

PREPREČEVANJE PONOVNE OKUŽBE S HBV PRI BOLNIKI PO PRESADITVI JETER Z UPORABO HEPATITIS B IMUNOGLOBULINA

Urška Rahne Potokar

Ključne besede: Hepatitis B imunoglobulin, transplantacija jeter, hepatitis B

Izvleček. Pri bolnikih z jetrno boleznijo zaradi kroničnega hepatitisa B je uspeh presaditve jeter odvisen od preprečevanja ponovne okužbe presadka. Dolgotrajna profilaksa s hepatitis B imunoglobulinom (HBIG) je dramatično zmanjšala tveganje za ponovno okužbo presadka in izboljšala preživetje bolnikov. Pri bolnikih z jeterno cirozo in aktivnim pomnoževanjem HBV je zdravljenje z lamivudinom pred presaditvijo in kombinacija lamivudina in HBIG trenutno najbolj učinkoviti način za preprečevanje okužbe presadka. Z nadaljnjimi raziskavami pa bo potrebno ugotoviti učinkovitost profilakse z nižjimi odmerki HBIG, danega bodisi intravensko ali intramuskularno, samega ali v kombinaciji s protivirusnimi zdravili.

Key words: Hepatitis B Immunoglobulin, Liver transplantation, Hepatitis B

Abstract. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with hepatitis B virus related chronic liver disease depends on prevention of allograft infection. Long-term prophylaxis with hepatitis B immunoglobulin has dramatically lowered the rate of reinfection and increased patient survival. Lamivudin treatment before transplantation and combination prophylaxis with lamivudin and HBIG post transplantation is currently the most effective strategy to prevent recurrence of HBV infection in HBV replicative patients with cirrosis. Future research should test new protocols using lower HBIG doses given intravenous or intramuscular alone or in combination with antiviral agents.

Uvod

Ocenjujejo, da je danes v svetu 360 milijonov ljudi okuženih z virusom hepatitisa B (HBV). Pri 25 do 33 odstotkih okuženih bo prišlo do razvoja jetrne ciroze ali hepatocelularnega karcinoma (HCC). Petinosemdeset odstotkov bolnikov s kompenzirano jeterno cirozo preživi pet let, po enem samem zapletu jetrne bolezni pa se preživetje zmanjša na 14 odstotkov. Letna zboleznost za HCC se pri kronično okuženih giblje med 0,2 do 0,6 odstotki in doseže dva odstotka pri bolnikih s cirozo (1).

Z razvojem imunosupresivnega zdravljenja in kirurških tehnik v zadnjih 20 letih je presaditev jeter postala preverjen in uspešen način zdravljenja bolnikov v napredovali fazi kroničnih jetrnih bolezni ali pa pri nenadni odpovedi poprej zdravih jeter (2).

Pred uvedbo učinkovite profilakse proti okužbi presadka s HBV so bili uspehi presaditve jeter majhni. V 80. letih je pri 80 % transplantiranih bolnikov prišlo do ponovitve bolezni v presadku in le polovica jih je preživela 2 leti (1). Zato je v začetku 90. let bila v mnogih centrih okužba s HBV relativna ali celo absolutna kontraindikacija za presaditev jeter (2).

Naravni potek hepatitisa B v presajenem organu je namreč značilno naprednejši kot v jetrih imunsko zadostnega organizma. Ponovitev okužbe v presadku je odvisna od plazemske viremije pred presaditvijo ter od variant virusa. Pogostejša je pri bolnikih z aktivnim virusnim pomnoževanjem pred presaditvijo jeter.

Z uvedbo pasivne imunizacije s poliklonskimi hiperimunimi hepatitis B imunoglobulini (HBIG) so zmanjšali tveganje za ponovno okužbo presadka. Dodatno izboljšanje preživetja bolnikov pa so dosegli s kombinirano uporabo HBIG in lamivudina, ki je zmanjšala tveganje za ponovno okužbo presadka pod 10 %. Po uvedbi strategij za učinkovito preprečevanje ponovitve okužbe s HBV v presadku konec 80. let je bil uspeh presaditve jeter pri bolnikih s cirozo po hepatitisu B skoraj enak uspehu transplantacije jeter zaradi drugih bolezni, ki niso povezane z okužbo s HBV (1).

Enoletno in petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter sta 90–95 % in 65–80 % (2). V Združenih državah Amerike in Evropi presadijo jetra v 5–10 % pri bolnikih s kronično ali fulminantno HBV okužbo.

Mehanizem ponovne okužbe s HBV po presaditvi jeter

Do ponovne okužbe presadka s HBV pride zaradi takojšnje okužbe z virusnimi delci iz krvnega obtoka ali z virusnimi delci iz ekstrahepatičnih mest. Pri bolnikih, ki prejemajo HBIG, je ponovna okužba presadka posledica velikega sproščanja virusa iz ekstrahepatičnih mest, prenizkega titra zaščitnih protiteles proti plaščnemu antigenu (anti-HBs protiteles) ali pojava mutirane oblike virusa z mutacijo na mestu "a" determinante na plaščnem antigenu HBsAg (angl. *escape mutation*) (3). Ponovna okužba pri bolnikih, ki prejemajo HBIG in lamivudin pa je posledica kombinirane mutacije "a" determinante in mutacije na področju virusnega polimeraznega gena, imenovana YMMD, ki je odgovorna za odpornost virusa na zdravljenje z lamivudinom (4,5).

Preprečevanje ponovne okužbe s HBV Hepatitis B Imunoglobulin

Mehanizmi, s katerimi HBIG prepreči ponovno okužbo presadka, niso popolnoma poznani. Vezava nevtralizirajočih protiteles anti-HBs na virusne delce v serumu in tvorba imunskih kompleksov prepreči vstop virusa v presadek in nadzira horizontalno širjenje virusa znotraj jeter (6). Ena od hipotez predpostavlja, da HBIG zaščiti jetrne celice pred virusnimi delci, ki se sproščajo iz ekstrahepatičnih mest z blokado domnevnega receptorja za HBV. Ne glede na vpleteni mehanizem pa je dokazano, da je zaščita bolnikov pred ponovno okužbo presadka odvisna od odmerka HBIG (4). Z dokazom virusnega genoma HBV DNA v jetrih, plazmi in perifernih mononuklearnih celicah pri bolnikih na HBIG zaščiti brez prisotnega HBsAg pa so ugotovili, da s HBIG ne moremo doseči izkoreninjenja HBV (6).

Začetni poskusi uporabe HBIG med operacijo in v zgodnjem obdobju po presaditvi jeter niso bili uspešni, ker se je po prekinitvi HBIG zaščite pri večini bolnikov razvila ponovna okužba. Stopnja ponovitve okužbe se je značilno znižala z uporabo odmerkov HBIG, s katerimi so v krvi vzdrževali koncentracijo anti-HBs >100 IU/L vsaj 6 mesecev po presaditvi jeter.

V večini evropskih transplantacijskih centrov bolniki prejmejo 10.000 IU HBIG v anhepatični fazi in nato 10.000 IU HBIG dnevno šest zaporednih dni po opera-

ciji. Nato doživljensko prejemajo odmerke HBIG, s katerimi v krvi vzdržujejo koncentracijo anti-HBs >100 IU/L (4).

V Evropski multicentrični študiji so raziskovalci ugotovili, da dolgotrajna uporaba HBIG značilno zniža stopnjo ponovne okužbe s 75 % pri bolnikih brez profilakse ali s kratkotrajno profilakso na 33 % pri bolnikih s dolgotrajno profilakso. Ponovitev HBV okužbe je bila pogostejša pri cirozi zaradi HBV, kot pri cirozi zaradi dvojne okužbe s HBV in hepatitis D virusom (HDV) in fulminantni okužbi s HBV. Ponovitev okužbe je bila pogostejša tudi pri bolnikih z aktivnim pomnoževanjem virusa pred presaditvijo jeter in s prisotnostjo hepatitisa B e antigena (HBeAg) in HBV DNA v serumu (dokazane z molekularnimi metodami, ki ne temeljijo na verižni reakciji s polimerazo, občutljivost 10^5 kopij/ml). V obsežni raziskavi 284 HBsAg pozitivnih bolnikov, ki so jih spremljali 10 let, je prišlo do ponovitve HBV okužbe v 25,4 %, in sicer pri 56,5 % bolnikov s presajenimi jetri zaradi ciroze po hepatitisu B, pri 37,5 % transplantiranih zaradi fulminantne okužbe B delta, pri 15,5 % transplantiranih zaradi HDV ciroze in pri 0 % bolnikov, ki so potrebovali presaditev jeter zaradi fulminantne okužbe s HBV (4).

Pri bolnikih z aktivnim pomnoževanjem virusa v jetrih pred operacijo se je ponovna okužba s HBV razvila redkeje, če so prejemali večje odmerke HBIG, s katerimi so v krvi vzdrževali koncentracijo protiteles anti-HBs > 500 IU/L (4). V vrsti raziskav, v katerih so uporabljali visoke odmerke HBIG, poročajo o stopnji ponovitve okužbe v 16 do 35 %, vključno pri bolnikih, ki so imeli zaznavno HBV DNA pred presaditvijo jeter. Zaradi različne farmakokinetike med bolniki in pri bolniku priporočajo spremljanje koncentracije protiteles anti-HBs. Večina raziskav podpira intravensko uporabo HBIG.

Novije izkušnje s kombiniranimi protivirusnimi zdravili pa so ponovno usmerili pozornost na uporabo intramuskularnega HBIG. Raziskave so potrdile, da cenovno ugodna kombinacija zelo majhnih intramuskularnih odmerkov HBIG (400–1.560 IU mesečno) in lamivudinom (100–150 mg dnevno) učinkovito prepreči okužbo presadka pri bolnikih, ki so pred presaditvijo imeli zaznavno HBV DNA v krvi (1).

Varnost

Stranski učinki intravenske uporabe HBIG so redki in večinoma blagi. Opisani so primeri imunske reakcije. Stranski učinki se lahko preprečijo z infuzijo kortikosteroidov, antihistaminiki in počasno infuzijo HBIG. Slaba stran dolgotrajne uporabe HBIG so visoka cena zdravila, potreba po intravenski dajanju, potreba po spremljanju koncentracije anti-HBs protiteles in pojavljanje mutirane oblike virusa z mutacijo "a" determinante HBsAg, ki povzroči razvoj odpornosti virusa proti HBIG (4).

Protivirusna zdravila

Odkritje nukleozidnih analogov je še dodatno izboljšalo preprečevanje ponovne okužbe presadka. Lamivudin, oralni nukleozidni analog purina, ki močno zavira HBV polimerazo, ima odličen kratkotrajni učinek, saj v štirih tednih zavre pomnoževanje HBV DNA pri 62 do 100 % bolnikov. Njegovo učinkovitost pa omejuje pojav mutacije na področju HBV polimeraznega gena, imenovane YMMD, ki je odgovorna za odpornost virusa na zdravljenje z lamivudinom. Pri bolnikih se mutacije virusa pojavijo v prvem letu zdravljenja pri 20 odstot-

kih, po petih letih pa že pri 70 odstotkih zdravljenih. Ob uporabi lamivudina pred in po presaditvi jeter je bila stopnja ponovitve okužbe presadka po treh letih zdravljenja 40 % (4).

Villeneuve s sodelavci je spremljal 35 bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo in aktivnim pomnoževanjem virusa HBV, ki so dnevno prejeli 100–150 mg lamivudina. Stopnja razvoja odpornosti na lamivudin je bila 10 % po 1 letu zdravljenja in 25 % po 2 letih zdravljenja. Navedena raziskava in druge študije so potrdile, da uporaba lamivudina izboljša delovanje jeter pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo, pri 6 do 45 odstotkih pa pride celo do izginotja HBsAg (1,4). Čas uvedbe lamivudina pa ni popolnoma razjasnjen. Odvisen mora biti od bolnikovega kliničnega stanja. Bolniki z aktivnim pomnoževanjem virusa, ki so predvideni za presaditev jeter, naj prejema lamivudin 2–3 mesece pred presaditvijo. Vendar pa je težko predvideti čas operacije, razen v primeru živega dajalca organov. Navedeno trajanje zdravljenja zadošča, da dosežemo odsotnost HBV DNA in preprečimo razvoj odpornosti na lamivudin. Slabšanje jetrne funkcije in razvoj dekompenzacije narekujeta čimprejšnjo uvedbo lamivudina.

Novejši nukleotidni analog je adefovir dipivoksil, usmerjen proti virusnemu encimu reverzni transkriptazi, ki je učinkovit proti divjemu tipu virusa in YMMD mutanti. Značilno zmanjša koncentracijo serumske HBV DNA doseže klinično in laboratorijsko izboljšanje hepatitisa ter izboljša preživetje bolnikov, okuženih s proti lamivudinu odporno mutanto, bodisi pred transplantacijo bodisi po njej. Odpornost v drugem letu jemanja zdravila je dveodstotna. Trenutno je adefovir kot monoterapija ali v kombinaciji z lamivudinom in HBIG zadnja možnost za bolnike, okužene z virusom odpornim proti lamivudinu.

Kombinirana uporaba lamivudina in HBIG

Zaradi pojavljanja odpornih sevov HBV tako na monoterapijo s HBIG kot na lamivudin je trenutno najučinkovitejša profilaksa okužbe presadka kombinacija obeh. (1,8)

Njuno delovanje je videti sinergistično, saj lamivudin zavira pomnoževanje HBV DNA, zmanjšuje nastajanje HBs antigena in s tem zmanjšuje potrebo po HBIG. Po drugi strani pa vnašanje nevtralizacijskih HBIG zmanjšuje možnost za nastajanje mutant, odpornih proti lamivudinu. (1,8)

Bolniki, ki so predvideni za presaditev jeter in nimajo zaznavne HBV DNA v serumu, morajo prejeti HBIG v odmerku 10.000 IU dnevno 7 dni, vključno z anhepatičnim obdobjem, in nato ustrezne odmerke vsakih 6–8 tednov, da vzdržujemo koncentracijo anti-HBs protiteles v krvi > 100–150 IU/L. Pri tej skupini bolnikov ni dokazov za učinkovitost protivirusnega zdravljenja pred presaditvijo.

Bolniki z aktivnim pomnoževanjem virusa morajo pričeti zdravljenje z lamivudinom vsaj 4 tedne pred presaditvijo (razen v nujnih primerih). Pri bolnikih, ki razvijejo odpornost na lamivudin, je možno, da bodo odgovorili na zdravljenje z adefovinom. Izvedba presaditve jeter se priporoča, ko je koncentracija HBV DNA < 10⁵ kopij/ml in ni prisotne odpornosti zaradi mutacij virusa. Po presaditvi morajo bolniki prejeti HBIG v odmerku 10.000 IU dnevno 7 dni in nato ustrezne odmerke vsake 4 tedne, da vzdržujemo koncentracijo anti-HBs protiteles v krvi > 500 IU/L skupaj s protivirusnimi zdravili (lamivudin ali adefovir). Profilaksa s HBIG naj bo doživljenska, vendar po prvih letih lahko znižamo odmerke HBIG, da vzdržujemo koncentracijo anti-HBs protiteles v krvi 100 IU/L (3,5).

Novejši pristop k preprečevanju okužbe presadka s HBV v določenih skupinah je aktivna imunizacija po koncu profilaktične pasivne imunizacije s HBIG. Z njo so dosegli 40-mesečno zaščitno imunost s koncentracijo protiteles anti-HBs nad 10 IU/L pri 63 % cepljenih. V drugi raziskavi so s komercialnim cepivom ob dodatku adjuvansov dosegli koncentracijo protiteles nad 500 IU/L pri 88 % cepljenih. Aktivna imunizacija pa je bila opravljena le pri bolnikih, pri katerih je od presaditve preteklo več kot dve leti, z malo oslajbljenim imunskim odzivom in brez plazemske viremije pred transplantacijo (1,8).

Zaključek

V zadnjih 15 letih je bil dosežen velik napredek pri obravnavi bolnikov pred in po presaditvi jeter zaradi okužbe s HBV. Uspeh presaditve jeter pri bolnikih z dekompenzirano HBV jetrno cirozo je odvisen od preprečevanja ponovne okužbe presadka.

Hepatitis B imunoglobulin ima osredjo vlogo pri preprečevanju ponovne okužbe presadka. Dolgotrajna monoterapija s HBIG v visokih odmerkih učinkovito prepreči ponovno okužbo presadka pri bolnikih, ki nimajo prisotnega pomnoževanja virusa pred presaditvijo. Pri bolnikih z jetrno cirozo in aktivnim HBV pomnoževanjem je trenutno najučinkovitejša uporaba lamivudina pred in kombinacija lamivudina in HBIG po presaditvi jeter. Z nadaljnjimi raziskavami pa bo potrebno ugotoviti učinkovitost profilakse z nižjimi odmerki HBIG, da nega bodisi intravensko ali intramuskularno, samega ali v kombinaciji s protivirusnimi zdravili.

LITERATURA

1. Matičič M. Virusni hepatitis pri bolnikih po transplantaciji. In: Beovič B, Strle F, Čížman M, editors. Infektološki simpozij 2005 Okužbe pri transplantirancih Novosti v infektologiji Zbornik predavanj. Sekcija za kemoterapijo SZD. Ljubljana 2005: 139–50.
2. Berenguer M, Wright TL. Treatment of recurrence of hepatitis B in transplant patients. *J Hepatol* 2003; 39: S190–3.
3. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus related liver disease: Indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol* 2003; 39: S181–9.
4. Samuel D. Management of Hepatitis B Liver Transplantation Patients. *Semin Liver Dis.* 2004; 24 Suppl 1: S55–62.
5. Roche B, Samuel D. Evolving strategies to prevent HBV recurrence. *Liver Transpl.* 2004; 10 Suppl 2: S74–85.
6. Terrault NA, Vyas G. Hepatitis B immune globulin preparations and use in liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 537–50.
7. Štepec S. Liver transplantation in patients with chronic viral hepatitis from clinical viewpoint. In: Ferlan-Marolt V, Luzar B, editors. Viral hepatitis Zbornik predavanj. XXXV Memorial meeting to professor Janez Plečnik. University of Ljubljana, Faculty of medicine, Institute of pathology. Ljubljana 2004: 268–73.
8. Markovič S. Disease recurrence after liver transplantation due to viral hepatitis. In: Ferlan-Marolt V, Luzar B, editors. Viral hepatitis Zbornik predavanj. XXXV Memorial meeting to professor Janez Plečnik. University of Ljubljana, Faculty of medicine, Institute of pathology. Ljubljana 2004: 284–9.