

## Karaciğer nakli alıcılarında hepatit B virus profilaksisi\*

## Prophylaxis for hepatitis B virus in liver transplant recipients\*

Gökhan Ertuğrul

Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hepatobilier Cerrahi ve Organ Nakli Merkezi, İstanbul

Gökhan Ertuğrul orcid.org/ 0000-0002-8351-4220

## Öz

**Amaç:** Karaciğer nakli alıcılarında kullanılan immünsüpresif ilaçlar Hepatit B Virus (HBV) reaktivasyonunu kolaylaştırır. Bu hastalarda, virüs reaktivasyonunu önlemek için verilen profilaktik tedaviler çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı karaciğer nakli alıcılarında nüks HBV enfeksiyonlarının profilaksisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma retrospektiftir. Karaciğer nakli alıcılarını Ocak 2016 ile Ocak 2019 tarihleri arasında HBVDNA ve profilaktik tedavi sonuçları ile inceledik.

**Bulgular:** 34 alıcı hastaya profilaktik tedavi için Tenofovir ya da Entecavir verilmişti. Ortalama 27,3 aylık takipte hastalarda nüks tespit edilmedi.

**Sonuç:** Tenofovir ve Entecavir, karaciğer nakli alıcılarında nüks HBV enfeksiyonunun profilaktik tedavisinde başarılı görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer nakli, nüks HBV enfeksiyonu, profilaksi

## Abstract

**Objective:** Immunosuppressive drugs predispose the liver transplant recipients to reactivation of Hepatitis B virus. Prophylactic therapies given to this patient are very important for prevention of infections. The aim of this study was to evaluate the prophylaxis recurrence HBV infections in liver transplant recipients.

**Material and Methods:** This study is retrospective. We examined liver transplant recipients Between January 2016 and January 2019 with results of HBV DNA and prophylactic treatment.

**Results:** 34 recipient patients were treated with Tenofovir or Entecavir prophylaxis. There was not recurrence of HBV infections during follow-up of 36 months.

**Conclusion:** Tenofovir or Entecavir appears to be successful prophylactic treatment of recurrence HBV infections in liver transplant recipients.

**Key words:** Liver transplantation, recurrence HBV infections, prophylaxis

## Genel Tıp Derg 2020;30(1):1-4

Alınan: 07.04.2019 / 16.07.2019 / Yayınlanma: 26.03.2020

Yazışma adresi: Gökhan Ertuğrul, Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hepatobilier Cerrahi ve Organ Nakli Merkezi, İstanbul

E-posta: mdgertugrul@gmail.com

## Giriş

Karaciğer nakli son dönem Hepatit B sirozunda en iyi tedavi şeklidir. Kronik Hepatit B virüs enfeksiyonu karaciğer sirozu olgularının %30' undan, hepatocellüler karsinom olgularının %50' inden sorumludur (1).

Karaciğer nakli sonrası virüs reaktivasyonunu önlemek son derece önemlidir. Yetersiz profilaksi nedeniyle gelişen viral nüks greft ve hasta sağlığını azaltmaktadır (2).

Günümüzde profilaksi için Hepatit B immünglobulin (HBIG) ve oral antiviral ajanların kombine şekilde kullanımını nüksün önlemede en etkin yöntemdir. İlk zamanlar da HBIG ile birlikte Lamivudine kullanımı etkin bir profilaksi sağlamıştır ancak zamanla ortaya çıkan Lamivudine direnci nedeniyle Tenofovir ya da Entecavir gibiyeni nesil oral antiviral ilaçların kullanım sıklığı artmıştır (3-

5).

Bu çalışma ile merkezimizde karaciğer nakli alıcılarında nüks HBV enfeksiyonlarının profilaksisini değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar

Ocak 2016 ile Ocak 2019 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Organ Nakli Bölümü'nde HBV'e bağlı siroz nedeniyle 34 hastaya karaciğer nakli yapıldı. Nakil sonrası hastalara profilaktik oral antiviral ilaç olarak Tenofovir ya da Entecavir verildi.

### Karaciğer Nakli Sonrası Takip Protokolü

HBV'e bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalara standart olarak ameliyat sırasında 2000 International Unit (IU) Hepatitis B Immunglobulin (HBIG) yapıldı. Ameliyat öncesi başlanan ve ameliyat sonrası da ömür boyu kullanılacak olan oral antiviral ilaca (Tenofovir ya da Entecavir) ek olarak Hepatit B yüzey antikoru (Anti HBs) 100 International Unit/mililitre (IU/ml) üzerine çıkıp, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif olana kadar her gün 2000 IU HBIG yapıldı.

Hastalar karaciğer nakli sonrası taburculuklarından itibaren her ay rutin kontrole geldi. Kontrolde hastalara Hepatit B yüzey antikoru (Anti HBs) ve Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) bakıldı.

HBsAg'i negatif olan hastaların Anti HBs değerinin 100 IU/ml'nin üzerinde olması amaçlandı ve altında olan hastalara ömür boyu her kontrolde tek doz 2000 IU HBIG yapıldı.

Karaciğer nakli sonrası tüm hastalar immünsüpresif tedavi olarak Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus ya da Siklosporin), Mikofenolat Mofetil ve Prednizolon verildi.

### İstatistiksel Analiz

Normal dağılımlı sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  Standart

sapma olarak, kategorik değişkenler ise yüzde ve sayı olarak verilmiştir.

## Bulgular

Ocak 2016 ile Ocak 2019 tarihleri arasında merkezimizde 34 hastaya HBV'e bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapıldı. Hastaların 24'ü (%70,5) erkek, 10'u (%29,5) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı  $52,6 \pm 9,2$  yıl idi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi  $29,1 \pm 5,5$  kilogram/metrekare ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) idi. Hastaların ortalama MELD skoru 17(9-32) idi. Etiyolojik faktörlerden 26(%76,4) hastada sadece HBV'e bağlı siroz, 7(%20,6) hastada buna ek olarak hepatosellüler karsinom, 1(%3) hastada ise Hepatit D virus enfeksiyonu mevcuttu. Hastaların 18'ine (%52,9) Tenofovir, 16'sına (%47,1) Entecavir verilmiştir.

HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik bulguları.

Yaş (yıl)	$52,6 \pm 9,2$
Cinsiyet (E/K) (n/%)	24(%70,5)/10(%29,5)
Vücut Kitle İndeksi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$29,1 \pm 5,5$
MELD Skoru	17(9-32)
Etiyoloji (%)	
• HBS	26(%76,4)
• HBS+HCC	7(%20,6)
• HBS+HDV	1(%3)
Kullanılan Oral Antiviral İlaç	
• Tenofovir	18(%52,9)
• Entecavir	16(%47,1)
Nüks	-

E: Erkek, K: Kadın, kg: Kilogram, m2: Metrekare, HBS: Hepatit B sirozu, HCC: Hepatosellüler karsinom, HDV: Hepatit D virus.

Hastaların ortalama takip süresi 27,3 (6-36) aydı. Takipleri sırasında karaciğer enzimleri yani Alanin Amino Transferaz (ALT) ve Aspartat Amino Transferaz (AST) yükselen 6 hastada HBV DNA gönderildi, gereklilik durumuna göre transplant karaciğer tru-cut biopsisi yapıldı. Bu hastaların hiçbirinden nüks HBV enfeksiyonu saptanmadı. Hastalarda karaciğer enzim (ALT, AST) yüksekliği yapabilecek diğer nedenler (akut rejeksiyon, hepatik arter trombüsü, portal ven darlığı) saptandı.

## Tartışma

Kronik Hepatit B virüs enfeksiyonu karaciğer sirozu olgularının % 30' undan, hepatocellülerkarsinom olgularının %50' inden sorumludur (1). Karaciğer nakli HBV'e bağlı siroz ve kanser gelişen hastalarda en iyi tedavi şeklidir. Karaciğer nakli sonrası virüs reaktivasyonunu önlemek greft ve hasta sağkalımı açısından son derece önemlidir (2).

HBV'e bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar da nüksproflaksisinde ilk kullanılan ilaç Hepatitis B Immunglobulindir (HBIG). HBIG kullanımı ile nüks oranları ortalama %30 azalmış, greft ve hasta sağkalım oranları ortalama %40 artmıştır (6).

Merkezimizde HBV' ye bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların proflaksisinde standart olarak HBIG uygulanmaktadır. HBIG tedavisine ameliyat sırasında 2000 IU ile başlanır. Ameliyat sonrası yatış döneminde Hepatit B yüzey antikoru (Anti HBs ) 100 InternationalUnit/mililitre (IU/ml) üzerine çıkıp, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif olana kadar hergün 2000 IU HBIG ile devam edilir. Ayrıca ömür boyu, her kontrolde Anti HBs değerinin 100 IU/ml 'nin altında olması durumunda tek doz 2000 IU HBIG yapılmaktadır.

İlerleyen zamanlarda HBIG' nin tek başına kullanımı etkinlik kaybı, direnç gelişimi ve bazı hastalarda Anti HBs düzeyinin yeterli seviyelere ulaşmaması gibi sorunları beraberinde getirmiştir (7). Bu nedenle HBIG ile birlikte oral antiviral ilaçlar tedaviye eklenmiştir. Bu kombine tedavişekli sinerjistik etki ile nüks oranlarını belirgin olarak azaltmış ve günümüzde birçok merkez tarafından standart proflaksiprotokolü olarak kabul edilmiştir (8).

Lamivudine kombine tedavide kullanılan ilk oral antiviral ilaçtır. Kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda nüksü engellemede etkin bir seçenek olsa da zamanla gelişen direnç nedeniyle yerini yeni kuşak oral antiviral ilaçlara (Tenofovir/ Entecavir) bırakmıştır (9).

Kliniğimizde standart olarak oral antiviral kullanmayan tüm hastalara ameliyat öncesi dönemden itibaren Tenofovirya da Entecavir başlanmakta, Lamivudine kullanan hastalarında oral antiviral tedavileri Tenofovirya da Entecavir ile değiştirilmektedir.

HBIG+Lamivudine kombine tedavisi ile HBIG + Tenofovir/Entecavir kombine tedavilerini karşılatıran çalışma-

larda karaciğer nakli sonrası nüksoranlarının yeni kuşak oral antiviral ilaçlar (Tenofovirya da Entecavir) ile daha düşük olduğu belirtilmektedir (10,11).

Tenofovir ve Entecavir' i karşılatıran çalışmalarda ise nüks üzerine bu iki ilacın birbirlerine üstünlüğü saptanmamıştır (12).

Bizim çalışmamızda da HBV'e bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan ve nakil sonrası Tenofovirya daEntecavir kullanan hastalarda nüks HBV enfeksiyonu saptanmamıştır.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. Bunlar çalışmanın retrospektif olması ve vaka sayısının az olmasıdır.

## Sonuç

Tartışma kısmında belirtilen sınırlamalara rağmen, HBV'e bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan alıcı hastalarda nüks HBV enfeksiyonununproflaktik tedavisinde kullanılan her iki ilaçta (Tenofovir ya daEntecavir) etkin ve başarılı görünmektedir.

## Kaynaklar

1. Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013; 58: 287-96.
2. Zheng SS, Wu J, Liang TB, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B virus reinfection following liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 327-9.
3. Akyildiz M, Karasu Z, Zeytinli M, et al. Adefovir dipivoxil therapy in liver transplant recipients for recurrence of hepatitis B virus infection despite lamivudine plus hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2130-4.
4. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013; 13: 353-62.
5. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, et al. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis* 2012; 14:479-87.
6. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-7.
7. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver

transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32: 1189-95.

8. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis against and prevention of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18: 514-23.
9. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998; 28: 585-9.
10. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012; 57: 442-50.
11. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468-75.
12. Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 942-8.