

Effect of the clinical course of acute on chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival

Vinay Sundaram, Shannon Kogachi, Robert J. Wong, Constantine J. Karvellas,

Brett E. Fortune, Nadim Mahmud, Josh Levitsky, Robert S Rahimi, Rajiv Jalan

J Hepatol. October 25, 2019.

Περίληψη:

Εισαγωγή: Η οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ACLF) είναι συνδεδεμένη με την εικόνα μιας σοβαρής συστηματικής φλεγμονής με χαρακτηριστική οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ανάπτυξη πολύ-οργανικής ανεπάρκειας και υψηλή θνησιμότητα εντός 28 ημερών. Για ασθενείς με ACLF σταδίου 3 συγκεκριμένα, η θνησιμότητα (28 ημερών) αγγίζει το 80%. Για ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς, η μεταμόσχευση αποτελεί μεν τη μόνη βιώσιμη θεραπευτική επιλογή αλλά προηγούμενα δεδομένα καταδεικνύουν ότι ακόμα και η επιβίωση ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση δεν παρουσιάζει ικανοποιητικά ποσοστά (50 ως 80%). Αντιθέτως, ασθενείς με ACLF σταδίου 1 και 2 εμφανίζουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης.

Σκοπός: Μελετήθηκε αν η βελτίωση στην κλινική πορεία μεταξύ της στιγμής της ένταξης στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση μέχρι τη μεταμόσχευση σε ασθενείς με ACLF σταδίου 3 επηρεάζει την επιβίωση ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Μέθοδοι: Συγκεντρώθηκαν ασθενείς από την UNOS βάση δεδομένων (United Network for Organ Sharing) που μεταμοσχεύτηκαν εντός 28 ημερών από τη στιγμή που εντάχθηκαν στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση, και τους κατηγοριοποιήσαμε σύμφωνα με το στάδιο ACLF (ορισμός κατά EASL-CLIF). Εκτιμήθηκαν ασθενείς άνω των 18 ετών, που εντάχθηκαν σε λίστα μεταμόσχευσης μεταξύ των ετών 2004 και 2017. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δεύτερη μεταμόσχευση, καθώς ήταν πιθανό η αιτιολογία της οργανικής δυσλειτουργίας που παρουσίαζαν να σχετιζόταν με επιπλοκές της πρώτης μεταμόσχευσης. Όσο για τα χαρακτηριστικά των ασθενών, συλλέχθηκαν δεδομένα κατά τη στιγμή της ένταξης στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση και τη στιγμή της μεταμόσχευσης.

Αποτελέσματα: 3.636 ασθενείς που εντάχθηκαν στη λίστα αναμονής λόγω ACLF σταδίου 3 υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση εντός 28 ημερών. Από αυτούς που μεταμοσχεύθηκαν, 892

(24.5%) ασθενείς επανήλθαν πλήρως από την ηπατική ανεπάρκεια ή παρουσίασαν βελτίωση σε εικόνα ACLF σταδίου 1 ή 2 και 2744 (75.5%) ανέπτυξαν ACLF σταδίου 3 κατά τη μεταμόσχευση. Η ενός έτους επιβίωση ήταν 82% μεταξύ των μεταμοσχευμένων με ACLF σταδίου 3 έναντι 88.2% για εκείνους που βελτιώθηκαν σε εικόνα ACLF σταδίου 1 ή 2 ($p < 0.001$). Αντιστρόφως, η επιβίωση των ασθενών που μπήκαν στη λίστα για μεταμόσχευση με ACLF σταδίου 1 ή 2 και εξελίχθηκαν σε σταδίου 3 κατά τη μεταμόσχευση (2,265 ασθενείς) ήταν σημαντικά μικρότερη από εκείνη των μεταμοσχευθέντων που παρέμειναν σε ACLF σταδίου 1 ή 2 (17,631 ασθενείς) τη στιγμή της μεταμόσχευσης (83.8% έναντι 90.2%, $p < 0.001$).

Με χρήση του μοντέλου επιβίωσης Cox φάνηκε ότι η κλινική βελτίωση των ασθενών από ACLF σταδίου 3 σε στάδιο 1 ή 2 κατά τη μεταμόσχευση σχετίστηκε με μείωση της θνησιμότητας 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση (HR=0.65, 95% CI 0.53-0.78). Η βελτίωση στην ανεπάρκεια του κυκλοφορικού συστήματος (HR=0.57, 95% CI 0.43-0.75) ή την εγκεφαλική λειτουργία (HR=0.76, 95% CI 0.60-0.97) και η διακοπή του μηχανικού αερισμού (HR=0.55, 95% CI 0.42-0.71) επίσης συσχετίστηκαν με μειωμένη θνησιμότητα μετά τη μεταμόσχευση. Η ηλικία άνω των 60 ετών επίσης αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα μετά τη μεταμόσχευση (HR=1.68, 95% CI 1.31-2.18), αλλά η ενός έτους επιβίωση αυξήθηκε από 74.9% σε 82.7% στους ασθενείς άνω των 60 ετών που παρουσίασαν βελτίωση σε ACLF σταδίου 1 ή 2 από την αρχική εικόνα σταδίου 3 ($p < 0.001$).

Συμπεράσματα: Η βελτίωση από ACLF σταδίου 3 κατά την ένταξη στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση σε στάδιο 0-2 κατά τη μεταμόσχευση, βελτιώνει την επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση ιδιαίτερα στους ασθενείς άνω των 60 ετών που προηγουμένως είχαν ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ή παρουσίαζαν εγκεφαλική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια του κυκλοφορικού συστήματος.

Σύνοψη:

Η μελέτη αυτή, αποδεικνύει για άλλη μια φορά, ότι η οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί μια δυναμική διαδικασία που επηρεάζει την επιβίωση τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση. Είναι η πρώτη φορά που δίνεται βάρος στους παράγοντες και συστήματα που ανεπαρκούν στους ασθενείς αυτούς και που η διόρθωσή τους φαίνεται να βελτιώνει το αποτέλεσμα μετά τη μεταμόσχευση, σε ένα υπόβαθρο πολυοργανικής ανεπάρκειας.

Όσο για τις κλινικές εφαρμογές της μελέτης, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ενθαρρύνει την παροχή πλήρους υποστηρικτικής θεραπείας ακόμα και στους βαρέως πάσχοντες με στόχο τη μεταμόσχευση στη συγκυρία του κατάλληλου θεραπευτικού παραθύρου. Άλλοτε, ανάλογοι ασθενείς θα θεωρούνταν πολύ βαρέως πάσχοντες και πιθανόν να μην δινόταν καν η ευκαιρία να εκτιμηθούν σε ένα κέντρο μεταμόσχευσης για να αξιολογηθεί η πιθανότητα αυτή. Κάθε περίπτωση ασθενούς, βέβαια, πρέπει να συζητάται ξεχωριστά και δίνοντας βάρος στα συστήματα που ανεπαρκούν ή που παρουσίασαν βελτίωση από την αρχική εικόνα πολυοργανικής ανεπάρκειας.

Θα ήταν χρήσιμο, επίσης, να διεξαχθούν προοπτικές μελέτες με στόχο την ανάπτυξη προγνωστικών score που θα βοηθούν στη διάκριση εκείνων των ασθενών που θα επωφελούνταν από την δυνατότητα επείγουσας μεταμόσχευσης συνεκτιμώντας πλειάδα παραμέτρων όπως τον αριθμό και είδος των οργάνων/συστημάτων που ανεπαρκούν ή παρουσίασαν βελτίωση, την ηλικία του ασθενούς, τη χρονική στιγμή της μεταμόσχευσης και τα χαρακτηριστικά του δότη.

Στους περιορισμούς της μελέτης, όπως και σε άλλες αναδρομικές μελέτες, υπάρχει η πιθανότητα να έχουν κατηγοριοποιηθεί εσφαλμένα ορισμένοι ασθενείς. Για παράδειγμα, η αναφορά στο στάδιο ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι αποτέλεσμα υποκειμενικής εκτίμησης του εκάστοτε θεράποντος ιατρού. Επίσης, στοιχεία ιστορικού, όπως το ιστορικό κίρσορραγίας ή βακτηριακής λοίμωξης που υποδηλώνουν άρση αντιρρόπησης δεν συμπεριλαμβάνονται στην UNOS βάση δεδομένων και αυτό πιθανόν να οδήγησε σε παράλειψη κατηγοριοποίησης ασθενών ως έχοντες ACLF σταδίου 3. Επιπλέον, επαρκείς πληροφορίες ως προς την οργανική ανεπάρκεια ήταν διαθέσιμες μόνο τη στιγμή ένταξης στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ή κατά τη μεταμόσχευση αλλά όχι για το ενδιάμεσο διάστημα και επομένως δεν μπορούμε να διεξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για την ενδιάμεση αλλαγή στη βαρύτητα της κλινικής εικόνας.

Link άρθρου: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30640-3/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30640-3/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London