

# Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C jako wskazanie do retransplantacji wątroby

## Chronic hepatitis type C as an indication for liver retransplantation

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin, Polska

**Summary:** End-stage liver disease due to chronic HCV infection is a primary indication for liver transplantation in Europe and in the United States. Graft reinfection is almost universal and the natural history of HCV disease after transplantation is more rapid than in the immunocompetent patients. Every third patient will develop liver cirrhosis in less than five years posttransplant. Several factors have been implicated in more aggressive HCV disease course. The most important include: older donor age, higher pretransplant viral load and the strength of immunosuppression. Successful antiviral treatment with pegylated interferon and ribavirin has a great impact on the graft survival, although modest results can arrest disease progression in a subset. Retransplantation (reLT) in HCV-positive recipients is an area of particular controversy, as obtained results are inferior in comparison with the first transplantation. Several prognostic models have been proposed to help in the decision-making process of listing candidates for reLT. It seems that early HCV-dependent cirrhosis recurrence (<1 year after primary transplantation) should be a contraindication for reLT. Another variables with the highest impact on survival include: recipient age >60 years, donor age >40 years, MELD >30, creatinine level >2 mg% and bilirubin level >10 mg%.

**Słowa kluczowe:** retransplantacja wątroby • reinfekcja HCV • przewlekłe zapalenie wątroby typu C

**Key words:** liver retransplantation • HCV reinfection • chronic hepatitis type C

**Adres do korespondencji:** Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: martaws@wp.pl

Skutki przewlekłego zakażenia HCV w postaci schyłkowej marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego stanowią główne wskazanie do przeszczepienia wątroby w Europie i w Stanach Zjednoczonych. O ile odsetek przeszczepień z powodu marskości HCV zmniejszył się z 34% w 2002 r. do 29%, o tyle narastać będzie liczba tych zabiegów w grupie pacjentów z nowotworem pierwotnym wątroby ([www.unos.org](http://www.unos.org)). Szacuje się, że trend ten utrzyma się do 2030 r. Ogólnie można przyjąć, że w chwili obecnej jedna trzecia przeszczepów wątroby wykonywana jest u chorych HCV-dodatnich. Ponieważ reinfekcja przeszczepionego narządu jest zjawiskiem niemal nieuchronnym, a jej naturalny przebieg od ostrego zakażenia w wątrobie przeszczepionej do rozwoju schyłkowej choroby wątroby dużo szybszy, wraz z upływem czasu będziemy obserwować narastanie zjawiska, jakim jest retransplantacja u osób z utraconym greftem wskutek zakażenia HCV. Wobec braku narządów do przeszczepienia i stale napływających doniesień o gorszym rokowaniu po kolejnych przeszczepieniach wątroby, zagadnienie to stało się tematem

kontrowersyjnym i wymagającym opracowania jednolitych zaleceń dla ośrodków transplantacyjnych.

Naturalna historia zakażenia HCV u osób immunokompetentnych obejmuje przeciętnie ok. 30 lat trwania choroby od momentu zakażenia do schyłkowej fazy marskości lub raka wątrobowokomórkowego. Przeszczep wątroby wykonany u osoby z obecną wiremią HCV kończy się zakażeniem greftu w prawie 100% przypadków już w momencie reperfuzy. Im wyższa wiremia przed przeszczepem, tym większe ryzyko szybszej i gwałtowniejszej reinfekcji w przeszczepionej wątrobie. Leczenie immunosupresyjne sprawia, że to samo zakażenie będzie przebiegało w odmiennych warunkach nadzoru immunologicznego i jego naturalny przebieg będzie zupełnie inny. Powtarzane w rocznych odstępach biopsje wątroby wykazały, że progresja włóknienia w reinfekcji HCV wynosi od 0,3 do 0,6 pkt/rok [1] w porównaniu do 0,1–0,2 pkt/rok u osób immunokompetentnych [2]. Wg dostępnych statystyk średni czas od zakażenia HCV po

**Tabela 1.** Czynniki wpływające na progresję zakażenia HCV u chorych po przeszczepie wątroby.

Czynniki zależne od dawcy	Czynniki zależne od biorcy	Czynniki zależne od wirusa	Czynniki związane z procedurą
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek dawcy &gt;40 r.ż.</li> <li>pleć żeńska (?)</li> <li>stłuszczenie hepatocytów &gt;30%</li> <li>pobranie po zatrzymaniu krążenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pleć żeńska</li> <li>współzakażenie HIV</li> <li>współistnienie cukrzycy potranspl.</li> <li>rasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiremia przed OLT</li> <li>genotyp wirusa (?)</li> <li>liczba pseudoszczepów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas zimnego niedokrwienia</li> <li>rodzaj CNI (?)</li> <li>schemat immunosupresyjny bez AZA i sterydów</li> <li>leczenie epizodów ostrego odrzucania</li> <li>zakażenie CMV</li> </ul>

przeszczepie do wystąpienia dekompensacji funkcji wątroby wynosi ok. 9,5 roku [3]. Z chwilą wystąpienia pierwszych oznak dekompensacji szansa na roczne przeżycie spada poniżej 50%, a 3-letnie przeżycie dotyczy nie więcej niż 10% przeszczepionych. U 20–30% chorych po przeszczepie wątroby, zakażonych HCV, marskość wątroby rozwinię się bardzo szybko – w ciągu pierwszych pięciu lat po transplantacji. U niewielkiego odsetka pacjentów (ok. 3%) wystąpi w ciągu roku po przeszczepieniu ciężka postać zakażenia HCV, zwana włókniejącym cholestatycznym zapaleniem wątroby (FCH, *fibrosing cholestatic hepatitis*), kończąca się zgonem albo retransplantacją [4]. Na podstawie danych bazy UNOS (United Network for Organ Sharing) 3-letnie przeżycie po przeszczepie wątroby chorych HCV-dodatnich, szacowane na 78%, jest istotnie statystycznie gorsze od 3-letniego przeżycia w grupie chorych HCV-ujemnych (82%). To wszystko sprawia, że choroba wątroby o etiologii HCV stanowi w transplantologii jedno z najgorszych wskazań.

Jest wiele czynników, które wydają się mieć wpływ na przebieg zakażenia HCV u osób po transplantacji wątroby. Dyskusja na ten temat ma wymiar praktyczny, bowiem niektóre z tych czynników można modyfikować np. poprzez dobór określonego schematu immunosupresyjnego w tej grupie chorych, energiczne i skuteczne wyrównywanie zaburzeń glikemii czy właściwy dobór dawców. Zazwyczaj czynniki te grupuje się na zależne od wirusa, zależne od dawcy, biorcy i uwarunkowań związanych z samą operacją i leczeniem po przeszczepie (Tabela 1). W erze powszechnego niedoboru narządów do przeszczepienia wybieranie dla pacjentów zakażonych HCV greftów zupełnie pozbawionych stłuszczenia i pochodzących od młodych dawców budzi liczne kontrowersje, tym niemniej jednak wykazano, że ma to istotny wpływ na dalsze losy przeszczepu. Stłuszczenie hepatocytów w grefcie, przekraczające 30%, i wiek dawcy powyżej 40 rż. istotnie wpływają na szybszą progresję przewlekłego zapalenia wątroby typu C i utratę przeszczepionego narządu. Od dłuższego czasu trwa dyskusja nad wpływem leków immunosupresyjnych na przebieg zakażenia HCV, zwłaszcza w odniesieniu do inhibitorów kalcineuryny, ale ostatecznie nie udało się wykazać w tej grupie chorych przewagi cyklosporyny nad tacrolimusem, i odwrotnie [5]. Dyskusja ta była poprzedzona obserwacją kliniczną, że w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku przeżycie pacjentów przeszczepionych z powodu powikłań zakażenia HCV nie różniło się od przeżycia u chorych z inną etiologią, z chwilą zaś wprowadzenia silniejszych leków immunosupresyjnych, takich jak tacrolimus czy mykofenolan mofetylu, znacząco się pogorszyło. Dodatkowo wykazano, że pochodne cyklofiliny wykazują wyraźny efekt przeciwwirusowy wobec HCV, a cyklosporyna w połączeniu z interferonem działa podobnie jak interferon z rybawiryną. To spowodowało sugestię,

aby u zakażonych HCV w schemacie immunosupresyjnym zastąpić silniej działający tacrolimus przez jeden z preparatów cyklosporyny. Okazało się jednak, że w długoterminowych obserwacjach przeżycie chorych i greftu w grupie chorych leczonych cyklosporyną jest zbliżone, a nawet gorsze, w porównaniu do leczonych tacrolimusem. Wyłumaczenie tej sprzeczności może leżeć w metodyce badań, niedostatecznej liczbie chorych poddanych przed laty obserwacji i zbyt krótkim okresie nadzoru po przeszczepie. Większość doniesień z ub. stulecia oparta była na porównywaniu aktywności enzymów wątrobowych, a nie obrazów histologicznych, dotyczyła małych grup pacjentów i miała retrospektywny charakter. Podobnie, nie udało się udowodnić, że do szybszej progresji choroby HCV przyczynia się mykofenolan mofetylu, jednakże w wielu ośrodkach transplantacyjnych powrócono do stosowania azatiopryny. Ostatecznie nie zaproponowano jednolitego schematu immunosupresyjnego dla chorych HCV-dodatnich po przeszczepie wątroby, wydaje się jednak zasadne, aby tacrolimus zamieniać na cyklosporynę na czas leczenia interferonem. Oczywiście, siła immunosupresji będzie przekładać się na akcelerację procesu zapalnego, dlatego duże znaczenie ma możliwe minimalizowanie dawek leków, unikanie bolusów sterydowych i częstych zmian schematów terapeutycznych. Co jednak ciekawe, nie zaleca się całkowitej rezygnacji ze sterydów, ostatnio wykazano bowiem, że niewielka podtrzymująca dawka prednisonu ma przeciwdziałać szybszej progresji reinfekcji HCV [6].

Nierozstrzygniętym zagadnieniem jest znaczenie genotypu HCV dla akceleracji procesu zapalnego w wątrobie przeszczepionej. Gorsze wyniki reOLT, uzyskiwane u chorych zakażonych genotypem 1b, wiążą się być może z gorszymi wynikami leczenia przeciwwirusowego, podejmowanego u tych chorych w okresie potransplantacyjnym w porównaniu do ogólnie lepszych wyników leczenia interferonem i rybawiryną w genotypie 2 czy 3. Na pewno istnieje związek pomiędzy ładunkiem wirusa przed przeszczepem i historią naturalną reinfekcji HCV. Im wyższa wiremia, tym większe ryzyko szybszej progresji do marskości wątroby. Być może przyczynia się też do tego większa liczba pseudoszczepów wirusowych. Bez wątplenia fundamentalny wpływ na losy greftu ma udane leczenie przeciwwirusowe. Osiągnięcie trwałej odpowiedzi na leczenie (SVR) w okresie przed powstaniem marskości wątroby daje szansę na przeżycie zbliżone do tego, jakie osiąga się u osób HCV-ujemnych. Lekami z wyboru u chorych po przeszczepie wątroby są pegylowane interferony w połączeniu z rybawiryną, ale uzyskiwane wyniki są istotnie gorsze niż te, jakie osiąga się u osób immunokompetentnych. Również dyskusyjny jest moment podjęcia terapii. Próby leczenia wyprzedzającego w bezpośrednim okresie pooperacyjnym obarczone były bardzo dużym odsetkiem powikłań i przerywaniem terapii z uwagi na niestabilny stan ogólny chorych



i znaczną mielosupresję, i ostatecznie zostały zaniechane. Leczenie w dokonanej marskości wątroby przeszczepionej (zwykle przy pomocy niewielkich podtrzymujących dawek interferonu) jest mało skuteczne (SVR ok. 11%) i wiąże się z ryzykiem dekomensacji funkcji wątroby, ale osiągnięcie klirensu wirusa HCV umożliwia ponowne przeszczepienie w bardzo dogodnym z wirusologicznego punktu widzenia momencie bez ryzyka reinfekcji. Obecnie największą wagę przywiązuje się do leczenia reinfekcji HCV w fazie przewlekłego zapalenia wątroby z zaznaczonym włóknieniem. Wyniki terapii są bardzo zróżnicowane od zupełnego braku reakcji na leczenie po SVR na poziomie 30–40% [7].

Wśród innych czynników, ujemnie wpływających na losy graftu u chorych HCV-dodatnich, wymienia się źle kontrolowaną cukrzycę potransplantacyjną, zakażenie wirusem cytomegalii we wczesnym okresie potransplantacyjnym, płęć żeńską dawcy i biorcy, a także czas zimnego niedokrwienia i pobranie od dawcy po zatrzymaniu krążenia. Bardzo ważnym jest zatem profilaktyka zakażenia CMV na podstawie statusu serologicznego dawcy i biorcy, i właściwe wyrównywanie zaburzeń glikemii.

Szacuje się, że ok. 10% pacjentów przeszczepionych z powodu powikłań HCV będzie wymagać retransplantacji z uwagi na niedomogę funkcji graftu. Podobnie jak w przypadku pierwszego przeszczepienia, zakażenie HCV może niebawem okazać się głównym wskazaniem do reOLT. Wielu chorych nie doczeka ponownego przeszczepienia z uwagi na dużą śmiertelność na liście oczekujących (od 50 do 80%), a także niechęć niektórych ośrodków do umieszczania chorych z reinfekcją HCV na liście biorców z uwagi na złe wyniki retransplantacji [8]. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na to, że u chorych z szybką progresją włóknienia po przeszczepie taki sam scenariusz powtórzy się po reOLT. Ostatnie doniesienia wskazują jednak w miarę pogłębiania się doświadczeń na porównywalne przeżycia chorych po retransplantacji wątroby z powodu powikłań zakażenia HCV w stosunku do retransplantacji wykonywanych z innych przyczyn

z wyjątkiem okresu pomiędzy 90. a 365. dniem od pierwszego przeszczepienia, kiedy to wśród chorych HCV-dodatnich wyniki są wyraźnie gorsze. Wskazuje to na FCH jako przyczynę złego rokowania po retransplantacji. W istocie, chorzy z FCH są zazwyczaj bardziej zdekomensowani w porównaniu z chorymi HCV-ujemnymi, oczekującymi na ponowne przeszczepienie. Biorąc powyższe pod uwagę wydaje się, że szczególną postacią reinfekcji HCV, jaką jest FCH, albo ogólnie objawy niewydolności graftu, które pojawiają się w ciągu roku od przeszczepienia, powinny stanowić przeciwwskazanie do retransplantacji.

Aby ośrodkom transplantacyjnym ułatwić kwalifikowanie chorych z reinfekcją HCV do reOLT, próbuje się opracowywać modele prognostyczne, oparte na analizie regresji logistycznej różnych zmiennych ze strony dawcy i biorcy [9,10]. W większości są one oparte na wskazaniach do pilnego przeszczepienia, takich jak zakrzepica tętnicy wątrobowej czy pierwotny brak funkcji wątroby, tymczasem reinfekcja HCV stanowi na ogół wskazanie do operacji w trybie elektywnym, dlatego największe zastosowanie znalazły dotychczas używane skale, takie jak skala Rosena, MELD oraz skala Pugh-Childa. Na tej podstawie wykazano, że istnieje związek pomiędzy wyraźnie gorszymi wynikami retransplantacji wątroby u osób HCV-dodatnich a wysokim poziomem bilirubiny, niewydolnością nerek, starszym wiekiem i ogólnym złym stanem zdrowia biorcy. Panel ekspertów International Liver Transplantation Society ustalił, że wiek biorcy >60 r.ż., poziom bilirubiny >10 mg%, kreatyniny >2 mg% (lub EGFR <40 ml/min), MELD >30 oraz wiek dawcy >40 r.ż. są niezależnymi czynnikami zwiększonego ryzyka zgonu po retransplantacji i kwalifikacja w takich przypadkach jest dyskusyjna [11].

W podsumowaniu można stwierdzić, że jakkolwiek retransplantacja wątroby u osób z powikłaniami reinfekcji HCV jest jedyną opcją terapeutyczną ratującą życie, powinna być ograniczona do ściśle wyselekcjonowanej grupy pacjentów z szansami na przeżycie po reOLT zbliżonymi do przeżycia w innych wskazaniach.

## Piśmiennictwo:

1. Pelletier SJ, Iezzoni JC, Crabtree TD i wsp.: Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus. *Liver Transpl*, 2000; 6: 44–53
2. Poynard T, Bedossa P, Opolon P: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*, 1997; 349: 825–32
3. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM i wsp.: Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*, 2000; 35: 680–87
4. Gane EJ: The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl*, 2008; 14: S36–44
5. O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D: Randomized controlled trial on tacrolimus vs. microemulsified cyclosporine (TMC) in liver transplantation: post-study surveillance to 3 years. *Am J Transpl*, 2007; 7: 137–41
6. Vivarelli M, Burra P, La Barba G i wsp.: Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J Hepatol*, 2007; 47: 793–98
7. Berenguer M: Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol*, 2008; 49: 274–87
8. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD i wsp.: HCV is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl*, 2005; 11: 434–40
9. Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS i wsp.: A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation*, 1999; 67: 422–30
10. Linhares MM, Azoulay D, Matos D i wsp.: Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation*, 2006; 81: 1016–21
11. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F: Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl*, 2003; 9: S1–S9