

Veseérintettség májátültetés során

Gámán György dr.¹ ■ Gelley Fanni dr.¹ ■ Gerlei Zsuzsa dr.¹
 Dabasi Eszter¹ ■ Görög Dénes dr.¹ ■ Fehérvári Imre dr.¹
 Kóbori László dr.¹ ■ Lengyel Gabriella dr.²
 Zádori Gergely dr.¹ ■ Fazakas János dr.¹ ■ Doros Attila dr.¹
 Sárváry Enikő dr.¹ ■ Nemes Balázs dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Transzplantációs és Sebészeti Klinika,
²II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: Májcirrhosisban a vesefunkció is romlik. Ennek hátterében leggyakrabban hepatorenalis szindróma áll, de primer vesebetegség, diabetes mellitus, valamint egyes alapbetegségek is okozhatják (például hepatitis C-vírus-fertőzés). Májtranszplantáció során számos további esemény (teljes vena cava kirekesztés, politranszfúzió, immunosuppresszió) is eredményezheti a veseműködés romlását. **Célkitűzés:** A veseműködés változásának vizsgálata májtranszplantációt követően a posztoperatív első év alatt. **Módszer:** Primer májátültetésen átesett betegek (n = 319) adatait dolgozták fel retrospektív adatelemzéssel. **Eredmények:** Ha a veseműködés már preoperatív beszűkült volt, egyes posztoperatív szövődmények gyakrabban alakultak ki, és rosszabb volt az egyéves kumulatív beteg túlélés (91,7% vs. 69,9%; p<0,001). Ha az első év után a glomerulusfiltrációs ráta 60 ml/perc/1,73 m² fölé emelkedett, javult a beteg túlélés. Függetlenül a vese preoperatív állapotától, az első év végig a betegek nagyobb részének (76%) romlott a veseműködése. Ebben a betegcsoportban gyakrabban alakult ki de novo diabetes mellitus (22,5% vs. 9,5%; p = 0,023). **Következtetések:** A veselégtelenség kialakulásában jelentős szerepet játszó kockázati tényezők közül leginkább a személyre szabott immunosuppressziós terápia megválasztásán keresztül érhető el kedvező hatás. Orv. Hetil., 2013, 154, 1018–1025.

Kulcsszavak: májátültetés, veseműködés, immunosuppresszió, hepatorenalis szindróma, hepatitis C

Kidney function and liver transplantation

Introduction: In liver cirrhosis renal function decreases as well. Hepatorenal syndrome is the most frequent cause of the decrease, but primary kidney failure, diabetes mellitus and some diseases underlying endstage liver failure (such as hepatitis C virus infection) can also play an important role. In liver transplantation several further factors (total cross-clamping of vena cava inferior, polytransfusion, immunosuppression) impair the renal function, too. **Aim:** The aim of this study was to analyse the changes in kidney function during the first postoperative year after liver transplantation. **Method:** Retrospective data analysis was performed after primary liver transplantations (n = 319). **Results:** impaired preoperative renal function increased the development of postoperative complications and the first year cumulative patient survival was significantly worse (91,7% vs 69,9%; p<0,001) in this group. If renal function of the patients increased above 60 ml/min/1,73 m² after the first year, patient survival was better. Independently of the preoperative kidney function, 76% of the patients had impaired kidney function at the first postoperative year. In this group, de novo diabetes mellitus was more frequently diagnosed (22,5% vs 9,5%; p = 0,023). **Conclusions:** Selection of personalized immunosuppressive medication has a positive effect on renal function. Orv. Hetil., 2013, 154, 1018–1025.

Keywords: liver transplantation, kidney function, immunosuppression, hepatorenal syndrome, hepatitis C virus

(Beérkezett: 2013. április 22.; elfogadva: 2013. május 23.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; CIT = (cold ischaemic time) hideg ischaemiás idő; C&G = Cockcroft & Gault; CNI = kalcineurininhibitor; CyA = Cyclosporin A, Neoral;

DM = diabetes mellitus; E = egység; FFP = (fresh frozen plasma) friss fagyasztott plazma; FK-506 = tacrolimus, Prograf; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; HAT = (hepatic artery thrombosis) arteria hepatica thrombosis; HT = hypertonia;

HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HRS = hepatorenalis szindróma; IPF = (initial poor function) kezdeti csökkent graftműködési zavar; IS = immunszuppresszió; MELD = model for end-stage liver disease; MMF = mycophenolate-mofetil; MPGN = membranoproliferatív glomerulonephritis; mTOR = mammalian target of rapamycin; OLT = (orthotopic liver transplantation) orthotopicus májátültetés; TGF = transforming growth factor; WIT = (warm ischaemic time) meleg ischaemiás idő

Krónikus májbetegséghez gyakran társul másodlagos veseműködési zavar, amely a betegek mortalitását jelentősen növelő kockázati tényező. Májcirrrosisban a portalis hipertensio, egyes vazoaktív mediátorok felszabadulásán keresztül splanchnicus és perifériás vasodilatációt, ugyanakkor renalis vasoconstrictiót és így összességében relatív szisztémás hypovolaemiát eredményez. A kedvezőtlen hemodinamikai változások renalis hipoperfúzióhoz, funkcionális (praerenalis) veseelégtelenséghez vezethetnek. Májcirrrosis mellett a hepatorenalis szindróma (HRS) előfordulása 40% körül van [1]. Az alapbetegség (például HCV, HBV) vagy társbetegség (például diabetes mellitus) a vese strukturális elváltozásán keresztül közvetlenül is okozhatja a veseműködés beszűkülését [2]. Előrehaladott, dekompenzált májcirrrosisban az egyetlen kuratív beavatkozás a májátültetés (OLT). Hazánkban évente 40–45 májátültetés történik [3]. A recipiens kiválasztásakor a mortalitás kockázatával leginkább korreláló pontrendszer (MELD) az egyik irányadó tényező. A legtöbb centrumhoz hasonlóan mi is a „sickest first” (a legbetegebb kapja a legelső májgraftot) allokációs elvet alkalmazzuk. Májátültetés után a veseelégtelenség kialakulhat akután, a korai posztoperatív időszakban, valamint a veseműködés fokozatos beszűkülése révén is, a késői posztoperatív időszakban. A májtranszplantáció során egyes, technikailag nehéz esetekben nagy mennyiségű vértranszfúzióra van szükség, amely ismertén destruktív hatású a vesetubulusokra nézve. A cirrhoticus máj eltávolítása úgynevezett crossclamp technikával, azaz a vena cava inferior teljes, haránt kirekesztésével történik, pangást okozva a vesevénákban. Egyes esetekben a donor vagy recipiens gracilis arteria hepatica miatt a beültetett májgraft artériás rekonstrukciója úgynevezett supra-truncalis aorta conduit alkalmazásával történik, amelynek során átmenetileg, az aorta abdominalis kirekesztésén keresztül, másodlagosan a vesearteria beáramlása is megszűnik [4]. Az alapbetegségek közül a HCV direkt vesekárosító hatása ismert. A májátültetést megelőzően diagnosztizált vagy de novo kialakuló társbetegségek közül a diabetes mellitus is ronthatja a veseműködést. Továbbá, a bázis immunszuppresszív gyógyszerként alkalmazott kalcineurininhibitorok ismert mellékhatása a nephrotoxicitás [5]. Amennyiben a veseműködés már a műtét előtt beszűkülött volt, a fenti tényezők miatt a posztoperatív időszakban tovább nő a veseelégtelenség kialakulásának valószínűsége és ezzel együtt a mortali-

tás. A preoperatív felmérés egyben arra is választ adhat, hogy szükséges-e eleve kombinált máj+vese transzplantációt tervezni [6]. A májátültetett betegek veseműködésének monitorizálása elengedhetetlenül fontos, a beszűkült veseműködés gyakran az immunszuppressziós terápia módosítását indukálhatja. A klinikai gyakorlatban rutinszerűen mért szérumkreatinin-szint több tényezőtől, fizikai paramétertől is függ. Ezzel szemben a cystatin C szérumszintjének meghatározása egy érzékenyebb módszer, aminek mennyiségét a vérben csak a veseműködés befolyásolja. A szerzők korábbi közleményükben, a cystatin C tekintetében, statisztikai módszerekkel megállapítottak egy „cut off” értéket (1,28 mg/L), amely előre jelzi a májátültetés utáni veseműködés romlását [7].

Jelen vizsgálat során az alábbi kérdésekre kerestük a választ: Mely pre- és perioperatív tényezők vannak hatással a késői posztoperatív veseműködésre? Milyen súlyos posztoperatív szövődeményekkel jár a preoperatív időszakban beszűkült vesefunkció? Milyen a veseműködés rövid és hosszú távú dinamikája májátültetés után?

Módszer

A vizsgálat során a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 2003. január és 2012. június között primer májátültetésre került, felnőtt betegek adatait dolgoztuk fel retrospektív módon ($n = 319$). A preoperatív és a posztoperatív veseműködés alapján csoportokat hoztunk létre. A felosztást a nemzetközi irodalomban leírt Cockcroft & Gault formula alkalmazásával számított GFR-értékek alapján állítottuk fel [8]. A határt a szakirodalomban is elfogadott $60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ GFR-értéknél határoztuk meg [9]. A preoperatív csoportok a következők:

1. csoport (preGFR60 felett): preOLT GFR $> 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$.
2. csoport (preGFR60 alatt): preOLT GFR $< 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$.

A májtranszplantáció előtti beszűkült vesefunkció peri- és posztoperatív időszakra vonatkozó hatásainak vizsgálata céljából a műtétet megelőző GFR-értékek alapján az 1. csoportba kerültek azok a betegek, akiknél a preoperatív napon mért szérumkreatinin- és testtömegértékek alapján kalkulált GFR-érték 60 ml/perc alsó határértéknél magasabb volt. Alacsonyabb érték esetén a 2. csoportba soroltuk őket.

A májátültetés utáni beszűkült vesefunkció kockázati tényezőit és annak következményeit is vizsgáltuk. Ennek során a posztoperatív első év végén számított GFR-értékeket vettük figyelembe. Ebben a csoportosításban szempont volt az is, hogy a betegeknél változott-e a vesefunkció a preOLT-időszakhoz képest, tehát, módosult-e a veseműködés alapján történő besorolásuk. A posztoperatív csoportosítás esetén is $60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ GFR-érték volt a határérték. A veseműködésben be-

1. táblázat | Preoperatív veseműködés

	1. csoport preOLT GFR > 60 n = 279	2. csoport preOLT GFR < 60 n = 40	p
Donoréletkor (év)	39,6±12,6	41,6±14,8	N. s.
Donor-BMI-érték	23,9±3,3	23,3±3,9	N. s.
Recipiens-életkor	47,2±11,2	51,9±8,9	0,004
Recipiens neme nő	37,3%	60%	0,006
Recipiens-BMI-érték	26,8±4,8	24,7±2,9	0,001
Recipiens-MELD-score	13,8±5,7	16,8±6,1	0,01
Encephalopathia	28,3%	43,2%	0,063
Varixvérzés	25,6%	26,3%	N. s.
HRS	11,8%	40,5%	<0,001
Preoperatív DM	18,3%	32,5%	0,037
Hypertonia	19,3%	39,5%	0,036
Alkoholos eredet	16,5%	27,5%	0,089
HCV-szeropozitív recipiens	41,9%	47,5%	N. s.
Intraoperatív diuresis (ml)	906±613	662±448	0,047
Intraoperatív transzfúzió (E)	5,9±5,1	8,2±6,7	0,013
Intubációs idő (nap)	2,2±6,9	9,8±21	0,061
Intenzív terápia (nap)	8,7±9,4	19,6±28,3	0,038
IPF	14,5%	25%	N. s.
Infekció	17,6%	30%	0,063
Szepszis	5%	17,5%	0,003
Posztoperatív vérzés	27%	40%	0,088
Vesepótló kezelés	19,6%	37,5%	0,011

következett változások szemléltetésére négy posztoperatív csoportot hoztunk létre:

„A” csoport (*stabilan jó veseműködés*, preGFR 60 felett/postGFR 60 felett): a preoperatív jó veseműködésű betegek a műtétet követő első év végén változatlanul jó vesefunkcióval rendelkeztek.

„B” csoport (*beszűkült veseműködés*, preGFR 60 felett/postGFR 60 alatt): a preoperatív jó veseműködésű betegek vesefunkciója a posztoperatív első év végére romlott.

„C” csoport (*javuló veseműködés*, preGFR 60 alatt/postGFR 60 felett): a preoperatív csökkent vesefunkcióval rendelkező betegek veseműködése javult.

„D” csoport (*stabilan rossz veseműködés*, preGFR 60 alatt/postGFR 60 alatt): a preoperatív már eleve beszűkült veseműködés változatlanul elégtelen maradt.

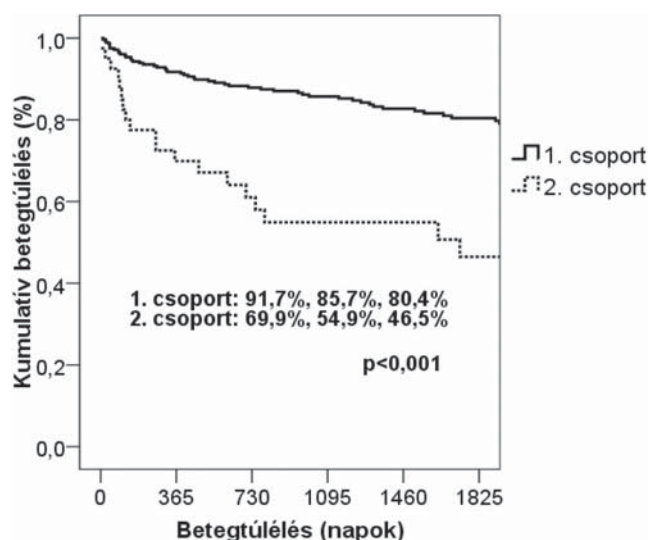
Az alábbi paramétereket, tényezőket vizsgáltuk: donoréletkor, donor-BMI, recipiens-életkor, az anamnézisben szereplő, már a műtét előtt ismert jelen levő diabetes mellitus (DM), HCV-szeropozitivitás, májátültetés indikációja, intraoperatív transzfúzióigény, meleg és hideg ischaemiás idő, műtėti idő, valamint az intenzív osztályon töltött napok száma [10]. Vizsgáltuk továbbá a műtėti technikák (piggyback/crossclamp), aortacon-

duit alkalmazásának, valamint a műtétet követően kialakuló szövődmények (vérzés, infekció, szepszis, de novo diabetes mellitus), 12 hónapon belüli (korai) HCV-rekurrencia előfordulásának gyakoriságát [11]. Összesítettük a vesepótló kezelések számát, valamint rögzítettük a kezdeti, úgynevezett bázis-immunszuppressziós terápiában alkalmazott gyógyszereket, és a posztoperatív 1–4. napon mért legmagasabb FK-506 (>20 ng/ml), illetve CyA (>300 ng/ml) gyógyszer szinteket.

A statisztikai elemzésnél a folytonos adatokat átlagértékben (standard deviációban), a kategorikus változókat abszolút értékben és százalékban adtuk meg. Egyvariációs összehasonlítások esetén a folytonos adatokat a populáció homogenitásának vizsgálata után (Leveneteszt) kétmintás t-próbával, illetve Mann–Whitney-féle U-teszttel, a kategorikus adatokat χ^2 -próbával vizsgáltuk. A túlélést Kaplan–Meier-metodikával vizsgáltuk. Az eredményeket valamennyi statisztikai próbánál akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a $p < 0,05$ volt.

Eredmények

A vizsgált időszakban 319 beteg adatát dolgoztuk fel. Preoperatív veseműködés alapján a betegek 87,5%-a ($n = 279$) került az I. csoportba, míg a betegek 12,5%-a



1. ábra | Preoperatív jó (1. csoport) és preoperatív beszűkült (2. csoport) veseműködésű betegek kumulatív betegtúlélése

(n = 40) már a májátültetés előtt beszűkült vesefunkcióval rendelkezett (2. csoport). Beszűkült preoperatív veseműködés esetén (2. csoport) a recipiensek átlagosan öt évvel idősebbek voltak, alacsonyabb BMI-értékkel rendelkeztek, több volt közöttük a nőbeteg és magasabb volt a májcirrhosis dekompenzációjának mértékét jelző átlagos MELD-pontszám, mint az 1. csoportban (1. táblázat). A 2. csoportba sorolt betegek körében 40,5%-ban diagnosztizáltak HRS-t, 32,5%-ban fordult elő DM és 39,5%-ban szerepelt hipertónia az anamnézisben, valamint, nagyobb arányban szenvedtek alkoholos eredetű májkárosodásban, mint az 1. csoport betegek. A májátültetést megelőzően beszűkült veseműködés esetén a betegeknek magasabb volt a májátültetés alatti transzfúzióigényük, lényegesen hosszabb ideig szorultak gépi lélegeztetésre és intenzív osztályos kezelésre. A műtétet követő időszakban az 1. csoport betegek között gyakrabban alakult ki bakteriális és/vagy gombainfekció, szepszis, valamint vérzés. Egyéb paraméterek esetében, mint a műtét alatt visszaforgatott saját vér mennyisége (CellSaver), az alkalmazott FFP, humánalbumin, thrombocytá mennyisége, valamint a CIT, WIT és műteti idő, továbbá az akut rejekció és HAT

előfordulási gyakorisága tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között.

Az 1. ábra szemlélteti, hogy a 2. betegcsoportban a posztoperatív egy-, három- és ötéves kumulatív betegtúlélés (69,9%, 54,9%, 46,5%) jelentősen rosszabb volt az 1. csoportba sorolt betegekhez képest, ahol ez 91,7%, 85,7% és 80,4% volt (p<0,001).

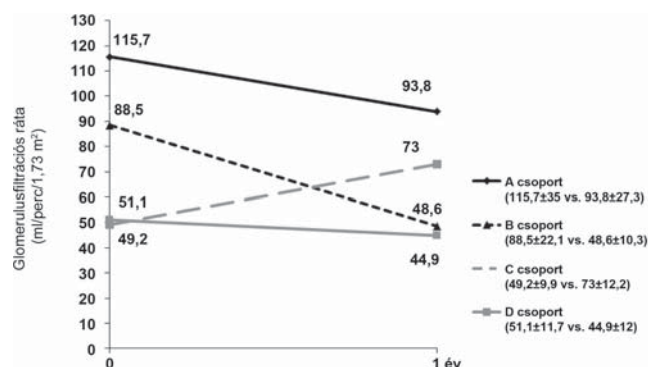
A pre- és posztoperatív veseműködés összehasonlításának eredményeit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Amennyiben a preoperatív GFR magasabb volt, mint 60 ml/perc (1. csoport), a betegek kisebb részénél (18,3%) romlott a veseműködés 60 ml/perc alá a posztoperatív első év után („B” csoport), nagyobb részüknél (81,7%) továbbra is megfelelő maradt („A” csoport). Amennyiben a GFR már a májátültetés előtt beszűkült volt (2. csoport), meglepően, a betegek felében (50%) a posztoperatív első év végére ez javult („C” csoport). Az „A” csoportban sem maradt teljesen intakt a veseműködés, az esetek 75,6%-ában bizonyos mértékben csökkent a kalkulált GFR, de ez nem érte el a 60 ml/perc határt. A „D” csoport betegeinek 69,2%-ban romlott a veseműködése. Összességében a vizsgált betegek körében a májátültetés utáni első év végére 206 betegnél (75,7%) romlott a veseműködés, míg javulás csak 66 betegnél (24,3%) következett be. A 2. a) ábrán az „A”, „B”, „C” és „D” csoportban a preoperatív és posztoperatív első év végi GFR-értékek változását ábrázoljuk. Az 1. csoport és a 2. csoport betegeinek egyéni GFR-változásait a posztoperatív első év végére a 2. b) ábrán mutatjuk be.

A továbbiakban a GFR-értékek alapján javuló vagy romló vesefunkciót mutató betegeket hasonlítottuk össze. Kérdésünk volt, hogy mely peri- és posztoperatív kockázati tényezők esetében találunk különbséget a negatív vagy pozitív irányban változó veseműködéssel rendelkező betegek között.

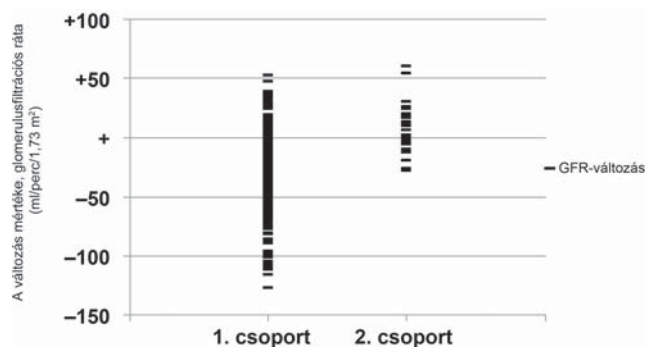
A 3. táblázatban összefoglalt eredmények alapján látható, hogy a javuló veseműködést mutató betegek a májátültetés előtt magasabb MELD-pontszámmal rendelkeztek, gyakoribb volt körükben a preoperatív észlelt HRS. Ezek a betegek ugyan nagyobb mennyiségű transzfúzióra szorultak a perioperatív időszakban és nagyobb arányban részesültek vesepótló kezelésben a posztoperatív időszakban, azonban a májátültetés előtt fennálló HRS az új májgraft hatására gyógyult, ez okoz-

2. táblázat | Veseműködésben bekövetkezett változások az egyes csoportokon belül

Posztoperatív GFR-változások	1. csoport preGFR>60 (n = 246, 100%)				2. csoport preGFR<60 (n = 26, 100%)				Összesen	
	„A” csoport preGFR>60/ postGFR>60		„B” csoport preGFR>60/ postGFR<60		„C” csoport preGFR<60/ postGFR>60		„D” csoport preGFR<60/ postGFR<60			
	201	81,7%	45	18,3%	13	50,0%	13	50,0%	272	100%
GFR növekszik	49	24,4%	0	0%	13	100%	4	30,8%	66	24,3%
GFR csökken	152	75,6%	45	100%	0	0%	9	69,2%	206	75,7%



2. a) ábra | Preoperatív és posztoperatív első év végi veseműködés összehasonlítása az „A” csoport (stabilan jó), a „B” csoport (romló), a „C” csoport (javuló) és a „D” csoport (stabilan rossz) csoport között



2. b) ábra | A kezdetben jó (1. csoport) és a kezdetben beszűkült (2. csoport) veseműködésű betegek egyéni GFR-változásai a posztoperatív első év végére

3. táblázat | Posztoperatív növekvő, illetve csökkenő veseműködés összehasonlítása

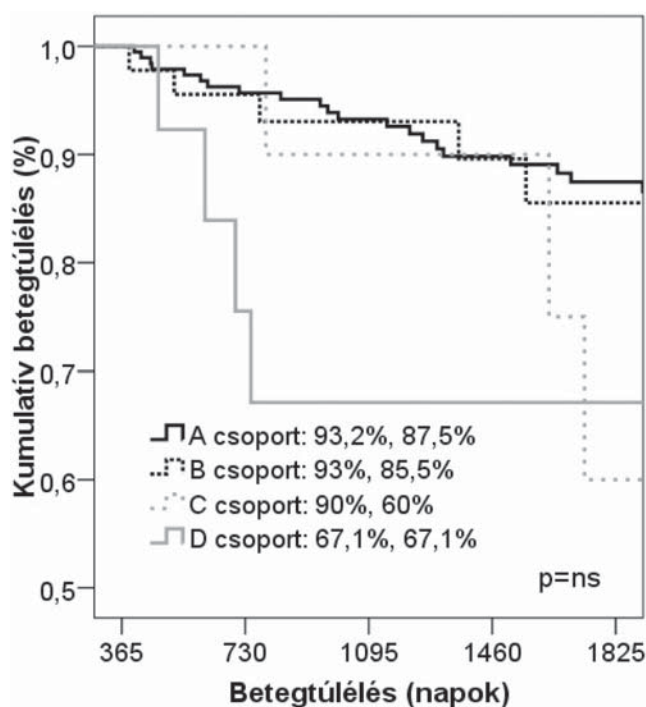
	GFR-növekedés (n = 66)	GFR-csökkenés (n = 206)	p
Recipiens-életkor	46,6±11,1	47,8±11,1	N. s.
Recipiens-BMI	26,5±5,1	26,8±4,5	N. s.
Recipiens neme nő	27,3%	41,7%	0,035
MELD-score	15,6±5,2	13,4±4,9	0,01
Preoperatív GFR < 60	25,8%	4,4%	<0,001
HCV-szeropozitivitás	37,9%	40,3%	N. s.
HRS	21,7%	11,3%	0,043
Preoperatív DM	25,8%	17%	N. s.
Intraoperatív transzfúzió	6,2±4,4	5,7±5,1	N. s.
Intraoperatív diuresis	709±488	923±615	0,026
Összes transzfúzió	14,7±11,3	11,4±11,9	0,082
WIT	56,1±18,1	56,6±17,2	N. s.
Crossclamp	73,4%	69,5%	N. s.
Aorta conduit (supratruncalis)	4,7%	1,6%	N. s.
Vérzés	35,4%	25,2%	N. s.
Vesepótló kezelés	25%	12,7%	0,019
De novo DM	9,5%	22,5%	0,023
12 hónapon belüli (korai) HCV-rekurrencia	90,5%	78,2%	N. s.
FK-506 (Tacrolimus)	89,1%	91,3%	N. s.
MMF	98,4%	90,3%	0,35
IS-gyógyszerezint*	54,2%	46,2%	N. s.

*A posztoperatív 1–4. napon mért legmagasabb FK-506 (>20 ng/ml) v. CyA (>300 ng/ml) gyógyszer szint.

hatja a paradoxont. Az egyéb vizsgálati paraméterek, kockázati tényezők esetében nem találtunk jelentős különbséget a két csoport között. A vizsgált időszakban azoknál a betegeknél, akiknél az intraoperatív vérigény meghaladta a nyolc (8) egységet, szignifikánsan magasabb arányban fordult elő akut veseelégtelenség (15,3% vs. 47,3%, $p < 0,001$).

A 3. ábra a négy posztoperatív csoport műtétet követő három- és öt éves kumulatív beteg túlélését mutatja.

A vártan megfelelően a túlélés a legrosszabb a „D” csoportban (67,1%, 67,1%), ennél valamivel kedvezőbbek az adatok a „C” csoport betegei között (90%, 60%). A kezdetben jó veseműködéssel rendelkező betegek közül még a határértéknek tekintett 60 ml/perces érték alá csökkenő vesefunkció esetén is magasabb volt a túlélés („B” csoport, 93%, 85,5%), mint az előző két csoportban. Ez a csoport megegyezett az „A” csoportban tapasztalt arányokkal (93,2%, 87,5%).



3. ábra | Betegtélés a posztoperatív első év során bekövetkezett veseműködés-változások alapján

Megbeszélés

A májátültetés körüli időszakban vizsgált veseműködés során azt találtuk, hogy a betegek többségében (76%) romlás következett be a kalkulált GFR-értékekben a májátültetés után. Ennek hátterében számos ok állhat, amelyeket röviden megemlítnék.

A hepatorenalis szindróma (HRS) funkcionális, nem a glomerulusokat érintő kórkép, ahol a vesék szövettani megjelenése normális, és a jelenség májátültetés után a legtöbb esetben megszűnik vagy javul [12]. A májátültetésen átesett betegek körülbelül 12%-ánál állapítottunk meg a műtétet megelőzően HRS-t. Azoknál a betegeknél, ahol a posztoperatív időszakban javuló vesefunkciót észleltünk, gyakran a preoperatív HRS állt a háttérben, amely a májátültetés hatására megszűnt. Egyes tanulmányok a HRS kialakulását a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) és a szimpatikus idegrendszer cirrhosisra jellemző fokozott működésével hozzák összefüggésbe. A prosztaglandinok a nitrogén-monoxid (NO) együtt vasodilatator hatásukon keresztül egyúttal fokozottan aktiválják a vasoconstrictor faktorokat is [13]. A HRS lényege ennek alapján a renalis vasoconstrictio egy összetett mechanizmuson keresztül, amelynek patogenezise nem teljesen tisztázott [14].

A diabetes mellitus egyik leggyakoribb, súlyos szövődménye a glomerularis sclerosis (Kimmelstiel–Wilson-szindróma) következtében kialakuló veseelégtelenség. A diabeteses nephropathia kialakulása szempontjából a magas vércukorszinten túl kockázati tényezőként szerepel a pozitív családi anamnézis, hypertonia, elhízás,

terhesség alatti hyperglykaemia is. A progressziót a dohányzás és a proteinuria jelentősen gyorsítja [15]. Hazánkban a cukorbetegség előfordulási gyakorisága 5,0–5,5% körülire becsülhető [16]. Saját eredményeink alapján a májátültetésen átesett betegek körében ennél 3–4-szer gyakoribb volt az 1-es, illetve 2-es típusú DM előfordulása (18,8%). A jelen tanulmányban vizsgált betegek között az 1. csoport 18%-a volt cukorbeteg, míg a 2. csoport 33%-a ($p = 0,037$). Ennek alapján a „hozott” veseműködési zavar hátterében részben diabetes talaján kialakult glomerularis elváltozások állnak.

A transzplantáció után kialakuló cukorbetegség (de novo DM) növeli a szövődmények (cardiovascularis megbetegedés, veseelégtelenség, infekciók, sebgyógyulás) gyakoriságát és súlyosságát [17]. Az általunk vizsgált beteganyagban a de novo DM előfordulása 19% volt, amely a romló vesefunkcióval jellemzett csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő.

A májátültetés indikációja az esetek többségében a HCV-fertőzés talaján kialakult májcirrhosis volt (40%). A vírushepatitis alatt a máj diffúz gyulladásos válaszreakcióját értjük, amelyet hepatotrop vírusok váltanak ki. Világméretben az anti-HCV-pozitivitás prevalenciája 0,5–4%, és mintegy 170 millióra tehető a HCV-fertőzöttek száma [18]. Európában a HCV prevalenciája összességében 1,03%, míg Magyarországon 0,98%, és enyhén csökkenő tendenciát mutat az utóbbi években [18]. A májátültetést indikáló betegségek közül a HCV-fertőzéshez gyakran társul vesekárosodás. Saját adatok alapján a HCV-fertőzött betegek 14%-a került a preoperatív beszűkült veseműködéssel jellemzett, 2. csoportba. A HCV-fertőzés és a vesefunkció közötti összefüggés hátterében az IgA, IgG, IgM antitest immunkomplex lerakódása áll. Hepatitis C-vírus-fertőzött betegeknél az alábbi vesekárosodások fordulnak elő a leggyakrabban: cryoglobulinaemiás glomerulonephropathia, membranoproliferatív glomerulonephritis (MPGN), membranous nephropathia. Ritkábban fokális szegmentális glomerulosclerosis és proliferatív glomerulonephritis [2, 19]. A membranous glomerulonephritis patogenezisében szerepet játszik a hepatitis C-vírus „core-antigén” fehérjéje, amely kimutatható a glomerulusokból [20]. A HCV „core-antigén” fehérje a szövetekkel kapcsolatba lépve képes a TGF- β -1, valamint a prokollagén-alfa-1 szekrécióját fokozni, és ezzel fibrogenetikus hatást kiváltani. A vírus egyéb, nem strukturális fehérjéje főleg a proinflammatorikus folyamatok beindításáért felelősek [21].

A májátültetés során és azt követően is számos kóros tényező van hatással a veseműködésre. A nagy mennyiségben adott idegen vértranszfúzió jelentős szerepet játszik az akut veseelégtelenség kialakulásában [22]. Eredményeinkben magunk is azt találtuk, hogy nyolc (8) esetet nagyobb arányban volt szükség vesepótló kezelésre a posztoperatív időszakban. Ez megfelel korábbi megállapításunknak, amelyben ugyanezt, a 8 E intra-

operatív vértranszfúziós igényt definiáltuk határértéknek, amely felett a súlyos szövődmények aránya és a mortalitás szignifikánsan megnövekszik [18]. A műtét során, a vena cava inferior máj feletti és alatti szakasza is kirekesztésre kerül, ez alatt az alsó testfélből a vénás vér visszaáramlása csak a vena azygos rendszeren vagy vénás kollaterálisokon át lehetséges, ezért a visszaáramlás jelentősen – olykor csaknem nullára – csökken. Ennek következménye a szívpreload csökkenése és a vese vénás pangása is, amely a cirrhoticus betegek egy részében már eleve érintett veseműködést (hepatorenalis szindróma) tovább ronthatja [4]. További faktor, amikor a májgraft artériás vérellátásának rekonstrukciója nehézségekbe ütközik, például, ha a donormáj vagy a recipiens oldalán gracilisak az erek. Egyes esetekben szükségessé válhat a megfelelő beáramlás biztosítása céljából a donormáj arteria hepaticáját, egy donor arteria iliaca szakasz közbeiktatásával (conduit) közvetlenül összekötni a recipiens aorta abdominalissal. Ez történhet az aortának a veseartériák alatti (infrarenalis) vagy a truncus coeliacus feletti (supratruncalis) szakaszán. Supratruncalis conduit alkalmazása esetén a varrat elkészítésének idejére az aorta, így következményesen a veseartéria is kirekesztésre kerül.

Végül, de nem utolsósorban, jelentős az immunszuppressziós gyógyszerek nephrotoxicus hatása is, amely azonban a korszerű terápiás protokollok követésével befolyásolható [23].

Mindezek figyelembevételével, a beszűkült preoperatív veseműködés lényeges kockázati tényező a késői, posztoperatív szövődmények és veseelégtelenség kialakulására. Saját eredményeink azt mutatják, hogy a májátültetés előtt beszűkült vesefunkció esetén egyúttal lényegesen gyakoribb volt a diabetes mellitus, a hypertonia és a hepatorenalis szindróma, magasabb volt az átlagéletkor és a dekompenzáció mértékét jelző átlagos MELD-pontszám. Ezek együttesen szintén növelik az OLT során fellépő komplikációknak az esélyét [24].

Amennyiben beszűkült veseműködés mellett került sor a májtranszplantációra, a betegek egyéves túlélése mindössze 69,9% volt, annak ellenére, hogy ebben a betegcsoportban (2. csoport) a posztoperatív első év végéig 65%-ban (17/26) javulás következett be a veseműködésben. Négy esetben (24%, 4/17) a javulás ellenére „stabilan rossz” („D” csoport) maradt a veseműködés. Két esetet kivéve a javulás mértéke kevesebb volt, mint 30 ml/min/1,73 m². Az 1. csoportban az egyéves beteg túlélés 91,7% volt. Itt a betegek 80%-ában (197/246) romlott a veseműködés. Ennek mértéke az esetek közel felében meghaladta a 30 ml/min/1,73 m² értéket [2. b) ábra], ennek ellenére a betegek 77%-ánál (152/197) a veseműködés „stabilan jó” maradt („A” csoport). Az eredmények alapján a veseműködés tekintetében javulást mutató betegek között magasabb volt a műtétet megelőző HRS előfordulása, míg a romló vesefunkciós értékek esetén a de novo DM kialakulása.

Az első posztoperatív évet követően a beteg túlélési eredmények alapján elmondhatjuk, hogy azok a betegek, akiknél a GFR mindvégig beszűkült volt (60 ml/perc alatti), hosszú távon is rosszabb prognózisra számíthatnak a többi csoporthoz képest.

Májátültetés után a beszűkült veseműködés számos kockázati tényezője közül a leginkább befolyásolható tényező a nem nephrotoxicus immunszuppressziós gyógyszerek alkalmazása. A nemzetközi irodalom leírja, hogy a kalcineurininhibitor (CNI) farmakológiai csoportba tartozó immunszuppressziós gyógyszerek, mint az FK-506 és a Cyclosporin A nephrotoxicus hatásúak [5]. Ezzel szemben az mTOR-inhibitorcsaládba tartozó készítmények (sirolimus és everolimus) nem károsak a veseműködésre [25]. Ez a csoport az mTOR proteinkináz gátlásán keresztül csökkenti a citokinvezérelt T-lymphocytá-proliferációt és -aktivációt [26]. A bázisterápia kiegészítéseként széles körben alkalmazott MMF az inozitin-monofoszfát-dehidrogenázt nem kompetitív módon, reverzibilisen gátolja. Ez az enzim felelős a de novo purinszintéziséért. Az MMF vesekárosítás nélkül szelektíven gátolja a lymphocytaprolierációt [27]. A jövőben a veseelégtelenség kialakulásában jelentős szerepet játszó immunszuppressziós terápia személyre szabott megválasztásán keresztül tudunk kedvező hatást elérni.

Következtetések

Retrospektív vizsgálatunk során 319, májátültetésen átesett beteg adatait dolgoztuk fel. Elemeztük a műtétet megelőzően beszűkült vesefunkció rizikótényezőit és posztoperatív következményeit. Azt találtuk, hogy a májátültetés előtt észlelt beszűkült vesefunkció (GFR <60 ml/perc/1,73 m²) gyakran társult cukorbetegséggel és hypertóniával. A műtét során ezek a betegek nagyobb mennyiségű transzfúziót igényeltek, a májátültetés után gyakrabban alakult ki a körükben gomba/bakteriális infekció, szepszis, posztoperatív vérzés. Ebben a csoportban az egyéves beteg túlélés is jelentősen rosszabb volt. Megfigyeltük, hogy azok a betegek, akiknél a májátültetés előtti beszűkült veseműködés háttérben elsősorban HRS állt, rövid távon „profitáltak” a májátültetésből, mert veseműködésük is javult. A májátültetés után kialakuló veseműködési zavar hátterében számos ok állhat. A vena cava inferior kirekesztése során, illetve artériás conduit alkalmazása esetén pangás alakul ki a vesevénákban, illetve -artériákban. A politranszfúzió, valamint a nephrotoxicus immunszuppressziós gyógyszerek szintén rontják a veseműködést. Négy csoportot hoztunk létre annak alapján, hogy milyen volt a vizsgált betegek veseműködése a májátültetés előtt, és ez hogyan alakult a májátültetés után. Elmondható, hogy az esetek jelentős részében romlás tapasztalható, amelynek mértéke változó. Abban a csoportban, ahol a betegek kezdeti beszűkült veseműködése javult (60 ml/perc GFR-érték fölé emelkedett),

együttal jobb volt a betegülés is. A májátültetést követően, hosszabb távon multifaktoriális okok miatt mindenképpen lassan, de romló veseműködésre kell számítani, amelyre leginkább a nem nephrotoxicus gyógyszerek alkalmazásával lehetünk kedvező hatással.

Irodalom

- [1] Ginès, P., Guevara, M., Arroyo, V., et al.: Hepatorenal syndrome. *Lancet*, 2003, 362, 1819–1827.
- [2] Sumida, K., Ubara, Y., Hoshino, J., et al.: Hepatitis C virus-related kidney disease: various histological patterns. *Clin. Nephrol.*, 2010, 74, 446–456.
- [3] Nemes, B., Gelley, F., Piros, L., et al.: The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: first 15 years' experience of the Hungarian Liver Transplant Program. *Transplant. Proc.*, 2011, 43, 1272–1274.
- [4] Nemes, B., Kóbori, L., Fehérvári, I., et al.: Comparison of the results liver transplantation performed by traditional crossclamp and piggyback techniques. [Hagyományos, „crossclamp” és „piggyback” technikával végzett májátültetések eredményeinek összehasonlítása.] *Magy. Seb.*, 2005, 58, 155–161. [Hungarian]
- [5] Flechner, S. M., Kobashigawa, J., Klintmalm, G.: Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin. Transplant.*, 2008, 22, 1–15.
- [6] Fehérvári, I., Nemes, B., Kóbori, L., et al.: Successful combined kidney-liver transplantation in Hungary. [Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon.] *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 125–128. [Hungarian]
- [7] Nemes, B., Zádori, G., Gelley, F., et al.: Can a cutoff value for cystatin C in the operative setting be determined to predict kidney function after liver transplantation? *Transplant. Proc.*, 2010, 42, 2323–2326.
- [8] Rigalleau, V., Lasseur, C., Perlemoine, C., et al.: A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Metab.*, 2006, 32, 56–62.
- [9] Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., et al.: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.*, 2003, 139, 137–147.
- [10] Fazakas, J., Doros, A., Smudla, A., et al.: Volumetric hemodynamic changes and postoperative complications in hypothermic liver transplanted patients. *Transplant. Proc.*, 2011, 43, 1275–1277.
- [11] Nemes, B., Sárváry, E., Gerlei, Z., et al.: The recurrence of hepatitis C virus after liver transplantation. [Hepatitis C-vírus kiújulása májátültetés után.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1971–1979. [Hungarian]
- [12] Arroyo, V.: The liver and the kidney: mutual clearance or mixed intoxication. *Contrib. Nephrol.*, 2007, 156, 17–23.
- [13] Zusman, R. M., Axelrod, L., Tolokoff-Rubin, N.: The treatment of the hepatorenal syndrome with intra-renal administration of prostaglandin E1. *Prostaglandins*, 1977, 13, 819–830.
- [14] Arroyo, V., Fernández, J.: Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2011, 7, 517–526.
- [15] Ritz, E.: Diabetic nephropathy. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2006, 17, 481–490.
- [16] Guideline of the Ministry of Health: Diagnosis of diabetes mellitus, treatment and follow-up of patients. [Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban.] <http://www.kk.pte.hu/servlet/download?type=file&cid=428>. [Hungarian]
- [17] Nemes, B., Gelley, F., Zádori, G., et al.: New-onset diabetes mellitus and liver transplantation, with special consideration of recurrent hepatitis C. [De novo diabetes és májátültetés, különös tekintettel a hepatitis C-vírus kiújulására.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 1062–1071. [Hungarian]
- [18] Nemes, B.: Some factors affecting the outcome of the Hungarian liver transplantation programme with special emphasis on hepatitis C virus infection. [A magyar májátültetési program eredményeit befolyásoló egyes tényezők, különös tekintettel a hepatitis C-vírusra.] Doctoral thesis, Semmelweis University, Budapest, 2006. [Hungarian]
- [19] Sabry, A. A., Sobh, M. A., Irving, W. L., et al.: A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 239–245.
- [20] Okada, K., Takishita, Y., Shimomura, H., et al.: Detection of hepatitis C virus core protein in the glomeruli of patients with membranous glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, 1996, 45, 71–76.
- [21] Sansonno, D., Lauletta, G., Montrone, M., et al.: Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, 140, 498–506.
- [22] Koo, M., Sabaté, A., Ramos, E., et al.: Factors related to renal dysfunction after liver transplantation in patients with normal preoperative function. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.*, 2006, 53, 538–544.
- [23] Creput, C., Blandin, F., Deroure, B., et al.: Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2007, 13, 1004–1010.
- [24] Nemes, B., Gelley, F., Zádori, G., et al.: Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant. Proc.*, 2010, 42, 2327–2330.
- [25] Masetti, M., Montalti, R., Rompianesi, G., et al.: Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function. *Am. J. Transplant.*, 2010, 10, 2252–2262.
- [26] Pillans, P.: Immunosuppressants – mechanisms of action and monitoring. *Aust. Prescr.*, 2006, 29, 99–101.
- [27] Sollinger, H. W.: Mycophenolate mofetil. *Kidney Int.*, 1995, 48, S14–S17.

(Gámán György dr.,
Budapest, Baross u. 23–25., 1082
e-mail: gaman.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu)