

Kronik Hepatit C



Kriyoglobülinemi
Olgular

Prof.Dr. Şebnem EREN GÖK

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Olgu-1

Online Only

■ CASE STUDY

Mixed Cryoglobulinemia: An Unusual Presentation of Hepatitis C

Donald Mebust, MD

Perm J 2013 Summer;17(3):e112-113

<http://dx.doi.org/10.7812/TPP/12-071>

Abstract

A 50-year-old man with a history of hepatitis C presented with recurrent episodes of abdominal pain, arthralgia, and weakness. Abdominal pain was recurrent and localized to the right upper quadrant.

aspartate aminotransferase level was 112 U/L (normal <35 U/L), total bilirubin was 1.7 mg/dL (normal, 0.1-1.0 mg/dL), and international normalized ratio was 1.2 (normal = 0.8-1.2).

The history of hepatitis C and the constellation of recurrent

Acil Servise başvuran 50 yaşında erkek hasta

Yaklaşık beş gündür karında şişlik ve kolik tarzında ağrı, ishal

Artralji

Her iki bacak alt bölümünde kaşıntısız döküntü

Mebust D, Perm J 2013 Summer;17(3):e112-113



Olgu-1 Yakınma ve Öykü

- ❖ Dokuz ay içinde benzer semptomlarla geçirdiği 5. atak
- ❖ Her atak yaklaşık 1 hafta sürüyor ve kendiliğinden iyileşiyor
- ❖ Hastaneye ilk başvurusu
- ❖ **HCV öyküsü var**
- ❖ **Fizik muayenede**
- ❖ Genel durum orta
- ❖ 37.9°C ateş
- ❖ Batın muayenesinde hassasiyet
- ❖ Alt ekstremitelerde, uylukların distalinden ayak bileklerine kadar palpable, purpurik döküntü



Olgu-1 Laboratuvar

❖ Hemogram

- ❖ BK:8500
- ❖ Hemoglobin: 13,8 g/dl
- ❖ PLT: 600.000/L

❖ Biyokimya

- ❖ Kreatinin:1.7 mg/dL (Normal < 1.1 mg/dL).
- ❖ ALT:120 IU/L (Normal, 17-62 U/L),
- ❖ AST:112 IU/L (Normal <35 U/L)
- ❖ Total bilirubin: 1,7 mg/dl (Normal 0.1-1.0 mg/dL)
- ❖ INR: 1.2 (normal = 0.8-1.2)



Olgu-1-Tanı

- ❖ Hepatit C öyküsü
- ❖ Tekrarlayan karın ağrısı
- ❖ Artralji
- ❖ Alt ekstremitedeki döküntüler

Miks kriyoglobulinemi



- ❖ Cilt biyopsisinde
- ❖ Miks kriyoglobulinemi göstergesi lökoklastik vaskülit



Olgu-1- Tedavi

- ❖ Hepatoloji ile konsülte edildi
- ❖ Ribavirin ve pegile interferon alfa-2a ile taburcu edildi
- ❖ 1 ay sonra döküntüler kayboldu
- ❖ Halsizlik, ateş ve karın ağrısı tekrarlamadı
- ❖ Böbrek fonksiyonları düzeldi ve kreatinin 1 mg/dL ye düştü



Olgu-2

Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2005) 38: 1729-1734
ISSN 0100-879X

Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and peripheral neuropathy: a case report

- ❖ Nöroloji kliniğine başvuran 48 yaşında erkek hasta
- ❖ Ayaklarda duyu bozukluğu ve güç kaybı



Olgu-2 Fizik Muayene

- ❖ Nörolojik muayenede
- ❖ Sağ alt ekstremitte distal bölgede motor güçsüzlük
- ❖ Aşil tendon refleksi kaybolmuş
- ❖ Hastada artralji ve Raynaud fenomeni düşünülmemiş



Olgu-2 Laboratuvar



- ❖ Hemogram ve biyokimyasal testler
- ❖ Tiroid fonksiyon testleri
- ❖ Protein elektroforezi Anti-*Normal* antinükleer, anti-SSA/RO, anti-SSB, antinötrofil sitoplazma, anti-Jo1, anti-SCL 70 ve anti-ENA antikörleri lupus eritema, ... releri normal veya negatif
- ❖ İdrar ve BOS tetkikleri normal
- ❖ CRP: 3.21 mg/dL (normal <0.5 mg/dL)
- ❖ Romatoid faktör: 219 IU/ mL (normal <20 IU/mL) artmış
- ❖ Serum kriyoglobulinleri (+) saptanmış



Olgu-2 EMG

- ❖ Alt ekstremitelerde yaygın ve ağır nöron hasarı
- ❖ Uyarılmış potansiyel komponentinde azalma
- ❖ Aksonal tutulum ön planda, myelin tutulumu da mevcut
- ❖ Alt ekstremitelerde asimetrik sinir iletimi gösterilmiş
- ❖ Bu bulgular **multinöropati ile uyumlu** olarak değerlendirilmiş

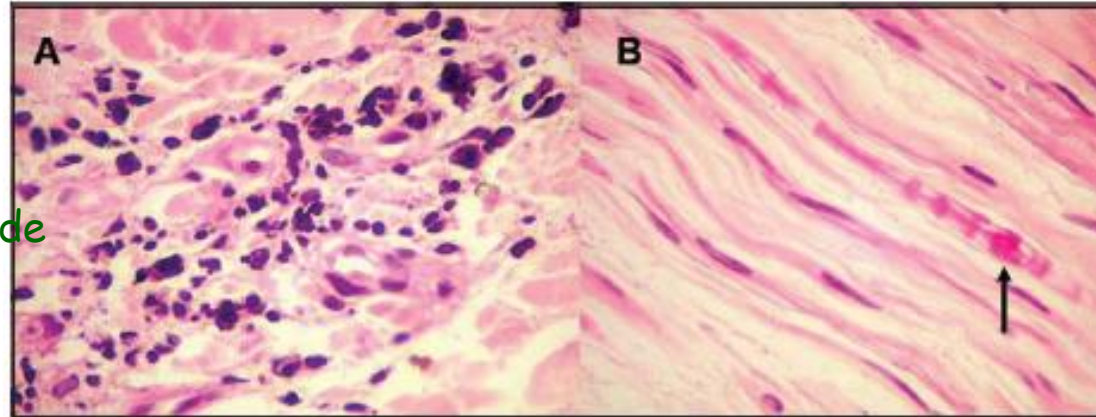


Olgu-2 Patoloji

- ❖ Sağ sural sinir biyopsisi
- ❖ Myelin kılıfında kayıp ve perinöral alanda inflamatuvar infiltrasyon ve aksonal dejenerasyon bulguları saptanmış

Hematoksilen eozin
boyası

A-Sinirin tranvers kesisinde
sinir çevresinde yoğun
inflamatuvar infiltrasyon



B-Uzun kesitte
Schwann
hücrelerinin myelin
kılıfında incelme
Ok tek korunmuş
siniri işaret ediyor

Olgu-2



- ❖ Hastada **anti-HCV** pozitif saptanmış
- ❖ Estadual de Campinas Üniversitesi Hepatoloji Kliniğine yönlendirilmiş
- ❖ Serum HCV RNA düzeyi bakılmış ve HCV genotip 1 bulunmuş
- ❖ Karaciğer biyopsisi **orta düzey kronik hepatit** (Metavir skoruna göre Fibrozis 2, nekroinflamasyon grade A2)
- ❖ Anti-HBc (+), HIV, sifiliz ve Epstein-Barr virüs testleri negatif



Olgu-2 Tedavi

- ❖ Tedavide amitriptilin, fenitoin ve folik asit başlanmış
- ❖ Tedaviye rağmen durumu kötüleşmiş
- ❖ Yürüyemez hale gelmiş, disestezi sağ ayak distal bölgede daha belirgin hale gelmiş
- ❖ **İnterferon-a** 3 milyon Ü/haftada 3 kez ve **ribavirin** 2x500 mg/gün başlanmış



Olgu-2 Tedavi

- ❖ Tedavi bitiminde 6 hafta sonra nörolojik semptomlar kaybolmuş
- ❖ 48 haftanın sonunda serum HCV RNA negatifleşmiş ve kalıcı viral yanıt alınmış
- ❖ Ancak serum kriyoglobulinleri pozitif kalmış



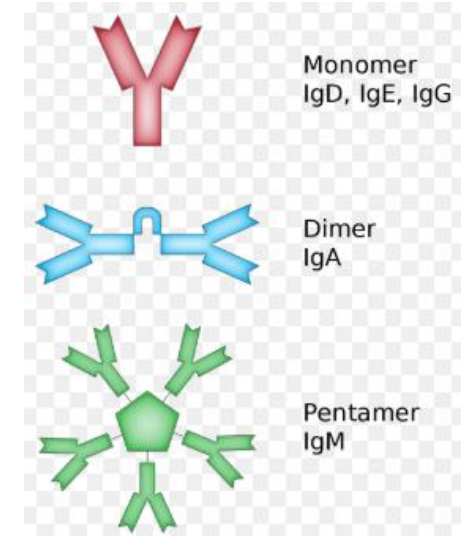
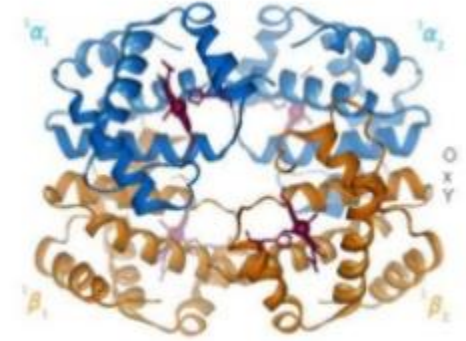


Kriyoglobulinemi



Miks Kriyoglobulinemi

- ❖ Kriyoglobülin
- ❖ Serum proteinleridir
- ❖ Düşük ısıda çöker, 37° C de çözünür
- ❖ İmmünglobulin (Ig) yapısındadır
- ❖ Kriyoglobülinemi
- ❖ İmmünkomplekslere bağlı genellikle küçük ve orta boy damarlarda vaskülit yapan, sistemik inflamatuvar bir sendromu tanımlar



Miks Kriyoglobulinemi

- ❖ Kriyoglobülinemi sendromu
- ❖ Klinik olarak ilk kez Meltzer ve Franklin tanımlamış
 - ❖ Purpura
 - ❖ Artralji
 - ❖ Halsizlik triadı ve
 - ❖ Serumda Romatoid Faktör (RF) yüksekliği ve/veya
 - ❖ Organ disfonksiyonu



Miks Kriyoglobulinemi

❖ İmmünohistokimyasal bileşimlerine göre sınıflandırılır

Tipler		İçeriği	Bulunduğu Klinik Tablo
Tip I	Monoklonal kriyoglobulinler	IgM veya IgG, nadiren IgA	Malign hastalıklar -Waldenstrom makroglobulinemisi - Multiple Miyelom
Tip II	Miks kriyoglobulinler (monoklonal bileşen)	IgM κ (Romatoid faktör aktivitesi mevcut) ve IgG	Kronik viral enfeksiyonlarda -Hepatit C virus (HCV) -Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonları
Tip III	Miks kriyoglobulinler (poliklonal bileşen)	IgG ve IgM Bazen ek olarak IgA	- Otoimmün hastalıklara sekonder görülebilir - İnfeksiyonlar (özellikle HCV)



Miks Kriyoglobulinemi

- ❖ Hiçbir neden saptanamayan hastalar için “Esansiyel Miks Kriyoglobulinemi” tanımı kullanılıyordu
- ❖ 1989'da **HCV** bulunması ve miks kriyoglobulinemi olgularının %90'dan fazlasında etken olduğu
- ❖ Primer olarak Tip II, daha az olarak da Tip III miks kriyoglobulinemi ile ilişkili olduğu gösterildi



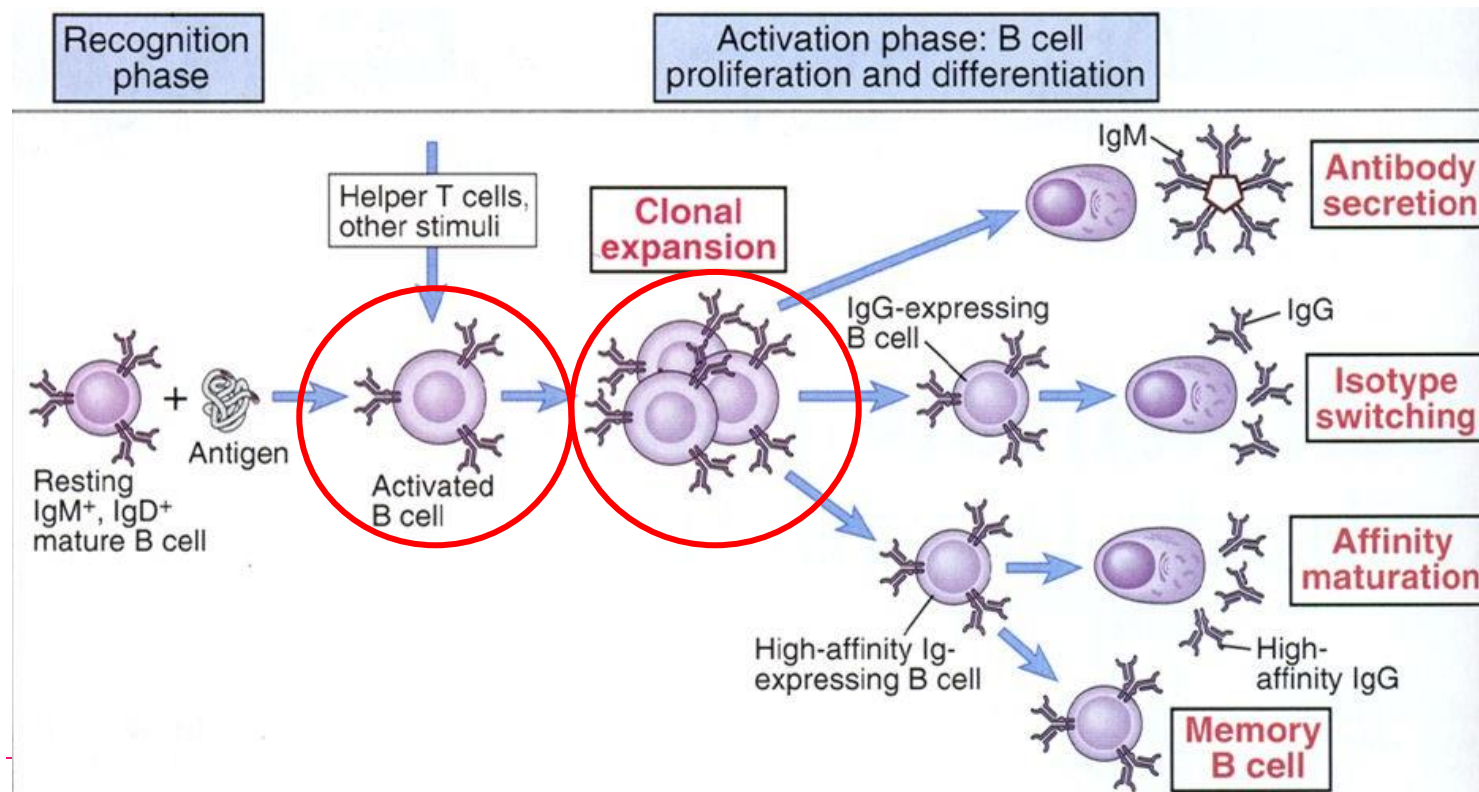
Miks Kriyoglobulinemi

- ❖ HCV'li hastaların % 40-60'ının serumunda dolaşan miks kriyoglobulinler olmasına rağmen
- ❖ Ancak yaklaşık %15 hastada kriyoglobulinemiye bağlı vaskülit gelişir
- ❖ Tip II ve Tip III kriyoglobulinemisi olan hastalar HCV yönünden taranmalı
- ❖ Böbrek fonksiyonlarında bozulma veya cilt tutulumu olan HCV'li hastalar da kriyoglobulinemi açısından araştırılmalı



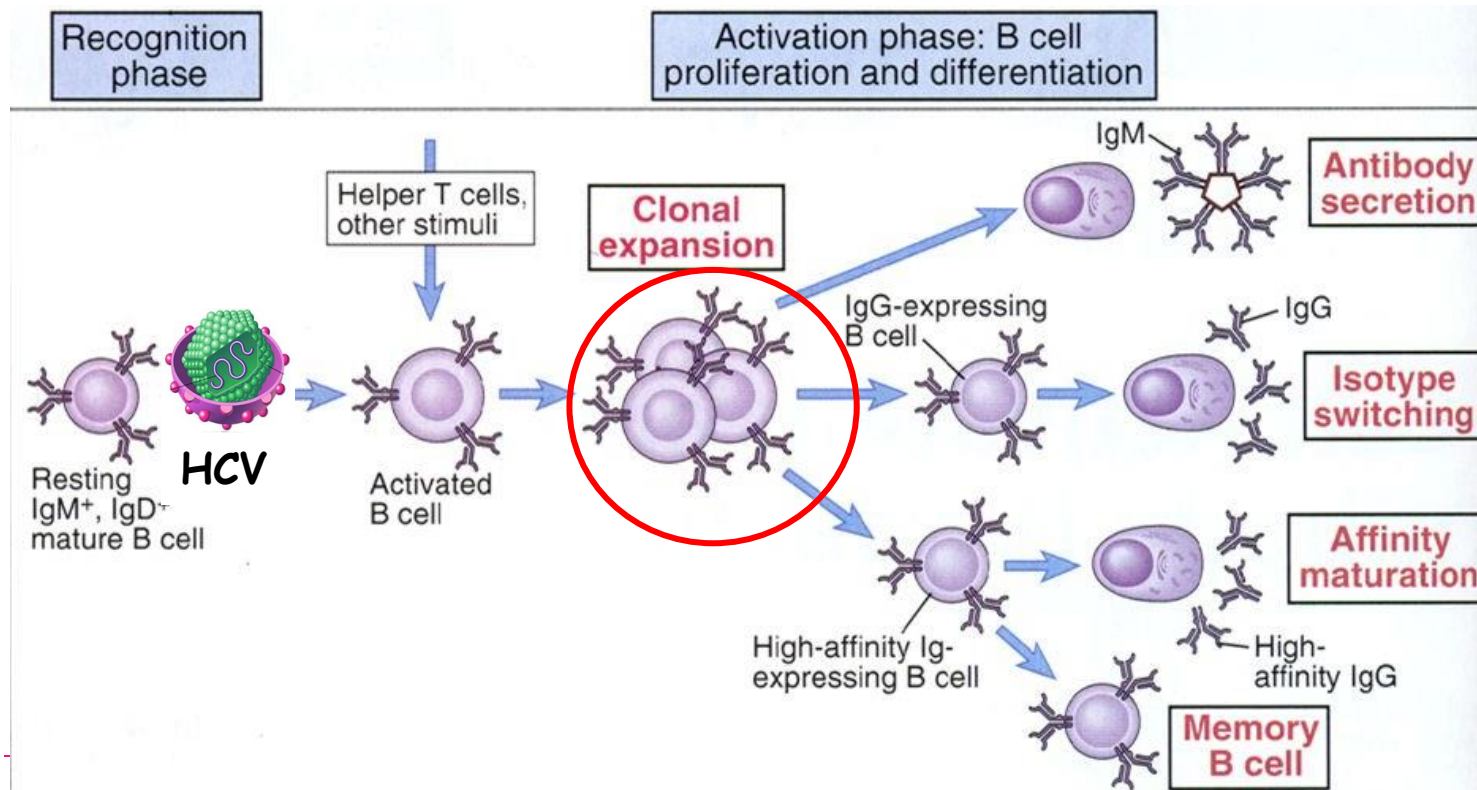
Miks Kriyoglobulinemi-Patogenez

- ❖ Miks kriyoglobulinemi, romatoid faktör-eksprese eden **B hücrelerinin** karaciğer, lenf nodları ve serumda klonal artışı ile karakterizedir

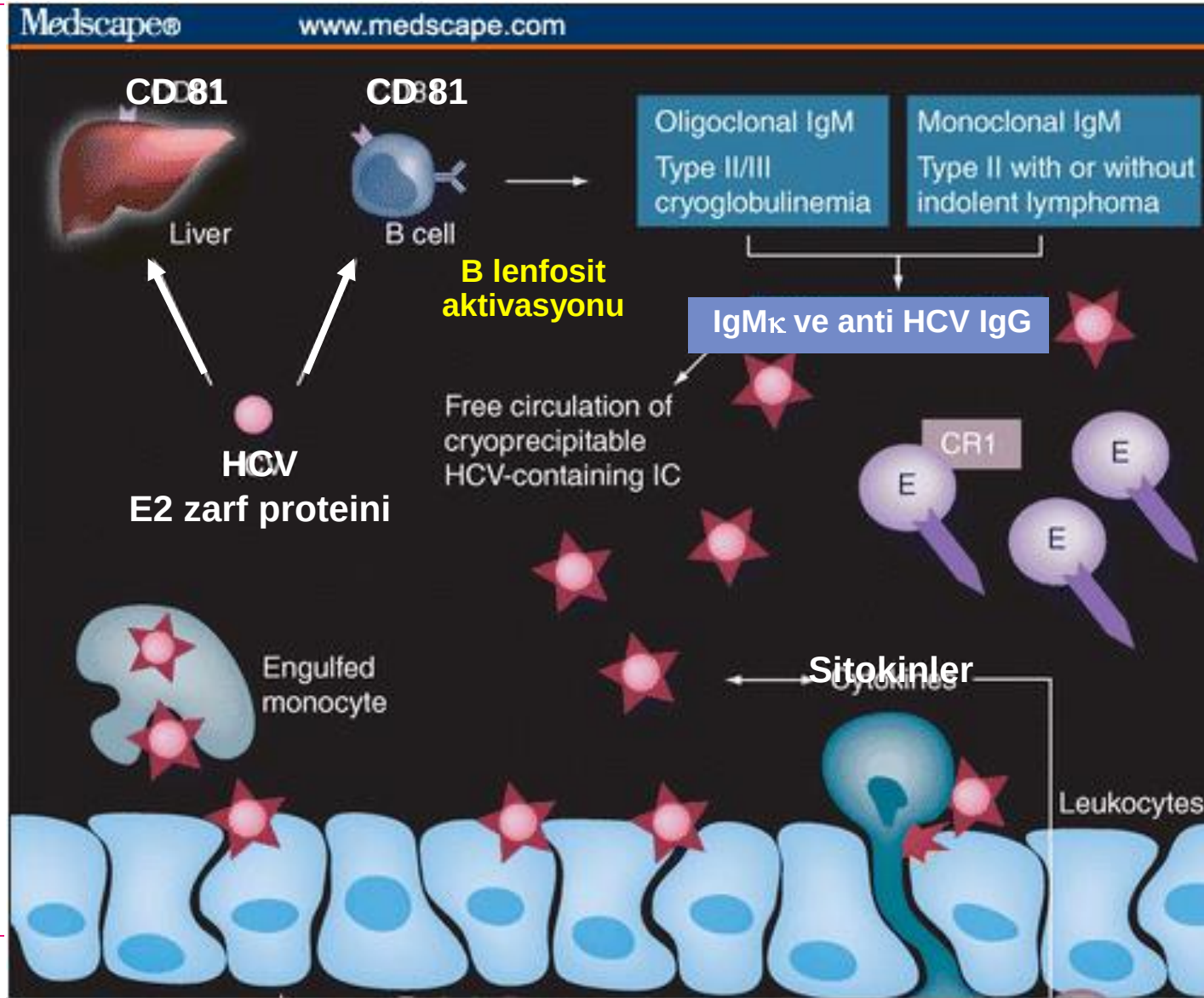


Miks Kriyoglobulinemi-Patogenezi

- ❖ HCV ilişkili kriyoglobulinemide, HCV antijenlerinin kronik stimülasyonu klonal B-lenfosit çoğalmasına neden oluyor



Miks Kriyoglobulinemi-Patogenez



Miks Kriyoglobulinemi-Klinik

- ❖ Küçük ve orta boy damarları etkileyen lökoklastik vaskülit oluşur
- ❖ Damar duvarında IgM, Romatoid Faktör, IgG, C3 ve nötrofiller birikir
- ❖ Cilt
- ❖ Böbrekler
- ❖ Periferik sinirler



Miks Kriyoglobulinemi-Klinik

Tutulum	Bulgular	Oran	
Cilt	Palpable purpura İskemik nekroz Raynaud fenomeni Livedo retikularis Ürtiker Ödem	%90 %10 1/3 hastada	Semptomatik hastalarda en sık görülen
Eklem	Artralji Artrit	%70	Sıklıkla eller ve dizlerde simetrik



Miks Kriyoglobulinemi-Klinik

Tutulum	Bulgular	Oran	Klinik Belirtiler
Böbrek	Membranoproliferatif glomerulonefrit (Tip I)	%20-30	En sık mikroskopik hematüri, hipertansiyon, proteinüri, böbrek yetmezliği görülür %50 hastada yavaş seyirli
	Hipertansiyon	%40	%25 hastada ani başlangıçlı böbrek tutulumu
	Nefrotik sendrom	%21	%14 kronik böbrek yetmezliği (6 yıllık takipte)
	Nefritik sendrom	%14	
	Böbrek tutulumu en önemli morbidite nedenidir Agresif tedavi gerektirir		



Miks Kriyoglobulinemi-Klinik

Tutulum	Bulgular	Oran	Klinik Belirtiler
Sinir sistemi	Sensöryomotor nöropati Serebro vasküler olay	%36-86	En sık periferik nöropati (Bazen ilk bulgu) Sıklıkla polinöropati şeklinde Alt ekstremitelerde, güç kaybıyla birlikte parestezi (acı, yanma hissi) Geçici disartri, hemipleji ve konfüzyon Kognitif fonksiyonlarda azalma
GİS	Karın ağrısı Hemoraji Hepatosplenomegali	%2-6	Barsak iskemisine bağlı akut karın ağrısı, barsak perforasyonu, kolesistit ve/veya pankreatiti taklit eden semptomlar
Akciğer	Dispne Öksürük Plörezi Plevral efüzyon	(%5)	İnterstisiyel akciğer tutulumu sonucu

Miks Kriyoglobulinemi

Tedavi



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

1- Antiviral tedavi

HCV eradikasyonu için

2- İmmünsüpresif tedavi

B-hücre klonal genişlemesinin engellenmesi için

3- Plazma değişimi, aferez

Hiperviskozite ve kriyoproteinlerin uzaklaştırılması için

4- Biyolojik tedaviler

Hızlı ilerleyen klinik tablolar açısından



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Tedavinin esasını oluşturur
- ❖ Amaç
 - ❖ KVV saęlamak
 - ❖ Miks kriyoglobulinemi sendromunun semptomlarını azaltmak
 - ❖ İmmünsüpresyonu en aza indirmektir
- ❖ HCV-MK hastalarında tedavi yaklaşımı MK olmayan hastalarla aynıdır
- ❖ HCV'den önceki dönemde, miks kriyoglobulinemi tedavisinde, kortikosteroidler ve immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktaydı



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

❖ Antiviral tedavi

- ❖ HCV'nin rolü anlaşıncaya Interferon- α (IFN- α) rasyonel bir tedavi seçeneği oldu



- ❖ Daha sonra Pegile IFN- α (Peg IFN- α) geldi
- ❖ Ribavirin + Peg IFN- α ile kombinasyon



- ❖ KVV oranı yaklaşık %40 bildirilmekte*

*Gragnani, L et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. (2016). Hepatology, 64(5), 1473-1482.

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

❖ Antiviral tedavi

- ❖ Pegile IFN- α + Ribavirin + 1. kuşak Proteaz İnhibitörü
(Telaprevir/Boceprevir)



- ❖ 72. haftada KVV %66.7, HCV-MK olan hastalarda klinik yanıt %80-87
- ❖ Ancak %46.6-58 ciddi yan etki görülmüş

-----Saadoun D et al. Peg-IFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C
virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. J Hepatol. 2015; 62:24-30.-----

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Kronik Hepatit C tedavisinde ikinci kuşak DEA ilaçlar gündeme geldi



- ❖ HCV'nin replikasyon siklusunu farklı basamaklarda inhibe eden bu ilaçlar ile
- ❖ Viral klirens interferon bazlı şemalara göre çok hızlı sağlanır



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

❖ Antiviral tedavi

- ❖ Viral yük, hastaların çoğunda 4. haftada saptanabilir düzeyin altına iner
 - ❖ KVV oranları % 100'e yaklaştı
 - ❖ Semptomatik hastaların %29.4'ünde
 - ❖ Asemptomatik hastaların %52.9'unda
- } Kriyoglobulinlerin
Kaybolduğu
bildirildi
- ❖ HCV ilişkili miks kriyoglobülinemi (HCV-MK)'li hastalarda DEA ajanların etkinliği ile yapılan fazla çalışma yok



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Gragnani ve arkadaşları
- ❖ HCV-MK olan 44 hastada Sofosbuvir-bazlı IFN suz tedavinin etkinliği ve güvenliğini prospektif olarak araştırmış
- ❖ İki hastada MK, monoklonal B-hücreli lenfositozla giden lenfomaya dönüşmüş
- ❖ 28 hasta Sofosbuvir + ribavirin kullanmış
- ❖ 12. ve 24. haftada hastaların tamamında KVV görülmüş
- ❖ %93'ünde vaskülit açısından klinik yanıt alınmış, %66'sı tam olarak iyileşmiş

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Gragnani ve arkadaşları
- ❖ Lenfoma gelişen 2 hastada monoklonal B-hücreli lenfositozda belirgin bir azalma olmamış ancak vaskülitte kısmi klinik yanıt alınmış ve serumdaki kriyoglobulinler ~% 50 azalmış
- ❖ Hastaların %59'unda yan etki görülmüş, %85'inde birden fazla yan etki olmuş
- ❖ Yan etkiler RBV'e bağlı tranfüzyon gerektiren yan etki haricinde hafifmiş
- ❖ İmmünsüpresif kullanılan hasta oranı %4.5

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Sise ve arkadaşları
- ❖ Sofosbuvir temelli tedavi alan HCV-MK'li hastaları, geçmişte pegIFN ve RBV ile tedavi edilmiş hastalarla karşılaştırmışlar
- ❖ Hasta özellikleri arasında
 - ❖ 6 Hasta (%50) tedavi deneyimli
 - ❖ 6 Hasta (%50)'da siroz, 1 hasta (%8)'da hepatoselüler Ca
 - ❖ Glomerülonefrit → 7 (%58) Peripheral neuropathy → 4 % (33)
 - ❖ Purpura → 6 (%50) Raynaud's phenomenon → 2 (17%)
 - ❖ Artralji → 6 (%50) Sikka → 1 (8%)
 - ❖ Renal arterit/infarkt → 1 (8%)

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Sise ve arkadaşları
- ❖ 12 hasta Sofosbuvir temelli tedavi almış
 - ❖ 4 hasta sofosbuvir (400 mg/g) ve ribavirin (BY olan hastada doz ayarı)
 - ❖ 8 hasta sofosbuvir (400 mg/g) ve simeprevir (150 mg/g)
- ❖ 2 hastada relaps görülmüş, KVV12: % 83 olarak bildirilmiş
- ❖ Pegile interferon ve ribavirin alan kontrol grubundaki 10 hastadan sadece 1 tanesinde KVV alınmış

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Sise ve arkadaşları
- ❖ Yan etkiler orta düzeyde görülmüş
- ❖ 8 (%67) hastada en az 1 yan etki olmuş
- ❖ 2 (%17) hastada ciddi yan etki olmuş
 - ❖ Sofosbuvir ve ribavirin alan 1 hastada Hiperkalemi, diğer hastada anksiyete ve uykusuzluk → 10 ve 12. haftalarda tedavi kesilmiş
- ❖ Her 2 hastada KVV12 elde edilmiş
- ❖ Hiçbir hastaya kan transfüzyonu veya eritropoez stimülan ilaç verilmemiş

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Sise ve arkadaşları
- ❖ 9 hastanın kriyoglobulin düzeylerine bakılmış
 - ❖ Relaps olan 1 hasta hariç serum kriyoglobulin düzeyleri ↓
 - ❖ 4 tanesinde kriyoglobulin kaybolmuş
- ❖ Böbrek tutulumu olan 7 hastada
 - ❖ 4 tanesi tedavi deneyimli
 - ❖ 6 hasta herhangi bir zamanda rituksimab, kortikosteroid ve plazmaferez tedavisi almış
 - ❖ Sadece 1 hasta antiviral tedavi ile birlikte immünsüpresif alıyor
 - ❖ Tüm hastalarda proteinüride azalma saptanmış

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Saadoun ve arkadaşları
- ❖ Prospektif ve çok merkezli bir çalışma yapmışlar
- ❖ HCV-MK'li hastalarda IFN ve RBV siz oral sofosbuvir ve daklatasvir tedavisinin etkinliği ve toleransı araştırılmış
- ❖ 2014-2016 arasında 2 yıllık dönemde HCV-MK ye bağlı aktif vaskülitli olan 41 hasta değerlendirilmiş
- ❖ Klinik bulgular: %75.6 purpura
- ❖ % 63.4 artralji
- ❖ % 51.2 periferik nöropati
- ❖ % 17.1 cilt ülserleri, %12.2 glomerülonefrit ve gut
- ❖ %2.4 Barsak tutulumu ve myokardit

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Saadoun ve arkadaşları
- ❖ 32 hasta sofosbuvir (400 mg/g) ve daclatasvir (60 mg/g) 12 hafta,
- ❖ 9 hasta sofosbuvir (400 mg/g) ve daclatasvir (60 mg/g) 24 hafta
- ❖ Hastalar 24 ve 36 haftaya kadar her 4 haftada bir değerlendirildi
 - ❖ Tam kan sayımı
 - ❖ Biyokimyasal testler
 - ❖ Romatoid Faktör
 - ❖ C4 aktivitesi
 - ❖ Kriyoglobulin düzeyleri
 - ❖ Flowsitometri ile periferik kan mononükleer hücreler

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Saadoun ve arkadaşları
- ❖ Ortalama 12 haftalık tedavi sonrası
- ❖ 37 (%90.2) hastada tam klinik yanıt
 - ❖ Başlangıçta etkilenen organların düzelmesi ve klinik relaps olmaması
- ❖ 4 (%9.8) hastada parsiyel yanıt
 - ❖ 2 hasta persistan böbrek yetmezliği
 - ❖ 2 hasta periferik nöropati
 - ❖ Cilt ve eklem bulguları kayboldu
 - ❖ 2 yıllık dönemde klinik tablo tekrarlamadı

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Saadoun ve arkadaşları
- ❖ Bütün hastalarda KVV alındı
- ❖ 36. haftada ortalama kriyoglobulin düzeyleri bazal düzeylere indi
- ❖ Hastaların %50'sinde kriyoglobulin kayboldu
- ❖ Ortalama 26 haftalık bir izlemden sonra hiçbir hastada ciddi yan etki veya vaskülitte relaps gözlenmedi
- ❖ 7 (%17) hastada en az 1 yan etki gözlemlendi
 - ❖ Halsizlik % 12.2
 - ❖ Bulantı % 7.3
 - ❖ Vertigo ve uykusuzluk %2.4

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi
- ❖ Saadoun ve arkadaşları
- ❖ Tedavi ile birlikte immünsüpresif kullanma oranı
- ❖ Peginterferon + ribavirin + telaprevir veya boceprevir ile % 43
- ❖ Sofosbuvir ve ribavirin ile % 17
- ❖ Bu çalışmada sofosbuvir ve daklatasvir %4.8 olarak bildirmiş

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi konusunda sorular ???
- ❖ Antiviral tedaviye ne zaman başlanmalı?
- ❖ Hangi ilaç hangi dozda kullanılmalı?
- ❖ Antiviral tedavi süresi ne kadar olmalı?
- ❖ Antiviral tedavi alan hastalar nasıl izlenmeli?



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi konusunda sorular ???
- ❖ Antiviral tedaviye ne zaman başlanmalı?
 - ❖ Dekompanse sirozu olmayan miks kriyoglobulinemili hastalarda antiviral tedavinin hemen başlanmasını*
 - ❖ Antiviral tedavi almayan, glomerülonefrit, cilt ülseri, progresif nöropati gibi ciddi bulguları olan hastalarda öncelikle immünsüpresif tedavi başlanmasını, klinik tablo kontrol altına alındıktan sonra antiviral tedavinin eklenmesini önermektedir^β

*AASLD, IDSA

► *^β Fervenza FC, et al. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-the-mixed-cryoglobulinemia-syndrome>

Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi konusunda sorular ???
- ❖ Hangi ilaç hangi dozda kullanılmalı?
- ❖ HCV'ye yönelik tedavi rehberler doğrultusunda planlanmalı

Kronik Hepatit C Virusü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2017 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update

Bilgehan Aygen¹, Neşe Demirtürk², Nesrin Türker³, Ali Asan⁴, Haluk Eraksoy⁵, Yunus Gürbüz⁶, Dilara İnan⁷, Derya Keten⁸, Safiye Koçulu⁹, Serkan Öncü¹⁰, Deniz Özkaya¹¹, Neşe Saltoğlu¹², Murat Sayan¹³, Kaya Süer¹⁴, Alper Şener¹⁵, Süda Tekin¹⁶, Nazan Tuna¹⁷, Saadet Yazıcı¹⁸

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi konusunda sorular ???
- ❖ Hangi ilaç hangi dozda kullanılmalı?
 - ❖ Gerektiğinde ilaç dozları **böbrek** fonksiyonlarına göre düzenlenmeli
 - ❖ $eGFR \geq 30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$, ise $\Rightarrow$ sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir fiks-doz kombinasyonu, simeprevir veya ritonavirle güçlendirilmiş paritaprevir, dasabuvir ve ombitasvir için doz ayarı gerekmez
 - ❖ $eGFR < 50 \text{ mL/dk/1.73 m}^2 \Rightarrow$ Ribavirin doz ayarı gerekir



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi konusunda sorular ???
- ❖ Hangi ilaç hangi dozda kullanılmalı?
 - ❖ $eGFR < 30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2 \Rightarrow$ tedavi seçenekleri, ribavirin ve sofosbuvir içermeyecek şekilde düzenlenmelidir
 - ❖ Kriyoglobulinemik GNF e bağlı ağır böbrek yetmezliğinde ($eGFR < 15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) $\Rightarrow$ Böbrek yetmezliği yeterince iyileşinceye kadar antiviral tedaviyi ertelemek



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi konusunda sorular ???
- ❖ Hangi ilaç hangi dozda kullanılmalı?
 - ❖ Dekompanse siroz ve semptomatik miks kriyoglobulinemisi olan hastalarda ribavirin ile sofosbuvir/ledipasvirin fiks-doz kombinasyonu HCV genotip 1 ve 4'te etkili olabilir
 - ❖ Ancak bu tür hastalar transplantasyon ile ilgilenen bir hepatologun da olduğu multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi konusunda sorular ???
- ❖ Antiviral tedavi süresi ne kadar olmalı?
- ❖ Genellikle, HCV ilişkili miks kriyoglobulinemisi olan hastalarda tedavi süresi, miks kriyoglobulinemisi olmayan hastalarla aynıdır



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Antiviral tedavi konusunda sorular ???
- ❖ Antiviral tedavi alan hastalar nasıl izlenmeli?
- ❖ Antiviral tedavi alan hastaların izlenme sıklığı;
 - ❖ Kriyoglobulineminin aktivitesi
 - ❖ HCV için kullanılan şema
 - ❖ Hastanın bireysel özellikleri ve komorbid hastalıkları
 - ❖ Siroz olup olmaması
 - ❖ Tedavinin tolere edilip edilmemesine bağlı olarak değişmektedir



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

❖ İmmünsüpresif Tedaviler

- ❖ HCV-MK olan hastalarda immünsüpresif tedavi endikasyonları
 - ❖ Böbrekte MPGN , ciddi nöropati, hayatı tehdit eden gastrointestinal sistem, cilt ve parmakları etkileyen progresif sistemik hastalık
- ❖ Yavaş ilerleyen kriyoglobulinemilerde, Prednisolon ve Siklofosamid
- ❖ Ağır veya hayatı tehdit eden durumlarda yüksek doz steroidler ve/veya siklofosamid, mikofenolat mofetil, azatioprin gibi immünsüpresif ilaçlarla yüksek düzey immünsüpresyon yapılabilir
- ❖ İlaçlarla organ bulguları kontrol altına aldıktan sonra 2-3 ay daha devam edilip kesilebilir
- ❖ Ancak bu agresif tedavi, HCV enfeksiyonunun progresyonuna neden olabilir



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Plazma Değişimi-Aferez
- ❖ Hiperviskozite sendromunun primer tedavisi
- ❖ Ayrıca, progresif böbrek yetmezliği, distal gangren, ilerlemiş nöropati gibi hayatı tehdit eden durumlarda da kullanılabilir
- ❖ Aferez, altta yatan hastalığı tedavi etmez ve tedavi sonrası kriyoglobulinde rebound artış oluşturabilir
- ❖ Bunu önlemek için birlikte immünsüpresif tedavi kullanımı da önerilmektedir



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Hızlı ilerleyen klinik tablolar açısından biyolojik tedaviler
- ❖ HCV enfeksiyonu sırasında B-hücre klonlarında oluşan artış karaciğer dışı belirtilerin gelişmesinde etkili
- ❖ Tedavi seçeneği olarak B-hücre klonlarının baskılanması değerlendirilebilir
- ❖ CD20, öncül B hücreleri ve olgun lenfositler üzerinde bulunan ve miks kriyoglobulinemide hücre aktivasyonunda görev alan transmembran bir proteindir



Miks Kriyoglobulinemi-Tedavi

- ❖ Hızlı ilerleyen klinik tablolar açısından biyolojik tedaviler
- ❖ Rituksimab, monoklonal anti-human antikordur
- ❖ Spesifik olarak CD20 antijenine yöneliktir
- ❖ Otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıklarda etkilidir
- ❖ Rituksimab tedavisinin, HCV ile ilişkili miks kriyoglobülinemide etkin olduğu ve güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir



Teşekkürler

