

Zastosowanie systemu Prometheus® w leczeniu niewydolności wątroby przeszczepionej w przebiegu zakażenia wirusem HCV *de novo*

Use of the Prometheus system in the treatment of transplanted
liver failure in the course of *de novo* HCV infection

Anna Skwarek, Mariusz Grodzicki, Marcin Kotulski, Krzysztof Zieniewicz, Marek Krawczyk

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Akademia Medyczna, Warszawa

Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne 2006; 2: 70–76

Streszczenie

Jedną z istotnych kwestii w grupie chorych po przeszczepieniu wątroby są zakażenia, a zwłaszcza infekcje wirusami hepatotropowymi. Szczególny problem to zakażenie HCV (ang. Hepatitis C Virus), które może prowadzić do utraty przeszczepionego narządu.

Autorzy pracy przedstawiają przypadek chorej z objawami szybko narastającej niewydolności przeszczepionej wątroby w następstwie infekcji HCV *de novo*. U chorej w czasie oczekiwania na retransplantację w trybie przyspieszonym wykonano dializę wątrobową z zastosowaniem systemu FPSA (Fractionated Plasma Separation and Adsorption) – Prometheus 4008H Fresenius Medical Care, uzyskując stabilizację stanu ogólnego oraz funkcji przeszczepionego narządu.

Słowa kluczowe: niewydolność wątroby, ortotopowe przeszczepienie wątroby, zakażenie HCV *de novo*, system Prometheus, retransplantacja.

Summary

Introduction: One of the main problems in patients after liver transplantation is infections with hepatotropic viruses. Especially dangerous is *de novo* HCV infection which may lead to graft loss. In this paper the authors present the case of a woman with rapidly developing syndromes of transplanted liver insufficiency in the course of *de novo* HCV infection. While waiting for urgent liver transplantation there were performed three procedures of liver supporting dialyses (FPSA – Fractionated Plasma Separation and Adsorption) using the Prometheus 4008H Fresenius Medical Care system which allowed improvement of patient status before liver retransplantation and outcome afterwards.

Conclusions:

1. We believe that dialysis with the Prometheus system may significantly improve patient's status in the group of patients with transplanted liver insufficiency waiting for retransplantation.
2. The authors presume transplanted liver insufficiency is a good indication to introduce treatment with the Prometheus 4008H system.

Key words: liver failure, orthotopic liver transplantation, *de novo* HCV infection, Prometheus system, retransplantation.

Adres do korespondencji

dr n. med. Anna Skwarek, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Akademia Medyczna w Warszawie, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel. +48 22 599 25 41, faks: +48 22 599 15 45, e-mail: skwareka@tlen.pl

Wprowadzenie

Do grupy wczesnych i późnych powikłań leczenia immunosupresyjnego chorych po przeszczepieniu wątroby należą zakażenia, a wśród nich infekcje wirusami zapalenia wątroby typu B lub C, które mogą niekorzystnie wpływać na przeżycie biorców i prowadzić do utraty przeszczepionego narządu. Najczęściej mają one charakter nawrotu zakażenia HBV lub HCV, rzadziej infekcja rozwija się *de novo*, stanowiąc istotny problem diagnostyczny [1]. Szczególnym problemem jest zakażenie HCV ze względu na brak skutecznej i bezpiecznej metody leczenia oraz ogólnie dostępnej szczepionki lub swoistej immunoglobuliny. Nawrót infekcji HCV mniej więcej w 30% prowadzi do marskości wątroby 4–5 lat po jej przeszczepieniu, a 10–15% z tych chorych wymaga retransplantacji w okresie do 5 lat [2, 3]. Doświadczenia niektórych ośrodków wskazują również na wyższy odsetek śmiertelności 6- i 12-miesięcznej po reoperacji w tej grupie chorych, wynoszący od 30 do 50% [4, 5]. W 4–7% przypadków reinfekcja HCV ma charakter ciężkiego cholestazy zapalenia wątroby (*recurrent cholestatic hepatitis*, RCH), przebiegającego z hiperbilirubinemią, pogłębiającą się cholestazą bez patologii w obrębie dróg żółciowych, prowadzącego do szybko narastającej niewydolności narządu [6, 7].

Autorzy pracy przedstawiają przypadek chorej z objawami postępującej niewydolności wątroby przeszczepionej w przebiegu RCH w następstwie infekcji HCV *de novo*. W okresie oczekiwania na retransplantację wykonano jej dializę wątrobową z zastosowaniem systemu FPSA (*Fractionated Plasma Separation and Adsorption*) – Prometheus (Fresenius Medical Care, Niemcy).

Opis przypadku

34-letnia kobieta została przyjęta do Kliniki 13 sierpnia 2002 r. z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności wątroby w przebiegu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis*, PSC) ze współistniejącym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie remisji. Hospitalizowano ją w celu wykonania badań diagnostycznych w ramach kwalifikacji do operacji ortotopowego przeszczepienia wątroby (OLTx). W 1995 r. na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych (kolonoskopia, badanie histopatologiczne wycinków śluzówki pobranych w trakcie badania) u kobiety rozpoznano wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Ze względu na podwyższone wartości parametrów wydolności wątroby (AST – 186 U/l; ALT – 128 U/l; ALKP – 1350 U/l; GGTP – 488 U/l; bilirubina

całkowita – 3 mg/dl) podejrzewano współistnienie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Wstępne rozpoznanie potwierdzono na podstawie wyników badań immunologicznych (przeciwciała ANA [++]) i obrazu scyntygrafii dynamicznej mięszu wątroby, którą wykonano ze względu na brak potwierdzenia rozpoznania w wynikach badań cholangiografii rezonansu magnetycznego oraz biopsji wątroby. Wykluczono etiologię wirusową uszkodzenia mięszu narządu. Zastosowano wówczas leczenie z zastosowaniem steroidów (prednizon przez 6 mies. w dawce 25 mg/dobę, stopniowo zmniejszanej), uzyskując poprawę wyników badań biochemicznych. Pacjentka była ponownie hospitalizowana w 2002 r. z powodu pogorszenia stanu ogólnego oraz wydolności mięszu wątroby. Na podstawie diagnostyki potwierdzono marskość wątroby w przebiegu PSC. Ze względu na brak poprawy mimo zastosowanego leczenia zachowawczego, skierowano ją do kliniki jako potencjalną kandydatkę do operacji ortotopowego przeszczepienia wątroby. Na podstawie badania przedmiotowego stwierdzono zażółcenie powłok, białkówek, niewielkie obrzęki kończyn dolnych i hepatosplenomagalię. W badaniach laboratoryjnych dominowały zaburzenia układu krzepnięcia (czas protrombinowy – 17,9 s; wskaźnik protrombinowy – 73%; INR – 1,51; APTT – 53,8 s), cechy cholestazy (bilirubina całkowita – 22,43 mg/dl; ALKP – 953 U/l; GGTP – 392 U/l; LPX – wynik dodatni), hipoalbuminemia (2,9 g/dl), zaburzenia proteinogramu (gamma-globuliny – 30%; beta-globuliny – 15%; alfa1-globuliny – 5%). Badanie ultrasonograficzne potwierdziło cechy przebudowy marskiej mięszu wątroby, z towarzyszącym poszerzeniem dróg żółciowych, szczególnie w prawym płacie, z obecnością naczyń krążenia obocznego pod lewym płatem wątroby i w okolicy więzadła obłego, z zachowanym dowątrobowym przepływem w żyłę wrotnej oraz hepatosplenomagalię. W gastrokopii uwidoczniono żyłaki przełyku i cechy gastropatii wrotnej. W obrazie tomografii komputerowej jamy brzusznej stwierdzono, podobnie jak w obrazie USG, marskość wątroby ze znacznym poszerzeniem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych, hepato- i splenomagalię, krążenie oboczne poprzez żyłaki przełyku, połączenia trzewno-zaotrzewnowe z możliwością samoistnego *shuntu* śledzionowo-nerkowego. Badanie metodą rezonansu magnetycznego wątroby i dróg żółciowych uwidocznilo obraz typowy dla PSC. Ze względu na pogarszający się stan ogólny chorej, narastające cechy niewydolności wątroby z pogłębiającą się encefalopatią wątrobową 6 września 2002 r. wykonano ortotopowe przeszczepienie wątroby sposobem kla-

sycznym, z zastosowaniem czasowego krążenia pozaustrojowego, z zespoleniem dróg żółciowych przeszczepionego narządu z pętlą jelita cienkiego sposobem Roux-Y biorcy. W leczeniu immunosupresyjnym zastosowano steroidy i bazyliksymab w fazie anhepatycznej, a następnie steroidy i tacrolimus. Ze względu na etiologię immunologiczną choroby wątroby włączono również mykofenolan mofetylu. W 2. dobie po operacji wobec prawidłowego obrazu ultrasonograficznego z obrazowaniem dopplerowskim przepływów w naczyniach graftu, przy narastającej aktywności transaminaz rozpoznano proces ostrego odrzucania. Zastosowano bolusy steroidów (metyloprednizolon), uzyskując stopniową stabilizację parametrów biochemicznych. W kolejnych dobach po transplantacji stwierdzono zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Chora otrzymała wówczas mesalazynę oraz wlewki doodbytnicze z hydrokortyzonu z wynikiem pozytywnym. W odległej dobie po operacji rozpoznano natomiast uwięźnięcie przepukliny udowej prawostronnej. Chorą operowano doraźnie. Dalszy przebieg pooperacyjny był niepowikłany. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych (USG, CT, cholangiografia) po transplantacji uwidoczniło prawidłowy miąższ graftu z zachowanymi prawidłowymi przepływami w naczyniach żylnych i tętnicy wątrobowej oraz prawidłowym obrazem dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych oraz zespolenia przewodowo-jelitowego. Od listopada 2002 r. obserwowano hipertransaminazemię oraz hiperbilirubinemię z towarzyszącym wzrostem aktywności enzymów cholestatycznych (AST – 339 U/l; ALT – 269 U/l; bilirubina całkowita – 8,7 mg/dl; GGTP – 1000 U/l; ALKP – 1385 U/l). Ze względu na podejrzenie zakażenia dróg żółciowych (pozytywne wyniki wcześniejszych posiewów żółci) wdrożono antybiotykoterapię, uzyskując nieznaczną poprawę wyników badań biochemicznych. Wobec prawidłowego obrazu dróg żółciowych oraz zespolenia żółciowo-jelitowego w badaniu rezonansu magnetycznego (NMR), przy stopniowo narastających parametrach biochemicznych wykonano biopsję wątroby. Na podstawie oceny histologicznej rozpoznano miernie nasilone

ostre odrzucanie komórkowe RAI 3 (*rejection activity index*) w 9-punktowej skali RAI. Zastosowano steroidoterapię, uzyskując obniżenie wartości aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy krwi. Po upływie kolejnego miesiąca ponownie obserwowano cholestazę. Powtórzono badanie NMR, w którym nie stwierdzono powikłań ze strony zespolenia żółciowego. Kolejne badania wirusologiczne nie potwierdziły infekcji wirusami hepatotropowymi. Wobec powyższego wykonano kolejną biopsję miąższu wątroby. Na podstawie obrazu mikroskopowego rozpoznano ponownie cechy ostrego odrzucania niewielkiego stopnia RAI 5. Ze względu na cechy steroidooporności do leczenia włączono ATG (przeciwciała poliklonalne). Mimo prowadzonego leczenia obserwowano narastanie parametrów cholestazy i cechy niewydolności graftu, wyrażające się zaburzeniami układu krzepnięcia. W styczniu 2003 r. rozpoznano infekcję *de novo* wirusem zapalenia wątroby C (RNA-HCV metodą RT-PCR w surowicy – wynik dodatni przy ujemnym wyniku anty-HCV). Chorą zakwalifikowano do leczenia interferonem i rybawiryną.

W lipcu 2003 r. hospitalizowana z powodu pogorszenia stanu ogólnego, w przebiegu narastającej niewydolności wątroby przeszczepionej w przebiegu cholestazy w wyniku zakażenia wirusem HCV, wyrażającej się przede wszystkim pogłębiającą się encefalopatią wątrobową (stopień II, okresowo II/III), wodobrzuszem regulowanym dużymi dawkami diuretyków, znacznego stopnia hiperbilirubinemią z poziomem bilirubiny przekraczającym 60 mg/dl, hipoalbuminemią oraz zaburzeniami układu krzepnięcia. Chorą zakwalifikowano do retransplantacji wątroby w trybie pilnym. W czasie oczekiwania na narząd do transplantacji chorą zakwalifikowano do zabiegów dializy z zastosowaniem systemu FPSA – Prometheus. Charakterystykę kliniczną chorej przedstawiono w tab. I.

Głównymi wskazaniami do przeprowadzenia zabiegów były hiperbilirubinemia, hiperammonemia z towarzyszącą, pogłębiającą się encefalopatią wątrobową.

Zabiegi przeprowadzono z użyciem cewnika donaczyniowego trójkanałowego typu Arrow-Howes™ Large

Tab. I. Charakterystyka kliniczna chorej

	HRS	Encefalopatia wątrobowa	Wodobrzusze	Klasyfikacja Childa	GCS
przed zabiegiem	nie	II/III	tak	9	12
po zabiegu	nie	I/II	tak	10	14

HRS – zespół wątrobowo-nerkowy, GCS – Glasgow Coma Scale

– Bore 12 French (Arrow International, Inc.), wprowadzonego do żyły głównej górnej z dostępu przez żyłę szyjną wewnętrzną. Położenie cewnika skontrolowano za pomocą badania radiologicznego klatki piersiowej.

Wykonano 2 zabiegi FPSA. Średnio każdy zabieg trwał 7 godz. Przeprowadzono je w odstępie 7 dni. Jako antykoagulację stosowano wlew heparyny. Średnia dawka heparyny w trakcie zabiegu wynosiła 1000 j./godz. Wlew z antykoagulantu wstrzymywano 3 godz. przed planowanym zakończeniem zabiegu. Ze względu na obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi w trakcie zabiegów chora otrzymała wlew amin presyjnych (dopamina i/lub norepinefryna), uzyskując stabilizację wydolności hemodynamicznej. W trakcie zabiegu poza ciśnieniem tętniczym (pomiar inwazyjny) monitorowano również częstość oddechów, saturację, zapis EKG oraz diurezę godzinową.

Przed rozpoczęciem zabiegu wykonywano następujące badania: morfologię (leukocyty, erytrocyty, hemoglobina, hematokryt, płytki krwi); badania układu krzepnięcia (czas protrombinowy, wskaźnik protrombinowy, INR, APTT, APTT-ratio, fibrynogen), gazometrię tętniczą (pH, pCO₂, pO₂, SBE, sO₂), jonogram (Na, K, Mg, Ca, fosforany), badania wydolności nerek (moczownik, kreatynina), badania czynnościowe wątroby (białko całkowite, albuminy, AST, ALT, LDH, GGTP, ALKP, bilirubina całkowita, amoniak). Oznaczano również wartość ośrodkowego ciśnienia żylnego. W czasie zabiegu wykonywano co 2 godz. oznaczenia gazometrii tętniczej i pełny jonogram. Badania powtarzano 3 godz. po zakończeniu zabiegu. Mimo zaburzeń układu krzepnięcia, wynikających z choroby podstawowej oraz stosowania heparyny nie obserwowano w czasie oraz po zabiegu powikłań krwotocznych. Wszystkie zabiegi wykonywano w ostonie antybiotykowej (ceftriaxon *i.v.*).

Średnie wartości oznaczanych parametrów przed oraz po zabiegach przedstawia tab. II.

6 godz. po zakończeniu drugiego zabiegu FPSA – Prometheus wykonano retransplantację wątroby sposobem klasycznym z zastosowaniem biopompy, z zespoleniem dróg żółciowych graftu z pętlą Roux-Y jelita cienkiego biorcy. W okresie pooperacyjnym obserwowano stopniowe obniżanie parametrów cholestazy, bez zaburzeń czynności przeszczepionego narządu. Jako leczenie immunosupresyjne chora otrzymuje steroidy (prednizon) i tacrolimus.

W odległej dobie po retransplantacji hospitalizowana z powodu posocznicy w przebiegu zakażenia ziarniakowcami Gram(+). Zastosowano antybiotykoterapię

celowaną, zgodnie z uzyskanym antybiogramem, z wynikiem pozytywnym.

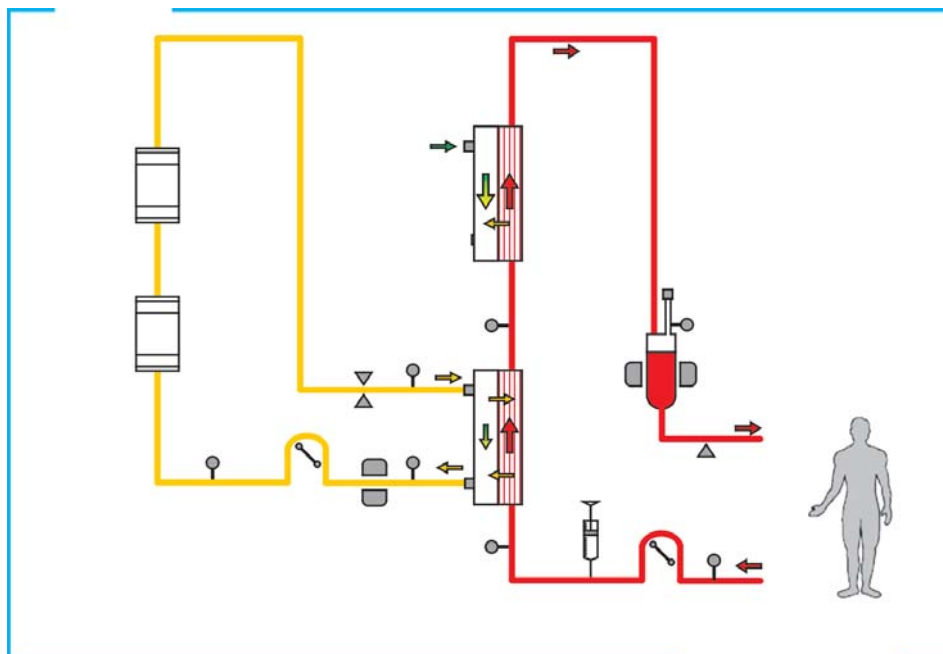
Pacjentka pozostaje pod stałą opieką ambulatoryjną w stanie ogólnym dobrym, bez cech niewydolności graftu (AST – 27 U/l; ALT – 38 U/l; GGTP – 80 U/l; ALKP – 487 U/l; bilirubina całkowita – 2,61 mg/dl), z ujemnymi wynikami badań wirusologicznych (anty-HCV-ujemny, HCV RNA metodą RT PCR-wynik ujemny).

Omówienie

Nawrót zakażenia wirusem HCV jest zjawiskiem powszechnym. Według autorów, w 50–90% przypadków w okresie pierwszych 12 mies. po przeszczepieniu

Tab. II. Średnie wartości oznaczanych parametrów przed oraz po zabiegach

Parametr	Przed zabiegami [wartości średnie]	Po zabiegach [wartości średnie]
bilirubina całkowita [mg/dl]	61,3	30,3
amoniak [mmol/l]	178,5	94
mocznik [mg/dl]	43,7	18,8
kreatynina [mg/dl]	1,3	0,7
białko całkowite [g/dl]	7,15	6,1
albuminy [g/dl]	3,25	3,1
AST [U/l]	379,5	350,5
ALT [U/l]	130,5	98,5
LDH [U/l]	1667	845,5
GGTP [U/l]	105	78
ALKP [U/l]	175	154,5
INR	5,57	3,82
APTT [s]	87,1	61,3
wskaźnik protrombinowy [%]	35	35,5
Na [mmol/l]	133,5	136,5
K [mmol/l]	3,6	3,85
Ca [mmol/l]	2,2	2,48
Mg [mmol/l]	0,9	1,0
pH	7,44	7,4



Ryc. 1. Schemat układu FPSA – Prometheus



Ryc. 2. Aparat Prometheus 4008H Fresenius Medical Care w trakcie wykonywanego zabiegu dializy

wątroby stwierdza się zmiany histologiczne o typie postępującego włóknienia w następstwie nawrotu infekcji [7, 8]. Zakażenia HCV *de novo* rozpoznawane są zdecydowanie rzadziej, a ich odsetek oceniany jest średnio na 10–20% [9]. Wśród czynników wpływających na częstość zakażeń HCV wymienia się leki immunosupresyjne, a w szczególności glikokortykoidy, które wzmagają replikację wirusa, epizody ostrego odrzucania, genotyp wirusa, poziom HCV-RNA przed i po przeszczepieniu, wiek biorcy [6, 7, 10]. Badania wykazały dodatnią korelację pomiędzy liczbą epizodów ostrego odrzucania, całkowitą dawką stosowanych glikokortykoidów a rozwojem HCV-zależnej marskości [6, 7, 10]. Również steroidooporne odrzucanie, wymagające leczenia OKT 3 (przeciwciała monoklonalne)/ATG wiąże się z wyższym wskaźnikiem nawrotu zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby [7]. W przypadku prezentowanej chorej 3-krotnie rozpoznano epizod ostrego odrzucania: RAI 3 oraz RAI 5 w 9-punktowej skali [11]. Dwukrotnie zastosowano glikokortykoidy o łącznej dawce przekraczającej 2 g, a po rozpoznaniu steroidoporności włączono ATG. Po potwierdzeniu zakażenia HCV do leczenia wdrożono interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Schemat ten jest uznanym standardem leczenia zakażenia HCV [6,10]. Należy jednak pamiętać, że wg niektórych autorów interferon może indukować proces ostrego odrzucania, choć wczesna

terapia skojarzona może spowalniać proces uszkodzenia wątroby w przebiegu HCV po OLTx [6, 10, 12]. Tak więc u przedstawianej chorej potwierdzono kilka czynników zwiększających ryzyko utraty graftu w wyniku infekcji HCV. Dodatkowym elementem była ciężka cholestatyczna postać zapalenia wątroby w wyniku zakażenia, charakteryzująca się klinicznie złym samopoczuciem, żółtaczką oraz zdecydowanie podwyższoną aktywnością enzymów cholestatycznych w surowicy [13]. Wobec gwałtownie narastającej niewydolności wątroby, wyrażającej się hiperbilirubinemią z towarzyszącym uporczywym świądem, hiperammonemią z pogłębiającą się encefalopatią oraz zaburzeniami w zakresie układu krzepnięcia, chorą w oczekiwaniu na retransplantację zakwalifikowano do zabiegów dializy z zastosowaniem systemu FPSA – Prometheus (ryc. 1, 2.). Z kolei inni autorzy potwierdzili efektywność dializy albuminowej MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) w podobnych przypadkach [14, 15]. W ostatnich latach ukazały się także prace, prezentujące skuteczność systemu Prometheus w leczeniu chorych z objawami niewydolności wątroby o różnej etiologii [16–18]. U prezentowanej chorej po przeprowadzeniu zabiegów FPSA stwierdzono przede wszystkim efekt detoksykacyjny, wyrażający się istotnym obniżeniem stężenia amoniaku oraz ok. 50-% redukcją stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi oraz obniżeniem aktywności enzymów cholestatycznych w surowicy [17]. Obserwowano również zmniejszenie się stopnia encefalopatii oraz wzrost punktacji w klasyfikacji GCS, a przede wszystkim zmniejszenie nasilenia świądu w subiektywnym odczuciu chorej. Mimo współistniejących zaburzeń w zakresie układu krzepnięcia stosowanie heparyny nie spowodowało powikłań krwotocznych [17–19]. W trakcie zabiegów możliwe było również wyrównanie zaburzeń w zakresie gospodarki kwasowo-zasadowej oraz wodno-elektrolitowej [18, 19]. Uzyskane wyniki zdają się potwierdzać obserwacje innych autorów, którzy również stwierdzili istotne obniżenie stężenia bilirubiny, amoniaku, a także kwasów żółciowych w surowicy po wykonanych zabiegach z zastosowaniem systemu Prometheus [20, 21]. Krisper i wsp. w analizie porównawczej dwóch systemów dializacyjnych: MARS i FPSA – Prometheus, stosowanych w niewydolności wątroby potwierdzili lepszą skuteczność detoksykacyjną FPSA, wyrażającą się istotnie statystycznie wyższą redukcją stężenia toksyn zarówno związanych z białkami, jak i rozpuszczalnych w wodzie [21]. W pełni uzasadnionym wydaje się więc zastosowa-

nie systemu Prometheus u analizowanej chorej, gdyż umożliwiło poprawę oraz ustabilizowanie stanu ogólnego pacjentki przed planowanym przeszczepieniem wątroby.

Wnioski

1. Wydaje się, że zastosowanie dializy z wykorzystaniem systemu FPSA – Prometheus umożliwi stabilizację czynności życiowych chorego w sytuacji, gdy jedyną skuteczną metodą leczenia niewydolności wątroby przeszczepionej jest retransplantacja narządu.
2. Niewydolność wątroby przeszczepionej można uznać za w pełni uzasadnione wskazanie do wykonania zabiegów z zastosowaniem prezentowanego systemu.

Piśmiennictwo

1. Cavallari A, De Raffe E, Bellusci R i wsp. De novo hepatitis B and C viral infection after liver transplantation. *World J Surg* 1997; 21: 78-84.
2. Rodriguez-Luna H, Douglas DD. Natural history of hepatitis C following liver transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 363-371.
3. Regev A, Molina E, Moura R i wsp. Reliability of histopathologic assessment for the differentiation of recurrent hepatitis C from acute rejection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1233-1239.
4. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN i wsp. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1428-1436.
5. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD i wsp. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 434-440.
6. Charlton M. Recurrence of hepatitis C infection: Where are we now? *Liver Transpl* 2005; 11: S57-S62.
7. Carmiel-Haggai M, Fiel MI, Gaddipati HC i wsp. Recurrent hepatitis C after retransplantation: factors affecting graft and patient outcome. *Liver Transpl* 2005; 12: 1567-1573.
8. Berenguer M, Ferrell L, Watson J i wsp. HCV-related fibrosis progression after liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32: 673-684.
9. Cavallari A, De Raffe E, Bellusci R i wsp. De novo hepatitis B and C viral infection after liver transplantation. *World J Surg* 1997; 21: 78-84.
10. Ołdakowska-Jedynak U, Pączek L, Nyckowski P. Nawrót zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby. Nawrót choroby podstawowej po przeszczepieniu wątroby. Ołdakowska-Jedynak U, Pączek L. Wyd. Czelej, Lublin 2005, 19-30.
11. An International Panel Comprised of Demetris. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658-663.
12. Saab S, Kalmaz D, Gajjar NA i wsp. Outcomes of acute rejection after interferon therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2004; 10: 859-867.
13. Taga SA, Washington MK, Terrault N i wsp. Cholestatic hepatitis C in liver allografts. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 304-310.

14. Bellmann R, Graziadei IW, Feistritzer C i wsp. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl* 2004; 10: 107-114.
15. Acevedo Ribo M, Moren Planas JM, Sanz Moreno C i wsp. Therapy of intractable pruritus with MARS. *Transplant Proc* 2005; 37: 1480-1481.
16. Kramer L, Bauer E, Schenk P. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine – induced fulminant hepatic failure using a new high – efficacy liver detoxification device (FPSA – Prometheus). *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 599-603.
17. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U i wsp. Prometheus – a new extracorporeal device for the treatment of liver failure. *Hepatology* 2003; 39: 984-990.
18. Skwarek A, Grodzicki M, Nyckowski P i wsp. The use Prometheus FPSA System in the treatment of acute liver failure. *Transpl Proc* 2006; 38: 209-211.
19. Krawczyk M, Skwarek A, Grodzicki M. Dializa albuminowa. W: *Ostra niewydolność nerek*. Red. J. Matuszkiewicz-Rowińska. PZWL, Warszawa 2006: 113-118.
20. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U i wsp. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood Purif* 2005; 23: 298-302.
21. Krisper P, Haditsch B, Stauber R i wsp. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol* 2005; 43: 451-457.