

Böbrek Nakli ve BK Virus Yönetimi

Dr.Gülşen Mermut
İzmir Bozyaka EAH
KLİMİK İzmir-20.02.2014

Sunum planı

- BK virus ve infeksiyonu
- BK virus infeksiyonu yönetim
- Kılavuzların yaklaşımı
- Tedavi

Böbrek nakli

- 1954: İlk başarılı böbrek nakli, Harvard, Joseph E.Murray
- 1975: Türkiye’de ilk böbrek nakli
- Giderek **yeni** ve **güçlü** immünsupresif ajanların kullanımıyla transplantasyon başarısında artış
- İmmünsupresif ajanların gücü arttıkça rejeksiyon azaldı ancak fırsatçı infeksiyon ve kanser arttı, **BK virus** infeksiyonu **artış**

BK Virus

- Polyomavirusler zarfsız, 30-45 nm çapında DNA virusleri
- Polyomavirusler *Papovaviridae* ailesi
- İnsan, maymun, tavşan, kemirici ve kuş
- İnsanda enfeksiyon
 - BK virus
 - JC virus
 - SV40



En sık

BK Virus

- Poliomavirus primer infeksiyon fekal-oral, solunum, transplental/donör dokusu yoluyla
- Viremik faz boyunca hedef organları (üroepitelyum, lenfoid doku, beyin)
- Latent/ılımlı litik infeksiyon
- BKV immunsupresyon döneminde çoğalır

BK Virus

- Tubul hücresinde geniş **nükleer ve perinükleer** virus içeren **inklüzyonlar**
- İnfekte hücre **lizisi**, lümene viral dökülme, interstisyel yayılım
- Tubuler hücre **nekrozu** ve bazal membranda soyulma
- Vasküler yayılımla tubuler **kapiller harabiyet**
- Nekrozla kollateral hasarı, allograf **disfonksiyonu** ve **kaybı**

BK Virus

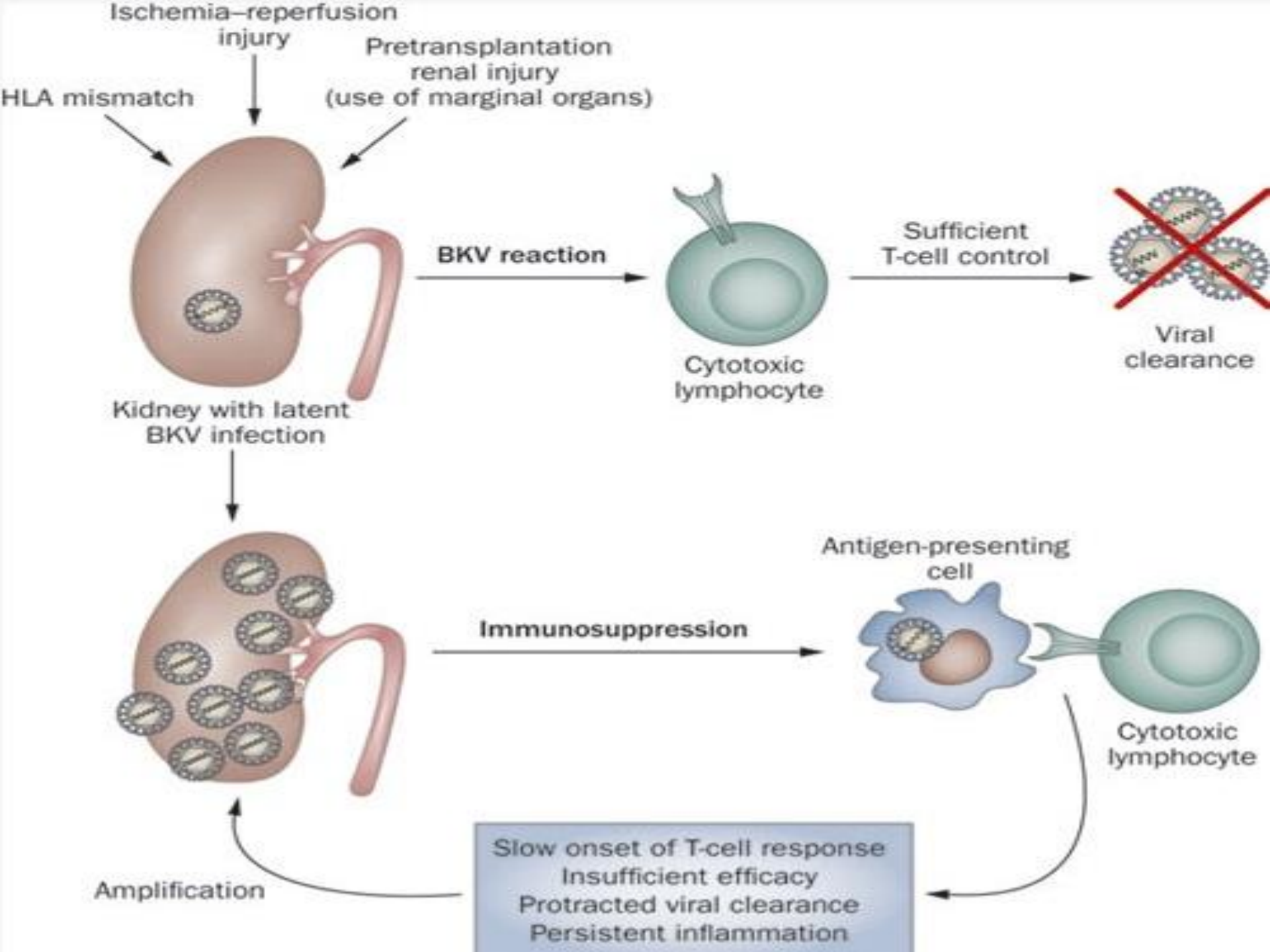
- BKV **infeksiyonu** en sık (%43) **D+/R-**
- BK **virüri** en sık (%50) **D+/R+**
- BKV antikorları immun yanıtta rol oynar
- Aynı zamanda reaktivasyon riski

BK Virus

- BKV primer infeksiyonu 2-5 yaşta
- Adult populusyonda seroprevalans > %60-90
- Primer infeksiyonu takiben genitoüriner sistemde latent, sıklıkla immunsupresyonla aktive
- Çeşitli tedavi stratejilerine rağmen BKV nefropatisine (BKVN) bağlı renal fonksiyonda progressif azalma ve greft kaybı %30-60

BK Virus İnfeksiyonu

- Genitoüriner epitel tropizmi → Genitoüriner enfeksiyon
- Renal Transplant Alıcısında (RTA) enfeksiyon
 - BKVN: %10'un üstünde
 - Allograf yetersizliği: % 15-50



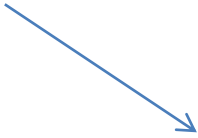
BK Virus İnfeksiyonu

Renal transplantasyon sonrası **immunsupresyon**

Aşırı olursa



BKV infeksiyonu



Yetersiz olursa



Akut rejeksiyon



Tubulointerstisyel hasar
Allograf disfonksiyonu
Fibrozis

BK Virus İnfeksiyonu

- Progressif infeksiyonda BK virus DNA'sı önce idrarda, sonra plazma ve en son böbrekte
- Çoğu olguda asemptomatik viruriyi takiben viremi
- Viruri ve viremi serum kreatinin artışından haftalar-aylar önce saptanabileceğinden RTA'da tarama ve preemtif tedavi etkili strateji

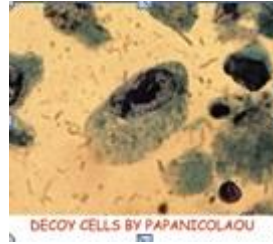
BK Virus İnfeksiyonu

- Renal transplant alıcılarında
 - Asemptomatik viruri (viremi ile birlikte/ viremisiz)
 - Ureteral stenoz ve obstrüksiyon
 - Tubulointerstisyel nefrit
 - BK allograf nefropati
- Kİ transplant alıcılarında
 - Hemorajik sistit

BK Virus İnfeksiyonu

- BKVN

- Persistan virüri
- İdrarda **Decoy hücreleri**
- Viremi
- Böbrek biyopsisinde sitopatik değişiklikler
- Renal hasar yoğunsa renal fonksiyonda bozulma



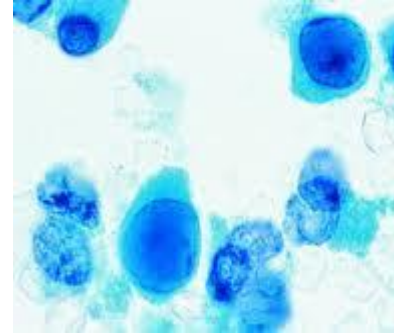
BK Virus İnfeksiyonu

İki temel yaklaşım

1. Tarama ve preemtif strateji

- Virurinin veya
 - Sitoloji (**decoy hücreleri**)
 - İdrar DNA yükü veya
 - İdrar VP-1 mRNA yükü

- Vireminin periyodik takibi
 - Plazma DNA yükü

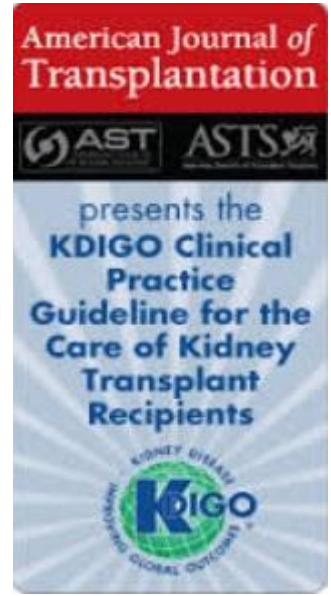


BK Virus İnfeksiyonu

2. Tedavi stratejisi: Biyopsi ile kanıtlanmış BKVN veya olası BKVN varsa

- İmmunsupressif tedaviyi azaltma ve/veya
- Antiviral tedavi
- Tedaviden ziyade tarama ve preemtif strateji
- BK PCR testinin sensitivite ve spesifitesi merkez bağımlı olup, tarama ve preemtif strateji belli transplant merkezlerinde

KDIGO 2009



- **Plazma NAT:** BKV infeksiyonu ve BKVN için yüksek riskli hastaları tanımlamada duyarlı
- BKV infeksiyonunu **erken** tanımlama, BKVN'ni önleyebilir
- **İdrar mikroskopisi: Decoy hücreleri**
 - Alternatif tarama yöntemi: Nonspesifik olmasına rağmen
 - NAT mevcut değilse

KDIGO 2009

- BK viremi gelişen hastaların %50'si transplantasyon sonrası ilk 3 ayda
- BKVN % 95'i transplantasyon sonrası ilk 2 yılda
- BKV plazma NAT > 10 000 kopya/mL (10^7 kopya/L) \Rightarrow BKV nefropatisi için yüksek pozitif prediktif değer
- İmmünesupresif ilaçların azaltılması \Rightarrow BKV yükünde azalma \Rightarrow BKVN riskinde azalma

KDIGO 2009

NAT

- İdrarda **NAT** negatifliği %100 negatif prediktif değere sahip
- İdrarda **NAT** negatifliği olan hastalarda kanda BKV araştırılmasına gerek yok
- İdrarda **NAT** pozitifliğinde, plazmada BKV yüksek değilse BKV hastalık riskinde artış olmaz

KDIGO 2009

NAT

- İdrar taraması ile eşik değeri aşan virurisi olan hastaların kanlarında **NAT** ile viremi
- İlave test gereksinimi
- Bu nedenle RTA'larında idrarda değil **plazmada NAT** ile viremi araştırılması

KDIGO 2009

- NAT yoksa BKV hastalık ve nefropati riski için **alternatif tarama yöntemi decoy hücrelerini** araştırmak için idrar mikroskobisi
 - İdrar mikroskobisi **negatif** tarama testi çoğu vakada BKV nefropatisini dışlar (**yüksek negatif prediktif değer**)
 - **Pozitif** tarama testi BKVN için **çok düşük pozitif prediktif değere** sahiptir
 - İdrarda decoy hücreleri olan birçok hastada BKN gelişmez
 - İdrarda decoy hücreleri tek başına tedavi değişikliği için uygun olmayabilir

KDIGO 2009

BKV NAT bakılma zamanı

- BKV infeksiyonu **kliniđi** olan/ **subklinik** infeksiyon bulguları/**BKVN** kliniđi olan hastalarda bulgulardan önce
- BK viremi, nefropatiden ortalama **8 hafta önce**

KDIGO 2009

- Tarama algoritmasında testlerin zamanı ve sıklığı vireminin yoğun olduğu dönemlere göre
- Tarama algoritması transplantasyon sonrası **erken** dönemde en **yoğun**
- Transplantasyon sonrası ileri dönemlerde sıklık azaltılmalı

KDIGO 2009

- Genellikle tranplantasyondan sonraki ilk yıldan sonra önerilmemekte
- Uluslararası bir konsensus konferansı transplantasyon sonrası 2-5 yıl arasında yıllık taramayı önermekte
 - BKV sıklığı yüksek merkezlerde bu yaklaşım

KDIGO 2009

- Açıklanamayan serum **kreatinin yüksekliği** olan hastalarda bu durum BKVN'sine bağlı olabileceğinden BKV araştırılmalı
- **İmmunsupresif tedavide majör artış** uygulanan hastalarda BKVN gelişme riski olduğundan böyle hastalarda tarama

KDIGO 2009

- Tüm RTA'larının **kantitatif plazma NAT** ile taranması(2C) en az
 - Transplantasyon sonrası ilk **3-6 ayda aylık(2D)**
 - Sonrasında **1 yıla kadar her 3 ayda bir(2D)**
 - Açıklanamayan serum **kreatinin yüksekliği** varsa(2D)
 - Akut **rejeksiyon** tedavisi sonrasında(2D)
- BKV plazma **NAT 10 000 kopya/mL(10⁷ kopya/L)**'nin üzerinde ise **immunsupressif** ilaçlar **azaltılmalı(2D)**

Düzey 1:tavsiye, Düzey 2:öneri, Kanıt kalitesi:A;yüksek, B;orta, C;düşük, D;çok düşük

KDIGO 2009

BKV yükü artışı

- BKVN riski, plazma BKV yükündeki artışla birlikte
- Plazma NAT ile $BKV > 10\,000$ kopya/mL (10^7 kopya/L) BKVN'si için %93 spesifik
- Bu değerin üstünde BKV yükü olan ve klinik hastalık bulgusu olmayan hastalarda BKVN'ne ilerleme riski

KDIGO 2009

- BKVN erken döneminde histolojik kanıt, serum kreatinini yükselmeden saptanabilir
- BKVN riski immunsupresyonun yoğunluğuna bağlı
- İmmunsupresyonun azaltılması viral yük ve nefropati riskinde azalma

KDIGO 2009

- Antimetabolit **kesilmesi**nin, BKVN'ne ilerlemeden viremi klirensine neden olduğu bildirilmiř
- Bazı araştırıcılar **antiviral** tedaviyi önerse de bu ajanların hem tedavide hem nefropatiyi önlemede etkinliğini kanıtlayan veri yok
- BKV yükü **yüksek asemptomatik** hastalarda böbrek biyopsisi ile ilgili farklı yaklaşımlar

KDIGO 2009

- Uluslararası konsensus bu hastalarda **biyopsi**
- Biyopsi yapıldığında SV40 için kros reaksiyon veren antikolar kullanılarak BKV varlığı
- Diğer araştışıcılar BKV düzeyi yüksek olan asemptomatik hastalarda böbrek biyopsisini önermez

KDIGO 2009

Biyopsi ile kanıtlanmış BKVN'nin tedavisi

- BKVN tedavisi yetersiz
- Bazı merkezler antiviral tedavi (sidofovir, leflunomid ve/veya siprofloksasin) kullansa da etkinliğini kanıtlayan veri yok
- İmmünespresyonun azaltılmasının BKN üzerinde bazı etkileri olsa da BKN bağılı greft kaybı oranları değişken

KDIGO 2009

- İmmünsüpresif doz azaltılmasının en yaygın şekli **antimetabolitin** (azotiyoprin veya MMF) **kesilmesi** ve **kalsinörin inhibitörü** dozunda **% 50 azaltma**
- MMF veya EC-MPS'nin leflunomide (antiviral etkili immünsüpresif ajan) değiştirilmesi kanda viral yükte azalma ve histolojide düzelme ile birlikte
- Ancak bunun ve diğer antivirallerin etkinliği ile ilgili kanıtlar yetersiz

KDIGO 2009

BKVN'de immunsupresyonun modifikasyonu

Deđiřtirme	Azaltma	Kesme
Takrolimus→CsA (100-150 ng/mL)(B-III)	Takrolimus (<6 ng/mL)(BIII)	Takrolimus /MMF
MMF→azatiyoprin (≤100 mg/g)(BIII)	MMF ≤1 g/gün(BIII)	CsA/prednizon(BIII)
Takrolimus→sirolimus (<6 ng/mL)(CIII)	CsA(100-150 ng/mL)(BIII)	Takrolimus/prednizon(BIII)
MMF→sirolimus (<6 ng/mL)(CIII)		Sirolimus/prednizon(CIII)
MMF→leflunomid(CIII)		MMF/prednizon(CIII)

BC TRANSPLANT 2012

BKVN'nin önlenmesi



- BK viral yük 16 haftaya kadar haftada 2 gün, sonrasında 2 yıla kadar aylık
- Açıklanamayan serum kreatinin yüksekliğinde biyopsi
- Viral yük pozitif
 - <1 000 kopya ise 2 haftalık aralarla, uzun süre stabilse aylık takip
 - >1 000 kopya ve <5 000 kopya ise haftalık takip

Tarama yaklaşımı

- İdrar sitolojisi (**decoy hücreleri**) veya idrar BKV DNA veya VP-1 mRNA takibi (ilk 6 ay aylık, 9, 12, 18 ve 24.ay)
- Pozitif test 4 hafta sonra konfirme edilmeli ve/veya kantitatif PCR bakılmalı (**olası tanı** için aşağıdakilerden biri)
 - İdrar DNA yükü $>10^7$ kopya/mL
 - İdrar VP-1 mRNA $>6.5 \times 10^5$ kopya/ng total RNA
 - Plazma DNA yükü $>10^4$ kopya/mL

} **Böbrek biyopsisi**
- BK-PCR pozitifse → serum **kreatinini** → **yüksekse böbrek biyopsisi**

Tarama yaklaşımı

- **Biyopsi**
 - BKVN tanısı için
 - Diğer patolojilerden özellikle **rejeksiyondan ayırım**
- Biopsi bulgularına göre tedavi
 - BKVN + interstisyel inflamasyon **varsa** → immunsupresyon **azaltılır**, **IVIG** ve **antiviral** tedavi
 - BKVN **varsa** → immunsupresyon **azaltılır** ve uygunsa **antiviral**
 - BKVN **yoksa** → immunsupresyon **azaltılır** ve 2 haftada bir kanda BK PCR ile negatif oluncaya kadar **takip**

Tarama yaklaşımı

- Serum kreatinini bazal değerle karşılaştırıldığında artmamışsa immunsupresyon azaltılır ve kan BK PCR (-) oluncaya kadar 2 haftada bir takip
- Serum kreatinini artarsa böbrek biyopsisi
- Serum kreatinini normal seyrederse yakın takip

Yönetim

Yaklaşım

- Üçlü immunsupresif tedavi alan hastalarda
 - Kalsinörin inhibitörü (siklosporin/takrolimus)
 - Antimetabolit (azotiyoprin, mikofenolat mofetil/mikofenolat sodyum)
 - Prednizon
- Antimetabolitin (genellikle mikofenolat) tamamen kesilmesi ve kalsinörin inhibitörü dozunun azaltılması
- Bu uygulama ile BK viremide 1-2 ayda azalma

Yönetim

Alternatif yaklaşım

- Mikofenolat dozunu % 50 azaltma
- Decoy hücreleri devam ederse 3 ayda kalsinörin inhibitörünü %50 azaltma
 - Serum takrolimus düzeyi 4-6 ng/mL
 - Serum siklosporin düzeyi 60-100 ng/mL
- Viral aktivasyon devam ederse mikofenolat tamamen kesilebilir
- İmmunsupresyon takrolimus ve düşük doz prednizon

Yönetim

- İmmünsupresif tedaviyi birkaç hafta-ay maksimum azaltmaya rağmen progressif allograf disfonksiyonu gelişen hastalarda **antiviral ajanlar**
 - Kinolonlar
 - IVIG
 - Leflunomid
 - Sidofovir
- Antiviral tedavinin etkinliğini yorumlamak güç (immünsupresyonda azalma ile birlikte)

Yönetim

- Antiviral tedaviye yaklaşım merkezler arasında farklıdır ve hastanın hipogamaglobulinemik olup olmamasına göre değişir
- Bu nedenle tedaviye başlamadan önce kantitatif immunglobulin bakılır
- Hipogamaglobulinemik olmayan hastada kinolonla tedavi (oldukça ucuz ve uygulaması kolay)
 - Kan BK DNA (-) oluncaya kadar 2x500 mg oral
 - Ancak 2 aylık tedavi sonunda BK DNA'da azalma olmazsa kesilir

Yönetim

- Hipogamaglobulinemik hastada kinolonlara ilave olarak 500 mg/kg replasman dozunda **IVIg**
- Yanıtsız hastalarda **leflunomid** (etkinliği ile ilgili inandırıcı verilerin azlığı, önceden kestirilemeyen farmakokinetik ve önemli yan etki riski)
- En dirençli vakalarda **sidofovir** (etkinliği ile ilgili inandırıcı verilerin yokluğu, yan etki ve maliyet)

Yönetim

- Diğer antiviraller
 - Retinoik asit
 - Lipid bağılı sidofovir
- Tedaviye yanıtın takibi, 2-4 hafta ara ile plazma kantitatif BKV yükü
- BKVN'ne bağılı allograf kaybı olan hastada renal retransplantasyon (BK viremi düzeldikten sonra)

BK Virus Screening and Management Following Kidney Transplantation: An Update

Phuong-Thu Pham^{1*}, Joanna Schaeenman² and Phuong-Chi Pham²

¹Department of Medicine, Nephrology Division, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA
²Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA

²Department of Medicine, Nephrology and Hypertension Division, UCLA-Olive View Medical Center, Sylmar, CA 91342, USA

Abstract

BK virus is a ubiquitous human virus with a peak incidence of primary infection in children 2-5 years of age and a seroprevalence rate of greater than 60-90% among the adult population worldwide. Following primary infection, BK virus preferentially establishes latency within the genitourinary tract and frequently reactivates in the setting of immunosuppression. In renal transplant recipients, BK virus is associated with a range of clinical syndromes including asymptomatic viremia with or without viremia, ureteral stenosis and obstruction, interstitial nephritis, and BK allograft nephropathy (BKN). BKN most commonly presents with an asymptomatic rise in serum creatinine between 2 to 60 months after engraftment (median 9 months). A definitive diagnosis requires an allograft biopsy. Over the last two decades, BKN has been recognized as an important cause of allograft dysfunction and graft loss in kidney transplant recipients. Nonetheless, there is currently no standardized protocol for the management of BK viremia or established BKN. In this article, a brief overview of the literature on the various treatment strategies for BK-associated clinical spectrum is presented followed by the authors' suggested approach for posttransplant screening and monitoring for BK virus replication. Suggested treatment strategies are also discussed.

- Prospektif, randomize klinik çalışmalar ve kayıt analizleri takrolimusun siklosporinden daha yüksek BK reaktivasyonu
- OPTN(Organ Procurement Transplantation Network)
 - 48 000 RTA'da ilk 2 yılda BK infeksiyonu takrolimus alanlarda CSA alanlardan önemli oranda yüksek (%4-%1.7)
- DIRECT çalışması
 - CSA alanlarda 1 yılda BK viremi takrolimusla tedavi edilenlerden daha düşük (%4.8-%12.1)

Renal Transplantlı Hastalarda BK Virüs Nefropatisi: Bir Merkezin Deneyimi

Berna MURAT YELKEN¹, Işın KILIÇASLAN², Yaşar ÇALIŞKAN¹, Numan GÖRGÜLÜ¹, Halil YAZICI¹, Aydın TÜRKMEN¹, Mehmet Şükrü SEVER¹

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İstanbul, Türkiye

Anahtar Sözcükler: BK virus, Renal transplantasyon

GİRİŞ: BK virüs nefropatisi, renal transplantlı hastalarda graft kaybının önemli sebeplerinden biri olup aşırı immunosupresif tedavi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, merkezimizin BK virus nefropati deneyimlerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREK ve YÖNTEM: Bu çalışmada, 2000 ile 2008 yılları arasında renal transplantasyon yapılmış ve ünitemizde takip edilen 412 hasta arasından BK virüs nefropatisi tanısı konulan 11 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

- 2000-2008 yılları arası, 412 renal transplant hastası
- BKV nefropatisi(biyopsi ile) gelişen **11** hasta; **insidans %2.6**
- Canlı(8) ve kadavra(3) vericilerinden transplantasyon yapılan hastaların takip süresi 32±20 ay, tanı sonrası 19 ±20 ay
- Tanı sırasında immunsupresif tedavi rejimi
 - 8 hasta takrolimus(FK), mikofenolat mofetil(MMF), steroid
 - 2 hasta siklosporin(CSA), MMF ve steroid
 - 1 hasta CSA, sirolimus, steroid

Tablo I. BKVN'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Başlangıç immünosupresyonu	Tx-BKVN süre (ay)	Başlangıç Kreatinin (mg/dl)	Donör tipi	Takip (ay)
1	18	K	FK+MMF+PRD	8	1.1	canlı	55
2	40	K	FK+MMF+PRD	12	2.1	kadavra	22
3	31	E	CSA+MMF+PRD	11	1.8	canlı	15
4	50	E	FK+MMF+PRD	16	1.0	kadavra	22
5	23	K	CSA+RAPA+PRD	9	0.7	canlı	68
6	25	K	FK+MMF+PRD	2	1.2	kadavra	45
7	42	K	FK+MMF+PRD	24	1.2	canlı	28
8	23	E	CSA+MMF+PRD	5	1.1	canlı	14
9	39	E	FK+MMF+PRD	3	1.4	canlı	8
10	54	K	FK+MMF+PRD	3	1.5	canlı	56
11	15	K	FK+MMF+PRD	14	0.9	canlı	19

Kısaltmalar: K: kadın; E: erkek; Tx: Transplantasyon; FK: takrolimus; MMF: mikofenolat mofetil; CSA: siklosporin; PRD: metilprednizolon.

- İmmünsüpresyonu azaltmak için
 - 7 hastada FK ve CSA kesilmiş
 - 4 hasta sirolimusa geçilmiş
 - 7 hastada MMF azaltılmış
- Tüm hastalara sidofovir verilmiş, 8 hastaya İG
- 8 hastada greft fonksiyonu stabil, 3 hasta diyaliz
- Akut rejeksiyon gelişen 3 hastanın 2'sinde **greft kaybı**

Sonuç

- Güçlü immunsupressif tedavi ile son iki dekatta BKV infeksiyonunda artış
- BKV infeksiyonu nefropati ve organ kaybına neden olabilmekte
- RTA'larında BK virus yönetiminin iyi yapılması ve yakın takibi önemli

Teşekkür ederim

