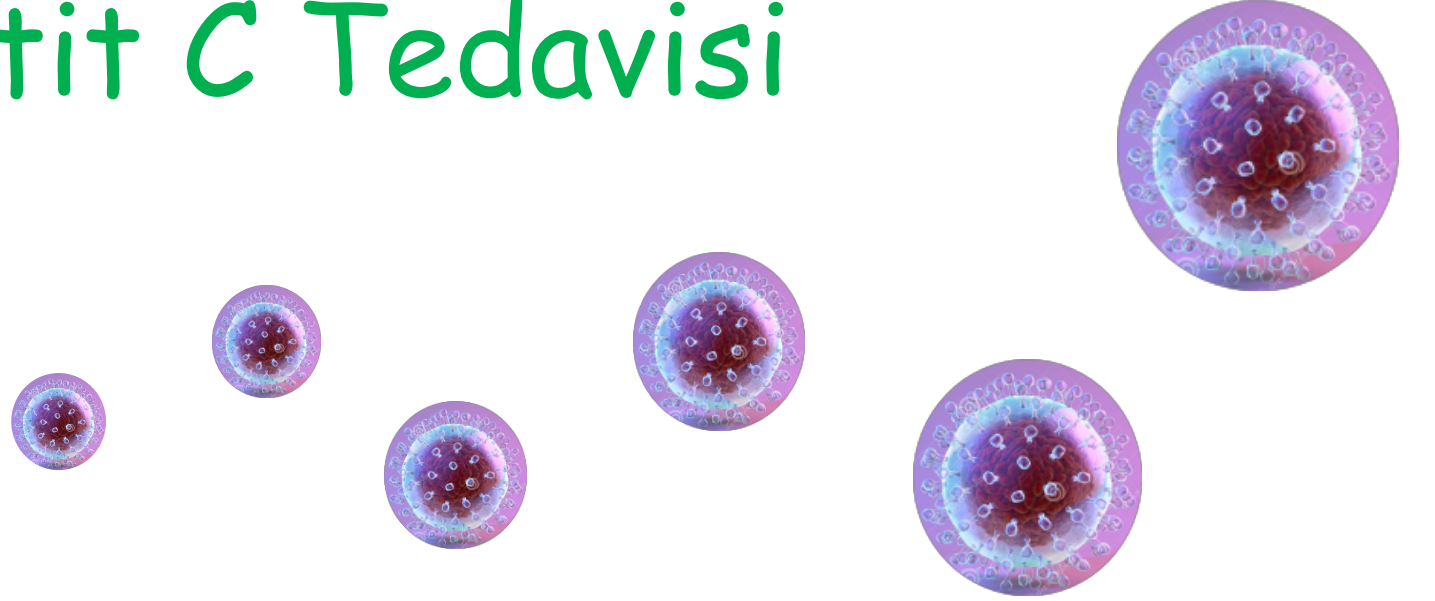


İmmünsüprese Hastada Hepatit C Tedavisi



Prof. Dr. Şebnem EREN GÖK

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

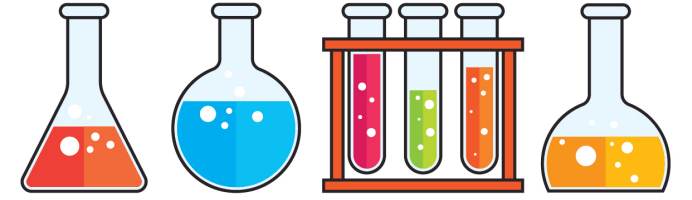
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Olgu

- ❖ AA, 78 yaşıında kadın hasta
- ❖ Yakınması, az görme, ağrı, kızarıklık
- ❖ 29 Ocak 2016'da Göz Hastalıkları Polikliniği
- ❖ Fizik Muayene: Sağ göz bebeği, sağ tarafta kitle
- ❖ Ön tanı: Konjonktival lenfoma
- ❖ Biyopsi alınması planlandı
- ❖ Hematoloji konsültasyonu istendi



Olgu-Laboratuvar Tetkikleri



Tetkik Adı	Flg	Sonuç	Ünite	Min	Max
Tarih: 29.01.2016					
WBC		4,9	10 ³ /µL	4,8	10,8
NE%		55	%	45,5	73,1
NE					7,7
LYM%					44
LYM#				4,8	
MONO%				13	
MONO#				0,8	
EOS%				4	
EOS#				0,4	
BASO%				1,2	
BASO#				0,15	
RBC				5,4	
HGB				16	
HCT				47	
MCV				94	
MCH		33,4	pg	27	34
MCHC		33,1	g/dL	32	36
PLT		219	10 ³ /µL	130	400
MPV		8	fL	7	12
PCT		0,2	%	0	9,99
PDW	↑	17,5	%	9	17
RDW-SD	↑	18	%	11,5	14,5

- ❖ BK:4900
- ❖ PNL:%55
- ❖ Monosit:%13,5
- ❖ Hb:13
- ❖ Hct:%39
- ❖ PLT:219 bin

Tetkik Adı	Flg	Sonuç	Ünite	Min	Max	Açıklama
Tarih: 29.01.2016						
Tüp Adı: İnce KK-ELISA - Yazdırılmış						
HBs Ag (Makro)		0,5				
Anti HIV (Makro)		0,5				
ANTI HCV (Makro)	↑	9,5				
Tüp Adı: JELLİ KK-BİYOKİMYA - Yazdırılmış						
Açık Kan Şekeri (Gl...)	↑	14				
Üre		35				
Kreatinin		0,4				
Ürik Asit		4,4				
ALT	↑	11				
AST	↑	92				
GGT	↑	80				
ALP		71				
Amilaz		78				
Kreatin kinaz (CK)		42				
Laktat Dehidrogena...	↑	25				
Sodyum		13				
Potasyum		4,5				
Total Kalsiyum		9,5				
Direk Bilirubin	↑	0,5				
eGFR (Eski Hesapl...		>60			>60	
Tüp Adı: Mavi K.Hemostaz - Yazdırılmış						
aPTT		35,3	sn	27,2	36,5	
Protrombin Zamani ...	↑	13,9	sn	10	12,7	
INR	↑	1,25	-	0,9	1,17	

- ❖ AKŞ: 142
- ❖ ALT:116
- ❖ AST:92
- ❖ GGT:80
- ❖ LDH:251
- ❖ HBsAg:Negatif
- ❖ Anti HIV:Negatif
- ❖ AntiHCV:Pozitif

Olgu

- ❖ Hematoloji konsültasyonu ⇒ Patoloji sonucu ile tekrar değerlendirilecek
- ❖ Biyopsi ⇒ Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBL)
- ❖ PET-BT çekildi
 - ❖ Sağ göz kapağında orta hatta ve lateralde asimetri, kalınlaşma
 - ❖ Her iki platin tonsilde tutulma
 - ❖ 12 mm çaplı bilateral superior juguler lenf nodu ve 8 mm çaplı sol submandibüler lenf nodunda tutulum
 - ❖ Mediasten lenf nodlarında tutulum
 - ❖ İskelet sisteminde non Hogkin tutulum



Olgu

- ❖ Patoloji tekrar deęerlendirdi
- ❖ Agresif B Hücresel Lenfoma
- ❖ 01.04.2016 tarihinde hasta
- ❖ Diffüz Büyük B Hücresel Lenfoma (DBBHL) tanısı ile
- ❖ Kemoterapi için Hematoloji servisine yatırıldı



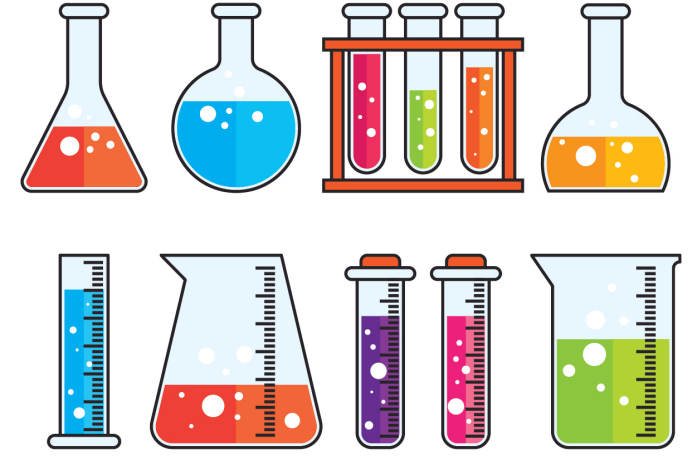
Olgu

- ❖ Özgeçmiş: 38 yıl önce kolonda kitle nedeniyle operasyon
- ❖ Her iki kalçada protez
- ❖ Fizik Muayene: Bilinç açık, oryante, koopere
- ❖ Sağ gözde şişlik, kızarıklık
- ❖ Sağ göz kapağında kitle
- ❖ Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem doğal
- ❖ Batında operasyon skarı, hepatosplenomegali yok



Olgu-Laboratuvar Tetkikleri

01.04.2016

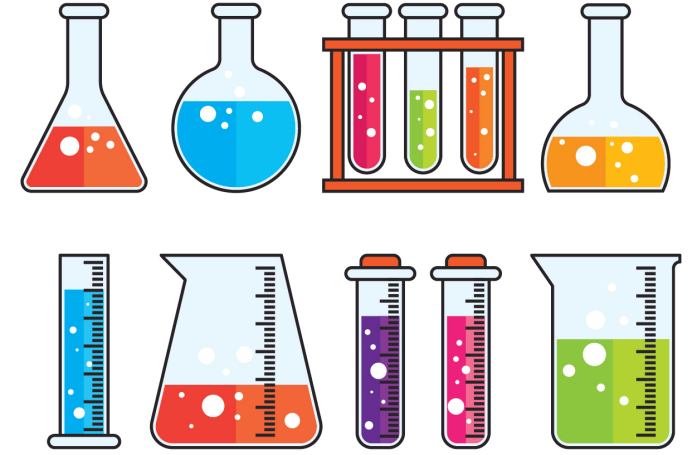


- ❖ BK:4300
- ❖ PNL:%48.8
- ❖ Monosit:%13,4
- ❖ Hb:10.9
- ❖ Hct:%32.9
- ❖ PLT:227 bin
- ❖ ESR: 9 mm/s
- ❖ aPTT:41,7 ↑
- ❖ PTZ:15,2 ↑

- ❖ AKŞ: 117
- ❖ Üre/Kreat:26/0.55
- ❖ T.prot/Alb: 6,7/3,5
- ❖ ALT:84
- ❖ AST:66
- ❖ GGT:60
- ❖ ALP/LDH:70/175
- ❖ T bil/D bil: 0,9/0,27

- ❖ TSH: 0,3 ↓
- ❖ Vit B 12: 159
- ❖ Ferritin: 670,2 ↑
- ❖ Folat: 8,22
- ❖ Kan Grubu: AB Rh +

Olgu-Laboratuvar Tetkikleri



- ❖ AntiHCV: Pozitif
- ❖ HBsAg: Negatif
- ❖ Anti HBc IgM: Negatif
- ❖ Anti HBc Total: Pozitif
- ❖ Anti Hbe: Pozitif
- ❖ Anti HBs: Negatif
- ❖ Anti HIV: Negatif

❖ Kemoterapi planlandı **R-CVP**

- ❖ Siklofosfamid
- ❖ Vinkristin
- ❖ Prednisolon
- ❖ Rituksimab

❖ Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istendi

Olgu

- ❖ Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu
 - ❖ Anti HCV, Anti HBc Total ve Anti Hbe Pozitif hastadan
 - ❖ HBV DNA ve HCV RNA istenmesi
 - ❖ Hastaya lamivudin tedavisi başlanması önerildi
 - ❖ Lamivudin tedavisi altında R-CVP tedavisi başlanabilir
- ❖ 04.04.2016 da Lamivudin başlandı
- ❖ 06.04.2016 da kemoterapi (R-CVP) başlandı



Olgu Takibi

	04. 04. 16	06. 04. 16	07. 04. 16	08. 04. 16	09. 04. 16	10. 04. 16	11. 04. 16	12. 04. 16	13. 04. 16	14. 04. 16	15. 04. 16	16. 04. 16	17. 04. 16	19. 04. 16	21. 04. 16	23. 04. 16
BK	4000	2900	9700	5300	3400	3400	3000	4700	4300	1700	2400	2700	9300	4700	4700	2300
ALT	65	83	52	56	74	136	184	214	235	190	140	45	111	84	77	66
AST	62	71	38	46	61	105	110	112	126	82	55	46	77	54	59	69
	 LAMI VUDİN	 R- CVP		 Görme alanında açılma				 KcFT Yükseliyor	 ENTE KAVİR							

HCV Tedavisi için Konsey
Hematoloji Enfeksiyon Gastroenteroloji

Enfeksiyon
konsültasyonu

HCV-RNA: $6,68 \times 10^5$

Genotip 1b

Olgu

- ❖ 13.04.2016 da HCV tedavisi açısından konsey
- ❖ Hepatit C tedavisi verilmeli
- ❖ Oral DEA tedavisi için geri ödeme yok
- ❖ Hasta yakını karşılayabilirse DEA tedavi başlansın
- ❖ Peg IFN + RBV için ilaç raporu çıkarıldı
- ❖ 19.04.2016 da 180 μ Peg IFN ve 800 mg RBV başlandı



Olgu Takibi

	19. 04. 16	21. 04. 16	23. 04. 16	26. 04. 16	27. 04. 16	28. 04. 16	29. 04. 16	04. 05. 16	06. 05. 16	09. 05. 16	10. 05. 16	13. 05. 16	16-18 Mayıs 2016: İki kez 600 mg ve 400 mg RBV ve 3. doz IFN aldı
BK	4700	4700	2300	3800	1800	13300	5000	5000	17900	700	300	5800	
PNL	2679	3400	1200	2800	700	11500	3700	4000	17300	300	0	4700	
Hb	11.1	11.1	10.5	8.3	8.4	7,6	9	8,2	9,9	8.9	8	9.1	
PLT	160	159	144	148	168	159	136	144	131	92	65	88	
ALT	84	77	66	67	67	56	45	44	47	109	96	61	
AST	54	59	69	67	67	48	35	34	48	61	47	37	

↑

PegIFN
+
RBV

↑

IFN dan sonra
bulantı, halsizlik
RBV (+)

↑

IFN
dozu (-)
GMCSF

↑

1 Ü
E S
RBV
600 mg

↑

2. Kür
R-
CVP

↑

RBV(-)
1 Ü
E S
GMCSF

↑

GMCSF
RBV
600mg

↑

IFN(-)
RBV(-)
GMCSF

↑

HCV
RNA
3x10⁵

Ateş (+)
Meropenem

Hb:7
PNL:800

Tedavi Özeti
RBV toplam 21 gün
IFN toplam 3 doz
aldı

Olgu

- ❖ Hastanın kemoterapi planı
 - ❖ R CVP Rituksimab Siklofosfamid Vinkristin Prednisolon
 - ❖ 06.04.2016 1. kür
 - ❖ 04.05.2016 2. kür
 - ❖ 25.05.2016 3. kür
 - ❖ 30.06.2016 4. kür
 - ❖ 29.07.2016 5. kür
 - ❖ 03.08.2016 da Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne nakil alındı
- 22.07.2016 Kontrol orbital MRI'da orbitada kitle saptanmadı

İmmünsüpresyon

- ❖ Hematolojik veya solid organ malignitesi olanlar
- ❖ İmmünsüpresif tedavi alanlar
 - ❖ Onkoloji
 - ❖ Hematoloji
 - ❖ Solid organ nakli
 - ❖ Hematopoietik hücre nakli
 - ❖ Romatoloji
 - ❖ Gastroenteroloji
 - ❖ Dermatoloji
- ❖ HIV/AIDS enfeksiyonu olanlar



Epidemiyoloji-HCV Enfeksiyon Prevelansı

- ❖ Kanserli hastalarda %1.5-32 arasında
- ❖ Solid kanserli hastalarda toplumdaki ile benzer (%0.6-2.9)
- ❖ İtalya'da lenfomalı hastalarda %17.9
- ❖ Renal transplant hastalarında %5-15
- ❖ Böbrek dışı solid organ nakil adaylarında toplumla benzer oranlar



Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

Economides MP et al. Aliment Pharmacol Ther. 2016 December ; 44(11-12): 1235-1241.

Torres HA et al. CA Cancer J Clin. 2017 September ; 67(5): 411-431.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

Akın M et al SAGE Open Medicine 2018 Volume 6: 1-8 (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

HCV ve İmmünsüpresyon

- ❖ HCV enfeksiyonunda genellikle akut alevlenme olabilir
 - ❖ Bazal ALT düzeylerinde 3 kat veya fazla artış olması
 - ❖ Bu artışa neden olacak başka neden olmaması
 - ❖ Karaciğerde metastaz, hepatotoksik ilaç, HBV reaktivasyonu diğer viral enfeksiyonlar
- ❖ HCV reaktivasyonu (HCVr) veya artmış HCV replikasyonu
 - ❖ Kemoterapi veya immünsüpresyon sonrasında saptanmış olan HCV-RNA düzeylerinde en az 1 logIU/mL artış olması

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.
Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457
Torres HA et al Hepatology. 2018 January ; 67(1): 36-47. doi:10.1002/hep.29344

HCV ve İmmünsüpresyon

- ❖ HCV reaktivasyonu HBV'ye göre daha nadir görülür ve şiddeti daha azdır
- ❖ Viral yük artışı $\Rightarrow$ Fibrozis ve siroza ilerleme hızlanır
- ❖ Karaciğer yetmezliği gelişme oranı düşük
- ❖ Ancak fibrozan kolestatik hepatit gelişimine bağlanan birkaç ölüm olgusu bildirilmiştir
- ❖ Reaktivasyon kemoterapi planında aksamalara neden olabilir

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.
Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457
Torres HA et al Hepatology. 2018 January ; 67(1): 36-47. doi:10.1002/hep.29344

HCV ve İmmünsüpresyon

- ❖ Kanser tedavisi sırasında HCV reaktivasyon insidansı konusunda yeterli veri yok
- ❖ Reaktivasyon sonuçları iyi tanımlanmamış
- ❖ 308 HCV-enfekte kanser hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada %11 hastada akut alevlenme gözlenmiş
- ❖ Ancak HCV-RNA izlemi olmadığı için gerçek HCVr insidansı ?

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.
Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457
Torres HA et al Hepatology. 2018 January ; 67(1): 36-47. doi:10.1002/hep.29344.

HCV ve İmmünsüpresyon

- ❖ Torres ve ark prospektif çalışmasında kemoterapi alan kanserli hastalarda HCVr nun insidansı, belirleyici faktörleri ve klinik önemini araştırmışlar
 - ❖ Hastaların %43'ünde akut alevlenme, %23'ünde HCVr, saptanmış
 - ❖ Rituksimab, yüksek doz steroid, bendamustin, pürin analogları ile HCVr ↑
- ❖ Hematolojik malignitesi olan ve/veya Rituksimab ile tedavi edilen hastaların ~%30'unda immünsüpresif tedaviye bağlı HCVr bildirilmiştir

AIHF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.
Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457
Torres HA et al Hepatology. 2018 January ; 67(1): 36-47. doi:10.1002/hep.29344.

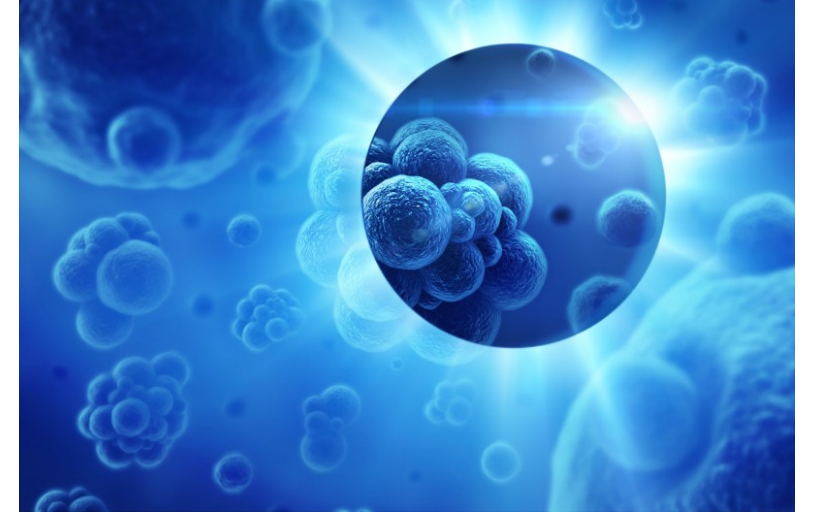
HCV Tedavisinin Faydaları

- ❖ Enfeksiyon ve karaciğer açısından
- ❖ Uzun dönem komplikasyonların önlenmesi
 - ❖ Siroz ve son dönem karaciğer hastalığı gibi
- ❖ Hepatoselüler kanserin önlenmesi
- ❖ Uzun dönem sağ kalımın sağlanması
- ❖ Ekstrahepatik belirtilerin tedavisi
 - ❖ Kriyoglobülinemi ve halsizlik gibi



HCV Tedavisinin Faydaları

- ❖ Onkolojik açıdan
- ❖ Hastaların kanser tedavisiyle ilgili klinik çalışmalara katılımının sağlanması
- ❖ Non Hodgkin Lenfoma gibi HCV ilişkili hematolojik malignitelerin önlenmesi veya bu malignitelerin nüks oranlarının düşürülmesi
- ❖ Seçilmiş HCV ilişkili hematolojik malignitelerin kemoterapisiz tedavisi



HCV Tedavisi

- ❖ IFN döneminde immünsüprese hastalarda HCV tedavisi zordu
 - ❖ Sitotoksik kemoterapi alan hastaların ~ %50'sinde yan etkiler nedeniyle tedavi kesiliyordu
 - ❖ Ayrıca IFN otoimmün hastalıkların alevlenmesine neden oluyordu
- ❖ DEA ile tedavi edilen hastaların %95 'inde KVV elde edilmekte
 - ❖ Dekompanse karaciğer hastalığında bu oranlar biraz daha düşük
- ❖ DEA ler beklenen yaşam süresi az olan hastalar dışında tüm HCV taşıyıcısı olan hastalarda önerilmektedir

HCV Tedavisi

- ❖ DEA ile tedavi sırasında ilaç-ilac etkileşimlerine dikkat edilmeli
 - ❖ Karbamazepin ile DEA ilaçların birlikte kullanımı kesin kontrendike
 - ❖ Amiodaron ile sofosbuvir kullanılmamalı
- ❖ Sofosbuvir böbrek yetmezliği olan ($eGFR < 30$) hastalarda dikkatli kullanılmalıdır
- ❖ NS3-4A proteaz inhibitörleri (simeprevir, ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, grazoprevir, glecaprevir, voxilaprevir) Child-Pugh B dekompanse sirozda ve Child-Pugh C olan hastalarda kullanılmamalı

Hematolojik Malignite-HCV Tedavisi



HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

- ❖ Kronik hepatit
 - ❖ Fibrozis ve siroz gelişimini hızlandırır (özellikle KİT hastalarında)
 - ❖ Viral yükün ↑ olması prognozu kötüleştirir
- ❖ İmmünsüpresif ajanlar kronik hepatiti reaktif eder
- ❖ Özellikle Diffüz Büyük Hücreli Lenfomalarda tedavi ilişkili toksisite ↑
- ❖ Tedavi dozlarında ↓ gerekir

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

Torres HA et al CA Cancer J Clin 2017;67:411-31.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

- ❖ Bu hastalarda HCV tedavisi yaşam süresini uzatır
- ❖ Kronik HCV enfeksiyonunun ilişkili olduğu maligniteler arasında
 - ❖ Hepatoselüler kanser
 - ❖ B Hücreli non-Hodgkin lymphoma (BHnHL)
- ❖ HCV tedavisi nHL gelişme riskini azaltır
- ❖ Bazı HCV ilişkili nHL ların tedavisinde ve relapsların önlenmesinde faydalı

3-Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

31- Torres HA et al CA Cancer J Clin 2017;67:411-31.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

- ❖ Pegile interferon ve ribavirin tedavisi yan etkiler nedeniyle birçok hastada kontrendikeydi
- ❖ Son zamanlarda DEA ile daha güvenilir ve etkin tedavi şansı oluşmuştur
- ❖ Kanseri hastalarda elde edilen KVV oranları, kanseri olmayan hastalarla benzerdir
- ❖ Sistemik kemoterapi ve DEA tedavisinin birlikte uygulanmasının etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili olumlu yayınlar var ancak daha fazla çalışma yapılmalıdır

Hae Lim Lee et al. Gut and Liver, Vol. 11, No. 6, 2017, pp. 870-877

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

Torres HA et al CA Cancer J Clin 2017;67:411-31.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

- ❖ Malignite ve HCV enfeksiyonu olan hastalar, kanseri olmayan HCV'li hastalar gibi tedavi edilmelidir
- ❖ DEA tedavisi, hastanın önceden aldığı antiviral tedavi, HCV genotipi, karaciğer hastalığının derecesine göre bireysel temelde düzenlenmeli
- ❖ DEA tedavisine, potansiyel hematolojik toksik yan etkiler ve ilaç-ilâç etkileşimleri açısından dikkat edilmeli
- ❖ Tedavi hedefi 12 veya 24 haftada HCV RNA düzeylerinin serumda saptanabilir düzeyin altına inmesini sağlamaktır

Hae Lim Lee et al. Gut and Liver, Vol. 11, No. 6, 2017, pp. 870-877

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

Torres HA et al CA Cancer J Clin 2017;67:411-31.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

- ❖ HCV tedavisinin ne zaman başlanacağı lenfoproliferatif hastalıkların klinik gidişine göre planlanmalıdır
- ❖ DSÖ'nün 2016 yılındaki kriterlere göre yavaş ve agresif seyirli lenfoproliferatif hastalıklara farklı yaklaşım önerilmektedir
- ❖ Yavaş seyirli nonHodgkin Lenfoma (nHL)'da acil kemoterapi gerekmiyorsa HCV tedavisi başlanabilir
- ❖ Yavaş seyirli, tümör yükü yüksek nHL'da Rituksimab ile DEA kullanımı tercih edilebilir ancak ileri çalışmalara gerek var
- ❖ HCV RNA (+), agresif seyirli lenfomalarda mevcut hematolojik rehberler doğrultusunda hasta bazında tedavi sırasında veya sonrasında karar verilmelidir

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

- ❖ Hastanın tedavisi planlanmadan önce
 - ❖ Öykü
 - ❖ Klinik bulgular
 - ❖ Rutin laboratuvar testleri
 - ❖ Virolojik testler
 - ❖ HCV-RNA
 - ❖ HCV genotip tayini
 - ❖ Koenfeksiyona yönelik diğer belirteçler
 - ❖ Karaciğer fibrozisine yönelik görüntüleme yöntemleri ve noninvaziv testler yapılmalıdır

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

- ❖ Kemoterapi veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda takipte
- ❖ ALT düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmeli
- ❖ HCV RNA düzeyleri
 - ❖ Kemoterapi başlanmadan önce
 - ❖ 12 haftalık aralıklarla ve hepatit alevlenmesi durumunda kontrol edilmeli
 - ❖ İmmünsüpresif tedavi bittikten sonra da izlenmeli
 - ❖ HCV eradikasyonu gösterilince sonlandırılmalı

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

- ❖ DEA ile ciddi yan etki ve hematolojik toksik etkiler %5 ↓
- ❖ 21 hastaya kemoterapi yanında DEA başlanmış
- ❖ Sofosbuvir, ledipasvir, simeprevir, daklatasvir +/- ribavirin.
- ❖ Yan etkiler: 12 (%57) hastada konstitüsyonel, 7 (%33) hastada hematolojik ve gastrointestinal
- ❖ 2(%10) hastada DEA ilaçlar daklatasvir and takrolimus ile etkileşim nedeniyle değiştirilmiş
- ❖ KVV oranı, %95 (20/21) olarak saptanmış

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

Economides MP et al. Aliment Pharmacol Ther. 2016 December ; 44(11-12): 1235-1241.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

❖ İlaç-ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir

Table 4F. Drug-drug interactions between HCV DAAs and immunosuppressants.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyclosporine	◆	◆	◆	■	●	●	■
Etanercept	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mycophenolate	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	◆	■	■	■	■
Tacrolimus	◆	◆	◆	■	■	■	■

◆	Klinik etkileşim yok
■	Potansiyel etkileşim olabilir
●	Birlikte verilmemeli

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 461-511.

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite

❖ DEA ile tedavi kontrendikasyonları

Table 3. Subgroups of HCV-infected patients with hematologic malignancies for whom DAA therapy is contraindicated

The subgroups are as follows:

Patients	❖	Kontrolsüz kanseri olan, yaşam beklentisi 12 ay ↓olan	ons*
Patients			
Pregnar	❖	Orta veya ağır karaciğer yetmezliği Child-Pugh sınıf B veya C	
Patients			
Patients	❖	Ribavirin için hamilelik veya eşi hamile olan erkek hasta	
*Exl	❖	Kemoterapi veya immünsüpresif ilaçlarla ilaç-ilac etkileşimi	le treatment of
†Wl			note, incurable
decomp	❖	HCV tedavisinde kullanılan ilaçlara bilinen allerji veya intolerans	ot be eligible for
extrahep			
this inte			

HCV Tedavisi- Hematolojik Malignite-KİT

- ❖ Donör HCV (+) $\Rightarrow$ KİT için kesin bir kontrendikasyon değil
- ❖ Nakil öncesinde zaman varsa donörün HCV si tedavi edilebilir
 - ❖ Acil nakil gerekli ve donör HCV (+) $\Rightarrow$ nakil yapılabilir
- ❖ Donör, nakil için kontrendike durumlar açısından değerlendirilmeli
 - ❖ İlerlemiş karaciğer hastalığı
 - ❖ HCV'nin karaciğer dışı bulguları
 - ❖ HIV ile koenfeksiyon
- ❖ Nakilden sonra HCV enfeksiyonu DEA ile tedavi edilebilir

Torres HA et al Blood. 2016;128(11):1449-1457.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

Olgu

- ❖ 03.08.2016 da Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne nakil alındı
 - ❖ Nisan 2016'da sağ gözde kitle $\Rightarrow$ DBBHL (Evre 2B nHL)
 - ❖ 6 kür r-CVP planlandı
- ❖ Anti HCV: Pozitif
- ❖ Anti HBc Total: Pozitif
- ❖ Anti Hbe: Pozitif
- ❖ HBV DNA: Negatif
- ❖ HCV RNA: $6,68 \times 10^5$
- ❖ Genotip 1b
- ❖ Kemoterapi ile birlikte entekavir başlandı
- ❖ Peg-IFN 2a ve RBV 48 hafta tedavi planlandı
- ❖ 3 doz IFN ve 3 hafta kesintili RBV aldı
- ❖ 5. doz kemoterapiyi aldı
- ❖ Antiviral tedavi planlanması için nakil verildi

Olgu

❖ 03.08.2016 da Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne nakil alındı

❖ BK:600

❖ PNL:200

❖ Hb:11.4

❖ Hct:%39

❖ PLT:112 bin

❖ ALT:164

❖ AST:93

❖ GGT:85

❖ **Batın USG:** Karaciğer boyutları artmış, yüzeyi düzgün, parankim eko şiddeti artmış (Grade 2 Steatoz)

❖ Safra kesesi lümeni içinde 26 mm taş

❖ Asit yok, dalak normal

❖ **CHILD SKORU: CHILD A**

❖ Hematolojinin önerdiği GMCSF tedavisine devam edildi

Olgu

- ❖ Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
- ❖ Diffüz Büyük Hücreli B Lenfoma
- ❖ Peg IFN ve RBV tedavisi yan etkiler nedeniyle devam ettirilememiştir
- ❖ Hasta tedavi naiv kabul edilmiştir
- ❖ Kemoterapi alan hastanın PLT:73000 olup karaciğer biyopsisi yapılamamıştır
- ❖ AST/ALT:156/87, HCV RNA: 6400 IU/ml
- ❖ 12 hafta süreyle
 - ❖ Ombitasvir/pariteprevir/ritonavir 1x2 tb
 - ❖ Dasabuvir 2x1 tb



		T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Ankara İl 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ANKARA İLAÇ KULLANIM RAPORU			
İşlem No	:		GSS Provizyon No	:	
T.C. Kimlik No	:				
Hasta Adı ve Soyadı	:				
Hasta Sınıfı / Kurumu	:	60/C1-C3-C8 Hastaları / S.S.K. (Sosyal Güvenlik Kurumu)			
Poliklinik / Klinik	:	ENFEKSİYON HASTALIKLARI EĞİTİM GÖREVLİLERİ			
Rapor No	:		Rapor Takip No	:	
Rapor Başlangıç Tar.	:	01.08.2016	Rapor Bitiş Tar.	:	30.10.2016
Açıklama	:	DIFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANISI İLE KT ALAN HASTA: ANTI HCV POZİTİF, HCV F : 6.65X100.000, GENOTİP 1B, KRONİK VİRAL HEPATİT C TANILIDIR. HASTA NON-SİROTİKTİR. HASTAYA 15/04/16 TARİHLİ RAPORUNA GÖRE PEGİLE İNTERFERON + RİBAVİRİN TEDAVİSİ BAŞLANMIŞ, TEDAVİNİN 1. AYINDA HCV RNA'SI : 324.000 IU/ML SAPTANMIŞTIR. KEMOTERAPİ İLE BİRLİKTE KULLANILAN PEGİLEİNTERFERON + RİBAVİRİN TEDAVİSİ YAN ETKİLER NEDENİYLE DEVAM ETTİRİLMEMİŞTİR. BU NEDENLE TEDAVİ NAİV KABUL EDİLEN HASTANIN GÜNCEL DEĞERLERİ AST :156 U/L, ALT:87 U/L, HCV RNA: 6400 IU/ML. HASTAYA 12 HAFTA SÜREYLE OMBİTASVİR/PARİTEPREVİR/RİTONAVİR 1X2, DASABUVİR 2X1 TB KULLANMASI UYGUNDUR. KT ALAN HASTANIN TETKİKLERİNDE PLT: 73000 OLARAK SAPTANMIŞ OLUP KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILAMAMIŞTIR.			
Tanımlar	:	1- 288-08.02.4 - Hepatit C Genotip 1, 2- -, 3- -, 4- -, 5- -, 6- -			
ICD 10	:	C83 Yaygın non Hodgkin lenfoma B18.2-Kronik viral hepatit C B18.2-Kronik viral hepatit C B18.2-Kronik viral hepatit C			
İLAÇ BİLGİLERİ	:	1) Ritonavir+Ombitasvir+Pariteprevir Ağızdan katı.....[1X2] 2) Dasabuvir Ağızdan katı.....[2X1] Yalnız 2 (iki) Kalemdir.			

Olgu

❖ Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

❖ Ombitasvir/pariteprevir/ritonavir 1x2 tb

❖ Dasabuvir 2x1 tb

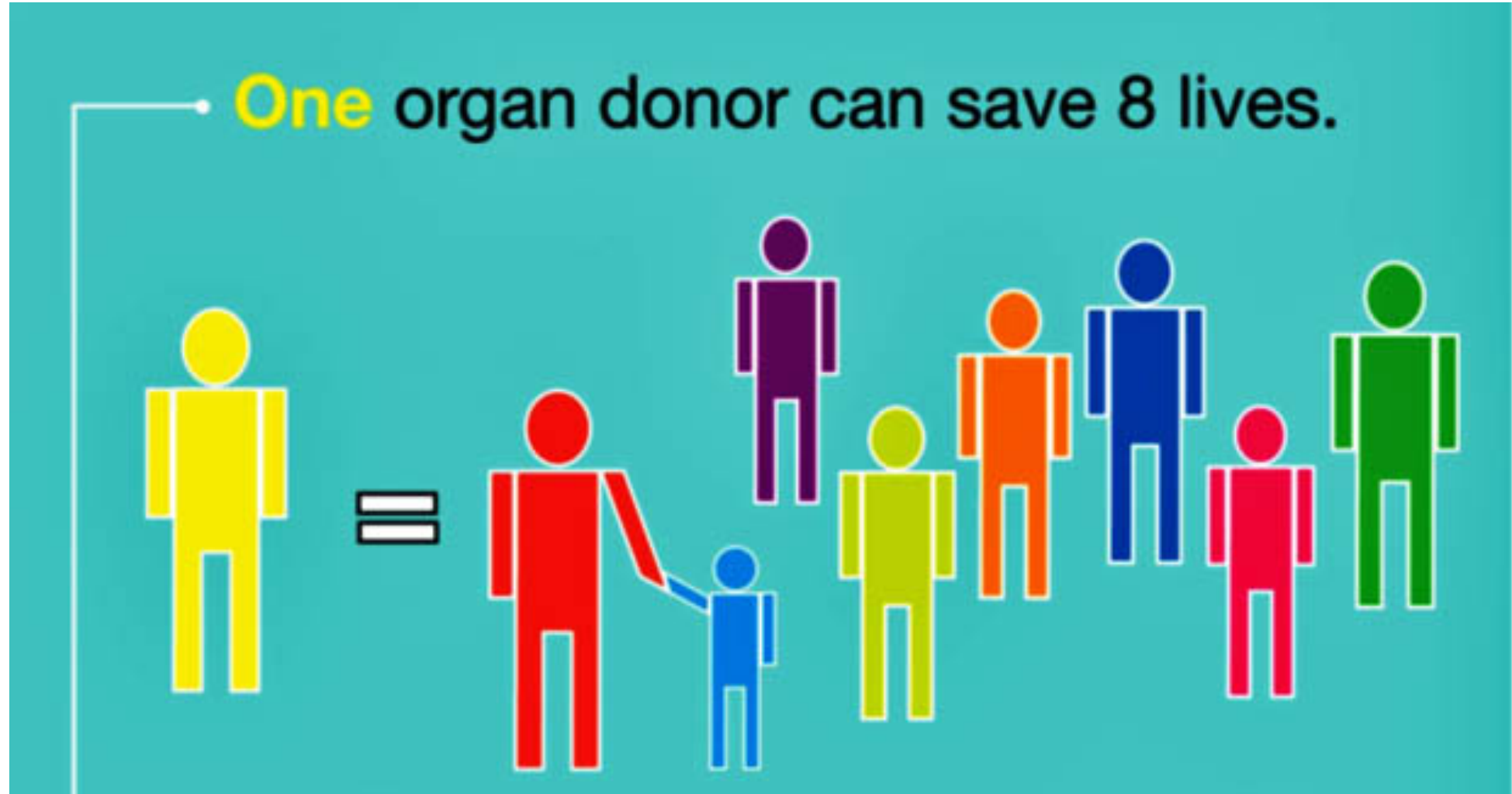
❖ 3 aylık tedavi sonunda KVV

❖ 06.07.2018

❖ ALT:14	BK:3700	HCV RNA: Negatif
❖ AST:22	PNL:1900	HBsAg: Negatif
❖ GGT:13	PLT:222 bin	Anti HBs: Negatif
	Hb:10.9	



Solid Organ Transplantation ve HCV Tedavisi



HCV Tedavisi- Solid Organ Transplantasyonu

- ❖ HCV enfeksiyonunun prognoz üzerine etkisi en çok karaciğer dışı böbrek transplant alıcılarında araştırılmış
- ❖ Böbrek transplant alıcılarında HCV (+) liği %5-15 arasında bildirilmekte
- ❖ HCV prevelansı, böbrek dışı SOT adayı olan hastalarda toplumla aynı
- ❖ Kalp, akciğer, ince barsak veya pankreas nakliyle ilgili çok az çalışma var

Ooka K, Lim J K. J Clin Transl Hepatol. 2016 Sep 28; 4(3): 206-227.

Akin M et al. SAGE Open Medicine Volume 6: 1-8

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Solid Organ Transplantasyonu

- ❖ DEA dan sonra HCV (+) organ bağışçılarının (-) alıcılarda kullanılma oranları
 - ❖ Karaciğer naklinde 3, böbrek naklinde 2 kat artmış
 - ❖ Torasik transplantlarda da aynı eğilim gözlenmiştir
- ❖ Bu yaklaşımın nedenleri
- ❖ DEA lerin yaygın kullanımı ile viremik olmayan adayların sayısı ↑
- ❖ Nakil sonrası HCV nin başarı ile tedavi edilebileceğine dair güven oluşmuştur
- ❖ Böbrek nakillerinde, (-) alıcı (+) verici durumunda DEA ile uygulanan preemptif tedavi ile çok iyi sonuç alınmış

Ooka K, Lim J K. J Clin Transl Hepatol. 2016 Sep 28; 4(3): 206-227.

Akin M et al. SAGE Open Medicine Volume 6: 1-8

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- SOT-Böbrek

- ❖ Böbrek transplant alıcılarında HCV (+) liği
 - ❖ Karaciğer fibrozunda ↑
 - ❖ Nakledilen böbrekte yetmezlik, kötü prognoz, ölüme neden olabilir
 - ❖ HCV ilişkili glomerülonefrit ve artmış diyabet riski grefti etkiler
 - ❖ Siroz, prognozu olumsuz etkiler
 - ❖ Bu nedenle HCV pozitif nakil adaylarında nakilden önce karaciğer fibroz düzeyinin değerlendirilmesi önerilmektedir

Etik DÖ et al Experimental and Clinical Transplantation (2019) 1: 52-58

Akin M et al. SAGE Open Medicine Volume 6: 1-8

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 461-511.

Ooka K, Lim J K. J Clin Transl Hepatol. 2016 Sep 28; 4(3): 206-227.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- SOT-Böbrek

- ❖ Böbrek nakli bekleyen HCV RNA (+) hastalar, antiviral tedavi açısından değerlendirilmeli
- ❖ Alıcılarda antiviral tedavi, böbrek fonksiyonları düzeldikten sonra planlanmalı
- ❖ Veriler sınırlı ancak randomize bir çalışmada HCV genotip 1 ve 4 olan hastalarda transplantasyondan sonra
- ❖ Sofosbuvir/ledipasvir ve sofosbuvir/velpatasvir veya sofosbuvir + daclatasvir kombinasyonlarının optimal etkinliği ve güvenirliliği gösterilmiş ve onaylanmış

Etik DÖ et al Experimental and Clinical Transplantation (2019) 1: 52-58

Akin M et al. SAGE Open Medicine Volume 6: 1-8

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 461-511.

Ooka K, Lim J K. J Clin Transl Hepatol. 2016 Sep 28; 4(3): 206-227.

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- SOT-Böbrek

- ❖ HCV tedavisi verilirken hastanın kullandığı diğer ilaçlar ve DEA'in etkileşimleri açısından dikkatli olunmalı
- ❖ Tedavi bireysel olarak değerlendirilmelidir
 - ❖ Verilme zamanı,
 - ❖ Komorbid hastalıklar
 - ❖ Nakil bekleme sırası

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 461-511.
Ooka K, Lim J K. J Clin Transl Hepatol. 2016 Sep 28; 4(3): 206-227.
AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23.

HCV Tedavisi- Solid Organ Transplantasyonu

- ❖ Kalp, akciğer, pankreas, barsak
- ❖ Tüm SOT alıcıları HCV markerları açısından değerlendirilmeli
 - ❖ HCV RNA, genotip ve KCFT
- ❖ Sirozu dışlamak için karaciğer biyopsisi veya non-invaziv değerlendirme yapılmalı
- ❖ **Alicılarda** HCV tedavisi bireysel olarak değerlendirilmeli
- ❖ Nakil sonrası tedavi verilecekse hastaların hepsi fibroz düzeyinden bağımsız olarak tedavi edilmeli

HCV Tedavisi- Solid Organ Transplantasyonu

- ❖ Kalp, akciğer, pankreas, barsak
- ❖ DEA ile immünsüpresif ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimlerine dikkat edilmeli
- ❖ Vericiler açısından HCV (+) greftler HCV (+) (viremik) alıcılarda kullanılmalı
- ❖ HCV-viremik organlar, viremik olmayan alıcılara ancak onaylanmış çalışma protokolleri ile verilebilmelidir

HIV Enfeksiyonu ve HCV Tedavisi



HCV Tedavisi- HIV Enfeksiyonu

- ❖ Dünyada HIV ve HCV koenfeksiyonunun prevalansı yaklaşık %6
- ❖ HIV ve HCV koenfekte hastalarda, HCV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliğine neden olur
- ❖ HCV enfeksiyonu tedavisi ile
 - ❖ Kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı morbidite ve mortalite ve
 - ❖ Antiretroviral tedaviyle oluşabilecek karaciğer hasarı önlenabilir

Jürgen Kurt Rockstroh. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the HIV-infected patient
[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?search=immunodeficiency%20and%20treatment%20of%20hepatitis%20c&source=search_result&selected)
[search=immunodeficiency%20and%20treatment%20of%20hepatitis%20c&source=search_result&selected](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?search=immunodeficiency%20and%20treatment%20of%20hepatitis%20c&source=search_result&selected)

Title=1~150&usage_type=default&display_rank=1

European AIDS Clinic Society (EACS) Guidelines <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

HCV Tedavisi- HIV Enfeksiyonu

- ❖ HCV ve HIV ile koenfekte tüm olgulara
- ❖ CD4 T lenfosit (CD4) hücre sayısına bakılmaksızın ART başlanmalı
- ❖ CD4 sayısı 200 hücre/mm³ altında ise ART hemen başlanıp, hasta stabil olana kadar HCV tedavisi ertelenebilir
- ❖ Bu hastalarda, HCV için seçilecek antiviral ilaçlar HCV monoenfekte hastalardaki gibidir
- ❖ Ancak ilaç ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır

Jürgen Kurt Rockstroh. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the HIV-infected patient

[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?search=immunodeficiency%20and%20treatment%20of%20hepatitis%20c&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

search=immunodeficiency%20and%20treatment%20of%20hepatitis%20c&source=search_result&selected

Title=1~150&usage_type=default&display_rank=1

European AIDS Clinic Society (EACS) Guidelines <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

HCV Tedavisi- HIV Enfeksiyonu

- ❖ Tedavi düzenlenirken
 - ❖ HCV genotipi
 - ❖ Daha önce aldığı HCV tedavisi
 - ❖ Karaciğer fibroz düzeyi
 - ❖ ART ile DEA ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşim değerlendirilmelidir

Jürgen Kurt Rockstroh. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the HIV-infected patient
[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?search=immunodeficiency%20and%20treatment%20of%20hepatitis%20c&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

search=immunodeficiency%20and%20treatment%20of%20hepatitis%20c&source=search_result&selected

Title=1~150&usage_type=default&display_rank=1

European AIDS Clinic Society (EACS) Guidelines <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 461-511.

HCV Tedavisi- HIV Enfeksiyonu

Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and antiretroviral drugs.

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir disoproxil fumarate	◆	■	■	◆	◆	■	◆
	Tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■*	●	●	●	●	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	●	●	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	●	●	●
	Rilpivirine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Protease inhibitors	Atazanavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	■	●	●	●
	Atazanavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
	Darunavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	■	●	■*	●
	Darunavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	●	●	◆*	●
	Lopinavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	◆	■*	■*	●	●	■*	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	●	●	◆	◆
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

◆	Klinik etkileşim yok
■	Potansiyel etkileşim olabilir
●	Birlikte verilmemeli

HCV Tedavisi- Romatoloji

- ❖ Romatolojik hastalığı olanlarda HCV prevelansı pek iyi bilinmemekte
- ❖ Bu hastalarda uzun süreli ve sıklıkla çoklu immünsüpresif tedaviler gerekebilmekte
- ❖ İmmünosüpresif tedaviler viral reaktivasyon riskini ↑
- ❖ İmmünsüpresif tedavi başlanmadan önce anti-HCV ve pozitif olması durumunda HCV RNA bakılmalıdır

HCV Tedavisi- Romatoloji

- ❖ Kronik HCV saptanırsa DEA ile tedavi düşünülmelidir
- ❖ DEA ile immünsüpresif ilaçlar arasındaki ilaç-ilâç etkileşimleri kontrol edilmelidir
- ❖ Tedavi almayan tüm hastalar 3-6 ayda bir KCFT ile kontrol edilmeli
- ❖ HCV RNA izlemenin klinik bir faydası yoktur
- ❖ İmmünsüpresif tedaviden sonra HCV hastalarını izlerken standart takip uygulamaları modifiye edilmelidir

HCV Tedavisi- Gastroenteroloji

- ❖ Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı esas olarak gençleri etkilemekte
- ❖ Bu hastalarda HCV prevelansı topluma göre düşüktür
- ❖ Genel olarak bu hastalıklarda hepatit alevlenme riskinin ↓ olduğu, hafif veya orta düzeyde görüldüğü bildiriliyor
- ❖ Kronik karaciğer hastalığına ilerleme riski de ↓
- ❖ İki çalışmada HCVRNA(+) hastalarda HCV reaktivasyon riskinin 8/51 (%15.7) ve 1/10 (% 10) olduğu bildirilmiş

HCV Tedavisi- Gastroenteroloji

- ❖ Bunlara rağmen Kronik HCV enfeksiyonun farkında olmak önemli
- ❖ Hepatotoksik ilaç (azatioprin, metotreksat ve biyolojik ajanlar gibi) kullanımı ile KCFT'deki değişimin nedenini ayırt etmede önemli
- ❖ İmmünsupresan veya biyolojik ajan alacak olan tüm inflamatuvar barsak hastalığı olanlar anti-HCV ve pozitif çıkması durumunda HCV RNA açısından taramalı.
- ❖ Kronik HCV saptanırsa DEA ile tedavi düşünülmelidir
- ❖ DEA ile immünsüpresif ilaçlar arasındaki ilaç-ilac etkileşimleri kontrol edilmelidir

AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. Digestive and Liver Disease 51 (2019) 10-23
.Sansone S et al. World J Gastroenterol 2014 April 7; 20(13): 3516-3524



Teşekkürler

