

KARACİĞER NAKLİ SONRASI NÜKS HEPATİT C TEDAVİSİ: Memorial Şişli Hastanesi Deneyimi

Koray Tuncer, Yılmaz Çakalođlu, Oya Yönal, Yıldırım Songür ve Sadakat Özdil.
Memorial Şişli Hastanesi Gastroenteroloji-Hepatoloji Bölümü, Okmeydanı, İstanbul

yilmaz.cakaloglu@memorial.com.tr

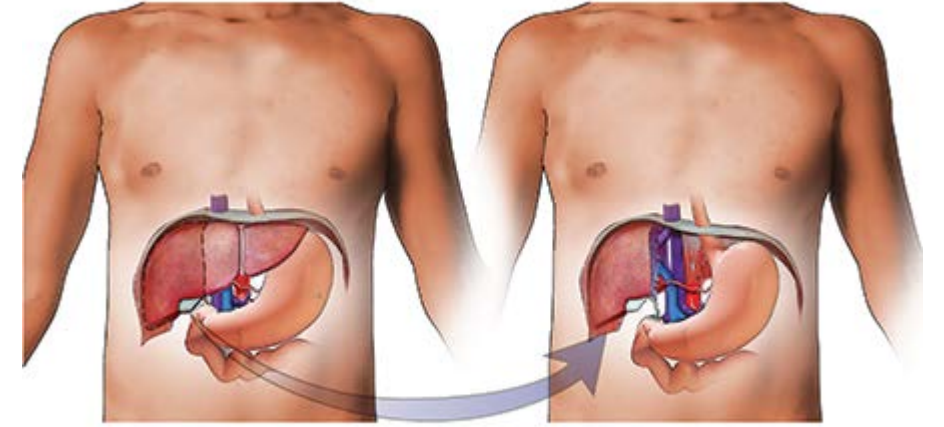
33. Ulusal Gastroenteroloji Haftası
22-27 Kasım Regnum Karya Otel, Belek, Antalya

HCV-karaciger transplantasyonu

- Posttransplant nüks kural
- Viremi düzeyi daha yüksek
- Posttransplant 1 yıl sonunda
 - Virolojik nüks %100
 - Histolojik nüks %70-90
 - **Siroz 5 yılda %20-40**
 - Graft ve alıcı sağkalım oranları düşük
 - Tedaviye cevap iyi değil (şimdilik!)
 - Retransplantasyon sonuçları kötü

Rakela J, Vargas HE Liver Transpl 2002

Gane EJ. Liver transpl 2008



Şanslı HCV

Yeni ve bol hücreli karaciğer

Taze gıda – Bir 30 yıl daha yeter

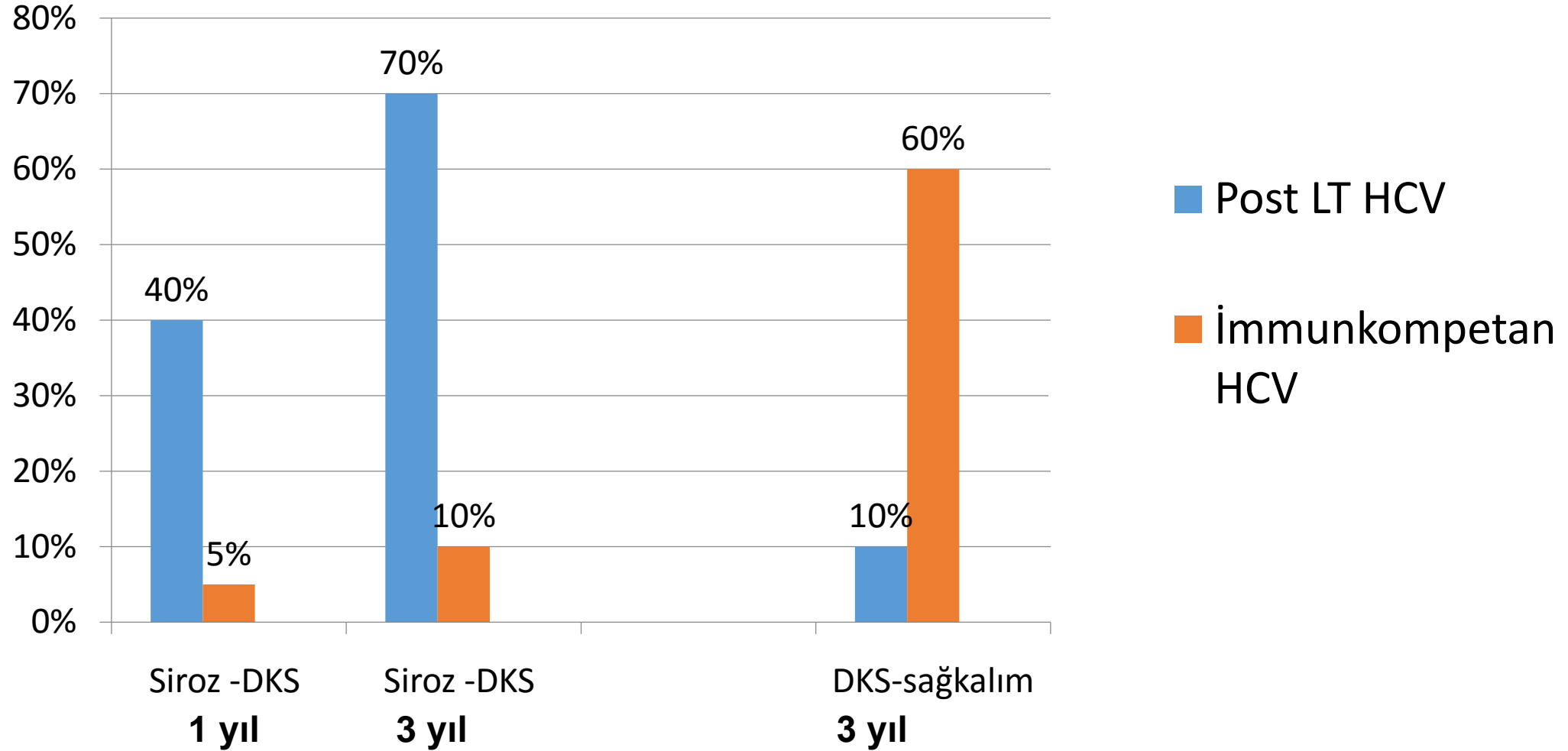
Dikkatli ol, artık durum farklı....

DAA'lar atağa kalktı...

Bu işin sonu kötü

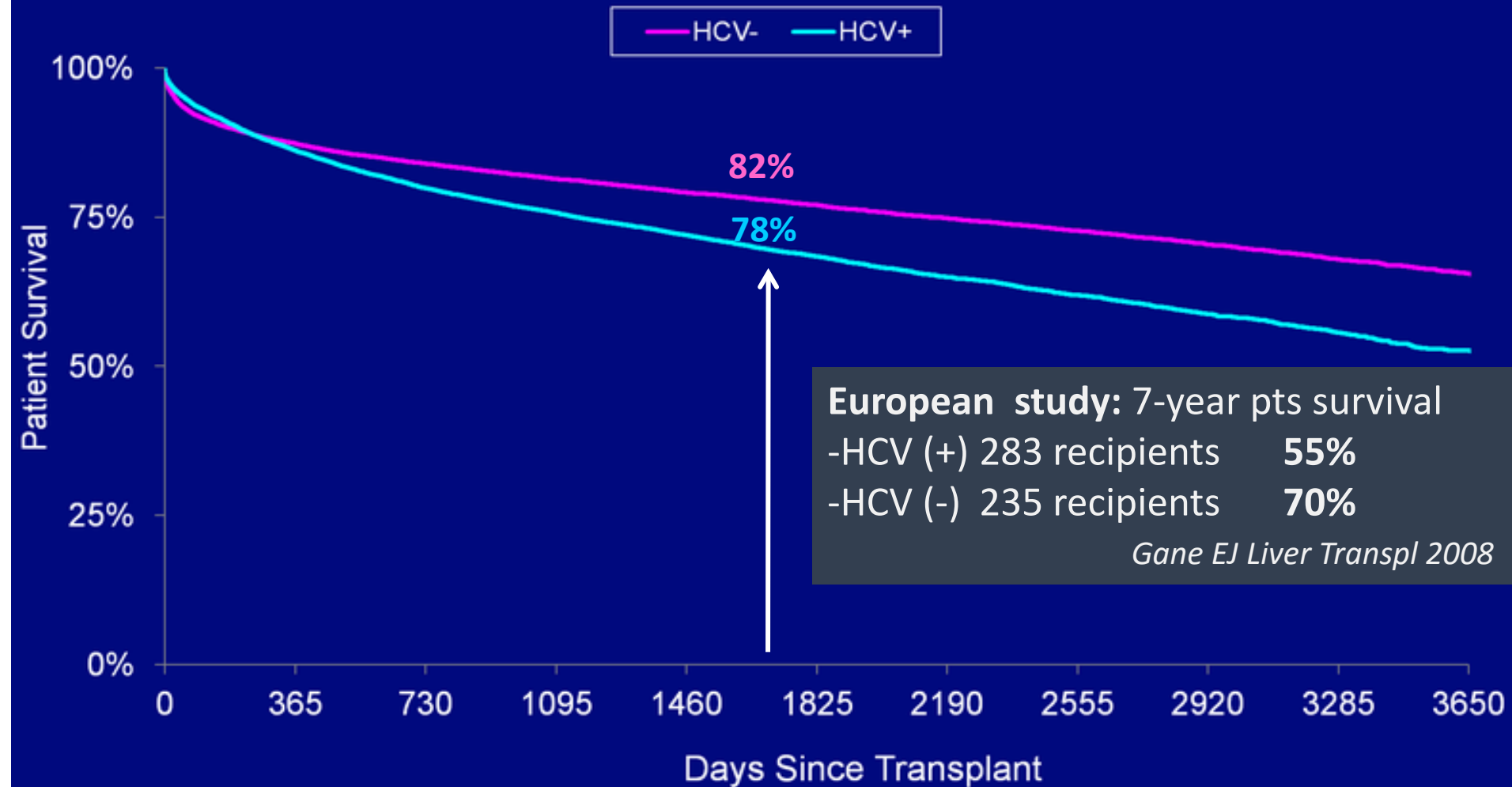
Sen şimdiden kolla kendini...

Kc Nakli; Nüks HCV -Olumsuz Seyir



Sirozlu hastada dekompanse hastada sağkalım daha az

HCV and LIVER TRANSPLANTATION: RECIPIENTS SURVIVAL



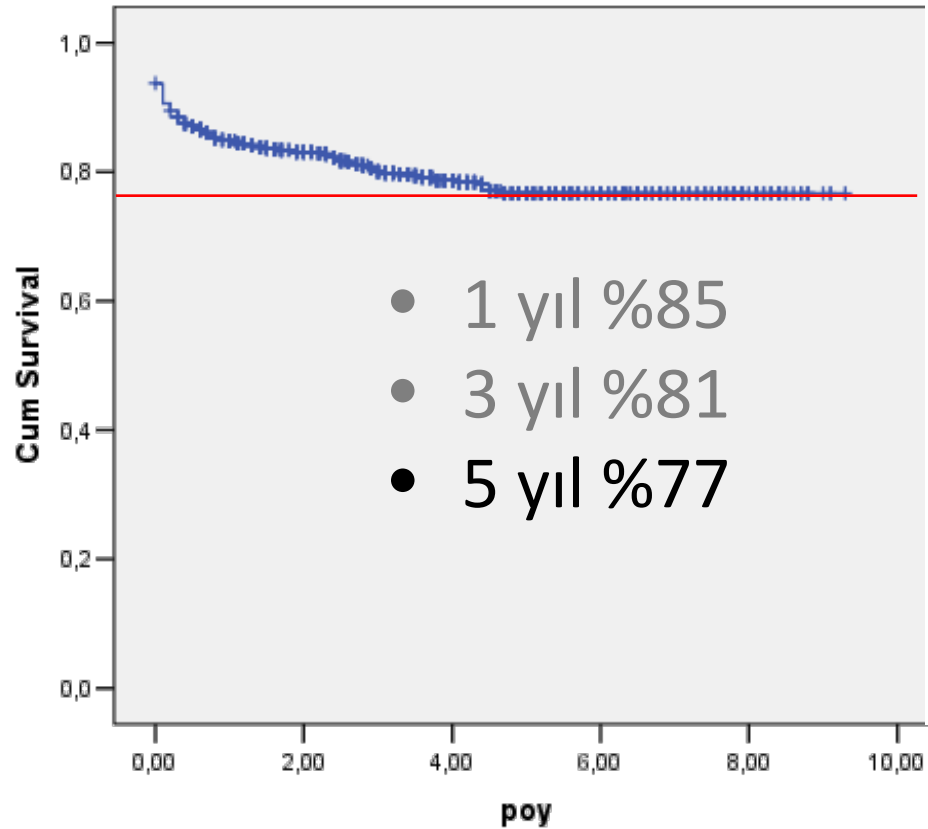
SRTR

Source: SRTR Analysis, Data as of May 2009.

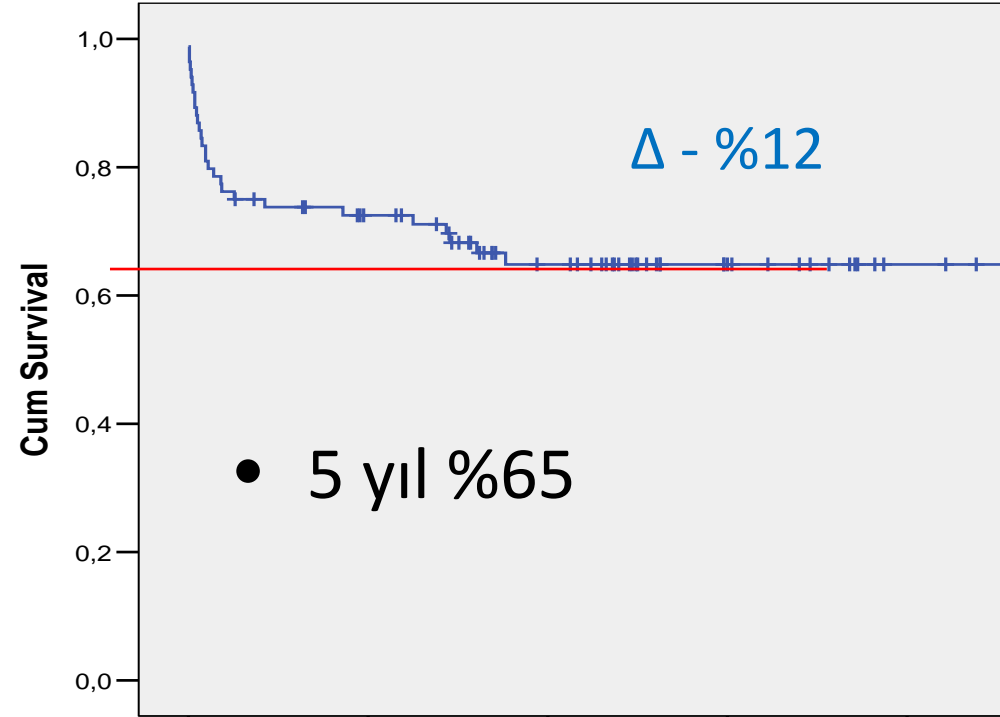
MEMORIAL ŞİŞLİ HASTANESİ-KC NAKLİ PROGRAMI

İlk 800 hastanın analizi – 79 HCV Kc Nakli Vakası

Genel sağkalım



HCV (+) sağkalım



İleri derecede öncelikli hasta grupları

- İleri fibrozis (Metavir F3) veya kompanse siroz (Metavir F4)
- Organ Transplantasyonu Hastaları**
- Ekstrahepatik Ciddi Hastalık
 - 1)Mikst Kriyoglobulinemi Tip2 ve Tip – Vaskülitik sendrom
 - 2)Nefrotik sendrom, Membranoproliferatif Glomerulonefrit

Diğer öncelikli hasta grupları

- Belirgin, ilerleyici fibrozisli (Metavir \geq F2)
- HIV-1 koinfeksiyonu
- HBV koinfeksiyonu
- Diğer eşlik eden karaciğer patolojileri (NASH vb)
- İleri derecede halsizlik (“*Debilitating Fatigue*”)
- Tip 2 Diabetes Mellitus (insüline dirençli)
- Profiria Cutanea Tarda

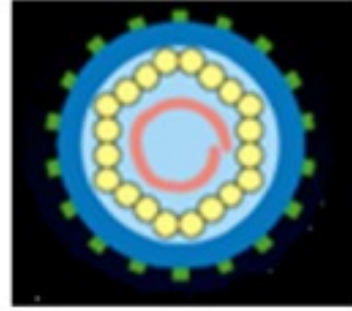
Bulaşma için yüksek risk oluşturan hasta grupları

- Erkeklerle seks yapam erkekler-riskli seks
- Aktif damar içi uyuşturucu bağımlıları
- Uzun süreli hemodiyaliz hastaları

**“AASLD&IDSA” HCV Kılavuzu:
Yeni İlaçlar ile HCV Tedavisi
İndikasyonları – Hangi Hastada,
Ne Zaman ? 2016**

HEPATİT C TEDAVİSİ: DİREK ETKİLİ ANTİVİRAL İLAÇLAR' 2016

HCV Virus – 9.6kb RNA



Sofosbuvir
Ledipasvir

Ribavirin

Daclatasvir
Asunaprevir

Grazoprevir
Elbasvir

Sofosbuvir
Velpatasvir

Paritaprevir/ritonavir
Ombitasvir
ve Dasabuvir

Polyprotein



Sofosbuvir
Daclatasvir

Sofosbuvir
Simeprevir

**NS3/NS4A
Protease
Inhibitors**

- Telaprevir
- Boceprevir
- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir
- Asunaprevir

**NS5A
Inhibitors**

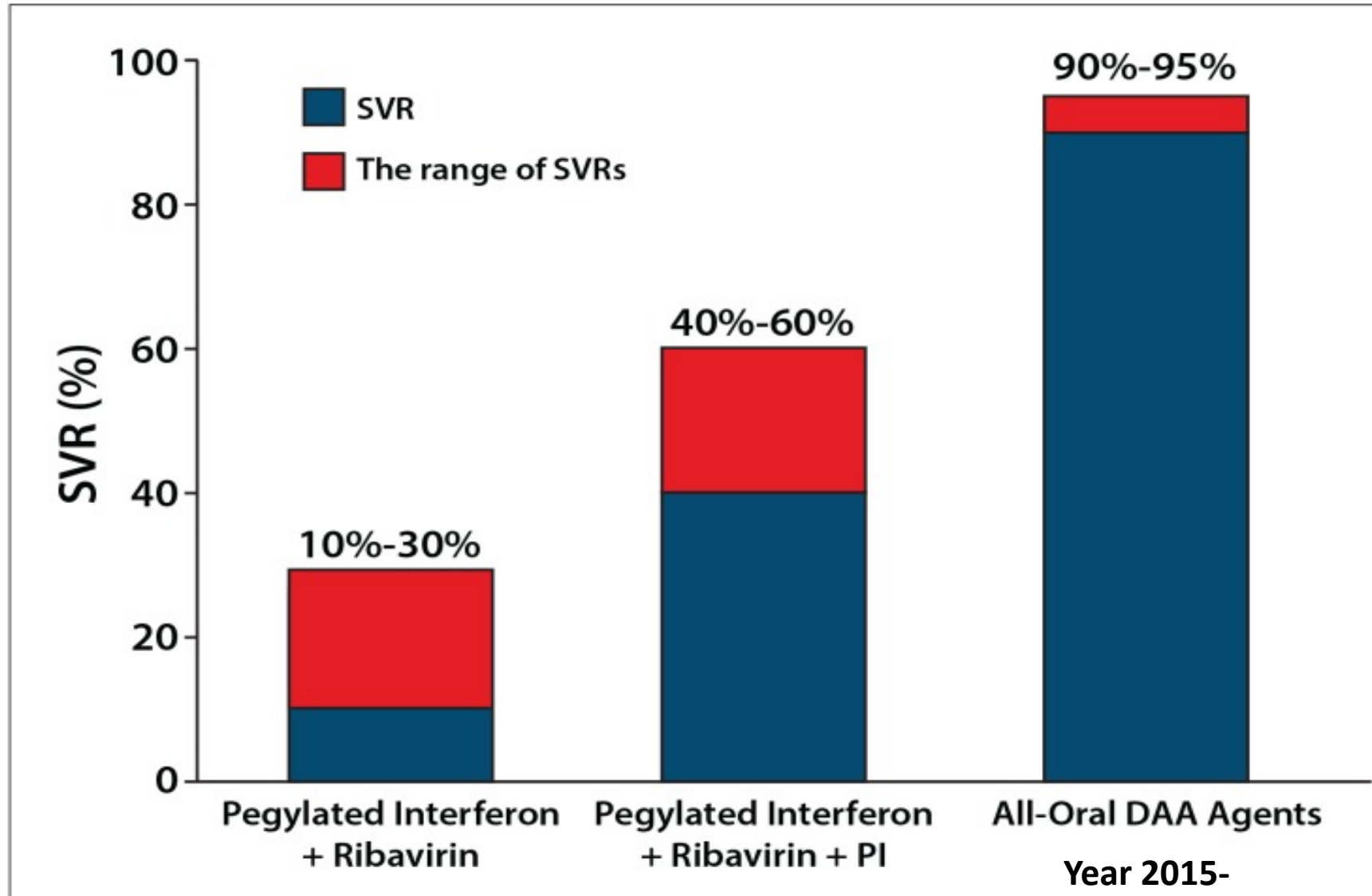
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Daclastavir
- Elbasvir
- Velpatasvir

**NS5B
Polymerase
Inhibitors**

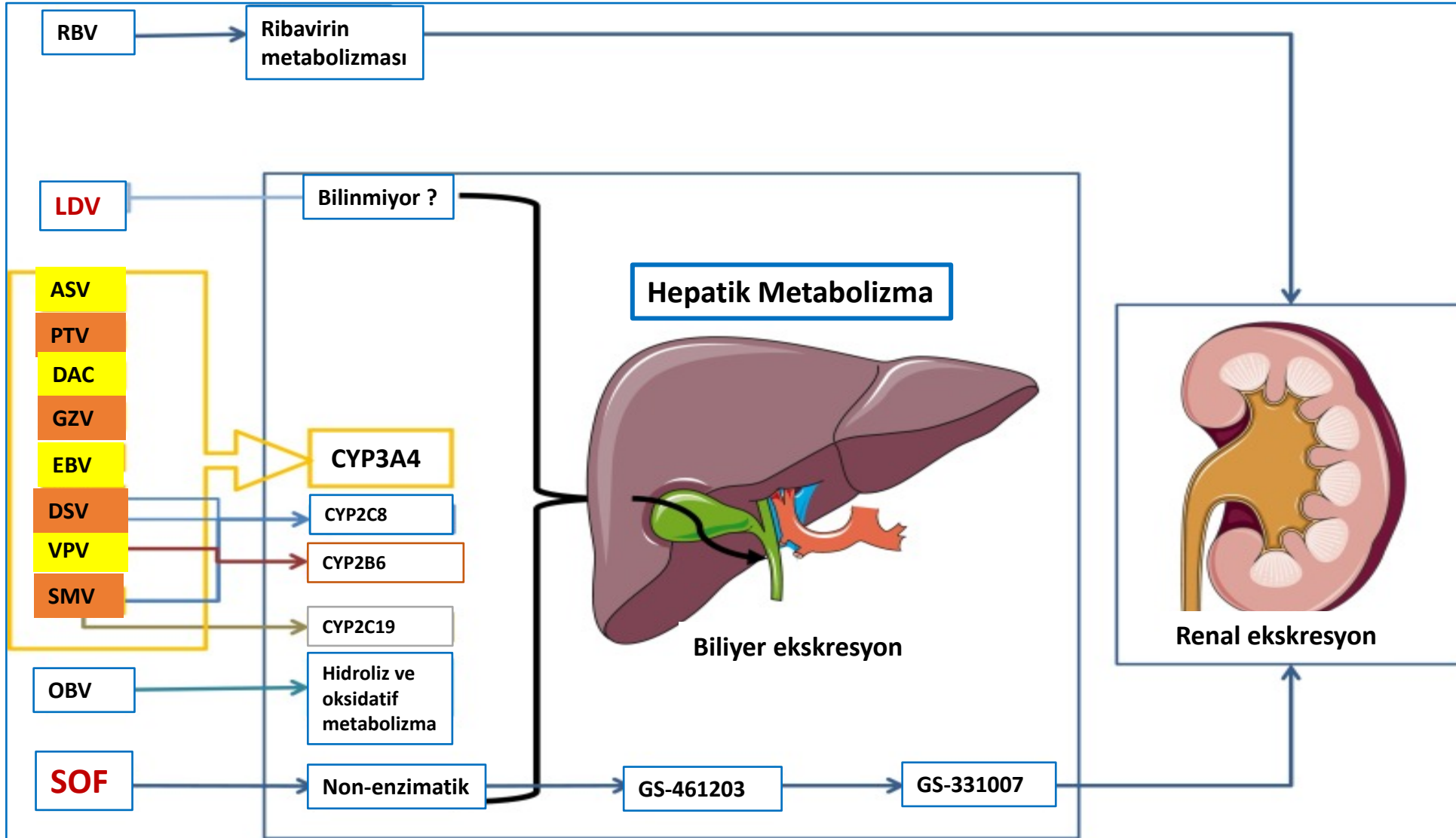
- Sofosbuvir
- Dasabuvir

Peg IFN alfa 2a / 2b

SVR rates with different treatment regimens in post LT recurrent hepatitis C



Hepatit C Tedavisinde Kullanılan DAA'ların metabolizma yolları



Bulgular-Sonuçlar 1

Mayıs 2015 -

Ad Y/C	Tanı	FIBROZ - kPa	Gt	Viral Yük (IU/ml)	İlk Ted.	Tedavi	HCV RNA (-)	KVC4	KVC12
KS 61/K	Kc Tx + HCV	F4 – 21,4	1b	5.040.000	PegIFN + RBV	LDV+SOF + RBV*	2. Hafta	Evet	Evet
GY 59/K	Kc Tx + HCV	F4 – 22,3	1b	10.000.000		LDV+SOF + RBV	2. Hafta	Evet	Evet
HY 56/K	Kc Tx + HCV	F4 – 15,4	1b	84.124.452		LDV+SOF + RBV**	4. Hafta	Evet	Evet
SA 54/K	Kc Tx + HCV	F4 – 17,3	1b	1.104.788		LDV+SOF + RBV	4. Hafta	Evet	Evet
HÜ 68/K	Kc Tx + HCV	F4 – 14,5	1	15.100.000	PegIFN + RBV	LDV+SOF + RBV	8. Hafta	Evet	Evet
FC 68/K	Kc Tx + HCV	F3 – 10,9	1b	1.680.157		LDV+SOF + RBV	4. Hafta	Evet	Evet
GÜ 66/K	Kc Tx + HCV	F4 – 21,3	1b	150.032	PegIFN + RBV	LDV+SOF	2. Hafta	Evet	Evet
İAT 34/K	Kc Tx + HCV	F4 – 48.0	1b	5.670.878		LDV+SOF	1. Hafta	Evet	Evet
MY 54/E	Kc Tx + HCV	F4 – 63,8	1b	425.415	PegIFN + RBV	LDV+SOF	4. Hafta	Evet	Evet
SBY 71/E	Kc Tx + HCV	F4 – 14,2	1b	2.061.148		LDV+SOF	4. Hafta	Evet	Evet
FB 64/K	Kc Tx + HCV	F4 – 33,3	1b	1.347.579		LDV+SOF	4. Hafta	Evet	Evet
RM 56/E	Kc Tx + HCV	F4 – 41,8	1b	1.702.520	PegFN + RBV	LDV+SOF	8. Hafta	Evet	Evet
FP 60/K	Kc Tx + HCV	F3 – 13,1	1b	2.120.000	PegIFN + RBV	LDV+SOF	6. Hafta	Evet	Evet
AE 57/E	Kc Tx + HCV	F1 – 6,8	1a	5.902.440		LDV%SOF	2. Hafta	Evet	Evet
YB 52/E	KcTx + HCV	F4 - 16.9	1b	2.993.752	PegIFN+RBV	LDV+SOF	4. Hafta	-	Evet
ZP 54/K	Kc Tx + HCV	F4 – 48.0	1b	24.000.000	PegIFN + RBV	DAC + ASV	4. Hafta	-	Evet

RBV: *12. Hafta; **21. gün kesildi

MEMORIAL ŞİŞLİ HASTANESİ

Karaciğer Nakli Sonrası Nüks Hepatit C Tedavisi

Nüks C hepatiti için yeni oral antiviral ilaçlarla tedavi gören hasta sayısı 16

8 hasta daha önce pre/post transplant PegIFN+RBV tedavisi görmüş/cevapsız.

13 hasta kompanse, 1 hasta dekompanse siroz, 2 hasta nonsirotik

-Daclatasvir + Asunaprevir	24 hafta	1 hasta (erken aktif hastalık, ALT>10xnis)
-Sofosbuvir + Ledipasvir	12 hafta	2 hasta (1 dekompanse siroz, 1 F1)
1 hasta dekompanse sirozKVC12 (+)	—————>	6 ay sonra bitkisel ürün hepatotoksisitesi-ex.
-Sofosbuvir+Ledipasvir±RBV	24 hafta	13 hasta* (“significant fibrosis” M3-4)
“	“	1’er hastada 10.9 ve 13.1 kPa
		11 hastada >14 kPa (14.2-63.8 kPa)

- **16 hastada KVC 12 sağlandı %100**
- **15 hasta sağlıklı normal yaşamına devam ediyor.**

*13 hastanın ilaçları “*Harvoni Early Access*” programından sağlandı.
6 hastada RBV verildi, 2’sinde anemi sebebiyle kesildi.

- Ciddi yan etki yok
- İlaç (CNI) dozlarında değişiklik gerekmedi.
- Hastaların uyumu %100
- 24 hafta tedavide RBV gereksiz...

Karaciğer Nakli Sonrası Nüks Hepatit C Tedavisi Seçenekleri ve KVC 12 Oranları

- SOF+RBV 24-48 hafta %70
- **SOF+LDV±RBV (Gt 1 ve 4) >%95**
- **PrOD+RBV 24 hafta (Gt 1 ve 4) >%95**
- SOF+SMV %90
- **SOF+DAC±RBV (Gt 1, 2, 3, 4) %95**

Sirotik hastalarda KVC 12 oranları görece düşüktür (%80)

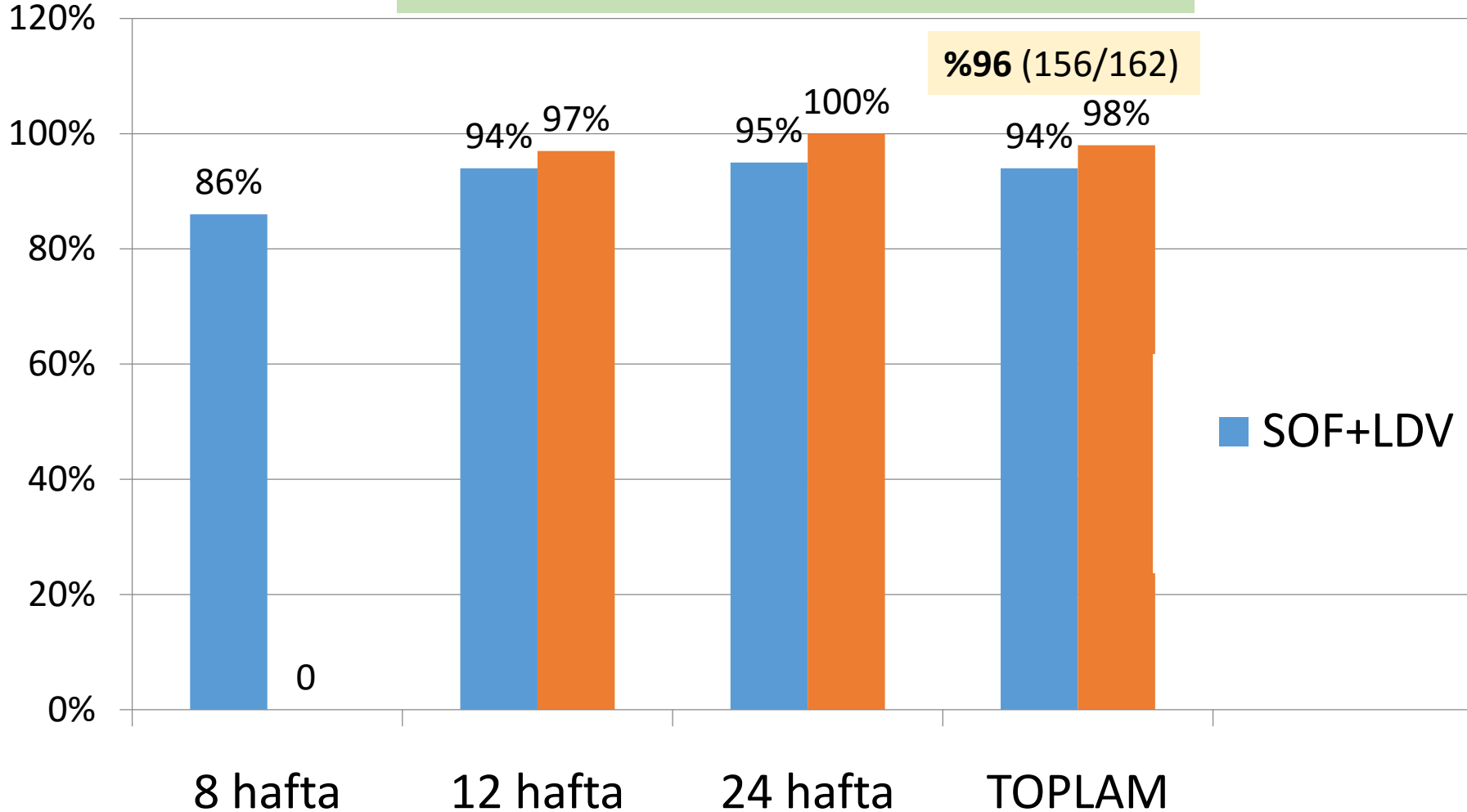
Dekompanse sirozda %60-70 civarındadır

Erken viral cevap daha yüksek oranda KVC 12 ile birlikte.

Kc Nakli Hastalarında Nüks Hepatit C Tedavisi

“Çok Merkezli, retrospektif (SOF+LDV) ± RBV Tedavisi-Faz 2 Çalışma”

Kalıcı Viral Cevap (KVC) 12 Sonuçları



**Toplam 6 merkez -
204 hasta (ABD)**

Gt 1a **112**, 1b **38**, 1 **6**

SVR12 - **162 hasta**

Metavir F3/4 %20

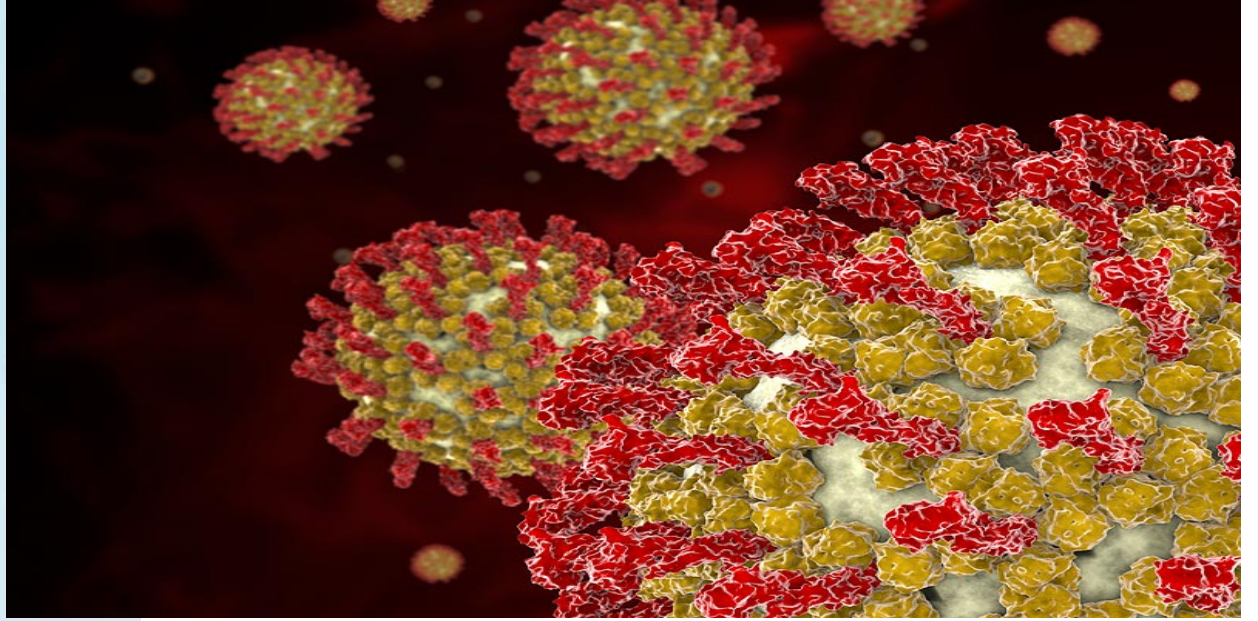
Tacrolimus %84

■ SOF+LDV

SONUÇ

Postransplant Nüks C Hepatitinde LDV+SOF ± RBV tedavisi

- Genotip 1b hakim hasta grubumuzda son derece etkili ve emniyetli bulunmuştur
 - **KVC12 %100, -Tedaviye uyum %100**
- Ribavirinsiz 24 hafta LDV+SOF tedavisi kompanse sirotik hastalarda dahil son derece etkilidir. 12 hafta LDV+SOF tedavisinin yeterli olacağına dair bilgiler vardır.
- Posttransplant nüks HCV'ye bağlı dekompanse hastalarda durum tam bilinmemektedir.
- Özellikle CNI immunosüpresiflerle etkileşimi minimal veya kolayca tolere edilebilirdir ve bu posttransplant HCV tedavisinde büyük avantaj sağlar.



Need for Liver Transplants Is
Decreasing With New Hep C Drugs

Dikkatiniz için teşekkürler

