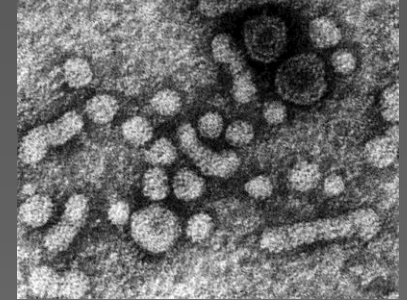
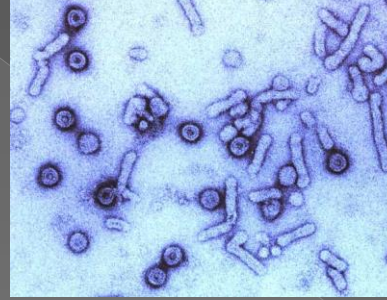
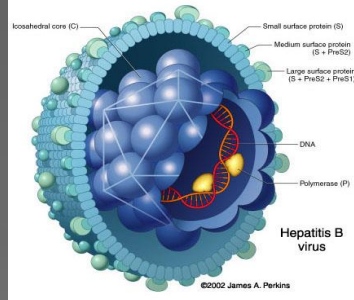
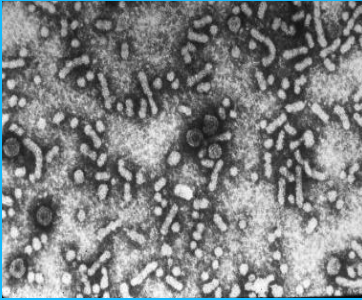


Renal Transplantasyon ve HBV İnfeksiyonu

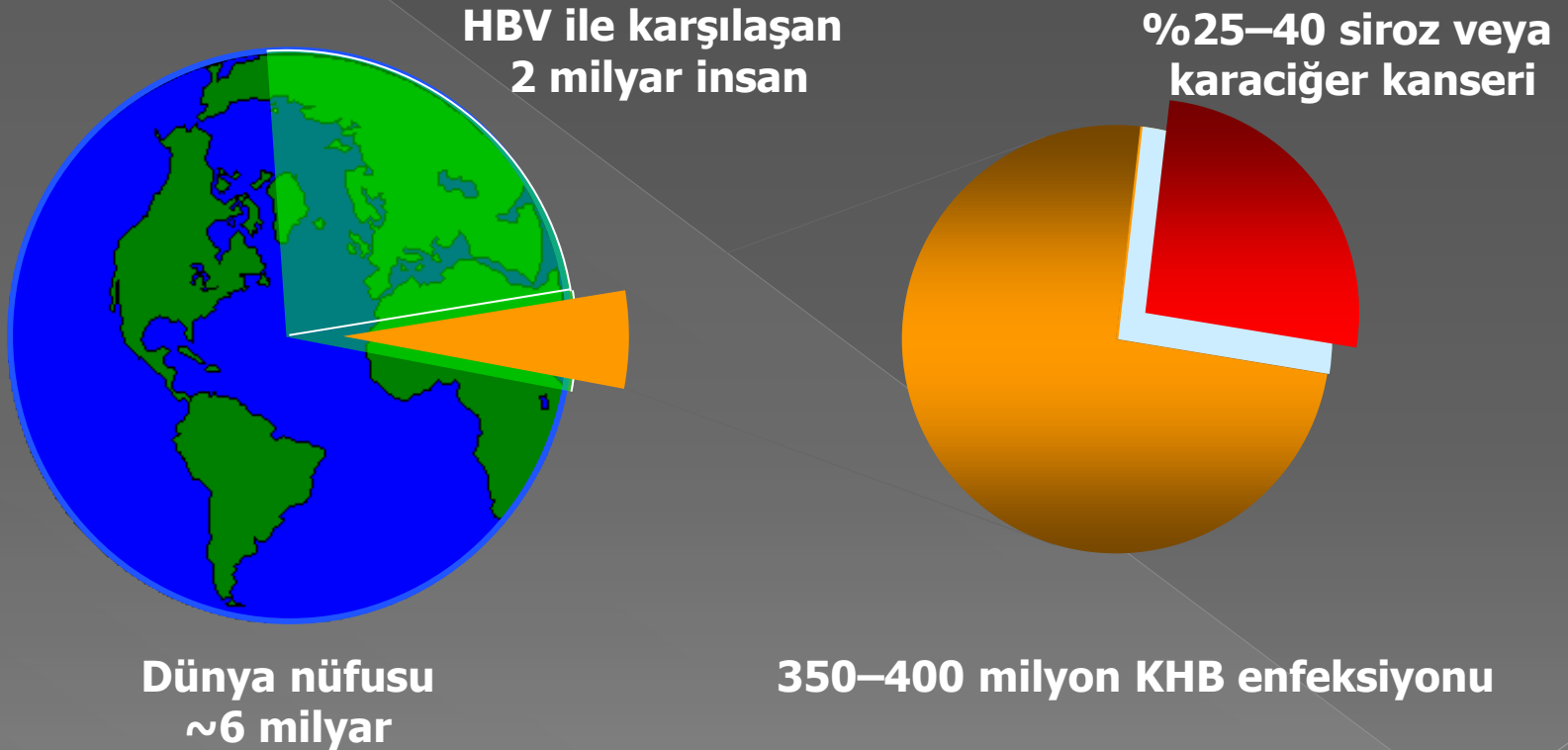


Doç. Dr. Orhan YILDIZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Sunum Planı

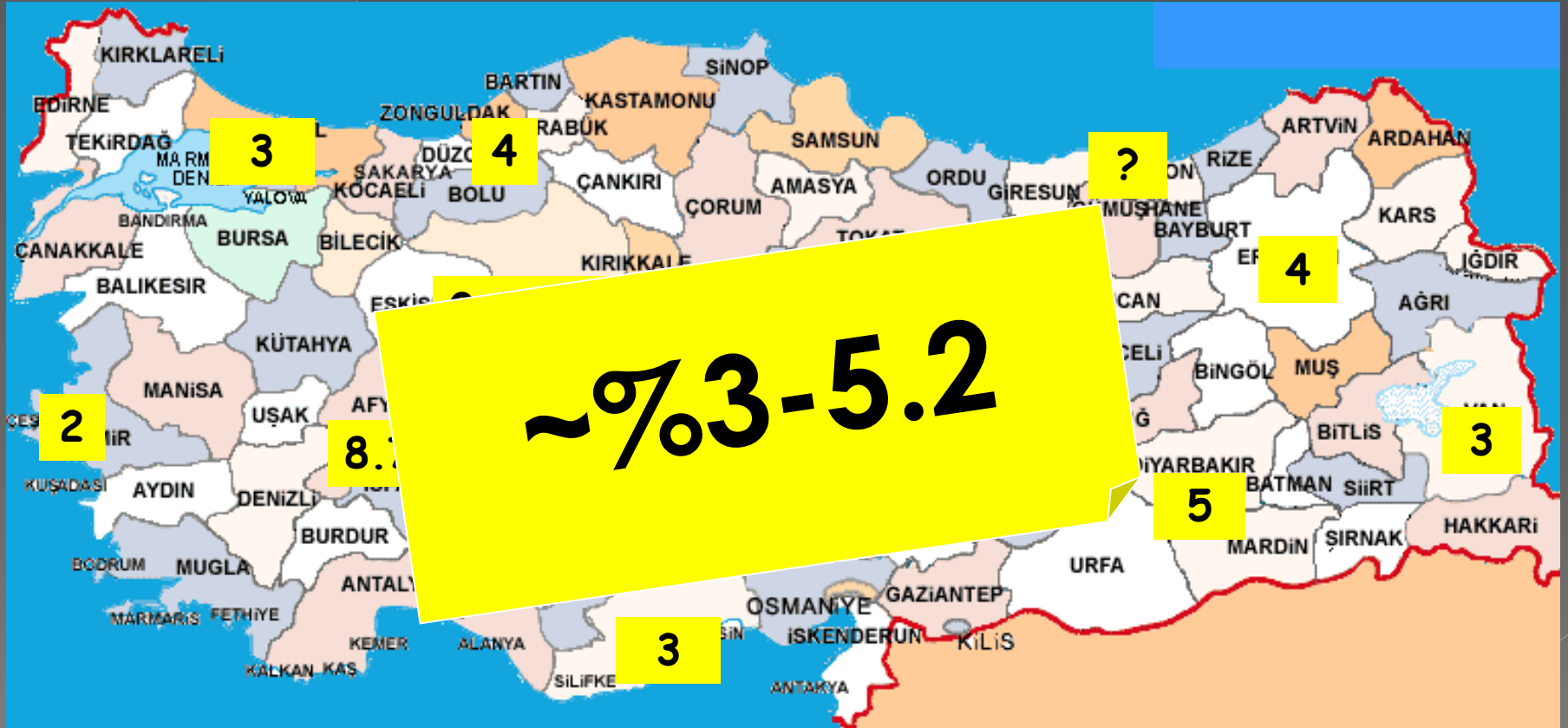
1. Hepatit B epidemiyolojisi
2. SDBY epidemiyolojisi ve renal transplantasyon
3. HBV doğal seyri ve reaktivasyonu
4. Renal transplantasyon ve HBV etkileşimi
 - a. Epidemiyolojisi
 - b. HBV'nin renal transplantasyona etkisi
 - c. Renal transplantasyonun HBV'ye etkisi

HBV Epidemiyoloji



- 4 milyon/yıl akut olgu
- >1 milyon kişi/yıl HBV'ye bağlı nedenlerle ölüm!

Türkiye'de HBV epidemiyolojisi



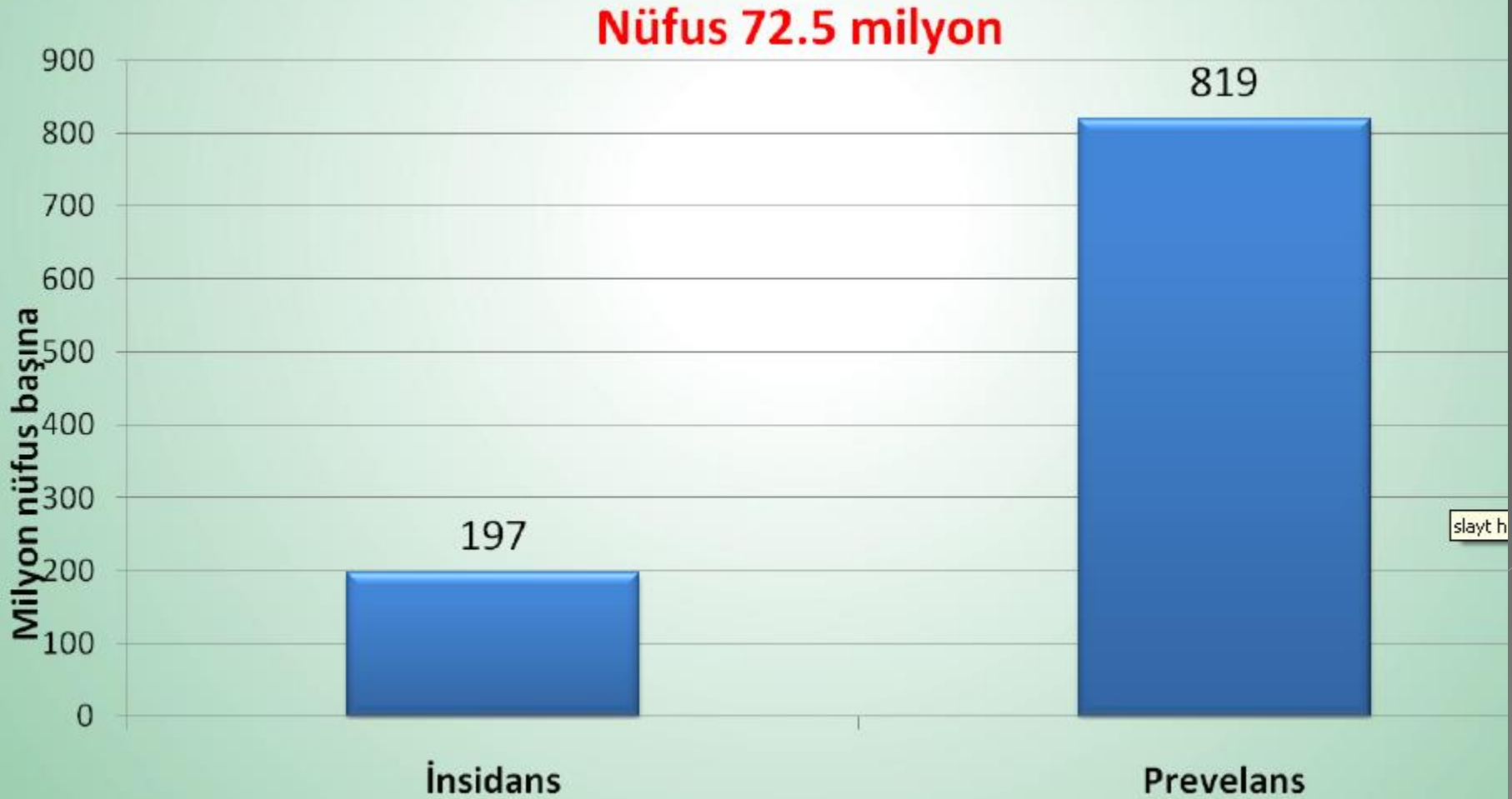
- Ülkemizde ~3.5 milyon kişi taşıyıcı
- Yılda ~4000 kişi HSK nedeniyle kaybedilmektedir

Renal Transplantasyon

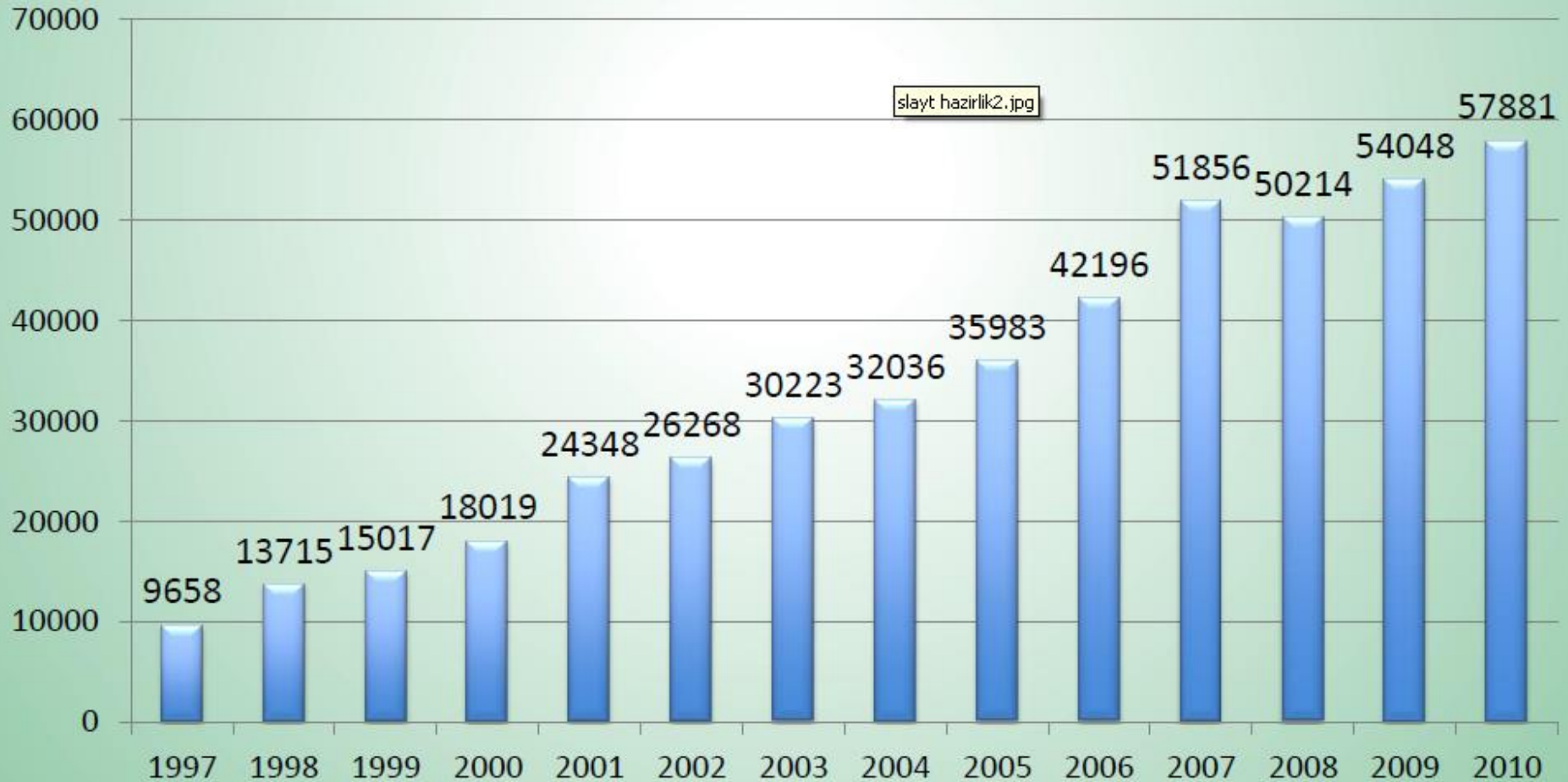
- Dünyada ilk renal transplantasyon 1954 de
- Türkiye'de ilk 1968 de İstanbul Tıp 2 hasta*
- 1975 de ilk başarılı transplantasyon Ankara
 - > Prof. Dr. Mehmet Haberal

*Koçak N, Pekçelen Y, Barlas G, Vardar A, Özgür M, Kargı A, Or F, Özkanlı O. Böbrek transplantasyonu alanında ilk çalışmalarımız. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası, S: 648-659,⁵1968.

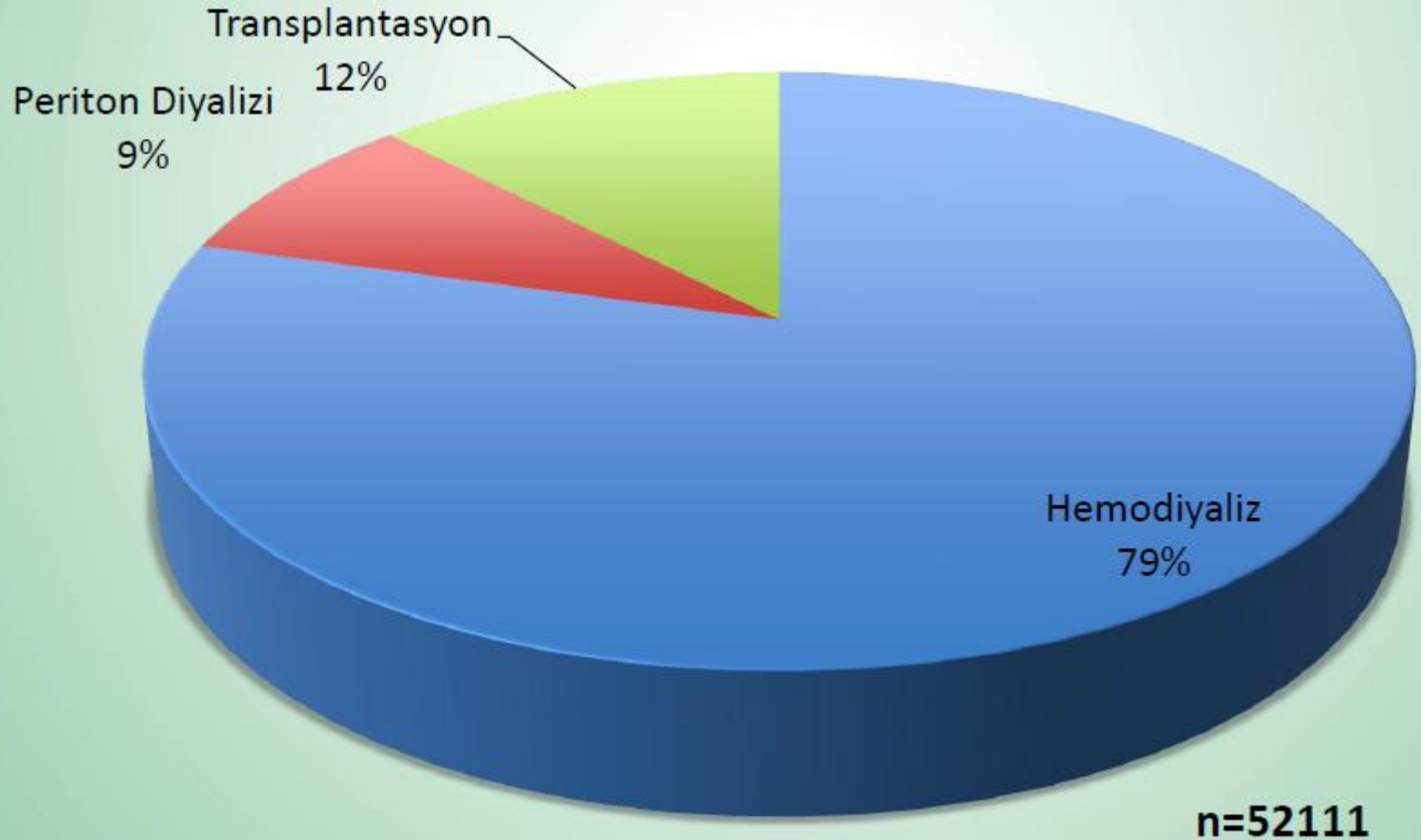
Ülkemizde Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren SDBY sıklığı



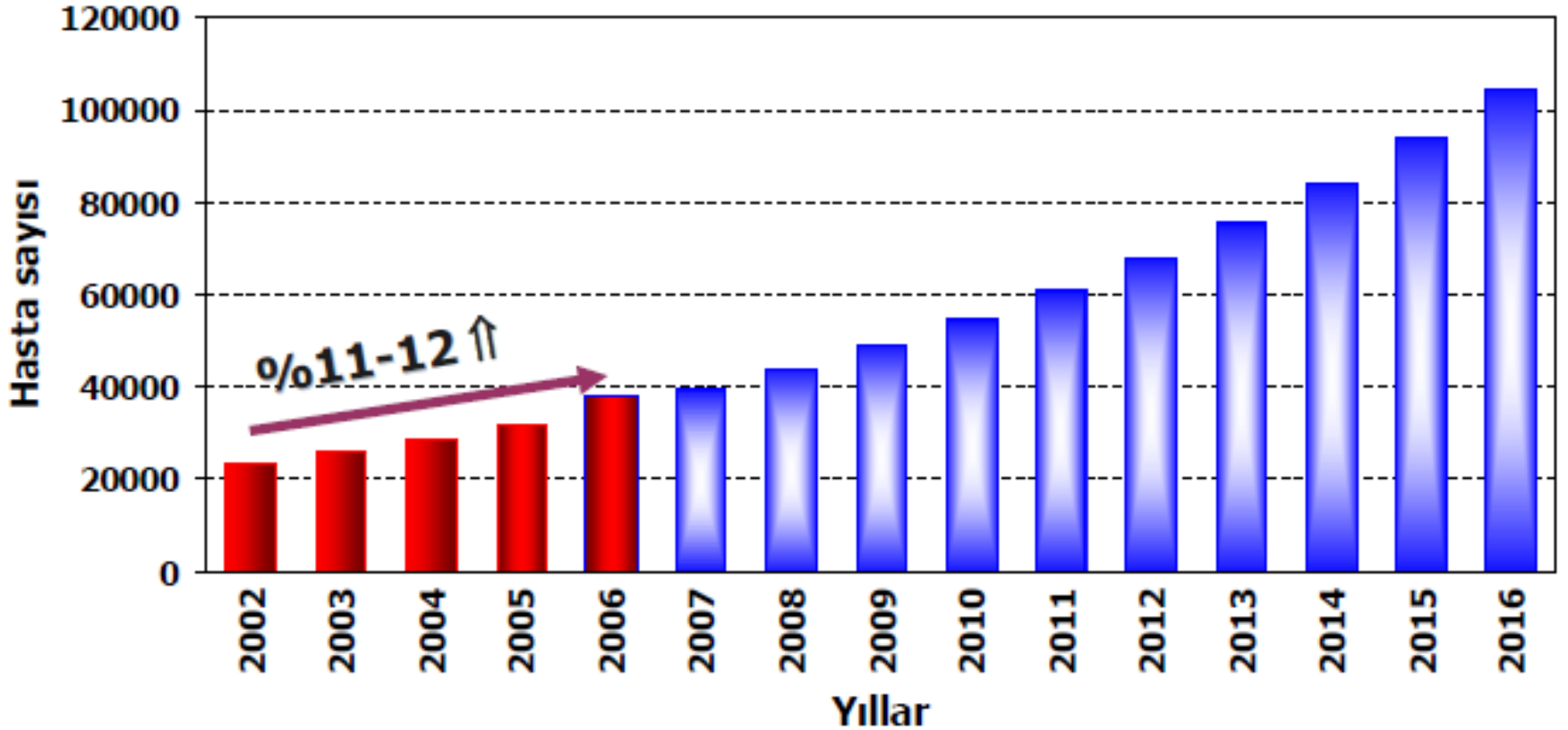
Ülkemizde RRT Alan Hasta Sayısı



Ülkemizde 2010 sonunda RRT



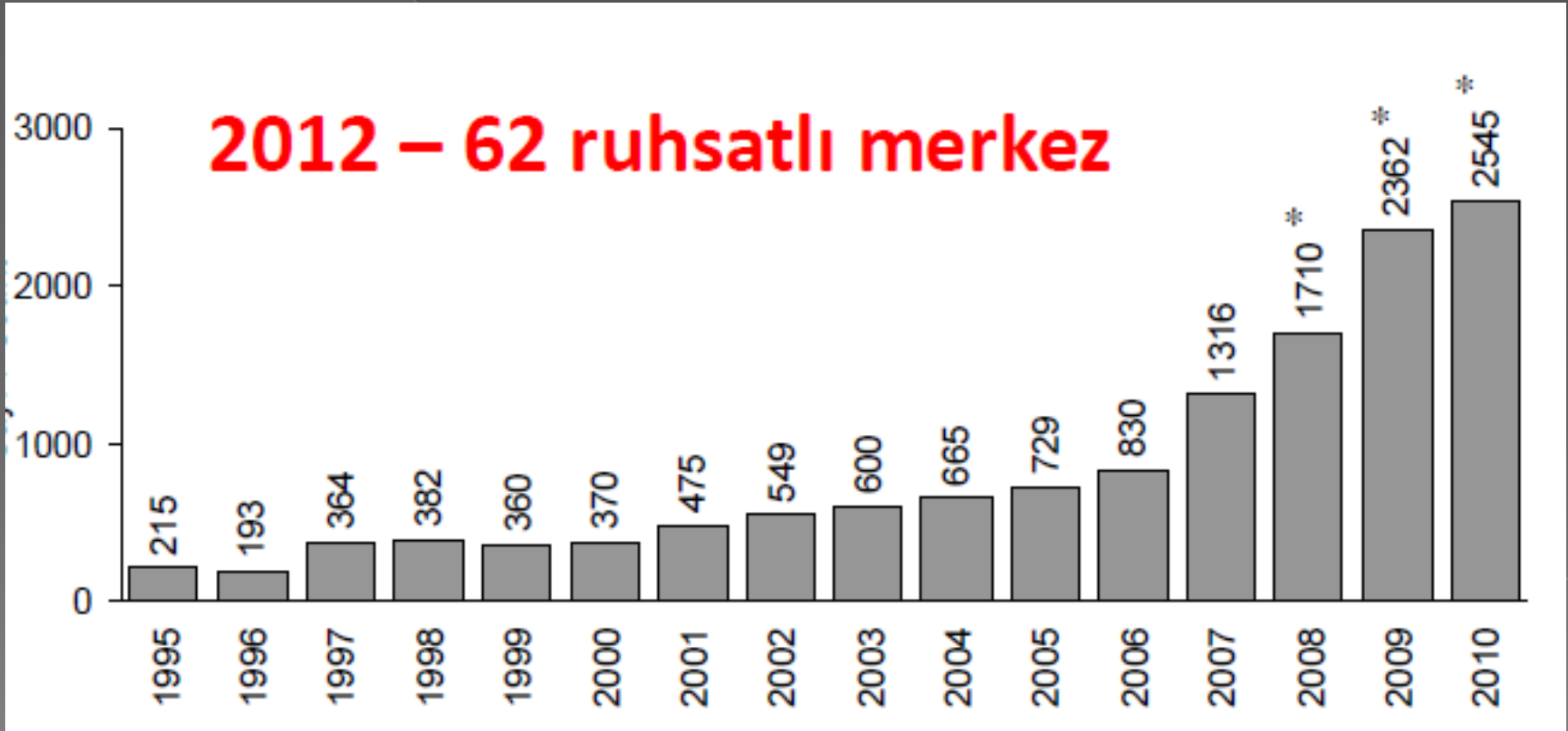
Önümüzdeki 10 Yıla Projeksiyon



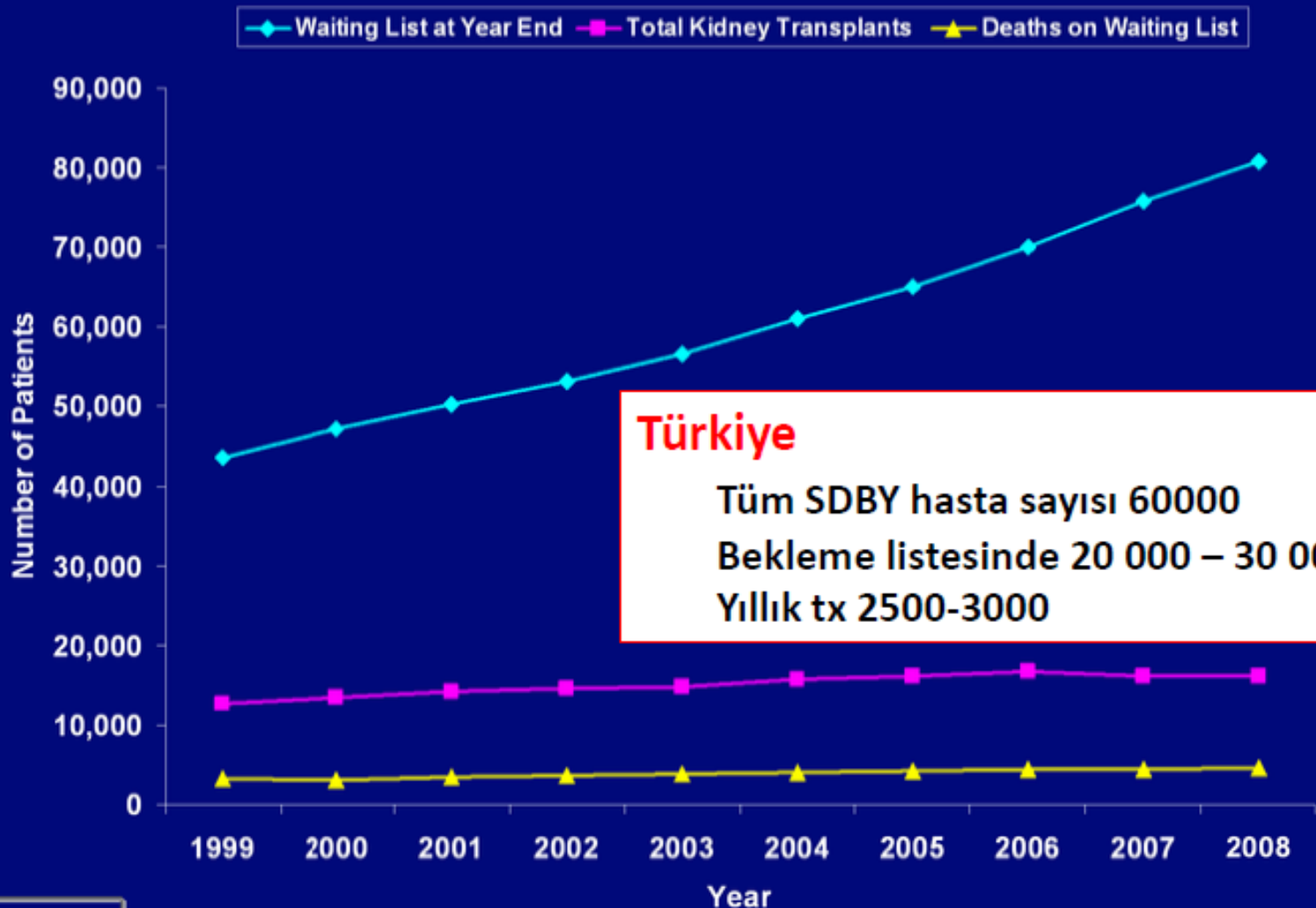
Türk Nefroloji Derneği Renal Kayıt Sistemi Verileri

Türkiye KBH Prevalansı Araştırması 6

Ülkemizde Yıllara Göre Yapılan Renal Transplantasyon Sayıları

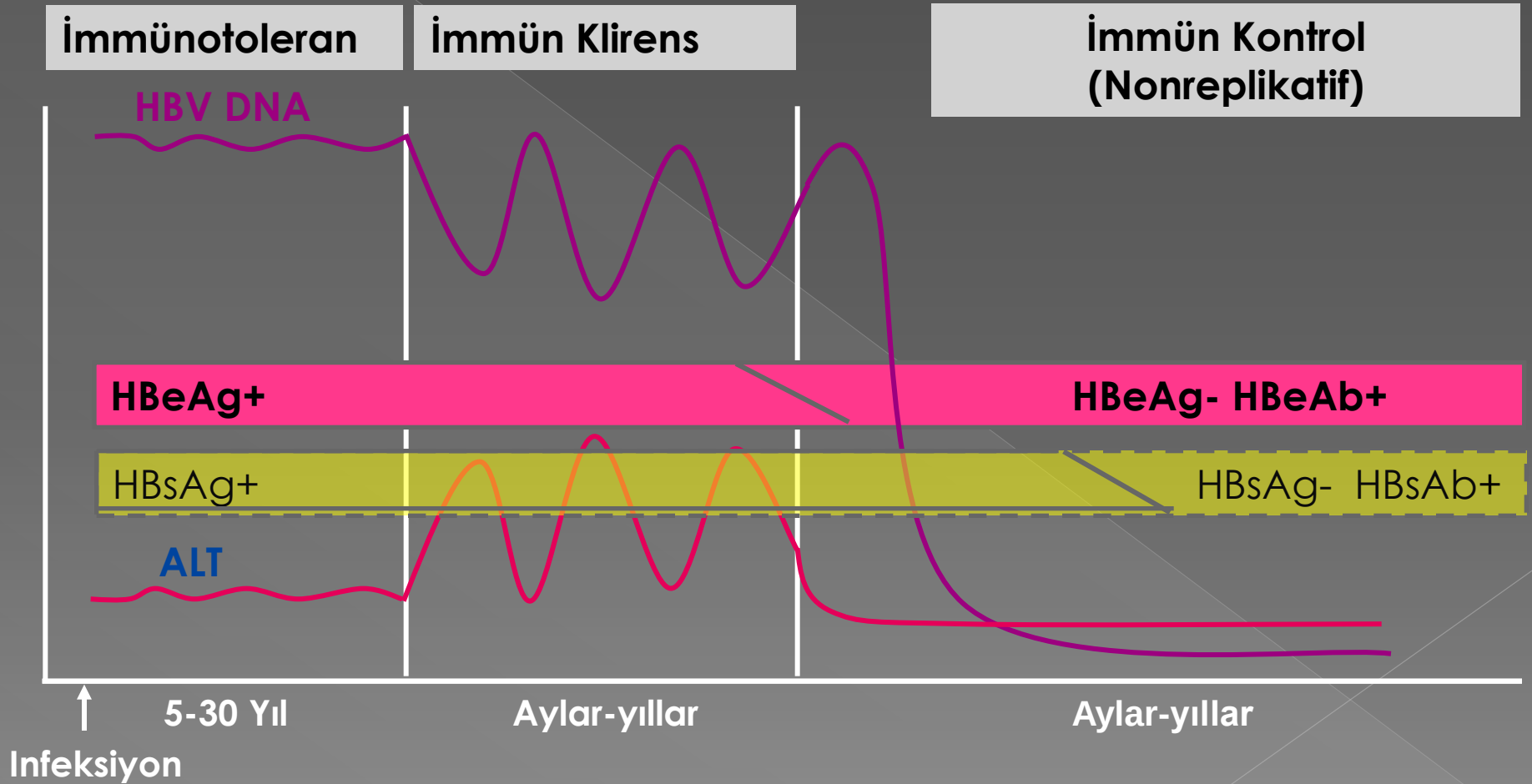


Bekleme Listesindeki ve Renal Transplant Yapılan Hasta Sayıları (ABD, 1999-2008)

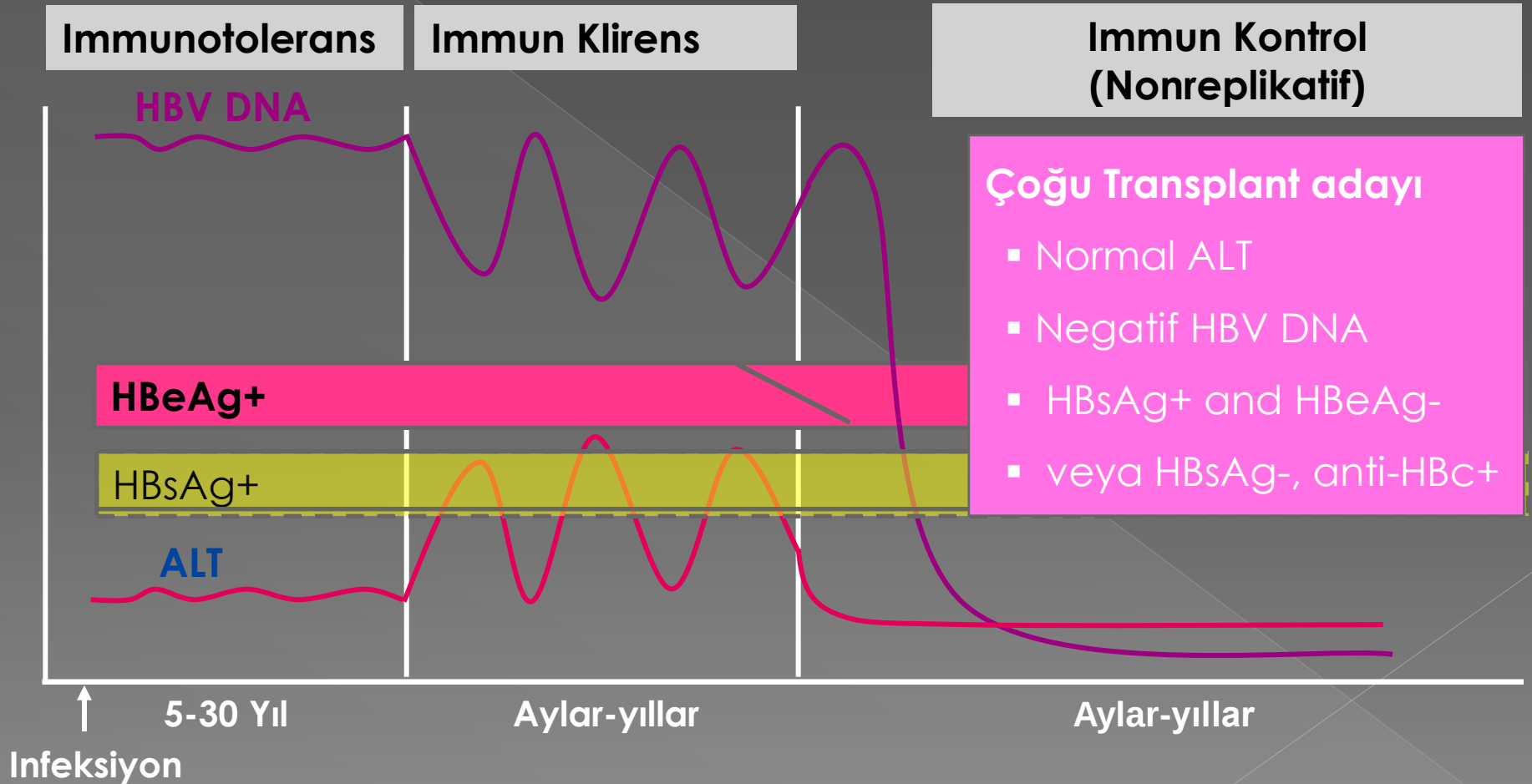




Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri



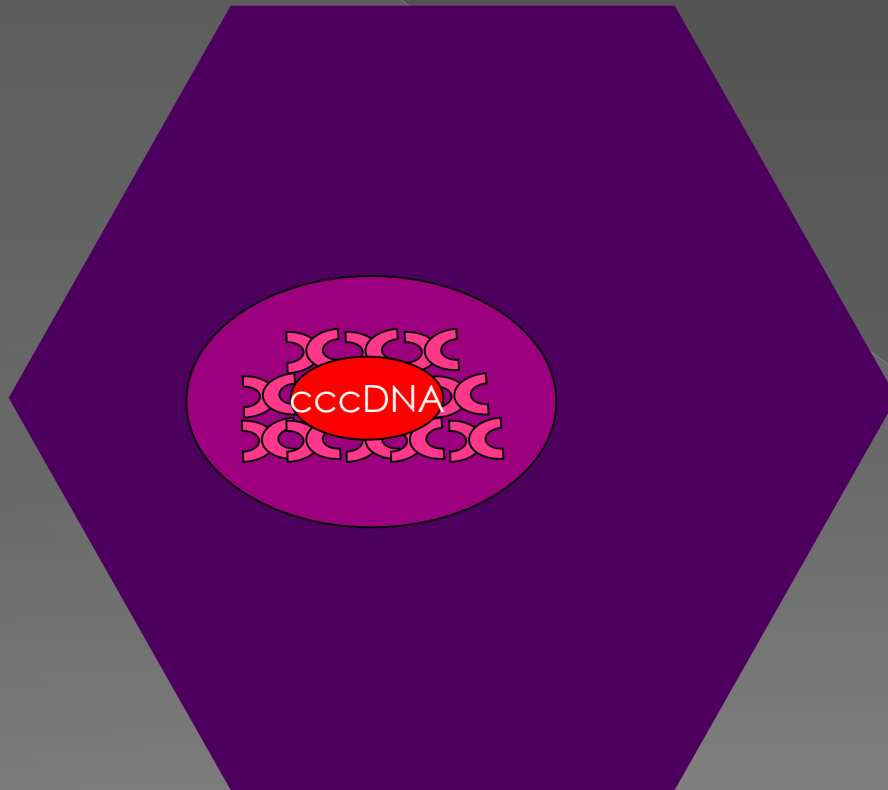
Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri



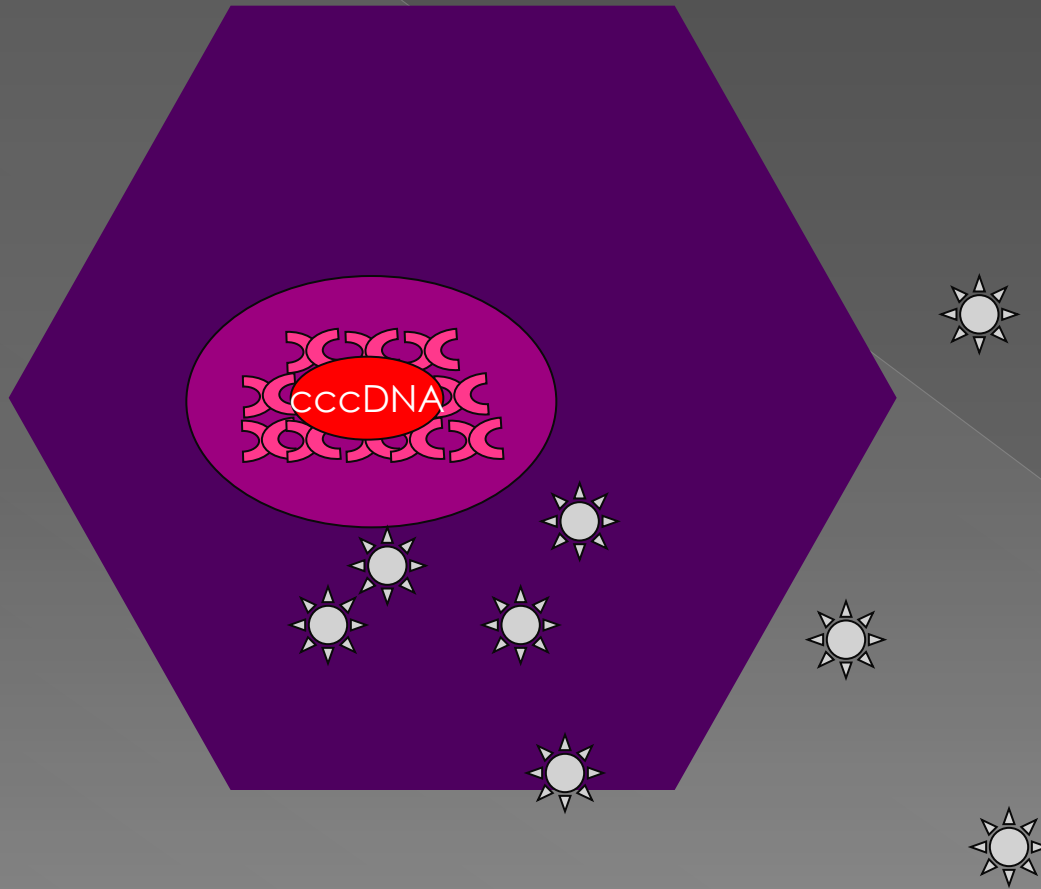
Doğal seyri etkileyen olası faktörler

- Enfeksiyonun yaşı
- Konak faktörleri
 - › Yaş, cinsiyet (HSK için erkek/kadın oranı >5:1)
- Viral faktörler
 - › HBV genotipi, viral mutasyonlar, HBV DNA düzeyi
- Diğer faktörler
 - › HCV, HDV, HIV koenfeksiyonu
 - › İmmünsupresyon, malignite, transplantasyon, kemoterapi
 - › Alkol bağımlılığı
 - › Karsinojenler (aflatoksin, sigara)

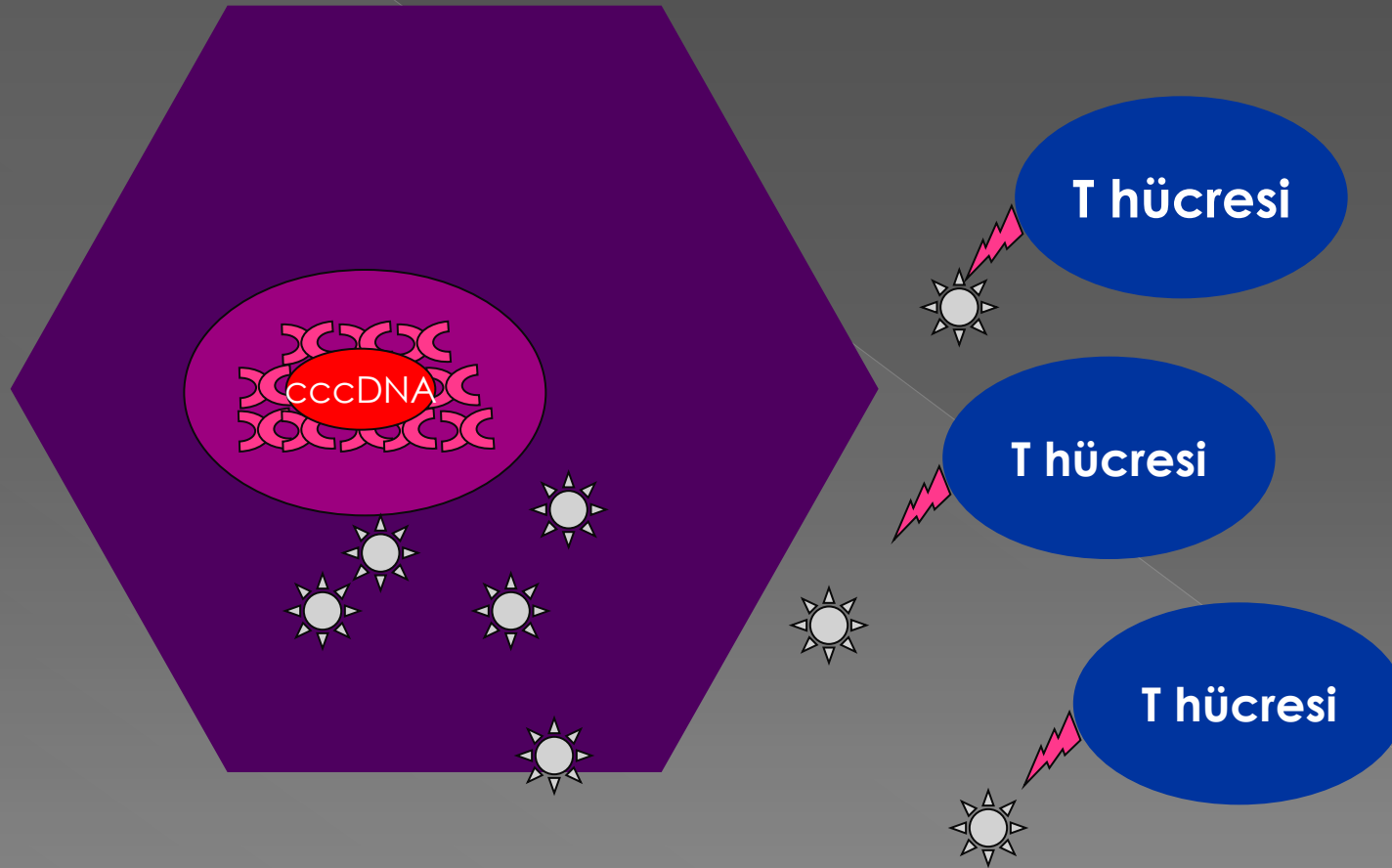
Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu gerçek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



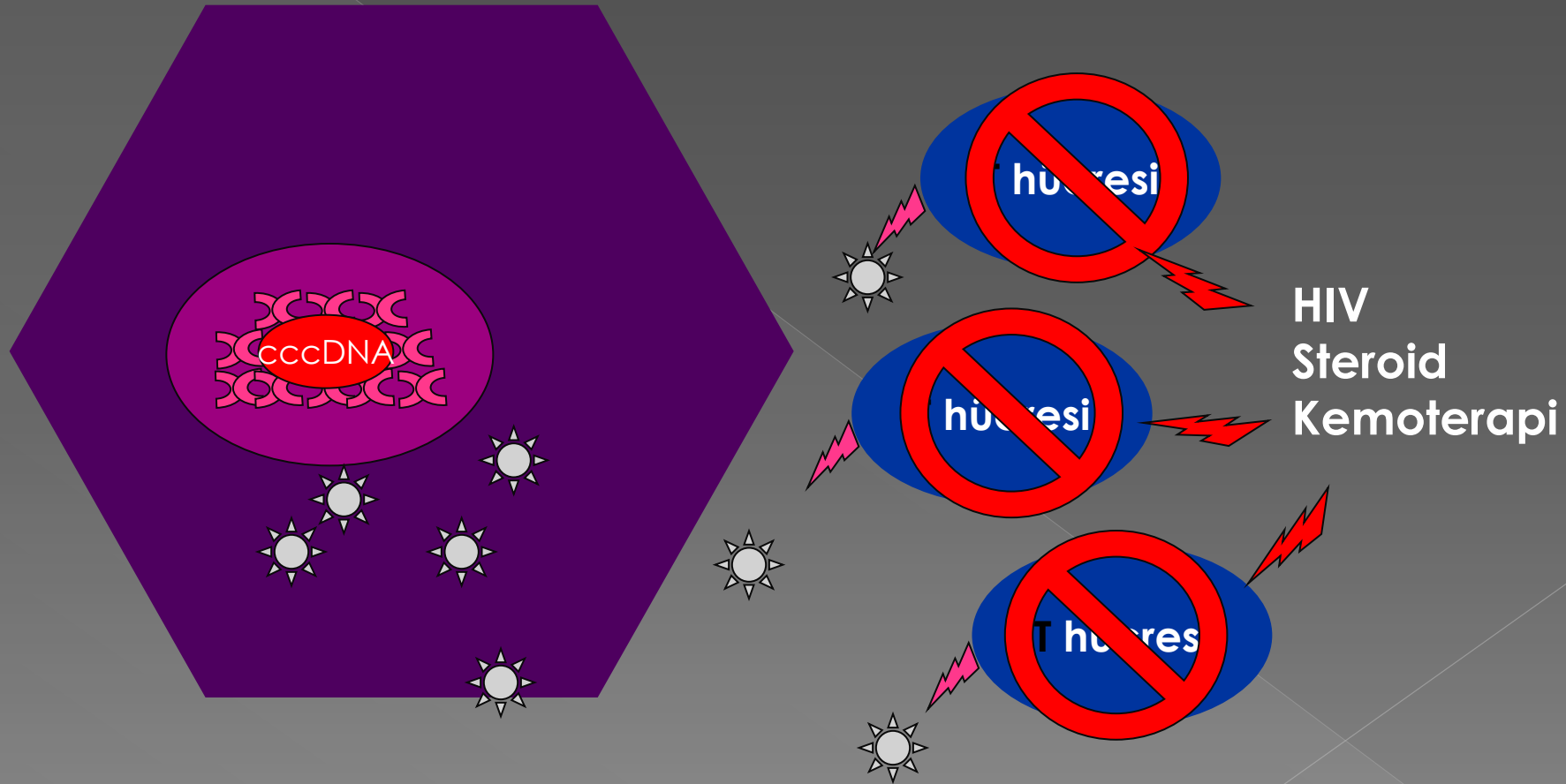
Immun kontrol→ immun klirens değil
HBV infeksiyonu geręek anlamda iyileşmez→
karaciğerde halen HBV DNA +



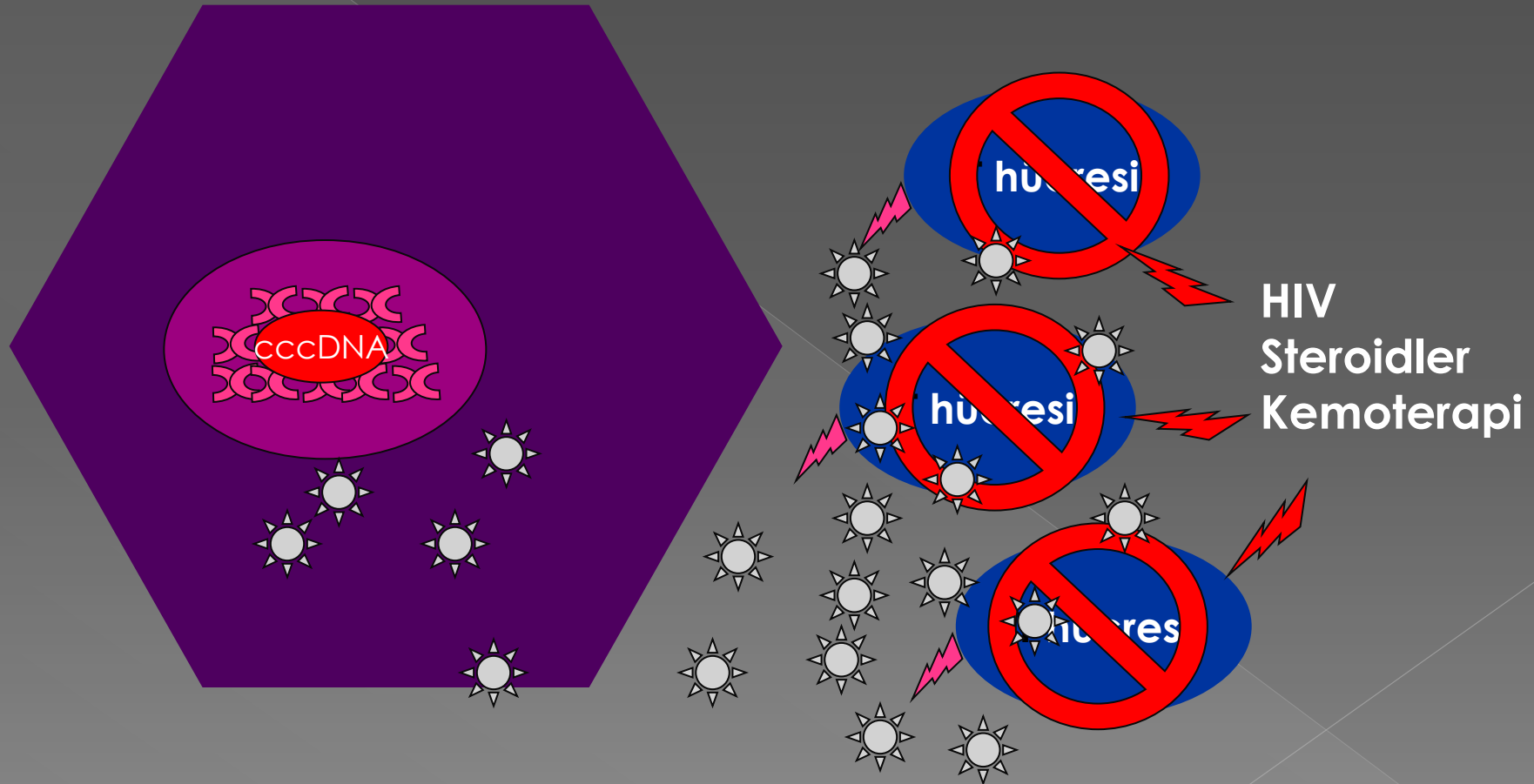
Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu geręek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



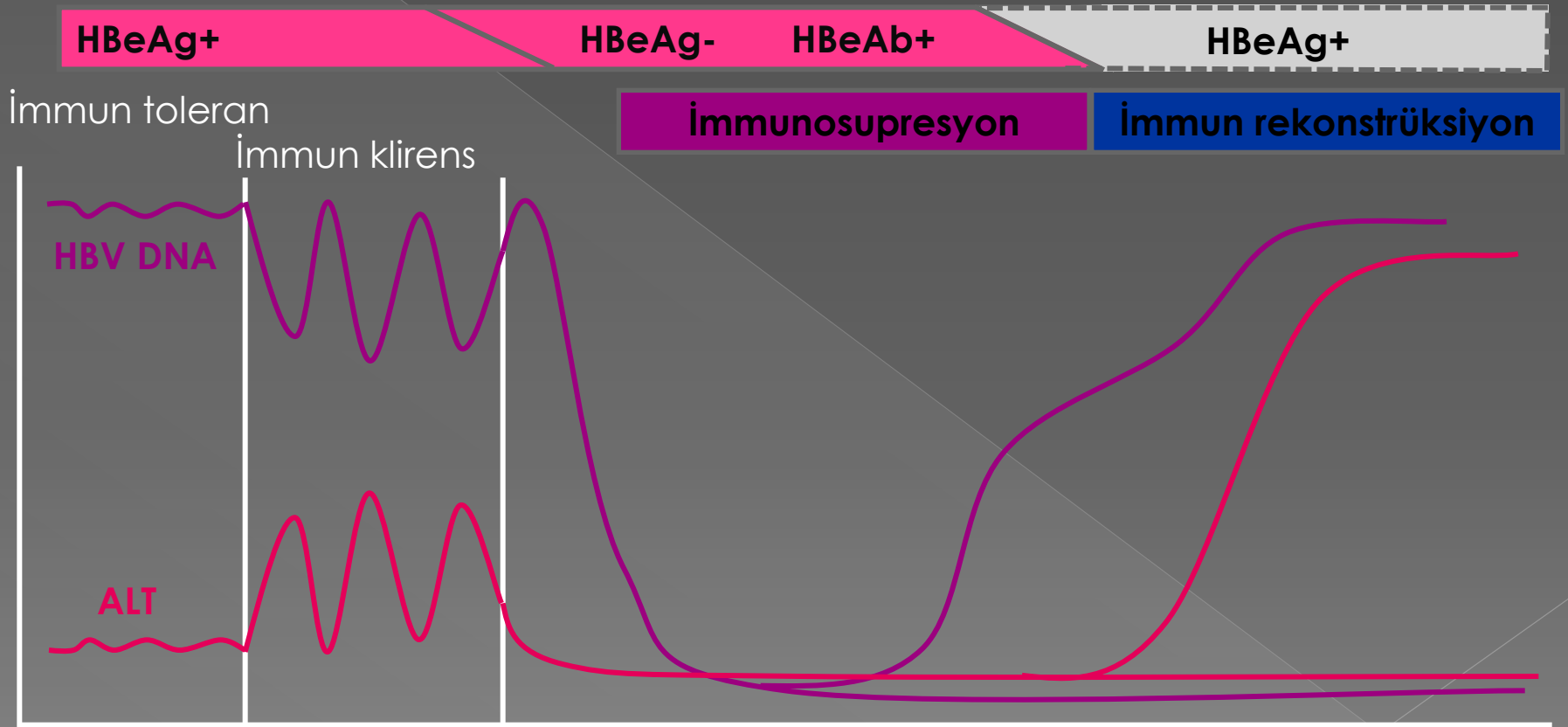
Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu geręek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



Immun kontrol → immun klirens değil
HBV infeksiyonu gerç ek anlamda iyileşmez →
karaciğerde halen HBV DNA +



HBV Reaktivasyonu-1



HBV Reaktivasyonu-2

Tanım

- İnaktif veya bağışıklık gelişmiş HBV infeksiyonunda immün kontrolün kaybedilmesi
- Viral replikasyon yeniden başlaması veya artması; ve bu süreç veya sonrasında hepatosit hasarının başlaması

Klinik

- Subklinik form $\leftrightarrow$ şiddetli/fatal hepatit
 - > tedaviye rağmen mortalite oranı: %4-60
- HBsAg (-) ise $\rightarrow$ HBsAg (+) veya HBV DNA (+) olması
- HBsAg (+) ve HBV DNA (-) ise $\rightarrow$ HBV DNA (+) olması
- HBeAg pozitifleşebilir
- ALT ılımlı veya şiddetli düzeyde artar

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(S156-S165. Keefe EB. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6:1315-1341. Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(S156-S165. Finelli L. Semin Dial. 2005; 18(1): 52-61. Fairley CK. Transplantation. 1991; 52(3): 497-500. Kanaan N. J Clin Virol. 2012; 55(3): 233-8.

Hastalıklara göre HBV reaktivasyon riski

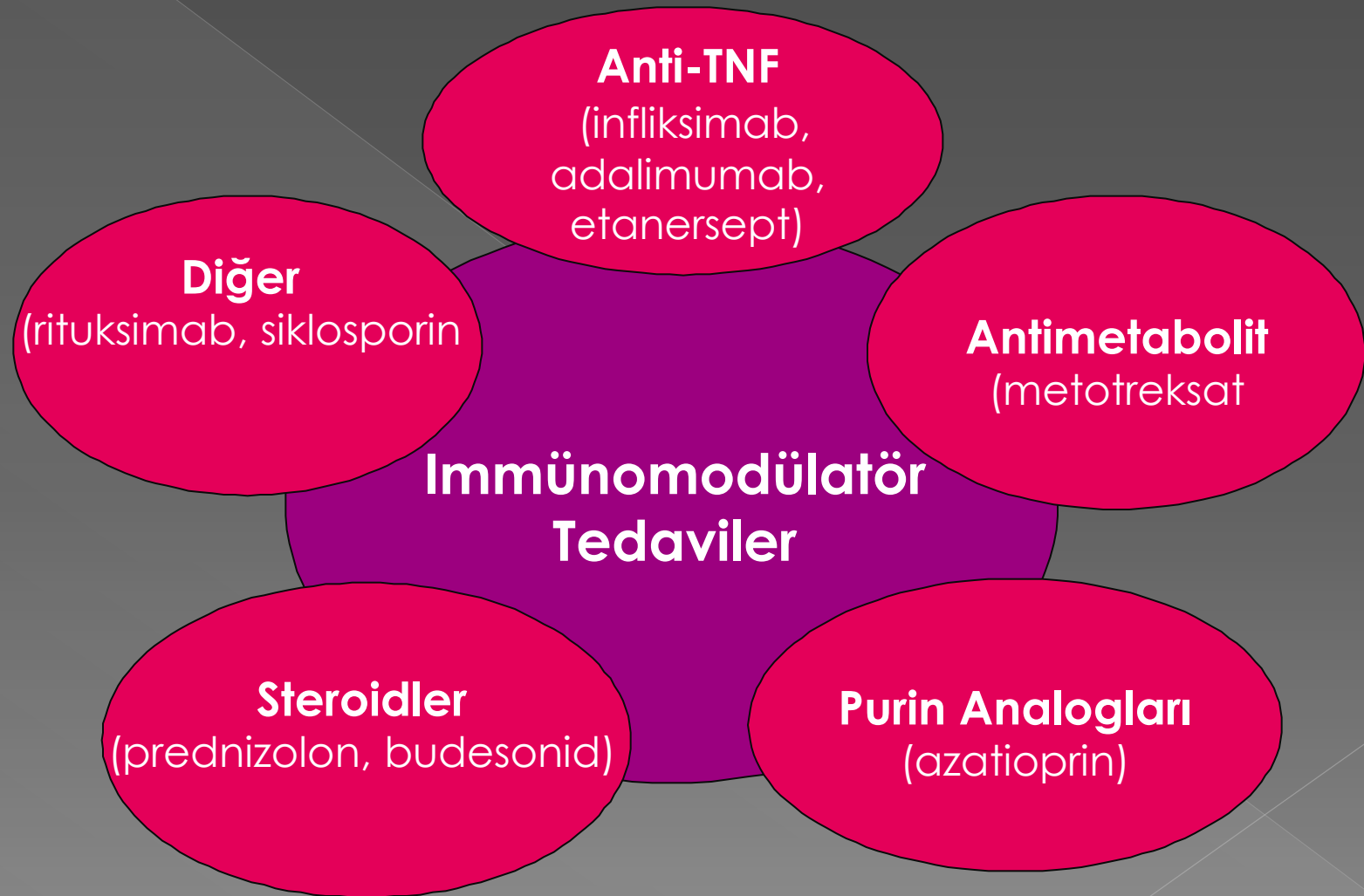
- KİT
- **Solid organ nakli**
- Lösemi
- Lenfoma
- Myelom
- Solid tümörler
- HIV
- Otoimmün hastalıklar
- İnflamatuvar barsak hastalıkları

Azalan risk



Alvarez-Suárez B, et al. Rev Esp Enferm Dig. 2010;102:542-552. Lau GK. Bone Marrow Transplant. 1997;8:795-799. Roche B, Samuel D. Liver Int. 2011;31(Suppl 1):104-110. Hwang JP, et al. AASLD 2011. Abstract 172.

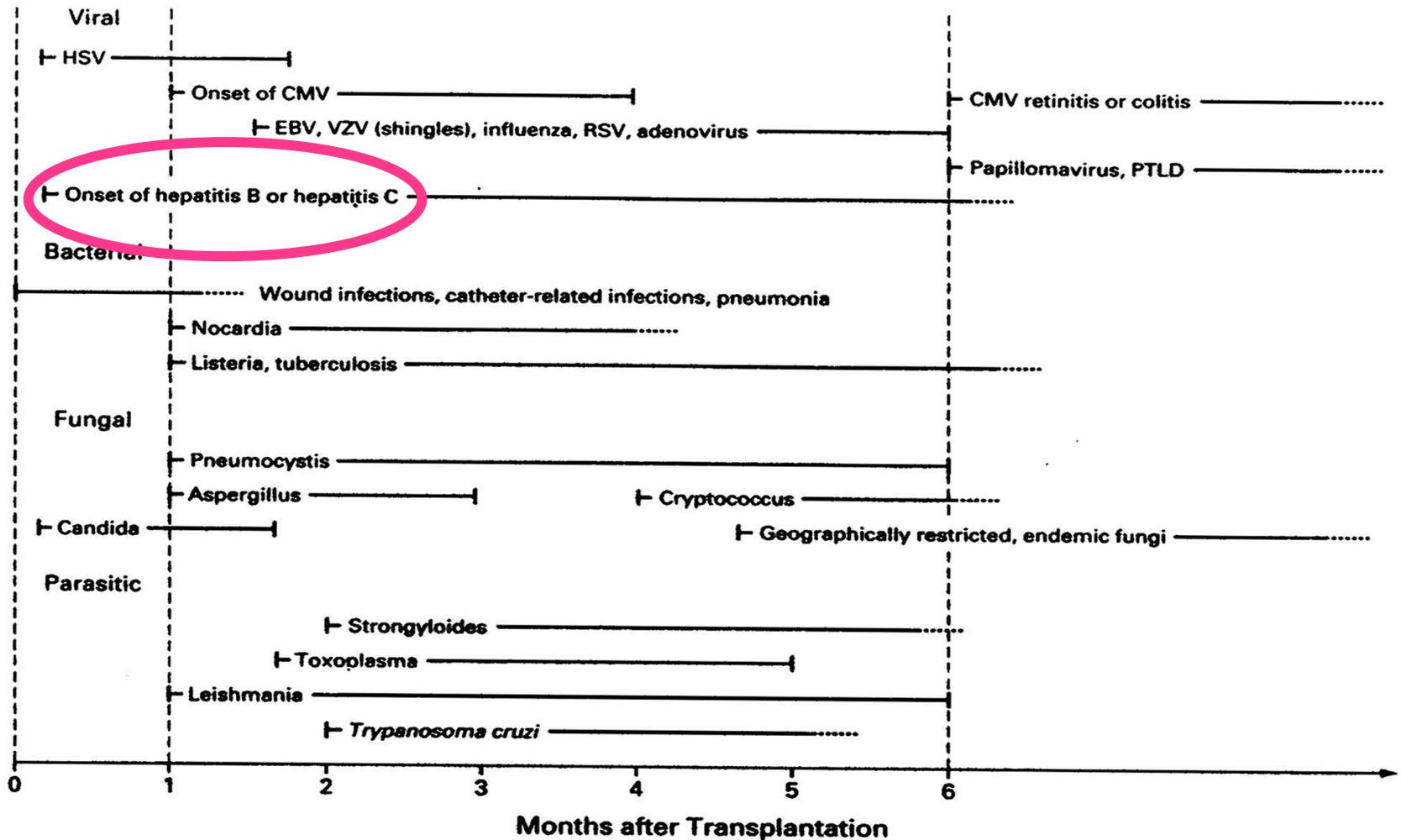
İmmünomodülatör ilaçlar ve HBV reaktivasyonu



Conventional Nosocomial Infections

Unconventional or Opportunistic Infections

Community-Acquired or Persistent Infections



Renal Transplantasyonda HBV Epidemiyolojisi-1

- Asya-Pasifik bölgesinde HBV aşısı ve antivirallerden önce HBsAg seropozitiflik oranları
 - > Genel popülasyonda >%10
- HBsAg pozitif renal transplant olgularının
 - > %80'inde KHB ve >%57 'sinde KC ilişkili mortalite

Renal Transplantasyonda HBV Epidemiyolojisi-2

- ◉ 1982'de HBV aşısı
- ◉ 1998'de lamivudinin kullanıma girmesi
- ◉ Hemodiyaliz ünitelerinde sıkı infeksiyon kontrol önlemleri
 - > Batı ülkelerinde transplant alıcılarında HBsAg seropozitiflik oranlarını %1.8-3'e indirdi
 - > Ancak HBV'nin endemik olduğu bölgelerde %10-15
 - > ABD' de bu oran %1'in altında

Renal Transplantlı Hastalarda HBsAg Pozitiflik Oranları

Araştırmacı	HBsAg oranı (%)	Ülke	Yayın tarihi
Hu	21	Tayvan	1994
Mathurin	15	Fransa	1999
Lee	13	Tayvan	2001
Chan	13	Hong Kong	2002
Morales	2.2	İspanya	2004
Aroldi	14	İtalya	2005
Santos	3	Portekiz	2009
Tsai	9.2	Tayvan	2009

Renal Transplantasyonda HBV Epidemiyolojisi-3

ABD'de Snyder ve ark.

- 1995– 2001 yılları arasında 46 471 erişkin renal trans.
- HBsAg seropozitiflik oranının artış
 - > Bu oran 1995'te 100 hasta yılı başına 0.4 iken
 - > 2001'de 100 hasta yılı başına 1.0
- HBsAg seropozitifliği
 - > Enfekte greft yada
 - > Cerrahi işlemle ilişkili değil



HBV'nin Renal Transplantasyona Etkisi-1

- HBsAg pozitifliğinin transplant hastalarının yaşam süresine etkisi tartışmalı
- Erken çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım süreleri farklı değil

Berne TV. Transplantation 1977;24:412-5. Pirson Y. NEJM 1977;296:194-6. Hillis WD. JAMA 1979;242:329-32.

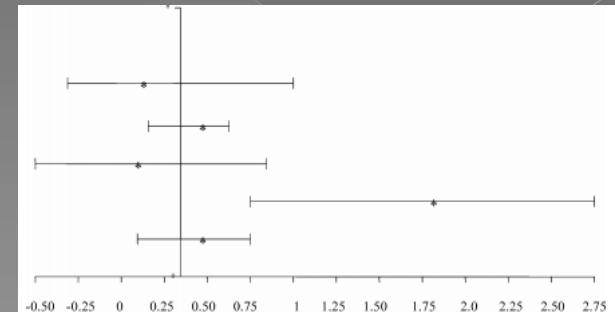
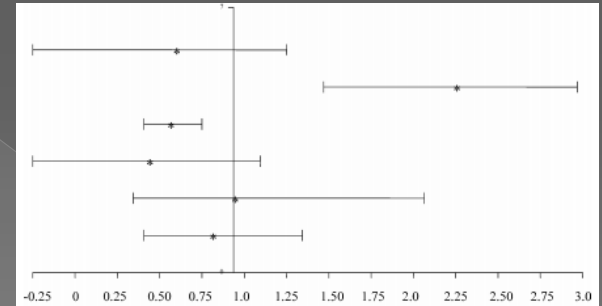
- Ancak son çalışmalara göre HBsAg pozitifliği bu olgularda yaşam süresini kısaltmakta

Ahn HJ. J Med Virol 2007;79:1655-63. Morales JM. Nephrol Dial Transplant 2004;19:72-6. Yuan CH. Chin Med Sci J 2005;20:129-32. Breitenfeldt MK. Clin Transplant 2002;16:130-6. Aroldi A. Transplantation 2005;79: 1132-6. Mathurin P, Hepatology 1999; 29: 257-263

HBV'nin Renal Transplantasyona Etkisi-2

Fabrizi ve ark. renal transplantta sağ kalım

- 6050 hasta
- 6 gözlemsel çalışmanın metaanalizi:
- HBsAg pozitiflerde sağ kalım negatiflere göre kısa
- HBsAg pozitiflerde
 - mortalite riski artmış (RR 2.49)
 - greft kaybı riski artmış (RR 1.44)



Renal Transplantasyonda HBsAg'ye Göre Mortalite Riski

Araştırmacı	Düzeltilmiş rölatif risk oranı	Ülke	Yayın tarihi
Lee	1.8	Tayvan	2001
Chan	9.7	Hong Kong	2002
Breitenfeldt	1.9	Almanya	2002
Morales	1.56	İspanya	2004
Ridruejo	2.5	Arjantin	2004
Aroldi	2.36	İtalya	2005

HBV'nin Renal Transplantasyonda Greft Kaybına Etkisi-1

- Erken çalışmalarda HBsAg pozitifliğinin greft ömrünü uzattığı bildirmekte

LaQuaglia MP. Transplantation 1981;32:504-7.

- Sonraki çalışmalarda HBV'nin greft ömrüne etkisi olmadığı

Chen JB. Transplant Proc 1996;28:1490-2.

- Ancak güncel çalışmalar HBsAg pozitifliğinin greft ömrünü kısaltan bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir

> RR, 1.44; 95% CI, 1.02–2.04

Fabrizi F. Am J Transplant 2005;5:2913-21 Mathurin P, Hepatology 1999; 29: 257-263

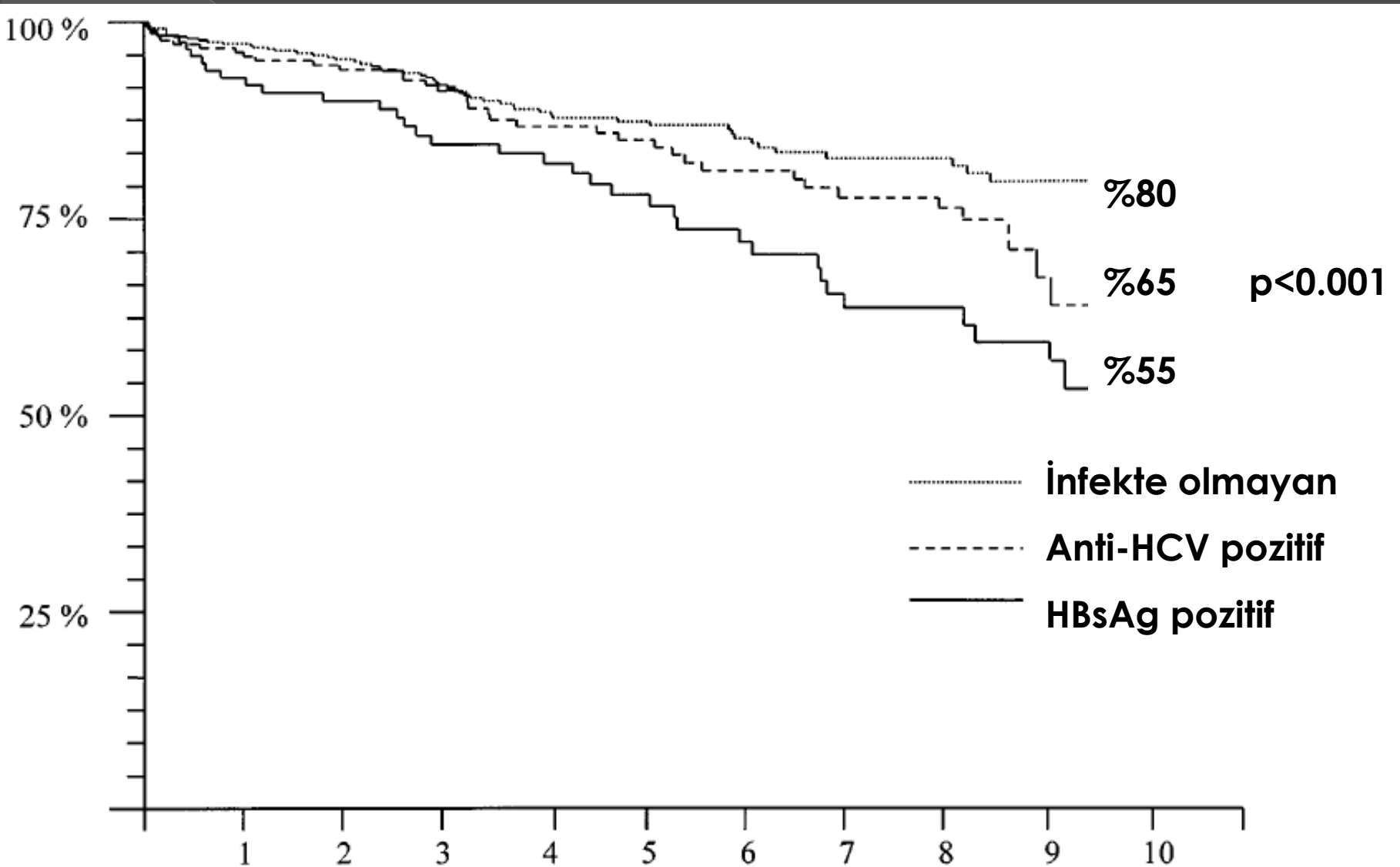
HBV'nin Renal Transplantasyonda Sağ Kalım ve Greft Kaybına Etkisi-2

- Mathurin ve ark. HBsAg ve anti-HCV pozitifliğinin
 - Hasta ve greft kaybı üzerine etkisi
 - KC biyopsisi ile kanıtlanmış sirozun prognostik değeri
- 834 renal transplant hastası

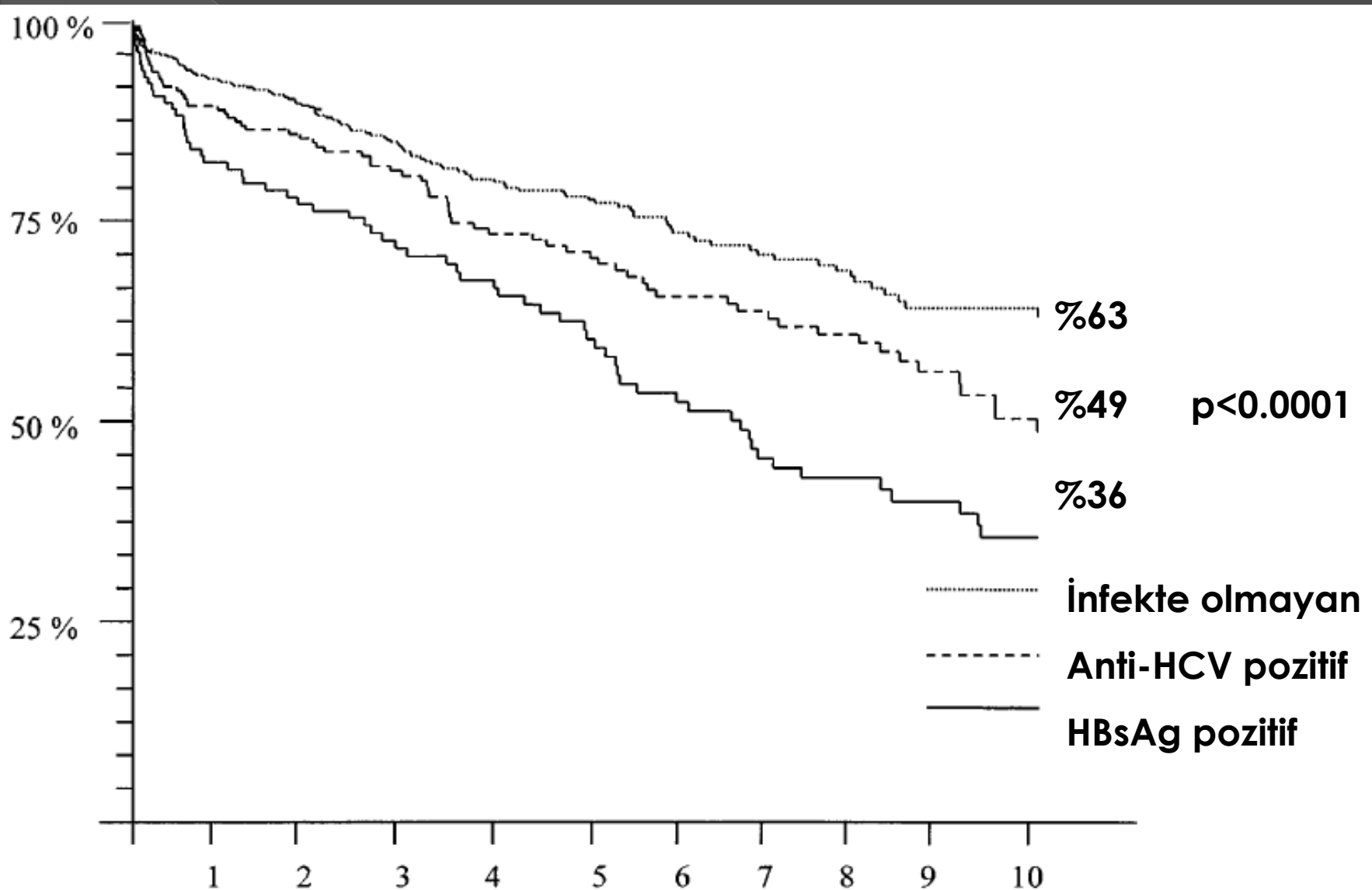
	sayı	oran	10 yıllık sağ kalım
HBsAg pozitif	128	%15	%55
Anti-HCV pozitif	216	%29	%65
Her ikisi negatif	490	%55	%80, $p < .001$
Bağımsız risk faktörleri → HCV, KC-sirozu ve yaş			

- HBsAg ve anti-HCV pozitifliği bağımsız olarak greft kaybıyla ilişkili
- İnfekte olgularda KC biyopsisi transplant hasta seçiminde kullanılmalı

10 Yıllık Hasta Sağ Kalım Süresi



10 Yılda Greft Kaybına Etkisi



HBV'nin Renal Transplantasyonda Greft Kaybına Etkisi-3

Araştırmacı	Düzeltilmiş rölatif risk oranı	Ülke	Yayın tarihi
Hsieh	0.97	Tayvan	2000
Lee	1.17	Tayvan	2001
Chan	1.0	Hong Kong	2002
Breitenfeldt	1.66	Almanya	2002
Morales	1.13	İspanya	2004
Ridruejo	7.19	Arjantin	2004
Aroldi	1.55	İtalya	2005

Renal Transplantasyonun HBV'ye Etkisi-1

- HBsAg pozitif renal transplant hastasında siroza gidişi gösteren pek çok çalışma
- Fornaiiron ve ark.
- 151 HBsAg pozitif transplant hastası, 10 yıl süre izlem
 - > Spontan HBsAg (%3), HBeAg (%31) ve HBV DNA (%3) kaybı
 - > İnatçı viral replikasyon → %50
 - > Reaktivasyon → %30
 - > Seri biyopsilerde histolojik kötüleşme → %85.3
 - > Siroz → %28 ve HSK → %23
 - > KC hastalığı en önemli ölüm nedeni → %36.6 ancak HBsAg negatif grupla fark yok

Renal Transplantasyonun HBV'ye Etkisi-2

- Matos ve ark. HBsAg pozitif 55 transplant hastasını beş yıl seri biyopsilerle izlemişler
- HBeAg pozitifliği → %67
- İleri fibrozis (METAVIR F3-F4) → %31
- Post-transplant ileri fibrozis oranı daha yüksek
 - 'Logistic regression' testinde bağımsız risk faktörü ($p=0.03$)
- Yüksek HBV DNA ve HBV/HCV koinfeksiyonu fibrozis evresiyle ilişkili değil
- Sadece transplantasyon sonrası zaman bağımsız risk faktörü
 - Uygulanan immunosupressif tedaviler nedeniyle

Renal Transplantta Uygulanan İmmunosupresifler-1

● İndüksiyon tedavisi

- > Kortikosteroidler
- > Anti-timosit globülin (ATG)
- > İL-2 reseptör antagonistleri

● İdame tedavisi

- > Kortikosteroidler
- > Kalsinörin inhibitörleri
- > mTOR inhibitörleri
- > Antimetabolitler

● Rejeksiyon tedavisi

- > Kortikosteroidler
- > Anti-timosit globülin (ATG)
- > IVIG, Plazmaferez
- > Rituksimab

Renal Transplantta Uygulanan İmmunosupresifler-2

- İmmunosupresyon post-RT HBV viral replikasyonunu artırır
 - > Sitotoksik T hücrelerinin aktivitesinin azaltarak
- Ayrıca kalsinörin inhibitörleri ve steroidler viral replikasyonu doğrudan artırılabilir
- Azathioprine hücre içi HBV sentezini artırır
- Seronegatiflerde bile HBV reaktivasyonu gelişebilir

Transplantasyon Sonrası HBV Reaktivasyonu

- Seronegatif bir hastada post-RT saptanan HBV akut hepatiti veya reaktivasyonu gösterir
- Reaktivasyon için iki hipotez söz konusu
 1. Okkült HBV enfeksiyonu
 2. Koruyucu antikor düzeyinin azalması
- Reaktivasyon KcFT bozukluğu ve hepatosit hasarına neden olur
 - > Olgu bildirimleri var
 - > Reaktivasyona bağlı fulminan gidiş görülebilir
 - > Tek risk faktörü pre-RT anti-HBs <100 IU/mL

Hoofnagle JH. Hepatology 2009;49:S156-65. Berger A. J Clin Virol 2005;32:162-5. Savas N. Transplant Int 2007;20:301-4. Grotz W. Clin Nephrol 1998;49:385-8. Fabrizi F. Semin Liver Dis 2004;24(Suppl 1):63-70.

Transplantasyon Sonrası HBV İnfeksiyonundan Korunma

- Tüm diyaliz hastaları seronegatifse veya Anti-HBs titresi <10 IU/mL ise aşılanmalıdır
 - > Bu olgularda aşıya yanıt oranları %40-50 ve
 - > Aşı yanıtı olanlarda titre zamanla logaritmik olarak düşer
 - > 3-5 yılda bir rapel yapılmalı
 - > En uygun yaklaşım KBY hastalarının diyaliz öncesi aşılanması
- Farklı aşılama prosedürleri denenmiş
 - > Çift doz, çoklu veya intradermal aşılama
 - > Günümüzde 4 kat dozda ($40\text{ }\mu\text{g}$) ve 0,1,2, ve 6 aylarda aşılama önerilmekte
 - > Birlikte adjuvan kullanımı (makrofaj uyarıcılar, timopentin, eritropoetin, AS04, çinko desteği...)

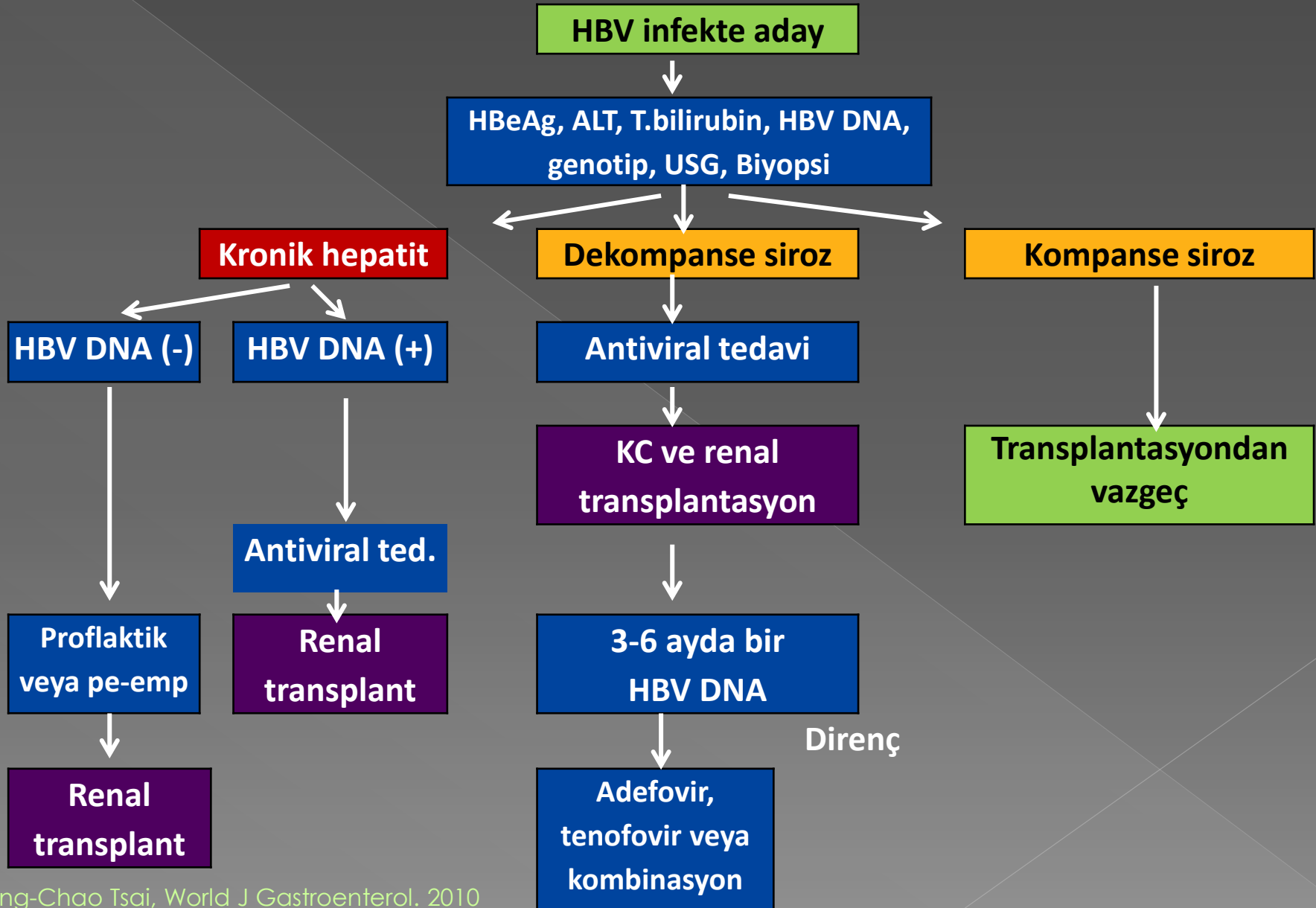
HBsAg Pozitif Hastaya Yaklaşım-1

- HBsAg ve anti-HBs test edilmeli
 - > Bu testler negatifse anti-HBc
 - > Ya da her üç test birlikte
- HBsAg (+) veya HBV DNA'sı yüksek olanlarda HBV reaktivasyon riski daha yüksek
- HBeAg ve HBV DNA (-) olgular da risk altında
- HBsAg (+) tüm olgulara RT öncesi ve gerekirse sonrası biyopsi yapılması önerilmekte
 - > Karaciğer hastalığının evrelendirilmesi ve
 - > Karaciğer yetmezliği riskini değerlendirmek

HBsAg Pozitif Hastaya Yaklaşım-2

- Tüm HBsAg pozitif olgulara antiviral profilaksi önerilmekte
 - > İmmüsupressif tedavi alanlarda reaktivasyonu engellediği gösterilmiş
- Üç yaklaşım söz konusu:
 1. **Profilaktif yaklaşım:** HBV reaktivasyon riski olan tüm hastalara transplantasyondan önce veya hemen sonra
 2. **Pre-emptif yaklaşım:** HBV DNA negatifken pozitifleşmesi veya 10 kat artış olursa
 - ilk altı ay iki ayda bir ---sonra altı ayda bir HBV DNA testi
 3. **Konservatif yaklaşım:** Başta kortikosteroidler olmak üzere immünosupressif ilaçların dozunu azaltmak

HBsAg Pozitif Hastaya Yaklaşım-3



HBsAg Pozitif Hastaya Yaklaşım-4

- Proflaktik yaklaşımın pre-emptif yaklaşımdan üstün
- Önerilen tedavi:
 - > Lamivudin, adefovir, telbivudin
 - > Entekavir – tenofovir tercih edilmeli
 - Lamivudin direnci varsa veya dirençten kaçınmak için
 - Yüksek viral yüklü hastalarda ve daha potent olduğu için
 - > Beş ilaçta renal yolla atılır- doz modifikasyonu yapılmalı
 - > İnterferon tedavisinden kaçınılmalıdır
- Tedavi süresi tartışmalı
 - > Transplant sonrası 1-2 yıl?
 - > Ömür boyu?

HBsAg Negatif, Anti-HBc Pozitif Hastaya Yaklaşım

- Post-transplant HBV reaktivasyon riski daha düşük
- Rutin antiviral profilaksi için kanıt yok
 - > ALT düzeyleri monitorize edilmeli, yükselirse HBV DNA testi
 - > Bazı klinisyenler sadece HBV DNA izlemi ve yükselirse pre-emptif tedavi

Anti-HBs Pozitif Hastalara Renal Transplantasyon

- ◉ 65 HBsAg (+) donör
- ◉ 308 HBsAg (-) donör
- ◉ 373 anti-HBs (+) renal transplant hastası
 - > Tüm hastalara 400Ü HBIG sırasıyla bir kez ve iki kez verildi
 - > HBV DNA (+) donörden transplant yapılan yedi hastaya
 - 400 U7hafta/3 ay HBIG
 - Lamivudin 100/gün/6 ay verildi
- ◉ Hastalar 3 yıl viral belirteçler ve KcFT ile izlendi
- ◉ KC hasarı, mortalite ve greft kaybı açısından fark yok
- ◉ Anti HBs (+) alıcılara RT'un HBsAg (+) veya HBsAg (-) donörden yapılması arasında fark yok

Transplantasyon Sonrası İzlem

- Monitörizasyon
 - > HBV reaktivasyonu
 - > Hepatik alevlenme
 - > Karaciğer yetmezliği
 - > Hepatosellüler karsinom
- Tedavi alanlar 3-6 ayda HBV DNA (yüksek ise 1-3 ay)
- Tedavi almayanlar ilk yıl 2 aylık sonra altı ayda bir
- ALT: 4 ay haftalık, 8 ay 2 haftalık ve sonra 3 aylık
 - > ancak yanıtıcı olarak düşük sonuç olabilir
- Karaciğer biyopsisi başlangıçta ve 3-5 yılda bir yapılabilir ancak komplikasyon oranı yüksek
- Siroz olgularında HSK ve portal HT taraması

SUT-2013

- İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, **ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın** uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu **tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca lamivudin** kullanılabilir. İmmünsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun bir örneğinin reçeteye eklenmesi gerekir.

SUT-2013

- (Ek md. Yürürlük:11/03/2011)
- **HBsAg negatif** olduğu durumlarda **HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği** durumlarında İmmünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin kullanılabilir. Söz konusu **tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da Lamivudin** kullanılabilir.



AASLD: HBV proflaksisinde antiviral seçimi ve tedavi süresi

- ◉ Lamivudin veya telbivudin önerilir
- ◉ Tedavi süresi başlangıç HBV DNA negatif olanlarda 12 ayı aşmamalıdır
 - > Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL ise kemoterapi tamamlandıktan sonra en az 6 ay devam edilmeli
 - > Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL ise tedavi süresi KHB hastalarında olduğu gibidir
- ◉ 12 aydan uzun tedavi planlananlarda tenofovir veya entekavir

EASL: HBV profilaksisinde antiviral seçimi

- İmmünosüpresyonu olan ya da kemoterapi alan her hastada HBsAg ve anti-HBc testleri çalışılmalı;
 - > Testlerden biri pozitifse HBV DNA testi
- Seronegatif olanlar yüksek dozlarla aşılanmalı
- HBsAg pozitif hastalar;
 - > Kemoterapi sonrası 12.aya kadar preemptif tedavi almalı
 - > HBV DNA < 2000 IU/mL: lamivudin dahil tüm antiviraller kullanılabilir
 - > HBV DNA > 2000 IU/mL: entekavir veya tenofovir
 - > Tedavi süresi > 12 ay: entekavir veya tenofovir
- HBV DNA ve ALT 3 ayda bir test edilmeli

EASL: HBV proflaksisinde antiviral seçimi

- HBsAg (-) → anti-HBc (+) → HBV DNA (+) → tedavi
- HBsAg (-) → anti-HBc (+) → HBV DNA (-) → izlem
 - > 1-3 ayda bir ALT ve HBV DNA testi
 - > yapılamıyorsa anti-HBs (+) olgular hariç tedavi
- Anti-HBc (+) vericiden → HBsAg (-) karaciğer transplant alıcısına lamivudin proflaksisi

EASL: HBV proflaksisinde antiviral tedavi süresi

- ◉ Tedavi kemoterapiyle birlikte başlanmalı
- ◉ Başlangıç HBV DNA > 2000 IU/mL ve yüksek riskli
 - > tedavi süresi KHB'deki gibi
- ◉ Başlangıç HBV DNA < 2000 IU/mL
 - > kemoterapi sonrası 6-12 ayda kesilmeli
- ◉ Tedavi kesilen olgular reaktivasyon açısından aylık ALT ve HBV DNA ile izlenmeli