Transplantacija jetre pri infekciji virusom hepatitisa B

Vesna Čolić-Cvrlje[1], Tajana Filipec Kanižaj[1], Anna Mrzljak[1], Branka Šurina[2], Slavica Naumovski Mihalić[1], Branislav Kocman[3], Stipislav Jadrijević[3], Denis Guštin[3], Dinko Škegro[1], Iva Mihaljević[4], Jasna Bingulac Popović[4], Slavko Gašparov[5], Sanja Stublić[1]

[1]Klinika za unutarnje bolesti, KB „Merkur", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2]Zavod za kliničku biokemiju, KB „Merkur"
[3]Klinika za kirurgiju, KB „Merkur", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4]Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb
[5]Zavod za patologiju, KB „Merkur", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Infekcija virusom hepatitisa B (HBV) izaziva cirozu jetre i hepatocelularni karcinom koji su indikacija za ortotopnu transplantaciju jetre (OTJ). Ishod OTJ-a ovisi o prevenciji HBV-reinfekcije i recidiva bolesti. U KB „Merkur" od 390 transplantiranih bolesnika, u 13 je izvršen OTJ zbog HBV-infekcije. Bolesnici su primali post-OTJ-imunoprofilaksu visokim dozama za hepatitis B specifičnoga IgG-imunoglobulina (HBIG) i liječeni su prije i poslije OTJ-a lamivudinom i entekavirom. Svi su bolesnici postigli HBsAg i HBV DNK-negativizaciju, a troje bolesnika je nakon godinu dana dobilo HBsAg-recidiv. Bolesnici žive od 1 mjeseca do 4 godine nakon OTJ-a. Uvođenjem dugotrajne imunoprofilakse hepatitis B-imunoglobulinima i liječenjem uspješnijima, novim antivirusnim lijekovima, rizik povratka bolesti smanjen je na 10%, a dugotrajno preživljenje istovjetno je kao u bolesnika transplantiranih zbog drugih indikacija.

KLJUČNE RIJEČI antivirusni lijekovi; HBV cjepiva; imunizacija; presađivanje jetre

Infekcija virusom hepatitisa B (HBV) globalni je problem. U svijetu ima 400,000.000 ljudi zaraženih ovim virusom. Virus hepatitisa B uzrokuje akutno i kronično zatajivanje jetre, cirozu jetre i hepatocelularni karcinom (HCC), te je uzrok 1,000.000 smrtnih slučajeva godišnje. Za navedene oblike jetrenih bolesti ortotopna je transplantacija jetre (OTJ) izbor liječenja. U Europi je infekcija virusom hepatitisa B u 10% slučajeva indikacija za OTJ. Do devedesetih godina prošloga stoljeća transplantacija jetre pri HBV-infekciji nije se radila zbog velike poslijeoperacijske smrtnosti. Naime, nakon transplantacije jetre dolazi do univerzalne reinfekcije virusom i razvoja fulminantnoga kolestatičkog fibrozirajućeg hepatitisa i zatajenja presatka sa smrtnim ishodom. Müller R. i suradnici utvrdili su da profilaksa visokim dozama za hepatitis B specifičnoga IgG-imunoglobulina (HBIG), sprječava reinfekciju i recidiv bolesti. Samuel D. i suradnici 1993.godine, objavili su Europsku studiju kojom su prikazali rezultate transplantacije jetre nakon prevencije reinfekcije HBIG-om. Bolesnici dugotrajno tretirani HBIG-om imali su preživljenje više od 60 mjeseci u >85% slučajeva (n = 206).[1,2] Od tada se OTJ uspješno obavlja u bolesnika s HBV-infekcijom, a indikacije su: refraktorni ascites, kronična encefalopatija, spontani bakterijski peritonitis, krvarenje iz varikoziteta jednjaka, hepatocelularni karcinom jetre. Prije OTJ-a u bolesnika se provodi liječenje kako bi se smanjio rizik recidiva HBV-a nakon OTJ-a, održala supresija virusa, reducirala nekroinflamacija u jetri i prevenirala rezistencija virusa.[2-4] Bolesnici se prije i poslije OTJ-a liječe kontinuirano antivirusnom terapijom analozima nukleozida i nukleotida ovisno o prethodno provedenom liječenju, odnosno eventualno već razvijenoj rezistenciji na pojedine antivirusne lijekove. Danas su na raspolaganju veoma učinkoviti: lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir, tenofovir-emtricitabin, telbivudin i interferon.[5,6]

TRANSPLANTACIJA JETRE U KB „MERKUR"

U KB „Merkur" u Zagrebu, od godine 1999. do 12. mjeseca 2010.godine obavljeno je 390 ortotopnih transplantacija jetre različitih indikacija. Trinaest bolesnika transplantirano je zbog bolesti jetre izazvane infekcijom virusom hepatitisa B u razdoblju od 4. svibnja 2007. godine do prosinca 2010. godine i to 2 žene i 11 muškaraca.

U bolesnika je prije OTJ-a obavljeno serološko testiranje za hepatitis A, B i C (CMIA – Abbott).

Broj kopija HBV-DNK (RT-PCR, *Roche Diagnostics, cut off* <20 IU/mL, HCV-RNK verzija 2,0 *cut off* <12 IU /mL). Bolesnici su na listi za OTJ bili prema MELD-zbroju (*Model for End stage Liver Disease*), a bolesnici s hepatocelularnim karcinomom su prema sustavu Euro-

transplanta pripadali skupini tzv. SE (Standard Exception) i imali dodatna 22 boda. Svi su bolesnici u anhepatičnoj fazi transplantacije jetre dobili 10.000 IU HBIG-a (Hepatect) intravenski. Bolesnici koji su prije OTJ-a bili HBV-DNK pozitivni dobivali su sljedećih 7 dana 10.000 IU HBIG-a intravenski, a prije OTJ-a HBV-DNK negativni dobivali su 2.000 IU do 5.000 IU intravenski. Poslijetransplantacijski je u svih bolesnika kontroliran broj kopija HBV-DNK, titar antiHBS-protutijela svakih 7 dana, a potom svakih mjesec dana. Reinfekcija odnosno recidiv HBV-infekcije utvrđeni su pozitivnim nalazom HbsAg-a u serumu i histološkom verifikacijom parenhimne bolesti jetre – Ishak.[7] Bolesnici primaju dvojnu imunosupresivnu terapiju inhibitorima kalcineurina, ciklosporina ili takrolimusa i mikofenolat-mofetila. Njihova koncentracija određuje se u serumu (CMIA, EMIT). Bolesnici se prate 1 mjesec do 4 godine.

REZULTATI TRANSPLANTACIJSKOG LIJEČENJA

Transplantirano je 13 bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa B, a jedna je bolesnica imala HBV/HCV koinfekciju te je nakon dvije godine retransplantirana zbog recidiva hepatitisa C. Dva su bolesnika imala fulminantni akutni hepatitis B. Jedanaest je bolesnika bolovalo od ciroze jetre, od toga je u 4 bolesnika s cirozom jetre prijetransplantacijski utvrđen hepatocelularni karcinom. Kod dvojice bolesnika je prije transplantacije učinjena resekcija hepatocelularnoga karcinoma jetre.

Svih 13 bolesnika bili su prije OTJ-a HBsAg-pozitivni, 2 su bolesnika bila HBV-DNK negativna. U 9 bolesnika s HBV-DNK pozitivnim nalazom uvedena je prije OTJ-a terapija lamivudinom (Zeffix) 100 mg na dan i negativizacija HBV-DNK prije transplantacije postignuta je u 2 bolesnika. Ostali bolesnici imali su HBV-DNK $>10^4$ IU/mL prije OTJ-a. Jedna je bolesnica liječena entekavirom (Baraclude) 1 mg na dan . Kod nje je također prije transplantacije postignuta negativizacija HBV-DNK.

Dva su bolesnika s akutnim fulminantnim HBV-hepatitisom preminuli peti, odnosno sedmi dan nakon transplantacije jetre zbog komplikacija izazvanih hemoragijskom dijatezom i MOF-om/multiorganskim zatajenjem).

Svi ostali bolesnici postigli su HBsAg-serokonverziju i postali HbsAg-negativni odmah nakon transplantacije jetre, a HBV-DNK pozitivni bolesnici postigli su serokonverziju i postali HBV-DNK negativni.

Titar antiHBs-protutijela održavao se imunoprofilaksom HBIG-om intravenski od 200–500 IU/L antiHBs-a u prvih 4–5 mjeseci nakon OTJ-a u pretransplantiranih na HBV-DNK pozitivnih bolesnika, odnosno ≥150–200 IU/L antiHBs-a u prije OTJ-a HBV-DNK negativnih bolesnika. U daljnjem tijeku nakon transplantacije titar antiHBs-protutijela održava se imunoprofilaksom ≥100 IU/L antiHBs-a. Svi bolesnici trajno uzimaju lamivudin 100 mg na dan, a jedna bolesnica entekavir 1 mg na dan. Tri su bolesnika zadobila reinfekciju, odnosno recidiv hepatitisa B i ponovno su stekli HBsAg u serumu godinu dana nakon transplantacije jetre. Histološki je u njih utvrđen i blagi recidiv bolesti (4–6 stupnjeva aktivnosti i 2 gradusa fibroze).[7] Dva bolesnika koji su godinu dana nakon transplantacije jetre zadobili recidiv HbsAg-a imala su prije OLT-resekciju hepatocelularnog karcinoma. Godinu dana poslije OTJ-a u jednoga je bolesnika nađena metastaza hepatocelularnog karcinoma u muskulaturi prednje stijenke toraksa, koja je kirurškim putem odmah uklonjena, a drugi je zadobio metastazu HCC-a desne nadbubrežne žlijezde, koja je također kirurški uklonjena kao i recidiv HCC-a u bolesnice koja prije OTJ-a nije operirana. Bolesnici koja je podvrgnuta transplantaciji jetre zbog HBV/HCV-koinfekcije učinjena je retransplantacija jetre dvije godine nakon transplantacije, ali zbog recidiva hepatitisa C. Ona je prije prve transplantacije jetre bila HBsAg-pozitivna HBV-DNK negativna, ali antiHCV i HCV-RNK pozitivna. Nakon transplantacije jetre primala je imunoprofilaksu HBIG-om, lamivudin 100 mg na dan i postala je HbsAg-negativna.

Međutim, ponovno je zadobila cirozu jetre zbog HCV-RNK pozitivnog hepatitisa te je izvršena retransplantacija jetre. Bolesnica je i dalje HBsAg-negativna, HBV-DNK negativna, ali je HCV-RNK pozitivna. Godinu dana nakon retransplantacije jetre nema histološkog recidiva hepatitisa C. U nijednog bolesnika nije poslijetransplantacijski došlo do akutnoga staničnog odbacivanja. Svih 11 transplantiranih bolesnika žive 1 mjesec do 4 godine života bez drugih komplikacija.

IMUNOPROFILAKSA I ANTIVIRUSNA KOMBINIRANA TERAPIJA

Prevencija reinfekcije presatka (grafta) obavlja se pasivnom imunoprofilaksom hepatitis B-imunoglobulinima i antivirusnom kombiniranom terapijom analozima neukleoz(t)ida. Primjenom HBIG-a dolazi do vezanja cirkulirajućih viriona, blokiranja HBV-receptora na hepatocitima i poticanja o protutijelu ovisne stanične citotoksičnosti u lizi inficirane stanice. Poznato je da je stalna prisutnost HBV-cccDNK (*Covalently closed circular* DNA) u jezgri hepatocita ili ekstrahepatično, kontinuirani rizik za recidiv infekcije nakon OTJ-a.

Pasivna imunoprofilaksa HBIG-om danas je postala rutinskom procedurom. Visoke doze HBIG-a potrebno je davati u prvom tjednu nakon OTJ-a u replikatora i nereplikatora, dok se u kasnijem razdoblju doza prilagođava.

HBIG se daje u dozi od 10.000 IU intravenski u anhepatičnoj fazi (kad je jetra kirurškim putem izvađena, a još nije ugrađena nova jetra) te daljnjih 7 dana. Potom se HBIG daje jednom mjesečno u fiksnoj dozi ili prema nalazu titra antiHBs-protutijela. Održavanjem titra antiHBs-a ≥500 IU/L prvih 6 mjeseci nakon OTJ-a smanjuje se mogućnost reinfekcije i recidiva bolesti, ali se većinom dugotrajnom primjenom HBIG-a nastoji održati titar antiHBS-a ≥100 IU/L[8-11] Učestalost HBV-recidiva ovisi o viremiji prije transplantacije: prediktorom reinfekcije smatra se broj kopija HBV-DNK $>10^5$ IU/mL

u bolesnika prije OTJ-a, dok je u bolesnika s HBV-DNK 10^{2-3} IU/mL rizik reinfekcije smanjen.

Dugotrajna profilaksa HBIG-om je nužna, ali je često ograničena visokim troškovima i nemogućnošću intravenskog parenteralnog davanja. Zbog toga se nastoji i po mogućnosti godinu dana nakon OTJ-a uvesti intramuskularna ili subkutana profilaksa HBIG-om, koja smanjuje troškove profilakse i za 30–300%. Prvu takvu studiju prikazala je grupa iz Australije koja je bolesnike prije transplantacije jetre liječila lamivudinom, a nakon transplantacije profilaktički je, uz lamivudin, davala HBIG intramuskularno: 400– 800 IU na dan tijekom 7 dana, zatim jednom tjedno tijekom mjesec dana te potom jednom mjesečno. Recidiv HBV-a bio je 1% nakon godinu dana i 5% nakon 5 godina.[12] Intramuskularna profilaksa je međutim ograničena volumenom intramuskularne aplikacije, a pokazalo se da je čak trećina transplantiranih u kojih je provedena intramuskularna terapija u različitim serijama morala dobivati dodatne intravenske boluse HBIG-a. Potrebno je voditi računa o mogućem razvoju rezistencije na HBIG, pojavu mutacije „a" determinante HBV-površinskoga proteina koji onemogućuje vezanje HBIG-a.

Ostaje otvoreno pitanje određivanja trenutka prekida profilakse HBIG-om zbog posljedične opasnosti od aktivacije HBV-infekcije. S većom sigurnošću se profilaksa može prekinuti kod nereplikatora prije OTJ-a, odnosno ako je broj kopija HBV-DNK iznosio $<10^{2-3}$ IU/mL. U replikatora i u bolesnika s nalazom HBV-DNK $>10^5$ IU/mL prije OTJ-a potreban je veliki oprez pri prekidu imunoprofilakse.

Učestalost HBV-recidiva nakon OTJ-a ovisi i o tipu profilakse, tj. liječenja prije transplantacije jetre. Cilj prijetransplantacijske terapije jest postići nisku razinu HBV-DNK ili potpunu supresiju. Najčešće primjenjivan analog nukleozida prije OTJ-a u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre jest lamivudin. Njegovom se primjenom u 60–90% slučajeva postiže rapidna supresija HBV–DNK, odnosno antivirusni odgovor. Kliničko poboljšanje postiže se tijekom 6 mjeseci i dulje. Najveći nedostatak lamivudina jest brzi razvoj rezistencije i incidencija YMDD-mutacije iznosi >20% u prvoj godini liječenja.

Međutim, utvrđeno je da je pretkazatelj preživljavanja u takvih bolesnika prije OTJ-a težina bolesti, a ne virološki odgovor.[13] Kako bi se izbjegao razvoj virusne rezistencije, „*viral breakthrough*" i jetrena dekompenzacija, bolesnici se istodobno liječe dodatnim analogom nukleoz(t)ida.[4]

U svih bolesnika, potrebno je nakon OTJ-a trajno provoditi započetu antivirusnu terapiju analozima nukleoz(t)ida. Do sada se postransplantacijska terapija uglavnom provodila lamivudinom i adefovirom koji su najskloniji razvoju rezistencije. Optimalnim se smatra uvođenje novoga lijeka uz onaj na koji se razvije rezistencija; u bolesnika rezistentnih na lavimudin uvodi se kombinacija s adefovirom ili tenofovirom. Iako je rezistencija rjeđa u bolesnika liječenih adefovirom, pri njenoj pojavi uvodi se entekavir, dok se pri rezistenciji na tenofovir dodaje također entekavir ili čak lamivudin. Ne uobičava se prekid terapije. U takvim se slučajevima uvodi tenofovir i emtricitabin ili telbivudin. Za primjenu ovih novih i učinkovitijih peroralnih antivirusnih lijekova nema još serija dugotrajnijih praćenja.

Cijepljenje protiv hepatitisa B, koje se nakon OTJ-a primjenjivalo uglavnom u nereplikatora, nije u HBV-transplantiranih bolesnika dalo očekivane rezultate te kao profilaksa nije uvedeno u rutinsku primjenu.[14-18]

ZAKLJUČAK

Posljednjih 15 godina postignut je veliki napredak u transplantaciji bolesnika s HBV-infekcijom. Primjenom pasivne profilakse HBIG-om i kombinacijom s antivirusnom peroralnom terapijom smanjeni su reinfekcija i recidiv u <10% bolesnika i postignuto je izvrsno dugoročno preživljenje bolesnika, 5 godina u više od 85% slučajeva. Za daljnja istraživanja ostaje pitanje uvođenja profilaktičkih protokola manjih intravenskih, intramuskularnih ili subkutanih doza HBIG-a kao i određivanje termina i bolesnika u kojih se profilaksa HBIG-om može prekinuti. Uvođenjem analoga nukleoz(t)ida adefovira, tenofovira, telbuvidina, entekavira, koji smanjuju postotak pojave rezistencije, također doprinosi uspjehu dugoročnog preživljenja. Iskustvo u naših bolesnika potvrdilo je sve navedene dvojbe.

Liver transplantation in patients with hepatitis B viral infection

SUMMARY *Hepatitis B infection (HBV) causes liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which are both indications for orthotopic liver transplantation (OLT). Outcome of OLT depends on the prevention of HBV reinfection and recurrence of the disease. At "Merkur" University Hospital, 13 of 390 liver transplantations were performed for HBV infection. The patients were treated with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) after OLT and lamivudine and entecavir before and after OLT. All patients became HBsAg– and HBV DNA–negative, but 3 of them became HbsAg positive within 1 year after OLT. The survival after OLT ranges from 1 month to 4 years. With the introduction of HBIG immunoprophylaxis and new efficient antiviral treatment, the risk of recidivism is only 10% and long–term survival is the same as in other indications for OLT.*

KEY WORDS *antiviral agents; hepatitis B vaccines; immunization; liver transplantation*

LITERATURA

1. **Samuel D, Muller R, Alexander G, et al.** Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1993;329(25):1842–7.
2. **Müller R, Gubernatis G, Farle M, et al.** Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers. Prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunization. J Hepatol 1991;13(1):90–6.
3. **Terrault N, Roche B, Samuel D.** Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. Liver Transpl 2005;11(7):716–32.
4. **Shiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al.** Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. Liver Transpl 2007;13(3):349–60.
5. **Schreibman IR, Shiff ER.** Prevention and treatment of recurrent Hepatitis B after liver transplantation: the current role of nucleoside and nucleotide analogues. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006;5:8.
6. **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 29 October 2008.** J Hepatol 2009;50(2):227–42.
7. **Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al.** Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22(6):696–9.
8. **Roche B, Samuel D.** Liver transplantation in viral hepatitis: prevention of recurrence. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22(6):1153–69.
9. **O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, et al.** Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. J Heaptol 1992;14(1):104–11.
10. **Trautwein C.** Mechanism of graft reinfection, and natural history. Report of the monothematic EASL conference on liver transplanation for viral hepatitis (Paris, France, January 12–14, 2006). J Hepatol 2006; 45(1):127–43.
11. **Buti M, Casstells I, Esteban R.** Prevention of HBV recurrence after liver transplant: The role of combination therapy. Dig Liver Dis 2009;3(4):98–193.
12. **Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al.** Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. Gastroenterology 2007;132(3):931–7.
13. **Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al.** Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology 2002;123(3):719–27.
14. **Samuel D.** The option of liver transplantation for hepatitis B: where are we? Dig Liver Dis 2009;41 Suppl 2:S185–9.
15. **Mas A.** Liver transplantation for hepatitis B virus. Pre-emptive and peri-operative prophylaxis. Dig Liver Dis 2009;41 Suppl 2:S191–4.
16. **Coffin CS, Terrault NA.** Management of hepatitis B in liver transplant recipients. J Viral Hepat 2007;14 Suppl 1:37–44.
17. **Čolić-Cvrlje V, Kocman B, Filipec Kanižaj T, et al.** Viral infections in liver transplantation. Transpl Int 2007;20(Suppl. 2):301. 13th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 15th Congress of the European Transplant Coordinators Organization, Prag, Czech Republic, 2007.
18. **Gane E.** Hepatitis B immunoglobulin immunoprophylaxis for hepatitis B: High, low or no dose? Liver Transpl 2010;16 Suppl 2:S36–S39.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Vesna Čolić-Cvrlje, dr. med.
Klinika za unutarnje bolesti, KB „Merkur", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Zajčeva 19, 10000 Zagreb
E-mail: vesnacoliccvrlje@yahoo.com
telefon: +385 1 2431 393