

CZU: 616.36-089.819.843

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.41>

## MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOLI HEPATICE PE LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT HEPATIC: UN IMPACT MAJOR ASUPRA SUCCESULUI FICATULUI TRANSPLANTAT (Revista literaturii)

<sup>2</sup>Victor PÎRVU, doctorand, anul III,<sup>2</sup>Angela PELTEC, dr. în șt. med., conf. univ.,<sup>1</sup>Adrian HOTINEANU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.<sup>1</sup>Disciplina chirurgie nr. II<sup>2</sup>Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

e-mail: [vicu\\_99@mail.ru](mailto:vicu_99@mail.ru)

### Rezumat.

Rezultatele transplantului hepatic sunt excelente, cu rate de supraviețuire de peste 90 și 80% la 1 și 5 ani, respectiv. Succesul transplantului hepatic a dus la o creștere a indicațiilor pentru transplant hepatic. În general, prioritățile sunt acordate pacienților cirofici cu un model ridicat pentru boala hepatică în stadiu terminal scorul (MELD) pe principiul celui mai bolnav mai întâi și la pacienții cu carcinom hepatocelular (HCC) pe principiul de puncte prioritare în funcție de mărimea și numărul de noduli ai HCC. Aceste criterii pot duce la o „concuranță” pe lista de așteptare între pacienții de mai sus și cei care sunt cirofici și au un scor MELD intermediar sau cu bolile hepatice de altă etiologie care pun viața în pericol. Pentru acest ultim grup de pacienți, „excepție MELD” punctele pot fi acordate în mod arbitrar.

**Cuvinte cheie :** Transplant hepatic, insuficiență hepatică acută și cronică.

### Summary. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation

The results of liver transplantation are excellent, with survival rates of over 90 and 80% at 1 and 5 years, respectively. The success of liver transplantation has led to an increase in the indications for liver transplantation. Generally, priorities are given to cirrhotic patients with a high Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score on the principle of the sickest first and to patients with hepatocellular carcinoma (HCC) on the principle of priority points according to the size and number of nodules of HCC. These criteria can lead to a ‘competition’ on the waiting list between the above patients and those who are cirrhotic and have an intermediate MELD score or with life-threatening liver diseases not well described by the MELD score. For this latter group of patients, ‘MELD exception’ points can be arbitrarily given.

**Key words:** Liver transplantation, Acute on chronic liver failure.

### Резюме. Ведение пациентов с заболеваниями печени, находящихся в очереди на трансплантацию: основное влияние на успех трансплантации печени.

Результаты трансплантации печени отличные, выживаемость составляет более 90 и 80% через 1 и 5 лет соответственно. Успех трансплантации печени привел к увеличению показаний к трансплантации печени. Как правило, приоритет отдается пациентам с циррозом печени с высоким баллом по модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) по принципу «сначала заболевание», а пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой (HCC) - по принципу приоритетных точек в соответствии с размером и количеством узелков ГЦК. Эти критерии могут привести к «соревнованию» в листе ожидания между указанными выше пациентами и пациентами с циррозом и средней оценкой MELD или с опасными для жизни заболеваниями печени, не описываемыми шкалой MELD. Для этой последней группы пациентов баллы «исключения MELD» могут быть присвоены произвольно.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, острая и хроническая печеночная недостаточность.

### Introducere

Transplantul hepatic joacă un rol major în calea terapeutică a bolilor hepatice [8]. Se referă la toți pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal când alte terapii medicale au eșuat, precum și un număr mare de pacienți cu cancer hepatic primar, în principal carcinom hepatocelular (HCC). Succesul transplantului de ficat în ultimii ani a fost considerabil, cu peste 5000 fiind efectuate anual în Europa, depășind în total peste 140.000 de transplanturi de ficat [9]. Un astfel de succes vine ca

o consecință a absenței terapiilor alternative și a unei bune supraviețuiri post-transplant de aproximativ 90 și 80% la 1 și, respectiv, 5 ani. În Europa, donatorii de ficat sunt în principal de origine cadaverică, fie în urma morții cerebrale, fie în urma unui stop cardiac, conform procedurii Maastricht 3 [8]. Spre deosebire de transplantul de donator viu, unde data transplantului de ficat este cunoscută dinainte, în transplantul de ficat de donator cadaver data transplantului de ficat este necunoscută. Așadar, așteptarea pentru transplant poate va-

ria de la câteva zile în cazul pacienților cu insuficiență hepatică acută până la mai mult de 1 an pentru pacienții cu ciroză de severitate intermediară sau cei cu CHC.

### **Obiective.**

Scopul lucrării științifice a fost de a analiza date și dovezi din sursele existente pentru managementul pacienților cu boli hepatice pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

**Materiale și metode.** Au fost analizate publicații științifice, care prezintă dovezi ale managementul pacienților cu boli hepatice pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Ca sursă de literatură științifică au fost utilizate următoarele baze de date: Google Scholar, PubMed și eLibrary. Cuvintele cheie care au fost folosite în căutare: „transplant hepatic”, „insuficiență hepatică acută și cronică”.

### **Rezultate și discuții.**

Conform datelor din literatură listele de așteptare pentru transplant hepatic sunt compuse din trei tipuri de pacienți (1) Cei cu insuficiență hepatică acută, incluși, în majoritatea țărilor, pe o listă de așteptare de super-urgență, oferindu-le prioritate absolută față de toți ceilalți primitori și care primesc un transplant în câteva ore sau zile [3]. (2) Cei cu ciroză hepatică decompensată, incluși în lista de așteptare pe principiul „cel mai bolnav primul”, bazat în principal pe calculul scorului Model for End Stage Liver Diseases (MELD). Cei cu scor MELD foarte mare pot accesa transplantul de ficat în câteva zile sau câteva săptămâni, în timp ce cei cu scoruri MELD intermediare sau scăzute vor accesa transplantul de ficat în câteva luni sau chiar ani. (3) Cei cu HCC cu ciroză hepatică compensată. Agențiile de schimb de organe atribuie acestor pacienți un scor artificial în funcție de numărul și dimensiunea tumorilor, oferindu-le acces la transplant hepatic în maximum 18 luni. Întrucât numărul de candidați pe lista de așteptare este mai mare decât oferta de ficat viabil, există un anumit grad de competiție între pacienți. Centrele hepatice ar trebui să își gestioneze pacienții în funcție de situația lor clinică și de timpul de așteptare estimat pentru transplantul de ficat.

Pentru un pacient cu o boală hepatică în stadiu terminal, procedura de transplant hepatic și perioada postoperatorie rămân o procedură dificilă. Prin urmare, pacienții ar trebui să fie pregătiți cu atenție fizică și psihică pentru a fi supuși unui transplant, la fel ca un atlet care se pregătește pentru Jocurile Olimpice. Gestionarea pacienților pe lista de așteptare este esențială pentru a evita decesul sau abandonul din cauza deteriorării stării lor, precum și pentru a se asigura că pacienții sunt în cea mai bună condiție fizică posibilă înainte de procedură - acest lucru este esențial pentru succesul posttransplant de ficat.

### **Managementul pacienților cu ciroză hepatică decompensată**

În SUA, scorul MELD a fost implementat de atunci 2002 ca punctaj pentru a acorda prioritate accesului la transplantul de ficat [27]. Majoritatea țărilor din Europa au implementat principiul „cel mai bolnav mai întâi” să acorde prioritate și unui astfel de acces pe baza scorului MELD, în ciuda unor diferențe între țări. Principiul „cel mai bolnav primul” este unul al justiției și a realizat o reducere a mortalității în timp ce pe lista de așteptare în majoritatea țărilor. Cu toate acestea, există mai multe probleme inerente care trebuie abordate. În primul rând, scorul MELD, calculat din bilirubină, creatinina și nivelurile raportului internațional normalizat, rămân discutabil [4–6].

Unii pacienți cu boli hepatice severe sunt slab reprezentați de scorul MELD, de exemplu bolnavii cu boli colestatice, care au, până în stadiul foarte târziu, un scor MELD scăzut din cauza raportului internațional normal și a creatininei, pacienți cu ascită refractară și cu funcție hepatică altfel conservată, pacienți cu encefalopatie cronică datorată șunturilor portacavale și pacienți cu sindrom hepatopulmonar. Astfel, acești pacienți ar trebui să li se ofere puncte de excepție MELD pentru a le oferi posibilitatea de a accesa transplantul hepatic [22].

### **Managementul pacienților cu scor MELD ridicat aflați în unitatea de terapie intensivă (UTI)**

Există o dezbatere cu privire la riscul mare de mortalitate după transplant hepatic la pacienții cu scor MELD ridicat [8]. Unii autori consideră că transplantul la acești pacienți poate fi zadarnic. Pe de o parte, supraviețuirea beneficiului pentru acești pacienți este extrem de mare, așa cum se arată la pacienții cu hepatită alcoolică acută severă sau cu insuficiență hepatică acută cronică [11, 18]; pe de altă, mortalitate după transplantul de ficat pot fi considerată o risipă de organe [8]. Scorul MELD este foarte predictiv a riscului de mortalitate în așteptare pe listă [4, 11]. Pacienți pe lista de așteptare cu MELD scor peste 30 sau 40 au o rată de mortalitate estimată de mai mult de 50, respectiv 70% în decurs de 3 luni [27]. Prin urmare, există o justificare pentru a acorda prioritate acestor pacienți. La pacienții cu scoruri MELD foarte mare ( $> 35$ ), există riscul de mortalitate mare post-transplant și de supraîndicație pentru transplant hepatic. Există un consens că pentru scoruri până la MELD 35, post-transplant supraviețuirea rămâne nemodificată. La pacienții cu MELD scor peste 35, în prezent nu există un consens cu privire la risc potențial mai mare de morbiditate post-transplant și mortalitatea [8]; totuși morbiditatea postoperatorie și durata șederii la UTI este semnificativ mai mare [21,23]. Interesant este procentul de pacienți cu boala

hepatică cronică transplantați în timp ce se află în UTI sau la scurt timp după recuperarea rămâne scăzută (< 10%) [14]. Există mai multe motive pentru aceasta. În primul rând, pacienții din UTI nu sunt frecvent evaluați pentru transplant hepatic fie pentru că nu sunt într-o UTI hepatică sau pentru că transplantul de ficat este considerat prea riscant și inutil. Mai mulți autori au încercat a determina, prin scoruri precum sistemul de scorificare Frailty [21] sau alte scoruri [14], limitele la care transplantul este inutil. Părerea noastră personală este că această linie a inutilității evoluează permanent. Având în vedere îmbunătățirea dramatică a rezultatelor de transplant de ficat din ultimii ani, trebuie să fie mai reactiv în ceea ce privește indicația transplantului hepatic la cei mai severi pacienți, adică cei din UTI.

Când un pacient este internat într-o stare critică, prima întrebare care trebuie abordată este: acest pacient este un potențial candidat pentru transplant hepatic? Pentru pacienții cu ciroză alcoolică, sau pentru hepatită acută refractară la tratament medical, acesta va necesita o analiză urgentă, sfaturi de la un specialist în dependență de alcool și o decizie de consens din partea echipei [9]. Când se ia decizia pentru transplantul de ficat, prognosticul pacientului trebuie evaluat folosind scorurile UTI mai degrabă decât scorul MELD [15, 18]. O pregătire urgentă este necesară și evaluarea comorbidităților. O problemă este definirea ferestrei optime pentru transplant în astfel de cazuri severe. Riscul este de a face transplant la pacienții fără un examen adecvat în cel mai rău moment. Prin urmare, coordonarea cu Specialiștii UTI pentru a determina momentul potrivit pentru transplantului hepatic este esențial. Optima fereastră de transplant între mai multe complicații este greu de determinat, dar esențial pentru succesul său. Această fereastră de transplant poate fi deschisă în timpul ICU rămâne sau la scurt timp după recuperare înainte de apariția următorul eveniment de deteriorare [16].

### **Managementul pacienților cu scor MELD intermediar**

În multe țări, pacienții cu un scor MELD între 18 și 25 au dificultăți în obținerea accesului la transplant hepatic. Timpul de așteptare pentru acești pacienți este lung și poate depăși 1 an, cu risc de deteriorare acută a stării lor hepatice. Poziția celor mai multe agenții de partajare a organelor este că pacienții li se va oferi transplant de îndată ce scorul MELD crește. Cu toate acestea, unii pacienți se pot deteriora rapid și pot muri în urma unei noi hemoragii gastrointestinale sau a unui șoc septic. Altă variantă, încă neconsiderată de agențiile de distribuire a organelor, este de a atribui acestor pacienți puncte suplimentare în raport cu durata timpului de așteptare în listă, ținând cont de istoria naturală a ficatului cirotic. Considerăm logic să oferim astfel de

pacienți posibilitatea de a-și mări prioritatea în listă de așteptare. În acest timp de așteptare, pacienții ar trebui să se mențină în cea mai bună stare posibilă până la transplant, fiind urmăriți fie în mod regulat de către centrul de transplant sau de către centrul de referință.

Pentru aceasta, trebuie întreprinse mai multe acțiuni, după cum urmează: (1) pacienții cu ciroză cu virusul hepatitei C, un tratament antiviral cu agenți antivirali direcți fără interferon ar trebui discutat [10–17]; (2) pacienții ar trebui să fie controlați în mod regulat cu examen ecografie Doppler a ficatului pentru apariția HCC; (3) trebuie efectuată prevenirea hemoragiei gastrointestinale prin endoscopie de rutină; și (4) pacienți cu ascită refractară trebuie tratată fie prin TIPS, fie prin paracenteză pentru a evita malnutriția și alte complicații ale ascitei refractare. În plus, a fost demonstrat că activitatea fizică în timpul perioadei de așteptare este benefic pentru pacienți și poate îmbunătăți VO<sub>2</sub> acestuia [12].

### **Managementul pacienților cu HCC**

Pacienți cu HCC cu ciroză hepatică decompensată poate avea acces la transplant prin MELD Scor. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu HCC pe lista de așteptare au ciroză hepatică compensată și mic scorul MELD. Astfel, acești pacienți nu pot avea acces la transplant de ficat prin scorul MELD. Prin urmare, pacienții cu HCC pe lista de așteptare vor câștiga puncte în funcție de dimensiunea tumorii și numărul de noduli, precum și durata timpului de așteptare. Acolo sunt unele diferențe între țări, totuși principiul este foarte asemănătoare. În general, nu există puncte suplimentare administrate pentru tumorile TNM1 (un singur nodul sub 2 cm) unde ar trebui strategii altele decât transplantul de ficat fie favorizată (adică radiofrecvență percutanată, chirurgicală rezecție). În schimb, pacienții cu tumori TNM2 vor câștiga puncte cu timpul de așteptare. Timpul dintre listare iar transplantul depinde de numărul de puncte dat acestor pacienți și poate varia în funcție de politica agențiilor de partajare a organelor. În această perioadă, centrele ar trebui să aibă o strategie de limitare sau reducere a creșterii tumorii pentru a evita abandonul de la lista de așteptare. S-a demonstrat că o terapie punte pentru HCC este necesar pentru timpii de așteptare estimați de peste 6 luni. Tratamentul HCC în această perioadă poate avea un dublu obiectiv; în primul rând, pentru a reduce dimensiunea și numărul de tumori active în vederea plasării pacienților în cadrul criteriilor de transplant (downstaging of tumora) și, în al doilea rând, pentru a reduce și a evita tumora progresivă.

Strategiile de tratament pentru HCC pot include radiofrecvență percutanată, rezecția chirurgicală a unui noduli tumoral, chemoembolizare transarterială și, în unele cazuri, sorafenib [8]. Tratamentul poate fi combi-



nat după tipul și evoluția HCC. În ciuda acestor strategii, unii pacienți vor ieși din listă, din cauza progresiei HCC în exteriorul criteriilor de transplant. Factorii de prognostic la pacienții cu HCC sunt obișnuiți: creșterea AFP, un nivel de AFP de peste 1000 ng/mL și invadarea venei porte de către tumoră [7, 25]. Acești factori pot deveni o contraindicație pentru ficatul transplantat din cauza riscului mare de recidivă după transplant hepatic.

### **Există o competiție pe lista de așteptare între pacienți cu ciroză hepatică decompensată, pacienții cu MELD excepții și pacienți cu HCC?**

Deoarece se acordă puncte atribuite pacienților cu HCC în mod arbitrar, există riscul de dezechilibru în favoarea acestor pacienți în funcție de gravitatea acordată acestor puncte. Este adevărat că, în majoritatea țărilor, procentul numărului pacienților pe lista de așteptare cu CHC este în creștere, și este în prezent la 30–40%. O astfel de creștere se datorează epidemiologia bolilor hepatice, numărul tot mai mare de pacienți cu CHC și beneficiul ridicat în supraviețuire prin transplantul de ficat la pacienții cu CHC. În plus, criteriile pentru transplantul de ficat pentru HCC au evoluat. Din 1996, criteriile de la Milano (un nodul de  $\leq 5$  cm sau trei noduli  $\leq 3$  cm fără invazie vasculară) au fost criteriile validate pentru transplantul hepatic pentru HCC [20]. Cu aceste criterii, reapariția HCC după transplant hepatic a fost sub 10%. Criteriile Milano sunt încă criteriile internaționale validate. Există un impuls din partea mai multor echipe pentru a extinde aceste criterii. În Franța, criteriile de la Milano au fost înlocuite cu scorul AFP [11]. Prin urmare, au mai multe criterii noi propuse. Criteriile UCSF (1 nodul  $\leq 6,5$  cm sau  $\leq 3$  noduli  $\leq 4,5$  cm sau suma totală  $\leq 8$  cm) [29]; alte criterii (numărul de noduli + maximum dimensiunea tumorii fără invazie vasculară ar trebui să fie de 7 la maxim) [19]; și scorul AFP, luând în considerare dimensiunea, numărul de noduli și nivelul AFP (aplicat în Franța) [22].

Datorită îmbunătățirii eficacității tratamentelor antivirale, numărul pacienților cu ciroză hepatică decompensată cu virus hepatitic B și C este în scădere bruscă [29]. În schimb, numărul de pacienți cu ciroză hepatică decompensată din cauza cirozei alcoolice nu au prezentat nicio scădere, iar numărul de pacienți cu ciroză hepatică decompensată datorită steatohepatitei non-alcoolice a fost în creștere, așa cum este deja în SUA [30]. Prin urmare, este foarte important ca agențiile de partajare a organelor să mențină un echilibru bun între diferite indicații pentru transplantul de ficat, evitând astfel în creștere mortalitatea sau părăsirea de pe lista de așteptare pentru orice categorie de pacienți.

Este important să se ofere acces la transplantul de ficat celor mai bolnavi pacienți cu boli hepatice decompensate, precum și la pacienți cu HCC și cei cu ciroză

decompensată și scorul MELD intermediar. Unii autori consideră că pacienții cu excepții MELD ar trebui să aibă prioritate peste cei cu scoruri MELD foarte mari. Perfectă ecuație nu există, dar o evaluare în timp real a dinamicii listei de așteptare de către agențiile de donare este esențială pentru menținerea echității

### **Concluzie**

Există o diversitate de pacienți pe lista de așteptare pentru transplant hepatic și trebuie păstrată echitatea între cei cu ciroză de severitate mare și medie și cei cu CHC. Managementul pacienților aflați pe lista de așteptare este o componentă esențială a succesului transplantului hepatic.

*Articol realizat în cadrul proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”*

### **Bibliografie**

1. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: a multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol.* 2017;67:708–15
2. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, Morelli C, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: a European study. *J Hepatol.* 2016;65:524–31
3. Clinical Practice EASL Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66:1047–81
4. Crespo G, Trota N, Londono MC, Mauro E, Balielas C, Castells L, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol.* 2018
5. Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini M-T, Dalmay F, Carrier P, Legros R, et al. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results. *Transplantation.* 2015;99(1):145–50
6. Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology.* 2015;148:307–23
7. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986–94
8. EASL. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016; 64:433–85.
9. ELTR report. <http://www.eltr.org>.
10. Felmlee DJ, Coilly A, Chung RT, Samuel D, Baumert TF. New perspectives for preventing hepatitis C virus liver graft infection. *Lancet Infect Dis.* 2016;16: 735–45
11. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical course of acute on chronic liver failure: syndrome and effects on prognosis. *Hepatology.* 2015;62:243–52
12. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality

among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359:1018–26

13. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, Feng S. The liver frailty index improves mortality prediction of the subjective clinician assessment in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:235–42

14. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM. A revised model for end-stage liver disease score optimize prediction of Samuel and Coilly *BMC Medicine* (2018) 16:113 Page 4 of 5 mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology.* 2011;140:1952–60

15. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichaï P, Habouchi H, Castaing D, Samuel D, Saliba F. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol.* 2012;56(1):95–102

16. Levesque E, Saliba F, Ichaï P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol.* 2014;60:570–8

17. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, openlabel, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:685–97

18. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salmeron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011; 365:1790–800

19. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35–43

20. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693–9

21. Nadim MK, DiNorcia J, Ji L, Groshen S, Levitsky J, Sung R, et al. Inequity in organ allocation for patients awaiting liver transplantation: rationale for uncapping the model for end stage liver disease. *J Hepatol.* 2017;67:517–25

22. Northup PG, Intagliata NM, Shah NL, Pelletier SJ, Berg CL, Argo CK. Mortality on the liver transplant waiting list: unintended policy consequences and model for end stage liver disease (MELD) inflation *Hepatology.* 2015;61:285–91

23. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients. Identifying factors for avoiding futility. *Ann Surg.* 2014;259:1186–94

24. Sharma P, Schaubel DE, Gong Q, Guidinger M, Merion RM. End-stage liver disease candidates at the highest model for end-stage liver disease scores have higher wait-list mortality than status-1A candidates. *Hepatology.* 2012; 55:192–8

25. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, Lemoine A, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant.* 2010;10:129–37

26. Weil D, Levesque E, McPhall M, Cavalazzi R, Theocariou E, Cholongitas E, et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a metaanalysis. *Ann Int Care.* 2017;7:33

27. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease score and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91–6

28. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver diseases among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148:547–55

29. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394–403

30. Saliba F, Ichaï P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):154–60