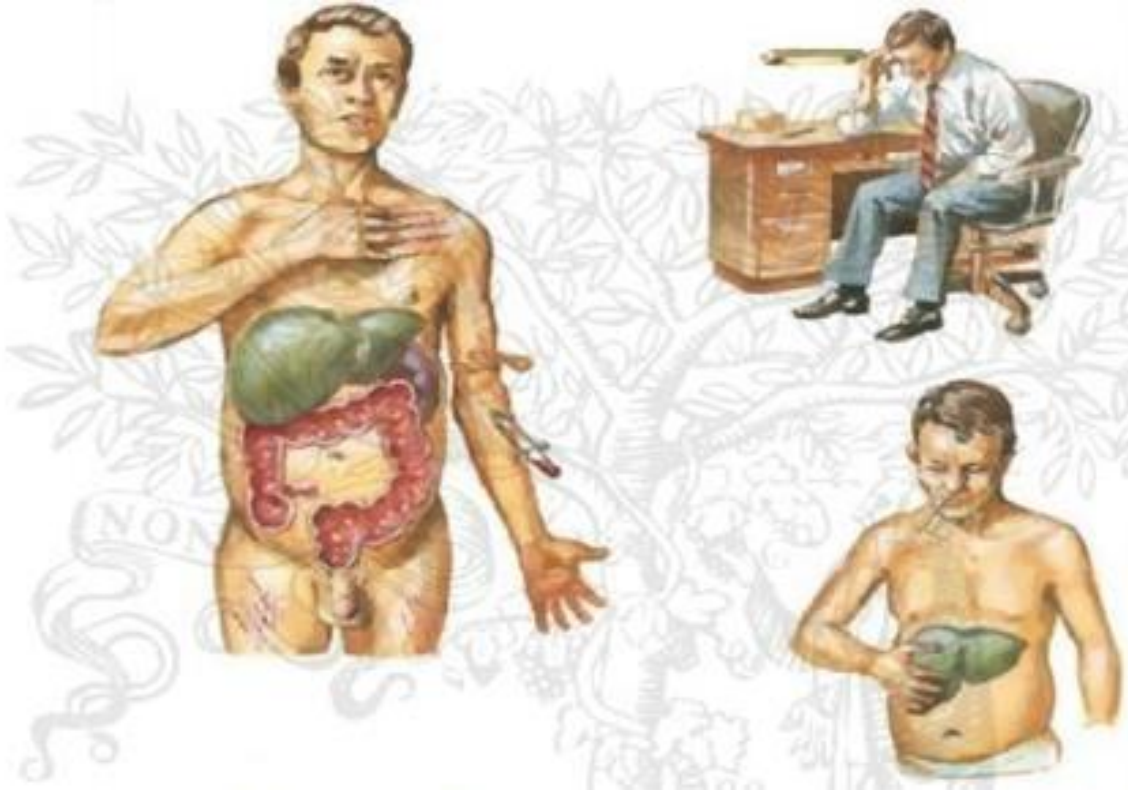


POSTTRANSPLANT METABOLİK PROBLEMLER VE HBV YÖNETİMİ



Murat AKYILDIZ

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Gastroenteroloji Bilim Dalı

POSTTRANSPLANT SORUNLAR

*CERRAHİ
PROBLEMLER*

SOSYAL PROBLEMLER

*MEDİKAL
PROBLEMLER*

TX sonrası problemler ?

- Erken Dönem TX İle İlişkili Cerrahi Komplikasyonlar
- Rejeksiyon
- Biliyer Problemler
- Cerrahi Dışı Komplikasyonlar
 - Metabolik Problemler
 - Diyabet
 - Hipertansiyon
 - Koroner arter hastalığı
 - Hiperlipidemi
 - Kronik renal yetmezlik
 - Obezite
 - Osteoporoz ve fraktürler
 - De-novo TM
- Primer hastalık Nüksü
 - Viral hepatit
 - Otoimmün Hastalık
 - Alkol-madde bağımlılığı

Karaciğer Nakli

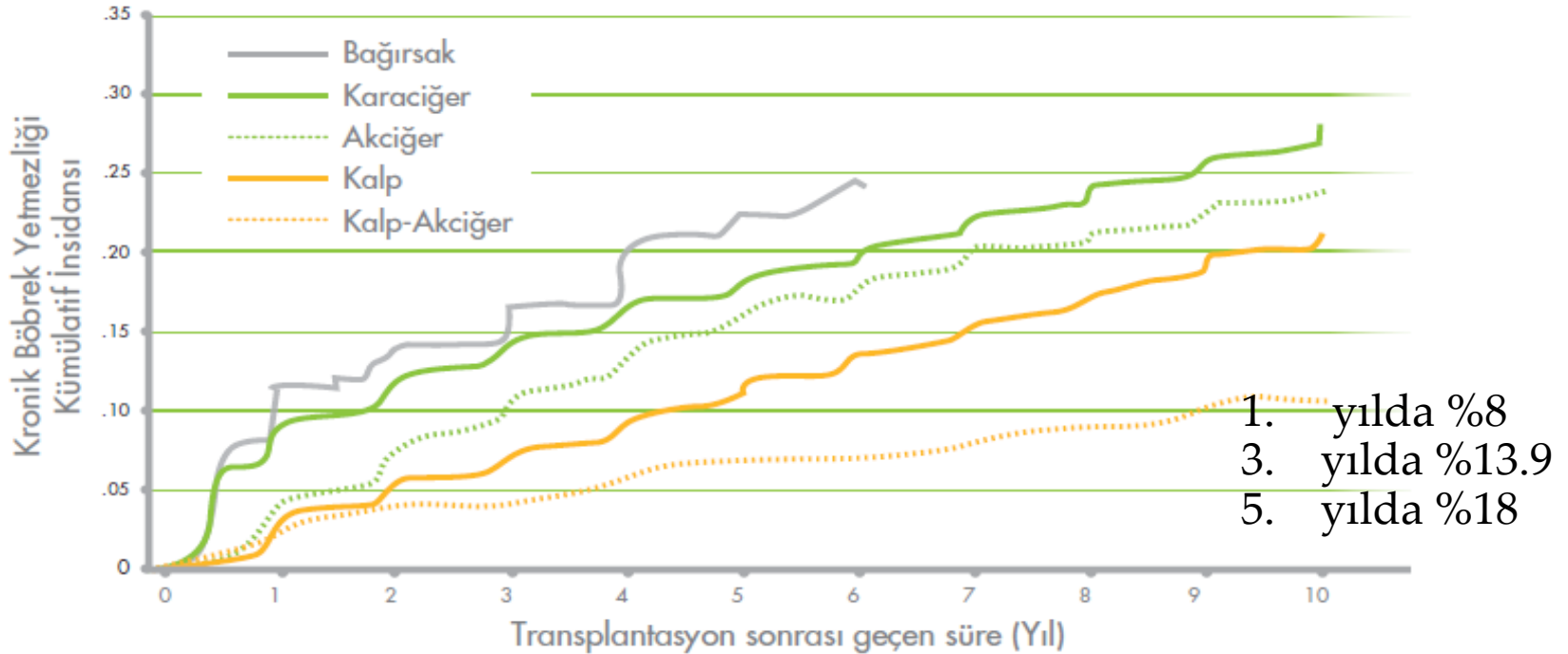


SÜT MESELESİNİ
ANLADIM, AMA BU
SÖZLEŞMEDE ETİMDEN DE
FAYDALANABİLECEĞİNİZ
YAZIYO?..

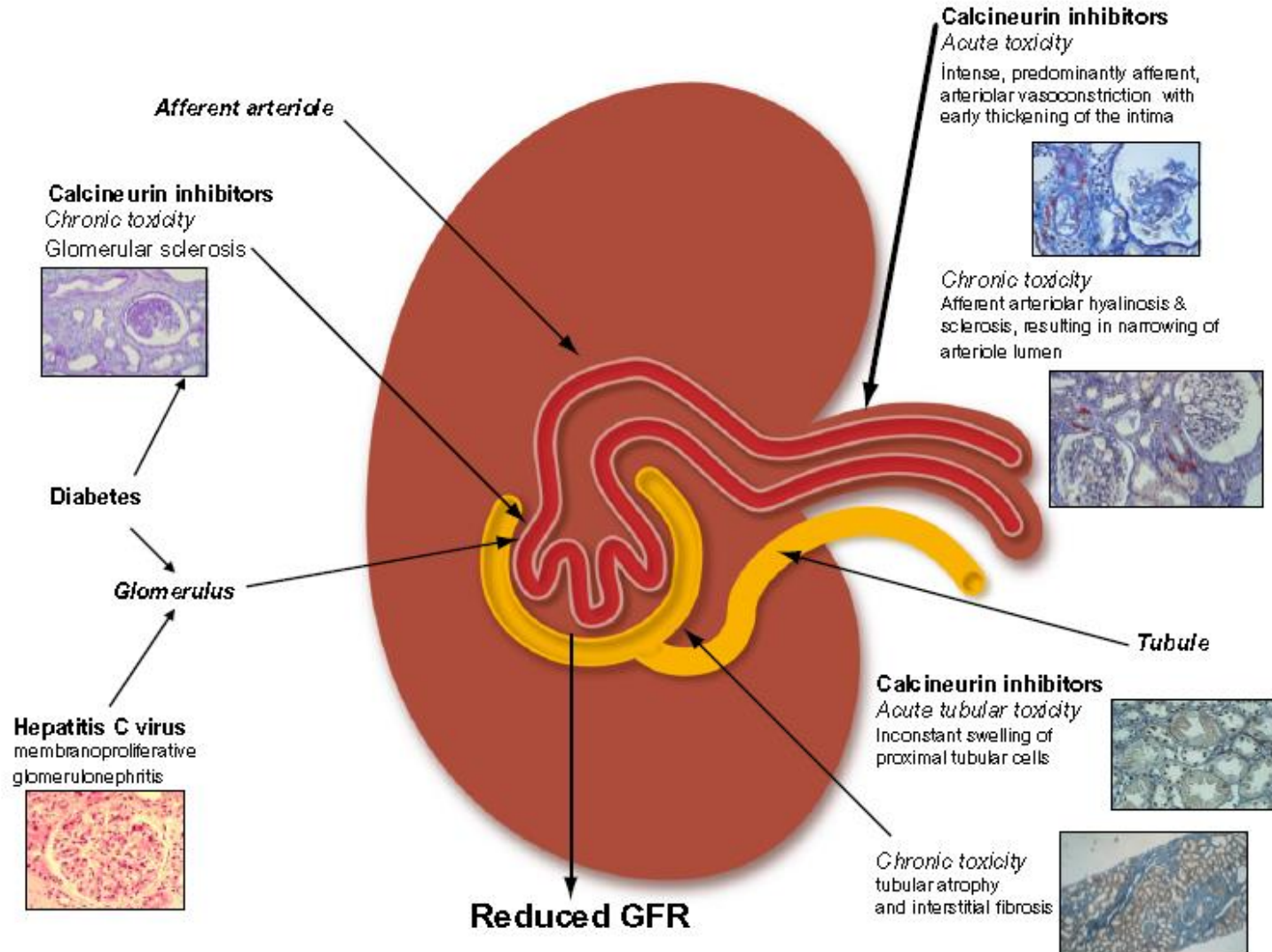
ORASI ÖNEMLİ
DEĞİL, HER SÖZLEŞMEDE
YAZAN RUTİN LAFLAR
İŞTE...

Karaciğer nakli hastalarında, Kronik böbrek yetmezliği riski anlamlı oranda artmıştır

Kronik Böbrek Yetmezliği insidansı:
60.000'den fazla böbrek dışı organ nakli alıcısını içeren çalışma¹



CNI VE NEFROTOKSİSİTE



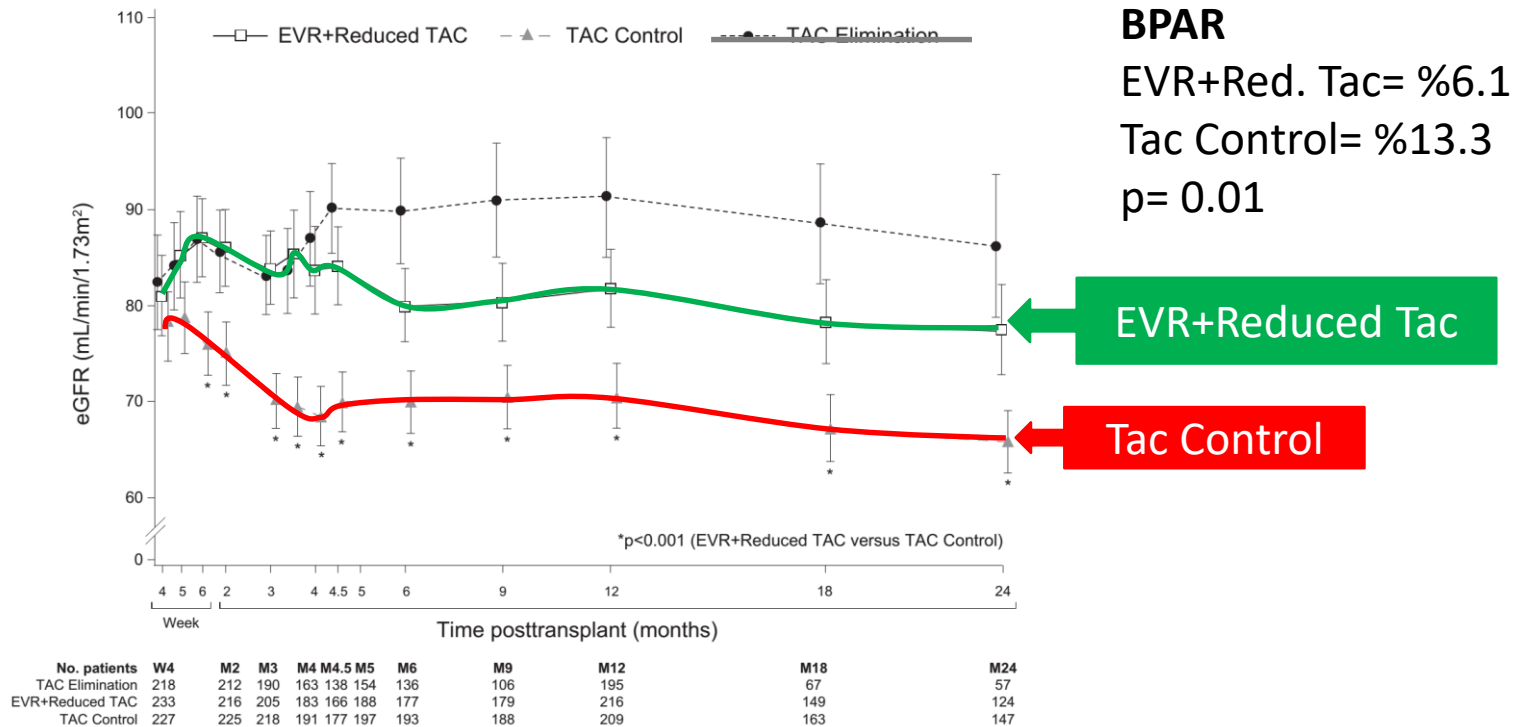
Renal Yetmezlik için Risk faktörleri

- Pretransplant renal hastalık
- Pretransplant HRS
- Kc Tx öncesi renal hastalık süresi
- CNI nefrotoksisite
- Hipertansiyon
- Diyabetes mellitus
- Nefrotoksik ajanlar
- Post-op ABY
- Per-op Renal replasman tedavisine ihtiyaç
- HCV
- İleri yaş

RENAL HASTALIKTA IS TEDAVİ

- CNI kullanmadan IS tedavi,
 - Erken dönemden itibaren CNI kesip MMF ile idame, rejeksiyonu tetikleme riski!!
 - mTOR inhibitörleri
 - Stewart - Lancet - 2001
- CNI başlangıcını geciktirmek,
 - ATG VE IL2R-Ab ile indüksiyon yapıp 5. gün CNI başlama ve düşük doz CNI ile MMF ile idame
 - ACR riski artmamış ve kısa-orta vadede renal iyilik hali
 - Duvoux – J Hepatol - 2011
- Erken dönemde CNI dozunu düşürmek
 - CNI dozunu düşürüp MMF ilavesi
 - Duvoux – J Hepatol - 2011

Renal Function at Two Years in Liver Transplant Patients Receiving Everolimus: Results of a Randomized, Multicenter Study



Renal Komplikasyonlar – Klavuz Önerileri



Recommendations

27. **Monitoring** of renal function in LT recipients for the detection and management of CKD should use an estimating equation to evaluate the glomerular filtration rate (grade 1, level B).
28. **Urinary protein quantification using the concentration ratio of protein to creatinine in a spot urine specimen should be evaluated at least once yearly** (grade 1, level B).
29. **The reduction or withdrawal of CNI-associated immunosuppression** is an appropriate response to the development of CKD in LT recipients (grade 1, level A).
30. **Kidney transplantation** from deceased or living donors is beneficial in improving survival and should be considered the optimal therapy for LT recipients who develop ESRD (grade 1, level A).



- **Continuous monitoring** of renal function in LT recipients for the detection and management of chronic kidney disease, including sufficient treatment of potential risk factors is mandatory and should be started immediately after LT (**Grade II-2**)
- **Reduction or withdrawal of CNI associated immunosuppression or alternative CNI-free protocols** should be considered as soon as possible in patients with impaired renal function (**Grade I**)
- **Kidney transplantation** should be considered the optimal treatment for LT patients with end-stage renal disease (**Grade II-3**)

KRONİK RENAL BOZUKLUKTA İS

- Erken dönemden itibaren düşük doz CNI
- Kan şekeri ve kan basıncını agresif kontrol et
 - Hipertansiyon varlığında:
 - İlk tercih vazodilatör ajanlar, kalsiyum kanal blokajı yapan ilaçlar
 - CNI vazokonstriktör etkisini inhibe ederek renal kan akımındaki düşmeyi ve GFR düşüşünü önler
 - ACE inhibitörleri/angiotensin II receptor blokerleri renin anjiyotensin üzerinden CNI nefrotoksisiteyi azaltabilirler

Analysis of Causes of Death in Liver Transplant Recipients Who Survived More Than 3 Years

Table 2. Causes of Death in Patients Who Survived More than 3 Years After OLT

Causes of Death	Deaths	Death After OLT (yr)
Nonhepatic and/or nontransplant related	22 (58)	
Malignancy	9 (24)	5.4 (3.3-8.1)
Cardiovascular disease	8 (21)	5.1 (3.0-8.7)
Respiratory disease	3 (8)	5.8 (3.3-9.2)
Intracerebral bleed	1 (3)	6.2
Complications from medical procedure	1 (3)	8.5
Hepatic and/or transplant related	16 (42)	
Chronic rejection	7 (18)	6.1 (3.6-8.0)
Recurrent primary liver disease	9 (24)	5.2 (3.0-7.5)



Kardiyovasküler risk faktörleri

- KC TX alıcıları kardiyovasküler ölüm ve iskemik olay açısından normal popülasyona göre daha risklidir
 - Tx sonrası 5 yıl içinde 9%
 - Tx sonrası 10 yılda %25
- 3 yıldan daha uzun süredir greft fonksiyonu olan KC Tx alıcılarında ölüm nedenlerine bakıldığında %21 kardiyovasküler

KV Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri

	Sıklık (%)	Risk faktörleri
Hipertansiyon	31–82	Cyclosporine>tacrolimus, KKS
Hiperlipidemi	29–50	Sirolimus ve KKS>Cyc >TAC
Diyabetes mellitus	10–64	KKS, Tacrolimus>cyclosporine. Hepatitis C, CMV, erkek cinsiyet
Obezite	22–64	KKS Alıcı BMI yüksek olması, Evli olmak, Aile öyküsü

Hipertansiyon

- Tedavide hedef kan basıncı kardiyovasküler riski en az düzeye indirmek için hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır
- Egzersiz,
- Tuzdan fakir diyet,
- Kilo verme
- Sigara ve alkol bırakılması
- CNI modifikasyonu
 - CyA dan TAC ye geçiş
 - Düşük doz TAC+MMF
 - CNI kesilip MMF veya mTORi ne geçiş
 - KKS lerin erken dönemde kesilmesi
- Kalsiyum kanal blokerleri
- ACE/AIRB
- B blokerler

Hipertansiyon

- Uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri (CYP3A4 den metabolize olmayan, amlodipin gibi) ilk seçenek
- ACE inh. veya AIIIRB proteinüri ve/veya DM u olan hastalarda ilk tercih, hiperpotasemiye dikkat etmeli
- Tek ilaca yanıt alınmıyorsa kombine tedavi
 - Kalsiyum kanal bloker+ACE inh/AIIIRB
- ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve B blokerleri karşılaştıran çalışmalarda Ace inh vekalsiyum kanal blokerleri B blokerlere üstün bulunmuştur
 - lisinopril ve amlodipin bisoprolol den üstün bulunmuştur

Hipertansiyon Yaklaşım

- Tuz kısıtlaması

- CNI serum düzeyinin değerlendirilmesi

• Antihipertansif tedaviler

- 1° Ka
b
(A



AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES

Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and direct renin inhibitors should be used as first-line antihypertensive therapy in LT recipients with DM, CKD, and/or significant proteinuria (grade 1, level A).

Ferodipin..)

Atenolol..)

dikkat

Hiperlipidemi-1

- Hiperkolesterolomi ve hipertrigliseridemi %50-60 hastada gelişmekte
- Lipid profili en az yılda 2 defa bakılmalı
- Risk faktörleri
 - Steroidler
 - CNI,
 - mTOR inhibitörleri,
 - post-transplant diyabetes mellitus,
- Beslenme değişikliği ve hayat tarzı değişikliği şart
- IS tedavide modifikasyonlar yapılabilir
 - CyA dan TAC ye geçilebilir
 - Steroid dozu azaltılıp kesilmeye çalışılır
 - mTORi kullanılıyorsa dozu azaltılır

Hiperlipidemi-2

- Statinler, beslenme ve yaşam tarzındaki değişiklikler rağmen LDL kolesterol 100–130 mg/dl üzerinde ise başlanmalıdır.
- Pravastatin veya fluvastatin CYP3A4 den metabolize olmadığından ilk tercih sebebidir. Ancak etnikleri istenilen düzeyde olmazsa simvastatin ve atorvastatin dikkatlice kullanılabilir ve/veya ezetimib başlanabilir
- Trigliseritler ön planda yüksek ise kan şekerini regülasyonu ile birlikte gemfibrozil başlanabilir
- Toksikite açısından KCFT ve kas enzimleri periyodik bakılmalıdır

Karaciğer Nakli Sonrası Hiperlipideminin Farmakoterapisi

Statinler

Pravastatin, Fluvastatin
Rosuvastatin
Atorvastatin, Simvastatin



Diğer İlaçlar

Gliseran, CK↑, Transaminaz↑,
Rabdomyoliz
Transaminaz takibi

TABLE 9. General Plan for the Stepwise Management of Dyslipidemia

Elevated low-density lipoprotein cholesterol level > 100 mg/dL (with or without elevated triglycerides)

1. Therapeutic lifestyle and dietary changes
2. Statins
3. Addition of ezetimibe

Hypertriglyceridemia with normal cholesterol

1. Fish oil at 1000 mg twice daily to 4 g daily if tolerated
2. Fibric acid derivatives

Refractory hyperlipidemia: consider changes in immunosuppression

1. Conversion of cyclosporine to tacrolimus
2. CNI reduction (eg, add mycophenolate mofetil)
3. Discontinuation of sirolimus

Kolesterol Absorbsiyon İnhibitörleri

Ezetimibe

Gliseran, baş ağrısı, statin ile
kombine edildiğinde transaminaz
aktivitesi ↑

Refrakter Ciddi Hipertriglisidemi

Gemfibrozil

Fenofibrate

Statinlerle kombinasyondan kaçın
(myopati ve rabdomyoliz riski↑),
mutlaka kombinasyon gerekliyse
pravastatin ve fluvastatin tercih et

Gl intolerans, Myopati,
Rabdomyoliz

Diyabetes Mellitus

- KC Tx alıcılarında DM prevalansı %31–38%
- Yeni başlangıçlı DM, bir yılını tamamlamış KC Tx lilerde %5–26
- Risk faktörleri
 - Erkek cinsiyet
 - CMV infeksiyonu
 - Obezite
 - HCV
 - CNI (TAC>Cyc, (17 vs 10%)
 - KKS
- DM varlığı
 - Daha fazla mortalite ve morbidite
 - Uzun hastanede kalış süresi,
 - Daha fazla greft ve hasta kaybı
 - Artmış kardiyovasküler komplikasyonlar
 - Artmış renal hastalık
 - Daha fazla fatal infeksiyon,
 - Artmış metabolik ve nörolojik komplikasyonlar

Diyabetes Mellitus

- Tedavi ve takipte
 - Hedef HbA1C < %7
 - Beslenme tedavisi + egzersiz + kilo düzenlenmesi
 - Perop ve postop kan şekeri regülasyonu için insülin tercih edilir
 - Steroid azaltıldıktan sonra ve insülin ihtiyacı azalınca OAD ye geçilebilir, greft fonksiyonları N ise
 - İnsülin
 - OAD
 - İnsülin + OAD
 - Glisemik kontrol kötü ise TAC → CyA ya veya MMF temelli IS tedaviye geçilebilir
 - Retinopati, nefropati ve kardiyavasküler komplikasyonlar açısından yakın takip
- insülin ihtiyacı azalan olgularda Tx sonrası metformin ve sulfoniüre grubuna geçilebilir

Metabolik sendrom

	HT (%)	DM (%)	Obezite (%)	Dislipidemi (%)
Nakil Öncesi	5	13	11	9.5
Postop 10. yıl	75	30	29	42

Kardiyovasküler - Öneriler

- **EASL:** Düzenli KV risk değerlendirmesi, metabolik sendromun agresif yönetimi
- **UptoDate:** KAH için risk faktörleri olan hastalarda 3-5 yılda bir eksersiz veya dobutamin veya adenosine stres testleri (daha önce KAH varsa daha sık)

Obezite

- Obezite; vücut kitle indeksinin (BMI) >30 kg/m² olması olarak tanımlanır
- UNOS veritabanı karaciğer nakli alıcılarının %54'ünün yüksek kilolu veya obez olduğunu göstermektedir.
- Post-TX hastalardaki obezite insidansı %18-64 arasında değişmektedir.
- Post-TX kilo alımı, 50 yaşın üzerindeki hastalar ve tüm kronik karaciğer hastalığına bağlı alıcılarda fulminan hepatik yetersizlikle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır.

Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. Hepatology 2002; 35: 105–9.

Obezite

- Obezite için önermeler
 - Karaciğer nakli süresince özellikle BMI>35 kg/m² olan tüm hastaların kesinlikle kilo vermesi önerilmektedir.
 - Obez hastalar sınırlı kalori alımı ve düzenli fiziksel aktivite yapması açısından desteklenmelidir.
 - Karaciğer nakli sonrasında KKS ler mümkün olduğunca geri planda tutulmalıdır.
 - Son yıllarda obezite cerrahisi ile ilgili seriler (Tx ve obezite cerrahisi aynı seansta) veya ardışık cerrahi

Metabolik Kemik Hastalıkları

- Karaciğer nakli sonrası toplam fraktür insidansı;
 - 1 yıllık %14-50
 - 2 yıllık %24-55
- Karaciğer nakli öncesi;
 - Sirotik hastalarda kemik yoğunluğunda azalma yaygındır (%68)
 - Hastalarda D vitamini eksikliği (%92), hipogonadizm (%41)
 - Yaşam tarzı değişikliği
 - Örneğin sigaranın bırakılması ve kilo kaybettiren egzersiz desteklenmelidir.
 - D vitamini düşük olanlarda 800 IU/gün D vit ve 1000 mg/gün kalsiyum verilir.

Karaciğer Nakli Sonrası Fraktür için Risk Faktörleri

- Pre-TX faktörler

- İleri yaş
- Kadın cinsiyet
- Düşük besin alımı
- Düşük pre-TX kemik yoğunluğu
- Osteoporotik fraktürler
- Kolestatik karaciğer hastalığı

- Post-TX faktörler

- Steroid dozu
- Siklosporin
- Düşük pre-TX kemik yoğunluğu
- Rejeksiyon epizodları

- Bağımsız Risk faktörleri

- Pre-TX

- Düşük kemik yoğunluğu
- Kolestatik karaciğer hastalığı
- Pre-TX osteoporotik fraktürler

- Post-TX

- Steroidin kümülatif dozu
- Post-TX düşük kemik yoğunluğu
- Post-TX kemik yoğunluğu düşüşü

Osteoporoz Yönetimi-1

- Farmakolojik olmayan terapiler içerenler
 - ETOH ve sigarayı bırakma
 - Artmış fiziksel aktivite
 - Diyetle günlük 1500 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamini dengesi
 - Mümkün olduğunca steroid tedavisi kesilmeli
- Çalışılmış farmakolojik tedaviyi içerenler
 - Düşük serum testosteron seviyesindeki erkek hastalarda testosteron replasmanı
 - Halen D vitamini eksikliği devam edenlerde ek D vitamini replasmanı (25 000–50 000 IU, oral, haftada 2-3 kez)
 - Bifosfonatlar
 - Tedavi sonrası 2. yılda kemik yoğunluğu kontrolü yapılır
 - Tedaviye yanıtızsızsa
 - HRT alan hastalarda ek bifosfonatlar
 - Halen bifosfonat alan hastalarda Strontium'a değiştirilir

Karaciğer Nakli Sonrası HBV
Yönetimi Nasıl Olmalı?

Transplant Sonrası HBV Nüks Önlemleri

HBIG monoterapisi

Antiviral monoterapi

Yüksek doz/düşük doz HBIG +
antiviral

Diğer stratejiler
-HBIG kesilip antiviral monoterapi
-Aşılama

HBIG sirküle eden HBV partiküllerine (virionlar ve HBsAg taşıyan partiküller) nötralize ederek naif hepatositlerin üzerindeki HBV reseptörlerine bağlanmasını engeller

HBIG hepatositin üzerindeki HBV reseptörünü bloke eder

HBIG

HBIG endositoz yoluyla hepatosite girer ve hücre içindeki HBsAg ile ilişkiye girerek hücreden HBsAg sekresyonunu da azaltır

Enfekte hücrelerin antikora bağımlı sitotoksisite ile lizise uğratılması işlevini destekler

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

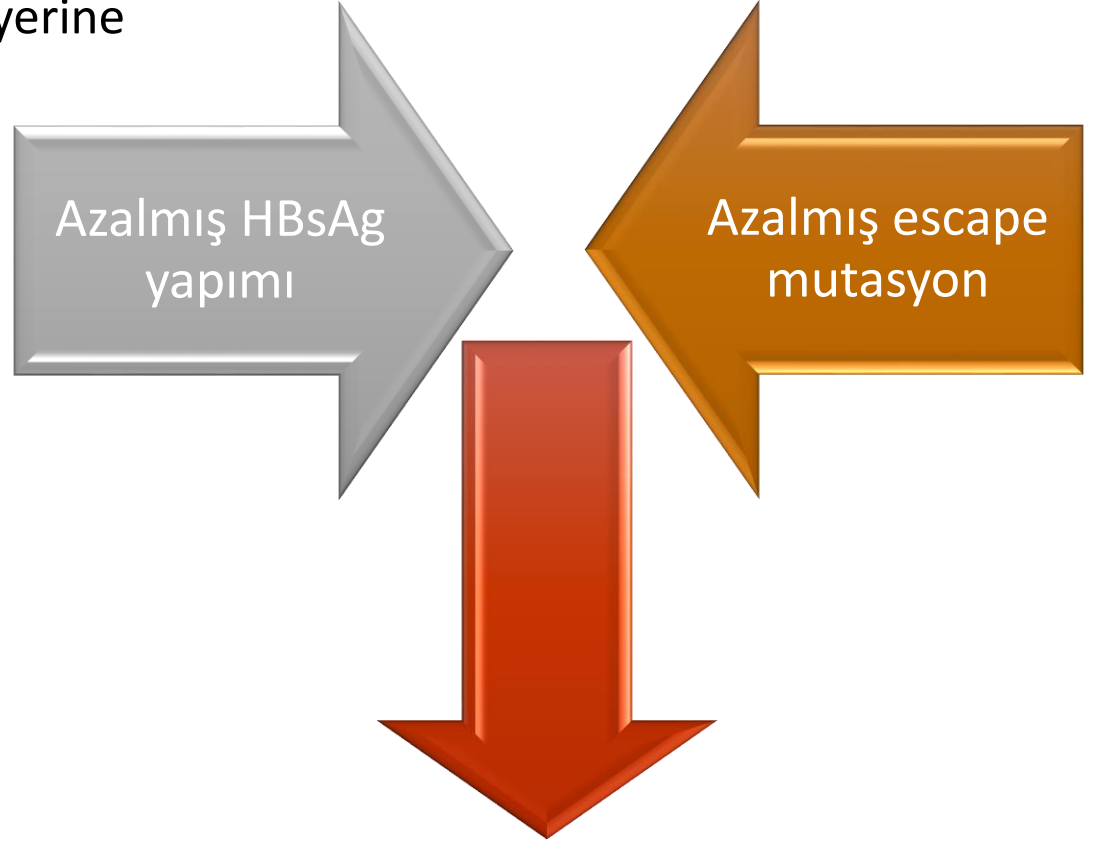
- HBIG genellikle 2 şemada uygulanır:
 - Belli bir anti-HBs seviyesini tutturmak için değişen sıklıklarla
 - Zor
 - Sık monitörizasyon gerektirir
 - Belli zaman periyotlarında belli dozlarda
 - Pahalıdır
- Yüksek doz İV HBIG → Ayda 2.000 – 10.000 U İV
- Düşük doz İM HBIG → 2–4 haftada bir 400–800 U İM

HBIG + antiviral kombinasyonu

Dual etki

•Tüm dünyada monoprofilaksisi yerine kombinasyonu çoğunlukla tercih edilmektedir.

- Yüksek doz HBIG İV + antiviral
- Düşük doz HBIG İM + antiviral
 - Sabit doz
 - ‘on demand’ doz



Antiviral + HBIG kombinasyonu

Authors [references]	Study type	Patients, n	Antiviral therapy before LT, n (%)	HBV DNA pos. at LT, n (%)	Antiviral therapy after LT	HBIG regimen in the long term	Follow-up period after LT ^a	HBV recurrence [HBV DNA pos.], n (%)
Rosenau <i>et al.</i> [55]	prospective, non-randomised	21	11 (52%)	8 (38%)	HBIG + LAM to maintain anti-HBs	individually (iv)	20 months	2 (10%)
Yao <i>et al.</i> [56]	prospective, non-randomised	10	9 (90%)	2 (20%)	HBIG + LAM maintain anti-HBs	> 100 IU/L individually (im) to	mean 16 months	1 (10%)
Akyildiz <i>et al.</i> [68]	retrospective	209	NA	10 (5%)	HBIG + LAM	> 100 IU/L individually (iv) every 1–4 weeks to maintain anti-HBs	18 months	11 (5%)
Marzano <i>et al.</i> [57]	retrospective	13 (phenotypic resistance to LAM)	13 (100%)	11 (85%)	HBIG + LAM + ADV (n = 9) HBIG + LAM (n = 4)	> 50 IU/L individually (iv) to maintain anti-HBs	29 months	2 (15%)
		9 (genotypic resistance to LAM)	9 (100%)	9 (100%)	HBIG + LAM	> 100 IU/L individually (iv) to maintain anti-HBs	43 months	2 (22%) ^b

^amedian, if not otherwise indicated; ^bboth stopped HBIG; ADV, adefovir dipivoxil; anti-HBs, anti-hepatitis B surface; HBIG, hepatitis B immune globulin; IU, international units; LAM, lamivudine; LT, liver transplantation; NA, not available; pos., positive.

TKAD- HBIG PROTOKOL



TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ

**KARACİĞER NAKLİ SONRASI
HEPATİT B NÜKSÜNÜ ÖNLEMEDE
HEPATİT B İMMÜNGLOBÜLİN
KULLANIM ÖNERİLERİ**

ANKARA-2021

***BİLİMSEL KURUL**

*Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği,
Akut Karaciğer Yetmezliği ve
Karaciğer Nakli Özel İlgi Alanı Çalışma Grubu, Türkiye*

**Soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır*

Doç. Dr. Güpse ADALI

*T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, Ümraniye Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği*

Prof. Dr. Mesut AKARSU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Meral AKDOĞAN

T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği

Prof. Dr. Murat AKYILDIZ

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat ALADAĞ

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Yasemin BALABAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nilay DANIŞ

*T.C. Sağlık Bakanlığı, Karabük İl Sağlık Müdürlüğü, Karabük Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği*

Prof. Dr. Murat DAYANGAÇ

Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Organ Nakli Bölümü

Doç. Dr. Genco GENÇDAL

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği

Doç. Dr. Hale GÖKCAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat HARPUTLUOĞLU

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı*

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Gökhan KABAÇAM

Özel Güven Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Organ Nakli Merkezi

Prof. Dr. Zeki KARASU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sedat KARADEMİR

Özel Güven Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Organ Nakli Merkezi

Prof. Dr. Murat KIYICI

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Soner ÖNEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. İlker TURAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tarkan ÜNEK

Medicana International İzmir Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

TKAD- HBIG PROTOKOL

Anasayfa - Türk Karaciğer Araştırma Derneği

tkad.org.tr

Uygulamalar Gmail YouTube Haritalar Eagles Okuma listesi

Ana Sayfa Dernek Haberler & Duyurular Eğitim Etkinlik Burslar Bültenler İletişim

HEPATOLOGY FORUM
Official Journal of the Turkish Association for the Study of the Liver
ISSN 1307-0882
E-ISSN 2791-1902
Volume 2
Issue 2
May 2021
www.hepatologyforum.org

Hepatology Forum

HEPATOLOJİDE BU HAFTA
1992
İSTANBUL

Hepatolojide Bu Hafta

HEPATOLOJİ e-bülten
1992
İSTANBUL

Hepatoloji E Bülten

COVID-19 Bilgi Güncellemesi Nisan 2020

COVID-19 Bilgilendirmesi Mart 2020

TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ
1992
İSTANBUL

KARACİĞER NAKLI SONRASI
HEPATİT B NÜKSÜNÜ ÖNLEMEDE
HEPATİT B İMMÜNGLOBÜLİN
KULLANIM ÖNERİLERİ
1992

Hepatit B Kullanım Önerileri 2021

tkad.org.tr

Aramak için buraya yazın

11:25
28.05.2021

Türkiye’de erişkinlerde karaciğer nakli nedenleri

	Periods		
Demographic and etiologic parameters	2010-2014 (n:1677)	2015-2020 (n:3403)	p
Etiology , n (%)			
Viral Hepatitis			
HBV	668(%39.8)	1125(%33.1)	<0.001
HCV	196(%11.7)	223(%6.6)	<0.001
HDV	148(%8.8)	110(%3.2)	<0.001
Autoimmune liver diseases			
AIH	56(%3.3)	167(%4.9)	0.010
PBC	24(%1.4)	64(%1.9)	0.248
PSC	18(%1.1)	97(%2.9)	<0.001
NAFLD	5(%0.3)	82(%2.4)	<0.001
ALD	69(%4.1)	250(%7.3)	<0.001

Karaciğer nakli sonrası hepatit B nüksü için risk faktörleri nelerdir?

Yüksek risk grubu	Düşük risk grubu
Karaciğer nakli öncesi HBV DNA pozitifliği*	Karaciğer nakli öncesi HBV DNA negatifliği
Karaciğer nakli öncesi HBeAg pozitifliği*	Karaciğer nakli öncesi HBeAg negatifliği
Karaciğer nakli öncesi HCC	Karaciğer nakli öncesi HCC olmaması
Antiviral tedaviye uyumsuzluk	Antiviral tedaviye uyum
Antiviral ilaç direnci	Antiviral ilaç direnci olmaması
HDV yada HIV koenfeksiyonu kullanımı ile risk elimine edilmektedir	HDV yada HIV koenfeksiyonu olmaması

Karaciğer nakli sonrası hepatit B nüksü için risk faktörleri nelerdir?

ÖNERİ:

Karaciğer nakli öncesi HSK varlığı, antiviral ilaç direnci, antiviral tedaviye düşük uyum, eşlik eden HDV ve HIV enfeksiyonu olan hastalar nakil sonrası dönemde HBV nüksü açısından yüksek riskli hasta grubunda yer almaktadırlar (Kanıt düzeyi: 1, öneri gücü: A).

Anhepatik fazda ve ilk 7 günde HBIG uygulaması nasıl olmalıdır?

ÖNERİ:

HBV nüksünü önleme açısından düşük risk grubunda bulunan hastalarda; anhepatik fazda 5 000 IU, yüksek risk grubunda olanlara ise 10 000 IU İV yolla HBIG uygulanması önerilir. Karaciğer nakli sonrası ilk 7 günde günlük doz 2 000 IU'yi geçmeyecek şekilde ve HBsAg serokonversiyonu oluncaya kadar HBIG uygulamasına devam edilir. Yedinci gün sonunda HBsAg ve anti-HBs titresi bakılmalı, HBsAg pozitif ise 7 gün daha günlük 2 000 IU HBIG verilmelidir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: B).

İdame HBIG tedavisi sırasında hedef anti-HBs titresi ne olmalıdır?

ÖNERİ:

Karaciğer nakli sonrası dönemde HBV nüksünü önlemek için idame HBIG uygulaması olarak, aylık 2 000 IU HBIG uygulanır. İdame anti-HBs titresinin 50 IU/L üzeri olması hedeflenmelidir. HBIG dozunun anti-HBs titresine bakılarak ayarlanması uygun bir yaklaşım olup anti-HBs titresi >200 IU/L olması durumunda HBIG dozu atlanır (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: A).

HBIG uygulama biçimleri nasıl olmalıdır?

**İntravenöz
İntramusküler
Subkutan**

Ürün Adı	Üretici Firma	Ülke	Kullanım Yolu	Anti-HBs (U/ml)	Türkiyede Var
CAF IG-anti-HBs	Red Cross	Belçika	IV	50	Hayır
IG anti-HBs	LFB	Fransa	IV	50	Hayır
Hep B Gammagee	Merck, Sharp & Dohme	ABD	IM	>100	Hayır
Hepagam	Cangene	ABD	IV	222	Evet
Hepatect CP	Biotest	Almanya	IV	50	Evet
HyperHep BayHep	Talecris	ABD/Kanada	IM	217	Evet
HepBQuin	Centurion/ Sanquin	Hollanda	IM	100	Evet
Hepatitis B Immunoglobulin P Behring	CSL Behring	Almanya	IM	200	Evet
Nabi-HB	BPC	ABD	IM	222	Hayır
Niuliva	Grifols	İspanya	IV	250	Hayır
Omri-Hep-B	Omrix	İsrail	IV	50	Hayır
Uman-BIG	Farma Biagini	İtalya	IM/IV	200/50	Hayır
Zutectra	Biotest	Almanya	SC	500	Hayır

HBIG uygulama biçimleri nasıl olmalıdır?

ÖNERİ:

HBIG intravenöz, intramüsküler veya subkütan yoldan uygulanabilir. Tedavi uygulama şekline; preparatların ulaşılabilirlik ve maliyet durumu da göz önünde bulundurularak, hasta ile konuşularak karar verilmelidir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: A).

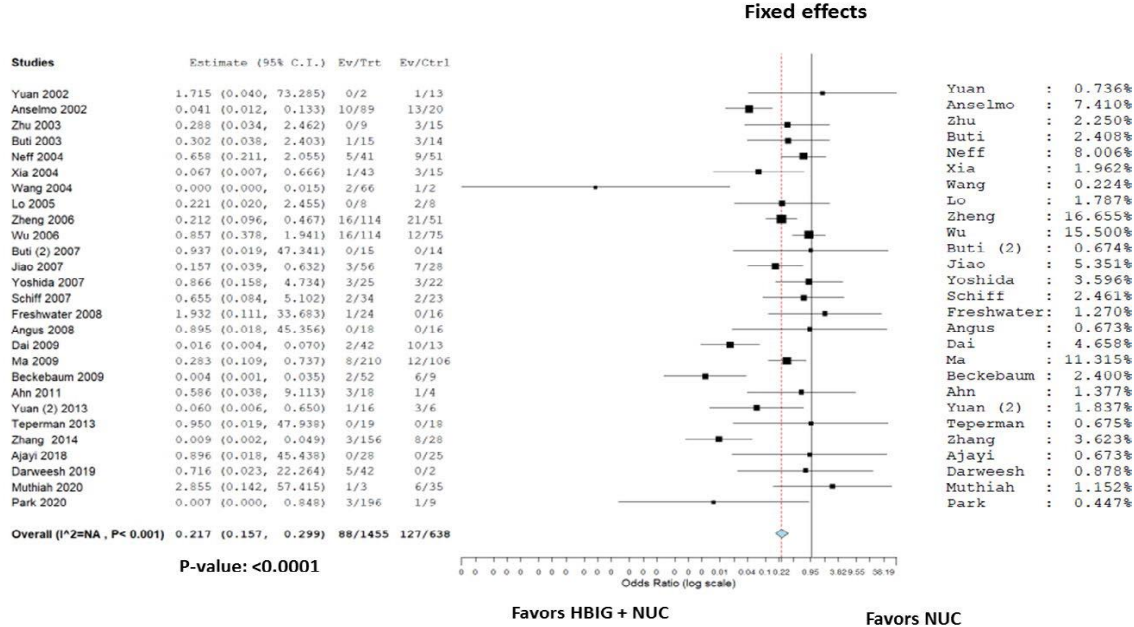
Tek başına HBIG uygulaması karaciğer nakli sonrasında HBV rekürrensini önlemede yeterli midir?

ÖNERİ:

Tek başına HBIG kullanımı, karaciğer nakli sonrası dönemde HBV nüksünü önlemede etkin ve yeterli değildir. Tek başına kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi: 1, öneri gücü: A).

Karaciğer nakli sonrası hepatit B nüksünü önlemek için HBIG kullanmaksızın **tek başına anti-viral** ilaç kullanılabilir mi?

(A) HBV recurrence after LT: HBIG + NUC vs. NUC alone (entire population)



Tüm çalışmaların analizinde HBIG+antiviral kombinasyonu daha üstün

Immunoglobulin, nucleos(t)ide analogues and hepatitis B virus recurrence after liver transplant: A meta-analysis

Eur J Clin Invest. 2021;00:e13575

Karaciğer nakli sonrası hepatit B nüksünü önlemek için HBIG kullanmaksızın tek başına anti-viral ilaç kullanılabilir mi?

ÖNERİ:

Nakil sonrası erken dönemde HBIG kullanmadan tek başına oral antiviral profilaksisi önerilmemektedir (Kanıt düzeyi: 3, öneri gücü: A).

HBIG tedavisi hangi hastalarda, ne zaman kesilebilir?

ÖNERİ:

Düşük risk grubunda olan hastalarda HBIG uygulaması nakilden 1 yıl sonra kesilebilir. Potent NA tedavisine devam edilir (Kanıt düzeyi: 3, öneri gücü: B).

Yüksek risk grubunda yer alan hastalarda ise nakilden sonra HBV nüksünü engellemek için NA ile birlikte HBIG tedavisinin uzun süreli verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: A).

Hepatit D sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda HBIG kesilebilir mi?

ÖNERİ:

Delta hepatiti nedeniyle karaciğer nakli yapılmış olan hastalarda HBV nüksünü önlemek amacıyla antiviral tedaviyle birlikte yaşam boyu HBIG uygulaması önerilir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: A).

HBV-HIV enfeksiyonu olan ve karaciğer nakli yapılan hastalarda profilaksi nasıl olmalıdır?

ÖNERİ:

HBV-HIV koenfeksiyonu bulunan, karaciğer nakli olan hastalarda HBV nüksünü önlemek amacıyla antiviral tedaviyle birlikte yaşam boyu HBIG uygulaması önerilir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: B).

ORAL ANTİVİRAL TEDAVİDE FARK VAR MI?



ORAL ANTİVİRAL TEDAVİ

- Karaciğer Transplant Alıcısı
- Metabolik Problemler
- Antiviral Tedavi

- Nefrotoksisite
- Hiperlipidemi
- Kilo artışı
- osteoporoz

Antiviral seęimindeki durum



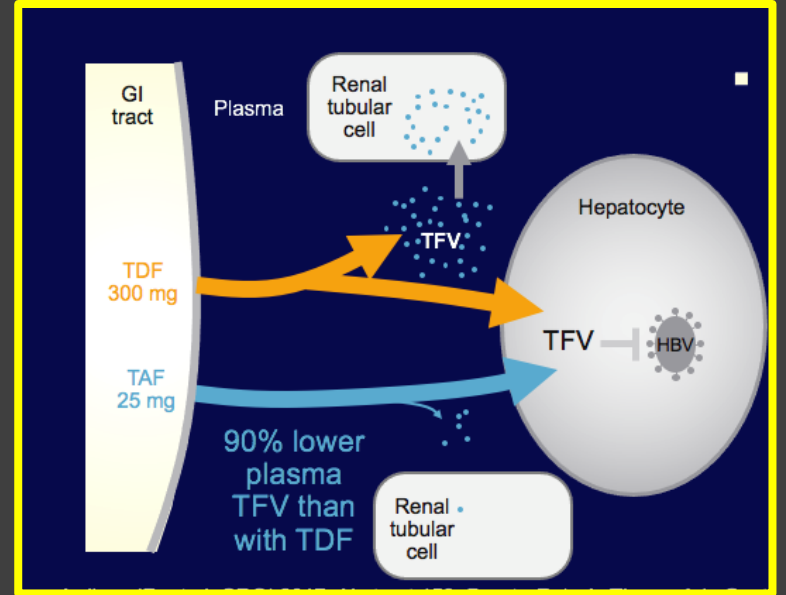
Tellioęulları



Seferoęulları

Nefrotoksisite&Tenofovir

- Tenofovir renal tubullerde toksik hasar yapan bir moleküldür
 - Tubül disfonksiyonu
 - GFR de azalma
 - Kreatininde yükselme
 - Hipofosfatemi ve proksimal tübülopati (Fanconi sendromu dahil)



ETV de böyle bir yan etki yok!!!

Renal problemleri olan hastalarda tercih sebebi!



TDF Problemlili: TAF'la da İlgili Bildiriler Gelmekte

Tenofovir alafenamide nephrotoxicity in an HIV-positive patient

A case report

Tessa K. Novick, MD^{1*}, Michael J. Choi, MD², Avi Z. Rosenberg, MD³, Blaithe A. McMahon, MD, PhD³, Derek Fine, MD⁴, Mohamed G. Atta, MD, MPH^{4*}

- TAF a bağlı gelişmiş proksimal tubül mitokondrial disfonksiyon
- İlk vaka sunumu


Heron *et al.* *BMC Nephrology* (2020) 21:339
<https://doi.org/10.1186/s12882-020-01981-9>

BMC Nephrology

CASE REPORT

Open Access

Renal proximal tubulopathy in an HIV-infected patient treated with tenofovir alafenamide and gentamicin: a case report

Jack E. Heron^{1*} , Mark Bloch^{2,3}, Vinay Vanguru⁴, John Saunders¹ and David M. Gracey^{1,5}



TDF Nedenli Nefrotoksisite TAF ile Düzelmeyebilir

Clinical Nephrology, DOI 10.5414/CN110377 – Letter to the editor

LETTER TO THE EDITOR

A rare case of acute tubular necrosis tenofovir alafenamide-related

Michela Pontolillo¹, Luca Piscitani²,
Claudio Ucciferri^{1,3}, Lorenzo Di
Liberato², Mario Bonomini², and
Jacopo Vecchiet¹

¹*Clinic of Infectious Diseases,*
²*Nephrology Department, Department*
of Medicine and Science of Aging,
University "G. d'Annunzio" University
Chieti-Pescara, Chieti, and ³*Department*
of Medicine and Health Sciences "V.
Tiberio", University of Molise,
Campobasso, Italy

Sir, – Tenofovir-alafenamide (TAF) is a novel prodrug of tenofovir (TFV) that has demonstrated a high degree of efficacy and good safety profile as part of an antiretroviral regimen in HIV-infected patients [1]. With regard to these characteristics, the guidelines suggest a switch to TAF to reduce the toxicity associated with the use of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Consistently in clinical trials, renal tolerance seems to be improved in patients treated with TAF [2]. However, whether tenofovir can accumulate and lead to nephrotoxicity under specific circumstances after tenofovir alafenamide

renal function was impaired, with creatinine of 1.6 mg/dL, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 44 mL/min/1.73m²; urea, electrolytes, and urinalysis were normal. After 1 month of therapy, due to the further deterioration (eGFR 11 mL/min/1.73m²), the cART was modified with replacement of ATV/r to dolutegravir (DTG) (Figure 1). However, despite this change, there was a further worsening of renal function, with eGFR 9 mL/min/1.73m², glycosuria 150 mg/dL, and proteinuria 30 mg/dL. Therefore, the patient was hospitalized, and insulin therapy was introduced for uncontrolled diabetes. An echoscan showed normal-sized kidneys with moderately hyperechoic cortical as for initial nephropathy. The patient underwent renal needle biopsy, and histological examination showed an acute tubular necrosis associated with tubular and interstitial infiltrate (Figure 2). The cART was modified again to raltegravir (RAL) + etravirina (ETV), with good tolerability and viro-immunological parameters. A serum creatinine control after 1 month showed improvement.

In October, the patient documented a stability of renal function. One year after the acute episode (2019), laboratory tests showed creatinine of 3.71 mg/dL, eGFR 23 mL/min/1.73m², and in 2020, creatinine had definitely settled with creatinine of 2.8 mg/dL, eGFR 25 mL/min/1.73m². In our case, it is possible that TAF switch did not allow the restoration of renal function due to an accumulation of intracellular TVF, accentuated by previous TDF damage.

**TDF den TAF' a geçmek düzeltmedi !!!
Hücre içinde yoğun TDF birikimi vardı**

**TDF ye sekonder renal sorunları olanlarda ETV tercih etmek
(LAM deneyimli değilse) daha güvenli olacaktır!**



©2021 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0301-0430

DOI 10.5414/CN110377
e-pub: March 22, 2021

Transplant Hastaları: Metabolik Kemik Hastalığı Olan ya da Bu Açıdan Riskli Grup

- **Temel sorunu olan ajan Tenofovir Molekülü**
 - Kemik mineral yoğunluğunda azalma
 - Kemik turn-over markerlarında artma
 - Vitamin D düzeylerine potansiyel etkisi var

Osteoporozu Olan Hastalarda ETV tercih etmek daha güvenli olacaktır!

Hiperlipidemi ve Oral Antiviraller

TDF: T. Kolesterol, LDL, HDL ve TG düşürüyor

TAF: Lipidlerde yükselmeye neden oluyor

ETV: Etki yok gibi

TDF den TAF a geçen hastalarda lipid profili bozulmakta

TAF dan TDF ye geçme ile parametreler düzeliyor

- TDF karaciğer yağlanmasını azaltıyor
- Hepatik CD36 upregülasyonu yaparak PPAR alfa aktivasyonuna neden oluyor
- Lipidler üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülüyor


J Gastroenterol (2021) 56:168–180
<https://doi.org/10.1007/s00535-020-01750-3>

 The Japanese Society
of Gastroenterology



ORIGINAL ARTICLE—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Tenofovir–disoproxil–fumarate modulates lipid metabolism via hepatic CD36/PPAR-alpha activation in hepatitis B virus infection

Kazuharu Suzuki¹ · Goki Suda¹  · Yoshiya Yamamoto² · Ken Furuya³ · Masaru Baba³ · Akinobu Nakamura⁴ · Hideaki Miyoshi⁵ · Megumi Kimura¹ · Osamu Maehara² · Ren Yamada¹ · Takashi Kitagataya¹ · Koji Yamamoto¹ · Taku Shigesawa¹ · Akihisa Nakamura¹ · Masatsugu Ohara¹ · Naoki Kawagishi¹ · Masato Nakai¹ · Takuya Sho¹ · Mitsuteru Natsuzaka¹ · Kenichi Morikawa¹ · Koji Ogawa¹ · Shunsuke Ohnishi¹ · Naoya Sakamoto¹ · for the NORTE Study Group

Received: 20 July 2020 / Accepted: 2 November 2020 / Published online: 19 November 2020
© Japanese Society of Gastroenterology 2020

Shaheen AA, Pharmacol Ther 2017; 46: 599-604
Suzuki K, J Gastroenterol 2021; 56: 168-180
Sripongpun P, Clin Gastroenterol Hepatol 2020

Hiperlipidemi ve TDF vs TAF

Drug Design, Development and Therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

The Effect of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) to Tenofovir Alafenamide (TAF) on Liver Enzymes, Glucose, and Lipid Profile

This article was published in the following Dove Press journal:
Drug Design, Development and Therapy

Nicola Squillace,¹ Elena Ricci,² Barbara Menzaghi,³ Giuseppe Vittorio De Socio,⁴ Simone Passerini,⁵ Canio Martinelli,⁶ Maria Sabrina Mamei,⁷ Paolo Maggi,⁸ Katia Falasca,⁹ Laura Cordier,⁵ Benedetto Maurizio Ceslea,¹⁰ Elena Salomoni,¹¹ Antonio Di Biagio,¹² Giovanni Francesco Pellicano,¹³ Paolo Bonfanti¹

On behalf of the CISAI Study Group

¹Infectious Diseases Unit ASST-MONZA, San Gerardo Hospital-University of Milano-Bicocca, Monza, Italy; ²ASIA¹ Foundation ONLUS, Milan, Italy; ³Unit of Infectious Diseases, ASST della Valle Olona, Busto Arsizio, Italy; ⁴Department of Internal Medicine 2, Infectious Diseases Unit, "Santa Maria della Misericordia" General Hospital, Perugia, Italy; ⁵1st Department of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy; ⁶Infectious Diseases Unit, Careggi Hospital, Florence, Italy; ⁷Unit of Infectious Diseases, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy; ⁸Institute of Coronary Unit, Novara, Italy; ⁹Unit of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy; ¹⁰Department of Internal Medicine 2, Infectious Diseases Unit, "Santa Maria della Misericordia" General Hospital, Perugia, Italy; ¹¹1st Department of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy; ¹²Infectious Diseases Unit, Careggi Hospital, Florence, Italy; ¹³Unit of Infectious Diseases, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy; ¹⁴Institute of Coronary Unit, Novara, Italy

Objective: We aimed to investigate the effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF) on the hepatic safety and metabolic profile.

Methods: Consecutive HIV patients, enrolled in the Surveillance Cohort Long-term Toxicity Antiretrovirals/Antivirals (SCOLTA) project, switching from TDF to TAF were included. Changes from baseline (T0) to 6-month follow-up (T1) were evaluated using paired *t*-test and signed rank test.

Results: A total of 190 patients switched from TDF to TAF and had one 6-month follow-up visit. They were 80% male, 74.2% at CDC stage A–B, 93.7% with undetectable HIV-viral load. Mean age was 46.7±10.7 years, body mass index was 25.0±3.9 kg/m², median CD4 cell count was 634 cell/μL (interquartile range [IQR]=439–900), aspartate aminotransferase (AST) was 23 (IQR=19–30) IU/L, and alanine aminotransferase (ALT) was 24 (IQR=17–34) IU/L. At T1, both AST (median=–1, IQR=–5–2 IU/L, *P*=0.004) and ALT (median=–2, IQR=–7–3 IU/L, *P*=0.0004) showed a significant decrease. Among 28 patients with ALT >40 at baseline, reduction was significant both clinically (–17, IQR=–32–1) and statistically (*P*=0.0003). Total cholesterol levels (TC) increased (+13.4±3.8 mg/dL, *P*=0.0006), as well as HDL-cholesterol (HDL-C) (+3.8 ±1.2 mg/dL, *P*=0.02), LDL cholesterol (LDL-C) (+7.6±3.4, *P*=0.03) and glucose (+4.0 ±1.8 mg/dL, *P*=0.02). D:A:D and Framingham risk score did not change at 6 months after switch.

Conclusion: A significant reduction of liver enzymes was observed after switching from TDF to TAF, especially in subjects with initial level of ALT >40 IU/L. Glucose, TC, HDL-C, and LDL-C increased, with no effect on cardiovascular risk scores.

Keywords: HIV, TDF, TAF, liver enzymes

Clinical Drug Investigation (2021) 41:955–965
<https://doi.org/10.1007/s40261-021-01081-y>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living with HIV: Lipid Changes and Statin Underutilization

Laurence Brunet¹ · Patrick Mallon² · Jennifer S. Fusco¹ · Michael B. Wohlfeiler³ · Girish Prajapati⁴ · Andrew Beyer⁴ · Gregory P. Fusco¹

Accepted: 2 September 2021 / Published online: 21 September 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Background and Objective Many people living with HIV (PLWH) on stable tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-containing regimens have switched to tenofovir alafenamide (TAF), despite the potential lipid-lowering effect of TDF. We aimed to assess the impact of switching from TDF to TAF on lipids in real-world clinical practice.

Methods PLWH prescribed TDF for ≥ 4 weeks who switched to TAF were identified in the OPERA cohort. Patterns of dyslipidemia were compared before and after switch based on NCEP ATPIII guidelines. Elevated 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD ≥ 7.5%) and statin use were assessed.

Results Among 6423 PLWH switched from TDF to TAF, the proportion with dyslipidemia/severe dyslipidemia observed after switch from TDF to TAF increased statistically significantly (*p* < 0.0001) with total cholesterol (5–10%), low-density lipoprotein cholesterol (16–23%), and triglycerides (21–27%), but decreased statistically significantly with high-density lipoprotein cholesterol (35–30%, *p* < 0.0001). These patterns of dyslipidemia persisted in sensitivity analyses restricted to PLWH who maintained all other antiretrovirals (*N* = 4328) or stratified by pharmaco-enhancer use before and after switch. An elevated ASCVD risk was detected in 29% before and 31% after switch. As many as 59% of PLWH with an elevated ASCVD risk were not prescribed a statin after switch from TDF to TAF.

Conclusions In this large, diverse population of PLWH in the USA, the switch from TDF to TAF was associated with development of less favorable lipid profiles, regardless of pharmaco-enhancers or third-agent use. Statins remained underutilized after a switch from TDF to TAF.

TDF den TAF a geçen hastalarda lipid profili bozulmakta

- **% 59 da statin reçete edilmeliydi ama edilmemiş!!!**

Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B

Kazuharu Suzuki^{1,2}, Goki Suda¹*, Yoshiya Yamamoto², Satoshi Abiko²,

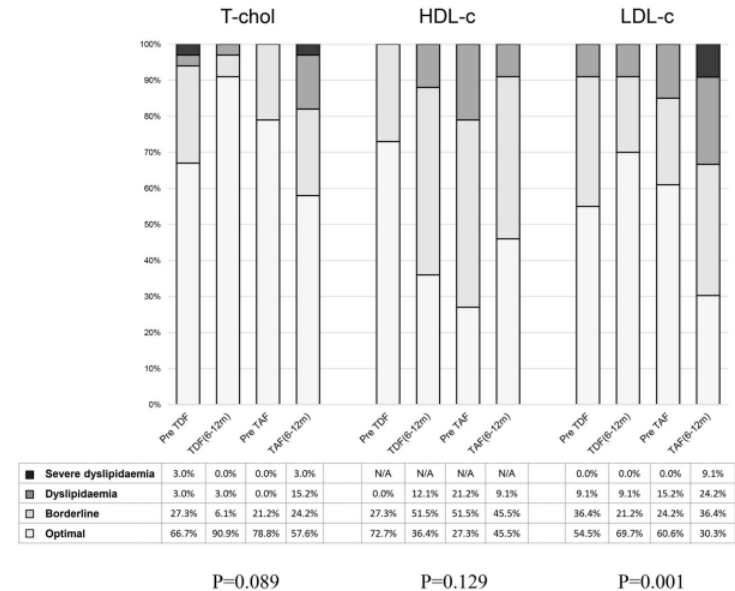
PLOS ONE

- TDF'den TAF'a geçiş;

Total kolesterol, LDL, HDL, non-HDL ve okside LDL artışı ile ilişkilidir.



Dislipidemi oranında (%33'den %39) şiddetli dislipidemide (%1.4 → %5.8)

Okside LDL ve non-HDL artışı atroskleroz gelişimi ile kuvvetle ilişkili



Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living With HIV

A Cohort Study

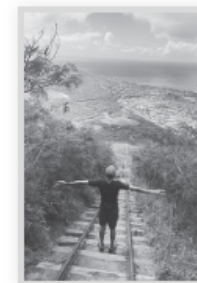
Bernard Surial, MD* , Catrina Mugglin, MD, MSc* , Alexandra Calmy, MD, PhD, ... [See More](#) 

[FIGURES](#)

[REFERENCES](#)

[RELATED](#)

[DETAILS](#)



June 2021 • Volume 174, Issue 6

Page: 758-767

History:

Published: 16 March 2021

Results:

4375 individuals were included, with follow-up between 1 January 2016 and 31 July 2019. Median age was 50 years (interquartile range, 43 to 56 years), 25.9% were female, and 51.7% had a normal body mass index (BMI); 3484 (79.6%) switched to TAF and 891 (20.4%) continued TDF. After 18 months, switching to TAF was associated with an adjusted mean weight increase of 1.7 kg (95% CI, 1.5 to 2.0 kg), compared with 0.7 kg (CI, 0.4 to 1.0 kg) with the continued use of TDF (between-group difference, 1.1 kg [CI, 0.7 to 1.4 kg]). Among individuals with a normal BMI, 13.8% who switched to TAF became overweight/obese, compared with 8.4% of those continuing TDF (difference, 5.4 percentage points [CI, 2.1 to 8.8 percentage points]).

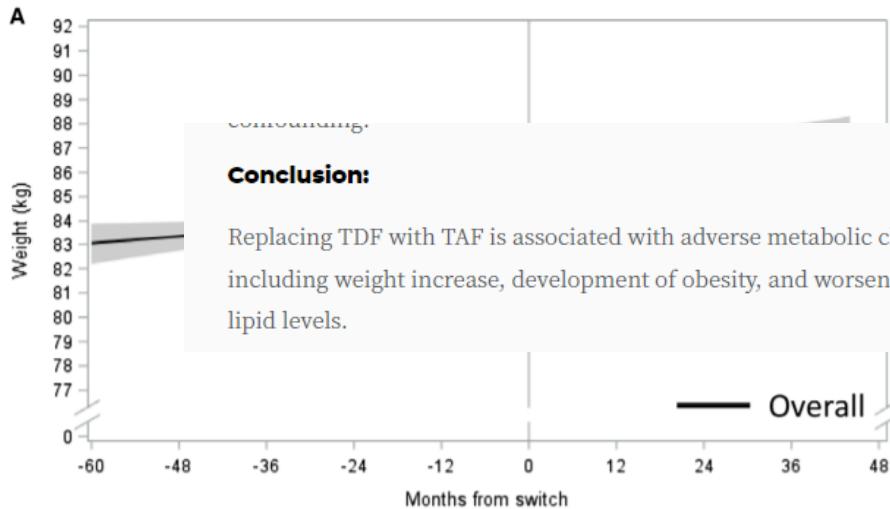
Switching to TAF led to increases in adjusted mean total cholesterol (0.25 mmol/L [9.5 mg/dL]), high-density lipoprotein cholesterol (0.05 mmol/L [1.9 mg/dL]), low-density lipoprotein cholesterol (0.12 mmol/L [4.7 mg/dL]), and triglyceride (0.18 mmol/L [16.1 mg/dL]) levels after 18 months.

Conclusion:

Replacing TDF with TAF is associated with adverse metabolic changes, including weight increase, development of obesity, and worsening serum lipid levels.



TDF'nin TAF'a değiştirilmesi belirgin kilo alımı ile ilişkilidir



ing from 1.80 to 4.47 kg/year

Potential Benefits of Switching Liver Transplant Recipients to Tenofovir Alafenamide Prophylaxis



Pimsiri Sripongpan,^{*‡} Ajitha Mannalithara,^{*} Paul Y. Kwo,^{*} and W. Ray Kim^{*}

^{*}Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; and [‡]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand

Tenofovir alafenamide (TAF) is the latest agent approved for chronic hepatitis B virus (HBV) treatment. In its registration trials, TAF demonstrated better renal safety and improvement in alanine aminotransferase (ALT) activities compared with tenofovir disoproxil fumarate (TDF).^{1–3} However, data are scarce regarding these outcomes in liver transplantation (LTx) recipients.⁴ In this study, we determine effects of switching from other antivirals to TAF on ALT and renal function in LTx recipients.

Methods

By using an institutional electronic registry, we identified patients who were prescribed TAF. We then applied the study eligibility criteria: (1) adults (≥ 18 years) who underwent LTx for HBV-related causes and received other antiviral agent(s) for >48 weeks before TAF, (2) receipt of TAF for ≥ 48 weeks with the switch occurring between November 2016 and 2017, and (3) no concomitant human immunodeficiency virus or hepatitis C virus human immunodeficiency virus infection.

Medical records were reviewed to verify eligibility and extract demographic and laboratory data, including TAF administration confirmation. Outcome variables including ALT and creatinine were collected at TAF initiation and at 48 weeks post-switch, allowing a window of 12 weeks for latter timeframe. The ALT normal range was according to the American Association for the Study of Liver Disease guidance.⁵ Glomerular filtration rates (GFRs) were estimated by CKD-EPI formula (eGFR_{CKD-EPI}).

Before the switch, all patients were taking TDF, including 2 patients who also received entecavir (ETV). The mean duration of antiviral therapy before TAF was 4.1 ± 2.5 years. After switching, all TDF monotherapy patients were converted to TAF monotherapy. Of the remaining 2 patients, one was switched to TAF monotherapy immediately, whereas the other received TAF + ETV for another 9 months, when ETV was discontinued. Thus, eventually all ended up on TAF alone.

The mean ALT before switching to TAF was 41.2 U/L, with 54% being outside the normal range. At week 48 after switch, there was an overall reduction in ALT (median change, -6 U/L) compared with baseline ($P = .04$), resulting in the proportion with normal ALT increasing to 81%. Serum HBV DNA was undetectable in all patients throughout before and after the switch. Body mass indices (BMIs) did not change during the 48 weeks (median change, $+0.49$ kg/m²; $P = .4$).

A calcineurin inhibitor was administered (tacrolimus in all patients) during the study period. Blood levels of tacrolimus did not change significantly before and after switching (mean level, 6.23 ± 2.91 and 5.65 ± 2.69 ng/mL for before and after switch, respectively ($P = .43$, paired t test). The mean eGFR_{CKD-EPI} was 63.9 ± 16.5 mL/min/1.73 m² at switch. At week 48, 73% had improvement in renal function. The median eGFR_{CKD-EPI} change was $+2.5$ mL/min/1.73 m², which tended to be larger than the negligible change in eGFR_{CKD-EPI} during the 48-week period preceding the switch ($+0.29$ mL/min/1.73 m²), but not statistically significant ($P = .2$).

Potential Benefits of Switching Liver Transplant Recipients to Tenofovir Alafenamide Prophylaxis



Pimsiri Sripongpun,^{*,‡} Ajitha Mannalithara,^{*} Paul Y. Kwo,^{*} and W. Ray Kim^{*}

^{*}Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; and [‡]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand

in ALT while maintaining antiviral efficacy, similar to what was reported in non-LTx patients in the TAF registration trials.⁶ It also replicated, albeit non-significantly, improvement of renal function observed in non-LTx patients switching from TDF to TAF.

The mechanism by which TAF lowers serum ALT remains unknown^{1–3,7}; there is no evidence that TAF suppresses HBV replication better or has any impact on hepatic steatosis compared with TDF. Similarly, in our analysis, HBV DNA remained suppressed in all patients, and their BMIs did not decrease. Although serum ALT may affect graft outcomes after LTx, whether the modest ALT reduction seen in our patients would translate to appreciable improvement in long-term outcomes remains to be determined.

For renal safety, the magnitude of improvement in eGFR_{CKD-EPI} in our patients was similar to that in previous trials in non-LTx⁶ and LTx patients.⁸ If TAF is indeed able

to improve GFR in patients receiving calcineurin inhibitor for years after LTx, it would be practice-changing, because chronic kidney disease remains an important sequela after LTx,⁴ adversely affecting long-term outcomes.

In summary, in our LTx recipients, switching from TDF to TAF for HBV prophylaxis led to significant reduction in ALT and a trend toward improvement in renal function. These data suggest that in LTx recipients in whom preservation of liver and renal function is critical, TAF is an important component in optimizing their long-term outcomes.

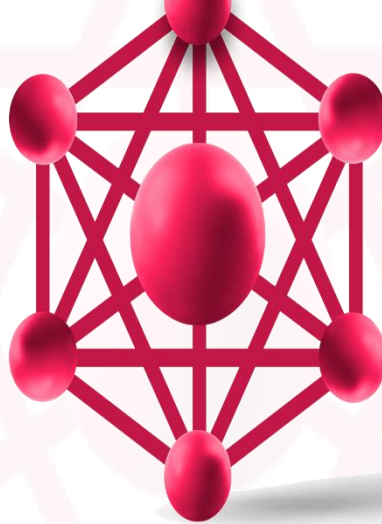
References

1. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185–195.



REAL-Life Efficacy and **Tolerability** of Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) in special groups of Hepatitis B patients: An Investigator-sponsored Clinical Trial Study:

REALITY



REALITY



**TURKISH ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF THE LIVER**

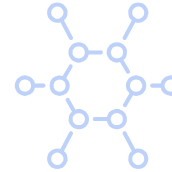
Real Life Efficacy and Tolerability of Tenofovir alafenamide fumarate in liver transplant recipients: A Multicenter Study

- Suna Yapalı¹
- Hale Gökcan²
- Murat Harputluoğlu³
- Zeynep Melekoğlu Ellik²
- Mesut Akarsu⁴
- Serdar Durak⁵
- Pınar Gökçen⁶
- Haydar Adanır⁷
- Derya Arı⁸
- Shahin Mehdiyev⁹
- Sezgin Vatansver¹⁰
- Fatih Güzelbulut¹¹
- Tufan Teker¹²
- Hüseyin Alkım¹³
- Yılmaz Bilgiç³
- Mehmet Arslan⁵
- Kamil Özdiil⁶
- Elif Sitre Koç¹
- Diğdem Özer Etik¹⁴
- Emre Yıldırım¹⁵
- Yasemin Balaban¹⁶
- Feyza Gündüz⁹
- Murat Kıyıcı¹²
- Meral Akdoğan Kayhan⁸
- Sedat Boyacıoğlu¹⁴
- Nergis Ekmen¹⁷
- Nurdan Tözün¹
- Halis Şimşek¹⁶
- Şebnem Gürsoy¹⁸
- Dinç Dinçer⁷
- Ramazan İdilman²



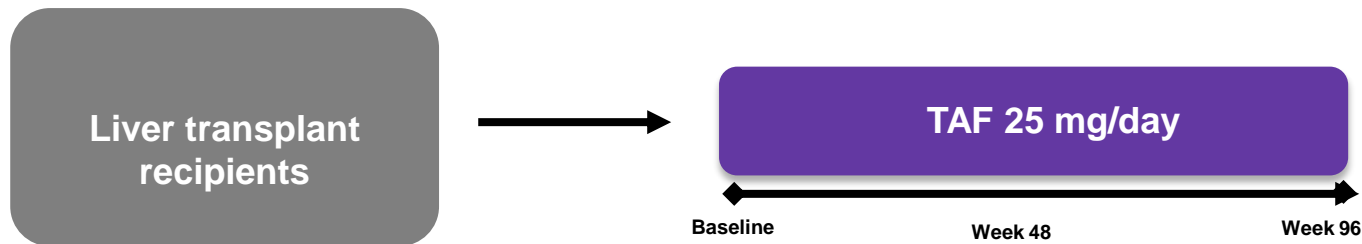
**REAL-Life Efficacy and Tolerability of Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) in special groups of Hepatitis B patients:
An Investigator-sponsored Clinical Trial Study: REALITY (IN-TR-320-5948)**

1 Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 4 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 5 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, 6 SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 7 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, 8 Ankara Şehir Hastanesi, 9 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 10 Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 11 SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 12 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 13 SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 14 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, 15 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 16 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 17 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 18 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 18 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi



TASL Viral Hepatitis Special Interest Group

Study Design



- Primary outcome
 - Virologic and biochemical response at week 96
 - Safety of TAF at week 96
 - Renal functions (creatinine, change in eGFR, proteinuria, change in phosphorus levels)
 - Change in lipid profile
 - Adverse events

Definitions:

Biochemical response: ALT <ULN of 40 IU/mL

Virologic response: HBV DNA undetectable (<LLD)

Results

**Liver transplant (LT) recipients
(n=196)**

Posttransplant follow-up duration on TAF treatment,
median 11.6 (6-60) months

**LT recipients who had at least 24
weeks of follow-up,
(n=108)**

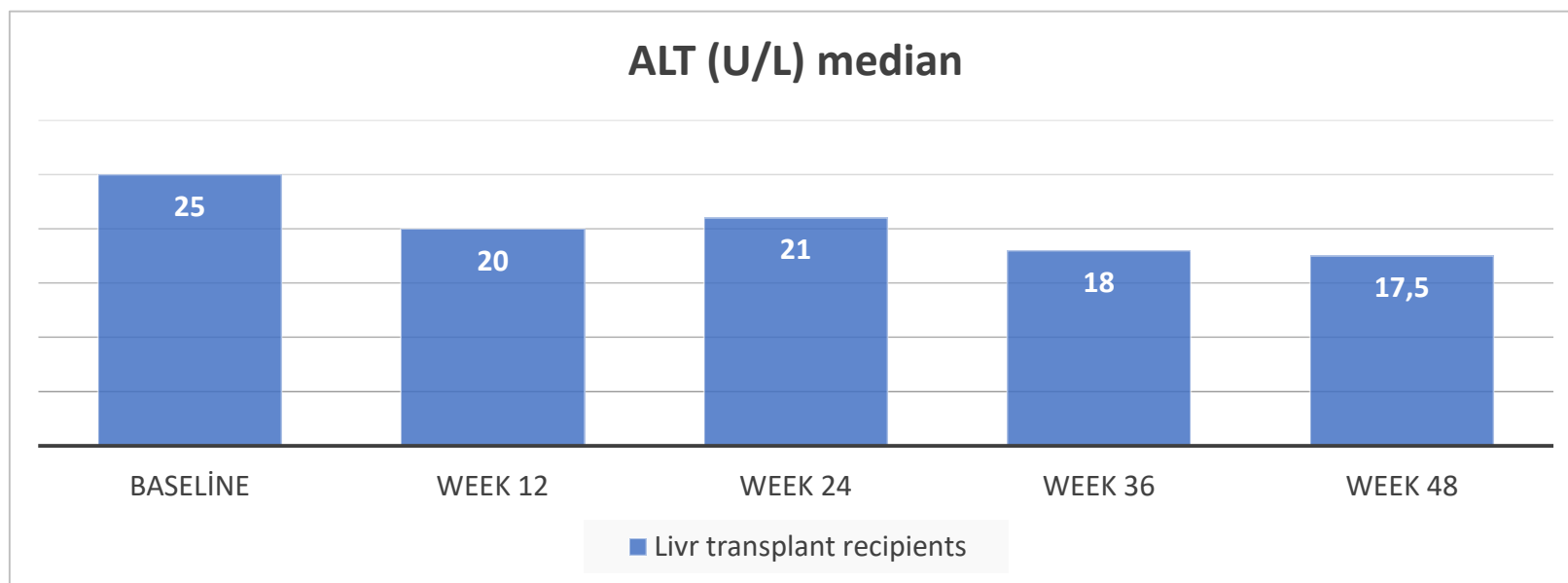
Baseline Demographics and Clinical Characteristics

Demographics	LT recipients n = 108
Age, mean±SD	58±10
Male, (%)	74
Post-transplant period up to TAF initiation	24.5 months (0-252)
Immunosuppressive medications	
Tacrolimus-based treatment, %	79.6
Everolimus-based treatment, %	38
Antiviral naïve, n (%)	17 (15.7)
Antiviral treatment experienced, n (%)	91 (79.2)
LAM	19 (17.6)
ETV	15 (13.9)
TDV	56 (51.9)
Co-morbidity	
Hypertension, %	41.7
Chronic renal failure, %	13
Osteoporosis, %	10
Coronary artery disease, %	17.6
Diabetes mellitus, %	34.3

Baseline labs at TAF initiation

Baseline biochemical parameters	Liver transplant recipients n = 108
ALT (IU/L), median, (IQR)	25 (5-322)
AST (IU/L), median, (IQR)	23 (18-351)
Albumin (g/dl), mean±SD	3.7±0.6
Platelet (x103 μ L) median, (IQR)	185 (35-743)
Creatinine (mg/dl), median, (IQR)	1.01 (0.55-5.6)
Phosphorus (mg/dl), median, (IQR)	3.2 (1.2-4.7)
Cholesterol (mg/dl), mean±SD	176±40
LDL (mg/dl), median, (IQR)	104 (20-180)
HDL (mg/dl), median, (IQR)	40 (27-70)
Triglyceride(mg/dl), median, (IQR)	125 (49-386)
Proteinuria(mg/dl), median, (IQR)	36 (0-1000)

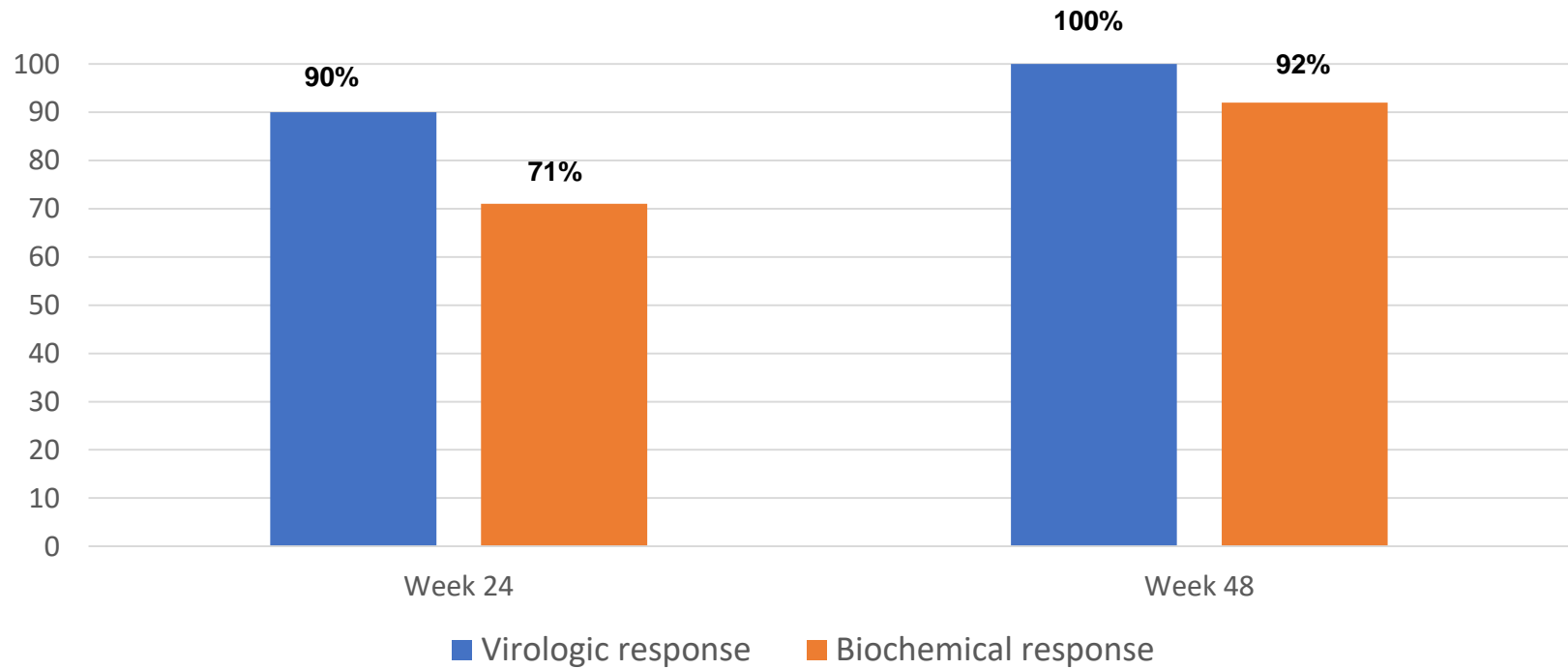
ALT normalization



From baseline to the last follow-up, improvement in ALT at every 24 weeks compared by linear mixed model was significant; -3.226 IU/ml [95% CI: $(-5.62) - (-0.84)$; $p=0.009$]

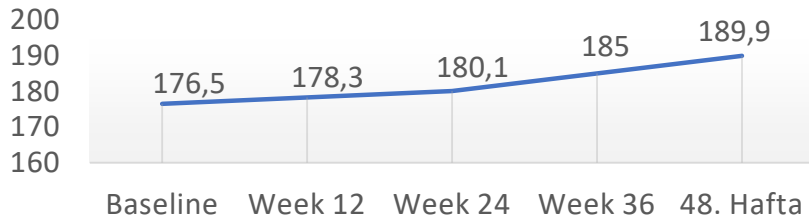
Virologic and Biochemical Response

Among 38 (64.8%) patients in whom baseline ALT >40 U/L

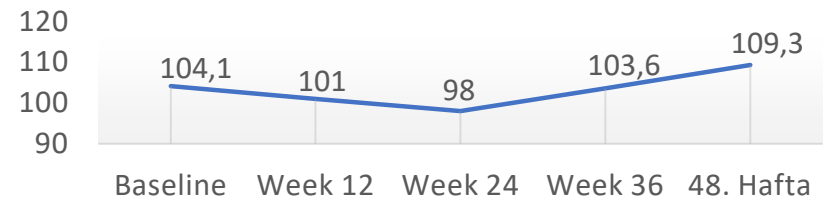


Results

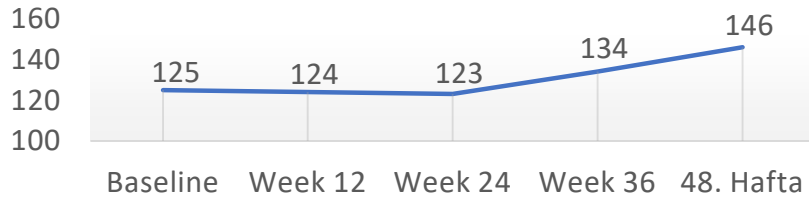
cholesterol (mg/dl) $P=0.13$



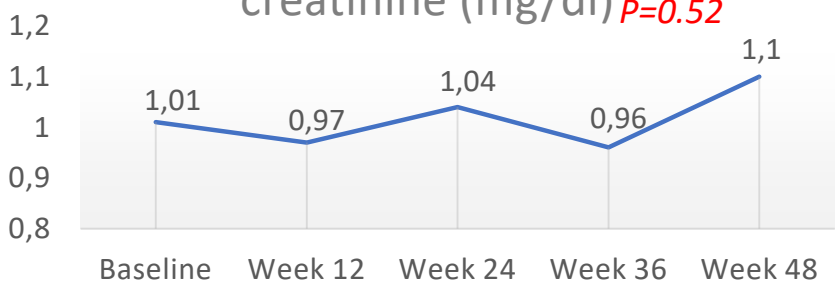
LDL (mg/dl) $P=0.75$



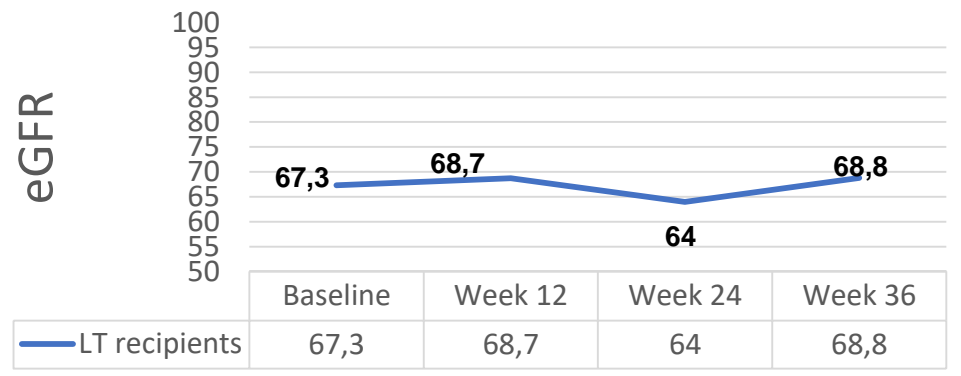
TG (mg/dl) $P=0.75$



creatinine (mg/dl) *P=0.52*



Liver transplant recipients



Antiviral seęimindeki durum



Tellioęulları



Seferoęulları

Sonuç

- Karaciğer transplant alıcılarının uzun dönemde yaşam süresini belirleyen
 - metabolik problemler
 - kardiyovasküler olaylar
 - Malignite
- Herhangi bir tedavi seçiminde yan etki ve etki profilini gözönünde bulundurmalı
 - Nefrotoksisite
 - Lipid profili
 - Kan şekeri
 - Osteoporoz...
- HBV nüksünü önlemede genel kanı
 - HBIG+oral antiviral tedavi (entecavir, TDF, TAF)
- Oral antiviral ajan seçimi hastanın eşlik eden yandaş hastalıklarına göre bireyselleştirilmelidir