



İmmünsüpresif hastalarda HBV ve HCV takibi

Tansu Yamazhan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
İzmir

İmmünsüpresif hastalar

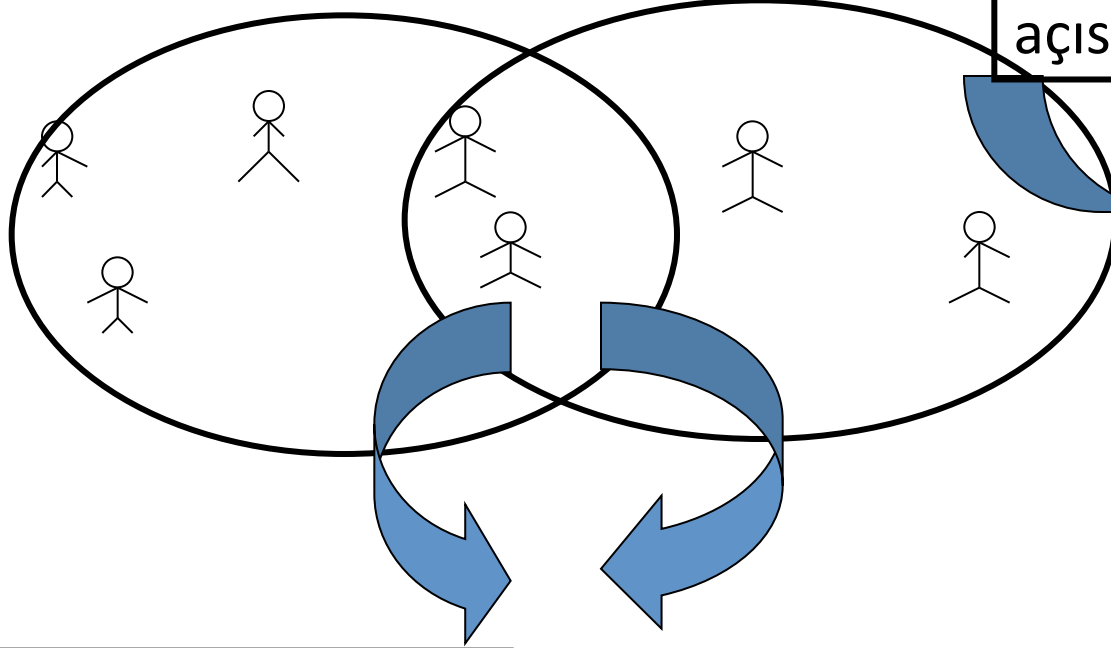
- Malinite
- Enfeksiyon
- Otoimmünite

**Sitotoksik
İmmünsüpresif
İmmunmodülatör
ilaç kullananlar**

Karaciğer transplantasyonları

HBV/HCV

İmmünsüpresif hasta



Seroreversiyon
açısından izlem

HBV reaktivasyonları

- İnaktif taşıyıcı
- Okült enfeksiyonlu } %21-53

Akut hepatit

Tanım

1

HBV reaktivasyonu

- İnaktif ya da kaybolmuş HBV enf bir hastada HBV-DNA aniden ortaya çıkışı
- HBV replikasyonunda artış ($> 2 \log_{10}$ IU/ml) ALT yükselmesi

2

Reverse serokonversiyon (seroreversiyon)

- HBsAg negatif, Anti-HBc pozitif bir kişide HBsAg'nin ortaya çıkması

3

Geçirilmiş HBV Enfeksiyonu

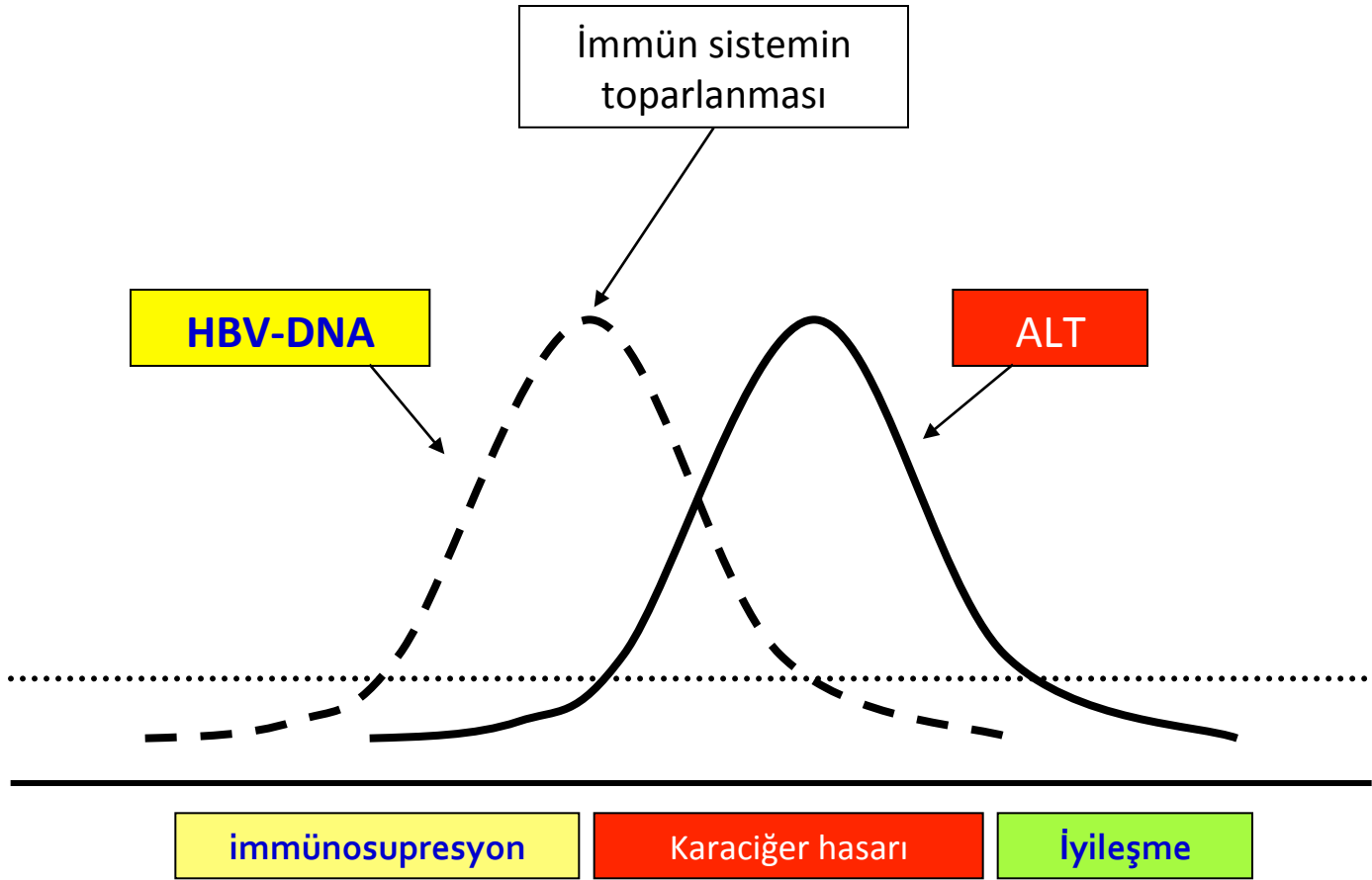
- HBsAg ve/veya Anti-HBs olmaksızın Anti-HBc pozitifliği

Reaktivasyonun İnsidansı Nedir?

Lenfoma hastaları için

- HBV reaktivasyon insidansı %24-%67 arasında bildirilmiştir
- Mortalite %4 ile %41 arasında tahmin edilmektedir
- Meme kanseri hastaları arasında reaktivasyon insidansı %41-56 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir

Reaktivasyonun 3 Fazı



Kemoterapiye başladıktan sonraki zaman

HBV Reaktivasyonunun Gecikmiş Tanınmasının Sonuçları

- Fulminan hepatit

Kemoterapinin Kesilmesi (%35)

- Altta yatan malign hastalık kontrolünün olumsuz seyri

Hastalık Süreciyle Birlikte HBV Reaktivasyon Riski

- Kemik İliği Transplantasyonu
- Organ Transplantasyonu
- Lenfoma
- Lösemi
- Miyeloma
- Sistemik Enfeksiyonu Olan Kanser Hastaları (HIV, HCV)
- Otoimmün hastalıklar
- Enflamatuvar Barsak Hastalıkları

Azalan risk



HBV Reaktivasyonuna Neden Olan Ajanlar

İmmünsüpressif grup	Ajanlar
Kkst'ler	Deksametazon, metilprednizolon, prednizol
Antitumor antibiotikler	Aktinomisin D, bleomisin, daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, mitomisin-C
Plant alkaloidler	Vinblastin, vinkristin
Alkali ajanlar	Karboplatin, klorambusil, sisplatin, siklofosfamid, ifosfamide
Antimetabolitler	Azauridine, sitarabin, fluourasil, gemsitabin, merkaptopurin, metotreksat, tioguanin
Monoklonal a.k	Alemtuzumab, rituximab
Diğer	Kolaspaz, docetaxel, etoposide, fludarabin, folinik aisd, interferon, prokarbazin

HBV Reaktivasyonu Risk Dereceleri

Tedavi	HBsAg pozitif	HBsAg -ve Anti-HBc pozitif
Anti-CD20	Çok yüksek	Orta
Hematopoietik kök hc tx	Çok yüksek	Orta
Yüksek doz kkst	Yüksek	Düşük
Diğer sitokin inhibitörleri (anti-CD52)	Yüksek	Düşük
Kombine sitotoksik kemoterapi	Orta	Nadir
Anti-TNF faktör	Orta	Nadir
Solid organ tx alıcılarında anti-rejeksiyon tedavisi	Orta	Nadir
Metotreksat, Azatiopurin	Düşük	Nadir

Çok yüksek > % 20, yüksek % 11-20, orta % 1-10, düşük < % 1

**Tüm hastaları tara
HBsAg, anti-HBc, anti-HBs**

**HBsAg
Pozitif**

**HBsAg-
anti-HBc+**

Pozitif

HBV DNA

HBV DNA

< 2000 IU/mL

≥ 2000 IU/mL

Pozitif

Negatif

**Preemptif Ted.
LAM x Tedaviden
sonra 6-12 ay**

**KHB tedavisi
ETV/TDF**

**KIT ve Rituximab: Preemptif tedavi
Diğer durumlarda:
Aylık HBsAg , 3 ayda bir
HBV DNA
Tedavi sonrası 6-12 aya kadar**

Kesildikten sonra alevlenme için izle

SUT (25.07.2014)

İmmünsüpressif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalar

(1) İmmünsüpresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca günde LAM, LTD, TDF veya ETV kullanılabilir. İmmünsüpresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

(3) HBsAg (-) olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya anti-HBc pozitifliği durumlarında immünsüpresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın LAM, LTD, TDF veya ETV kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da bu tedavilere devam edilebilir.

Clinical Prediction of Failure of Lamivudine Prophylaxis for Hepatitis B Virus-Infected Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy for Malignancy

In Young Kim,^a Byeong Gwan Kim,^b Won Kim,^b Donghee Kim,^c Yoon Jun Kim,^a Jung-Hwan Yoon,^a and Hyo Suk Lee^a

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea^a; Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, South Korea^b; and Department of Internal Medicine, Gangnam Healthcare Center, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea^c

TABLE 1 Baseline characteristics of the 110 patients who started chemotherapy and lamivudine and the 61 patients who had finished chemotherapy and prophylactic lamivudine therapy^a

Characteristic	Result for evaluation of:	
	VB (n = 110)	WH (n = 61) ^b
Male/female ratio	61:49	28:33
Age, yr (%)		
≥50	72 (65.5)	41 (67.2)
<50	38 (34.5)	20 (32.8)
HBeAg, no. (%)		
Positive	15 (13.6)	4 (6.6)
Negative	84 (76.4)	51 (83.6)
NA ^c	11 (10.0)	6 (9.8)
HBV DNA titer, IU/ml (%)		
≥2,000	40 (36.4)	17 (27.9)
<2,000	61 (55.5)	37 (60.7)
NA	9 (8.1)	7 (11.4)
Median ALT, IU/ml (range)	25 (6–76)	26 (4–76)
Liver cirrhosis, no. (%)		
Yes	19 (17.3)	8 (13.1)
No	91 (82.7)	53 (86.9)
Type of malignancy, no. (%)		
Oncologic	81 (73.6)	48 (78.7)
Hematologic	29 (26.4)	13 (21.3)
Type of chemotherapy, no. (%)		
Steroid-containing regimen	83 (75.5)	43 (70.5)
Anthracycline-containing regimen	47 (42.7)	28 (45.9)
Rituximab-containing regimen	15 (13.6)	7 (11.5)
Primary liver cancer, no. (%) ^d		
Yes	8 (7.3)	0 (0)
No	102 (92.7)	61 (100)
Distant metastasis, no. (%)		
Yes	49 (44.5)	17 (27.9)
No	52 (47.3)	40 (65.6)
Unclassified ^e	9 (8.2)	4 (6.5)

- Virolojik kırılma 15/110 (%13.6) ve iki yılda LAM direnç mutasyonları sadece 7 hastada (%6.4)
- Virolojik kırılma - LAM proflaksisi : Median süre 10.9 ay (0.4 - 23.5 ay)

Patient no.	Age (yr)	Gender	HBeAg/ anti-HBe	HBV DNA at baseline (IU/ml)	Liver cirrhosis	ALT (IU/liter)		Underlying malignancy	HBV DNA at VB (IU/ml)	Mutational pattern of genotypic resistance	Duration of LAM (days)	Time to VB after last chemotherapy (days)	Rescue therapy	Clinical course
						Baseline	Peak							
1	57	M	+/+	6.81×10^5	Yes	22	48	Stomach cancer	2.60×10^6	M204I	513	113	LAM + ADV	Improvement
2	43	M	-/+	1.39×10^5	No	72	924	NHL	1.64×10^4	L180M	312	32	Maintenance of LAM	Death due to disease progression
3	68	M	+/-	2.36×10^7	No	38	537	Colorectal cancer	5.61×10^6	L180M M204V	704	35	Switch to ETV	Improvement
4	63	M	+/-	3.44×10^4	No	45	162	Colorectal cancer	1.75×10^7	L180M M204V	536	222	Withdrawal of LAM	Improvement
5	40	M	-/+	7.02×10^5	No	39	257	Leukemia	1.89×10^5	V173L M204I	502	343	Switch to ETV	Improvement
6	60	M	-/+	1.55×10^7	No	28	92	NHL	$>1.1 \times 10^8$	M204I	288	182	LAM + ADV	Death due to hepatic failure
7	52	F	+/-	$>1.1 \times 10^8$	No	67	40	Stomach cancer	7.69×10^6	(i) L180M M204V (ii) L180M M204V S202G	435	258	(i) Switch to ETV, (ii) LAM + ADV	Improvement
8	45	M	-/+	3.75×10^4	Yes	52	30	HCC	2.83×10^5	NI ^b	350	78	Maintenance of LAM	Death due to disease progression
9	55	M	+/-	1.09×10^6	No	29	38	NHL	$>1.1 \times 10^8$	NI	462	343	Maintenance of LAM	Improvement
10	68	M	-/+	8.78×10^5	Yes	25	107	Stomach cancer	2.18×10^4	NI	12	21	Switch to ADV	Improvement
11	66	F	-/+	2.10×10^5	No	7	26	Multiple myeloma	1.82×10^5	NI	301	7	Maintenance of LAM	Improvement
12	64	M	-/+	1.20×10^6	Yes	26	17	Stomach cancer	8.90×10^4	NI	161	39	Maintenance of LAM	Death due to disease progression
13	35	M	+/-	$>1.1 \times 10^8$	No	54	179	NHL	$>1.1 \times 10^8$	NI	1,156	16	Maintenance of LAM	Improvement
14	49	F	+/-	$>1.1 \times 10^8$	No	12	17	NHL	7.12×10^6	NI	328	186	Withdrawal of LAM	Improvement
15	27	F	+/-	$>1.1 \times 10^8$	No	11	29	NHL	3.75×10^6	NI	75	27	Switch to ETV	Improvement

^a F, female; M, male; ADV, adefovir; anti-HBe, hepatitis B e antibody; ETV, entecavir; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; LAM, lamivudine; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; VB, virologic breakthrough.

^b NI, not identifiable. The sensitivity of the assay for HBV mutations was 357 IU/ml, and no mutation associated with drug resistance was found using DNA genotyping.

LAM Profilaksisi Altında Virolojik Kırılma Risk Faktörleri

- HBeAg pozitifliği
- HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/mL olması
- Rituksimab kullanımı

ETV / LAM Proflaksilerinin Etkinliklerinin R-CHOP Tedavisi Alan Lenfomalı Hastalarda Karşılaştırılması

	ETV (%)	LAM (%)	P
Hepatit	0	13.3	.003
HBV Reaktivasyonu	6.6	30	.001
KT kesilmesi	1.6	18.3	.002
Tedavi ilişkili yan etki	24.6	30	.50



Original Article

The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. A real life experience from a tertiary center

J.S. Koskinas ^{*},¹, M. Deutsch ¹, S. Adamidi, M. Skondra, M. Tampaki, A. Alexopoulou, S. Manolakopoulos, D. Pectasides

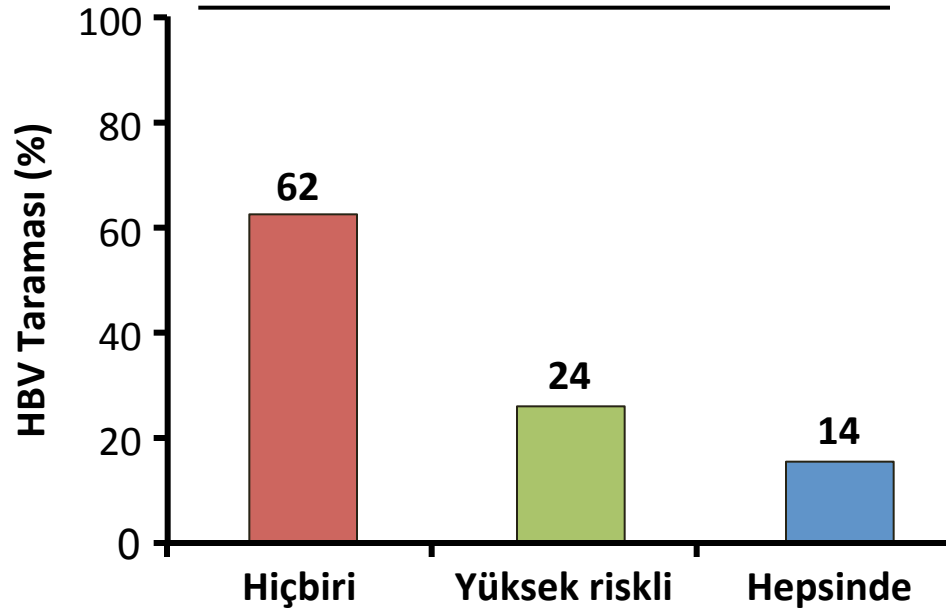
Second Department of Internal Medicine, Medical School of Athens University, Hippokraton General Hospital, Athens, Greece

- İmmunosüpresif tedavi alan 38 hasta (25 profilaksi,13 HBV reaktivasyon için tedavi almıştır)
- Profilaktik olarak TDF verilen 25 hastanın hiçbirinde HBV alevlenmesi olmamıştır. Tedavi süresinde HBV-DNA seviyeleri de saptanabilir seviyelerin altında kalmıştır
- Reaktivasyon yaşayan 13 hasta 6 ay içerisinde tam biyokimyasal ve virolojik iyileşme sağlamıştır

Profilaktik Strateji	AASLD 2009	EASL 2012	APASL 2012
Süre	Bazal HBV DNA <2000IU/ml ise KT / İmmünyosüpresyon tamamlanması sonrası 6 ay süre ile, Bazal HBV DNA >2000IU/ml ise tedavi sonlanım noktaları gelişene kadar sürdürülmeli	KT kesilmesi sonrası 12 ay	KT sonlandıktan sonra en az 24 hf süreyle
Antiviral ajan	Tedavi süresi ≤12 ay ve bazal HBV DNA saptanamaz düzeyde ise LAM /LdT Daha uzun süreli tedavi planı durumunda TDF / ETV	HBV DNA <2000IU/ml ise LAM ile süresi belirli kısa süreli immünyosüpresyon planlandı ise LAM, HBV DNA yüksek ve/veya immünyosüpresyon süresi uzun ve tekrarlayan epizodlar söz konusu ise ETV / TDF	LAM, ETV, TDF kullanılabilir
Occult / Geçirilmiş infeksiyon	HBV DNA monitorizasyonu yapılmalı, HBV DNA saptanabilir ise tedavi verilmeli	HBV DNA bakılmalı, pozitifse HBsAg pozitif hastalar gibi yönetilmeli, negatifse 1-3 ay ara ile ALT ve HBV DNA monitorizasyonu yapılmalı ve reaktivasyon durumunda ALT yükselmesi beklenmeden tedavi verilmeli, monitorizasyon sorunlu ise veya KİT durumunda preemtif tedavi verilmeli	HBV DNA monitorize edilmeli, gereken durumlarda tedavi verilmeli

Uygulama Nedir?

ABD'deki 131 Onkologa sorulmuş ?



HBV Reaktivasyonu açısından hekimin farkındalığı

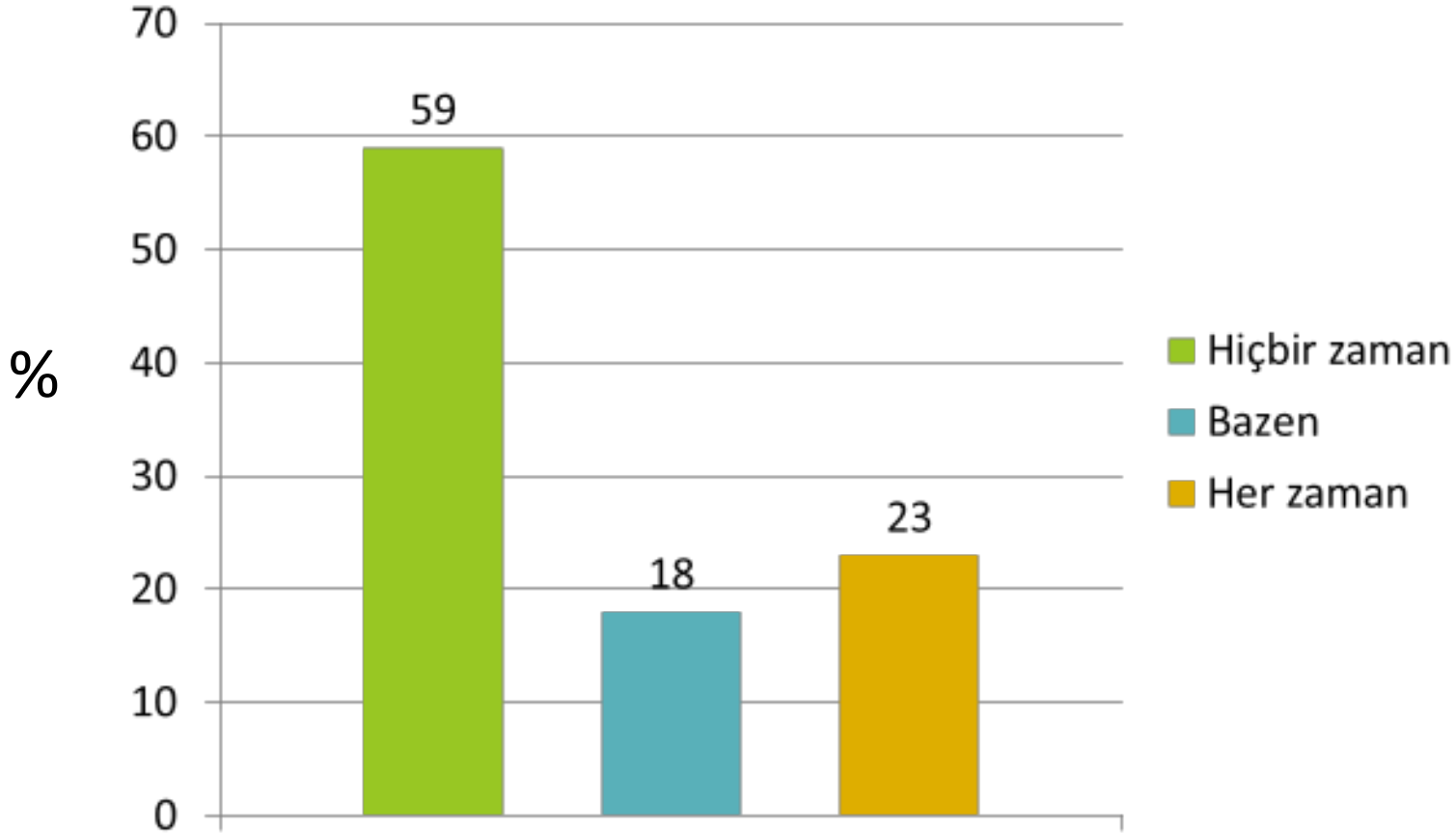
- KT reçete eden hekimlere uygulanan bir anket alışması
- KT/HBV Reaktivasyonu arasındaki ilişkinin farkında olma?

%80.7

%19.3 !!

HBV Reaktivasyonu açısından hekimin farkındalığı

KT Öncesi HBV Taraması Uygulaması



Uzm.Dr. AYTAÇ ERDEM'İN TEZİ

EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

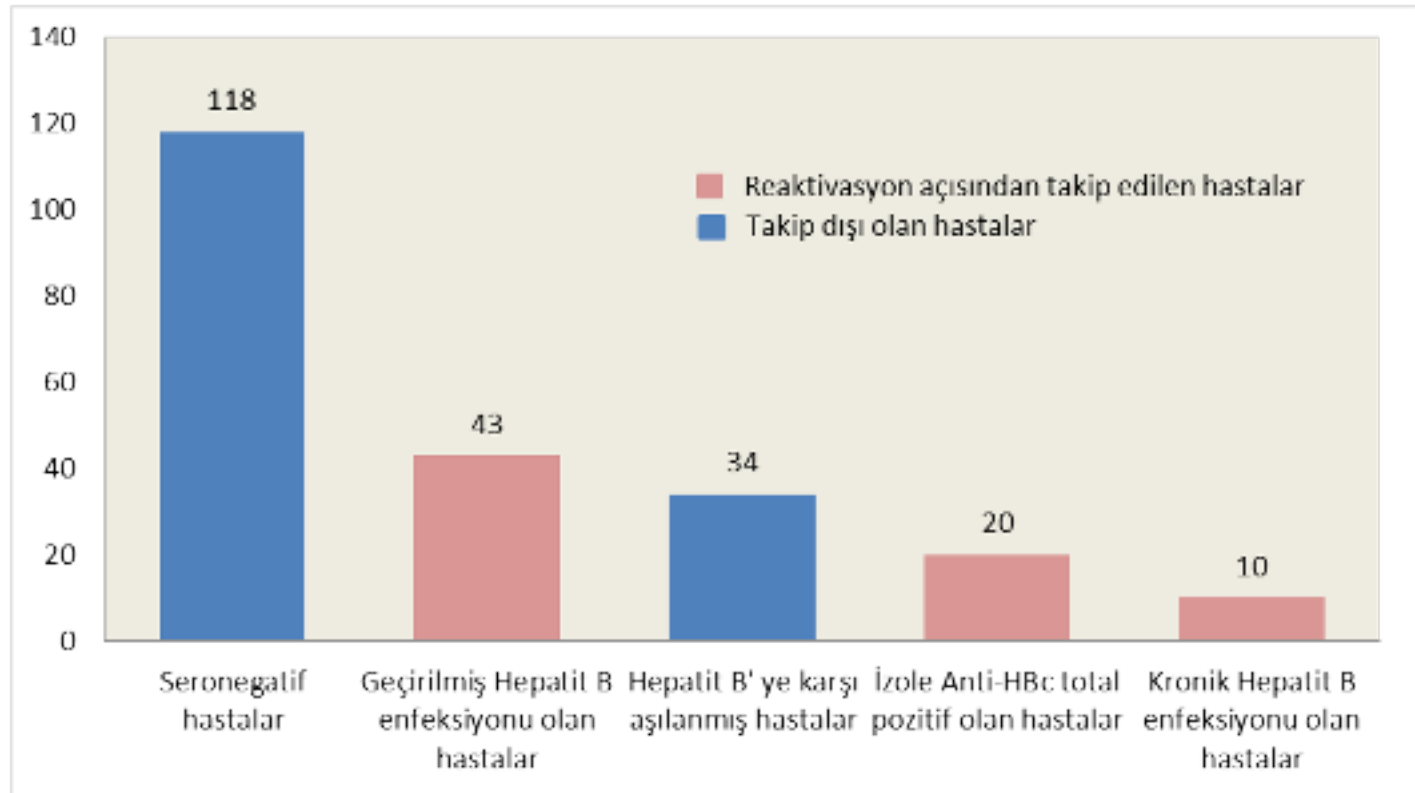
Prof.Dr. Sercan ULUSOY

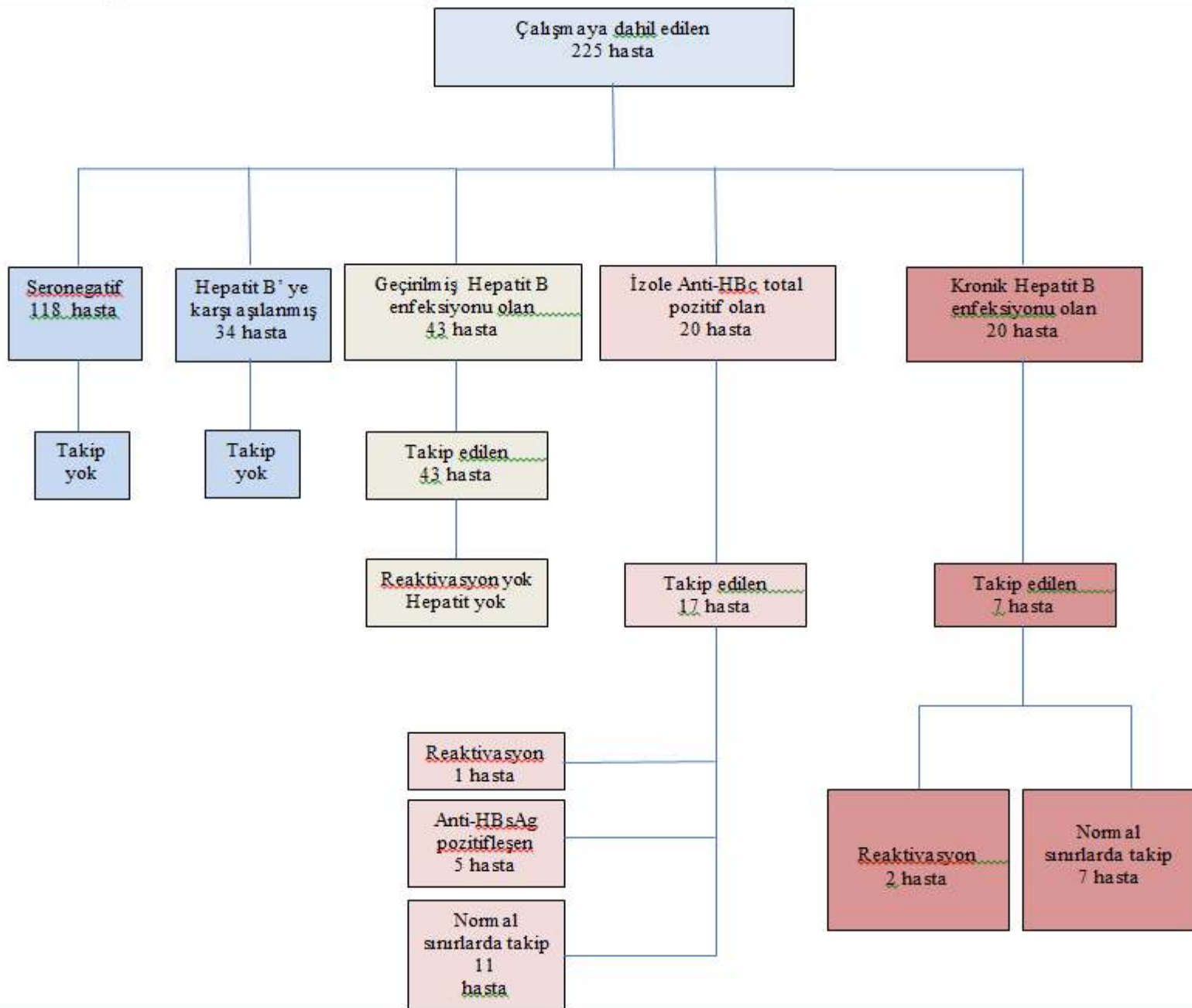
SOLİT ORGAN MALİNİTESİ NEDENİYLE KEMOTERAPİ UYGULANACAK OLAN
HASTALARIN HEPATİT B ENFEKSİYONU AÇISINDAN İZLEMİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Tansu Yamazhan

Hepatit göstergeleri	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc total
Negatif	215 (%95,6)	148 (%65,8)	152 (%67,6)
Pozitif	10 (%4,4)	77 (%34,2)	73 (%32,4)
Toplam	225	225	225





Sonuç

- İmmünsüpressif ve immünmodülatör tedavi
 - HBV reaktivasyonu ↑
- Tüm hastalar HBV enfeksiyonu için taramalı
 - HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs
- Erken ve etkin antiviral tedavi
 - Reaktivasyonu önler
 - Hayat kurtarıcı

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection

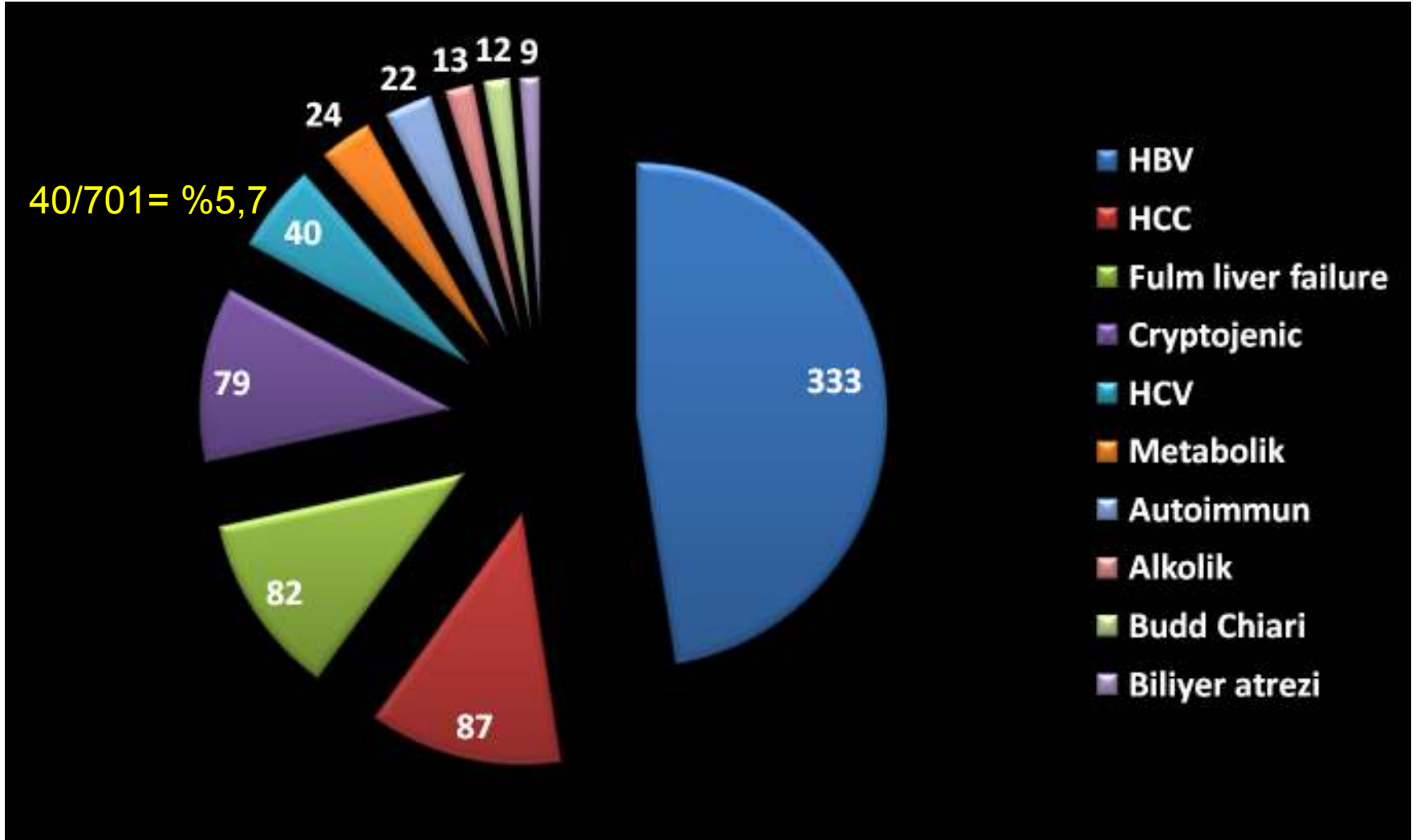
- İleri
- Er
- Ob
- Tip
- Alk
- İmmünsüpresyon
 - Solit organ nakli (özellikle KC) ve HIV koenfekte

İmmünsüpresif ilaç Rejimi ya da Tipi
ile HCV
direkt ilişkili değil

Karaciğer Transplantasyonu & HBV

Malatya İnönü Üniversitesi

KC Transplantasyonu Endikasyonları



Kaynak: M.Aladağ

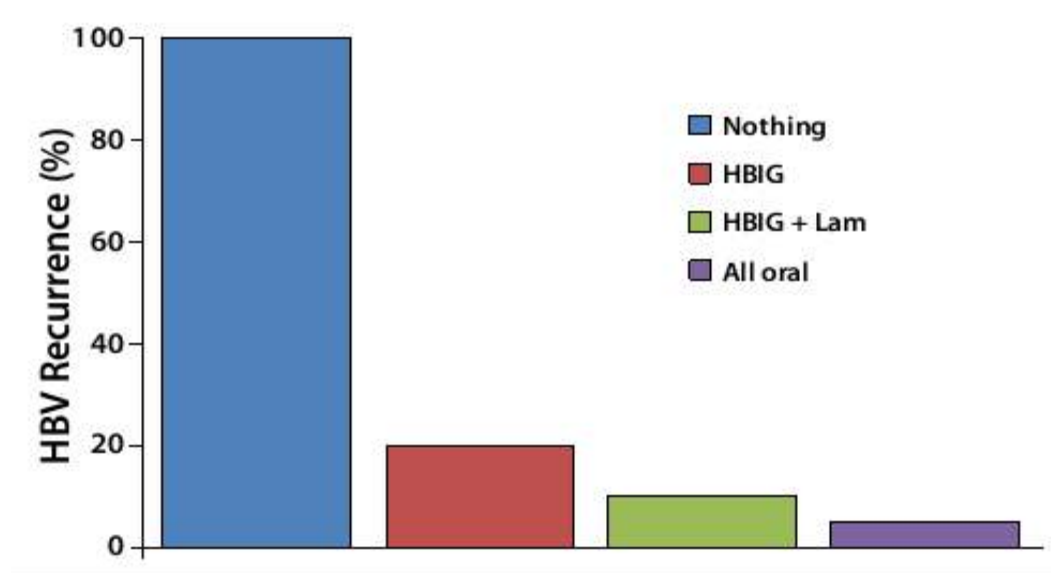





Figure. The recurrence of HBV infection while on different prophylactic regimens.

Table 1. Risk Factors for HBV Infection Recurrence Stratified into High-Risk and Low-Risk Groups

High-Risk Group	Low-Risk Group
Pretransplant HCC ^{24,25} Posttransplant HCC recurrence ^{24,25} HBeAg-positive patient ¹⁶ HBeAg-negative patient with high serum HBV DNA levels ^{16,21,22} Antiviral drug-resistant strain pretransplant ^{16,21,22}	HBeAg-negative patient ⁵² Low serum levels of HBV DNA ⁵² HDV coinfection ⁵² Fulminant HBV infection ¹⁸

HBV-DNA düzeyi

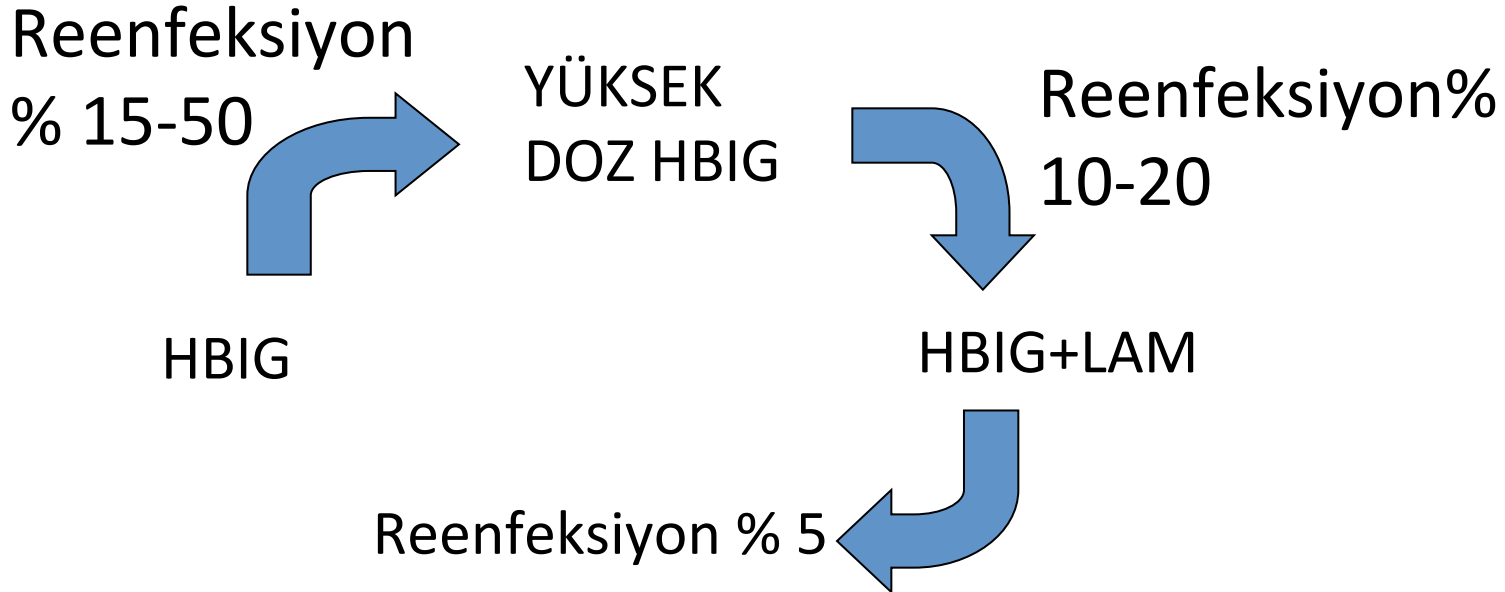
HBV Rekürensisi

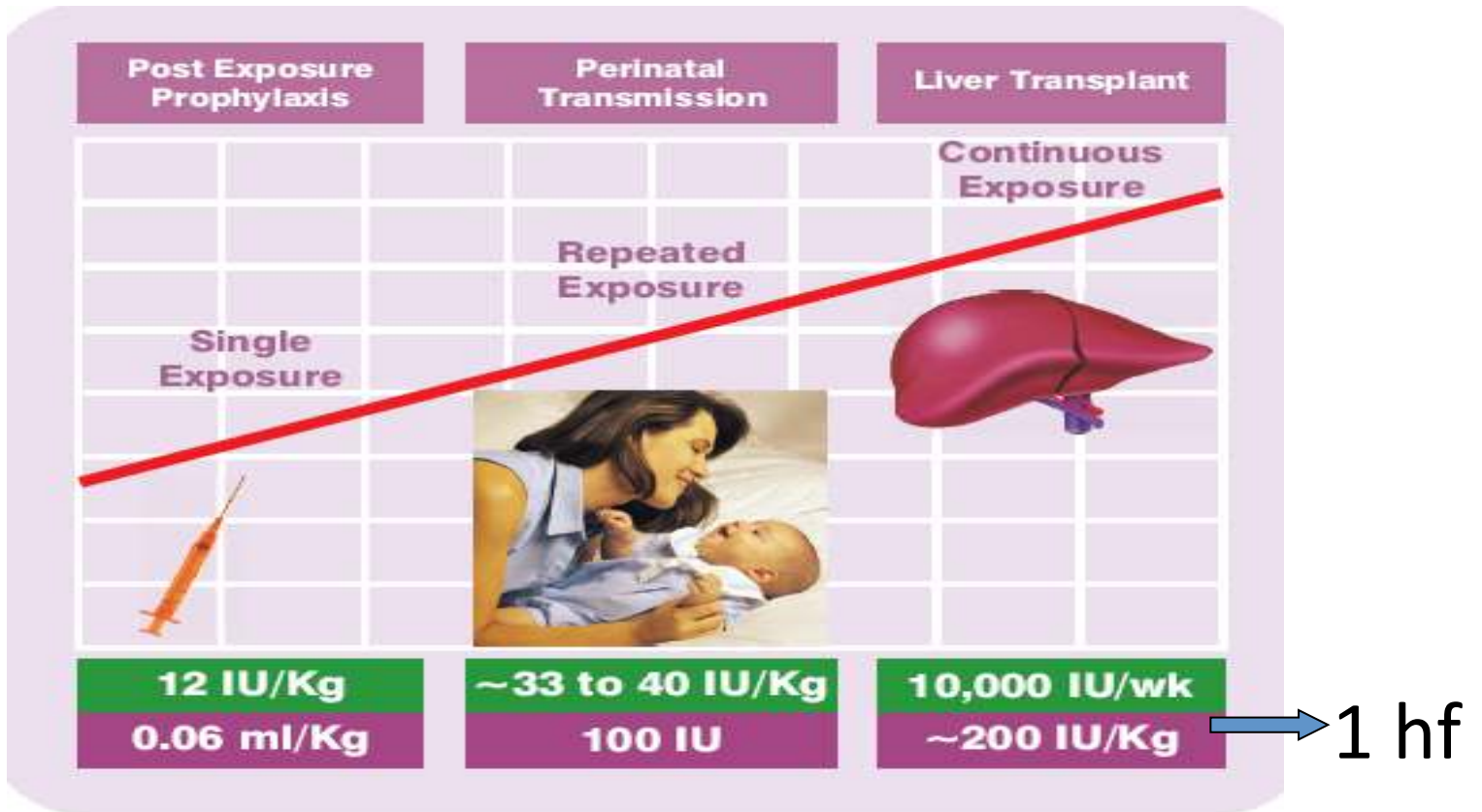
- >100.000 k/ml  % 50
- 100.000-200 k/ml  % 7.5
- <200 k/ml  % 0

KC Tx

HBV nüksünün önlenmesi

- 1980 → %100 Reenfeksiyon
- 1990 → HBIG
- 2000 → HBIG+Antiviral
- >2000 → HBIG+Antiviral (HBIG → Aşı ?)





- AntiHBs > 100 IU/MI olacak şekilde tutulması düşme ile ilave 10.000 IU
 - Düşük doz 33 IU/kg/hf
 - Orta doz 80-166 IU/kg/ayda
 - Yüksek doz 750 IU/kg/ayda
- Tx Merkezine ve Hastaya göre değişebiliyor

HBV re-enfeksiyonunun önlenmesi



HBV nüksünün önlenmesinde LAM+HBIG

- **IV HBIG → IM HBIG**
 - 1.hf>500 IU/L, 90 gün>250 IU/L, >100 IU/L
 - *Angus, Liver Transpl 2000, Faust, Clin Transpl 2003*
- **Düşük riskli (viral replikasyon Ø) sadece 1 ay HBIG**
 - *Buti, J Hepatol 2003*
- **Yeni AV (ENT TDF)**

Immunoprophylaxis for HBV Infection in Liver Transplant Recipients

Study	Number of Patients	Strategy	Oral Agents (n)*	HBV Recurrence (%)	Median Follow-up (months)
Fung et al ²³	80	No HBIG	ETV (80)	18/80 (23)	26
Wadhawan et al ¹⁵	75	No HBIG	LAM + ADV (19) ETV (42) TDF (12) ETV + TDF (2)	6/75 (8)	21
Degertekin et al ²⁰	23	HBIG for 12 months	LAM ADV ETV TDF LAM + ADV LAM + TDF ETV + ADV TDF + ADV	3/23 (13)	53
Nath et al ³⁷	14	HBIG for 7 days	LAM + ADV	0/14 (0)	14
Teperman et al ³⁹	16	HBIG for 6 months	FTC + TDF	0/16 (0)	18
Neff et al ⁴²	10	HBIG for 7 months	LAM + ADV	0/10 (0)	31

Table 3. Comparison of HBIG and Nucleos(t)ides

	HBIG	Nucleos(t)ides
Administration	Intravenous or intramuscular	Oral
Setting	Office	Home
Standardization	No	Yes
Frequency	Daily for first week, then monthly	Daily
Adverse effects	Injection site reactions	None Renal function? Lactic acidosis?
Resistance	Viral breakthrough with monotherapy	Yes, with first generation
Mechanism	Neutralize antigen	Inhibit viral replication
Monitoring	Anti-HBs titers	Renal function
Costs	\$\$\$	\$\$

- İlk hafta günlük ardından haftalık HBIG
- Süre ? (6-12 ay)
- Kesilsin mi?
- Alternatif ? (2'li oral AV)
- Tx merkezlerinin kararı

Karaciğer Transplantasyonu & HCV

HCV nedenli KC Tx



A.B.D % 50

Türkiye'de % 10



- A.B.D nüks HCV enfeksiyonuna bağlı KC retransplantasyon %30
- Nüks tedavisi 2011 kadar
PEG-IFN+RBV KVV %30
- DAA kullanımı ile nüks oranı düşmekte

HCV Nüksü Risk Faktörleri

- İleri donör yaşı
- Metabolik sendrom ve DM
- Yüksek viral yük
- Genotip 1b ve 4
- HIV koenfeksiyonu
- Steroit içeren KT
- IL 28B CT ve TT genotipi
- Kalsinörin inh kullanımı

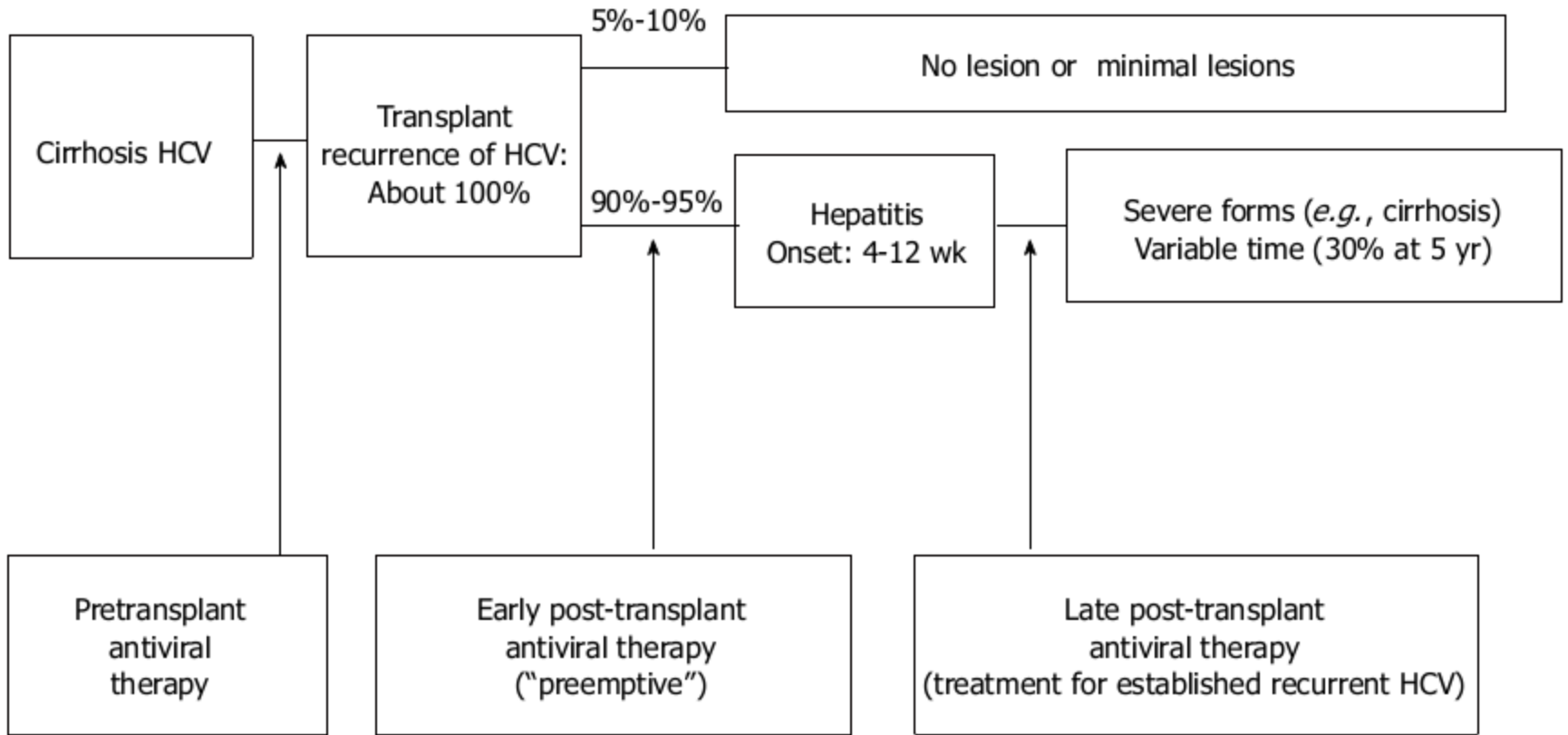
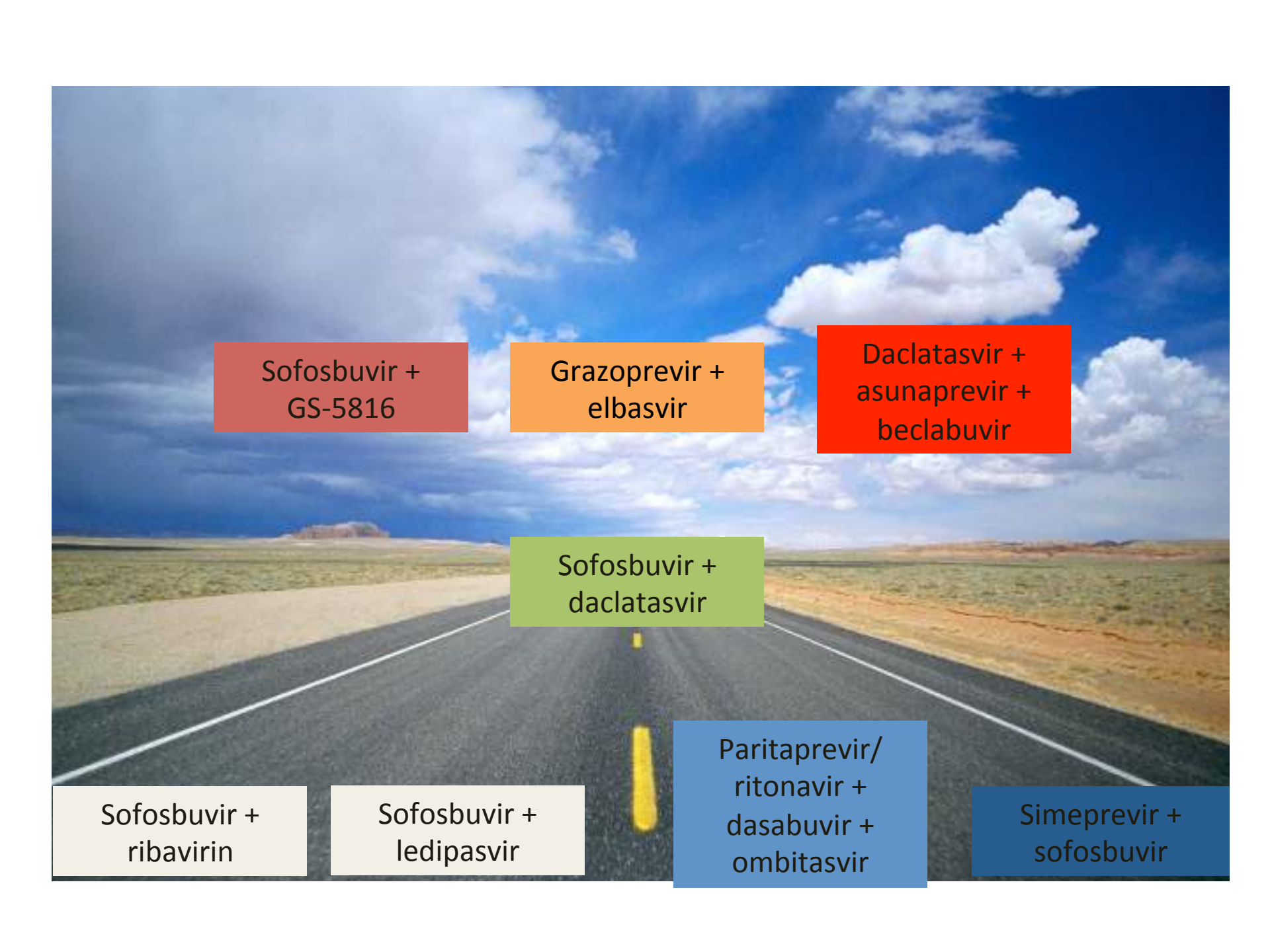


Figure 1 Antiviral therapy strategies in recurrent hepatitis C virus infection. HCV: Hepatitis C virus.



Sofosbuvir +
GS-5816

Grazoprevir +
elbasvir

Daclatasvir +
asunaprevir +
beclabuvir

Sofosbuvir +
daclatasvir

Sofosbuvir +
ribavirin

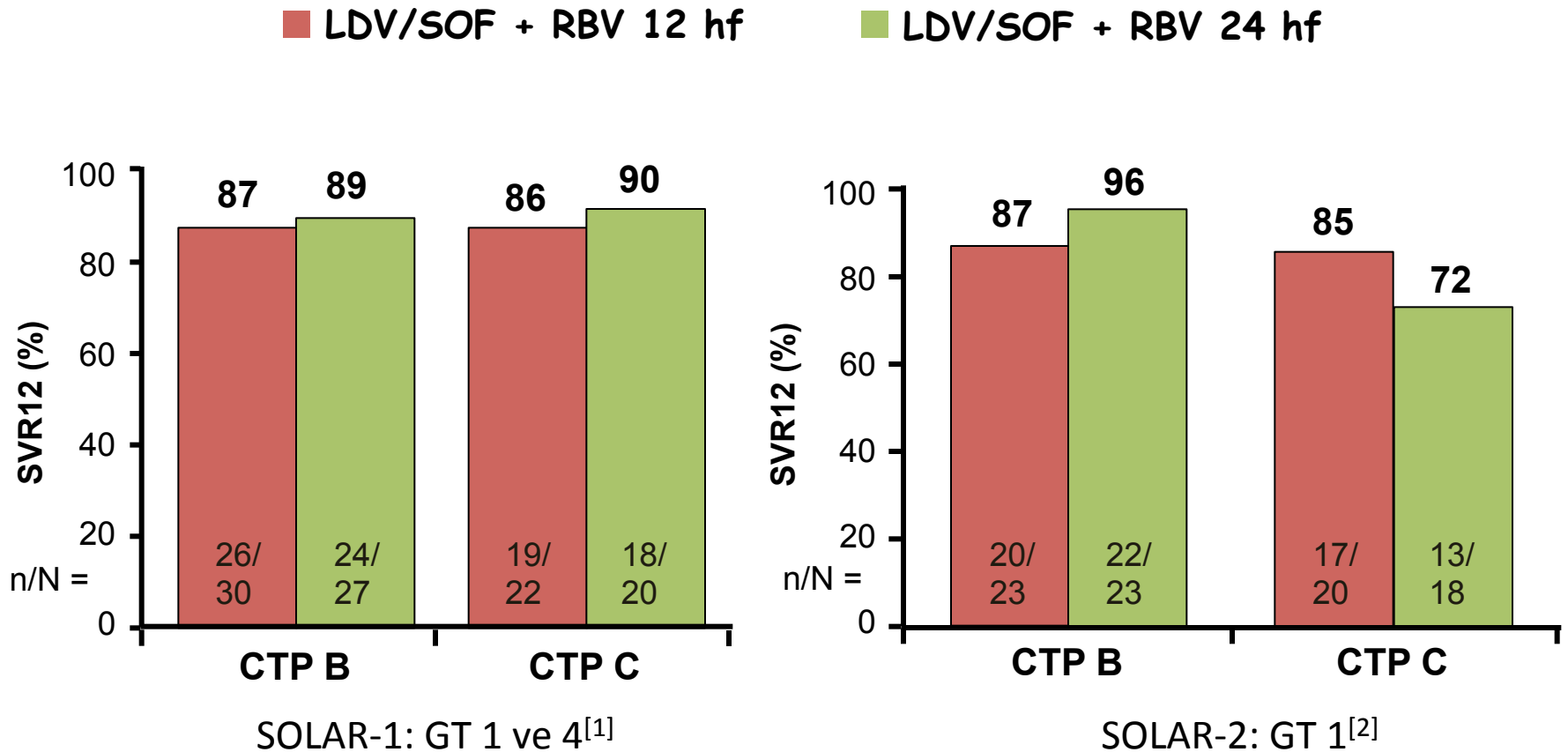
Sofosbuvir +
ledipasvir

Paritaprevir/
ritonavir +
dasabuvir +
ombitasvir

Simeprevir +
sofosbuvir

SOLAR: Dekompanze Siroz

KVY 12 GT1 ve 4



1. Flamm SL, et al. AASLD 2014. Abstract 239. 2. Manns M, et al. EASL 2015. Abstract G02.

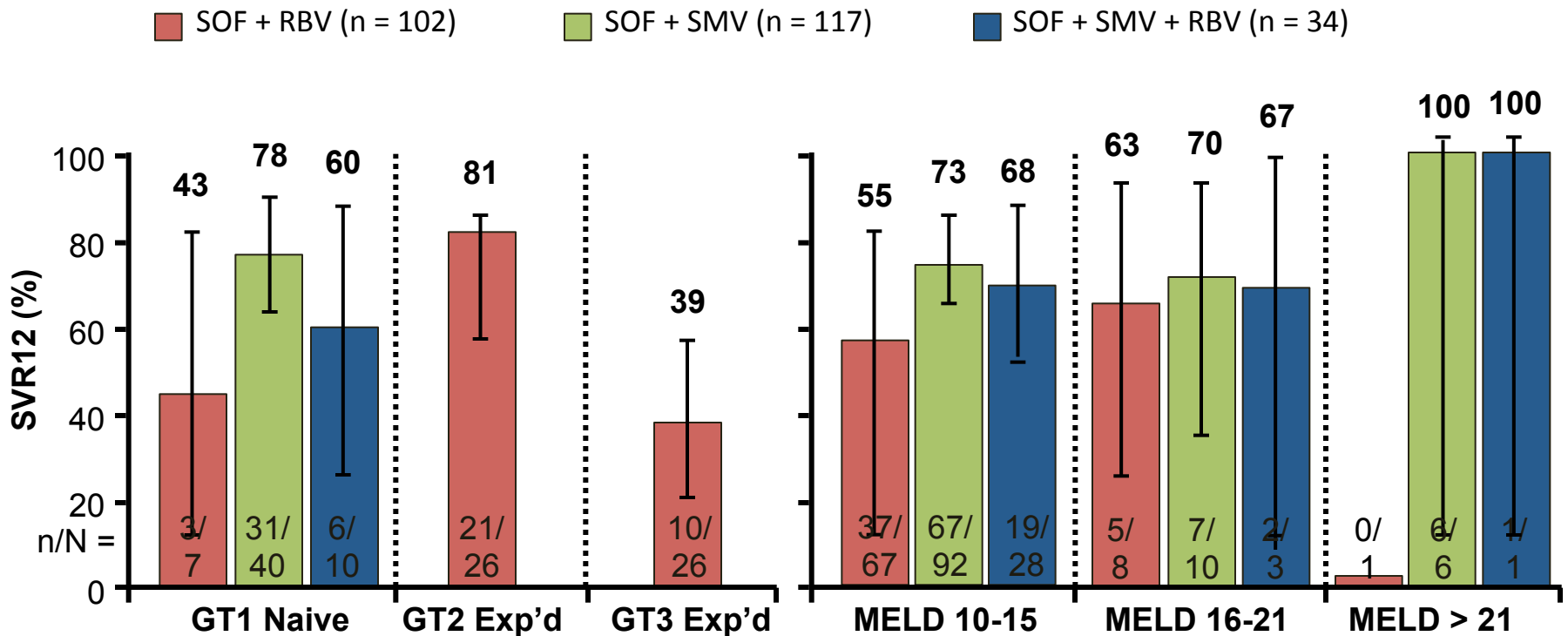
SOLAR-1 ve SOLAR-2: LDV/SOF + RBV Güvenirlilik

- Yan etki RBV bağlı
- Çalışma ilacına bağlı ölüm yok

Güvenirlilik n (%)	Pretransplant CPT B + C (n = 215)
Grade 3/4 YE	51 (24)
Ciddi YE	61 (28)
Tedavi ile Ye	5 (2)
YE bağlı LDV/SOF kesilme	9 (4)
Ölüm	10 (5)

HCV TARGET: Gerçek Yaşam Verisi SOF & SMV kombinasyonu MELD > 10

- 234 Hasta, 52 merkez verisi ABD, Almanya, Israel, Kanada

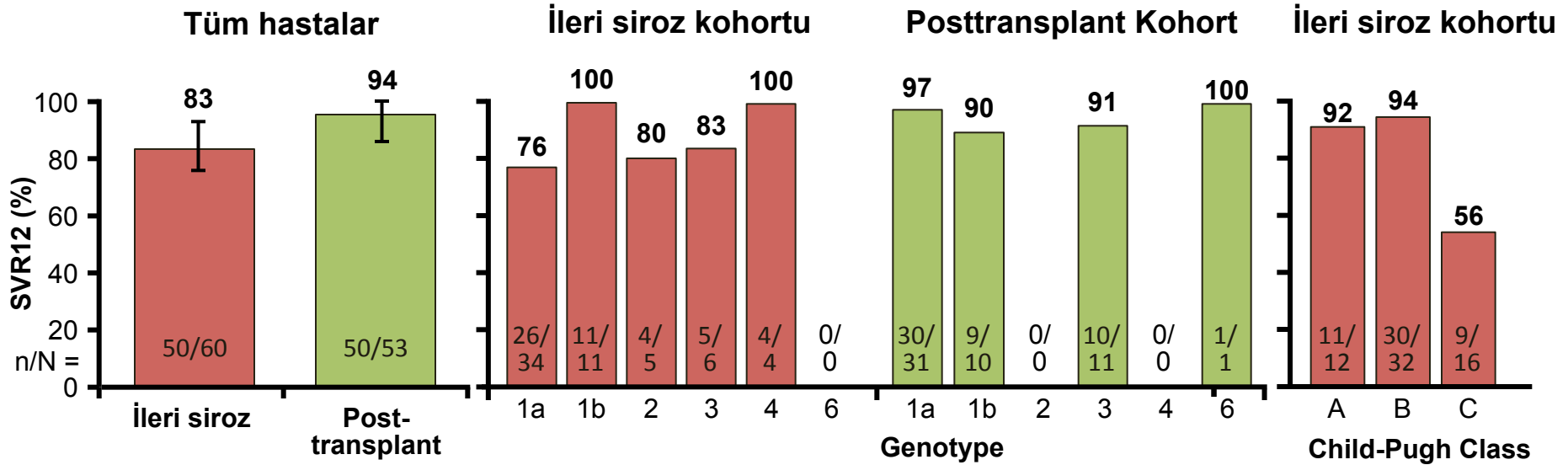


ALLY-1: SOF + DCV + RBV

Dekompanze sirotik veya Posttransplant HCV

- Çok merkezli, faz 3 çalışması
- Dekompanze siroz (n = 60) veya post-KC transplant (n = 53)
 - 40% ve 42% naiv, 75% ve 77% GT1 HCV
- Tedavi
 - 12 hf Daklatasvir + Sofosbuvir + RBV
 - RBV dozu başlangıç 600 mg/g, sonra 1000 mg/g hemoglobin ve kreatinine göre

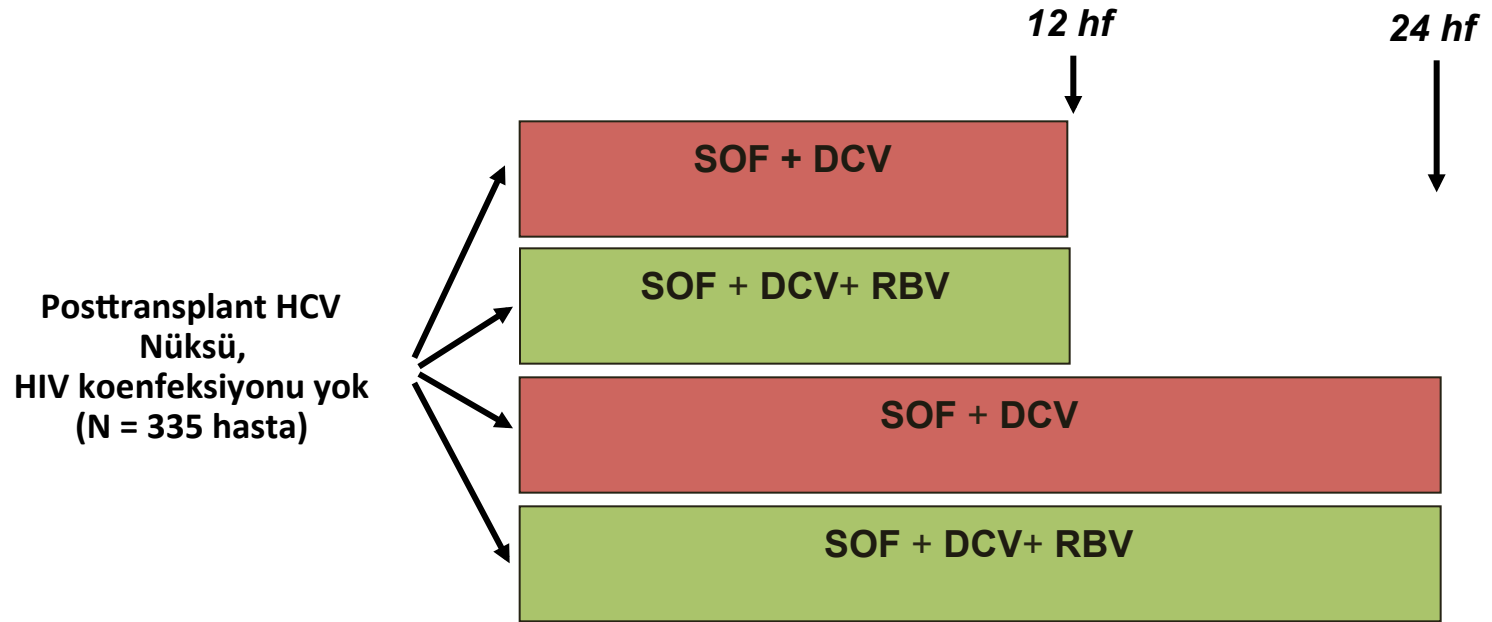
ALLY-1: Sonuçlar



- İleri siroz grubunda Child-Pugh C (n = 16) veya albumin < 2.8 g/dL (n = 18) SVR12 56%

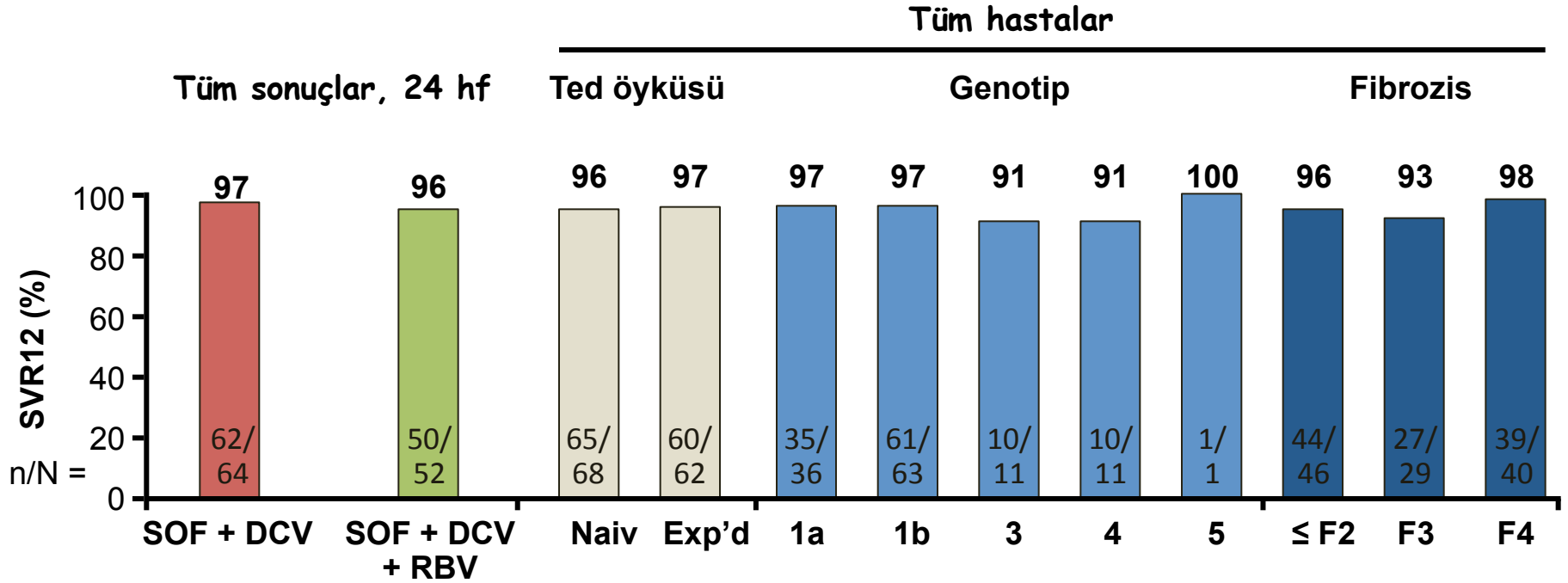
ANRS CUPILT: SOF + DCV KC Tx sonrası Nüks Tedavisi

- Çok merkez, açık uçlu, nonrandomize çalışma

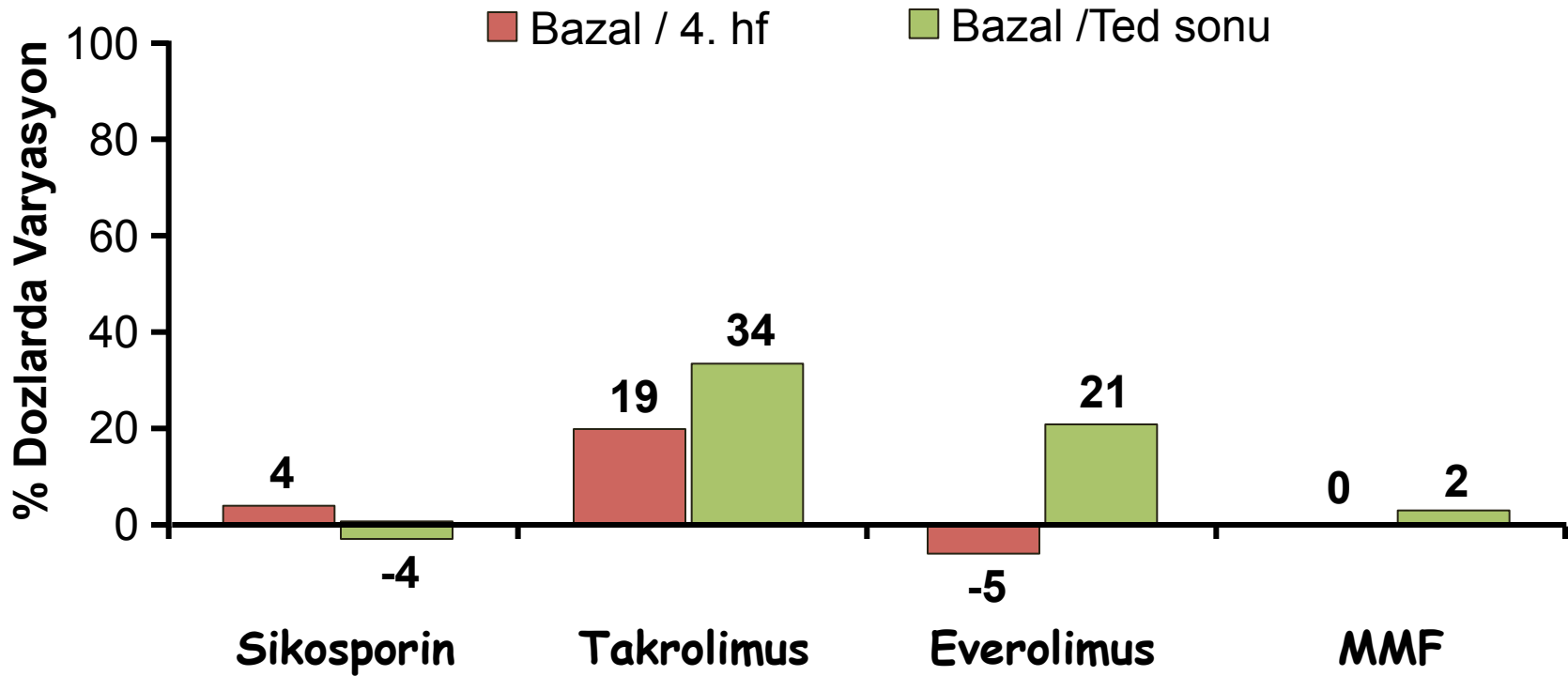


SOF 400 mg/g; DCV 60 mg/g; RBV renal fonk göre ayarlandı

ANRS CUPILT: Sonuçlar



ANRS CUPILT: Immünsüpresif ilaç dozlarında varyasyonlar





KC TRANSPLANTASYONU SONRASI NÜKS HCV ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

**Tedavi naiv ya da deneyimli Posttransplant nüks HCV
genotip 1 ve 4 enfeksiyonlarının tedavisinde**

**Daklatasvir (60 mg), sofosbuvir (400 mg) ve düşük
dozla başlanacak olan RBV (600 mg, tolere ederse
dozu arttır) 12 hafta süresince**

Öneri: I B

**Ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) +kiloya ayarlı
RBV (1000 mg [<75 kg] to 1200 mg [>75 kg]) 12
hafta süresince Öneri: I B**

HCV Nüksünün Önlenmesi

- KC Tx sonrası HCV Reenfeksiyonlarını önlemede En etkili yol
"Tx öncesi negatif VY sağlanması"
- DAA ile nüks tedavisi tx ve tx dışı hastalarda aynı
- Tx sonrası DAA kullanımında renal doz ayarı ve ilaç etkileşimine dikkat

Tx sonrası hepimize gerekecek bilgi !

Kreatin Kl	SOF	SMV	LDV/SOF	PTV/OMP/DSB
60-89	400	150	90/400	75/50/12.5+250
30-59	400	150	90/400	75/50/12.5+250
15-29	Veri yok	150	Veri yok	75/50/12.5+250
<15 (diyaliz)	Veri yok	Veri yok	Veri yok	75/50/12.5+250

C MaX	DCV	LDV	SOF	SMV
Siklosporin	%4 artar	Veri yok	%154 artar	%374 artar
Tacrolimus	%7 artar	Veri yok	%3 azalır	%79 artar

HCV Nüksünün Önlenmesi

- DAA ile nonTx ve Tx hastalarındaki nüks tedavisi aynıdır
- %50 doz ayarlaması

Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunda Reaktivasyon

- HBV reaktivasyonu kök hücre transplantasyonunda standart kanser kemoterapisine göre daha sık ortaya çıkmaktadır. İnsidansı 2 yıl için %40, 5 yıl için %70 olarak belirtilmiştir
- Anti-HBc hastalarının **%50'si kemik iliği transplantasyonunda reaktivasyon** geliştirir
- Anti-HBs varlığı koruyucu olmayabilir
- Antiviral tedavi süresi belli değildir

Kemoterapi rejimi düzenlenmeden önce bütün kök hücre transplantasyon adaylarına HBV açısından tarama yapılmalıdır

Organ Transplantasyonu ile Reaktivasyon

- Kalp, karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda HBV reaktivasyonu tarif edilmiştir^{1,2}
- Karaciğer transplantasyonu²
 - Organ vericisinin HBsAg-pozitif veya anti-HBc pozitif olması durumunda ortaya çıkar
 - Ters serokonversiyon için en dramatik örnekler anti-HBc-pozitif/ HBsAg-negatif verici organlarının HBsAg-negatif alıcılara verilmesi sonucu görülür
 - HBV reaktivasyon oranı: %70

**Böbrek ve kalp transplantasyonu alıcılarında
HBV reaktivasyonu
İnsidansı antiviral profilaksi yapılmadığı durumlarda
%50-94 arasında değişmektedir²**

Enflamatuvar Barsak hastalıklarında Reaktivasyon

- Enflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle tedavi edilen hastalarda Hepatit B reaktivasyonu belgelenmiştir ¹
- Ajanların immünosupresif etkileri kronik enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit B reaktivasyonuna neden olabilir ¹
- Gisbert et al (2011) IBH nedeniyle tedavi edilen hastalarda HBV durumunun ortalama prevalansını bildirmiştir²

	HBsAg Pozitif	Anti-HBc Pozitif
• Crohn	%1	%7,2
• Ülseratif Kolit	%0,8	%8,1

Enflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle tedavi edilecek hastalara tanı anında HBV açısından tarama yapılmalıdır

1. Esteve M et al. *Gut* 2004;53:1363–1365.

2. Gisbert JP et al. *Alimen Pharmacol Ther* 2011;33:619-633.

Dermatolojik ve Romatolojik Durumlarda Reaktivasyon

- **Dermatolojik Durumlar¹**
 - Kortikosteroid ile tedavi edilen sistemik sklerozisli hastaların %41.3'ü
 - Kortikosteroid tedavisi immünosupresyona neden olabilir
- **Romatolojik Durumlar²**
 - Biyolojik tedavi alan hastaların %25'i
 - Biyolojik tedavi kullanımı immünosupresyona neden olabilir

Herhangi bir immünosupresif ajan ile tedavi edilmekte olan hastalara tedavi başlamadan önce HBV açısından tarama yapılmalıdır

1. Hunzelmann N. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:R30

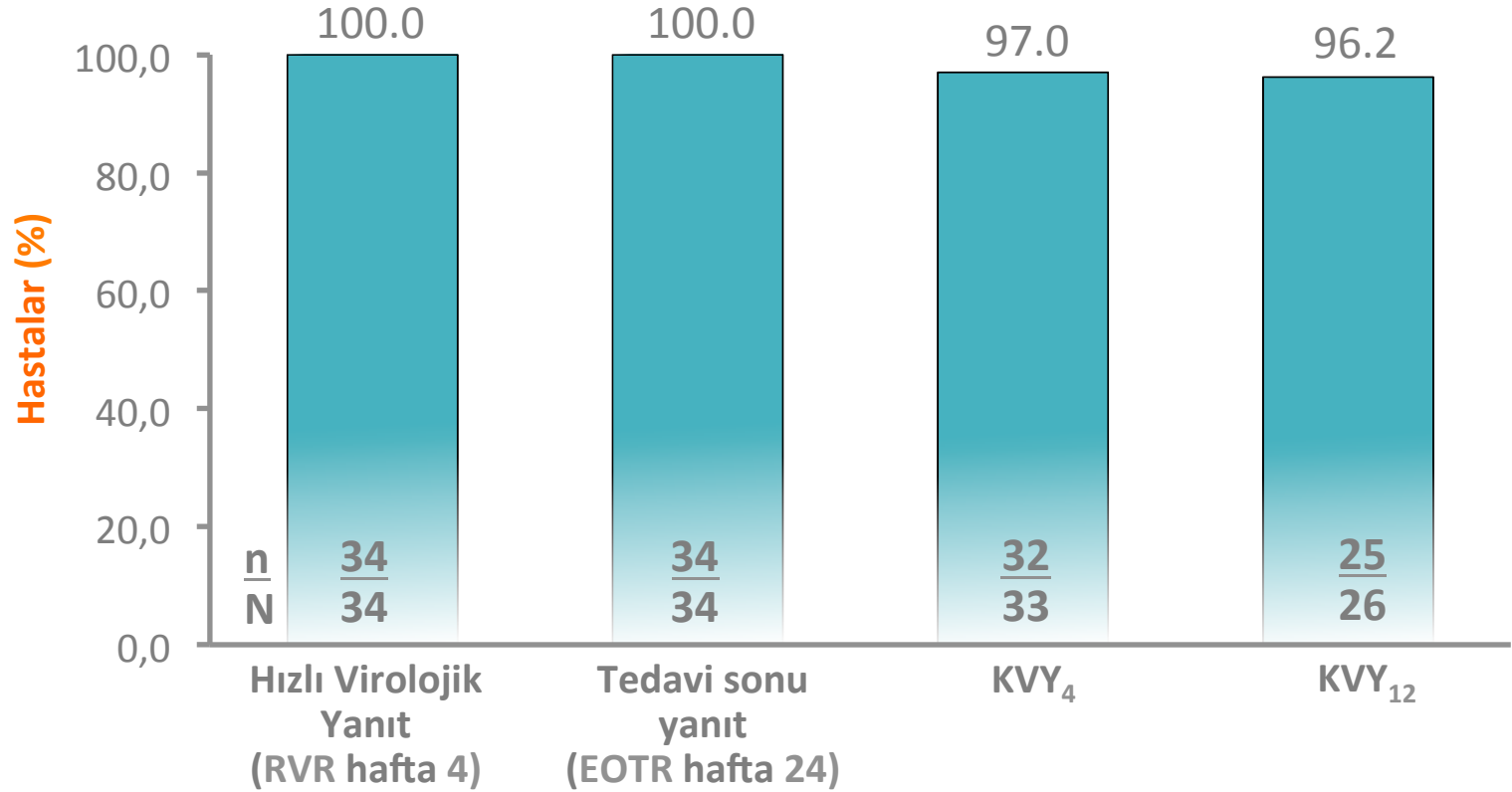
2. Cush JJ et al. Medscape Education. Available at: <http://www.medscape.org/viewarticle/553515>

Posted: 03/30/2007

CORAL-I: Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir ile Calcineurin İnhibitör (CNI) Dozajı

- Bir Faz I ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında viekiraxTM + exvieraTM ile tacrolimus veya cyclosporine kullanımı dozları kıyaslandı:
 - tacrolimus yarı ömründe 7 kat yükselme
 - cyclosporine yarı ömründe 3 kat yükselme
- Bu bulgular ışığında viekiraxTM + exvieraTM tedavisi ile birlikte önerilen dozlar şunlardır:
 - Tacrolimus
 - » 0.5 mg haftada bir veya
 - » 0.2 mg her 3 günde
 - Cyclosporine
 - » viekiraxTM + exvieraTM tedavisi öncesi Cyclosporine dozunun 1/5'i günde bir defa

CORAL-I: Rekürren HCV GT1 Enfekte Karaciğer Transplant Alıcılar – Çalışma Seyrinde Etkinlik Sonuçları



- Hiçbir hastada alevlenme yaşanmadı ve bir hastada nüks görüldü (tedavi sonu 3. gün).
 - Nüks görülen zamanda, hastanın başlangıçta olmayan R155K NS3 proteaz, M28T+Q30R NS5A, ve G554S+G557R NS5B, dirençleri tespit edildi

EOTR = end of treatment response

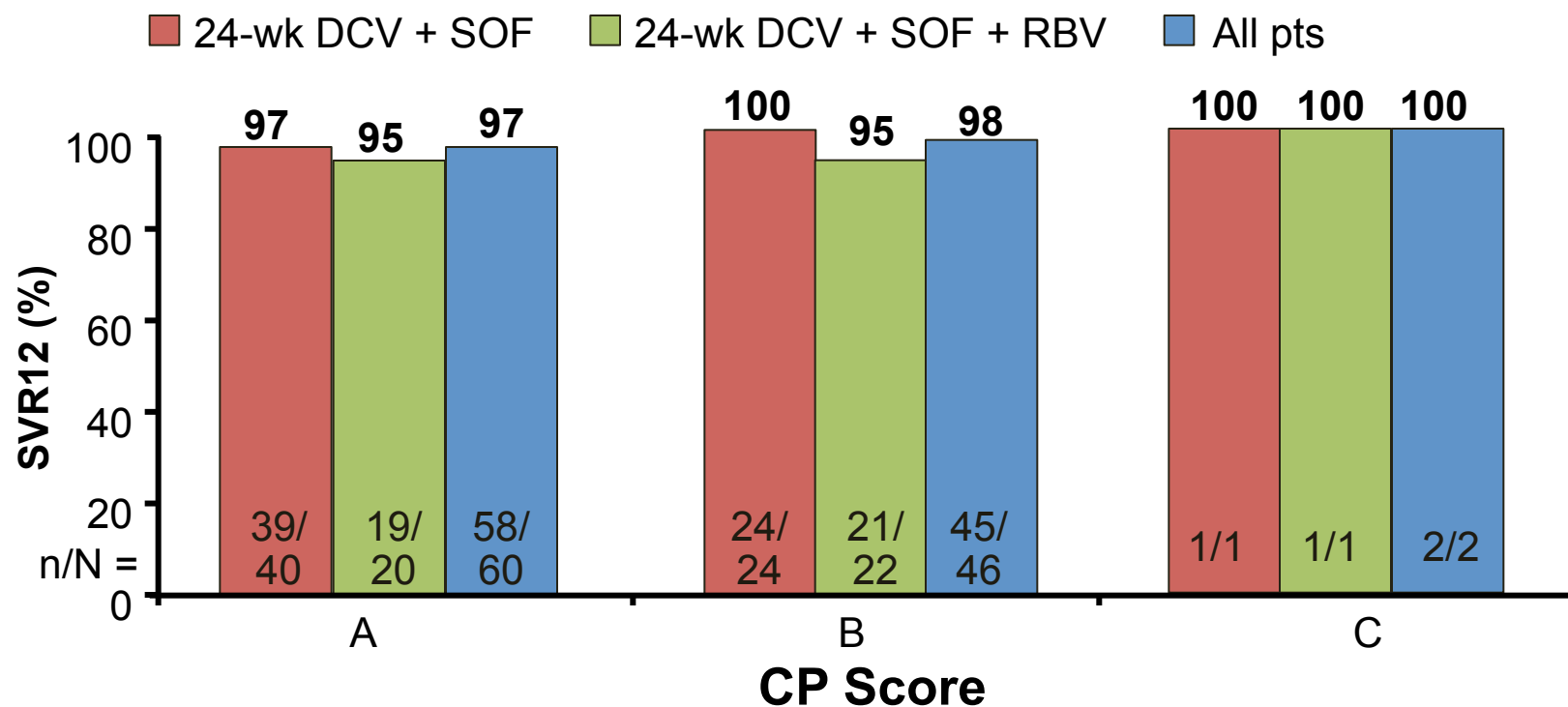
Kwo P, et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82

CORAL-I: Rekürren HCV GT1 Enfekte Karaciğer Transplant Alıcılar- Güvenlik Verisi

Advers olaylar >15% Hasta, n (%)	viekirax™ + exviera™ + RBV (N= 34)
Herhangi AO	33 (97.1)
Baş ağrısı	15 (44.1)
Halsizlik	14 (41.2)
Öksürük	10 (29.4)
Insomnia	9 (26.5)
Asteni	8 (23.5)
Diyare	8 (23.5)
Bulantı	8 (23.5)
Rash	7 (20.6)
Anemi	6 (17.6)
Baş dönmesi	6 (17.6)
Kas spazmı	6 (17.6)
Yüksek ateş	6 (17.6)

- Akut yada kronik rejeksiyon yoktur.
- 1 hasta 18. haftada AO'lara bağlı ilaca devam etmedi (orta şiddette rash, hafıza bozukluğu, ve anksiyete).
 - Hastada KVV12 sağlandı.
- 2 hastada ciddi AO görüldü:
 - Elektif cerrahi sonrası tamsulosin başlanması ile ilişkili hipotansiyon ve taşikardi
 - Periferik ödem öyküsü bilinen diyabetik hastada orta şiddette ekstremal periferik ödem ve ağrı

European CUP: SOF + DCV ± RBV for 24 Wks in Pts With Advanced Liver Disease



- Treatment naive or treatment experienced
- ~ 40% with CP B or C, ~ 60% GT1
- DCV dose determined by country; inclusion of RBV based on physician discretion


Recurrent HBV infection in the transplanted liver has previously been a major problem. Pre-transplant therapy with a potent NA with a high barrier to resistance is recommended for all HBsAg-positive patients undergoing liver transplantation for HBV-related end-stage liver disease or HCC, to achieve the lowest possible level of HBV DNA before transplantation [155–158] (A1). Lamivudine and/or adefovir in combination with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) have reduced the risk of graft infection to less than 10% [155,157,158]. Shorter courses and lower doses of HBIG and other forms of prophylaxis, including tenofovir with emtricitabine or entecavir monotherapy, are being studied. Recently, entecavir prophylaxis without HBIG was shown to be safe and effective in preventing HBV recurrence [159]. Preliminary safety and efficacy data with tenofovir and emtricitabine with or without HBIG have also been reported [160]. In the setting of liver transplantation, nephrotoxicity should be always considered and renal function should be carefully monitored because of the concomitant use of calcineurin inhibitors (C1

HBV Nüksünün Önlenmesi

Aktif replikasyon VAR

Tx önce 4hf LAM

Tx sonrası LAM+HBIG devam

Yüksek doz HBIG  Düşük doz HBIG


- 7 gün 10.000 IU/L HBIG
- İlk yıl AntiHBs > 500 IU devam HBIG devam
- 400-800 IU/gX7 gün
- 400-800 IU 4 hf bir UZUN süre !



ACT-HBV Liver International 2006

HBV Nüksünün Önlenmesi

Aktif replikasyon YOK

Tx öncesi  LAM

Tx sonrası HBIG

Yüksek doz HBIG

- 7 gün 10.000 IU/L HBIG
- İlk yıl AntiHBs > 500 IU
devam HBIG devam

Düşük doz HBIG

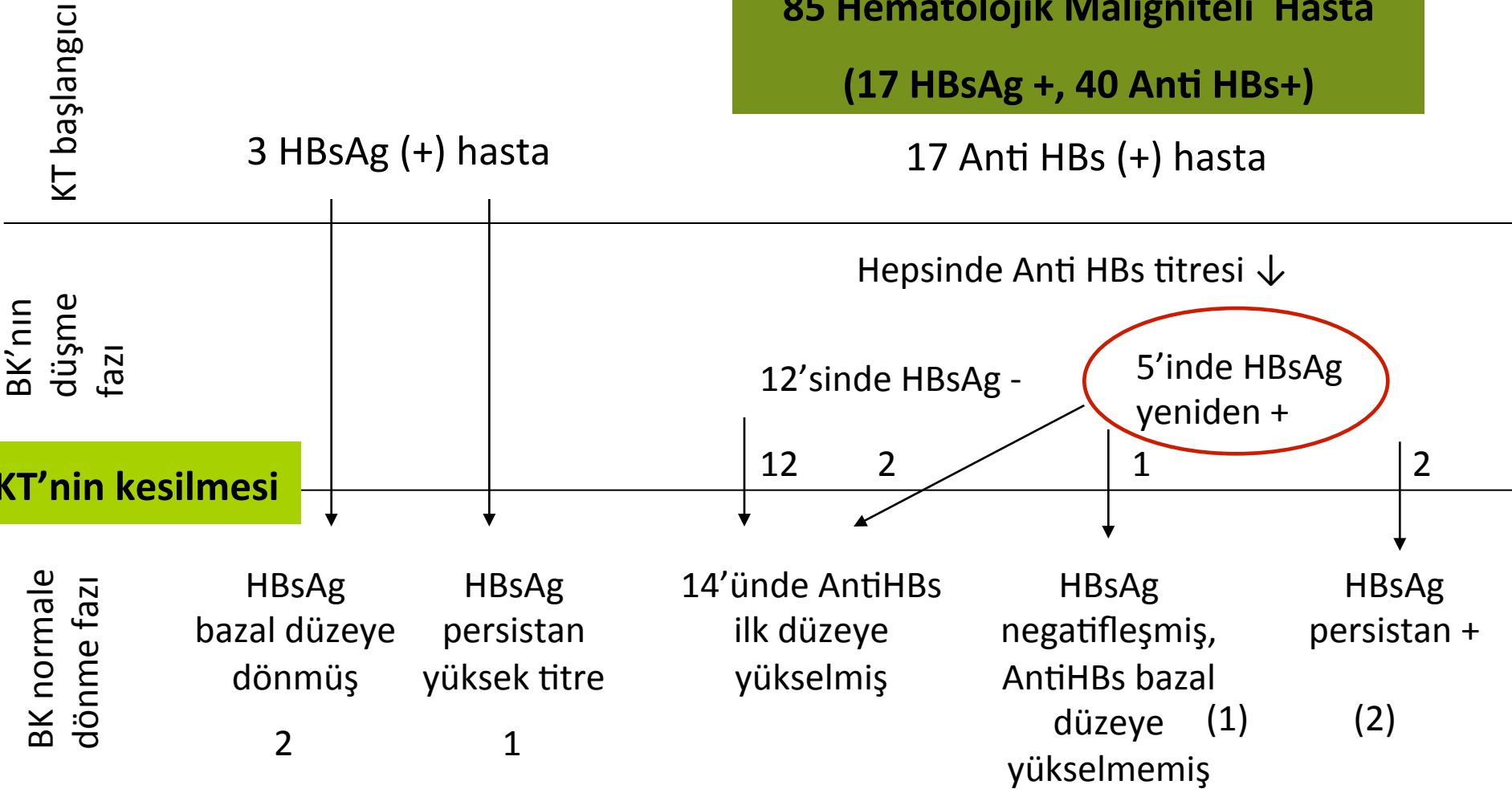
- 400-800 IU/gX7 gün
- 400-800 IU 4 hf bir
UZUN süre !



ACT-HBV Liver International 2006

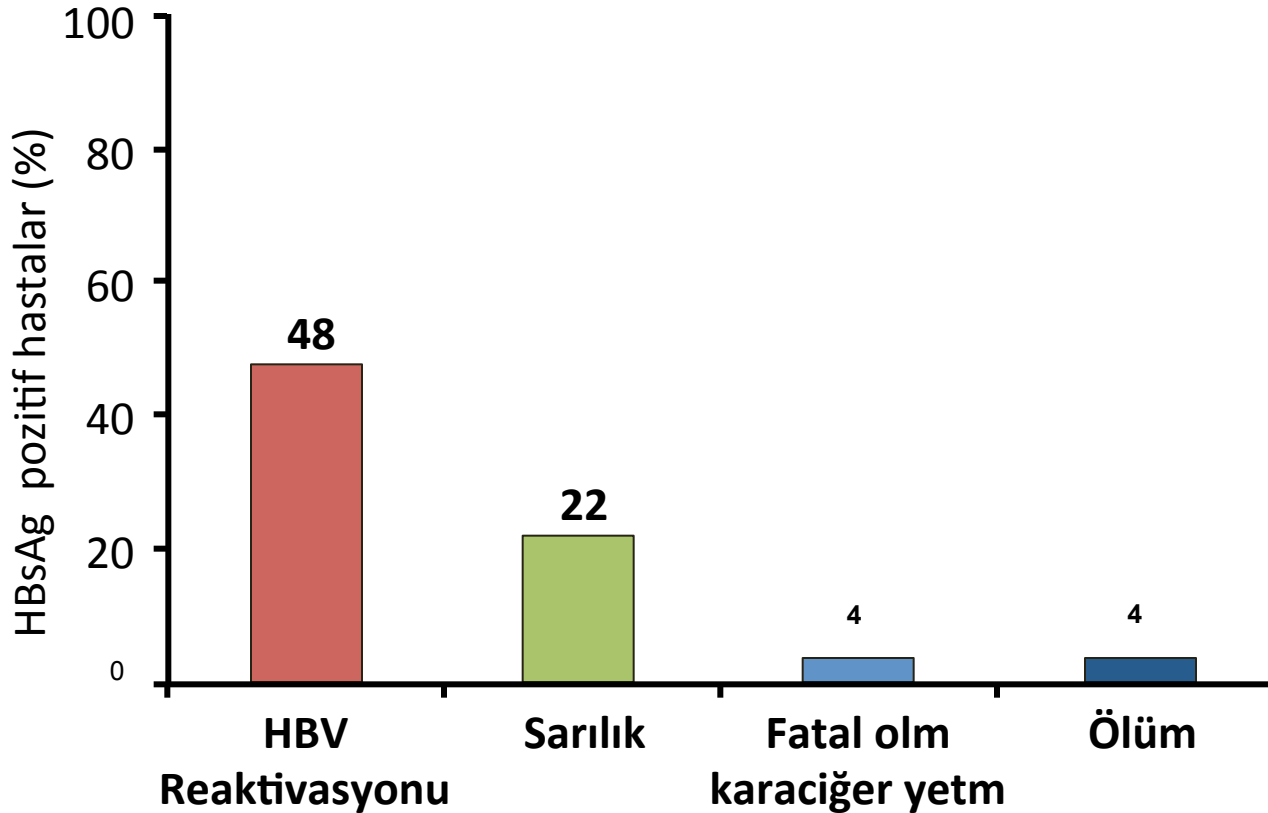
Konu hakkında ilk bildirim..

**85 Hematolojik Maligniteli Hasta
(17 HBsAg +, 40 Anti HBs+)**



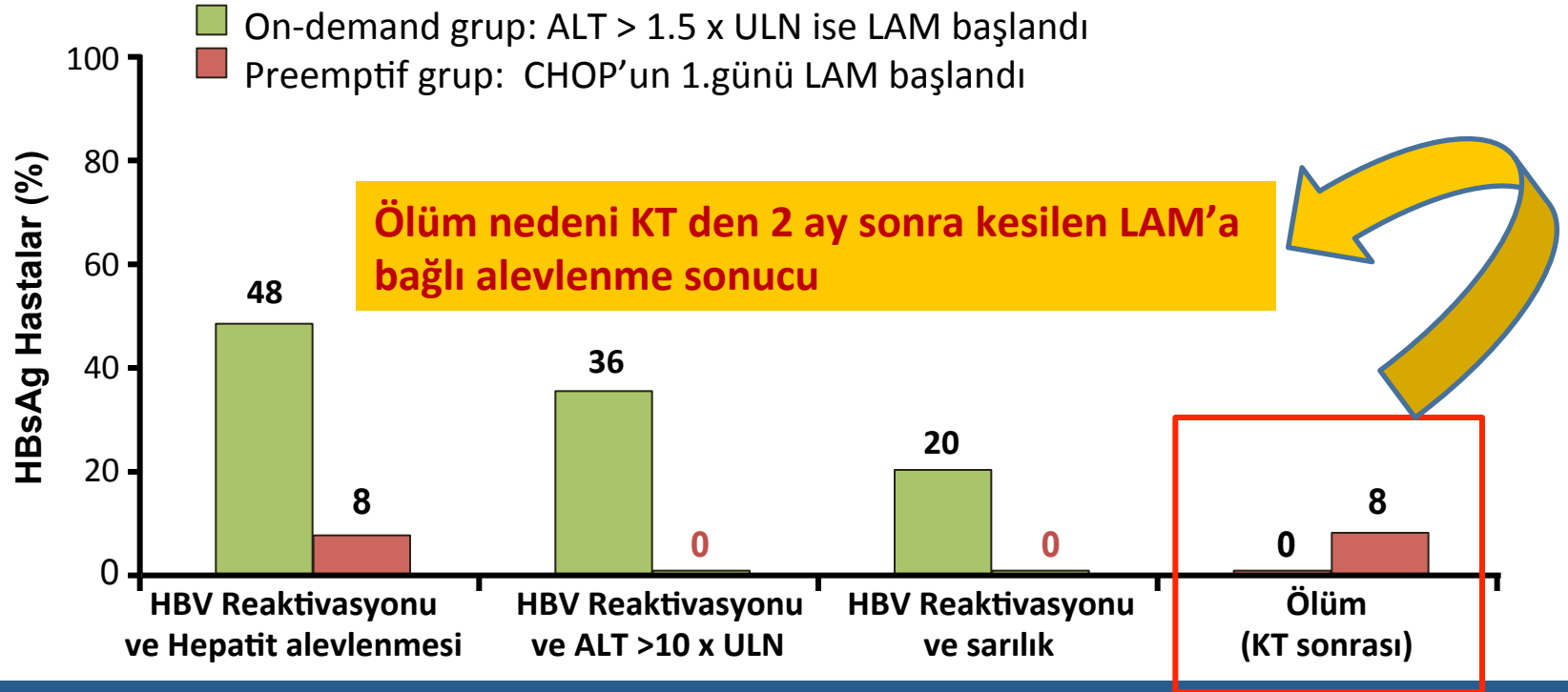
Hematolojik Malignitelerde Risk Daha Büyük!

NHL tanılı CHOP alan 100 hasta; 27'sinde HBsAg (+)



Preemptif Antiviraller

- CHOP ile tedavi edilen HBsAg-pozitif NHL hastaları
- Randomizasyon: “preemptif” / “on-demand” lamivudin



Preemptif antiviraller HBV reaktivasyonunu azaltır

HCV TARGET: Güvenirlik

Sonuç n (%)	Tüm hastalar (N = 234)	SOF + RBV (n = 88)	SOF + SMV (n = 114)	SOF + SMV + RBV (n = 32)
Herhangi ciddi YE	44 (17.4)	27 (26.5)	8 (6.8)	9 (26.5)
▪ Hepatik dekompanasyon*	16 (6.3)	10 (19.6)	2 (1.7)	4 (11.8)
▪ İnfeksiyonlar	10 (4.0)	7 (7.1)	2 (1.7)	1 (2.9)
Ölüm	3 (1.2)	0	2 (1.7)	1 (2.9)
Ted sırasında kc transp. uygulanması	12 (5.1)	4 (4.6)	3 (2.6)	5 (15.6)

*HE, varis kanaması, hepatik yetmezlik, bakteriyel peritonit

- Multivariate analysis: Yüksek albumin pozitif prediktif faktör ($P = .026$)
- Negatif prediktif faktör total bilirubin yüksekliği ($P = .002$) ve genotype 1a ($P = .069$)

ETV / LAM Proflaksilerinin Etkinliklerinin R-CHOP Tedavisi Alan Lenfomalı Hastalarda Karşılaştırılması

Randomize Faz 3, çok merkezli çalışma

- HBsAg (+), HBV DNA < 10³ kopya/ml, KCFT normal
- KT den 1 hf önce LAM (n=60) / ETV (n=61) başlanıyor, KT sonrası 6 ay devam ediliyor