



Kronik Böbrek Hastalarında Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyon Tedavi Protokolü Nasıl Olmalıdır?

Dr. Şükran Köse

Eylül 2013



Sunu Akışı



- Hepatit C virüsü (HCV)-Genel Bilgi
- Kronik HCV Prevalansı
- Kronik Böbrek Hastalarında (KBY) HCV Seroprevalansı
- HCV'nin KBY Hastalarındaki Doğal Seyri
- Bulaş Yolları
- Tanı
- Tedavi
- Renal Transplantasyon sonrası HCV
- Korunma

HCV



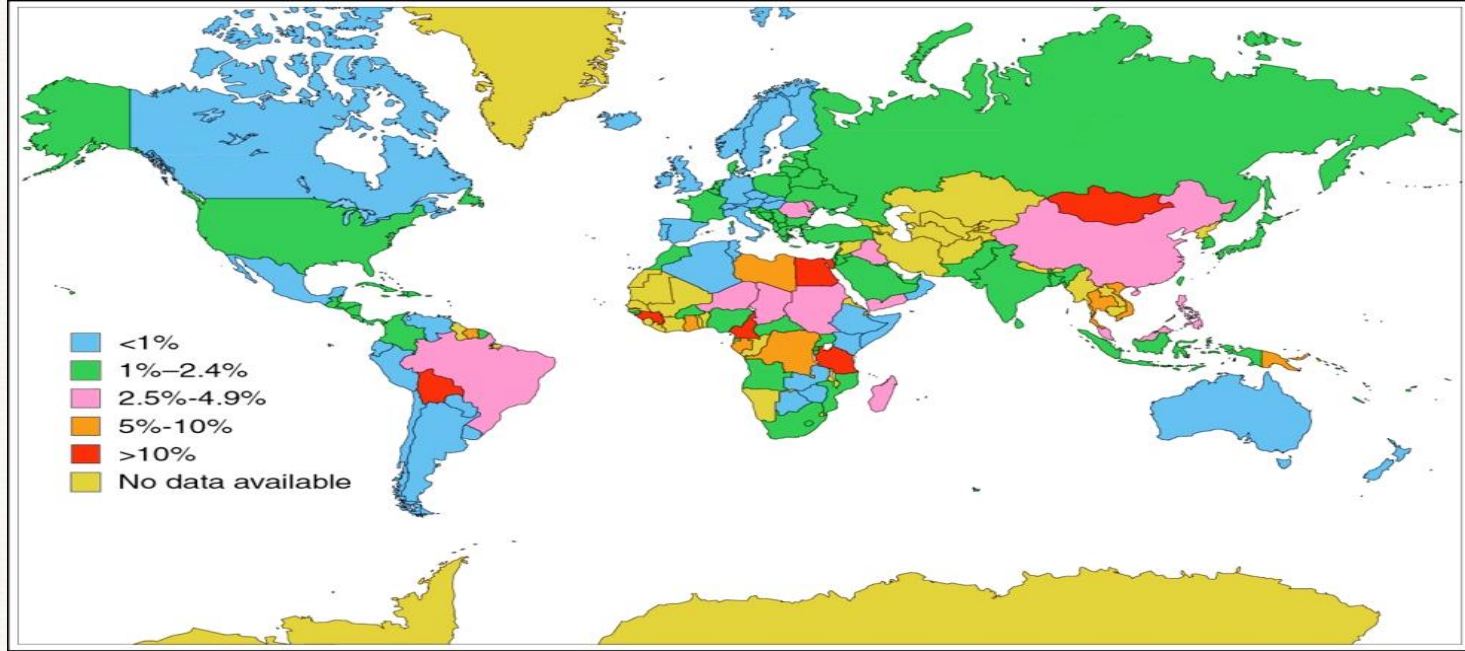
- *Flaviviridae* ailesinin bir üyesi
- Tek sarmallı bir RNA virüsü
- Dünya genelinde 170 milyon kişi kronik HCV ile enfekte
- Kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedenlerinden birisi

HCV



- 6 farklı genotipi (1,2,3,4,5,6), çok sayıda subtipi (1a,1b,1c....) var
- Türkiye’de en sık bulunan subtip genotip 1b
- Genotip 1b
 - genotipler arasında tedaviye en fazla direnç gösteren
 - tedaviye yanıtı en kötü olan grup

Dünyada HCV Sıklığı



- Dünya'da prevalans % 3 ⁽¹⁾
- Dünya ölçeğinde 130 - 210 milyon kişi Hepatit C ile infekte ⁽¹⁾

1) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, 2011

2) TKAD 2010

3) VHSD 2010

KBY Hastalarında HCV Seroprevalansı



- Diyaliz hastalarında en sık görülen KC hastalığı
- Dünya genelinde hemodiyaliz hastalarındaki prevalans: %2.6-22.9 arasında değişmekte
- Türkiye’de diyaliz hastalarındaki anti-HCV pozitiflik oranı: %31.4-51 arasında

Fissell et al. *Kidney Int.* 2004;64:2335-42.

Koksal et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:491-4.

HCV Enfeksiyonunun KBY Hastalarındaki Doğal Seyri



- Hepatit C'nin diyaliz hastalarında doğal seyri net değil
- Çok merkezli prospektif bir çalışmada; bu tip hastalarda karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser (HCC) nedeniyle ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir

Nakayama E. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-902.

HCV Enfeksiyonunun KBY Hastalarındaki Doğal Seyri



- HCV pozitif 189 diyaliz hastasının, 378 normal böbrek fonksiyonlu HCV hastası ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada;
 - 25 diyaliz hastası 15 yıldan fazla takip ediliyor
 - 15'inin HCV-RNA'sı negatif, hiçbirinde siroza ilerleme yok
 - Aynı zamanda kontrol grubunda HCV-RNA kaybı yok

HCV Enfeksiyonunun KBY Hastalarındaki Doğal Seyri



- Yapılan prospektif çalışmalarda; Anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliğinin mortalite için risk faktörleri olduğu gösterilmiş
- HCV pozitif alıcılar, negatiflere göre böbrek transplantasyonu sonrası artmış kronik karaciğer hastalığı ve mortalite riski taşımakta

Kes P. *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 156-61.

Hemodiyaliz Hastalarında HCV Bulaş Yolları



- Diyaliz makinelerinin HCV ile kontaminasyonu
- Heparin gibi çoklu doz içeren flakonların ortak kullanılması
- Sağlık çalışanları aracılığıyla çapraz kontaminasyon

HCV İlişkili Renal Hastalıklar



- Tip-2 kriyoglobulinemi ile beraber membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)
 - En sık görüleni
- Kriyoglobulineminin eşlik etmediği MPGN
- Membranöz glomerülonefrit

Klinik Seyir



- Hepatit C'nin hemodiyaliz hastalarında doğal seyri net değil
- Genellikle asemptomatik
- Genel popülasyona göre mortalite ve morbidite oranları daha yüksek
(yaş ve komorbidite faktörlerine bağlı)

Tanı



• Anti-HCV

- Akut ve kronik hepatit C teşhisi en temel testlerden birisi
- 2. ve 3. jenerasyon EIA testlerinin sensitivitesi %99 dan fazla
- Sadece kişinin HCV ile karşılaştığını gösterir
- Hemodiyalize yeni başlayan veya başka bir üniteden gelen hastaya anti-HCV bakılmalı ve tarama 6-12 ayda bir tekrarlanmalı

Tanı



- **Alanin aminotransferaz (ALT)**
 - HCV varlığı için özgül olmayan bir belirteç
 - Sadece tanıda yardımcı
 - ALT düzeyleri normal popülasyona göre daha düşük
 - Karaciğer histolojisi ve viral yüküyle korelasyonu yok

Kes et al. Kidney Blood Pres Res 2007; 30: 156-61.

Tanı



HCV-RNA

- anti-HCV pozitif ise viral yük polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile tespit edilmeli
- akut veya kronik hepatit C nin yönetiminde esas yöntem

Tanı



- **KC Biyopsisi**

- diyaliz hastalarında rutin olarak önerilmemekte
- karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirme
- nekroz ile inflamasyonun derecelendirilmesi
- fibrozisin evrelendirilmesi
- en uygun tedavi yaklaşımını belirlemede

Tedavi



- Tedavi kararı verilirken;
 - tedavinin potansiyel yarar ve zararları
 - yaşam süresi beklentisi
 - olası renal transplantasyon
 - eşlik eden komorbid hastalıklar

KDIGO, *Kidney Int.* 2008; 73(109): 1-99.

Tedavi



- HCV enfeksiyonunda temel tedavi protokolü:
 - konvansiyonel interferon (IFN)/pegile IFN (peg-IFN) ile ribavirin kombinasyonu
- KBY hastalarında temel tedavi protokolü:
 - peg-IFN monoterapisi

Tedavi



KBY hastaları ile yapılan çalışmalarda;

- düşük doz ribavirin ile (100-200 mg/gün) Peg-IFN kombine tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu
- bu hastalarda düşük doz ribavirinin yüksek doz eritropoietin ile beraber kullanılabileceği gösterilmiş

Bruchfeld et al. *J Viral Hepat* 2006; 13: 316–321.

Rendina et al. *J Hepatol* 2007; 46: 768–774.

Tanımlar	GFR	Önerilen Tedavi
Normal veya yüksek GFR'yle beraber renal hast.	≥90	Viral genotipe göre rutin kombine tedavi
İlımlı düşük GFR'yle beraber renal hast.	60-90	Viral genotipe göre rutin kombine tedavi
Orta derece düşük GFR	30-59	PEG IFN alfa-2b, 1 g/kg subkutan haftada bir, veya PEG IFN alfa-2a, 135 g subkutan haftada bir + Ribavirin, 200-800 mg/day düşük doz ile başlayıp, kontrollü şekilde arttırılarak
Ciddi azalmış GFR	15-29	PEG IFN alfa-2b, 1 g/kg subkutan haftada bir, veya PEG IFN alfa-2a, 135 g subkutan haftada bir + Ribavirin, 200-800 mg/day düşük doz ile başlayıp, kontrollü şekilde arttırılarak
Renal yetmezlik	15	PEG IFN alfa-2b, 1 g/kg subkutan haftada bir, veya PEG IFN alfa-2a, 135 g subkutan haftada bir + Ribavirin, 200-800 mg/day düşük doz ile başlayıp, kontrollü şekilde arttırılarak
Diyaliz (hemo/periton d.)		Standard IFN(2a or 2b) 3mU haftada 3, veya PEG IFN alfa-2b, 1 g/kg/hafta, veya PEG IFN alfa-2a, 135 g/kg/hafta ±Ribavirin önerilen azaltılmış günlük dozda

TEDAVİ



- Tedavide kullanılan temel ilaç interferonlar (IFN)
 - immünmodölatör etki
 - antiviral etki
 - antiproliferatif etki

IFN Monoterapisi Uygulanmış Klinik Çalışmalar

Çalışma	Tedavi protokolü	Tedaviyi tamamlama	Tedavi sonu viral yanıt	Kalıcı viral yanıt
Rocha ve ark.	IFN alfa (3 MU 3/hafta) 12 ay süreyle	29/46 (%63)	19/46 (%41)	10/46 (%22)
Degos ve ark.	IFN alfa (3 MU 3/hafta) 12 ay süreyle	18/37 (%49)	12/37 (%32.4)	7/37 (%19)
Chan ve ark.	IFN alfa (1.5 MU 3/hafta) 2 hafta süreyle, sonra (3 MU 3/hafta) 6 ay süreyle	11/11 (%100)	11/11 (%100)	3/11 (%27)
Espinosa ve ark.	IFN alfa (3 MU 3/hafta) 12 ay süreyle	10/13 (%76.9)	8/13 (%61.5)	6/13 (%46.2)

Russo ve ark.'larının yaptıkları bir başka çalışmada;



- 152 hemodiyaliz olgusu
- Klasik IFN 3 MU/hafta tedavisi başlanıyor
- Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %30
- Tedavi yanıtı %40
- Kalıcı viral yanıt genotip-1 %26, genotip-1 dışı %31

IFN Tedavisi



- Yapılan çalışmalarda;
- Üremik hastalarda IFN tedavisine cevap oranları, normal böbrek fonksiyonlu hastalardan daha yüksek
 - hemodiyaliz hastalarında IFN'un azalmış klerensi,
 - IFN'un üremi nedeniyle baskılanmış hücresel immüniteyi yeniden yapılandırması nedeniyle

IFN Yan etkileri



- IFN'lara bağlı yan etkiler diyaliz hasta grubunda sık ve daha ciddi
- Miyelosüpresif etkili
(beyaz küre ve trombositlerde %30-40 oranında azalma)

Koksal et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575-80.

IFN Yan etkileri



- Yorgunluk
- Baş ağrısı
- Ateş
- Bulantı
- İştah kaybı
- İrritabilite
- Depresyon, anksiyete ve uyku sorunları

Pegile IFN (PEG IFN)



'pegilasyon'

- bir protein molekülünün mono-metoksi-polietilen glikol (PEG) molekülüne kovalen bağlanması
- proteinin serum yarı ömrü uzar
- proteolize dayanıklı hale gelir
- antijenitesi azalır

PEG IFN



- PEG-IFN alfa-2a;
 - IFN alfa-2a'nın, 4 majör pozisyonel izomer (Lys31, Lys121, Lys131, Lys134) içeren 40kDa ağırlığında dallı mono-metoksi PEG molekülü konjugasyonu ile oluşur
- PEG-IFN alfa-2b;
 - IFN alfa-2b'nin, 34. pozisyonundaki histidin aminoasidine 12kDa ağırlığında tek zincirli bir mono-metoksi PEG molekülü konjugasyonu ile oluşur

PEG IFN



- PEG IFN alfa 2a'nın adsorpsiyon ve dağılımı, kronik böbrek hastaları ile normal renal fonksiyonu olan erişkinlerde benzer
- PEG IFN alfa 2a 135mcg, normal böbrek fonksiyonu olan kişide 180 mcg ile sağlanan serum düzeyini sağlar

Fabrizi F. Hepatitis C-related liver Disease in Dialysis Patients.
Contrib Nephrol. 2012; 176:42-53.

PEG IFN Uygulanmış Klinik Çalışmalar



Çalışma	Tedavi protokolü	Tedaviyi tamamlama	Tedavi sonu viral yanıt	Kalıcı viral yanıt
Covic ve ark.	PEG IFN alfa2a (135 mcg/hafta) 12 ay süreyle	21/78 (%27)	15/78 (%19)	11/78 (%14)
Kökoğlu ve ark.	PEG IFN alfa2a (135 mcg/hafta) 12 ay süreyle	12/12 (%100)	10/12 (%83.4)	9/12 (%75)
Sporea ve ark.	PEG IFN alfa2a (135 mcg/hafta) 12 ay süreyle	6/10 (%60)	3/10 (%30)	3/10 (%30)

Standart IFN ve PEG IFN

Monoterapilerinin Karşılaştırılması



	Meta-analiz 1 (Fabrizi ve ark.)	Meta-analiz 2 (Gordon ve ark.)	Meta-analiz 3 (Alavian ve Tabatabaei)
Çalışma sayısı	28	25	33
Hasta sayısı	645	459	770
KVY(Standart IFN/Peg-IFN) %	39/41	41/37	39.1/39.3
Genotip 1, %	33	Belirtilmedi	Belirtilmedi
Tedavi devamsızlığı (Standart IFN/Peg- IFN/Plasebo)	19/27/belirtilmedi	26/28/22	22.6/29.7/belirtilm edi

Weclawiak et al. *Hepatitis Research and Treatment* 2010.

Ribavirin



- Sentetik bir guanozin analogu
- Renal yolla elimine olur
- Metabolitleri eritrositlerde birikerek, hemolize neden olur (doza bağlı hemoliz)
- Azaltılmış dozda, anemi ve diğer olası yan etkileri izlenerek kullanılabilir

Tang et al. *Haemodialysis Int* 2005; 9: 169-79.
AASLD PRACTICE GUIDELINES 2009.

Ribavirin



Rendina ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada;

- 35 hemodiyaliz olgusu
- Uygulanan tedavi:
PegIFN alfa-2a 135 mcg/hafta
ribavirin 200 mg/gün
(genotip 1 ise 48 hafta, genotip 1 dışı ise 24 hafta süreyle)
- Tedavisiz izlenen 35 hemodiyaliz olgusu ile karşılaştırılıyor

Ribavirin



- 30 olgu tedaviyi tamamlıyor
(transplantasyon, anemi, dermatit gibi yan etkiler ve yanıtızsızlık nedeniyle toplam 5 olgu tedaviyi bırakıyor)
- Erken virolojik yanıt %97
- Tedavi sonu viral yanıt %97
- Kalıcı viral yanıt %97

van Leusen ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada;



- 7 hemodiyaliz olgusu
- Uygulanan tedavi:
PEG IFN alfa-2a 135 mcg/hafta
ribavirin 200 mg /gün
(genotip 1 ise 48 hafta, genotip 1 dışı ise 24 hafta
süreyle)
- 7/7 (%100) olgu tedaviyi tamamlıyor
- Kalıcı viral yanıt 5/7 (%71.4)

Ribavirin



Bruchfeld ve ark.'larının yaptıkları diğer bir çalışmada;

- 6 hemodiyaliz olgusu
- Uygulanan tedavi:
PEG IFN alfa-2a 135 mcg/hafta
ribavirin 200-400 mg/gün
(genotip 1 ise 48 hafta, genotip 1 dışı ise 24 hafta süreyle)
- 4 olgu tedaviyi tamamlıyor
- **Kalıcı viral yanıt 3/6 (%50)**

IFN/PEG IFN ve Ribavirin Kombine Tedavi Uygulanmış Klinik Çalışmalar



Araştırmacı/yıl	Hasta sayısı	Tedavi şekli	Tedavi süresi (hafta)	Kalıcı viral cevap %	Anemiye bağlı tedavi kesme oranı %
Mousa/2004	20	IFN+R	24-48	60	0
Bruchfeld/2001	6	IFN+R	28	16.6	0
Bruchfeld/2006	6	PEG IFN+R	24-48	50	0
Rendina/2007	35	PEG IFN+R	24-48	97	2.8



Renal Transplantasyon Sonrası HCV



Renal Transplantasyon Sonrası HCV



- Renal transplantasyondan sonra HCV enfeksiyonunun progresyonu artar (Kortikosteroid kullanımı sonucu gelişen immünsupresyon sonucu)
- HCV enfeksiyonu ve IFN-alfa temelli antiviral tedaviler greftin fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler

Renal Transplantasyon Sonrası HCV



Weclawiack ve ark. yaptığı çalışmada;

- 261 renal transplant hastası
- 87/261 HCV ile enfekte
- Allogreft fonksiyonu HCV ile enfekte olmayanlarda (%53) olanlara göre (%25) anlamlı yüksek ($p < 0.0001$)

Renal Transplantasyon Sonrası HCV



- 12 ay ve daha uzun sürede allogreft rejeksiyonu HCV ile enfekte grupta (%55) enfekte olmayan gruba göre (%28) anlamlı yüksek ($p < 0.0001$)
- Allogreft rejeksiyonu olan HCV enfekte kişilerin 11'inde IFN-alfa temelli tedavi kullanım öyküsü



- HCV ile enfekte renal transplant hastalarının tedavisi ile ilgili veriler sınırlı
- Renal transplantasyondan sonra IFN-alfa tedavisinden, ciddi kolestatik hepatit gibi bir risk bulunmuyorsa kaçınılmalı



KLİNİK DENEYİMLERİMİZ



J Gastroenterol (2009) 44:353–358

DOI 10.1007/s00535-009-0016-z

ORIGINAL ARTICLE—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Treatment of hepatitis C in hemodialysis patients using pegylated interferon α -2a in Turkey

Sukran Kose · Alp Gurkan · Fatih Akman ·
Mehmet Kelesoglu · Ufuk Uner

Treatment of hepatitis C in hemodialysis patients using pegylated interferon α -2a in Turkey

Sukran Kose · Alp Gurkan · Fatih Akman ·
Mehmet Kelesoglu · Ufuk Uner

- 33 kronik HCV + KBY hastası
- 48 hafta süreyle peg-IFN-alpha-2a (40 kDa), 135 microg/hafta
- Gelişen çeşitli yan etkiler nedeniyle 2 olgunun tedavisi 3. ayda kesildi
- Tedaviyi tamamlayan olguların tamamında 48. hafta sonunda %100 HCV RNA negatifleşti

Virological responses of pegylated interferon alpha-2a treatment in hemodialysis patients infected with hepatitis C

**Şükran Köse · Süheyla Serin Senger ·
Gürsel Ersan · Gülsün Çavdar**

Received: 1 February 2012 / Accepted: 19 June 2012
© Japanese Society of Nephrology 2012

Virological responses of pegylated interferon alpha-2a treatment in hemodialysis patients infected with hepatitis C

Şükran Köse · Süheyla Serin Senger ·
Gürsel Ersan · Gülsün Çavdar

- 41 kronik HCV + KBY hastası
- Tedavi sonu biyokimyasal yanıt: % 89.5
Virolojik yanıt: % 63.2
- 72. haftadaki biyokimyasal yanıt: %84.2
Kalıcı viral yanıt: %50

Korunma



- HCV enfeksiyonundan korunmanın en iyi yolu, HCV bulaşının önlenmesidir
- HCV'ye yönelik henüz bir aşı ya da spesifik immunglobulin yok
- Hemodiyaliz makinelerinin iyi sterilizasyonu HCV bulaşımını önemli ölçüde engellemekte

Korunma



- Evrensel enfeksiyon kontrol kurallarına sıkı uyum şart
 - hasta ile ilgili ekipmanlara dokunulduğunda veya hasta bakımı sırasında tek kullanımlık eldivenler giyilmeli
 - bir hastadan başka bir hastaya geçerken eldiven çıkarılmalı ve eller yıkanmalı
 - kolayca dezenfekte edilmeyen gereçler her hasta için özel olmalı
 - Multidoz flakon kullanımında hasta dozları temiz bir alanda hazırlanmalı, ilaçlar hastalar arasında taşınmamalı

Korunma



- Hemodiyaliz ünitelerinde hastalar serolojik olarak takip edilmeli
- Sağlık personelinin belli aralıklarla hepatit serolojileri taranmalı
- EPO kullanımı ve renal anemiye önleyici önlemler ile kan transfüzyon sayısı azaltılmalı

SONUÇ



- Kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastalarında tedavinin temelini IFN'lar oluşturmakta
- Bu hasta grubunda tedaviye olan cevaplar, böbrek fonksiyonu normal olan HCV hastalarına göre daha iyi
- Tedaviyle ilişkili bazı yan etkiler daha sık
- Peg-IFN'lar, tedavide başarıyla kullanılmakta

SONUÇ



- Ribavirinin bu hastalarda kullanımı, halen az sayıda klinik çalışmayla sınırlı
- HCV enfeksiyonu ve IFN alfa temelli antiviral tedaviler greftin fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler
- HCV enfeksiyonundan korunmanın en iyi yolu, HCV bulaşının önlenmesidir

TEŞEKKÜRLER...



BULAŞICI HASTALIKLARI ÖNLEME DERNEĞİ

5.

BUHASDER

Tepecik Enfeksiyon Günleri Sempozyumu

YAŞLILIK ve ENFEKSİYONLAR



25-29 Ekim 2013 • PALOMA PASHA RESORT / ÖZDERE



www.buhasder.org.tr
www.yaslilikveenfeksiyon2013.org



Sağlık Bakanlığı

İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ ve TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ katkılılarıyla...