

## Active immunization for prevention of de novo hepatitis B virus infection after adult living donor liver transplantation with a hepatitis B core antigen–positive graft

Shih-Ho Wang, Poh-Yen Loh, Ting-Lung Lin, Li-Man Lin, Wei-Feng Li, Yu-Hung Lin, Chih-Che Lin, Chao-Long Chen

### Περίληψη άρθρου:

De novo HBV λοίμωξη [de novo hepatitis B (DNHB)] μπορεί να συμβεί σε λήπτες που δε λαμβάνουν προφύλαξη, μετά από μεταμόσχευση ήπατος από anti-HBc θετικούς δότες. Η ενεργητική ανοσοποίηση έχει αποδειχθεί αποτελεσματική πρόληψη σε παιδιατρικούς λήπτες. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα του HBV εμβολιασμού στην πρόληψη DNHB σε ενήλικους με μεταμόσχευση ήπατος από ζώντες δότες [living donor liver transplantation (LDLT)]. Συνολικά 71 anti-HBs αρνητικοί LDLT ασθενείς που έλαβαν anti-HBc + μοσχεύματα από το 2000 έως το 2010 ενεγράφησαν στη μελέτη. Οι ασθενείς εμβολιάστηκαν για την ηπατίτιδα Β, ώστε να επιτύχουν anti-HBs τίτλους >100 IU/L πριν τη μεταμόσχευση και >100IU/L μετά τη μεταμόσχευση. Η ομάδα ασθενών ταξινομήθηκε σε 3 υποομάδες: ασθενείς με προ μεταμόσχευσης τίτλους anti-HBs >1000IU/L που δε χρειάστηκε να λάβουν προφύλαξη μετά τη μεταμόσχευση (**ομάδα 1**, n=24), ασθενείς με χαμηλό τίτλο anti-HBs αντισωμάτων >100 IU/L που έλαβαν μετά τη μεταμόσχευση προφύλαξη με λαμβουδίνη και ανταποκρίθηκαν στο μετά τη μεταμόσχευση εμβολιασμό διατηρώντας τίτλο αντισωμάτων >100 IU/L (**ομάδα 2**, n=30) και μη ανταποκριθέντες (anti-HBs τίτλοι <100 IU/L παρά τον εμβολιασμό), οι οποίοι συνέχισαν απεριόριστα την προφύλαξη με λαμβουδίνη (**ομάδα 3**, n=17). Όλες οι DNHB συνέβησαν σε ασθενείς της ομάδας 3 με επίπεδα anti-HBs <100 IU/L, με συχνότητα εμφάνισης 17.6% έναντι 0% σε ασθενείς με τίτλους anti-HBs >100 IU/L μετά τη μεταμόσχευση (p=0.001). Επίπεδα anti-HBs >1000 IU/L προ της μεταμόσχευσης συσχετίστηκαν ισχυρά με πρώιμη επίτευξη και διατήρηση επιπέδων anti-HBs >100 IU/L μετά τη μεταμόσχευση (P<0.001). Η ενεργός ανοσοποίηση είναι επομένως αποτελεσματική στην πρόληψη DNHB σε ενήλικες με LDLT εφόσον τα μετά τη μεταμόσχευση επίπεδα anti-HBs διατηρούνται άνω των 100 IU/L χωρίς

εμβολιασμό. Η αντιική προφύλαξη μπορεί με ασφάλεια να διακοπεί εφόσον επιτυγχάνεται αυτό το επίπεδο ανοσίας.

### **Σχόλιο άρθρου:**

Η χρήση μοσχευμάτων από anti-HBc θετικούς δότες είναι μια στρατηγική αύξησης του αριθμού των διαθέσιμων μοσχευμάτων, ιδιαιτέρως σημαντική σε πληθυσμούς με αυξημένο επιπολασμό HBV λοίμωξης, όπως είναι η χώρα μας. Η στρατηγική αυτή οδήγησε ωστόσο και σε σημαντική αύξηση της συχνότητας de novo HBV λοίμωξης σε HBV αρνητικούς λήπτες. Η αύξηση της συχνότητας αυτής είχε ως αποτέλεσμα την εφαρμογή μιας σειράς προληπτικών μέτρων όπως είναι η χορήγηση υπερανόσου HBV σφαιρίνης και/ή χορήγηση αντιικών παραγόντων, μέτρα τα οποία οδήγησαν σε σημαντική ελάττωση της πιθανότητας de novo HBV λοίμωξης (11% έναντι 58% χωρίς προφύλαξη σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση<sup>1</sup>).

Το όφελος των προληπτικών μέτρων είναι ωστόσο σημαντικά χαμηλότερο (3% έναντι 14% χωρίς προφύλαξη) σε άτομα τα οποία είχαν επιτυχή HBV εμβολιασμό προ της μεταμόσχευσης με επίτευξη ανιχνεύσιμων τίτλων anti-HBs. Παρά τον ενδιάμεσο κίνδυνο DNHB αυτής της ομάδας ασθενών, και σε αυτούς τους ασθενείς εφαρμόζονται από τα περισσότερα κέντρα τα ίδια προφυλακτικά μέτρα, καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η επάρκεια των υψηλών τίτλων anti-HBs αντισωμάτων στην πρόληψη DNHB.

Η μελέτη των Wang et al. στο τεύχος Οκτωβρίου του Liver Transplantation πραγματεύεται ακριβώς αυτό το ερώτημα προληπτικής αξίας των υψηλών anti-HBs αντισωμάτων στην εμφάνιση DNHB. Η μελέτη τους περιλαμβάνει 71 ασθενείς που έλαβαν anti-HBc θετικά ηπατικά μοσχεύματα από ζώντες δότες, στους οποίους μετά από εμβολιασμό προσδιορίστηκαν οι τίτλοι anti-HBs αντισωμάτων προ και μετά τη μεταμόσχευση. Βάσει της ανταπόκρισης στον εμβολιασμό οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες: την 1<sup>η</sup> στην οποία ο υπήρξε ικανοποιητική ανταπόκριση στον HBV εμβολιασμό, τη 2<sup>η</sup> στην οποία υπήρξε ανταπόκριση στον εμβολιασμό πλην όμως ανεπαρκής και μια 3<sup>η</sup> στην οποία δεν υπήρξε καμία ανταπόκριση στον εμβολιασμό. Η πρώτη υποομάδα δεν έλαβε καμία προφυλακτική αγωγή, η 2<sup>η</sup> έλαβε λαμβουδίνη έως ότου επιτευχθούν επαρκείς τίτλοι anti-HBs με

εμβολιασμό μετά την μεταμόσχευση, ενώ η τρίτη ομάδα συνέχισε σταθερά τη προφυλακτική λήψη λαμβουδίνης.

Κατά την παρακολούθηση των ασθενών (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 8 έτη) παρατηρήθηκαν 3 περιπτώσεις DNHB, το σύνολο των οποίων αφορούσε σε ασθενείς της τρίτης υποομάδας. Αντιθέτως στις άλλες δύο υποομάδες παρά την απουσία αντικής αγωγής (είτε εξαρχής είτε μετά από επαρκή αντισωματική απάντηση στον εμβολιασμό) δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις DNHB. Η επίτευξη επομένως ισχυρής αντισωματικής απάντησης με τον HBV εμβολιασμό αποτελεί ενδεχομένως ένα πιο αποτελεσματικό και οικονομικό μέτρο πρόληψης της DNHB σε σχέση με τη συνεχή χορήγηση αντικών παραγόντων ιδίως στην περίπτωση που χορηγούνται νεότερα αντικά φάρμακα.

Περιορισμοί της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός ασθενών στις υποομάδες των ασθενών που εμποδίζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων ιδίως σε σχέση με τα 'ασφαλή' επίπεδα anti-HBs για την πρόληψη DNHB. Επιπλέον, ένα άλλο ζήτημα που προκύπτει αφορά το χρόνο του εμβολιασμού ο οποίος στη μελέτη πραγματοποιήθηκε προ της μεταμόσχευσης. Ο χρόνος αυτός θέτει πρακτικά ζητήματα όπως είναι η μειωμένη πιθανότητα ανταπόκρισης στον εμβολιασμό των κίρρωτικών ασθενών που βρίσκονται στον προθάλαμο της μεταμόσχευσης καθώς και το διάστημα αρκετών μηνών που απαιτείται για την επίτευξη αντισωματικής απάντησης το οποίο δεν είναι πάντοτε διαθέσιμο σε αυτούς του ασθενείς. Οι χρονικοί αυτοί περιορισμοί ενδεχομένως καθιστούν την πρακτική αυτή περισσότερο κατάλληλη για 'προγραμματισμένη' μεταμόσχευση από ζώντες δότες, αν και σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, το σύνολο των ασθενών που βρίσκονται σε λίστα μεταμόσχευσης θα πρέπει να έχουν εμβολιαστεί <sup>2</sup>.

#### **Σχετική βιβλιογραφία:**

1. Skagen CL, Jou JH, Said A. Risk of de novo hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts -a systematic analysis. Clin Transplant 2011;25:E243-E249.
2. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. Am J Transplant 2015;15:1162-1172

**Link άρθρου:** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.24814/full>

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**  
**Παθολόγος**  
**Υποψήφιος Διδάκτωρ**  
**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**  
**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**