22. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

9-12 Mart 2022

Gloria Golf Resort Belek Antalya

KLİMİK 2022 HİBRİT

Zor Olgularda Kronik Viral Hepatit Yönetimi

Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Karaciğer Transplantasyonu

Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

EBYÜ Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

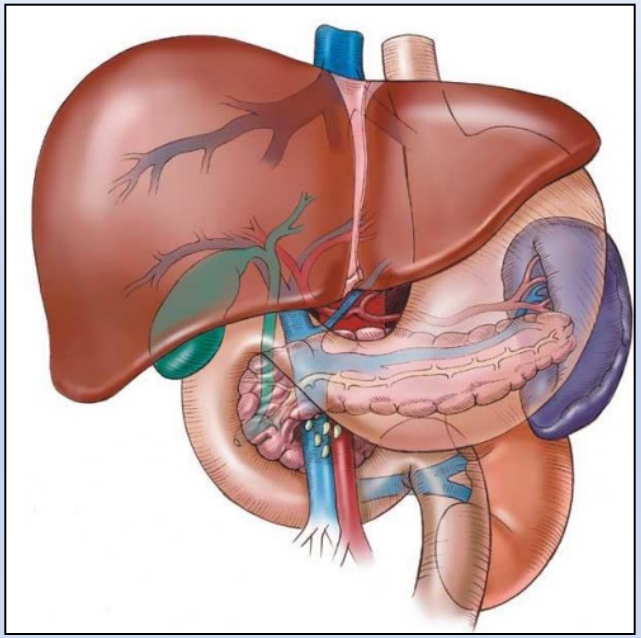
10.03.2022 Antalya

Sunum Planı

- Giriş ve Genel Bilgiler
- Karaciğer Transplantasyonu
- **Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Karaciğer Transplantasyonu**
  - ✓ **HBV & Karaciğer Transplantasyonu (KC Tx)**
  - ✓ HCV & Karaciğer Transplantasyonu
  - ✓ HDV & Karaciğer Transplantasyonu

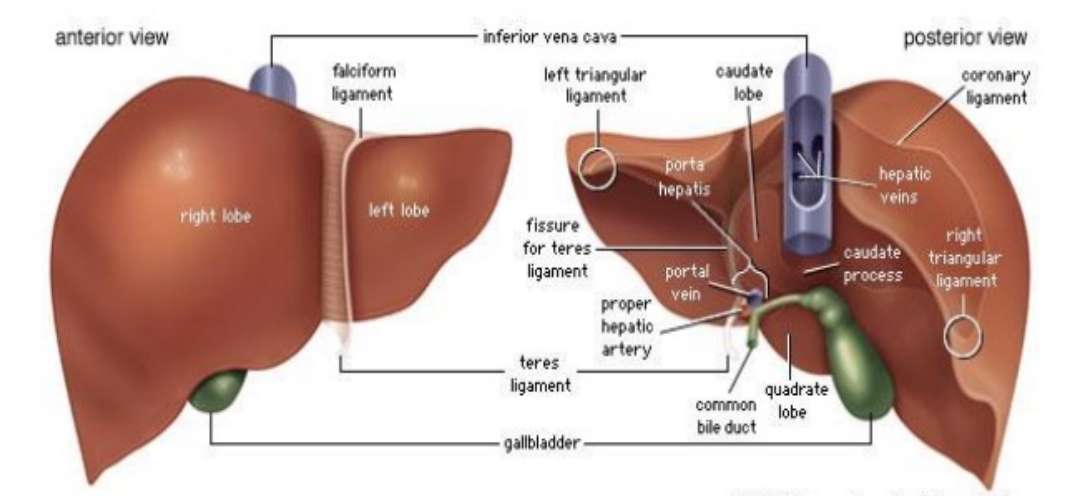
Karaciğer

- KC vücudun en büyük organı
- Erişkinde yaklaşık 1,5 kg ağırlığında
- KC, kendi kendini yenileyen tek organ
  - ✓ KC'nin bir kısmı çıkarılırsa, tekrar orijinal boyut ve şekline geri dönebilir



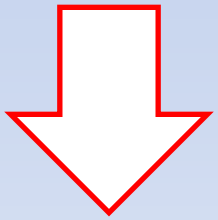
Karaciğerin görevleri

- Geçici besin depolaması (glikoz-glikojen)
- Toksinleri kandan temizlenmesi
- Şeker, yağ, amino asit, kolesterol dahil kanda bulunan besin ve metabolit seviyelerinin düzenlenmesi
- Safranın safra kanalları ve safra kesesi yoluyla ince barsaklara atılması
- … (500'den fazla fonsiyonu var / Fabrika misali)



Fulminan Hepatit

- Daha önce bilinen KC hastalığı olmayan ve/veya kompanze KC hastalığı olan bir kişide
  - ✓ Sarılık
  - ✓ Ensefalopati, beyin ödemi, sepsis, böbrek yetmezliği, GIS kanaması, koagulopati, metabolik asidoz, hipoglisemi, hipofosfatemi varlığı



Hasta mutlaka karaciğer nakli yapılan bir merkeze gönderilmeli

Karaciğer nakli ile

- ✓ KC sirozu ve HSK'de tam kür şansı var
- ✓ Akut karaciğer yetmezliği %40 geriye dönebilir

Karaciğer Nakli Kimlere Yapılmalı?

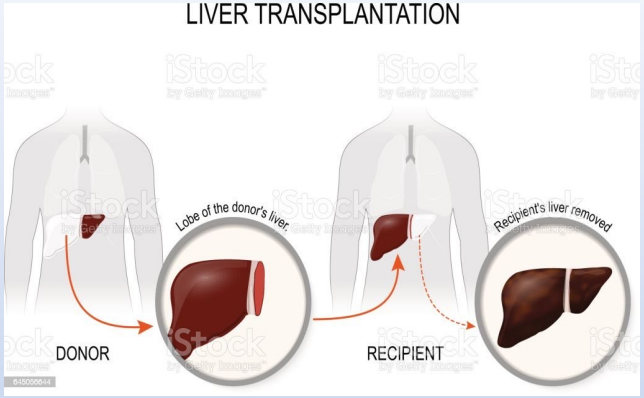
- KC naklinin yaşam süresini uzatacağı düşünülen hastalara
- KC naklinin hayat kalitesini düzelteceğine inanılan hastalara yapılmalı

Karaciğer Nakli Adayı Seçilirken !

- Hastaya KC nakli yapılması gerekli mi?
- Hasta operasyon ve sonrasında immünsüpresyonu kaldırabilir mi?
- Altta yatan KC hastalığının nüks riski nedir?

- Akut fulminant KC yetmezliği
- Dekompanse KC hastalığı
- HSK

Tek küratif tedavi seçeneği
KC transplantasyonu



KC Tx - Endikasyonları

Hepatosellüler hastalıklar

Akut karaciğer hastalıkları

- Fulminan karaciğer yetmezliği

Kronik karaciğer hastalıkları

- **Kronik viral hepatitler (dekompanze)**
- Alkolik siroz
- Budd-Chiari sendromu
- Polikistik karaciğer hastalığı

Kriptojenik karaciğer hastalıkları

Diğer kalıtsal metabolik hastalıklar

- α1 antitripsin eksikliği, glikojen depo hastalığı, Wilson hastalığı, Herediter hemakromatoz

Otoimmün hepatit

Konjenital hepatik fibroz

Biliyer atrezi

Travma

Kolestatik karaciğer hastalıkları

- Biliyer siroz (Pr, sekonder)
- Primer sklerozan kolanjit

Maligniteler

- Hepatosellüler karsinom
- Nöroendokrin tümör
- Kolanjiyosellüler karsinom???

- Tekrarlayan ve refrakter asit
- Hepatorenal Sendrom
- Tekrarlayan özafagus varis kanaması
- Hepatopulmoner Sendrom
- Portopulmoner HT
- Refrakter hidrotoraks

Kronik Karaciğer Hastalıklarında KC Tx Gerekli mi?

- Kadavradan yapılan Tx'de elde edilen organların Tx gününü bekleyen hastalara verilmesi konusunda çeşitli skorlama sistemleri kullanılmakta
- **Child-Pugh**
- Model for end-stage liver disease **(MELD)**
  - ✓ Mortaliteyi belirlemek üzere geliştirilmiş skorlama sistemleri
  - ✓ Tx sırası bekleyen hastaları değerlendirmek amacıyla kullanılmakta

CHILD-PUGH Skoru

CHILD - PUGH Skorlama

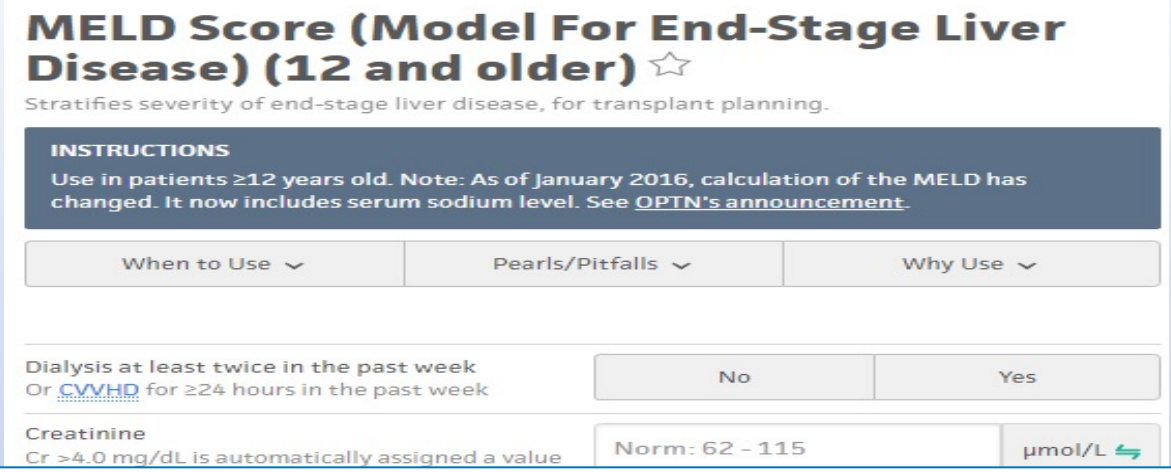
Measure	1 puan	2 puan	3 puan
Total Bilirübin (mg/dl)	< 2	2-3	>3
Serum albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.71-2.3	> 2.3
Asit	Yok	Hafif/ medikal tedaviye yanıtlı	Diüretiklere rağmen orta/Refrakter
Hepatik ensefalopati	Yok	Grade I-II	Grade III-IV

- ✓ Son dönem KC hastalığının ciddiyetini belirler
- ✓ Operasyon sırasında mortalite riskini öngörme

KC Tx için Child-Pugh (en az B olmalı)

Puan	Class		Yaşam beklentisi	Perioperatif mortalite
5-6	A	kompanze	15-20 yıl	10%
7-9	B		Transplant adayı	30%
10-15	C	dekompanze	1-3 ay	82%

MELD Skoru



- Hastanın gelecek 3 aylık yaşam beklentisi
- Tx'in 3 aylık süre içinde ne kadar acil gerekli olduğunu gösterir
- **Total bilirubin, kreatinin ve INR** düzeylerinin logaritmik bir hesaplama sistemi (6 en düşük, 40 en yüksek puan)
- **Na** dinamik değişiklikleri için MELD Na daha iyi gösterge
- Tx bekleme listesinin çoğunu 11-20 puan alanlar oluşturur

MELD Skoru

MELD skoru = 3.8*Log_e(serum bilirubin [mg/dL]) + 11.2*Log_e(INR) + 9.6*Log_e(serum creatinine [mg/dL]) + 6.4)

Hastanın kontrollerinin yapılacağı laboratuvar test sıklığı

MELD Skoru	Laboratuvar test sıklığı
≥25	Haftalık
24-19	Aylık
18-11	3 aylık
≤10	Yıllık

KC Tx – Kesin Kontrendikasyonlar

- Kontrol edilememiş sepsis, ciddi infeksiyon varlığı
- Kontrol edilemeyen KC dışı maligniteler
- MODS, ARDS…
- KC kanseri (yaygın metastaz, damar invazyonu)
- Alkol veya madde bağımlısı olanlar
- Ciddi komorbid hastalıkları olanlar
  - ✓ Ciddi kardiyopulmoner hastalık
- Ciddi psikososyal sorunları olanlar
- Beyin ölümü
  - ✓ İrreversibl beyin hasarı

KC Tx – Rölatif Kontrendikasyonlar

- İleri yaş (kronolojik değil, fizyolojik yaş)
  - >65 ?

- Kronik ya da refrakter infeksiyon
- Obezite, malnütrisyon
- HIV (AIDS kesin kontrendike)
- Portal ven trombozu

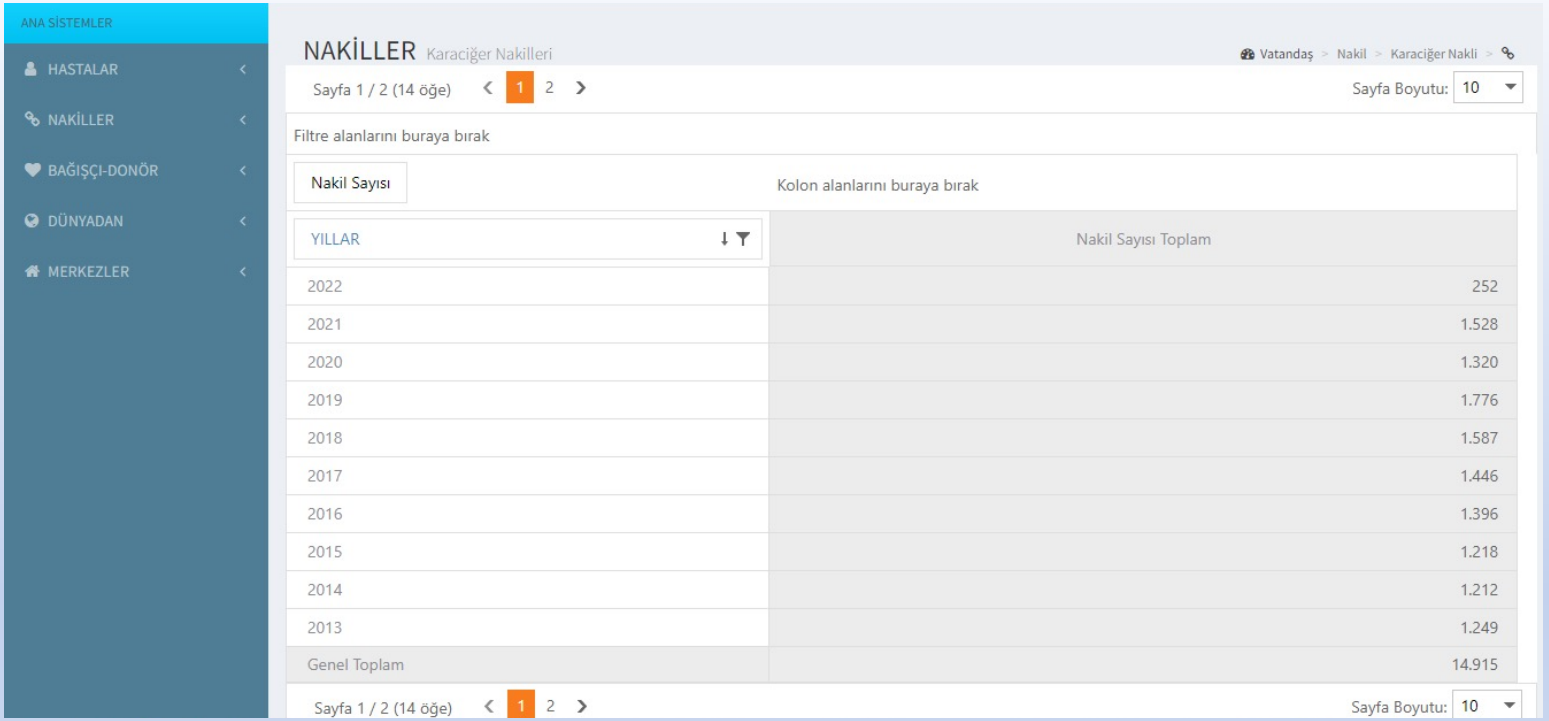
  (kolleratal varsa olabilir)
- Psikososyal durum
- Kolanjiyokarsinom ??

Kronik Viral Hepatitli Hastalarda KC Tx

- Kronik viral hepatitlerden (HBV, HCV başta olmak üzere) kaynaklanan KC hastalıkları ülkemizde KC Tx'in önemli sebepleri arasında
- En sık sebep **HBV**
- KC Tx ile
  - ✓ 1 yıllık yaşam şansı %87-93
  - ✓ 3 yıllık yaşam şansı %75'in üzerinde

KC Tx eskiden hastanın hayatını kurtarmak için son çare olarak başvurulan bir yöntem iken günümüzde KC yetmezliğinin erken evresinde hayat kalitesini artırmak amacıyla da kullanılmakta

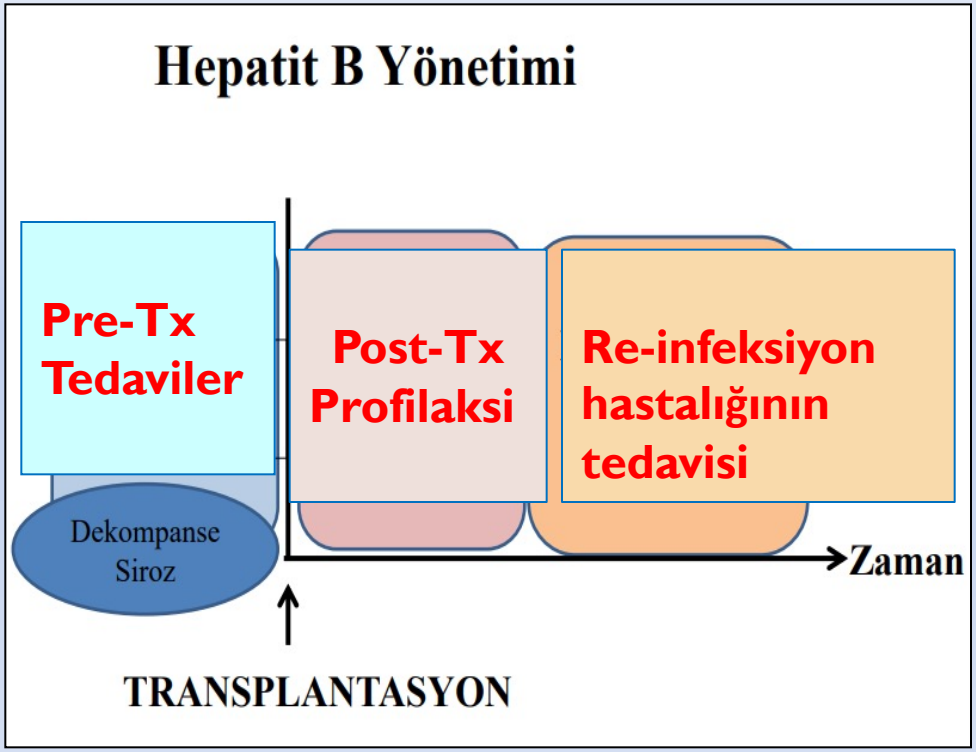
HBV - KC Tx

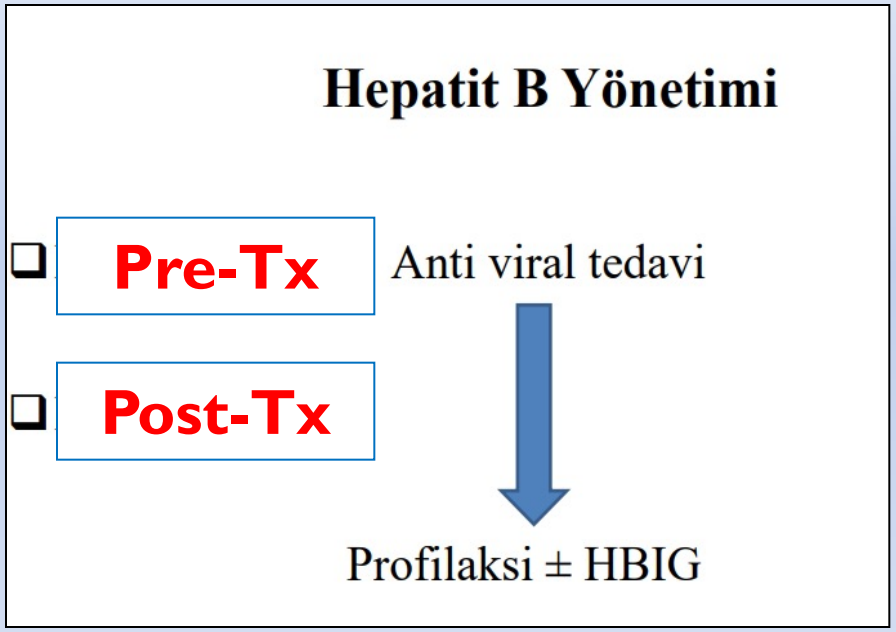


T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2013-2022 yılları arasında 15 004 KC Tx yapılmış olup, bunların yarısından fazlasının sebebi **HBV**'ye bağlı gelişen KC hastalıklarıdır.

Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Dairesi Başkanlığı Available from: https://organ.saglik.gov.tr/

HBV - KC Tx


Hepatit B Yönetimi
Pre-Tx Tedaviler
Post-Tx Profilaksi
Re-infeksiyon hastalığının tedavisi
Dekompanse Siroz
Zaman
TRANSPLANTASYON


Hepatit B Yönetimi
Pre-Tx
Anti viral tedavi
Post-Tx
Profilaksi ± HBIG

HBV - Pre-Tx Tedavi

- **İki ana hedef için verilir**
- ✓ İlk olarak dekompanse siroz olan hastada siroza bağlı komplikasyonları geciktirmek, klinik stabilizasyon sağlamak ya da nakli geciktirmek
- ✓ İkinci olarak da antiviral baskılanma sağlayarak Post-Tx dönemde re-infeksiyonu engellemek

HBV - Pre-Tx Tedavi

Antiviraller

- LAM
- ADV
- LdT
- **ETV**
- **TDF**
- **TAF**
- Kombinasyonlar

Antiviral Tedavi

- ALT ve HBV DNA değerine bakılmaksızın dekompanse siroz hastalarında tedaviye hemen başlanmalı
- Bu hastalarda ilaç dirençli mutasyonların olması nükleozid analoglarının kullanımını sınırlıyor
- LAM etkili ve güvenli bir ilaç ancak, nakil sonrası re-infeksiyon oranının yüksek olması (1. yıl %15, 5.yıl %65) nedeniyle dekompanze siroz hastalarında monoterapide önerilmemekte

- **Yüksek genetik bariyere sahip, potent ajanlar tercih edilmeli**
  - ✓ ETV, TDF ve TAF
  - ✓ ETV nefrotoksite riskinin yüksek olduğu hastalarda öncelikli tercih edilebilir, laktik asidoz nadir bir komplikasyonudur

Fung j. World J Hepatol 2015 June 8; 7(10): 1421-6.
Cholongitas E. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015 Nov 6; 6(4): 105-10.

Post-Tx Dönemde Nelerle Karşılaşabiliriz?

- Sorun olmayabilir
- HBV Re-infeksiyon olabilir
- De-novo infeksiyon / reaktivasyon gelişebilir
- Mutant HBV infeksiyonu gelişebilir
- Rejeksiyon gelişebilir

HBV Re-infeksiyonu Tanımı

- Serumda HBsAg'nin yeniden saptanması
- HBV DNA saptanabilir düzeyde olması
- HBV DNA >3 log IU/ml veya dirençli suşların ortaya çıkması
- KC'de cccDNA saptanması

Fung j. World J Hepatol 2015 June 8; 7(10): 1421-6.

Tx Sonrası HBV Re-infeksiyonu

- İmmünsüpresyona bağlı olarak artmış viral replikasyon
- HBV genomunda glukokortikoid cevaplı bölgelerin direkt uyarılması
- Tx esnasında alıcının dolaşımında var olan viral partiküller
- Post-Tx dönemde dalak ve periferik kan polimorfonükleer hücreler gibi ekstahepatik odaklardan HBV salınması

Laryea MA, et al. Transpl 2012;18: 514-23.
Villamil F, et al. Clinical Liver Disease. 2013 Feb; 2(1): 38-40.

Nakil sonrası HBV re-infeksiyonu risk faktörleri;

Yüksek Risk

- Yüksek viral yük
  - ✓ (HBV DNA>2000 IU/ml)
- HBeAg'nin pozitif olması
- HBeAg'nin negatif olup HBV DNA > 2.000 IU/ml
- HBsAg titresinin yüksek olması
- HBV mutant
- HIV/HCV/HDV ko-infeksiyonu
- HSK olması

Düşük Risk

- HBV DNA saptanamaz olması
- Fulminant HBV infeksiyonu
- Akut HBV infeksiyonu
- HBeAg negatif olup HBV DNA < 2.000 IU/ml

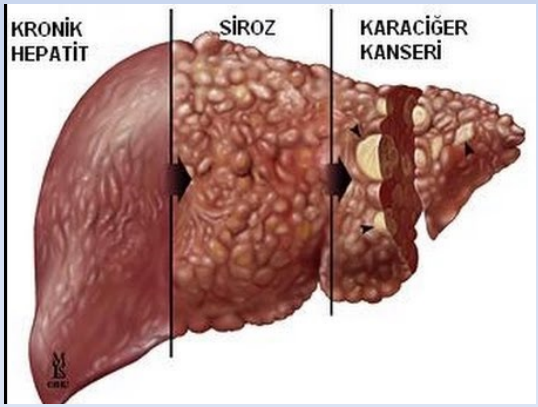
Laryea MA et al. Transpl 2012;18: 514-23.
Fung j. World J Hepatol 2015 June 8; 7(10): 1421-6.

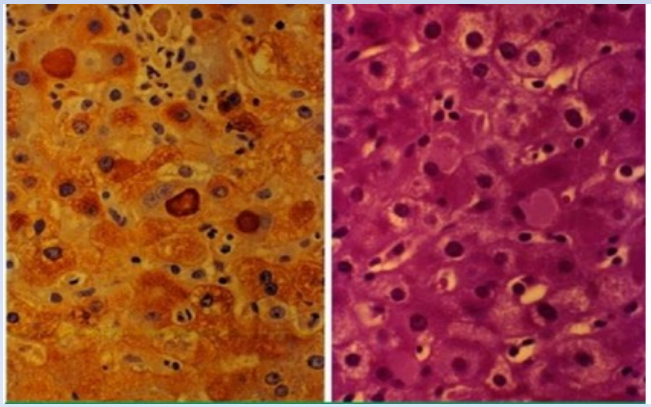
KC-Tx Sonrası HBV Re-infeksiyonu

HBV Re-infeksiyonu

(Fibrozan Kolestatik Hepatit)

- KC hasarı, direkt sitopatik etki
- Belirgin kolestaz ve yaygın fibroz
- Re-infeksiyonlarda klinik hızlı seyreder
- 1-2 yıl içerisinde siroz gelişir





HBV - Post-Tx Profilaksi

- HBV'nin tam eradikasyonu çok nadir
- Tx sırasında KC ortadan kalkmış olmasına rağmen lenf nodu, dalak, periferik kan mononükleer hücreleri ve diğer organlarda HBV persiste etmeye devam eder
- Tx esnasında dolaşımda bulunan HBV yeni greft için sorun yaratabilir
- Post-Tx dönemde ana hedef yeni grefti viruslardan korumak ve re-infeksiyonu engellemek
- HBsAg negatif olsa bile hastada yaşam boyu antiviral tedavi gerektirir

Di Bisceglie AM. J Clin Microbiol 1990
Murakami Y. J Med Virol 2004

HBV - Post-Tx

- HBV profilaksisi ile Tx sonrası HBV nüksünün önlenmesi oldukça önemli (Greft ve hasta sağkalım süresini uzatmakta)
- Bu amaçla KC Tx sonrası dönemde
  - ✓ **Hepatit B immünglobülin (HBIG)**

    İle birlikte
  - ✓ **TDF**
  - ✓ **ETV**
  - ✓ **TAF** gibi potent antivirallerin kullanılması önerilmekte

Hepatit B immünglobülin (HBIG)

- HBIG uygulama şekline hasta bazlı karar verilmekte
  - İV, İM yol ile uygulanabilir
  - Dolaşımdaki viral partiküllerin immün kompleksler oluşturarak nötralizasyonu
  - Ekstrahepatik alanlardan viryon çıkışında rol alan reseptörlerin blokajı
- Nakil öncesi HSK varlığı, HDV ve HIV ko-infeksiyonu gibi nüks riskinin yüksek olduğu hasta gruplarında **HBIG ile birlikte** potent bir antiviral tedavi kombinasyonu uzun süre verilerek nüks önlenmeye çalışılmakta

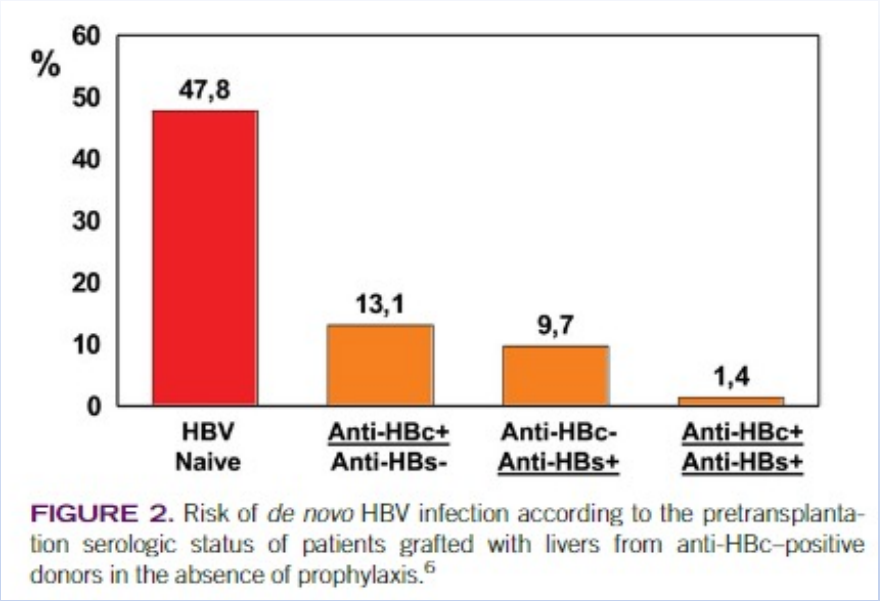


FIGURE 2. Risk of *de novo* HBV infection according to the pretransplantation serologic status of patients grafted with livers from anti-HBc–positive donors in the absence of prophylaxis.[6]

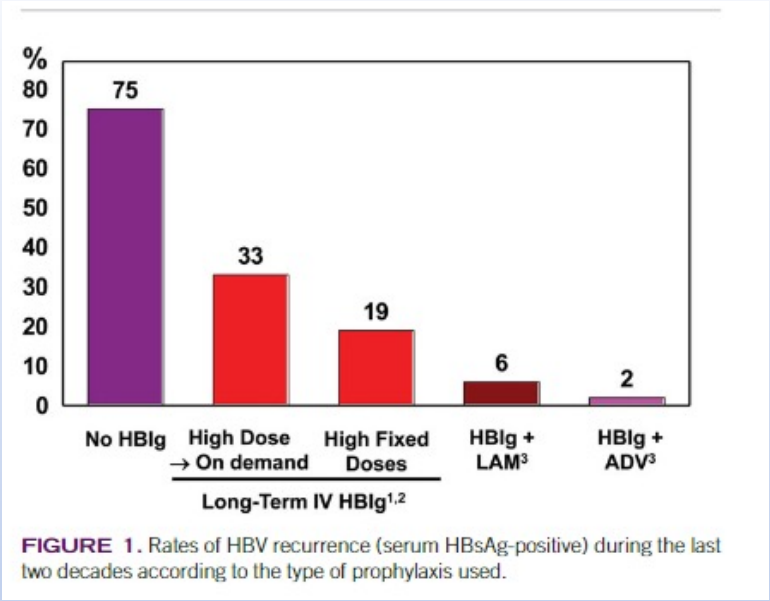
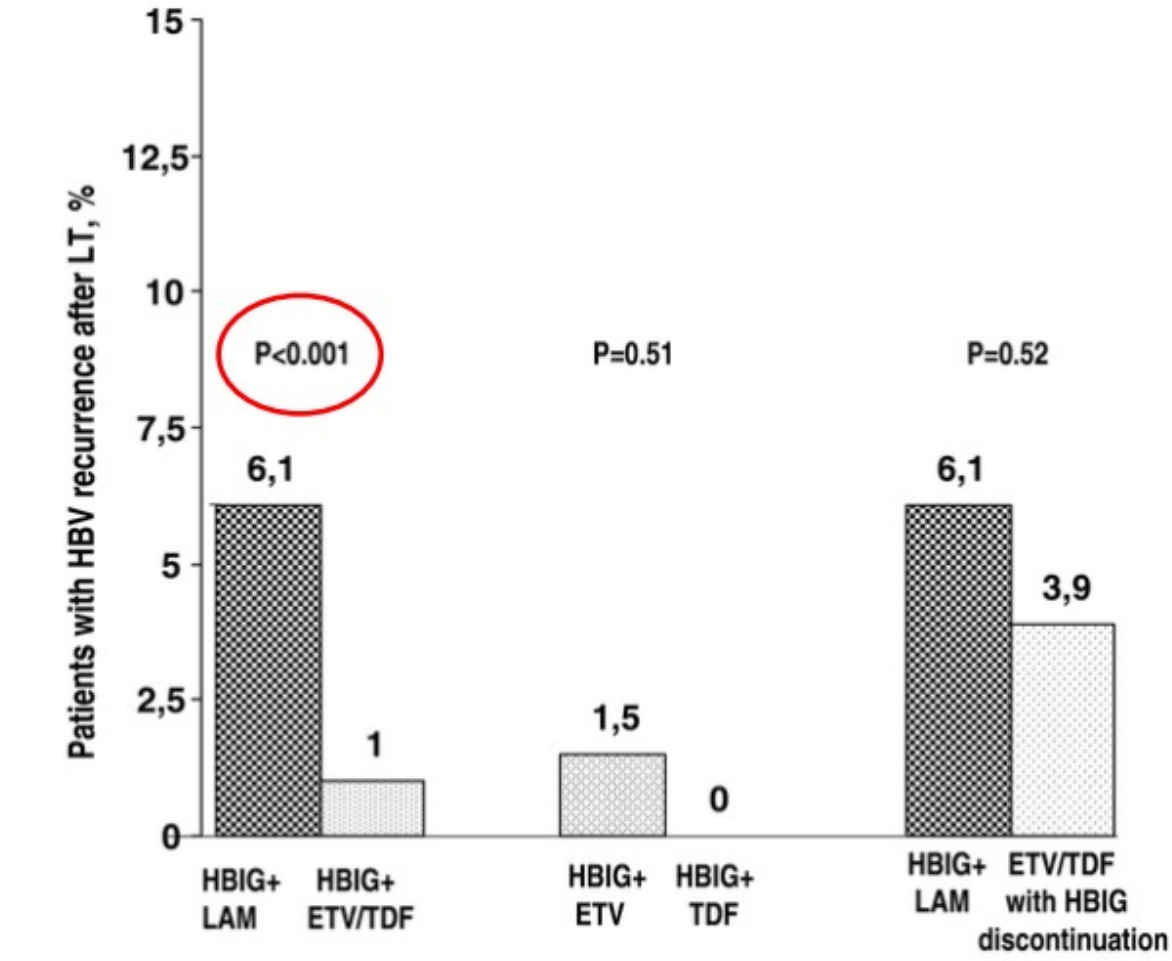


FIGURE 1. Rates of HBV recurrence (serum HBsAg-positive) during the last two decades according to the type of prophylaxis used.

- HBIG monoprofilaksisinin KC Tx sonrası re-infeksiyonu dramatik bir şekilde düşürdüğü gösterilmiş
- HBIG'ın bir NA ile kombinasyonu günümüzde Post-Tx profilakside standart uygulama

Villamil F et al. Clinical Liver Disease. 2013 Feb; 2(1): 38-40.

Post-Tx HBV profilaksi tipinin, HBV re-infeksiyonu ile ilişkisi



Cholongitas E, et al. *American Journal of Transplantation 2013; 13: 353–362*

HBIG

- Nüks açısından düşük risk grubunda olan hastalarda genel yaklaşım
  - ✓ HBIG'nin kısa süreli uygulanmasıyla birlikte potent antiviral tedavinin devamlı kullanılması
- İdame tedavide anti-HBs titresine göre HBIG tedavisi bireyselleştirilmeli
  - ✓ Anti-HBs titresinin 100-500 aralığında (>50 IU/L) tutulması
  - ✓ Anti-HBs < 100 IU/L ise ayda 2000 IU, İ.M, İ.V HBIG
  - ✓ HBIG HBsAg negatifleşene dek verilmekte
  - ✓ HBsAg negatifleştikten 6 ay-1 yıl sonra antiviral tek ilaç
  - ✓ Uzun dönem HBIG gerekliliği açısından aylık takip

HBIG uygulama protokolü

- ✓ Maliyet
- ✓ İdeal süre
- ✓ Doz
- ✓ Uygulama şekli (İM, İ.V)
- ✓ Uygulama sıklığı
- ✓ G145A mutasyon

Merkezler arası farklı protokoller

Anhepatik faz

4.000-10.000 IU bolus doz

1 hafta süre ile günlük doz

2.000-10.000 IU yapılır

HBs Ag ve anti-HBs ile takip

(YD: 10.000 IU/4 hafta)

(DD: 400-2.000 IU/2 hafta)

Amaç **anti-HBs >100 IU/L**

Roche B et al. Best prac & res clin gast 2008; 22: 1153-69.
Dindooost P, et al. Hepat Mon. 2012; 12(3):168-76

Post-Tx dönemde HBV rekürrensini önlemek - EASL 2017

Karaciğer transplantasyonu için aday olan tüm hastalar saptanamaz düşük HBV DNA seviyeleri elde etmek için NA'lar ile tedavi edilmelidir.

Öneriler	Kanıtın evresi	Öneri evresi
HBV ilişkili KC hastalığı nedeniyle **transplant bekleme listesinde olan tüm hastalar NA'lar ile tedavi edilmelidir.**	II	1
KC Tx sonrası HBIG ve bir potent **NA kombinasyonu**, HBV rekürrensini önlemek için **önerilmektedir.**	II-1	1
Düşük rekürrens riski olan hastalar **HBIG'i bırakabilirler** fakat bir potent NA ile monoproflaksi ile devam etmelidirler.	II-1	2
Geçmişte HBV infeksiyon kanıtı (anti-HBc pozitif) olan HBsAg-negatif KC alan donörlerde HBV rekürrensi riski vardır ve bir NA ile antiviral profilaksi almalıdırlar.	II-2	1

EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98

2018 AASLD Kılavuzu: KC Tx

- Pre-transplantasyon
  - HBV DNA seviyesini düşürerek HBV re-infeksiyonu riskini azaltmak için ETV, TDF ya da TAF başla
- Post-transplantasyon
  - Yaşam boyu NA ile profilaksi önerilmektedir
  - HBsAg-/ anti-HBc+ graft alan HBsAg- hastalar ömür boyu NA profilaksisi ile HBIG olmadan tedavi edilmelidir

Terrault. Hepatology. 2018;67:1560. www.aasld.org.

2018 AASLD Kılavuzu: KC Tx

Posttransplantasyon

Düşük-Riskli hastalar
KC Tx zamanında saptanamaz HBV DNA

- **ETV, TDF veya TAF ile tedavi et**
- HBIG önerilmez ya da HBIG 5-7 gün

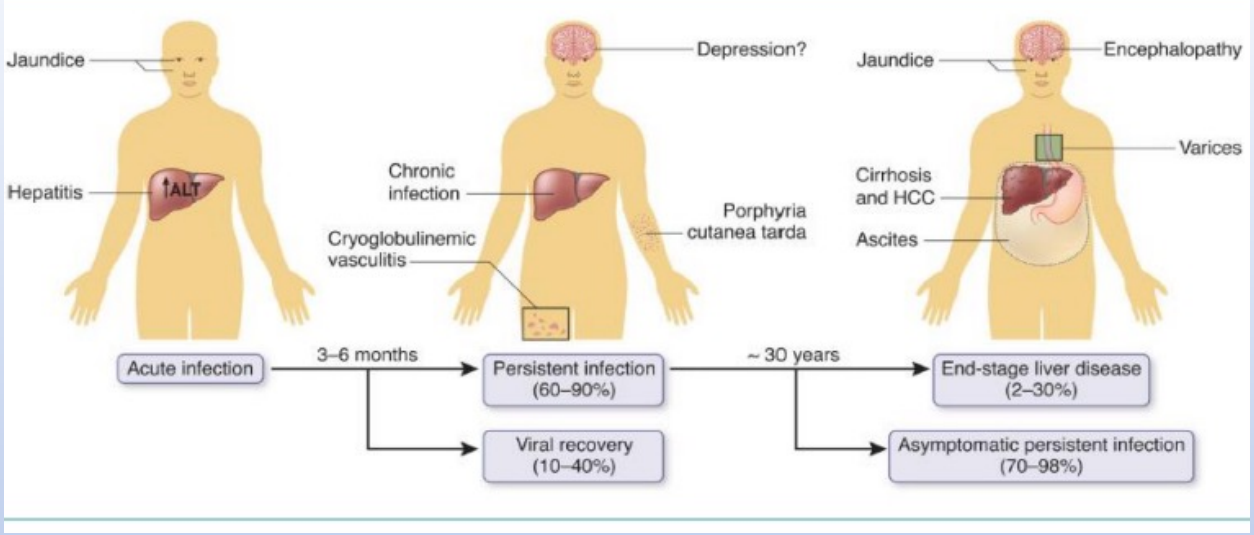
Yüksek-Riskli hastalar

- KC Tx zamanında saptanabilir HBV DNA
- İlaç dirençli HBV
- HIV ya da HDV ko-infeksiyonu
- Tedaviye düşük uyum

- **HBIG + ETV, TDF veya TAF ile tedavi et**

Terrault. Hepatology. 2018;67:1560. www.aasld.org.

HCV - KC Tx



Thomas DL. Nat Med 2013; 19(7): 850-8.

HCV – Tx adayında antiviral tedavi için en ideal zamanlama???

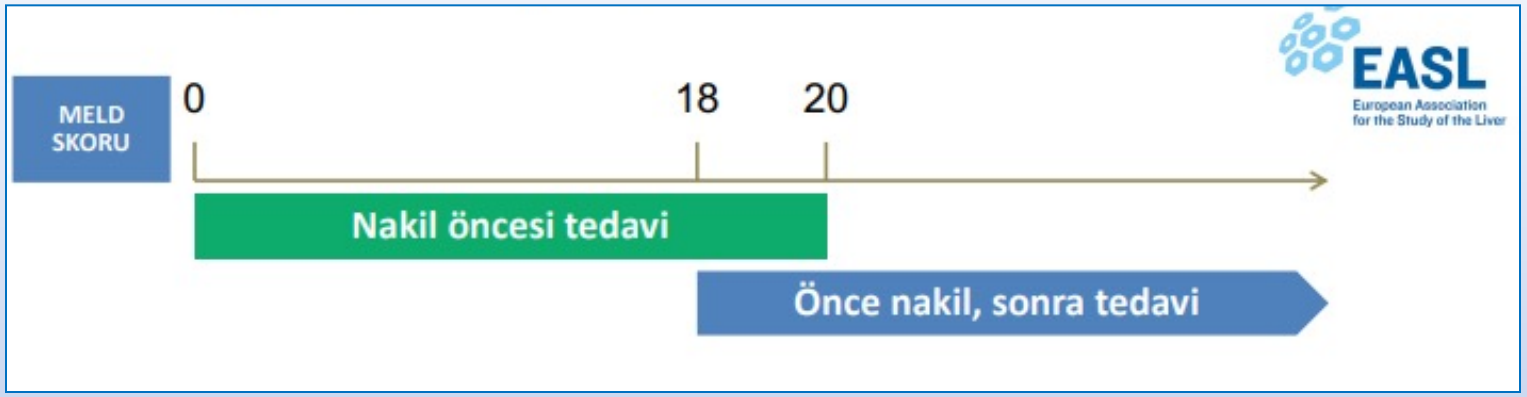
TX öncesi?

Tx'ten hemen sonra?

Tx sonrası?

- Hastanın MELD skoru
- Komorbid hastalıklar
- Dekompanzasyon?

Dekompanse sirozlu, HSK olmayan, KC Tx'in endike olduğu hastalar için tedavi önerisi / MELD Skor Kılavuzu



- ✓ Nakil listesindeki bekleme süresi 6 aydan uzunsa, lokal duruma bağlı olarak, dekompanse sirozlu, HSK olmayan, ≤18-20 MELD skoruna sahip ve karaciğer nakli bekleyen hastalara tedavi uygulanabilir.
- ✓ Dekompanze sirozlu, HSK olmayan, ≥18-20 MELD skoruna sahip ve karaciğer nakli bekleyen hastalara antiviral tedaviden önce nakil uygulanmalı sonra HCV infeksiyonu tedavi edilmelidir.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018
Journal of Hepatology August 2018

Nakil Öncesi Tedavinin Avantajları / Dezavantajları

Avantaj	Dezavantaj
KC fonksiyonları ve MELD skoru düzelir	MELD skoru düzelir, ancak KC hasarı devam edebilir (zamanlamaya bağlı)
Artık KC Tx gerekmeyebilir	Tx ile tama yakın şifa şansı ortadan kalkar
Donör sıkıntısı kalmaz	Nakil listesinde alt sıralara gelir, ya da çıkartılır
Özellikle DEA'lerle nakil sonrası nüks önlenmiş olur	MELD skoru düzelse bile, ileri KC hasarında başarı şansı antivirallerle daha düşüktür
KC nakline göre daha kost efektif	

HCV - KC Tx

Nakil sonrası nüks

- Nakil sırasında saptanabilir HCV RNA'sı olan hastalarda nüks hızlı ve agresif seyreder
  - %90 oranında siroza ve dekompanzasyona ilerler (nakil yapılmayan hastalara göre çok daha hızlı)
  - Hastaların %25-30'unda 5 yılda siroz
  - Hastaların %50'sinde 10 yılda siroz

HCV - KC Tx

Nakil sonrası nüks

KC Tx sonrası nüks HCV infeksiyonu 2 farklı formda görülebilir

- **Nüks kronik hepatit C infeksiyonu**
  - Nakil yapılmamış hastalardakine benzer
  - Yıllık fibroz oranı biraz hızlanmıştır (%0.2'ye karşın 0.5)
  - Hastaların %90'ında bu formda
- **Fibrotizan kolestatik hepatit**
  - Hastaların <%10'unda gelişir
  - Nüksün çok ciddi bir formu

Fibrotizan kolestatik hepatit

- Prognozu çok daha kötü
- Kolestazla birlikte serum total bilirubini 6 mg/dl'den fazla, ALP en az 5 kat yüksek, viral yük artmıştır
- KC histolojisinde kolestaz, sentrilobular balonlaşma ve spotty hepatosit nekrozu, Kupffer cell hipertrofisi ve portal kanal inflamasyonu bulunur
- Sıklıkla KC Tx sonrası ilk 6 ayda görülür
- Tedavi edilmezse ilerleyici greft kaybı sonucu KC yetmezliği ve 1-2 yıl içinde ölüme neden olur

Nakil sonrası nüks HCV'de tedavi

- IFN bazlı rejimler
  - ✓ Özellikle ciddi formda tolere edilemez, etkinlik düşük (%[illegible]-27) ve ilaç etkileşimi fazla
- Üçlü tedaviler
  - ✓ Etkinlik biraz daha [illegible] ve ilaç etkileşimi daha f[illegible]
- Reti[illegible]
  - ✓ [illegible]an seçenek
  - ✓ Zorla yapılmış olduğu için uzun dönem sonuçları ilk nakile göre daha kötü

Daha potent, daha iyi tolere edilebilen ve daha az ilaç etkileşiminin olduğu tedavilere ihtiyaç

Guidelines

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018☆

European Association for the Study of the Liver*

Doğrudan Etkili Antiviraller (DEA)

- Yeni DEA ilaçlar, farklı hasta gruplarında tedaviye izin vermekte
  - ✓ HCV'ye bağlı nakil adayları
  - ✓ İlerlemiş KC hastalığı olan hastalar
  - ✓ Nüks hepatiti olan alıcılar
  - ✓ Hem HCV hem de nakille ilgili komorbiditesi olan hastalar

Genotip 1, 4, 5, 6

Sirozu olmayan hasta		
Glecaprevir/pibrentasvir		12 hafta
Sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin (kg)		12 hafta
Kompanze sirozu olan hasta		
Sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin (kg)		12 hafta
	Alternatif	
Daclatasvir/sofosbuvir+ribavirin (600 mg)	(ilaç etkileşimine dikkat) HIV+HCV	12 hafta
Glecaprevir/pibrentasvir		12 hafta
Dekompanze sirozu olan hasta		
Sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin 600mg (doz artabilir)		12 hafta

Genotip 2, 3

Sirozu olmayan hasta		
Glecaprevir/pibrentasvir		12 hafta
Daclatasvir/sofosbuvir+Ribavirin (600 mg artabilir)		12 hafta
Kompanze sirozu olan hasta		
Daclatasvir/sofosbuvir+ribavirin (600 mg, artabilir)	(ilaç etkileşimine dikkat) HIV+HCV	12 hafta
	Alternatif	
Glecaprevir/pibrentasvir		12 hafta
Sofosbuvir+velpatasvir		12 hafta
Dekompanze sirozu olan hasta		
Daclatasvir/sofosbuvir+ribavirin (600 mg, artabilir)		12 hafta
Sofosbuvir+velpatasvir		12 hafta

Guidelines

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018☆

European Association for the Study of the Liver*

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	◆	◆	◆	■	■	■	■

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Colour Legend

◆ No clinically significant interaction expected.

■ Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.

● These drugs should not be coadministered.

Notes: Some drugs may require dose modifications dependent on hepatic function. Please refer to the product label for individual drugs for dosing advice. The symbol (green, amber, red) used to rank the clinical significance of the drug interaction is based on www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). For additional drug-drug interactions and for a more extensive range of drugs, detailed pharmacokinetic interaction data and dosage adjustments, refer to the above-mentioned website.

HDV – KC Tx

HDV infeksiyonu

- HBV nüksü için yüksek riskli gruplar içinde
  - HDV varlığı nakil sonrası nüks riskini arttırmamakta ancak nüks gerçekleşirse hastanın klinik seyri çok ağır seyretmekte ve prognoz kötü olmaktadır
  - Potent olmayan ve direnç gelişimi yüksek olan LAM, ADV, ve LdT gibi antivirallerin profilaksi amacıyla kullanılması da HBV nüksü açısından yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır

Verna EC. Liver Transplant. 2018;24:465-9.

HDV - Karaciğer Transplantasyonu

- KC Tx sonrası ilk günlerde HBV ve HDV dolaşımda bulunmakta ve hepatositleri enfekte edebilmektedir.
- Eğer delta nüksü ortaya çıkarsa tedavi seçenekleri çok sınırlı ve hastalığın klinik seyri çok agresiftir; bu nedenle ko-infeksiyon ile karaciğer nakli yapılan hastaların, tekrarlayan delta hepatitini önlemek için, nakil sonrası HBsAg negatif kalmaları hayati önem taşımaktadır.
- Bu nedenle, KC Tx sonrası HDV ve HBV nüksünün önlenmesi amacıyla uzun süreli **HBIG** uygulaması ile birlikte **NA** kombine tedavisi önerilmektedir.

Roche B, et al. Transplantation 2015;99:1321-34. 59.
Burra P, et al. J Hepatol. 2016; 64: 433 -85.

Sonuç Olarak

- KC Tx son yıllarda hızla gelişen, son dönem kronik KC hastalığı bulunan hastalar için önemli bir tedavi yöntemi
- HBV ilişkili KC hastalıkları ülkemizde KC Tx'in en önemli nedeni
- HBV nüksünün önlenmesi greft ve hasta sağkalım süresini uzatmakta
- KC Tx sonrası dönemde HBV nüksünü önlemek için HBIG ve potent antivirallerin (ETV, TDF ve TAF) kullanılması önerilmekte
- HBIG kullanım süresi risk faktörlerine göre belirlenmekte
- Nüks yönetiminde nakil öncesi tedavi, nakil sonrası profilaksi ve ilaç direnci göz önünde bulundurulmalıdır

Sonuç Olarak

- HCV nedenli KC Tx adayında antiviral tedavi için en ideal zamanlama
  - Hastanın MELD skoru / komorbid hastalıklar / dekompanzasyon?
- Nakil sırasında saptanabilir HCV RNA'sı olan hastalarda nüks hızlı ve agresif seyreder
- Yeni **DEA** ilaçlar Pre-Tx ve Post-Tx dönemde çok etkili (İlaç-ilaç etkileşimine dikkat!)

- HDV varlığı, HBV nüksü için yüksek riskli gruplar içinde ve nüks gerçekleşirse hastanın klinik seyri çok ağır / prognoz çok kötü
  - KC Tx sonrası nüksün önlenmesi için: uzun süreli **HBIG + NA**

Teşekkürler

VHÇG KLİMİK DERNEĞİ VİRAL HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ