



Kronik Hepatit C Varlığında Antitüberküloz İlaç Toksisitesinin Yönetimi

Dr. Ceyhun Varlı

S.B.Ü. Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
Asistan ve Genç Uzman Hekim Komisyonu
Temel Eğitim Programı
30 Haziran 2018, İstanbul**



Olgu

- 52 yaşında erkek hasta, evli
- Meslek lisesi mezunu, elektrik teknisyeni
- Ocak 2016: Boyunda şişlik, ateş, halsizlik nedeniyle KBB'ye başvuruyor.



Hikaye

- Şikayetlerinin 6 hafta öncesinde; hafif ateş ve halsizlikle başladığını tarifliyor.
- Bu süre zarfında 4 kg kaybettiğini, son zamanlarda çalışma esnasında çabuk yorulduğunu belirtiyor.
- 2 hafta önce boynunun sağ yanında, ağrısız şişlik fark ediyor.



Hikaye

- USG: “26 mm boyutunda ve hipoekoik karakterde, çevresindeki bağ dokudan sınırları yer yer net ayırt edilemeyen lenfadenomegali”
 - **Biyopsi** endikasyonu konuyor.
- Hematoloji konsültasyonunda patoloji sonucuna göre değerlendirme öneriliyor.
- Pre-op serolojik incelemelerinde Anti-HCV pozitifliği olması ve hastanın zaman zaman ateş tariflemesi nedeniyle tarafımıza da konsülte ediliyor.



Özgeçmiş

- 4 yıl önce dış merkezde 48 hf. Hepatit C nedeniyle Peg-IFN + RBV tedavisi görmüş. (*Kasım 2012-Ekim 2013*)
 - *Tedavi öncesi HCV-RNA: 173.000 IU / mL*
 - *12. haftada HCV-RNA:14.000 IU/ mL*
 - *24. hafta ve tedavi bitimindeki HCV-RNA: negatif*
 - *Biyopsi işlemi yapılmamış*
- Hasta sonrasında ikamet adresini değiştirmiş ve takibi bırakmış.

13 yıl önce travma: Sağ el bileği açık kırık-opere; o dönemde hepatit C hastalığından bahsedilmemiş



Özgeçmiş - 2

- Sarılık rahatsızlığı geçirmemiş.
- Operasyon dışı ek hastaneye yatış öyküsü, ilaç kullanımı, Hepatit C dışında bilinen başka ek hastalığı yok. Dış tedavisi yok.
- Seyahat öyküsü, şüpheli cinsel temas ve besin tüketimi, hayvan teması tariflenmiyor. Şebeke suyu kullanıyor.
- Alkol kullanımı yok



Muayene

- GD orta-iyi, bilinci açık,..
- Vitalleri stabil
- Boynun sağ yanında yaklaşık 2,5 cm, sert, palpasyonla hafif ağrılı - fikse lenfadenopati.
- Diğer sistem muayeneleri normal.



Tetkikler

- WBC: 8,200 hc /mL
- Hb: 13,0 gr/dL
- Plt: 322.000 hc/ mL
- *CRP: 41 mg/L*
- *ESR: 86 (1. sa)*
- Glukoz: 104 mg/dL
- AST: 28 U/L
- ALT: 31 U/L
- *LDH: 329 U/L*
- Kre: 0,91 mg/dL
- Alb: 4,4 gr /dL
- T.bil: 0,85 mg/dL
- INR: 1,07

HbsAg: negatif

AntiHbc IgG: pozitif

Anti HIV: negatif

Anti HCV: pozitif

Anti Hbs: pozitif

PA Akciğer grafi: normal



Konsültasyon sonucu..

- Hastaya biyopsi işlemi ile birlikte patolojiye ek olarak dokuda ARB, ve tbc kültürü, HCV-RNA ve sık rastlanan enfeksiyöz lenfadenomegali tetkiklerinin gönderilmesi önerildi.

Eksizyonel biyopsi işleminden sonraki poliklinik kontrolünde;

- HCV-RNA: 237.000 IU/mL** (*Hepatit C nüks*),
- Dokuda ARB: 2++

Hasta ateş, tüberküloz lenfadenit ön tanısı ve kronik hepatit C nedeniyle interne edildi.

- | | |
|--------------------------|------------------------------|
| – aFP:N | |
| – Anti-Toxo IgM: negatif | Anti-CMV IgM: negatif |
| – Anti-Toxo IgG: negatif | Anti-CMV IgG: <u>pozitif</u> |
| – Wright agg: negatif | Anti-EBV IgM: negatif |
| | Anti-EBV IgG: <u>pozitif</u> |



- Batın USG: KC boyutu:164 mm, grade 1 hepatosteatoz, splenomegali yok. Diğer batın içi organlarda patoloji yok.
- Yatışının ilk 4 gününde 2 kez subfebril ateş: Genel durumu iyi, antibiyoterapi başlanmadı. Hemokültürlerinde üreme olmadı.
- Patoloji sonucu: Kazeifiye granülomatöz iltihap
- Hastaya tüberküloz lenfadenit tanısı kondu.



- Hastamız PEG-IFN alfa + RBV deneyimli idi.
 - SUT’ da bu hastada tedavi öncesinde biyopsi şartı olmamasına rağmen; aktif tüberküloz nedeniyle hepatotoksik ilaç verileceği, bazal KC fibrozis derecesinin anlaşılması, hastaya daha öncesinde yapılmamış olması sebebi ile karaciğer biyopsisi yapılması uygun görüldü.
 - İlerleyen tarihlerde **HCV Genotipi: 1b**
 - **HAİ: 3 – Fibrozis:2** olarak sonuçlandı.



- Soru: Sizce bu hastada tedavi önceliği hangi hastalığa aittir?

A) Hepatit C

B) Tüberküloz lenfadenit

C) Hepatit C + Tüberküloz lenfadenit



Kronik Hepatit C Tedavisinde Tedaviye başlama koşulları (Güncel SUT)

- *HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini yapılır...*
 - **Genotip 1b**
- *Naive veya tedavi deneyimli?..*
 - **Peg-INF/RBV tedavisi sonrası nüks**
- *Naive hastada karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre fibrozis 1 ve üzeri hastalarda tedaviye başlanır... Tedavi deneyimli hastada biyopsi koşulu aranmaz...*
- *Sirotik/nonsirotik?*
 - **Nonsirotik, F2**



PegINF/RBV Deneyimli Genotip 1 Kronik Hepatit C Tedavisi-Güncel SUT

----Nonsirotik hastalarda----

- Genotip 1a/b

- Sofosbuvir+Ledipasvir: Ribavirin ile 12 hafta veya ribavirinsiz 24 hafta

- Genotip 1b

- (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir : 12 hafta

- Genotip 1a

- (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir +Ribavirin: 12 hafta



PROTEASE Inhibitors (PI)

Block active site viral enzyme

-PREVIR

NS5A Inhibitors (NS5AI)

Block Replication complex,
particle assembly & release

-ASVIR

NS5B

Nucleos(t)ide Inhibitors
(Nucs or NI)

Block active site.
Inhibits RNA elongation

-BUVIR

NS5B

Non-Nucleos(t)ide Inhibitors
(Non-Nucs or NNI)

Allosteric site.
Change tridimensional
structure

-BUVIR

LOW BR

1st Gen.1st wave (GT1):

TELAPREVIR *

BOCEPREVIR *

1st Gen.2nd wave (all GTs except 3)

SIMEPREVIR *

ASUNAPREVIR

PARITAPREVIR/ritonavir *

VANIPREVIR (MK-7009)

DANOPREVIR

HIGHER BR

2nd Generation. Pangenotyping
less effective for GT3:

MK-5172 (Grazoprevir-GRZ)

ACH-2684

LOW BR

1st Gen. (GT1 and GT4. Other
genotypes variable)

DACLATASVIR *

LEDIPASVIR *

OMBITASVIR (ABT-267) *

Slightly **HIGHER BR**

2nd Gen. (Pangenotyping)

MK-8742 (Elbavir-EBR)

GS-5816

ACH3102

SAMATASVIR (IDX719)

HIGH BR

Pangenotyping (less SVR GT3)

SOFOSBUVIR *

MERACITABINE

ACH-3422

IDX21437

IDX21459

LOW BR

Narrow genotyping coverage

DASABUVIR (ABT-333) *

DELEOBUVIR

BMS-791325 (Beclabuvir)

PPI-383

GS-9669

TMC647055

OATP1B1/3

- Daclatasvir
- GS-5816
- Paritaprevir

CYP2C8

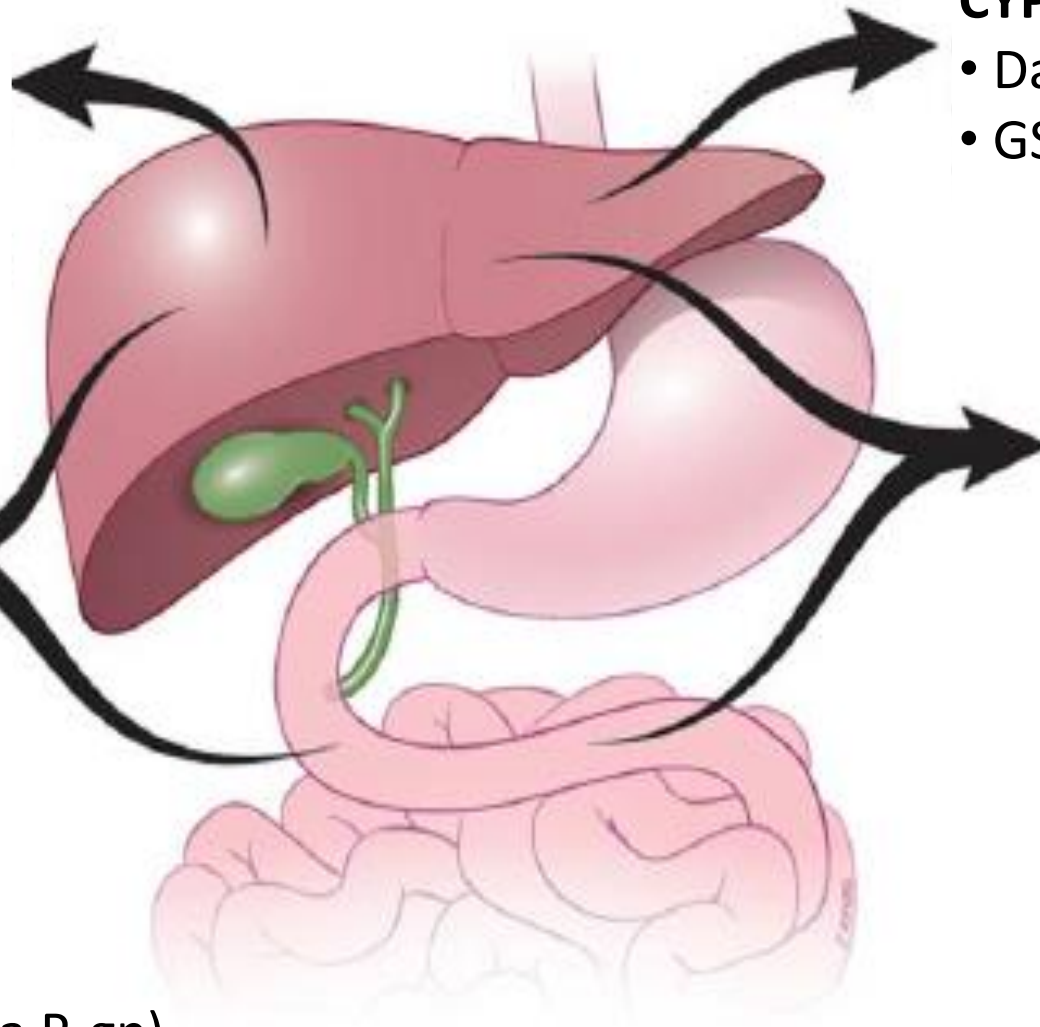
- Dasabuvir
- GS-5816

CYP3A

- Daclatasvir
- GS-5816
- Paritaprevir
- Ritonavir
- Simeprevir

P-gp/BCRP

- Daclatasvir
- Dasabuvir
- GS-5816
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Paritaprevir
- Ritonavir (yalnızca P-gp)
- Sofosbuvir



Structure and function of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2).

Ni Z¹, Bikadi Z, Rosenberg MF, Mao Q.

Author information

Abstract

The human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) is the second member of the G subfamily of the large ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. BCRP was initially discovered in multidrug resistant breast cancer cell lines where it confers resistance to chemotherapeutic agents such as mitoxantrone, topotecan and methotrexate by extruding these compounds out of the cell. BCRP is capable of transporting non-chemotherapy drugs and xenobiotics as well, including nitrofurantoin, prazosin, glyburide, and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. BCRP is frequently detected at high levels in stem cells, likely providing xenobiotic protection. BCRP is also highly expressed in normal human tissues including the small intestine, liver, brain endothelium, and placenta. Therefore, BCRP has been increasingly recognized for its important role in the absorption, elimination, and tissue distribution of drugs and xenobiotics. At present, little is known about the transport mechanism of BCRP, particularly how it recognizes and transports a large number of structurally and chemically unrelated drugs and xenobiotics. Here, we review current knowledge of structure and function of this medically important ABC efflux drug transporter.

Antiviral ajan	Antitüberküloz ajan	Etkileşim?
Ledipasvir / Sofosbuvir	İzoniyaad (CYP enzim sistemi ile met. olur)	Potansiyel zayıf etkileşim.
	Rifampisin	Birlikte kullanım kontrendike! (P-gp indüksiyonu).
	Pirazinamid ve ethambutol	Beklenen etkileşim yok
Ribavirin	İzoniyaad	Potansiyel zayıf etkileşim.
	Rifampisin, pirazinamid, ethambutol	Net veri bulunmuyor.
Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir +Dasabuvir	İzoniyaad	Potansiyel zayıf etkileşim.
	Rifampisin	Birlikte kullanım kontrendike! (CYP-3A4 indüksiyonu). Rifampisin toksisitesi riski!
	Pirazinamid ve ethambutol	Beklenen etkileşim yok

www.hep-druginteractions.org



WHO - Hepatit C rehberi....(2016)

Most of the DAAs interact with metabolic pathways in the liver, which increases and/or decreases the drug level of DAAs when co-administered with antimicrobial medicines such as rifabutin, rifampin and rifapentine (239, 240). Therefore, concurrent treatment of HCV infection and TB should be avoided. Active TB should generally be treated before commencing therapy for HCV. Furthermore,



Sonuç olarak...

- Hastanın tüberküloz lenfadenit tedavisi; yatışının 5. gününde
 - İzoniyaizid 300 mg tb 1*1 po
 - Rifampisin 600 mg tb 1*1 po
 - Pirazinamid 1500 mg tb 1*1 po
 - Ethambutol 1500 mg tb 1*1 po
 - B vit. kompleksi olarak başladı. **(Şubat 2016)**

(Hasta bu esnada HCV tedavisinin ertelenebilirliği ve ruhsatlı fakat geri ödemeye girmesi beklenen direkt etkili antiviral ajanlar hakkında bilgilendirildi...)



- Tedavisinin 7. gününde
 - WBC:8,350
 - AST:73
 - ALT:61
 - ALP: 118
 - GGT: 109
 - (Karaciğer enzimlerinde üst sınıra göre yaklaşık 2 kat artış)
 - (Hastada bulantı, ateşte yükselme vs. semptom yok..)
 - INR:1,04
 - T.bil:0,84

ATS - 2006

Identify liver risk factors.

- ~~Chronic ethanol consumption?~~
- **Viral hepatitis?**
- Pre-existing liver disease?
- Pregnant /3 months post-partum?
- Other hepatotoxic medications?
- Previous ALT/AST or bilirubin abnormal?
- HIV-infected?

Yes

Check:

ALT (AST, bili):
Baseline
& q 2-4 weeks,

If biochemical monitoring desired for age >35:

baseline, then options include q 4 -8 weeks,

No

Baseline ALT, bili, plts, creatinine, hepatitis screen

Nausea, vomiting, abdominal pain, jaundice, or unexplained fatigue?

Yes

Hold or re-evaluate treatment

Yes

-IgM anti-HAV
-HepBsAg
(if +, √BeAg)
-IgM HepBcAb,
-Anti-HCV
(If +, √HCV RNA)
-Exclude other liver problems

Rifampin
(+ ethambutol)

No

Continue treatment & monitoring plan

No

ALT 5 x ULN,
or
ALT 3 x ULN with nausea, vomiting, abdominal pain, jaundice, or unexplained fatigue.

Add Isoniazid

Fluoroquinolone,
Ethambutol,
Cycloserine,
(Aminoglycoside)

No,
age
>35 y

Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity

The Role of Hepatitis C Virus and the Human Immunodeficiency Virus

JAIME R. UNGO, DENIS JONES, DAVID ASHKIN, ELENA S. HOLLENDER, DAVID BERNSTEIN, ANTHONY P. ALBANESE, and ARTHUR E. PITCHENIK

American Thoracic Society Documents

be a risk factor for more frequent or severe hepatotoxicity during treatment of TB disease.

Hepatitis C

One study (173) has evaluated the impact of HCV infection on DILI during treatment for TB disease among 128 inpatients in Florida. All received at least 5 days of isoniazid, rifampin or rifabutin, or pyrazinamide, and had not received alcohol or drugs of abuse for at least 10 days before starting anti-TB therapy. Approximately 30% of hepatitis C-infected individuals developed hepatotoxicity compared with 11% among hepatitis C-uninfected individuals. Hepatitis C was an independent risk factor for the development of hepatotoxicity, elevating the risk fivefold of transaminase elevation of at least 120 U/L, or of serum bilirubin of at least 1.5 mg/dl. Coinfection with both hepatitis C and HIV elevated the risk of hepatotoxicity more than 14-fold.

RELATIVE RISKS FOR DEVELOPING DRUG-INDUCED HEPATITIS

Viral Serologies	Patients		DIH		Relative Risk	95% Confidence Limits*		p-Value†
	(n)	(%)	(n)	(%)				
HCV (–) HIV (–)	55	43	3	5	1	—	—	
HCV (+) HIV (–)	29	23	7	24	5	1.305–23.311	0.028	
HIV (+) HCV (–)	33	26	7	21	4	1.114–19.541	0.036	
HIV (+) HCV (+)	11	9	5	45	14.44	2.740–76.135	0.002	

Prevalence of hepatitis C virus in patients with tuberculosis and its impact in the incidence of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity

Mohammed A. Agha^{a,*}, Ibraheim I. El-Mahalawy^a, Hosam M. Seleem Mohamed A. Helwa^c

^a Chest Department, Faculty of Medicine, Menoufiya University, Egypt

^b Tropical Department, Faculty of Medicine, Menoufiya University, Egypt

^c Clinical Pathology Department, Faculty of Medicine, Menoufiya University, Egypt

Received 2 September 2014; accepted 30 September 2014

Available online 28 October 2014

Hepatitis C Virus Co-Infection Increases the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity among Patients with Pulmonary Tuberculosis

Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment

J.-Y. Chien,^{*,†,‡} R.-M. Huang,^{*} J.-Y. Wang,[‡] S.-Y. Ruan,[†] Y.-J. Chien,[†] C.-J. Yu,[‡] P.-C. Yang[‡]

^{*} Chest Hospital, Department of Health, Executive Yuan, Rende Township, Tainan County, [†] Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital Yun-Lin Branch, Douliu, Yun-Lin County, [‡] Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Nino Lomtadze¹, Lali Kupreishvili¹, Archil Salakaia¹, Sergo Vashakidze¹, Lali Sharvadze², Russell R. Kempker³, Matthew J. Magee⁵, Carlos del Rio^{3,4}, Henry M. Blumberg^{3,4,5}

¹ National Center for Tuberculosis and Lung Diseases, Tbilisi, Georgia, ² Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia, ³ Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, United States of America, ⁴ Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health of Emory University, Atlanta, Georgia, United States of America, ⁵ Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health of Emory University, Atlanta, Georgia, United States of America

Prevalence of hepatitis C virus in patients with tuberculosis and its impact in the incidence of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity

Mohammed A. Agha ^{a,*}, Ibraheem I. El-Mahalawy ^a, Hosam M. Seleem
Mohamed A. Helwa ^c

^a Chest Department, Faculty of Medicine, Menoufiya University, Egypt

^b Tropical Department, Faculty of Medicine, Menoufiya University, Egypt

^c Clinical Pathology Department, Faculty of Medicine, Menoufiya University, Egypt

Transient transaminase elevation was diagnosed if AST/ALT levels were increased but were still less than three times the upper normal limit (120 IU/L) and resolved spontaneously despite continued anti-TB medications [27]. Patients exhibiting mild increases in liver transaminase levels, but without clinical symptoms, were carefully observed with no changes in treatment. In the case of a patient who exhibited symptoms suggesting DIH, who also showed markedly increased liver transaminase levels (≥ 3 times their normal values), all hepatotoxic drugs were stopped. These

Guidance for Industry

Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation

considered a basic guide. Discontinuation of treatment should be considered if:

- ALT or AST >8xULN
- ALT or AST >5xULN for more than 2 weeks
- ALT or AST >3xULN **and** (TBL >2xULN **or** INR >1.5)
- ALT or AST >3xULN with the appearance of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, and/or eosinophilia (>5%)

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

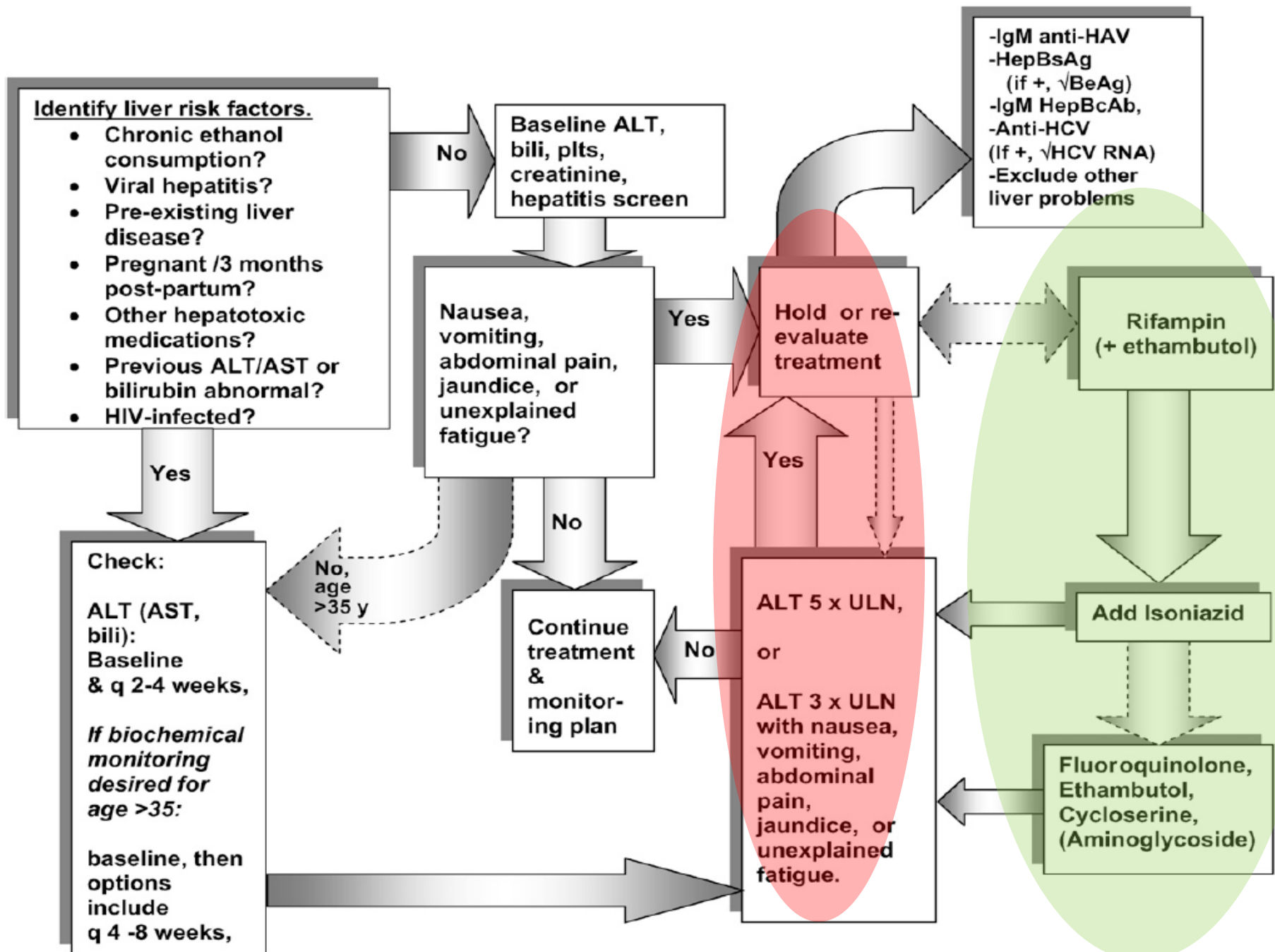
July 2009
Drug Safety



- Tedavisinin **13.** gününde
- *(2 gündür iştahsızlık ve bulantı şikayeti başlangıcı)*
 - AST:187
 - ALT:169 (4 kat artış)
 - CRP:55
 - ALP:132
 - GGT:155
 - INR:1,13
 - T.bil:1,04



- Hastanın antitüberküloz tedavisi 13. gününde kesildi. (ATS.)
- 17. gün
 - AST:117
 - ALT:95
 - ALP:128
 - GGT:145
 - INR:1,1
 - T.bil:0,88
- 21. gün
 - AST:51
 - ALT:47
 - ALP:132
 - GGT:73
 - INR:1,03
 - T.bil:0,95
- 24. gün
 - AST:32
 - ALT:36
 - ALP:129
 - GGT:51
 - INR:0,91
 - T.bil:0,79





DSÖ

- Yeniden tedaviye transaminaz değerleri normale döndüğü zaman başlanır,
- Tüm ilaçlar tam doz başlanır; ciddi sarılık varlığında Z,R çıkartılarak 2 SHE / 10 HE rejimi kullanılabilir
- Hayati tehdit oluşturan tüberküloz hastalığı varlığında E ve S ile tedaviye başlanarak hepatit sonrası normal tedaviye dönülebilir.

ATS

- Yeniden tedaviye ALT değeri üst sınırın 2 katının altına inince başlanabilir
- Tek başına R / ER ile başlanır, 3-7 gün aralıklarla ALT artmıyor ise sırası ile H ve Z eklenir, artıyor ise son eklenen çıkarılır.



- **27. günde** hastanın tedavisi izoniyazid + rifampisin + pirazinamid + ethambutol olarak başlandı
 - 1 haftalık takip sonrasında hepatotoksisite semptomu, ciddi transaminaz yüksekliği gözlenmedi,
- Hastanın gönderilen tüberküloz doku kültüründe, birincil antitüberküloz ajanlara duyarlı “*mycobacterium tuberculosis complex*” üremesi saptandı.
 - Hepatotoksisite semptomları hakkında bilgilendirilen hasta poliklinik takibine alınarak taburcu edildi



- Poliklinik kontrollerinde hepatotoksisite semptomu, transaminaz yüksekliği saptanmadı.
- 2. ay sonunda kontrol usg' si normal olan hastanın, pirazinamid ve ethambutol tedavileri kesilerek toplam tedavisi 4 ay idame INH + RIF ile birlikte 6 ay' a tamamlandı.
- Kontrol usg' de; lenfadenopati saptanmadı.

Eylül – 2016 tetkikleri

– WBC:6,420 hc/ mm3	Plt:276.000
– CRP:4	Hb:12,7
– ESR:21 (1. sa)	INR:0,85
– AST:25	T.bil: 0,98
– ALT:19	Alb:4,3 gr/dl



- Hepatit C tedavisi (Ekim 2016) (7 Ekim 2016 tarihli SUT' a göre)
- HCV-RNA: 194.000 IU/mL
- Hastaya Ledipasvir(90 mg)/Sofosbuvir(400 mg)/Ribavirin 1000 mg başlandı...



- LDV + SOF + RBV tedavisi... (Ekim 2016 –Ocak 2017...)
- 1. ay, 3. ay tedavi sonu HCV-RNA negatif.
- Tedavi bitiminden sonraki 3. ayda (Nisan 2017) HCV-RNA negatif.



Sonuç

- Tüberküloz ve HCV koinfeksiyonunda, DEA ile Antitbc ilaçlar arasında potansiyel ilaç etkileşimleri nedeniyle eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.
- Koinfeksiyon varlığında aktif tüberküloz tedavisi hepatit c enfeksiyonunun tedavisinden önce yapılmalıdır.
- Bu tedavi sırasında hepatotoksisite riski daha yüksek olduğundan yakın monitörizasyon ve hepatotoksisite düşündürecek şikayetlerin yakın takibi önemlidir.

Teşekkürler...