



Nierentransplantation beim Hepatitis B/C oder HIV positiven Patienten

Prof. Dr. med. Bernd Krüger

V. Medizinische Klinik (Nephrologie, Hypertensiologie, Endokrinologie,
Diabetologie, Rheumatologie) & Transplantationszentrum

Universitätsmedizin Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Agenda

- Hepatitis C
- Hepatitis B
- HIV
 - Epidemiologie
 - Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
 - Therapieoptionen

Agenda

■ Hepatitis C

- Epidemiologie
- HCV – Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- HCV – Therapieoptionen

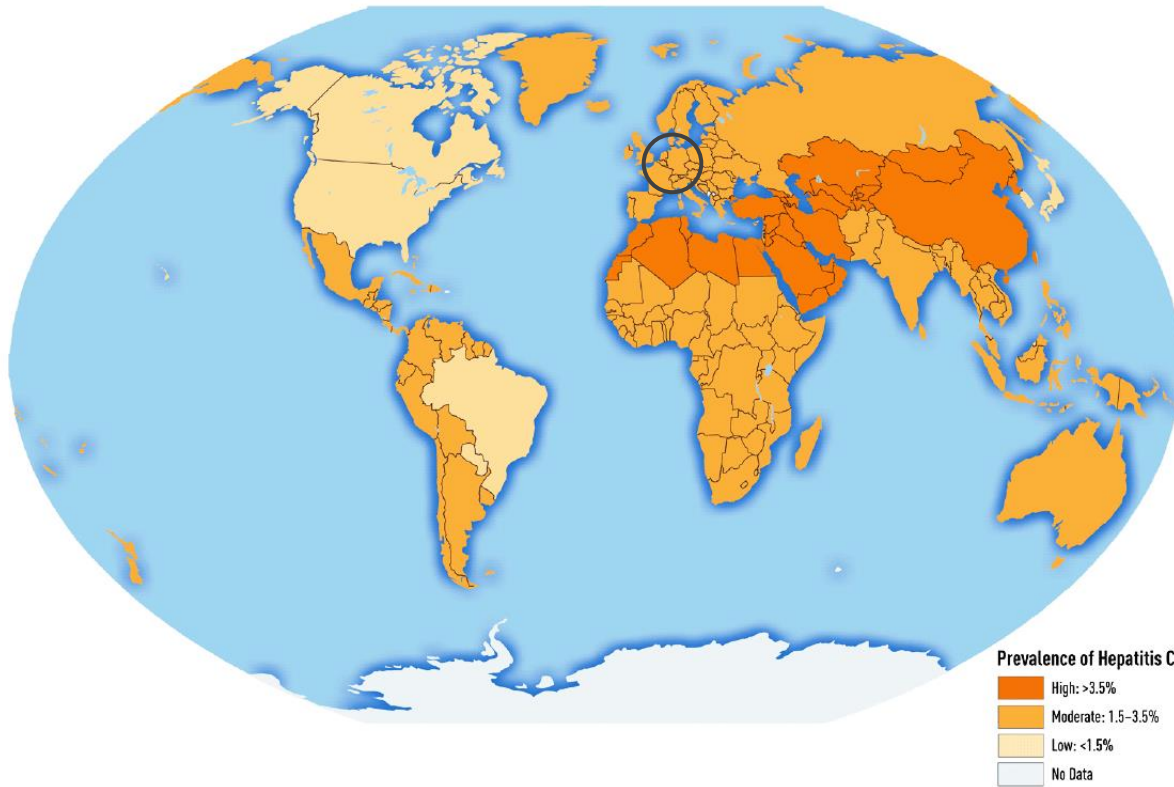
Agenda

■ Hepatitis C

- Epidemiologie
- HCV – Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- HCV – Therapieoptionen

Hepatitis C – Epidemiologie

- Prävalenz



weltweit ca. 130–170 Mio. chronisch mit HCV infiziert (2-3% der Bev.)

jährlich ca. 3–4 Mio. Neuinfektionen

in **Europa** ca. 2-5 Mio. HCV-positiv

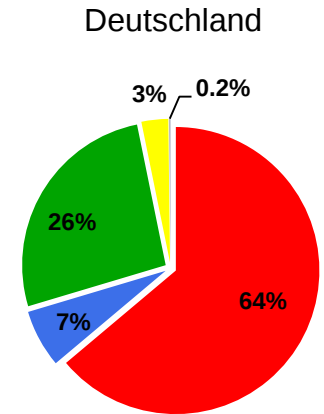
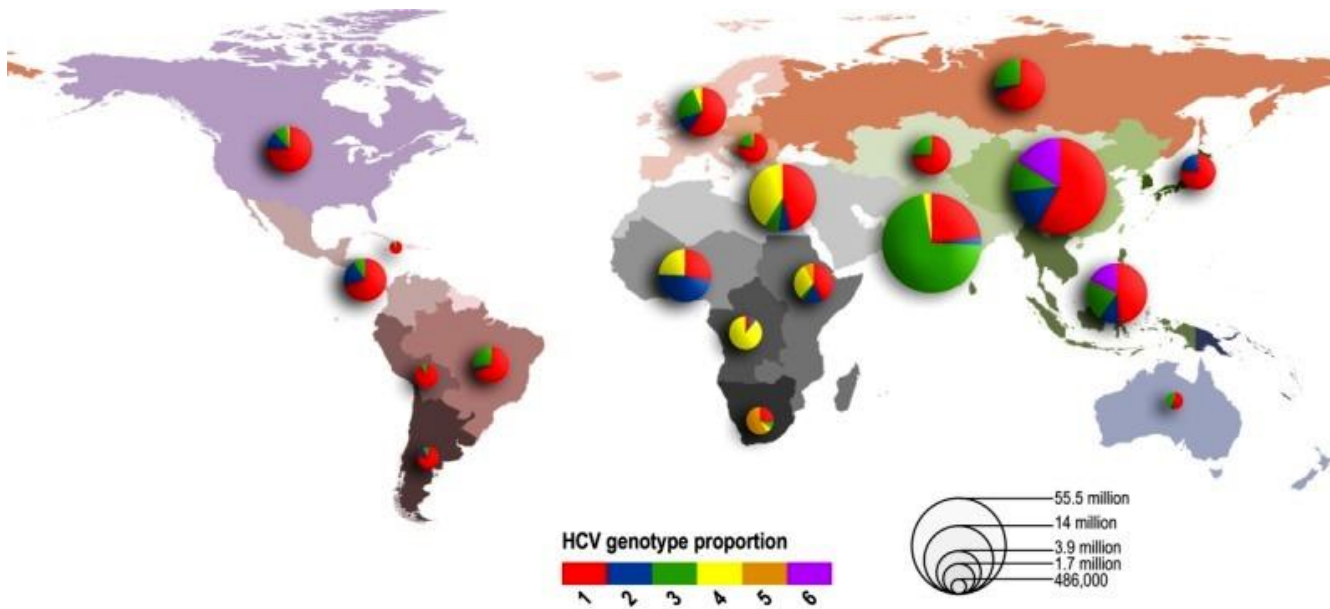
Risikopopulationen

- i. v.-Drogenabusus
(bis zu 90% pos. nach mehr-jährigem Abusus)
- (Dialysepatienten)
- Blut/Blutprodukte ohne Testung auf HCV
- Prävalenz in Deutschland
ca. 2.4 % (CI: 2.0 - 2.8)

CDC website: modified from Mohd Hanafiah Ket al. Hepatology 2013; 57:1333–1342

Hepatitis C – Epidemiologie

- Genotypen



Messina JP et al. Hepatology 2015; 61: 77-87
Hüppe D et al. Z Gastroenterol 2008; 46: 34-44

Hepatitis C – Epidemiologie

- Prävalenz an Dialyse

- mittlere Prävalenz (DOPPS 1998-2001) 13.5% (2.6%-22.9%)
 - Mittel-/Nordeuropa < 5%
 - Südeuropa/USA ca. 10%
 - Entwicklungsländer ca. 10%-70%
- multizentrische Studie in Frankreich (2010)
 - Prävalenz 7.7%
 - Inzidenz 0.05%/Jahr
- Prävalenz/Inzidenz über die letzten Jahre rückläufig
 - aktuell nosokomiale Infektion häufigste Ursache

Fissell R. et al. Kidney Int 2004; 65: 2335-2342
Fabrizi F. et al., ISRN Nephrology 2013, Article ID 159760
Sauné K et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2309-2315



Agenda

■ Hepatitis C

- Epidemiologie
- HCV – Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- HCV – Therapieoptionen

Agenda

■ Hepatitis C

- Epidemiologie
- HCV – Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- HCV – Therapieoptionen

Hepatitis C – Fragen

- Transplantation möglich - nötig?
- Therapie
 - Ja oder Nein?
 - Während Dialyse oder nach Transplantation?

Hepatitis C – Vergleich Dialyse vs. Transplant

■ Metaanalyse von 9 Studien, Ingsathit et al. 2013

Author and year	Setting	Study design	Years of follow-up	Group	Number	Age, mean (SD)	Sex, n (%) male
Knoll 1997 (15)	USA	Retrospective	4	HCV/W	25	43 (11)	13 (52)
				HCV/KT	33	40 (10)	27 (82)
Pereira 1998 (10)	USA	Retrospective	6	HCV/W	112	NA	NA
				HCV/KT	111	NA	NA
Huo 2001 (14)	Taiwan	Retrospective	14	HCV/W	52	53 (17)	35 (67)
				HCV/KT	30	37 (15)	13 (43)
Sezer 2004 (17)	Turkey	Retrospective	5	HCV/W	30	38.9 (15)	18 (60)
				HCV/KT	22	33.4 (9.8)	14 (63.64)
Bloom 2005 (16)	USA	Retrospective	10	HCV/W	177	47.4 (0.7)	108 (61)
				HCV/KT	138	NA	78 (56.52)
Maluf 2007 (18)	USA	Prospective	5	HCV/W	52	NA	NA
				HCV/KT	43	46.9	35 (81.40)
Lezaic 2008 (19)	Serbia	Retrospective	15	HCV/W	83	54.6 (15.2)	40 (48.19)
				HCV/KT	39	36.2 (10.5)	27 (69.23)
Scott 2010 (20)	Australia	Retrospective	12	HCV/W	362	51.96	244 (67.4)
				HCV/KT	140	43	101 (72.1)
Roth 2011 (21)	USA	Retrospective	20	HCV/W	175	47.6 (12.76)	121 (69.1)
				HCV/KT	110	48 (12.74)	75 (68.2)

HCV, hepatitis C infection; KT, kidney transplantation; NA, not available; W, waiting list.

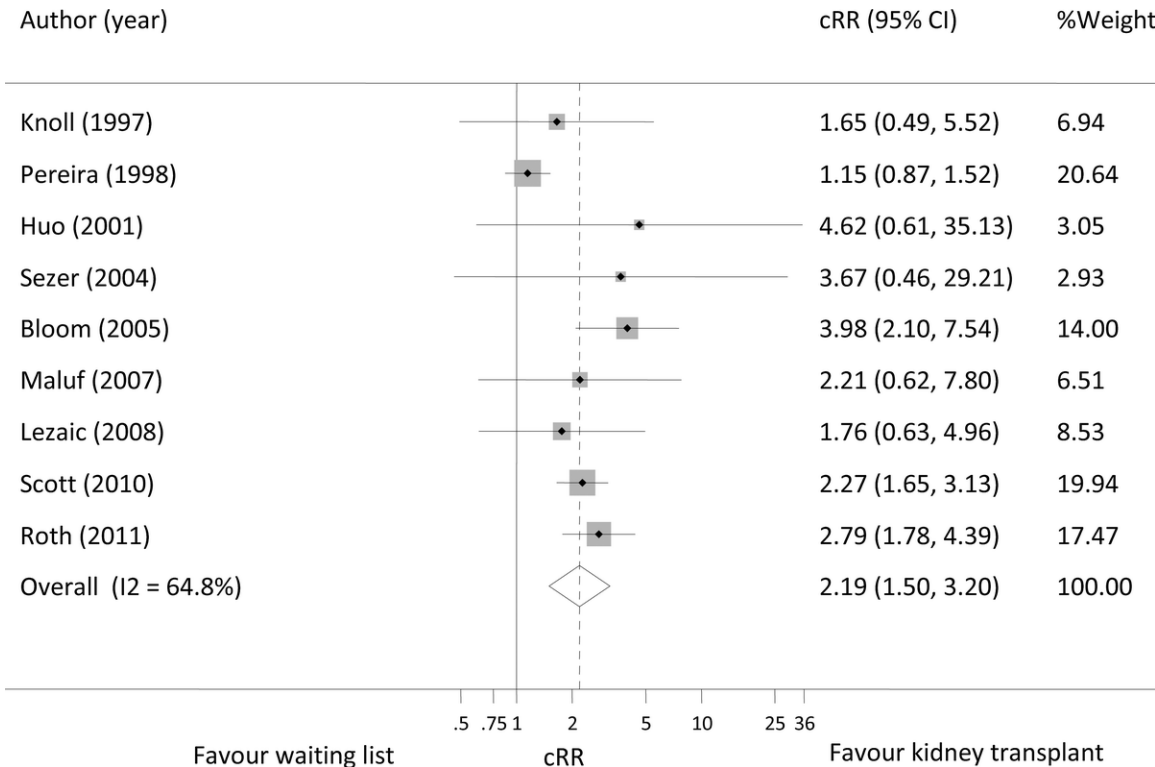
$\Sigma=1734$

Ingsathit A. et al. Transplantation 2013; 15: 943-948



Hepatitis C – Vergleich Dialyse vs. Transplant

■ Metaanalyse von 9 Studien, Ingsathit et al. 2013

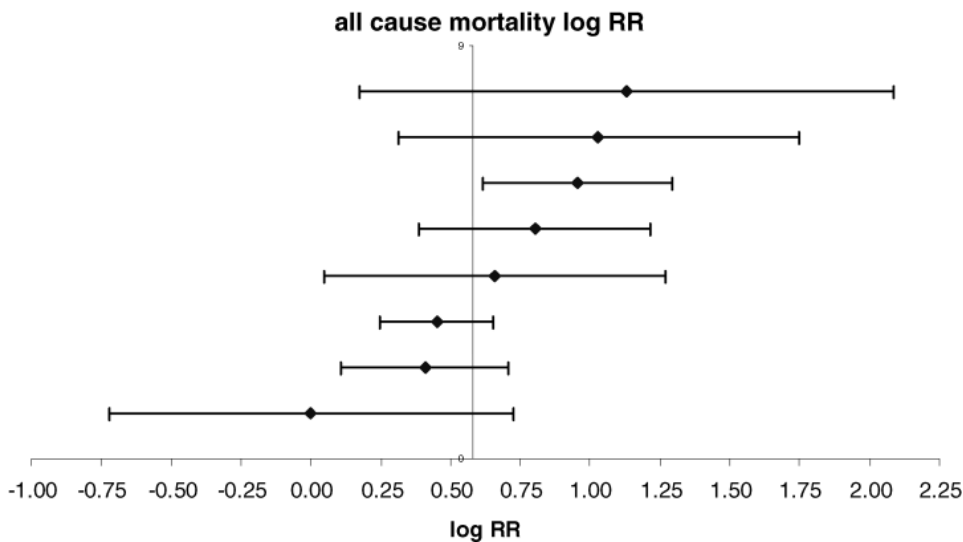


1734 Patienten
 Tod nach 5 Jahren
 RR 2.19 (1.50–3.20),
 p=0.004

Ingsathit A. et al. Transplantation 2013; 15: 943-948

Hepatitis C – Status und Überleben nach Transplant

- Metaanalyse (8 Studien, n=6365), Fabrizi et al.



adjusted death rate 1.79 (1.57-2.03)

häufigste Todesursachen

- Infektionen
- Lebererkrankungen
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Post-transplant Diabetes mellitus
- Malignome

Table 5: Death rate and graft loss over follow-up

Authors	Anti-HCV positive Death	Graft loss	Anti-HCV negative Death	Graft loss
Pereira B.J.G. et al. (study 1)	37.9% (11/29)	58.6% (17/29)	36.1% (26/72)*	57.5% (42/73) [†]
Pereira B.J.G. et al. (study 2)	40.9% (9/22)	54.5% (12/22)	20.5% (16/78)*	43% (34/79) [†]
Legendre Ch. et al.	13.4% (15/112)	n.a.	4.9% (19/387)**	n.a.
Gentil M.A. et al.	15.3% (13/85)	36.5% (31/85)	4.7% (11/235)***	17.9% (42/235) ^{††}
Lee W.C. et al.	20.5% (31/151)	n.a.	14.1% (46/326)*	n.a.
Breitenfeld M.K. et al.	29.2% (38/130)	51.5% (67/130)	20.6% (164/797)****	40.6% (324/797) ^{†††}
Bruchfeld A. et al.	56.9% (29/51)	74.5% (38/51)	32.7% (170/520)****	47.7% (248/520) ^{††††}
Morales J.A. et al.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. = not available.

Anti-HCV positive versus anti-HCV negative patients; *n.s., **p = 0.01, ***p = 0.003, ****p = 0.001.

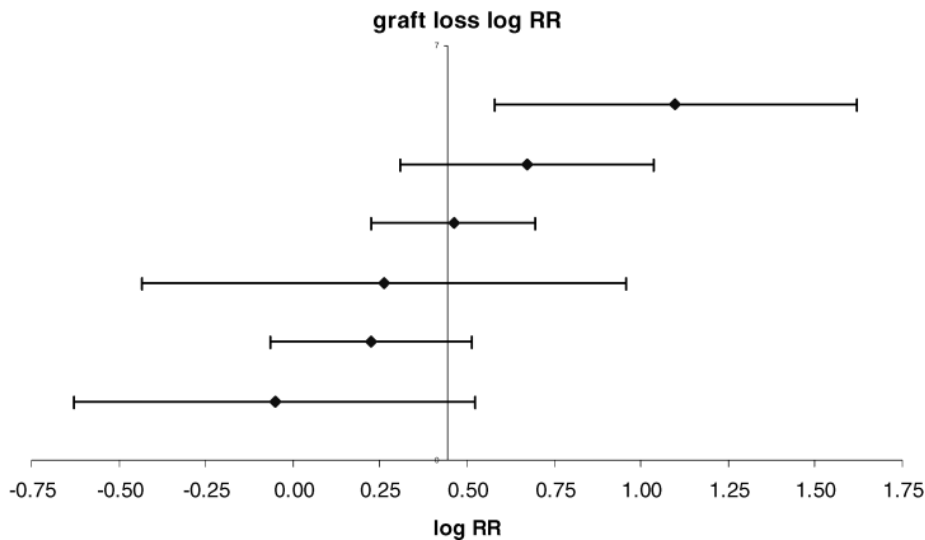
Anti-HCV positive versus anti-HCV negative patients; [†]n.s., ^{††}p = 0.001, ^{†††}p = 0.025, ^{††††}p = 0.0001.

Fabrizi F. et al. Am J Transplant 2005; 5: 1452-1461



Hepatitis C – Status und Überleben nach Transplant

- Metaanalyse (8 Studien, n=6365), Fabrizi et al.



adjusted graft loss rate 1.56 (1.35-1.80)

häufigste Ursachen für graft loss

- akute Rejektionen
- HCV-induzierte GN

Table 5: Death rate and graft loss over follow-up

Authors	Anti-HCV positive Death	Graft loss	Anti-HCV negative Death	Graft loss
Pereira B.J.G. et al. (study 1)	37.9% (11/29)	58.6% (17/29)	36.1% (26/72)*	57.5% (42/73) [†]
Pereira B.J.G. et al. (study 2)	40.9% (9/22)	54.5% (12/22)	20.5% (16/78)*	43% (34/79) [†]
Legendre Ch. et al.	13.4% (15/112)	n.a.	4.9% (19/387)**	n.a.
Gentil M.A. et al.	15.3% (13/85)	36.5% (31/85)	4.7% (11/235)***	17.9% (42/235) ^{††}
Lee W.C. et al.	20.5% (31/151)	n.a.	14.1% (46/326)*	n.a.
Breitenfeld M.K. et al.	29.2% (38/130)	51.5% (67/130)	20.6% (164/797)****	40.6% (324/797) ^{†††}
Bruchfeld A. et al.	56.9% (29/51)	74.5% (38/51)	32.7% (170/520)****	47.7% (248/520) ^{††††}
Morales J.A. et al.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

n.a. = not available.

Anti-HCV positive versus anti-HCV negative patients; *n.s., **p = 0.01, ***p = 0.003, ****p = 0.001.

Anti-HCV positive versus anti-HCV negative patients; [†]n.s., ^{††}p = 0.001, ^{†††}p = 0.025, ^{††††}p = 0.0001.

Fabrizi F. et al. Am J Transplant 2005; 5: 1452-1461

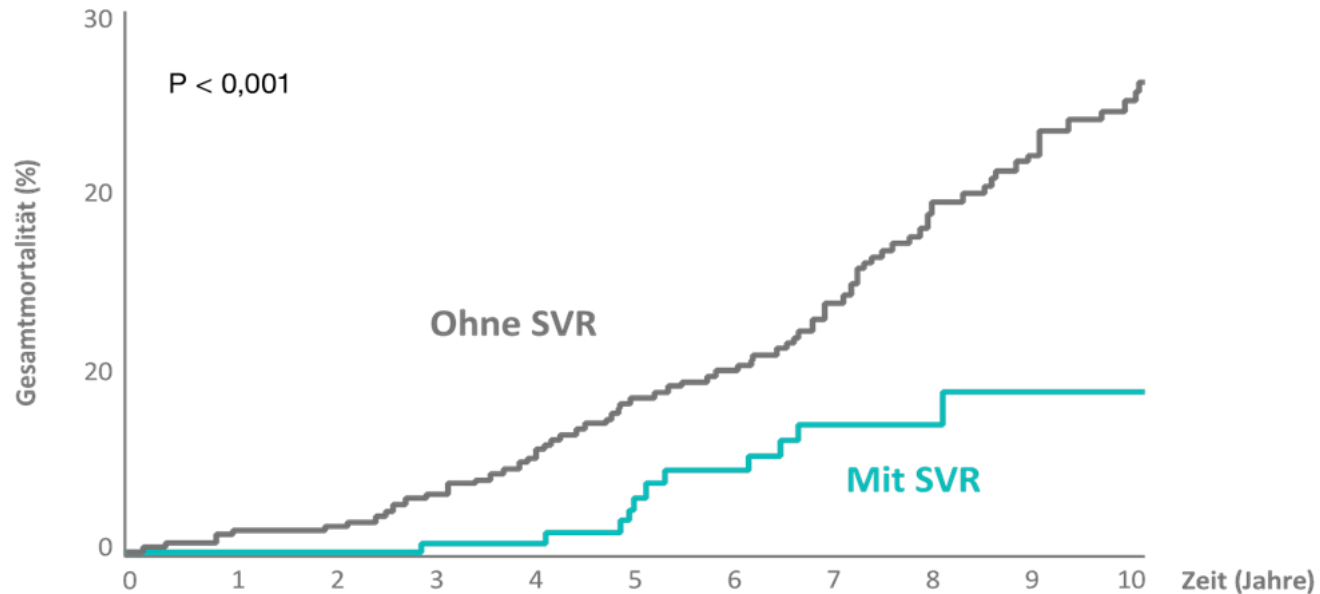


Hepatitis C – Fragen

- Transplantation möglich - nötig?
- Therapie
 - Ja oder Nein?
 - Während Dialyse oder nach Transplantation?

Hepatitis C – Therapie ja oder nein?

- Gesamtmortalität abhängig von der SVR



Risikopatienten

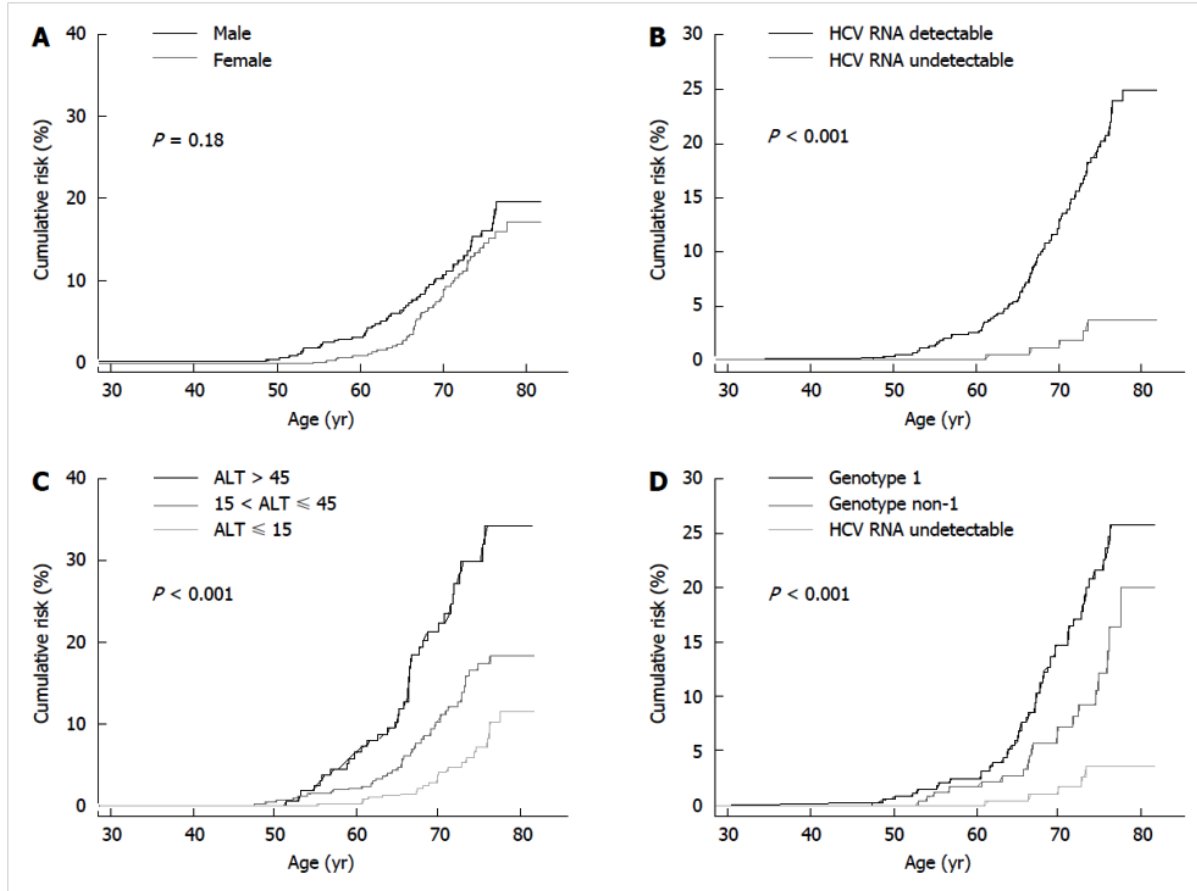
Ohne SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
Mit SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28

van der Meer et al. JAMA 2012; 308:2584-2593



Hepatitis C – Therapie ja oder nein?

- Risiko Leberzirrhose



Lee et al. World J Gastroenterol 2014; 28:9270-9280



Hepatitis C – Fragen

- Transplantation möglich - nötig?
- Therapie
 - Ja oder Nein?
 - Während Dialyse oder nach Transplantation?

Hepatitis C – bisherige Therapien

- an Dialyse

■ Metaanalyse Fabrizi et al.

Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis

Source	Suleymanlar	Gursoy	Urbanek	Al-Harbi	Engel	Rocha	Liu	Ferreira
Year	1998	2001	2004	2005	2007	2007	2010	2011
Country	Turkey	Turkey	Czech Republic	Saudi Arabia	Brazil	Brazil	Taiwan	Brazil
Pts, n	3	36	18	9	10	23	35	26
Age, years	51 ± 5	35 ± 11.5 / 41.3 ± 12*	46.6 ± 11.3	39 ± 3	NA	42 ± 12	46.1 ± 8.7	47 (25–67)
Men, n	1 (33%)	26 (53%)	11 (61%)	5 (55%)	NA	11 (48%)	23 (65.7%)	20 (54%)
Study design	RC	CCT	RC	CCT	RC	RC	CCT	RC
Time on HD, month	31.3 ± 16	9.8 ± 9 / 12.3 ± 18*	NA	NA	NA	12 (1–108)	64.8 ± 25	NA
Genotype 1, n	NA	25 (51%)	14 (78%)	NA	NA	10 (59%)	24 (68.6%)	12 (57%)
Genotypes 2–3, n	NA	5 (10%)	9 (33.3%)	NA	NA	5 (29%)	10 (28.6%)	NA
Time from diagnosis to treatment onset	NA	3 weeks (2–4) / 2 weeks (1.5–4.5)*	NA	NA	6.9 ± 3.5 month	7 ± 3 month	16 weeks	24 weeks (2–135)
Antiviral agent	IFN α-2a	IFN α-2b	IFNα2b	IFN α	PegIFNα2b	IFN α	PegIFNα2a	Standard IFN (n = 18) PegIFN (n = 2)
IFN schedule	4.5 MUI ×3/ week	3 MUI (n = 16) 6–10 MUI (n = 20) ×3/week	10 MUI/daily + 3 MUI ×3/week	3 MUI ×3/ week	1 mcg/ kg/week	3 MUI ×3/week (n = 16) 6 MUI ×3/week (n = 7)	135 mcg/week	NA
IFN duration	4 month	3 month	3 + 12 weeks	3 month	24 weeks	12 month (n = 16) 6 month (n = 7)	24 weeks	48 weeks

Σ=173

CCT, controlled clinical trial; NA, not available; RC, retrospective cohort.

All percentages represent the proportion of the total study population.

*Values were expressed as SVR responders/ or not.

Fabrizi F. et al. J Viral Hepat 2012; 19: 784-791



Hepatitis C – bisherige Therapien

- an Dialyse

■ Metaanalyse Fabrizi et al.

Therapie mit Interferon Mono

Table 2 Outcomes of clinical studies Results have been calculated according to an intention-to-treat (ITT) analysis

Authors	SVR (%)	EVR (%)	SBR	EBR
Suleymanlar I., <i>et al.</i>	3 (100)	3 (100)	3 (100%)	NA
Gursoy M., <i>et al.</i>	19/49 (39)	30/49 (61)	31/49 (63%)	35/49 (71%)
Urbanek P., <i>et al.</i>	13/18 (72)	16/18 (89)	NA	NA
Al-Harbi A., <i>et al.</i>	6/9 (67)	6/9 (67)	NA	NA
Engel M., <i>et al.</i>	4/10 (40)	NA	NA	NA
Rocha C., <i>et al.</i>	10/23 (43)	16/23 (69)	NA	NA
Liu C.H., <i>et al.</i>	31/35 (89)	35/35 (100)	NA	NA
Ferreira A., <i>et al.</i>	14/26 (54)	NA	NA	NA

$\Sigma=100/173$ (58%)

Drop out Rate: 14/147 (9.5%)

SVR: sustained viral response (kein Nachweis einer HCV-RNA 6 Monate nach Therapie)

EVR: end-of-treatment virological response

SBR: sustained biochemical response

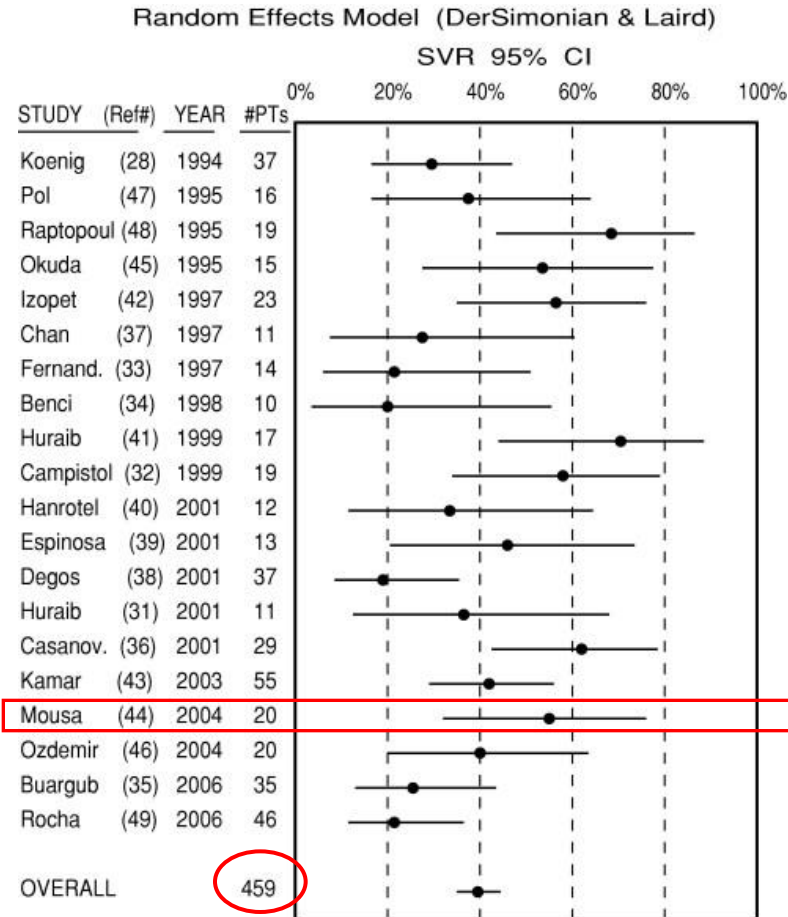
EBR: end-of-treatment biochemical response

Fabrizi et al. J Viral Hepat 2012; 19: 784-791



Hepatitis C – bisherige Therapien

- an Dialyse



SVR

41% (95% CI 33-49) (IFN)

37% (95% CI, 9-77) (PEG-IFN)

Therapieabbruch

26% (95% CI, 20-34) (IFN)

28% (95% CI, 12-53) (PEG-IFN)

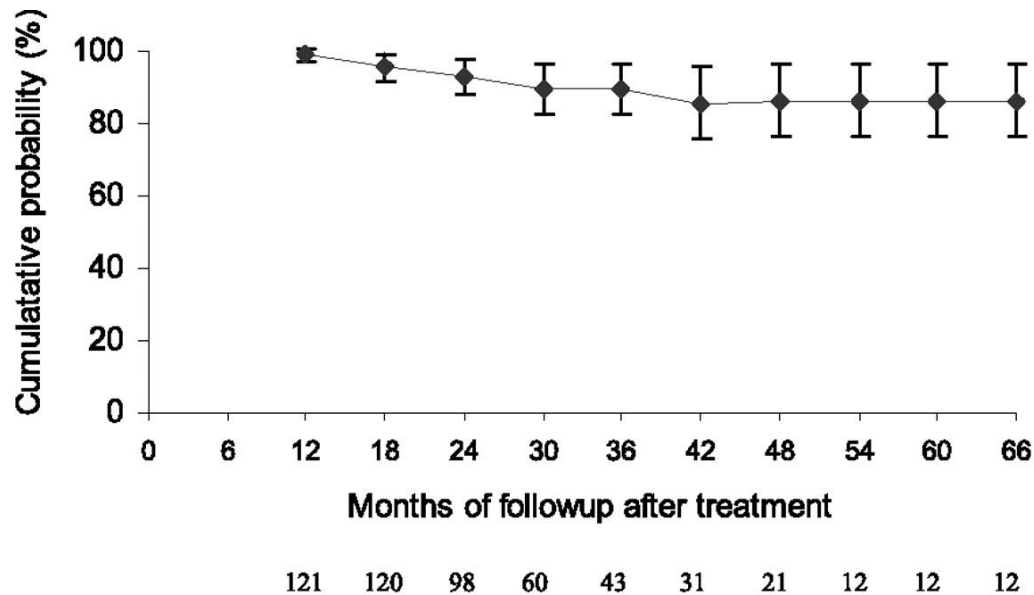
Duale Therapie mit Interferon und Ribavirin

Gordon C. et al. Am J Kid Dis 2008; 51: 263-277



Hepatitis C – Therapie an Dialyse

- Langzeiterfolg der antiviralen Therapie (Interferon Mono)
 - mittleres follow-up 18 Monate (1-78)
 - anhaltende HCV-RNA Negativität (SVR) 86-95% (follow-up 48 Monate)



Numbers at bottom of figure represent number of patients at risk at each time interval.

Gordon C E et al. CJASN 2011; 6: 2226-2234

Hepatitis C – Therapie nach Transplantation

- sehr schlechte Datenlage
 - Ribavirin mono ohne klare Effekte
 - mittlere SVR Rate unter Interferon ca. 12%
 - Organfunktionsverlust in ca. 1/3 der Fälle
 - häufig irreversible oder Steroid-resistente AR
 - hohe Rate an akuten Nierenversagen

Hilfe durch neue HCV Therapeutika?

Kim E. et al. Ann Hepatol 2011; 10: 5-14
Fabizi F. et al. Curr Opin Organ Transplant 2006; 11: 583-589



Hepatitis C – aktuelle Therapieoptionen (Auswahl)

Medikament	Mechanismus	Metabolismus
Simeprevir	NS3/4A Protease-Inhibitor	Biliär 91 % Renal < 1%
Sofusbuvir	NS5B	Renal 80 % Stuhl 14 %
Ledipasivir	NS5A	Stuhl 70% Renal < 1 %
Daclatasivir	NS5A	Stuhl 88 % Renal 7 %
(Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasivir/ Dasabuvir)	NS3/4A Protease-Inhibitor NS5A	Stuhl > 86 %

Hüsing A. et al. Int J Mol Sci 2015; 16: 18033-18053



Hepatitis C – aktuelle Therapieoptionen (Auswahl)

- aktuelle Interferon-freie Therapie (in den USA)

Regimen	genotypes	Dosage adjustment in CKD	Data in CKD or transplant	Ribavirin necessary
Simeprevir Sofosbuvir	1, 4	Sofosbuvir dosing for eGFR <30 not defined	No	No
Sofosbuvir Ribavirin	1-6	Sofosbuvir dosing for eGFR <30 not defined	Limited	Yes
Ledipasvir Sofosbuvir	1,4	Sofosbuvir dosing for eGFR <30 not defined	No	No
Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir Dasabuvir	1	No dosage adjustment	No	Yes

SVR: 60 - 100 % (ohne LZ)
(36) - 99 % (mit LZ)

David Del Bello et al. Kidney Int 2015; 88: 223-225

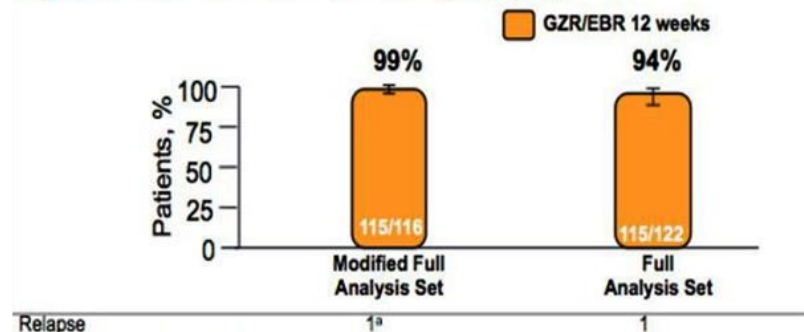


Hepatitis C – aktuelle Therapieoptionen bei CKD

■ C-SURFER

- Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir, Genotyp 1
- 116 Patienten mit CKD 4 oder 5 (76 Patienten an Dialyse)
- SVR12 bei 99 % mit guter Verträglichkeit (1 Relapse)

Figure 2. SVR12: immediate treatment group (ITG).



Zulassung für Februar 2016 erwartet

– wohl auch mit Zulassung für niereninsuffiziente Patienten (MSD)

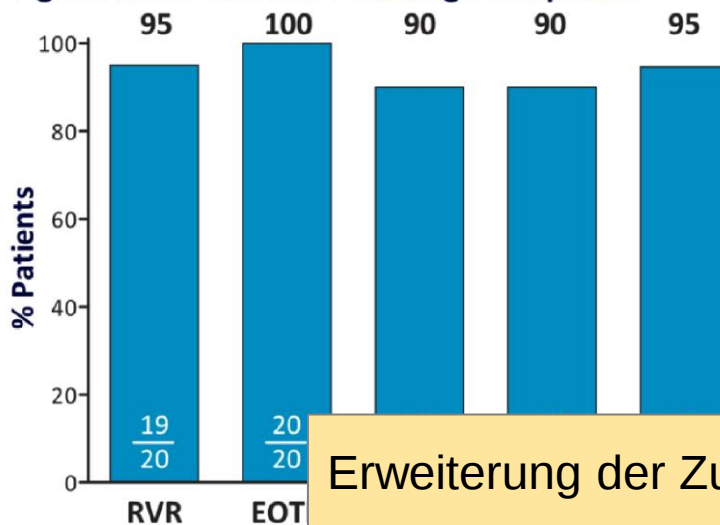
Roth D et al. Lancet 2015; 386: 1537-1545

Hepatitis C – aktuelle Therapieoptionen bei CKD

■ RUBY-I

- Kombinationstherapie aus Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir/ Dasabuvir mit / ohne Ribavirin, Genotyp 1a und 1b
- 20 Patienten with CKD 4 or 5 (14 Patienten an Dialyse)

Figure 1. ITT and mITT Virologic Response



mITT population defined as those with post-treatment week 4 SVR12, sustained virologic response at post-treatment week 12.

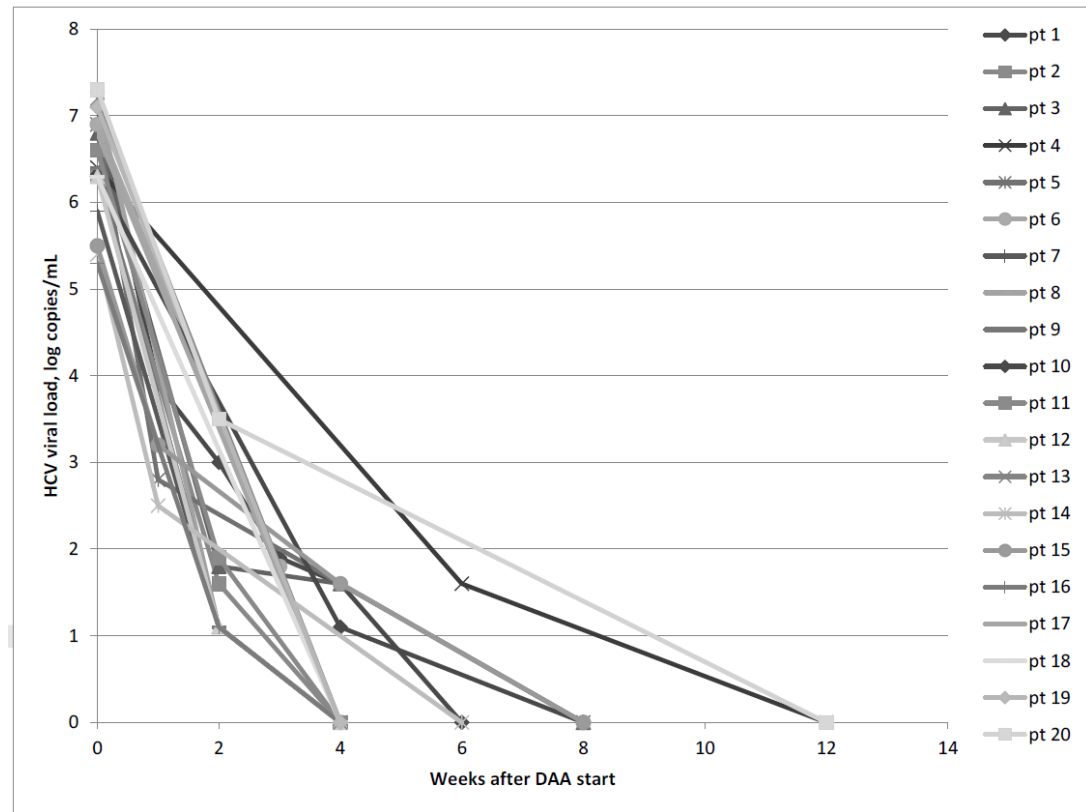
- 2 patients failed to achieve SVR12 (Figure 1)
 - 1 patient died 14 days after the end of treatment due to left ventricular systolic dysfunction, which was not attributed to DAAs or RBV; this patient had undetectable HCV RNA
 - 1 patient relapsed at post-treatment week 4
 - 49-year-old black male on dialysis with GT1a infection, F3 fibrosis, IL28B CT genotype, BMI of 37 kg/m²
 - RBV was interrupted on day 58 due to anemia (hemoglobin 9.8 g/dL)
 - Treatment compliance was lower than average (documented pill count adherence <92% to both OBV/PTV/r and DSV vs ≥97% for the remaining study population)
 - Resistance-associated variants in NS3 (D168V) and NS5A (Q20R) were detected at relapse that were not present

Erweiterung der Zulassung für März 2016 erwartet
aktuell: Einzelfallantrag bei der Krankenkasse

Pockros PJ et al. Hepatology 2015; 62: 716A-717A, Abstract 1039, AASLD

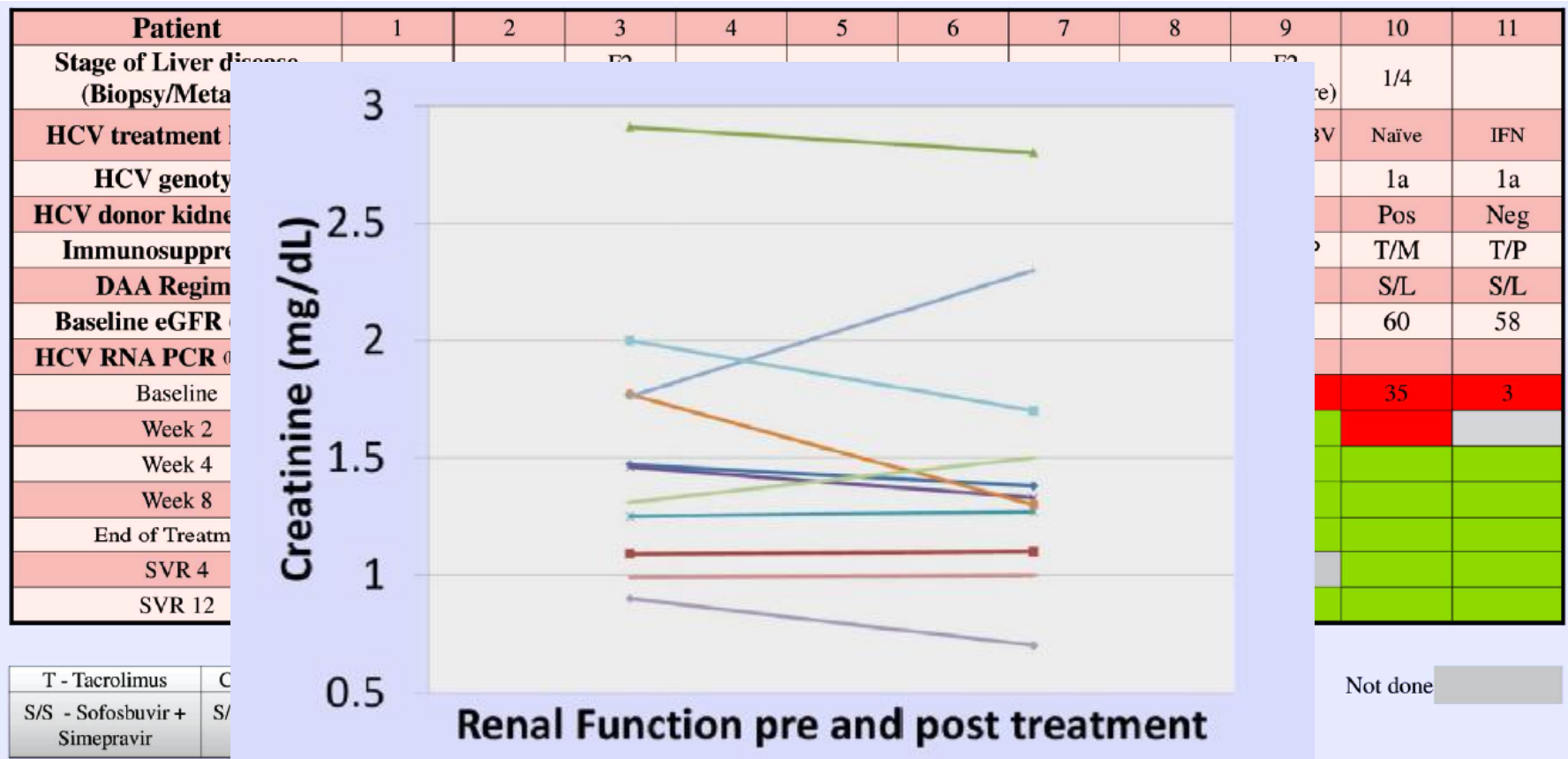
Hepatitis C – Möglichkeiten nach Transplantation

- 4/20 pts KT after LT
- Fibrosegrad F0-F4
- Genotyp 1>2
- Therapie:
 - 9 x SOF+SIM
 - 3 x SOF+RBV
 - 7 x LDV+SOF
 - 1 x DCV+SOF
- Therapiebeginn
 - 53-3076 days post Tx
- Median follow-up
 - 259 days



Sawinski D. et al. Am J Transplant 2015, epub ahead of print

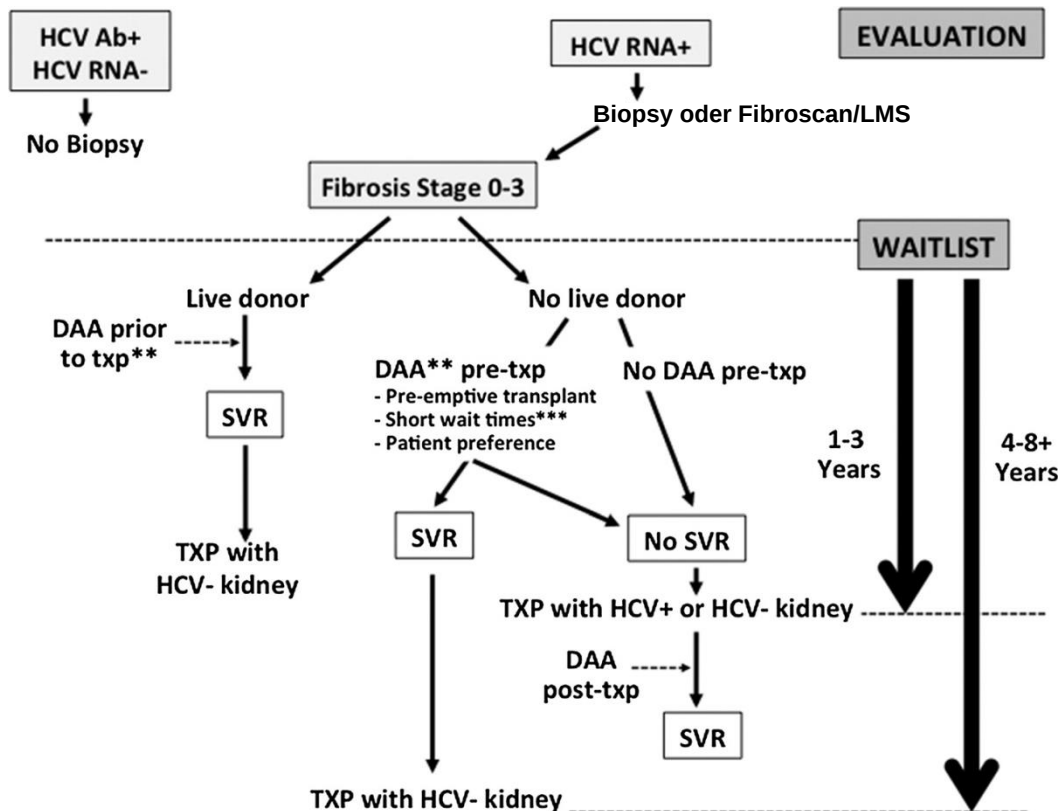
Hepatitis C – Möglichkeiten nach Transplantation



5 Pts donor HCV⁺

Trakroo S et al. Hepatology 2015; 62: 762A-763A, Abstract 1122, AASLD

Hepatitis C – Behandlungsalgorithmus (nach Zulassung)



**once dosing parameters established;
***short waiting times

Sawinski D. et al. Transplantation 2015, epub ahead of print

Zusammenfassung I - HCV und Transplantation

- Nierentransplantation stellt die Therapie der Wahl für HCV-positive Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz dar
- HCV-Infektion unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und Organverlust
 - erhöhte Mortalität basiert auf einer höheren Rate an kardiovaskulären Erkrankungen, Infektionen und Lebererkrankungen
- Primäres Ziel sollte die Eradikation von HCV sein!
- Therapieerfolg bisher relativ gut mit Interferon (SVR 20-90%)
 - neue Therapeutika extrem erfolgsversprechend (80-100%)
 - vgl. SVR ca. 50-80% mit Inf+Rib
- Wartezeit nutzen!
 - ➔ Therapie vor Transplantation!

Zusammenfassung II - HCV und Transplantation

- aktuell Therapie nach Transplantation anstreben
 - Interaktionen beachten! (<http://www.hep-druginteractions.org>)
- Probleme nach Transplantation
 - Immunsuppression erhöht die HCV-Viruslast
 - neue Therapieregime interagieren stark mit Immunsuppression!
- Verwendung von Nieren HCV-positiver Spendern (für HCV-positiven Empfängern) erscheint sicher im Langzeitverlauf



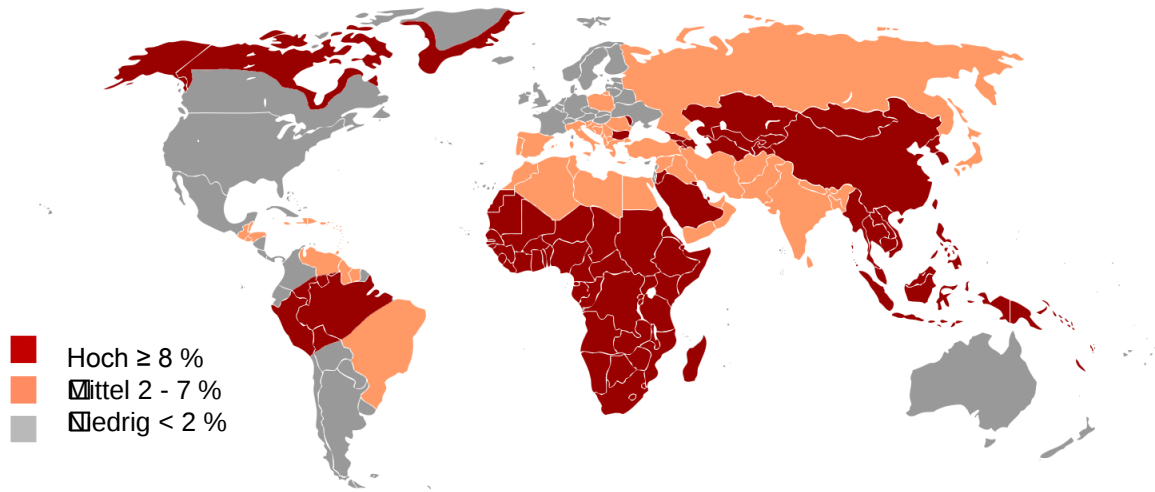
Agenda

■ Hepatitis B

- Epidemiologie
- Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- Therapieoptionen

Hepatitis B – Epidemiologie

- Prävalenz



bis 10 % der Infektion enden in chronischer Form (> 6 Monate)
weltweit ca. 240 Mio. (ca. 3 %) chronisch mit HBV infiziert und ca. 2 Mrd. Infektion durchgemacht

Prävalenz in Deutschland ca. 0.6 %
in **Dialysepatienten** 0-10 %

Risikopopulationen

- Migrationshintergrund, (insb. aus den Mittelmeeraanrainern)
- i. v.-Drogenabusus
- MSM

Risiko der Reaktivierung

- Chemotherapie
- (Immunsuppression)

Agenda

■ Hepatitis B

- Epidemiologie
- Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- Therapieoptionen

Agenda

■ Hepatitis B

- Epidemiologie
- Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- Therapieoptionen

Hepatitis B - Status und Überleben nach Transplant

HBsAg-positive vs. HBsAg-negative patients
adjusted RR (with 95% CI) of all-cause mortality

	Adjusted RR (95% CI)	Country	Reference year
Lee et al	1.8 (0.9–3.4)	Taiwan	2001
Chan et al	9.7 (4.7–19.9)	Hong Kong	2002
Breitenfeldt et al	1.90 (1.8–1.9)	Germany	2002
Morales et al	1.569 (0.7–3.1)	Spain	2004
Ridruejo et al	2.50 (0.7–8.8)	Argentina	2004
Aroldi et al	2.36 (1.5–3.7)	Italy	2005

modified from Fabrizi F. et al. (Am J Transplant 2005)

Kalia H. et al. Transplant Rev (Orlando) 2011; 25: 102-109

Hepatitis B - Status und Überleben nach Transplant

HBsAg-positive vs. HBsAg-negative patients
adjusted RR (with 95% CI) of graft loss

	Adjusted RR (95% CI)	Country	Reference year
Hsieh et al	0.97 (0.17–5.4)	Taiwan	2000
Lee et al	1.17 (0.7–3.4)	Taiwan	2001
Chan et al	1.0 (NA)	Hong Kong	2002
Breitenfeldt et al	1.66 (1.3–1.8)	Germany	2002
Morales et al	1.13 (0.57–2.2)	Spain	2004
Ridruejo et al	7.19 (2.06–25.11)	Argentina	2004
Aroldi et al	1.55 (1.12–2.14)	Italy	2005

modified from Fabrizi F. et al (Am J Transplant 2005)

Kalia H. et al. Transplant Rev (Orlando) 2011; 25: 102-109

Agenda

■ Hepatitis B

- Epidemiologie
- Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- Therapieoptionen

Agenda

■ Hepatitis B

- Epidemiologie
- Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
- Therapieoptionen

Hepatitis B - Therapieoptionen

- 6 therapeutische Optionen stehen zur Verfügung
 - Interferon
 - Lamivudine
 - Adefovir
 - Entecavir
 - Telbivudine
 - Tenofovir

Stock P.G. et al. New Engl J Med 363:2004-14:2010



Hepatitis B - Therapieoptionen

■ 6 therapeutische Optionen stehen zur Verfügung

- Interferon

- **Lamivudine**

- **Adefovir**

- **Entecavir**

- Telbivudine

- Tenofovir

bisher beste Ergebnisse post-transplant

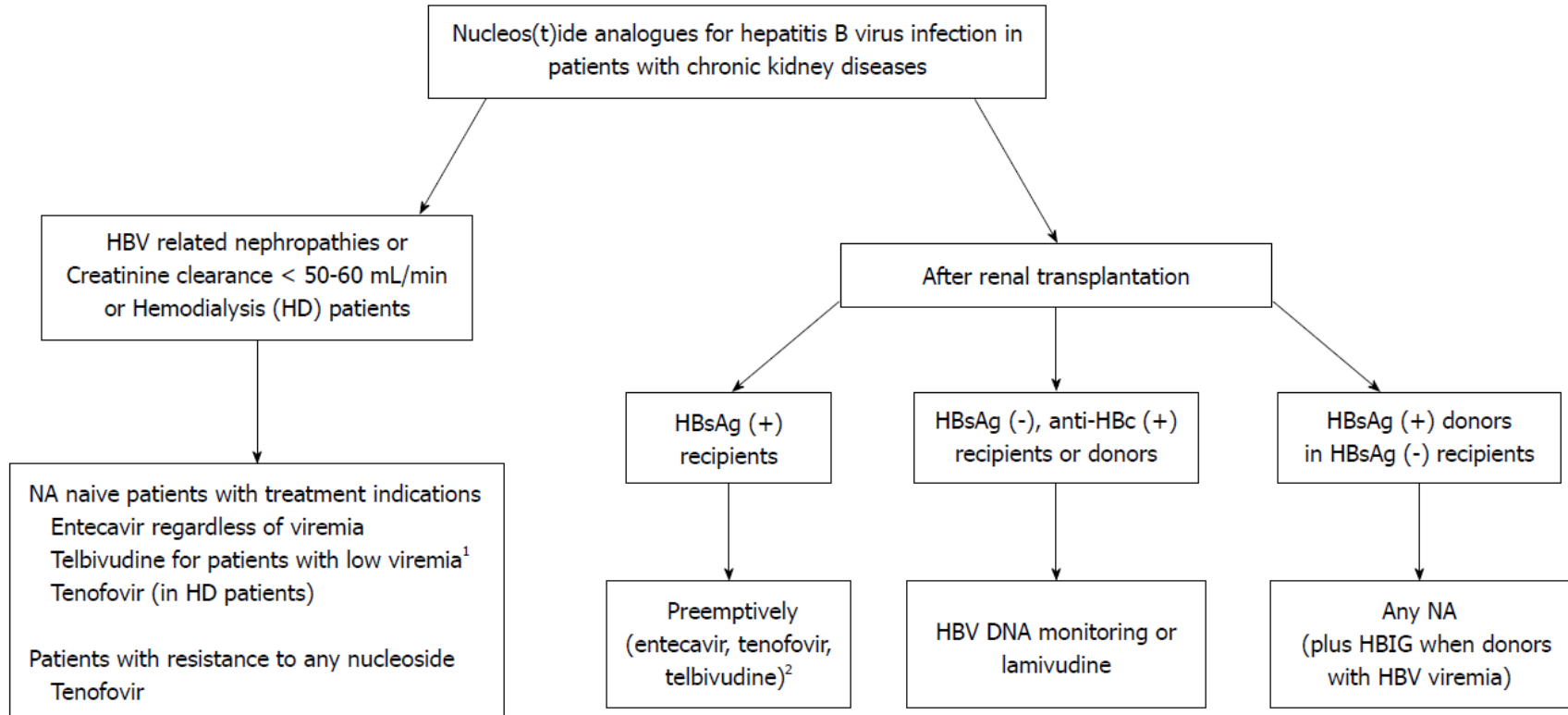
Table 2 Dosage adjustment of nucleos(t)ides analogs in patients with chronic hepatitis B according to the creatinine (CrCl)^[44]

CrCl (mL/min)	Lamivudine	Telbivudine	Adefovir	Entecavir ¹	Tenofovir
≥ 50	100 mg/d	600 mg/d	10 mg/d	0.5 mg/d	245 mg/d
30-49	50 mg/d	600 mg/2 nd day	10 mg/2 nd day	0.25 mg/d	245 mg/2 nd day
10-29	25 mg/d	600 mg/3 rd day	10 mg/3 rd day	0.15 mg/d	245 mg/3 rd -4 th day
< 5-10 or HD ²	10 mg/d	600 mg/3 rd -4 th day	10 mg/wk	0.5 mg/wk	245 mg/wk ³

NUC: nucleos(t)ide analogue

Stock P.G. et al. New Engl J Med 363:2004-14:2010

Hepatitis B - Behandlungsalgorithmus



NUC: nucleos(t)ide analogue

Cholongitas E. et al. World J Gastroenterol 2015; 14: 1738-1748

Zusammenfassung - HBV und Transplantation

- Beste Therapie immer noch die Prophylaxe!
 - Impfung möglich, ggf. wiederholen!
- Therapie anhand HBV-DNA und Fibrosegrad steuern!
- “first line therapy” mit Entecavir
 - bei Resistenzen Adefovir, Lamivudin oder auch Tenofovir

Table 2 Dosage adjustment of nucleos(t)ides analogs in patients with chronic hepatitis B according to the creatinine (CrCl)^[44]

CrCl (mL/min)	Lamivudine	Telbivudine	Adefovir	Entecavir ¹	Tenofovir
≥ 50	100 mg/d	600 mg/d	10 mg/d	0.5 mg/d	245 mg/d
30-49	50 mg/d	600 mg/2 nd day	10 mg/2 nd day	0.25 mg/d	245 mg/2 nd day
10-29	25 mg/d	600 mg/3 rd day	10 mg/3 rd day	0.15 mg/d	245 mg/3 rd -4 th day
< 5-10 or HD ²	10 mg/d	600 mg/3 rd -4 th day	10 mg/wk	0.5 mg/wk	245 mg/wk ³

Agenda

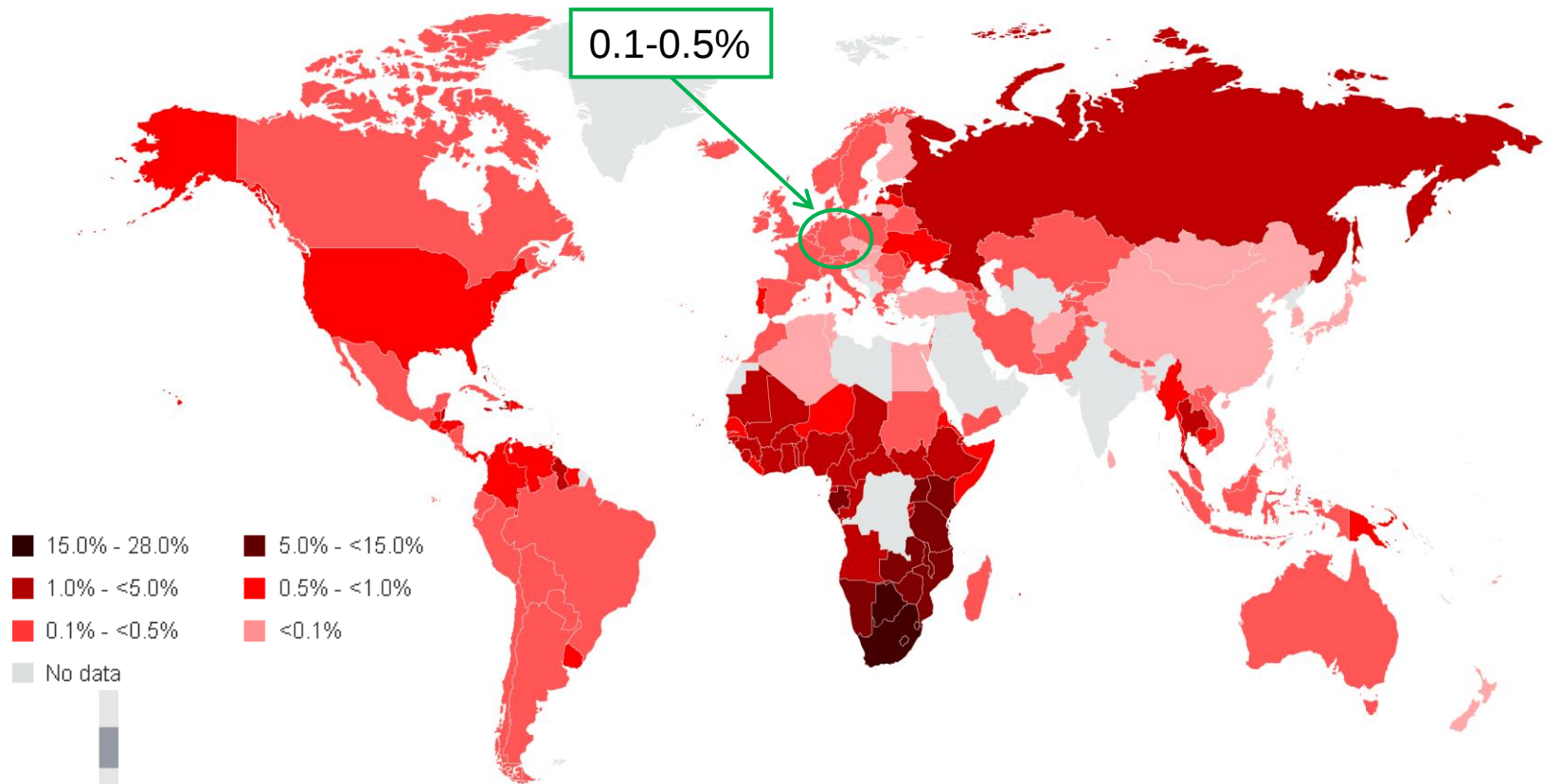
- Hepatitis C
- Hepatitis B
- HIV
 - Epidemiologie
 - Einfluss auf Überleben und Transplantatoutcome
 - Therapieoptionen

Agenda

■ HIV

- Epidemiologie
- HIV und CKD/ESRD
- HIV und Transplantation

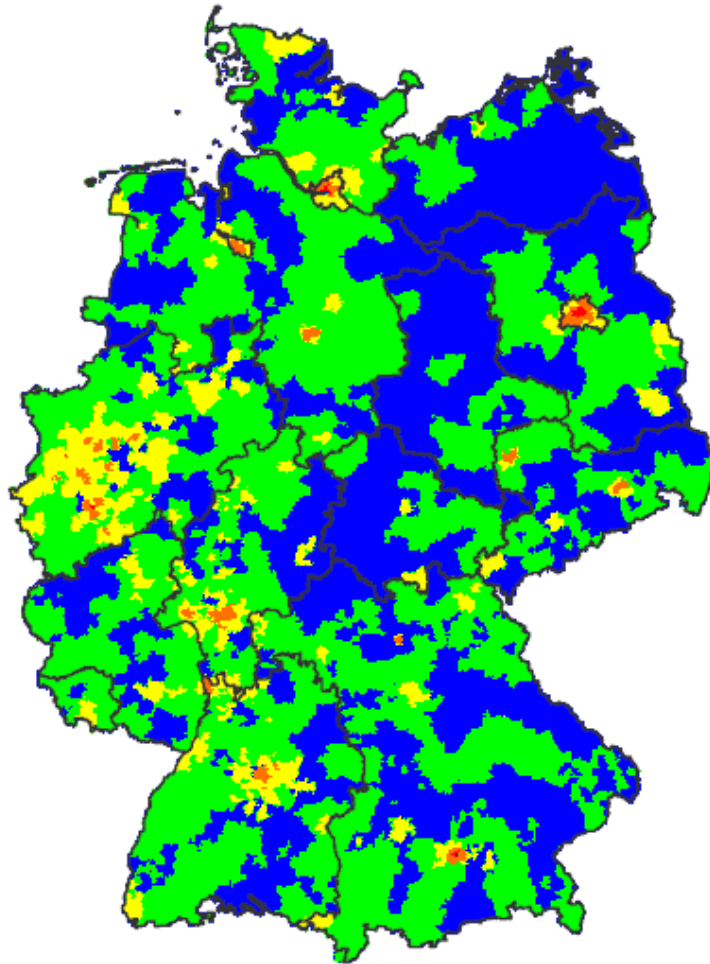
HIV – Prävalenz



Data by AIDSinfo

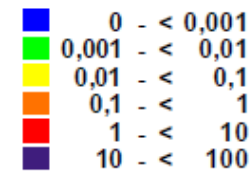
HIV-Infizierte weltweit ca. 34 Mio

HIV in Deutschland (08/2011)



Inzidenz der in den letzten 12 Monaten
diagnostizierten HIV-Infektionen nach
Postleitzibereichen (geglättet)

Inzidenz pro 100.000 Einwohner



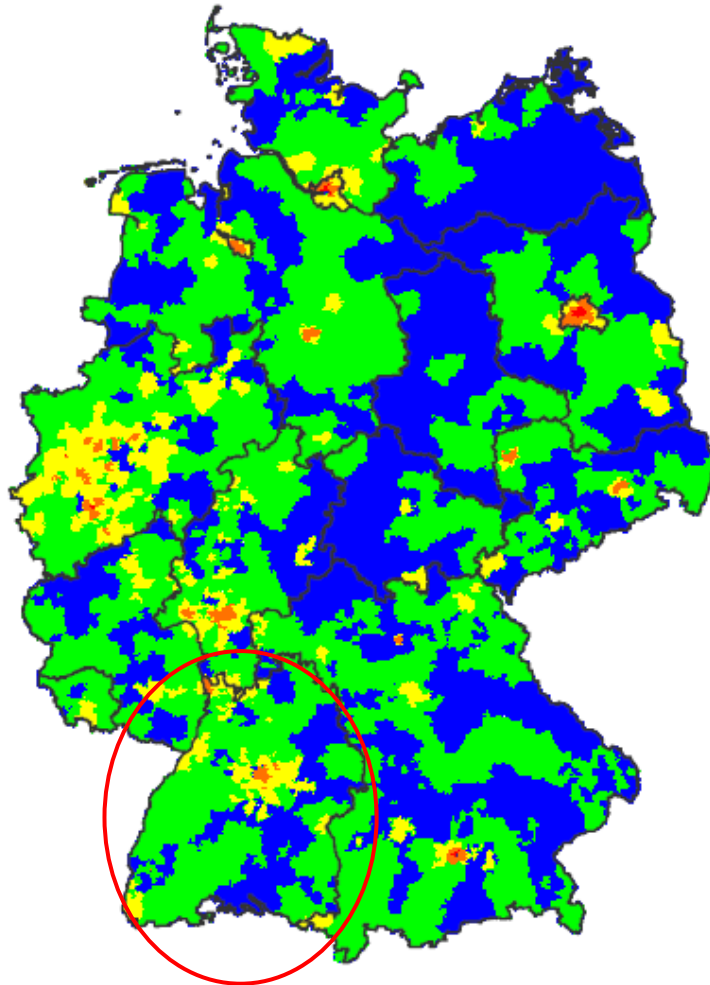
Geschätzte Zahlen in D für Ende 2012

HIV-Prävalenz	78.000
HIV-Neuinfektionen	3.400
Nicht-diagnostizierte HIV-Fälle	14.000
CD4<200/ μ l bei ED	820

ROBERT KOCH INSTITUT

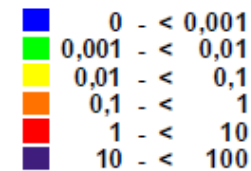


HIV in der Region (08/2011)



Inzidenz der in den letzten 12 Monaten
diagnostizierten HIV-Infektionen nach
Postleitzibereichen (geglättet)

Inzidenz pro 100.000 Einwohner



Geschätzte Zahlen in BaWü für Ende 2012

HIV-Prävalenz	7.600
HIV-Neuinfektionen	290
Nicht-diagnostizierte HIV-Fälle	1.400
CD4<200/ μ l bei ED	100

ROBERT KOCH INSTITUT



Agenda

■ HIV

- Epidemiologie
- HIV und CKD/ESRD
- HIV und Transplantation

Agenda

■ HIV

- Epidemiologie
- HIV und CKD/ESRD
- HIV und Transplantation

HIV und CKD/ESRD

- einige Fakten

- CKD häufig bei HIV-Patienten (bis zu 30%)
 - ➡ assoziiert mit erhöhter Morbidität und Mortalität
- Ursachen der Nierenerkrankung heterogen
 - HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)
 - Immunkomplex-GN
 - Medikamenten-induziert
 - Diabetes mellitus
 - arterielle Hypertonie
- Risiko für AA ca. 3-6 x höher als bei Kaukasier
 - erhöhtes Risiko für HIVAN bei AA
 - HIVAN um ca. 38% reduziert seit Beginn HAART

Bickel M. et al. HIV medicine 2013; 14: 127-135
Stock P.G. et al. New Engl J Med 2010; 363: 2004-14



HIV und CKD/ESRD in Deutschland

■ Daten aus der Frankfurt HIV Kohorte (FHC)

- Follow-up von 9198 Patienten zwischen 01/1989-12/2010

	Period 1, pre-HAART, 1989–1996	Period 2, early HAART, 1997–2003	Period 3, late HAART, 2004–2010
FHC	(n = 4 022)	(n = 4 810)	(n = 5 592)
Age (years) (mean ± SD)	36.5 ± 9.8	39.0 ± 10.1	42.7 ± 10.6
Male gender [n (%)]	3 285 (81.7)	3 646 (75.8)	4 381 (77.7)
Ethnicity [n (%)]			
Caucasian	3 830 (95.2)	4 266 (88.7)	4 792 (85.7)
Black	131 (3.3)	384 (8.0)	548 (9.8)
Other	61 (1.5)	160 (3.3)	252 (4.5)
Risk behaviour for HIV acquisition [n (%)]			
MSM	2 177 (54.1)	2 240 (46.6)	2 894 (51.8)
MSW	348 (8.7)	847 (17.6)	1091 (19.5)
IDU	928 (23.1)	830 (17.3)	672 (11.9)
Other	111 (2.8)	137 (2.8)	113 (2.0)
Unknown	458 (11.4)	756 (15.7)	829 (14.8)
CD4 lymphocyte nadir (cells/μL) (mean ± SD)	206 ± 254	223 ± 197	282 ± 204
AIDS [n (%)]	1 516 (37.7)	1 158 (24.1)	1 323 (23.8)
HBV coinfection [n (%)]			
Positive	159 (4.0)	247 (5.1)	296 (5.3)
Negative	1 132 (28.1)	2 942 (61.2)	3 858 (69.0)
Unknown	2 731 (67.9)	1 621 (33.8)	1 438 (25.7)
HCV coinfection [n (%)]			
Positive	373 (9.3)	759 (15.8)	85 (14.4)
Negative	1 015 (25.2)	2 735 (56.9)	4 038 (72.2)
Unknown	2 634 (65.5)	1 316 (27.4)	749 (13.4)
Mortality (per 10 000 patient-years)	851.3	143.8	87.7

Bickel M. et al. HIV medicine 2013; 14: 127-135



HIV und CKD/ESRD in Deutschland

■ Daten aus der Frankfurt HIV Kohorte (FHC)

- Follow-up von 9198 Patienten zwischen 01/1989-12/2010

	Period 1, pre-HAART, 1989–1996	Period 2, early HAART, 1997–2003	Period 3, late HAART, 2004–2010
ESRD	(n = 9) (0.22%)	(n = 13) (0.27%)	(n = 22) (0.39%)
Age (years) (mean ± SD)	34.8 ± 6.4	40.9 ± 6.5	46.8 ± 12.0
Male gender [n (%)]	9 (100)	12 (92.3)	16 (72.7)
Ethnicity [n (%)]			
Caucasian	6 (66.6)	10 (76.9)	17 (77.3)
Black	3 (33.3)	3 (23.1)	5 (22.7)
Risk behaviour for HIV acquisition [n (%)]			
MSM	4 (44.4)	5 (38.5)	5 (22.7)
MSW	0	0	7 (31.8)
IDU	4 (44.4)	5 (38.5)	6 (27.3)
Other	0	1 (7.7)	1 (4.5)
Unknown	1 (11.1)	2 (15.4)	3 (13.6)
CD4 lymphocyte nadir (cells/μL) (mean ± SD)	135.2 ± 128.3	75.1 ± 86.3	150 ± 134
AIDS [n (%)]	4 (44.4)	9 (69.2)	6 (27.3)
HBV coinfection [n (%)]			
Positive	2 (22.2)	2 (15.4)	1 (4.5)
Negative	7 (77.8)	11 (84.6)	21 (95.5)
HCV coinfection [n (%)]			
Positive	4 (44.4)	6 (46.1)	6 (27.3)
Negative	5 (55.6)	7 (53.9)	16 (72.2)
Mortality (per 10 000 patient-years)	5 714.7	4 100.5*	1 369.4
Age at death (years) (mean ± SD)	35.1 ± 7.0	42.4 ± 7.7	57.3 ± 8.5
Survival on RRT (months) (mean ± SD)	18.2 ± 13.5	19.6 ± 14.3	26.0 ± 16.1

Bickel M. et al. HIV medicine 2013; 14: 127-135

HIV und CKD/ESRD in Deutschland

- Prävalenz

■ Daten aus der Frankfurt HIV Kohorte (FHC)

- Follow-up von 9198 Patienten zwischen 01/1989-12/2010
- mittlere Prävalenz 0.12 % (AA vs. Kaukasier 0.6 vs. 0.09%)
 - Anstieg von 0.08% auf 0.19%
(AA: 2.6% -> 0.38%; Kaukasier: 0.05% -> 0.17%)
 - HBV (5, 12.2%), HCV (15, 38.5%)

■ Vergleichbare Ergebnisse in einer europäischen Prävalenz-Studie

- 62306 Dialysepatienten aus verschiedenen Regionen
Ost- (31.7%), Mittel- (36.6%), Nord- (17.1%), Südeuropa (12.2%), und Argentinien (2.4%)
- mittlere Prävalenz 0.46% (96 Dialyse, 26 transplantierte Pat.)
 - HBV 13 (10.7%), HCV 23 (18.9%), HBV/HCV 2 (0.2%)

Bickel M. et al. HIV medicine 2013; 14: 127-135

Trullas JC et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 55: 582-589



HIV und CKD/ESRD in Deutschland

- Risikofaktoren

■ Daten aus der Frankfurt HIV Kohorte (FHC)

- Follow-up von 9198 Patienten zwischen 01/1989-12/2010
- Risikofaktoren für ESRD

Variable	Univariate		Multivariate	
	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value
Sex				
Male	1	0.76		
Female	0.87 (0.35–1.90)			
Ethnicity				
Caucasian	1	<0.0001	1	<0.00001
Black	5.08 (2.33–10.27)		6.68 (2.82–14.83)	
Risk for HIV acquisition				
No IDU	1	0.02	1	<0.016
IDU	2.37 (1.13–4.73)		4.99 (1.42–16.87)	
AIDS				
No AIDS	1	0.09		
AIDS	1.85 (0.87–3.69)			
HBV coinfection				
Negative	1	0.20		
Positive	1.86 (0.63–4.38)			
HCV coinfection				
Negative	1	0.03	1	0.79
Positive	2.16 (1.06–4.23)		0.84 (0.24–2.86)	

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; RR, relative risk; CI, confidence interval; IDU, injecting drug use.

Bickel M. et al. HIV medicine 14:127-135: 2013

Agenda

■ HIV

- Epidemiologie
- HIV und CKD/ESRD
- HIV und Transplantation

Agenda

■ HIV

- Epidemiologie
- HIV und CKD/ESRD
- HIV und Transplantation

HIV –Transplantation

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes of Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients

Peter G. Stock, M.D., Ph.D., Burc Barin, M.S., Barbara Murphy, M.D.,
Douglas Hanto, M.D., Ph.D., Jorge M. Diego, M.D., Jimmy Light, M.D.,
Charles Davis, M.D., Emily Blumberg, M.D., David Simon, M.D., Ph.D.,
Aruna Subramanian, M.D., J. Michael Millis, M.D., G. Marshall Lyon, M.D.,
Kenneth Brayman, M.D., Doug Slakey, M.D., Ron Shapiro, M.D.,
Joseph Melancon, M.D., Jeffrey M. Jacobson, M.D., Valentina Stosor, M.D.,
Jean L. Olson, M.D., Donald M. Stablein, Ph.D., and Michelle E. Roland, M.D. for
the HIV-TR Investigators

- Non-randomized trial, follow-up über 3 Jahre in 19 US-Zentren
- Einschluß von 150 HIV-infizierten Nierentransplantierten Patienten (11/2003-06/2009)
- Lebend- oder post mortale Nierenspende
- Standardimmunsuppression +/- Induktionstherapie

Stock P.G. et al. New Engl J Med 363:2004-14:2010



HIV –Transplantation

Einschlusskriterien

- $CD4 \geq 200$ Zellen/ μ l für mindestens 6 Monate
- neg. HIV-Viruslast (< 50 bzw. 75 Kopien/ml je nach Testsystem)
- stabile Therapie (HAART) in den 16 Wochen vor Transplantation
- Patienten erfüllten Standardkriterien der einzelnen Zentren
- Patienten mit stattgehabten opportunistischen Infektionen konnten eingeschlossen werden
(außer PML, chronische intestinale Crytosporidiose,
primäres ZNS-Lymphom, viszerales Kaposi-Sarkom)

Stock P.G. et al. New Engl J Med 363:2004-14:2010



HIV –Transplantation

■ Baseline Characteristics

Table 1. Baseline Characteristics of Allograft Donors and of 150 HIV-Infected Kidney-Transplant Recipients and Post-Transplantation Characteristics.*

Characteristic	Value	
Donor at baseline		
Age — yr		
Median	41	←
Interquartile range	27–49	
Six-antigen–matched kidney — no. (%)	21 (14)	
Deceased — no. (%)	102 (68)	←
Expanded criteria — no. (%)†	18 (18)	←
High infectious risk — no. (%)	31 (30)	
Recipient at baseline		
Age — yr		
Median	46	←
Interquartile range	40–51	
Male sex — no. (%)	117/150 (78)	←
Race or ethnic group — no. (%)‡		
White	42/150 (28)	
Black	103/150 (69)	←
Other	5/150 (3)	
Cause of disease — no. (%)§		
Hypertension	38/150 (25)	
HIV-associated nephropathy	36/150 (24)	←
Diabetic nephropathy or glomerulosclerosis	13/150 (9)	
Focal glomerulosclerosis	9/150 (6)	
Unknown or other cause	54/150 (36)	
Prior opportunistic complication — no. (%)¶	36/150 (24)	

HIV –Transplantation

■ Immunsuppressives Schema

Recipient after transplantation	
Immunosuppression at 1 wk — no. (%)	
Tacrolimus	99/150 (66) ←
Cyclosporine	33/150 (22)
Mycophenolate mofetil	131/150 (87)
Basiliximab or daclizumab induction	76/150 (51) ←
Antithymocyte globulin induction	48/150 (32) ←
Cyclosporine trough level — ng/ml	
At 1 mo	
Median	176
Interquartile range	118–246
At 1 yr	
Median	127
Interquartile range	106–142
Tacrolimus trough level — ng/ml	
At 1 mo	
Median	9.1
Interquartile range	6.0–11.9
At 1 yr	
Median	7.2 ←
Interquartile range	5.5–9.1

Medikamenteninteraktion durch HAART

(Inhibition von CYP P450)

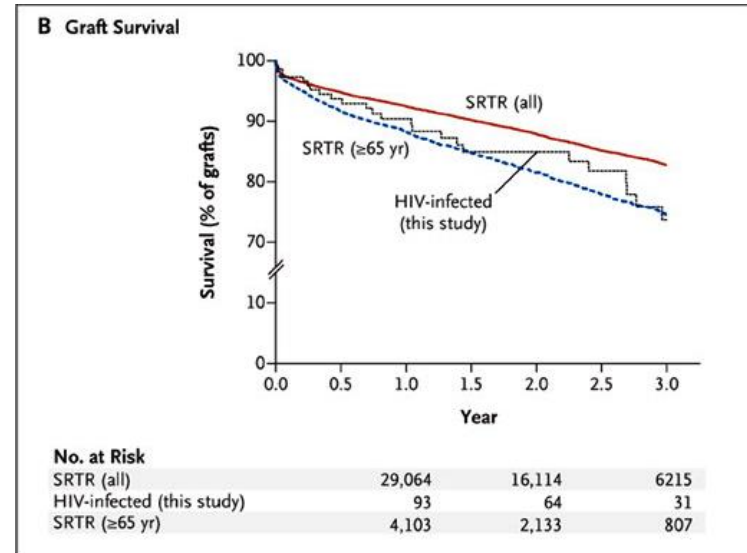
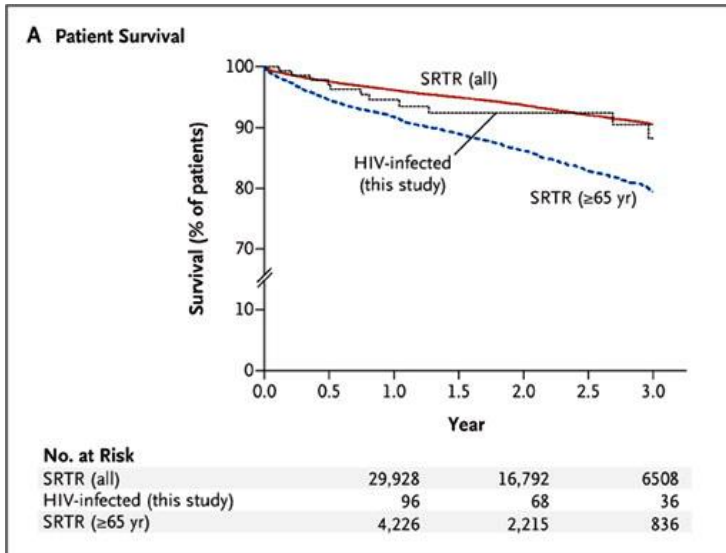
28 % d. F. geringere Einnahmehäufigkeit

- 15 % CsA
- 31% Tacrolimus

Einnahme jeden 2. oder 3. Tag

HIV – Transplantation

- Outcome



11 Todesfälle (8 DWFG)

- 3 kardialer Ursache
- 2 Sepsis
- 2 Pneumonie
- 2 NCC Eigenniere
- 2 unbekannte Ursache

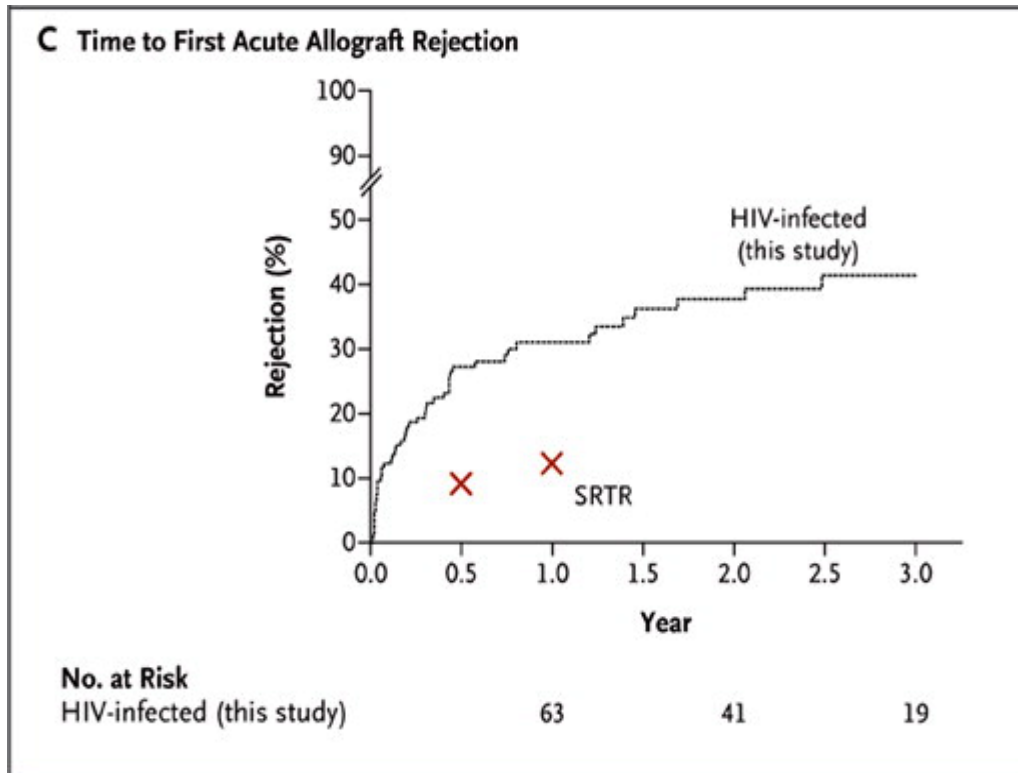
13 Organverluste

- 5 chronic rejection/CAN
- 3 Thrombose
- 3 akute Rejektion
- 1 „technische“ Ursache
- 1 Nonadhärenz

Stock P.G. et al. New Engl J Med 363:2004-14:2010

HIV – Transplantation

- Outcome



42 ACR
4 vaskuläre Rejektionen
7 ACR/vaskuläre Rejektion
4 chronische/akute Rejektion

Stock P.G. et al. New Engl J Med 363:2004-14:2010

HIV – Transplantation

- Fazit

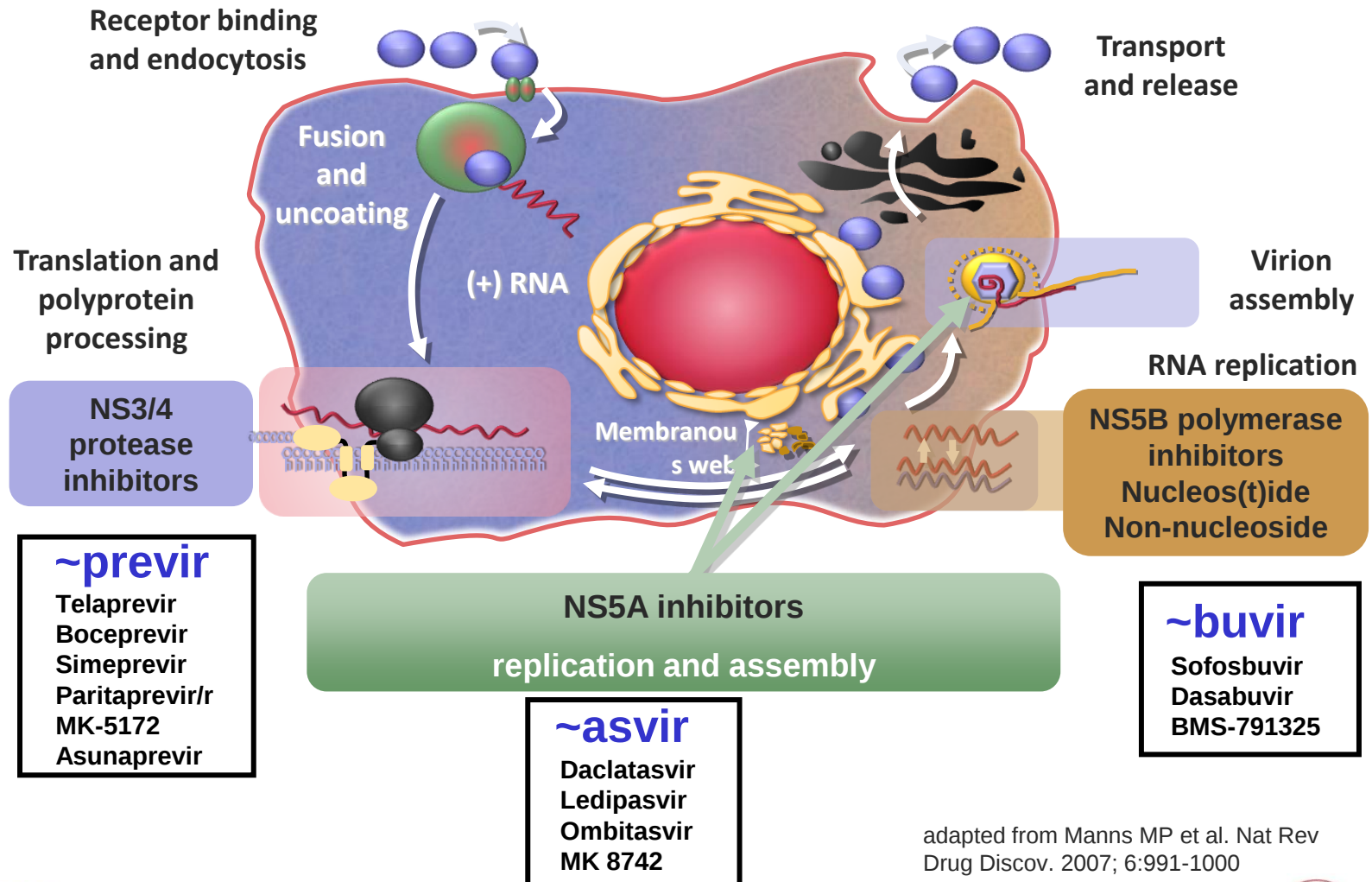
- Transplantation von HIV positiven nach sorgfältiger Auswahl möglich
 - Patienten- und Organüberleben nahezu vergleichbar mit ECD
- Interaktionen von Medikamenten beachten
 - Interaktion im Cytochrom P450 System
 - evtl. Dosisfindung prä-Tx
- erhöhtes Risiko für akute Rejektionen

Nierentransplantation beim Hepatitis B/C oder HIV positiven Patienten

Vielen Dank für Ihr Interesse!



HCV Replikationszyklus und DAAs



adapted from Manns MP et al. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6:991-1000

Hepatitis C – neue Therapieoptionen

- Probleme

TABLE 3.

A brief summary of the important drug-drug interactions between DAAs and calcineurin inhibitor–based immunosuppression

DAA	CYP3A4 Inhibition	Adjust Dose for eGFR < 30 mL/min
NS3 Protease Inhibitors		
Boceprevir	++	–
Telaprevir	+++	–
Simeprevir	+	–
Paritaprevir (ritonavir boosted)	+++	–
NS5A		
Ledipasvir	–	–
Ombitasvir	–	–
NS5B Nucleoside Inhibitor		
Sofosbuvir	–	++
NS5B N006Fn-Nucleoside Inhibitor		
Dasabuvir	+	–

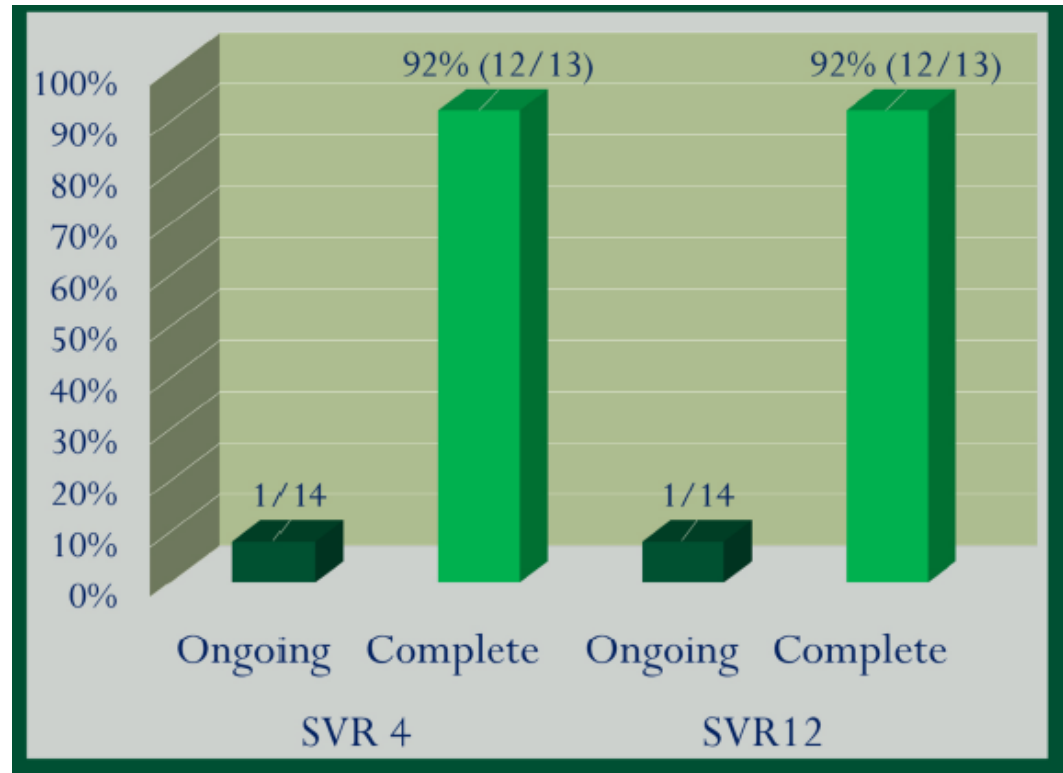
Dosisanpassung bei Immunsuppression notwendig!!

<http://www.hep-druginteractions.org>

Sawinski D. et al. Transplantation 2015, epub ahead of print

Hepatitis C – Möglichkeiten nach Transplantation

Baseline Features & Results	
Mean Age	54 yrs
Males	71%
Ethnicity	
African American	64%
Hispanic	36%
HCV Genotype	
1a	79%
1b	21%
Fibrosis	
F1	50%
F2	14%
F3	36%
Mean GFR	60ml/ min
DDKT	
HCV- Donor	29%
HCV+ Donor	71%
Sofosbuvir + Simeprevir	7%
Sofosbuvir/ Ledipasvir	28%
Sofosbuvir/ Ledipasvir + RBV	64%



Bhamidimarri KR et al. Hepatology 2015; 62: 776A, Abstract 1148, AASLD

HIV – Transplantation

- Guidelines

- Für HIV-positive Dialysepatienten gelten prinzipiell die gleichen Voraussetzungen für die Aufnahme auf die Transplantationswarteliste (III)
- HIV spezifische Einschlusskriterien (III)
 - CD4 $\geq$ 200 cells/ μ l für mindestens 6 Monate
 - Negative HIV-Viruslast (< 50 Kopien/ml) für mindestens 6 Monate
 - Nachweis bzgl. Einnahme eines stabilen HAART Regimes für ≥ 6 Monate
 - Keine AIDS definierende Erkrankungen nach Immunrekonstitution unter HAART
 - Weitere zukünftige retro-virale Behandlungsoptionen
- Weitere Einschlusskriterien (III)
 - Kein Nachweis einer Leberzirrhose in der Biopsie bei Ko-Infektion mit HBV/HCV ggf. HBV-Therapie vor Tx. HCV-Therapie in Absprache mit Hepatologen (III).
 - Durchführung einer adäquaten Kontrazeption
 - Möglichkeit eines regelmäßigen Nachsorge
 - negativer Schwangerschaftstest

British HIV Association/British Transplantation Society 2005

