieta* de la Spitalul Bellvitge (Barcelona) au efectuat primul transplant de ficat. Din acel moment în Spania, mai mult de 20.000 de pacienți au efectuat transplant de ficat (mai mult de 1000 – anual) (3) (Figura 2). Există 25 de echipe de transplant (1/1850000 locuitori), două dintre ele pediatrice. Conform Registrului de Transplant Mondial (4) - circa 20.000 de operații de transplant de ficat sunt efectuate anual în lume și între 5 - 6% din intervenții au loc în Spania - este o realizare (populația spaniolă reprezintă doar 0,7% din populația lumii). Activitatea maximă a fost înregistrată la Spitalul La Fe (Valencia), cu 2084 transplanturi (mai mult de 100 de ani).

Programul de transplant hepatic începe în Republica Moldova în 2013. Echipa de transplant de ficat din Republica Moldova se găsește într-o colaborare strânsă cu colegii din echipa de transplant din România. **În cadrul proiectului** Twinning „*Strengthening The Transplant Agency Of The Republic Of Moldova And Support In Legal Approximation In The Area Of Quality And Safety Of Substances Of Human Origin*” finanțat de EuropeAid Co-operation Office - EuropeAID echipa de transplant hepatic din Republica Moldova, condusă de profesorul universitar Vladimir Hotineanu în februarie 2015 a revizuit protocoalele clinice pe transplant hepatic, fiind asistați de experți din Spania (echipa de transplant de ficat din spitalul universitar Hospital Vall d'Hebron din Barcelona, condusă de prof. Charco Ramon) și România (echipa de transplant de ficat din Institutul Clinic Fundeni București, condusă de profesorul Irinel Popescu). Analiza comparativă a activității centrului de transplant din Barcelona și celui din Republica Moldova a fost la baza acestei lucrări.

Indicații principale pentru transplant de ficat

În Uniunea Europeană ciroza este cea mai frecventă indicație pentru transplant hepatic (52%), etiologia virală reprezintă 21% din cazuri (13% - infecția cu virusul hepatitei C (VHC) și 7% - infecția cu virusul hepatitei B (VHB)). Ciroza cauzată de abuzul de alcool - 19%. Combinația cirozei virale și abuzului de alcool reprezintă 3% din cazuri, din care 2% au avut HCV și alcool.

Ciroza este urmată de trei indicații majore: tumori hepatice primare (14%, din care 12,1% - carcinomul hepatocelular), boli colestatice (11%), și insuficiență hepatică acută (8%, din care 2% sunt legate de viruși). Boala colestatică include ciroza biliară primară (6%) și atrezia biliară extrahepatică (4%). Colangită sclerozantă primară reprezintă 4% din cazuri. Atrezie biliară este cea mai frecventă indicație (57%), în populația pediatrică, urmată de boală metabolică

(19%). Boala metabolică reprezintă 6% din indicații, urmată de trei indici de frecvență egală (1%): boala Wilson, deficit de alfa-1-antitripsină și hemocromatoza. Tumori secundare (în special carcinoid), sindromul Budd Chiari și tumori hepatice benigne (boală polichistică) reprezintă doar 1% din indicații.

Indicațiile principale pentru transplant de ficat au fost semnificativ schimbate cu timpul. Înainte de 1980 cancerul reprezentau 50% din indicații, în anii nouăzeci acestea au scăzut dramatic până la 10%, înainte de a relua o creștere lineară din 2000, în prezent reprezentând mai mult de 20% din cazuri. Insuficiență hepatică acută a devenit o indicație recunoscută pentru transplant de ficat. În ultimii 10 ani, două grupuri de indicații au arătat o creștere: tumorile hepatice primare (16%), în special carcinom hepatocelular, și ciroză (53%), din care alcoolică - 20%. În același timp, colangita sclerozantă primară este indicația principală în grupul de boli colestatice (Figura 3).

În evidența echipei de transplant de ficat din Republica Moldova se află 10 pacienți transplantați în Moldova și 22 în alte centre de transplant (România - 9, Italia - 5, Belarusia 3, Belgia - 2, Cehia - 2, Turcia - 1). La 58% din pacienți transplantați în Moldova indicația a fost infecția cu virusul B și D, 20% - carcinomul hepatocelular pe fondal de infecția virală B și D. La cei transplantați în alte centre - la 47% indicația de transplant a fost infecția cu virusul B și D.

Indicația de bază de transplant la echipa de transplant de ficat din spitalul universitar Hospital Vall d'Hebron din Barcelona a fost infecția cu virus C și abuz de alcool.

Mortalitatea în transplantul hepatic

Până în 2000 supraviețuirea pacienților la o lună, 3 și 6 luni a constituit 90%, 85% și 82%, după 2000 ratele de supraviețuire a crescut dramatic pentru a ajunge la 94%, 91% și 88%, respectiv (1). Perioada critică post transplant este în primele 6 luni (46% din decese și 65% de retransplantări au loc în termen de 6 luni de la transplant hepatic. În 49% din cazuri retransplantul este indicat în prima lună după transplant primar și 25% din decese după transplant se întâmplă în prima lună după transplant. Principalele cauze de deces la 18186 pacienți (1) (aproximativ 23%) care au murit după transplant de ficat primar sau retransplant au fost: (1) insuficiența multiplă de organe și complicații cerebrovasculare, cardiovasculare, pulmonare și renale (29%); (2) recurența bolii primare (20%), mai ales cancerul (11%); (3) sepsis (18%) cea mai mare parte bacteriană (9%); (4) complicații tehnice (5%), cea mai mare parte hemoragie și complicații vasculare (3%); și (5) rețet (4%) mai frecvent cronic (3%). Decese intra-operatorii și non-funcția primară a grefei au reprezentat 3% din totalul deceselor. Datele

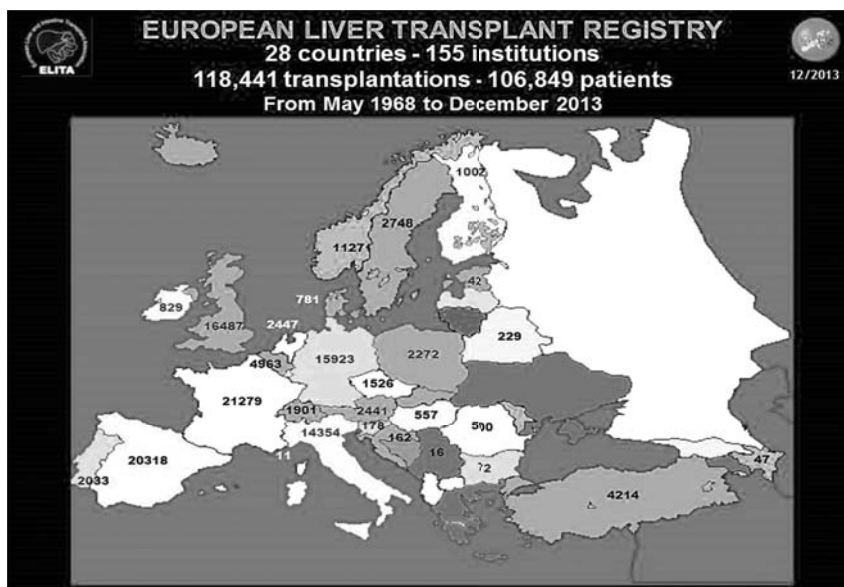


Figura 2. Numărul total de pacienți cu transplant de ficat până în decembrie 2013 în Europa [World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org/>]

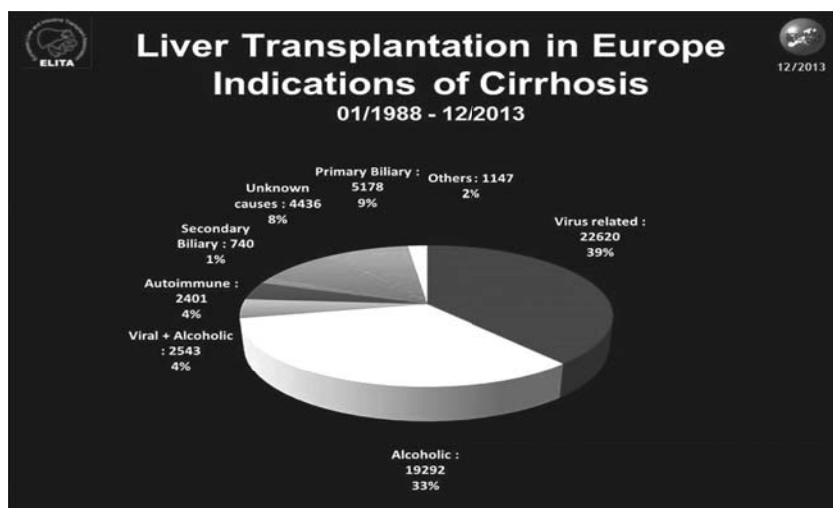


Figura 3. Indicațiile transplantului hepatic în Europa [World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org/>]

din ultimii 10 ani arată o scădere a mortalității globale (16%) (1).

Supraviețuirea la 0, 3 și 6 luni a pacienților după transplant din Republica Moldova a constituit 80%. Un caz de retransplant (în prima lună după transplant primar) cauzat de complicația vasculară (tromboza arterei hepatice). Un deces cauzat de complicații cerebrovasculare și un caz – cauzat de sepsis (în prima lună după transplant).

Supraviețuirea în funcție de caracteristicile donatorilor și recipientilor. Caracteristicile donatorilor

Majoritatea donatorilor din UE au fost bărbați (59%). Șaptezeci și șase la sută au fost mai tineri de 55 ani, în timp ce 11% au fost mai în vârstă de 65 de ani. Un procent tot mai mare de organe provine de la donatori cu vârsta peste 60 ani (1% în 1989, 15% în

1999 și 29% în 2009), ce este cauzat de discrepanța între numărul de pacienți de pe lista de așteptare, care este în permanentă creștere și pulul relativ stabil de donatori (Figura 4).

Analizând donatorii din Republica Moldova: din donatorii vii - 71% au fost bărbați, din donatorii cadaverici 50% - bărbați. Optzeci și șase la sută din donatori vii au fost mai tineri de 55 ani, din donatori cadaverici – numai 33% au fost mai tineri de 55 ani, peste 60 de ani au avut – 17% din donatori cadaverici.

Vârsta recipientului

Ratele de supraviețuire este de 74% pentru adulți cu vârsta cuprinsă între 16-45 ani, 70% - pentru cei cu vârsta cuprinsă între 46-60 de ani, iar 64% pentru cei mai în vârstă de 60 ani (5). Cu toate acestea, vârsta medie a recipientilor de transplant a crescut constant în ultimul deceniu, așa dar pacienții cu vârsta peste

60 de ani în anii 1980 au reprezentat mai puțin de 5%, în timp ce în 2009 - 25% din pacienții transplantați (Figura 5).

Vârsta medie a recipienților din Republica Moldova a fost de $45,7 \pm 10,9$ ani. Rata supraviețuirii este de 100% pentru adulți cu vârsta cuprinsă între 16-45 ani, 71% - pentru cei cu vârsta cuprinsă între 46-60 ani. După protocolul național pentru recipienți vârsta limită este 60 ani.

Compatibilitatea după grupul sanguin

Nouăzeci și două procente din recipienți din UE au fost izogrup cu greafă, iar 7,6% au fost compatibile. Doar 0,6% au fost incompatibile și limitat la procedurile urgente. În situații de urgență, recipienții izogrup și compatibile aveau similar supraviețuire. Recipienții izogrup au o rată mai bună de supraviețuire la 5 ani, decât cei compatibili (66% vs. 60%, $p < 0,0001$). La recipienții incompatibili rata de supraviețuire a grefei pe termen de 5 ani a scăzut față la recipienții izogrup și compatibili (27% vs. 53%, $p < 0,0001$). Cu toate acestea, utilizarea acestor grefe incompatibile la indicațiile de urgență asigură o rată de supraviețuire de aproximativ 50% la pacienții expuși de altfel la un rezultat fatal.

În observația echipei de transplant din Republica Moldova avem un caz de incompatibilitate la o pacientă transplantată în 2013 din cauza insuficienței hepatice acute cauzate de intoxicația cu ciuperci, s-a efectuat un transplant hepatic "split", s-a transplatat grea - lobul stâng, grup sanguin A, pacienta fiind grup sanguin O.

Transplant de la donator viu

Transplantul de la donator viu este mai larg utilizat în special pentru adulți după 2001. Adulții reprezintă 65% din transplant hepatic de la donator viu. Rata de mortalitate chirurgicală a donatorului a fost de 0,18%. Supraviețuirea grefei la 5 ani a fost de 69%, mai bună pentru copii decât pentru adulți (78% vs 63%, respectiv, $p < 0,001$). În general, pierderea grefei la transplant cu donator viu în comparație cu cel cadaveric a fost mai des cauzată de complicații tehnice (26% vs. 14%), complicații infecțioase (23% vs. 18%), rejet (8% vs 4%), sau recurența tumorii (12% vs. 9%), dar mai puține complicații generale (20% vs. 27%) recurențe non-tumorale (4% vs. 12%) [toate $p < 0,05$].

În Republica Moldova s-au efectuat 7 operații de transplant hepatic de la donator viu la adulți, un paci-

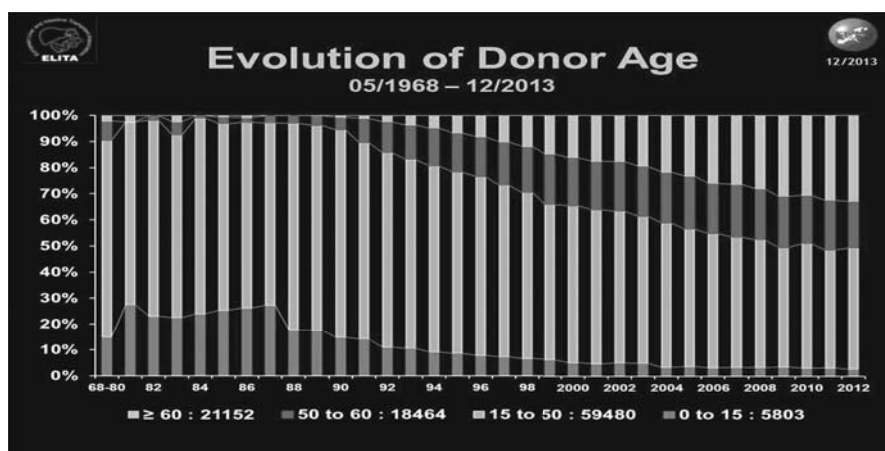


Figura 4. Evoluția vârstei donatorului în Europa [World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org/>]

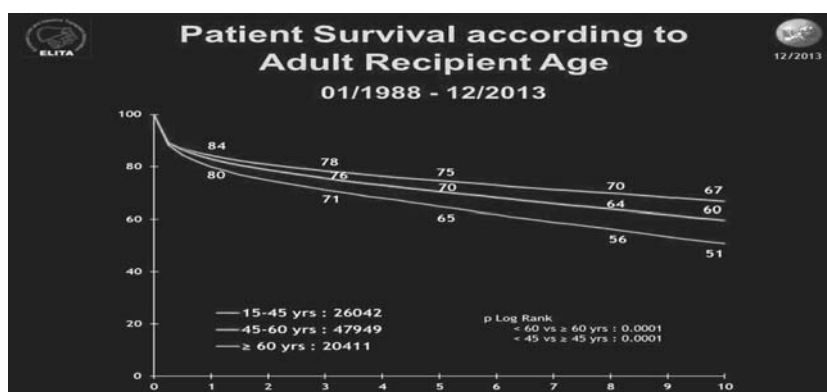


Figura 5. Supraviețuirea recipientului în dependență de vârstă. (World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org/>)

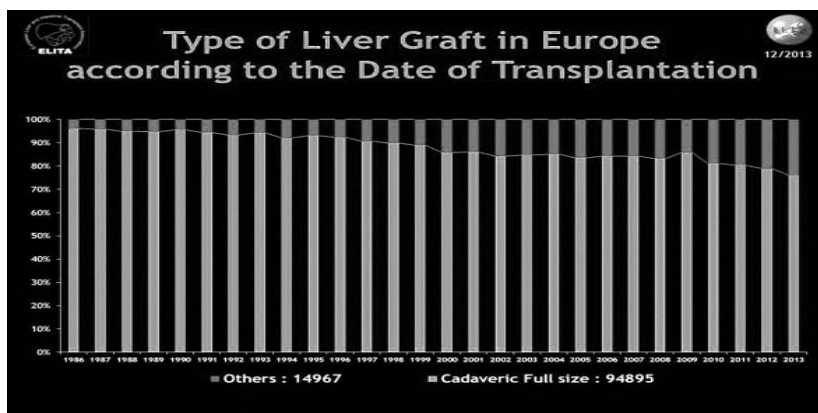


Figura 6. Tipul grefei hepatice (greafa cadaverică full size și alte tipuri) practicate în Europa din 1986 până 2013 [World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org/>]

ent a fost re-transplantat din cauza trombozei arterei hepatice, o pacientă a decedat din cauza complicațiilor infecțioase. Echipa de transplant de ficat din spitalul universitar Hospital Vall d'Hebron din Barcelona nu practică transplant hepatic de la donator viu la adult.

În concluzie, transplantul de ficat este cu siguranță o terapie validată a bolii hepatice în stadiul terminal, în cazul insuficienței hepatice acute și a carcinomului hepatocelular. Reprezintă o metodă de tratament din ce în ce mai sigură. Indicațiile sunt orientate spre o utilizare mai optimă a pulului limitat de donatori. Supraviețuirea recipiențelor este în accesiunile treptată în raport cu creșterea experienței în cadrul procedurii chirurgicale și a gestionării terapiei imunosupresive.

Analizând punctele forte ale sistemului spaniol de transplant de ficat, cum ar fi rata ridicată de donare

și, ca o consecință a acestui fapt, activitatea de transplant de ficat mare, este necesar să utilizăm experiențe spaniole pentru a crește rata de donare ce va avea un impact asupra activității de transplant în Republica Moldova.

Bibliografie

1. Adam R., Karam V., Delvart V., et al. *Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) Journal of Hepatology.* 2012;57(3):675–688.
2. *Spanish Transplant Organization Annual Activity Reports.* Available at URL: <http://www.ont.es>.
3. *International figures on donation and transplantation - 2013 Newsletter transplant 2014.* Vol. 19 • N 1 • september • 2014.
4. *World Transplant Registry.* Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org>