

LIJEČENJE PEGILIRANIM INTERFERONOM PRIJE TRANSPLANTACIJE POBOLJŠAVA TRANSPLANTACIJSKI ISHOD U DIJALIZIRANIH BOLESNIKA INFICIRANIH VIRUSOM HEPATITISA C

MARIJANA GULIN¹ i NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ^{2,3}

¹Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik, ²Klinički bolnički centar Zagreb i

³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Dijalizni bolesnici inficirani HCV kandidati su za transplantacijsko liječenje, no dugoročno preživljenje ovih bolesnika i transplantiranog bubrega lošije je no u neinficiranih bolesnika. Primarni cilj ovog rada je usporedba jednogodišnjeg i trogodišnjeg preživljenja transplantata i bolesnika koji su u predtransplantacijskom razdoblju liječeni pegiliranim interferonom alfa 2a (PEG-INF) (PEG DA skupina) i onih kod kojih ovo liječenje nije provedeno (PEG NE skupina). Sekundarni cilj je praćenje posttransplantacijskih komplikacija i to odgođene funkcije transplantata, odbacivanja transplantata, uroloških komplikacija (infekcije rane, urinom, limfokela, krvarenja), učestalost virusnih infekcija (infekcije polioima virusima -BK virusom, JS virusom, citomegalovirusom - CMV, te varicela-zoster virusom - VZV), te pojavnost neoplazmi. **Bolesnici i metode:** Retrospektivna analiza učinjena je pregledom medicinske dokumentacije 28 bolesnika s kroničnom HCV infekcijom koji su liječeni transplantacijom bubrega u KBC Zagreb (2007.-2010.). Devet od 28 bolesnika liječeno je pegiliranim interferonom alfa 2a (PEG-INF)-135 ug s.c. tjedno tijekom 48 tjedana, jednu do četiri godine prije transplantacije. Prosječna životna dob u trenutku transplantacije bila je 48,8 (17-61) godina, prosječno liječenje dijalizom 14 (5-23) godina. Šest od devet bolesnika liječenih PEG-INF postigli su SVR te su bili HCV RNA negativni, a kod troje bolesnika nije postignut SVR. U svih bolesnika učinjena je kadaverična transplantacija bubrega, imunosupresivni protokol uključivao je indukciju basiliksimumom ili daclizimumom, inhibitor kalcineurina (ciklosporin ili tacrolimus), mikofenolat mofetil i steroide. **Rezultati:** Trogodišnje preživljenje transplantata iznosilo je 78 % u PEG NE skupini, 88 % u PEG DA skupini, preživljenje bolesnika 89 % u PEG NE skupini, a 100 % u PEG DA skupini. Posttransplantacijske komplikacije bile su rjeđe u PEG DA skupini. Odgođena funkcija transplantiranog bubrega zabilježena je u 44,4 % bolesnika u PEG DA skupini, a u PEG NE skupini u 57,8 %. Akutno odbacivanje transplantiranog bubrega imalo je ukupno 25 % naših bolesnika, 31,58 % u skupini PEG NE, a značajno manje - 11,11 % u skupini PEG DA; samo jedan bolesnik u PEG DA skupini (11,1 %) imao je akutno odbacivanje transplantata, naprama 6 bolesnika (32 %) u PEG NE skupini. Virusne infekcije bile su nešto učestalije u PEG NE skupini. Nije zabilježena značajnija razlika u učestalosti infekcije polioima virusima BK/JS (26,3 %/33,3 %) i infekcije VZV (10,5 %/11,1 %), dok je CMV infekcija bila manje učestala u PEG DA skupini (22 % naprama 42,1 %). Zabilježen je samo jedan malignom i to planocelularni karcinom kože u bolesnika PEG DA skupine. **Zaključak:** Kod dijaliziranih bolesnika s kroničnom HCV infekcijom potrebno je provesti liječenje pegiliranim interferonom ili DAA lijekovima prije transplantacije bubrega, jer se eradikacijom HCV smanjuje rizik, a poboljšava transplantacijski ishod. Naši rezultati pokazuju da je uspješno liječenje HCV infekcije pegiliranim interferonom reduciralo rizik akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega.

Ključne riječi: hepatitis C infekcija, pegilirani interferon, dijaliza, transplantacija, posttransplantacijske komplikacije

Adresa za dopisivanje: Marijana Gulin, dr. med.
Opća bolnica Šibensko-kninske županije
22 000 Šibenik, Hrvatska
E-pošta: gulinmarijana@gmail.com

UVOD

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) značajan je zdravstveni problem koji povećava morbiditet i mortalitet u bolesnika koji nadomještaju bubrežnu funkciju (1). HCV kao jetreni patogen dovodi do (spore

progresije u teže stupnjeve jetrenog oštećenja uključujući jetrenu cirozu i hepatocelularni karcinom, a kao bubrežni patogen najčešće uzrokuje membranoproliferativni glomerulonefritis s posljedičnom bubrežnom insuficijencijom (2,3).

Bolesnici u završnom stadiju bubrežnog zatajenja inficirani HCV kandidati su za transplantacijsko liječenje. Dugoročno preživljenje ovih bolesnika, kao i transplantiranog bubrega lošije je no u neinficiranih bolesnika, mortalitet je veći (uglavnom vezano za jetrenu bolest i infekcije), a HCV je neovisni faktor za gubitak transplantata (4,5). Liječenje HCV infekcije u bolesnika koji nadomještaju bubrežnu funkciju nije jednostavno. U razdoblju dijalize optimalna terapija interferonom i ribavirinom mora biti znatno reducirana, praćena je povećanom učestalošću nuspojava (pancitopenija, mialgije) i lošijim odgovorom na terapiju (rani i produljeni virusni odgovor) (3,6). Nakon transplantacije bubrega liječenje interferonom nije preporučljivo, povezano je s većom učestalošću odbacivanja organa (7,8).

CILJ RADA

Primarni cilj

Usporedba ishoda transplantacijskog liječenja u dijaliziranih bolesnika s kroničnom HCV infekcijom koji su u predtransplantacijskom razdoblju liječeni pegiliranim interferonom alfa 2 a (PEG-INF), i onih kod kojih ovo liječenje nije provedeno. Transplantacijski ishod uključuje jednogodišnje i trogodišnje preživljenje transplantata i bolesnika.

Sekundarni cilj

Praćenje posttransplantacijskih komplikacija i to odgođene funkcije transplantata, odbacivanje transplantata, uroloških komplikacija (infekcije rane, urinom, limfokela, krvarenja), učestalost virusnih infekcija (infekcije poliooma virusima - BK virusom, JS virusom, citomegalovirusom-CMV, te varicela-zoster virusom - VZV), te pojavnost neoplazmi.

BOLESNICI I METODE

Retrospektivna analiza učinjena je pregledom medicinske dokumentacije 28 bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrežne funkcije i kroničnom HCV infekcijom (genotip 1b-dominantno, te 3a). Bolesnici su liječeni dijalizom u 13 dijaliznih centara Hrvatske (od čega dijalizni centar Opće bolnice Šibenik pet bolesnika, dijalizni centar KBC Zagreb (Rebro) pet bolesnika), a potom su od kolovoza 2007. (od kada je Hrvatska postala članicom Eurotransplanta) do prosinca 2010. liječeni kadaveričnom transplantacijom bubrega i posttransplantacijski praćeni u KBC Zagreb.

Devetnaest od 28 bolesnika nije liječeno pegiliranim interferonom alfa 2a (PEG-INF), a devet bolesnika je jednu do četiri godine prije transplantacije liječeno PEG-INF u matičnim dijaliznim centrima prema listi čekanja, s obzirom da PEG-INF u tom razdoblju nije bio široko dostupan u Republici Hrvatskoj. Bolesnici su liječeni monoterapijom reduciranom dozom PEG-INF 135 ug supkutano tjedno tijekom 48 tjedana (9). Uspješnost terapije procjenjivana je brzinom pada broja kopija HCV RNA tijekom liječenja. Za molekularnu dijagnostiku HCV RNA virusa u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu u Zagrebu korišten je *real-time* PCR test: COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka) na analizatoru Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan 48 (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, SAD). Određivanje HCV RNA provođeno je u 2 navrata tijekom liječenja; u 12. tjednu (rani virološki odgovor; engl. *early virological response*, EVR) i u 24. tjednu. Liječenje smo smatrali neučinkovitim ako je razina HCV RNA bila >1000 IU/mL u 12. tjednu ili ako je HCV RNA mjerljiva u 24. tjednu liječenja, te je bilo prekinuto. U bolesnika u kojih je HCV RNA bila < 1000 IU/mL u 12. tjednu ili nemjerljiva u 24. tjednu liječenja, PEG-INF primjenjivan je ukupno 48 tjedana. Odgovor na provedeno liječenje praćen je određivanjem HCV RNA na kraju liječenja (kasni virusološki odgovor; ETVR - *end of treatment virological response*), te nakon 72 tjedna (održani virološki odgovor; SVR - *sustained virological response*). Ribavirin nije korišten zbog (prevelikog) rizika razvoja hemolitičke anemije u dijaliziranih bolesnika (10). Šest od devet bolesnika liječenih PEG-INF postigli su SVR te su bili HCV RNA negativni, a kod troje bolesnika nije postignut SVR, te su i oni poput 19 neliječenih bolesnika bili HCV RNA pozitivni prije transplantacijskog liječenja.

U svih bolesnika učinjena je kadaverična transplantacija bubrega, podatci o donorima prikupljeni su iz baze Eurotransplanta. Imunosupresivni protokol uključivao je indukcijsku terapiju monoklonalnim antitijelima za receptor interleukina 2 na T limfocitima (basiliximab ili daclizumab) kod dijela bolesnika, te inhibitor kalcineurina (ciklosporin ili tacrolimus) - uz praćenje razine lijeka u krvi, mikofenolat mofetil i steroide u svih bolesnika.

Ovom unicentričnom retrospektivnom studijom željeli smo ispitati jesu li HCV pozitivni bolesnici (bez razvijene jetrene ciroze) koji su prije transplantacije bubrega liječeni PEG-INF i postigli SVR (skupina PEG DA SVR +) imali bolji posttransplantacijski ishod od bolesnika koji su liječeni PEG-INF i nisu postigli SVR (skupina PEG DA SVR -) te od bolesnika koji nisu liječeni PEG-INF (grupa PEG NE). Primarni cilj je usporedba trogodišnjeg preživljenja transplantata i bolesnika, a sekundarni cilj praćenje posttransplanta-

cijskih komplikacija i to odgođene funkcije transplantata (ovisnost o dijalizi 7 dana nakon transplantacije), odbacivanje transplantata (porast serumskog kreatinina 25 % od ishodišnog, biopsija bubrega), uroloških komplikacija (infekcije rane, urinom, limfokela, krvarenja, vaskularne komplikacije), učestalost virusnih infekcija (infekcije poliovirusa - BK virusom, JS virusom, citomegalovirusom - CMV, te varicela-zoster virusom - VZV), te pojavnost neoplazmi.

Statistička obrada i analiza podataka izvršena je licenciranim programom STATISTICA 6.1 StatSoftinc. 1983-2003 (Serial number AGA304B211928E61). Uzorak je opisan deskriptivnom statistikom i frekvencijskim tablicama. Normalnost razdiobe kvantitativnih parametara testirana je Shapirovim i Koglomorov-Smirnovim testom i prikazana histogramom. Testiranje statističke razlike između skupina bolesnika u odnosu na kvalitativne parametre prikazana je kontingencijskim tablicama i testirana je Fisherovim egzaktnim testom. Testiranje statističke razlike između skupina bolesnika u odnosu na kvantitativne parametre (zbog malog broja bolesnika u skupinama i zato što

većina parametara ne slijedi normalnu razdiobu) testirana je Kruskal-Wallisovim ANOVA testom (razlika između triju skupina) i Mann-Whitneyevim testom (razlika između dviju skupina). Normalnost razdiobe numeričkih parametara provjerena je Shapiro-Wilkovim testom. Rezultati dobiveni statističkom obradom prikazani su grafički i numerički (u tablicama). Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95 % ($p < 0,05$).

REZULTATI

Svi bolesnici (ukupno 28) infekciju HCV zadobili su tijekom liječenja hemodijalizom. Sintetska funkcija jetre (albumini, koagulogram) bili su uredni u svih bolesnika, vrijednosti aminotransferaza bile su u rasponu od urednih vrijednosti do 2 puta iznad gornje granice urednih vrijednosti.

Demografski podatci svih bolesnika navedeni su u tablici 1.

Tablica 1.
Karakteristike bolesnika

Karakteristike ispitanika	PEG NE (N=19)	PEG DA SVR - (N=3)	PEG DA SVR + (N=6)	Statistika	
Muški spol (%)	11 (57,89)	3 (100)	4 (66,67)	Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,364$	
Dob - godine; medijan (min - maks)	50 (17-61)	54 (35-55)	42 (39-62)	Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,867$	Kruskal-Wallis ANOVA $H=0,285$
Duljina liječenja dijalizom godine; medijan (min - maks)	14 (5-22)	14,5 (13-23)	13 (6-17)	Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,564$	Kruskal-Wallis ANOVA $H=1,145$
DM - prije Tx	0	0	1		
DM - nakon Tx	0	1	1		
RR - prije Tx	14	1	5	$p_{Fisher\ 1}=0,515$ $p_{Fisher\ 2}=0,226$	$c2=0,147$ $c2=N/A$
RR - nakon Tx	11	2	2	$p_{Fisher\ 1}=0,516$ $p_{Fisher\ 2}=0,500$	$c2=N/A$ $c2=N/A$
Kardiovask. bolest - prije Tx	5	2	2	$p_{Fisher\ 1}=0,295$ $p_{Fisher\ 2}=0,404$	$c2=0,920$ $c2=N/A$
Kardiovask. bolest - nakon Tx	2	0	0	$p_{Fisher\ 1}=0,452$ $p_{Fisher\ 2}=1,000$	$c2=N/A$ $c2=N/A$

LEGENDA: PEG NE = nije provedeno liječenje pegiliranim interferonom; PEG DA SVR - = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor nije postignut; PEG DA SVR + = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor postignut; DM = dijabetes melitus RR = hipertenzija Tx = transplantacija

$p_{Fisher\ 1}$: razlika među skupinama PEG NE (N = 19), PEG DA (N = 9)

$p_{Fisher\ 2}$: razlika među skupinama PEG DA SVR- (N = 3) PEG DA SVR + (N = 6)

Najčešća osnovna bubrežna bolest bio je kronični glomerulonefritis (veći broj bez biopsije bubrega), potom kronični tubulointersticijski nefritis, vezikoureteralni refluks, policistična bolest bubrega, te po jedna FSGS, vaskularna bolest i retroperitonejska fibroza.

Cerebrovaskularnu bolest (CVB), kao ni perifernu vaskularnu bolest (PVB) prije transplantacije bubrega nije imao nijedan bolesnik, dok su postransplantacijski CVB - inzult, te PVB zabilježeni u po jednog bolesnika iz PEG NE skupine bolesnika. DM imao je

predtransplantacijski jedan bolesnik iz PEG DA SVR + skupine, a postransplantacijski u dva bolesnika; jedan iz PEG DA SVR +, jedan iz PEG DA SVR - skupine. Bolesti štitnjače kako prije, tako ni nakon transplantacije nisu evidentirane.

Indukcijsku terapiju antitijelima primilo je ukupno 13 bolesnika, u PEG NE skupini sedam, u PEG DA SVR + četiri, a u PEG DA SVR - dvoje bolesnika. U PEG

NE skupini manje bolesnika primilo je indukcijsku terapiju antitijelima (36,84 %) nego u PEG DA SVR +, PEG DA SVR - (u obje skupine indukcijsku terapiju antitijelima primilo je 66,3 % bolesnika).

Obilježja donora, imunološki transplantacijski parametri navedeni su u tablici 2, a posttransplantacijske komplikacije u tablici 3.

Tablica 2.
Karakteristike, imunološki transplantacijski parametri donora

Donori	PEG NE (N = 19)	PEG DA SVR - (N = 3)	PEG DA SVR + (N = 6)	Statistika	
				$p_{\text{Fisher 1}}$	$c2$
Muški spol	12	1	4	$p_{\text{Fisher 1}}=0,587$	$c2=0,425$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,285$	$c2=N/A$
Dob - godine; medijan (min - maks)	52,5 (19-63)	50 (16-57)	46 (17-63)	$p=0,868$ H=0,285	
BMI; medijan (min - maks)	25,5 (18-38)	24,0 (18-31)	23 (21-31)	$p=0,836$ H=1,145	
Pušenje	6	1	2	$p_{\text{Fisher 1}}=0,587$	$c2=0,425$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,714$	$c2=N/A$
DM	2	0	0	$p_{\text{Fisher 1}}=0,471$	$c2=N/A$
				$p_{\text{Fisher 2}}=1,000$	$c2=N/A$
RR	5	1	1	$p_{\text{Fisher 1}}=0,639$	$c2=0,022$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,643$	$c2=N/A$
PRA %; medijan (min - maks)	0 (0-32)	0 (0-30)	0 (0-0)	$p=0,726$ H=0,641	
MM; medijan (min - maks)	3 (0-5)	3 (2-4)	2 (2-4)	$p=0,756$ H=0,555	
Hladna ishemija; medijan (min - maks)	19,1 (7,2-27,4)	14 (9-18,3)	15,8 (13,3-18,3)	$p=0,181$ H=3,421	
Marginalni donor	3	1	0	$p_{\text{Fisher 1}}=0,615$	$c2=N/A$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,333$	$c2=N/A$

LEGENDA:

PEG NE = nije provedeno liječenje pegiliranim interferonom

PEG DA SVR - = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor nije postignut

PEG DA SVR + = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor postignut

BMI = *body mass index*; DM = dijabetes melitus RR = hipertenzija; PRA = Panel reaktivnih antitijela; MM= HLA nepodudarnost (0-6);

marginalni donor (11); stariji od 59 godina, ili životne dobi 50-59 godina uz dva od navedena tri kriterija: anamneza arterijske hipertenzije, povišen serumski kreatinin (> 137 $\mu\text{mol/L}$), smrtni ishod zbog netraumatskog cerebrovaskularnog incidenta

$p_{\text{Fisher 1}}$; razlika među skupinama PEG NE (N = 19), PEG DA (N = 9) $p_{\text{Fisher 2}}$; razlika među skupinama PEG DA SVR- (N = 3) PEG DA SVR + (N = 6)

Tablica 3.
Transplantacijske komplikacije

Komplikacije	PEG NE (N = 19)	PEG DA SVR - (N = 3)	PEG DA SVR + (N = 6)	Statistika	
				$p_{\text{Fisher 1}}$	$c2$
Akutno odbacivanje	6	1	0	$p_{\text{Fisher 1}}=0,248$	$c2=1,365$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,333$	$c2=N/A$
Virusne infekcije	11	2	2	$p_{\text{Fisher 1}}=0,396$	$c2=0,444$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,404$	$c2=N/A$
Urološke komplikacije	10	1	3	$p_{\text{Fisher 1}}=0,500$	$c2=0,165$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,595$	$c2=N/A$

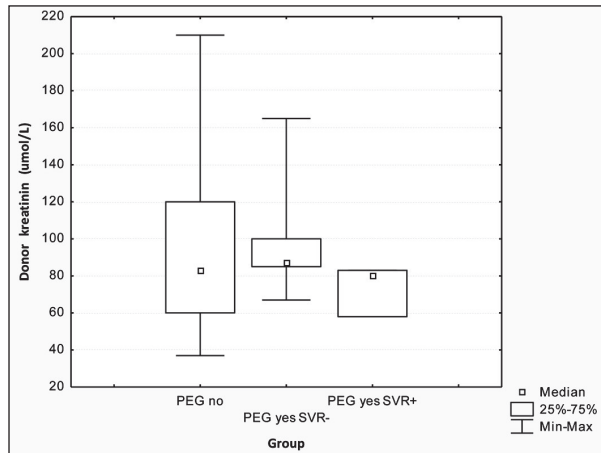
LEGENDA:

PEG NE = nije provedeno liječenje pegiliranim interferonom; PEG DA SVR - = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor nije postignut; PEG DA SVR + = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor postignut

$p_{\text{Fisher 1}}$; razlika među skupinama PEG NE (N = 19), PEG DA (N = 9)

$p_{\text{Fisher 2}}$; razlika među skupinama PEG DA SVR- (N = 3) PEG DA SVR + (N = 6)

Sl. 1 prikazuje maksimalni predeksplantacijski serumski kreatinin donora.



Sl. 1. Donori - maksimalan predeksplantacijski serumski kreatinin (umol/L)

Maksimalna vrijednost serumskog kreatinina u donora nije se statistički značajno razlikovala u tri promatrane skupine bolesnika ($p > 0,05$).

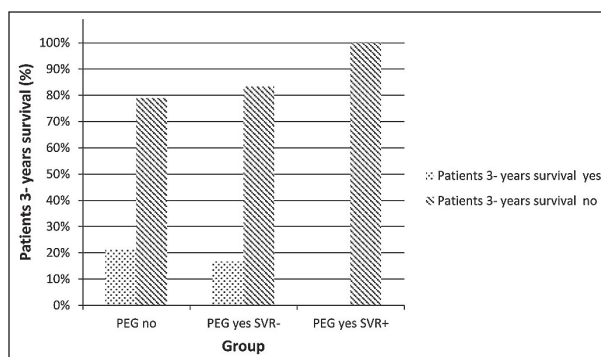
Transplantacijski ishod prikazan je u tablici 4 i sl. 2 i 3.

Tablica 4.
Transplantacijski ishod

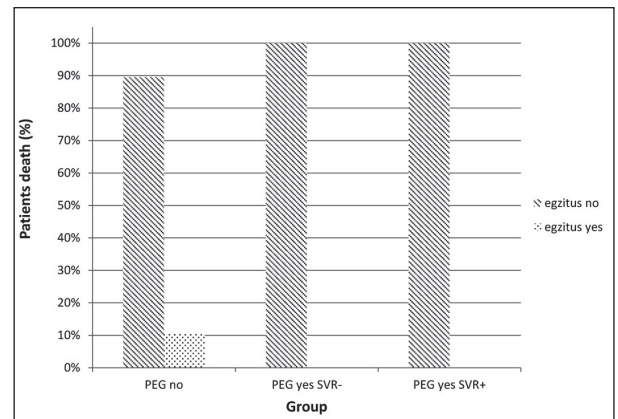
Ishod	PEG NE (N = 19)	PEG DA SVR - (N = 3)	PEG DA SVR + (N = 6)
1 godišnje preživljenje presatka (%)	15 (78,95)	3 (100)	5 (83,33)
1 godišnje preživljenje bolesnika (%)	17 (89,47)	3 (100)	6 (100)
3 godišnje preživljenje presatka (%)	15 (78,95)	3 (100)	5 (83,33)
3 godišnje preživljenje bolesnika (%)	17 (89,47)	3 (100)	6 (100)

LEGENDA:

PEG NE = nije provedeno liječenje pegiliranim interferonom;
PEG DA SVR - = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor nije postignut; PEG DA SVR + = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor postignut



Sl. 2. Trogodišnje preživljenje bolesnika



Sl. 3. Smrtni ishod

Graffektomija je učinjena u tri bolesnika, u dva iz PEG NE skupine zbog primarne afunkcije transplantiranog bubrega (ovisno o dijalizi dulja od 3 mjeseca), te u jednog bolesnika PEG DA SVR + skupine zbog tromboze vene presatka.

Dvoje bolesnika sa smrtnim ishodom bili su iz skupine PEG NE. Jedna bolesnica preminula je 20 dana nakon transplantacije od aspergiloze pluća, a drugi bolesnik šest mjeseci nakon transplantacije od diseminirane CMV infekcije.

RASPRAVA

HCV infekcija negativno utječe na preživljenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Prema multicentričnom istraživanju (KDIGO 1996.-2011.) provedenom u 12 zemalja, od 49.000 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti završnog stadija registrirano je 4.000 HCV pozitivnih dijaliznih bolesnika. Svega 1 % ovih bolesnika liječeno je antiviralnom terapijom, a smrtnost liječenih bila je značajno manja od neliječanih (12). Dijalizni bolesnici inficirani HCV-om mogu biti kandidati za transplantacijsko liječenje koje je povezano s boljim preživljenjem u odnosu na nastavak liječenja dijalizom (13-15), premda lošijim od HCV negativnih bolesnika (16). Negativan učinak HCV infekcije na preživljenje (kako transplantata, tako i bolesnika) posljedica je abnormalnog metabolizma imunosupresivnih lijekova iz skupine inhibitora kalcineurina (ciklosporin, takrolimus), veće učestalosti epizoda akutnog odbacivanja transplantata, infekcija (osobito bakterijskih, s teškim kliničkim oblicima - sepsa), poslijetransplantacijskog DM, malignoma (osobito posttransplantacijske limfoproliferacijske bolesti), te izraženije kronične nefropatije transplantata (17,18). Stoga je poželjno provesti liječenje HCV infekcije kako bi se eradikacijom virusa smanjila smrtnost dijaliznih bolesnika, a u onih koji su kandidati

za transplantacijsko liječenje i poboljšao posttransplantacijski ishod. Posljednjih 25 godina u liječenju kronične infekcije HCV-om koristi se pegilirani interferon (PEG-INF) uz sintetički analog gvanozina ribavirin čija je primjena kontraverzna u uznapredovaloj kroničnoj bubrežnoj bolesti zbog dominantno bubrežnog metaboliziranja i izlučivanja, te visokog rizika razvoja značajne hemolitičke anemije (9,10). Važan iskorak u liječenju infekcije HCV-om nastupio je unatrag sedam godina razvojem lijekova s direktnim antivirusnim djelovanjem (engl. *direct-acting antiviral agents* - DAA). U odnosu na lijekove s nespecifičnim antivirusnim djelovanjem poput PEG-INF i ribavirina DAA djeluju specifično, inhibirajući virusne proteine uključene u životni ciklus HCV-a. Tijekom 2011. godine u Europi i SAD-u odobreni su prvi lijekovi iz skupine DAA, a od 2013. godine i u Republici Hrvatskoj (19). Lijekovi iz DAA skupine odlikuju se jednostavnom primjenom, minimalnom toksičnošću i visokom učinkovitošću koja dovodi do eradikacije virusa kod većine bolesnika, ali zbog vrlo visoke cijene nisu široko dostupni. Kako je očekivano vrijeme čekanja na DAA liječenje dijaliziranih bolesnika bez ciroze jetre uzrokovane HCV-om u ovom trenutku oko dvije godine, preporuča se provesti antivirusno liječenje PEG-INF, iako je učinkovitost liječenja u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti manja no u bolesnika bez kronične bubrežne bolesti (7,20). Održani virološki odgovor negativna HCV RNA 24 tjedna nakon završenog liječenja (engl. *sustained virological response* - SVR), postiže se u 37-69 % liječenih bolesnika (21-23), a u ove rezultate uklopivi su i naši; od devet liječenih bolesnika šest je postiglo SVR (66 %). Ipak i nakon provedenog liječenja PEG-INF i postizanja SVR može doći do reaktivacije virusa; literaturni podatci navode uspješno liječenje bez reaktivacije (21,24,25), ali i reaktivaciju nakon transplantacije i do 24 % (16). U dvoje od šest naših bolesnika došlo do reaktivacije virusa u drugoj posttransplantacijskoj godini. Liječenje HCV infekcije PEG-INF nakon transplantacije bubrega nije poželjno jer je povezano s većim brojem akutnog odbacivanja transplantata, mogućnošću egzacerbacije hepatitisa s razvojem ozbiljne hepatalne disfunkcije, a uz korištenje ribavirina opisan je i nastanak hemolitičko uremijskog sindroma s posljedičnim gubitkom transplantiranog bubrega (26,27).

U ovom radu željeli smo usporediti ishod transplantacije HCV pozitivnih bolesnika i bolesnika u kojih je predtransplantacijski pegiliranim interferonom (PEG-INF) uspješno eradican HCV. Naši bolesnici podijeljeni su u dvije, odnosno tri skupine; predtransplantacijski neliječene PEG-INF (19 bolesnika), predtransplantacijski liječene PEG INF (9 bolesnika), a potonju skupinu smo podijelili u dvije podskupine: bolesnike koji nisu postigli SVR (3 bolesnika), i bolesnike koji se postigli SVR (6 bolesnika). Poznato je kako osim HCV infekcije

na tijek, komplikacije i dugotrajni ishod transplantacije utječu i komorbiditeti bolesnika, ali i imunološki profil transplantacije i donorska obilježja, te smo zbog boljeg objektiviziranja transplantacijskog ishoda provjerili i navedene parametre u svakog bolesnika posebno. Demografski podatci, komorbiditeti, imunološki profil (PRA, MM), vrijeme hladne ishemije, donorska obilježja – donorski predeksplantacijski serumski kreatinin, udio marginalnih donora, komorbiditeti (hipertenzija, DM), imunosupresivni protokol nisu se statistički značajno razlikovali u ove tri skupine bolesnika. Stoga smo razlike koje smo dobili u posttransplantacijskom tijeku: akutno odbacivanje, odgođena funkcija transplantata, urološke i infektivne komplikacije, te jedno i trogodišnje preživljenje transplantata i bolesnika pripisali postignutoj ili nepostignutoj eradikaciji HCV-a. Manji broj komplikacija i bolji ishod imali su bolesnici koji su prije transplantacije uspješno liječeni od HCV-a, iako zbog malog broja bolesnika u skupinama nismo postigli statističku značajnost.

Akutno odbacivanje transplantata u HCV pozitivnih bolesnika učestalije je no u HCV negativnih. Prema istraživanju Lopez-Fernanda i suradnika HVC pozitivni bolesnici imali su veću stopu akutnih odbacivanja i veću sklonost recidivima akutnih odbacivanja u komparaciji s HCV negativnima, unatoč učestalijoj primjeni indukcijske terapije antitimocitnim imunoglobulinima (28). Akutno odbacivanje transplantiranog bubrega imalo je ukupno 25 % naših bolesnika, 31,58 % u skupini PEG NE, a značajno manje - 11,11 % u skupini PEG DA. Unutar skupine PEG DA zabilježena je razlika u incidenciji akutnog odbacivanja; u skupini PEG DA SVR + nijedan bolesnik nije imao akutno odbacivanje, a u skupni PEG DA SVR – akutno odbacivanje imao je jedan bolesnik. Bolesnici koji su primili indukcijsku terapiju monoklonalnim antitijelima za receptor interleukina 2 na T limfocitima (daklizumab, basiliksimumab) imali su manje akutnih odbacivanja, i to u obje skupine PEG NE i PEG DA.

Odgođenu funkciju transplantiranog bubrega imao je visok postotak naših bolesnika, ukupno 53,60 %, za razliku od podataka SAD transplantacijskog registra primatelja bubrega HCV pozitivnih bolesnika; svega 26,5 % njihovih bolesnika imalo je potrebu za provođenjem dijalize 7 dana nakon transplantacije (29). Odgođenu funkciju transplantata u skupini PEG NE imalo je 57,89 %, a u skupini PEG DA 44,44 %. Unutar skupine PEG DA odgođena funkcija transplantata bila je učestalija kod bolesnika kod kojih SVR nije postignut (66,67 %) nego kod bolesnika kod kojih je SVR postignut (33,33 %). Visok postotak odgođene funkcije transplantiranog bubrega u našem istraživanju povezan je s visokim postotkom uroloških komplikacija: krvarenje, infekciju rane, urinom, limfocelu imala je polovina od ukupnog broja bolesnika.

Infektivne komplikacije najčešće se pojavljuju u prvom mjesecima nakon transplantacije (30-32) i vodeći su uzrok smrti transplantiranih bolesnika u prva tri mjeseca nakon transplantacije. Bakterijske infekcije, i to poglavito infekcije urinarnog trakta dominiraju kako kod HCV negativnih, tako i kod HCV pozitivnih bolesnika (28,33). U prvom redu zbog veće sklonosti klinički težim oblicima infekcija (bakterijemije, sepse) HCV pozitivni bolesnici s bubrežnim transplantatom imaju veći broj hospitalizacija, koje su duljeg trajanja u odnosu na bolesnike bez HCV infekcije (29,34). Najčešći oportunistički virusni patogen u transplantiranih bolesnika je citomegalovirus-CMV (35), sa širokom distribucijom pojavnosti nakon transplantacije prema literaturnim podacima; od 20 % do čak 60 % (36). Virusne infekcije (CMV, polioma virusima -BK, JS, varicela-zoster virusom) nakon transplantacije bile su vrlo učestale, zabilježene su u više od polovine naših bolesnika (53,6 %), od čega je 39,28 % imalo infekciju jednim uzročnikom, dok je 14,28 % bolesnika imalo virusne infekcije s više uzročnika. Najčešći uzročnik virusnih infekcija u naših bolesnika, kao i u većini literaturnih navoda, bio je CMV, uz napomenu da u vrijeme istraživanja nije provedena univerzalna šestomjesečna profilaksa CMV infekcije vangalciklovirum, koja se provodi u Transplantacijskom centru KBC-a Zagreb od 2015. godine.

Jednogodišnje preživljenje kako presatka (88 %; 78 %), tako i bolesnika (100 %; 89 %) bilo je bolje u PEG DA skupini bolesnika. Slični su rezultati i iz našeg ranije publiciranog rada o ishodu transplantacije 91 HCV i HBV pozitivnog bolesnika; preživljenje transplantiranog bubrega iznosilo je 93 % nakon jedne, 64 % nakon pet, te 39 % nakon 10 godina od transplantacije, dok je preživljenje bolesnika u istim intervalima bilo 98 %, 72 % i 49 % (37). No ukupno preživljenje i transplantiranih bolesnika s HCV infekcijom, i transplantata manje je no u HCV negativnih. Komparacija preživljenja transplantata i transplantiranih bolesnika u petogodišnjem i desetogodišnjem praćenju iz rada Scota i sur. jasno je na strani HCV negativnih bolesnika; naime preživljenje transplantata HCV pozitivnih bolesnika u 5-godišnjem intervalu iznosilo je 77 %, HCV negativnih bolesnika 90 %, a još je izrazitija razlika 10-godišnjeg preživljenja HCV pozitivnih i HCV negativnih bolesnika: 50 % naprama 79 % (5).

ZAKLJUČAK

Dijalizirani bolesnici s kroničnom HCV infekcijom koji su liječeni pegiliranim interferonom prije transplantacije bubrega imaju bolji transplantacijski ishod jednogodišnjeg i trogodišnjeg preživljenja kako transplantata tako i bolesnika, no razlika nije dosegla sta-

tističku značajnost s obzirom na mali broj bolesnika (kao i u većini publiciranih radova drugih autora). Bolesnici liječeni pegiliranim interferonom, a osobito oni koji su postigli održani virološki odgovor (negativna HCV RNA 24 tjedna nakon završenog liječenja; engl. *sustained virological response* – SVR) imali su manju učestalost odgođene funkcije i akutnih odbacivanja transplantata. Učestalost uroloških komplikacija nakon transplantacije bila je podjednaka u bolesnika koji su predtransplantacijski liječeni pegiliranim interferonom, kao i u onih u kojih liječenje nije provedeno, dok su infekcije CMV bile manje učestale u bolesnika u kojih je predtransplantacijski eradiciran HCV.

Uz poznati negativni utjecaj kako predtransplantacijskih (HCV), tako i posttransplantacijskih infekcija - bakterijskih i virusnih na transplantacijski ishod, nameće se zaključak da bi bilo optimalno kod svih HCV pozitivnih bolesnika (a osobito u onih koji su kandidati za transplantacijsko liječenje) provesti eradikaciju HCV. Osim HCV infekcije i imunosupresivni protokoli imaju utjecaj na poslijetransplantacijski ishod transplantata i bolesnika. Primjena monoklonalnih antitijela na receptor za interleukin 2 na T limfocitima (daklizumab, baziliksimumab) smanjuje broj epizoda akutnih odbacivanja, ali povećava rizik bakterijskih infekcija. Liječenje inhibitorima kalcineurina ima negativno metaboličko djelovanje koje se očituje hiperlipidemijom, inzulinskom rezistencijom i posljedičnom većom incidencijom posttransplantacijskog DM, te kroničnom nefropatijom transplantata zbog negativnog djelovanja na vaskulaturu. Antiproliferativni lijek mikofenolat mofetil dovodi se u vezu s većom učestalošću virusnih infekcija, poglavito BK virusa. Iz svega navedenog nameće se zaključak da je nužno u budućnosti iznaći imunometar kojim bi se "izmjerila" doza imunosupresiva kako bi se uravnotežio rizik odbacivanja transplantiranog organa s jedne strane, te učestalost infekcija primatelja s druge strane. Kod kandidata za transplantacijsko liječenje kroničnu HCV infekciju treba (pokušati) izliječiti kako bi transplantacijski ishod i preživljenje bolesnika bili što bolji.

L I T E R A T U R A

1. Kes P, Basic-Jukić N. Hepatitis C in dialyses patients-what is the current optimal treatment? *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 156-61.
2. Latt HN, Alachkar N, Gurakar A. Hepatitis C virus and its renal manifestations: a review and update. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8 (Supl. 7): 434-45.
3. Pipili C, Ilonidis G, Cholongitas E. Hepatitis C virus and kidney: a strong association with different clinical aspects. *Liver Int* 2011; 31: 1071 - 80.

4. Dominguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *Transpl Int* 2009; 22 (Supl. 12): 1117-31.
5. Scott DR, Wong JK, Spicer TS i sur. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010; 90 (Supl. 11): 1165-71.
6. KDIGO. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 109: 1-99.
7. Bašić-Jukić N, Gulin M, Slaviček J i sur. Pegylated Interferon for Treatment of Chronic Hepatitis C in Hemodialysis Patient in Croatia. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 53-7.
8. Tang IYS, Walzer N, Aggarwal N i sur. Management of the Kidney Transplant Patient with Chronic Hepatitis C Infection. *Intern J Nephrol* 2011; Available from <http://dx.doi.org/10.4061/2011/245823>
9. Kes P, Slavicek J. Hepatitis C virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63 (Supl. 5): 431-6.
10. Vince A, Hrštić I, Begovac J i sur. Virusni hepatitis Hrvatska konsenzus konferencija 2013. *Acta Med Croatica* 2013; 67: 263-72.
11. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ i sur. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 701-11.
12. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, Robinson BM, Jadoul M. Hepatitis C Infection Is Very Rarely Treated among Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2013; 38 (Supl. 5): 405-12.
13. Carbone M, Cockwell P, Neuberger J. Hepatitis C and kidney transplantation. *Int J Nephrol* 2011; Available from <http://dx.doi.org/10.4061/2011/593291>.
14. Rostami Z, Nourbala MH, Alavian SM i sur. The impact of Hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcomes: A systematic review of 18 observational studies: The impact of HCV on renal transplantation. *Hepat Mon* 2011; 11 (Supl. 4): 247-54.
15. Roth D, Gaynor J, Reddy K i sur. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (Supl. 6): 1152-60.
16. Gentil Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM i sur. Harmful effects of viral replication in seropositive hepatitis C virus renal transplant recipients. *Transplantation* 2012; 94 (Supl. 11): 1131-7.
17. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Hepatitis B and hepatitis C virus and chronic kidney disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73 (Supl. 4): 465-71.
18. Shahbazian H, Hajiani E, Ehsanpour A. Patient and graft survival of kidney allograft recipients with minimal hepatitis C virus infection: a case-control study. *Urol J* 2008; 5 (Supl. 3): 178-83.
19. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int* 2014; 34 (Supl. 1): 69-78.
20. Kershenovich D. Treatment of HCV infected patients and renal disease. *Ann Hepatol* 2010; 9: 103-6.
21. Werner T, Aql B, Balan V i sur. Treatment of hepatitis C in renal transplantation candidates: a single-center experience. *Transplantation* 2010; 90(Supl. 4): 407-11.
22. Gordon CE, Uhlig K, Lau J i sur. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 263-77.
23. Alsaran K, Sabry A, Shaheen N. Pegylated interferon alpha-2a for treatment of chronic HCV infection in hemodialysis patients: a single Saudi center experience. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(Supl. 3): 865-73.
24. Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C i sur. Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(Supl. 4): 1170-7.
25. Kamar N, Toupan O, Buchler M i sur. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2092-8.
26. Caeiro F, Baptista V, Rodrigues N i sur. Treatment of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients: case report. *Transplant Proc* 2011; 43 (Supl. 1): 259-62.
27. Pegeaux GP, Hilleret MN, Garrigues V i sur. Pegylated interferon alfa-based treatment for chronic hepatitis C in renal transplant recipients: an open pilot study. *Transplant Int* 2009; 22: 562-7.
28. Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Morales JM i sur.: Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation: data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation* 2011; 92 (Supl. 5): 543-9.
29. Batty DS, Swanson SJ, Kirk AD i sur. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001; 1 (Supl. 2): 179-84.
30. Veroux M, Giuffrida G, Corona D i sur. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc* 2008; 40 (Supl. 6): 1873-6.
31. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID i sur. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45(Supl. 4): 1579-83.
32. Trzeciak S, Sharer R, Piper D i sur. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am J Emerg Med* 2004; 22 (Supl. 7): 530-3.
33. Gulin M, Čivljak R, Bašić-Jukić, Gulin M. Infektivne komplikacije u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije: iskustvo županijske bolnice iz Šibenika. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 121-7.
34. Lakhouda Gorgi Y, Gorgi F, Madkouri G i sur. Hepatitis viral C in kidney transplantation: comparative study between two Maghreb centers: Casablanca and Tunis. *Tunic Med* 2010; 88 (Supl. 12): 902-9.
35. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplant recipients. *Scient World J* 2012; available from <http://dx.doi.org/10.1100/2012/820621>.

36. Viale P, Scudeller L. Infectious complications after renal transplantation G Ital Nefrol 2004; 21 (Supl. 26) : 48-52.

37. Gulin M, Slaviček J, Bašić-Jukić N i sur. Ishod transplantacije bubrega u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom. Acta Med Croatica 2011; 65: 315-21.

SUMMARY

TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON BEFORE TRANSPLANTATION IMPROVES POSTTRANSPLANT OUTCOME IN DIALYSIS PATIENTS INFECTED WITH HCV

M. GULIN¹ and N. BAŠIĆ JUKIĆ^{2,3}

¹Šibenik-Knin County General Hospital, Šibenik, ²Zagreb University Hospital Centre, Zagreb and ³University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Introduction: Dialysis patients with hepatitis C virus (HCV) infection are candidates for transplantation, but long-term patient and graft survival is less favorable than in non-infected patients. The primary objective of this study was to compare three-year graft and patient survival in patients treated with pegylated interferon alfa 2 (PEG-IFN) before transplantation (PEG YES group) and patients without specific anti-HCV treatment (PEG NO group). The secondary target was tracking of the following post-transplant complications: delayed graft function, graft rejection, urologic complications (wound infection, urinoma, lymphocele, bleeding), viral infections (polyoma BK/JC virus infection, varicella-zoster (VZV) infection, cytomegalovirus (CMV) infection), and incidence of neoplasia. **Subjects and Methods:** A retrospective analysis was done by reviewing medical charts of 28 patients with chronic HCV infection that received renal allograft at Zagreb UHC (2007-2010). Nine of 28 patients received 135 µg of PEG-IFN 2a weekly for 48 weeks, 1-4 years before transplantation. The mean age at the time of transplantation was 48.8 (17-61) years, dialysis vintage 14 (5-23) years. Six (66.7%) patients achieved sustained virological response (SVR) and were HCV-RNA negative before transplantation, while three patients did not achieve SVR. All patients received kidney allograft from deceased donors, immunosuppressive protocol included basiliximab or daclizumab, calcineurin inhibitor cyclosporine or tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids. **Results:** Three-year graft survival was 78% in the PEG NO group and 88% in the PEG YES group, with patient survival of 89% and 100%, respectively. Post-transplant complications were less frequent in the PEG YES group. Delayed graft function was observed in 44.4%, while in the PEG NO group it occurred in 57.8%. Acute rejection was recorded in 25% of our patients, 31.58% in the PEG NO group and significantly less (11.11%) in the PEG YES group; only one (11.1 %) patient treated with PEG-IFN developed acute allograft rejection, as opposed to six (32%) patients in the PEG NO group. Viral infections were more frequent in the PEG NO group; there was no difference in polyoma BK/JC virus infection (26.3%/33.3%) and VZV infection (10.5%/11.1%), but CMV infection was less common in the PEG YES group (42.1 %/22.2%). Only one case of malignancy (squamous cell carcinoma) was observed in a patient from the PEG YES group. **Conclusion:** HCV positive patients should be treated with pegylated interferon before transplantation in order to eradicate HCV, thus eliminating one of the risk factors for adverse outcome after transplantation. Our results demonstrated that treatment with pegylated interferon reduced the risk of acute allograft rejection after kidney transplantation.

Key words: hepatitis C, pegylated interferon, dialysis, transplantation, post-transplantation complications