

Transplantace jater u virových hepatitid

L. Husová

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

Souhrn: Autoři předkládají vlastní výsledky transplantací jater za uplynulých 30 let (od 2. 2. 1983 do 31. 12. 2012). V transplantačním centru v Brně bylo transplantováno za uplynulé období 451 pacientů. Z indikace cirhózy při virové hepatitidě B bylo v transplantačním centru Brno transplantováno 10/451 (2,2 %) nemocných. První transplantace jater z indikace virové hepatitidy B byla provedena v roce 1994. Z uvedeného počtu 10 pacientů zemřeli 3/10 (30 %) nemocní. Pro cirhózu při virové hepatitidě C bylo 41/451 (9 %) transplantací jater. První transplantace v Brně z indikace virové hepatitidy C byla provedena v roce 1991. Před transplantací bylo protivirovou terapií léčeno celkem 21/41 pacientů (51 %). Po transplantaci jater vznikla rekurence u 27/41 pacientů (66 %). Z uvedeného počtu 41 pacientů po transplantaci jater z indikace virové hepatitidy C zemřelo celkem 15 pacientů (36,6 %).

Klíčová slova: transplantace jater – indikace – cirhóza – virus hepatitidy B – virus hepatitidy C

Liver transplants in viral hepatitis

Summary: The authors present their own results of liver transplants over the last 30 years (from 2 February 1983 to 31 December 2012). For the respective period, 451 patients underwent a transplant in the Brno Transplantation Centre. Ten out of 451 patients (2.2%) underwent transplants for the indication of cirrhosis caused by viral hepatitis B in the Brno Transplantation Centre. The first liver transplant indicated due to viral hepatitis B was performed in 1994. Out of the ten patients, 3 died (30%). Forty-one out of 451 patients (9%) underwent liver transplant for cirrhosis caused by viral hepatitis C. The first liver transplant indicated due to viral hepatitis B was performed in 1991. A total of 21 patients out of 41 (51%) were treated with antiviral therapy; 27 out of 41 (66%) developed a recurrence after the liver transplant. Out of the 41 patients who underwent a liver transplant for viral hepatitis C indication, a total of 15 (36.6%) died.

Key words: orthotopic liver transplantation – indication – cirrhosis – hepatitis B virus – hepatitis C virus

Úvod

Jaterní cirhóza při infekci virem hepatitidy B (HBV) je oproti cirhóze při virové hepatitidě C méně častou indikací transplantace jater a na rozdíl od hepatitidy C je u hepatitidy B k dispozici účinná profylaxe rekurence infekce ve štěpu a rovněž je známá účinná léčba případné rekurentní hepatitidy B [1,2].

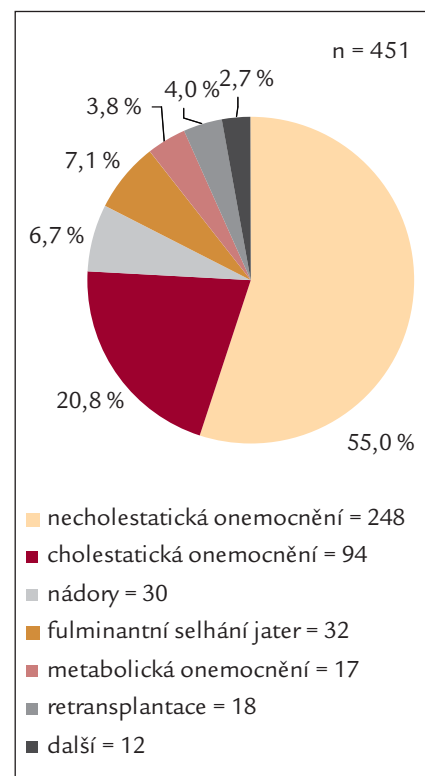
Jaterní cirhóza na podkladě chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) je jednou z nejčastějších indikací k transplantaci jater v západní Evropě i USA. Cirhóza při infekci HCV tvoří 30–40 % indikací transplantací jater (TJ) v západní Evropě. I v České republice je cirhóza v důsledku chronické hepatitidy C častou indikací k TJ.

Riziko rekurence HCV infekce po TJ je velmi vysoké a je téměř pravidlem. Přítomnost HCV-RNA v krvi a játrech je prokazatelná již v 1. týdnu po TJ. Po reinfekci HCV dochází k rozvoji akutní hepatitidy a výraznému vzestupu viremie, která následně s ústupem akutní

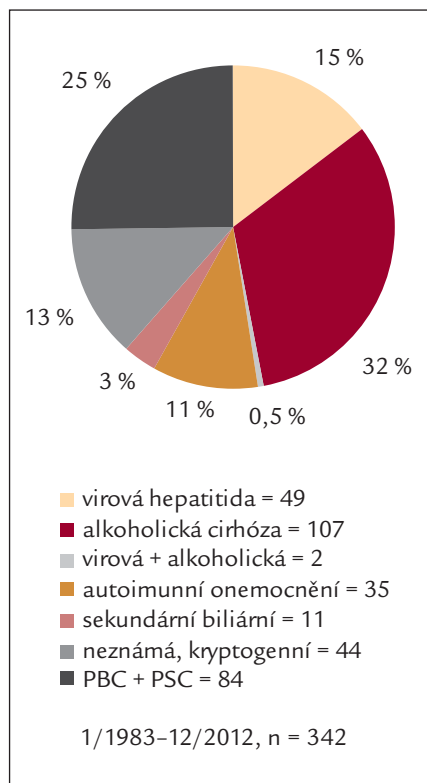
fáze klesá. Po 1/2 roce po TJ se vyskytují histologické známky chronické hepatitidy u více než 90 % transplantovaných. Cirhóza štěpu u pacientů infikovaných HCV se vyvíjí velmi rychle, je přítomna až u 40 % pacientů po 5 letech od reinfekce, zatímco u vlastních jater infikovaných HCV dochází u 20 % pacientů k rozvoji jaterní cirhózy až po 20 letech trvání infekce HCV. Závažnou formou rekurentní chronické hepatitidy C je fibrotizující cholestatická hepatitida, která postihuje přibližně 10 % pacientů po TJ pro cirhózu při infekci HCV do 1 měsíce po TJ a až v 50 % vede ke smrti nemocného [1–5].

Výsledky

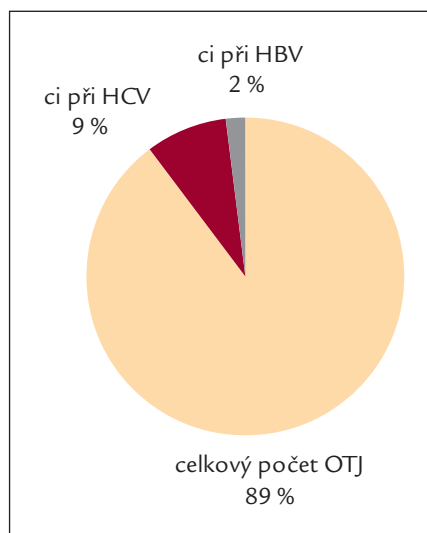
V Centru kardiovaskulární a transplantační medicíny (CKTCH) v Brně byla provedena 2. 2. 1983 první klinická TJ. Za uplynulých 30 let byla nejčastější indikací k TJ pokročilá jaterní cirhóza 332/451 (75,8 %) (graf 1). Z hlediska etiologie byla nejčastější příčinou cir-



Graf 1. Indikace k transplantaci jater na CKTCH v období 2. 2. 1983 až 31. 12. 2012.

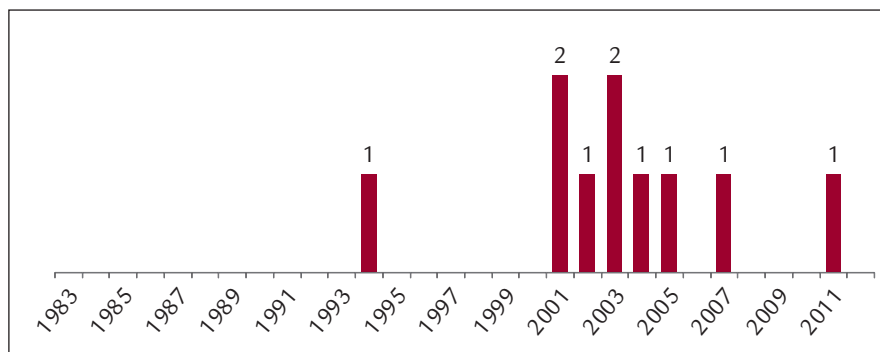


Graf 2. Indikace k transplantaci jater pro jaterní cirhózu v CKTCH Brno v období 2. 2. 1983 až 31. 12. 2012.

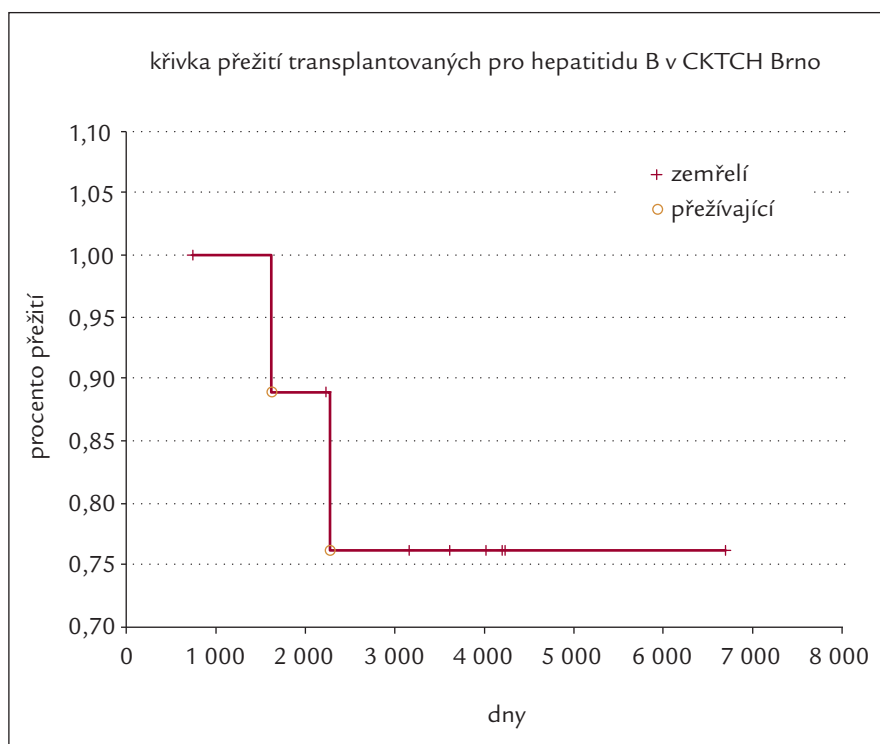


Graf 3. Transplantace jater na CKTCH (1983–2012) z indikace cirhózy při virových hepatitidách.

hózy alkoholická cirhóza (32 %). Cirhóza v důsledku virových hepatitid nebo v kombinaci s alkoholickým poškozením jater byla indikací k TJ u 51/342 (15 %) nemocných (graf 2). Z celkového počtu 451 transplantací bylo z indikace cirhózy při infekci HCV transplantováno 41 pacientů (9 %) a 10 pacientů (2 %)



Graf 4. Počet pacientů transplantovaných pro cirhózu při infekci HBV v jednotlivých letech na CKTCH.



Graf 5. Přežití pacientů po TJ z indikace cirhózy při HBV na CKTCH.

s cirhózou při infekci HBV (graf 3). Věkový průměr pacientů transplantovaných z indikace cirhózy při infekci HBV byl 50,6 let (36–62 let), v souboru převažují muži (7) nad ženami (3). Počty transplantovaných pro cirhózu při infekci HBV v jednotlivých letech na CKTCH Brno jsou znázorněny v grafu 4. Všechny 10 pacientů bylo před transplantací léčeno antivirovou terapií (lamivudin, adenovir, tenofovir) a v době transplantace nebyla detekovatelná viémie (HBV-DNA v krvi), rovněž u všech pacientů byl podán v době transplantace a po transplantaci hyperimunní globulin (HBIG). Podávání jednoho z následujících viro-

statik (lamivudin, adefovir, tenofovir, entacavir) v kombinaci s HBIG musí být u těchto pacientů doživotní. Interval mezi podáním HBIG se řídí podle hladiny protilátek anti-HBs (udržovat hladinu nad 100 mIU/ml) nebo je možné pravidelné podávání vysokých dávek HBIG bez ohledu na hladiny anti-HBs.

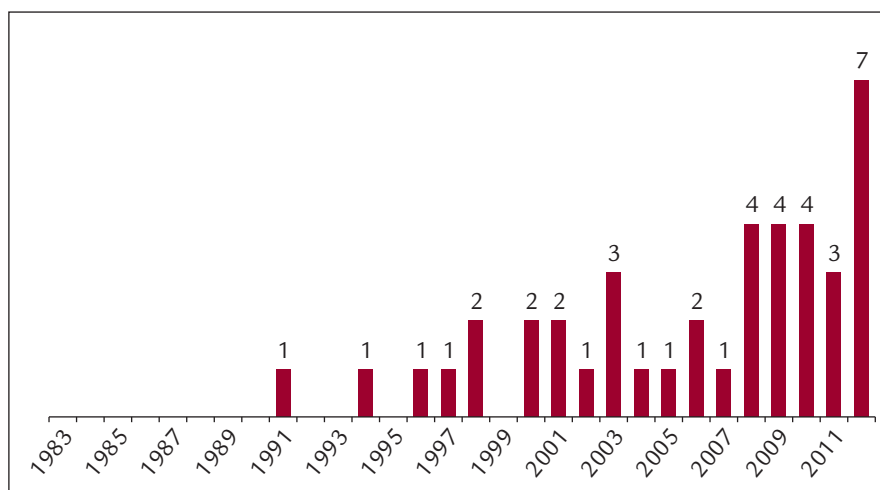
Z 10 pacientů transplantovaných pro chronickou infekci HBV zemřeli 3/10 (30 %). Jedna nemocná zemřela na rekurenci hepatocelulárního karcinomu (HCC), který byl diagnostikován v explantátu vlastních jater. Další 2 nemocní zemřeli na solidní maligní tumory (1 karcinom plic,

1 spinocelulární karcinom laryngu a adenokarcinom žaludku). Desetileté i 15leté přežití po TJ je u těchto nemocných více než 75 % (graf 5).

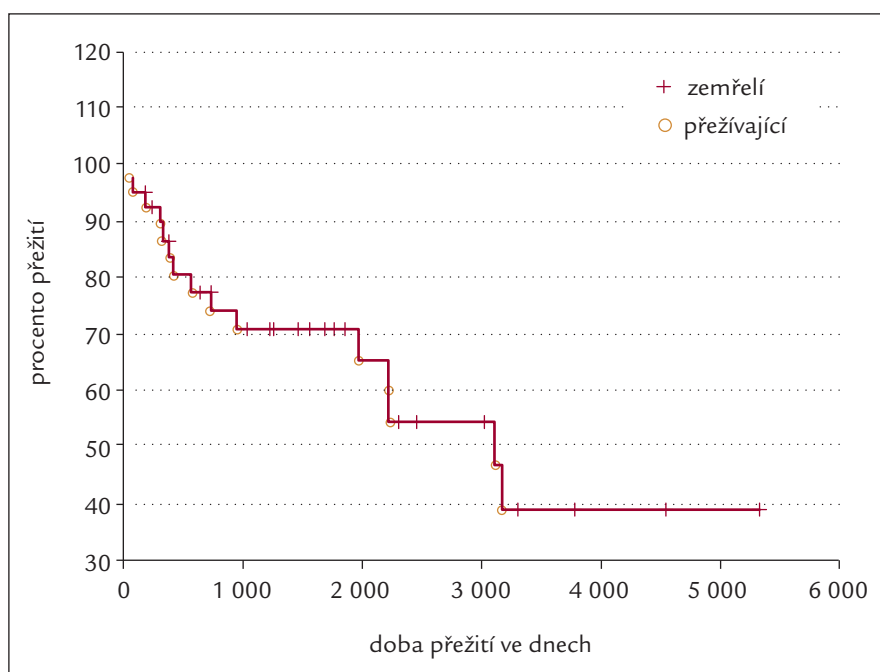
Za období od 2. 2. 1983 do 31. 12. 2012 bylo transplantováno na CKTCH 41/451 (9 %) pacientů z indikace cirhózy při infekci HCV. Věkový průměr nemocných byl 49,7 let (23–65), soubor tvořilo 17 žen a 24 mužů. Počty transplantací při chronické infekci HCV ukazuje graf 6. Před TJ bylo léčeno klasickou terapií pegylovaným interferonem (PEG-IFN) α a ribavirinem (RBV) 21/41 (51 %), pro nežádoucí účinky léčbu ukončili 3 nemocní, 2 pacienti relabovali a 16 bylo non-responderů. Po transplantaci byla prokázána rekurence infekce HCV u 27/41 (66 %), léčeno bylo klasickou terapií PEG-IFN a RBV 14/27 (52 %) nemocných a jen u 2 pacientů bylo dosaženo setrvalé virologické odpovědi. Celkem zemřelo 15/41 (36,6 %), příčinou smrti byla nejčastěji rekurence HCV u 6 nemocných, malignita ve 3 případech, 3 sepse, 1 plicní embolie, 1 cévní mozková příhoda, 1 rejekce. Deset let po TJ z indikace chronické HCV přežilo přibližně 40 % nemocných (graf 7).

Diskuze

V České republice je prevalence HBV nízká (0,56 % v roce 2001), od zavedení plošného očkování v roce 2001 incidence nových případů nadále klesá. Vysoká prevalence je v oblasti asijsko-pacifické a v Africe. Na komplikace jaterní cirhózy a HCC u chronických nosičů HBV odhadem umírá ve světě ročně asi 200 000–300 000 nemocných. Moderní protivirová léčba podstatně zlepšila prognózu pacientů s jaterní cirhózou na podkladě HBV infekce. Část pacientů dosáhne zlepšení jaterní funkce a kompenzace cirhózy, ale část pacientů je indikována k TJ. U všech pacientů s chronickou infekcí HBV však nesmíme zapomenout na vysoké riziko vzniku HCC. U dekompenzovaných cirhotiků připravovaných k TJ je léčba interferonem α kontrain-



Graf 6. Počty TJ na CKTCH v jednotlivých letech z indikace cirhózy při chronické infekce HCV.



Graf 7. Přežití pacientů po TJ z indikace cirhózy při HcV na CKTCH.

dikovaná, k terapii lze využít lamivudin v monoterapii k profylaxi reaktivace či rekurenci HBV infekce u imunosuprimovaných pacientů. Jeho nevýhodou je rychlý vznik rezistence. V současné době se užívají k léčbě chronické HBV tzv. antivirotika 3. generace, která mají vysokou protivirovou účinnost – entecavir nebo tenofovir. Výhodou entecaviru je nízká nefrotoxicita a výhodou tenofoviru je účinnost i u pacientů, kteří mají rezistenci na lamivudin. Kombinací antivirové terapie a HBIG po TJ se riziko rekurence HBV snižuje pod 10 %. Díky této terapii se prognóza pacientů

po TJ z indikace chronické HBV výrazně zlepšila [1–3].

Cirhóza při infekci HCV je běžnou indikací TJ ve většině transplantčních center, ale TJ není léčbou kauzální. Rekurence v jaterním štěpu je téměř pravidlem. Léčba je velmi náročná a málo úspěšná a retransplantace je vzhledem k uvedeným skutečnostem kontroverzní. Pacienti po TJ z indikace cirhózy při infekci HBV vzhledem k možné terapii mají v současné době výrazně lepší prognózu než pacienti transplantovaní z indikace cirhózy při HCV [1]. V roce 2011 došlo k zásadní změně v možnosti

léčby chronické infekce (HCV). Touto změnou je dostupnost nových antivirových léků pro terapii chronické infekce HCV – telapreviru a bocepreviru a jejich užití v kombinaci s PEG-IFN α a RBV. Léčba je možná u dosud anti-virově neléčených, naivních, tak u nemocných, u kterých klasická léčba PEG-IFN a RBV nevedla k trvalé eliminaci infekce HCV. Trojkombinační léčba chronické HCV je významně účinnější než kombinace PEG-IFN a RBV. U naivních pacientů je trojkombinační léčba zhruba 2krát účinnější než standardní léčba PEG-IFN a RBV. U pacientů již v minulosti léčených PEG-IFN a RBV je efekt trojkombinační léčby dokonce 3krát vyšší než při opakování léčby PEG-IFN a RBV [6]. U pacientů po TJ tato léčba není zatím komerčně dostupná a v současné době jsou publikovány výsledky tolerance a bezpečnosti trojkombinační léčby u transplantovaných pacientů. Dle výsledků dosavadních studií se problémem této léčby zdá interference s imunosupresivní terapií (kalcineurinovými inhibitory) a nežádoucí účinky. Vý-

sledky dosavadních studií jsou však rovněž příslibem v léčbě rekurence HCV ve štěpu [7,8].

Závěr

Virová hepatitida B je indikací TJ u malého počtu pacientů a vzhledem k účinné profylaxi rekurence infekce ve štěpu a účinné léčbě rekurentní hepatitidy B jsou výsledky přežívání nemocných daleko příznivější než u infekce HCV. Transplantace jater z indikace cirhózy při infekci HCV je druhou nejčastější indikací TJ v západní Evropě, její výsledky jsou však negativně ovlivněny časnou rekurencí infekce HCV ve štěpu a následně rychlým rozvojem chronické hepatitidy a jaterní cirhózy. Tato fakta zhoršují přežívání u pacientů transplantovaných z indikace cirhózy při infekci HCV. Podle epidemiologických studií je však předpoklad nárůstu počtu TJ z indikace cirhózy při infekci HCV. Vývoj nových léků a léčebných režimů by mohl být příslibem v terapii infekce HCV a zlepšení výsledků přežívání nemocných.

Literatura

1. Šperl J. Transplantace jater pro virové hepatitidy. In: Trunečka P, Adamec M et al (eds). Transplantace jater. Praha: Karolinum 2009: 63–74.
2. Killenberg PG, Clavin PA. Medical Care of the Liver Transplant Patient. New York: Blackwell Publishing 2006.
3. Francoz C, Belghiti J, Durand F. Indications of liver transplantation in patients with complications of cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21: 175–190.
4. Terrault N. Liver transplantation in the setting of chronic HCV. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 26: 531–548.
5. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI et al. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B imine globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. Liver Transpl 2013; 19: 268–274.
6. Husa P. Trojkombinační léčba chronické hepatitidy C. Vnitř Lék 2012; 58: 588–590.
7. Coilly A, Roche B, Samuel D. Current management and perspectives for HCV recurrence after liver transplantation. Liver Int 2012; 33 (Suppl 1): 56–62.
8. Coilly A, Roche B, Dumortier J et al. Efficacy and safety of protease inhibitors for severe Hepatitis C recurrence after liver transplantation: a first multicentric experience. J Hepatol 2012; 56 (Suppl 2): 21.

MUDr. Libuše Husová, Ph.D.

www.cktch.cz

e-mail: libuse.husova@cktch.cz

Doručeno do redakce: 2. 4. 2013