

Hepatit C'li Hastalarda BÖBREK TRANSPLANTASYONU

Prof. Dr. Mehmet Şükrü Sever

İstanbul Tıp Fakültesi – Nefroloji Bilim Dalı

IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu

7 - 8 Eylül 2013 / Sapanca

İÇERİK

- Giriş / Problemin boyutu
- Böbrek transplantasyonuna hazırlık
- Posttransplant dönemde izlem /
İmmunosupressif tedavi prensipleri
- Antiviral tedavi

TÜRKİYE'DE KBH SORUNU: %15,7

CREDIT Çalışması (≥ 18 yaş; n: 10748)

KBH (Evre 1-5) Hasta Sayısı:
7.307.315

KBH (Evre 3-5) Hasta Sayısı:
2.369.059

TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ VERİLERİ

SDBY PREVALANSI

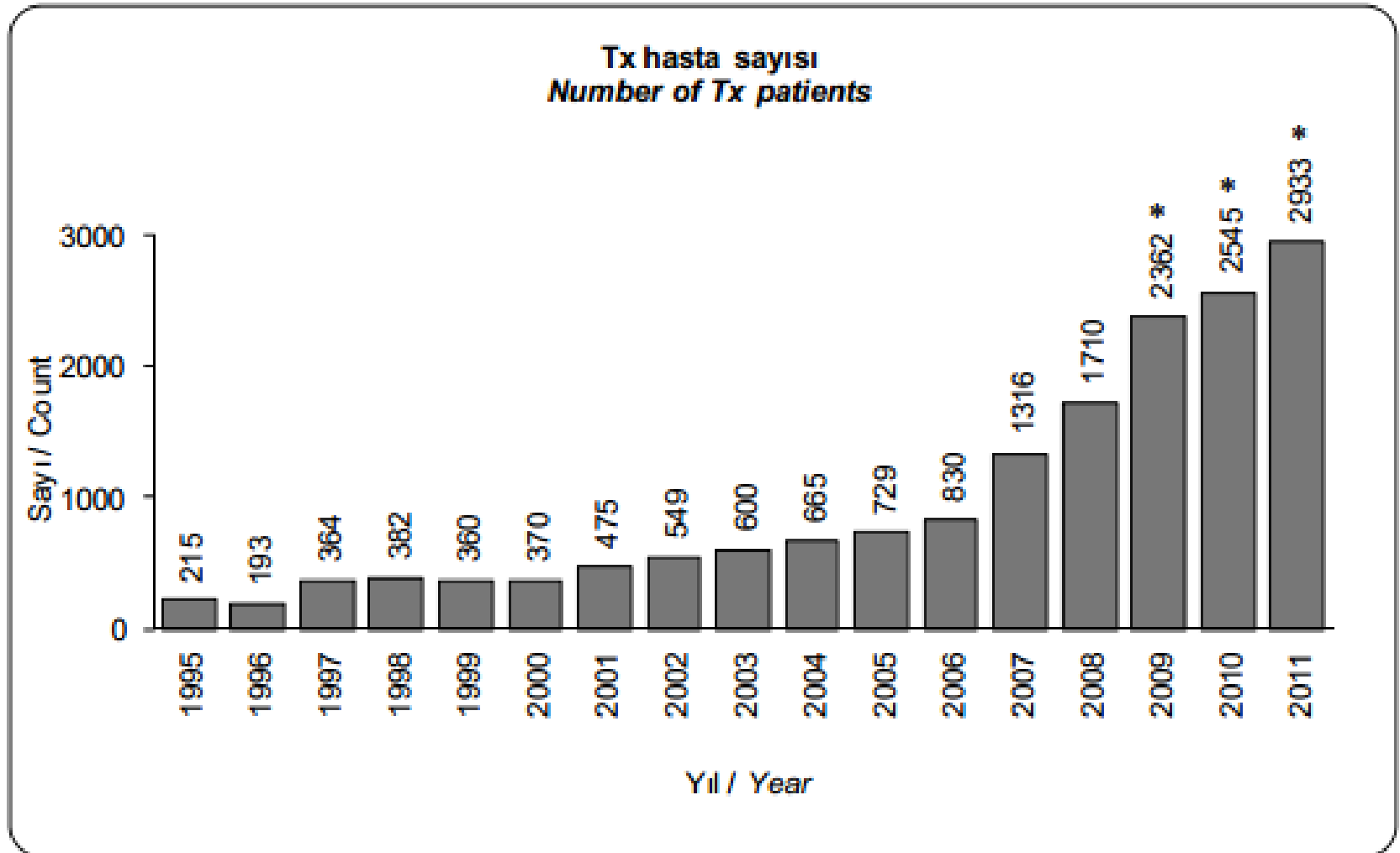
T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre düzeltilmiş rakamlar

Numbers adjusted based on Turkish Republic Ministry of Health data.

	n	%
HD	49404	82.3
PD	5105	7.7
Tx	5934	9.9
Toplam Total	60443	100.0

Transplantasyonun Yıllara Bağlı Değişimi

Trends in Kidney Transplantation by Years



*** Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre düzeltilmiş rakamlardır (insidans).**

** Numbers that are adjusted based on Turkish Republic Ministry of Health data (incidence).*

TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ VERİLERİ

Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit *Hepatitis in Hemodialysis Patients*

TABLO 34. 31 Aralık 2011 tarihi itibarıyla kronik HD hastalarında hepatit serolojisi.

TABLE 34. Hepatitis serology in chronic HD patients, as of the end of 2011.

	n	%
HbsAg (+)	1434	4.3
Anti-HCV (+)	2649	7.9
Hem HbsAg (+), hem Anti-HCV (+) <i>HbsAg (+) and Anti-HCV (+)</i>	178	0.5
Hem HbsAg (-), hem Anti-HCV (-) <i>HbsAg (-) and Anti-HCV (-)</i>	9393	86.7
HBV-DNA (+)	242	0.7
HCV-RNA (+)	573	1.7
Toplam <i>Total</i>	34469	100.0

Transplantation 2013;95: 779-786

Hepatitis C Virus and Nonliver Solid Organ Transplantation

Marco Carbone,¹ David Mutimer,² and James Neuberger³

TABLE 1. Death rate in HCV-positive versus HCV-negative patients after kidney transplantation

	Year	Sample size ^a	Follow-up after KT (months, mean) ^a	HCV-positive death (%)	HCV-negative death (%)	P
Pereira et al. (34)	1995	29/72	68/70	38	36	NS
Pereira et al. (124)	1995	22/78	68/83	41	20.5	NS
Legendre et al. (33)	1998	112/387	79/81	13.4	5	0.01
Carbone et al. (32)	1999	95/335	63/57	15.2	1.7	0.002

- İmmunosupresyon
- İmmunosupressif ilaçlar

İÇERİK

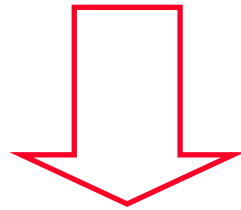
- Giriş / Problemin boyutu
- Böbrek transplantasyonuna hazırlık
- Posttransplant dönemde izlem / İmmunosupressif tedavi
- Antiviral tedavi

TRANSPLANTASYONA HAZIRLIK - I

Donör ve hastanın rutin hazırlığı

- İndikasyon, kontrindikasyon
- Biyokimyasal, mikrobiyolojik, serolojik inc.
- Görüntüleme yöntemleri...

- C- Hepatitli hastaya transplantasyon yapalım mı?
- C- Hepatitli donörü kullanalım mı?



Her türlü sonuç var; yanlış yapma şansınız yok!

Anti-HCV (+) hastaya transplantasyon ↑; ???

- Posttx kc. hastalığı ↑; ancak ... (42:631)
 - Yaşam süresi üzerinde ... (Int 1994; 45:238)
 - Yaşam süresini ... (Mathurin et al. Hepatology 1999; 29:257)
(Zyberberg et al. NDT; 2002; 1: 129)
 - Virüs ... , seyir farketmez
(Periera et al. Transplantation 1995; 60:799)
- %19-%64 post-tx kc. hastalığı
- (-) → %1-%30 post-tx kc. hastalığı
(Roth D. Am J Kidney Dis 1995; 25:3)

VİRAL PROLİFERASYON ↑; ???
YAŞAM SÜRESİNE ETKİ ??

Anti-HCV (+) hastaya transplantasyon yapalım mı?

American Journal of Transplantation 2005; 5: 1452–1461
Blackwell Munksgaard

Copyright © Blackwell Munksgaard 2005
doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00864.x

Hepatitis C Virus Antibody Status and Survival After Renal Transplantation: Meta-Analysis of Observational Studies

Fabrizio Fabrizi^{a,b,*}, Paul Martin^b, Vivek Dixit^c,
Suphamai Bunnapradist^d and Gareth Dulai^{c,e}

Received 25 November 2004, revised 17 January 2005
and accepted for publication 18 January 2005

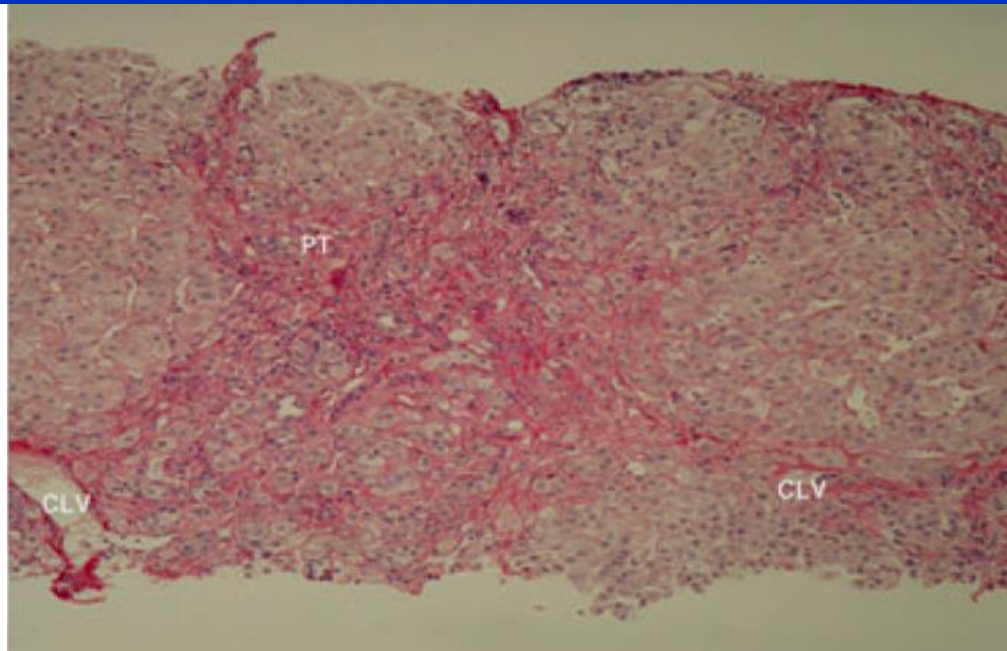
**8 klinik çalışma,
6365 hasta**

This meta-analysis demonstrates that RT recipients with anti-HCV antibody have an increased risk of mortality and graft failure compared with HCV antibody negative patients.

En sık → kronik hepatit ve sekelleri

- Seyir bazen olumlu
- Bazen hızlı seyir → siroz..

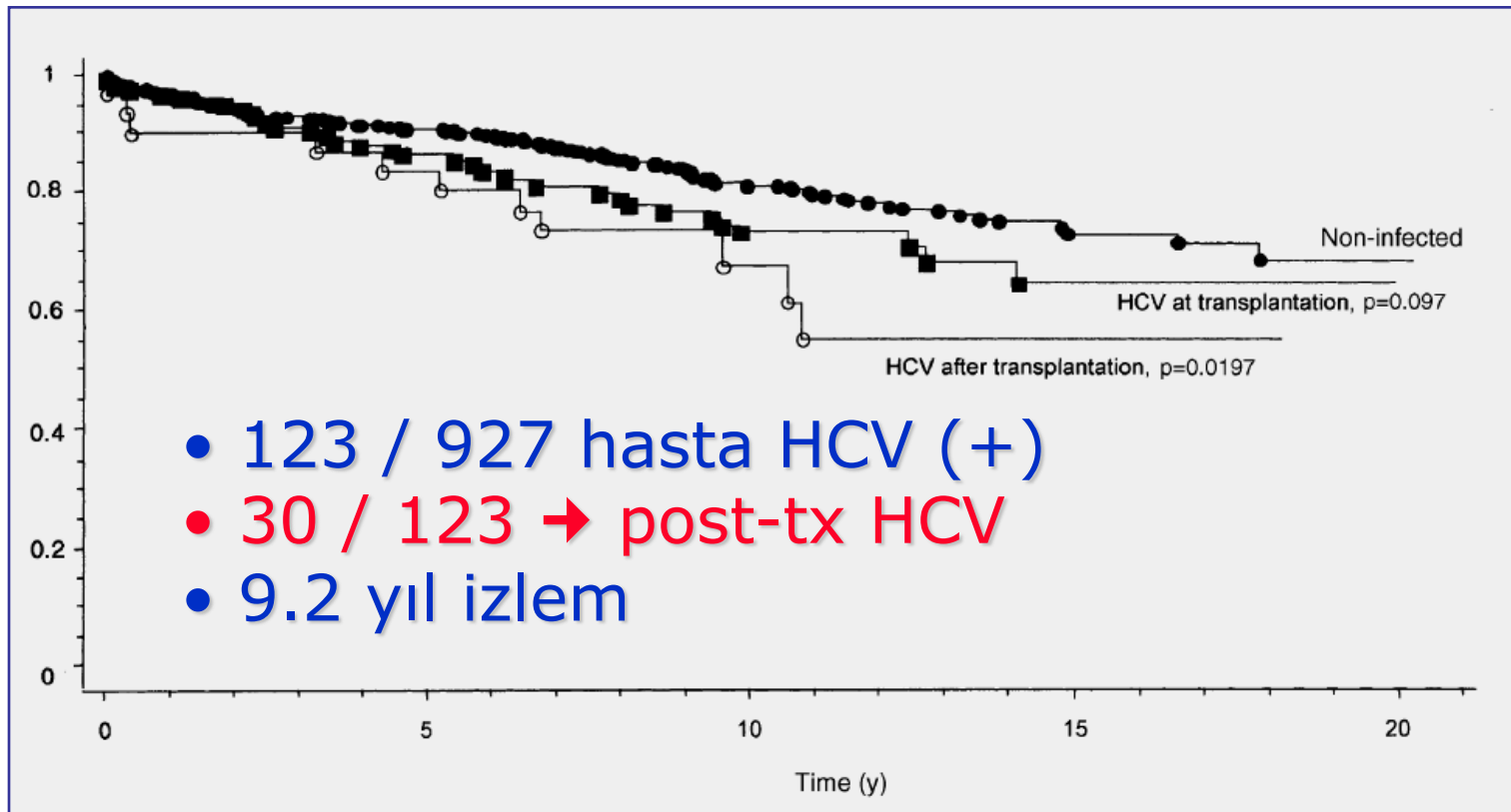
-Fibroz kolestatik hepatit



Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation

Clin Transplant 2002; 16: 130±136

Breitenfeldt MK, Rasenack J, Berthold H, Olschewski M, Schroff J, Strey | Marie K Breitenfeldt^a, Jens



- Pre-tx HCV (+) → prognoza etkisi yok;
- Post-tx HCV (+) → kötü prognoz...

Longitudinal Analysis of Hepatitis C Virus Replication and Liver Fibrosis Progression in Renal Transplant Recipients *Journal of Infectious Diseases* 2000;181:852–8

Jacques Izopet,¹ Lionel Rostaing,² Karine Sandres,¹
Jean-Marc Cisterne,² Christophe Pasquier,¹
Jean-Louis Rumeau,³ Michel Duffaut,⁴
Dominique Durand,² and Jacqueline Puel¹

¹Laboratoire de Virologie, Hôpital Purpan, Centre Hospitalier
Universitaire (CHU) Toulouse; ²Unité de Transplantation d'Organes,
Service de Néphrologie, and ³Laboratoire d'Anatomie et Cytologie
Pathologiques, CHU Rangueil; ⁴Service de Médecine Interne, CHU
Purpan, Toulouse, France

• 36 anti-HCV(+); HCV-RNA(+) hasta
• Post-tx 81±36 ay izlem
• 45 ayda ve 81 ayda protokol biyopsileri

Anti-HCV (+) hastada HCV-RNA varlığı veya titresi sonucu değişti mi??

13 kc fibrozu ↗

23 kc fibrozu ~

- HCV-RNA titrasyonu
- Genotipler



fibroz doku gelişmesi
arasında korelasyon yok

Ne yapmalı? → Interferon

- Biyoşimik ve virolojik yanıt oldukça yüksek.
- Post-tx dönemde hepatit nüksü / rejeksiyon riski artmaz.

American Journal of Transplantation 2003; 3: 357–360
Blackwell Munksgaard

Copyright © Blackwell Munksgaard 2003

ISSN 1600-6135

Brief Communication

Pretransplant Interferon Prevents Hepatitis C Virus-Associated Glomerulonephritis in Renal Allografts by HCV-RNA Clearance

Josep M. Cruzado^a, Teresa Casanovas-

contribution to chronic liver disease, HCV infection is also

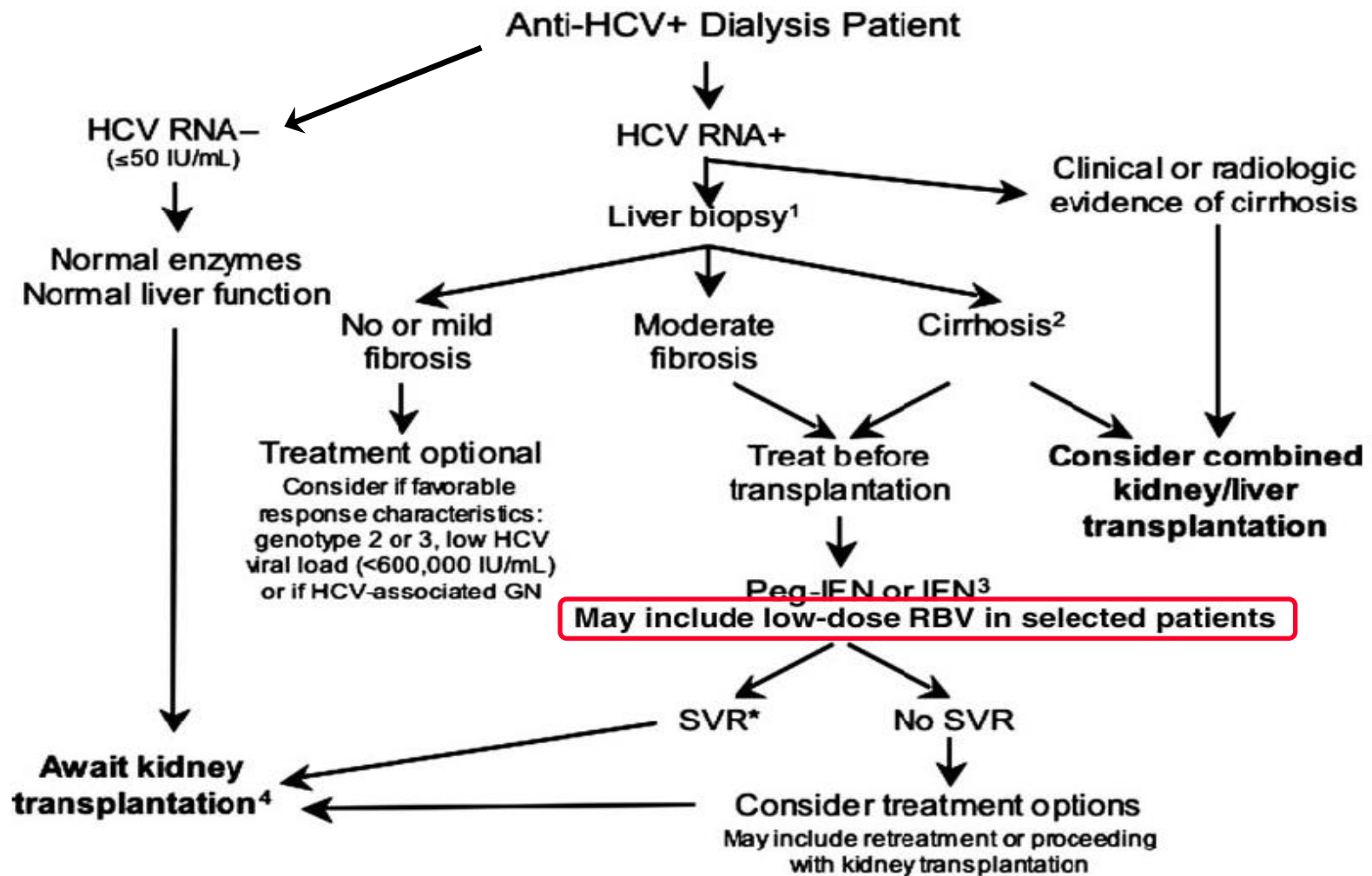
- 78 HCV (+) hasta
- 15 hastaya IF (+) → Tx sonrasında %67 HCV-RNA negatif;
%6.7 *de novo* GN gelişti
- 63 hastaya IF ⊖ → Tx sonrasında %29 HCV-RNA negatif;
%19 *de novo* GN gelişti.

The Kidney Transplant Recipient with Hepatitis C Infection: Pre- and Posttransplantation Treatment

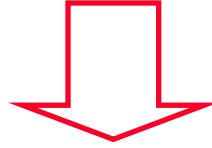
Norah A. Terrault* and Deborah B. Adey[†]

Clin J Am Soc Nephrol 2: 563-575, 2007

*Department of Medicine, Division of Gastroenterology, and [†]Department of Medicine, Division of Nephrology, University of California, San Francisco, San Francisco, California



Anti-HCV (+) hastaya transplantasyon yapalım mı?

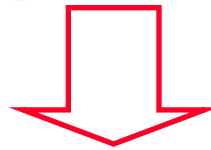


YAPALIM!

HCV-RNA (+) ise yine transplantasyon yapalım mı?

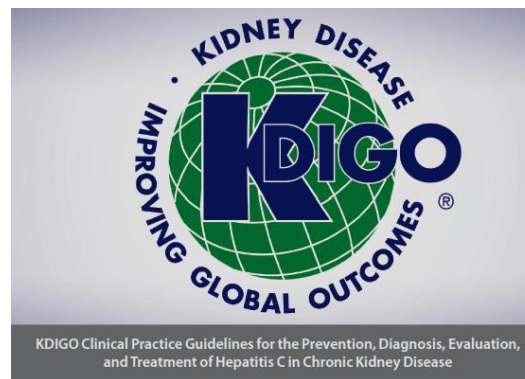
(ama IF'ile tedavi edelim)!

HCV (+) hastaya yine de transplantasyon yapalım mı?



YAPALIM!

AMA DEKOMPANSE KC. SİROZU OLMASIN



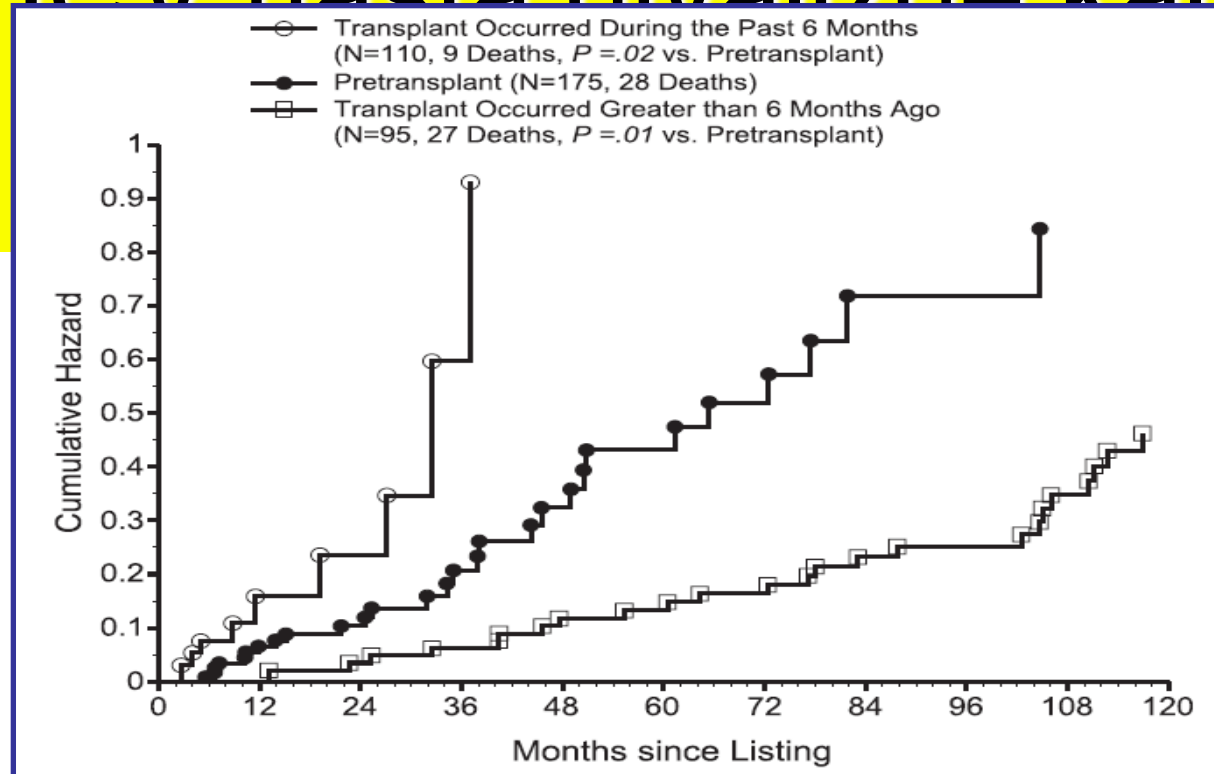
- 4.1.2 HCV infection should not be considered a contra-indication for kidney transplantation. (Moderate)
- 4.1.3 *It is suggested that HCV-infected kidney transplant candidates undergo a liver biopsy before transplantation. (Weak)*
- 4.1.4 *It is suggested that HCV-infected patients with cirrhosis confirmed by liver biopsy, but clinically compensated liver disease, be considered for kidney transplantation only in an investigational setting. (Weak)*
- 4.1.5 *It is suggested that HCV-infected kidney transplant candidates be considered for treatment with standard IFN before transplantation (see Algorithm 2). (Weak)*

Effect of Kidney Transplantation on Outcomes among Patients with Hepatitis C

David Roth,* Jeffrey J. Gaynor,[†] K. Rajender Reddy,[‡] Gaetano Ciancio,[†] Junichiro Sageshima,[†] Warren Kupin,* Giselle Guerra,* Linda Chen,[†] and George W. Burke III[†]

- 230 HCV-infekte hasta
- **207 pretransplant bx.**
- 44 hastaya (post-tx veya bekleme listesinde) izlem sırasında 51 kc bx.
- Böbrek transplantasyonu karaciğer lezyonlarının ilerlemesi üzerine etkisiz
- Listede kalan vs. transplante olan hastalarda ölüm riski zamanlamayla ilgili

Anti-HCV hasta divalizde kalsa



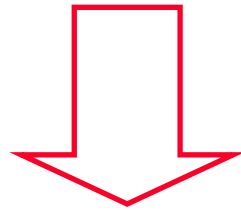
TRANSPLANTASYONA HAZIRLIK - I

Donör ve hastanın rutin hazırlığı

- İndikasyon, kontrindikasyon
- Biyokimyasal, mikrobiyolojik, serolojik inc.
- Görüntüleme yöntemleri...

• C- Hepatitli hastaya transplantasyon yapalım mı?

• C- Hepatitli donörü kullanalım mı?



Her türlü sonuç var; yanlış yapma şansınız yok!

New England Organ Bankası Verileri:

- 1986 to 1990; 716 kadaverik donör; 13'ü Anti-HCV pozitif
- 14/29 (%48) posttransplant HCV geçişi var
 - 2/14 posttransplant subfülminan kc. yetmezlik
 - 12/14 kronik karaciğer hastalığı
- Kc biyopsisi yapılabilen 8 hasta:
 - 6'sı kronik aktif hepatit
 - 2'si kc. sirozu
- Posttransplant serumu:
 - %67 anti-HCV (+)
 - %96 HCV-RNA pozitif

NE ŞEYTANI GÖR; NE DE SALAVAT GETİR

Ayrıca donör alımı:

- Anti-HCV pozitifliği
- Kronik kc hastalığı
- Anti-HCV pozitifliği

Öyle ise:

ANTI-HCV(+) DONÖR KULLANMAYALIM

Transplantasyon Hastaları/Bekleme Listeleri

Figure I-1. Number of Transplants and Size of Active Waiting List



There was a very large gap between the number of patients waiting for a transplant and the number receiving a transplant. This gap widened over the decade, meaning that the waiting times from listing to transplant continued to increase. The number of living donor transplants grew until 2004, while the number of deceased donor transplants continued to rise gradually until 2006.

- anti-HCV (+) donör; HCV-RNA bakılamaz; hepsi~ bulaştırıcı
- HCV pek çok suşu var; immunité $\ominus$; → re-infeksiyon/süperinfeksiyon

ANTI-HCV (+) DONÖR KULLANIMI



GÖRÜŞLER ÇOK ÇELİŞKİLİ

Bu donörleri yalnızca hayat kurtaran organ transplantasyonu (kalp, akc.,kc.) için kullanalım.

Pereira et al. NEJM 1992; 327:910.

Aeder et al. Transplant Proc 1993; 25:1469.

Böbrek için çelişkili görüşler; kullanalım / kullanmayalım.

Morales et al. Kidney Int 1995; 47:23

Mendez et al. JASN 1995; 6:1105

HCV(+) donörden pre-txHCV(+) hastaya tx:

Anti-HCV (+) donör → HCV-RNA(+) hasta

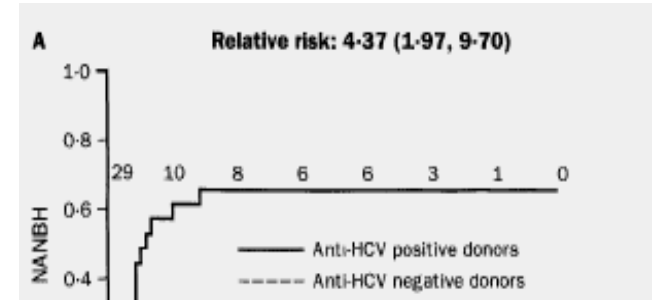
Anti-HCV (-) donör → HCV-RNA(+) hasta

- Kc. hastalığı benzer

- Hasta yaşamı benzer

Morales et al. NDT 2000; 15 Suppl 8:71.

Anti-HCV(+) donörden → HCV(-) hastaya tx:



- **anti-HCV positive donörden organ almak:**
- Hasta ve graft yaşam süresini etkilemeyebilir.
- Kc. hastalık riskini ↗
- Bazen fulminan yetersizlik görülebilir.

Biz (İstanbul Tıp Fakültesi)

HCV(+) donörden HCV(-) hastaya tx yapmıyoruz.

Genel kanı → bu organlar kullanılmalı.



KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease

anti-HCV (+) donörler
HCV-RNA (+) hastalara kullanılmalı

İÇERİK

- Giriş / Problemin boyutu
- Böbrek transplantasyonuna hazırlık
- Posttransplant dönemde izlem / İmmunosupressif tedavi
- Antiviral tedavi

REHBERLER NE DİYOR?

HCV (+) HASTALARDA POST-TX RİSKLER



Bölüm 8: Peryodik Kontrol Araları

• Karaciğer yetersizliği

Test	Transplantasyondan sonra kontrol aralıkları					
	1 hafta	1 ay	2-3 ay	4-6 ay	7-12 ay	≥ 12 ay
TA, NDS, kilo	Her klinik ziyaret					
Kreatinin	Her gün	2-3/hafta	Haftada 1	Her 2 haftada 1	Ayda 1	Her 2-3 ayda 1
Proteinüri	Bir defa	Bir defa	Bir defa	3 ayda 1		Yılda 1
Hemogram	Her gün	2-3/hafta	Haftada 1	Ayda 1		Yılda 1
Diyabet	Haftada 1	Haftada 1	Haftada 1	Her 2 ayda 1		Yılda 1
Lipidler			Yılda 1			Yılda 1
Tütün kulla.	Çıkıştan önce	--	--	--	--	Yılda 1
BKV NAT	Ayda 1	Ayda 1	Ayda 1	3 ayda 1		Yılda 1
EBV NAT (seronegatif)	Bir defa	Ayda 1	Ayda 1	3 ayda 1		Yılda 1

Eritrositoz

Post-tx DM

Kriyoglobulinemi

Sepsis (Transplantation 63: 849-853, 1997)

- HCV(+) hastalarda kc. hast. riski daha fazla →
- Daha yoğun izlem (ALT, AST, viral yük) gerekir.

Serial measurements of serum transaminases in renal transplant recipients with chronic hepatitis C: do they reflect disease severity?

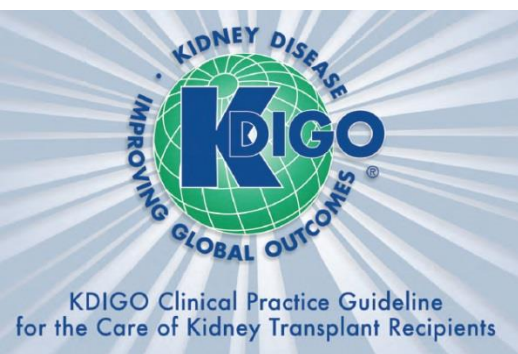
Clin Transplantation 2000; 14: 529–532

Besisik F, Sever MS, Dincer D, Çevikbas U, Turkoglu S, Çakaloglu Y, Kaymakoglu S, Ökten A. Serial measurements of serum transaminases

Fatih Besisik^a, Mehmet Sükrü Sever^b, Dinc Dincer^a,

- 82 HCV(+) hasta; 48'ine en az bir kez kc. Bx.
- En az 6 ay izlem;
- ALT/AST > 40 U/L; > 1 ay
- 1) Sürekli normal, 2) Bazen anormal, 3) Sürekli anormal

- Normal transaminaz düzeyleri genellikle normal → histoloji
- Anormal transaminaz düzeyleri → anormal histolojiyi değil



13.5.4: Measure ALT in HCV-infected patients monthly for the first 6 months and every 3–6 months, thereafter. Perform imaging annually to look for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. (*Not Graded*)
[Based on KDIGO Hepatitis C Recommendation 4.4.1.] (See Recommendation 19.3.)

13.5.5: Test HCV-infected patients at least every 3–6 months for proteinuria. (*Not Graded*)
[Based on KDIGO Hepatitis C Recommendation 4.4.4.]

Steroidler: Viral replikasyonu ↗ (Bloom RD Am J Transplant 2006

Azathiopurin: Viral replikasyonu ↗ Fabrizi F. Aliment Pharmacol Ther 2005

CsA: Deneysel viral replikasyonu ↘ Fabrizi F. Aliment Pharmacol Ther 2005

Klinikte?? İmmünosupresyonu Nezıl Yaratılır?

Virus Res. 2012 Sep;168(1-2):33-40. Epub 2012 Jun 21.

Mycophenolate mofetil inhibits hepatitis C virus replication in human hepatic cells.

Ye L, Li J, Zhang T, Wang X, Wang Y, Zhou Y, Liu J, Parekh HK, Ho W.

Impact of immunosuppressive therapy on hepatitis C infection after renal transplantation

A. Kahraman¹, O. Witzke², A. Scherag³, C. Pütter³, M. Miller¹, A. Dechêne¹, S.R. Ross⁴, G. Gerken¹ and P. Hilgard^{1,5}

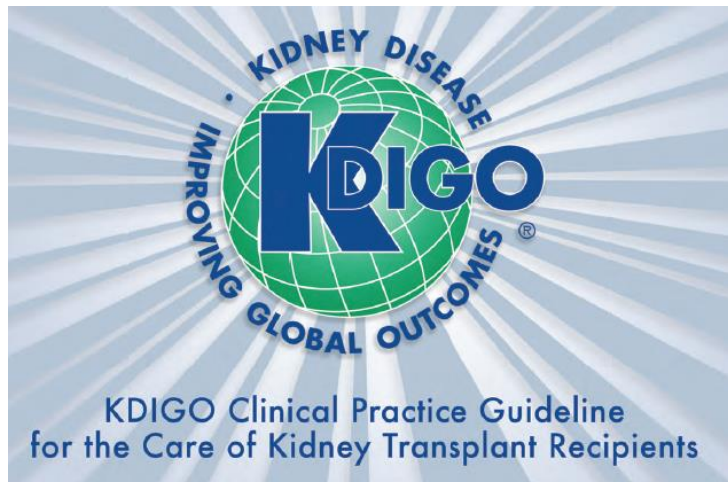
¹Department of Gastroenterology and Hepatology, ²Department of Nephrology,

³Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology,

⁴Institute for Virology, University Hospital Essen, and

⁵Academic Teaching Hospital EVK, Muelheim a. d. Ruhr, Muelheim, Germany

- Post-Tx HCV infeksiyonlu 71 hasta; CsA vs. TAC etkileri
- Viral yük, transaminaz değerleri, fibroscan ile karaciğer fibrozu
- CsA grubunda hepatik inflamatuvar aktivite yavaşlamış
- Viral replikasyon ve karaciğer fibrozu benzer



13.5.3:

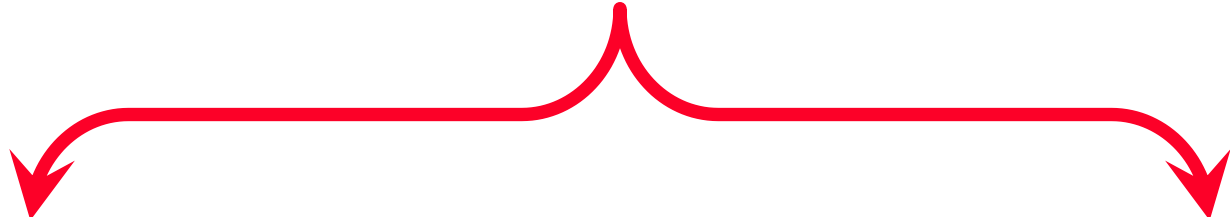
We suggest that all conventional current induction and maintenance immunosuppressive regimens can be used in HCV-infected patients. (2D) [Based on KDIGO Hepatitis C Recommendation 4.3.]

İÇERİK

- Giriş / Problemin boyutu
- Böbrek transplantasyonuna hazırlık
- Posttransplant dönemde izlem /
İmmunosupressif tedavi
- Antiviral tedavi

- **Sürekli viral yanıt:** antiviral tedavi sonrasında 6 ay süre ile HCV-RNA saptanamaması
- Posttransplant dönemde kc. hastalığı riski gelişmesi azdır.

ANTİVİRAL TEDAVİ → IF + Ribavirin



PRE-TRANSPLANT

POST-TRANSPLANT

PRE-TRANSPLANT DÖNEM

INTERFERON:

- İmmunomodulator etki
- Sitokin gen temsilini ↗
- Natural killer, sitotoksik-T ve monosit fonksiyonlarını ↗
- **6 - 12 ay monoterapi; doz ayarlaması yapılmalı**

- Dx. hastalarında tolerans çok düşük; tedavi sıklıkla kesiliyor.
- Hastaların %5 - 30'unda spontan klirens →
antiviral tedavi öncesi 12 hafta süreyle gözlenebilir.
- Yüksek doz (10 MU 3/7) veya düşük doz (3 MU 3/7)

PRE-TRANSPLANT DÖNEMİ

IF TEDAVİ SONUÇLARI:

Table 9A | Summary table of IFN-based regimens in hemodialysis patients with chronic hepatitis C

Description of HCV		Intervention		Outcome		Quality	
Author (year), country, study design	Mean follow-up N (months)	RNA assay (sensitivity threshold)	Mean baseline HCV RNA	SVR	Others	Quality	
IFN							
Randomized controlled trials							
Fernandez (1997) ¹³³ Argentina	14 12 ²	Qualitative nested RT-PCR (ND)	ND	7 (50%)	1 (11%)	A	
Campistol (1999) ¹³⁴ Spain	19 19 ² 17 25	Qualitative RT-PCR (ND)	ND	1 (5%)	1 (5%)	B	
Huraib (2001) ¹³⁶ Saudi Arabia ^k	11 12 ² 10 10	Quantitative bDNA (0.2 log IU/mL)	ND	1 (10%)	1 (10%)	B	
Prospective, noncomparative							
Rocha (2006) ¹⁴⁴ Brazil	46	Qualitative RT-PCR (ND)	ND	14 (96%)	6 (13%)	B	
Yildirim (2006) ¹⁴⁵ Turkey		Qualitative RT-PCR (ND)	ND	1 (3%)	1 (3%)	B	
Degos (2006) ¹⁴⁶ France		Quantitative bDNA (0.2 log IU/mL)	ND	51 ⁿ	10 (27%)	1 (3%)	7 (19%) B
				35 ^p	10 (27%)	3 (8%)	B
				26	9	3 (9%)	B
				12	62	24	1 (3%) 1 (3%) 7 (24%) B
				6 (N=12) or 12 (N=11)	57 ^a	13	2 (9%) 1 (4%) 2 (9%) B

HASTALARIN YAKLAŞIK 1/3'ünde SVR

KDIGO Hepatit GL 2008
N Engl J Med. 2011;364:1195-1206

PRE-TRANSPLANT DÖNEM

Ribavirin:

- GFR < 50 ml/dak önerilmez.
- Kontrindike??
- Düşük doz dikkatle kullanılabilir

(Carbone et al. Transplantation 2013;95: 779Y786)

POST-TRANSPLANT DÖNEM

Seçenekler:

- IFN- α ; IFN- α + RBV; RBV
- Proteaz inhibitörleri (boceprevir, telaprevir)

INTERFERON:

- Akut rejeksiyon riski ↗↗ (%50 - %100)
- Kontrindike
- İstisna: hayati tehlike (Fibrozan kolestatik hepatit, hayati tehdit eden vaskülit)
- Graft kaybını göze almalı

KDIGO Transplant GL. Kidney Int 2008; 73: S1

Latt et al. Gastroenterol & Hepatol; 2012; 8: 433-45

INTERFERON+RBV:

- Ultra düşük doz IF- α + RBV
- Akut rejeksiyon riski yine de ↗↗

Latt et al. Gastroenterol & Hepatol; 2012; 8: 433-45)

POST-TRANSPLANT DÖNEM

RBV

- 13 hasta
- Kc enzimleri ↘
- HCV viral yükü ve kc. histolojisi tedavi olmayanlar ile benzer

(Kamar et al. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:184-192)

- 16 hasta
- Kc enzimleri ↘
- Viral yük benzer;
- Histopatoloji düzelebilir.

Fontaine et al. *Transplantation*. 2004;78:853-857.

Ek çalışmalar gerekli; ama ilk bulgular umut verici değil.

POST-TRANSPLANT DÖNEM

PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Telaprevir ve boceprevir
- FDA genotype 1 HCV infeksiyonlarında IFN ve RBV'e ek olarak kullanılabileceğini onayladı.
- Olguların çoğunda SVR ↗; (SPRINT-2 ve ADVANCE)
Poordad et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-1206.
Jacobson et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.
- CNI serum düzeylerini 4.6 ile 70 misli ↗

Halen transplant hastalarında kullanımları güvensiz,
tavsiye edilmiyor.

SONUÇLAR

- HCV (+) hastalarda renal transplantasyon hem karaciğer ve diğer organ komplikasyonları nedeniyle risk taşır.
- Postransplant dönemde immunosuppressif zeminde viral replikasyon ve kr. karaciğer hastalığı riski artar.
- Dekompanse siroz dışında genellikle diyalizde bekleme yerine transplantasyon yapılması daha iyi sonuç verir.
- Bilinçli hazırlık ile riskleri en aza indirmek mümkündür.

Ever feel like you're in the wrong place?

