

# Negativization of Viremia Prior to Liver Transplant Reduces Early Allograft Dysfunction in Hepatitis C–Positive Recipients

Liver Transplantation 23 915–924 2017 AASLD.

Silvia Martini, Francesco Tandoi, Lodovico Terzi di Bergamo, Silvia Strona, Bruna Lavezzo, Marco Sacco, Francesca Maione, Federica Gonella, Paolo Strignano, Dominic Dell Olio, Mauro Salizzoni, Giorgio Maria Saracco, and Renato Romagnoli

Αν και η πρώιμη δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος επιδρά αρνητικά στην επιβίωση από τους πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος (liver transplantation-LT), οι άμεσα δρώντες αντιικοί παράγοντες (direct acting antiviral agents-DAAs) έχουν φέρει επανάσταση στη θεραπεία της ηπατίτιδας C. Οι ερευνητές μελέτησαν τον ορισμό της πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος που προβλέπει καλύτερα την εντός 90 ημερών απώλεια μοσχεύματος και αναγνώρισαν παράγοντες κινδύνου πρώιμης δυσλειτουργίας στους HCV-θετικούς λήπτες. Από το Νοέμβριο του 2002 έως τον Ιούνιο του 2016, 603 HCV θετικοί ασθενείς (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα 53,4%) υπεβλήθησαν σε πρώτη μεταμόσχευση ήπατος από HCV αρνητικούς λήπτες. Το διάμεσο MELD score των ληπτών ήταν 15 και η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη. Κατά τη μεταμόσχευση, 77 (12.8%) των ασθενών ήταν HCV RNA αρνητικοί. Η αρνητικοποίηση του HCV RNA επιτεύχθηκε και διατηρήθηκε με αντιική θεραπεία προ της μεταμόσχευσης (61 ασθενείς) ή με θεραπεία προς της μεταμόσχευσης σε συνδυασμό με ένα προληπτικό σχήμα μετά τη μεταμόσχευση (16 ασθενείς). 60 (77.9%) ασθενείς έλαβαν DAAs και 17 (22.1%) ιντερφερόνη. Συγκρίθηκαν 3 διαφορετικοί ορισμοί της EAD: (1) χολερυθρίνη >10 mg/dL ή international normalized ratio >1,6 την 7<sup>η</sup> ημέρα από τη μεταμόσχευση είτε AST ή ALT >2000 IU/L εντός 7 ημερών από την μεταμόσχευση, (2) χολερυθρίνη >10mg/dl τις ημέρες 2-7 μετά τη μεταμόσχευση και (3) MELD >19 την ημέρα 5 μετά τη μεταμόσχευση. Ο ορισμός της πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος που βασιζόταν στο MELD score είχε τη χαμηλότερη αρνητική (0.1) και την υψηλότερη θετική (1.9) προγνωστική αξία πρόβλεψης της εντός 90 ημερών απώλειας μοσχεύματος. Στις 90 ημέρες μετά τη

μεταμόσχευση ήπατος, 9,2% των ληπτών με πρώιμη δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος απώλεσαν το μόσχευμα σε αντίθεση με μόλις 0,7% εκείνων χωρίς πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος ( $p < 0.001$ ). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, υπολογίζοντας μεταβλητές διαθέσιμες στη μεταμόσχευση, το MELD score κατά τη μεταμόσχευση  $>25$  (OR=7.4), ή 15-25 (OR=3.2), η μακροφυσαλιδώδης στεάτωση του μοσχεύματος (OR=6.7), το θετικό HCV RNA κατά τη μεταμόσχευση (OR=2.7), η ηλικία του δότη μεγαλύτερη των 70 ετών (OR=20), η πρωιμότερη περίοδος μεταμόσχευσης (προ του Μαρτίου 2009) (OR=1.8), και ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας  $>8$  ωρών (OR=1.8) ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος. **Συμπερασματικά**, στους HCV θετικούς ασθενείς, το MELD score  $>19$  την 5<sup>η</sup> ημέρα μετά τη μεταμόσχευση προβλέπει καλύτερα την εντός 90 ημερών απώλεια μοσχεύματος. Η πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος με τη χορήγηση αντικής θεραπείας προ/πéριξ τη μεταμόσχευσης μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος και θα μπορούσε να είναι ευεργετική σε ασθενείς με υψηλό MELD score και λιγότερο ποιοτικά μοσχεύματα.

## Σχόλιο:

Οι Martini et al. στο τεύχος Ιουλίου του Liver Transplantation δημοσιεύουν μια μονοκεντρική αναδρομική μελέτη θέλοντας να συμβάλλουν στο ζήτημα του βέλτιστου χρόνου θεραπείας της HCV λοίμωξης σε HCV ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν μεταμόσχευση ήπατος: προ ή μετά τη μετά τη μεταμόσχευση ήπατος. Η εκρίζωση του HCV προ της μεταμόσχευσης βελτιώνει την ηπατική λειτουργία των προς μεταμόσχευση ασθενών, απομακρύνοντας μάλιστα ορισμένους εξ αυτών από τη λίστα/ ανάγκη μεταμόσχευσης, ενώ προλαμβάνει τη λοίμωξη του μοσχεύματος διευκολύνοντας του χειρισμούς μετά τη μεταμόσχευση. Από την άλλη μεριά, οδηγεί σε αναμονή/καθυστέρηση στη μεταμόσχευση, αύξηση του κινδύνου θανάτου ή προόδου του ΗΚΚ, ενώ χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη πιθανότητα επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης σε σχέση με τη θεραπεία μετά τη μεταμόσχευση. Η European Association for the Study of Liver στις οδηγίες προκρίνει τη θεραπεία της HCV μετά τη μεταμόσχευση, με γενικό κανόνα εκείνο των 3 μηνών

μετά τη μεταμόσχευση.

Οι Martini et al. στη μελέτη τους συμβάλλουν στο κλινικό ζήτημα υπό το πρίσμα δυο νέων κλινικών δεδομένων των τελευταίων ετών. Εκείνο της χρησιμοποίησης λιγότερο ποιοτικών μοσχευμάτων λόγω της ένδειας μοσχευμάτων και εκείνο των επαναστατικών νέων θεραπειών της HCV λοίμωξης που εξασφαλίζουν υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ακόμα και σε δύσκολους ασθενείς όπως είναι οι προς μεταμόσχευση HCV ασθενείς. Η χρησιμοποίηση πτωχότερων ποιοτικά μοσχευμάτων αυξάνει την πιθανότητα πρώιμης δυσλειτουργίας τους μοσχεύματος (early allograft dysfunction), διαταραχή η οποία επιδρά δυσμενώς στην επιβίωση τόσο του μοσχεύματος όσο και του ασθενούς, οδηγώντας σε επιπλοκές και δυσλειτουργίες εξωηπατικών οργάνων από τους πρώτους κιόλας μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Σκοπός της μελέτης τους ήταν αφενός να εκτιμήσει ποιος από τους υπάρχοντες ορισμούς της πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος προβλέπει καλύτερα την εντός 90 ημερών απώλεια μοσχεύματος, να εκτιμήσει την επίδρασή στην 90 ημερών επιβίωση μοσχεύματος και ασθενούς, και αναγνωρίσει ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν τον ορισμό της πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος βασισμένο στο MELD score κατά την 5<sup>η</sup> ημέρα μετά την μεταμόσχευση, ως εκείνο με την ισχυρότερη θετική και αρνητική προγνωστική αξία, επιβεβαίωσαν την ισχυρή συσχέτιση της εμφάνισης πρώιμης δυσλειτουργίας με την εντός 90 ημερών απόρριψη του μοσχεύματος και την έκπτωση της επιβίωσης του ασθενούς, ενώ ανέδειξαν μεταξύ άλλων καλά αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος (υψηλό MELD score κατά τη μεταμόσχευση, ηλικία δότη μοσχεύματος >70 ετών, παρουσία μακροφυσαλιδώδους στεάτωσης στο μόσχευμα, διάρκεια ψυχρής ισχαιμίας άνω των 8 ωρών) και την παρουσία θετικού HCV RNA.

Η προ της μεταμόσχευσής επομένως χρησιμοποίηση DAAs για την αρνητικοποίηση του HCV RNA κατά τη μεταμόσχευση είναι μια επιλογή που προτείνεται από τους ερευνητές προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα πρώιμης δυσλειτουργίας του αλλομοσχεύματος με την επακόλουθη δυσμενή επίδραση στην επιβίωση

μοσχεύματος και ασθενούς. Η στρατηγική αυτή συστήνεται ιδιαιτέρως στη περίπτωση βαρύτερων ασθενών (υψηλό MELD score) και λιγότερο ποιοτικών μοσχευμάτων, που χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης δυσλειτουργίας.

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**  
**Παθολόγος**  
**Υποψήφιος Διδάκτωρ**  
**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**  
**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**