

Przeszczepianie wątroby jako metoda terapii u zakażonych HCV

M. Pacholczyk

**Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Seminarium edukacyjne pt.:
Innowacje w leczeniu HCV
- ocena dostępności w Polsce
Warszawa, 9 stycznia 2015 r.

Przeszczepienie wątroby. Wskazania

- **Marskość HCV, HBV** 42%
- PBC, PSC, AIH 26%
- ALD 17-23%
- HCC 15-17%
- Crypto 6%
- Ostra niewydolność 6%
- Zespół Budda-Chiariego 1%
- Urazy 1%
- Ch. Wilsona 1%
- Torbielowatość < 1%
- Wtórna m. żółciowa < 1%
- I wiele innych rzadkich



„The overall Kaplan-Meier survival rates were 78.7%, 66.3%, and 58.6%, at 12, 60, and 120 months, respectively, and a trend for a better patient survival over the years

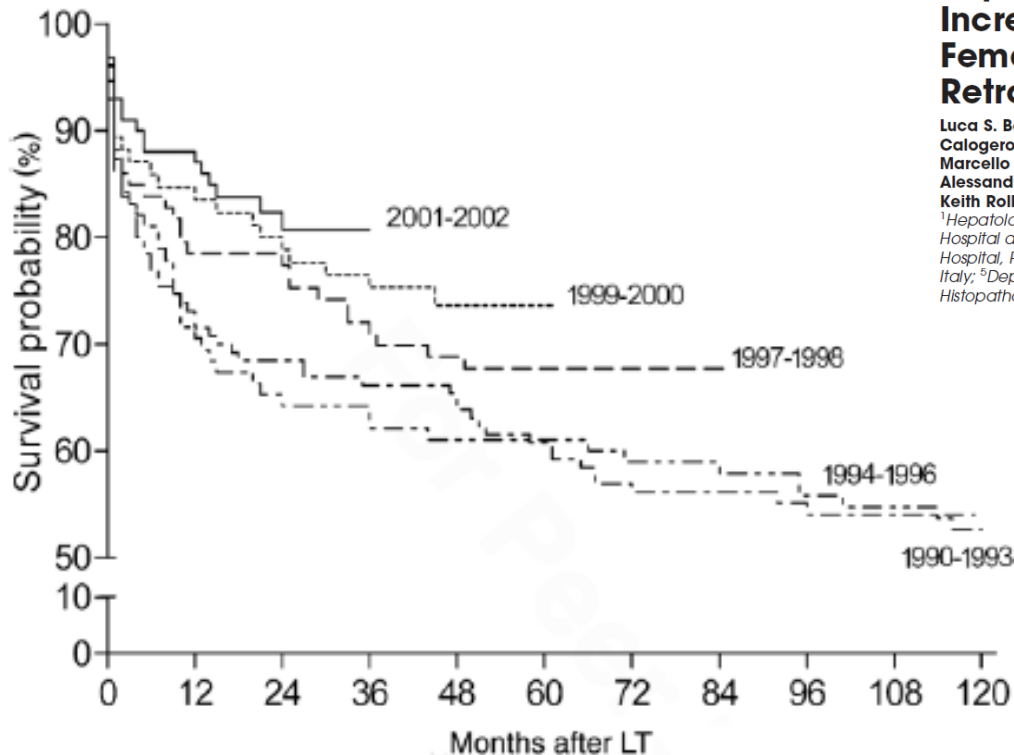
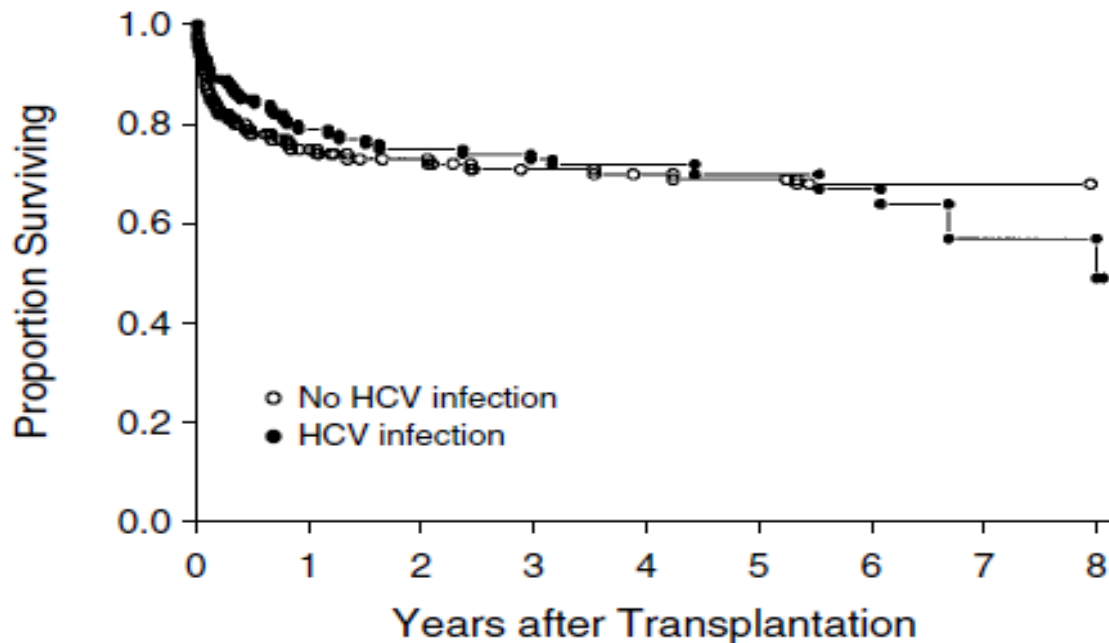


Figure 2. Survival of the whole cohort of 502 patients: Kaplan-Mayer analysis.

Liver Transplantation for HCV Cirrhosis: Improved Survival in Recent Years and Increased Severity of Recurrent Disease in Female Recipients: Results of a Long Term Retrospective Study

Luca S. Belli,¹ Andrew K. Burroughs,² Patrizia Burra,³ Alberto B. Alberti,¹ Dimitrios Samonakis,² Calogero Cammà,⁴ Luciano De Carlis,¹ Ernesto Minola,⁵ Alberto Quaglia,⁶ Claudio Zavaglia,¹ Marcello Vangeli,¹ David Patch,² Amar Dhillon,⁶ Umberto Cillo,³ Maria Guido,⁷ Stefano Fagioli,³ Alessandro Giacconi,¹ Omar A. Slim,¹ Aldo Airoidi,¹ Sara Boninsegna,³ Brian R. Davidson,² Keith Rolles,² and Giovambattista Pinzello¹

¹Hepatology and Abdominal Organ Transplantation Unit, Niguarda Hospital, Milan, Italy; ²Royal Free Hospital and School of Medicine, London, UK; ³Department of Gastroenterological Sciences, University Hospital, Padua, Italy; ⁴Istituto di Metodologie Diagnostiche Avanzate CNR, University Hospital, Palermo, Italy; ⁵Department of Histopathology, Niguarda Hospital, Milan, Italy; ⁶Royal Free Hospital, Department of Histopathology, London, UK; ⁷Department of Histopathology, University Hospital, Padua, Italy



HCV infection	149	115	84	73	58	52	30	15	5
No HCV infection	623	399	321	252	202	152	104	69	39

Figure 3. Kaplan–Meier Analysis of Survival According to HCV-Infection Status after Liver Transplantation.

- Wczesne wyniki porównywalne
- 5 i > -letnie wyniki gorsze
- ocena histpatologiczna !! obiektywna i konieczna

LONG-TERM OUTCOME OF HEPATITIS C INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

EDWARD J. GANE, M.B., CH.B., BERNARD C. PORTMANN, M.D., NIKOLAI V. NAUMOV, M.D.,
HEATHER M. SMITH, B.SC., JAMES A. UNDERHILL, B.SC., PETER T. DONALDSON, PH.D.,
GEERT MAERTENS, PH.D., AND ROGER WILLIAMS, M.D.

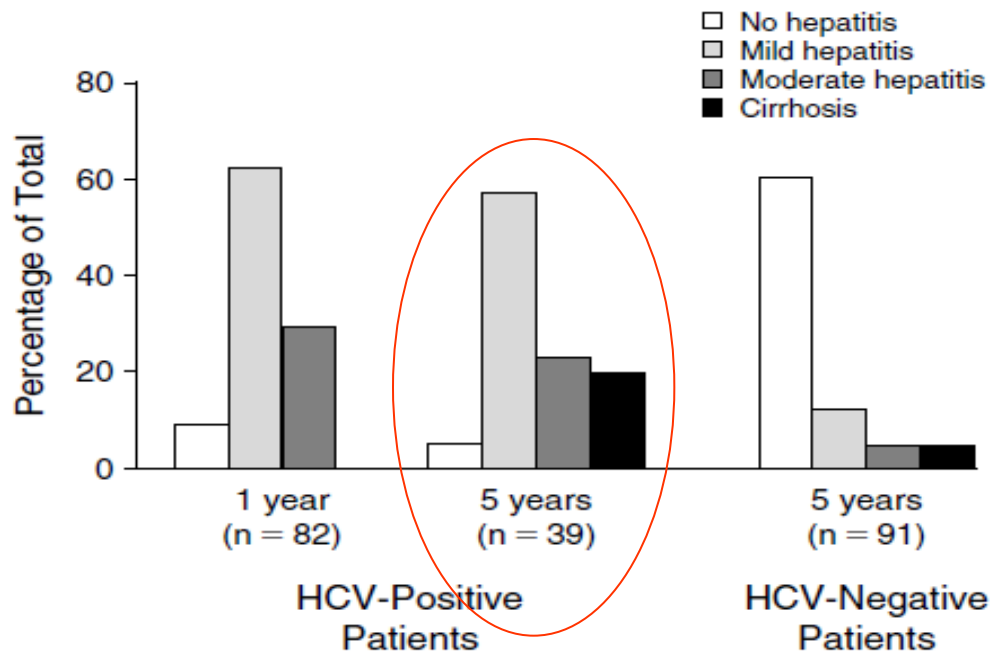


Figure 1. Biopsy Findings One and Five Years after Liver Transplantation in Recipients with HCV Infection after Transplantation and in Those without HCV Infection.

The number of patients in each group is given in parentheses. $P < 0.001$ for the comparison of each variable between the HCV-positive and HCV-negative groups at five years.

LONG-TERM OUTCOME OF HEPATITIS C INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

EDWARD J. GANE, M.B., CH.B., BERNARD C. PORTMANN, M.D., NIKOLAI V. NAUMOV, M.D.,
 HEATHER M. SMITH, B.Sc., JAMES A. UNDERHILL, B.Sc., PETER T. DONALDSON, PH.D.,
 GEERT MAERTENS, PH.D., AND ROGER WILLIAMS, M.D.

TABLE 3. Predictors of Death and of Development Severe Fibrosis (Ishak Score >3)

Predictor	Mortality				Severe fibrosis			
	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Center	1.10 (0.79-1.53)	0.54			1.11 (0.85-1.43)	0.42		
Recipient age	1 (0.97-1.03)	0.83			0.99 (0.97-1.02)	0.81		
Recipient gender	0.99 (0.55-1.78)	0.97			0.614 (0.39-0.95)	0.03	0.575 (0.36-0.98)	0.02
HCC	2.08 (1.24-3.49)	0.005	1.678 (0.98-2.86)	0.056	1.38 (0.89-2.14)	0.14		
Genotype (1-4 vs. non-1 non-4)	0.97 (0.67-1.40)	0.88			1.48 (0.78-2.91)	0.22		
Donor age	1.03 (1.01-1.04)	0.001	1.019 (1.00-1.04)	0.03	1.036 (1.02-1.05)	0.0001	1.035 (1.02-1.05)	0.0001
Donor gender	0.81 (0.48-1.37)	0.44			0.53 (0.35-0.82)	0.004	0.80 (0.49-1.30)	0.36
Donor/recipient gender mismatch	0.96 (0.54-1.71)	1			0.44 (0.22-3.87)	0.04	1 (0.61-1.64)	0.97
Primary CNI: CyA vs. Tacrolimus	1.18 (0.8-1.67)	0.33			0.93 (0.68-1.26)	0.64		
Induction with antibody	0.71 (0.41-1.22)	0.21			0.56 (0.35-0.89)	0.001	0.596 (0.37-0.97)	0.03
AZA or MMF vs. no AZA/MMF	1.10 (0.63-1.90)	0.73			1.062 (0.68-1.65)	0.78		
Therapy of acute rejection	1.48 (1.18-1.85)	0.0006	1.22 (0.91-1.62)	0.18	1.19 (0.97-1.46)	0.08	0.06 (0.11-0.26)	0.6
IFN+RBV post-LT	0.65 (0.36-1.15)	0.14			0.92 (0.62-1.36)	0.68		
Fibrosis; Ishak score >3 (>S3)	6.22 (3.84-10.1)	0.0001	4.91 (2.91-8.28)	0.0001				
Year of LT: continuous variable	0.87 (0.80-0.95)	0.003	0.89 (0.8-0.98)	0.02	1.04 (0.97-1.12)	0.2		
Year of LT: 2000-2002 vs. 1990-1999	0.74 (0.61-0.90)	0.02	0.21 (0.06-0.74)	0.015	0.08 (0.93-1.26)	0.3		

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; CNI, calcineurin-inhibitor; CyA, cyclosporine; AZA, azathioprine; MMF, mycophenolate mofetil; IFN, interferon; RBV, ribavirine; CI, confidence interval.

Czynniki prognostyczne nawrotu:

- Wiek (dawca / biorca)
- Płeć (K > M)
- Schemat immunosupresji
- Leczenie epizodów odrzucania
- Replikacja przed OLTx
- Genotyp wirusa
- „Organ quality” – włóknienie, stłuszczenie graftu
- HLA DQB mismatch
- IL28B Polymorphisms

Liver Transplantation for HCV Cirrhosis: Improved Survival in Recent Years and Increased Severity of Recurrent Disease in Female Recipients: Results of a Long Term Retrospective Study

Luca S. Belli,¹ Andrew K. Burroughs,² Patrizia Burra,³ Alberto B. Alberti,¹ Dimitrios Samonakis,² Calogero Cammà,² Luciano De Carlis,¹ Ernesto Minola,⁵ Alberto Quaglia,⁶ Claudio Zavaglia,¹ Marcello Vangeli,² David Patch,² Amar Dhillon,⁶ Umberto Cillo,³ Maria Guido,⁷ Stefano Fagioli,³ Alessandro Giacomoni,¹ Omar A. Slim,¹ Aldo Airoidi,¹ Sara Boninsegna,³ Brian R. Davidson,² Keith Rolles,² and Giovambattista Pinzello¹

¹Hepatology and Abdominal Organ Transplantation Unit, Niguarda Hospital, Milan, Italy; ²Royal Free Hospital and School of Medicine, London, UK; ³Department of Gastroenterological Sciences, University Hospital, Padua, Italy; ⁴Istituto di Metodologie Diagnostiche Avanzate CNR, University Hospital, Palermo, Italy; ⁵Department of Histopathology, Niguarda Hospital, Milan, Italy; ⁶Royal Free Hospital, Department of Histopathology, London, UK; ⁷Department of Histopathology, University Hospital, Padua, Italy

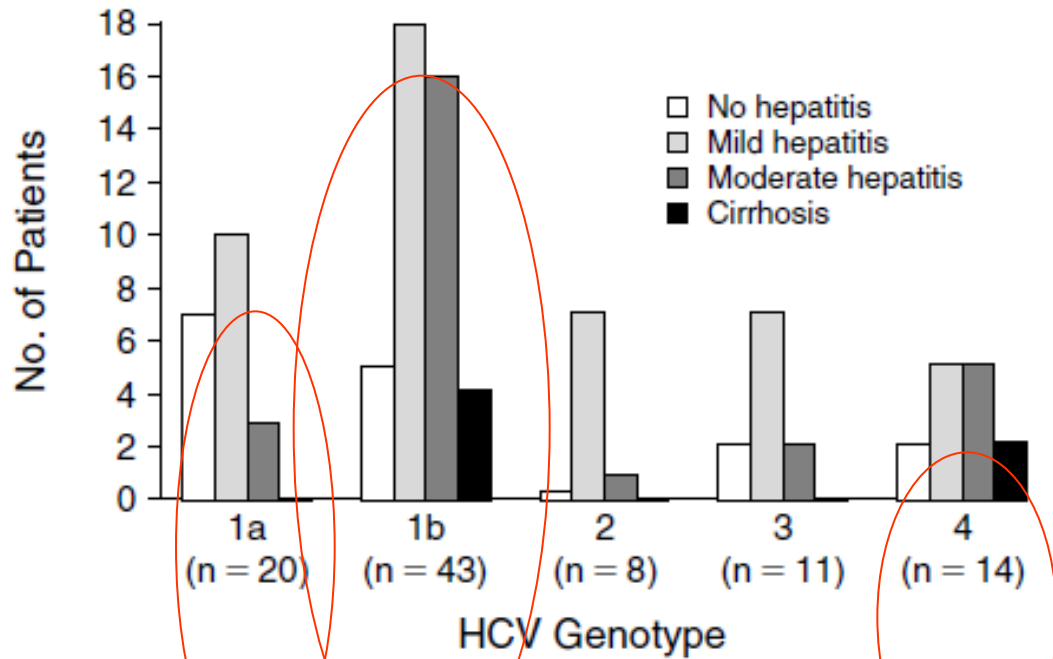


Figure 4. Effect of HCV Genotype on the Severity of Graft Injury in 96 Liver-Transplant Recipients with HCV Infection after Liver Transplantation.

365 przeszczepień wątroby (2000-2011)

121 marskość HCV (36.16%)

HCC 25/121 HCV (20.66%)

11/14 Re-transplantacji biorcy HCV

Dawcy narządu

Wiek 14-62 (śr. 37,2)

BMI 19,08-27,78 (śr. 23,58)

Na⁺ 136-183 (śr. 152,8)

CIT 3-10h

↑Na⁺ >155 47/121

Dane demograficzne biorców

N=121

Wiek 19-63 (śr. 49,2)

114/121 HCV-RNA PCR (+) przed OLTx

7/7 HCV PCR (-) przed OLTx

pozostało HCV PCR (-) po OLTx

Re-transplantacja HCV

11/121 re-transplantacja

2/2 pierwsze LTx w innym ośrodku – A & W (SVR)

9/11 re-OLTx z powodu nawrotu HCV

6/11 chorych zmarło po re-OLTx (1 rok)

3/6 zmarło z powodu nawrotu HCV w re-transplantowanej wątrobie

5/11 chorych żyje –

2/5 skuteczna terapia HCV-PCR ujemny

Śmiertelność (24 – 60 miesięcy)

INNE 22/244 (9.0%) VS. 20/121 HCV (16,5%)

Przyczyna zgonu- chorzy HCV

- Niewydolność wielonarządowa - sepsa 5
- niew. krążenia / pęknięcie serca 2
- **Nawrót HCC** 5 (11 - 15 mieś)
- PNF 1
- **Nawrót marskości / niewydolności HCV** 3
- Ch v.Willebranda (krwotok płucny) 1 (29 doba)
- Zatrucie alkoholem 1 (24 miesiąc)
- Inne (wypadek samochodowy) 1
- CVA 1

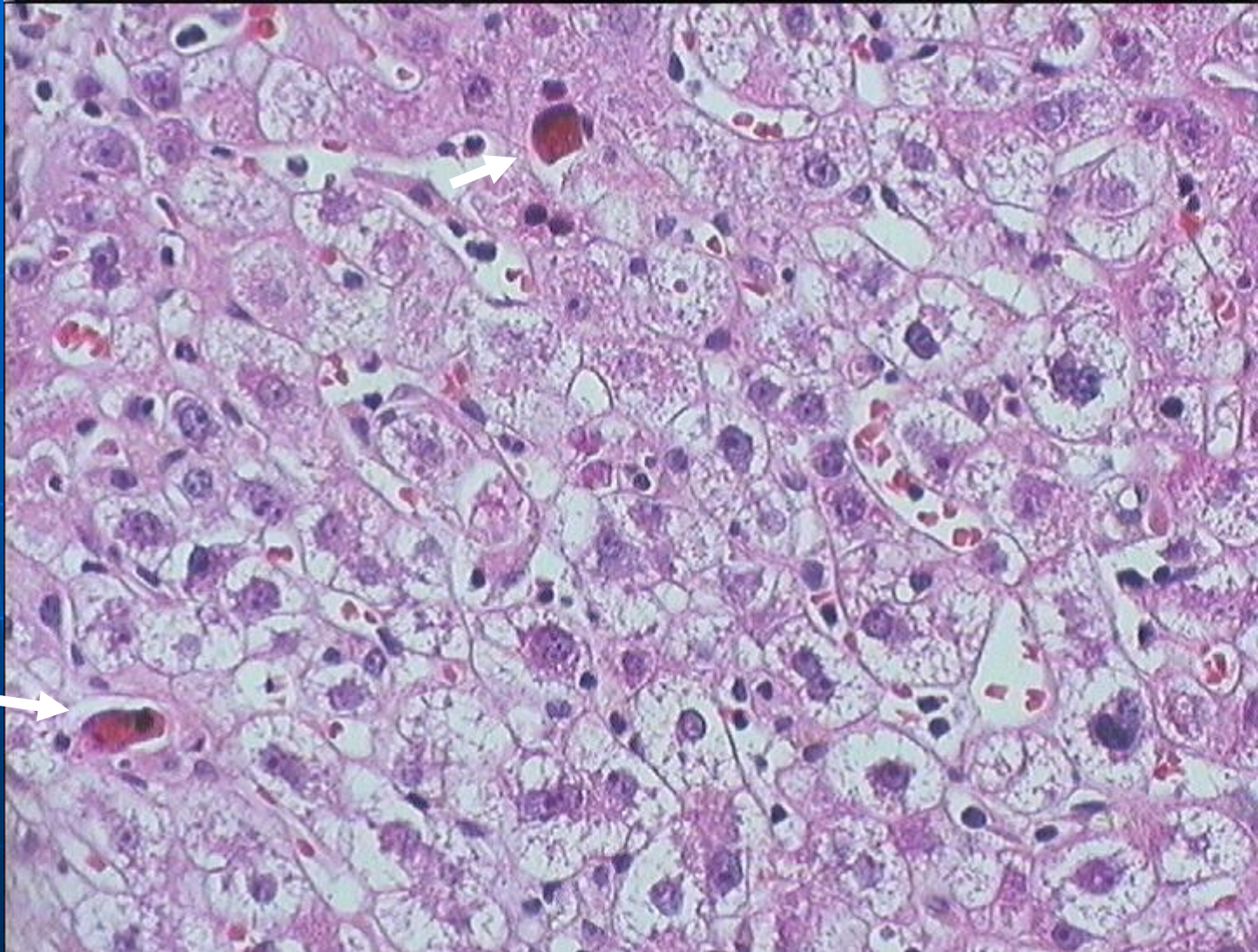
Zapalenia wątroby po OLTx

**58/121 (47.9%) objawowe
zapalenie**

5-1500 doba

- 20 chorych < 1 miesiąc
- 23 chorych < 6 m-ca (39.6% nawrotów !!!)
- 10 chorych < 1 rok
- 5 chorych > 30 miesiąca

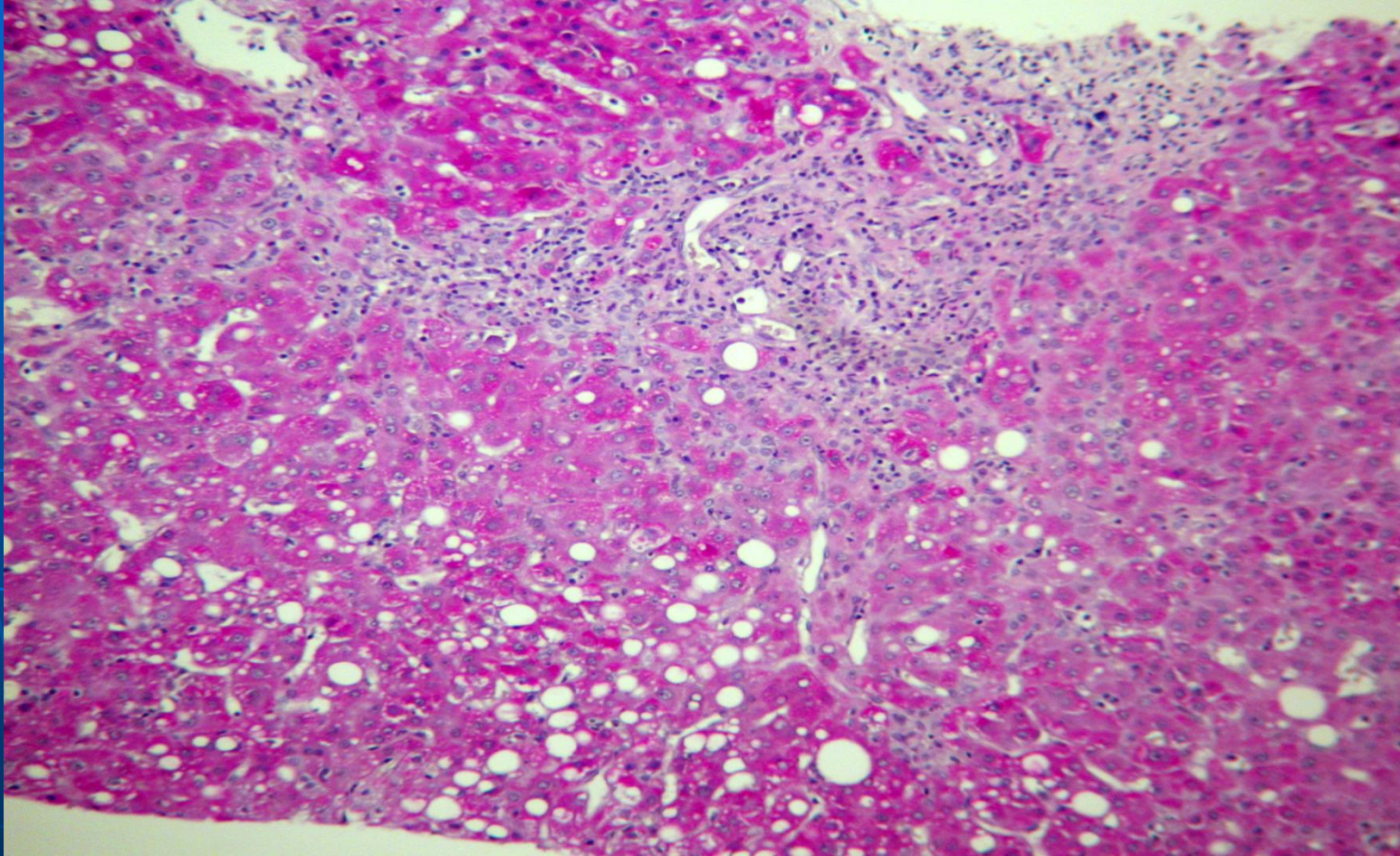
ACUTE HEPATITIS



**Apoptotic
body**

**Swelling of hepatocytes, the presence of inflammatory cells in
the vascular sinus**

CHRONIC HEPATITIS



**Inflammation & fibrosis portal & periportal.
Macrovesicular steatosis**

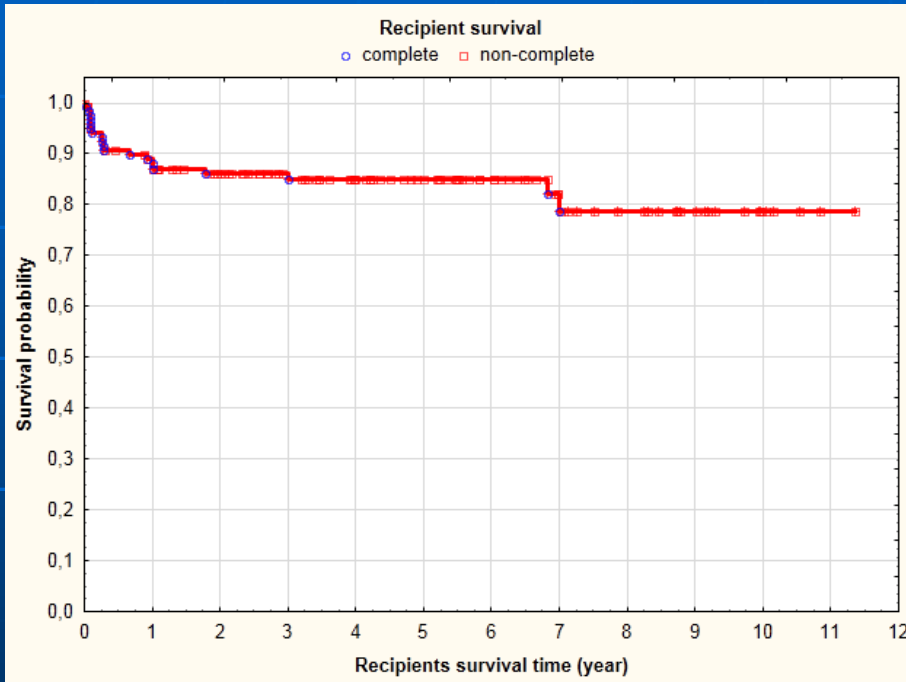
ODPOWIEDŹ WIRUSOLOGICZNA - WYNIKI

RVR	cEVR	pEVR	EOT	SVR	SVR 48
4/42	20/47	14/47	26/36	16/32	9/22
9.5%	49%	30%	72%	50%	41%

- Brak odpowiedzi- 5.3 %
- Przełamanie na terapii - 3.36 %
- Nawrót replikacji po zakończeniu terapii- 6.7 %

Wyniki

121 pierwszorazowych OLTx biorców HCV :



1 year	5 years	10 years
87.6%	85.9%	84.3%

1 year	3 years	5 years	10 years
94%	92.2%	91.1%	91.1%

Ograniczony dostęp

- Programy terapeutyczne leczenia p-wirusowego
 - przed Tx
 - po Tx
- Nowe leki p-wirusowe (nowe cząsteczki)
 - inhibitory proteaz I generacji
 - inhibitory proteaz II generacji (-prewiry)
 - nukleozydowe inhibitory polimerazy RNA (-buwiry)
 - inhibitory NS5A
- Czynniki wzrostowe (granulocytów, płytek krwi, erytrocytów)
- Programu Onkologicznego leczenia uzupełniającego



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

