

Hepatitis C-vírus-fertőzés kiújulása májátültetés után

Mi változott az elmúlt 10 évben?

Gelley Fanni dr.¹ ■ Gámán György dr.¹
 Gerlei Zsuzsanna dr.¹ ■ Zádori Gergely dr.¹ ■ Görög Dénes dr.¹
 Kóbori László dr.¹ ■ Fehérvári Imre dr.¹ ■ Schuller János dr.⁶
 Szőnyi László dr.⁴ ■ Nagy Péter dr.³ ■ Doros Attila dr.¹
 Fazakas János dr.¹ ■ Lengyel Gabriella dr.² ■ Schaff Zsuzsa dr.⁵
 Kiss András dr.⁵ ■ Sárváry Enikő dr.¹ ■ Nemes Balázs dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Transzplantációs és Sebészeti Klinika,

²II. Belgyógyászati Klinika, ³I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,

⁴I. Gyermekgyógyászati Klinika, Általános Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály,

⁵II. Patológiai Intézet, Budapest

⁶Egyesített Szent István és Szent László Kórház – Rendelőintézet, Hepatológiai Osztály, Budapest

Bevezetés: A hepatitis C-vírus-fertőzés kiújulása továbbra is kihívás májátültetést követően. *Célkitűzés:* Az elmúlt tíz évben hepatitis C-vírus-infekcióval transzplantált betegek adatainak elemzése, összevetése korábbi eredményeinkkel.

Módszer: A szerzők vizsgálták a donor és recipiens perioperatív adatait, a túlélést, a szövődmények arányát a hepatitis C-vírus-infekcióval összefüggő és egyéb indikációval végzett májátültetések, valamint korai és késői hepatitis C-vírus-infekció kiújulása esetén. *Eredmények:* 409 beteg közül 156 hepatitis C-vírus-pozitív beteg került májátültetésre (38%). A hepatitis C-vírus-fertőzött betegek túlélése és a grafftúlélés is rosszabb volt, mint egyéb indikációval végzett májátültetések esetén. A betegek 85%-ában a kiújulás igazolható volt, többségükönél egy éven belül. Három hónapon belüli rekurrencia igazolódott 26 betegnél. A májátültetéstől a vírus kiújulásáig átlagosan 243 nap telt el. A beteg-túlélés három hónapon belül észlelt kiújulás esetén szignifikánsan rosszabb volt, mint három hónapon túli kiújulás esetén. *Következtetések:* A szerzők korábbi közléséhez képest az utóbbi tíz évben a víruskiújulást hamarabb észlelték. Korai kiújulás a prognózist lényegesen rontja, a rövid időn belül megkezdett antivirális kezelés ellenére.

Orv. Hetil., 2013, 154, 1058–1066.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus, májátültetés, rekurrencia, antivirális kezelés

Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in Hungary

Trends over the past 10 years

Introduction: Management of hepatitis C virus recurrence is a challenge after liver transplantation. *Aim:* The aim of the authors was to analyse the outcome of liver transplantation performed in hepatitis C virus positive patients during the past ten years and to compare recent data with a previous report of the authors. *Method:* The authors retrospectively evaluated the data (donors, recipients, perioperative characteristics, patient and graft survival, serum titer of hepatitis C virus RNA, histology) of 409 patients who underwent liver transplantation between 2003 and 2012. *Results:* 156 patients were transplanted due to hepatitis C virus associated liver cirrhosis (38%). Worse outcome was observed in these patients in comparison to hepatitis C virus negative recipients. The cumulative patient survival rates at 1, 5, and 10 year were 80%, 61%, 51% in the hepatitis C virus positive group and 92%, 85%, 79% in the hepatitis C virus negative group, respectively ($p < 0.001$). The cumulative graft survival rates at 1, 5 and 10 year were 79%, 59% and 50% in hepatitis C virus positive and 89%, 80% and 70% in hepatitis C virus negative patients ($p < 0.001$). Hepatitis C virus recurrence was observed in the majority of the patients (132 patients, 85%), mainly within the first year (83%). The authors observed recurrence within 6 months in 71 patients (56%), and within 3 months in 26 patients

(20%). The mean hepatitis C virus recurrence free survival was 243 days. Higher rate of *de novo* diabetes was detected in case of early recurrence. The cumulative patient survival rates at 1, 3, 5, 10 years were 98%, 89.5%, 81% and 65% when hepatitis C virus recurrence exceeded 3 months and 64%, 53%, 30.5% and 30.5% in patients with early recurrence ($p < 0.001$). **Conclusions:** Poor outcome of liver transplantation in hepatitis C virus positive patients is still a challenge. Hepatitis C virus recurrence is observed earlier after liver transplantation in comparison with a previous report of the authors. De novo diabetes occurs more frequently in case of early recurrence. Despite an immediate start of antiviral treatment, early recurrence has a significant negative impact on the outcome of transplantation. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 1058–1066.

Keywords: hepatitis C virus, liver transplantation, recurrence, antiviral treatment

(Beérkezett: 2013. április 29.; elfogadva: 2013. május 23.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; CyA = cyclosporin A; CIT = (cold ischemic time) hideg ischaemiás idő; CROSS = crossclamp májátültetés; dDM = de novo diabetes mellitus; ECD = (extended criteria donor) marginális donor; FFP = friss fagyasztott plazma; HAI = histology activity index; HAT = arteria hepatica thrombosis; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HRS = hepatorenalis szindróma; HTK = hisztidin-triptofán-ketoglutarát perfúziós oldat; IFN = interferon; IFN/RBV = interferon és ribavirin kombinált antivirális kezelés; IPF = (initial poor function) kezdeti csökkent graftműködés; MELD = (Model for End-stage Liver Disease) végstádiumú májbetegségek súlyosságát értékelő, a Mayo Klinikán kidolgozott pontrendszer; MMF = mycophenolate mofetil; MOF = (multiorgan failure) többszervi elégtelenség; OLT = orthotopicus májátültetés; PB = piggyback májátültetés; PCR = polimeráz láncreakció; reOLT = retranszplantáció (második májgraft átültetése); PNF = (primary non-function) elsődleges graftműködési zavar; SVR = (sustained virological response) tartós vírusmentesség; Tac = tacrolimus; UNOS = (United Network for Organ Sharing) az Egyesült Államok egységesített donorszervező rendszere; UW = University of Wisconsin perfúziós oldat; VOTO = (venous outflow tract occlusion) vénás kiáramlás zavara a beültetett májgraftból; VVT = transzfúzió (vörösvértest); WIT = (warm ischemic time) meleg ischaemiás idő

A hepatitis C-vírus (HCV) okozta májcirrhosis és az ennek talaján kialakult hepatocellularis carcinoma (HCC) magas mortalitással járó egészségügyi probléma világszerte [1]. A HCV-pozitív betegeknél kialakult májcirrhosis a májátültetések vezető indikációja hazánkban, a legtöbb európai országhoz hasonlóan [2]. A vírus kiújulása általános jelenség májátültetést követően, és nagy kihívást jelent a betegek poszttranszplantációs gondozása során. Az immunuszupprimált szervezetben ugyanis a HCV-fertőzés gyorsan progrediál: a betegek 20%-ánál a májátültetés követő öt éven belül [3], 40%-uknál 10 éven belül lehet számítani cirrhosis kialakulására [4], és korábban jelentkezik fatális dekompenzáció [1]. Ugyanakkor, a retranszplantáció csak ritka esetben kivitelezhető a rossz prognózis miatt [5].

A krónikus HCV-fertőzött betegek kezelési palettáján az utóbbi időben megjelenő proteázinhibitorok alkalmazása jelenleg kontraindikált a közvetlen poszttranszplantációs időszakban. Ezek a gyógyszerek ugyanis interakcióba lépnek az alap immunuszuppresszív gyógyszerekkel (elsősorban a calcineurininhibitorokkal), súlyos gyógyszer-intoxicitást okozva [3]. Jelenleg tehát a standard pegilált interferon és ribavirin (IFN/RBV) kombináció az egyetlen terápiás lehetőség, különösen a korai rekurrens HCV-fertőzés kezelésében. A kezelés hatására kialakuló tartós vírusmentesség (sustained virological response – SVR) lassítja a fibrosis progresszióját, javítja a beteg túlélést [6]. Májátültetés után azonban csak a betegek körülbelül 30%-ában (8–50%) sikerül SVR-t elérni, különösen a hazánkban elterjedt 1b genotípus esetén [7].

Munkacsoportunk korábbi vizsgálatai során igazolódott, hogy a májátültetés után mért magas HCV-kópiaszám rossz prognózist jelent a víruskiújulás szempontjából [8]. A hazai májátültetési program kezdete, 1995 óta több mint 200 beteg került transzplantációra HCV-cirrhosis miatt. Korábbi közleményben az 1995 és 2007 között C-vírus okozta májcirrhosis miatt transzplantált betegek utánkövetéséről számoltunk be [9]. Jelenlegi munkánk az eredeti közlés tematikáját alapul véve, azt kiterjesztve, az elmúlt tíz évben, 2003 és 2012 között végzett májtranszplantációk kimenetelét vizsgálja HCV-s betegek körében.

Betegek és módszer

2003 és 2012 között májátültetett betegek adatait (N = 409) és a donoradozatokat elemeztük retrospektív módon. A vizsgált betegek és az alkalmazott módszer tekintetében utalunk korábbi közleményünkre [9]. Célunk az elmúlt tíz évben (2003–2012) és az 1995–2007-ig terjedő időszakban HCV-cirrhosis miatt végzett májtranszplantációk eredményeinek összehasonlítása volt. Kérdéseink voltak: 1. Változott-e az elmúlt tíz évben a HCV-cirrhosis miatt végzett májátültetések aránya? 2. Változott-e ebben a betegcsoportban a posztoperatív kimenetel, javult-e a beteg- és grafttúlélés?

3. Van-e különbség a víruskiújulás kinetikájában, a progresszióban a korábbi évekhez képest? 4. Vannak-e további klinikai tényezők, amelyek összefüggésben állnak a HCV-rekurrencia idejével?

Az elmúlt tíz évben 409 felnőtt beteg primer máj-átültetésére került sor, akik közül 156 (38%) esetén az indikáció HCV okozta cirrhosis végstádiuma volt. További, gyakoribb indikációk csökkenő sorrendben az alábbiak voltak: alkoholos eredetű májcirrhosis (N = 60, 14,7%), primer szklerotizáló cholangitis (PSC; N = 46, 11%), hepatitis B-vírus (HBV) okozta cirrhosis (N = 19, 5%), primer biliaris cirrhosis (PBC; N = 18, 4,4%), cryptogen cirrhosis (N = 16, 3,9%), autoimmun hepatitis (AIH; N = 14, 3,4%), Wilson-kór (N = 12, 2,9%), egyéb indikációk 17%. Korábbi közleményünkben a korai és késői víruskiújulás határvonalát a posztoperatív első évben határoztuk meg [9]. Az elmúlt tíz évben a 156 HCV-pozitív beteg közül 110 esetben (83%) egy éven belül észleltük a HCV-infekció kiújulását, és 22 betegnél egy éven túl (17%). Az összehasonlíthatóság érdekében a határértéket jelen vizsgálatunk során a posztoperatív harmadik hónapnál határoztuk meg. Korai, három hónapon belüli kiújulást 26 betegnél (1. csoport, 19,7%), míg késői, három hónapon túli kiújulást 106 betegnél (2. csoport, 80,3%) észleltünk.

Vizsgált paraméterek

Donoradatok: életkor, nem, BMI, agyhalál oka, a donor marginális státusát (extended criteria donor – ECD) meghatározó kritériumok [10]. **Recipiensadatok:** életkor, testtömegindex, MELD-score, műtéti indikáció, cirrhosis szövődményei (encephalopathia, nyelöcsővarix vérzése, HRS), kardiális anamnézis. **Graftparaméterek:** CIT, WIT, perfúziós oldat típusa (UW vagy HTK). **Perioperatív körülmények:** intra- és perioperatív vérkészítmények mennyisége (VVT, FFP), humánalbumin-szükséglet (5%, illetve 20%), Cell-Saverrel visszakeringezett saját vér mennyisége, intraoperatív diuresis, összes perioperatív transfúziós igény, intenzív osztályon történő kezelés hossza, gépi lélegeztetés időtartama. **Posztoperatív adatok:** beteg- és grafttúlélés, PNF, IPF, szövődmények: vascularis, epeúti szövődmények, bakteriális és gombainfekciók, akut rejectio, veseelégtelenség, C-vírus-kiújulás ideje, HCV-PCR értékek, a májgraft percutan biopszia alapján számolt Ishak–Knodell-score és fibrosisscore, a betegnél alkalmazott bázis-immunsuppresszió: cyclosporin A (CyA) vagy tacrolimus (Tac), mycophenolate mofetil (MMF), kilökődés esetén alkalmazott szteroid-bólusterápia, ATG/OKT3 indukciós terápia, posztoperatív laborértékek (vércukor, szérum-bilirubin, ALP, GOT, GPT, γ -GT, kreatinin).

Definíciók

Tartós vírusmentesség (sustained virological response – SVR): 24 héttel az antivirális kezelés befejezését köve-

tően sem lehet a beteg véréből polimeráz láncreakció (PCR-) vizsgálattal HCV-RNS-t kimutatni [11].

Marginális donor (extended criteria donor – ECD): a szervátültetés kimenetele szempontjából kockázatosabb, az úgynevezett kiterjesztett donorkritériumok (extended donor criteria – ECD) alapján beültetésre alkalmasnak ítélt donor. Nincs egységes álláspont a marginális donor pontos definícióját illetően, az egyes centrumok különböző kritériumrendszerekkel dolgoznak. A jelen munka során a munkacsoportunk által már több közleményben definiált és a gyakorlatban is jól használható marginális pontrendszert alkalmaztuk [10, 12].

MELD-score (Model for End-stage Liver Disease) a túlélés előrejelzője sok májbetegségben. Matematikai képlet segítségével történik a számítása laborértékek alapján. MELD-score-képlet: $9,57 \times \log_e(\text{kreatinin}) + 3,78 \times \log_e(\text{összbilirubin}) + 11,2 \times \log_e(\text{INR}) + 6,43$.

Statisztikai feldolgozás

A statisztikai elemzésnél a folytonos adatokat átlag-érték \pm standard deviáció, a kategorikus változókat abszolút érték \pm százalék formátumban adtuk meg. Egyvariációs összehasonlítások esetén a folytonos adatokat a populáció homogenitásának vizsgálata után (Leveneteszt) kétmintás t-próbával, a kategorikus adatokat χ^2 -próbával, a túlélést Kaplan–Meier-metodikával vizsgáltuk. Az eredményeket valamennyi statisztikai próbánál akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0,05$ volt.

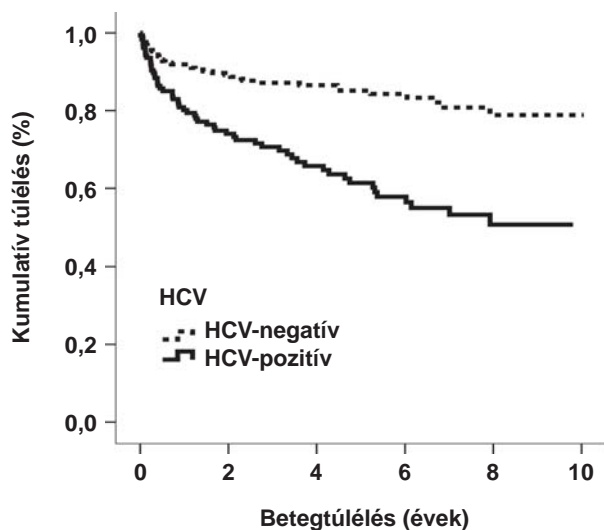
Eredmények

A vizsgált időszakban 156 beteg került transzplantációra végstádiumú HCV-cirrhosis miatt. A betegek átlag-életkora $52,2 \pm 6$ év, átlagos testtömegindexük $27,7 \pm 4$ kg/m² volt, több volt közöttük a férfi (N = 105, 67%), mint a nőbeteg (N = 51, 33%). A májdonorok átlag-életkora 40 ± 13 év, átlagos testtömegindexe 24 ± 3 kg/m² volt. A HCV és más indikációk miatt végzett májátültetések adatainak összefoglalását az 1. táblázat tartalmazza. A HCV-pozitív betegek idősebbek és elhízottabbak, mint az egyéb alapbetegségben szenvedő recipiensek. A HCV okozta májcirrhosis miatt transzplantáltak közül 55 beteget elvesztettünk. Gyakoribb halálóki tényezők a HCV-pozitív betegcsoportban: rekurrens betegség következtében fokozatosan vagy fulmináns jelleggel kialakuló májgraft-elégtelenség (25,5%, N = 14), többszervi elégtelenség (multiorgan failure – MOF) (25,5%, N = 14), tumoros betegség (15%, N = 8). Az egyéb alapbetegségben szenvedő betegek leggyakoribb halálóki tényezői a többszervi elégtelenség (37%) és a tumoros betegség (23%) voltak. A HCV talaján kialakult májcirrhosis miatt transzplantált betegek kumulatív túlélése lényegesen elmarad a HCV-negatív máj-átültetett betegekéhez képest. Az egy-, öt és tízéves beteg-túlélés a HCV-betegek körében 80%, 61%, 51%, a HCV-negatív betegekénél a megfelelő értékek 92%,

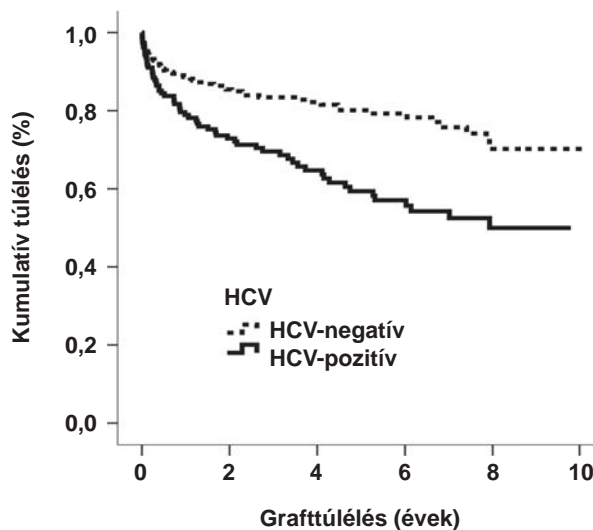
1. táblázat | HCV-pozitív és -negatív betegek körében 2003 és 2012 között végzett májátültetések adatainak összehasonlítása

	HCV+ N = 156	HCV- N = 253	P
<i>Donoradatok</i>			
Életkor (évek)	40±13	38,8±14	NS
Testtömegindex (kg/m ²)	24,1±3	23,2±4	0,004
Marginális donor (%)	45 (18%)	28 (18%)	NS
<i>Recipiens preoperatív adatai</i>			
Életkor (évek)	52,2±6	41,1±16	<0,0001
Életkor >55 év (%)	57 (36,5%)	56 (22%)	0,002
Testtömegindex (kg/m ²)	27,7±4	24,6±5	<0,0001
Férfi/nő beteg (%)	67%/33%	53%/47%	0,005
MELD-score	14,2±5	14,6±7	NS
PreOLT diabetes mellitus	36 (23%)	39 (15,4%)	0,06
<i>Posztoperatív adatok</i>			
Immunszuppresszió: Tacrolimus/CyA (%)	80%/20%	94%/6%	<0,001
De novo diabetes mellitus	44 (28%)	20 (8%)	<0,001
Retranszplantációk	6 (3,8%)	15 (6%)	NS
Primary non-function	3 (1,9%)	3 (1,2%)	NS
Initial poor function	24 (15%)	51 (20%)	0,06
Akut rejectio	40 (26%)	72 (28,5%)	NS

MELD-score = Model for End-stage Liver Diseases; CyA = cyclosporin A



1. ábra | Kumulatív betegtúlélés HCV és egyéb indikációk miatt végzett májátültetések esetén (p<0,001)



2. ábra | Kumulatív grafttúlélés HCV és egyéb indikációk miatt végzett májátültetések esetén (p<0,001)

85%, 79% (p<0,001) (1. ábra). A kumulatív grafttúlélés is szignifikánsan rosszabb: a HCV-csoportban egy-, öt- és tízéves kumulatív grafttúlélés 79%, 59% és 50%, a HCV-negatív csoportban a megfelelő értékek 89%, 80% és 70% (p<0,001) (2. ábra). A vizsgált időszakban nem volt szignifikáns különbség a retranszplantációk (3,8% vs. 6%, p = NS) és az általános szövődmények (akut rejectio, vérzés, infekciók, vascularis és epeúti szövődmények, veselégtelenség) gyakoriságában a HCV-

pozitív és -negatív betegcsoportban. A HCV-pozitív recipiensek közül hat betegnél végeztünk retranszplantációt, minden esetben a közvetlen posztoperatív időszakban, három betegnél elsődleges graftműködési zavar (PNF), két betegnél arteria hepatica thrombosis (HAT), egy betegnél vénás kiáramlási zavar (VOTO), tehát egyik esetben sem a hepatitis C-vírussal összefüggő ok miatt. Gyakrabban alakult ki de novo diabetes mellitus (dDM) a HCV-pozitív betegekben. A betegek

2. táblázat | Donor- és recipiens preoperatív adatok. 1. csoport: HCV-kiújulás három hónapon belül. 2. csoport: HCV-kiújulás három hónapon túl

	1. csoport N = 26	2. csoport N = 106	p
<i>Donoradatok</i>			
Életkor (évek)	40±12	39,8±13	NS
Testtömegindex (kg/m ²)	22,8±3	24,5±2	0,026
Férfi/nő beteg (%)	50%/50%	60%/40%	NS
Marginális donor (%)	5 (19%)	18 (17%)	NS
<i>Recipiens preoperatív adatok</i>			
Életkor (évek)	53±5	51,4±6	NS
Testtömegindex (kg/m ²)	25,8±4	28,4±4	0,017
Férfi/nő beteg (%)	58%/42%	73%/27%	NS
MELD-score	12,7±2	14,5±6	NS

MELD-score = Model for End-stage Liver Diseases

3. táblázat | Perioperatív és víruskiújulással kapcsolatos adatok. 1. csoport: HCV-kiújulás három hónapon belül. 2. csoport: HCV-kiújulás három hónapon túl

	1. csoport N = 26	2. csoport N = 106	p
Intenzív osztályos kezelés (napok)	16,6±17	9,5±12	NS
Posztoperatív szepszis	3 (11,5%)	3 (2,8%)	0,05
De novo diabetes mellitus (%)	11 (42%)	32 (30%)	0,008
Víruskiújulásig eltelt idő (napok)	60±21	290±251	<0,001
Víruster maximuma 1–6 hónapban (10 ⁶ /ml)	21,5±31	9,6±12	NS
HCV PCR (10 ⁶ /ml) preOLT	3,7±4,7	1,8±2,8	NS
postOLT 1 hónap	13,1±11	4±5,8	0,008
postOLT 3 hónap	16,3±14	8±10	NS (0,056)
postOLT 6 hónap	20±47	6,5±9,6	NS
Víruster 1–6 hónapban >7,78×10 ⁶ /ml	16 (61,5%)	35 (33%)	0,015
Knodel-score maximum 1–6 hónapban	3,7±1,3	2,9±1,7	NS (0,09)
Fibrosisscore a kiújulás idején	0,72±0,75	1±0,8	NS

OLT = orthotopic májátültetés

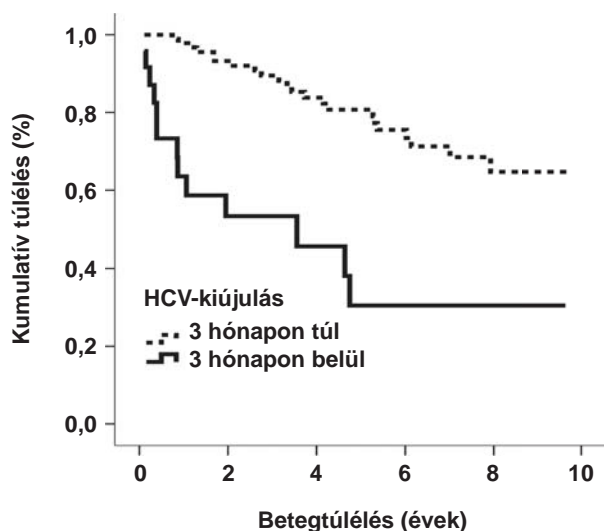
döntően Tac-alapú immunszuppressziós kezelésben részesültek mindkét csoportban 2003 és 2012 között, a HCV-pozitív betegek azonban kisebb arányban (1. táblázat).

A 156 HCV-pozitív beteg közül 14 beteg (9%) a víruskiújulás igazolása előtt, közvetlenül a posztoperatív időszakban, egyéb okból meghalt. Tíz betegnél (6,4%) a vizsgálati időszak lezártáig nem észleltünk víruskiújulást, 132 betegnél (84,6%) a HCV okozta hepatitis szövettanilag igazolható volt. A továbbiakban ezzel a betegcsoporttal foglalkoztunk részletesebben. A rekurrens HCV-ben szenvedő 132 beteg döntő többségében (N = 110, 83%) egy éven belül észleltük a víruskiújulást, egy éven túl a betegek csupán 17%-ában (N = 22). Hat hónapon belül 71 betegnél (53,8%), hat hónapon túl 61 betegnél (46,2%) újult ki a HCV. Korai, három hónapon belüli kiújulás igazolódott 26 beteg (26/132, 19,7%) esetén. Az úgynevezett betegség-

mentes túlélés (a májátültetéstől a vírus kiújulásáig eltelt idő) átlagosan 243 (21–1159) nap (átlagosan 8,1 hónap) volt. A továbbiakban azokat a betegeket hasonlítottuk össze, akiknél korai (három hónapon belüli) és késői (három hónapon túli) víruskiújulás igazolódott.

Korai és késői rekurrencia esetén a preoperatív, epidemiológiai adatokat és a posztoperatív, HCV-kiújulással kapcsolatos paramétereket (víruster, szövetten) a 2. és a 3. táblázat tartalmazza. Három hónapon belüli HCV-fertőzés-kiújulás esetén (1. csoport) mind a donorkok, mind a recipiensek testtömegindexe alacsonyabb volt, gyakrabban alakult ki a korai posztoperatív időszakban bakteriális infekció, majd szepszis, és később de novo diabetes mellitus (dDM), mint késői kiújulás esetén.

Nem volt statisztikai különbség a két csoport között az alábbiakban: marginális donormájak aránya, donorkok és a recipiensek átlagéletkora, preOLT átlagos MELD-



3. ábra | Kumulatív betegtúlélés korai és késői HCV-kiújulás esetén ($p < 0,001$)

score, hideg és meleg ischaemiás idők, intraoperatív vérkészítmények és folyadékpótlás mennyisége, a májátültetés típusa (PB vs. CROSS), bázis-immunszuppressziós kezelés típusa (Tac vs. CyA). Májátültetés után a kezdeti graftműködés zavarát jelző paraméterek (IPF, PNF) és az általános szövődmények (vérzés, infekciók, vascularis és epeúti szövődmények, veseelégtelenség) hasonló arányban fordultak elő korai és késői kiújulás esetén. Jelen vizsgálatunkban nem volt különbség az akut rejectio előfordulásában sem: korai C-vírus-fertőzés kiújulása esetén hét betegnél (27%), késői kiújulás esetén 28 betegnél (26,4%, $p = \text{NS}$) észleltünk akut rejectiót.

Korai kiújulás esetén szignifikánsan magasabb átlagos vírusitert mértünk a korai posztoperatív időszakban, a legmagasabb vírustiter gyakrabban lépte át a munkacsoportunk által korábban megállapított és többször közölt „cut-off” értéket ($7,78 \times 10^6$ kópiaszám/ml), és magasabb volt a percutan vett májgraftbiopsziák szövettani vizsgálata során, a rekurrens C-vírus-hepatitist jelző átlagos Knodell-score (histology activity index – HAI: 0–18). A rekurrencia idején vizsgált fibrosis-index (0–6) tekintetében azonban nem volt különbség a két csoport között. A 3. ábra a kumulatív betegtúlélést mutatja korai és késői kiújulás esetén. Az egy-, három-, öt- és tízéves betegtúlélés három hónapon túl észlelt kiújulás esetén 98%, 89,5%, 81% és 65% volt, míg három hónapon belüli kiújulás esetén 64%, 53%, 30,5% és 30,5% ($p < 0,001$). Látható, hogy három hónapon belül észlelt kiújulás a prognózist lényegesen rontja, a rövid időn belül megkezdett antivirális kezelés ellenére.

Megbeszélés

Hazánkban továbbra is a májátültetés vezető indikációja a HCV okozta májcirrhosis. 2003 és 2012 között

a betegek 38%-a került transzplantációra C-vírus okozta májelégtelenség miatt, ez az arány nem változott a korábbi eredményeinkhez képest, és megfelel az európai és észak-amerikai nemzetközi adatoknak [9]. A HCV-pozitív betegek májátültetés után rosszabb prognózisra számíthatnak, mint az egyéb alapbetegségben szenvedők, aminek legfőbb oka a C-vírus-fertőzés kiújulása és a következményes irreverzibilis graftkárosodás [1, 5]. A májátültetést követően kialakuló HCV-reinfekció általános jelenség. A kiújulás 25–45%-ban jelentkezik akut hepatitis képében, általában a posztoperatív 4. és 12. hét között, amely vagy fatális kimenetelű, vagy krónikus HCV-hepatitisbe megy át [1, 13]. A posztoperatív első évben a betegek 70–90%-ában igazolódik szövettanilag a krónikus hepatitis, öt év után a betegek 90–95%-ában [1]. A posztoperatív ötödik éven belül a transzplantáltak 8–30%-ában alakul ki a májgraft cirrhosisa [13], 10 éven belül 40%-ban [4, 14, 15]. Transzplantált betegekben a májátültetéstől a cirrhosis kialakulásáig átlagosan 9,5 év (7–12) telik el, míg a nem transzplantált betegcsoportban átlagosan 30 év (20–50 év) [1]. A HCV-rekurrencia jelentkezhet tünetmentesen, krónikus formában a késői posztoperatív időszakban, de leírtak kilencedik napon szövettanilag igazolt HCV-hepatitist is [16]. Egyes centrumokban eltérő a rekurrens HCV prevalenciája és időbeni megjelenése, abban azonban egységes az álláspont, hogy a korai, néhány hónapon belüli víruskiújulás gyakran agresszív természetű, korán graftelégtelenséghez és a beteg halálához vezet [17]. Az utóbbi évtizedben a májátültetési program fejlődésének következtében a HCV-negatív betegeknek végzett májátültetés után a transzplantált betegek túlélése javult, és egyértelművé vált, hogy a HCV-pozitív májtranszplantáltak túlélése ettől lényegesen elmarad [18, 19, 20]. Munkacsoportunk korábbi közlése alapján a HCV-pozitív májtranszplantált populáció kumulatív betegtúlélése a negyedik év után vált rosszabbá, mint a HCV-negatív betegeké, ugyanakkor nem volt statisztikai különbség a grafttúlélésben [9]. Az elmúlt 10 év adatainak feldolgozása során a HCV mint alapbetegség egyértelműen negatív hatása igazolódott mind a beteg-, mind a grafttúlélésre.

A C-vírus-rekurrencia okozta graftkárosodás esetén a retranszplantáció megfontolandó, indikációja nem minden esetben egyértelmű. Közlések alapján az esetek nem több mint 3–5%-ában tartják indokoltnak, elsősorban a második májátültetés lényegesen rosszabb kimenetele miatt [5, 21]. Ráadásul, a retranszplantációra várakozók halálozása a dekompenzált HCV okozta cirrhosisban kiemelkedően magas, 50–80%-os [1]. Egyes közlemények nem találtak lényeges különbséget a C-vírus-rekurrencia és az egyéb indikációval végzett retranszplantációk kimenetele között, amely azonban az eltérő vizsgálati feltételekkel magyarázható [22, 23]. Rekurrens C-vírus esetén a retranszplantációs mortalitást befolyásoló tényezőnek bizonyult a beteg általános állapotát jelző MELD-pontszám, a beteg és a donor

életkora, a graftkárosodás kialakulásának a májátültetés-től számított ideje, valamint a graftban kialakult májcirrhosishoz társuló veselégtelenség [24, 25]. Hazánkban a korábbi (1995–2007) vizsgálati időszak alatt a 89 HCV-pozitív beteg közül csak három esetben, a betegek 3,4%-ában lett volna igény a reOLT elvégzésére, azonban a C-vírus-fertőzés kiújulását követő rapid progresszió és következményes állapotromlás ezt nem tette lehetővé [9]. A jelenleg vizsgált időszak alatt 14 beteget vesztettünk el rekurrens C-vírus-betegség következtében kialakuló graftelégtelenség miatt, ez a HCV-pozitív csoportban az összes halálestet 25,5%-a volt. 2003 és 2012 között retranszplantáció a HCV-pozitív betegek 4%-ában volt szükséges, kizárólag a korai posztoperatív időszakban, ez azonban minden esetben a C-vírustól független okok (például arteria hepatica thrombosisa) miatt történt. A jövőben számíthatunk víruskiújulás következtében kialakuló graftkárosodás következményeként dekompenzálódó májcirrhosisban szenvedő májátültetett betegek számának növekedésével, és ezzel együtt a késői, tervezett retranszplantációk iránti igény fokozódásával.

A rekurrens C-vírus-hepatitisnek, a nem májátültetett betegeknek észlelt HCV-fertőzéstől eltérő klinikuma és dinamikája – a gyors progresszió –, elsősorban az immunszupprimált állapotra vezethető vissza [1]. Májtranszplantált betegekben a HCV-fertőzés indukálta sejtes immunválasz nem, vagy alig képes protektív immunitás elindítására, ezért, a nem transzplantált krónikus HCV-fertőzött betegektől eltérően, spontán víruselimináció hiányában az akut reinfekció 80–100%-ban krónikus HCV-hepatitisbe megy át [1, 13]. A HCV kinetikáját vizsgáló tanulmányok kimutatták, hogy májátültetés alatt, a beteg máj explantációja során csökken a vírustiter, de a betegek szérumból már 12 órával a reperfüzió után kimutatható a vírus. A vírustiter néhány nap alatt eléri vagy akár meghaladja a májátültetés előtti értéket [26]. Ennek a korai replikációnak az oka feltételezhetően inkább a vírusreplikáció szempontjából kedvező ép celluláris környezet, és kevésbé az immunszupprimált állapot [26].

Saját eredményeink alátámasztják azt a nemzetközi álláspontot, miszerint a víruskiújulásnak a májátültetés után észlelt időpontja, és annak súlyossága szorosan összefügg a posztoperatív kimenetellel. Munkacsoportunk korábbi vizsgálatában a korai és a késői kiújulást a posztoperatív első év alapján határoztuk meg. 1995 és 2007 között a 89 HCV-pozitív májátültetett beteg közül 73-nál volt igazolható a kiújulás (>80%), ezen belül 40 betegnél egy éven belül (56%), 32 betegnél egy éven túl (44%) [9]. A májátültetéstől a víruskiújulást követő első antivirális kezelésig eltelt idő 1995 és 2002 között átlagosan 20 hónap, 2003 és 2012 között átlagosan nyolc hónap volt. Az elmúlt 10 év (2003–2012) adatainak feldolgozása során tehát a legszembetűnőbb újdonság a C-vírus-fertőzés kiújulásának lényegesen korábbi időszakban történt észlelése. Jelen

vizsgálatban a rekurrens HCV-ben szenvedő betegek döntő többségében (83%) egy éven belül észleltük a víruskiújulást, 56%-ban fél éven belül. A korai víruskiújulás és rapid progresszió hátterében nemzetközi munkacsoportok a donor (idős donor, donormáj steatosisa) és recipiens pre- és postOLT tényezők (életkor, nem, akut rejectio és szteroid-bóluskezelés, de novo diabetes), virális faktorok (HCV-genotípus, preOLT vírustiter) szerepét feltételezik [1, 5, 13]. Korábbi közlésünk alapján az idősebb donorokból származó, marginális májgraftok, magasabb vérttranszfúzió-igény mellett történt beültetése, a posztoperatív időszakban kialakult akut rejectio és következményes szteroid-bóluskezelés összefüggött az akkori definíció szerint korai, azaz egy éven belül bekövetkezett C-vírus-kiújulással [9]. Jelen vizsgálatunkban korai kiújulás (most már a három hónapon belüli észlelést tekintettük ennek) esetén alacsonyabb volt a donorok és a recipiensek testtömegindexe, a donoréletkor és a marginális donorok aránya azonban nem volt összefüggésben a kiújulás idejével. Korábbi eredményeink után szoros összefüggést várnánk a korai kiújulás és az olyan – ECD – májgraftok beültetése között, ahol a mikro- és makrosteatosissal mértéke jelentős. Az utóbbi években azonban nem történik rutinszerűen szövettani mintavétel a beültetésre kerülő donormájából, ezért a kevés adat a statisztikai összehasonlítást lehetetlenné tette. Azoknál a betegeknél, akiknél korán észleltük a C-vírus-kiújulást, gyakrabban alakult ki de novo diabetes mellitus, ami megerősíti ezzel kapcsolatos korábbi közlésünk eredményeit [27]. Hazánkban a májátültetett betegek a víruskiújulás és terápia hatásossága szempontjából kedvezőtlen, 1b genotípussal fertőzöttek. Korábbi és jelen vizsgálatunkban is súlyosabb viraemiával járt a három hónapon belül kialakult víruskiújulás, és súlyosabb volt a rekurrens HCV-hepatitis aktivitása (Knodell-score, HAI) a [9]. Korábbi vizsgálatunktól eltérően jelenleg a fibrosis mértékét jelző fibrosisindex (0–6) tekintetében nem találtunk különbséget a korai és a késői kiújulás között.

A korai, súlyosabb kiújulás kockázati tényezőinek vizsgálata és a tudatos beavatkozás segíthet a hosszú távú eredmények javításában. HCV-pozitív betegek májátültetésekor egyes tényezőkre hatással lehetünk. Ilyen befolyásolható tényezők lehetnek például a donációval kapcsolatban a marginális májgraftok kerülése (elsősorban a macrovesicularis steatosissal) [28], a korai posztoperatív időszakban az akut rejectio és következményes szteroid-bóluskezelés kerülése, paradox módon a korai időszakban, a bázis-immunszuppresszió megfelelően magas szintjének fenntartásával [5, 13]. HCV-pozitív betegeknél az akut rejectio és a kezelésekként alkalmazott szteroid-bóluskezelés súlyos viraemiát, korai, progresszív kiújulást eredményez [29]. Nehézség, hogy a korai posztoperatív időszakban a víruskiújulás és az akut rejectio hasonló klinikai – és sajnos még biopsziavétel esetén is hasonló szövettani – képet mutat, a terápiának viszont döntő hatása van a beteg sorsára.

Ezért HCV-pozitív betegeknél az empirikusan megkezdett szteroid-bóluskezelés lehetőleg kerülendő, csak szövettani lelet birtokában helyes dönteni a kezeléstről. Emellett 2003 óta cél a tartós, per oralis szteroidkezelés fokozatos, de korai leépítése és az úgynevezett „szteroidfree” immunuszpresszió alkalmazása. A bázis-immunuszpressziós gyógyszerek, a calcineurinh inhibitorok (CyA és Tac) alkalmazásával kapcsolatban nincs egységes álláspont. Egyes közlemények szerint a tacrolimus alkalmazása előnyösebb HCV-pozitív betegek körében, mert kisebb arányban alakul ki mellette akut rejectio, mint CyA mellett [13]. Ugyanakkor *in vitro* vizsgálatok során igazolódott, hogy a CyA direkt módon csökkenti a HCV-replikációt a HCV-RNS polimeráz gátlásán keresztül, igaz, ez a hatás nem bizonyított a hazánkban előforduló 1b genotípus esetén [30]. Ráadásul a tacrolimus a STAT-1 foszforilációján és nukleáris transzlokációján keresztül gátolja az interferon jelátviteli utat, ezáltal növelve a vírusreplikációt [31]. Összességében nagy, randomizált vizsgálatok nem találtak érdemi különbséget HCV-pozitív májátültetett betegek körében a kumulatív beteg- és grafttúlélésben Tac vagy CyA alkalmazása esetén [32]. Jelen vizsgálatunkban a HCV-pozitív betegek közül többen részesültek CyA-alapú immunuszpressziós kezelésben, mint a nem HCV-negatív betegek (20% vs. 6%), összességében és döntően azonban a bázis-immunuszpressziós kezelés ebben az időszakban mindkét csoportban tacrolimus-alapú volt. Továbbá megállapíthatjuk, hogy a C-vírus korai vagy késői kiújulása tekintetében nem volt különbség az alkalmazott bázis-immunuszpressziót illetően.

Májátültetést követően az antivirális kezelés stratégiája eltér a nem transzplantáltak kezelési protokolljától. Rekurrens C-vírus-fertőzés esetén ugyanis nem érvényes az úgynevezett stopszabály. Miután igazolt, hogy a szérumszint HCV-RNS alacsony szinten tartásával is csökkenthető a májgraft fibrosisának progressziója, ez a kompromisszum lehetővé teszi, hogy az antivirális kezelés hatására továbbra is HCV-RNS-pozitív májátültetett betegek sem esnek ki a további kezelésből. Ebben a betegcsoportban jelenleg továbbra is a standard pegilált IFN és RBV kombinációból áll a kezelés. A vírusmentesség (SVR) igazoltan lassítja a rekurrens HCV progresszióját, a dekompenzáció esélyét és javítja a túlélést [33]. Májátültetés után azonban a kezelésre adott kedvező válasz lényegesen elmarad a nem transzplantált betegek adataihoz képest. A kezelés sikeressége igazoltan összefügg a HCV-genotípussal, az életkorral, a beteg nemével, testtömegével, genetikai tényezőkkel (például IL28B-polimorfizmus [34]), steatosis és fibrosis jelenlétével, valamint a korai és rapid válasz mértékével [35, 36]. Hazánkban a C-vírus-kiújulás okozta graftkárosodást, antivirális kezelést csak 1998 óta tudtuk alkalmazni [9]. 2002-ig a májátültetést követően átlagosan 20 hónappal indítottuk a kezelést, 2003 után általában már az első éven belül elkezdjük. Jelenleg a C-vírus-

rekurrencia szövettani igazolását követően – kontraindikáció hiányában – azt egy hónapon belül az antivirális kezelés megkezdése követi.

Következtetések

Korábbi megállapításainkhoz képest az elmúlt tíz év alatt végzett májátültetések adatainak feldolgozása után az alábbi következtetéseket vonhatjuk le: 1. A HCV-cirrhosis továbbra is a májátültetések vezető indikációja hazánkban, ez az arány a korábbi időszakhoz képest nem változott. 2. A beteg- és a grafttúlélés a korábbi időszakhoz képest romlott, a HCV-pozitív betegek 30%-át a rekurrens C-vírus-betegség következtében kialakuló graftkárosodás miatt veszítettük el. Megállapodás szerint retranszplantációt C-vírus-kiújulás esetén csak akkor indikálunk, ha a recipiens nem esett a korai (három hónapon belüli) kiújulással, cholestasissal és magas szérumszintű HCV-RNS-titerrel járó csoportba, illetve, ha az antivirális kezelés hatásos volt, de ennek ellenére lassú progresszió során alakult ki a graft károsodása, fibrosisa. A korai, cholestaticus C-vírus-kiújulás továbbra is a HCV-pozitív májátültetett betegek rosszabb túlélésének és egy éven belüli magasabb mortalitásának egyik vezető oka. A késői és lassú graftkárosodást elszenvedő, de így retranszplantációra elvileg alkalmas betegek a primer májátültetéshez hasonló kivizsgálás után ugyanúgy várólistára kerülnek. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a listára helyezés, a nem májátültetett cirrhoticus betegekhez képest, már a parenchymás és/vagy vascularis dekompenzáció jóval korábbi stádiumában, alacsonyabb MELD- (Child-) pontszám mellett indokolt. Ezzel együtt a HCV-pozitív betegeket illetően lehetőségeink továbbra is beszűkültek a rossz prognózis és a reOLT előtti magas listahalálozás miatt. 3. A C-vírus kiújulásának detektálása a korábbi posztoperatív időszakra tolódott a korábban tapasztaltakhoz képest. Ennek egyértelműen a centrum tapasztalatainak gyarapodása az oka: nem a C-vírus-kiújulás történik meg hamarabb, hanem annak diagnosztikájában – és a következményes antivirális kezelés korai elindításában – lett bátrabb a munkacsoport. 4. De novo diabetes kialakulása szorosan összefügg a korai víruskiújulással.

Irodalom

- [1] Gane, E. J.: The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl.*, 2008, 14 (Suppl. 2), S36–S44.
- [2] Nemes, B., Sárvári, E., Kóbori, L., et al.: The demographic, perioperative and mortality characteristics of the Hungarian Liver Transplant Program. [A hazai májátültetési program demográfiai, perioperatív és mortalitási adatai.] *Orv. Hetil.*, 2005, 146, 1423–1432. [Hungarian]
- [3] Germani, G., Tsochatzis, E., Papastergiou, V., et al.: HCV in liver transplantation. *Semin. Immunopathol.*, 2013, 35, 101–110.
- [4] Yilmaz, N., Schiffman, M. L., Stravitz, R. T., et al.: A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2007, 13, 975–983.

- [5] *Burra, P.*: Hepatitis C. *Semin. Liver Dis.*, 2009, 29, 53–65.
- [6] *Bizollon, T., Pradat, P., Mabrut, J. Y., et al.*: Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am. J. Transplant.*, 2005, 5, 1909–1913.
- [7] *Berenguer, M.*: Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J. Hepatol.*, 2008, 49, 274–287.
- [8] *Nemes, B., Sárváry, E., Kóbori, L., et al.*: Serum hepatitis C virus-ribonucleotide acid monitoring after liver transplantation. The Hungarian experience. *Dig. Liver Dis.*, 2005, 37, 68–69.
- [9] *Nemes, B., Sárváry, E., Gerlei, Zs., et al.*: The recurrence of hepatitis C virus after liver transplantation. [Hepatitis C vírus kiújulása májátültetés után.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1971–1979. [Hungarian]
- [10] *Nemes, B., Gelley, F., Zádori, G., et al.*: The role of marginal donors in liver transplantation. The Hungarian experience. [A marginális donorok szerepe májtranszplantációnál – hazai gyakorlat.] *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 2228–2236. [Hungarian]
- [11] Recommendation for the diagnosis and antiviral treatment of hepatitis C virus infection. [Ajánlás a C-vírus hepatitisz diagnosztikájára és vírusellenes kezelésére.] *Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium*, 2012. <http://mob.gyemszi.hu/detailsperm.jsp?PERMID=103822> [Hungarian]
- [12] *Nemes, B., Gelley, F., Zádori, G., et al.*: Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant. Proc.*, 2010, 42, 2327–2330.
- [13] *Berenguer, M., López-Labrador, F. X., Wright, T. L.*: Hepatitis C and liver transplantation. *J. Hepatol.*, 2001, 35, 666–678.
- [14] *Pelletier, S. J., Iezzoni, J. C., Crabtree, T. D., et al.*: Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus: persistent elevation of serum transaminase levels versus necroinflammatory activity. *Liver Transpl.*, 2000, 6, 44–53.
- [15] *Firpi, R. J., Abdelmalek, M. F., Soldavila-Pico, C., et al.*: One-year protocol liver biopsy can stratify fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl.*, 2004, 10, 1240–1247.
- [16] *Saraf, N., Fiel, M. I., Deboccardo, G., et al.*: Rapidly progressive recurrent hepatitis C virus infection starting 9 days after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2007, 13, 913–917.
- [17] *Nemes, B.*: Some factors, with an impact on the outcome of the Hungarian Liver Transplantation Program, with special consideration of the hepatitis C virus. [A magyar májátültetési program eredményeit befolyásoló tényezők, különös tekintettel a hepatitis C vírusra.] *Magy. Seb.*, 2008, 61, 42–47. [Hungarian]
- [18] *Forman, L. M., Lewis, J. D., Berlin, J. A., et al.*: The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*, 2002, 122, 889–896.
- [19] *Thuluvath, P., Krok, K., Segev, D., et al.*: Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. *Liver Transpl.*, 2007, 13, 719–724.
- [20] *Mutimer, D. J., Gunson, B., Chen, J., et al.*: Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation*, 2006, 81, 7–14.
- [21] *Neff, G. W., O'Brien, C. B., Nery, J., et al.*: Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl.*, 2004, 10, 1497–1503.
- [22] *Watt, K. D., Lyden, E. R., McCashland, T. M., et al.*: Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl.*, 2003, 9, 1019–1024.
- [23] *Ghobrial, R. M.*: Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.*, 2002, 8 (10 B Suppl.), S38–S43.
- [24] *Ghabril, M., Dickson, R., Wiesner, R.*: Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of HCV infection. *Am. J. Transplant.*, 2008, 8, 404–411.
- [25] *Burton, J. R. jr., Sonnenberg, A., Rosen, H. R., et al.*: Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximizing utility. *Liver Transpl.*, 2004, 10 (10 Suppl), S59–S64.
- [26] *Nellore, A., Fishman, J. A.*: NK cells, innate immunity and hepatitis C infection after liver transplantation. *Clin. Inf. Dis.*, 2011, 52, 369–377.
- [27] *Nemes, B., Gelley, F., Zádori, G., et al.*: New-onset diabetes mellitus and liver transplantation, with special consideration of recurrent hepatitis C. [De novo diabetes és májátültetés, különös tekintettel a hepatitis C-vírus kiújulására.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 1062–1071. [Hungarian]
- [28] *Subramanian, V., Seetharam, A. B., Vachharajani, N., et al.*: Donor graft steatosis influences immunity to hepatitis C virus and allograft outcome after liver transplantation. *Transplantation*, 2011, 92, 1259–1268.
- [29] *Wiesner, R. H., Demetris, A. J., Belle, S. H., et al.*: Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors and impact on outcome. *Hepatology*, 1998, 28, 638–645.
- [30] *Ishii, N., Watashi, K., Hishiki, T., et al.*: Diverse effects of cyclosporine on hepatitis C virus strain replication. *J. Virol.*, 2006, 80, 4510–4520.
- [31] *Hirano, K., Ichikawa, T., Nakao, K., et al.*: Differential effects of calcineurin inhibitors, of tacrolimus and cyclosporin A on interferon-induced antiviral protein in human hepatocyte cells. *Liver Transpl.*, 2008, 14, 292–298.
- [32] *Ley, G., Grazi, G. L., Sanjuan, F., et al.*: 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl.*, 2006, 12, 1464–1472.
- [33] *Rubin, A., Aguilera, V., Berenguer, M.*: Liver transplantation and hepatitis C. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2011, 35, 805–812.
- [34] *Gerlei, Zs., Sárváry, E., Lengyel, G., et al.*: Measurement and clinical significance of interleukin 28B in hepatitis C virus-infected liver transplant patients. *Transplant. Proc.*, 2012, 44, 2154–2156.
- [35] *Murakami, Y., Tanaka, M., Toyoda, H., et al.*: Hepatic microRNA expression is associated with the response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *BMC Med. Genomics*, 2010, 3, 48.
- [36] *Asselah, T., Bièche, I., Sabbagh, A., et al.*: Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut*, 2009, 58, 846–858.

(Gelley Fanni dr.,
Budapest, Attila út 19., 1013
e-mail: fanni.gelley@gmail.com)