

# Association of Pretransplant Renal Function With Liver Graft and Patient Survival After Liver Transplantation in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis

Miklos Z. Molnar, Kiran Joglekar, Yu Jiang, George Cholankeril, Mubeen Khan, Mohammed Abdul, Satish Kedia, Humberto C. Gonzalez, Aijaz Ahmed, Ashwani Singal, Kalyan Ram Bhamidimarri, Guruprasad Padur Aithal, Ajay Duseja, Vincent Wai-Sun Wong, Agayeva Gulnare, Puneet Puri, Satheesh Nair, James D. Eason, Sanjaya K. Satapathy

## Περίληψη άρθρου

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Nonalcoholic steatohepatitis -NASH) είναι μία από τις 3 συχνότερες ενδείξεις μεταμόσχευσης ήπατος (liver transplantation -LT) στις Δυτικές χώρες. Δεν είναι γνωστό αν η νεφρική δυσλειτουργία κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης έχει κάποια επίδραση στα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση σε λήπτες με NASH. Από τη βάση ασθενών *United Network for Organ Sharing-Standard Transplant Analysis and Research data set*, αναγνωρίσαμε 4088 NASH λήπτες που έλαβαν πτωματικό ηπατικό μόσχευμα. Διαιρέσαμε εκ των προτέρων τους μεταμοσχευθέντες σε 3 κατηγορίες: (α) ομάδα 1 με εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση (estimated glomerular filtration rate-eGFR)  $<30 \text{ mL/minute}/1.73 \text{ m}^2$  κατά τον χρόνο της μεταμόσχευσης και/ή αιμοδιάλυση το διάστημα των τελευταίων 2 εβδομάδων προ της LT ( $n = 937$ ), (β) ομάδα 2 με λήπτες που είχαν  $eGFR \geq 30 \text{ mL/minute}/1.73 \text{ m}^2$  και δεν υπεβλήθησαν σε αιμοκάθαρση ( $n = 2812$ ) και (γ) ομάδα 3 με λήπτες που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος και νεφρών ( $n = 339$ ). Εξετάσαμε τη συσχέτιση της προ της μεταμόσχευσης νεφρικής λειτουργίας με τον θάνατο με λειτουργούν μόσχευμα, με τη συνολική θνησιμότητα και με την απώλεια μοσχεύματος χρησιμοποιώντας μοντέλα competing risk regression και Cox μοντέλα αναλογικών κινδύνων. Η μέση  $\pm$  σταθερή απόκλιση της κοόρτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν  $58 \pm 8$  έτη, 55% ήταν άρρενες, 80% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή, και το μέσο score του exception Model for End-Stage Liver Disease ήταν  $24 \pm 9$ . Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 5 έτη (διάμεση, 1816 ημέρες; IQR, 1090-2723 ημέρες). Σε σύγκριση με τους λήπτες της ομάδας 1 και με τη χρήση ενός προσαρμοσμένου μοντέλου competing risk

regression, οι μεταμοσχευθέντες της ομάδας 2 είχαν 19% τάση μείωσης του κινδύνου θανάτου με λειτουργούν μόσχευμα (σχετικός κίνδυνος-subhazard ratio [SHR], 0.81; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [confidence Interval], 0.64-1.02) και παρόμοιο κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος (SHR, 1.25; 95% CI, 0.59-2.62), ενώ οι λήπτες της ομάδας 3 είχαν παρόμοιο κίνδυνο θανάτου με λειτουργούν μόσχευμα (SHR, 1.23; 95% CI, 0.96-1.57) και απώλειας μοσχεύματος (SHR, 0.18; 95% CI, 0.02-1.37). Συμπερασματικά, στη μεταμόσχευση NASH ασθενών, οι λήπτες με διατηρημένη νεφρική λειτουργία πριν τη LT εμφάνισαν τάση μείωσης του κινδύνου θανάτου με λειτουργούν μόσχευμα σε σύγκριση με τους λήπτες που έλαβαν ταυτόχρονα ηπατικό και νεφρικό μόσχευμα και εκείνους που είχαν σοβαρή προ της μεταμόσχευσης νεφρική δυσλειτουργία.

#### **Σχόλιο άρθρου:**

Στο τεύχος Μαρτίου του Liver International οι Molnar et al. διερευνούν τη σημασία της προ της μεταμόσχευσης νεφρικής λειτουργίας στην έκβαση της μεταμόσχευσης ήπατος ασθενών με NASH. Πρόκειται για μελέτη με αυξανόμενη κλινική σημασία αν λάβει κανείς υπόψιν το ολοένα και μεγαλύτερο μερίδιο της NASH στην αιτιολογία της μεταμόσχευσης ήπατος στον Δυτικό κόσμο, καθώς και την αυξημένη πιθανότητα νεφρικής δυσλειτουργίας σε NASH ασθενείς λόγω συννοσηροτήτων (παχυσαρκία, διαβήτης, υπέρταση).

Περιλαμβάνοντας στην κοόρτη περισσότερους από 4000 μεταμοσχευθέντες NASH ασθενείς και με διάμεση επιβίωση 8 ετών, οι Molnar et al. αναδεικνύουν συσχέτιση της προ της μεταμόσχευσης νεφρικής λειτουργίας με την μετά την LT έκβαση στην NASH, ως προς τη συνολική θνησιμότητα αλλά και τη θνησιμότητα χωρίς απώλεια του μοσχεύματος, χωρίς να αναδεικνύεται συσχέτιση της νεφρικής λειτουργίας με την πιθανότητα απώλεια μοσχεύματος.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης τονίζουν δυο σημεία στην προ της μεταμόσχευσης διαχείριση των NASH. Το πρώτο αφορά στην ακριβή εκτίμηση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας με τη χρήση κατάλληλων εξισώσεων προσαρμοσμένων και μελετημένων στους ηπατοπαθείς ασθενείς. Είναι γνωστό ότι η χρήση της κρεατινίνης ορού ή εξισώσεων βασισμένων στην κρεατινίνη ορού οδηγεί σε υπερεκτίμηση της σπειραματικής διήθησης<sup>1,2</sup>. Οι συγγραφείς

χρησιμοποιούν και προτείνουν την Modification for Diet in Renal Disease (MDRD) εξίσωση (που περιλαμβάνει SCr, ηλικία, φύλο, εθνικότητα, ουρία, και αλβουμίνη) η οποία χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ακρίβεια στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε υποψήφιους LT ασθενείς. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι πρόσφατα έχουν προταθεί και ειδικές για την κίρρωση εξισώσεις υπολογισμού της νεφρικής λειτουργίας όπως είναι η Royal Free Hospital GFR<sup>3</sup>, (βασισμένη στις παραμέτρους ηλικία, φύλο, κρεατινίνη ορού, νάτριο, INR και ασκίτης), και η εξίσωση GRAIL (GFR In Liver disease)<sup>4</sup>, βασισμένη στην κρεατινίνη ορού, την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, την ουρία και την αλβουμίνη.

Το δεύτερο σημαντικό σημείο που αναδεικνύει η παρούσα μελέτη είναι η αξία της προστασίας της νεφρικής λειτουργίας προ της μεταμόσχευσης ήπατος NASH ασθενών, τόσο με τη ρύθμιση συννοσηροτήτων- παραγόντων κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση) όσο και με την αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων (ΜΣΑΦ, αμινογλυκοσίδες) στην προ της μεταμόσχευσης περίοδο ιδίως σε ασθενείς με ασκίτη.

Η ακριβής επομένως εκτίμηση/παρακολούθηση με τη χρήση των κατάλληλων, για κίρρωτικούς, εξισώσεων καθώς και η προστασία της νεφρικής λειτουργίας στους προς μεταμόσχευση ασθενείς αποτελούν επομένως σημεία- κλειδί για την καλύτερη έκβαση των μεταμοσχευμένων ασθενών με NASH.

**Link άρθρου:** <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.25367>

### **Σχετική βιβλιογραφία**

1. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal Function in Cirrhosis: A Critical Review of Available Tools. *Semin Liver Dis* 2018;38:230–41.
2. Francoz C, Prié D, AbdelRazek W, Moreau R, Mandot A, Belghiti J, et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: Impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transplant* 2010;16:1169–77.
3. Kalafateli M, Wickham F, Burniston M, Cholongitas E, Theocharidou E, Garcovich M, et al. Development and validation of a mathematical equation to estimate glomerular filtration rate in cirrhosis: The royal free hospital cirrhosis glomerular filtration rate. *Hepatology* 2017;65:582–91.
4. Asrani SK, Jennings LW, Trotter JF, Levitsky J, Nadim MK, Kim WR, et al. A model for Glomerular filtration Rate Assessment In Liver disease (GRAIL) in the presence of renal dysfunction. *Hepatology* 2018. doi:10.1002/hep.30321.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**  
**Παθολόγος**  
**Υποψήφιος Διδάκτωρ**  
**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**  
**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**