

HCV İnfeksiyonu olan Özel Konaklarda Yeni İlaçların Yeri Nedir?

Prof. Dr. Sıla Akhan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

HCV ve Özel Konak



- Çocuk hasta
 - 3 yaş altı çocuk tedavi edilmez
 - Daha büyükler için de birçok faktör göz önüne alınmalıdır
- Koinfeksiyon (HBV/HIV)
- İlegal ilaç kullanım öyküsü
- Psikiyatrik hastalık varlığı
- Sürekli kan alması gereken bir kan hastalığı olanlar
- Karaciğer veya böbrek transplantasyonu olacaklar
- Diyaliz hastaları
- Sirotik hastalar

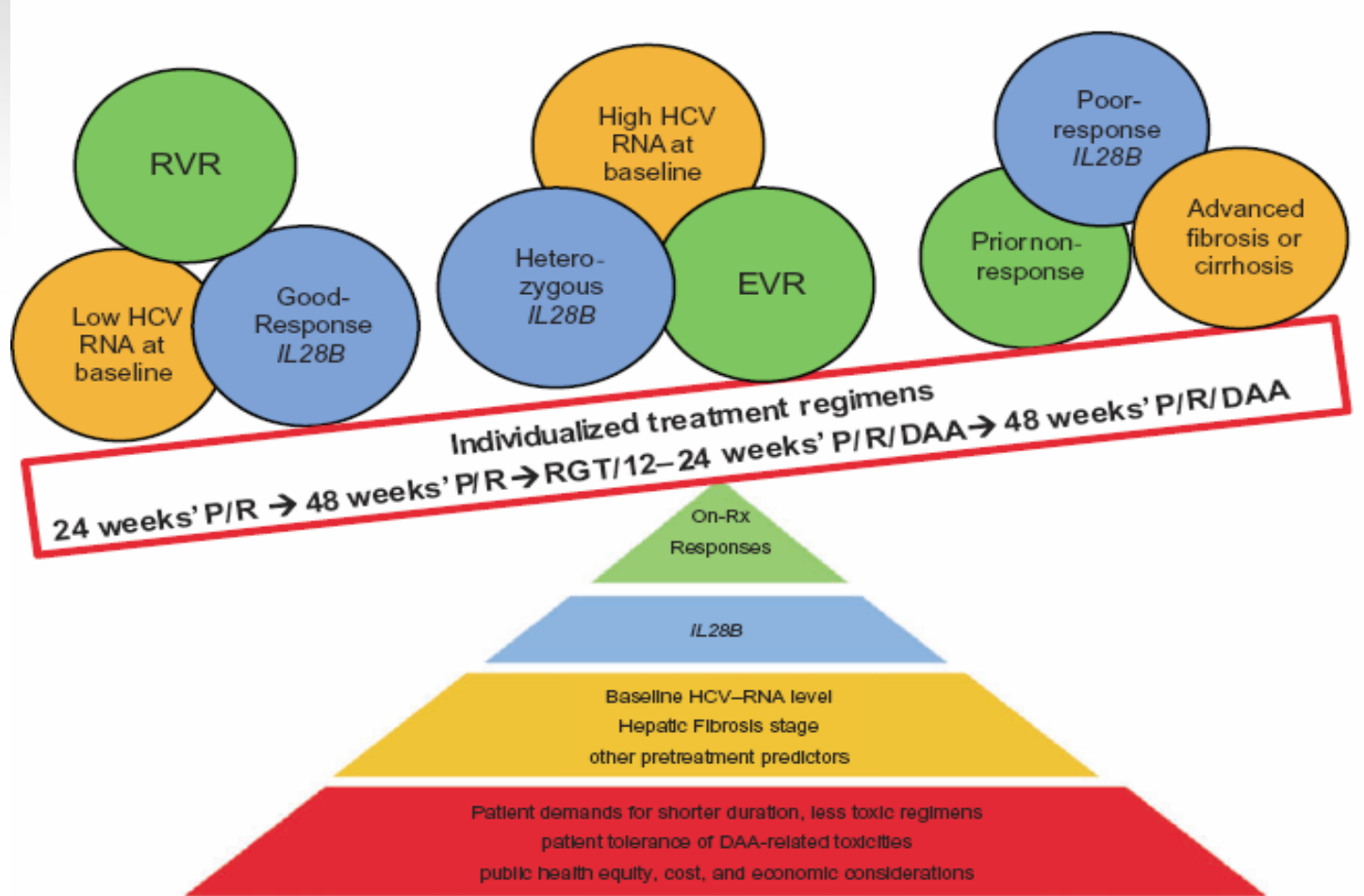
ADVANCES IN CLINICAL PRACTICE

Host genomics and HCV treatment response

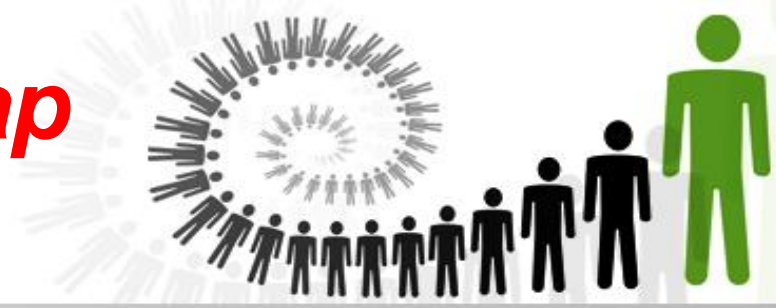
Paul J Clark^{*,†} and Alexander J Thompson^{*,‡,§}

^{*}Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA; and [†]The Kirby Institute for Infection, Immunity and Society, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, [‡]Department of Gastroenterology, St Vincent's Hospital (Melbourne), The University of Melbourne, and [§]Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Melbourne, Victoria, Australia

HCV konak ve tedaviye cevap ilişkisi hassas bir dengede !



Hangi konakta tedaviye cevap daha iyi olmaktadır



- ***İnfeksiyonu kronikleşmeden, tedavi gerektirmeden atlatan %25'lik hasta grubunu belirleyen faktörler nelerdir?***
- İnsan genomunda 3 milyardan fazla nükleotid baz çifti bulunmaktadır
- Erişkinlerde bu baz çiftlerinin %99'dan fazlası identik olmasına karşın minör varyasyonlar; gen ekspresyonunu ve/veya fonksiyonunu ve hastalık oluşturma riskini, ilaç etkinliği veya toksisitesini etkileyebilmektedir
 - Kalıcı viral yanıt oranını öngören şu anki bilebildiğimiz en önemli faktörler HCV genotipi (Sınıf 1 kanıt düzeyi A), kromozom 19'de (IL28B) polimorfizmi (Sınıf 1 kanıt düzeyi A) ve fibroz derecesidir (Sınıf 1 kanıt düzeyi A)

Hepatitis C treatment in patients with kidney disease

Fabrizio Fabrizi¹, Alessio Aghemo² and Piergiorgio Messa¹

¹Division of Nephrology, Maggiore Hospital and IRCCS Foundation, Milano, Italy and ²Division of Gastroenterology, Maggiore Hospital and IRCCS Foundation, University School of Medicine, Milano, Italy



- Böbrek hastalığı olmaksızın tedavi edilmeyen kronik HCV infeksiyonunda sağkalım
- kompanse sirozda
 - 3 yıllık % 96
 - 5 yıllık % 91
 - 10 yıllık % 79
- dekompanse sirozda
 - 5 yıllık % 50 olarak hesaplanmaktadır

Kronik böbrek hastalığında sağkalım oranları



- Normal böbrek fonksiyonları olan genel popülasyona göre kronik böbrek hastalığı evre 1 ve 2'de sağkalım oranları çok değişmemektedir
- Ancak kronik böbrek hastalığı evre 3 olunca kronik HCV infeksiyonu olmaksızın sağkalım
 - 5 yıllık % 76
- Evre 4'de
 - 5 yıllık % 54

Kronik böbrek ve kronik HCV'de sağkalım

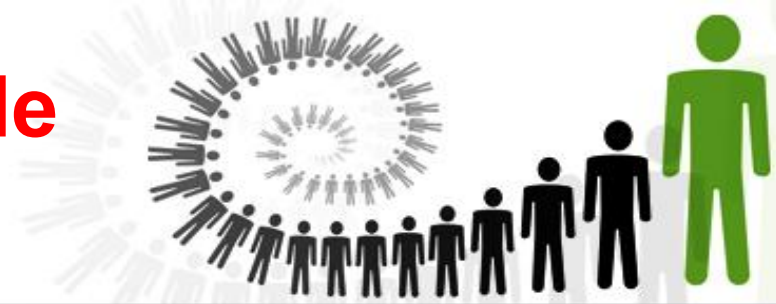
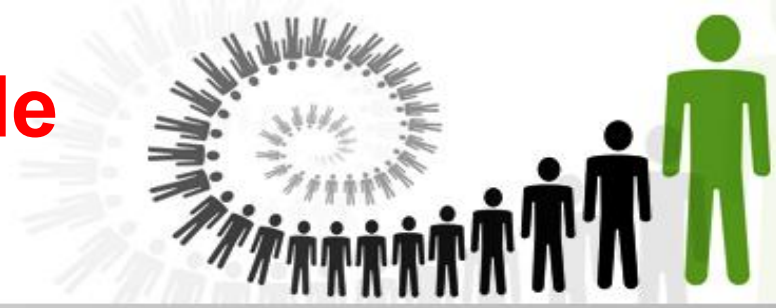


Table 1 | Impact of HCV infection on survival in patients on maintenance dialysis: aRR of all-cause mortality

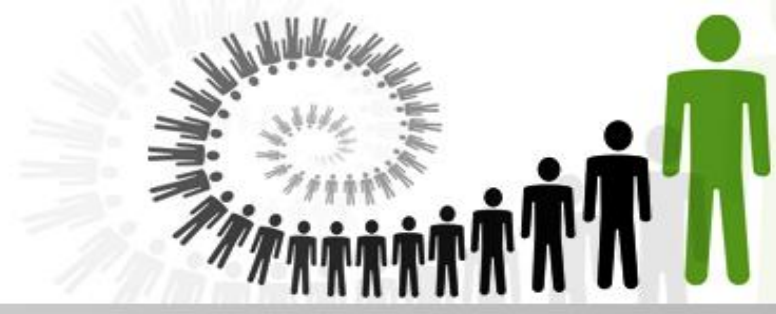
Authors	Patients, <i>n</i>	aRR	Anti-HCV positive	Country
Pereira <i>et al.</i> ³¹	496	1.41	44.9%	USA
Stehman-Breen <i>et al.</i> ³²	200	1.97	22%	USA
Nakayama <i>et al.</i> ³³	1470	1.57	18.8%	Japan
Espinosa <i>et al.</i> ³⁴	175	1.62	32%	Spain
Di Napoli <i>et al.</i> ³⁵	6412	1.29	30.6%	Italy
Kalantar-Zadeh <i>et al.</i> ³⁶	13,664	1.28	12%	USA
Wang <i>et al.</i> ³⁷	538	2.19	13.9%	Taiwan
Johnson <i>et al.</i> ³⁸	76,201	1.37	NA	Australia
	21,487	1.29		
Scott <i>et al.</i> ³⁹	23,046	1.25	1.6%	Australia
Ohsawa <i>et al.</i> ⁴⁰	1077	1.48	10.1%	Japan

Kronik böbrek ve kronik HCV'de sağkalım



- Fabrizi et. al.'nın metanalizinde diyaliz hastalarında HCV pozitif olan ve olmayanlar arasında hayatta kalım oranları karşılaştırıldığında sağ kalım HCV negatif olanlarda daha yüksek bulunmuştur
 - Ancak hemodiyaliz ile periton diyalizi arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark görülmemiştir
 - Bir başka önemli noktada transplantlı HCV pozitif hastada da sağ kalım oranı diyalize giren HCV pozitif hastaya göre daha yüksek bulunmuştur
- [Fabrizi F](#) et. Al. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. [J Viral Hepat.](#) 2007;14(10):697-703.

Kronik böbrek ve kronik HCV'de sağkalım



- Renal allograftın sağ kalımı da anti HCV pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha düşüktür
- Graft kaybının en önemli sebebi akut rejeksiyon ve HCV'nin indüklediği glomerüler hastalık olmaktadır
- Böbrek transplantlı hastalarda interferonun immünstimülatör etkisinin akut rejeksiyon riskini artırabileceği söz konusu olduğundan kullanımı kontrendikedir

- [Kamar N](#), et.al. Hepatitis C virus and kidney disease. [Clin Res Hepatol Gastroenterol](#). 2013 Mar 21

HCV ve böbrek



- HCV infeksiyonu kronik karaciğer hastalığına yol açabildiği gibi mikst kriyoglobulinemi, lenfoproliferatif bozukluk ve böbrek hastalığına da yol açabilmektedir
- Son birkaç dekaddır bilinmektedir ki; HCV ile glomerüler hastalık arasında ciddi bir iliŐki vardır.
- O yüzden “Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)” rehberleri çok kesin bir iliŐki belirlenememiŐ olmakla beraber;
- **HCV infeksiyonu olan kişilerde yıllık proteinüri, mikroskopik hematüri ve glomerüler filtrasyon hızı tahminin yapılmasını önermektedir**

Diyaliz hastası ve karaciğer biyopsisi



- Diyaliz hastalarında karaciğer biyopsisi yapma endikasyonu siroz araştırmak içindir
- Siroz varlığı böbrek transplantasyonu için yol açabileceği fatal komplikasyonlar yüzünden kontrendikedir
- Böyle durumlarda böbrek ve karaciğer transplantasyonu birlikte planlanmalıdır



Available online at
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



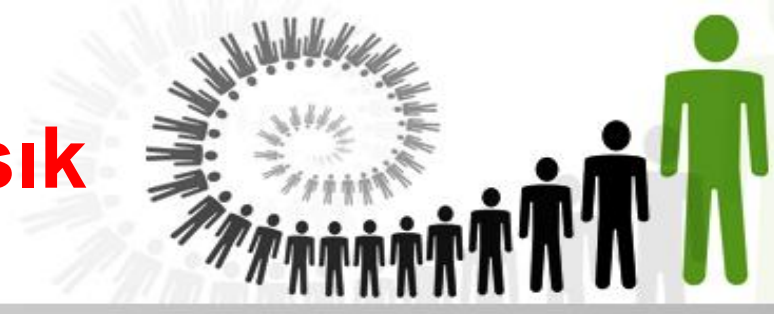
MINI REVIEW

Hepatitis C virus and kidney disease

Nassim Kamar^{a,b,c,*}, Laurent Alric^{c,d}, Jacques Izopet^{b,c,e}, Lionel Rostaing^{a,b,c}

- HCV diyaliz hastalarında HCV pozitif immün kompetan kişilere göre karaciğer histolojisinde daha az hasar meydana getiriyor gibi görünüyor
- Roth et. al. çalışmasında böbrek transplantasyonu adayı 207 HCV pozitif diyaliz hastasının %80'inde karaciğer biyopsisi Fibroz 0-1 saptanmış

Diyaliz hastalarında HCV daha sık



- 1992 yılından önceki transfüzyonlar ve kontamine alet vs. hemodiyalizde kullanılmasına bağlı olarak HCV diyaliz hastalarında % 2,6-% 22,9 en sık görülen etkindir
- Köse et. al. çalışmasında 41 kronik böbrek ve kronik HCV infeksiyonu olan hastaya ribavirinsiz pegile interferon alfa 2a 135µg/hafta sc başlanmıştır
- Bu çalışmada ribavirin diyaliz ile elimine olmaması vücutta birikerek doza bağlı hemolitik anemi yapması nedeni ile birlikte verilmemiştir

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

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



Table 1 Patient demographic and clinical characteristics

Characteristics	Number (<i>n</i> , % or mean) (<i>N</i> = 38)	SVR (+) (<i>N</i> = 19)	SVR (–) (<i>N</i> = 19)	<i>P</i> value
Mean age (years)	38.1 (23–65)	40.6 (23–65)	37.6 (27–46)	>0.05
Gender; male (<i>n</i>)	25 (65.8)	12 (63.2)	13 (68.4)	>0.05
Duration of hemodialysis (months)	127.3 (12–180)	115.0 (12–120)	139.6 (12–180)	>0.05
Duration of HCV infection (months)	90.1 (2–180)	84 (12–156)	96.2 (3–180)	>0.05
Patient numbers with normal ALT values (< 40 IU/L)	28	15	13	>0.05
ALT (IU/L) value	35.2 (4–159)	32.8 (4–159)	37.5 (11–92)	>0.05
Platelet count ^a (cell/μl)	179,131.6 (92,000–253,000)	173,473.7 (109,000–226,000)	184,789.5 (92,000–253,000)	>0.05
Mean of HCV-RNA (copy/ml)	8.1 × 10 ⁷ (1.3 × 10 ³ – 5.0 × 10 ⁸)	7.9 × 10 ⁷ (1.3 × 10 ³ – 5.0 × 10 ⁸)	8.3 × 10 ⁷ (7.6 × 10 ⁴ – 5.0 × 10 ⁸)	>0.05
HCV genotype 1	38 (100)	19 (100)	19 (100)	>0.05
The Knodell score	8.8 (3–16)	7.6 (3–12)	9.9 (4–16)	0.048

HCV hepatitis C virus, ALT alanine aminotransferase, SVR sustained virological response

^a Reference value
 150,000–450,000/μl

The Response to Pegylated Interferon Alpha 2a in Haemodialysis Patients with Hepatitis C Virus Infection

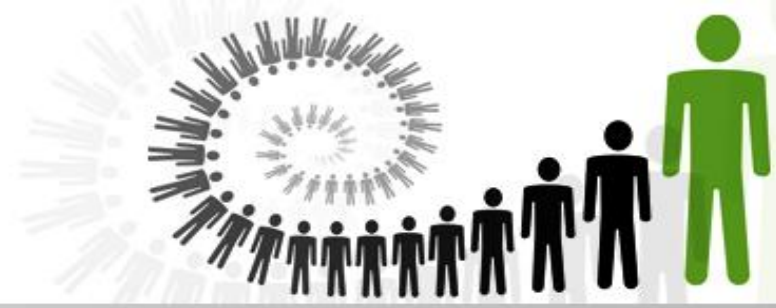
S. C. Akhan, B. Kalender, M. Ruzgar

Grup 1: 47 hastaya
pegile interferon
180µg/hafta
+1000mg/gün
ribavirin

Grup 2: 12
hemodiyaliz hastasına
135µg/hafta

	Mean values		
	Group I	Group II	p-Values
No. of patients	47	12	
Age (years)	46.6 ± 8.4	39.4 ± 6.4	0.383
Male/female	19/28	9/3	
<i>Baseline</i>			
HCV RNA (IU/ml)	3,109,919	1,171,527	0.169
At 3-month HCV RNA	227,799	857,190	0.004
At 6-month HCV RNA	302,953	21,520	0.274
At 12-month HCV RNA	24,644	273	0.213
At 6-month HCV RNA after treatment	379,827	702,341	0.109
Initial ALT (U/l)	64.3	52.2	0.102
At 6-month ALT	39.9	31.4	0.047
At 12-month ALT	34.4	37.1	0.39
Initial platelet (K/ul)	239,255	196,583	0.007
At 6-month platelet	178,808	152,125	0.65
At 12-month platelet	200,319	173,000	0.279

Kalıcı viral yanıt oranı



Pegile interferonun normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde 180µg/hafta ve son dönem böbrek fonksiyonu olan hastalarda 135µg/hafta şeklinde verilmesi adsorpsiyon ve dağılımı açısından fark yaratmıyor

Conclusion

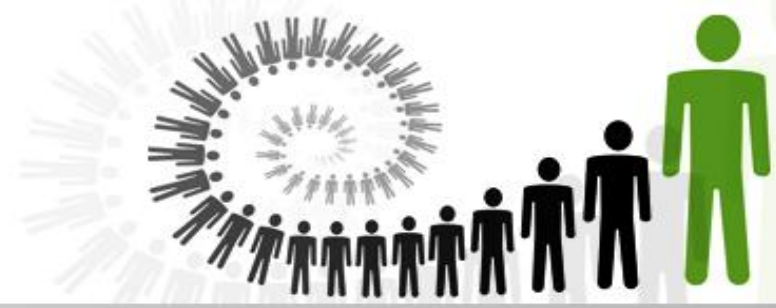
The aim of our study was to focus the efficacy of PEG-IFN alpha 2a in chronic hemodialysis patients with hepatitis C and to compare the therapy responses with other chronic hepatitis C patients. About 77% (39/47) of patients achieved an EVR in Group 1 and 58% (7/12) in Group 2 ($p = 0.004$). Regarding SVR, 29 (61.7%) patients in Group 1 and 6 patients (50%) in Group 2 had negative HCV RNA ($p = 0.109$). Treatment with regard to SVR did not differ between groups. However, platelet levels were significantly lower in the HD population indicating the need for closer follow-up during therapy.

Tedavi



- HCV'nin yol açtığı glomerülonefritin tedavisi semptomatik, antiviral ve immünosupresif kombine tedavi ile olabilmektedir
- Antiviral tedavide pegile interferon ve kısmen ribavirin etkinliği kanıtlanmışken, proteaz inhibitörlerinin eklenmesi ile telaprevirle tek tek vaka bildirimleri başlamıştır
- Bizim de tedavisi devam eden ancak telaprevir tedavisini sorunsuz ve HCV RNA negatif olarak bitirmiş nüks kronik hepatit C hastamız vardır

Telaprevir ve diyaliz



- Dumortier et. al.'nın “**Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: Is it feasible ?**” çalışmasında
- 4 HCV ile infekte hemodiyaliz hastasında üçlü tedavi (pegile interferon, düşük doz ribavirin ve telaprevir) verilmiş
- 4 hasta da birinci kür pegile interferon ve ribavirin tedavisine cevap vermemiş böbrek transplantasyon listesinde bekleyen hastalar
- Üçlü tedavi ile dört hastadan üçünde HCV RNA negatif hale gelmiş
- Tolerabilite açısından anemi dışında problem yaşanmamış

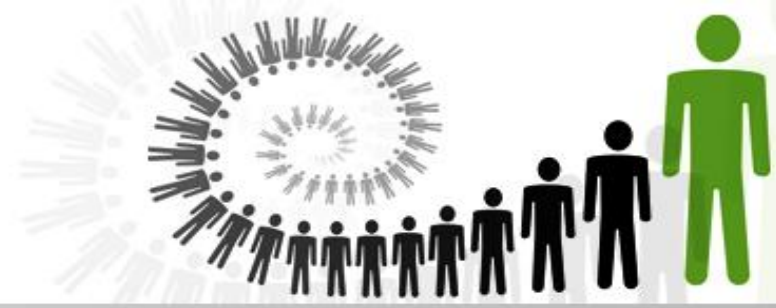
» *J Clin Virol* 2013;56(2):146-9

Diyaliz hastaları ve dozlar



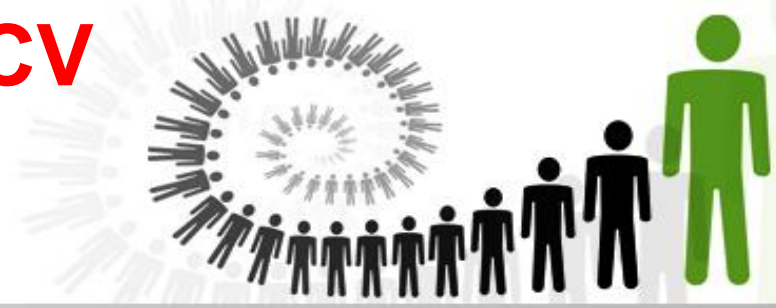
- Glomerüler filtrasyon hızı $15\text{mL/dak}/1,73\text{m}^2$ ise pegile interferon dozu ayarlanır $135\mu\text{g/hafta}$
- Ribavirin metabolitleri eritrosit ve eritroblastlarda biriktiği için hemolitik anemi alevlenmesi ile böbrek yetmezliğini alevlendirebilir
- Telaprevir için doz ayarlamasına gerek yok

Atılım



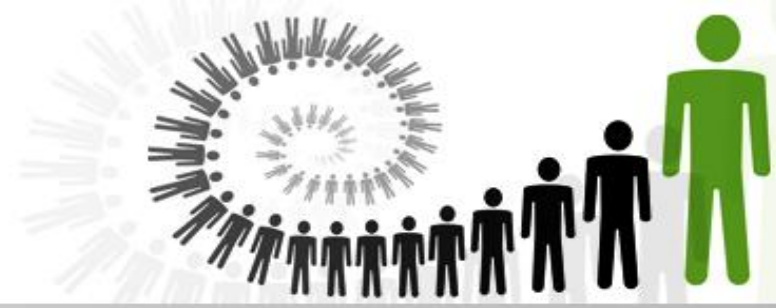
- Telaprevir ve Boseprevir karaciğerde metabolize olmaktadır
- Telaprevir sadece sitokrom P450 enzim sistemi ile boseprevir ise aldoketoredüktaz sistemi ve kısmen P450 ile metabolize olup feçesle atılır
- Her ikisi de CYP3A4 inhibitörü olup, CYP3A4 substratı olan ilaçlarla verilirken dikkat edilmelidir
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir
- Karaciğer yetmezliğinde ise
 - Boseprevir ağır ve orta yetmezliklerde kullanılabilir
 - Telaprevir ise hafif yetmezliklerde (Child-Turcotte-Pugh klas A skor 5 veya 6) kullanılabilir

Böbrek transplantasyonu ve HCV RNA



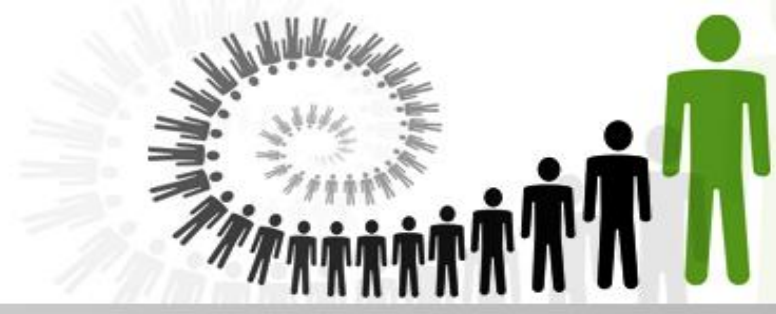
- Transplantasyon yapılmış hastaya interferon kontrendikedir
- **Böbrek transplantasyonuna hasta HCV RNA negatif halde verilmelidir**
- Kompense sirozu olan hastada tedavi ile kalıcı viral yanıt elde edilmişse; siroz tanısı transplantasyon için kontrendike kabul edilmez
- Diyaliz hastalarında %40 civarında kalıcı viral yanıt elde edilir
- Transplantasyondan sonra da relaps görülmez

Transplantlı hastada HCV

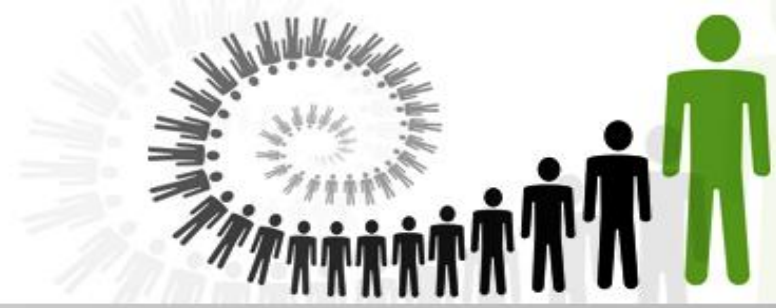


- Sağ kalım oranları anti HCV pozitif böbrek transplantlı hastalarda anti HCV negatif olanlara göre önemli ölçüde daha düşüktür
- Bu hastalardaki en önemli ölüm sebepleri infeksiyonlar, karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, transplantasyon sonrası diyabet ve kanser olmaktadır
- [Fabrizi F](#), et.al. Hepatitis C virus infection and post-transplant diabetes mellitus among renal transplant patients: a meta-analysis. [Int J Artif Organs](#). 2008;31(8):675-82.

Transplantlı hastada HCV





- Transplantasyon sonrası diyabet ortaya çıkması, HCV pozitif hastalarda sıkça rastlanılan ancak mekanizması tam aydınlanmamış bir konudur
- Hepatosit nekrozunu indükleyerek glikoz metabolizmasının bozduğu tahmin edilmektedir
- Siklosporin A yerine takrolimus kullanılan hastalarda daha sık olmaktadır



Millions of people have
HEPATITIS

MOST DON'T KNOW IT
Learn more. Talk to your doctor. Get tested.

 www.cdc.gov/hepatitis 

The central graphic is a vertical rectangular poster. At the top, it says "Millions of people have" in a light font, followed by "HEPATITIS" in large, bold, white capital letters. Below this is a collage of several human faces of diverse ethnicities and ages, rendered in a stylized, painterly manner with various colors like purple, blue, orange, and green. At the bottom of the poster, it says "MOST DON'T KNOW IT" in bold white capital letters, followed by the text "Learn more. Talk to your doctor. Get tested." in a smaller font. At the very bottom, there are three logos: the U.S. Department of Health and Human Services logo, the website address "www.cdc.gov/hepatitis", and the CDC logo.

