

# KDIGO “Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit C Önleme, Tanı, Değerlendirme ve Tedavi - Klinik Uygulama Kılavuzu”

## *KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease*

Serhan V. Pişkinpaşa<sup>1</sup>, Mustafa Arıcı<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji Ünitesi, Ankara

<sup>2</sup> KDIGO Yürütme Kurulu Üyesi

### ÖZET

Hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonları, kronik böbrek hastalığının değişik evrelerinde hasta tedavisini etkileyen önemli bir morbidite faktörüdür. Kronik böbrek hastalarında HCV infeksiyonlarının tanı, değerlendirme ve takibi konusunda literatürde görüş birliği olduğunu söylemek mümkün değildir. Temel kuruluş amacı küresel düzeyde kullanılabilir kılavuzlar hazırlamak olan **KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcomes, Böbrek Hastalığı-Küresel Sonuçların İyileştirilmesi)** Vakfı, hazırladığı ilk kılavuzu bu konuya ayırmıştır. Bu yazıda KDIGO-HCV kılavuzunun temel özellikleri ele alınmış ve uygulanması konusunda ülkemiz koşulları da dikkate alınarak bir değerlendirme yapılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Kronik böbrek hastalığı, hepatit C, klinik uygulama kılavuzu

### ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection is an important comorbidity factor during several stages of chronic kidney disease. There is no consensus in the literature about the diagnosis, evaluation and treatment of HCV infection in chronic kidney disease. **KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcomes)**, whose major mission is to prepare global guidelines, has prepared its first guideline on this issue. In this commentary, the major clauses of KDIGO-HCV guideline is reviewed and has been compared with our national policies in order to get a better local use of the guideline.

**Keywords:** Chronic kidney disease, hepatitis C, clinical practice guideline

2008;17 (3) 89-91

### Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ülkemizde ve dünyada görülme sıklığı gittikçe artan, önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH'nın teşhis edildiği andan renal replasman tedavilerine kadarki sürede, hastalığa eşlik eden birçok sorun bulunur. Bu sorunlar içerisinde hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonunun özel bir önemi vardır. KBH'da görülme sıklığı genel popülasyona göre daha yüksek olan HCV, bir yandan böbrek hastalığına yol açan bir etken olarak ortaya çıkar

ken öte yandan değişik evrelerde hastaların tedavi planlarını etkileyen önemli bir problem oluşturmaktadır. KBH sırasında HCV infeksiyonu konusunda yeterli bilgi olduğunu veya klinik pratikte yol gösterici olarak kullanılabilir bir kılavuz olduğunu söylemek mümkün değildir. Bütün bu gerekçelerle, temel kuruluş amacı bütün dünyada kullanılabilir küresel kılavuzlar hazırlamak olan **KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcomes, Böbrek Hastalığı-Küresel Sonuçların İyileştirilmesi)** Vakfı, hazırladığı ilk kılavuzu HCV konusuna ayırmıştır. KDIGO tarafından hazırlanan “**Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit C Önleme, Tanı, Değerlendirme ve Tedavi - Klinik Uygulama Kılavuzu**”, üzerinde hâlâ görüş birliği olmayan KBH'da HCV tanı ve

**Yazışma adresi:** Dr. Serhan V. Pişkinpaşa

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi, Ankara

Tel: 0 (312) 305 17 10

Faks: 0 (312) 311 39 58

E-posta: svppasa@yahoo.com

tedavisi hususunda bilgi sağlamak ve karar vermeye yardımcı olmak amacıyla hazırlanmıştır. KDIGO-HCV kılavuzu, hazırlandığı tarihe kadar yayınlanmış olan bütün çalışmalarını değerlendirerek, bu hasta grubu ile ilgilenen tüm sağlık çalışanlarına temel önerilerde bulunmaktadır. Bu öneriler, var olan kanıtlara göre kuvvetli, orta veya zayıf olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma, kılavuzdaki bir önerinin ne oranda kanıta dayandığını ortaya koymaktadır. Ne yazık ki KBH'da HCV tanı ve tedavisinde yeterince kuvvetli kanıt olduğunu söylemek mümkün değildir.

Kılavuzların ülke koşullarına göre değerlendirilerek hasta bakımında standartları ve kaliteyi yükseltecek şekilde kullanılması oldukça önemlidir. Bu yazıda KDIGO-HCV kılavuzunun temel özellikleri ülkemiz koşulları açısından değerlendirilecektir. Kılavuzun İngilizce tam metnine <http://www.kdigo.org/clinical-practice-guidelines/kdigo-guideline-for-hep-c-in-ckd>, Türkçe özetine ise [http://www.kdigo.org/pdf/Hep%20C%20Executive%20Summary\\_Turkish\\_Final.pdf](http://www.kdigo.org/pdf/Hep%20C%20Executive%20Summary_Turkish_Final.pdf) adreslerinden ulaşılabilir.

### **KDIGO-HCV Kılavuzu**

Bir RNA virüsü olan HCV, dünyanın pek çok yerinde endemik olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre global prevalans %3 civarındadır, ancak bölgelere göre büyük farklılıklar gözlenmektedir (1). Kronik böbrek hastalığında kan transfüzyonu, nozokomiyal bulaş ve böbrek transplantasyonu ile HCV prevalansı daha da artmaktadır. Türkiye'de hemodiyaliz hastalarında son yıllarda HCV prevalansında azalma bildirilmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2004 kayıtlarına göre HCV prevalansı %19.4 olarak saptanmıştır (2). Türkiye'de yapılan tüm çalışmalar dikkate alındığında, hemodiyaliz hastalarında %4.7-49 arasında HCV seroprevalansı bildirilmektedir (3-7). KDIGO-HCV kılavuzunda, yaşam süresini kısaltması nedeniyle, başta hemodiyaliz ve transplantasyon adayları olmak üzere, tüm kronik böbrek hastalarının HCV yönünden araştırılması önerilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında tanı için, HCV prevalansının yüksek olduğu yerlerde NAT (nükleik asit testi [virüs yükü]), düşük olduğu yerlerde ise EIA (enzyme immunassay [anti-HCV]) ile değerlendirme önerilmektedir. HCV negatif hastaların her 6-12 ayda bir EIA ile tekrar değerlendirilmesi, açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan tüm hastaların ise NAT ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Bir hemodiyaliz ünitesinde ortaya çıkan yeni HCV enfeksiyonunun nozokomiyal olduğundan şüphelenilmesi durumunda, temas ihtimali olan tüm hastaların NAT ile değerlendirilmeleri önerilmektedir. NAT referans test olarak kabul edilmektedir; ancak maliyeti nedeniyle belirtilen alanlar dışında kul-

lanımı önerilmemektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı'nca 18.8.2007 tarihinde yayınlanan yönetmelikte, diyalize ilk defa başlayacak hastalarda, son 1 ay içerisinde bakılmamışsa HCV için test yapılması önerilmektedir (8). Yönetmelikte hemodiyaliz hastalarının takibinde HCV (-) olan hastalarda testin 3 ayda bir kez, HCV (+) hastalarda ise yılda bir kez tekrarlanacağı belirtilmektedir. Periton diyalizi hastalarında bu testin yılda bir kez yapılması önerilmektedir. Yönetmelik, testin istenme süreleri açısından KDIGO-HCV kılavuzu ile benzerlik göstermekte, hatta hemodiyaliz hastalarında test sıklığını 3 ay gibi kısa bir sürede tutmaktadır. Evrensel hijyen önlemlerine dikkat edildiğinde 3 ayda bir test yapılmasının ne denli gerekli olduğu kuşkuludur. Ancak ülkemizde HCV enfeksiyonunun hâlâ yüksek prevalans taşıyor olması açısından bu öneri makul kabul edilebilir. Bunun yanında ülkemizde hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda hepatit C prevalansının %4.7-49 arasında bildirildiği göz önüne alınacak olursa, virüs tespiti için ilk basamakta NAT ile değerlendirmenin daha uygun olacağı düşünülebilir. Böyle bir yaklaşım, hem gereksiz EIA-NAT test ikilisi ihtiyacını ortadan kaldırır, hem de EIA testinde elde edilen yanlış negatif sonuçları engellemiş olur.

Mevcut yayın ve bilgiler, kronik böbrek hastalarında HCV tedavisi için kuvvetli kanıt oluşturacak düzeyde değildir. Bu nedenle KDIGO-HCV kılavuzunda yer alan tedavi önerilerinin çoğu zayıftır. Kılavuzda HCV enfeksiyonu olan tüm hastaların antiviral tedavi açısından değerlendirilmesi gerektiği ancak antiviral tedavi kararının hastanın yaşam beklentisi, transplantasyon adayı olma ihtimali, eşlik eden diğer sorunları ve tedavinin olası yarar ve zararları göz önüne alınarak verilmesi önerilmektedir. HCV (+) Evre 1 ve 2 KBH'da yaşam beklentisinin HCV (+) olan genel popülasyona benzer olması nedeniyle pegile interferon (IFN) + ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Evre 3 ve 4 HCV (+) KBH'da pegile IFN ve ribavirin klirensinin bozulmuş olması nedeniyle ilaç dozlarının ayarlanmasından sonra kombinasyon tedavisine başlanması, ancak glomerüler filtrasyon hızının <50 ml/dk olması durumunda ribavirin kullanılmaması, kullanılacaksa da çok düşük dozlarda ve çok yakın takip ile verilmesi önerilmektedir. Diyalize girmeyen Evre 5 HCV (+) KBH'da ribavirin kullanılmaması, pegile IFN ile monoterapi uygulanması önerilmektedir. Diyalize giren HCV (+) Evre 5 KBH'da ise kombinasyon tedavisini araştırırken oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunması ve bu çalışmaların kanıt kalitesinin oldukça düşük düzeyde olması nedeniyle kombinasyon tedavisi yerine standart IFN monoterapisi önerilmektedir. Yine de ribavirin kullanılması düşünülüyorsa oldukça düşük düzeylerde (maksimum 200 mg/gün)

kullanılması, haftalık hemoglobin takibi ve maksimal eritropoietin desteğinin sağlanması önerilmektedir. Diyalize girmekte olan hastalarda pegile IFN kullanımı, virolojik yanıtta fark olmaması ve toleransın benzer olması nedeniyle önerilmemektedir. Kılavuzda HCV (+) transplantasyon adaylarında -transplantasyon sonrası IFN tedavisiyle graft kaybı riski mevcut olduğundan- transplantasyon öncesi karaciğer biyopsisi yapılması ve düşük düzeyde histolojik bulgular olsa bile virolojik yanıt elde edilmesi amacıyla nakil öncesi dönemde standart IFN ile tedavi önerilmektedir.

Kılavuzda HCV (+) renal transplantasyon hastalarında IFN ya da IFN + ribavirin kombinasyon tedavileriyle graft kaybı riskinin çok yüksek olması nedeniyle tedavinin, yararları interferona bağlı allograft rejeksiyonu riskinden açıkça daha fazlaysa (örneğin fibroze neden olan kolestatik hepatit, yaşamı tehdit eden vaskülit) düşünülmesi önerilmektedir. Antiviral tedavide standart IFN monoterapisinin tercih edilmesi ve hastaların ayrıntılı biçimde bilgilendirildikten sonra tedaviye başlanması önerilmektedir.

HCV enfeksiyonu, transplantasyon yapılmış HCV hastalarının yaşam süresinin olmayanlara göre daha uzun olmasından dolayı, nakil için bir kontraindikasyon değildir. Kılavuzda HCV (+) hastaların nakil öncesi karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmesi gerektiği, biyopside siroz saptanan ancak klinik olarak kompanze olan hastalar için transplantasyonun hepatik yetmezlik, enfeksiyon riskleri nedeniyle tartışmalı olduğu, bu nedenle bu hastalarda nakilin sadece araştırma kapsamında düşünülmesi gerektiği belirtilirken; dekompanze hastalar için renal transplantasyon tek başına önerilmemektedir. Nakil bekleme listesindeki hastaların HCV yönünden araştırılması, HCV saptananların tam değerlendirme süresince bekletilmeye alınması önerilmektedir. Kılavuzda böbrek vericilerinin hem EIA hem de NAT ile değerlendirilmesi, HCV ile enfekte böbrek vericilerinin sadece NAT pozitif alıcılara nakledilmesi önerilmektedir.

Tüm HCV enfeksiyonlu kronik böbrek hastalarının virüse bağlı komplikasyonlar (siroz, hepatosellüler karsinom) açısından takip edilmesi gerekmektedir. Kılavuzda antiviral tedavi alanların 6 ayda bir; tedavi almayan sirotik hastaların 6 ayda bir, sirotik olmayanların ise yılda bir defa takip edilmesi önerilmektedir.

Kılavuzda, hemodiyaliz ünitelerinde, HCV de dahil olmak üzere kandan kaynaklanan bütün patojenlerin bulaşını önlemeye yönelik sıkı enfeksiyon kontrol işlemlerinin uygulanması önerilmektedir. Enfeksiyon kontrol işlemlerinin, doğrudan ya da kontamine olmuş cihaz veya yüzeyler aracılığıyla kan veya kan ile kontamine sıvıların hastalar arasında transferini etkin biçimde önleyecek hijyenik önlemleri içermesi gerektiği belirtilmekte-

dir. Sıkı enfeksiyon kontrol işlemlerine alternatif olarak ayrı cihaz kullanımı ya da hasta izolasyonu KDIGO-HCV kılavuzunda önerilmemektedir. Ancak ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığınca hazırlanan Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmelik kapsamında HCV (+) hastalar için ayrı cihazlar kullanılması zorunluluğu bulunmaktadır. Ülkemizde HCV prevalansının yüksekliği dikkate alındığında bu yaklaşımın faydalı olabileceği düşünülebilir. Ancak bu yöntem hiçbir zaman evrensel hijyen önlemlerinin etkin kullanılmasının önüne geçmemelidir.

## Sonuç

KDIGO tarafından yayımlanan "Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit C Önleme, Tanı, Değerlendirme ve Tedavi - Klinik Uygulama Kılavuzu" tüm dünyada olduğu kadar ülkemizde de önemli bir açığı kapatacak gibi gözükmeyle beraber, kılavuzun sadece bilgi sağlayıcı, yayımlandığı tarihe kadar olan çalışmalara dayanarak çeşitli güçlerde önerilerde bulunduğu unutulmamalıdır. Bazı önerilerin ülkemiz koşulları ile çeliştiği dikkat çekmektedir. Bu açıdan, bu önerileri kuvvetlendirebilecek ve/veya değiştirebilecek, bilimsel kanıt oluşturabilecek ülke verilerinin toplanmasına çalışılmalıdır. Bu veriler oluşuncaya kadar yapılması gereken ise, var olan yönetmelik hükümlerine ve eldeki kılavuza uygun şekilde hasta bakımını sürdürmektir. Bu kılavuz da dahil olmak üzere bütün kılavuzlar, ancak günlük pratiğe uyarlanıp kullanılabilirlerse hasta bakım standartlarının ve kalitesinin yükselmesine katkıda bulunacaklardır.

## Kaynaklar

1. Hepatitis C. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey. Registry, 2004. [http://www.tsn.org.tr/documents/registry/Registry\\_2004\\_Eng.pdf](http://www.tsn.org.tr/documents/registry/Registry_2004_Eng.pdf)
3. Yakaryılmaz F, Gurbuz OA, Gulter S, et al. Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28(8):729-735.
4. Bahçebaşı ZB, Alçelik A, Korkmaz U, Öztürk E. Hepatitis C virus seroprevalence in the hemodialysis unit of our hospital and prevention of transmission. *Mikrobiyol Bul.* 2004; 38(4):489-490.
5. Olut AI, Ozsakarya F, Dilek M. Seroprevalence of hepatitis C virus infection and evaluation of serum aminotransferase levels among haemodialysis patients in Izmir, Turkey. *J Int Med Res.* 2005;33(6):641-646.
6. Harmankaya O, Cetin B, Obek A, Seber E. Low prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis units: Effect of isolation? *Ren Fail.* 2002;24(5):639-644.
7. Akpolat T, Arik N, Günaydin M, et al. Prevalence of anti-HCV among haemodialysis patients in Turkey: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(4):479-480.
8. Diyaliz Merkezleri Hakkında Yönetmelik. <http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAC8287D72AD903BE6184B38089B8DF0F>.