

Olgu sunumu:

Bir kronik hepatit C olgusu

Dr. H. Şener Barut

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fak.

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Tokat

Temmuz 2006 ilk başvuru

- 51 yaşında, E, şoför, Tokat'ta yaşıyor
- Kan bağışı sırasında anti-HCV pozitif saptandığı için polikliniğimize başvurdu
- Özgeçmiş:
 - 1997 yılında kaza geçirmiş ve kalça protezi yerleştirilmiş.
 - 2005 yılında mesanede taş nedeniyle op.

Temmuz 2006 ilk geliş değerleri

- Biyokimya:
 - Bil'ler: Normal;
 - AST: 49; ALT: 77; GGT: 109;
 - Alb: 3,6;
 - Kreatinin: 1
- BK: 4400 Hb: 14,5 Tromb: 96 000
- INR: 1,26
- HCV RNA: pozitif (kantitasyon elimizde yok)

Temmuz 2006 ilk geliş değerleri ve biyopsi sonucu

- USG: hepatosplenomegali, grade 2 hepatosteatoz, sol renal kist
- Ağustos 2006 Karaciğer biyopsi sonucu.
 - HAI Knodell: 17, Scheuer: 11
 - Evre: Knodell: 3 Scheuer: 3
- Fibrotest skor 0,83 F4; actitest skor 0,55 A2
- Hastaya 29 Ağustos 2006'da
Peginterferon alfa-2a 180 mcg haftada bir sc ve
Ribavirin 1200 mg/gün başlandı

Peg-IFN ve rib tedavi dönemi

- Tedavide 3 ay bittiğinde:
 - AST: 63, ALT: 74
 - Kreatinin: 1,2
 - HCV RNA sonucunu bilmiyoruz.
- Tedavide 22 hafta bittiğinde anemi ve trombositopeni nedeniyle hem rib hem PEGIFN'da (135 mcg) doz azaltılması
- Tedavide 6 ay bittiğinde:
 - Rib 3-4 tb alıyor
 - HCV RNA negatif
 - Portal ven renkli doppler USG: normal
- Tedaviye devam ediliyor

İkili tedavide 8 ay bittiğinde

- Nisan 2007: **Karında şişlik** şikayeti var
 - **Krea: 1,3**
 - AST: 55 ALT: 56 Bil: N
 - **Alb: 3**
 - INR: 1,16
- Tedavi kesildi ve hasta asit + hepatik dekompanseasyon nedeniyle OMU gastroenteroloji'ye sevk edildi
 - Endoskopide varis saptanmış, dideral, aldakton ve laktuloz reçete edilmiş.

İkili tedavi sonrası izlem

- Mayıs 2007: Hasta gastroenterolojinin verdiği siroz ilaçlarını kullanıyor
 - Krea: 2
 - AST: 34 ALT: 37
 - Bil: Normal
 - Albumin: 2,4
 - INR: 1,26
- Tedavi kesildikten 2 ay sonra hastada yerleşmiş (kronik) böbrek yetmezliğinin yanında siroz da var
 - Krea: 4,5 BUN: 47
 - Trombosit: 135 000
 - Hasta potasyum yüksekliği nedeniyle Dahiliyeye yatıyor, kronik böbrek yetm ilaçları başlanıyor

İkili tedavi dönemi özetlersek

- İleri evre histolojisi olan kronik hepatit C hastasına Peg+ Rib ikili tedavisi başlanıyor,
- 6. ayda HCV RNA negatif,
- Ancak tedavinin 8. ayı bittiğinde dekompanseasyon bulguları (asit) ortaya çıkıyor, tedavi kesiliyor.
- Mayıs 2007 (tedavi kesildikten 1 ay sonra): HCV RNA pozitif
- Hasta komplikasyon nedeniyle tedavisi erken kesiliyor bu nedenle HCV relapsı var
- Ayrıca kronik böbrek yetm gelişiyor, nedeni??

İkili tedavi sonrası

- Temmuz 2007: Terapötik parasentez
- Eylül-Ekim 2007: Ankara'da bir hastanede siroz, asit ve böbrek yetm nedeniyle bir süre yatmış, burda
 - HCV RNA: neg, **kryoglobulin neg**
- Aralık 2007: dideral lansor lasix
 - Kreatinin: 2,6 alb: 2,9 INR: normal
- Ocak 2008: USG: asit ve splenomegali
- Temmuz 2009
 - **HCV RNA: 1975 IU**
 - Krea: 1,8
 - AST:44 ALT:36 Bil: N Albumin: 4
- Hasta kronik böbrek nedeniyle izlenmeye devam ediliyor **fistül** açılıyor

İkili tedavi sonrası

- Zaman içinde bil, albumin ve INR'de kötüleşme yok, asiti azalmakta. Ağustos 2011'de yapılan nefroloji kontrolünde pretibial ödemi var
- **Aralık 2011'de USG'de** perihepatik perisplenik, pelvik barsak ansları arasında serbest sıvıya ait ekojeniteler var
 - Böbreklerde ekojenite artışı ve kistler var
- **Bundan sonraki Ultrasonografik incelemelerde asit yok**

Günümüz: 2013 yılı

- Haziran 2013 Nefroloji pol:
- Bilinen 7 yıldır kronik hepatit C hastası
- 6 yıldır kronik böbrek hastalığı var
- BPH
- Evre 2 KOAH, inhaler kullanıyor
- İlaçlar:
 - Phos out (hiperfosfatemi için)
 - Anti asidoz
 - Desal (furosemid)
 - One alpha (vit D analogu)
 - Dideral
- BUN: 81 krea: 6.1 K: 4,9
- Diyaliz öneriliyor

2. Tedavi öncesi: 2013

- Haziran 2013 İnfeksiyon pol:
- HCV RNA: 1205 IU/ml
- Alb: 3,39 AST:19 ALT:18 ALP ve GGT normal
- BK: 4900 Hb: 9,8 Tromb: 95 000
- PT: 12 sn INR:1,1
- Son dönem böbrek yetm ve siroz var
- Tedavi verelim mi? Ne verelim?

2. Tedavi öncesi: 2013

Calculator: Child Pugh classification for severity of liver disease

Encephalopathy

- ☒ None (1 point)
- ☐ Grade 1: Altered mood/confusion (2 points)
- ☐ Grade 2: Inappropriate behavior, impending stupor, somnolence (2 points)
- ☐ Grade 3: Markedly confused, stuporous but arousable (3 points)
- ☐ Grade 4: Comatose/unresponsive (3 points)

Ascites

- ☐ Absent (1 point)
- ☒ Slight (2 points)
- ☐ Moderate (3 points)

Bilirubin

- ☒ < 2 mg/dL (1 point)
- ☐ 2-3 mg/dL (2 points)
- ☐ > 3 mg/dL (3 points)

Albumin

- ☐ > 3.5 g/dL (1 point)
- ☒ 2.8-3.5 g/dL (2 points)
- ☐ < 2.8 g/dL (3 points)

Prothrombin time prolongation

- ☒ Less than 4 seconds above control/INR < 1.7 (1 point)
- ☐ 4-6 seconds above control/INR 1.7-2.3 (2 points)

Calculator: Child Pugh classification for severity of liver disease

More than 6 seconds above control/INR > 2.3 (3 points)

Total Criteria Point Count: 7

Reset Form

Child Pugh Score Interpretation

5-6 points: Child class A
7-9 points: Child class B
10-15 points: Child class C

Notes

- In cases of Primary Biliary Cirrhosis, Bilirubin point values are sometimes considered differently:
 - 1-4 mg/dL -> 1 point

2013 yılı Haziran

- 26 Haziran 2013'de üçlü tedavi başladık: Telaprevir, peginterferon alfa-2a 135 mcg ve ribavirin 200 mg
- Hasta bu arada diyalize girmeye başladı
- Ribavirin 10 gün kullandı, anemi nedeniyle stoplandı
- Tedavide 1. ay: **Eritropoietin** veriliyor, lab değerleri
 - BK: 2600 Hb: 9,7, Tromb: 49 000
 - Alb: 3,18
- 1. ay HCV RNA negatif

3'lü tedavi dönemi

- 4. interferon injeksiyonundan sonra hastaya yatırılıp trombosit süsp verildi
- 6 ağustos 2013: 6. pegIFN dozu yapıldı
- 15 ağustos 2013: 6. PegIFN dozu sonrası değerleri
 - BK: 4680 Hb: 8,8 Tromb: 45200 peginterferon dozunun atlanmasına karar verildi.
- 22 ağustos 2013: 7. pegIFN dozu yapıldı
- 5 eylül 2013: 8. doz yapılacak Lab değerleri
 - AST:20 ALT:15 GGT181 T. Bil:Normal
 - INR:normal
 - BK:3700 Hb:8,6, tromb:50 000
- Tedavi devam ediyor

Siroz ve hepatit C tedavisi

- Sirozlu hastalarda Kalıcı Virolojik Yanıt (KVY) oranları düşük
- Genotip 1 hastalarda KVY düşük, bu hastalarda bir de siroz varsa KVY oranı daha da az
- Bütün bunlara karşın Child Pugh A ve erken CP-B (skor 7) dönemindeki hastaların tedavisi ile KVY elde edildiğinde hastalık ilerlemesi durdurulabilir ve karaciğer (KC) tx'ne gidiş önlenabilir
- EASL: Kompanse sirozu olan hasta tedavi edilmelidir
- Asit ve diğer yan etkilerin takibi ve uygun yönetimi gerekir. Büyüme faktörleri yan etkileri yönetmede faydalıdır
- Sirozu olan hastalarda yan etkiler daha çok ve tedavi hepatik dekompansemana yolaçabilir

Transplant listesinde bekleyen hastaların tedavisi

- Amaç hastanın tx'a tesbit edilemeyen HCV RNA ile girmesini sağlayarak tx sonrası HCV rekürrensini önlemektir.
- EASL klavuzuna göre CP-B sirozu olanlardan uygun olanlara tedavi verilir (örn, beklenen cevap oranı yüksekse)
 - Asit varsa kinolon profilaksisi verilmelidir
- CP-C sirozu olana tedavi, ölümcül yan etki riski taşıdığı için önerilmez
- Yan etkiler nedeniyle tedaviye uyum az ve hepatik dekompanseasyon riski var
 - Dozun giderek artan şekilde verilmesi
 - Büyüme faktörlerinin kullanılması

Sirozlu hastalarda üçlü tedavi

- Üçlü tedavi ikili tedaviye göre KYY şansını hem sirotiklerde hem de sirotik olmayanlarda artırıyor
- Sirotik hastalarda Telaprevir veya boseprevirli rejimlerle tedavinin 48 hafta verilmesi öneriliyor (tedavi sırasındaki HCV RNA kısa süreli tedavi verme kriterlerini karşılasa bile)
- Sınırdaki dekompanseasyon bulguları gösteren sirozlu hastalarda üçlü tedavinin kullanımı ve güvenliği ile bilgi azdır

CUPIC çalışması

- Fransa'da çok merkezli bir çalışma. Sirotik hastalara verilen üçlü tedavilerin etkinlik ve güvenirliliğine bakılmış
- Hastalar telaprevir (292 hasta) veya boseprevir (205) almışlar
- Tedavinin ilk 16 haftasına göre değerlendirme yapılmış (erken veriler sunulmuş).
- Yan etkiler çok ama etkinlik iyi (4. ayın sonunda HCV RNA negatifliği % 58-67 düzeyinde)
- Ölüm ve diğer ciddi yan etkiler hastaların %40'ında gözleniyor.
 - Zor yönetilen anemi insidansı artmış
 - Ciddi enfeksiyon ve/veya hepatik dekompanseasyon görülme ihtimali %6.4

CUPIC çalışması

Table 2. Safety profile of triple therapy.

Events	TVR (n = 292)	BOC (n = 205)
Serious adverse event, n (%)	132 (45.2)*	67 (32.7)**
Premature discontinuation/due to SAEs, n (%)	66 (22.6)/43 (14.7)	54 (26.3)/15 (7.3)
Death, n (%)	5 (1.7)	1 (0.5)
Grade 3/4 infection, n (%)	19 (6.5)	5 (2.4)
Grade 3/4 hepatic decompensation, n (%)	6 (2.0)	6 (2.9)
Grade 3/4 asthenia, n (%)	16 (5.5)	12 (5.8)
Grade 3 rash/SCAR, n (%)	14 (4.8)/0	0/0
Renal failure (creatinine clearance <50 ml/min), n (%)	5 (1.7)	0
Anaemia, n (%)		
Grade 2: 8.0 to ≤9.0 g/dl	55 (18.8)	48 (23.4)
Grade 3/4: <8.0 g/dl	34 (11.6)	9 (4.4)
Erythropoietin use	157 (53.8)	95 (46.3)
Blood transfusion	47 (16.1)	13 (6.3)
RBV dose reduction or discontinuation	50 (17.1)	30 (14.6)
Neutropenia, n (%)		
Grade 3: 500 to <750/mm ³	6 (2.0)	2 (1.0)
Grade 4: <500/mm ³	2 (0.7)	7 (3.4)
Granulocyte-stimulating agent use	7 (2.4)	9 (4.4)
Thrombocytopenia, n (%)		
Grade 3: 20,000 to <50,000/mm ³	28 (9.6)	10 (4.9)
Grade 4: <20,000/mm ³	9 (3.1)	3 (1.5)
Thrombopoietin use	4 (1.4)	2 (1.0)
PegIFN dose reduction or discontinuation	89 (30.5)	71 (34.6)

*334 SAEs in 132 patients.

**159 SAEs in 67 patients.

- **Sonuç:**
- Ölüm veya ciddi komplikasyon görülme ihtimali trombosit ≤100 000 veya albumin 3,5 gr'ın altında olanlarda artıyor.
 - Bunlardan her ikisi de mevcutsa ciddi kompl. görülme riski %40

Kronik böbrek yetm ve antiviral tedavi

- Telaprevir: Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yok. $Cl_{cr} \leq 50$ mL/dk veya hemodiyalize giren hastalarda çalışma yok (UpToDate).
- Kronik HCV enfeksiyonu böbrek tx alıcılarının %5-40'ını etkileyen önemli bir problem,
 - KBY hastalarında en sık görülen karaciğer hastalığı nedeni.
- HCV poz Graft alıcılarında morbidite ve mortalite artmıştır
 - Karaciğer hastalığı
 - Post tx diabetes mellitus
 - Renal graft nefropatisi
 - Glomerulonefrit

Kronik böbrek yetm ve antiviral tedavi

- Böbrek transplantasyon listesine girme kriterine uyan tüm KHC enfeksiyonlu KBY hastalarına antiviral tedavi verilmelidir.
- Tedavinin faydaları?
 - Yaşam beklentisi artar
 - Tx sonrası virolojik relaps oranı düşer
 - DM ve glomerulonefrit oluşma olasılığı düşer
- Önceden sadece pegile interferon alfa önerilirken yakınlarda düşük doz ribavirin kullanımı KBY'li hastalarda onay almıştır.
- Tedaviyi bırakma oranı özellikle anemiye bağlı olarak yüksektir



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv



Case report

Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: Is it feasible?

Jérôme Dumortier^{a,*}, Olivier Guillaud^a, Marie-Claude Gagnieu^b, Bénédicte Janbon^c, Laurent Juillard^d, Emmanuel Morelon^d, Vincent Leroy^e

^a Service de Gastroentérologie et Hépatologie, Fédération des Spécialités Digestives, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

^b Service de Pharmacologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

^c Clinique Universitaire de Néphrologie, CHU A Michallon, Grenoble, France

^d Service de Néphrologie, Transplantation et Immunologie Clinique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

^e Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie et INSERM U823, CHU A Michallon, Grenoble, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 August 2012

Received in revised form 9 October 2012

Accepted 17 October 2012

Keywords:

Hepatitis C

Haemodialysis

Treatment

Protease inhibitor

Interferon

Ribavirin

ABSTRACT

Introduction: Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is the most common chronic liver disease in patients with end stage renal disease (ESRD) and is well known as a frequent cause of mortality and graft loss among haemodialysed and kidney transplant patients. Up to now, there are no data on antiviral efficacy and tolerability of available protease inhibitors (telaprevir and boceprevir) in HCV infected haemodialysed patients.

Methods: We report 4 cases of HCV infected haemodialysed patients, who have not responded to a prior course of pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin (RBV) and who were listed for kidney transplantation (KTx). These 4 patients received a second-line antiviral treatment with Peg-IFN, RBV and telaprevir.

Results: After 12 weeks of triple therapy, tolerability was acceptable and HCV-RNA became undetectable in 3/4 patients. Mild side-effects included anaemia leading to increasing the doses of erythropoietin (EPO). Dose of RBV ranged from 200 mg three times a week to 200 mg/day.

Conclusion: Triple therapy with a first generation protease inhibitor could be the new standard for the treatment of HCV patients with ESRD. This needs to be confirmed by larger series.

Dumortier J et al, 2013

- Daha önceki ikili antiviral tedaviye yanıt vermemiş KHC enfeksiyonlu 4 kronik diyaliz hastasına telaprevirli 3'lü tedavi denenmiş.
- Önce 1 ay ikili (PR) lead-in tedavisi verilmiş.
- 12 haftalık 3'lü tedavinin sonunda 4 hastanın 3'ünde HCV RNA negatif
- Yan etkiler çok değil. En önemlileri halsizlik ve anemi
- Eritropoietin dozu artırılmış.
- Ribavirin günde bir kez 200 mg veya haftada 3 kez 200 mg
- Telaprevir normal dozunda (750 mg/8 saat) verilmesine karşın plazmada farklı yüksek seviyelere çıkmıyor

Dumortier J et al, 2013

- Sonuç: KBY'li hastalarda birinci kuşak proteaz inhibitörleriyle üçlü tedavi denenebilir