

Kronik Hepatit C ve Hemodiyaliz

Prof.Dr. Sıla Akhan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

HCV

- Virus replikasyon sırasında hücre nükleusuna uğramaz
- **HBV ve HIV'den farklı olarak tam eradikasyon bu sayede gerçekleşmektedir**

HCV Prevalansı

- Genel bir sağlık problemi olup, dünyada yaklaşık 170 milyon kişi infektidir
- Prevalansı normal popülasyona göre hemodiyaliz hastalarında daha yüksektir
 - İlk tanı aracı anti HCV pozitif bulunmasıdır
- Ancak anti HCV hem aktif olarak infekte olan hem de hastalıktan iyileşmiş kişilerde pozitif olacağı için ikisinin ayırımı kantitatif HCV RNA ölçümü ile gerçekleştirilmektedir

HCV infeksiyonu ve böbrek ilişkisi

- HCV 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 ilişki vardır
- O yüzden “Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)” rehberleri çok kesin bir ilişki saptanmamış olmakla beraber, HCV infeksiyonu olan kişilerde yıllık proteinüri, mikroskopik hematüri ve glomerüler filtrasyon hızı tahminin yapılmasını önermektedir

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
 - Böbrek transplantlı hastalarda interferonun immünstimülatör etkisinin akut rejeksiyon riskini artırabileceğinden dolayı kontrendikedir

Genotype Distribution of Hepatitis C virus in the Kocaeli City, Turkey

- 2004-2010 yıllarında
352 hasta
- %12 **1a** %3 **2a**
- %76 **1b** %1 **2b**
- %4 **1c** %1 **3a**
- %1 **1a/1b** %2 **4a**
- %1 **1b/1c** %0,2 **5a**

Genotype	HCV RNA (GMT - IU/ml)
1a	5 720 000
1b	5 200 000
1c	2 087 000
1a/1b	1 550 000
1b/1c	180 350
3a	2 672 000
4a	1 347 000

Hangi hasta tedavi edilecek ?

- Naif daha önce tedavi görmemiş hasta
- Pegile interferon + ribavirin ile başarısız
 - Telaprevir/boseprevir ile başarısız

Tedavi

İlaçlar
Doz ve süre
Yan etkiler

Cevapsızlık

Viral faktörler

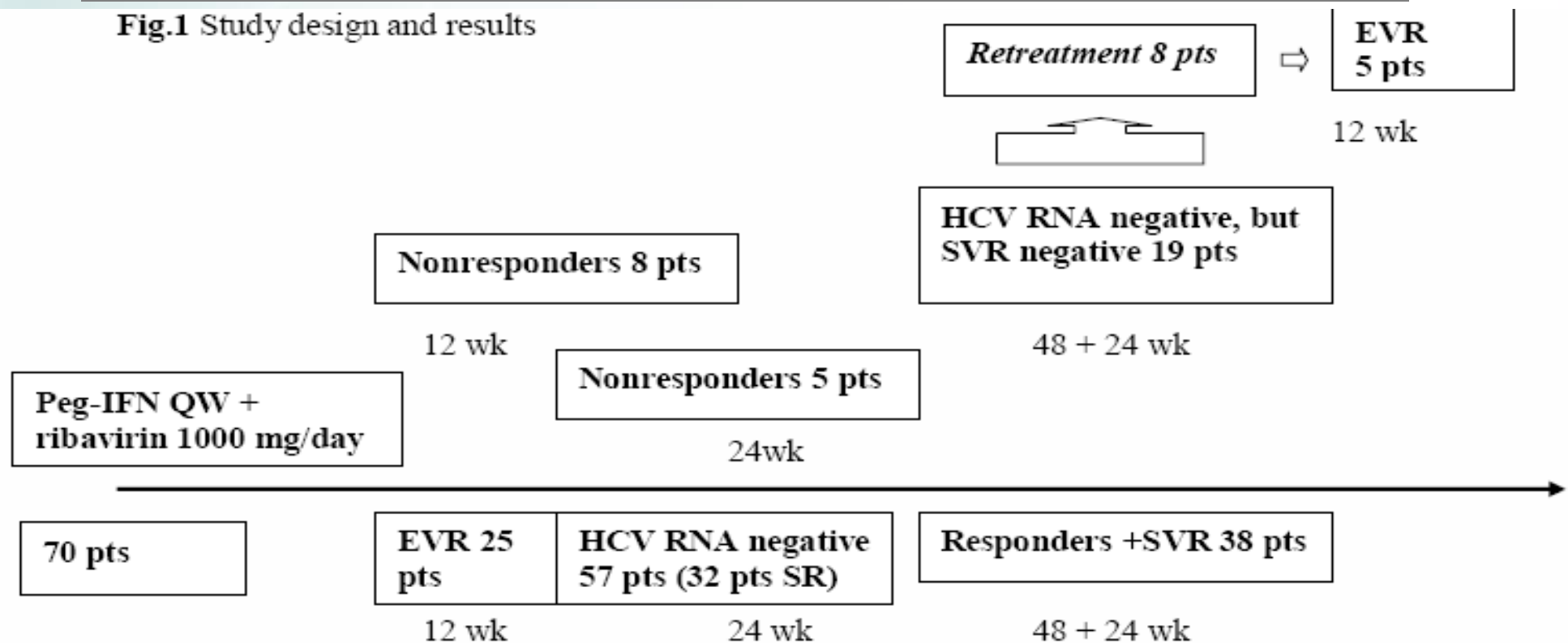
Viral yük
Genotip
Quacispecies

Konak faktörleri

İleri yaş
Erkek cinsiyet
İrk
Alkol
İnsülin direnci
Uyum
Siroz
Genetik*

ORIGINAL ARTICLE: The sustained virologic response of nonresponder hepatitis C virus patients with retreatment

Fig.1 Study design and results



EVR: early virologic response; SR: slow responders; SVR: sustained viral response

Genotip 1

Anti HCV pozitif



HCV RNA, genotip tayini



Karaciğer biyopsisi



Portal fibrozdan fazla → **Tedavi**



Fibroz yok, ya da sadece portal fibroz
Tedavi yok



2009 SUT

Pegile interferon α + ribavirin



12.Haftada HCV RNA



En az 2 log azalma



48 hafta tedavi



2 log azalma olmaması



Tedavi kesilir

1978-1979 yıllarında Doğu Almanya'da gebelikten sonra legal olarak verilen anti-D'lerden sonra yaşanan büyük genotip 1b HCV salgını

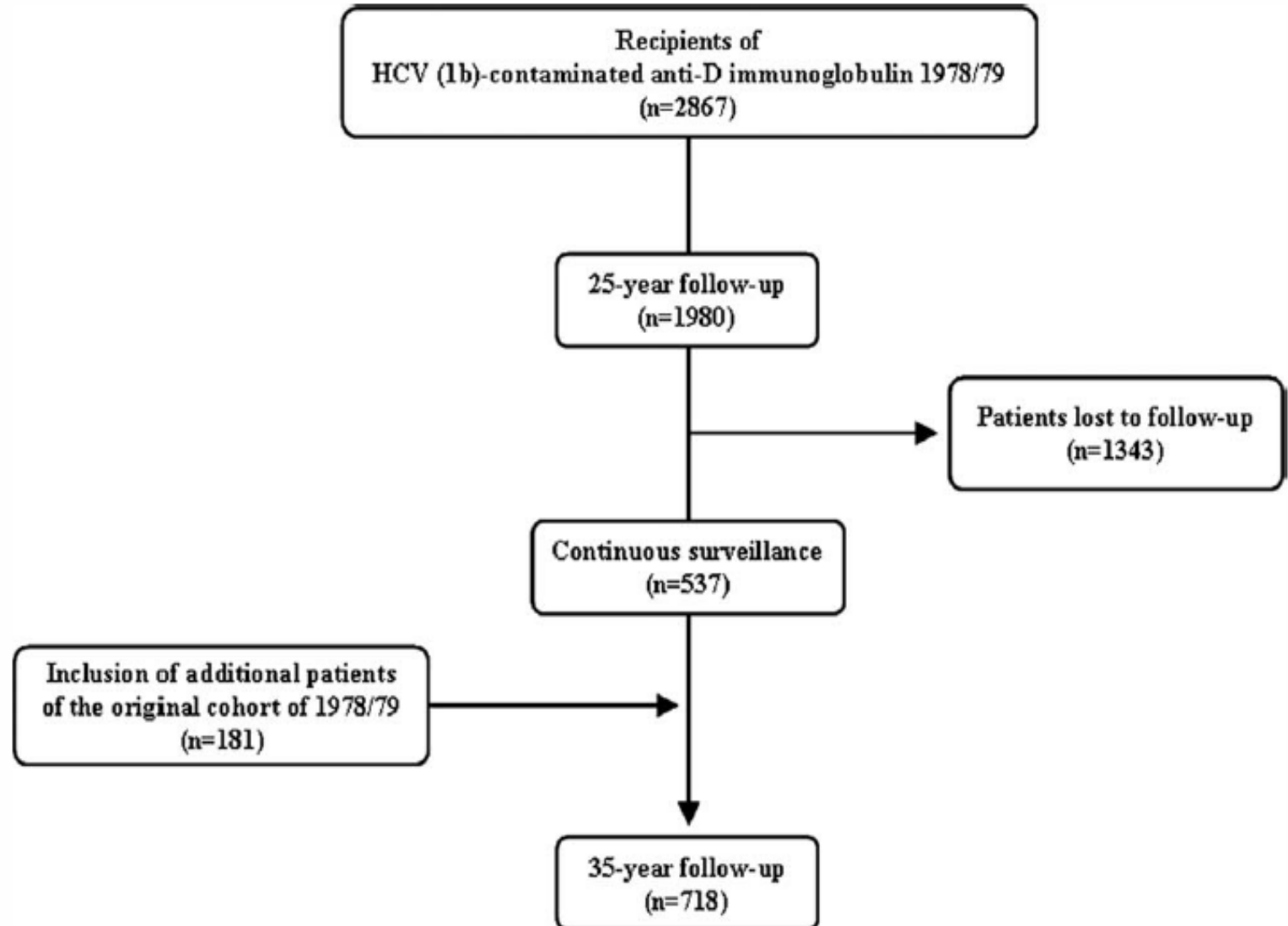


Fig. 1. Long-term follow-up of the German HCV (1b)-contaminated anti-D cohort.

Evaluation of Liver Disease Progression in the German Hepatitis C Virus (1b)-Contaminated Anti-D Cohort at 35 Years After Infection

HEPATOLOGY, Vol. 59, No. 1, 2014

WIESE ET AL. 55

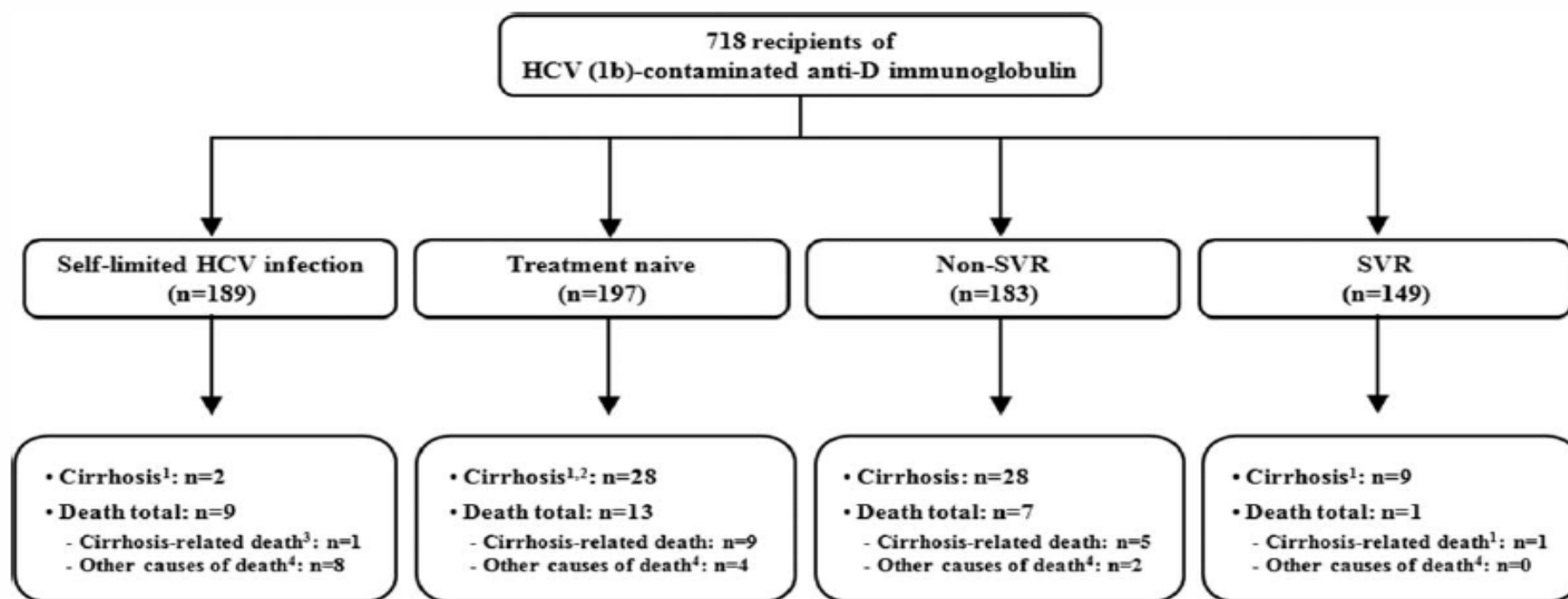


Fig. 4. Liver cirrhosis and death at 35 years after infection. ¹Including patients with alcoholic liver cirrhosis (n = 1 in the group of patients with self-limited HCV infection; n = 7 in the treatment-naïve group and n = 1 in the SVR group). ²Three patients underwent LT for decompensated liver cirrhosis. Three patients developed an HCC. ³Death was the result of complications of alcoholic liver cirrhosis. ⁴Other causes of death comprised cardiac failure, nonliver malignancy, apoplectic insult, and accident.

RNA negative patients. US signs suggesting liver cirrhosis were reported in 10.3% of treatment-naïve patients, 13.1% of non-SVR patients, and 5.4% of SVR patients. We noticed an increased proportion of patients exhibiting a body weight exceeding the normal range according to the actual WHO classification. In total, only 37% of the women exhibited a normal weight with a body mass index (BMI) $<25 \text{ kg/m}^2$, which was in sharp contrast to our previous reports at 20 years after infection with 90% normal-weight women. Approximately every fifth woman in our cohort was currently obese, sometimes of an extreme degree (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$).

Clinical Outcome at 35 Years After Infection. Clinical signs of liver cirrhosis were detected in 67 patients (9.3%) of the overall cohort (Fig. 2). Further subgroup analysis revealed the highest proportion of patients

with clinical signs of cirrhosis in the non-SVR group (15.3%) and treatment-naïve patients (14.2%). Only 6% of patients in the SVR group showed clinical signs of liver cirrhosis rates ($P = 0.021$; naïve versus SVR: $P = 0.021$; non-SVR versus SVR: $P = 0.008$). Comparison of clinical outcome at 20, 25, and 35 years after infection unravelled a slowly accelerating disease progression over the observation period (Supporting Fig. 1). Advanced fibrosis stages (F3) increased from 0% at 20 years to 1.5% at 25 years and 1.5% at 35 years after infection. The proportion of patients with clinical signs of liver cirrhosis increased from 0.4% at 20 years to 0.5% at 25 years and 7.8% at 35 years after infection ($P = 1.1 \times 10^{-35}$; 20 years after infection versus 25 years after infection: $P = 0.783$; 25 years after infection versus 35 years after infection:

35 yılda klinik olarak siroz bulguları 67 hastada (%9,3) saptanmış

Subgruplara bakıldığında en çok SVR elde edilemeyen %15,3 ve tedavi naif grupta %14,2 görülmüş

SVR grubunda ise %6;

Naif versus SVR $p=0,021$

SVR elde edilemeyen SVR elde edilen ile karşılaştırıldığında $p=0,008$

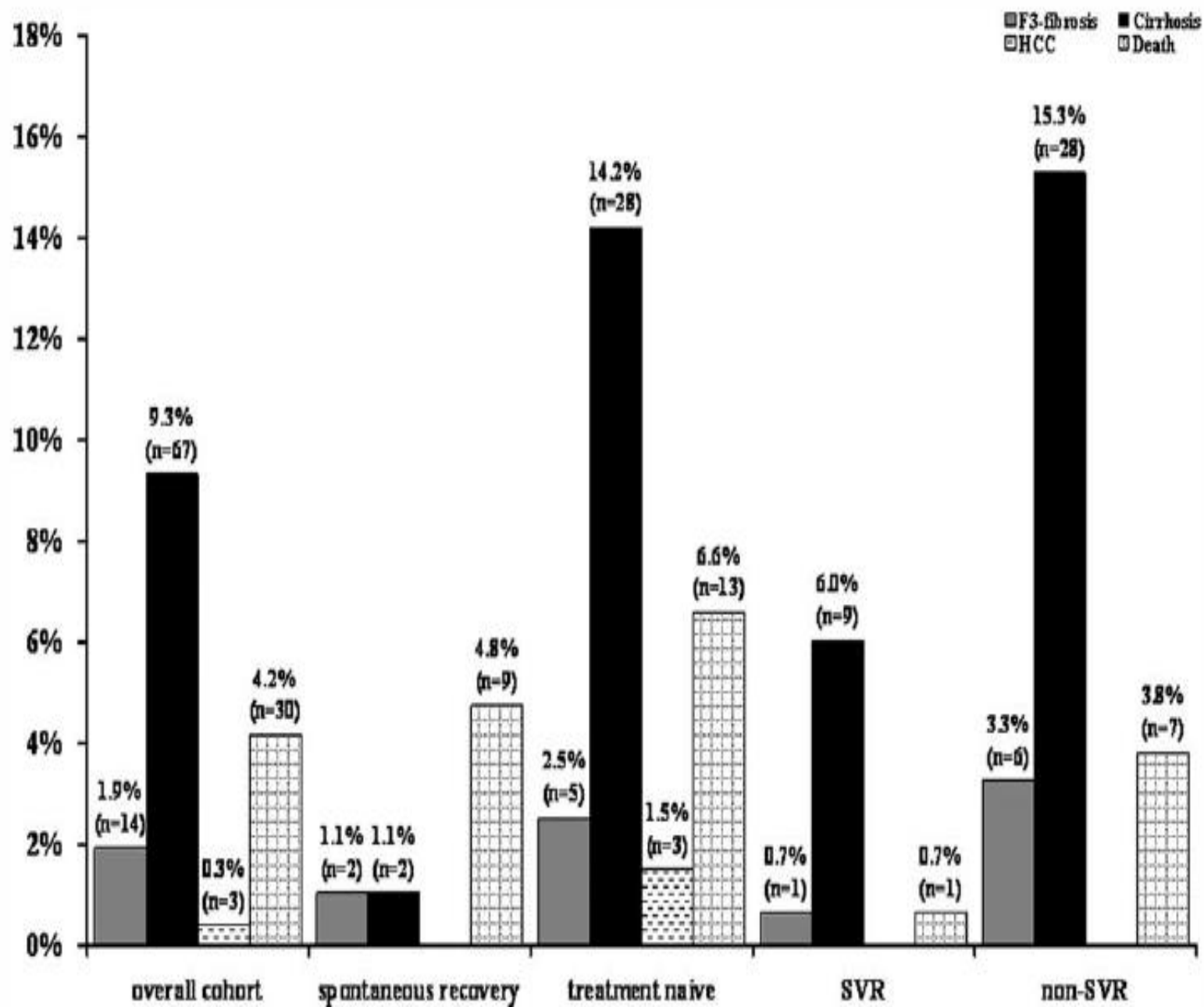
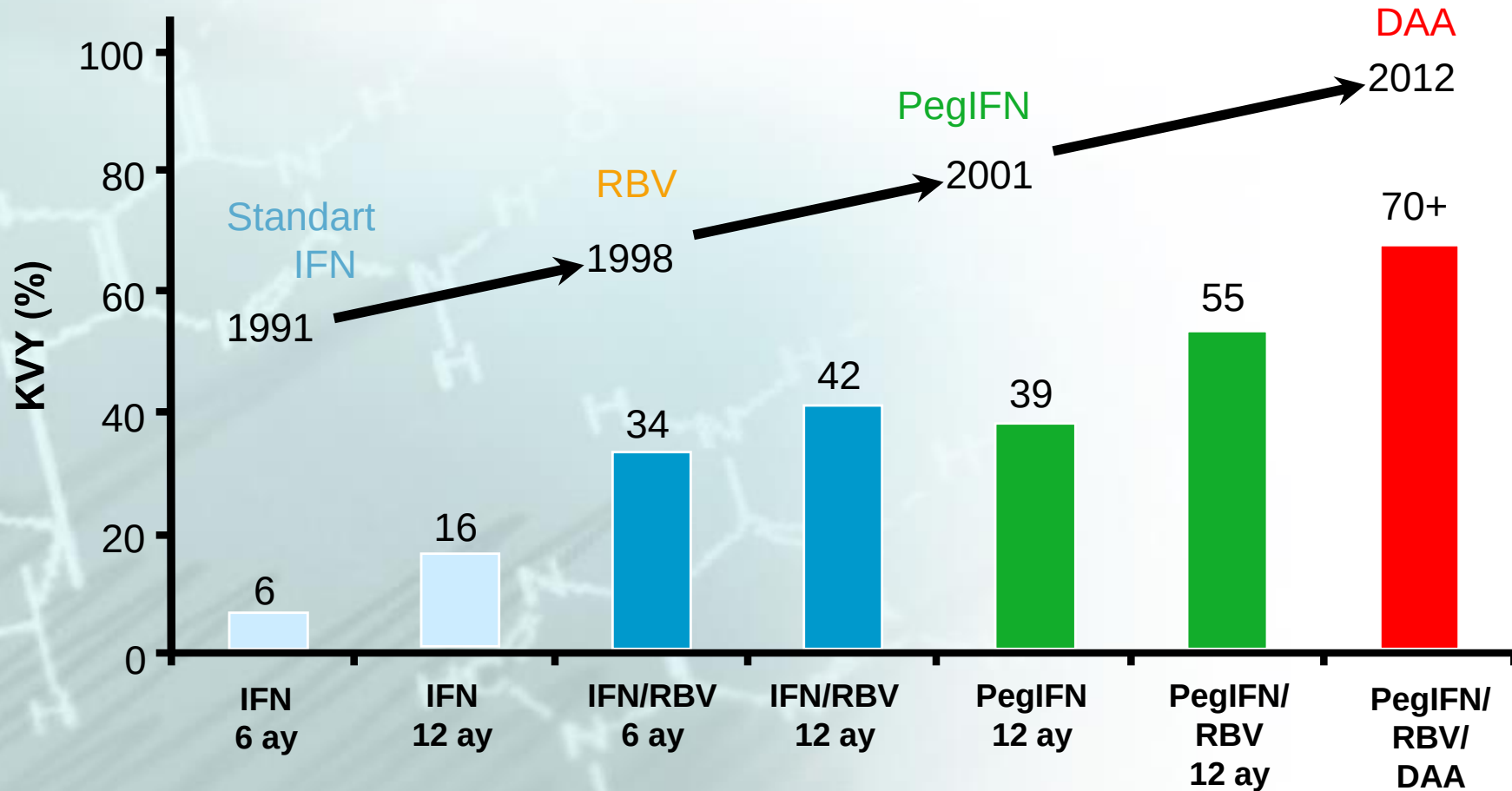
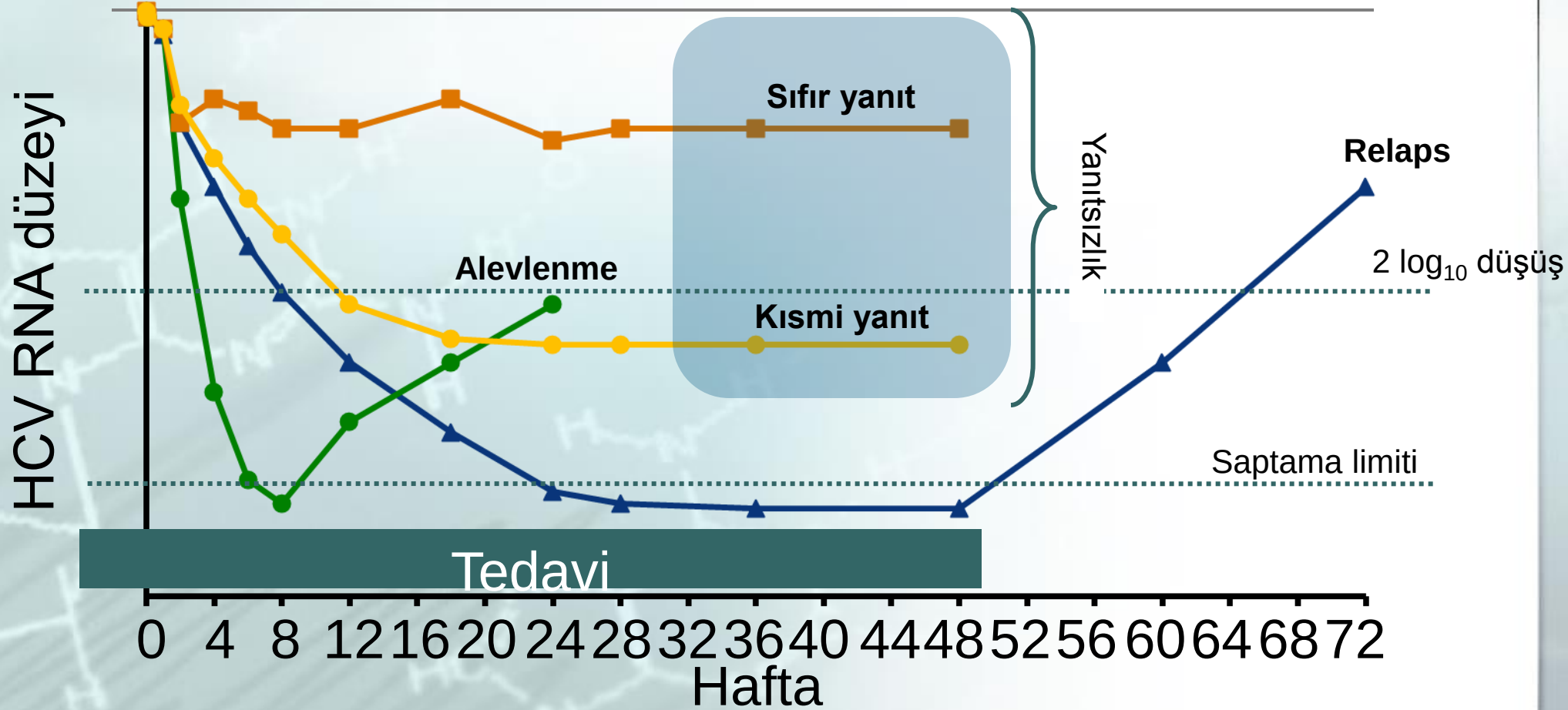


Fig. 2. Clinical outcome at 35 years after infection.

Yıllar içinde Hepatit C Tedavisi



Önceki Pegile İFN/RBV tedavisinde başarısızlık tanımları



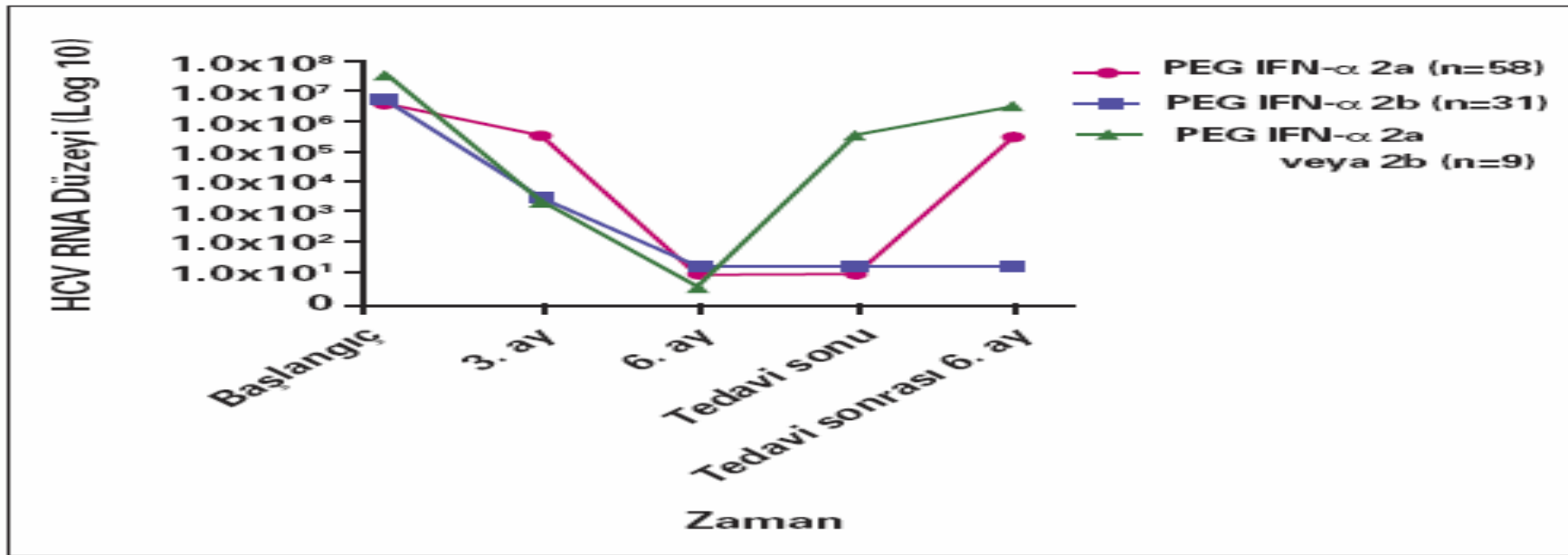
Kronik Hepatit C Hastalarının Beş Yıllık Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Treatment Results of Patients with Chronic Hepatitis C Followed for Five Years

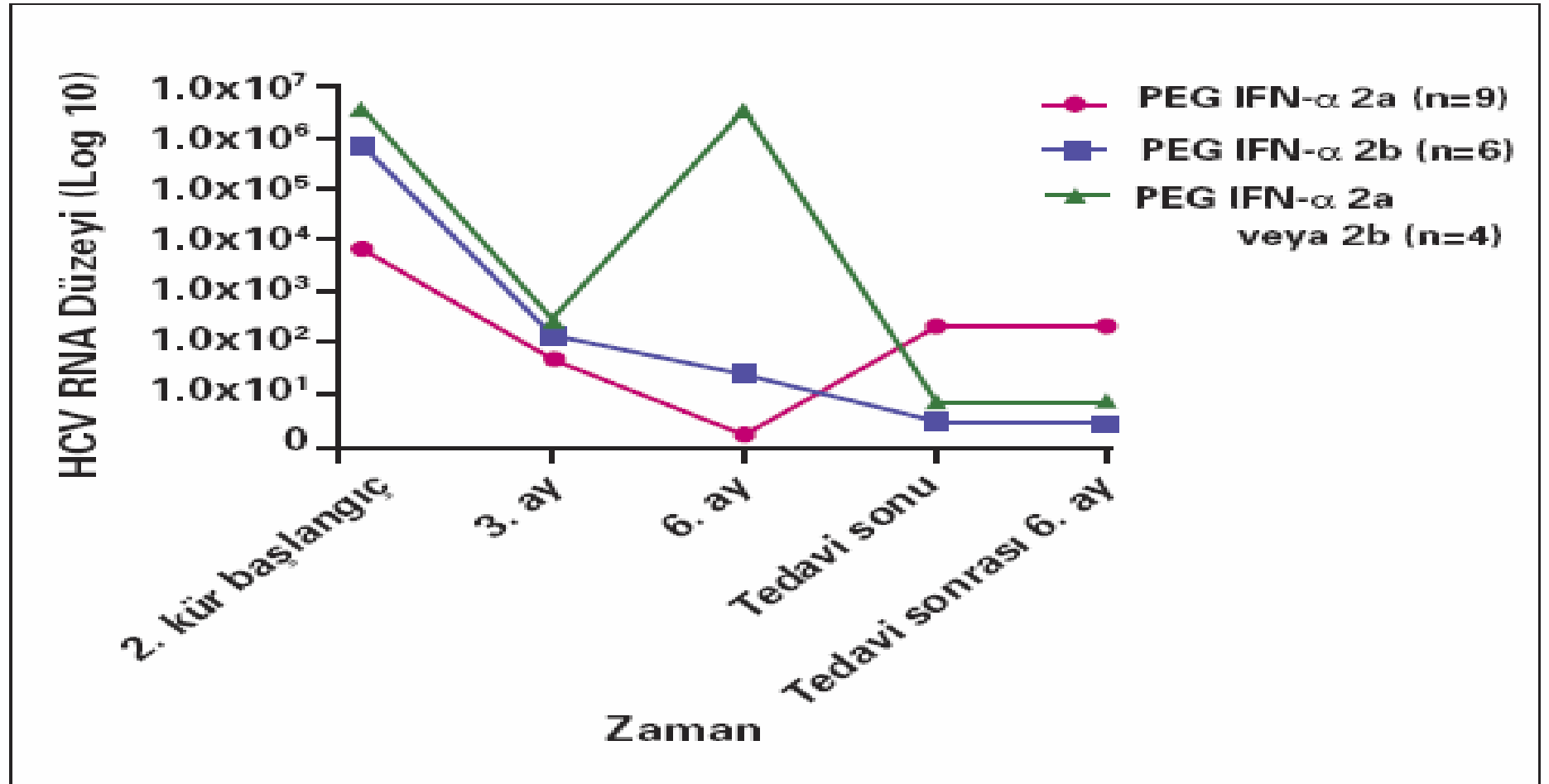
Sıla Akhan¹, Aynur Aynioğlu¹, Elif Sargın¹, Murat Sayan²

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

²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, PCR Ünitesi, Kocaeli, Türkiye



Şekil 1. Üç hasta grubunda elde edilen tedavi yanıtlarının HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması.



Şekil 2. Nüks eden olgularda ikinci kürle elde edilen tedavi yanıtlarının HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması.

Yeniler

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

-previr

NS5A inhibitörleri

-asvir

NS5B polimeraz inhibitörleri

-buvir

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

- **Telaprevir**
- **Boseprevir**
- Diğerleri
 - Danoprevir
 - Vaniprevir
 - **Asunaprevir**
 - MK-5172
 - **Simeprevir**
 - Faldaprevir

NS5B polimeraz inhibitörleri

- Nükleosid analogları
 - Sofasbuvir

Yüksek genetik bariyer
Bütün genotiplere etkili

- Non-nükleosid analogları
 - Tegobuvir
 - Filibuvir

Düşük genetik bariyer
Genotipe bağımlı

NS5A inhibitörleri

NS5A membranla ilişkili fosfoprotein olup,
virus yaşam siklusunda bulunur

Daklatasvir

Ledipasvir

Bütün genotiplere etkili , diğer DAA ile
sinerjistik

Konak hedefli tedaviler

Siklofilin inhibitörleri
Alisporivir (siklofilin A ile NS5A arasındaki
etkileşimi bozuyor)

Proteaz inhibitörleri

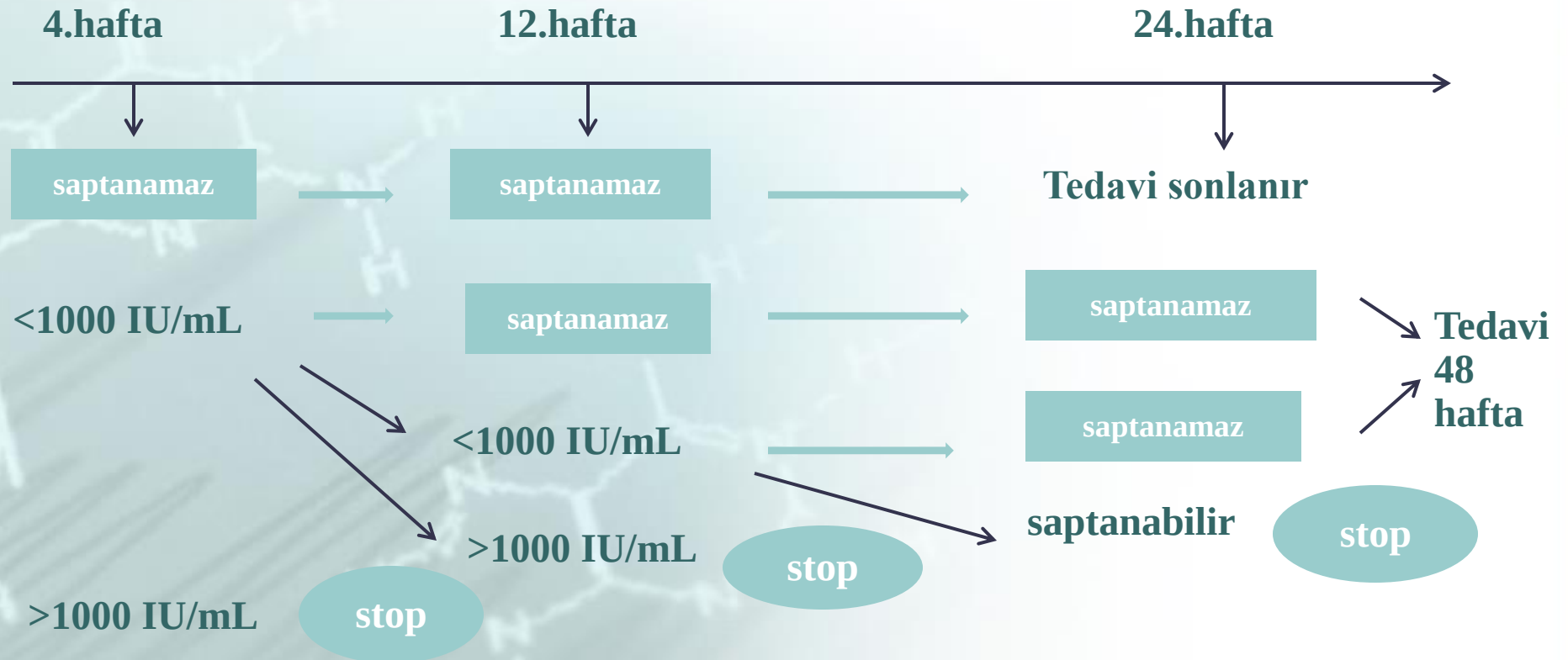
Telaprevir (Incivo, Incivek) ve boseprevir (Victrelis) FDA tarafından Mayıs 2011'de kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için pegile interferon ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere onay almıştır

Her ikisi de tek başlarına kullanılamaz



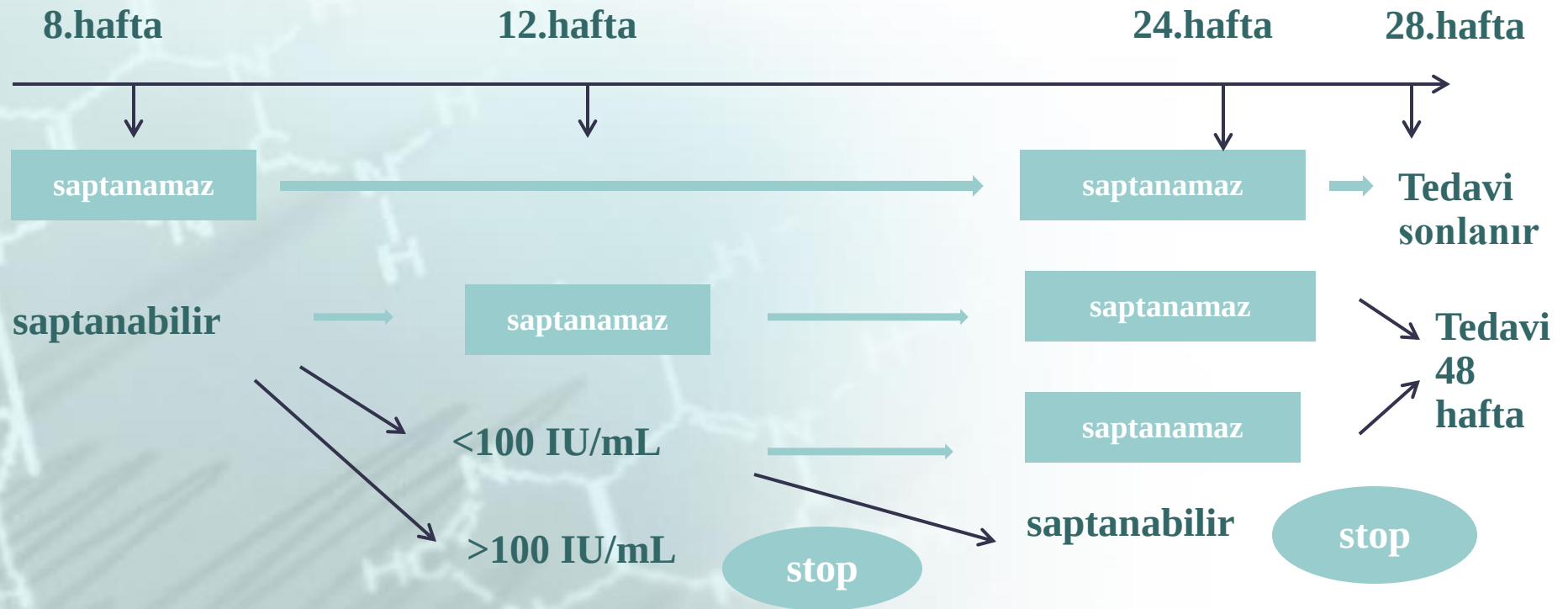
Telaprevir +pegile interferon+ribavirin

■ HCV RNA düzeyi



Boseprevir+pegile interferon+ribavirin

■ HCV RNA düzeyi



SUT

Kompanse sirozu olan genotip I hastalarda (karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlar) peginterferon + ribavirin + telaprevir tedavisi başlanabilir

SUT

Interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegile interferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16. haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12. haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

HCV infeksiyonu ve kronik böbrek hastalığı

- 49 yaşında kadın hasta
- 7 yıl önce kronik hepatit C tanısı almış
- Aynı zamanda hemodiyalize başlıyor
- Böbrek transplantasyonu için bekliyor
 - HCV genotip 1a
 - HCV RNA 212000 IU/mL
 - IL28B CT

HCV infeksiyonu ve kronik böbrek hastalığı

- 2011 yılında pegile interferon alfa 2a 135µg/hafta 48 hafta tedavi almış, ancak relaps olmuş
 - 2013 yılında başvurduğunda AST 9 U/L, ALT 8 U/L, albumin 4,64 g/dL, globulin 3,66 g/dL,
 - üre 88 mg/dL, BUN 41 mg/dL, kreatinin 6,43 mg/dL (MDRD 6,99mL/min/1.73 m²),
 - hemoglobin 13,7 g/dL; trombosit 339000/uL

HCV infeksiyonu ve kronik böbrek hastalığı

- Tedaviyi telaprevir 3x750mg + pegile interferon alfa 2a 135µg/hafta + ribavirin 200 mg/gün aşırı şeklinde başladık
- [Dumortier J](#), [Guillaud O](#), [Gagnieu MC](#), [Janbon B](#), [Juillard L](#), [Morelon E](#), [Leroy V](#). Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it feasible? [J Clin Virol](#). 2013; 56(2): 146-9.

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

Doz ayarlaması

- **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

HCV infeksiyonu ve kronik böbrek hastalığı

- Hematolojik veya psikiyatrik önemli bir yan etki gözlenmedi
- Hastadan neredeyse her hafta doz ayarlaması için hemogram alındı
 - Son hafta tedavi alamadı toplam 23 hafta
- Hastada birinci aydan itibaren HCVRNA negatifleşti ve 3. ve 6.ayda da negatif olarak saptandı

Hastada Kalıcı Viral Yanıt oluştu

- Biz 2013 yılında 27 hastaya üçlü tedavi başladık (telaprevir + pegile interferon 2a + ribavirin)
 - İlk üç ayı 22 hasta geçebildi
 - Kalıcı viral yanıt 10 hastada gelişti
- Hastaların da zor hasta grubu olduğunu unutmamak gerek (siroz ya da bir kez tedavi almış)

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

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

1992 yılından önceki transfüzyonlar ve kontamine alet vs. hemodiyalizde kullanılmasına bağlı olarak HCV en sık görülen % 2,6-% 22,9 etken

41 hastaya pegile interferon alfa 2a 135µg/hafta sc başlanmış

Ribavirinin diyaliz ile elimine olmaması vücutta birikerek doza bağı hemolitik anemi yapması nedeni ile birlikte verilmiyor

Ama yüksek doz eritopoetin ile düşük doz 100-200mg/gün ribavirin vererek tedavi yapan çalışmalar var

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
180 μ g/hafta
+1000mg/gün
ribavirin

Grup 2: 12
hemodiyaliz hastasına
135 μ g/hafta

Table 1

Patient details.

	Mean values		
	Group I	Group II	p-Values
No. of patients	47	12	
Age (years)	46.6 $\pm$ 8.4	39.4 $\pm$ 6.4	0.383
Male/female	19/28	9/3	
<i>Baseline</i>			
HCVRNA (IU/ml)	3,109,919	1,171,527	0.169
At 3-month HCVRNA	227,799	857,190	0.004
At 6-month HCVRNA	302,953	21,520	0.274
At 12-month HCVRNA	24,644	273	0.213
At 6-month HCVRNA 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.