

Helena Isoniemi, Heikki Mäkisalo ja Arno Nordin

Maksansiirto – voiko siirtoaiheita laajentaa?

Maksansiirron aiheet voisivat olla hyvin toisenlaisia kuin nykyään, mikäli siirteitä olisi rajattomasti käytettävissä. Nykyisellä elinluovuttajien määrällä maksansiirron kriteerit pysyvät kuitenkin tiukkoina. Vain vajaa 3 % alkoholikirroosiin muuten kuolevista saa mahdollisuuden maksansiirtoon, koska päihteiden käyttö heikentää merkittävästi maksansiirron tuloksia. Kuukausien abstinenssi voi myös parantaa kirroosin astetta ja muuttaa elämän tasapainoiseksi ja normaalipituiseksi ilman maksansiirtoa. Tästä syystä alkoholikirroosipotilaan abstinenssivaatimus on ehdoton. Muut kirroosipotilaat ja maksan akuuttia vaikeaa vajaatoimintaa sairastavat saavat mahdollisuuden maksansiirtoon, mikäli siirron kriteerit täyttyvät eikä vasta-aiheita ole.

Maksansiirtojen aiheet ovat vuosien myötä muuttuneet ja osin laajentuneet (KUVA 1). Siirteiden saatavuus rajoittaa maksansiirtojen määrää. Maksansiirtoja tehdään Suomessa vuosittain 60–70, ja enimmillään niitä on tehty 77. Vuonna 2016 maassamme saatiin elinsiirteitä 132 aivokuollelta elinluovuttajalta, joista 60 %:lta voitiin käyttää myös maksa siirteenä. Elinluovuttajan ylipainoon liittyvä metabolinen oireyhtymä ja rasvamaksa ovat tavallisimpia syitä jättää maksa käyttämättä.

Suomen maksansiirtojen tulokset ovat erinomaisia. Tällä vuosituhanella siirron saaneista potilaista on vuoden kuluttua leikkauksesta elossa 95 %, siirtoaiheesta riippuen välillä 85 % ja 100 % (KUVA 2). Viiden vuoden ennuste on 87 %, ja kymmenen vuoden päästä 84 % potilaista elää. Vajaa 10 % potilaista päätyy uusintasiirtoon siirteessä ilmenevien ongelmien vuoksi.

Ikä maksansiirron esteenä?

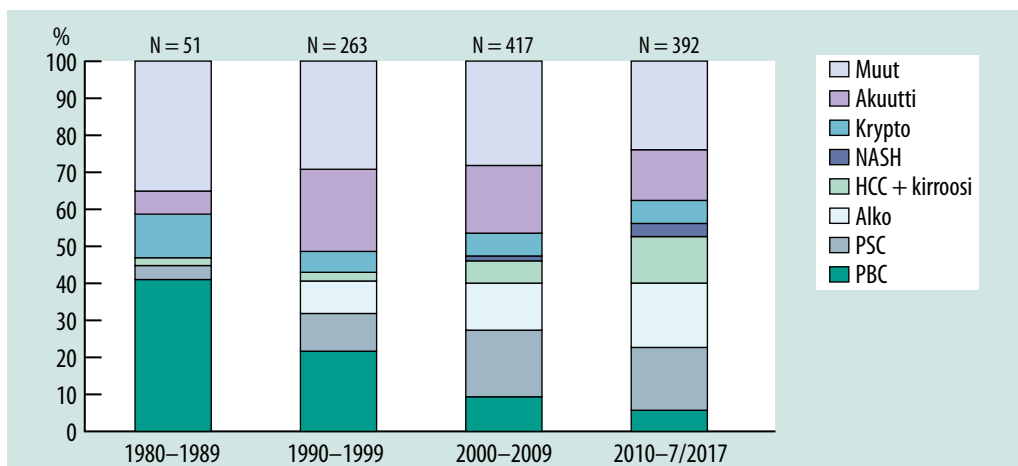
Tuleeko korkean iän rajoittaa maksansiirron mahdollisuutta? Vanhin siirron saanut potilas on ollut 74-vuotias. Hän eli hyvää, täysipainoista elämää 12 vuotta siirron jälkeen. Muidenkin yli 70-vuotiaiden siirtotulokset ovat olleet hyviä. Siirron saaneista vanhin on ollut kuolles-

saan 89-vuotias. Yli 80-vuotiaaksi on elänyt 21 henkilöä, keskimäärin 20 vuotta siirron jälkeen. Potilaan ikä sinänsä ei ole este elinsiirrolle, mutta maksakirroosi ja iäkkäys tuovat mukanaan oheissairauksia ja haurastuttavat elimistöä merkittävästi. Yleinen raihnaisuus ja sarkopenia ilmenevät kirroosipotilaalla jopa 15–20 vuotta aiemmin kuin väestöllä keskimäärin. Tästä syystä iäkkään kirroosipotilaan maksansiirtoselvitysten tulee olla hyvin perusteellisia.

Maksansiirtoja on tehty 31.10.2017 mennessä 1 259 ja 1 146 potilaalle, joista yli 20 vuotta siirron jälkeen elossa olevia on lähes 100, ja yli 30 vuotta on elänyt viisi henkilöä. Maksansiirtojen historia on vielä lyhyt, emmekä tiedä varmuudella, miten maksasiirre ikääntyy tai miten vuosien hyljinnänestolääkitys vaikuttaa elimistöön. Joka tapauksessa on useita lapsena siirron saaneita, jotka elävät laadukasta aikuisen elämää ja ovat perustaneet perheen (1).

Syöpää ehkäisevä maksansiirto

Maksansiirtoja tehtiin Suomessa ensimmäisenä vuosikymmenenä lähinnä autoimmuunipohjaisissa maksasairauksissa, mutta siirtotoiminnan lisääntyä esimerkiksi primaarista biliaarisesta kolangiitista sairastavien osuus potilaista on nykyisin enää 5 % (KUVA 1). Siirtoaiheiden muutosten vuoksi primaarinen sklerosoiva



KUVA 1. Maksansiirtoaiheiden suhteellinen osuus eri vuosikymmeninä Suomessa. PBC = primaarinen biliaarinen kolangiitti, PSC = primaarinen sklerosoiva kolangiitti, HCC = maksasolusyöpä, NASH = ei alkoholipohjainen rasvamaksatulehdus, krypto = kryptogeeninen (tuntematon) kirroosi.

kolangiitti (PSC) sen sijaan on nykyisin merkittävimpiä maksansiirron aiheita, lähes 20 % tapauksista. Kirroosin komplikaatioiden lisäksi PSC-potilailla siirron aiheena ovat toistuvat sappitietulehdukset sekä kolangiokarsinooman riski, joka on PSC:ssä 10–14 % elinaikana. Hyksissä on seurattu jo vuodesta 2006 säännönmukaisesti PSC-potilaita endoskooppisen retrogradisen kolangiografian (ERC) avulla ja protokollan mukaisin harjasolunäyttein (2). Siirtoon on edetty dysplastisten solumuutosten ilmaannuttua ilman maksan vajaatoimintaakin (3). Vastaavaa dysplasiaseurantaa tehdään nykyisin myös Oslissa ja Heidelbergissä. Muualla potilaita seurataan magneettikolangiografian avulla ja ERC tehdään vasta kasvainepäilyn synnyttyä (4).

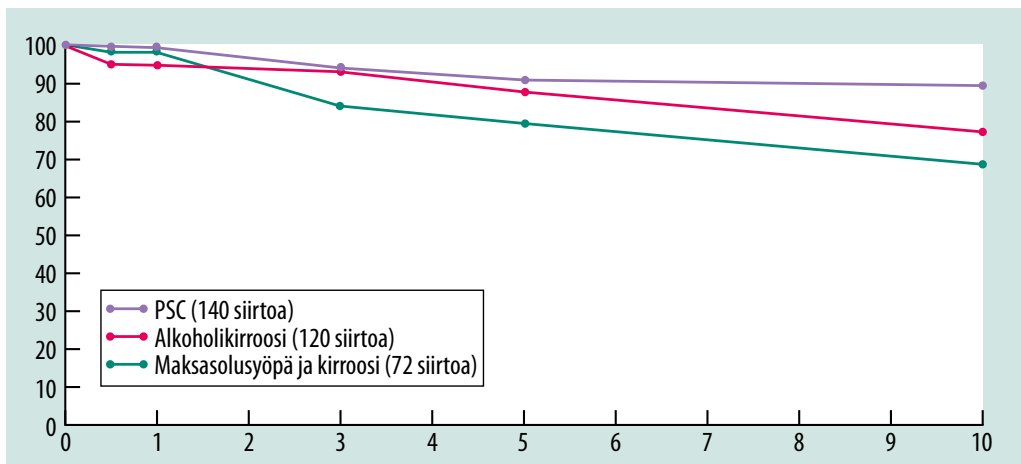
Alkoholikirroosi

Suomessa kuolee maksasairauksiin yli 1 000 henkilöä vuosittain ja näistä yli 90 % alkoholi-maksasairauksiin (5). Siirteiden nykyisellä lukumäärällä ei kyetä auttamaan tätä potilasryhmää merkittävästi. Hyvällä potilasvalinnalla voidaan kuitenkin päästä erinomaisiin tuloksiin myös alkoholikirroosia sairastavan maksansiirrolla. Edellytyksenä on täysi raittius. Kuinka pitkää abstinenssia sitten voidaan pitää riittävänä ennen kuin potilas voidaan hyväksyä siirtolistalle?

Päihdetutkimusten mukaan vasta viiden vuoden abstinenssi takaa pysyvän raittiuden, mutta montako kuukautta raittiuden on kestävä ennen siirtoa, on epäselvää (6). Potilaan tulee kyetä lopettamaan alkoholinkäyttö omaehtoisesti ja sitoutua myös siirron jälkeen täyteen raittuteen. Ennen siirtolistalle asettamista kuukausien abstinenssi on tärkeää senkin vuoksi, että maksan toiminta voi elpyä raitistumisen jälkeen siinä määrin, että maksansiirto voi tulla tarpeettomaksi.

Akuutti alkoholihepatiitti aina siirron vasta-aihe?

Maksansiirrolla voidaan päästä kohtalaisiin tuloksiin tarkkaan valikoiduissa aineistoissa. (7). Törmäämme kuitenkin vaikeaan eettiseen pohdintaan, sillä maksasiirteiden määrä ei riitä tyydyttämään kysyntää. Asetetaanko alkoholi-maksavaurion saaneet eriarvoiseen asemaan, kun kirroosipotilaalta vaaditaan siirtoa edeltävä abstinenssi mutta akuuttiin alkoholihepatiittiin sairastuneelta ei? Akuuttiin alkoholihepatiittiin sairastuneet ovat yleensä nuorempia kuin kirroosipotilaat, mutta päihderiippuvuus on usein vaikeampi. Perusteellista päihdearviota ei voida tehdä akuutissa tilanteessa. Akuuttiin alkoholihepatiittiin sairastuneella raju sairastuminen voi kuitenkin johtaa vasta ensimmäiseen kontaktiin terveydenhuoltoon. Siirtoon ryhty-



KUVA 2. Tällä vuosituhanella maksansiirron saaneiden ennuste Suomessa joidenkin tautiryhmien tapauksessa. PSC = primaarinen sklerosoiva kolangiitti.

minen tällä aiheella on sitä vaikeampaa, mitä enemmän potilaita on ennestään odottamassa siirrettä. Pohjoismaissa kuolee noin 5 % potilaista siirtolistalla maksaa odottaessaan (8).

NASH

Alkoholiin liittymätön rasvamaksatulehdus (non alcoholic steatohepatitis, NASH) on yhä tavallisempi maksansiirron aihe ja lähitulevaisuudessa monessa länsimaassa tavallisin siirron syy (9). Myös Suomessa NASH:a sairastavien osuus kirrootikoista ja siirron saaneista on lisääntymässä selvästi. Kirroosin kehittyminen nopeutuu merkittävästi, jos metabolista oireyhtymää sairastava ylipainoinen henkilö käyttää lisäksi alkoholia. Jos alkoholikirroosipotilailta vaaditaan alkoholiabstinenssi, tuleeko rajoittaa myös NASH:a sairastavien siirtoon pääsyä, elleivät he pysty noudattamaan dieettiä ja laihduttamaan?

Maksansiirrosta hyötyä etäpesäkkeiden hoidossa?

Maksansiirtojen alkutaipaleella siirtoja tehtiin useissa syöpäkasvaimissa ja myös maksan etäpesäkkeiden vuoksi. Tulokset olivat huonoja, ja nykyisin käytännössä vain maksasolusyövässä tehdään siirtoja ja niitäkin tietyin rajoituksin.

Maksaporttiin rajoittunut sappitiesyöpä oli pitkään siirron vasta-aihe, mutta erittäin valikoiduille potilaille on siirtoja tehty yhdessä onkologisten hoitojen kanssa kohtalaisin tuloksin (10). Toistaiseksi Suomessa ei ole tehty siirtoa tällä aiheella, mutta valmiudet siihen ovat olemassa. Myös pieni, alle 2 cm:n läpimittainen maksansisäinen kolangiokarsinooma voi parantua maksansiirrolla (11).

Norjassa oli muutamia vuosia sitten luovuttajia poikkeuksellisesti enemmän kuin siirtoja tarvitsevia. Oslossa aloitettiin tutkimusohjelman puitteissa maksansiirrot tapauksissa, joissa paksu- tai peräsuolisyöpä oli lähettänyt etäpesäkkeitä pelkästään maksaan (12). Yli 90 %:lla siirron saaneista on todettu myöhemmin keuhkoissa etäpesäkkeitä, joita on hoidettu leikkauksella. Taudin leviämisestä huolimatta 60 % potilaista on elossa viiden vuoden jälkeen. Ranskassa on myös menossa satunnaistettu monikeskustutkimus paksu- ja peräsuolisyövän maksaetäpesäkkeiden hoidosta maksansiirrolla potilailla, joilla muut hoitokeinot eivät enää tehoa. Hoitomenetelmä ei ole yleisesti hyväksytty.

Virushepatiitit väistyvä maksansiirron aihe?

C- ja B-hepatiitti olivat maksansiirtotoiminnan alkuvaiheessa siirron vasta-aiheita mutta

nykyään tehokkaiden lääkehoitojen ansiosta erinomaisia siirron syitä. Rokotusohjelmalla pyritään kitkemään B-hepatiitti kokonaan pois esimerkiksi Taiwanissa, ja uusilla suoraan virukseen vaikuttavilla lääkkeillä saadaan C-hepatiittivirus hädetyksi yli 95 %:ssa tapauksista. Suomessa virushepatiitit ovat olleet harvinainen maksansiirron aihe, ja lähitulevaisuudessa nähdään, miten lisääntyvä maahanmuutto ja lääkehoito tulevat meillä vaikuttamaan siirron tarpeeseen.

Lopuksi

Maksansiirron vastaanottajan valinta on aina ollut vaikeaa ja eettisesti sekä moraalisesti tar-kan pohdinnan alaista toimintaa elinluovuttajien rajallisen määrän vuoksi. Voisiko siirtei-

den parempi saatavuus vaikuttaa esimerkiksi päihitteettömyysvaatimuksen lieventymiseen? Loppuvaiheen kirroosia sairastava voisi näin saada lisää elinaikaa, ilman että elintapojakaan tarvitsisi muuttaa. Avoin keskustelu siirtolislalle asetettavien priorisoinnista on paikallaan. Missä menevät toiminnan eettisyyden rajat, ja kuka ne määrittää? Pyrimmekö saamaan kusta-kin siirteestä potilaille mahdollisimman paljon elinvuosia? Voiko siirron tehdä vain elämänlaa- tua parantamaan? Siirrämmekö maksan mah- dollisimman monelle hyväksyen rasvamaksoja tai virushepatiitin sairastaneiden maksoja siir- teiksi huonommista tuloksista huolimatta poti- laan suostumuksella? Keskustelua on syytä käy- dä avoimesti ja mahdollisimman laaja-alaisesti ja myös kustannukset huomioiden. ■

HELENA ISONIEMI, professori, ylilääkäri

HEIKKI MÄKISALO, professori, osastonylilääkäri

ARNO NORDIN, LT, erikoislääkäri

Elinsiirto- ja maksakirurgia

Vatsakeskus, HUS

SIDONNAISUUDET

Helena Isoniemi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, Astella, Roche)

Heikki Mäkisalo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Norgine)

Arno Nordin: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen), korvauk- set koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie)

KIRJALLISUUTTA

- Mattila M, Kempainen H, Isoniemi H, Polo-Kantola P. Pregnancy outcomes after liver transplantation in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1106–11.
- Boyd S, Mustonen H, Tenca A, ym. Surveillance of primary sclerosing cholangitis with ERC and brush cytology: risk factors for cholangiocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:242–9.
- Vannas MJ, Boyd S, Färkkilä MA, ym. Value of brush cytology for optimal timing of liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2017;37:735–42.
- Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, ym. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *Endoscopy* 2017;49:588–608.
- Death due to chronic liver disease, by sex [tps00131]. Eurostat 2017 [päivitetty 27.10.2017].
- Addolorato G, Bataller R, Burra P, ym. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2016;100:981–7.
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D, ym. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–800.
- Transplantation and waiting list figures. Scandiatransplant. www.scandiatransplant.org/.
- Parikh ND, Marrero WJ, Wang J, ym. Projected increase in obesity and non-alcoholic steatohepatitis-related liver transplantation waitlist additions in the United States. *Hepatology* 2017. DOI: 10.1002/hep.29473.
- Rosen CB, Darwish Murad S, Heimbach JK, ym. Neoadjuvant therapy and liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: is pretreatment pathological confirmation of diagnosis necessary? *J Am Coll Surg* 2012;215:31–8.
- Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, ym. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: international retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016;64:1178–88.
- Dueland S, Guren TK, Hagness M, ym. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg* 2015;261:956–60.

SUMMARY

Liver transplantation – can the indications be expanded?

Indications for liver transplantation could be very different from today if transplants were available in unlimited numbers. Constant shortage of transplants, however, requires the liver transplantation criteria to be strict. Substance abuse significantly worsens the results of liver transplantation and is an absolute contraindication to transplantation. Only less than 3% of those otherwise dying of alcoholic cirrhosis are given the opportunity to liver transplantation. On the other hand, the life of a cirrhosis patient who is abstinent may be balanced and normal even without liver transplantation. Other patients with cirrhosis or acute severe hepatic impairment will instead have an opportunity to liver transplantation provided that the criteria for the transplantation are met and no contraindications exist.