

M. Bahra, P. Neuhaus, U. P. Neumann

Hepatitis C – Ein Problem für die Lebertransplantation?

Die Hepatitis-C-assoziierte Leberzirrhose hat sich zur häufigsten Indikation für eine orthotope Lebertransplantation entwickelt. Dabei kommt es in nahezu 100% der Fälle zu einer Reinfektion der Transplantatleber. Im Gegensatz zur Hepatitis B steht für die Hepatitis C momentan noch keine adäquate Rezidivprophylaxe zur Verfügung. Der Schweregrad der Reinfektionshepatitis nimmt hierbei über die Zeit stetig zu, wobei ca. 30% der Patienten eine schwere Reinfektionshepatitis bis hin zur Ausbildung einer ausgeprägten Fibrose bzw. Leberzirrhose entwickeln. Beobachtungen, die einen Rückgang des Patienten- bzw. Organüberlebens beschreiben, konnten in Studien nicht bestätigt werden. Verschiedene Einflussfaktoren wie z.B. Virusgenotyp, Spenderalter, Frequenz und Therapie von akuten Rejektionsepisoden konnten inzwischen identifiziert und positiv mit der Schwere einer Reinfektionshepatitis korreliert werden. Der Einfluss der immunsuppressiven Therapie ist nach wie vor in der Diskussion. So konnte gezeigt werden, dass Art und Ausprägung der Immunsuppression eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer schweren Fibrose spielen. Die Fibrogenese im Rahmen einer Reinfektionshepatitis muss als ein multifaktorielles Geschehen betrachtet werden; die optimale Immunsuppression scheint dabei nur einer von verschiedenen Einflussfaktoren zu sein. Neue immunsuppressive Therapieregime bzw. antivirale Therapiekonzepte mit pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin wurden in letzter Zeit etabliert und sind zurzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen. Ziel sollte die Viruselimination bzw. die Reduktion der Fibroseprogression nach Reinfektion sein. Nur so können die Inzidenz schwerer Reinfektionsverläufe und die damit assoziierten Transplantatverluste gesenkt werden.

Schlüsselwörter:

Lebertransplantation, Hepatitis C, Reinfektion, Prophylaxe, Immunsuppression

Hepatitis C – Problematic in Liver Transplantation?

Hepatitis C associated liver cirrhosis has become one of the major indications for orthotopic liver transplantation. In nearly 100% of all cases reinfection occurs in the transplanted liver. In contrast to hepatitis B, there is still no adequate prophylaxis to avoid reinfection. In this condition, severity of reinfection hepatitis is aggravating with time and 30% of patients will develop severe reinfection hepatitis leading to large fibrosis or liver cirrhosis. Observations suggesting reduction of patient and graft survival have not been confirmed by studies. In the meantime several factors, e. g. vi-

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

rus genotype, donor age, frequency and therapy of acute rejection episodes, have been identified, which showed positive correlation to severity of reinfection hepatitis. Influence of immunosuppressive therapy is still being discussed. As could be demonstrated, type and characteristics of immunosuppression play an important role in the development of severe fibrosis. Fibrogenesis in reinfection hepatitis has to be considered as a multifactorial process, optimal immunosuppression being only one of several factors. New immunosuppressive regimen and antiviral therapy strategies using pegylated interferon in combination with ribavirin have been established now and are subjected to further evaluation. Patient management should aim at eliminating the virus and reducing progression of fibrosis after reinfection. There is no other way to reduce incidence of severe reinfections and associated transplant losses.

Key words:

liver transplantation, hepatitis C, reinfection, prophylaxis, immunosuppression

Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation

Die größte Anzahl der in Europa und Nordamerika durchgeführten orthotopen Lebertransplantationen wird heutzutage aufgrund einer Hepatitis-C-Infektion durchgeführt (1-3). Dabei kommt es bei nahezu allen Patienten zu einer Reinfektion der Transplantatleber (4, 5). Untersuchungen am eigenen Patientengut zeigten ein 5- bzw. 10-Jahresüberleben von 75% bzw. 67% nach Lebertransplantation für HCV positive Patienten. Verglichen damit liegt das 5- bzw. 10-Jahresüberleben für HCV-negative Patienten bei 84% bzw. 78% (Abbildung 1) (6).

Die chronische Hepatitis C-Infektion bei nicht transplantierten Patienten ist durch einen sehr langsam progredienten Verlauf gekennzeichnet. Diverse Faktoren können diese Dynamik verändern, in Richtung eines beschleunigten Verlaufes. So ist bekannt, dass der natürliche Verlauf der Hepatitis C bei transplantierten, d.h. immunkompromittierten Patienten verändert ist (7). Des Weiteren konnten verschiedene transplantationsassoziierte Variablen, wie Viruslast, Hepatitis-B-Coinfektion oder HLA-Kompatibilität mit einem progredienten Verlauf korreliert werden (8). Nach der Transplantation kommt es durch eine Redistribution von Viren aus extrahepatischen Geweben bzw. dem

Serum frühzeitig zu einer Infektion der Transplantatleber (9). Dies geschieht in der Regel im ersten Jahr nach der Transplantation (10). Molekulargenetisch können dabei identische Virusstämme präoperativ und nach der Transplantation nachgewiesen werden (11). Im weiteren Verlauf kommt es im Vergleich zum präoperativen Wert zu einer 10fachen Erhöhung der Viruslast im Serum (12). Für den Verlauf der Reinfektion scheint der Virustyp eine wichtige

Rolle zu spielen. So wird der Genotyp 1b für einen schweren Verlauf unter dem Bild ausgeprägter Leberparenchymschäden verantwortlich gemacht (13, 14).

Das universelle Auftreten einer Reinfektion mit konsekutiver Fibrosebildung und dem damit verbundenen reduzierten Patientenüberleben ist somit sicherlich ein Problem für die Lebertransplantation. Bei weiter steigenden Zahlen Hepatitis-C-positiver Transplantatempfänger geht es mehr denn je darum, Strategien zu etablieren, um diese Probleme zu lösen.

Fibroseprogression

In den letzten Jahren konnte eine Zunahme der Fibroserate nach Lebertransplantation beobachtet werden. Die Fibroserate scheint somit abhängig vom Transplantationsjahr zu sein. So konnten Berenguer et al. in einer retrospektiven Analyse bei 283 Hepatitis-C-positiven Lebertransplantat-Empfängern eine deutliche Zunahme der Fibroseprogression bei solchen Patienten feststellen, welche in den Jahren nach 1995 transplantiert wurden. Über die Ursachen dieses Phänomens wurde viel diskutiert. Als ein Grund wird eine Veränderung der Immunsuppression im Sinne einer potenteren Induktionstherapie angegeben. Ein weiterer Grund mag die häufigere Verwendung von marginalen Spenderorganen sein (15). Eine retro-

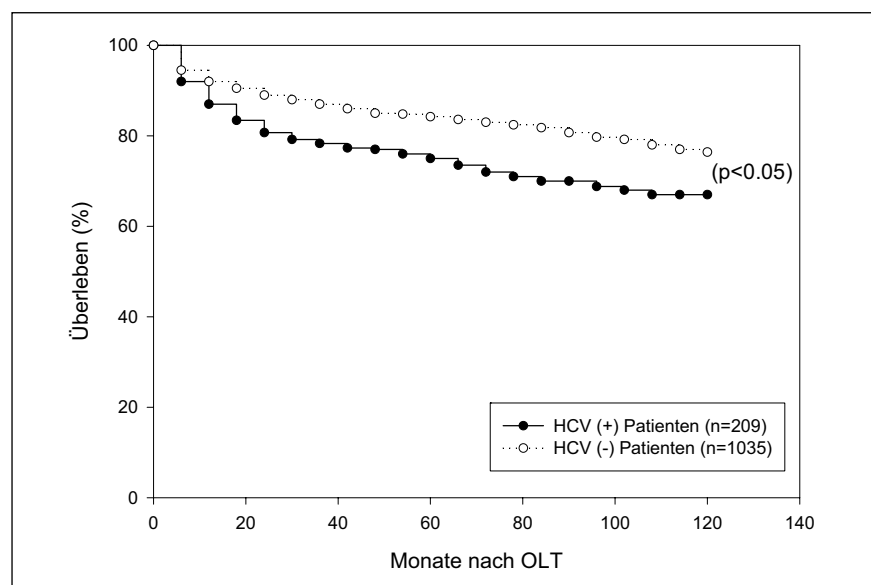


Abb. 1: Langzeitüberleben von 209 HCV-positiven Patienten versus 1035 HCV-negativen Patienten nach orthotoper Lebertransplantation. Modifiziert nach Neumann UP et al., Transplantation 2004;77:226-231

spektive Analyse unseres eigenen Patientengutes hinsichtlich des Fibroseverlaufes nach Reinfektion zeigte auf, dass die Fibroseentwicklung nicht linear verläuft. Nach drei Jahren kam es zu einem Abflachen der Fibroseprogressionskurve (Abbildung 2) (16). Dabei war die primäre Immunsuppression nicht mit dem histologischen Verlauf assoziiert. Als unabhängige Risikofaktoren für eine rasante Fibroseentwicklung nach einem Jahr konnten der HCV-Genotyp 1 und 4 sowie ein Spenderalter über 33 Jahren identifiziert werden. Die Entwicklung einer Zirrhose war ebenfalls mit einem hohen Spenderalter sowie mit multiplen Rejektionsbehandlungen (Kortikosteriodbolus) assoziiert (Tabelle 1).

Bezüglich des Spenderalters sind die Mechanismen, die zu einem akzelerierten Fibroseverlauf führen, noch unklar. Daten aus unserem eigenen Patientengut zeigen, dass hohe Fibrosegrade im ersten Jahr nach Lebertransplantation signifikant häufiger bei solchen Patienten auftreten, welche ein Spenderorgan mit Zeichen portaler entzündlicher Infiltrationen bekommen haben. Das Auftreten entzündlicher portaler Infiltrate im Spenderorgan fand sich dabei interessanterweise signifikant häufiger bei älteren Patienten (17).

Immunsuppression und virale Aktivität

Die Schädigung der Leber im Rahmen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion bei nicht transplantierten Patienten entsteht durch die Induktion einer Immunantwort, welche sich direkt gegen den Hepatozyten richtet. Durch den Versuch, die virale Replikation zu minimieren, kommt es zu einer direkten Schädigung der Hepatozyten. Regulatorische T-Zellen, bestehend aus phenotypisch und funktionell verschiedenen CD4⁺ und CD8⁺ Untergruppen haben die Aufgabe die "Selbst-Toleranz" aufrechtzuerhalten und somit eine die Leber übermäßig schädigende Effektorantwort zu verhindern. Virus-spezifische CD8⁺ - Zellen spielen eine zentrale Rolle bei der antiviralen Immunantwort (18). Nach erfolgter Lebertransplantation und konsekutiver Reinfektion begünstigen die Immunsuppression und die damit veränderte Immunantwort die virale Persistenz. Die Progres-

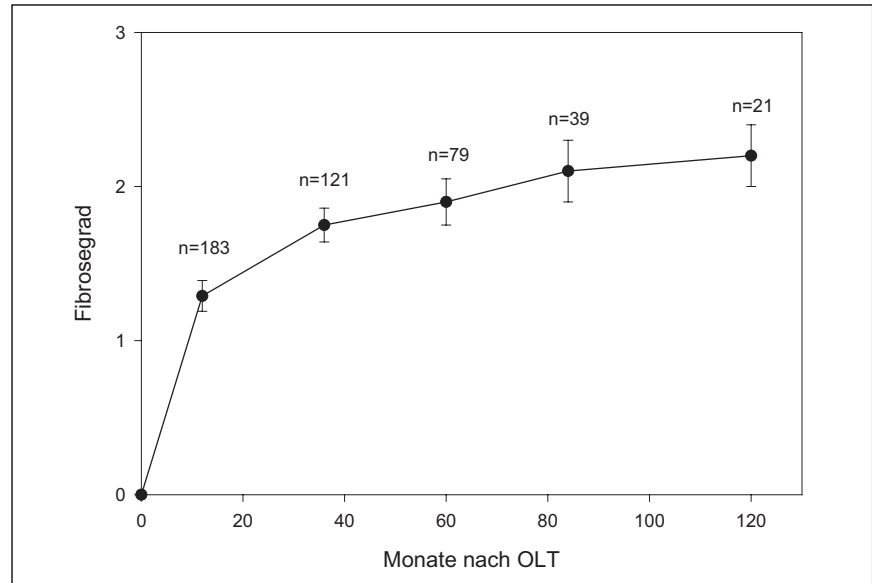


Abb. 2: Durchschnittliche Fibrosegrade zu verschiedenen Zeitpunkten bei 183 Patienten nach Lebertransplantation. Modifiziert nach Neumann UP et al., J Hepatol 2004;41:830-836

Tab. 1: Risk ratio (RR), Konfidenzintervall (KI), und P-Wert für Faktoren die mit der Entwicklung einer Fibrose im ersten Jahr nach OLT bei Hepatitis C assoziiert sind.

Kriterium	Risk-Ratio	95% KI	Multivariat (p)
Spenderalter > 40 years	2.8	1.2-6.2	0.014
Primäre Immunsuppression Cyclosporine A versus Tacrolimus	0.78	0.37-1.6	0.5
HCV Genotyp 1 or 4	3.9	1.3-11.2	0.013

sion der Reinfektion ist dabei scheinbar einer inadäquater T-Helfer-Zell-Antwort geschuldet. Eine lebhaftere T-Zell-Antwort in der frühen Phase der Reinfektion könnte daher ein wichtiger Mechanismus zur Minimierung des Transplantatschadens sein (19). Charakteristisch für eine HCV-Infektion ist die ausgesprochene Heterogenität der Viruspopulation. Dies spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der Transmission als auch bei der Persistenz des Virus. Silini et al. konnten zeigen, dass in Lebertransplantat-Empfängern die Sequenzvariation in den ersten drei Monaten nach Transplantation größer ist als in der darauffolgenden Zeit. Die Selektion von viralen Sequenzen ist somit im immuninkompetenten Wirt deutlich beeinträchtigt, die Heterogenität nimmt ab. Ein reduzierter "sequence-turnover" korreliert negativ mit dem Verlauf der Reinfektion (20).

Immunsuppression

Die Standard-Immunsuppression bei Hepatitis-C-positiven Lebertransplantat-Empfängern setzt sich aus einer Induktionstherapie bestehend aus einem Calcineurininhibitor (Cyclosporin A, Tacrolimus), Corticosteroiden, Mycophenolat Mofetil (MMF) und ggf. einem monoklonalen Antikörper zusammen (z.B. anti-IL-2-R-Ab). Die Erhaltung-Immunsuppression besteht in der Regel aus einem Calcineurininhibitor als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit MMF.

Calcineurininhibitoren

Cyclosporin A (CsA) wirkt spezifisch inhibierend auf die HCV-Replikation. Es kommt dabei zu einer Blockierung der viralen RNA-Polymerase (NS5B) über sog. Cyclophiline (21, 22). Tacrolimus (Tac) dagegen inhibiert sog. "FK506-binding proteins", nicht aber

Cyclophiline und hat damit keinerlei antivirales Potential (23). So konnte in einer kleinen Patientenserie (n=10) bei HCV-positiven nicht-transplantierten Patienten eine Senkung der Transaminasen während der Therapie mit CsA gezeigt werden. Ein Effekt von CsA auf die Virämie hingegen zeigte sich nicht (24). Untersuchungen bei lebertransplantierten Patienten bezüglich der Wirkung von CsA bzw. Tac konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Virämie zeigen (25). Eine aktuelle Untersuchung von Berenguer et al. erbrachte keinen Unterschied zwischen CsA und Tac bezüglich der Fibroseentwicklung im ersten Jahr nach der Transplantation (26). Eigene Daten bestätigen diese Ergebnisse. So ist in unserem eigenen Patientenkollektiv das Organ- und Patientenüberleben für Hepatitis-C-positive Patienten unter CsA bzw. Tac-Therapie ohne signifikante Unterschiede (6). Im Gegensatz zu Calcineurininhibitoren führen hohe Dosen von Corticosteroiden zu einem Anstieg der Virämie, vergesellschaftet mit einer Verschlechterung des histologischen Bildes hinsichtlich des Entzündungs- und Fibrosegrades (27). Neuere Daten zeigen, dass ein rapides Ausschleichen der Cortikosteroide zu einem verschlechterten Langzeitüberleben führt (28). Um weiterführende Aussagen zum Stellenwert der Calcineurininhibitoren bei HCV+ Lebertransplantatempfängern machen zu können, bedarf es weiterer prospektiver Studien.

In einer prospektiv randomisierten Studie wurde am eigenen Patientengut ein Protokoll einer steroidfreie Induktion mit MMF versus Tac bei 60 Patienten durchgeführt. Erste Ergebnisse zeigen, dass die steroidfreien Induktionstherapie sicher durchzuführen ist mit einer geringen Rate von akuten Rejektionen. Im Langzeitverlauf muss nun analysiert werden, ob eine steroidfreie Induktionstherapie einen Vorteil hinsichtlich der Schwere und des Verlaufes der Reinfektionshepatitis hat (29).

Mycophenolat mofetil

Der Inosin Monophosphat-Dehydrogenase-Inhibitor (IMPDH) Mycophenolat mofetil (MMF) blockiert die *de-novo* Biosynthese von Guanin-Nukleotiden, welche für die DNA-Synthese wichtig sind. Dieser Mechanismus führt zu einer Proliferationshemmung der Lym-

phozyten, was wiederum zu einer Abschwächung der inflammatorischen Aktivität führt. Der Einsatz der antiviralen Substanz Ribavirin (Rebetol®), einem weiteren spezifischen IMPDH-Inhibitor gehört heute zum Standard bei der Therapie der chronischen Hepatitis C (30). Der beschriebene antifibrotische sowie antiproliferative Effekt, wirkt sich dabei positiv auf Fibrogenese und Inflammation aus (31). Unter dieser Vorstellung wurde und wird MMF als gute Alternative (IMPDH-Inhibitor als Immunsuppression mit antiviraler / antifibrotischer Potenz) oder Ergänzung zu den etablierten CNI angesehen. Tatsächlich konnten antivirale Effekte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden (32). Eigene Daten dazu zeigen, dass die Hinzunahme von MMF die Möglichkeit einer signifikanten Reduktion der Tacrolimusspiegel eröffnet, ohne dabei das Risiko der Zunahme akuter Rejektionsepisoden zu erhöhen. Im Langzeitverlauf kam es in unserer Patientenkohorte zu einem Sistieren der Fibroseentwicklung in der MMF-Gruppen ohne signifikante Veränderungen bezüglich der Viruslast (33). Eine Arbeitsgruppe aus den Niederlanden konnte zeigen, dass MMF die Virusreplikation *in vivo* hemmt und synergistisch mit CsA und Interferon-alpha wirkt (34).

mTOR-Inhibitoren (Sirolimus)

Sirolimus hemmt die Interleukin-2-abhängige Proliferation. Als Proliferationshemmer und Immunmodulator ist Sirolimus ein viel versprechendes Immunsuppressivum und eröffnet damit ggf. neue Möglichkeiten bei Patienten mit Hepatitis-C-Reinfektion. Bisher wird Sirolimus noch nicht regelhaft nach Lebertransplantation eingesetzt, und ist zurzeit noch Gegenstand weiterer Untersuchungen (35). Aufgrund seiner Fähigkeit zur Reduktion der Fibrogenese wird darüber spekuliert, ob Sirolimus einen dezelerierenden Effekt auf die Fibroseprogression hat. Prospektiv-randomisierte Studien fehlen zurzeit und sind dringende angezeigt, um das Potential von Sirolimus bei Patienten mit Reinfektionshepatitis auszuschöpfen.

Azathioprin

Bezüglich des histologischen Kurses, Mortalität und Transplantatversagens bei Patienten unter Azathioprin liegen zurzeit wenige Daten vor. Bei nicht transplantierten HCV+ Patienten zeigt sich eine Erhöhung der Viruslast unter einer Kombinationstherapie mit Azathioprin und Steroiden. Hinsichtlich des Transaminasenverlaufes fand sich in einer Langzeitverlaufsstudie kein Unterschied bei Patienten unter Azathioprintherapie (36). In einer aktuellen Untersuchung konnte der initiale Einsatz von Azathioprin mit einer reduzierten Fibroseprogression korreliert werden (37). Weitere prospektiv randomisierte Studien zur Klärung der Rolle von Azathioprin nach Hepatitis-C-Reinfektion sind notwendig.

OKT 3

Die Therapie mit anti-CD3-Antikörpern (OKT 3) bei Patienten mit steroidresistenter akuter Rejektion ist mit einer frühen Reinfektion und einem deutlichen Anstieg der Zirrhoserate im Langzeitverlauf assoziiert (38). Während die Art des Calcineurininhibitors (CsA vs. Tac) ohne Einfluss auf den histologischen Verlauf war, zeigte die kumulative Exposition von OKT 3 eine starke Korrelation mit einem frühen Transplantatverlust. Im klinischen Alltag sollte OKT 3 daher bei Patienten mit Hepatitis-C-Reinfektion keine Rolle mehr spielen.

Therapie von akuten Rejektionsepisoden

In der Literatur finden sich einige Hinweise darauf, dass die Inzidenz von akuten Rejektionsepisoden bei Patienten mit Reinfektionshepatitis höher ist als bei anderen Patienten (39). Ob das wirklich so ist, bleibt vorerst offen. Es stellt sich die Frage, ob es sich dabei wirklich um akute Rejektionen handelt, oder ob das Bild einer akuten Rejektion durch das Bild einer Reinfektion vorge-täuscht wird. Die histopathologische Differenzierung zwischen akuter Rejektion und Reinfektion ist in der Tat schwierig. Eine Analyse der Ergebnisse verschiedener erfahrener Transplantationspathologen erbrachte eine Treffer-

quote von etwa 60% bezüglich der histopathologischen Unterscheidung zwischen akuter Rejektion und Reinfektion (40). Sowohl die CD4+/CD8+ T-Zellerkennung von allo genen MHC-Komplexen bei der akuten Rejektion als auch die T-Zellerkennung von virusinfizierten Hepatozyten führt zu einer Rekrutierung von CD4+/CD8+ T-Zellen, mononukleären Infiltraten sowie einer Endothelialitis. Somit bieten die akute Rejektion und die Reinfektion ein ähnliches histologisches Bild.

Die direkte T-Zellantwort auf allogene MHC-Antigene wird als die wichtigste Eigenschaft der allo genen zellulären Immunantwort betrachtet (41). Des Weiteren spielt die zelluläre Immunantwort eine wichtige Rolle bezüglich der Viruskontrolle und determiniert so den Verlauf der Reinfektionshepatitis. Es konnte gezeigt werden, dass eine persistierende HCV-Aktivität mit einer quantitativen und funktionellen Suppression der HCV-spezifischen T-Zellen einhergeht (42). Eine spontane Viruselimination ist mit einer heftigen HCV-spezifischen T-Zellantwort gekoppelt.

Eigene Daten konnten zeigen, dass eine wiederholte Rejektionstherapie mit Kortikoiden zu einer Erhöhung des Zirrhoserisikos führt, bzw. das Risiko für Hepatitis-assoziierte Transplantatverluste signifikant erhöht (16, 43). Die Ursachen dafür sind weitgehend unklar. Es wird angenommen, dass nach Beendigung der Steroidapplikation das Immunsystem schlagartig mit einer großen Anzahl infizierter Hepatozyten belastet wird. Eine mehrmalige Wiederholung dieses Manövers scheint dann zu einer stetigen Verschlechterung des histologischen Bildes und schlussendlich zum Transplantatverlust zu führen. Wenn möglich, sollte somit auf den Einsatz von Steroidboli bei Patienten mit Reinfektionshepatitis gänzlich verzichtet werden. Primär muss die Reinfektion als Ursache der Transaminasenerhöhung ausgeschlossen werden. Wenn es sich sicher um eine akute Rejektion handelt, kann als Alternative zu Steroiden z.B. Mycophenolat mofetil zur Anwendung kommen (33).

Möglichkeiten der antiviralen Therapie

Obwohl die Immunsuppression sicherlich eine wichtige Rolle bei der Fibroseentwicklung spielt, ist für den langfristigen histologischen Verlauf der Erfolg oder Misserfolg einer antiviralen Therapie von signifikanter Bedeutung. Die Einführung von pegylierten Interferonen zeigt erste viel versprechende Ergebnisse. Der Vergleich eigener Daten mit den Ergebnissen nach konventioneller Interferontherapie zeigt eine Steigerung der Rate einer langfristigen Viruseliminierung der sog. „sustained viral response rate“ (SVR) (44). 25 Patienten mit histologisch gesicherter Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation wurden über 48 Wochen mit pegyliertem Interferon α 2-b (1mg/kg/KG) einmal wöchentlich in Kombination mit 600mg Ribavirin behandelt. 68% der Patienten zeigten unter der Therapie eine Virusnegativierung (fehlender Virusnachweis im Serum). Ein „sustained viral response“ (SVR) zeigten 36% der Patienten. Bezüglich der teils erheblichen hämatologischen Nebenwirkung (Leukopenie/ Anämie) ist eine Flankierung der Therapie mit Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) bzw. Erythropoetin essentiell wichtig, um eine Kontinuität der antiviralen Therapie zu gewährleisten. Zurzeit wird in unserer Klinik ein Patientenkollektiv von über 100 Patienten mit Reinfektionshepatitis nach Behandlung mit pegylierten Interferonen ausgewertet. Es lässt sich anhand der bisher erhobenen Daten sagen, dass eine antivirale Therapie auch mit pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin bei lebertransplantierten Patienten sicher durchzuführen ist. Es konnte weder eine Zunahme der akuten Rejektionsepisoden noch ein gehäuftes Auftreten von chronischen Rejektionen beobachtet werden. Welches Interferon (pegyliertes Interferon α 2-a oder Inteferon α 2-b) am erfolgversprechensten ist, bleibt bis auf weiteres ungeklärt. Die Entscheidung für das eine oder andere Interferon sollte im Einzelfall individuell gefällt werden. Entscheidungshilfen dabei können der klinische Zustand des Patienten sowie die individuelle Akzeptanz der Therapie sein. Die Therapie sollte stets als Kombinationstherapie mit Ribavirin durchgeführt werden. Dabei sind möglichst Tageshöchst Dosen von 600 mg anzustreben. Eine Mono-

therapie mit Interferon zur nachhaltigen Viruselimination ist nicht gleichwertig. Eine wichtige Frage ist die Definition des optimalen Zeitpunktes des Therapiebeginns. In unserer Klinik sind folgende Kriterien für die Indikationsstellung einer Inteferontherapie zwingend: Postitive HCV-RNA im Serum, 2-3fache Erhöhung der Transaminasen sowie das Vorliegen einer Leberbiopsie mit den histologischen Zeichen einer Reinfektionshepatitis. Trotz des Nebenwirkungsprofils kann eine antivirale Therapie im Falle einer manifesten Reinfektion aus unserer Sicht ab der fünften Woche nach Lebertransplantation sicher durchgeführt werden. Eine präemptive Therapie hat sich als nicht sinnvoll erwiesen und ist aus unserer Sicht nicht indiziert. Ziel der Viruselimination ist eine Verminderung der Fibroseprogression und somit die Vermeidung reinfektionsassoziiierter Transplantatschäden im Sinne hoher Fibrosegrade bis hin zum Transplantatverlust. Inwiefern eine nachhaltige Viruselimination tatsächlich weitere Leberparenchymschäden verhindern kann, ist noch nicht vollständig geklärt. Eine eigene Untersuchung an 28 Patienten nach Erreichen einer SVR hinsichtlich des histologischen Verlaufes erbrachte eine deutliche Reduktion der jährlichen Fibrose rate (Abbildung 3) (45). Eine effektive antivirale Therapie scheint somit das wichtigste Instrument zur Verhinderung reinfektionsassoziiierter Transplantatverluste zu sein.

Problem Retransplantation

Eine Retransplantation stellt die einzige therapeutische Option für Patienten mit einem Transplantatversagen aufgrund einer progredienten Reinfektionshepatitis dar. Ob eine Retransplantation bei HCV-Patienten sinnvoll ist oder nicht, ist nach wie vor Gegenstand einer kontroversen Diskussion. So ist in den USA in den vergangenen 8 Jahren die Rate der Retransplantationen aufgrund einer Hepatitis-C-Reinfektion um 4% zurückgegangen (46). Eine Erklärung dieses Rückgangs ist sicherlich die immer noch vorherrschende Meinung, die Ergebnisse nach Retransplantation aufgrund einer Hepatitis-C-Reinfektion seien deutlich schlechter als Retransplantationen aufgrund anderer Indikationen. Eine aktuelle US-amerikanische Multizenterstudie konnte zeigen, dass

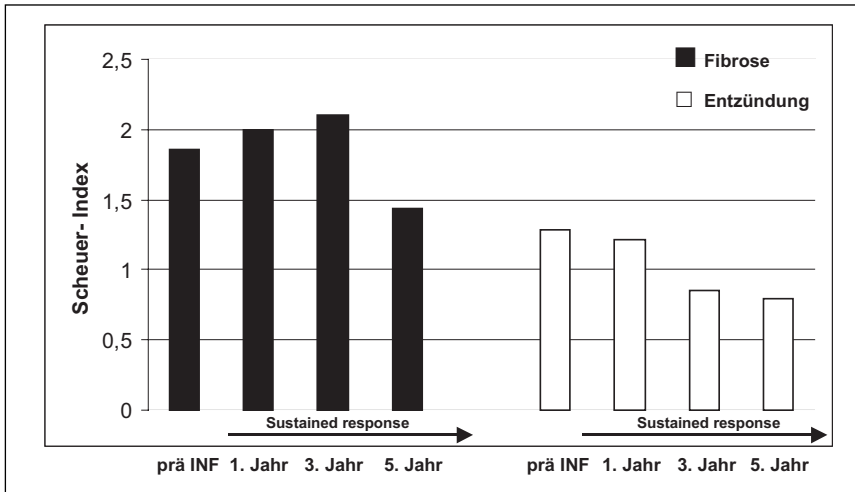


Abb. 3: Verlauf von Fibrose und Entzündung ein, drei und fünf Jahre nach Erreichen einer "sustained virologic response (SVR) nach Interferon-Therapie (n=28 nach einem Jahr, n=19 nach drei Jahren und n=17 nach fünf Jahren). Modifiziert nach Bahra M et al., Transplantation, Volume 83(3), February 15, 2007: 352-353

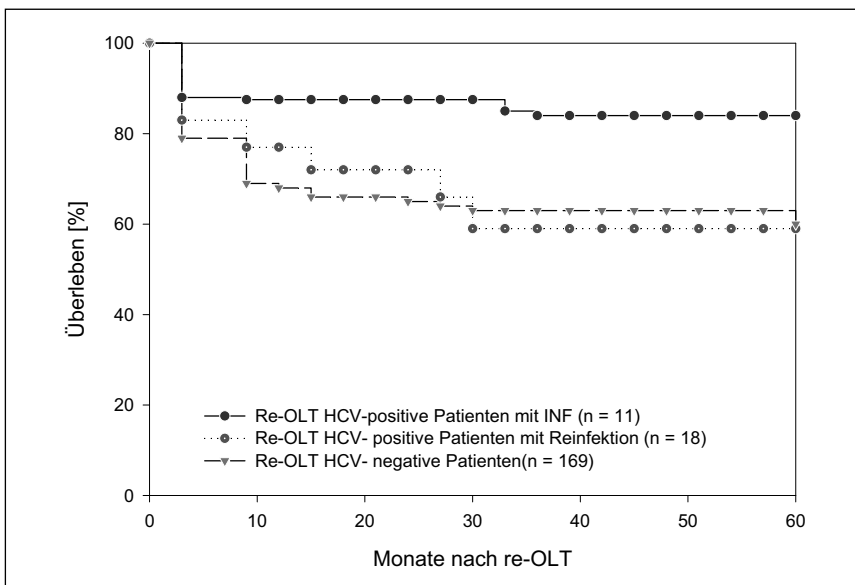


Abb. 4: Überleben nach Retransplantation aufgrund eines HCV-Reinfektes (n = 18) verglichen mit HCV-positiven Patienten nach Retransplantation aufgrund einer initialen Nichtfunktion (INF, n = 11) und Patienten nach Retransplantation aufgrund anderer Ursachen (HCV negativ, n = 169). Modifiziert nach Bahra M et al., Transpl Int 2007;20:771-778

Patienten nach Retransplantation aufgrund einer HCV-Reinfektion ein vergleichbares 1- bzw. 3- Jahresüberleben haben wie Patienten nach Retransplantation aufgrund anderer Indikationen (47). Eigene Daten bestätigen diese Ergebnisse. So zeigte eine Analyse unseres eigenen Patientengutes ein 5-Jahresüberleben von 60% nach Retransplantation aufgrund einer HCV-Reinfektion. Das 5-Jahresüberleben nach Retransplantation aufgrund aller anderen Indikationen lag bei 59% (48) (Abbildung

4). Nur solche HCV-Patienten, welche aufgrund einer initialen Nichtfunktion transplantiert wurden, zeigten ein signifikant besseres 5-Jahresüberleben (84%). Die Indikation zur Retransplantation kann aus unserer Sicht durchaus bei Patienten mit einem Transplantatversagen aufgrund einer HCV-Reinfektion gestellt werden. Wichtig dabei scheint die Definition des optimalen Zeitpunktes für eine Relistung bzw. Retransplantation. Patienten mit bekannter schwerer

Reinfektion nach erfolgloser antiviraler Therapie sollten engmaschig beobachtet werden. Im eigenen Patientengut konnten der MELD-Wert, die Alanin-Aminotransferase und die Leukozytenzahl am Tag der Transplantation als prädiktive Marker für das Überleben nach Retransplantation aufgrund einer Hepatitis C identifiziert werden. Eine möglichst frühe Evaluation zur Retransplantation scheint hilfreich zur Vermeidung fortgeschrittener Stadien der Reinfektionshepatitis und kann somit die Ergebnisse nach Retransplantation verbessern helfen.

Zusammenfassung

Die Hepatitis-C-assoziierte Leberzirrhose ist heutzutage die führende Indikation für eine orthotope Lebertransplantation mit weiterhin steigender Tendenz. Aufgrund einer universell auftretenden Reinfektion zeigt der Langzeitverlauf aber ein geringeres Langzeitüberleben verglichen mit anderen Indikationen. Es konnten in den letzten Jahren verschiedene wichtige Einflussfaktoren wie Virusgenotyp, Spenderalter, Frequenz und Therapie von akuten Rejektionsepisoden als prognostisch relevante Parameter identifiziert werden. Der Einfluss der immunsuppressiven Therapie hingegen ist nach wie vor in der Diskussion und letztlich noch unklar. Die Fibrogenese auf der Grundlage einer Reinfektionshepatitis ist ein multifaktorielles Geschehen, die optimale Immunsuppression scheint dabei nur einer von vielen verschiedenen Einflussfaktoren zu sein. Neue immunsuppressive Therapieregime bzw. antivirale Therapiekonzepte mit pegylierten Interferonen haben inzwischen Einzug in den klinischen Alltag genommen. Der langfristige Einfluss dieser Konzepte auf die Dynamik der Transplantathepatitis bedarf weiterer systematischer Untersuchungen. Ziel neuer, viel versprechender antiviraler Strategien ist die nachhaltige Viruseliminierung, um so die Fibroseprogression zu entschleunigen. Präemptive Therapien zur Viruseliminierung haben sich leider als nicht sinnvoll erwiesen. Im Falle einer schweren Transplantathepatitis mit drohendem Transplantatverlust kann eine Retransplantation eine durchaus sinnvolle Therapieoption darstellen. Wichtig dabei ist die engmaschige Beobachtung der Reinfektions-

hepatitis und folglich eine frühzeitige Indikationsstellung zur Retransplantation. Nur so können fortgeschrittene Stadien der Reinfektionshepatitis vermieden werden, was wiederum die Ergebnisse nach Retransplantation weiter verbessern wird.

Literatur

1. Terrault NA (2000) Hepatitis C virus and liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis* 11 (2): 96-114
2. Rosen HR (2003) Hepatitis C virus in the human liver transplantation model. *Clin Liver Dis* 7 (1): 107-25
3. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT et al. (1996) Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 334 (13): 815-20
4. Gane E (2003) The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 9 (11): S28-34
5. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS et al. (2000) Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 6 (5): 553-61
6. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM et al. (2004) Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 77 (2): 226-31
7. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL (2001) Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 35 (5): 666-78
8. Berenguer M (2002) Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 8 (10 Suppl 1): S14-8
9. Berenguer M (2005) Recurrent allograft disease: viral hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 68 (3): 337-46
10. Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, Schluger LK, Theise N, Kishikawa K et al. (1995) Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 21 (1): 30-4
11. Lerat H, Berby F, Trabaud MA, Vidalin O, Major M, Trepo C et al. (1996) Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J Clin Invest* 97 (3): 845-51
12. Deshpande V, Burd E, Aardema KL, Ma CK, Moonka DK, Brown KA et al. (2001) High levels of hepatitis C virus RNA in native livers correlate with the development of cholestatic hepatitis in liver allografts and a poor outcome. *Liver Transpl* 7 (2): 118-24
13. Gayowski T, Singh N, Marino IR, Vargas H, Wagnener M, Wannstedt C et al. (1997) Hepatitis C virus genotypes in liver transplant recipients: impact on posttransplant recurrence, infections, response to interferon-alpha therapy and outcome. *Transplantation* 64 (3): 422-6
14. Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T et al. (1999) European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group. *Gastroenterology* 117 (3): 619-25
15. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D et al. (2002) Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 36 (1): 202-10
16. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R et al. (2004) Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 41 (5): 830-6
17. Bahra M, Jacob D, Neumann UP, Spies F, Langrehr JM, Berg T et al. (2007) Influence of donor histology on outcome in patients undergoing transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 84 (2): 144-8
18. Accapezzato D, Francavilla V, Paroli M, Casciaro M, Chircu LV, Cividini A et al. (2004) Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest* 113 (7): 963-72
19. Weston SJ, Leistikow RL, Reddy KR, Torres M, Wertheimer AM, Lewinsohn DM et al. (2005) Reconstitution of hepatitis C virus-specific T-cell mediated immunity after liver transplantation. *Hepatology* 41 (1): 72-81
20. Silini E, Belli L, Brambilla S, Foti L, Gritti C, Liisa A et al. (2003) Sequence variation in the hypervariable region 1 of hepatitis C virus and post-transplantation recurrent hepatitis. *Liver Transpl* 9 (10): 1040-7
21. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K (2003) Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 38 (5): 1282-8
22. Nakagawa M, Sakamoto N, Tanabe Y, Koyama T, Itsui Y, Takeda Y et al. (2005) Suppression of hepatitis C virus replication by cyclosporin A is mediated by blockade of cyclophilins. *Gastroenterology* 129 (3): 1031-41
23. Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, Tanabe Y, Kanazawa N, Koyama T et al. (2004) Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 313 (1): 42-7
24. Kakumu S, Takayanagi M, Iwata K, Okumura A, Aiyama T, Ishikawa T et al. (1997) Cyclosporine therapy affects aminotransferase activity but not hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 12 (1): 62-6
25. Zervos XA, Weppler D, Fragulidis GP, Torres MB, Nery JR, Khan MF et al. (1998) Comparison of tacrolimus with neoral as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation. *Transplant Proc* 30 (4): 1405-6
26. Berenguer M, Royuela A, Zamora J (2007) Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 13 (1): 21-9
27. Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli MU, Maertens G, Portmann BC et al. (1996) A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 110 (1): 167-77
28. Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, Aden AA, Camaggi V, D'Errico A et al. (2002) Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 8 (10): 884-8
29. Mogl M NUP, Langrehr JM, Neuhaus P (2004) A prospective randomized trial comparing steroid-free immunosuppression induction with tacrolimus and MMF versus tacrolimus and steroids in patients with HCV. *American Transplant Congress* (abstract)
30. Di Bisceglie AM, McHutchison J, Rice CM (2002) New therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology* 35 (1): 224-31
31. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z (2002) Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 35 (5): 1002-9
32. Neyts J, Andrei G, De Clercq E (1998) The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherspesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 42 (2): 216-22
33. Bahra M, Neumann UI, Jacob D, Puhl G, Klupp J, Langrehr JM et al. (2005) MMF and calcineurin taper in recurrent hepatitis C after liver transplantation: impact on histological course. *Am J Transplant* 5 (2): 406-11
34. Henry SD, Metselaar HJ, Lonsdale RC, Kok A, Haugmans BL, Tilanus HW et al. (2006) Mycophenolic acid inhibits hepatitis C virus replication and acts in synergy with cyclosporin A and interferon-alpha. *Gastroenterology* 131 (5): 1452-62
35. Kniepeiss D, Iberer F, Grasser B, Schaffellner S, Tscheliessnigg KH (2003) Sirolimus and mycophenolate mofetil after liver transplantation. *Transpl Int* 16 (7): 504-9
36. Boker KH, Dalley G, Bahr MJ, Maschek H, Tillmann HL, Trautwein C et al. (1997) Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 25 (1): 203-10
37. Walter T, Dumortier J, Guillaud O, Hervieu V, Scoazec JY, Boillot O (2007) Factors influencing the progression of fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation under antiviral therapy: a retrospective analysis of 939 liver biopsies in a single center. *Liver Transpl* 13 (2): 294-301
38. Rosen HR, Shackleton CR, Higa L, Gralnek IM, Farmer DA, McDiarmid SV et al. (1997) Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 92 (9): 1453-7
39. Hoffmann RM, Gunther C, Diepolder HM, Zachoval R, Eissner HJ, Forst H et al. (1995) Hepatitis C virus infection as a possible risk factor for ductopenic rejection (vanishing bile duct syndrome) after liver transplantation. *Transpl Int* 8 (5): 353-9
40. Regev A, Molina E, Moura R, Bejarano PA, Khaled A, Ruiz P et al. (2004) Reliability of histopathologic assessment for the differentiation of recurrent hepatitis C from acute rejection after liver transplantation. *Liver Transpl* 10 (10): 1233-9
41. Aucchiross HSD (1993) *Fundamental immunology*. New York: Raven Press
42. Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, Nunes FA, Alter HJ, Chang KM (2003) Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology* 38 (6): 1437-48
43. Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Langrehr JM, Neuhaus P (2005) Repeated steroid pulse therapies in HCV-positive liver recipients: significant risk factor for HCV-related graft loss. *Transplant Proc* 37 (4): 1700-2
44. Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R et al. (2006) Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation* 82 (1): 43-7
45. Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus R et al. (2007) Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation* 83 (3): 351-3
46. Honkoop P, Kazemier G, Perenboom RM, van de Ende ME, de Man RA (2004) Liver transplantation in a HIV-positive patient receiving potent antiretroviral therapy: the first case in The Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 148 (50): 2500-4
47. McCashland T, Watt K, Lyden E, Adams L, Charlton M, Smith AD et al. (2007) Retransplantation for hepatitis C: results of a U.S. multicenter retransplant study. *Liver Transpl* 13 (9): 1246-53
48. Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Berg T, Neuhaus R, Langrehr JM et al. (2007) Outcome after liver re-transplantation in patients with recurrent chronic hepatitis C. *Transpl Int* 20 (9): 771-8

Dr. Marcus Bahra
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
E-Mail: marcus.bahra@charite.de