

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



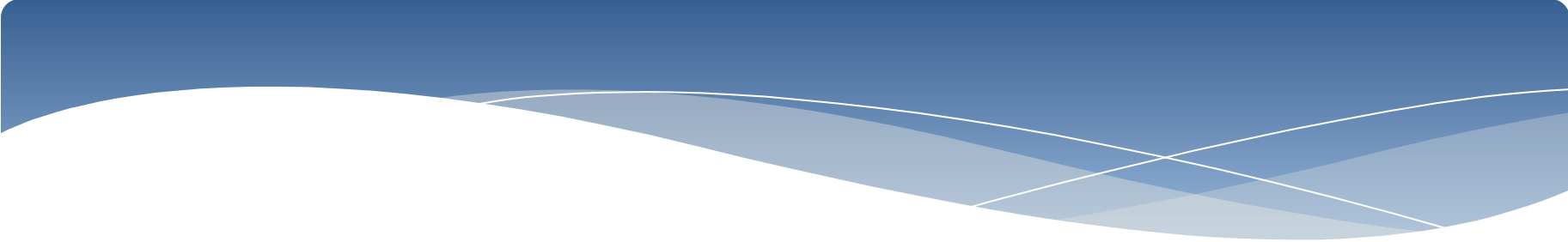
UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

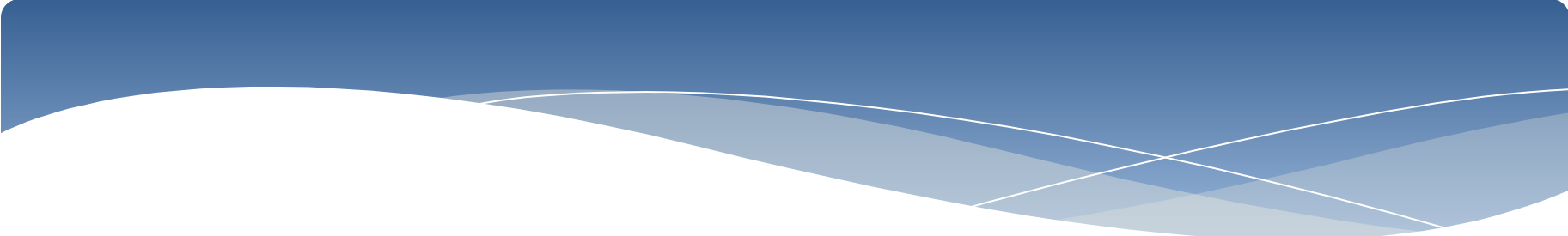


KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ BİR OLGUDA KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

Dr. Mustafa Özgür Akça
Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi

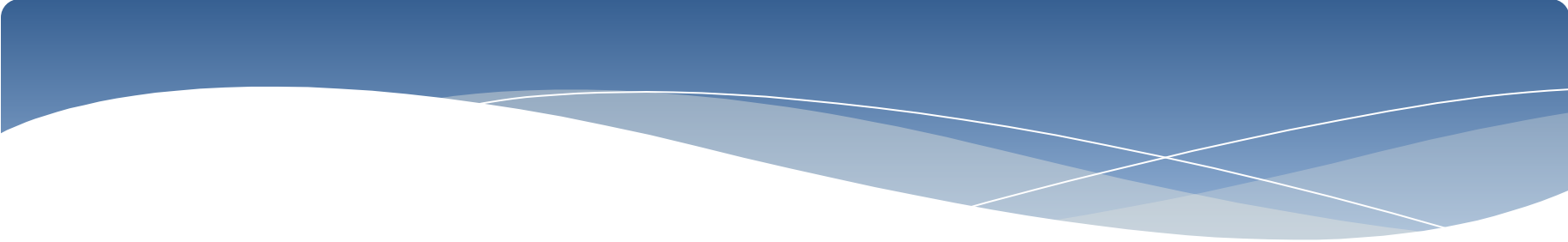
OLGU SUNUMU

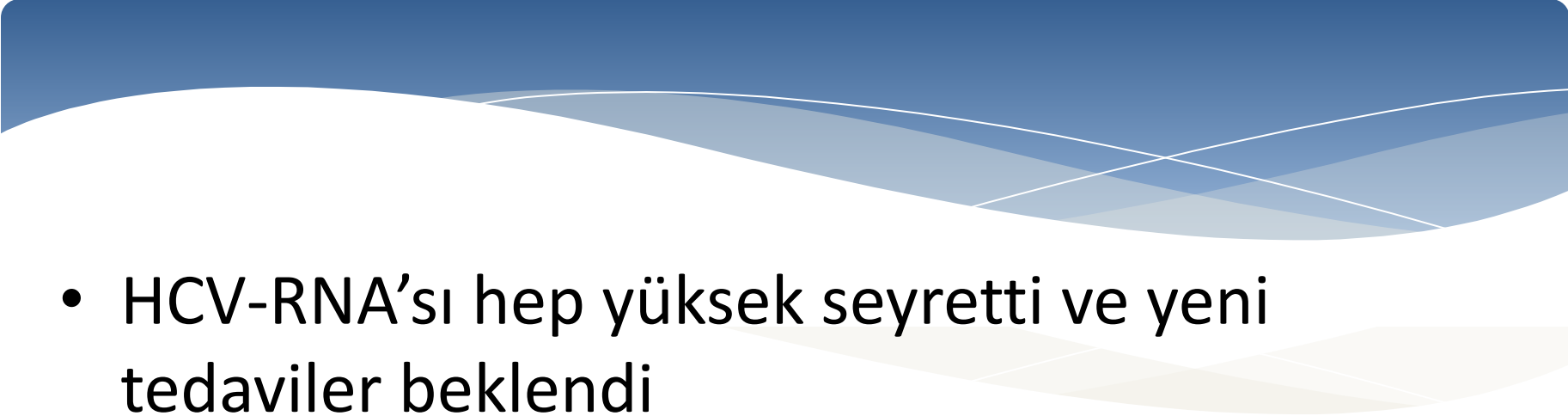
- 58 y , kadın, ev hanımı
- ilk kez 2011 de başvurdu
- öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu



kronik böbrek yetmezliği (KBY) olmayan hastada;

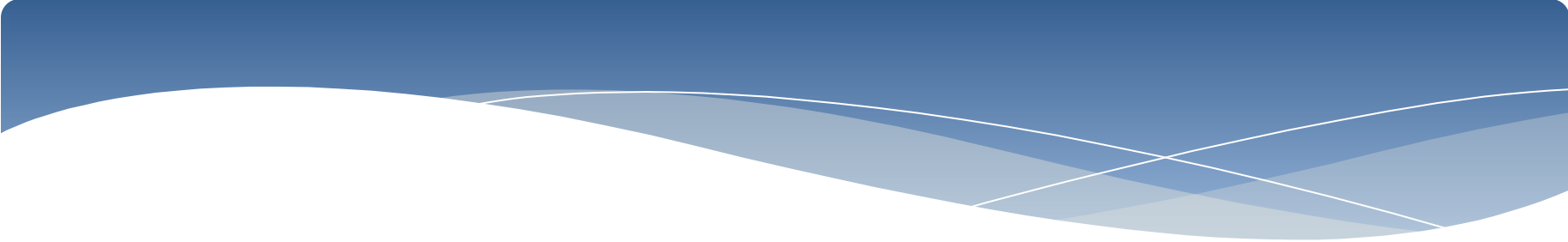
- ALT ve AST normal,
 - HCV-RNA(PCR) 120.000.IU/ml
 - genotip 1 olarak bulundu
 - hastaya 31.07.2012’de pegile IFN 2a 180 mikg ve ribavirin 200 mg tabl 2x3 başlandı,
 - 48 hafta sonunda tedavi sonu yanıt alındı
- 

- 
- tedavi bittikten 5 ay sonra 07.11.2013 te HCV RNA(PCR) 90.093 iÜ/ml bulundu
 -
 - nüks olgu kabul edildi
 - 06.2014 te hastada KBY gelişti
 - düzenli (haftada 3 gün) hemodiyalize alınmaya başlandı

- 
- HCV-RNA'sı hep yüksek seyretti ve yeni tedaviler beklendi

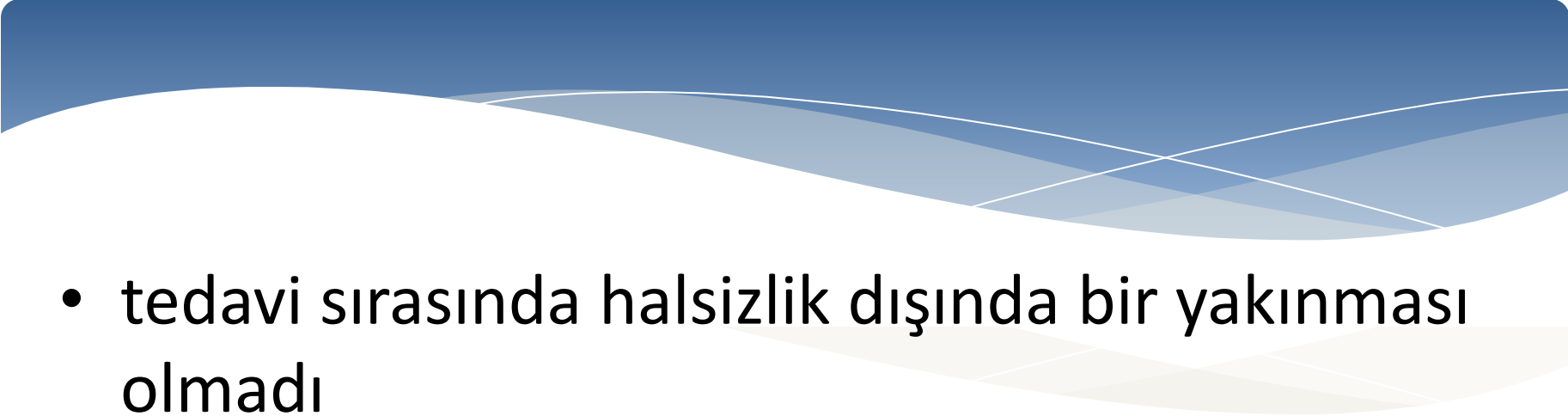
03.11.2016 tarihinde yapılan tetkiklerinde

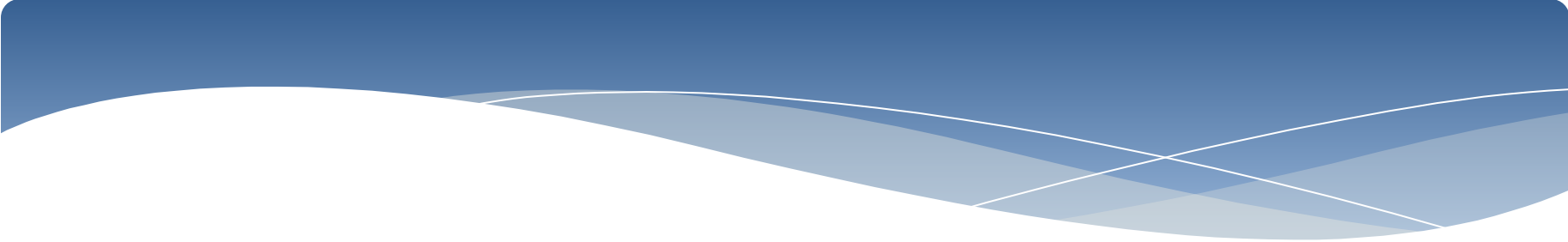
- ALT 61 IU/ml ve
- HCV-RNA(PCR) 90.000 IU/ml, Genotip 1b



05.01.2017 de

- ritonavir 50 mg +ombistavir 12.5 mg + paritaprevir 75 mg (1X2) ve dasabuvir 250 mg (2x1) başlandı
- tedavinin 1. ayında (08.2.2017) tarihinde HCV-RNA(PCR) negatif olarak bulundu

- 
- tedavi sırasında halsizlik dışında bir yakınması olmadı
 - hemodiyaliz ile ilgili birçok ilaç kullanan hastada ek bir klinik ve laboratuvar ile ilgili bir patoloji saptanmadı
 - oniki haftalık tedavisi tamamlandı
 - tedavi sonu 12. hafta yanıtı beklenmekte

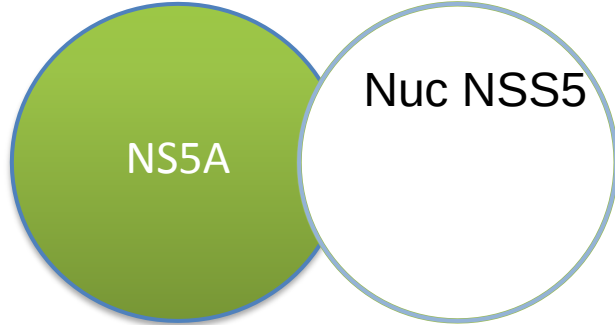


TEDAVİ SONU

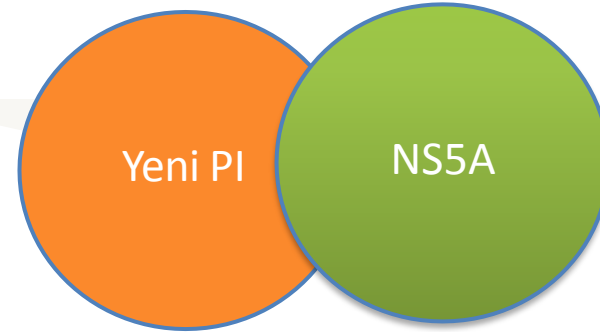
- AST 22 IU/L (11-25)
 - ALT 25 IU/L (7-28)
 - ALKALEN FOSFATAZ:139 IU/L (40-150)
 - GGT 45 IU/L (9-36)
 - Total Protein 7.4 g/dl
 - Albumin 4.0 g/dl
 - ALFA FETOPROTEİN:2.64 ng/mL (0-13.4)
- 

- 
- ÜST ABDOMEN USG'de multipl hipodens alanlar
 - MR'da; Karaciğer sağ lobda multipl en büyüğü 8 mm çapında hipointens alanlar ve
 - retroperitoneal alanda sol paraaortik bölgede hipointens alanlar saptandı
 - taramada kolon kanseri saptandı

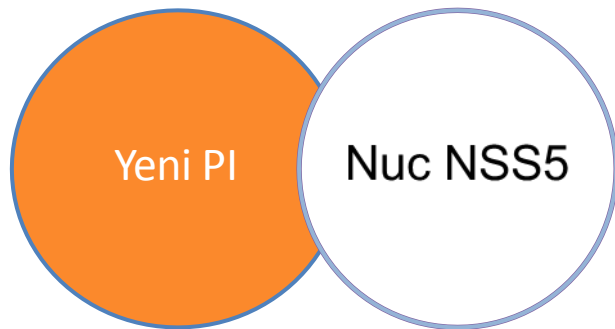
HCV Tedavisinde Kullanılan Kombinasyonlar



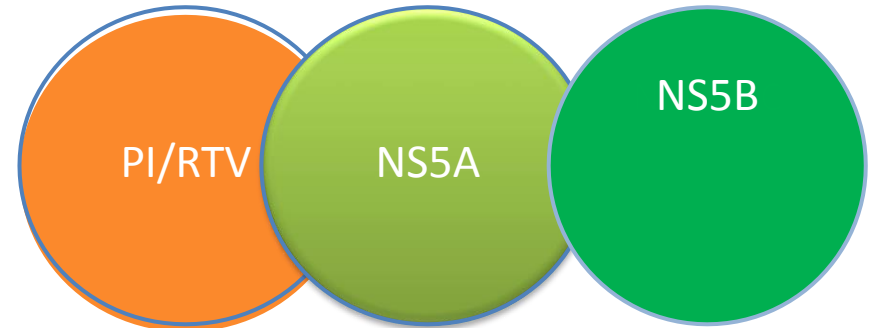
- ✓ Ledipasvir – Sofosbuvir GT1,3,4,5,6
- ✓ Daclatasvir – Sofosbuvir GT1,2,3,4
- ✓ Velpatasvir – Sofosbuvir GT1-6



- ✓ Grazoprevir – Elbasvir GT1, 4



- ✓ Simeprevir – Sofosbuvir GT1, 4



- ✓ Paritaprevir/RTVG1,4,5,6 – Dasabuvir

Prevalans:

- Güncel analizlerde 20-64 yaşlarındaki HCV hastalarının %8.52'nin ,
- ≥ 65 yaşındakilerin %26.5 i ayrıca kronik böbrek hastalığı vardır
- Ülkemizde prevalans $\sim$ %6.5

HCV ile enfekte KRY hastaları

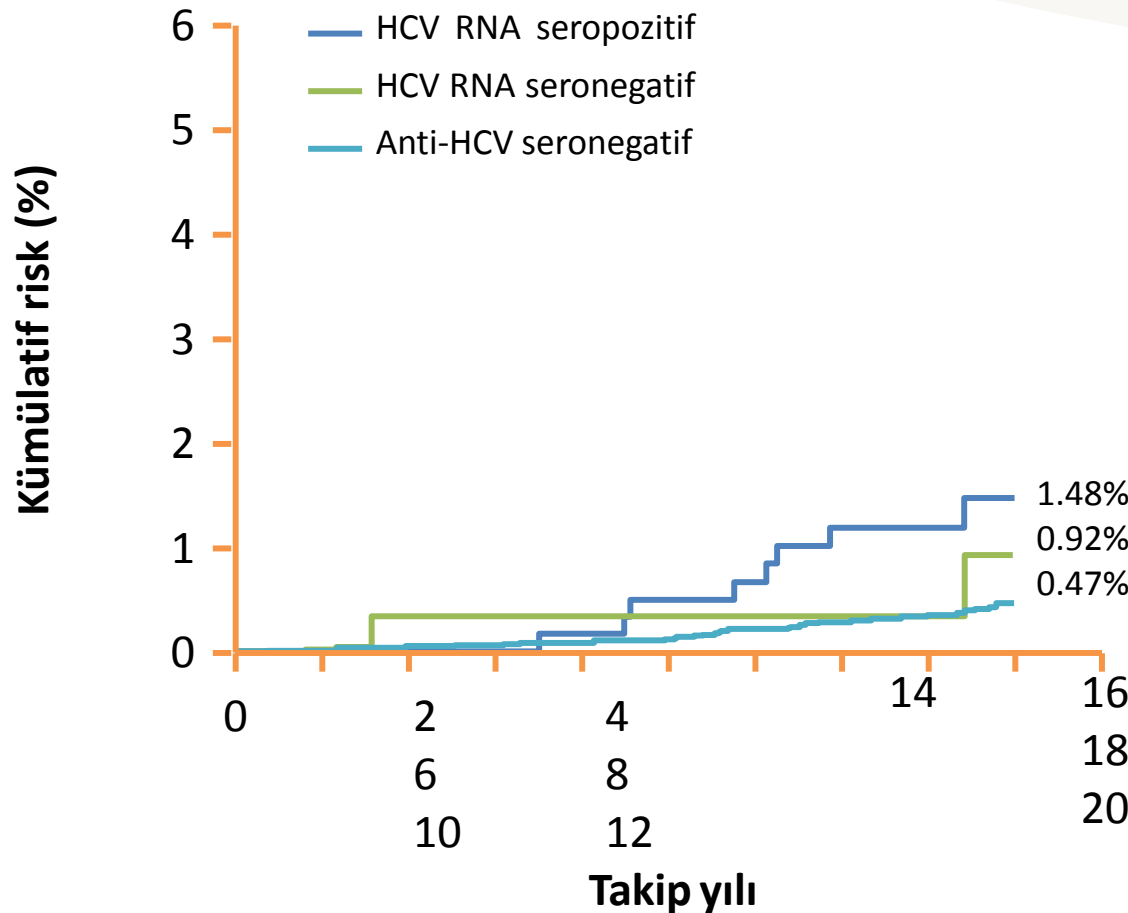
- **eGFR oranında azalma**
- **Albuminüri de artma**
- **Böbrek yetmezliğinin ilerlemesi**
- **Böbrek hastalığına bağlı ölüm**



]

HCV enfeksiyonu renal hastalığa bağlı mortaliteyi artırır

Çalışma başlangıcında Anti-HCV pozitifliği ve serum HCV RNA değerine göre kümülatif renal mortalite (nefrit, nefrotik sendrom ve nefrozis)



Kümülatif renal mortalite sırasıyla:

- Anti-HCV negatif olanlar
- HCV RNA negatif ve anti-HCV pozitif olanlar
- HCV RNA pozitif ve anti-HCV pozitif olanlar

0.47%, 0.92% ve 1.48%
($p=0.008$)

AASLD/EASL kılavuzları:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi önerileri

Ciddi komplikasyon riski olan durumlara en yüksek tedavi önceliği¹



Proteinuri, nefrotik sendrom veya membranoproliferatif glomerulonefrit

Tedavide öncelik verilmeli^{1,2}



Klinik olarak anlamlı ekstra hepatik manifestasyonları olan hastalar (örnek: HCV ye bağlı kriyoglobülinemi)

**HCV bulaş riski yüksek ve tedavi edilince bulaş riski düşecek kişiler:
Ör: uzun süreli hemodiyaliz hastaları^{1,2}**

1.

AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C;
<http://www.hcvguidelines.org/fullreport> (erişim 2016);

2.

EASL Recommendations on tedavi of Hepatitis C. *J Hepatol* 2015,
<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines> (erişim 2016).

Böbrek yetersizlikli hastalarda doz

eGFR/CrCl	PTV/RTV/OBV + DSV ^[1]	SOF/LDV ^[2]	SOF/VEL	SOF + SIM ^[3,4] SOF + DCV ^[3,5]	RBV	GZR/EBV ^[7]
30-50 mL/min	Doz ayarı gerekmez	Doz ayarı gerekmez	Doz ayarı gerekmez	Doz ayarı gerekmez	200 mg/gün veya 400 mg/gün aşırı	Doz ayarı gerekmez
15-30 mL/min	Doz ayarı gerekmez	Etki ve emniyeti test edilmemiş	Etki ve emniyeti test edilmemiş	SMV/DCV: no adjustment needed; SOF: emniyeti tam değil	200 mg/gün	Doz ayarı gerekmez
< 15 mL/dak veya hemodializ	Etki ve emniyeti test edilmemiş	Etki ve emniyeti test edilmemiş	Etki ve emniyeti test edilmemiş	Etki ve emniyeti test edilmemiş	200 mg/gün	Doz ayarı gerekmez

Böbrek yetersizliğinde AASLD/IDSA klavuz önerileri

- Hafif-orta ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/dak}$):
 - Doz ayarı gerekmeden tüm rejimler kullanılabilir
- Ciddi ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/dak}$); tedavi aciliyet gösteriyorsa ve böbrek transplantasyonu hemen yapılamayacaksa düşün

Böbrek yetersizliğinde AASLD/IDSA klavuz önerileri

Genotip	İlk Öneri	Alternatif
1a	EBR/GZR	OBV/PTV/RTV/DSV + doz ayarlı RBV*
1b	EBR/GZR veya OBV/PTV/RTV/DSV	
4	EBR/GZR	
2, 3, 5, or 6	PegIFN + doz ayarlı RBV*	

* bazal Hb > 10 g/dL ise 200 mg/gün, hemolitik anemi riskine karşı dikkatli kullan. Eritropoetin kullanımına rağmen Hb > 2 g/dL azalırsa kes.

Önerir

OBV/PTV/r + DSV ciddi
böbrek yetmezliğinde
önerilir

Severe renal disease

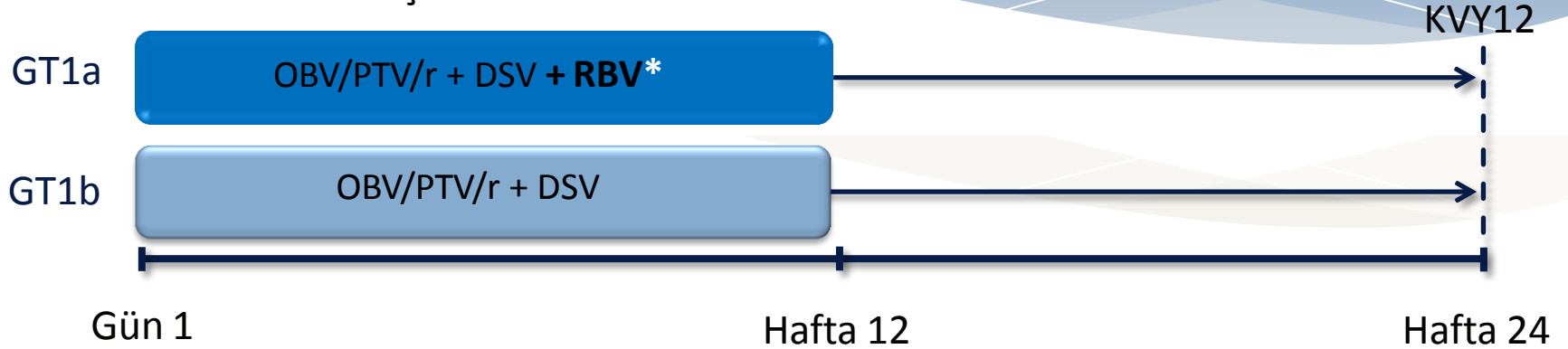
GT1b OBV/PTV/r + DSV (A1)*
GT1a OBV/PTV/r + DSV + RBV (200 mg/g) (B1)
GT4 OBV/PTV/r + RBV (200 mg/g) (B1)

*Türkiye ürün bilgisine göre V/E kreatinin klirensi 15ml/dk altında olan hastalarda kullanılmamalıdır.

<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines> (Erişim tarihi Ekim 2016).

RUBY-I: GT1, Tedavi naif, Non-sirotik Ciddi böbrek yetmezliği veya SDBY

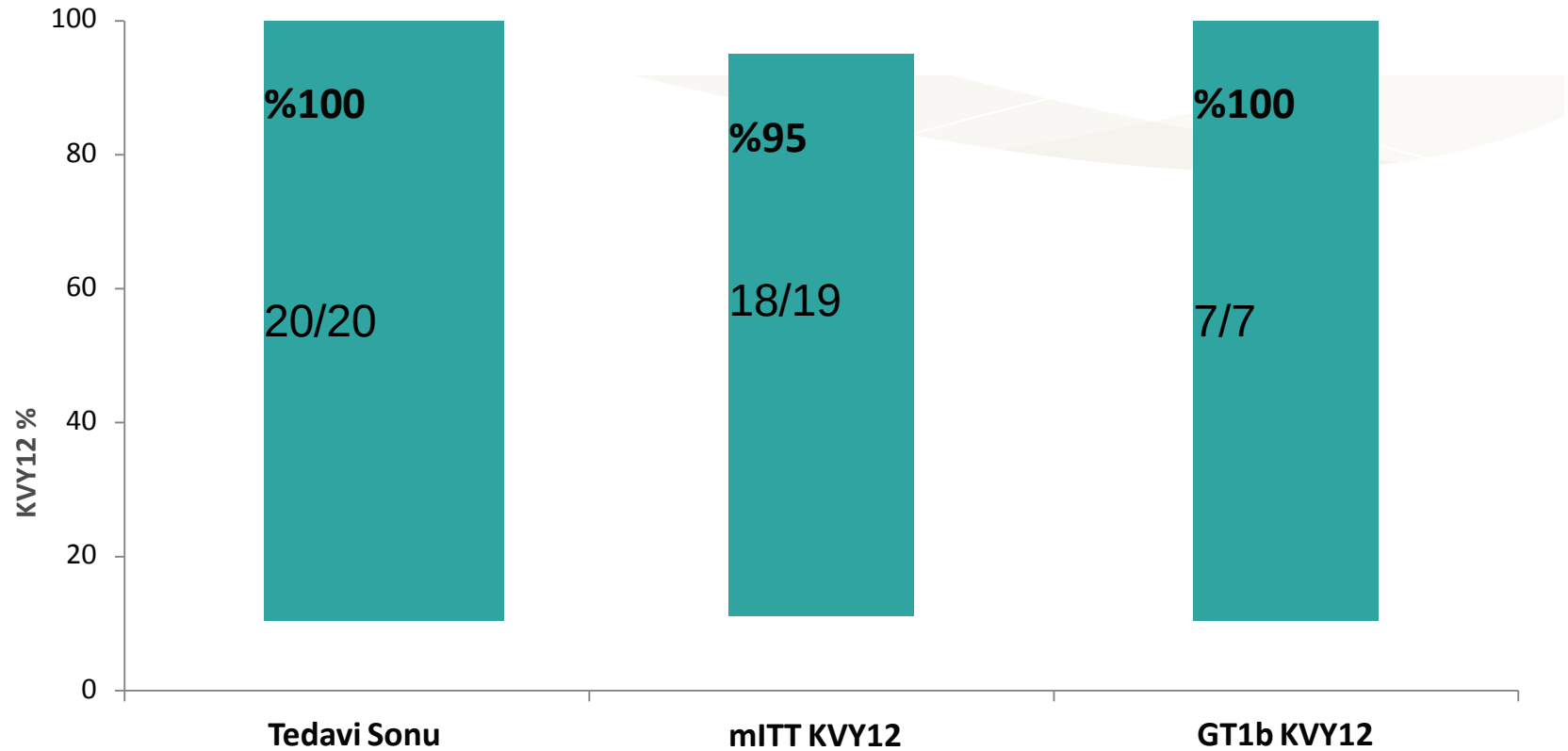
Açık etiketli



Başlangıç renal parametreler	OBV/PTV/r + DSV ± RBV N=20
KBY evresi; n (%)	
4 (eGFR 15–30 mL/dk/1.73m ²)	6 (30)
5 (eGFR <15 mL/dk/1.73m ² veya diyaliz)	14 (70)
eGFR, mL/dk/1.73m ² ; median (range)	10.9 (5.4–29.9)
Kreatinin, mg/dL; median (range)	6.2 (2.2–10.8)

* RBV = 200 mg QD.

RUBY-I: Renal Yetmezliği Olan Hastalarda OBV/PTV/r + DSV Etkililik Sonuçları



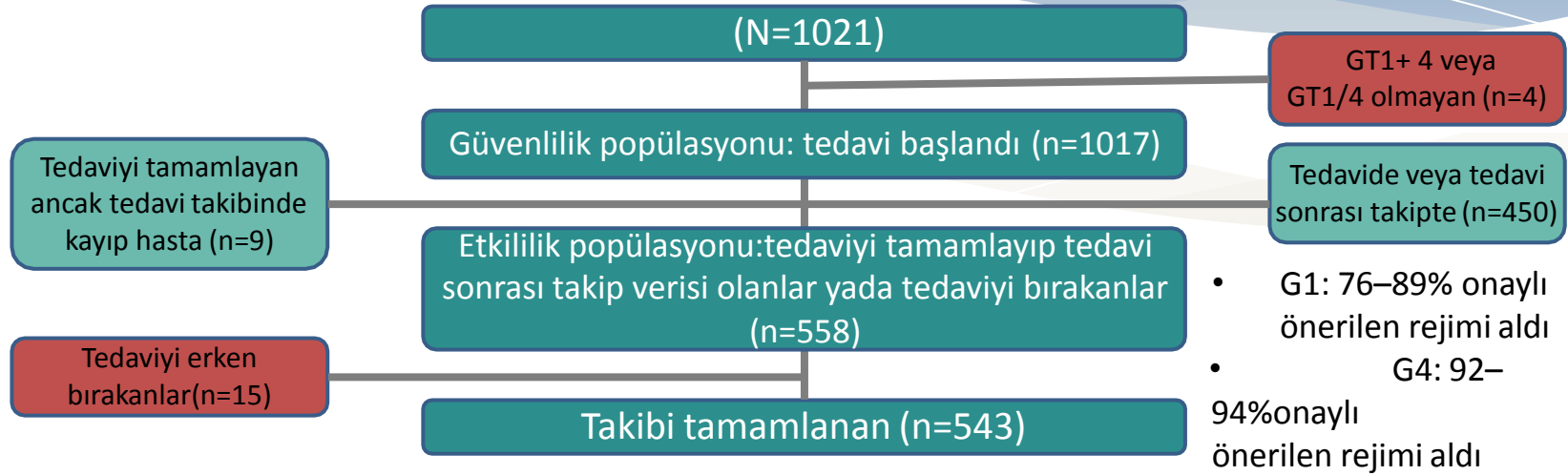
Ruby-1 Güvenlilik verileri

	GT1b OBV/PTV/r + DSV (N=7)	GT1a OBV/PTV/r + DSV + RBV (N=13)
Advers olay, n (%)		
Anemi	0	9 (69)
Diyare	1 (14)	4 (31)
Bulantı	0	5 (38)
Baş ağrısı	0	3 (23)
Periferal ödem	2 (29)	1 (8)

İlacı bırakan hasta
olmadı

- AO'lar hafif ya da orta derecede
- Hiçbir hasta AO nedeniyle çalışmayı bırakmadı
- Dört hastadan dokuzunda ciddi AO bildirildi (biri ölüm) hiçbiri ilaçlara veya RBV'ne bağlı bulunmadı
- Dört hasta anemi için eritropoetin ihtiyacı duydu; hiçbirine kan transfüzyonu yapılmadı
- 4. derecede laboratuvar anomalisi olmadı. Bir hasta 3. derece laboratuvar anomalisi yaşadı (hemogloblin < 8g/dL)
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında klinik olarak anlamlı değişiklik yaşanmadı

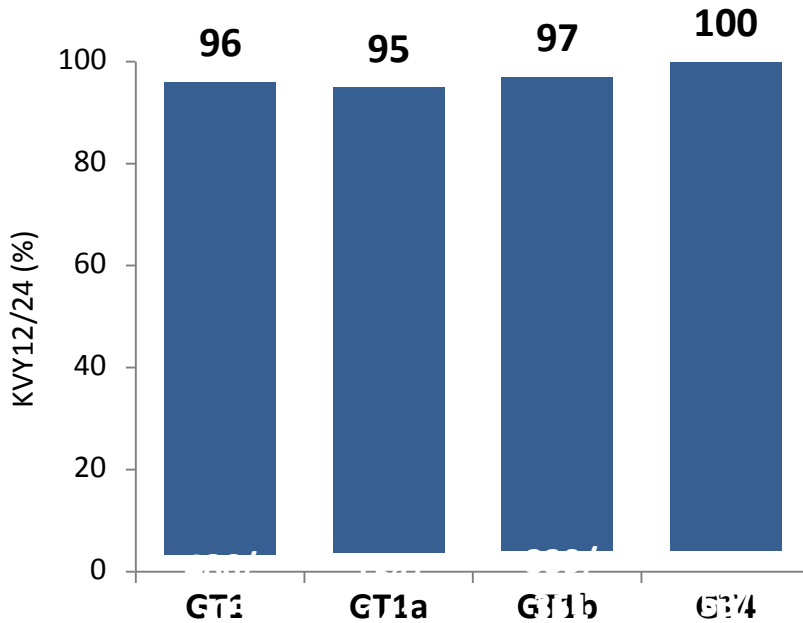
Almanyadan yapılan çalışmalardan Gerçek Yaşam Verileri (254 Merkez) OBV/PTV/r + DSV $\pm$ RBV



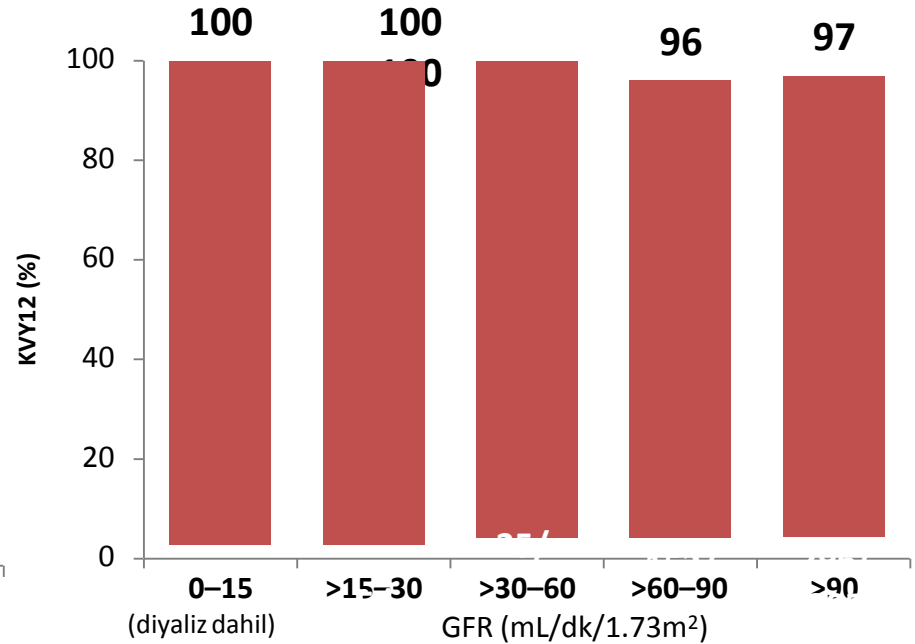
Almanya Gerçek Yaşam Verileri – Genotip ve Renal Yetmezliğe Göre Kalıcı Virolojik Yanıt

- Çalışmaya dahil olan tüm genotip ve alt genotiplerde **yüksek KVV₁₂ oranları** gözlemlenmiştir.
- GFR<60 mL/dk** olan hastalarda **%100 KVV₁₂** elde edilmiştir.

Genotipe göre etkililik



Etkililik ve renal yetmezlik



Posttransplant HCV nüksünün tedavisinde ilaç etkileşimleri önemlidir

- **İmmünesupresiflerin doz ayarı gerekmez**
 - *Sofosbuvir / ledipasvir*
 - *Sofosbuvir / daclatasvir*
 - *Sofosbuvir / velpatasvir*
- **İmmünesupresiflerin doz ayarı gerekir**
 - Paritaprevir /ritonavir + ombutasvir + dasabuvir
 - *Tacrolimus 0.5 mg / haftada 1*
 - *Siklosporin 1/5 dozu / günde*
 - Sofosbuvir / simeprevir
 - *Siklosporinli rejimlerle kullanılmaz*

Everolimus ile tümü etkileşir, birlikte kullanılmazlar

Böbrek transplant hastalarında tedavi

- GT 1,4,5,6
 - Sofosbuvir + Ledipasvir
 - Sofosbuvir + Velpatasvir
- GT 2,3
 - Sofosbuvir + Daclatasvir
 - Sofosbuvir + Velpatasvir



TEŞEKKÜR EDERİM

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ