

Przewlekła choroba nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby

Chronic kidney disease in liver transplant recipients

Marcin Sitnicki, Jolanta Gozdowska, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) u biorców wątroby jest zjawiskiem stosunkowo częstym i wiąże się z wysokim ryzykiem śmiertelności oraz schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii. Etiopatogeneza PChN po przeszczepieniu wątroby (LTx) jest zazwyczaj wieloczynnikowa. Wśród najważniejszych czynników ryzyka wymienia się między innymi: toksyczność leków (zwłaszcza immunosupresyjnych), upośledzoną czynność nerek przed LTx, zakażenie HCV, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, zespół metaboliczny, otyłość.

Ze względu na to, że śmiertelność w tej grupie pacjentów koreluje z wartością GFR, istotna jest jak najbardziej wiarygodna ocena funkcji nerek zarówno przed, jak i po LTx. W tym celu możemy wykorzystać wzory bazujące na stężeniu kreatyniny, stężeniu specyficznych markerów czy też badanie klirensu endogennych substancji. Do identyfikacji biorców wątroby obarczonych ryzykiem rozwoju schyłkowej niewydolności nerek może posłużyć kalkulator RRI. Biopsja nerki – badanie uważane za bezpieczne – może w diagnostyce tej grupy chorych wskazać przyczynę pogorszenia funkcji nerek, co niesie implikacje kliniczne w postaci wdrożenia odpowiedniego leczenia. Biorcy wątroby wymagają odpowiedniej prewencji, która powinna zostać wdrożona już przed operacją i następnie kontynuowana.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, przeszczepienie wątroby, schyłkowa niewydolność nerek, biopsja nerki, immunosupresja, ocena funkcji nerek

Przedrukowano za zgodą z: Forum Nefrologiczne 2019; 12 (3): 164–170

Wstęp

Wraz z wydłużeniem przeżycia biorców wątroby na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, związanym z poprawą opieki przed- i pooperacyjnej oraz zaawansowaniem immunosupresji, zwiększyło się rozpowszechnienie późnych powikłań po przeszczepieniu wątroby (LTx, *liver transplantation*), do których zalicza się przewlekłą chorobę nerek (PChN). Należy ona do wiodących przyczyn zgonów w późnym okresie po LTx [1, 2]. Częstość PChN po LTx w zależności od badanych populacji i stosowanych kryteriów PChN waha się w zakresie 10–45% [1]. Biorcy wątroby stanowią drugą co do częstości grupę chorych, u których po operacji rozwija się

PChN, zaraz po biorcach serca i płuc [3]. Przewlekła choroba nerek istotnie wpływa na śmiertelność biorców wątroby. Dane pokazują, że aż 63,3% zgonów w tej grupie wiąże się z przyczynami „pozawątrobowymi”, a 6,8% zgonów jest związanych z niewydolnością nerek [1, 4]. Co więcej, dane z przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że wystąpienie PChN po LTx powoduje 4,5-krotny wzrost śmiertelności w tej grupie chorych [5]. Podkreślenia wymaga fakt, że PChN u tych pacjentów jest procesem, w którego etiologii uczestniczy wiele czynników ryzyka, takich jak: toksyczność inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*), stosowanie leków nefrotoksycznych, przedoperacyjna ostra niewydolność nerek, wcześniej istniejąca upośledzona

czynność nerek (około 30% biorców), okołoperacyjne hemodynamiczne uszkodzenie nerek, przedoperacyjne stężenie hemoglobiny, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, obecność dyslipidemii i przetrwała infekcja wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) bądź nawrót zakażenia HCV oraz wystąpienie ciężkiej infekcji [2]. Terapia CNI jest bardzo często uważana za najistotniejszy czynnik prowadzący do wystąpienia PChN po LTx [6]. Jednak mimo niepodważalnej nefrotoksyczności CNI niektóre badania pozwalają przypuszczać, że zależność między CNI a PChN u biorców wątroby, może być mniej silna, niż się powszechnie uważa.

Złożona etiologia, kompleksowość i duża częstość PChN u biorców wątroby skłoniły autorów niniejszej pracy do podsumowania wiedzy w tym zakresie.

Ocena funkcji nerek przed i po LTx

Ocena funkcji nerki przed LTx stanowi duże wyzwanie i nie jest prosta. Stężenie kreatyniny w surowicy nie wydaje się najlepszym wykładnikiem funkcji nerek u chorych z marskością wątroby oczekujących na LTx z powodu zmniejszonej masy mięśniowej i zmniejszonej syntezy kreatyniny w tej grupie pacjentów. Z tego powodu szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) może być mylący i wykazuje tendencje do przeszacowywania funkcji nerek [7]. Wodobrzusze również może prowadzić do przeszacowywania GFR, ponieważ kreatynina ulega rozcieńczeniu w płynie puchlinowym, co skutkuje jej niższym stężeniem w surowicy krwi [8]. W porównaniu z kreatyniną cystatyna C wydaje się lepszym markerem, gdyż wpływ zdekompensowanej, marskiej wątroby na jej stężenie jest minimalny. Ocena klirensu iohalamate jest najlepszą metodą oceny prawdziwej wydzielniczej funkcji nerki u chorych z niewydolną wątrobą, która jednak nie jest rutynowo stosowana [8].

Funkcja nerek po LTx

Pomiar eGFR na podstawie równań bazujących na stężeniu kreatyniny we krwi [MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)] w grupie pacjentów po LTx może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania czynności nerek [2]. W badaniu, które przeprowadzili Allen i wsp., w porównaniu z rzeczywistym GFR (mGFR, *measured GFR*) równanie MDRD wykazało tendencję do niedoszacowania liczby pacjentów z prawidłowym GFR i ciężką PChN, a z drugiej strony do przeszacowania częstości PChN o średnim nasileniu (GFR 30–59) [2]. Również hiperbilirubinemia może fałszować pomiary stężenia kreatyniny [5, 9]. Z drugiej strony warto zaznaczyć, że w metaanalizie dotyczącej biorców narządów, spośród których 35% stanowili biorcy wątroby, wzory MDRD-4 i CKD-

-EPI okazały się najdokładniejszymi miernikami funkcji nerek obok wyliczeń mGFR [10]. Stężenie cystatyny C w porównaniu ze stężeniem kreatyniny jest mniej podatne na wpływ takich czynników, jak masa mięśniowa czy płeć. W grupie biorców wątroby GFR wyliczony na podstawie wzorów opartych na stężeniu cystatyny C okazał się bardziej wiarygodny niż ten, który szacowano w odniesieniu do stężenia kreatyniny we krwi [11]. Bezpośredni pomiar mGFR jest metodą referencyjną oceny funkcji nerek. Opiera się on na klirensie egzogennych markerów (takich jak inulina, iohalamate), które są filtrowane przez nerki bez ich sekrecji czy reabsorpcji przez cewki nerkowe oraz eliminowane wyłącznie przez nerki. Badania te są jednak uciążliwe do przeprowadzenia, kosztowe oraz niepraktyczne w monitorowaniu chorego [9].

Reasumując, spośród wzorów bazujących na kreatyninie MDRD-4 i CKD-EPI dostarczają najbardziej zbliżonej wartości GFR do mGFR (rzeczywistego). Natomiast spośród szacunkowych wyliczeń GFR z równań bazujących na stężeniu markerów w surowicy krwi stężenie cystatyny C najdokładniej oddaje funkcję nerek u biorców wątroby [9].

mGFR i eGFR a ryzyko śmiertelności

Funkcja nerek po LTx jest czynnikiem predykcyjnym śmiertelności biorców wątroby. W badaniu Allen i wsp. bardzo dokładnie przeanalizowali zależność między wynikami mGFR a ryzykiem śmiertelnością biorców wątroby, którzy przeżyli więcej niż 4 miesiące po operacji. Wyniki pokazują, że wraz ze spadkiem mGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² wzrasta ryzyko zgonu po LTx, przy wartości GFR < 29 ml/min/1,73 m² zmierzzonej w dowolnym momencie po LTx pacjent ma ponad 2-krotnie (2,67-krotnie) większe ryzyko zgonu a przy GFR równym 15 ml/min/1,73 m² ryzyko zgonu wzrasta ponad 5-krotnie. Badanie eGFR okazało się mniej czułe niż mGFR w wykrywaniu zwiększonej śmiertelności, funkcja nerek zaczynała wpływać na przeżywalność biorców przy eGFR < 45 ml/min/1,73 m² [2].

Czynność nerek przed LTx a PChN po LTx

Metaanaliza, jaką przeprowadzili Fabrizi i wsp., obejmująca 7 badań obserwacyjnych (38 000 biorców) wykazała, że zredukowana funkcja nerek przed LTx jest znaczącym czynnikiem ryzyka PChN u biorcy [5]. Wskazują na to też inne badania, które wykazują istniejący związek między stężeniem kreatyniny w surowicy przed LTx a GFR po LTx [12] oraz korelacje między wielkością białkomoczu przed LTx i progresją do schyłkowej niewydolności nerek po LTx. W badaniu Giusto i wsp. niski eGFR przed LTx okazał się jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju PChN po LTx [6]. Niektóre badania wykazują również wpływ czasu trwania przedtransplantacyjnej dysfunkcji nerek na ich czynność po LTx [14].

Identyfikacja biorców wątroby z ryzykiem rozwoju schyłkowej niewydolności nerek

Znanych jest wiele czynników wpływających na ryzyko schyłkowej niewydolności nerek (SNN) u biorców wątroby. Do oszacowania takiego ryzyka służyć może zaproponowany przez Sharmę i wsp. kalkulator RRI (*Renal Risk Index*) [15]. Składa się na niego 14 czynników ocenianych w momencie LTx: wiek, rasa afroamerykańska, cholestaza, wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ≥ 35 , cukrzyca przed LTx, stężenia kreatyniny, albumin, bilirubiny w surowicy, stężenie sodu w surowicy (< 134 mmol/l), tzw. status 1 na liście (tzn. ryzyko bliskiego zgonu), retransplantacja, TIPS (przeżytna przezwątrobowa przetoka wrotno-układowa – *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), dializy ze wskazań nagłych (ostre dializy) przed LTx. Wyższy wynik RRI był wyraźnie związany z większym 5-letnim łącznym ryzykiem SNN i śmiertelności po LTx [15].

Narzędzie to, dostępne w internecie, może być przydatne w praktyce klinicznej i wskazać chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem rozwoju PChN, u których wskazane będzie włączenie postępowania mającego na celu zapobieganie pogorszeniu funkcji nerek lub jego leczenie.

Niezmiernie istotna jest identyfikacja pacjentów z grup ryzyka już przed operacją. Uwagę na to w swojej pracy zwrócili Weismuller i wsp., którzy na podstawie 5 wyodrębnionych czynników ryzyka utworzyli użyteczny klinicznie schemat identyfikacji chorych obciążonych ryzykiem rozwoju PChN po LTx. Ryzyko to koreluje z wiekiem, GFR, WZW C i cukrzycą [8].

Biopsja nerki w diagnostyce PChN po LTx i jej implikacje

Biopsja nerki nie jest w tej grupie chorych zabiegiem wykonywanym rutynowo, głównie ze względu na możliwość wystąpienia powikłań, a dane o zmianach histopatologicznych w nerkach u pacjentów z PChN po LTx są bardzo skromne, obejmują zaledwie kilka publikacji [16, 17]. Nieliczne prace poświęcone biopsji nerki u chorych z PChN po LTx wskazują na bezpieczeństwo tej procedury oraz wartościowość uzyskiwanej dzięki niej informacji histopatologicznej. Obraz histopatologiczny nerki może wskazać potencjalną przyczynę pogorszenia funkcji nerek oraz wpłynąć na wybór postępowania terapeutycznego.

W badaniu Lee i wsp. u 10 biorców wątroby z pogorszeniem funkcji nerek w biopsji nerki wykonanej średnio 24,5 miesiąca po LTx u 7 stwierdzono kłębuszkowe zapalenie nerek [nefropatia IgA – 4, mezangialne rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek – 1, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*) – 1, nefropatia błoniasta – 1],

natomiast zmiany typowe dla nefrotoksyczności CNI były obecne tylko w 3 przypadkach [18]. Zmiany przewlekłe opisano w większości biopciatów w postaci stwardnienia kłębuszków, włóknienia śródmiąższowego i zaniku cewek, odpowiednio u 90%, 80% i 80% chorych. U 8/10 biorców wdrożone leczenie na podstawie wyniku biopsji przyniosło poprawę lub stabilizację czynności nerek. W innym badaniu, przeprowadzonym u 26 biorców wątroby z przewlekłą niewydolnością nerek i białkomoczem średnio 5 lat po LTx, na podstawie obrazu histopatologicznego stwierdzono zmiany cewkowe związane z leczeniem HAES u 61% badanych, mikroangiopatię zakrzepową u 50%, nefrotoksyczność cyklosporyny A (CsA)/takrolimusu u 46%, nefropatię cukrzycą u 34%, FSGS u 34%. W ciągu 6 lat dalszej obserwacji u 12 biorców rozwinęła się SNN. Autorzy podkreślają, że etiologia uszkodzenia nerek po LTx jest złożona i nie można zakładać, że jest zdominowana przez nefrotoksyczność CNI [17].

W kolejnym badaniu Welker i wsp. oceniali biopsje nerki wykonane średnio 3 lata po LTx u 14 pacjentów z istotnym pogorszeniem funkcji nerek. Stwierdzenie w 13 przypadkach zmian innych niż nefropatia związana z CNI (kłębuszkowe zapalenie nerek, amyloidoza AA, nefrotoksyczność tenofowiru) pozwoliło na wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz uniknięcie modyfikacji immunosupresji u tych chorych [16].

Biopsja nerki u biorców wątroby powinna być wykonywana częściej, gdyż umożliwia rozpoznanie przyczyny upośledzonej funkcji nerek i wdrożenie celowanego leczenia. Przedstawione dane, mimo niewielkiej liczebności badanych grup, sugerują, że nefrotoksyczność CNI może nie odgrywać kluczowej roli w rozwoju PChN u biorców wątroby, jak sugerują to liczne prace [16].

Należy też podkreślić, że w ostatniej dekadzie znacznie zredukowano dawki CNI w schematach immunosupresji, a także ograniczono stosowanie bardziej toksycznej CsA, co przemawia za mniejszą rolą tych leków w uszkodzeniu nerek. Trzeba założyć, że uszkodzenie nerek po LTx ma złożoną etiologię, a nefrotoksyczność CNI jest tylko jednym z komponentów.

Leczenie nerkozastępcze a PChN po LTx

Każdy dzień leczenia nerkozastępczego przed LTx wiąże się ze wzrostem ryzyka braku powrotu prawidłowej funkcji nerek w krótkim czasie po LTx [19]. Sharma i wsp. w swojej pracy ocenili wpływ dializy ze wskazań nagłych (ostrej dializy) przed LTx u pacjentów, którzy bezpośrednio po przeszczepieniu odzyskali funkcję nerek, na długotrwałą funkcję nerek i stwierdzili, że 6 miesięcy po LTx tylko u 4% pacjentów występowała PChN w 4. stopniu zaawansowania [3].

Wczesna dysfunkcja przeszczepu wątroby (EAD)

Wadei i wsp. zaobserwowali zależność pomiędzy wczesną dysfunkcją przeszczepu wątroby (EAD, *early allograft dysfunction*) a wczesną oraz odległą funkcją nerek. W porównaniu z pacjentami bez EAD biorcy z EAD w wywiadzie cechowali się znacząco zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*) (1. miesiąc po LTx) oraz SNN (po upływie roku po LTx). U 27% pacjentów objętych badaniem rozwinęła się EAD, u 5,6% – AKI, natomiast u 2,9% – SNN. Rozwój AKI w ciągu miesiąca po LTx oraz terapia nerkozastępcza przed LTx stanowiły niezależne czynniki ryzyka rozwoju SNN w ciągu roku od LTx [20].

Czynniki ryzyka PChN, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, odgrywają istotną rolę w progresji uszkodzenia nerek u biorców wątroby, podobnie jak w populacji ogólnej.

Immunosupresja a PChN

Inhibitory kalcyneuryny (CNI) mogą powodować ostrą (odwracalną) lub przewlekłą nefrotoksyczność. U biorców wątroby z upływem czasu po LTx obserwuje się nefrotoksyczność przewlekłą [3].

Należy pamiętać, że u ponad 30% biorców wątroby stwierdza się uszkodzenie nerek przed LTx, związane z glomerulopatiami, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, zespołem metabolicznym, i progresja tych chorób nerek jest taka sama jak w przypadku nerek własnych w populacji ogólnej.

Terapię CNI i związaną z nią nefro-toksyczność zidentyfikowano jako główny czynnik ryzyka PChN u biorców wątroby w latach 90. ubiegłego wieku, kiedy stosowano duże dawki CsA [1]. Już Fisher i wsp. w 1998 roku wykazali, że wyższa dzienna dawka cyklosporyny była czynnikiem ryzyka późnej dysfunkcji nerek. Jednak łączna dawka cyklosporyny w 5. roku po LTx nie stanowiła takiego czynnika ryzyka [21]. Również Sharma i wsp. nie wykazali, żeby CNI były czynnikiem predykcyjnym PChN po LTx [22].

W celu uniknięcia nefrotoksyczności u pacjentów z dysfunkcją nerek stwierdzoną jeszcze przed LTx po przeszczepieniu opóźniano wprowadzenie CNI, co poprawiało bądź zachowywało funkcję nerek u tych chorych [23].

Liczne prace badały skutek zmniejszenia dawek CNI przy równoczesnym stosowaniu innych leków immunosupresyjnych oraz całkowitego zastąpienia CNI inhibitorami mTOR lub mykofenolanem mofetylu (MMF). W niektórych grupach chorych zaobserwowano poprawę funkcji nerki po konwersji z klasycznego takrolimusu podawanego 2 razy na dobę (Prograf) na takrolimus o przedłużonym uwalnianiu podawany 1 raz dziennie (Advagraf) [24].

Inhibitory sygnału proliferacji

Ewerolimus

Stosowanie *de novo* ewerolimusu (inhibitor mTOR) i niskich dawek takrolimusu przez miesiąc po LTx wykazywało korzystny wpływ na zachowanie funkcji nerek rok po LTx [25]. Jednak 2-letnia obserwacja chorych nie wykazała przewagi tego schematu nad standardową immunosupresją [26]. De Simone i wsp. nie zaobserwowali istotnej poprawy GFR u biorców wątroby, u których w późnym czasie po LTx (1–5 lat) wprowadzono ewerolimus skojarzony z niskimi dawkami CNI, w odniesieniu do pacjentów, którzy kontynuowali leczenie CNI [27].

Badanie Bilbao i wsp. oceniające biorców z obniżoną czynnością nerek po LTx wykazało pozytywny wpływ wczesnej konwersji z CNI na ewerolimus na wzrost GFR 12 miesięcy po konwersji. Nie zaobserwowano natomiast wzrostu GFR w grupie chorych, u których konwersja na ewerolimus została dokonana w czasie dłuższym niż rok po LTx [28].

Sirolimus

Konwersja z CNI na sirolimus u pacjentów otrzymujących CNI przez długi czas (6–144 miesięcy) nie wykazała poprawy GFR. Co więcej, w grupie chorych przestawionych na sirolimus występowało więcej powikłań oraz epizodów ostrego odrzucania w porównaniu z grupą, w której kontynuowano terapię CNI [29]. Retrospektywne badanie porównujące funkcję nerek rok po LTx w dwóch grupach leczonych odpowiednio CNI i inhibitorem mTOR (sirolimus) nie wykazało różnicy w czynności nerek [30]. Pozwala to przypuszczać, że zależność między CNI a PChN u biorców wątroby może być mniej istotna, niż się powszechnie uważa.

Mykofenolan mofetylu (MMF)

W badaniu Pageaux i wsp. grupa biorców wątroby, u których rok po LTx wprowadzono MMF z 50-procentową redukcją dawki CNI, charakteryzowała się istotnym wzrostem GFR w porównaniu z grupą biorców, którzy kontynuowali terapię CNI [31]. Inne badanie, obejmujące grupę chorych ze stężeniem kreatyniny $\geq 1,2$ mg/dl rok lub dłużej po LTx, również wykazało wzrost eGFR u pacjentów stosujących zmodyfikowany schemat immunosupresji zawierający MMF i niskie dawki CNI [32]. W obu przypadkach nie zanotowano epizodów odrzucania przeszczepu. W przeglądzie piśmiennictwa dotyczącym konwersji z CNI na MMF u biorców wątroby zauważono, że u pacjentów, którzy otrzymywali tylko MMF lub MMF ze zredukowanymi dawkami CNI, eGFR wzrastał średnio o 8,3 ml/min [33].

Podsumowanie

Pomimo (niekiedy) korzystnego wpływu stosowania inhibitorów mTOR i MMF we wczesnym okresie po transplan-

tacji w celu zminimalizowania nefrotoksyczności CNI nie zauważono korzyści takiego działania w odległym okresie po LTx [9]. Zalecenia ekspertów mówią, że długoterminowe zachowanie czynności nerki może zostać osiągnięte dzięki wczesnej (1–12 miesięcy po LTx) redukcji dawek CNI poprzez stosowanie skojarzenia z niefrotoksycznymi lekami immunosupresyjnymi [9]. Przedstawione dane świadczą o braku wystarczających dowodów, aby uznać terapię inhibitorami mTOR za jednoznacznie korzystną w tej grupie chorych. Natomiast dane dotyczące terapii MMF połączonej z redukcją dawek CNI po roku od LTx wskazują na korzyść wynikającą z takiego postępowania [9].

Opublikowane w 2018 roku rekomendacje *International Liver Transplantation Society* dotyczące schematów leczenia immunosupresyjnego są następujące:

1. Optymalizacja czynności nerek w okresie okołoperacyjnym
Indukcja przeciwciałem monoklonalnym anty-IL2R lub przeciwciałem poliklonalnym – surowicą antytymocytarną w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS), MMF i zredukowaną dawką takrolimusu lub odroczonej jego włączeniem (stężenie 6–8 ng/ml).

W 1. miesiącu po LTx nie należy stosować inhibitorów mTOR i belataceptu.

2. Wczesny okres po LTx – > 1 miesiąca
U pacjentów z eGFR < 60 ml/min włączenie po miesiącu ewerolimusu (stężenie 3–5 ng/ml) w skojarzeniu ze zredukowaną dawką takrolimusu (stężenie < 5 ng/ml).
3. Późny okres po LTx – > 1 roku
Włączenie MMF, redukcja CNI o 50%, spodziewana umiarkowana poprawa funkcji nerek, niska częstość procesu ostrego odrzucania (AR, *acute rejection*). Odstawienie CNI i monoterapia MMF – obserwowana istotna poprawa czynności nerek, jednak wysoka częstość AR, dlatego to postępowanie nie jest zalecane. Konwersja do inhibitorów mTOR – nie obserwuje się istotnej poprawy funkcji nerek, niezalecana po upływie roku po LTx.
Należy podkreślić, że stosowanie CNI jest konieczne dla zapobiegania procesowi ostrego odrzucania w 1. roku po transplantacji i nie należy ich całkowicie odstawić.
Ogólna prewencja i leczenie PChN w grupie biorców wątroby są takie same jak nefroprotekcja w populacji ogólnej.

Abstract

Chronic kidney disease amongst liver transplant recipients is common and is associated with increased risk of end-stage renal disease requiring dialysis. The underlying etiology is multifactorial. Amongst many risk factors the most important ones include: nephrotoxicity (especially dependent on immunosuppression), renal function impairment before LTx, HCV infection, hypertension, diabetes, metabolic syndrome, obesity.

Due to the correlation between mortality rate and GFR, evaluation of renal function before and after LTx is crucial. Methods that can be used in clinical practice are: equations based on serum creatinine concentration, specific markers concentration, or clearance of endogenous substances. Useful tool to identify liver transplant recipients at risk of end-stage renal disease is RRI (renal risk index). In this group of patients kidney biopsy is a safe procedure that can diagnose an underlying condition causing deterioration of renal function and introduce adequate treatment. Liver transplant recipients require suitable prevention, that is supposed to be introduced before surgery and continued afterwards.

Key words: chronic renal disease, liver transplantation, end-stage renal disease, kidney biopsy, estimation of renal function

Piśmiennictwo

1. Watt K.D., Pedersen RA., Kremers W.K. i wsp. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1420–1427.
2. Allen A.M., Kim W.R., Therneau T.M. i wsp. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation – a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J. Hepatol.* 2014; 61: 286–292.
3. Sharma P., Bari K. Chronic kidney disease and related long-term complications after liver transplantation. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2015; 22: 404–411.
4. Weber M.L., Ibrahim H.N., Lake J.R. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl.* 2012; 18: 1290–1301.
5. Fabrizi F., Dixit V., Martin P. i wsp. Pre-transplant kidney function predicts chronic kidney disease after liver transplant: meta-analysis of observational studies. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 1282–1289.
6. Giusto M., Berenguer M., Merkel C. i wsp. Chronic kidney disease after liver transplantation: pretransplantation risk factors and predictors during follow-up. *Transplantation* 2013; 95: 1148–1153.
7. Gonwa T.A., Jennings L., Mai M.L. i wsp. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl.* 2004; 10: 301–309.
8. Weismuller T.J., Lerch C., Evangelidou E. i wsp. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl. Int.* 2015; 28: 519–528.

9. Levitsky J., O'Leary J.G., Asrani S. i wsp. Protecting the kidney in liver transplant recipients: practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 2532–2544.
10. Shaffi K., Uhlig K., Perrone R.D. i wsp. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid-organ transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63: 1007–1018.
11. Allen A.M., Kim W.R., Larson J.J. i wsp. Serum cystatin C as an indicator of renal function and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 2015; 99: 1431–1435.
12. Burra P., Senzolo M., Masier A. i wsp. Factors influencing renal function after liver transplantation. Results from the MOST, an international observational study. *Dig. Liver Dis.* 2009; 41: 350–356.
13. O'Riordan A., Wong V., McCormick P.A. i wsp. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 2630–2636.
14. Campbell M.S., Kotlyar D.S., Brensinger C.M. i wsp. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1048–1055.
15. Sharma P., Goodrich N.P., Schaubel D.E. i wsp. Patient-specific prediction of ESRD after liver transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 2045–2052.
16. Welker M.W., Weiler N., Bechstein W.O. i wsp. Key role of renal biopsy in management of progressive chronic kidney disease in liver graft recipients. *J. Nephrol.* 2019; 32: 129–137.
17. Pillebout E., Nochy D., Hill G. i wsp. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1120–1129.
18. Lee J.H., Cho Y.H., Ryu S.J. i wsp. Clinical usefulness of kidney biopsy in liver transplant recipients with renal impairment. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2013; 32: 153–157.
19. Sharma P., Goodrich N.P., Zhang M. i wsp. Short-term pretransplant renal replacement therapy and renal nonrecovery after liver transplantation alone. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 1135–1142.
20. Wadei H.M., Lee D.D., Croome K.P. i wsp. Early allograft dysfunction after liver transplantation is associated with short- and long-term kidney function impairment. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 850–859.
21. Fisher N.C., Nightingale P.G., Gunson B.K. i wsp. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 1998; 66: 59–66.
22. Sharma P., Welch K., Eikstadt R. i wsp. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl.* 2009; 15: 1142–1148.
23. De Simone P., Nevens F., De Carlis L. i wsp. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3008–3020.
24. Considine A., Tredger J.M., Heneghan M. i wsp. Performance of modified-release tacrolimus after conversion in liver transplant patients indicates potentially favorable outcomes in selected cohorts. *Liver Transpl.* 2015; 21: 29–37.
25. Fischer L., Klempnauer J., Beckebaum S. i wsp. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation – PROTECT. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1855–1865.
26. Sterneck M., Kaiser G.M., Heyne N. i wsp. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 701–710.
27. De Simone P., Metselaar H.J., Fischer L. i wsp. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl.* 2009; 15: 1262–1269.
28. Bilbao I., Salcedo M., Gomez M.A. i wsp. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: a clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transpl.* 2015; 21: 1056–1065.
29. Abdelmalek M.F., Humar A., Stickel F. i wsp. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 694–705.
30. Campsen J., Zimmerman M.A., Mandell S. i wsp. A decade of experience using mTor inhibitors in liver transplantation. *J. Transplant.* 2011; 2011: 913–994.
31. Pageaux G.P., Rostaing L., Calmus Y. i wsp. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1755–1760.
32. Beckebaum S., Klein C.G., Sotiropoulos G.C. i wsp. Combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor therapy in liver transplant patients: clinical results of a prospective randomized study. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2567–2569.
33. Goralczyk A.D., Bari N., Abu-Ajaj W. i wsp. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 2601–2607.