

lek. med. Przemysław Maruszewski

Tytuł : **ANALIZA WYNIKÓW I CZYNNIKÓW RYZYKA PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY U DZIECI W WIEKU PONIŻEJ 1 ROKU Z MASĄ CIAŁA PONIŻEJ 10KG**

STRESZCZENIE

WSTĘP

Niewydolność wątroby u dzieci jest stanem klinicznym o zróżnicowanej etiologii i przebiegu wymagającym wielodyscyplinarnej opieki w procesie diagnostyki i leczenia. Przeszczepienie wątroby u małych dzieci jest niezwykle trudną technicznie procedurą, obciążoną wysokim ryzykiem powikłań stosowaną zarówno w przypadku wyczerpania innych metod leczniczych, jak i jako pierwotna metoda lecznicza w wybranych jednostkach chorobowych.

W okresie ostatnich 30 lat, w miarę rosnącego doświadczenia poszczególnych ośrodków transplantacyjnych, można zaobserwować ciągły proces obniżania dolnej granicy masy ciała i wieku jako kryteriów kwalifikacji dzieci do przeszczepienia wątroby.

Analiza dotychczasowych publikacji w piśmiennictwie międzynarodowym, dotyczących przeszczepienia wątroby u najmniejszych dzieci (kryterium masy ciała, kryterium wieku) pokazuje, iż wyniki pochodzące z pojedynczych ośrodków transplantacyjnych, nie pozwalają na kompleksową analizę statystyczną ze względu na niewielką liczbę procedur w tej grupie pacjentów lub też nie pozwalają na ekstrapolację wyników dla populacji ogólnej, ze względu na odmiennosc postępowania chirurgicznego i okołoperacyjnego pomiędzy ośrodkami transplantacyjnymi. Doniesienia z wieloośrodkowych rejestrów transplantacyjnych (np. United Network of Organ Sharing, UNOS) nie gwarantują natomiast raportowania całego materiału klinicznego, jak również skłaniają do wysunięcia hipotezy, że odmiennosc postępowania chirurgicznego w przypadku różnych ośrodków transplantacyjnych może podważać wartość wyników analizy statystycznej przy badaniu potencjalnych czynników ryzyka związanych z wynikami przeszczepienia wątroby.

CEL PRACY

Cel ogólny

Celem ogólnym pracy jest ocena wyników przeszczepienia wątroby u dzieci w wieku poniżej 1 roku i z masą ciała poniżej 10 kg oraz przedoperacyjnych, śródoperacyjnych i pooperacyjnych czynników ryzyka wpływających na te wyniki.

Cele szczegółowe pracy

1. Ocena czasu przeżycia biorców i czasu do utraty przeszczepu (w przypadku retransplantacji wątroby) w zależności od masy ciała biorcy w momencie przeszczepienia
2. Identyfikacja najczęstszych powikłań przeszczepienia wątroby w badanej grupie biorców i wpływu masy ciała na ich występowanie

3. Próba określenia progu masy ciała biorcy związanego z istotnym wzrostem ryzyka retransplantacji i śmiertelności biorców w okresie pooperacyjnym.

MATERIAŁ KLINICZNY

Naborem objęto okres od rozpoczęcia programu przeszczepienia wątroby w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów w 1990 roku do 31 grudnia 2017 roku, dla umożliwienia minimalnego 12-miesięcznego okresu obserwacji pooperacyjnej (t.j. do dnia 31 grudnia 2018 roku). Analizie wstępnej, na podstawie dokumentacji medycznej wewnątrzszpitalnej oraz Krajowych Rejestrów Transplantacyjnych, poddano wszystkie procedury przeszczepienia wątroby wykonane w Klinice Chirurgii do 31 grudnia 2017 – łącznie 727 procedur.

Zidentyfikowano 143 pacjentów poddanych przeszczepieniu wątroby w latach 1990-2017 spełniających kryteria włączenia. Po przeanalizowaniu rozkładu liczby procedur przeszczepienia wątroby w czasie zidentyfikowano 1 pacjenta poddanego przeszczepieniu w 1990 roku oraz pozostałych 142 pacjentów poddanych przeszczepieniu w latach 2001-2017. Ze względu na wartość skrajną zmiennej daty przeszczepienia pierwszego pacjenta należącej do innej epoki w historii rozwoju transplantologii dziecięcej w Polsce, pacjenta tego wykluczono z analizy statystycznej. Ostatecznie analizą objęto 142 pacjentów z masą ciała poniżej 10 kg i w wieku poniżej 1 roku poddanych pierwszorazowemu przeszczepieniu wątroby w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IPCZD w latach 2001-2017.

METODYKA

Przedstawiona analiza jest kohortowym badaniem obserwacyjnym opierającym się na retrospektywnej analizie prospektywnie zebranych danych demograficznych oraz danych dotyczących wyników badań diagnostycznych i leczenia w okresie przedoperacyjnym, w trakcie procedury przeszczepienia wątroby i w okresie pooperacyjnym, włącznie z danymi dotyczącymi obserwacji ambulatoryjnej pacjentów. Zgromadzone dane pochodzą ze szpitalnej dokumentacji medycznej w wersji elektronicznej oraz papierowej, jak również z Ustawowych Rejestrów Transplantacyjnych (<https://rejestrytx.gov.pl>).

Głównym punktem końcowym było 1-roczone przeżycie wolne od retransplantacji (1-year Failure-Free Survival, FFS1). Drugorzędowymi (zastępczymi) punktami końcowymi były: liczba dni pobytu w oddziale intensywnej terapii po przeszczepieniu wątroby, liczba dni pobytu w szpitalu po przeszczepieniu wątroby, retransplantacja, śmiertelność 30-dniowa, śmiertelność 90-dniowa, śmiertelność 365-dniowa po przeszczepieniu wątroby.

Badanie nie zawiera elementu modyfikacji praktyki klinicznej i nie wiąże się z wykonywaniem badań lub procedur nie stanowiących rutynowej praktyki klinicznej w badanej grupie pacjentów.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Pacjenci zostali zakwalifikowani do dwóch grup w zależności od masy ciała w dniu przeszczepienia wątroby: Grupa I (0-6,0 kg) i Grupa II (6,1-9,9 kg).

Do porównania badanych grup w analizie statystycznej jednoczynnikowej zastosowano test niezależności Chi-kwadrat lub test Fishera i test U-Manna-Whitneya. Niezależny wpływ masy ciała na przeżycie wolne od utraty przeszczepu oceniono przy pomocy krzywych przeżycia Kaplana-Meiera oraz modelu regresyjnego Coxa. W analizie wieloczynnikowej zmiennymi niezależnymi były badane czynniki ryzyka, a zmienną zależną jednoroczne przeżycie wolne od utraty przeszczepu.

Biorąc pod uwagę mnogość potencjalnych czynników ryzyka związanych z biorcą oraz dawcą przeszczepu, organem przeszczepionym i procedurą przeszczepienia oraz niską liczbę zdarzeń, w analizie wielokrotnej regresji logistycznej wykorzystano metodę propensity score.

W opracowaniu statystycznym materiału wykorzystano pakiet SPSS v.21 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY).

WYNIKI

Analizie poddano 142 pacjentów spełniających kryteria włączenia i wyłączenia. Pierwszy pacjent włączony do badania poddany został przeszczepieniu wątroby w lutym 2001 roku, a ostatni w październiku 2017 roku.

Dane dotyczące biorców przeszczepu

Masa ciała pacjentów w porównywanych grupach zawierała się w przedziale od 3.1 do 6.0 kg w Grupie I (mediana 5,3kg; IQR 4,5-5,77kg) oraz od 6,1 do 9,55kg w Grupie II (mediana 7,15kg; IQR 6,79-8,0kg). Najczęstszymi przyczynami niewydolności wątroby w badanej grupie były: atrezja dróg żółciowych (76.7%), choroba metaboliczna (7%), nieresekcyjny guz wątroby (4,3%) oraz anomalie naczyń w wątroby (3,5%). Postać niewydolności wątroby w momencie przeszczepienia określona została przez zespół transplantacyjny jako: przewlekła niewydolność wątroby u 131 pacjentów (92,3%), zaostrenie przewlekłej niewydolności wątroby u 7 pacjentów (4,9%) oraz ostra niewydolność wątroby u 4 pacjentów (2,8%).

Dane dotyczące operacji przeszczepienia

Przeszczepienie wątroby wykonano w trybie planowym lub planowym przyspieszonym u 135 pacjentów (95,1%) oraz w trybie pilnym u 7 pacjentów (4,9%). Wykonano 123 przeszczepienia od dawcy żywego (86,6%) oraz 19 przeszczepień od dawcy zmarłego (13,4%). Najczęstszym wariantem anatomicznym przeszczepienia był II i III segment wg. Coinauda (117 pacjentów – 82,4%) oraz cała wątroba (12 pacjentów – 8,4%). Czas zimnego niedokrwienia wynosił od 175 min. do 804 min.

Dane dotyczące okresu pooperacyjnego i obserwacji

Czas pobytu w oddziale intensywnej terapii po operacji przeszczepienia wątroby wynosił od 2 dni do 56 dni, a czas pobytu w szpitalu od 2 do 409 dni.

Okres obserwacji pooperacyjnej biorców obejmował czas od przeszczepienia wątroby do ostatniej udokumentowanej wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji albo daty zgonu biorcy. Mediana czasu obserwacji równa była 6,09 lat (2222 dni, IQR 734-3648 dni).

Czas przeżycia pacjentów i czas do utraty przeszczepu

W zakresie głównego punktu końcowego uzyskano ogólne 1-roczone przeżycie wolne od retransplantacji (1-year Failure-Free Survival, FFS1) równe 84,5% (120 ze 142 pacjentów), w tym 71,9% (23 z 32 pacjentów) w Grupie I (0-6,0 kg) oraz 88,2% (97 ze 110 pacjentów) w Grupie II (6,1-9,9 kg). Różnica wyników w zakresie głównego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p=0,023$).

Śmiertelność wewnątrzszpitalna, definiowana jako zgon biorcy w trakcie hospitalizacji bezpośrednio po przeszczepieniu wątroby, niezależnie od czasu hospitalizacji, równa była 9,9% (14 pacjentów). Ogólne wartości śmiertelności 30-dniowej, 90-dniowej i 365-dniowej równe były odpowiednio 7%, 9,9% i 14,1%.

Następujące zmienne wykazały znamienne statystycznie wpływ na 365-dniową śmiertelność lub utratę przeszczepu w analizie jednoczynnikowej: masa ciała biorcy w momencie przeszczepienia wątroby ≤ 6 kg, PELD, przeszczepienie w trybie pilnym, przeszczep od dawcy zmarłego, czas zimnego niedokrwienia przeszczepu (CIT), zakrzepica tętnicy wątrobowej po przeszczepieniu wątroby (HAT), dializa nerkowa po przeszczepieniu wątroby.

Następujące potencjalne zmienne zakłócające, zidentyfikowane w analizie jednoczynnikowej lub uznane za parametry istotne klinicznie, zostały włączone do analizy wieloczynnikowej metodą wielokrotnej regresji logistycznej: płeć biorcy, wiek biorcy i wartość PELD w momencie przeszczepienia, wiek dawcy, niezgodność grupowa przeszczepu i biorcy, pilny tryb przeszczepienia, przeszczepienie od żywego dawcy spokrewnionego (LRDLT), czas zimnego niedokrwienia przeszczepu (CIT), zakrzepica tętnicy wątrobowej po przeszczepieniu wątroby (HAT), przeciek żółciowy lub zwężenie dróg żółciowych (wymagające laparotomii lub interwencji endoskopowej), dializa nerkowa po przeszczepieniu wątroby i tracheotomia po przeszczepieniu wątroby. Dla ujednoczenia badanych grup pod względem potencjalnych zmiennych zakłócających wykorzystano metodę propensity score.

W analizie wieloczynnikowej według modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa dla czasu przeżycia biorcy lub czasu do utraty przeszczepu nie wykazano istotnego statystycznie wpływu masy ciała ≤ 6 kg na 1-roczone przeżycie wolne od retransplantacji (1-year Failure-Free Survival, FFS1), zarówno przy wykluczeniu zmiennych o potencjalnie istotnym statystycznie braku danych (PELD i CIT), jak i przy ich uwzględnieniu z imputacją brakujących danych.

W analizie wieloczynnikowej masa ciała ≤ 6 kg była istotnie statystycznie związana z większą liczbą dni pobytu w oddziale intensywnej terapii po przeszczepieniu wątroby ($p=0,013$) oraz liczby dni pobytu w szpitalu po przeszczepieniu wątroby ($p=0,025$).

Biorąc pod uwagę niewielką liczbę retransplantacji w pierwszym roku po przeszczepieniu wątroby, pomimo wartości współczynnika istotności statystycznej $p=0,05$, wyciągnięcie wniosków dotyczących retransplantacji w porównywanych grupach badanych nie wydaje się być uzasadnione na podstawie ograniczonej liczebnie kohorty pacjentów.

Powikłania pooperacyjne

Pooperacyjne powikłania chirurgiczne, zdefiniowane jako powikłania dotyczące przeszczepionego narządu, naczyń wewnątrzbrzusznych lub dróg żółciowych, wymagające interwencji chirurgicznej, wystąpiły u 53 pacjentów (37,3%), w tym u 39 pacjentów (27,4%) wystąpiło pojedyncze powikłanie a u 14 pacjentów (9,9%) powikłania mnogie (2 powikłania u 13 pacjentów i 3 powikłania u 1 pacjenta). Do najczęstszych powikłań należały: powikłania żółciowe (ogólnie 16,9%, w czym przeciek żółciowy u 11,3% i zwężenie dróg żółciowych u 5,6%), zakrzepica żyły wrotnej (14,1%), krwawienie do jamy brzusznej (9,9%) oraz zakrzepica tętnicy wątrobowej (6,3%). Najczęściej występującymi powikłaniami wczesnymi były: krwawienie do jamy brzusznej wymagające leczenia operacyjnego u 14 pacjentów (9,9%), przeciek żółciowy u 12 pacjentów (8,45%) oraz zakrzepica żyły wrotnej u 11 pacjentów (7,75%). Najczęstszym powikłaniem odległym były zakrzepica lub zwężenie żyły wrotnej (6 pacjentów) oraz zwężenie dróg żółciowych wymagające przezskórnej plastyki dróg żółciowych lub zewnętrznego przezskórnego drenażu dróg żółciowych (5 pacjentów).

WNIOSKI

1. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu masy ciała biorcy niższej lub równej 6kg na 1-roczone przeżycie wolne od retransplantacji (FFS1) ($p=0,63$).
2. Masa ciała biorcy niższa lub równa 6kg nie wiąże się z istotną statystycznie różnicą częstości powikłań chirurgicznych po przeszczepieniu wątroby
3. Masa ciała biorcy niższa lub równa 6 kg związana jest z istotnie statystycznie wyższą częstością powikłań niechirurgicznych: leczenie nerkozastępcze ($p=0,018$), tracheostomia ($p=0,018$)
4. Masa ciała biorcy niższa lub równa 6 kg związana jest z istotnie statystycznie dłuższym pobytym w oddziale intensywnej terapii po przeszczepieniu wątroby ($p=0,013$) oraz dłuższym pobytym w szpitalu po przeszczepieniu wątroby ($p=0,025$), co może mieć wpływ na wyższe koszty leczenia tych dzieci
5. Analizowany materiał nie pozwala na określenie progu masy ciała biorcy związanego z istotnym wzrostem ryzyka retransplantacji i śmiertelności biorców w okresie pooperacyjnym.