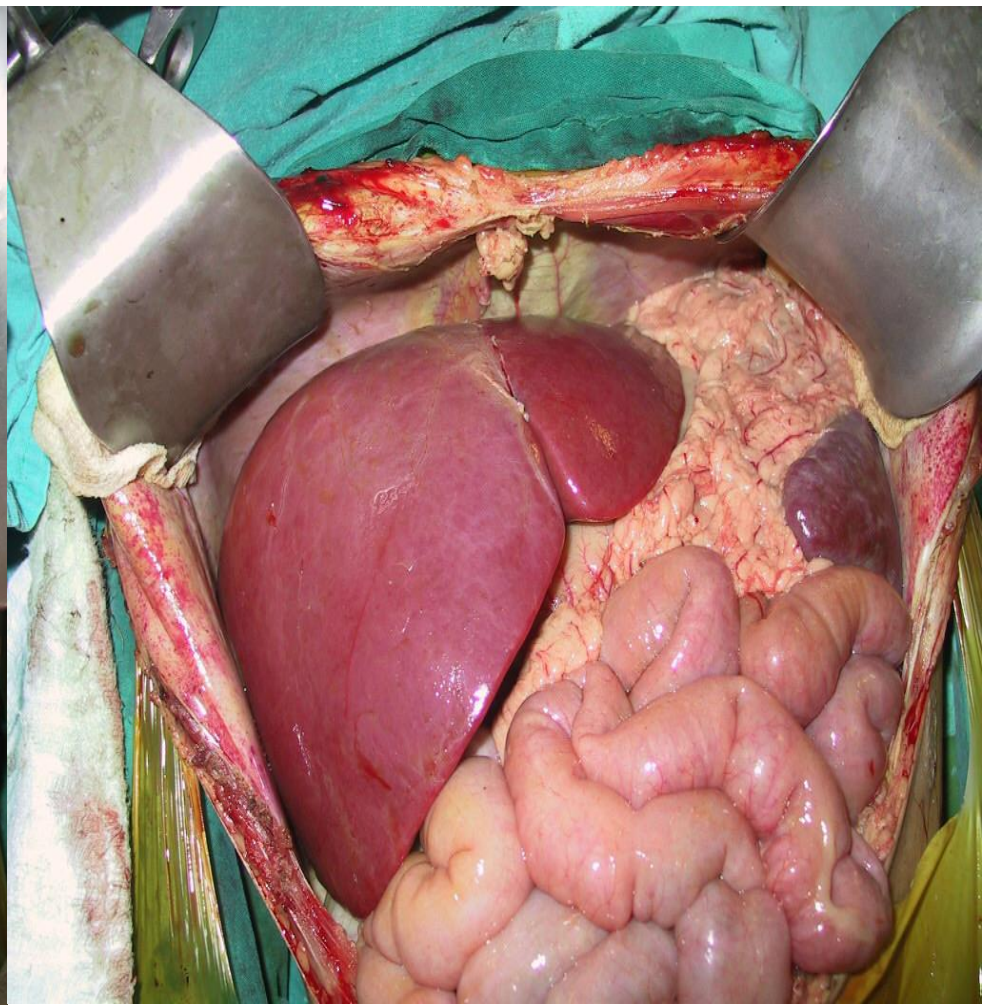
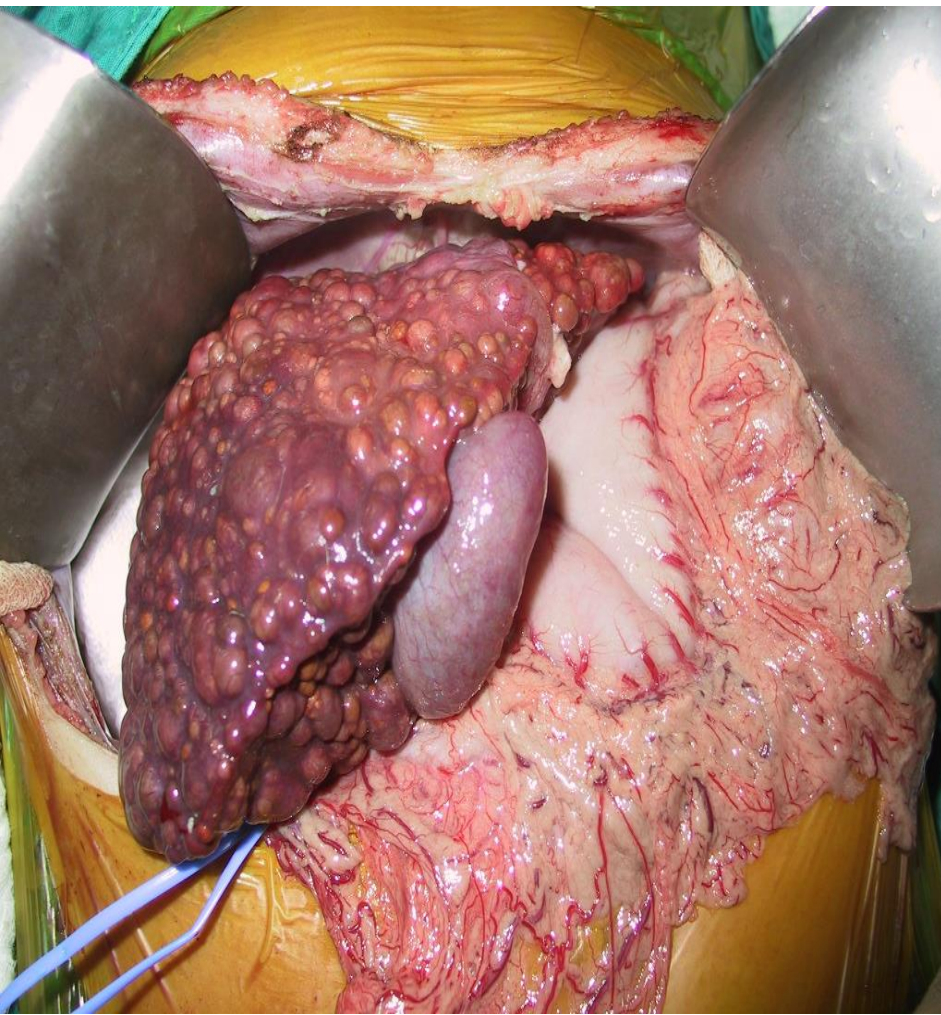
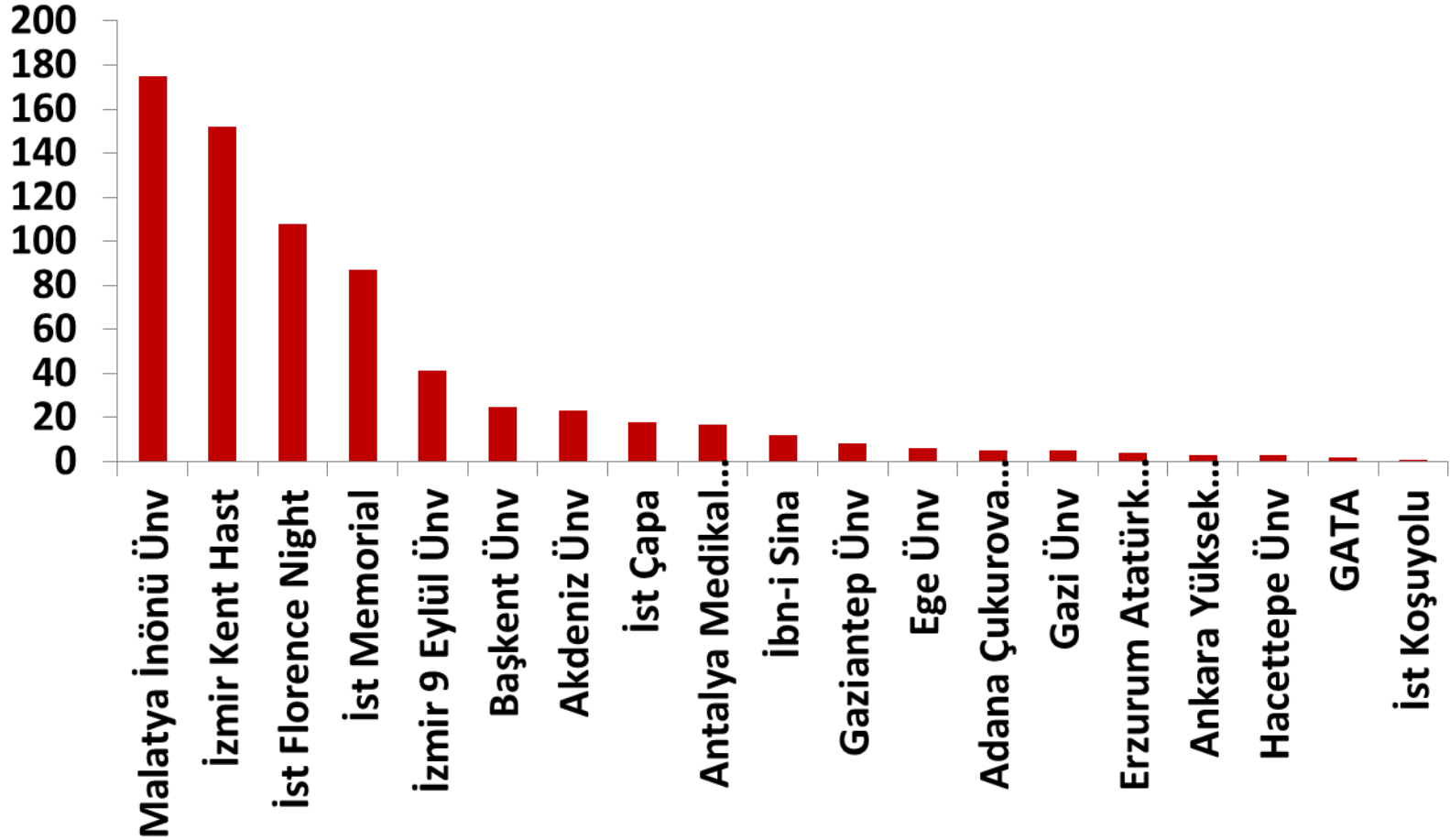


Karaciğer Transplantasyonlu Hastada Tedavi Protokolü Nasıl Olmalıdır?

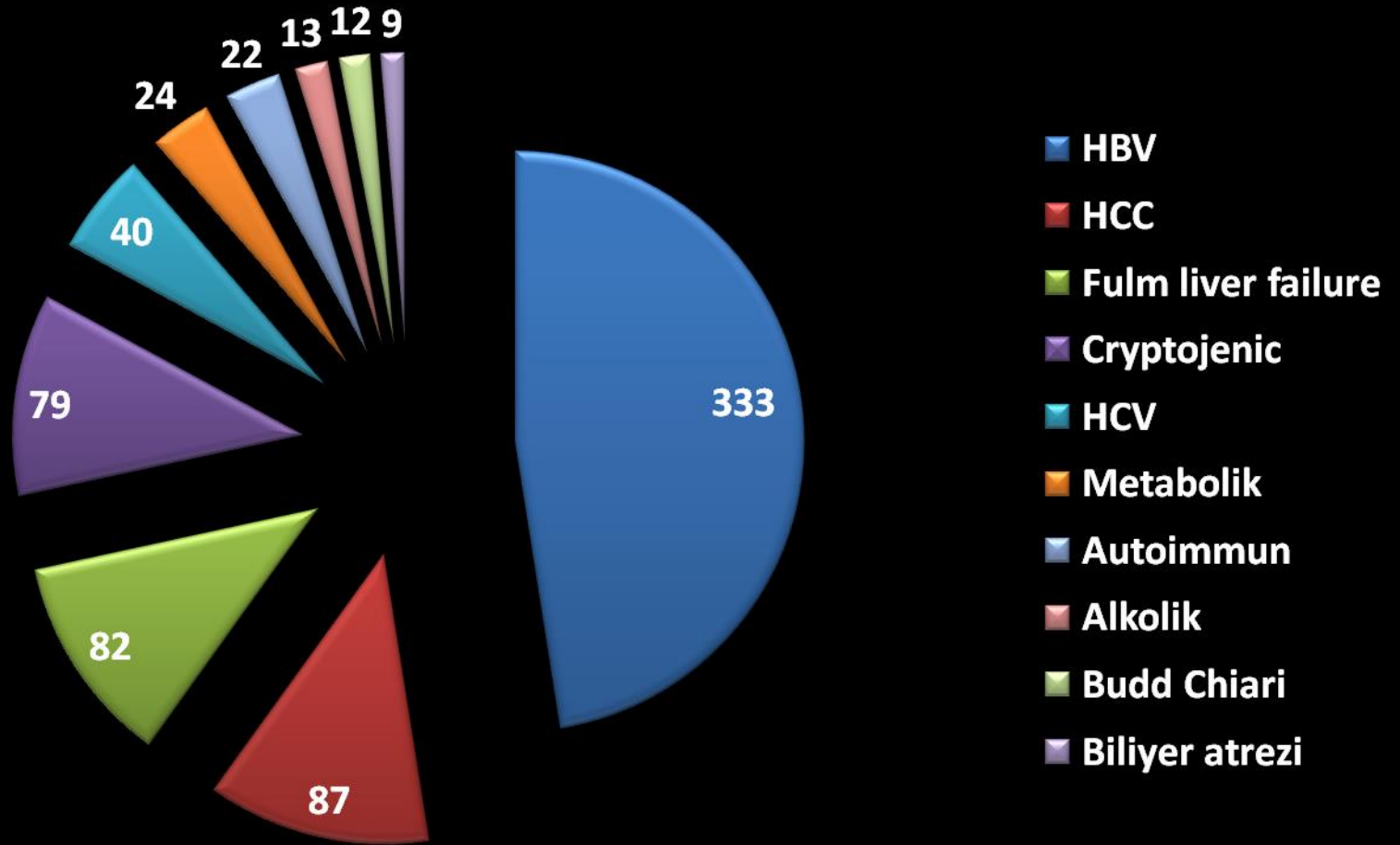
Prof. Dr. Çetin KARACA
İstanbul Tıp Fakültesi
Gastroenterohepatoloji BD

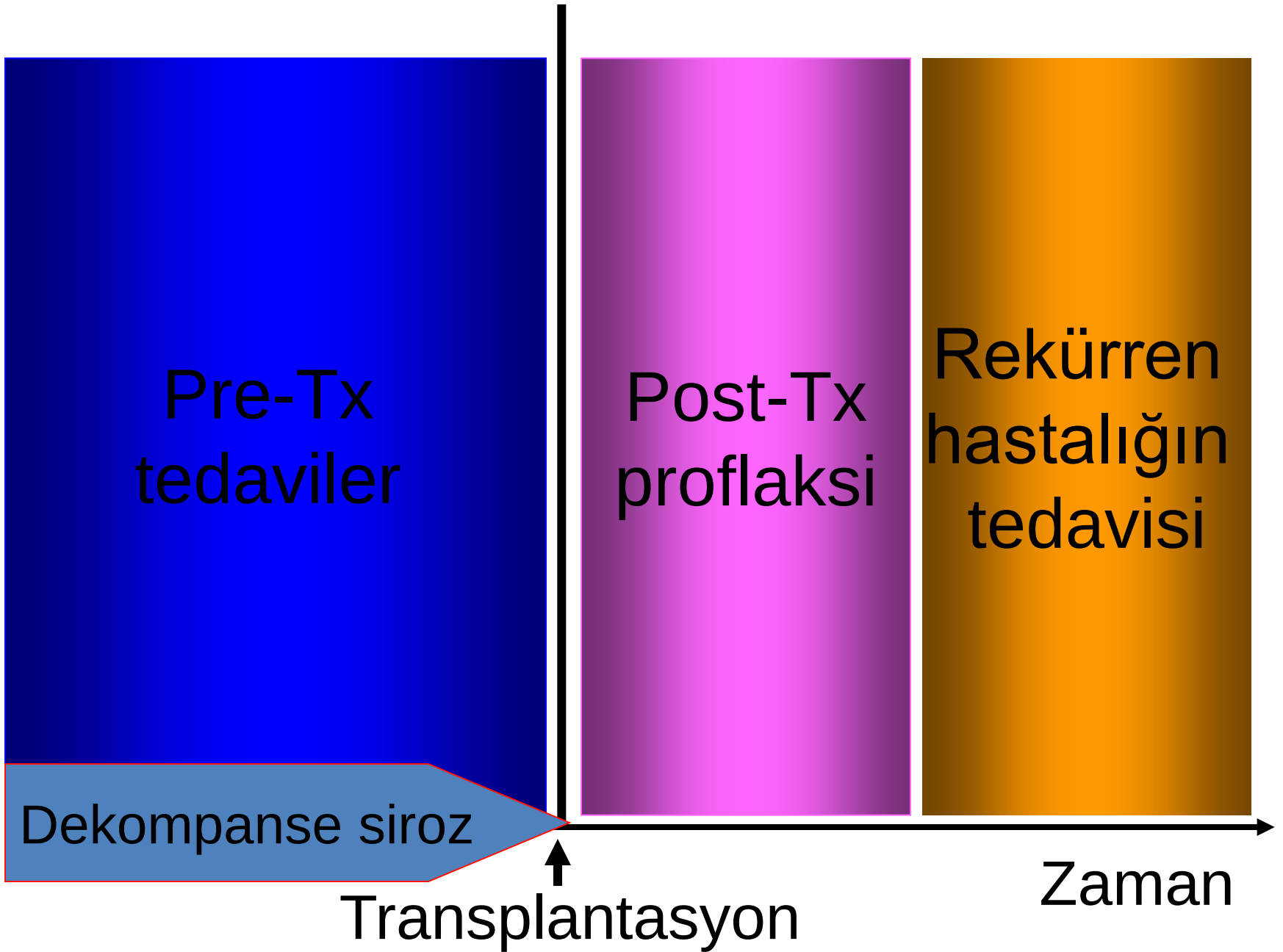


Karaciğer Nakil Sayıları - 2012



Tx Endikasyonları: Türkiye Verisi

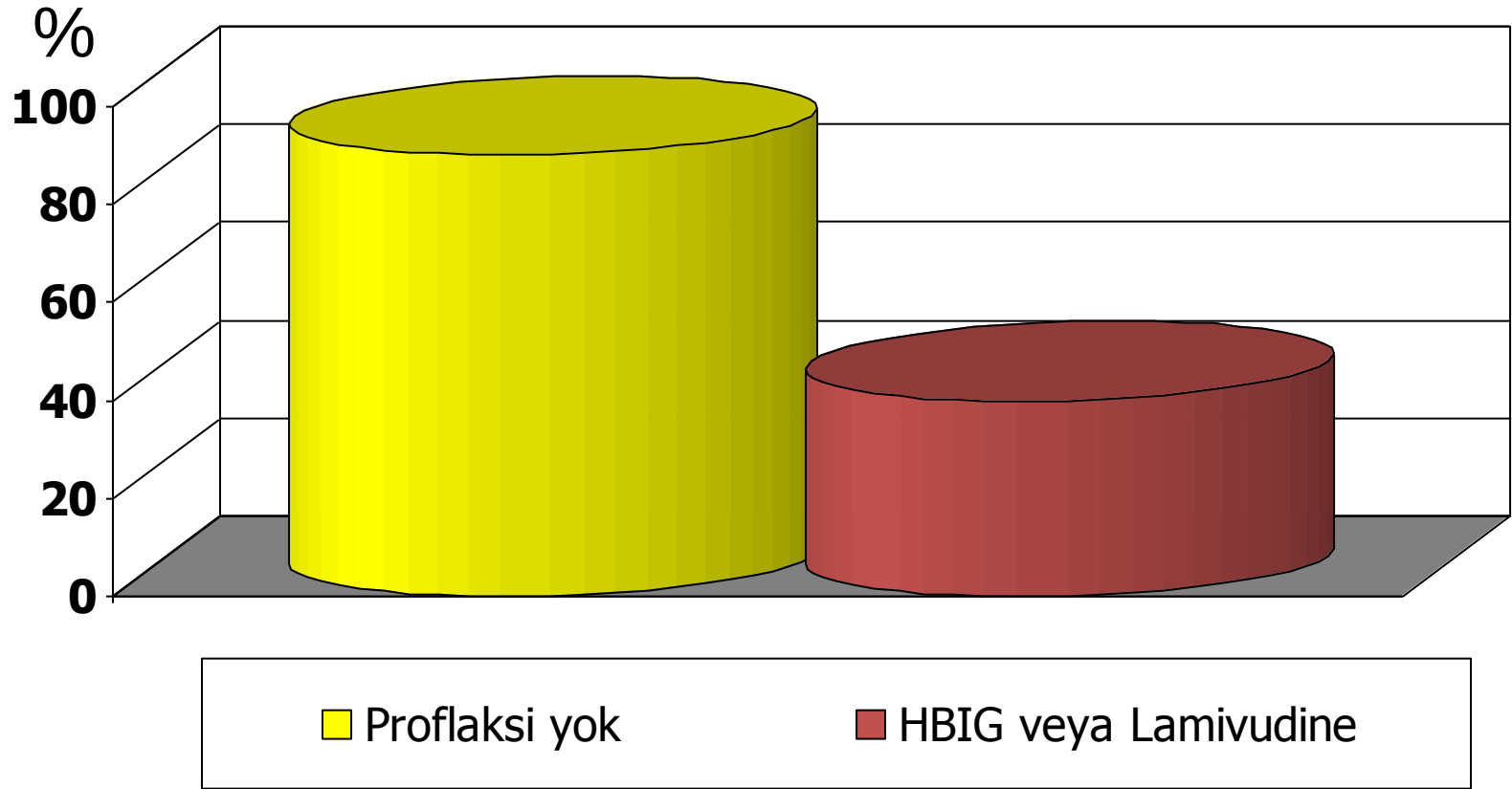




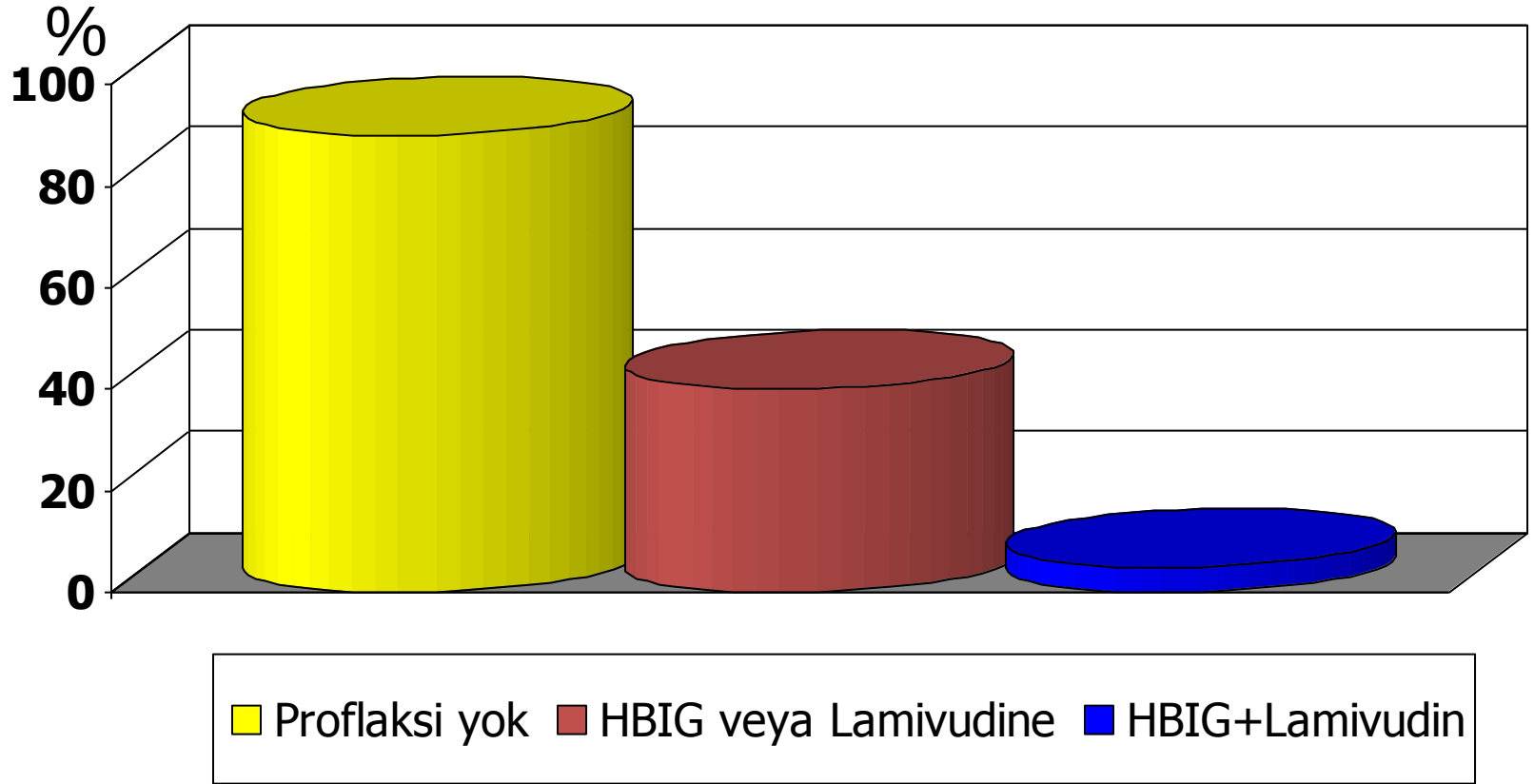
Post-Tx HBV Nüksü

- Proflaksi öncesi HBV nüksü % 80
 - Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. New Engl J Med 1993; 329: 1842–1847.
- Günümüzde HBV nüksü < % 10
 - 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: 585–589.
 - Rosenau J, Bahr M, Tillmann HL et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation. Possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. J Hepatol 2001; 34: 895–902.
 - Gane EJ, Angus PW, Strasser S et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immune globulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. Gastroenterology 2007; 132: 931–937.

Karaciğer Nakli Sonrası HBV Rekürrensi



Karaciğer Nakli Sonrası HBV Rekürrensi



HBV Nüksü Nedir?

- Nüks gelişince (genellikle ilk 2 yıl içinde) →
 - Önce HBV DNA pozitifleşir
 - HBsAg pozitifleşir
 - HBeAg pozitifleşir
 - Akut hepatitik atak görülür
 - KC Bx immunohistokimyasal boyamalarda hepatositlerde yoğun HBsAg ve HBcAg boyanması izlenir
 - HBIG devamı ile HBsAg negatifleşmez

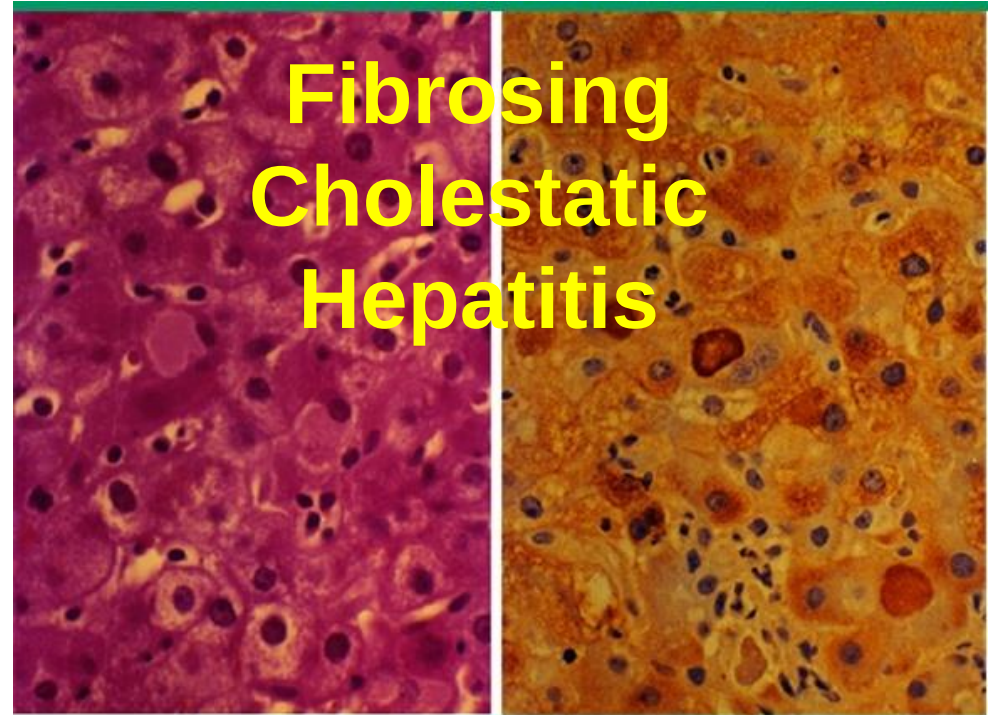
izlem

- Nakil sonrası →
 - HBsAg
 - Anti-HBs titresi
 - HBV DNA seviyesi takibi yapılmalıdır
- Virolojik breakthrough saptandığında mutlaka hemen “kurtarma tedavisi” başlanmalıdır
- HBV nüksü meydana geldiğinde hepatitik alevlenmeler, karaciğer yetmezliği, ölüm olabilir

Graftta HBV re-enfeksiyonunun sonucu

- Fibrosing Cholestatic Hepatitis:
 - Şiddetli kolestaz
 - Hızla ilerleyen karaciğer hastalığı
 - Yaygın fibrozis
- HBV' nin hepatositler üzerine direkt sitopatik etkisi ile olur
- Günümüzde HBV nüksünün erken tanısı ve güçlü antivirallerin varlığı nedeniyle nadiren görülür

- Demetris, AJ, et al. Am J Pathol 1990; 137:667.
- Lau, JY et al. Gastroenterology 1992; 102:956.
- Davies, SE et al. Hepatology 1991; 13:150.



Balon dejenerasyonu, periportal fibrozis, belirgin kolestaza rağmen minimal inflamasyon var

Artmış HBsAg ve HBcAg ekspresyonu

Düşük/Yüksek riskli hastalar

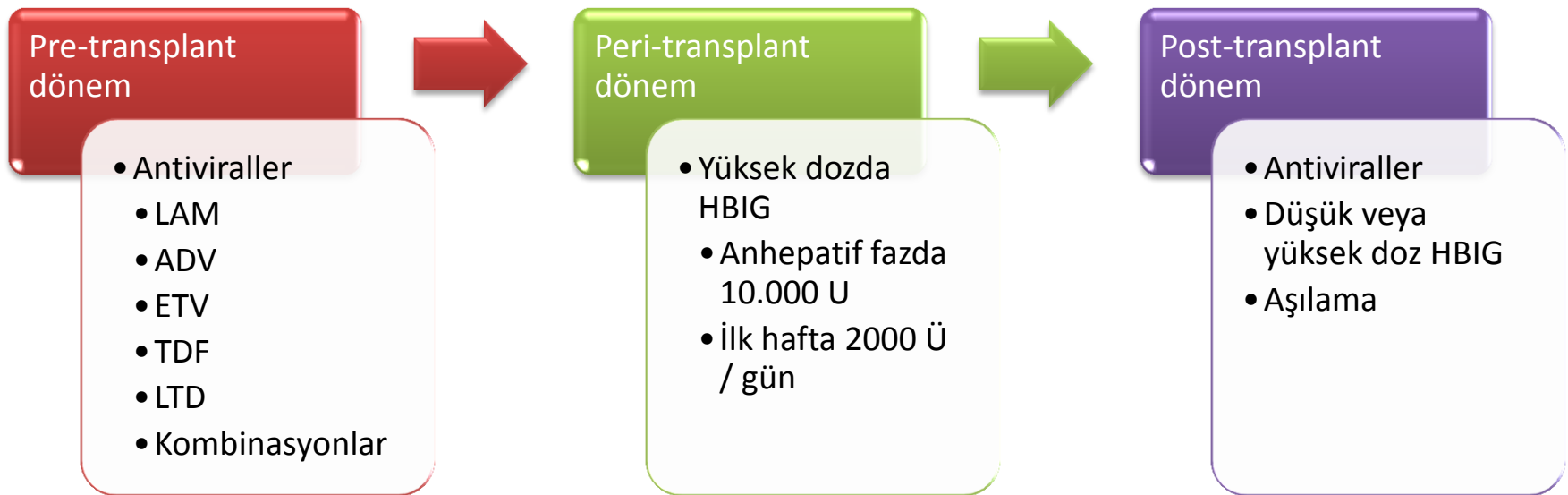
- **Düşük riskli hastalar** →

- Nakil öncesi HBV DNA seviyesi düşük olan hastalar
 - Fulminan hepatit B
 - HBV+HDV ko-infeksiyonu
 - HBeAg (-) kronik hepatit olup HBV DNA < 2.000 IU/ ml

- **Yüksek riskli hastalar** →

- Nakil öncesi HBV DNA seviyesi yüksek olan hastalar
 - HBeAg pozitif
 - HBeAg negatif olup HBV DNA > 2.000 IU/ml
 - Nakil öncesi antiviral ilaç rezistansı olan hastalar

HBV re-enfeksiyonunun önlenmesi



Pre-transplant profilaktik stratejiler

Amaçlar

Klinik stabilizasyon
sağlanması

Karaciğer
naklinin
geciktirilmesi
/önlenmesi

Nakil öncesi düşük HBV
DNA seviyelerinin elde
edilmesi

Nakil sonrası
HBV nüksü
riskinin
azaltılması

- Lamivudin
- Adefovir
- Lamivudin +
Adefovir ve diğer
kombinasyonlar
- Entekavir
- Tenofovir
- Telbivudin

Dekompanse Sirozluda Lamivudin

Child-Pugh skor: 10 → 8

İyileşme (≥ 2 puan): %31 (23/75)

Değişim yok: %57 (43/75)

Kötüleşme (≤ 2 puan): %12 (9/75)

Dekompanse Sirozluda Lamivudin

25 / 32 (%78) ilk 6 ayda kaybedilmiş

6 ay yaşayanın 3 yıl yaşama şansı %88

Dekompanse Sirozluda Lamivudin

Precore mutasyon + YMDD

Karaciğer hasarında hızlanma

Chen RYM. *Hepatology* 2003

YMDD gelişen 10 olgu

5 hasta kaybedilmiş

HBV DNA: 5.5×10^5

5.7×10^4 kopya/ml

Manolakopoulos S. *Am J Gastroenterol* 2003

Singal and Fontana Metaanaliz Aliment&Pharmacol 2012

Lamivudin kullanan DKS 39 olgunun **%83'de** HBV DNA saptanabilir düzeyin altına inmektedir

- Lamivudin kullanan DKS 263 olguda 1 yıllık transplantsız sağkalım **%63**, kontrol grubunda **%40**

DKS & Lamivudin: Çekinceler

- Lamivudin etkili ve güvenli bir antiviral
 - CTP skorunda düzelme, ALT normalizasyonu
 - KC TX listesinden çıkma-%21 olguda
- Lamivudin ile en büyük problem DİRENÇ gelişimi
 - 1 yıl %15-----5. yıl %65
- Viral alevlenme
 - Tx öncesi mortaliteyi artırır,
 - Tx sonrası HBV nüksünü artırır,
 - Tx sonuçlarını olumsuz etkiler,
 - HCC siz sağkalımı azaltır
- Lamivudin, dekompanse sirotik hastalarda tek basına ilk tercih (?)

Dekompanse Sirozluda Adefovir

- Hem wild tip hem de lamivudine dirençli suşlara etkilidir
- Genelde tek başına dekompanse sirotik hastalarda önerilmemekte
- Kronik B hepatitli hastalardaki sonuçlardan öğrendiğimiz
 - Tek başına potent değil
 - 2. yılda direnç başlayıp 5 yılda %30 olguda direnç
 - Nefrotoksisite

Dekompanse Sirozluda Adefovir

- Lamivudin dirençli dekompanse sirotiklerde tedaviye eklendiğinde bile
 - 1 yılda %41
 - 2. yılda %35 olguda HBV DNA pozitif
- Bu nedenlerle hem lamivudin hem de adefovir tek başına başlanılmasından ziyade kombine tedavi olarak önerilmektedir

Telbivudin

- Lamivudine oranla daha potent ancak direnç sorun
 - 1 yılda %4—2 yılda %21
- Düşük viremili olgular ve 6. aydaki DNA <400 ise direnç gelişimi düşük

DKS Entekavir vs lamivudin

- 126 naïve hasta,
 - 53 entecavir vs 73 lamivudin
- 1 yıllık mortalite benzer (%35 vs %45)
- 1 yıllık mortalite ile ilişkili faktörler
 - Yaş
 - INR
 - Bil
- Entekavir grubunda
 - ALT normalizasyonu,
 - HBV DNA negatiflesmesi (%100 vs %58)
 - MELD skorunda (10 vs 4 puan) lamivudin grubuna göre anlamlı düşme saptanmış
- Lamivudin grubunda 3 hastada direnc, entecavir grubunda ise saptanmamış

DKS entekavir vs adefovir

- 100 hasta ; 96 haftalık tedavi
 - %36 LAM dirençli olgu,
 - %54 e Ag +
- HBV DNA ort 7.53 log kopya,
- Ortalama MELD 17.1, ve CTP skoru 8.81.
- Entecavir vs adefovir , HBV DNA <300 kopya/ml
 - 57% vs 20%, $P < 0.0001$.
 -
- Entekavir grubunda
 - ALT normalizasyonu anlamlı derecede daha yüksek 63% vs 46%, $P = 0.0425$)
 - HBeAg kaybı 11% versus 18%
 - HBeAg serokonversiyonu 6% vs 10%,
 - HBsAg kaybı 5% versus 0% benzer bulunmuş
- MELD skoru -2.6 değişmiş ve CTP skoru %35 olguda >2 puan azalmış

DKS Entekavir

- Entekavir, yüksek genetik bariyer ve potent
- Naïve KBH li olgularda 5 yıllık direnç<%2
- Sirotik hastalarda da etkinliği benzer
- Düşük yan etki profili
- Naïve kronik B hepatitine bağlı DKS ilk basamakta önerilmektedir
- Laktik asidoz nadir bir komplikasyonu
- Lamivudin direncli olgularda tercih EDİLMEMELİDİR (2 yilda %15—5 yilda %51)

EASL J Hepatol 2009
Tenney D. Hepatol Int 2008
[Shim et al. J Hepatol.](#) 2010

DKS & Tenofovir

- Hem lamivudin dirençli hem de naïve HBV de oldukça potent ve yüksek genetik bariyere sahip
- Primer adefovir yanıtsızlarda da etkili
- Uzun dönem sonuçları olmamakla beraber dekompanse KBH sirozunda ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir
- Nefrotoksisite ve metabolik kemik hastalığı akılda tutulmalı

DKS & Tenofovir

- LAM dirençli ve adefovir dirençli dekompanse sirozlu, olgu serileri şeklinde
 - 6. ayda HBV DNA negatifleşmesi
 - ALT normalizasyonu
 - CTP skorunda >2 puan düzelme
 - Belirgin nefrotoksisite olmamış

Choe WH, et al. Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e ntigen positive patients with liver cirrhosis. Liver Int 2008;28: 814-820

Chronic Hepatitis B: Update 2009

Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

24. Patients with decompensated cirrhosis — Treatment should be promptly initiated with a NA that can produce rapid viral suppression with low risk of drug resistance. (II-1)

a. Lamivudine or telbivudine may be used as initial treatment in combination with adefovir or tenofovir to reduce the risk of drug resistance. (II-2)

b. Entecavir or tenofovir alone would be an appropriate treatment in this setting but clinical data documenting their safety and efficacy in patients with decompensated cirrhosis are lacking. (III)

c. Treatment should be coordinated with a transplant center. (III)

d. IFN- α /pegIFN α should not be used in patients with decompensated cirrhosis. (II-3)

Post-transplant profilaktik stratejiler

HBIG monoterapisi

LAM monoterapisi

Yüksek doz İV HBIG + LAM

Düşük doz İM HBIG + LAM

Diğer stratejiler

- LAM idamesi
- Antiviral kombinasyonu idamesi
- Aşılama

HBIG

- HBIG donör plazma havuzundan elde edilen poliklonal insan anti-HBs preparatıdır
- İlk pasif immunoprofilaksi denemeleri 1980' lerde başladı
- 1987' de Hannover grup → OLT sonrası en az 6 ay HBIG ile anti-HBs > 100 IU/L tutulursa HBV re-enfeksiyonu önlenabilir
- Ancak HBIG ile uzun dönem immunoprofilaksinin nakil sonrası HBV nüksünü azalttığı 1990' ların başlarında gösterildi

HBIG HBV nüksünü nasıl önler?

- HBIG etki mekanizması tam bilinmiyor
- **Hipotez 1**→ HBIG sirküle eden HBV partiküllerine (virionlar ve HBsAg taşıyan partiküller) nötralize ederek naif hepatositlerin üzerindeki HBV reseptörlerine bağlanmasını engeller
- **Hipotez 2**→ HBIG hepatositin üzerindeki HBV reseptörünü bloke eder
- **Hipotez 3**→ HBIG endositoz yoluyla hepatosite girer ve hücre içindeki HBsAg ile ilişkiye girerek hücreden HBsAg sekresyonunu da azaltır
 - Schilling, R, Ijaz, S, Davidoff, M, et al. Endocytosis of hepatitis B immune globulin into hepatocytes inhibits the secretion of hepatitis B virus surface antigen and virions. *J Virol* 2003; 77:8882.
- **Hipotez 4**→ Enfekte hücrelerin antikora bağımlı sitotoksisite ile lizise uğratılması işlevini destekler
 - Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; **32**: 1189-1195
- **HBIG tedavisine doza bağımlı cevap vardır**
 - Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-1847.
 - Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, Reynes M, Benhamou JP, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991;337:813-815.

HBIG dozu ve uygulanması

Anhepatik faz

10.000 U HBIG İV



Post-operatif ilk hafta

2.000 – 10.000 U/gün HBIG İV



İdame

Sabit doz – Değişken doz

İM - İV

HBIG dozu ve uygulaması

- HBIG genellikle 2 şemada uygulanır:
 - Belli bir anti-HBs seviyesini tutturmak için değişen sıklıklarla
 - Zor
 - Sık monitörizasyon gerektirir
 - Belli zaman periyotlarında belli dozlarda
 - Pahalıdır
- Yüksek doz İV HBIG → Ayda 2.000 – 10.000 U İV
- Düşük doz İM HBIG → 2–4 haftada bir 400–800 U İM

Hedef anti-HBs düzeyleri

İlk 7 gün	> 500 IU/L
8 – 90. günler arasında	> 250 IU/L
Sonrasında idame	> 100 IU/L

- Terrault NA, Zhou S, Combs C et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulins. Hepatology 1996; 24: 1327–1333.

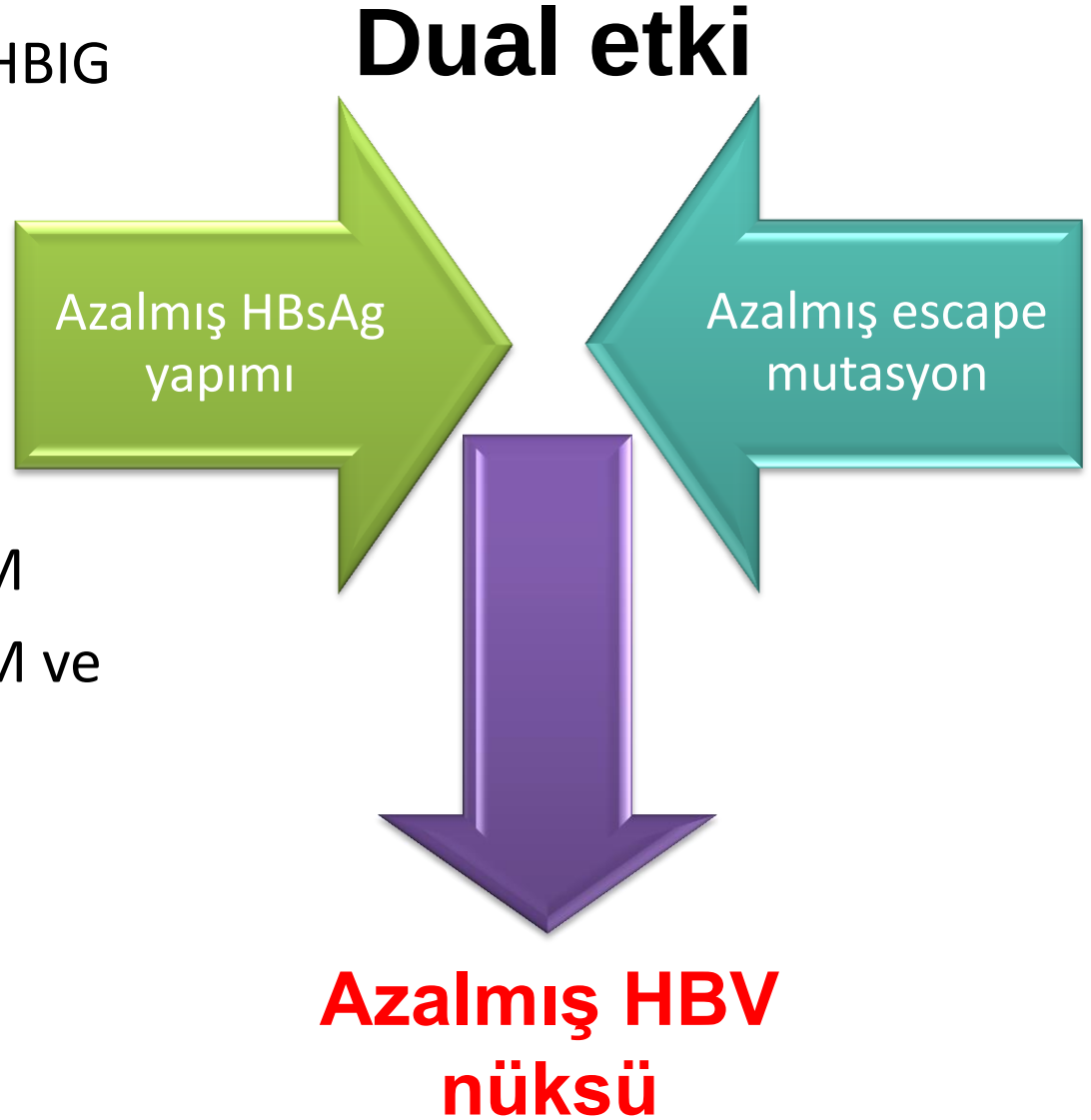
Nakil sonrası LAM monoprofilaksisi

- Pre-OLT başlanan LAM post-OLT de devam edilmiştir
- HBIG verilmemiştir
- 1 yıllık HBV nüksü % 10
 - Grellier L, Mutimer D, Ahmed M et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212–1215.
- 3 yıllık HBV nüksü % 22 – 50
 - Lo CM, Cheung ST, Lai CL et al. Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using lamivudine prophylaxis. *Ann Surg* 2001; 233: 276–281.
 - Mutimer D, Dusheiko G, Barrett C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, Burroughs A, Hubscher S, Dhillon AP, Rolles K, Elias E. Lamivudine without HBIG for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation* 2000; 70: 809-815
- **Ancak LAM rezistansı önemli bir problemdir**
 - **İmmun kompetan hastalarda 1. yılda LAM rezistansı % 15**
 - **İmmun suprese hastalarda 1. yılda LAM rezistansı % 45**
 - Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-1853
 - Seehofer D, Rayes N, Berg T, Neuhaus R, Muller AR, Hopf U, Bechstein WO, Neuhaus P. Lamivudine as first- and second-line treatment of hepatitis B infection after liver transplantation. *Transpl Int* 2000; 13: 290-296

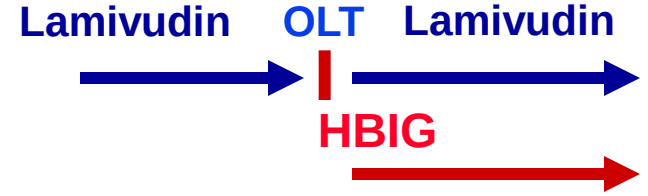
HBIG + antiviral kombinasyonu

- Tüm dünyada LAM veya HBIG monoprofilaksisi yerine kombinasyonu çoğunlukla tercih edilmektedir.

- Yüksek doz HBIG İV + LAM
- Düşük doz HBIG İM + LAM ve diğer antiviraller
 - Sabit doz
 - ‘on demand’ doz



Kombine HBV-re-enfeksiyon profilaksisi:



Yazar	Merkez	Yayınlanan Dergi	Yıl	n	Re-enfeksiyon (n)
Markowitz et al	Los Angeles	Hepatology	1998	14	1
Terrault et al	San Francisco	AASLD	1998	23	0
Dodson et al	Pittsburgh	AASLD	1998	5	0
Roche et al	Paris	EASL	1999	15	1
Yoshida et al	Vancouver	Liver Transplant Surg	1999	7	0
Han et al	Los Angeles	Liver Tranplant	2000	60	0
Andreone et al	Bologna	EASL	2000	19	1
Yao et al	San Francisco	Liver Transplant Surg	2000	10	1
Angus et al	Melbourne	Liver Transplant Surg	2000	32	1
Marzano et al	Turin	J Hepatol	2001	25	1
Rosenau et al	Hannover	J Hepatol	2001	21	0

Ortalama izlem süresi > 1 yıl

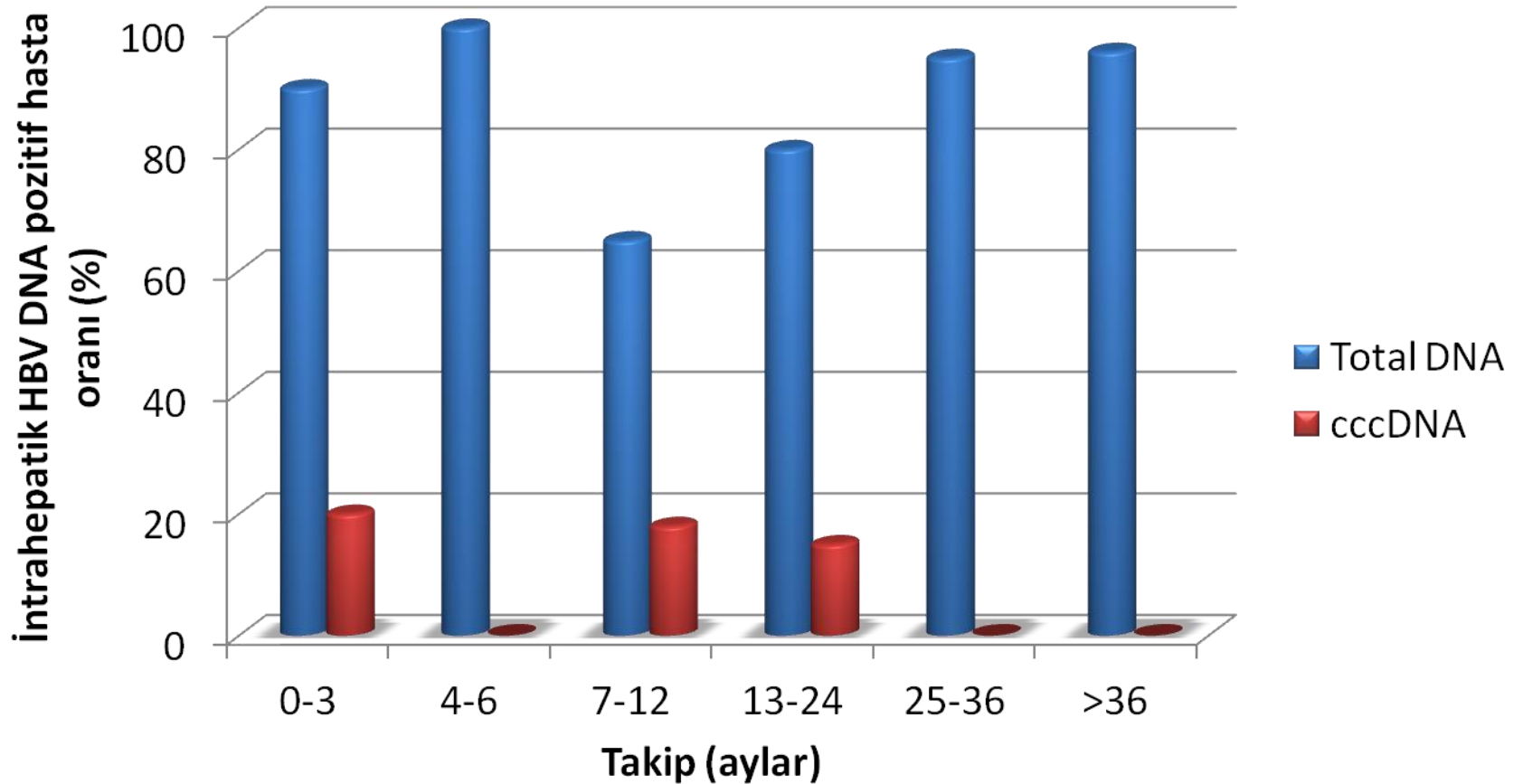
Re-enfeksiyon oranı < 10 %

HBIG + LAM

“uzun dönemde yeterli mi?”

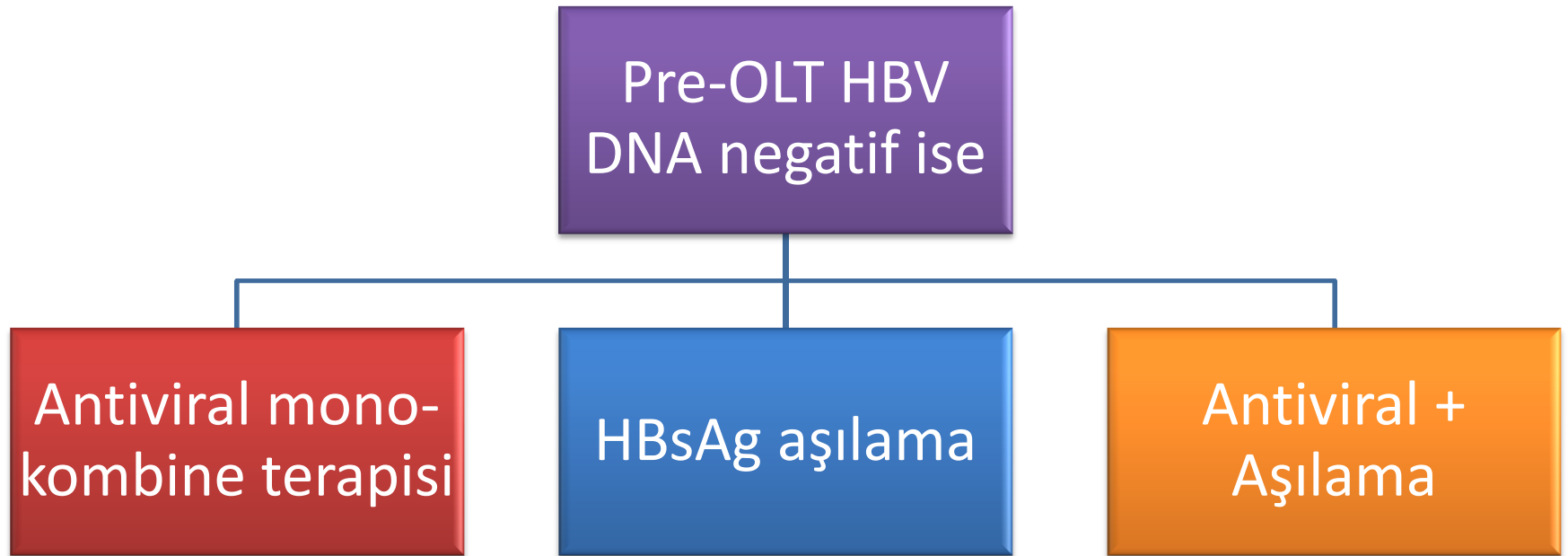
- 10. yıl → % 45 hastada serumda, lenfositlerde ve karaciğerde PCR ile HBV DNA saptanmıştır
 - Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, Dussaix E, Guettier C, Bismuth H, Samuel D. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003; 38: 86-95
- HBV nüksü olmamasına rağmen (HBsAg ve serumda HBV DNA negatif) hastaların karaciğer biyopsisinde % 83’ ünde total HBV DNA, % 17’ sinde cccDNA pozitif saptanmış
 - Ancak takipte 25 hastadan sadece 2 tanesinde HBV nüksü olmuştur
 - Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok AS. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1137-1144

HBIG kesilebilir mi?



Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok AS. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; **13**: 1137-1144

Uzun dönem HBIG + antiviral tedavinin “HBIG dışı” alternatifleri



Post-OLT aktif HBV aşılamaşı

	Sanchez-Fuego 2000	Angelico 2002	Bienzle 2003	Albeniz Arbizu 2003	Rosenau 2006	Lo 2007
n	22	17	20	12	8	52
Post-Tx aşı başlama süresi (ay)	33	48	78	24	60	14
Aşı dozu						
1. Siklus	3	3	5	3	6	3
2. Siklus	3	6	3	3		3
3. Siklus		3		3		
HBIG devam etti mi?	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Evet	?
Aşıda adjuvan	Yok	Yok	Var	Yok	Evet	Yok (Pre-S var)
Anti-HBs titresi (% hasta)						
≥ 10 U/L	63,6	17,6	-	75		7,7
≥ 100 U/L	22,5	11,8	-	23		1,9
≥ 500 U/L	9,1	5,9	80	-	12,5	-

HBIG kesilmesine aday hastalar

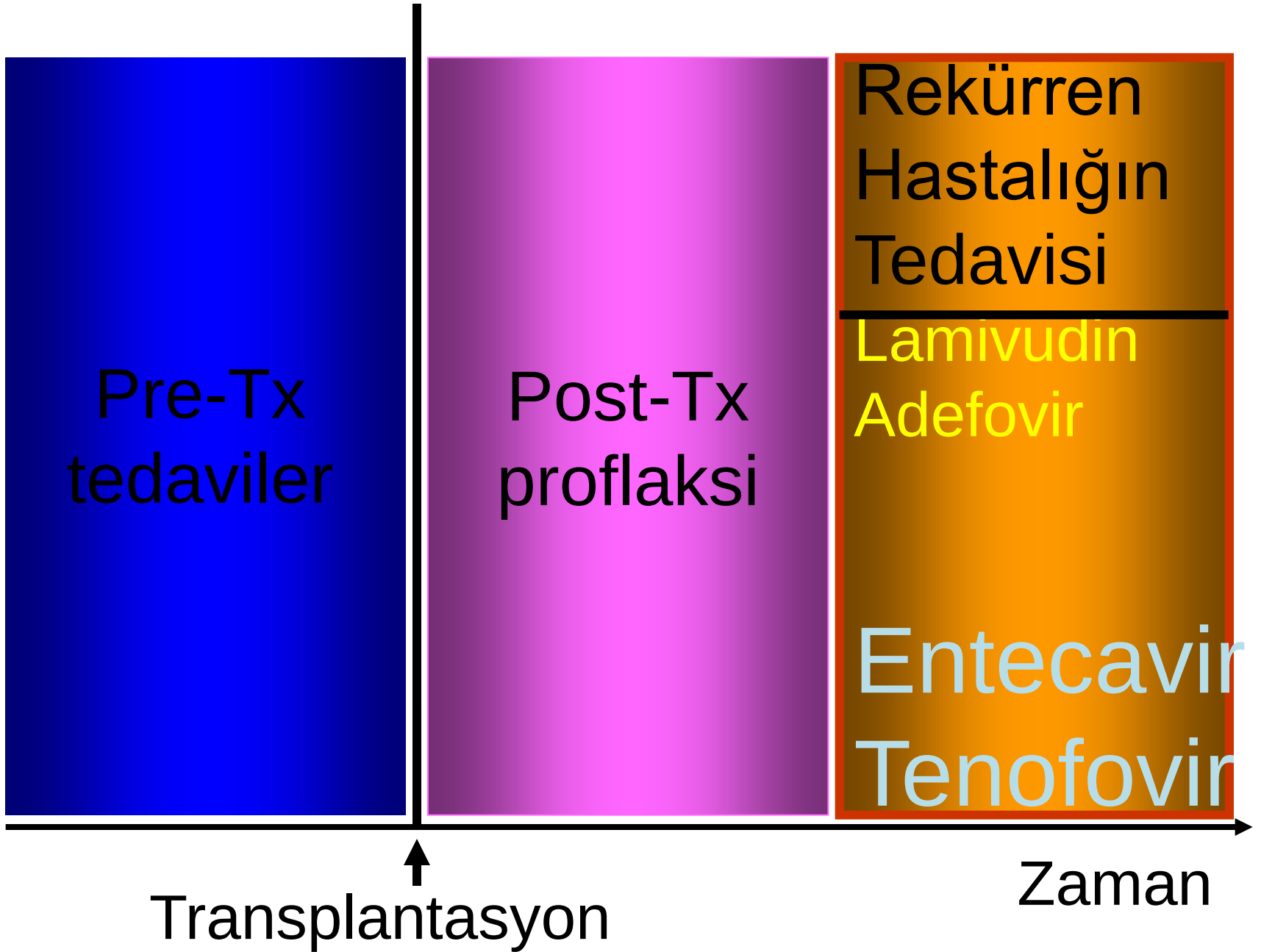
Transplant öncesinde
HBV DNA negatif olup



En az (?) süre HBIG alan



Takip dönemi sonunda halen
HBV DNA negatif olan hastalar



Transplant Sonrası HBV Rekürrensinde Tenofovir

25 Hasta

Lam profilaksi

16/25 (%64) ortalanca 26 ayda direnç

7/8 hasta tenofovir sonrası HBV DNA (-)

Taltavull TC. Successful treatment with tenofovir in a child C cirrhotic patient with lamivudine-resistant hepatitis B virus awaiting liver transplantation: post-transplant results. *Transpl Int.* 2005;18:879-883.

Neff GW. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade. *Liver Transpl.* 2004;10:1372-1378.

Neff GW. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacotherapy* 2004, 38:1999-2004.

HBV & Sonuç

- Pre-tx dönemde viral supresyon sağlanmalı
- Bunun için potent ve genetik bariyeri yüksek antiviraller tercih edilmeli
- Tx sonrasında, genetik bariyeri yüksek olan antiviral ya da HBIG ile kombine tedavilere geçilebilir
- Vaka bazında tedavi düşünülebilir

Tx Hastasında HCV Nüksünde Etkili Faktörler

- Kadın cinsiyet
- Siyah ırk
- HIV koinfeksiyonu
- Post-tx diyabetes mellitus
- Pretransplant yüksek viral yük

HCV Nüksü: İmmunsupresyon ve Transplant İlişkili Faktörler

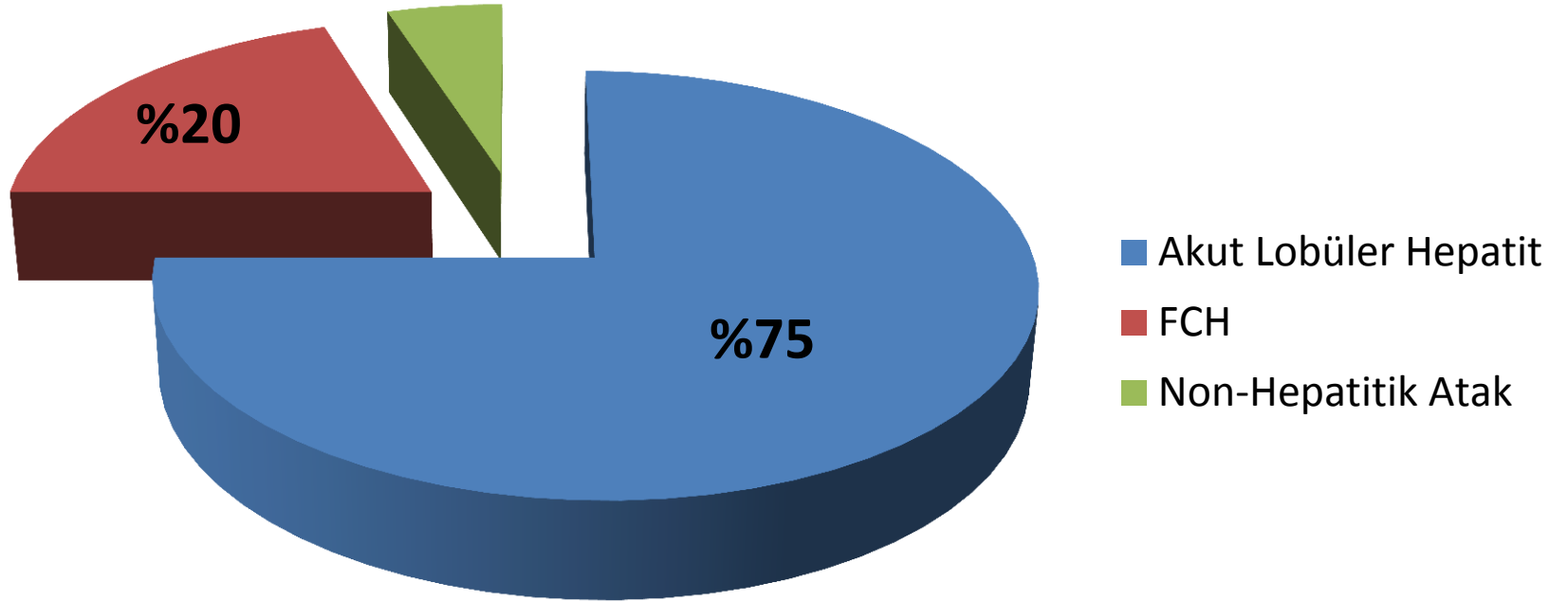
- Akut rejeksiyon tedavisi
- Akut CMV enfeksiyonu
- Kalsinörin inhibitörü?

HCV Nüksü: Donör İlişkili Faktörler

- Yaşlı donör (>40 yaş)
- Uzun süreli soğuk iskemisi
- Kardiyak ölüm sonrası donör

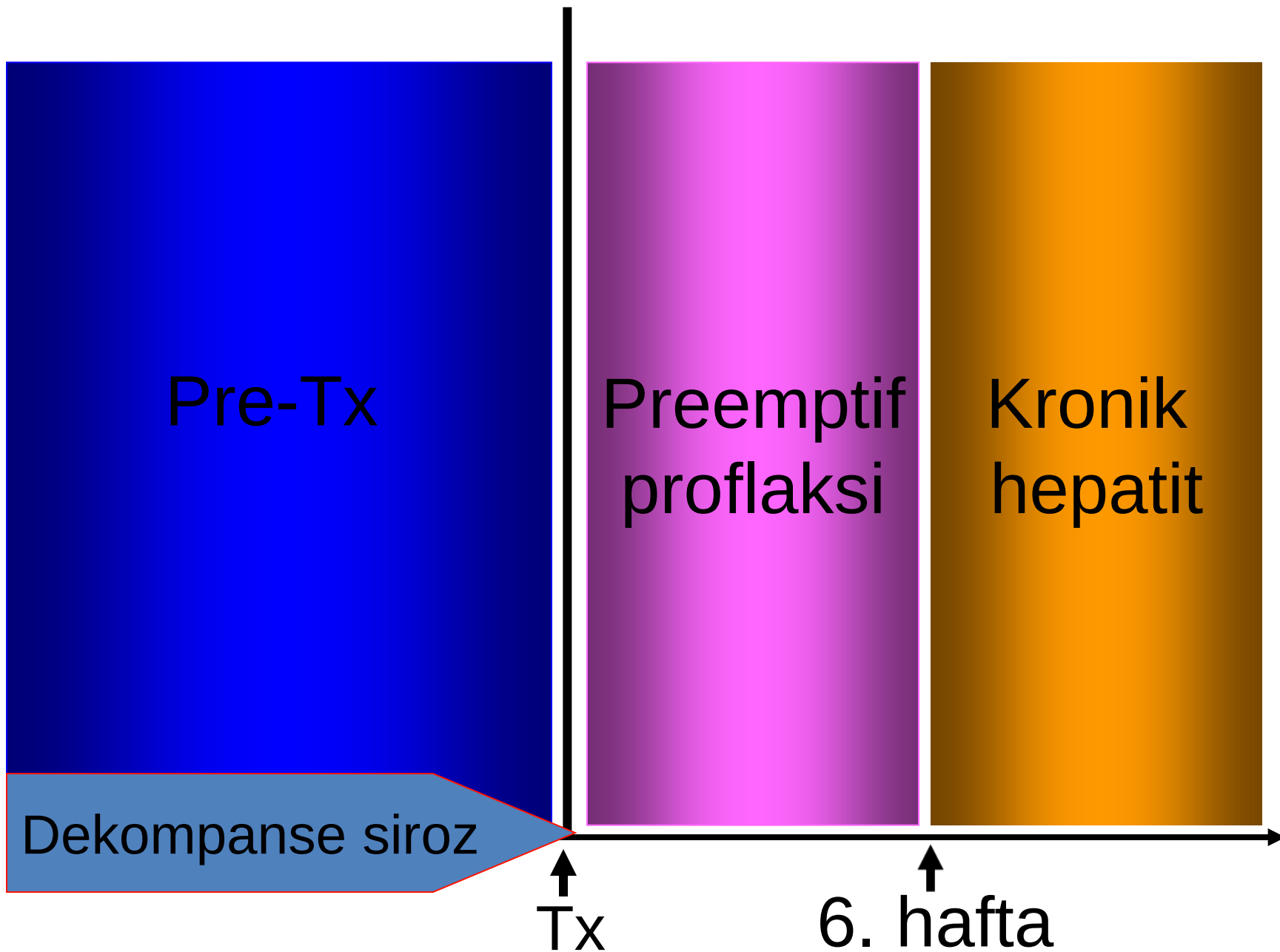
HCV Klinik Seyir

Tx Sonrası HCV Klinik Seyri



HCV Klinik Seyir





Hemen Tx Sonrası Başlanan Tedavi

Olumlu Faktörler

- Akut HCV: %90 KVY
- Viremi düşüktür
- İmmunsupresyon yeni başlanmıştır

Olumsuz Faktörler

- Trombosit en düşük dönem
- Bakteriyel infeksiyon riski artmıştır
- Akut rejeksiyon riski fazla ??

Proflaktik Tedavi: PEG+RBN

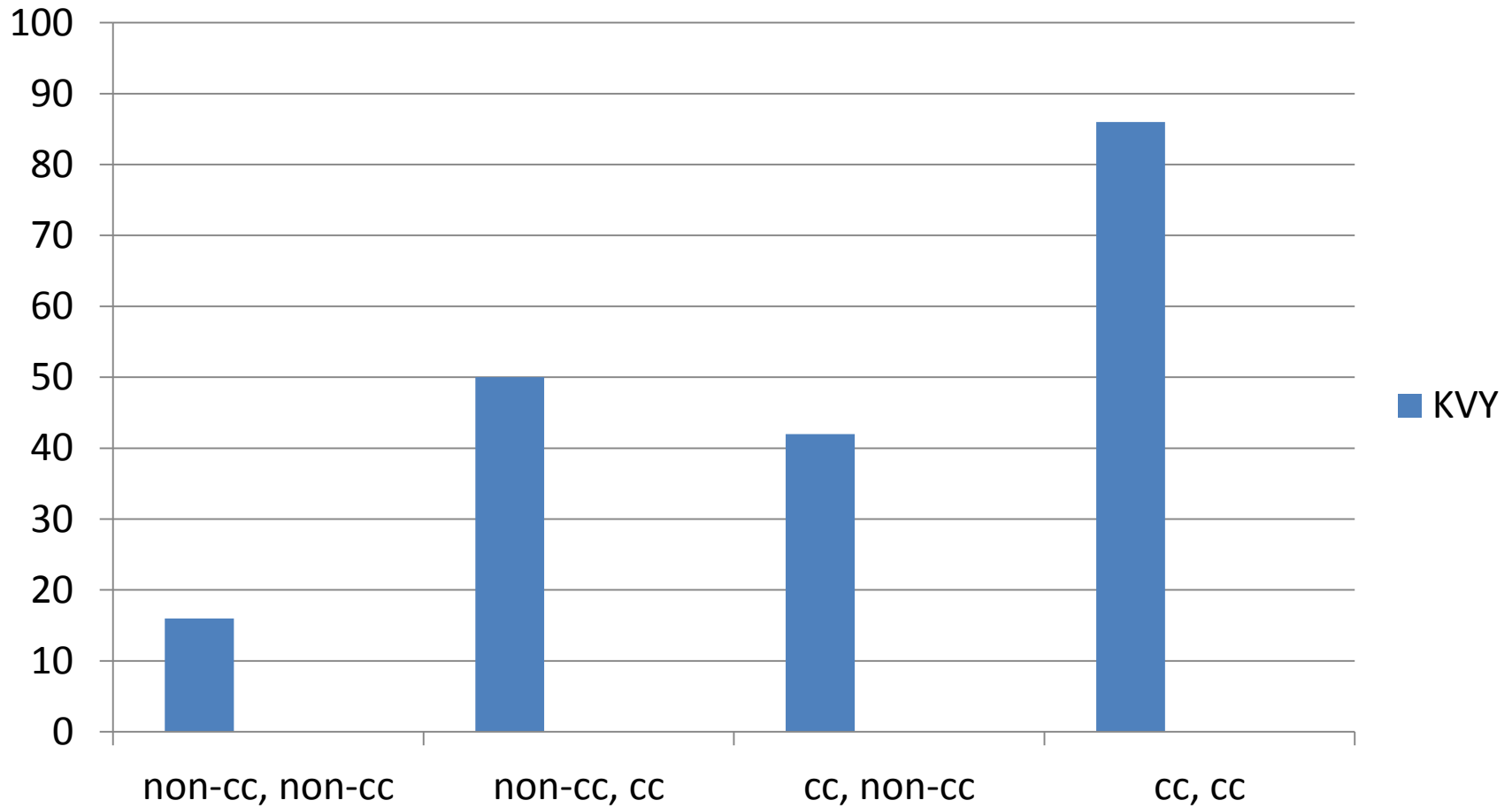
Virolojik yanıt (<50 IU/ml)

- 4. hafta 0
- 12. hafta %33
- 24. hafta %42

Tx Sonrası Nüks: PEG+RBN

- Çalışma sayısı 7
- Hasta sayısı 1184
- Genotip I %81
- KVV %36 (18-50)
- 5 yıllık sağ kalım KVV(+) %94, (-)%69

IL28B Gen Polimorfizmi Post-Tx HCV Tedavisi



Karaciğer Nakli Sonrası HCV Tedavisi

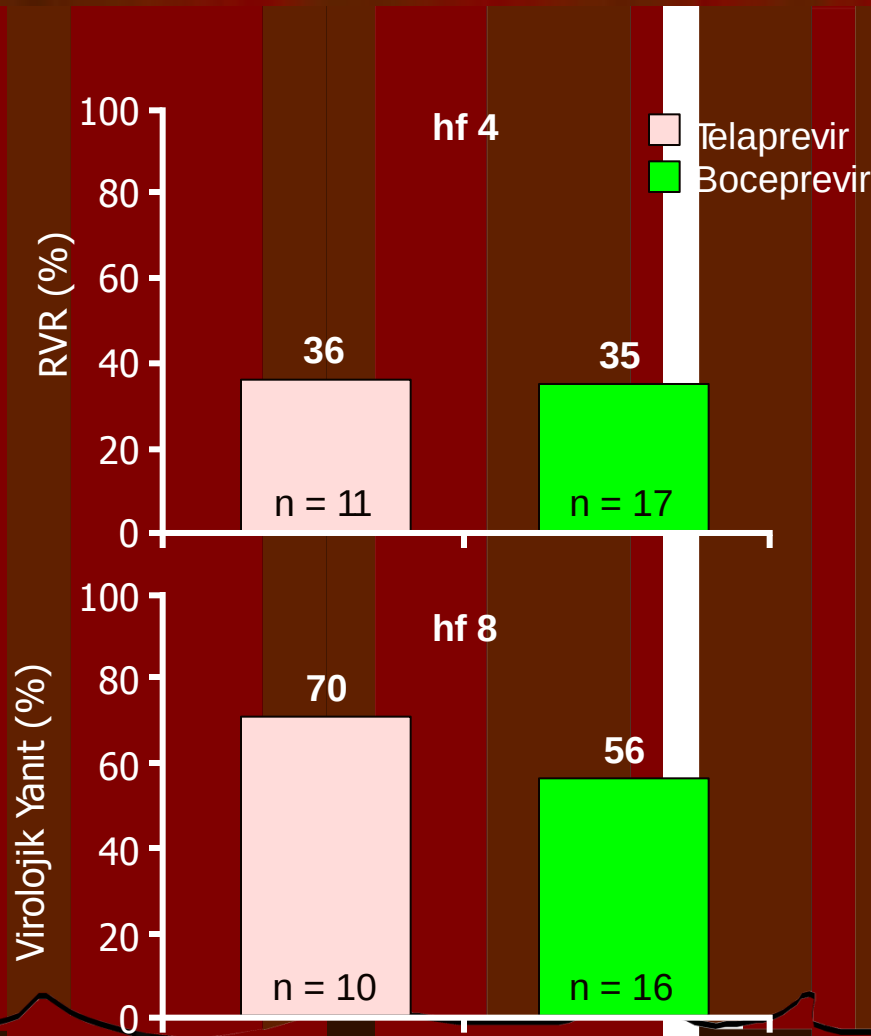
Çok merkezli çalışma

- GT1 HCV
- $\geq$ F2 (n = 20) veya kolestatik hepatit (n = 8)
- Peg/R lead-in 4 hf, sonra, BOC 800 mg TID + Peg/R (n = 17)
- TVR lead-in (n = 5)
 - Peg/R lead-in 4 hf, sonra TVR 750 mg TID + Peg/R
- TVR lead-in yapmadan (n = 6)
 - TVR 750 mg TID + Peg/R

Characteristic	BOC + P/R (n = 17)	TVR + P/R (n = 11)
Fibrosis stage $\geq$ F3, %	53	55
Cholestatic hepatitis, %	24	36
Cyclosporine, %	65	45
Tacrolimus, %	35	55
Mycophenolate mofetil, %	41	27
HCV RNA, log ₁₀ IU/mL (range)	7.0 (5.9-8.5)	7.1 (5.2-8.3)
ALT*, IU/L	191	99
Total bilirubin, μ mol/L	52	47
CrCl, mL/min	83	73
Neutrophil count, cells/mm ³	2900	2100
Platelet count, cells/mm ³	142,000	145,000

P = .01

Karaciğer Nakli Sonrası HCV Tedavisi



- Anemi: en sık yan etki
- BOC: %71 ; TVR: %55
- > %90 hastada EPO ihtiyacı
- TVR grubunda 1 ölüm

- Calcineurin inhibitor dozları
- BOC grubu
 - Cyclosporine dozu ↓ 1.3-kat
 - Tacrolimus dose ↓ 5.0-kat
- TVR group
 - Cyclosporine dozu ↓ 4-kat
 - Tacrolimus dozu ↓ 35-kat

Risk Factors for the Transmission of Hepatitis C Virus Infection in the Turkish Population

ÇETİN KARACA, MD,* YILMAZ ÇAKALOĞLU, MD,* KADİR DEMİR, MD,* SADAKAT ÖZDİL, MD,*
SABAHATTİN KAYMAKOĞLU, MD,* SELİM BADUR, MD,† and ATILLA ÖKTEN, MD*

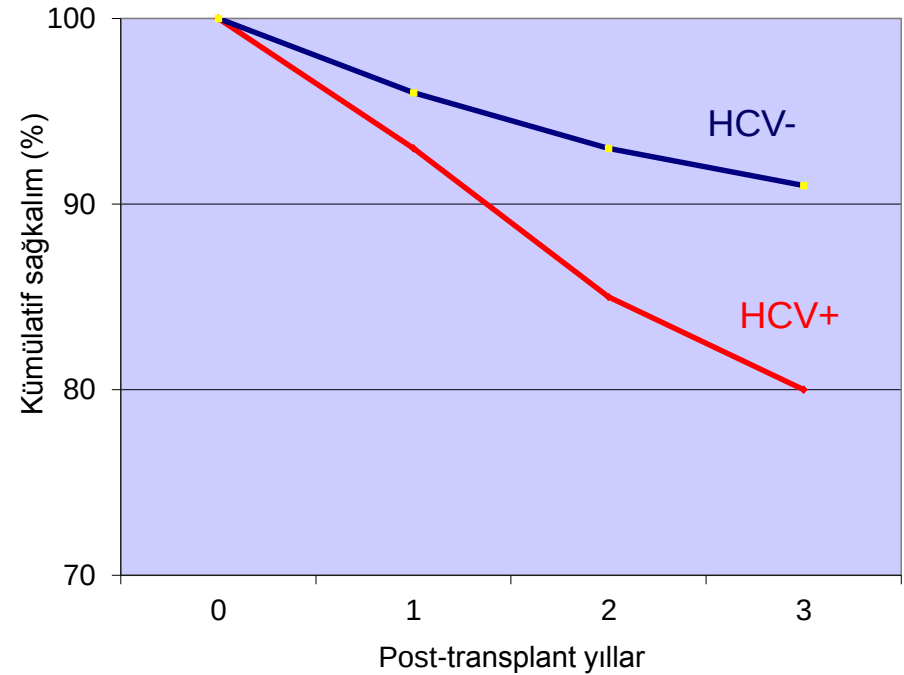
TABLE I. EVALUATION OF THE PROBABLE RISK FACTORS INVOLVED IN HCV TRANSMISSION IN THE WHOLE GROUP

<i>Risk factor</i>	N	%
Surgical operation	305	98.1
History of transfusion	123	39.7
Dental procedure	86	27.5
Abortion	66	21.2
Hemodialysis	31	10
Intravenous drug abuse	10	3.1
Long-term hospitalization	10	3.1
Other*	28	8.1

*Suspected sexual contact, manicure/pedicure, common circumcision ritual, tattoo, percutaneous needle puncture.

KBY-HCV Doğal Seyir

- 7 çalışmanın meta-analizi
- HCV (+) KBY mortalite RR
1.34 (95% CI: 1.13-1.59)
- Tüm grupta en sık ölüm
nedeni KVH



HCV Renal Tx

	5 yıllık sürvi	10 yıllık sürvi
• HCV (+)	%77	%50
• HCV (-)	%90	%79

Hazard Ratio 2.38 (95% CI 1.69-3.37)

Ribavirin Treatment in Patients with Chronic Hepatitis C Infection Who Had Renal Transplantation

Cetin Karaca^a Fatih Besisik^a Filiz Akyuz^a Dinc Dincer^a Mehmet Sukru Sever^b
Atilla Okten^a

Departments of ^aGastroenterohepatology and ^bNephrology, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey

In conclusion, ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection who have undergone renal transplantation is ineffective and its hemolytic effect is predominant and dose limiting.

Renal Transplant HBV Etkisi

Mortalite

HBsAg-pozitif vs HBsAg-negatif hastalar

Yazar	RR (95% CI)	Ülke	Yıl
Lee	1.8 (0.9-3.4)	Tayvan	2001
Chan	9.7 (4.7-19.9)	Hong Kong	2002
Breitenfeldt	1.9 (1.8-1.9)	Almanya	2002
Morales	1.5 (0.7-3.1)	İspanya	2004
Ridruejo	2.5 (0.7-8.8)	Arjantin	2004
Aroldi	2.3 (1.5-3.7)	İtalya	2005

Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection

Fatih Besisik^{1,*}, Çetin Karaca¹, Filiz Akyüz¹, Sibel Horosanlı², Derya Önel², Selim Badur², Mehmet Şükrü Sever³, Ahmet Danalıoğlu¹, Kadir Demir¹, Sabahattin Kaymakoglu¹, Yılmaz Çakaloğlu¹, Atilla Ökten¹

¹Department of Internal Medicine, Hepatology Division, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Çapa, 34390 Istanbul, Turkey

²Department of Microbiology, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey

³Department of Internal Medicine, Nephrology Division, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey

See Editorial, pages 526–528

Background/Aims: End-stage renal disease patients on chronic hemodialysis are at risk for both hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection. Although the prevalence is unknown in hemodialysis patients, occult HBV infection is frequent in subjects with chronic HCV infection. We aimed to investigate (1) the prevalence and clinical impact of occult HBV infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection, and (2) the frequency of YMDD variants (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate amino acid motif of HBV polymerase) in this setting.

Methods: Thirty-three anti-HCV and HCV-RNA-positive, HBsAg-negative hemodialysis patients (mean age 36.9 ± 10.4 years, 22 male) were admitted to this study. HBV-DNA (Innogenetics kit) and HCV-RNA (Cobas AmpliCor HCV kit) were investigated by polymerase chain reaction technique (PCR). YMDD mutation was studied in all HBV-DNA-positive patients by the BOOM method.

Results: HBV-DNA was detected in 12 of 33 patients (36.4%) by PCR. Their mean age was 33.0 ± 9.0 years. Age, dialysis period (years) and biochemical parameters were not significantly different in patients with and without occult HBV infection. YMDD variants were identified in six of 12 (50%) patients with occult HBV infection.

Conclusions: Occult HBV infection is frequent in hemodialysis patients with chronic HCV infection. YMDD variants are common in this setting.

© 2003 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Occult hepatitis B virus infection; Hepatitis C virus; Hemodialysis; YMDD variants

HBV- Böbrek Transplantasyonu

Anti viral tedavi:

• ~~IFNa- pegIFN~~

• **Lamivudin:** nükleosid analogu. HBV revers transkriptaz aktivitesini etkileyerek HBV replikasyonunu baskılar. Eliminasyon yeri: böbrek. Klirens göre doz ayarlaması yapılır. Standart doz 100mg/gün, klirens 30-49ml/dk ise 50mg/gün. Uzun süre kullanım direnç yol açar.

• **Entecavir:** Lamivudin ile çapraz direnç

• **Tenofovir:** Lamivudin ile çapraz direnç yok

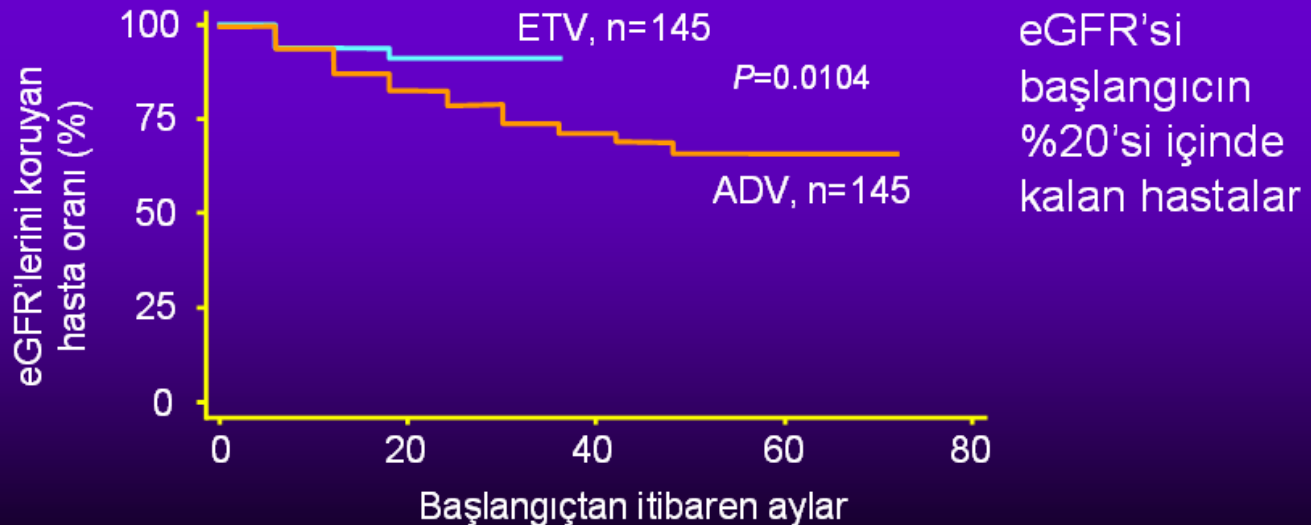


ADEFOVİR

Renal Dysfunction in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Adefovir Dipivoxil

Nghi B. Ha,¹ Nghiem B. Ha,^{1,3} Ruel T. Garcia,^{1,2} Huy N. Trinh,^{1,2} Andrew A. Vu,¹ Huy A. Nguyen,² Khanh K. Nguyen,²
Brian S. Levitt,² and Mindie H. Nguyen³

**Entekavire göre adefovir kullanan hastalarda
zaman içinde eGFR'de görülen azalma**



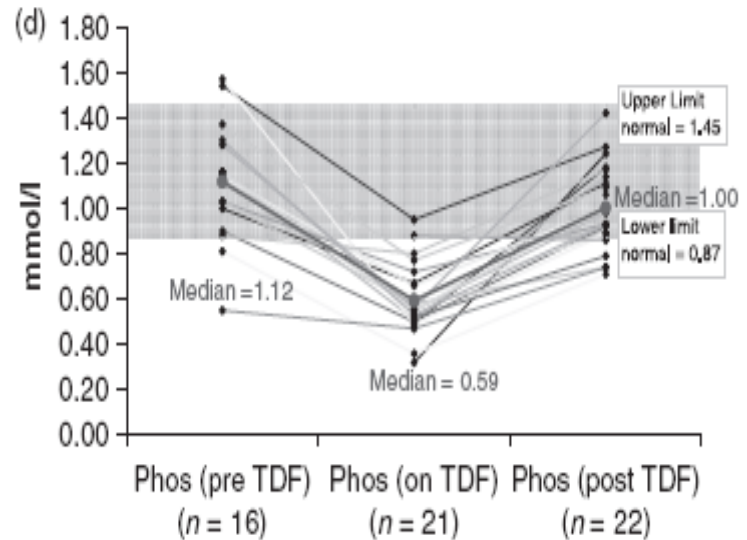
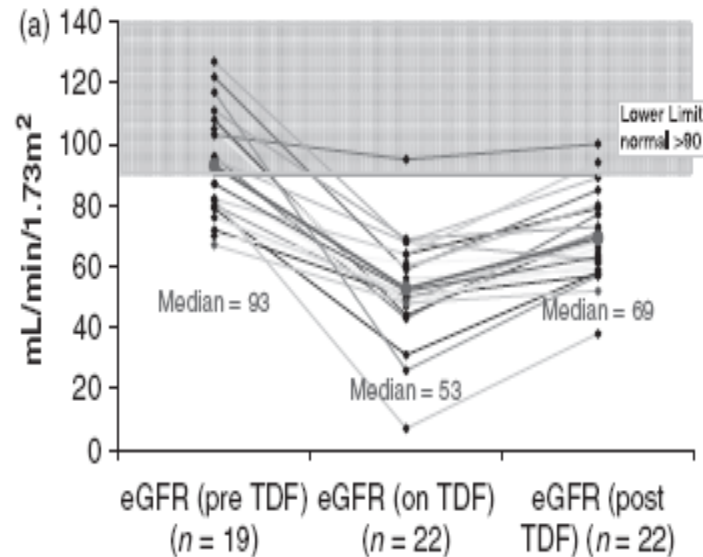
ORIGINAL RESEARCH

Tenofovir-associated renal and bone toxicity

CLN Woodward,¹ AM Hall,^{2,3} IG Williams,^{1,2} S Madge,³ A Copas,² D Nair,³ SG Edwards,¹ MA Johnson^{2,3} and JO Connolly^{2,3}

¹The Mortimer Market Centre, Camden PCT, London, ²Royal Free and University College Medical School, London and

**2004–2006 arası; TDF almış 5687 hasta; ort yaş 45
22, nefrotoksisite
8 hastada kemik ağrısı ve osteomalasi
Tubuler proteinüri, TmP azalmış, glukozüri +**



AASLD PRACTICE GUIDELINES

Chronic Hepatitis B: Update 2009

Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon²

Table 11. Comparison of Approved Treatments of Chronic Hepatitis B

	IFN α	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir
Indications						
HBeAg+, normal ALT	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated
HBeAg+ chronic hepatitis	Indicated	Indicated†	Indicated	Indicated	Indicated†	Indicated
HBeAg- chronic hepatitis	Indicated	Indicated†	Indicated	Indicated	Indicated†	Indicated
Duration of treatment						
HBeAg+ chronic hepatitis	4-12 months§	≥1 year**	≥1 year**	≥1 year**	≥1 year**	≥1 year**
HBeAg- chronic hepatitis	1 year	>1 year	>1 year	>1 year	>1 year	>1 year
Route	Subcutaneous	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Side effects	Many	Negligible	Potential Nephrotoxicity	Negligible	Negligible	Potential Nephrotoxicity
Drug resistance	—	~20%, year 1 ~70%, year 5	None, year 1 29%, year 5	~1% up to year 5‡	~25% up to year 2	None, year 1 na beyond 1 year
Cost*	High	Low	Intermediate	High	Intermediate	Intermediate

HCV & SONUÇ

- HCV HD ve post-tx dönemde mortalite ve graft kaybına neden olmakta
- Tx olacak kompanse hastalar tedavi adayı
- Post-tx tedavi şansı yok

HBV & SONUÇ

- Oral antiviraller ile sonuçlar iyi
- Lamivudin ile sonuçlar iyi
- Post-tx vakalarda entekavir daha uygun
- ADV ve TDF nefrotoksik

- Teşekkürler