

## **ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Δ : ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ Η ΕΦΟΡΟΥ ΖΩΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΗΒΙΓ ;**

Ferenci Peter<sup>1</sup>, Reiberger Thomas<sup>1</sup>, Stadlbauer Vanessa<sup>2</sup>, Zoller Heinz<sup>3</sup>

1 Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

2 Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Graz, Austria; Center of Biomarker research in Medicine (CBmed), Graz, Austria

3 Department of Medicine I and Christian Doppler Laboratory on Iron and Phosphate Biology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Liver International , 29 June 2022 , doi:10.1111/liv.15352

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Τα προηγούμενα χρόνια οι μεταμοσχεύσεις σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ήταν προβληματικές λόγω αυξημένου κινδύνου υποτροπής της λοίμωξης στο μόσχευμα. Η μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών βελτιώθηκε ουσιαστικά με την εισαγωγή και τη χρήση της υπεράνοσης γ σφαιρίνης (ΗΒΙΓ) . Παρόλα αυτά ασθενείς με υψηλά επίπεδα ΗΒV DNA στον ορό εξακολουθούν να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της λοίμωξης στο μόσχευμα λόγω της έλλειψης επαρκούς αριθμού εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Ένα μειονέκτημα της χρήσης της ΗΒΙΓ είναι η επαναλαμβανόμενη ανάγκη παρεντερικής χορήγησης, καθώς και το πολύ υψηλό της κόστος , ενώ σε κάποιες χώρες είναι περιορισμένη η διαθεσιμότητα. Η χορήγηση της ΗΒΙΓ για περιορισμένη διάρκεια κατά το μετεγχειρητικό διάστημα με ταυτόχρονη χορήγηση νουκλεο(σ)ιδικών αναλόγων έχει μελετηθεί, ενώ ακόμη και η μονοθεραπεία με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα φάνηκε να αποτελεί ικανοποιητική λύση. Παρόλα αυτά μέχρι και σήμερα σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ΗΒV DNA τη στιγμή της μεταμόσχευσης, καθώς και σε ασθενείς με ΗΒV/ΗΔV συλλοίμωξη ή υψηλού κινδύνου να μην συνεργαστούν στη χορήγηση νουκλεο(σ)ιδικών αναλόγων προτείνεται μακροχρόνια χορήγηση ΗΒΙΓ. Η διακοπή χορήγησης ΗΒΙΓ είναι δυνατή σε ασθενείς που θα επιτύχουν να αρνητικοποιήσουν το ιικό φορτίο.

### **ΗΒΙΓ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΒV ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ**

Οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ταξινομούνται ως υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για υποτροπή της λοίμωξης στο μόσχευμα μετεγχειρητικά. Πιο αξιόπιστος δείκτης για την ταξινόμηση αυτή θεωρείται το ΗΒV DNA, το οποίο θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και την κατηγοριοποίηση της ΗΒV λοίμωξης πριν και μετά τη μεταμόσχευση.

Χαμηλού κινδύνου υποψήφιοι για μεταμόσχευση θεωρούνται οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA στον ορό τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Στους ασθενείς αυτούς προτείνεται είτε συνδυασμός HBIG για 4 εβδομάδες μετά την μεταμόσχευση με ταυτόχρονη μακροχρόνια αγωγή με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα, είτε μακροχρόνια μονοθεραπεία με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα. Υψηλού κινδύνου για μεταμόσχευση θεωρούνται οι ασθενείς με ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών συστήνεται διπλή αγωγή με HBIG (η οποία ωστόσο μπορεί να διακοπεί όταν επιτευχθούν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA) καθώς και μακροχρόνια αγωγή με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα. Σύμφωνα με τις προσφάτως δημοσιευμένες οδηγίες, ασθενείς με HDV λοίμωξη θα πρέπει να λαμβάνουν εφόρου ζωής διπλή προφύλαξη με ένα τρίτης γενιάς νουκλεο(σ)ιδικό ανάλογο και ταυτόχρονη λήψη HBIG για την αποφυγή υποτροπής της HDV λοίμωξης στο μόσχευμα. Εφόσον ο πολλαπλασιασμός του HDV απαιτεί την παρουσία του HBV, η προφύλαξη από την επαναμόλυνση του μοσχεύματος βασίζεται στα ίδια μέτρα που προφυλάσσουν από την επαναμόλυνση από τον HBV. Επομένως, η εγκατάσταση του cccDNA στα κύτταρα του μοσχεύματος και η εμμένουσα έκφραση HBsAg θα πρέπει να προληφθούν σε ασθενείς με HDV λοίμωξη. Βάσει των ανωτέρω εφόσον τα νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα δεν προφυλάσσουν από την επαναλοίμωξη των ηπατοκυττάρων, φαίνεται να είναι απαραίτητα η μακροχρόνια προφύλαξη με HBIG.

### **ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HDV ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος στα πλαίσια HBV/HDV σχετιζόμενης ηπατικής νόσου, θεωρούνται υψηλού κινδύνου για υποτροπή της λοίμωξης στο μόσχευμα. Τα δεδομένα σχετικά με την υποτροπή της HDV λοίμωξης και τις επιπτώσεις στο μόσχευμα είναι περιορισμένα. Οι πρόσφατα δημοσιευμένες οδηγίες (European Liver and Intestine Transplantation Association- ELITA) προτείνουν το χαρακτηρισμό των ασθενών αυτών ως ειδικό πληθυσμό.

Σε μία αναδρομική μελέτη από την Ιταλία έλαβαν μέρος 81 μεταμοσχευθέντες ασθενείς με HDV λοίμωξη, οι οποίοι είχαν λάβει μακροχρόνια προφύλαξη με μονοθεραπεία ή συνδυασμό νουκλεο(σ)ιδικών αναλόγων με ή χωρίς βραχυχρόνια λήψη HBIG μετεγχειρητικά. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς είχαν μεταμοσχευθεί πριν την έναρξη χρήσης HBIG. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 20 έτη. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός πως μόνο ένας από τους 81 λήπτες (1,2%) εμφάνισαν υποτροπή της HBV/HDV λοίμωξης στο μόσχευμα. Σε μία άλλη μελέτη από τη Γαλλία, η 5ετής επιβίωση των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση έφτανε το 88%. Μετά τη μεταμόσχευση όλοι οι ασθενείς, εκτός από 4, έλαβαν μακροπρόθεσμα προφύλαξη με HBIG. Συνολικά επανεμφάνιση του HBsAg διαπιστώθηκε στο 13,2% και σχετίστηκε

με επανεργοποίηση των HBV και HDV και πρόκληση ηπατίτιδας στο μόσχευμα. Και οι 4 ασθενείς που δεν έλαβαν προφύλαξη με HBIG έμειναν HBsAg θετικοί και ανέπτυξαν ηπατίτιδα. Αντιθέτως, το HBsAg επανεμφανίστηκε μόνο σε 7 από τους 68 ασθενείς(10,3%) , που έλαβαν προφύλαξη με HBIG. Στο 88% των ασθενών που δε διαπιστώθηκε HBV επαναλοίμωξη , κατά τον πρώτο χρόνο ανιχνεύθηκε HD-Ag ή και HDV RNA στον ορό, τα οποία όμως εξαφανίστηκαν στη συνέχεια. Το γεγονός ότι πάνω από 70% των ασθενών με HBV/HDV συλλοίμωξη είχαν αρνητικό HBeAg και οι περισσότεροι είχαν χαμηλά επίπεδα HBV DNA λόγω της ανασταλτικής δράσης του HDV στην πολλαπλασιαστική ικανότητα του HBV, μπορεί να εξηγήσει το χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής μεταξύ ασθενών με HDV-σχετιζόμενη κίρρωση.

Μία μεγάλη μονοκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Τουρκία μελέτησε όλους τους ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν μεταξύ των ετών 2014 και 2018 λόγω HBV ( n=361, 37,3%), συμπεριλαμβανομένων 104 ασθενών με HBV/HDV συλλοίμωξη (30% από τους ασθενείς με HBV λοίμωξη). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφύλαξη με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα και HBIG μετά τη μεταμόσχευση . Σε περίπτωση υποτροπής ( επανεμφάνισης HBV DNA ή HBsAg ) ένα ακόμη νουκλεο(σ)ιδικό ανάλογο προσθέτονταν στην αγωγή ενώ γινόταν διακοπή της HBIG. Κατά τη διάρκεια της μελέτης η συχνότητα ανίχνευσης HDV RNA μειώθηκε από 41% σε 14%. Η επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση ήταν 97%, ενώ η πιθανότητα υποτροπής της HBV λοίμωξης ήταν 13,4%. Η θνητότητα ήταν ίδια ανεξαρτήτως της εμφάνισης ή μη υποτροπής.

Μία ακόμη αναδρομική μελέτη από την Τουρκία μελέτησε 127 ασθενείς με χρόνια HBV και 128 ασθενείς με HBV/HDV συλλοίμωξη οι οποίοι υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος μεταξύ των ετών 2003 και 2013. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφύλαξη με HBIG μέχρι και 7 ημέρες μετεγχειρητικά και στη συνέχεια έλαβαν μακροχρόνια αγωγή με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα. Επιπρόσθετα , ασθενείς με anti-HBs < 100 mIU/MI ή 100-200 mIU/mL έλαβαν 2.000 IU ή 10.000 IU HBIG ενδοφλεβίως ανά μήνα αντίστοιχα. 13 από τους 255 ασθενείς (5,1%) εμφάνισαν HBsAg , και συγκεκριμένα 9 ( 7,1%) και 4 (3,1%) από την ομάδα με HBV και HBV/HDV αντίστοιχα. Καμία περίπτωση υποτροπής της HDV λοίμωξης δεν αναφέρθηκε.

### **ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ Η ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕ HBIG ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HDV ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ;**

Η ανάγκη για προφύλαξη με HBIG μετά από μεταμόσχευση ήπατος σε HDV θετικούς ασθενείς δεν έχει μελετηθεί εκτενώς και υπάρχουν διαθέσιμες μόνο μικρές σειρές ασθενών. Η μεγαλύτερη εξ αυτών των σειρών προέρχεται από την Ελλάδα όπου μελετήθηκαν 34 ασθενείς που μεταμοσχεύτηκαν για HBV/HDV συλλοίμωξη . Οι ασθενείς αυτοί είχαν λάβει αρχικά HBIG προφύλαξη και στη συνέχεια μακροχρόνια αγωγή με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα. Το 5,8% των ασθενών (2 ασθενείς από τους 34) εμφάνισαν υποτροπή της HBV/HDV λοίμωξης μετά τη διακοπή της HBIG (μέσος χρόνος παρακολούθησης 28 ,εύρος 12–58 μήνες). Οι δύο αυτοί ασθενείς είχαν μη

ανισχνεύσιμο HBV DNA τη στιγμή της μεταμόσχευσης . Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε πως οι ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή είχαν λάβει HBIG για πιο σύντομο χρονικό διάστημα συγκριτικά με όσους δεν εμφάνισαν υποτροπή ( μέσος όρος 9 vs 28 μήνες,  $p=0,008$ ). Σε μία μελέτη από τη Γερμανία μελετήθηκαν 36 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος από το 1989 έως το 2020 λόγω τελικού σταδίου ηπατικής νόσου στα πλαίσια συλλοίμωσης HBV/HDV. 17 από αυτούς τους ασθενείς διέκοψαν εν τέλει για ποικίλους λόγους την προφύλαξη με HBIG. Η λειτουργικότητα του μοσχεύματος , ιστολογικά ευρήματα και η συνολική επιβίωση συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα στοιχεία όσων έλαβαν συνδυαστική αγωγή με νουκλεο(σ)ιδικά ανάλογα και HBIG. Η υποτροπή της HBV λοίμωξης ήταν 25 % και δε διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των δύο ομάδων . Το HDV RNA επανεμφανίστηκε μόνο σε έναν ασθενή που διέκοψε την αγωγή με HBIG. Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές αναφορικά με την κλινική πορεία , τα ιστολογικά ευρήματα και την επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων . Η διακοπή της HBIG σε ασθενείς με HBV/HDV συλλοίμωση , που ήταν σταθεροί μετεγχειρητικά δε φάνηκε να επηρεάζει τη συνολική επιβίωση ούτε συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής της λοίμωξης στο μόσχευμα. Επομένως, ίσως θα πρέπει να αναθεωρηθεί η άποψη σχετικά με την εφόρου ζωής προφύλαξη με HBIG σε αυτούς τους ασθενείς. Αναγκαία φαίνεται να είναι η χορήγησή της έως και τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση , ωστόσο το ποιο είναι το ασφαλές χρονικό σημείο στο οποίο μπορεί να διακοπεί δεν έχει καθοριστεί. Συνολικά , φαίνεται πως οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κέντρα μεταμόσχευσης στην Ευρώπη , λόγω κίρρωσης στα πλαίσια HBV/HDV συλλοίμωσης είχαν καλή πρόγνωση και καλά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ανεξαρτήτως της πιθανής υποτροπής στο μόσχευμα.

## **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΤΙ-HDV ΑΓΩΓΗΣ**

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την εξάλειψη του HBV θα πρέπει να δοκιμαστούν στο μέλλον σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος. Πολλά νέα φάρμακα για τη θεραπεία της HDV λοίμωξης μελετούνται επί του παρόντος. Το bulevirtide αναστέλλει την είσοδο του HBV και κατ' επέκταση του HDV στα ηπατοκύτταρα. Η χρήση του ωστόσο μετά από μεταμόσχευση ήπατος ως μέσο πρόληψης της υποτροπής της HDV λοίμωξης στο μόσχευμα δεν έχει μελετηθεί ακόμα.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Εν κατακλείδι, αναγκαία είναι η στενή παρακολούθηση των ασθενών με HBV ή HBV/HDV λοίμωξη στη μετεγχειρητική περίοδο ενώ η ιική καταστολή με χρήση αντιικής αγωγής συστήνεται τόσο για την πρόληψη αλλά και για τη διαχείριση της HBV/HDV συλλοίμωσης μετεγχειρητικά. Οι αναστολές πολυμεράσης με ή χωρίς HBIG οδηγούν σε ευνοϊκά αποτελέσματα σε

ασθενείς με ή χωρίς HBV υποτροπή . Το γεγονός αυτό εγείρει το ερώτημα αν είναι επαρκής η μονοθεραπεία με HBV αντιική αγωγή ως εξίσου αποτελεσματική και λιγότερο ακριβή λύση προφύλαξης έναντι της HDV υποτροπής . Η ανάγκη συνεχούς αγωγής με HBIG μετά από μεταμόσχευση σε ασθενείς με HBV/HDV συλλοίμωξη χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Μανδηλαρά Διονυσία  
Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΗΠΑΤΟΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ  
Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»