

TERAPIJA HEPATITISA B NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

TAJANA FILIPEC KANIŽAJ, VESNA ČOLIĆ-CVRLJE, ANNA MRZLJAK i RAJKO OSTOJIĆ¹

Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i ¹Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska

Infekcija hepatitis B virusom (HBV) izaziva cirozu jetre i hepatocelularni karcinom koji su indikacija za ortotopnu transplantaciju jetre (OTJ). Ishod OTJ ovisi o prevenciji HBV reinfekcije i recidiva bolesti. U KB Merkur od 692 bolesnika s transplantatom u 30 je izvršena OTJ zbog HBV infekcije. Bolesnici su primali post OTJ imunoprofilaksu HBIGom i liječeni su prije i nakon OTJ lamivudinom, entekavikom, adefovikom, tenofovirom. Svi su bolesnici postignuli HBsAg i HBV DNK negativizaciju, a četvero je bolesnika nakon godinu dana dobilo HBsAg recidiv. Bolesnici nakon OTJ žive od 2 mjeseca do 7 godina. Uvođenjem dugotrajne imunoprofilakse hepatitis B imunoglobulinima i liječenjem učinkovitijim novim antivirusnim lijekovima rizik povratka bolesti smanjen je na <10 %, a dugotrajno preživljavanje istovjetno je kao u bolesnika transplantiranih zbog drugih indikacija. Zbog dugotrajnosti liječenja imunoprofilaksom i visokih troškova postavljaju se novi kriteriji za kraće liječenje HBIG-om, uvođenjem potentnih analoga nukleos(t)ida prije i nakon transplantacije jetre a prema nalazu viremije tijekom liječenja prije i nakon ortotopne transplantacije jetre.

Ključne riječi: transplantacija jetre, imunoprofilaksa, hepatitis B imunoglobulini, analozi nukleoz(t)ida

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.
KB Merkur
Klinika za unutarnje bolesti
Zajčeva 19
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: tajana_filipec@yahoo.com

UVOD

Infekcija virusom hepatitisa B (HBV) je globalni problem. U svijetu ima 360,000.000 ljudi zaraženih ovim virusom. Virus hepatitisa B uzrokuje akutno i kronično zatajenje jetre, cirozu jetre i hepatocelularni karcinom (HCC), te je uzročnik 500.000 smrtnih slučajeva godišnje (1). Za navedene je oblike bolesti jetre izbor liječenja ortotopna transplantacija jetre (OTJ). U Europi je hepatitis B infekcija indikacija za OTJ u 10 % slučajeva. Do devedesetih godina transplantaciju jetre kod HBV infekcije nije se činilo zbog velike postoperativne smrtnosti. Naime, nakon transplantacije jetre dolazi do univerzalne reinfekcije virusom i razvoja specifičnog fulminantnog kolestatskog fibrozirajućeg hepatitisa i zatajenja presatka sa smrtnim ishodom. Uvođenjem imunoprofilakse HBIG-om (specifičnim antiHBsIgG imunoglobulinom) pristup odnosno postoperativni tok tih bolesnika u potpunosti je izmijenjen.

HBIG je poliklonalno antitijelo protiv HBSAg-a dobiveno iz ljudske plazme. HBIG prevenira infekciju hepatocita vežući i neutralizirajući cirkulirajuće virione i najvjerojatnije utječe na lizu inficirane stanice, te unu-

tar jetre prevenira infekciju stanica i smanjuje sekreciju HbsAg-a i viriona djelujući na endocitozu u hepatocitu (2). U transplantiranom presatku može odmah doći do reinfekcije cirkulirajućim virusom ili virusom iz ekstrahepatalnog sijela. Prva studija imunoprofilaksom HBIG-om kod ortotopne transplantacije jetre u bolesnika s kroničnim B hepatitisom (HBV) objavljena je 1993. g. kada je HBV recidivirao u 36 % bolesnika za razliku od prijašnjih >75 %, a produljen je i život presatka (3). Od tada se HBIG rutinski upotrebljava u svih bolesnika s HBV infekcijom i indikacijom za transplantaciju jetre. Bolesnicima se anhepatalno aplicira intravenski 10.000 i.j. HBIG-a, te potom 7 dana svaki dan po 10.000 i.j. i.v. održavajući titar antiHBs antitijela do 500 IU/L u prvih 3 do 5 mjeseci odnosno do 100 IU/L kontinuirano. Međutim, doza imunoprofilakse pokazala se ovisnom o replikaciji odnosno jačini viremije HBV DNK prije transplantacije jetre kao i o pred-transplantacijskom liječenju različitim analogima nukleoz(t)ida koji izazivaju rezistenciju. Kako se radi o multiplim čimbenicima koji utječu na ishod transplantacije jetre u bolesnika s kroničnim HBV hepatitisom za sada nema opće prihvaćenog algoritma za profilaksu i imunoprofilaksu i liječenje se mora prilagoditi individualno svakom bolesniku.

BOLESNICI I METODE

U KB Merkur u Zagrebu od 1999. g. do travnja 2013. godine učinjeno je 692 OTJ različitih indikacija. Trideset bolesnika transplantirano je zbog bolesti jetre izazvane HBV-om u razdoblju od svibnja 2007. do veljače 2013. godine (6 žena i 24 muškarca). U svih je bolesnika prije OTJ učinjeno serološko testiranje na HAV, HBV i HCV (CMIA- Abbott) te molekularno testiranje na HBV i HCV (PCR u stvarnom vremenu, Roche Diagnostics, SAD). Status na listi čekanja za OTJ određen je prema MELD-u (engl. *Model for End stage Liver Disease*), dok su bolesnici s HCC-om prema sustavu Eurotransplanta pripadali skupini tzv. standardne iznimke (SE, engl. *Standard Exception*) i imali 22 dodatna boda.

Svi KHB bolesnici su u anhepatalnoj fazi transplantacije jetre dobili 10.000 i.j. HBIG svaki dan intravenski. Bolesnici koji su prije OTJ bili HBV DNK pozitivni dobivali su idućih 7 dana 10.000 i.j. HBIG-a intravenski, a oni HBV DNK negativni su prije OTJ dobivali 2.000-5.000 i.j. intravenski. Posttransplantacijski je u svih bolesnika kontroliran broj kopija HBV DNK, titar anti-HBs 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). Bolesnici primaju dvojni imunosupresivnu terapiju inhibitorima kalcineurina, ciklosporina ili takrolimusa i mikofenolat mofetila (80 % bolesnika prima imunosupresiju takrolimusom). Njihova koncentracija određuje se u serumu (CMIA, EMIT). Kortikosteroidi se daju do 3 mjeseca nakon transplantacije jetre. Bolesnici su praćeni od 2 mjeseca do 7 godina.

REZULTATI

Transplantat je dobilo 30 bolesnika s hepatitis B infekcijom, a jedna bolesnica je imala HBV/HCV koinfekciju. Tri bolesnika imala su fulminantni akutni B hepatitis. Od njih 30, 23 su bolesnika imala cirozu jetre. Prije transplantacije jetre 20 bolesnika bilo je HBsAg i HBV DNK pozitivno. Sedam bolesnika prije transplantacije jetre bilo je HBsAg pozitivno, a HBV DNK negativno. U 7 bolesnika ustanovljen je HCC pretransplantacijski (dvoje je bilo HBsAg pozitivno a HBV DNK negativno, a u ostalih 5 bila je prisutna replikacija virusa). U dvojice bolesnika s HCC-om pretransplantacijski je učinjena resekcija HCC-a. Svi su bolesnici anhepatalno dobili 10.000 i.j. HBIG-a, oni s većom viremijom ($> 10^5$) 10.000 i.j. svaki dan narednih 7 dana. Bolesnici bez viremije i viremijom $< 10^4$ primili su 2.500-5000 i.j. tijekom 7 dana. Dva bolesnika s akutnim fulminantnim

HBV hepatitisom preminula su peti, odnosno sedmi dan nakon transplantacije jetre zbog komplikacija izazvanih hemoraškom dijatezom i MOF-om (multiorganskim zatajenjem). Jedan bolesnik preminuo je godinu dan nakon transplantacije jetre od akutnog infarkta miokarda nakon koronarografije.

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 antitijela održavao se imunoprofilaksom HBIGa intravenski od 200-500 IU/L antiHBs u prvih 4-5 mjeseci nakon OTJ u pretransplantacijski HBV DNK pozitivnih bolesnika, odnosno $\geq 150-200$ IU/L antiHBs u prije OTJ HBV DNK negativnih bolesnika. U daljnjem toku nakon transplantacije titar anti HBs održava se imunoprofilaksom na 50-100 IU/L anti HBs. Bolesnici primaju HBIG intravenski po sistemu *on demand* (na traženje) prema nalazu titra anti-HBs pri redovitoj kontroli, a ne kontinuirano u određenim vremenskim razmacima i istim dozama. Svi bolesnici trajno uzimaju lamivudin 100 mg/dan, jedna bolesnica entekavir 1 mg/dan, jedna bolesnica adefovir dipivoxil 10 mg, 2 bolesnika tenofovir 245 mg/dan. Četiri bolesnika zadobila su reinfekciju odnosno recidiv hepatitisa B virusa i ponovno stekli HBsAg u serumu godinu dana nakon transplantacije jetre. Dva bolesnika koji su godinu dana nakon transplantacije jetre zadobili HBsAg recidiv imala su prije OLT resekciju hepatocelularnog karcinoma. Godinu dana nakon OTJ ustanovljena je u jednog bolesnika metastaza hepatocelularnog karcinoma u miškulaturi prednjeg zida toraksa. Za sada nema više metastaza HCC-a (4). Drugi je bolesnik zadobio metastazu HCC-a desne nadbubrežne žlijezde i jetre koje su kirurški odstranjene. Bolesnik je razvio i metastaze na plućima te prima terapiju sorafenibom tijekom dviju godina uz regresiju lokalnog nalaza. Metastaze HCC-a razvila je i bolesnica koja nije prije OTJ operirana. Kod nje terapija sorafenibom nije imala učinka te se metastaze jetre tretiraju TACE-om (transarterijalna kemoembolizacija). Bolesnici koja je podvrgnuta transplantaciji jetre zbog HBV/HCV koinfekcije učinjena je retransplantacija jetre dvije godine nakon transplantacije, ali zbog kronične bolesti jetre uzrokovane recidivom HCV infekcije. Ona je prije prve transplantacije jetre bila HBsAg pozitivna, HBV DNK negativna, ali antiHCV i HCV RNA pozitivna. Nakon transplantacije jetre primala je imunoprofilaksu HBIG-om, lamivudin 100 mg 1 tbl i postala je HBsAg negativna. Međutim, zadobila je ponovno 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. Dvije godine nakon retransplan-

tacije jetre ima histološki recidiv hepatitis C virusa te je predviđena za antivirusnu terapiju pegiliranim interferonom i ribavirinom. Ni u jednog bolesnika nije posttransplantacijski došlo do akutnog staničnog odbacivanja. Svih 27 bolesnika s transplantatom žive 1 mjesec do 7 godina života bez drugih komplikacija.

RASPRAVA

Već je 1998. g. pokazano da u bolesnika koji su preoperativno primali lamivudin, a postoperativno kombinaciju lamivudinom i HBIG-om nakon jednogodišnjeg praćenja nije došlo do recidiva HBV infekcije (5). Dvojna profilaksa lamivudinom i imunoprofilaksa HBIG-om od tada je postala rutinskom i standardnom profilaksom u transplantaciji bolesnika inficiranih HBV-om (6-9). Međutim, terapija lamivudinom pokazala se ograničavajućom zbog razvoja rezistencije kako prije tako i poslije OTJ. Uvođenjem novih lijekova analoga nukleoz(t)ida, osobito adefovira, nastojala se smanjiti mogućnost proboja virusa i recidiva bolesti u presatku. U takvih bolesnika koji su primali pretransplantacijski dvojni terapiju lamivudin-adefovira te posttransplantacijski imunoprofilaksu HBIG-om nije došlo do recidiva praćenjem i nakon 19 mjeseci (10-12). Međutim, unatoč takvim rezultatima adefovir dipivoksil ne smatra se zbog slabije antivirusne aktivnosti i razvoja rezistencije te nefrotoksičnosti lijekom izbora za bolesnike s kroničnim HBV-om u kojih je indicirana OTJ.

Danas raspoložemo moćnim antivirusnim analogima nukleoz(t)ida entekavirom i tenofovirom na koje se rijetko razvija rezistencija virusa. Najvažnije je u liječenju bolesnika s KHB u kojih se planira OTJ još pretransplantacijski postići supresiju replikacije HBV odnosno negativizaciju te se antivirusno liječenje započinje u pretransplantacijskom razdoblju. Nažalost, veoma su rijetke publicirane studije o takvom pretransplantacijskom liječenju, iako je pokazano u studiji Liawa i sur. da je pretransplantacijskim liječenjem dekompenzirane ciroze jetre tenofovirom tijekom 48 tjedana prije transplantacije došlo do pada kopija HBV DNK <400 IU/mL u 70,5 % bolesnika, tenofovir emtricitabinom u 97,8 % bolesnika, entekavirom u 72,7 % bolesnika (12). To ukazuje na vodeću ulogu tenofovira i entekavira u pretransplantacijskom liječenju.

Studije o dugotrajnijem posttransplantacijskom liječenju uz imunoprofilaksu HBIG-om još nisu dostupne. Potrebno je napomenuti da kod liječenja tenofovirom valja voditi računa o njegovoj nefrotoksičnosti, utjecaju na gustoću kostiju, dok entekavir može izazvati laktičnu acidozu (13-15).

Imunoprofilaksa HBIG-om u visokim dozama neposredno postoperativno i doživotno uz antivirusnu terapiju analogima nukleoz(t)ida izvanredno je skupa te se razmatraju strategije profilakse u smislu davanja manjih doza HBIGa intravenski ili intramuskularno, uklanjanje imunoprofilakse HBIG-om nakon godinu dana, odnosno terapija bez imunoprofilakse HBIG-om. Za sada nema definiranih stavova, ali su profilirane skupine bolesnika kojima se odgovarajućom a jeftinijom terapijom može spriječiti recidiv HBV infekcije nakon OTJ.

Osnovni princip pretransplantacijske te posttransplantacijske profilakse i imunoprofilakse HBIG-om ovisi o HBV DNK replikaciji prije OTJ. Praćenje postignute zaštite određivanjem titra antiHBs antitijela nakon OTJ ovisi o načinu primjene imunoprofilakse HBIG-om. HBIG se može davati u određenim vremenskim intervalima neovisno o postignutom titru antiHBs antitijela ili na traženje (*on demand*) prema već postignutom titru. Takvim se načinom želi maksimalno smanjiti troškove imunoprofilakse, što je već postignuto intramuskularnim davanjem prema nalazu antiHBs titra. Već manje doze intramuskularnog HBIG-a 400-800 i.j. tijekom 7 dana postoperativno i potom jednom mjesečno uz lamivudin prije i poslije OTJ umanjilo je HBV recidiv na 4 % nakon 5 godina uz izrazito smanjenje troškova (8). Prediktivni čimbenik za recidiv bila je viremija >10⁶ kopija HBV DNK/mL.

Danas kada imamo na dispoziciji moćnije antivirusne lijekove smatra se da se nakon anhepatalnog i poslije-transplantacijskog sedmodnevnog davanja većih doza HBIG-a (10.000 i.j. anhepatalno, te 2500 i.j. do 10.000 i.j. nakon OTJ 7 dana) titar antiHBs može održavati u vrijednostima od 50-100 IU/L (7,8).

Još uvijek ostaju kontroverzni odgovori na dva niže u tekstu navedena pitanja.

Kada prekinuti imunoprofilaksu HBIG-om, odnosno treba li uopće primijeniti imunoprofilaksu? U 9 objavljenih studija (od kojih samo tri randomizirane) a koje su rezultati i iskustva pojedinačnih centara i u kojih se imunoprofilaksa prekidala nakon 18 mjeseci, 73 % do 100 % bolesnika bilo je pretransplantacijski HBV DNK negativno. Tako su Butti i sur. kod 29 pretransplantacijski HBV DNK negativnih bolesnika prekinuli HBIG i.m. imunoprofilaksu nakon mjesec dana, te se u 3/20 bolesnika nakon 23-48 mjeseci nakon transplantacije unatoč monoterapije lamivudinom razvio recidiv (16). Zanimljiva je također randomizirana studija Tepermana i sur. koji su 37 pretransplantacijski HBV DNK negativnih bolesnika liječili tenofovirom + emtricitabinom. 19 bolesnika primalo je HBIG kontinuirano i.m. a ostalih 18 bolesnika HBIG samo 24 tjedna. U toj je skupini samo u jednog bolesnika doš-

lo do prolazne viremije (17). U svim sličnim studijama recidiv HBV-a nije se javljao 1-2 godine nakon preki- da HBIG-a, a daljnjim praćenjem broj recidiva bio je u porastu. Potrebno je naglasiti da se recidivom smatra prisustvo HbsAg- a u serumu i kontinuirano prisutna HBV DNK. Samo takvi bolesnici imaju rizik razvoja kroničnog HBV hepatitisa.

S obzirom na navedene rezultate postavlja se drugo pi- tanje: *liječenje bez imunoprofilakse HBIG-om?* Ponajpri- je je neophodno postići negativizaciju HBV DNK pre- transplantacijski jer je viremija najodlučniji prediktor za recidiv HBV-a. U tu svrhu upotrebljavaju se navede- ni potentni analogi nukleoz(t)ida entekavir i tenofovir. U do sada objavljenim studijama bez upotrebe imuno- profilakse HBIG-om u skupini od 56 bolesnika 17 je prije OTJ liječeno lamivudinom+adefovinom, 25 ente- kavinom, 8 tenofovirom, 2 entekavinom+tenofovirom. Takvom terapijom je u 47/56 postignut pad HBV DNK <2.000 IU/mL. Nakon OTJ nisu primali HBIG i nakon 20 mjeseci bili su HBV DNK negativni. U drugoj sku- pini bolesnika koji su bili na monoterapiji entekavi- rom, 26 % je bilo HBV DNK pozitivno od OTJ. Nakon godinu dana, 90 % bolesnika bilo je HbsAg negativno. U ovoj studiji naglasak je bio na kvantitativnom mjere- nju HbsAg-a koji se takođe pokazao prediktivnim fak- torom (18,19).

Najosjetljiviji pokazatelj recidiva HBV-a je prisustvo intrahepatičke HBV DNK i cccDNK. Lenci i sur. pro- veli su ispitivanje u 30 bolesnika u kojih su prekinu- li profilaksu antivirusnim lijekovima i imunoprofilak- su HBIG-om nakon tri godine, a koji su bili kod OTJ HBV DNK i HBeAg negativni (20). Tokom profilaktič- nog liječenja histološki je utvrđivana cccDNK. Pet od 25 je nakon prekida razvilo recidiv, bili su HBV DNK pozitivni u tkivu, a samo 1 cccDNK pozitivan što je ve- oma zadovoljavajuće (20). Ispitivanje je pokazalo po- trebu dugotrajnog i brojnog histološkog praćenja, ali navedeno testiranje nije standardizirano i uvedeno u komercijalnu upotrebu. Svakako treba naglasiti da se imunoprofilaksa HBIG-om ne izostavlja u visoko ri- zičnih bolesnika (npr. s infekcijom HIV-om), te u bo- lesnika s HCC-om. Također je potrebno voditi računa o mogućem razvoju rezistencije na HBIG, pojavu mu- tacije "a" determinante HBV površinskog proteina koji onemogućuje vezanje HBIG-a.

S gledišta posttransplantacijskog liječenja HBV-a vrlo je važno ukazati da je veliki postotak donora u Europi bio u kontaktu s HBV-om, ali njihov rizik za primaoca nije nigdje uračunat kroz DRI (engl. *donor risk index*) te ni u Eurotransplantu (21). Unatoč nedostatku bilje- ga aktivne HBV infekcije donora, primaoci antiHbc pozitivnih mogu zadobiti cccDNK i pre-genomičku RNA u jezgri hepatocita s reaktivacijom HBV infekci- je. HBcAb antitijela-pozitivni donori imaju mogućnost

prijenosa HBV infekcije u HBsAg negativnog prima- oca, što ovisi i o HBV statusu primaoca jetre. Pojedi- ne studije su pokazale da primaoci antiHbc pozitivnog donora imaju kraće preživljavanje presatka (22). Zbog preveniranja reaktivacije većina centara u svijetu daje imunoprofilaksu HBIG-om uz analoge nukleoz(t)ida uglavnom doživotno (23,24). Iako se smatra da se an- tiHBs pozitivni presadak može sa sigurnošću primije- niti HBsAg pozitivnom primaocu ili anti HBs pozitiv- nom, te antiHBs i antiHbc pozitivnom primaocu, ni u takvih se primalaca ne zanemaruje određena profilak- sa (25,26).

Sve studije preporučuju neodgodivu potrebu utvrđiva- nja međunarodnog algoritma profilakse kod primjene antiHbc pozitivnih donora.

ZAKLJUČAK

Uvođenjem medikamentne antivirusne i imunoprofi- lakse HBIG-om za transplantaciju jetre u bolesnika s KHB virusom postignut je veliki napredak u preživ- ljanju bolesnika i presatka. Posttransplantacijsko li- ječenje i profilaksu kod tih bolesnika neophodno je kreirati individualno uzimajući u obzir sve relevantne čimbenike koji imaju utjecaj na uspjeh terapije (27,28). Valja voditi računa o eventualnoj rezistenciji na uvede- ne analoge nukleoz(t)ida i vrstu kombinirane terapi- je. Pri tome treba nastojati uvesti potentne antivirusne lijekove koji ne izazivaju rezistenciju, ali uzeti u obzir i njihovu toksičnost. Treba nastojati smanjiti odnosno negativizirati viremiju HBV DNK, jer je pretransplan- tacijska viremija prediktivni čimbenik za posttran- splantacijski uspjeh kao i kvantitativni nalaz HBsAg-a. U bolesnika s niskom ili negativnom viremijom uz po- tentne antivirusne lijekove može se sa sigurnošću skra- titi razdoblje imunoprofilakse HBIG-om. U bolesnika s visokom viremijom, rezistencijom na lijekove, prisu- stvom HCC-a, infekcijom HIV-om i HDV-om imuno- profilaksa HBIG-om mora se prolongirati. Za sada se ne preporuča profilaksa bez imunoprofilakse HBIG- om, dok se ne objave rezultati randomiziranih studija s dugotrajnim praćenjem svih navedenih čimbenika u tih specifičnih bolesnika (29-32).

PREPORUKE

PREVENCIJA RECIDIVA HEPATITISA B NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

1. Pretransplantacijsko liječenje:
 - a. Sve bolesnike s hepatitisom B (sa ili bez HCC-a) potrebno je liječiti analogima nukleoz(t)ida, a in-

- terferonom se mogu liječiti bolesnici s cirozom Child A (sa ili bez HCC-a). Negativizacijom ili smanjenjem viremije prije OTJ smanjuje se mogućnost recidiva HBV nakon OTJ.
- b. Terapija: lamivudin 100 mg 1tbl/dan, telbivudin 600 mg 1 tbl/ dan, tenofovir 300 mg 1tbl/dan, entecavir 0,5 mg ili 1 mg 1tbl/dan, tenofovir emtricitabine 300 mg 1 tbl dan, adefovir dipivoxil 10 mg/dan.
 - c. Preporuča se terapiju prije OTJ započeti odmah analogima nukleoz(t) ida i to tenofovirom ili entekavirom, jer se ona nastavlja kontinuirano posttransplantacijski čime se izbjegava rezistencija.
2. Imunoprofilaksa HBIG-om (specifični antiHBs IgG):
- a. Intraoperativno, u anhepatalnoj fazi aplicira se 10.000 i.j.HBIG intravenski svim bolesnicima.
 - b. Prvih 7 dana nakon OTJ HBIG se daje ovisno o replikaciji virusa:
 - i. HBV DNK $\geq 10^5$ kopija/mL prije OTJ = u prvih 7 postoperativnih dana daje se 5.000-10.000 i.j HBIG i.v./dan
 - ii. HBV DNK negativna ili $< 10^5$ kopija/mL prije OTJ = u prvih 7 postoperativnih dana daje se 2.500 i.j. HBIG i.v./dan
 - c. Postoperativna kontrola titra antiHBs antitijela čini se svakih 30 dana prvih 6 mjeseci.
 - d. Kod visoko replikativnih prije OTJ titar antiHBs održava se na ≥ 500 IU/L prva tri mjeseca, a potom kontinuirano antiHBs ≥ 100 IU/L.
 - e. HBIG se daje ili prema titru anti HBs (*on demand*) ili kontinuirano 1.000-2.000 i.j. mjesečno. HBIG se može posttransplantacijski davati i intramuskularno 400-800 i.j. tjedno ili mjesečno također ovisno o antiHBs titru u bolesnika.
 - f. Kod dvojne imunoprofilakse nakon OTJ (HBIG i NA), osobito ako se liječi tenofovirom ili entekavirom, titar antiHBs 50-100 IU/L štiti od recidiva HBV-a.
 - g. Recidiv HBV-a dijagnosticira se nalazom pozitivnog HBsAg u serumu uz negativnu HBV DNK. Tada je odmah potrebno dati višu dozu HBIG-a.
3. Imunoprofilaksa HBIG-om uz analoge nukleoz(t) ida.
- a. Preporuča se u svih KHB bolesnika s transplantatom.
 - b. Prestanak imunoprofilakse HBIG-om preporuča se samo u bolesnika koji su pretransplantacijski bili HBV DNK negativni odnosno imali nisku viremiju. HBV se nalazi u jetri ekstrahepatalno i uvijek se može reaktivirati te je u svih bolesnika neophodna doživotna profilaksa odnosno terapija.

4. U slučaju recidiva HBV nakon OTJ ne daje se interferon.
5. Vrsta imunosupresije ne utječe na recidiv i preživljavanje presatka. Ako se razvije recidiv HBV infekcije s progresivnom fibrozom, indicirana je retransplantacija.

L I T E R A T U R A

1. World Health Organisation www.who.int
2. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globuline to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32: 1189-95.
3. Samuel D, Muller R, Alexander G i sur. Liver Transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 27: 213-22.
4. Mrzljak A, Kardum-Skelin I, Blašković D, Škegro D, Jadrijević S, Čolić-Cvrlje V. Presadba hepatocelularnog karcinoma uzduž bioptičkog kanala igle nakon transplantacije jetre. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 189-95.
5. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ i sur. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globuline. *Hepatology* 1998; 28: 585-9.
6. Angus PW, Mc Caughan GW, Gane EJ i sur. Combination low dose hepatitis B immune globuline and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-33.
7. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and a American perspective. *Liver Transpl* 2005; 11: 716-32.
8. Gane EJ, Angus PW i sur. Lamivudine plus low dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132: 931-7.
9. Bradarić N. Profilaksa i liječenje hepatitisa B nakon transplantacije jetre *Acta Med Croatica* 2005; 59: 433-41.
10. Schiff e, Lai C-L, Hadziyannis S i sur. Adefovir dipivoxil for waitlisted and post-liver transplantation patients with lamivudine resistant hepatitis B. Final long term results. *Hepatology* 2007; 13: 349-60.
11. Lo CM, Lui CL, Lau GK i sur. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine. *Liver Transpl* 2005; 11: 807-13.
12. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI i sur. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008; 48: 1460-6.
13. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM i sur. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-72.
14. Choudhary NS, Tomar M, Chawla YK i sur. Hepatic osteodystrophy is common in patient with noncholestatic liver disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3323-7.

15. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP i sur. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009; 50: 2001-6.
16. Butti M, Mas A, Prieto M i sur. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globuline (HBIG) and lamivudine with long term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 811-7.
17. Teperman LSJ, Poordad F, Schianot i sur. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir DF plus /minus HBIG withdrawal in prevention of chronic hepatitis B recurrence post-liver transplantation: 48 week results. Abstract presented at American Transplant Congress, Philadelphia, 2011.
18. Wadhawan MGS, Vij V i sur. Living related liver transplant (LRLT) in HBV DNA negative cirrhosis without hepatitis B immune globulin (HBIG). *Hepatol Int* 2011; 5: 38.
19. Fung J, Cheung C, Chan SC i sur. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 141: 1212-9.
20. Lenci I, Tisone G, Di Paolo D i sur. Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol* 2011; 55: 587-93.
21. Braat AE, Blok JJ, Puter H i sur. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET:DRI. *Am J Transplant* 2012; 12: 2789-96.
22. Angelico M, Nardi A, Marianelli T i sur. Hepatitis B core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: Evidence from the liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013; 58: 715-23.
23. Cholongitas E, Papatheodoridis GG, Burrouhs AK. Liver grafts from anti hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52: 272-9.
24. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors; a systematic review. *Liver Transpl* 2010; 10: 300-7.
25. Hui CK, Law E, Wu H i sur. Fibrosis progression in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B co-infection. *J Clin Virol* 2006; 35: 185-92.
26. Shgen CL, Jon IH, Said A. Risk of the novo hepatitis in liver recipients from hepatitis B-core antibody positive grafts-a systematic analysis. *Clin Transplant* 2011; 25: 243-9.
27. Marzano A, Marengo P, Andreone P i sur. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous or intramuscular hepatitis B immunoglobulins in prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation. *Minerva Med* 2010; 101: 373-83.
28. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56: 1189-97.
29. Colic-Cvrlje V, Kocman B, Filipec-Kanižaj T i sur. Viral infections in liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 301: A850.
30. Čolić-Cvrlje V, Filipec Kanižaj T, Mrzljak A i sur. Transplantacija jetre kod hepatitisa B infekcije. *Medix* 2011; 92/93: 244-7.
31. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis Against and Prevention of Recurrent Viral Hepatitis After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 514-23.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.

S U M M A R Y

LIVER TRANSPLANTATION IN HEPATITIS B VIRAL INFECTION

T. FILIPEC KANIŽAJ, V. ČOLIĆ-CVRLJE, A. MRZLJAK and R. OSTOJIĆ¹

Merkur University Hospital, University of Zagreb, School of Medicine, Clinical Department of Internal Medicine and ¹Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia

Hepatitis B infection (HBV) causes liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma that are indications for orthotopic liver transplantation (OLT). The outcome of OLT depends on the prevention of HBV reinfection and disease relapses. Out of 692 liver transplantations performed at Merkur University Hospital, 30 were done for HBV infection. These patients were treated with HBIG post OLT and lamivudine, entecavir, adefovir, tenofovir prior and post OLT. All patients became HBsAg and HBV DNA negative but four of them became HbsAg positive one year post OLT. The patients survived for 2 months to 7 years post OLT. With the introduction of HBIG immunoprophylaxis and new efficient antiviral treatment, the risk of relapse is only <10%, and survival is the same as in other indications for OLT. Because of the high cost and long-term treatment, efforts have been made to prevent recurrent HBV disease by using the schedules according to pre- and post-transplant HBV viremia and introducing the new potent antiviral analogues nucleos(t)ides.

Key words: liver transplantation, HBV immunoprophylaxis, hepatitis B immunoglobulin, nucleos(t)ide analogues