

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Transplantasyon ve Hepatit E

Yrd. Doç. Dr. Ferdi Güneş
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları AD

Sunum planı

- Karaciğer transplantasyonlu hastada gelişen kronik hepatit E (HEV) olgusu **(Klein ve ark *)**
- Transplantasyonlu hastalarda HEV enfeksiyonu seyri ve tedavisine ilişkin güncel bilgiler

** Klein F, Neuhaus R, Hofmann J, ve ark. Successful Treatment of Chronic Hepatitis E After an Orthotopic Liver Transplant With Ribavirin Monotherapy. Experimental and Clinical Transplantation (2015) 3: 283-286. DOI: 10.6002/ect.2013.0286*

Olgu

- 55 yaşında erkek hasta
- Nutrisyonel toksik karaciğer sirozu
- Temmuz 2010' da **karaciğer nakli**
- Postoperatif 37. gününde taburcu
 - AST:45 U/L
 - ALT :45 U/L
 - Serum bilirubini: 2.09 mg/dL
- İmmunsupresif tedavi olarak; **takrolimus**, **mikofenolat mofetil** ve **steroid**

- **Postoperatif 4. ayda** komplike olmayan rejeksiyon dışında bir problemi yokmuş.
- **6. ayda** karaciğer enzimleri normal
 - ALT: 44 U/L;
 - AST: 32 U/L;
 - bilirubin: 0.6 mg/dL saptanmış.

- **12. ayda** hafif karaciğer enzim yüksekliği
 - ALT: 78/UL;
 - AST: 52 U/L;
 - Bilirubin: 0.6 mg/dL
- Rejeksiyon epizodu karaciğer biyopsisi ile dışlanmış
- Sitomegalovirus, hepatit B ve hepatit C virus saptanmamış.
- Sonraki altı ayda tekrarlayan hafif karaciğer enzim yükseklikleri saptanmış.

- **17. ayda** karaciğer enzimleri tekrar yükselmiş
 - ALT:157 U/L;
 - AST:105 U/L;
 - bilirubin: 0.7 mg/dL

- biyopsi : rejeksiyon epizodu tekrar gösterilmiş.
- Pulse steroid tedavisi başlanarak
- ayırıcı tanı;
 - alkol suistimali yok
 - aviremik (CMV (-), HBV (-), HCV (-))
- HEV IgG (+), IgM (+)
- HEV RNA (genotip 3f) pozitif

- Karaciğer enzim yüksekliği persiste eden hastada
- **18. ayda** immunsupresif tedavi azaltılmış
- ancak
- **19. ayda** yeni bir rejeksiyon epizodu nedeniyle immunsupresyona devam edilmiş.

- **23. ayda**
- sürekli KCFT yüksek seyreden hastada,
- tekrarlayan HEV RNA pozitifliği
- karaciğer biyopsisinde HEV infeksiyonu bulguları
- kronik HEV infeksiyonu düşünülmüş
- Böbrek yetmezliği olan hastada pegile interferon tedavisi tercih edilmemiş.
- Bunun yerine ribavirin 600 mg/gün başlanmıştır.
- İmmünespresif tedavi ribavirin tedavisi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında değiştirilmemiştir.

- **Ribavirin tedavisinin 1. haftasında** karaciğer enzimleri azalmış
 - ALT: 70 U/L
 - AST: 115 U/L
- **2. haftasında** normale gerilemiş.
- Tedavinin **8. haftası**: HEV RNA ve anti-HEV-IgM negatif
- Hastada ribavirin ilişkili hematolojik veya diğer yan etkiler görülmemiş.

- Ribavirin tedavisi **16. haftada** kesilmiş
- 2,4,8,12,24 ve 36 hafta sonra;
 - KCFT normal
 - HEV RNA negatif
- **Tedaviden 8 ay sonra;**
HEV RNA ve anti-HEV-IgM negatif

Transplantasyon ve HEV

- HEV gelişmekte olan ülkelerde salgınlardan hala sorumludur.
- **Genotip 1 ve 2** temel olarak kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda ve hamile kadınlarda kendini sınırlayan hepatit ve fulminan hepatitten sorumludur.
 - kronik hepatit vakası saptanmamıştır.
- **Genotip 3 ve 4** immünosüpresif ajan alan hastalarda kronik enfeksiyona neden olabilir.

- İlk kronik hepatit olguları solid organ transplantlı hastalarda (SOT) tanımlanmıştır.
- Diğer vaka bildirimleri
 - kök hücre transplantasyonu,
 - kemoterapi alan hematoloji hastaları,
 - monoklonal antikor alan romatoloji hastaları
 - CD4 sayısının düşük olduğu immün yetmezlik virüsü (HIV) hastalarında bildirilen vakalar vardır.

SOT hastalarında HEV bulaşmasının

- fekal-oral
- domuz ürünleri tüketimi
- hayvan barınaklarından
- kan transfüzyonu ve karaciğer allogrefti aracılığı ile bulaşan birer vaka bildirilmiştir.

Kronik HEV infeksiyonu-klinik

- Hastaların çoğu asemptomatiktir.
- Yorgunluk ana semptomdur
- sarılık nadiren görülür.
- Birçok hasta transplantasyon sonrasında artan KCFT düzeyleri ile tanı alır.
- Ortalama ALT düzeyleri ~ 200 U / L civarındadır.

Kronik HEV enfeksiyonu-klinik

- Kronik HEV enfeksiyonunun etkisi ağırlıklı olarak SOT hastalarında değerlendirilmiştir.
- Nispeten kısa bir süre içinde hızlı ilerleme
Karaciğer fibrozu ve % 10'a kadar siroza neden olabilir.
- Tüm HEV genotipleri ekstrahepatik manifestasyonla ilişkilidir
- Başlıca **nörolojik bozukluklar** ve **glomerülonefrit**

Ekstrahepatik Bulgular

- Guillain-Barre sendromu
- Nevraljik amyotrofi
- Ensefalit
- Glomerülonefrit
- Kriyoglobulinemi
- Miyalji
- Aplastik anemi
- Pankreatit (sadece genotip 1 ile)
- Miyozit
- Tiroidit

Tanı

- Anti-HEV antikorları
- özellikle virüs RNA'sının serum ve / veya dışkıda gösterilmesi ile konur.

Kronikleşme ile ilgili faktörler

- HEV infeksiyonu sırasında düşük CD4 ve CD8
- Transplantasyondan bu yana geçen sürenin kısa olması
- Kısa sürede akut rejeksiyon durumu
- Takrolimus kullanımı (siklosporin A yerine),
- Potent immünosupressif ilaç kullanımı

Kronikleşme ile ilgili faktörler

- Ağır immünsüpresyon, kronik enfeksiyon gelişme riski ile ilişkilidir.
- İmmünsüpresif ilaçların çoğunluğu;
 - Siklosporin A
 - takrolimus
 - sirolimus
 - everolimus
- **HEV replikasyonunu artırır**
- **Yalnızca mikofenolik asit, in vitro HEV replikasyonunu azaltabilir.**

Kronik HEV infeksiyonu tedavisi

- ilk aşama immünsüpresiflerin azaltılmasıdır !
- Buna rağmen, hastaların üçte ikisi viremik kalır.
- İmmünolojik riski düşük hastalarda immünsupresyon azaltılarak üç ay beklenmelidir.
- HEV klirensi üç ay içinde gerçekleşmezse, antiviral bir tedavi önerilebilir.

Kronik HEV infeksiyonu tedavisi

- İmmünolojik riski yüksek olan hastalarda,
 - immünsupresyon genellikle düşürülemez
 - antiviral tedavi vermeden önce üç ay beklenmesi önerilmektedir.

Kronik HEV infeksiyonu tedavisi

- Tüm nakil hastalarında ribavirin tedavisi tercih edilen tedavi yöntemidir
 - önerilen uygun doz bilinmiyor.
 - Birçok çalışmada, hastalara günde 600-800 mg verilmiştir.
- Ribavirin tedavisinden üç ay sonra HEV RNA hem serum hem de dışkıda negatif ise ribavirin kesilebilir.

Kronik HEV infeksiyonu tedavisi

- HEV RNA dışkıda üç ay sonra pozitif kalırsa, serumda negatif bile olsa ribavirin tedavisi üç ay daha uzatılmalıdır.
- Ribavirin tedavisinin kesilmesinden sonra relaps durumunda 6 ay süre daha ribavirin verilmesi önerilir.

Tedavi –PegIFN

- Ribavirin altında nüks veya direnç durumunda karaciğer transplantlı hastalarda pegile interferon verilebilir
 - kalp, akciğer, pankreas veya böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda güvenle kullanılamaz.
 - İmmünostimülatör etkisinden dolayı akut rejeksiyon riskini arttırır.*

** Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012;379:2477–88. This is a comprehensive review summarizing current knowledge about hepatitis E virus.*

Diğer potansiyel tedavi ajanları

- İn vitro olarak sofosbuvir HEV replikasyonunu inhibe edebilir
- Sofosbuvir+ribavirin kombinasyonunun antiviral etki gösterebileceği bildirilmiştir.
- Ancak in vivo kanıt yok

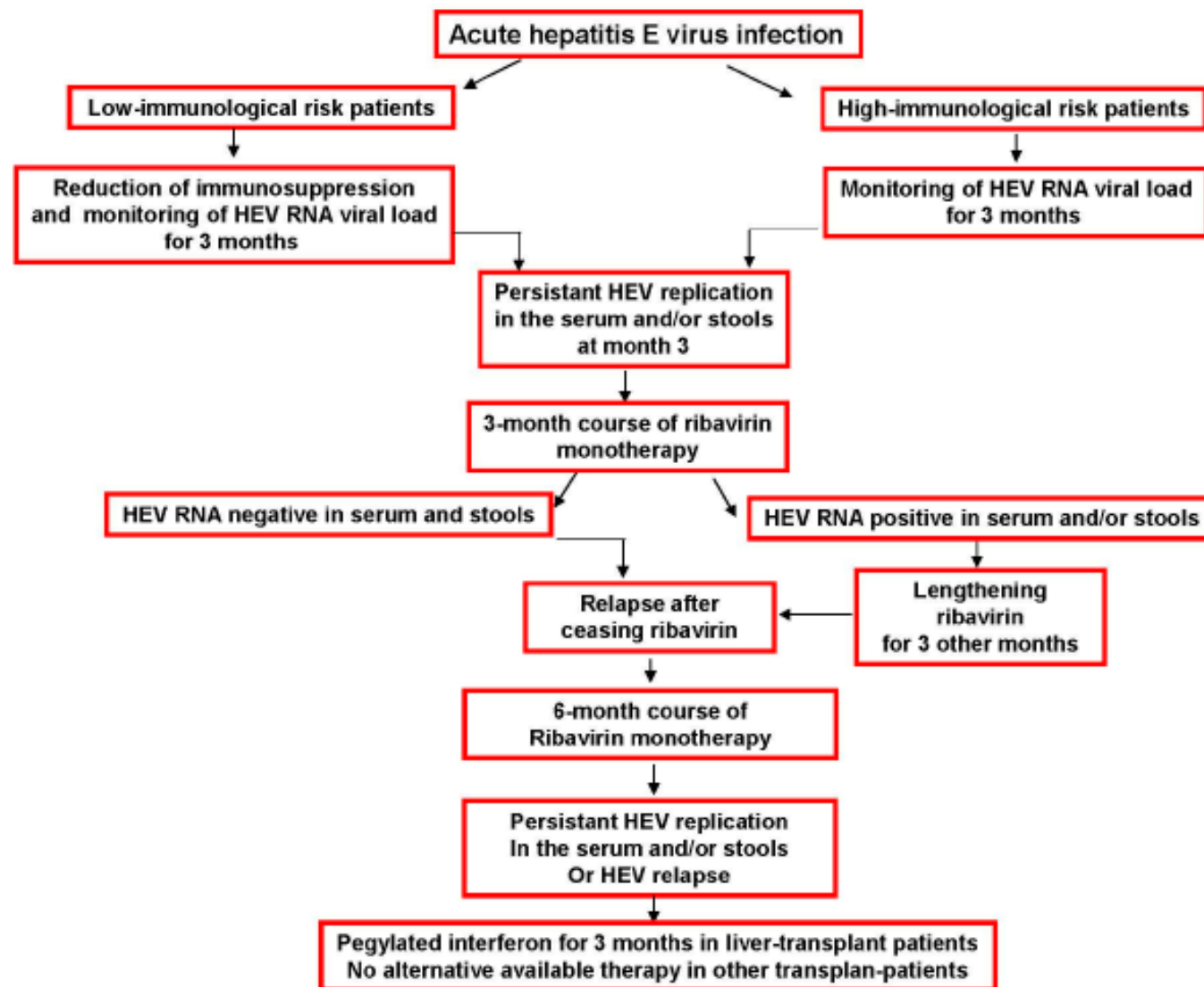


Figure 1. Treatment of hepatitis E virus persistent infection in solid-organ-transplant patients.

Teşekkür ederim ..

- **Kaynaklar**

- **1.** Klein F, Neuhaus R, Hofmann J, ve ark. Successful Treatment of Chronic Hepatitis E After an Orthotopic Liver Transplant With Ribavirin Monotherapy. *Experimental and Clinical Transplantation* (2015) 3: 283-286. DOI: 10.6002/ect.2013.0286
- **2.** Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477–88. This is a comprehensive review summarizing current knowledge about hepatitis E virus.
- **3.** Kamar N, Lhomme S, Abravanel F ve ark. Treatment of HEV Infection in Patients with a Solid-Organ Transplant and Chronic Hepatitis. *Viruses* 2016, 8, 222; doi:10.3390/v8080222
- **4.** Marion O, Abravanel F, Lhomme S, ve ark. Hepatitis E in Transplantation. *Curr Infect Dis Rep* (2016) 18: 8. DOI 10.1007/s11908-016-0515-z
- **5.** Dao Thi, V.L.; Debing, Y.; Wu, X.; Rice, C.M.; Neyts, J.; Moradpour, D.; Gouttenoire, J. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology* 2016, 150, 82–85.

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ