

TERAPIJA HCV INFEKCIJE 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

Recidiv HCV infekcije nakon transplantacije jetre univerzalna je pojava povezana s učestalijim morbiditetom i mortalitetom bolesnika te gubicima presatka. Za razliku od imunokompetentnih bolesnika, HCV infekcija u imunosuprimiranih bolesnika s transplantiranom jetrom uglavnom ima ubrzani tijek. Akutni hepatitis pojavljuje se u 75 % bolesnika u prvih 6 mjeseci od transplantacije. Do 5. godine nakon transplantacije više od 80 % HCV inficiranih bolesnika razvije znakove kroničnog oštećenja presatka, a 30 % cirozu. Odabir kalcineurinskog inhibitora nije se pokazao ključnim u analizi rizika histoloških znakova recidiva bolesti kao niti učestalosti pojave akutnog odbacivanja. Kumulativna ekspozicija kortikosteroidima povezana je sa značajno većim mortalitetom bolesnika, višom razinom viremije i težim oblicima histoloških promjena presatka.

Uspješno liječenje HCV infekcije povezano je s povoljnim učinkom na preživljenje presatka i primatelja. Prema nalazima objavljenih studija kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom preporuča se provesti kod bolesnika s histološki potvrđenim recidivom HCV infekcije. Razlog tome je mnogostruk: 1) recidiv HCV infekcije najčešće se pogoršava nakon prve godine od transplantacije, 2) odnos pogodnosti i rizika za terapiju je optimalan jer je to ujedno i vrijeme manje učestalosti epizoda odbacivanja, funkcija presatka je bolja, a razina primjenjene imunosupresivne terapije niža. Postignuti SVR kombiniranom terapijom u randomiziranim studijama na bolesnicima s histološki dokazanom bolesti iznosi 33 % do 42 %. Potencijalni faktori koji utječu na niži SVR su: 1) genotip 1; 2) visoka razina viremije; 3) nepovoljan pred-transplantacijski odgovor na terapiju i 4) nuspojave antiviralnih lijekova. Otvoreno je pitanje rutinske primjene faktora rasta i učinaka pojedinih imunosupresivnih lijekova. U terapiji se primjenjuje pegilirani interferon alfa u standardnoj dozi i ribavirin. Zbog često prisutne bubrežne insuficijencije terapiju ribavirinom započinje se u reduciranim dozama (prema klirensu kreatinina) uz postupno povišenje doze. Terapija se provodi tokom 48 tjedana neovisno o genotipu virusa i povezana je većim rizikom komplikacija i nuspojava nego kod bolesnika koji nisu dobili transplantat.

Ključne riječi: HCV infekcija, transplantacija jetre, antivirusna terapija.

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

UVOD

Kronična bolest jetre uzrokovana virusom hepatitisa C (HCV), uz alkoholnu bolest, vodeća je indikacija za transplantaciju jetre. Udio bolesnika s transplantatom s HCV infekcijom u svijetu iznosi do 50 %. U Hrvatskoj godišnje transplantat dobije oko 130 bolesnika od čega prosječno 20 % s HCV infekcijom. Četvrtina hrvatskih bolesnika koji su dobili transplantat zbog HCV ili HBV infekcije u trenutku transplantacije ima razvijen hepatocelularni karcinom (HCC). U narednom vremenu očekuje se dalji porast bolesnika s

HCV infekcijom, a podjednako i broj bolesnika s hepatocelularnim karcinomom (1-3). Transplantacija jetre u HCV pozitivnih bolesnika s razvojem komplikacija jedan je od najvećih izazova transplantacijske medicine. Reinfekcija HCV virusom javlja se u gotovo svih bolesnika s prisutnom viremijom u vrijeme transplantacije. Težina recidiva bolesti i progresija bolesti do ponovnog razvoja ciroze izuzetno su varijabilni, često ubrzani i ovisi o mnoštvu faktora od strane domaćina i virusa. Optimalna antiviralna terapija i pravi trenutak početka liječenja još su uvijek predmetom intenzivnih istraživanja.

PREGLED

Prirodni tijek HCV infekcije nakon transplantacije jetre

Nakon transplantacije jetre povišenje jetrenih nalaza u kombinaciji s dokazom HCV RNA u serumu usmjeravaju diferencijalnu diagnostiku bolesti presatka prema recidivu HCV hepatitisa, koji je, međutim, moguće samo histološki dokazati. Važno je znati da je reinfekcija presatka u bolesnika s prisutnom HCV viremijom u peritransplantacijskom razdoblju univerzalna pojava. Sam proces započinje već tokom inicijalne reperfuzije presatka. Izvor reinfekcije je cirkulirajući HCV u krvi. Ekstrahepatička mjesta replikacije također doprinose reinfekciji. Kratko nakon transplantacije dolazi do inicijalnog pada razine HCV RNK, nakon tog vremena ona kontinuirano raste i doseže maksimum u prva 3 mjeseca, dok je unutar prve godine 10-struko viša u odnosu na razinu prije transplantacije. Histološki je moguće razlikovati tri faze HCV reinfekcije. Tijekom inicijalne faze (otprilike 0-2 mjeseci nakon transplantacije) teško je utvrditi razliku između oštećenja presatka recidivom HCV infekcije u odnosu na druge osnovne bolesti presatka (npr. ostatnog reperfuzijskog oštećenja ili akutnog odbacivanja). Histološki znakovi recidiva HCV hepatitisa u toj fazi mogu se prezentirati u obliku baloniranja hepatocita, acidofilnih tjelešaca, povećane mitotske aktivnosti ili početnog nakupljanja masti. U drugoj fazi HCV reinfekcije (2-6 mjeseci nakon transplantacije) javljaju se karakteristične promjene za akutni hepatitis u obliku uglavnom blage upale aktivnosti smještene osobito u jetrenim režnjićima. Nailazi se na blaže promjene arhitekture režnjića, baloniranje hepatocita, acidofilna tjelešca i izražene Kupfferove stanice, te je ponekad moguće dokazati sinusoidalnu i blažu portalnu limfocitozu. Treća faza bolesti (>6 mjeseci nakon transplantacije) obilježena je progresijom oštećenja parenhima. U toj fazi promjene odgovaraju promjenama tipičnima za kronični hepatitis u populaciji bez transplantata. Predominantno nalaze se mononuklearni upalni infiltrati u portalnim prostorima uz formiranje limfnih folikula, fokalna upala žučnih vodova, interface hepatitis te dodatno makrovezikulato nakupljanje masti i fokalna acidofilna tjelešca.

Razina viremije nakon transplantacije slabo korelira s patohistološkom prezentacijom bolesti (4). Iako je tijekom post-transplantacijskog recidiva hepatitisa C varijabilan, uočeno je da je progresija bolesti često brža i teža nego u populaciji bez transplantata.

Rekurentna infekcija može se prezentirati u svojoj akutnoj ili kroničnoj formi. U kroničnoj formi razlikuju se dva oblika a) tipični kronični hepatitis ili b) fibrozirajući kolestatski hepatitis. Fibrozirajući kolestatski hepatitis zaseban je entitet karakteriziran visokim vrijednostima bilirubina u serumu (>100 $\mu\text{mol/L}$), naj-

češće praćen visokom HCV viremijom, a histološki baloniranjem hepatocita, blagom upalom, stazom bilirubina i duktalnom proliferacijom. Može se javiti i vrlo rano nakon transplantacije (0,5-3 mjeseci), zahvaća manje od 10 % bolesnika, te dovodi do brzog zatajenja presatka (5-7). Nakon retransplantacije gotovo 2/3 tih bolesnika razvija unutar 2 godine brzo progresivni oblik reinfekcije praćen visokim mortalitetom.

U bolesnika s kroničnom rekurentnom infekcijom u 25-30 % unutar 5 godina od transplantacije doći će do razvoja ciroze presatka. Daljnji tijek bolesti i rizik dekompenzacije također je ubrzan. Medijan vremena do dekompenzacije je 8 mjeseci (dekompenzacija se javlja u 40 % bolesnika tokom godine dana) (8). Preživljenje tih bolesnika znatno je kraće nego u onih bez transplantata. Trogodišnje preživljenje bolesnika s dekompenziranom cirozom je 10 % (u usporedbi s 60 % u imunokompetentnih) (8).

Faktori koji utječu na težinu rekurentne bolesti

Faktori koji utječu na težinu, progresiju rekurentne bolesti i preživljenje bolesnika s transplantatom i hepatitisom C mogu se podijeliti na one povezane s: 1) primateljem, 2) HCV, 3) donorom, te 4) postupkom transplantacijskog liječenja. Važna obilježja domaćina su: imunološki status, prisutni komorbiditeti, genetički faktori, navike i suradljivost bolesnika. Uz obilježja virusa je povezan genotip, polimorfizam IL28B, kvazispecijesi te broj kopija HCV RNK. Neki od faktora donora su: dob, spol, stupanj i vrsta steatoze (mikroili makrovezikularna steatoza), veličina presatka, vrijeme hladne ishemije, HLA-DR podudarnost, tip donora (kadaverični prema živućem donoru). U samom postupku transplantacijskog liječenja značajni su: primjena bolusa kortikosteroida (terapija akutnog staničnog odbacivanja), terapija s OKT3, CMV infekcija, koncentracija imunosupresije i antivirusno liječenje.

Faktori povezani s obilježjima donora. Viša životna dob donora povezana je s bržom progresijom fibroze i učestalijim gubitkom presatka (9). Mehanizam kojim viša dob donora utječe na lošiju prognozu nije objašnjen. Rizik gubitka presatka od donora starijih od 40 godina izrazito se povećava svakom sljedećom dekadom dobi donora (10). Upravo činjenica da se prosječna dob donora povećava s vremenom smatra se jednim od razloga sve nepovoljnijeg tijeka recidiva hepatitisa C infekcije u bolesnika s transplantatom.

Virološki faktori. Visoka razina viremije prije i u vrijeme transplantacije povezana je s težim oblicima rekurentne bolesti i učestalijim gubitkom presatka. U bolesnika s fibrozirajućim kolestatskim hepatitisom ustanovljene su više razine HCV RNK (11). Značenje

genotipa virusa za sada je nedovoljno istraženo iako su kod genotipa 1b i 4 češće ustanovljeni teži oblici recidiva. Visoki titar kopija virusa u prvom tjednu, 4. i 12. mjesecu povezan je s lošijim preživljenjem presatka i primatelja. Podjednako je i pojava citomegalovirusne (CVM) infekcije povezana s težim oblicima rekurentne bolesti (12).

Imunosupresija. Primjena bolusa kortikosteroida i OKT3 rizični su faktori za pojavu težih oblika recidiva hepatitisa C u bolesnika s transplantatom (12). Bolus doze kortikosteroida dovode do višestrukog (4-100 puta) povišenja razine HCV viremije, veće učestalosti akutnog i fibrozirajućeg kolestatskog hepatitisa, rizika ranije pojave recidiva i teže histološke slike hepatitisa (13). Stoga se u većini protokola ne preporuča primjena kortikosteroidnih bolusa i antilimfocitnih lijekova kod blažih oblika akutnog staničnog odbacivanja. Bolusi kortikosteroida i naglo smanjivanje doza kortikosteroida i/ili drugih imunosupresiva u bolesnika s transplantatom i HCV infekcijom pokazali su se pogubnim. Utvrđeno je da primatelji jetre s infekcijom hepatitisom C liječeni kortikosteroidima već zbog jedne epizode odbacivanja imaju trostruko viši mortalitet, a ako je odbacivanje steroid-rezistentno, rizik je povećan čak 5 puta. S druge strane, dugotrajno davanje niskih doza kortikosteroida nije se pokazalo učinkovitim u prevenciji težih oblika recidiva bolesti. Zbog negativnih učinaka kortikosteroida na tijek recidiva hepatitisa C počeli su se primjenjivati imunosupresivni protokoli bez kortikosteroida (engl. *steroid-free*). Iako je meta analizama utvrđena niža incidencija recidiva težih oblika bolesti, protokoli bez steroida nisu još univerzalno prihvaćeni (14-17).

Većinom studija potvrđeno je da se težina reinfekcije ne razlikuje između protokola temeljenih na takrolimusu ili ciklosporinu (18,19). Uočeno je da ukupno viša razina imunosupresije doprinosi pojavi težih oblika recidiva bolesti (20). Utjecaj primjene mikofenolat mofetila na težinu reinfekcije nije se pokazao značajnim u kliničkim studijama (21-23). Podjednaka su iskustva i s indukcijskom terapijom (24,25). Iako je retrospektivnim analizama utvrđen povoljan učinak mTOR inhibitora na progresiju recidiva hepatitisa C za defintivni zaključak potrebne su prospektivne studije (26).

Može se zaključiti da optimalno liječenje bolesnika s transplantatom i hepatitisom C treba biti usmjereno prema: 1) niskoj ukupnoj razini imunosupresije, 2) prevenciji akutnog staničnog odbacivanja (redukcija potrebe za terapiju bolusima kortikosteroida), 3) prevenciji CMV infekcije, 4) liječenju šećerne bolesti i metaboličkog sindroma i 5) liječenju recidiva HCV infekcije.

Podrijetlo presatka. Uloga podrijetla presatka (kadaveričnog ili živog donora) na prognozu težine recidiva

hepatitisa C još je nedovoljno istražena. U monocentričnoj studiji preživljenje bolesnika i histološke promjene presatka podrijetlom od živog donora bili su značajno lošiji u usporedbi s kadaveričnim (27). Nasuprot tome, retrogradnom analizom baze podataka UNOS (engl. *United Network for Organ Sharing*) o 2-godišnjem preživljenju bolesnika i presadaka od kadaveričnih ili živih darivatelja navedena razlika nije potvrđena (28).

Antivirusna terapija. Antivirusna terapija je temelj liječenja bolesnika s transplantatom i recidivom infekcije hepatitisom C. Uspješno liječenje povezano je s povoljnim učinkom na preživljenje presatka i primatelja (29). Definiranje optimalnog vremena početka primjene još je uvijek izazov. Glavni razlog tome je slabija podnošljivost terapije u bolesnika s transplantiranom jetrom. Većina studija fokusira se na početak liječenja koje se podudara s histološkim dokazom bolesti.

Prosječni trajni virusološki odgovor (SVR, engl. *Sustained Viral Response*) u liječenih bolesnika s transplantatom iznosi 30 %. Faktori povezani s povoljnim odgovorom na terapiju su: niski stupanj fibroze na početku terapije, genotip virusa različit od 1, mlađa dob donora i primatelja te suradljivost bolesnika (30).

Predložene su četiri strategije antivirusnog liječenja: 1) pred-transplantacijska antivirusna terapija s ciljem gubitka viremije prije transplantacije; 2) profilaktička post-transplantacijska antivirusna terapija – započeta za vrijeme transplantacije s ciljem preveniranja reinfekcije presatka; 3) preemtivna terapija – u ranom post-transplantacijskom razdoblju (u prvih 8 tjedan prije biokemijskih i histoloških pokazatelja bolesti) te 4) post-transplantacijska antivirusna terapija kod histološki potvrđenog kroničnog hepatitisa.

Pred-transplantacijska antivirusna terapija

Cilj terapije HCV pozitivnih bolesnika s cirozom jetre na listi za transplantaciju jetre je gubitak detektabilne viremije i smanjenje rizika reinfekcije nakon transplantacije jetre. Utječe li samo postizanje redukcije razine viremije na prognozu bolesti nakon transplantacije, nije poznato.

Antiviralno liječenje prije transplantacije jetre preporuča se provesti u bolesnika s cirozom jetre Child A, ako nisu ranije liječeni i ne postoje kontraindikacije. U bolesnika sa Child B cirozom jetre i povoljnim virološkim profilom (genotip 2-3 ili genotip 1 s niskom viremijom) preporuča se razmotriti antivirusno liječenje na individualnoj razini. Potrebno je provesti kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom uz primjenu suportivne terapije (eritropoetinom,

G-CSF) te profilaktičku terapiju norfloksacinom u bolesnika s ascitesom.

U istraživanju Eversona i sur. na 124 bolesnika s cirozom Child A liječenih standardnim interferonom s ribavirinom postignut je ETR (engl. *End of Treatment Response*) u 46 %, a SVR u 24 % bolesnika. Kod bolesnika s nedetektibilnom HCV viremijom u trenutku transplantacije u 80 % bolesnika 6 mjeseci poslije nije bilo znakova reinfekcije (31). U novije vrijeme postoje pokušaji kratkotrajnijih terapija (3-4 mjeseca) prije očekivanog vremena transplantacije. U studiji Carrióna i sur. na 51 bolesniku (81 % genotip 1,45 % Child A) provedeno je liječenje peg-IFN s ribavarinom u prosječnom trajanju 15 tjedana. U 29 % bolesnika postignut je negativan nalaz viremije u vrijeme transplantacije od kojih je 20 % ostalo negativno i nakon postupka (32).

Pred-transplantacijska antivirusna terapija obilježena je s mnogo limitirajućih faktora. Ne preporuča se bolesnicima s Child C cirozom jetre zbog velikog rizika ozbiljnih komplikacija liječenja, a u većine bolesnika radi se i o bolesnicima bez odgovora na ranije liječenje. Zbog nuspojava terapiju je moguće primijeniti samo u polovice bolesnika (33-35).

Odgovor na dvojni terapiju niži je u bolesnika s cirozom jetre, poglavito onih koji već ranije nisu odgovorili na antiviralnu terapiju. Novi antivirusni lijekovi – inhibitori proteaza (telaprevir i boceprevir) mogli bi biti korisni u liječenju bolesnika s kompenziranom cirozom jetre i genotipom 1 u očekivanju transplantacije jetre. Za definitivnu indikaciju potrebno je pričekati rezultate prospektivnih studija (36).

Post-transplantacijska antivirusna terapija

Ciljevi primjene antivirusne terapije nakon transplantacije jetre odnose se na: 1) produženje preživljenja bolesnika i 2) poboljšanje preživljenja presatka (histološki i klinički odgovor sa smanjenjem progresije fibroze, pojave dekompenzacije ciroze jetre i portalne hipertenzije te gubitka presatka).

Profilaktička antivirusna terapija

Rana post-transplantacijska (tzv. profilaktička) antivirusna terapija započinje u vrijeme transplantacije i nastavlja se post-transplantacijski. Bolesnicima s transplantiranom jetrom i HCV infekcijom ordinirana je i pasivna imunoprofilaksa hiperimunim C imunoglobulinom (HClg) s ciljem prevencije re-infekcije. Iako su preliminarni rezultati pasivne imunoprofilakse bili ohrabrujući, recentna istraživanja su dokazala da tera-

pija HClg-om nema značajnog utjecaja na HCV viremiju (35).

Preemptivna terapija

Preemptivna terapija započinje u prvih osam tjedana nakon presađivanja jetre (bez obzira na razinu HCV viremije). Cilj takve terapije je započeti terapiju u trenutku kada je predmnijevana razina viremije niska uz histološki nizak stupanj upalnih promjena i odsutnu fibrozu. Prema iskustvu, navedeni su faktori povezani s boljim terapijskim odgovorom u imunokompetentnih bolesnika. Studije viralne kinetike pokazale su da je razina viremije niska u anhepatalnoj i ranoj post-transplantacijskoj fazi. Razina viremije eksponencijalno raste već u drugom post-transplantacijskom tjednu uz maksimalne razine tokom 3. mjeseca. U ranoj fazi liječenja na uspjeh terapije negativno utječu nuspojave imunosupresiva i niska podnošljivost terapije s obzirom na prisutne post-transplantacijske komplikacije. U tom je razdoblju i rizik odbacivanja najviši. Rezultatima nekoliko studija pokazalo se da u bolesnika liječenih monoterapijom standardnim interferonom i/ili kombiniranom terapijom standardnim interferonom alfa i ribavirinom dolazi do odgođenog razvoja akutnog i/ili kroničnog C hepatitisa u presađenoj jetri. Međutim, navedena vremenska razlika nije statistički značajna. Kombiniranom terapijom pegIFN-om i ribavirinom postiže se SVR u 18-39 % (5-33 % u genotip 1, 14-100 % genotip 2-3) bolesnika (35,37). Kombinirane terapije pegiliranim nasuprot standardnim interferonom (s ribavirinom) pokazale su se učinkovitijim (ETR 22,7 nasuprot 4 %; SVR 18,2 nasuprot 4,5 %). Problem je što uglavnom manje od 41 % bolesnika zadovoljava kriterije za početak terapije, a kod 85 % je potrebna redukcija doze lijekova. U 37 % bolesnika terapija se prekida zbog ozbiljnih nuspojava (33).

Preemptivni pristup liječenju ne može se smatrati strategijom prvog izbora s obzirom na visoki rizik komplikacija te neznačajnu razliku u postignutom SVR u odnosu na post-transplantacijsko liječenje dokazanog recidiva hepatitisa. Primjenom ovog tipa liječenja izdvajaju se bolesnici u kojih je u inicijalnoj evaluaciji zadovoljen kriterij pozitivne procjene podnošenja terapije, a ne kriterij moguće stvarne potrebe. Ovaj pristup nije pogodan za sve bolesnike već samo za one s blažim post-transplantacijskim komplikacijama i u sklopu provođenja kliničkih studija. Preporuča se provoditi kombiniranu terapiju peg-IFN i ribavarinom u bolesnika s očekivanim težim oblikom povrata bolesti: 1) bolesnika s retransplantacijom jetre zbog HCV infekcije, 2) bolesnika s HIV koinfekcijom i 3) bolesnika s presatkom donora starije dobi. Nepovoljna je činjenica da je uspjeh terapije u tim okolnostima najniži.

Post-transplantacijska antivirusna terapija verificiranog hepatitisa C recidiva presatka

Post-transplantacijska antivirusna terapija dokazanog recidiva hepatitisa C najčešće se provodi u bolesnika s histološki dokazanim povratom bolesti u vremenu 6-12 mjeseci nakon transplantacije. Istraživanja su i nadalje usmjerena na otvorena pitanja odabira: 1) optimalnog terapijskog protokola, 2) bolesnika kojeg treba liječiti i 3) optimalnog vremena početka liječenja.

Rezultati objavljenih studija ukazuju na postignuti SVR u 20-50 % bolesnika (prosječno 30 %). Podaci uglavnom dolaze iz retrospektivnih i nekontroliranih studija. U studiji Charltona i sur. učinjena je retrogradna analiza objavljenih radova o učinkovitosti i podnošljivosti antivirusne terapije kod ukupno 484 bolesnika s HCV infekcijom nakon transplantacije jetre (35). Bolesnici su liječeni s tri terapijska protokola: kombinirana antivirusna terapija standardnim interferonom i ribavirinom (253 bolesnika); monoterapija pegiliranim interferonom alfa (94 bolesnika); kombinirana terapija pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom (137 bolesnika). U sve tri skupine bolesnika ETR je praktički identičan (36 %, 35 %, 34 %), dok je SVR najviši (28 %) u bolesnika liječenih kombiniranom antivirusnom terapijom pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom. U bolesnika liječenih kombiniranom terapijom standardnim interferonom alfa i ribavirinom postignut je u 20 % SVR, a u bolesnika liječenih monoterapijom pegiliranim interferonom alfa u 19 %. U obje skupine bolesnika liječenih kombiniranom antivirusnom terapijom utvrđeno je više nuspojava. Zbog toga je terapija morala biti prekinuta u 50 % bolesnika liječenih standardnim interferonom alfa i ribavirinom te u 46 % bolesnika liječenih kombinacijom pegiliranog interferon alfa i ribavirina. Ograničavajući čimbenici su vrlo često prisutna anemija, trombocitopenija, leukopenija i renalna insuficijencija kao posljedica nuspojava imunosupresivnog i antiviralnog liječenja. U bolesnika tretiranih monoterapijom pegIFN-alfa u 15 % slučajeva liječenje je prekinuto zbog ozbiljnih nuspojava (6,35-44).

Monoterapija standardnim ili pegiliranim interferonom alfa

Rezultati monoterapije standardnim interferonom su razočaravajući. Postignuti ETR i SVR iznose 0-50 % i 0-13 % redom. U studiji Chalasanija i sur. 48-tjednom monoterapijom pegiliranim interferonom alfa postignut je ETR 27 % i SVR 12 %. U dijelu liječenih bolesnika postignut je značajan pad razine HCV viremije i histološkog stupnja aktivnosti. Prekid liječenja zbog ozbiljnih nuspojava bio je potreban u 30 % bolesnika (44).

Kombinirana terapija standardnim ili pegiliranim interferonom alfa s ribavirinom

Općenito u nekontroliranim studijama terapijom interferonom u kombinaciji s ribavirinom postignut je SVR 20-35 %. U kontroliranim usporednim (engl. *head-to-head*) studijama razlika u uspjehu kombinirane terapije ribavirinom i standardnim interferonom u odnosu na pegilirani interferon alfa nije utvrđena. Kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom postignut je SVR 17-45 %. Podnošljivost terapije najveći je izazov u liječenju. U 69-83 % bolesnika potrebna je redukcija doze lijekova te u 6-49 % prekid terapije.

Samuel i sur. proveli su prospektivnu randomiziranu studiju na 52 bolesnika uspoređujući rezultate 48-tjedne terapije standardnim interferonom alfa2b u kombinaciji s ribavirinom nasuprot neliječenju infekcije HCV virusom. Postignut ETR u liječenih bio je 32 %, a SVR 21 %. U 43 % liječenih bolesnika terapija je prekinuta zbog ozbiljnih nuspojava. Kod liječenih uočen je pad histološkog stupnja aktivnosti (METAVIR *score*) u odnosu na neliječene, iako se ta razlika nije pokazala statistički značajnom i nije se zadržala u kontrolnim biopsijama 2 godine nakon završetka liječenja (38).

Berenguer i sur. evaluirali su rezultate 19 do tada učinjenih studija antiviralnog liječenja kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom. U 611 liječenih bolesnika postignut je srednji ETR 42,2 %, biokemijski odgovor na kraju terapije postignut je u 54,8 %, a SVR 30,2 % (30). Polovica bolesnika u probiru za terapiju nije zadovoljila kriterije za primjenu terapije. U 85,8 % bolesnika bio je prisutan genotip 1, a 73,7 % bolesnika nije ranije liječeno antiviralnom terapijom. Veći dio bolesnika (65,9 %) primalo je takrolimus, dok su preostali primali ciklosporin. Početna doza ribavirina u 14 studija bila je 600-800 mg, a pet 400 mg. U 13 od 19 studija dužina terapije iznosila je 48 tjedana, a u preostalim 6 studija dužina terapije ovisila je o genotipu virusa. U 68 % bolesnika uočena je potreba redukcije doze jednog od primijenjenih antivirusnih lijekova, a prekid terapije zbog pojave značajnih komplikacija u 27,6 %. U većine bolesnika terapija je započeta 1-3 godine nakon transplantacije jetre. U 13 od 19 studija korišteni su eritropoetin i filgrastin, ali SVR se nije pokazao statistički značajnim u ovisnosti o primjeni navedene suportivne terapije. Prediktorima SVR pokazali su se: 1) EVR, 2) kumulativna primijenjena doza lijekova, 3) viremija na početku terapije i 4) genotip virusa.

U radu Carrióna i sur. već sama primjena antivirusne terapije, uz SVR, EVR i biokemijski odgovor (normalizacija ALT tokom terapije), pokazala se prediktorom

histološkog odgovora kod bolesnika. Histološki povoljan odgovor uslijedio je u 30 % neliječenih bolesnika u odnosu na 74 % liječenih s histološki blagim oblikom bolesti (45). Zanimljivo je da je čak i u bolesnika s nepostignutim SVR postignut histološki povoljan odgovor u bolesnika s prisutnim biokemijskim odgovorom. To bi moglo upućivati na povoljan učinak primjene nastavka terapije u bolesnika sa samo postignutim biokemijskim odgovorom. U probnoj studiji Kornberga i sur. u 21 bolesnika s recidivom HCV infekcije nakon transplantacije jetre nakon 48-tjedne antivirusne terapije bolesnici su primali terapiju održavanja (46). U 66 % bolesnika postignut je inicijalni gubitak virusa, a u 81 % biokemijski odgovor. U tih je bolesnika došlo do pada stupnja aktivnosti, ali uz zadržan stadij fibroze. U bolesnika s postignutim odgovorom na terapiju (engl. *responders*) terapijom održavanja postignut je dalji pad stupnja aktivnosti. Kod bolesnika s nepostignutim terapijskim odgovorom (engl. *non-responders*) usprkos perzistentnoj viremiji terapijom održavanja postignuta je prevencija progresije stupnja aktivnosti. Usprkos povoljnim učincima rezultate ovih istraživanja potrebno je dalje istraživati, jer bi (za razliku od imunokompetentnih bolesnika) mogli upućivati na potencijalnu dobrobit dugotrajne terapije održavanja i u skupini bolesnika bez postignutog SVR. Do tada se ipak ne preporuča rutinska primjena terapije održavanja pegiliranim interferonom alfa u bolesnika u kojih nije postignut SVR (47).

Inhibitori proteaza potentni su inhibitori citokroma P450 3A4 enzima odgovornog za metabolizam kalcineurinskih inhibitora. Ispitivanja o indikacijama za primjenu tih lijekova u transplantiranih bolesnika su u tijeku.

Ostaje otvoreno pitanje pospješuje li terapija interferonom rizik odbacivanja. U nekontroliranim studijama incidencija akutnih staničnih odbacivanja kretala se od 0 % do 35 %, a kroničnih 0-4 %. U kontroliranim studijama nije dokazana razlika u incidenciji akutnih odbacivanja, ali je zamjerka navedenim studijama slaba snaga. Radi postizanja optimalnih rezultata liječenja savjetuje se minimalno mijenjati imunosupresivnu terapiju tijekom antivirusnog liječenja. U slučaju bilo koje sumnje na odbacivanje presatka prije donošenja odluke o daljnjim postupcima nužno je učiniti biopsiju jetre (47). Potencijalni problem je histološka interpretacija biopsija jetre i razlikovanja reinfekcije HCV od odbacivanja presatka.

Potrebno je istaknuti da do sada nisu objavljene kontrolirane usporedne studije raznih terapijskih protokola. Ostaju otvorena i ova pitanja: 1) optimalna doza lijekova (treba li početak liječenja započeti punom dozom lijekova ili reduciranom dozom uz povišenje razine lijekova u slučaju dobrog podnošenja terapije), 2) vri-

jeme trajanja terapije i 3) rutinska primjena potporne terapije (faktorima rasta, eritropoetinom....). Stoga se za sada primjenjuju pravila liječenja kao u imunološki kompetentnih bolesnika. Preporuča se kombinirana terapija pegiliranim interferonom alfa s ribavirinom nakon histološki dokazane reinfekcije presatka. S obzirom da ti bolesnici imaju češće znakove oštećene funkcije bubrega primjenjuje se reducirana doza ribavirina uz prilagodbu doze prema klirensu kreatinina. Ne postoje dokazi o mogućnosti kraćeg trajanja terapije u genotipa 2 i 3. Prediktori povoljnog terapijskog odgovora su: 1) genotip različit od 1, 2) niska razina viremije, 3) nepostojanje metaboličkog sindroma, 4) nizak stupanj fibroze, 5) povoljan polimorfizam IL28B gena, 6) ranije neliječeni bolesnici, 7) suradljivost bolesnika i 8) RVR i EVR. Kombiniranom terapijom SVR iznosi prosječno 30 %. Kao što je ranije istaknuto, lošiji rezultati ovog liječenja u odnosu na bolesnike bez transplantata odnose se na: 1) primjenu imunosupresiva, 2) visoku prevalenciju genotipa 1, 3) visoku razinu viremije, 4) teškoće u postizanju promjene visokih doza lijekova (poglavito ribavirina) i 5) neadekvatnog trajanja liječenja. Glavni izazov u liječenju posttransplantacijske HCV reinfekcije balansiranje je između učinkovitosti i podnošljivosti terapije s ciljem postizanja maksimalnog terapijskog odgovora.

Retransplantacija

Retransplantacija nakon recidiva HCV izazovan je problem. Mnogim studijama dokazano je da su rezultati nakon retransplantacije lošiji u odnosu na prvu transplantaciju poglavito u bolesnika kojima je teški oblik recidiv bolesti uslijedio u prvih 6-12 mjeseci od transplantacije. Iako su stavovi pojedinih transplantacijskih centara o indikacijama i vremenu ponovnog stavljanja bolesnika na listu za transplantaciju različiti, preporuča se navedeni postupak provesti prije znakovna oštećenja bubrežne funkcije i teškog ikterusa zbog izrazito nepovoljne prognoze nakon pojave navedenih komplikacija prema Rosenovim kriterijima (48). Lošiji ishod retransplantacije primijećen je u bolesnika s fibrozantnim kolestatskim hepatitisom, a povoljniji u onih s prisutnim pozitivnim odgovorom na antivirusnu terapiju.

PREPORUKE

TERAPIJA HCV INFEKCIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

1. Recidiv infekcije HCV virusom u bolesnika s transplantatom univerzalna je pojava. Tijek oboljenja i uspjeh terapije značajno je nepovoljniji nego u imu-

- nokompetentnih bolesnika. U trećine neliječenih bolesnika dolazi do razvoja ciroze jetre unutar pet godina nakon transplantacije.
- Histološke promjene u prvoj godini od transplantacije korisne su u predikciji rizika nastanka recidiva ciroze jetre. Prisutnost umjerenog do teškog hepatitisa (i/ili fibroze) povezuju se s visokim rizikom nastanka ciroze jetre i ukazuju na urgentnu potrebu antivirusnog liječenja.
 - Preporuča se provoditi kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa i ribavarinom (prema protokolima istovjetnim imunokompetentnim bolesnicima) u trajanju od 48 tjedana neovisno o genotipu virusa.
 - Antiviralno liječenje prije transplantacije jetre preporuča se provesti u bolesnika sa cirozom jetre Child A, ako nisu ranije liječeni i ne postoje kontraindikacije. U bolesnika sa cirozom jetre Child B i povoljnim virološkim profilom (genotip 2-3 ili genotip 1 s niskom viremijom) preporuča se razmotriti antivirusno liječenje na individualnoj razini. Potrebno je provesti kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom uz primjenu suportivne terapije (eritropoetinom, G-CSF) te profilaktičku terapiju norfloksacinom u bolesnika s ascitesom. U bolesnika sa cirozom jetre Child C liječenje nije indicirano zbog visokog rizika komplikacija i slabog uspjeha liječenja.
 - Post-transplantacijski terapiju se preporuča započeti 6-12 mjeseci od transplantacije jetre. Potrebno je provesti kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom alfa s ribavirinom nakon dokazane reinfekcije presatka i histološkim promjenama sukladnim s kroničnim hepatitisom. Ako je histološki dokazan teški akutni C hepatitis ili fibrozirajući holestatski hepatitis, terapiju je potrebno započeti odmah neovisno o vremenu transplantacije.
 - Terapiju treba provoditi u centrima s iskustvom u liječenju bolesnika s transplantacijom jetre. Terapija pegiliranim interferonom alfa primjenjuje se u dozama preporučenim za imunokompetentne bolesnike, a ribavirinom započinje u nižim dozama (400-600 mg/dan) uz postupno povišenje i korekcije prema klirensu kreatinina. Interferonom inducirano odbacivanje presatka je rijetko. Ipak, u slučaju bilo koje sumnje na odbacivanje presatka prije donošenja odluke o daljnjim postupcima nužno je učiniti biopsiju jetre. Dosadašnjim istraživanjima ostalo je otvoreno pitanje rutinske upotrebe filgastrima i eritropoetina, iako je njihovom primjenom omogućena terapija višom ukupnom dozom antivirusnih lijekova uz duže trajanje liječenja. Iako nije definirano optimalno vrijeme trajanja terapije, najčešće se primjenjuje 48 tjedana neovisno o genotipu virusa. Za sada nema dovoljno dokaza o opravdanosti terapije održavanja niskim dozama pegiliranog interferona alfa u slučaju nepostizanja SVR-a.

LITERATURA

- Casanovas-Taltavull T, Ercila MG, Gonzalez CP i sur. Long-term immune response after liver transplantation in patients with spontaneous or post-treatment HCV-RNA clearance. *Liver Transpl* 2004; 10: 584-94.
- Charlton M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 585-62.
- Bucuvalas JC, Alonso E. Outcome after liver transplantation: more than just survival rates. *Liver Transpl* 2005; 11: 7-9.
- Di Martino V, Saurini F, Samuel D i sur. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 1343-50.
- Rosen HR. Hepatitis C virus in the human liver transplantation models. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 107-25.
- Saab S, Wang V. Recurrent hepatitis C following liver transplant: diagnosis, natural history, and therapeutic options. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 155-63.
- Neff GW, O'Brien CB, Nery J i sur. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004; 10: 1497-503.
- Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *Hepatology* 2005; 42: 448-79.
- Wali M, Harrison RF, Gow PJ i sur. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 1: 248-52.
- Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ i sur. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant* 2005; 5: 549-57.
- Berenguer M, López-Labrador FX, Greenberg HB i sur. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852-8.
- Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1192-204.
- Berenguer M, Crippin J, Gish i sur. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 34-41.
- Lake JR. Optimizing immunosuppression. *Scientific Session Book, Digestive Disease Week, New Orleans, 2004*, 253-6.
- Berenguer M, Charco R, Pascasio JM i sur. Spanish society of the liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liv Intern* 2012; 32: 712-31.
- Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I i sur. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int* 2009; 22: 829-905.
- Segev DL, Sozio SM, Shin EJ i sur. Steroid avoidance in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008; 14: 52-7.

18. Berenguer M, Aguilera V, San Juan i sur. Effects of calcineurin inhibitors in the outcome of liver transplantation in hepatitis C virus positive recipients. *Transplantation* 2010; 15: 1204-9.
19. Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosupresion with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007; 13: 21-9.
20. Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN i sur. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996; 23: 971-6.
21. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ i sur. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl* 2005; 11: 750-9.
22. Jain A, Kashyap R, Demetris AJ i sur. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 40-6.
23. Firpi RJ, Nelson DR, Davis GL. Lack of antiviral effect of a short course of mycophenolate mofetil in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2003; 9: 57-61.
24. Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D i sur. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002; 8: 132-42.
25. Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I i sur. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002; 8: 123-31.
26. Harper SJ, Gelson W, Harper IG i sur. Switching to sirolimus-based immune suppression after liver transplantation is safe and effective: a single-center experience. *Transplantation* 2011; 91: 128-34.
27. Russo MW, Galanko J, Beavers K i sur. Patient and graft survival in hepatitis C recipients after adult living donor liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 340-6.
28. Garcia-Retortillo M, Forns X, Llovet JM i sur. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 2004; 40: 699-707.
29. Berenguer M, Palau A, Aguilera V i sur. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 679-87.
30. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49: 274-87.
31. Everson GT, Trotter J, Forman L i sur. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255-62.
32. Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G i sur. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009; 50: 719-28.
33. Shergill AK, Khalili M, Straley S i sur. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 118-24.
34. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G i sur. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 905-15.
35. Charlton M. Management of post-transplant HCV infection. *Scientific Session Book, Digestive Disease Week, New Orleans, 2004*; 249-52.
36. Bruno S, Vierling JM, Esteban R i sur. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with advanced fibrosis-cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. *J Hepatol* 2011; 54: S4 (abstract 7)
37. Berenguer M, Wright TL. Treatment strategies for hepatitis C: intervention prior to liver transplant, pre-emptively or after established disease. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 631-50.
38. Samuel D, Bizollon T, Feray C i sur. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642-50.
39. Smallwood GA, Davis L, Connor K i sur. Nonresponders of interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Transpl Proc* 2003; 35: 1476-7.
40. Wright TL. How we can identify better those with recurrent hepatitis C who will respond to therapy? *Liver Transpl* 2003; 9: S109-13.
41. Charlton M. Management of recurrence of hepatitis C infection following liver transplantation. *Minerva Chirurgica* 2003; 58: 717-24.
42. Neff GW, O'Brien CB, Cirocco R i sur. Prediction of sustained virological response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus following combination pegylated interferon alfa-2b and ribavirin therapy using tissue hepatitis C virus transcriptase polymerase chain reaction testing. *Liver Transpl* 2004; 10: 595-8.
43. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P i sur. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha 2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation* 2004; 77: 190-4.
44. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P i sur. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005; 41: 289-98.
45. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M i sur. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007; 132: 1746-56.
46. Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A i sur. Antiviral maintenance treatment with interferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2135-42.
47. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2011; 55: 245-62.
48. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999; 29: 365-70.

S U M M A R Y

TREATMENT OF RECURRENT HCV INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

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

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

Recurrent infection with HCV after liver transplantation (LT) is almost universal and is associated with substantial morbidity, mortality and graft loss. In contrast to immunocompetent individuals, HCV infection in immunosuppressed transplant recipients usually has an accelerated course. Acute hepatitis develops in approximately 75% of HCV recipients in the first six months following LT. Within the five years after LT, over 80% of HCV-infected liver transplant recipients develop histologic evidence of chronic allograft injury secondary to HCV, with up to 30% of cirrhosis. While the choice of calcineurin inhibitors has not clearly shown to affect the histologic HCV recurrence or the frequency of rejection in HCV-infected recipients, the cumulative exposure to corticosteroids is associated with increased mortality, higher levels of HCV viremia, and more severe histologic recurrence. Successful therapy has been shown to have a positive impact on both graft and patient survival. Combination therapy with interferon (pegylated and non-pegylated forms) plus ribavirin appears to provide maximum benefits. Drug therapy is usually administered for recurrent disease. No prophylactic therapy is available. Preemptive regimens offer no distinctive advantages over treatments for recurrent disease. Overall, treatment is poorly tolerated, with frequent need for dose reductions, especially due to cytopenias, and drug discontinuation in up to 50% of patients. Optimizing drug doses is important in maximizing sustained virologic response rates (SVR). The SVR achieved is between 33% and 42% in randomized studies treating patients with histologic recurrence. The potential factors that influence this low SVR rate are: 1) genotype 1 virus; 2) high viral load; 3) prior nonresponding to therapy; 4) side effects of antiviral treatment; 5) use of growth factors; and 6) effect of immunosuppression. In post-transplant patients with recurrent HCV disease, combination peg alpha-2b or alpha-2a in standard dose and ribavirin (800-1200 mg either *ab initio* or as an increasing dose) regimen for 48 weeks was significantly better than no therapy but not than any other therapy.

Key words: HCV infection, liver transplantation, antiviral therapy