

## Rapport Activités du Collège – 2017 - Deel 2

### Résultats de l'étude avec les centres de traitement de l'insuffisance rénale chronique et les Registres néphrologiques belges (NBVN et GNFB) concernant la séropositivité HCV (virus de l'hépatite C) des patients dialysés et greffés prévalents dans notre pays

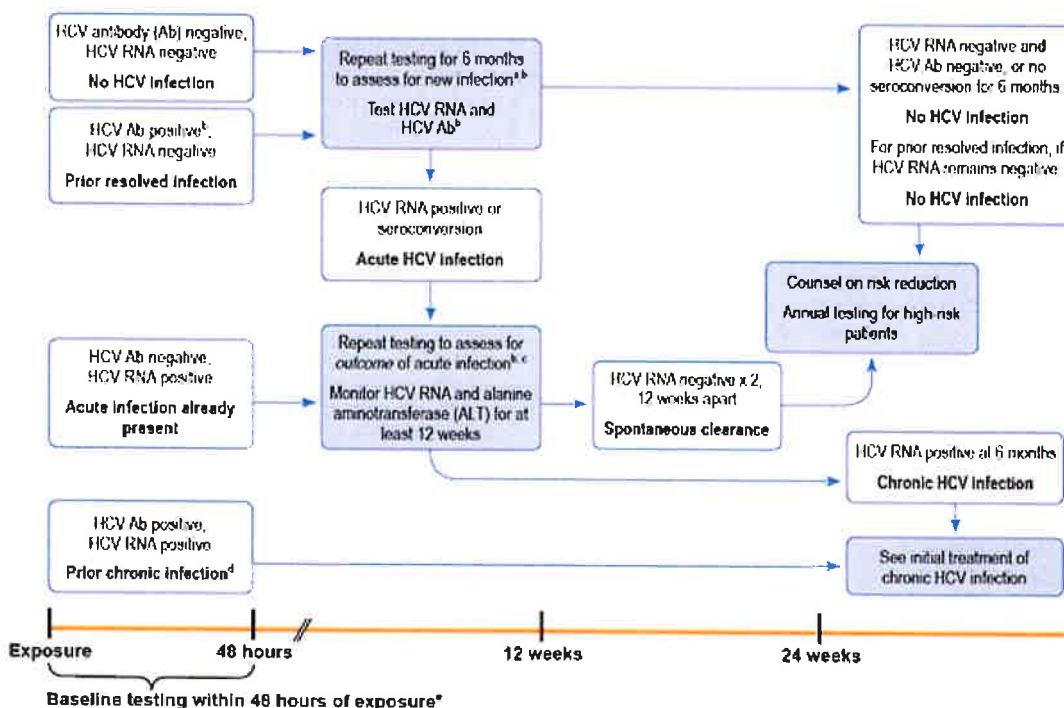
#### 1. Inleiding

De behandeling van Hepatitis C kende recent een forse positieve omwenteling omwille van de beschikbaarheid van direct werkende orale antivirale middelen (DAA).

De aanwezigheid van HCV-antistoffen betekent dat, mits uitsluiting van een fout-positieve test, er ooit een infectie met Hepatitis C heeft plaatsgevonden, maar niet noodzakelijk symptomatisch. Om onderscheid te maken tussen de patiënten die het hepatitis C geklaard hebben en zij die het hepatitis C-virus in zich hebben na een infectie (persisterende viremie) en dus een chronisch drager ie. besmettelijk zijn, wordt een specifieke test op bloed gebruikt die het genetisch materiaal van het virus detecteert – HCV RNA PCR test. Als deze HCV RNA PCR test negatief is, is patiënt niet meer besmettelijk.

Een algoritme is beschikbaar bij de detectie van een positieve test op anti-HCV-antistoffen. Te onthouden is dat bij een acute HCV-infectie tot 20% spontaan kan genezen.

Figure. Testing Algorithm for Discrete Recognized Hepatitis C Virus (HCV) Exposure<sup>a</sup>



De DAA medicaties inhiberen specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus:

- Protease-inhibitoren ("previr"): glecaprevir, grazoprevir, paritaprevir, simeprevir;
- NS5A-inhibitoren ("asvir"): daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir, velpatasvir;
- Polymerase-inhibitoren ("buvir") : dasabuvir, sofosbuvir.

Ze worden in associatie onderling of in associatie met andere antivirale middelen zoals ribavirine gegeven te worden.

De studies met DAA tonen na een behandelingsduur van 3 tot 6 maanden in het algemeen een zeer hoge en blijvende eradicationgraad (> 90%), en dit met toediening langs orale weg, vaak zonder gebruik van interferonen of ribavirine, en een laag risico van ongewenste effecten (vooral moeheid, slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen) en van interacties.

Deze medicaties zijn inzetbaar bij diverse genotypes en subtypes, ongeacht de graad van leverfibrose, baseline virale replicatie en vroegere behandelingen.

Echter er blijven nog onzekerheden in verband met hun effect op de complicaties van hepatitis C en met hun veiligheid op lange termijn, alsook de zeer hoge kostprijs [€50000 à 100000 voor een behandeling] blijven belangrijke hinderpalen.

#### **Antivirale geneesmiddelen tegen het hepatitis C-virus – per 1 januari 2017**

##### **Risicofactoren die tot terugbetaling kunnen leiden (onafhankelijk van het stadium leverfibrose)\***

- Orgaantransplantatie (op de wachtlijst of post-transplantatie)
- Hematopoietische stamceltransplantatie of beenmergtransplantatie (op de wachtlijst of post-transplantatie)
- Significante extrahepatische ziekte te wijten aan het hepatitis C-virus: diffuus grootcellig B-cel lymfoom, of, een immuungemedieerde vasculitis en gemengde cryoglobulinemie die tot een renale aantasting leiden
- Co-infectie hepatitis C en hepatitis B
- Co-infectie hepatitis C en HIV
- Dialysepatiënt
- Hemofiliepatiënt of patiënt met een andere stollingsstoornis
- Patiënt met een hemoglobinoopathie
- Zwangere patiënte

*\* Voor zover de indicatie, de diagnosestelling, de behandeling en het voorschrift conform zijn aan de laatste internationale aanbevelingen.*

De DAA medicaties zijn attest plichtig (CIVARS). Vanaf 1 januari 2017 zijn de terugbetalingscriteria versoepeld in België [Tabel].

- beschikbaar voor alle genotypes [ 1 tot en met 7 ] – zoals vermeld op de bijsluiter van het desbetreffende DAA
- beschikbaar voor diverse graden van leverfibrose (METAVIR – score : F4, F3 en ook F2 )

**Collège de médecins pour le centre de traitement de l'insuffisance rénale chronique  
 College van geneesheren voor het behandelcentrum van chronische nierinsufficiëntie**

- beschikbaar voor diverse patiëntengroepen met risicofactoren, ongeacht het stadium van leverfibrose. In deze categorie behoren ook
  - de chronische dialyse patiënten (HD of PD);
  - patiënten die met een nier getransplanteerd zijn; en
  - patiënten die wachten op een orgaantransplantatie (registratie op ET-wachlijst).

In deze 'risico'-categorie wordt er wel benadrukt dat de indicatie, de diagnosestelling, de behandeling en het voorschrift conform moeten zijn aan de laatste internationale aanbevelingen.

Gebruik van DAA bij dialyse patiënten

De keuze van DAA is gebaseerd op het genotype (en subtype), virale concentratie, gelijktijdig in te nemen medicatie en co-morbiditeiten.

De beschikbare trials (C-Surfer, Expedition-4, enz.) zijn consistent: > 95% sustained viral response (ie. tot 1 jaar na stop medicatie inname).

*Noot: Sofosbuvir mag, omwille van de renale eliminatie, niet gebruikt bij chronisch nierfalen (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) of bij dialyse patiënten. HCV-Target studie suggereert de mogelijkheid om Sofosbuvir te gebruiken, zonder verlies van HCV eradicatie efficiëntie, maar met een grote kans op anemie, en nierfunctieverlies.*

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:			
Patients With CKD Stage <sup>a</sup> 4 or 5 (eGFR <30 mL/min or End-Stage Renal Disease)			
RECOMMENDED	GENOTYPE	DURATION	RATING
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg)	1a, 1b, 4	12 weeks	I, B
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) <sup>b</sup>	1, 2, 3, 4, 5, 6	8 to 16 weeks <sup>c</sup>	I, B <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Chronic kidney disease (CKD) stages: 4 = severe CKD (eGFR 15-29 mL/min); 5 = end-stage CKD (eGFR <15 mL/min)  
<sup>b</sup> This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information.  
<sup>c</sup> Patients in this group should be treated as would patients without CKD. Duration of glecaprevir/pibrentasvir should be based on presence of cirrhosis and prior treatment experience. As such, strength of rating may be lower for certain subgroups.

Gebruik van DAA bij niertransplantatie patiënten

De keuze van DAA moet rekening houden met het genotype (en subtype), virale concentratie, geneesmiddelen-interactie, nierfunctie niveau, graad leverfibrose, comorbiditeiten, en evt. nood aan levertransplantatie.

Ook hier tonen diverse studies (HCV-TARGET, MAGELLAN-2, en kleinere reeksen) een uitstekend resultaat bij patiënten met een niertransplantatie of een gecombineerde lever+nier transplantatie.

Genotypes 1 and 4

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:		
Treatment-Naive and -Experienced Kidney Transplant Patients With Genotype 1 or 4 Infection, With or Without Compensated Cirrhosis <sup>a</sup>		
RECOMMENDED	DURATION	RATING
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) <sup>b</sup>	12 weeks	I, A <sup>c</sup> IIa, C <sup>d</sup>
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, A
<sup>a</sup> For <u>decompensated cirrhosis</u> , please refer to the appropriate section. <sup>b</sup> This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information. <sup>c</sup> Evidence for patients without cirrhosis <sup>d</sup> Evidence for patients with compensated cirrhosis		

Genotypes 2, 3, 5, and 6

Recommended and alternative regimens for:		
Treatment-Naive and -Experienced Kidney Transplant Patients With Genotype 2, 3, 5, or 6 Infection, With or Without Compensated Cirrhosis <sup>a</sup>		
RECOMMENDED	DURATION	RATING
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) <sup>b</sup>	12 weeks	I, A <sup>c</sup> IIa, C <sup>d</sup>
ALTERNATIVE	DURATION	RATING
Daily daclatasvir (60 mg) plus sofosbuvir (400 mg) plus low initial dose of ribavirin (600 mg; increase as tolerated)	12 weeks	II, A
<sup>a</sup> For <u>decompensated cirrhosis</u> , please refer to the appropriate section. <sup>b</sup> This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information. <sup>c</sup> Genotypes 2, 3, and 6 <sup>d</sup> Genotype 5		

Preventie verspreiding HCV-infectie op de dialyse afdeling

Er bestaan ook KDIGO-richtlijnen (april 2008) hoe dialysepatiënten met HCV- dragerschap opgevangen moeten worden in een dialysecentrum.

3.1 Hemodialysis units should ensure implementation of and adherence to, strict infection-control procedures designed to prevent transmission of blood-borne pathogens, including HCV. (Strong)

- *Isolation of HCV-infected patients is not recommended as an alternative to strict infection-control procedures for preventing transmission of blood-borne pathogens. (Weak)*
- *The use of dedicated dialysis machines for HCV-infected patients is not recommended. (Moderate)*
- *Where dialyzer reuse is unavoidable, it is suggested that the dialyzers of HCV-infected patients can be reused provided there is implementation of, and adherence to, strict infection-control procedures. (Weak)*

3.2 Infection-control procedures should include hygienic precautions (Tables 18 and 19) that effectively prevent the transfer of blood—or fluids contaminated with blood—between patients, either directly or via contaminated equipment or surfaces. (Strong)

- *It is suggested to integrate regular observational audits of infection-control procedures in performance reviews of hemodialysis units. (Weak)*

Deze KDIGO-richtlijnen worden actueel gereviseerd.

## **2. Doel van het project**

Een epidemiologische analyse van de prevalentie van hepatitis C, zowel bij de dialyse patiënten als bij de niertransplant patiënten.

## **3. Methodologie**

Een kleine vragenlijst werd opgestuurd naar alle NBVN dialyse centra, om de patiënten met anti-HCV antistoffen aan te duiden, en gegevens over viremie (HCV RNA PCR) en of er al een anti-HCV behandeling werd toegediend, en mee te delen.

Het bevragen van patiënten met chronisch nierlijden – CKD-stadium 1-5 werd niet opportuun geacht, omdat niet alle patiënten opgevolgd worden op een dienst Nefrologie; een merendeel met een Stadium 1 – 4 wordt opgevolgd door een dienst Gastro-Enterologie.

Het bevragen van de laboratoria (ziekenhuis als privé) naar de prevalentie van positieve HCV RNA PCR, met aanduiding van nierfunctie, is technisch mogelijk, maar kan niet zonder a priori informed consent van de patiënt.

Te noteren is dat sedert 2010 er geen meldingsplicht meer is bij de detectie van een HCV infectie. Aldus zijn er geen goede statistieken over de incidentie van acute (en chronische) HCV infecties, niet in de IMA-AIM en niet in de WIV-ISP databases.

#### **4. Resultaten (partim NBVN)**

Op 1 oktober 2017 werden in de 27 NBVN-centra 4698 patiënten behandeld met dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse), en waren er 3710 patiënten met een functioneel niertransplantaat [prevalentie].

**Hiervan hebben 46 dialyse patiënten en 42 niertransplant patiënten antistoffen tegen HCV, respectievelijk 1.0% en 1.1% van de prevalentie populaties.**

In Vlaanderen bedraagt de prevalentie in de algemene bevolking ongeveer 0.8% - oplopend tot 2% bij inwoners van niet-West-Europese origine.

Er waren geen acute HCV infecties aanwezig tijdens de bevraging.

**Dragerschap qua hepatitis C is met zekerheid afwezig bij respectievelijk 18 en 15 patiënten, al dan niet spontaan genegativeerd of na een antivirale behandeling.**

Bij 8 dialyse-patiënten en 18 niertransplant-patiënten is er geen informatie over hun HCV RNA PCR status.

**Aldus bedraagt de HCV viremie prevalentie minimaal 43% tot maximaal 61% bij de anti-HCV-antistof positieve dialyse patiënten (N= 20 tot 28), en minimaal 21% tot maximaal 64% bij de anti-HCV-antistof positieve niertransplant patiënten ( N= 9 tot 27).**

Minstens 10 van de 27 NBVN dialysecentra (37%) hebben dialyse patiënten met een positieve HCV PCR RNA test (viremie positief).

Er is een 2:1 man / vrouw verhouding, zowel bij de dialyse als bij de transplant patiënten. De dialyse patiënten zijn gemiddeld ouder dan de transplant patiënten, respectievelijk 63,5 jaar en 58,8 jaar.

De meeste niertransplant patiënten hebben al een lange periode met nierfunctie-vervangende therapie ( >10 jaar – gemiddeld 18,1 jaar ); de dialysepatiënten hebben een kortere periode ( 2.5 à 10 jaar - gemiddeld .8,7 jaar).

Vijftig procent (50%) van de dialyse patiënten heeft een niet-West-Europese origine; deze groep is vaak jonger, en is vooral afkomstig uit Oost-Europa, Noord-Afrika en Centraal-Afrika. Er werden geen details opgevraagd bij deze populatie, maar vermoedelijk hadden zij al hun HCV-infectie bij aankomst in België en werden zij ook al met dialyse behandeld. De origine van de HCV infectie ligt dus niet bij de NBVN dialyse centra.

Een niet onbelangrijk deel van de patiënten heeft als renale diagnose een onderliggende immunologische glomerulonefritis, maar zonder specifieke informatie [noot : een HCV-infectie gaat vaak gepaard met een een membranoproliferatieve glomerulonefritis gewoonlijk in de context van een cryoglobulinemie]. Bij de niet-West-Europese populatie is de precieze oorzaak van het eindstadium nierfalen nauwelijks te achterhalen.

Bij de dialyse patiënten zonder viremie heeft 50% een behandeling gekregen – zonder specifieke informatie over het type behandeling. Het percentage behandeling bij de patiënten met aanhoudende viremie is eerder laag; mogelijk wachten zij nog op een toekomstige behandeling met DAA medicatie.

**Collège de médecins pour le centre de traitement de l'insuffisance rénale chronique**  
**College van geneesheren voor het behandelcentrum van chronische nierinsufficiëntie**

De meerderheid van de transplant patiënten zonder viremie kregen een behandeling; maar gedetailleerde informatie is afwezig bij 40% van de transplant patiënten.

Een HCV genotype is beschikbaar in 50% van de dialyse en transplant populatie.  
 De genotypen 1 en 3 zijn, zoals verwacht, de meest frequente bij de dialyse patiënten.

Tabel-samenvatting voor de dialyse- en transplantatie populatie

	dialyse			Totaal dialyse	transplantatie			Totaal txp
	HCV RNA PCR neg	pos	NA		HCV RNA PCR neg	pos	NA	
<b>N=</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>46</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>42</b>
	39%	43%	17%	100%	36%	21%	43%	100%

	dialyse			Totaal dialyse	transplantatie			Totaal txp
	HCV RNA PCR				HCV RNA PCR			
Leeftijd (jaar)	neg	pos	NA		neg	pos	NA	
25-34					1	2	1	4
35-44	2	2		4		2	2	4
45-54	2	6	3	11	6	3	3	12
55-64	5	3		8	6	2	7	15
65-74	2	4	2	8	2		4	6
75-84	6	5	2	13			1	1
≥85	1		1	2				
<b>Eindtotaal</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>46</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>42</b>

	dialyse			Totaal dialyse	transplantatie			Totaal txp
	HCV RNA PCR				HCV RNA PCR			
geslacht	neg	pos	NA		neg	pos	NA	
Vrouw	5	7	4	16	3	0	10	13
Man	13	13	4	30	12	9	8	29
<b>Eindtotaal</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>46</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>42</b>

	dialyse			Totaal dialyse	transplantatie			Totaal txp
	HCV RNA PCR				HCV RNA PCR			
Totale RRT duur (jaar)	neg	pos	NA		neg	pos	NA	
0-2,4	2	6	1	9				
2,5-5	5	4	3	12	2	1	2	5
5-10	7	6	2	15	2	1	6	9
10-15			1	1	4	1	1	6
>=15	4	4	1	9	7	6	9	22

Collège de médecins pour le centre de traitement de l'insuffisance rénale chronique  
 College van geneesheren voor het behandelcentrum van chronische nierinsufficiëntie

Eindtotaal	18	20	8	46	15	9	18	42
	dialyse			Totaal dialyse	transplantatie			Totaal txp
	HCV RNA PCR				HCV RNA PCR			
nietWest-Europees	neg	pos	NA		neg	pos	NA	
ja	9	9	4	22	6	2	4	12
nee	9	11	4	24	9	7	14	30
<b>Eindtotaal</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>46</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>42</b>

	dialyse			Totaal dialyse	transplantatie			Totaal txp
	HCV RNA PCR				HCV RNA PCR			
Renale diagnose	neg	pos	NA		neg	pos	NA	
Immuno GN	2	3	1	6	3	3	6	12
HCV cryoglobulinemie		2	1	3				
Cystennieren	1	2		3	1	1	1	3
Diabetes type 1	1			1	2			2
Diabetes type 2	3	1	3	7				
Hereditair					2			2
Vasculair	4	3		7				
Tubulo-interstitieel	3			3	1	2	3	6
Andere	1	4		5	3	1	2	6
Niet gekend	3	5	3	11	3	2	6	11
<b>Eindtotaal</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>46</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>42</b>

	dialyse			Totaal dialyse	transplantatie			Totaal txp
	HCV RNA PCR				HCV RNA PCR			
Behandeling gehad	neg	pos	NA		neg	pos	NA	
ja	8	5	1	14	11	8	4	23
nee	9	11	2	22	4	1		5
<i>no info</i>	1	4	5	10			14	14
<b>Eindtotaal</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>46</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>42</b>

	dialyse			Totaal dialyse	transplantatie			Totaal txp
	HCV RNA PCR				HCV RNA PCR			
Genotype	neg	pos	NA		neg	pos	NA	
1							2	2
1a	1			1	1	1		2
1b	3	8		11	5	3		8



<b>Totaal genotype 1</b>	4	8		12	6	4	2	12
2	1			1				
2a		1		1				
<b>Totaal genotype 2</b>	1	1		2				0
3		1		1				
3a	3	2		5				
3b					1			1
<b>Totaal genotype 3</b>	3	3		6	1			1
genotype 4		2	1	3	1			1
genotype 5a					1	2		3
genotype niet beschikbaar	10	6	7	23	6	3	16	25
<b>Eindtotaal</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>46</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>42</b>

## 5. Besluit

### 5.1 NBVN dialyse populatie – oktober 2017:

Ongeveer 1% van de NBVN dialysepopulatie heeft antistoffen tegen het hepatitis C virus. Dit percentage is duidelijk gedaald over de laatste 10 jaren.

Een HCV-viremie, ie. positieve HCV RNA PCR test, is positief minimaal 20 en maximaal 28 patiënten. Met een prevalentie van 50%, zijn de nieuwe niet-West-Europese burgers uit HCV-endemische regio's wellicht verantwoordelijk voor het feit dat het HCV-percentage niet verder daalt.

Een HCV-behandeling was minstens succesvol in 50%; vermoedelijk verwijst dit cijfer naar behandeling, voor de komst van de recente DAA HCV medicatie.

Minstens 50% van de viremie-negatieve dialyse patiënten heeft geen medicatie gekregen, en dus heeft het virus spontaan geëlimineerd.

Minstens 11 viremie-positieve dialyse patiënten werden nog niet behandeld. Hiervoor zijn zowel medische als administratieve redenen aanwezig; respectievelijk leeftijd, comorbiditeiten, en statuut vluchteling of OCMW-statuut.

De instroom van HCV-positieve dialyse patiënten in de NBVN bedraagt 2 à 3 patiënten per kalender jaar.

Slechts 2 patiënten stonden op de wachtlijst voor een niertransplantatie op 1 januari 2017; minstens 1 patiënt is HCV PRC RNA negatief na een behandeling.

## 5.2 NBVN transplant populatie – oktober 2017:

Het percentage van de transplant patiënten met antistoffen tegen het hepatitis C virus bedraagt 1.1%. Het % viremie is moeilijk in te schatten omwille van het groot aantal ontbrekende gegevens: minimum 9 tot maximaal 27 patiënten.

Iets meer dan de helft van de transplantpatiënten die met zekerheid een anti-HCV behandeling kreeg, werd HCV-negatief (ie. geen viremie meer).

## 6. Nabeschouwingen & bijkomende research topics:

- ⊗ Loont het de moeite om de huidige HCV-viremie positieve dialyse populatie onmiddellijk en definitief HCV-vrij te maken, om het risico van HCV overdracht op de dialyse tot nul te herleiden ? Dit, ongeacht leeftijd, comorbiditeit, resident-status, enz.

Anderzijds is er een goed beleid qua preventie van HCV overdracht op de dialyse, zij het arbeidsintensief, en zal de huidige HCV-positieve populatie per definitie eindig.

- ⊗ Immigratie van niet-West-Europese dialysepatiënten zorgt de aanwezigheid van HCV op de dialyse. De tijdige screening op de aanwezigheid van een HCV viremie zal leiden tot een beter georganiseerd beleid, met reductie van de kans op HCV overdracht. In het bijzonder is het (doelloos) opeenvolgend transfert van deze patiënten van het ene naar het andere dialyse centrum te mijden, met een betere quarantaine.

Of deze HCV-positieve populatie onmiddellijk een HCV behandeling moet krijgen, vooraleer de aanvraag tot regularisatie afgewerkt is, is een andere discussie.

- ⊗ Kunnen HCV-negatieve patiënten heden getransplanteerd worden met een HCV-positieve donor, omwille van de beschikbaarheid van efficiënte DAA ?  
De prevalentie van HCV positieve donoren in België is wel heel laag.

Namens het college  
Au nom du collège

Dr. Johan De Meester  
Internist-nefroloog

  
Dr. Johan De Meester  
internist-nefroloog  
1/45253/53/580

*Referenties :*

Hepatitis C treatment in chronic kidney disease patients : the Kidney Disease Improving Global Outcomes perspective. M. Jadoul, P. Martin Blood Purif 2017;43:206-209

Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes A. Petruzzello, S. Marigliano, G. Loquercio, A. Cozzolino, C. Cacciapuoti World J Gastroenterol 2016; 22: 7824-7840

Improving Infection Control in Hemodialysis Centers After Acute Hepatitis C Infections. J. Lake, P. Kulkarni, J. Mehr, D. Nguyen, E. Rudowski, N. Gualandi, L. Hamilton, J. Forbi, G. Vaughan, G. Xia, A. Moorman, T. Tan, P. Patel. National Kidney Foundation Spring Clinical Meeting 2016, Boston, MA, April 27 – May 1, 2016. Poster# 416

Website : <http://hcvguidelines.org> onder de auspiciën van AASLD and IDSA, update 21 september 2017.

Website : <http://bcfi.be>