KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2016

TEMEL BİLGİLER

21-24 OCAK 2016
ANEMON ANTAKYA HOTEL, HATAY

Hepatit C
KORUNMA

KLİMİK

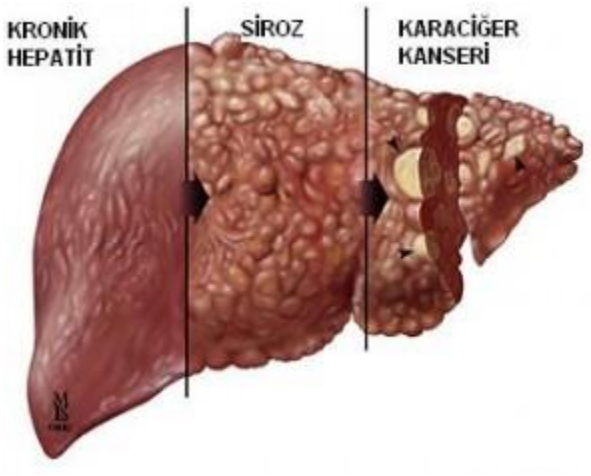
Dr. Ayşe Batırel

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

SUNUM PLANI

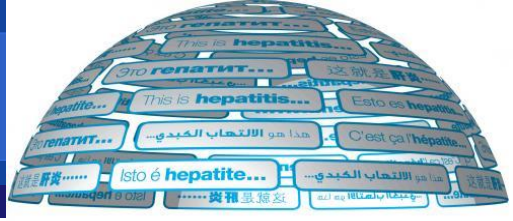
- Hepatit C'den korunmanın önemi
- Bulaş yolları
- Risk grupları ve tarama
- Maruziyet sonrası yaklaşım
- Tedavinin korunmada rolü
- Aşı çalışmaları

HCV İnfeksiyonu



- **Her yıl 3-4 milyon yeni infeksiyon**
- **Dünya nüfusunun %2-3'ü infekte**
- **Sirozun %27, HCC'nin %25 nedeni**
- **Akut infeksiyon asemptomatik**
- **%75-85 kronik infeksiyon**
- **Farkındalık (<%30)**
- **Sessiz epidemi !**
- **Epidemiyolojik özelliklerde değişim**

- **28 Haziran Dünya Hepatit Günü** - DSÖ, ağır karaciğer infeksiyonuna ve her yıl 1.4 milyon ölüme neden olan 5 hepatit virüsüyle mücadele



WORLD HEPATITIS DAY

28 TEMMUZ 2015 DÜNYA HEPATİT GÜNÜ SOKAK ETKİNLİĞİ YAPILDI

Hepatit C - Korunma

- **DSÖ**: Coğrafik dağılım, bulaş, tanı ve tedavideki farklılıklar nedeniyle, viral hepatitlerin **bölgelere özgü korunma ve kontrol stratejileri** gereklidir.

- HCV infeksiyonundan korunma;
  - **Eğitim**
  - **Hijyenik standartlara uyum**
  - **Güvenli enjeksiyon pratiği**
  - **Aşı ???**

WHO, Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2012,http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Framework/en/.

Table 1 Distribution of main risk factors and hepatitis C virus genotypes in different countries worldwide (inspired from[13-15])

Country	Prevalence rate of HCV infection	Risk factors (≥ 10%)		Most frequent (≥ 10%) genotype(s) (%)
		Three top (or less)	Level of confidence[1]	
Egypt	14.90%	*Parenteral injections with multiuse syringe for schistosomiasis* *Blood transfusion* *Needle reuse*	High	4 (93)
Italy	5.20%	*Parenteral injections with multiuse syringe for popular therapies* *Blood transfusion* IDU	Intermediate	1 (62) 2 (27)
Pakistan	4.70%	*Syringe/needle reuse* *Surgery/dental work* *Blood transfusion*	High	3 (68) 1 (12)
Taiwan	4.40%	*Medical injection* *Blood transfusion* *Acupuncture*	High	1 (48) 2 (40)
Romania	3.50%	*Dental work* *Surgery* *Blood transfusion*	Intermediate	1 (99)
Thailand	2.80%	IDU Tattooing *Blood transfusion*	Intermediate	3 (53) 1 (33)
Spain	2.64%	*Surgery/dental work* *Syringe reuse* IDU	Intermediate	1 (65) 3 (20)
Vietnam	2%-2.9%	*Blood transfusion* IDU Tattooing	Low	1 (47) 6 (47)
Russia	2%-2.5%	*Blood transfusion* IDU *Acupuncture/tattooing*	Intermediate	1 (56) 3 (35)
Israel	1.96%	*Blood transfusion* IDU	Intermediate	1 (70) 3 (20)
Poland	1.90%	*Blood transfusion* *Healthcare-related occupational exposure* IDU	Low	1 (58) 3 (31)
Czech Republic	1.5%-2%	IDU *Blood transfusion* *Surgery*	Intermediate	1 (79) 3 (20)
Switzerland	1.25%-1.75%	IDU *Healthcare-related occupational exposure* *Blood transfusion*	High	1 (51) 3 (30)
Portugal	1.50%	IDU *Surgery* *Sexual contacts*	Low	1 (52) 3 (34)
China	1%-1.9%	*Syringe/needle reuse* *Blood transfusion* *Esophageal balloon*	Low	1 (68) 2 (14) 6 (13)
Greece	1%-1.9%	IDU *Blood transfusion*	Intermediate	1 (47) 3 (27) 4 (15)
India	1%-1.9%	*Blood transfusion* *Syringe/needle reuse* *Healthcare-related occupational exposure*	Intermediate	3 (62) 1 (31)
Japan	1%-1.9%	*Blood transfusion*	Intermediate	1 (63)

Australia	1.30%	IDU	High	3 (31)
				1 (14)
South Korea	1.30%	*Blood transfusion*	Intermediate	1 (50)
		History of endoscopy		2 (45)
		Tattooing		
Canada	1.01%	IDU	Intermediate	1 (60)
		Blood transfusion		3 (22)
				2 (15)
Scotland	1.00%	IDU	High	1 (47)
		Blood transfusion		3 (47)
		Tattooing		
Turkey	1.00%	*Blood transfusion*	Low	1 (97)
		Surgery		
		Dental work		
France	0.84%	IDU and nasal drugs	Intermediate	1 (57)
				3 (21)
Norway	0.70%	IDU	High	1 (61)
				3 (28)
				2 (11)
England/ Wales	0.60%	IDU	High	1 (45)
				3 (40)
Hungary	0.60%	*Surgery*	Low	1 (97)
		Blood transfusion		
		Tattooing		
Sweden	0.59%	IDU	High	1 (45)
				3 (34)
				2 (19)
Germany	0.40%	IDU	High	1 (62)
		Blood transfusion		3 (28)

[1]The level of confidence of the different risks was appreciated by the size of the sampled population with regard to that of the whole population of the country. Risk factors related to health care are italicized. HCV: Hepatitis C virus; IDU: Intravenous drug users.

WHO – Hepatit C Primer Korunma

- HCV infeksiyonu riskini azaltmak için;
  - **Güvenli olmayan kan ürünlerinin kullanımından;**
  - **Bağımlılık yapıcı ilaç kullanımı ve enjeksiyon malzemelerinin paylaşımından;**
  - **HCV ile infekte kişilerle korunmasız cinsel temasdan;**
  - **Gereksiz ve güvenli olmayan enjeksiyonlardan;**
  - **Delici-kesici aletlerin güvenli olmayan şekilde toplanması ve bertaraf edilmesinden;**
  - **Kanla kontamine kişisel malzemelerin paylaşımından;**
  - **Dövme, piercing ve akupunktur uygulamalarında kontamine malzeme kullanımından <u>kaçınılmalı</u>**

World Health Organization,Hepatitis C,Hepatitis C key facts, Fact sheet no. 164, World Health Organization Media Centre, Geneva, Switzerland, 2013,http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/fs164/en/index.html.

WHO – HCV Sekonder ve Tersiyer Korunma

- **İnfekte kişilerin eğitimi**
- Hastalığın **erken** dönemde uygun medikal **tedavisi**
- Kronik karaciğer hastalığının erken tanısı için **düzenli monitorizasyon**
- HAV ve HBV ile **koinfeksiyonu önlemek için bağışıklama**

World Health Organization,Hepatitis C,Hepatitis C key facts, Fact sheet no. 164, World Health Organization Media Centre, Geneva, Switzerland, 2013,http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/fs164/en/index.html.

HCV BULAŞ YOLLARI

- En sık **infekte kana maruziyet**
  - **Kontamine kan, kan ürünü, organ transplantı**
  - **Kontamine şırınga ile enjeksiyon**
  - **Sağlık bakımında iğne batması şeklinde yaralanma**
  - **Damariçi ilaç kullanımı**
  - **HCV ile infekte anneden doğum**
  - **HCV ile infekte kişilerle korunmasız cinsel temas (daha nadir)**
  - **İnfekte kanla kontamine kişisel malzemelerin paylaşımı**

- Gelişmiş ülkelerde : **IV ilaç bağımlılığı** ve **infekte doku nakli**
- Gelişmekte olan ülkelerde: **kan transfüzyonu ve güvenli olmayan tıbbi uygulamalar**

L. M. Hagan, et al, “Best strategies for global HCV eradication,”Liver International,vol.33,no.1,pp.68–79, 2013

Kan ve vücut sıvılarıyla bulaş

Documented occupational infections following exposure to blood or body fluids in healthcare workers or laboratory personnel

Viral infections	Bacterial and rickettsial infections	Fungal and parasitic infections
Bolivian viral hemorrhagic fever (needlestick, nonintact skin)	Corynebacterium diphtheriae (needlestick)	Blastomyces dermatitidis (scalpel cut)
Crimean Congo viral hemorrhagic fever (nonintact skin)	Corynebacterium striatum (scalpel cut)	Cryptococcus neoformans (needlestick)
Dengue (needlestick)	Mycobacterium leprae (needlestick)	Leishmania sp. (needlestick, nonintact skin)
Ebola viral hemorrhagic fever (nonintact skin)	Mycobacterium marinum (needlestick)	Plasmodium falciparum (nonintact skin)
Hepatitis B virus (needlestick, nonintact skin, mucous membranes)	Mycobacterium tuberculosis (needlestick)	Plasmodium malariae (needlestick, nonintact skin)
Hepatitis C virus (needlestick, nonintact skin, mucous membranes)	Rickettsia rickettsii (needlestick)	Plasmodium vivax (needlestick)
Hepatitis D virus (needlestick)	Staphylococcus aureus (needlestick)	Trypanosoma brucei (needlestick)
Hepatitis G virus (needlestick)	Streptococcus pyogenes (scapel cut)	
Herpes simplex 1 (needlestick, nonintact skin)	Streptococcus pyogenes {necrotizing fasciitis}(nonintact skin)	
Human immunodeficiency virus 1 (needlestick, nonintact skin)		
Lassa viral hemorrhagic fever (nonintact skin)		
Marburg viral hemorrhagic fever (needlestick, nonintact skin)		
Varicella zoster virus (needlestick)		
Yellow fever virus (nonintact skin)		

Adapted from: Tarantola, A, Abiteboul, D, Rachline, A. Infection risks following accidental exposure to blood or body fluids in health care workers: a review of pathogens transmitted in published cases. Am J Infect Control 2006;

HCV – MESLEKİ BULAŞ

- **5.6 milyon sağlık çalışanı**: **kanla bulaş**an patojenlere (HIV, HBV, HCV ve diğer) **mesleki maruziyet riski** altında
- **Perkütan yaralanma:** HCV + kana maruziyet sonrası **anti-HCV serokonversiyon insidansı: %1.8** (%0-7)
- **Müköz membranlara infekte kan temasıyla bulaş** nadir
- HCV infekte kanla çevrenin kontaminasyonu bulaş için önemli bir risk faktörü değil
  - **HD ünitelerinde çevresel kontaminasyon ve kötü infeksiyon kontrol pratiğiyle HCV bulaşı**

Sağlık bakımı ilişkili bulaş

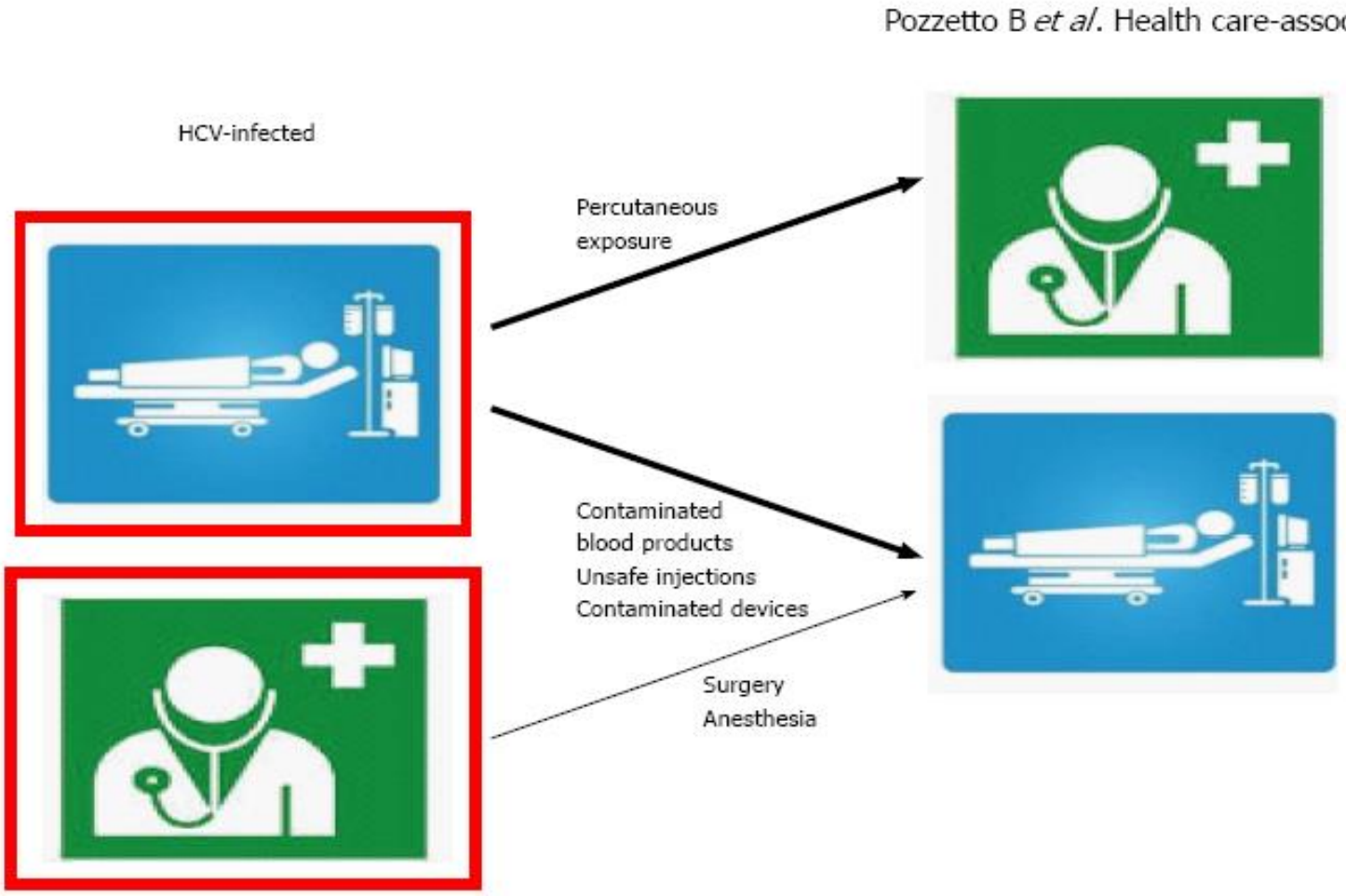


Figure 1 Schematic representation of the different modes of hepatitis C virus transmission in health care settings. The size of the arrows is proportional the importance of the risk. A red border symbolizes hepatitis C virus (HCV) infection.

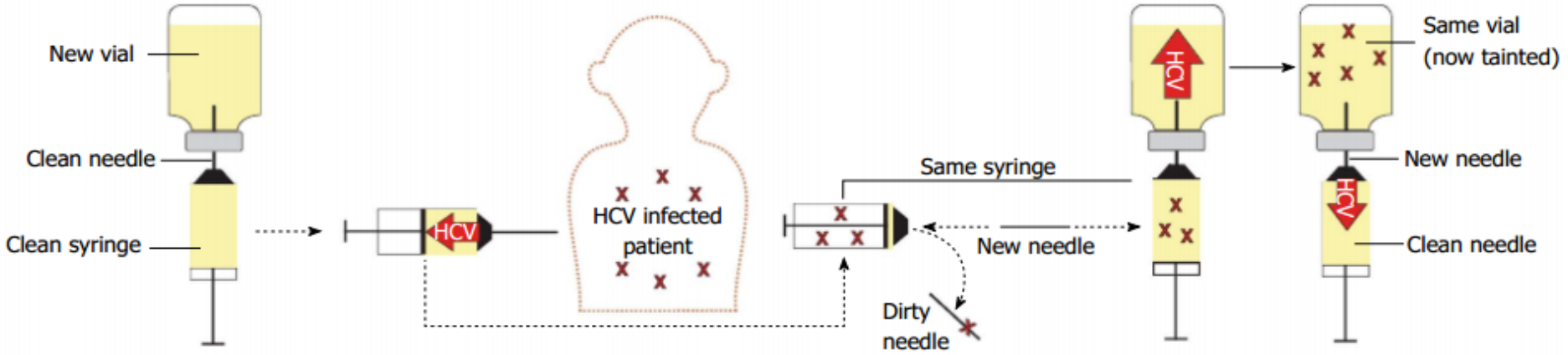
Bruno Pozzetto, et al. World J Gastroenterol 2014 December 14; 20(46): 17265-17278

Çoklu-doz flakonlarla bulaş

Pozzetto B *et al*. Health care-associated HCV infection

Unsafe injection practices and disease transmission

Reuse of syringes combined with the use of single-dose vials for multiple patients undergoing anesthesia can transmit infectious diseases. The syringe does not have to be used on multiple patients for this to occur.



1. A clean syringe and needle are used to draw the sedative from a new vial

2. It is then administered to a patient who has been previously infected with HCV. Backflow into the syringe contaminates the syringe with HCV

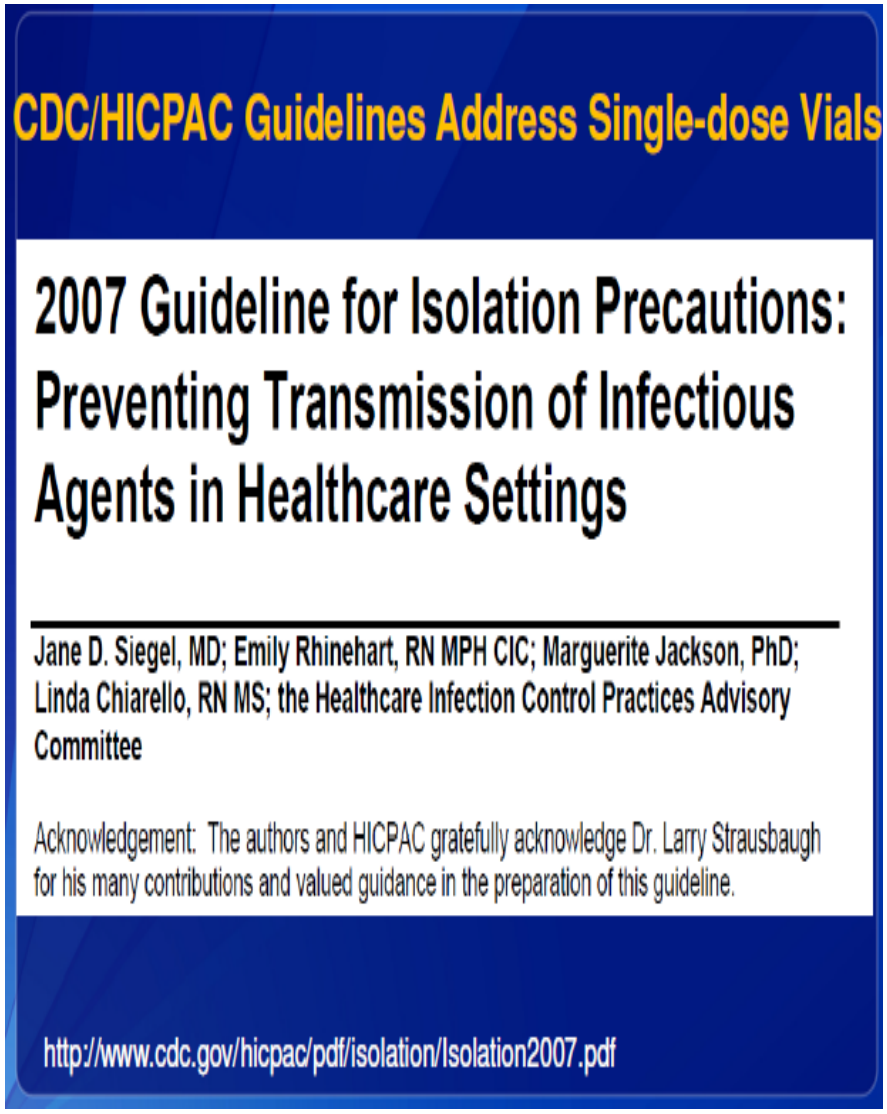
3. The needle is replaced, but the syringe is reused to draw additional sedative from the same vial for the same patient, contaminating the vial with HCV

4. A clean needle and syringe are used for a second patient, but the contaminated vial is reused. Subsequent patients are now at risk for infection

Figure 2 Example of mechanism of hepatitis C virus transmission *via* unsafe injection practices (borrowed from[44]). HCV: Hepatitis C virus.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic--Nevada, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep2008; 57: 513-517

CDC / HICPAC Önerileri



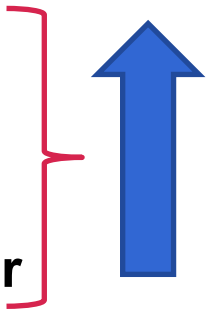
1. **Parenteral ilaçların tek dozluk flakonlarını kullanılmalı (AI)**

2. **Tek dozluk flakon veya ampullerdeki ilaçlar birden fazla hastaya kullanılmamalı, kalan ilaçlar daha sonra kullanmak üzere birleştirilmemeli (AI)**

HCV - VERTİKAL BULAŞ

- **Vertikal bulaş hızı**: HCV **mono-infekte: 3–5%**
  HCV/HIV **koinfekte: %10** (%18, %6–36)

  - **Kanda saptanabilir HCV RNA, yüksek HCV viral yükü**
  - **IV ilaç kullanım öyküsü**
  - **Uzamış membran rüptürü**
  - **Amniosentez, fetal monitorizasyon vb obstetrik işlemler**



- **Vertikal bulaşla ilişkili olmayan durumlar**:
  - virüsün genotipi
  - doğum şekli
  - laktasyon

Cottrell EB, et al. Ann Intern Med. 2013 Jan 15;158(2):109-13.

HCV – CİNSEL TEMASLA BULAŞ

- **Tek-eşli heteroseksüel ilişkide oldukça nadir**: %0–0.6 /yıl
  - Rutin prezervatif kullanımı gerekli değil
- **Çok- eşli heteroseksüel ve CYBİ riski olanlarda ↑**:
  - %0.4–1.8 /yıl
  - Prezervatif koruyucu
- **HIV-infekte MSM'lerde 23 kat artış**
- **Erkekten kadına bulaş riski daha fazla**

Gentile I. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014 Jul;12(7):775-82.
L. M. Hagan and R. F. Schinazi, "Best strategies for global HCV eradication,"Liver International, vol.33, no.1,pp.68–79, 2013

DİĞER BULAŞ YOLLARI

- IV uyuşturucu bağımlılığı
- Aile içi (horizontal) bulaş
  - Traş bıçağı, diş fırçası, tırnak makası
- Diş tedavileri
- Dövme, “piercing”, akupunktur
- Berberde traş olma
- Toplu sünnet, hacamat vb

RİSK GRUPLARI

ve

TARAMA

Sağlık çalışanları ve HCV

- CDC tahmini: Sağlık çalışanlarında **yılda 385,000 delici-kesici aletle yaralanma**
- **Her yıl, her 10 sağlık çalışanından biri** iğne batmasına maruz kalıyor !
- Kolay erişilebilir raporlama sistemleri olan merkezlerde bile yetersiz bildirim önemli bir sorun

CDC. STOP STICKS campaing: Sharps injuries. http://www.cdc.gov/niosh/stopsticks/sharpsinjuries.html (Accessed March 25, 2014).
2011 EPINet Report: Needlestick and sharp-object injuries. http://www.healthsystem.virginia.edu/pub/epinet/epinetdatareports.html (Accessed March 25, 2014).

Sağlık çalışanları ve HCV

- **Meslek gruplarına göre maruziyet riski:**
  - Hemşireler (%42)
  - Tıp öğrencileri, intörnler, asistanlar (%13)

- **Her yıl %18'i bir perkütan yaralanma**ya maruz kalmakta (iğne batması, kesici cisimle yaralanma,sıçrama)

- **<u>Uzun çalışma saatleri, uykusuzluk, yorgunluk: İğne batması yaralanmalarında 3 kat artış!</u>**

Schillie S, et al. MMWR Recomm Rep 2013; 62:1
Fisman DN, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 10.
Ayas NT, et al. JAMA 2006; 296: 1055.

Sağlık çalışanları ve HCV

- **Kontamine delici-kesici aletle perkütan yaralanma**
  - Tek kullanımlık enjektörler
  - Sütür iğneleri
- **Kan / infekte materyalle muköz membran teması**

- **Mesleki maruziyet sonucu kan kaynaklı patojen bulaş riski:**
  - İnfeksiyöz ajanın prevalansı
  - Maruziyet şekli
  - Maruziyet öncesi / sonrası profilaksi ?
  - İnfeksiyöz ajanın genel toplumda ve sağlık kurumunda prevalansı
  - Bulaş ihtimali olan maruziyetlerin sıklığı
  - Kontamine sıvılarda mevcut olan virüs yükü

Hemodiyaliz ve HCV

- Temel hijyenik önlemler nozokomiyal HCV bulaşını önlemede temel kural
- İzolasyona gerek yok
- Rehberler, HCV-infekte olanlarda diyaliz cihazlarının ayrılmasını önermiyor

Fabrizi F, et al. Control of HCV, HBV and HIV Infections in Hemodialysis. 2013 Jul-Aug;30(4). pii: gin/30.4.11.
Jadoul M, et al. Hepatitis C in hemodialysis: epidemiology and prevention of HCV transmission. 2012;176:35-41. doi: 10.1159/000333761. Epub 2012 Jan 30.

Hemodiyaliz ve HCV

HHS Public Access
Author manuscript
Semin Dial. Author manuscript; available in PMC 2015 October 26.

Published in final edited form as:
Semin Dial. 2013 ; 26(4): 439–446. doi:10.1111/sdi.12097.

Hepatitis C Virus Screening and Management of Seroconversions in Hemodialysis Facilities

Chukwuma Mbaeyi, BDS, MPH[1,2] and **Nicola D. Thompson, PhD**[2]

- Yetersiz infeksiyon kontrol önlemleri
- Temizlik ve dezenfeksiyon yetersizliği
- Çoklu doz flakonları
- HD hastalarında düzenli tarama
- Serokonversiyon?

IVDU ve HCV

- HCV insidansı: %5-25 /yıl
- Bağımlılıktan kurtulmaya yönelik **rehabilitasyon ve tedavi** programlarına katılmaları önerilmeli
- **Enjektör ve iğneleri** başkalarıyla **paylaşmamalı**
- Enjeksiyon sonrası kullanılmış enjektörlerin güvenli yokedilmesi
- Enjektör değişim programları
- Serolojisi negatif ise **Hepatit A ve Hepatit B aşılaması**

CDC – Hepatit C risk gruplarını tarama

- IVDU veya intranazal kokain kullanımı
- 1987 öncesinde pıhtılaşma faktörleri alanlar
- 1992 öncesinde kan/organ transplantı
- HCV-infekte anneden doğan çocuklar
- HCV-pozitif kanla iğne batması / mukozal temas
- HCV-infekte kişilerin cinsel partnerleri
- Karaciğer hastalığı kanıtı olanlar
- ABD'de 1945-1965 arasında doğanlar
- Kronik hemodiyaliz hastaları
- HIV-infekte olanlar
- Mahkumlar

Centers for Disease Control and Prevention, "Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease," Morbidity and Mortality Weekly Report, vol. 47, RR-19, pp. 1–33, 1998

Hepatit C - Universal tarama

- Universal tarama, **tanı konanlar tedavi edilirse %50 maliyet-etkin**
- Eradikasyon hedefi için gerekli
- Gebelerin rutin taraması maliyet etkin değil, risk grubu taranmalı

MARUZİYET ÖNCESİ KORUNMA

Maruziyet öncesi korunma

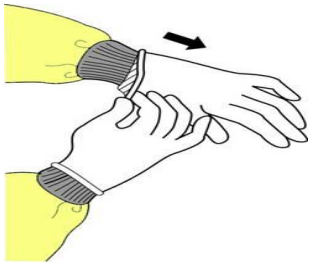
IJOEM

Review

Precautions for Health Care Workers to Avoid Hepatitis B and C Virus Infection

M Askarian[1,2], M Yadollahi[1], F Kouchak[1], M Danaei[1], V Vakili[1], M Momeni[1]

- HCV için maruziyet öncesi profilaksi yok
- Mesleki sağlık programlarının ve infeksiyon kontrolünün bir parçası olmalı
- "Standard" önlemler
- El hijyenine uyum
- Tüm sağlık çalışanlarına kan yoluyla bulaşan patojenlerle ilgili her yıl eğitim
- Tüm sağlık çalışanlarına ücretsiz HBV aşısı



Maruziyet öncesi korunma

- Sızdırmaz kaplar, geçirgen olmayan iğne atık kutuları
- Yüksek riskli cerrahi/ obstetrik işlemlerde çift eldiven
- Körleştirilmiş/yuvarlak sütür iğneleri
- Güvenli kan alma ekipmanları
- İğnesiz konnektörler ve infüzyon setleri

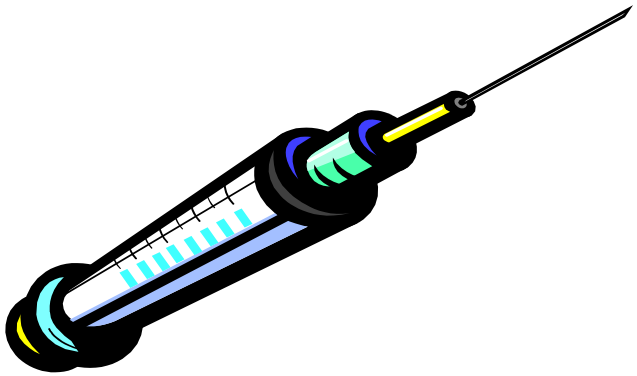
Kişisel koruyucu ekipman

- **Hastanın kan veya kanlı sekresyonlarının etrafa sıçrama ihtimalinin yüksek olduğu durumlarda ek bariyer önlemleri kullanılmalı**

Hepatit C - Korunma

Tek kullanımlık enjektörler kullanılmalı

İğne batmasını önlemek için “disposable” iğnelerin plastik kılıfları tekrar KAPATILMAMALI !



CDC - Güvenli enjeksiyon uygulamaları rehberi

- İğne değiştirilmiş bile olsa aynı şırınga birden fazla kişiye kullanılmamalı
- Bir hastaya kullanılan iğne veya enjektör başka bir hastada kullanılmamalı, başka bir flakona sokulmamalı
- Bir flakona asla kullanılmış bir iğne veya enjektörle girilmemeli
- Tek kullanımlık bir flakon birden fazla hastaya kullanılmamalı
- Çoklu-doz flakonu açıldığında hep aynı hastaya kullanmak üzere etiketlenmeli
- Enjeksiyonla uygulanacak ilaçları hazırlarken ve uygularken enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmalı
- Kateter takarken cerrahi maske kullanılmalı

MARUZİYET SONRASI YAKLAŞIM

CDC Maruziyet sonrası yaklaşım rehberi

CDC Home | Search | Health Topics A-Z

MMWR

Recommendations and Reports

June 29, 2001 / 50(RR11);1-42

Persons using assistive technology might not be able to fully access information in this file. For assistance, please send e-mail to: mmwrq@cdc.gov. Type 508 Accommodation in the subject line of e-mail.

Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis

HCV - MARUZİYET SONRASI YAKLAŞIM (PEP)

- HCV-pozitif kaynaktan her delici-kesici alet yaralanması sonrası ortalama **HCV serokonversiyon insidansı: %1.8** (range: %0-7)

- **HCV infeksiyonu sonrası koruyucu antikor yanıtı gelişmez.**
  - İğne batması sonrası deneysel HCV bulaşı - şempanze modeli:
    - Maruziyetten 1 saat sonra verilen yüksek anti-HCV IG titresi infeksiyonun bulaşını önlememiş

+

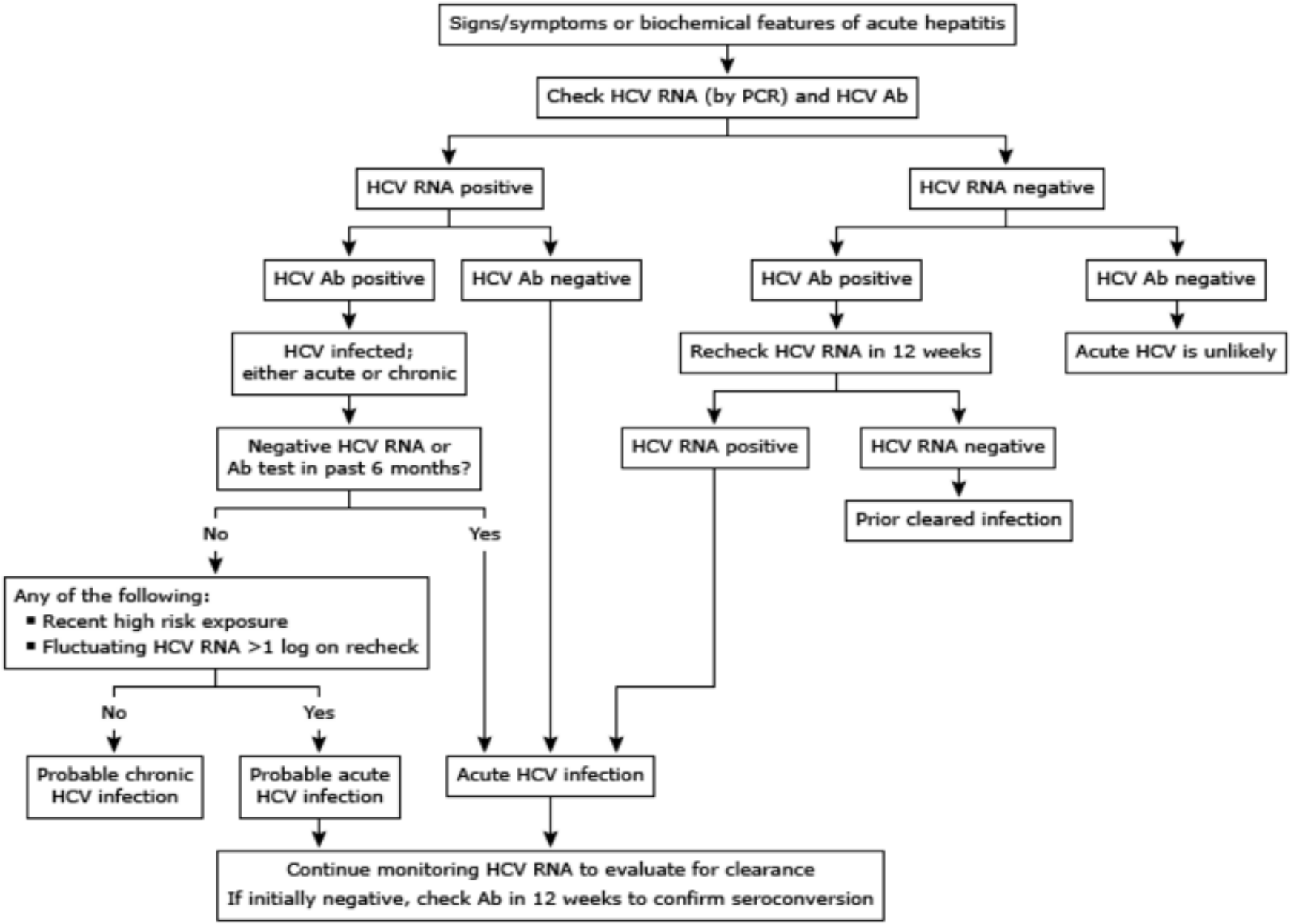
HCV - MARUZİYET SONRASI YAKLAŞIM

- **Yara bakımı:**
  - **Müköz membranlar bol suyla yıkanmalı**
  - **Yaralar ve cilt su ve sabunla yıkanmalı**
  - **Yaralanan bölge sıkılarak kanatılmamalı**
  - **Yıkama sonrası antiseptik solüsyonla silinebilir**
- Maruziyet sonrası antiviral ajanların HCV infeksiyonunu önlemedeki etkinliğini değerlendiren klinik çalışma yok
- Antivirallerin bu endikasyonda FDA onayı yok
- Interferonla etkili tedavi için infeksiyonun gelişmiş olması gerekli
- **Kronik infeksiyonun erken tanısı ve tedavi**

HCV - MARUZİYET SONRASI YAKLAŞIM

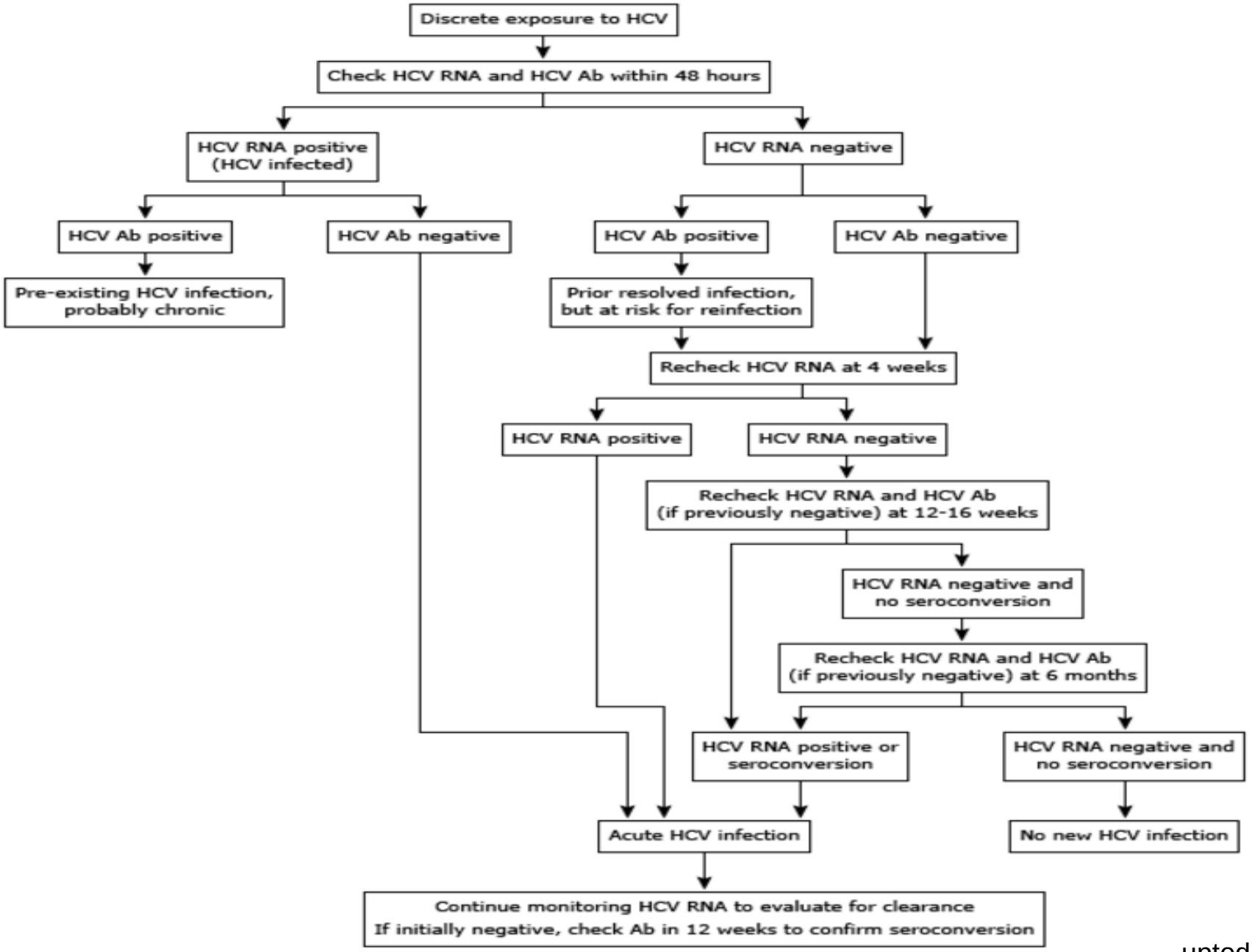
- **Enfeksiyon Kontrol Komitesi'ne bildirilmeli**
- **Risk değerlendirmesi**
  - Maruziyetin tipi
  - Maruz kalınan sıvı veya dokunun tipi, miktarı
  - Kaynağın infeksiyon durumu
  - Maruz kalan kişinin durumu
- **Takip**
  - 4. ve 6. ayda ALT ve anti HCV
  - 4. ve 6. haftada HCV RNA
  - Pozitifleşirse 12.haftadan sonra akut HCV tedavisi

Evaluation for acute HCV infection in a patient with acute hepatitis



uptodate

Evaluation for acute HCV in a patient with recent exposure



uptodate

TEDAVİNİN KORUNMADA ROLÜ

Akut HCV infeksiyonu - Tedavi

- Akut HCV infeksiyonunda **%15-25 spontan rezolüsyon**, akut fazda tedavi gereksiz yan etkiler

- Kronik HCV infeksiyonunun seyrinde erken başlanan tedavi, akut infeksiyon sırasında başlanan tedavi kadar etkin (tek ilaç, iki ilaç, yeni DAA)

- Amaç:
  - **kronikleşme ve hepatit C'nin uzun dönem komplikasyonlarını önlemek**
  - **virüs persistansını önleyerek bulaşmada rezervuar havuzunu azaltmak**

YAYGINLAŞTIRILMIŞ TEDAVİ → ERADİKASYON ?

- Başarılı tedavi sonrası re-infeksiyon riski
- DAA'in gebelerde ve çocuklarda kullanım verileri henüz yok
- Global olarak HCV eradikasyonunun tek yolu profilaktik aşılama
- Aşılar düşük viral yükte daha etkili (Tedavi + aşı)

L. M. Hagan and R. F. Schinazi, "Best strategies for global HCV eradication,"Liver International,vol.33, no.1,pp.68–79, 2013

AŞI ÇALIŞMALARI

AŞI GEREKLİ Mİ ?

Hepatitis C

Is a vaccine the solution?

Bharti Mehta*, Vijay Kumar, Sumit Chawla, Harashish Jindal, and Bhumika Bhatt
Department of Community Medicine; PGIMS; Rohtak, India

- Yeni antiviraller çok pahalı, yaygın kullanımı kısıtlı
- Antiviral tedavi, koruyucu immunite oluşturmaz
- DAA tedavi sonrası etkili bir aşı ikinci bir persistan HCV infeksiyonunu önleyebilir
- Risk grubunun aşılanması (sağlık çalışanları, IVDU)
- Üniversal aşılama programları

Human Vaccines & Immunotherapeutics 10:2, 417–419; February **2014**

NIH Public Access
Author Manuscript
Semin Liver Dis. Author manuscript; available in PMC 2014 December 29.

Published in final edited form as:
Semin Liver Dis. 2014 February ; 34(1): 79–88. doi:10.1055/s-0034-1371081.

Will There Be a Vaccine to Prevent HCV Infection?

Jonathan R. Honegger, MD[1,2], Yan Zhou, PhD[1], and Christopher M. Walker, PhD[1,2]

[1]The Center for Vaccines and Immunity, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio

[2]Department of Pediatrics, College of Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio

REVIEW 10.1111/1469-0691.12493

Why is it so difficult to develop a hepatitis C virus preventive vaccine?

C. Zingaretti, R. De Francesco and S. Abrignani
Istituto Nazionale Genetica Molecolare (INGM), Milano, Italy

Abstract

With an estimated 3% of the world's population chronically infected, hepatitis C virus (HCV) represents a major health problem for which an efficient vaccination strategy would be highly desirable. Indeed, chronic hepatitis C is recognized as one of the major causes of cirrhosis, hepatocarcinoma and liver failure worldwide and it is the most common indication for liver transplantation, accounting for 40–50% of liver transplants. Much progress has been made in the prevention of HCV transmission and in therapeutic intervention. However, even if a new wave of directly acting antivirals promise to overcome the problems of low efficacy and adverse effects observed for the current standard of care, which include interferon-α and ribavirin, an effective vaccine would be the only means to definitively eradicate infection and to diminish the burden of HCV-related diseases at affordable costs. Although there is strong evidence that the goal of a prophylactic vaccine could be achieved, there are huge development issues that have impeded reaching this goal and that still have to be addressed. In this article we address the question of whether an HCV vaccine is needed, whether it will eventually be feasible, and why it is so difficult to produce.

Keywords: Chronic infection, envelope glycoproteins, hepatitis C, hepatitis C virus, vaccine
Article published online: 19 December 2013
Clin Microbiol Infect 2014; **20** (Suppl. 5): 103–109

SUPPLEMENT ARTICLE

Immune Responses to Hepatitis C Virus (HCV) Infection and the Prospects for an Effective HCV Vaccine or Immunotherapies

Georg M. Lauer
Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston

- T hücre fonksiyonlarını araştırmada teknolojik gelişmeler
- Akut HCV infeksiyonunda spontan HCV klirensi:
  - **erken T hücre yanıtı (CD4+ ve CD8+)**
- HCV aşı etkinlik mekanizmaları
  - Yapısal olmayan proteinleri hedef alan **T hücre yanıtı**
  - E1 ve E2 zarf bölgesini hedef alan **nötralizan antikor yanıtı**
- Devam eden immunojenitesi yüksek T hücre aşı çalışmaları

The Journal of Infectious Diseases 2013;207(S1):S7–12

HCV AŞISI – SORUNLAR - 1

- **7 farklı genotip (<%75 homoloji) → Pangenotipik aşı?**
- **HCV'nin konak immun yanıtını atlatma / kurtulma mekanizmaları:**
  - **Hızlı viral replikasyon (10^{12} virion/gün)**
  - **Kolay mutasyonla genetik çeşitlilik**
  - **Çok sayıda viral "quasispecies"in viral kaçış mutantlarının hızlı seleksiyonuna neden olması**
  - **Lipoproteinlerle dolaşım, epitopların saklanması**
  - **Hücreden hücreye direkt geçiş**

Garcia A, et al. An overview of hepatitis C vaccines. 2014;8(2):85-91.
Fauvelle C, et al. Hepatitis C virus vaccines- progress and perspectives. 2013 May;58:66-72. doi: 10.1016/j.micpath.2013.02.005. Epub 2013 Mar 7.

HCV AŞISI – SORUNLAR - 2

- Potansiyel olarak koruyucu viral epitopların düşük düzeyde üretimi
- Kısıtlı humoral ve hücresel immun yanıt
- Adjuvanların düşük etkinliği
- HCV infeksiyonunda oluşan antikorların genellikle viral infeksiyonun klirensinde etkisiz olması
- Uygun hayvan modeli olmaması
- Risk grubunda aşı çalışmalarının zorluğu (IVDU)

Garcia A, et al. An overview of hepatitis C vaccines. 2014;8(2):85-91.
Fauvelle C, et al. Hepatitis C virus vaccines- progress and perspectives. 2013 May;58:66-72. doi: 10.1016/j.micpath.2013.02.005. Epub 2013 Mar 7.

EXPERT OPINION

1. Introducing the problem
2. The immune response to HCV
3. Current vaccine approaches
4. What is a protective T-cell response?
5. Conclusion
6. Expert opinion

Ever closer to a prophylactic vaccine for HCV

Leo Swadling, Paul Klenerman & Eleanor Barnes†
University of Oxford, NDM and Jenner Institute, Oxford, UK

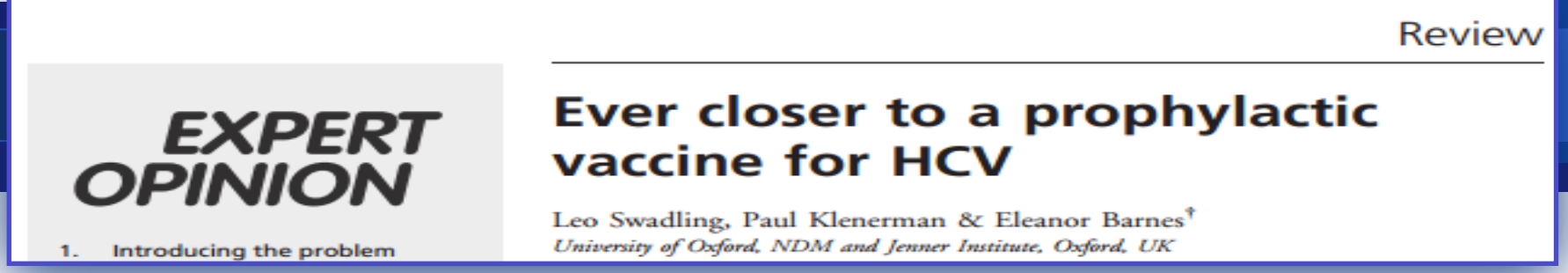
Introduction: With 3 – 4 million new infections occurring annually, hepatitis C virus (HCV) is a major global health problem. There is increasing evidence to suggest that HCV will be highly amenable to a vaccine approach, and despite advances in treatment, a vaccine remains the most cost-effective and realistic means to significantly reduce the worldwide mortality and morbidity associated with persistent HCV infection.

Areas covered: In this review we discuss immune responses to HCV during natural infection, and describe how they may inform vaccine design. We introduce the current candidate vaccines for HCV and compare how these fare against the expected requirements of an effective prophylactic HCV vaccine in relation to the breadth, functionality, magnitude and phenotype of the vaccine-induced immune response.

Expert opinion: Although the correlates of immune protection against HCV are not completely defined, we now have vaccine technologies capable of inducing HCV-specific adaptive immune responses to an order of magnitude that are associated with protection during natural infection. The challenge next is to i) establish well-characterised cohorts of people at risk of HCV infection for vaccine efficacy testing and ii) to better understand the correlates of protection in natural history studies. If these can be achieved, a vaccine against HCV appears a realistic goal.

Keywords: functionality, hepatitis C virus, immunity, phenotype, prophylactic, T cells, vaccines, viral vectors

Expert Opin. Biol. Ther. (2013) 13(8):1109-1124



- Profilaktik aşı geliştirmede hedef: infeksiyonu önlemeden çok, **virüsün persistansını önlemek**
- HCV'ye **antikor yanıtı** suşa özgü, çok değişken sekansları hedeflediğinden **nötralizan değil**
- Çok az oranda spontan HCV klirensi ve re-infeksiyonu önleyecek immunolojik bellek gelişimi
- Sürekli artan karmaşık T hücre popülasyonu nedeniyle, aşı etkinliğini değerlendirmek için fonksiyon ve korunmayla ilgili fenotipler iyi bilinmeli
- Yeni teknolojilerle **T hücre sub-popülasyonlarının fonksiyonu analiz** edilebilir

HCV – AŞI ÇALIŞMALARI

- **Koruyucu aşılama**
- **Terapötik aşılama**
- Aşılar HCV infeksiyonunu önlemede yetersiz, daha çok kronik ve persistan infeksiyona ilerlemeyi önleyebilmekte

Xue J, et al. Infect Genet Evol. 2014 Mar;22:120-9. doi: 10.1016/j.meegid.2014.01.008. Epub 2014 Jan 23.

Hepatit C AŞILARI

- Rekombinan protein / subunit (E1, E2) aşıları
- Sentetik peptid aşıları
- DNA aşıları
- Vektör aşıları
- Virüs benzeri partiküller
- Dendritik hücre-bazlı aşılar

Garcia A, et al. An overview of hepatitis C vaccines. 2014;8(2):85-91.

Hepatit C AŞILARI

- **Rekombinan protein aşıları:**
  - HCV'ye özgü viral protein genleri bakteri, maya ve memeli hücrelerine klonlanır, eksprese edilen rekombinan proteinler saflaştırılıp kullanılır.
  - Zarf GP E1 ve E2'yi bloke eden Nötralizan Ak yanıtı
- **Peptid aşılar:**
  - Sentetik HCV peptidleri
  - T hücre bağışık yanıtı
- **DNA aşıları:**
  - Plazmid enjeksiyonu

Garcia A, et al. An overview of hepatitis C vaccines. 2014;8(2):85-91.

Hepatit C AŞILARI

- **Vektör-bazlı aşılar*:**
  - HCV yapısal olmayan proteinleri eksprese eden 2 vektörün kullanıldığı **prime-boost stratejisi**
  - **Prime**: Patojen ve replikatif olmayan Adenovirüs, Pox virüs
  - **Boost**: MVA (Modified Vaccinia Ankara) vektörü
    - Atenüe Poxvirüs aşısı, Poxvirüs dışı hastalık aşılarında vektör
  - T hücre yanıtı
  - * en umut vadedici olanı

Garcia A, et al. An overview of hepatitis C vaccines. 2014;8(2):85-91.
Folgori A, et al. Nat Med 2006; 12: 190.
Swadling L, et al. Sci Transl Med 2014; 6:261.

Hepatit C AŞILARI

- **VBP (Virüs benzeri partikül) bazlı aşılar:**
  - HBV ve HPV infeksiyonunu önlemede başarıyla kullanılmakta
  - HCV-kaynaklı VBP: olgun HCV virionlarına benzeyen immunijenitesi yüksek yapı üzerinde nötralizan antikorların ve “core-specific” T hücre epitoplarının nakledilmesi
  - Doğal virionlara benzer
  - HCV zarf proteinleri eksprese eder
  - Güvenli ve kolay üretim

Bellier B, et al. Virus-like particle-based vaccines against hepatitis C virus infection. 2013 Feb;12(2):143-54. doi: 10.1586/erv.13.10.
Elmowalid GA, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 8427.

Aday Hepatit C AŞILARI

Table 1. Primate and human studies describing candidate prophylactic HCV vaccines.

Type of vaccine	Investigator	Lead author	Year	Vaccine	Tested in	Adjuvant	Refs.
Recombinant protein	Innogenetics	Leroux-Roels	2004	Recombinant E1 (T2S-918/InnoVac-C)	Human n = 20	Alum	[59]
	Chiron/Novartis	Choo	1994	rE1E2	Chimpanzee n = 7	MF59	[61]
		Frey	2010	rE1E2	Human n = 60	MF59	[63]
	CSL Ltd.	Drane	2009	Recombinant Core	Human n = 30	ISCOMATRIX	[64]
	BPRC, Holland	Verstrepen	2011	Recombinant E1 or E2	Chimpanzee n = 4	Alum	[60]
Peptide	Intercell AG	Firbas	2006	7 HLA-A2 restricted peptides (IC41)	Human n = 128 (HLA-A2)	Poly-L-arginine	[66]
		Firbas	2010	7 HLA-A2 restricted peptides (IC41)	Human n = 54 (HLA-A2)	Poly-L-arginine	[67]
Virally vectored	Transgene Co.	Rollier	2007	DNA/MVA	Chimpanzee n = 4	-	[73]
	Okairos Co.	Folgori	2006	Ad6/Ad24 + electroporated DNA	Chimpanzee n = 5	-	[74]
		Fattori	2006	Ad6/Ad6/ChAd32	Rhesus macaque n = 3	-	[75]
	University of Oxford/Okairos	Barnes	2012	Ad6/ChAd3	Human n = 30	-	[76]
	NIH/Okairos Co.	Park	2012	Ad/DNA	Chimpanzee n = 5	-	[77]
	NYC blood center	Youn	2008	Recombinant vaccinia	Chimpanzee n = 4	-	[78]
Other	NIH	Elmowalid	2007	VLPs	Chimpanzee n = 4	AS01B	[85]

Ad: Adenovirus, numbers indicate type; ChAd: Adenoviruses of Chimpanzee origin; BPRC: Biomedical Primate Research Centre, Holland; DNA: Plasmids containing HCV genetic material; HLA-A2: Human leukocyte antigen serotype A2; n: Number of subjects used in study; rE1 or E2: Chimpanzees were vaccinated either with recombinant E1 protein or with recombinant E2 protein; rE1E2: Recombinant E1E2 heterodimer.

Swadling L, et al. Expert Opin. Biol. Ther. (2013) 13(8):1109-1124

Aday Hepatit C AŞILARI

TABLE I. Clinical-stage vaccine candidates for hepatitis C virus (HCV)

Investigator	Vaccine type	Immunogen	Stage	Application
Chiron/Novartis [46,62,63]	Recombinant protein	Recombinant gpE1/gpE2 in oil/water adjuvants	Phase I [46,63]	Prophylactic vaccine
Okairos [64]	Adenoviral vector vaccine	Adenovirus vectors expressing HCV NS 3, 4 and 5	Phase 2	Prophylactic/Immunotherapeutic vaccine
Innogenetics/ GenImmune [65]	Recombinant protein	Alum-adjuvanted gpE1 glycoprotein	Phase 2 [66] Programme stopped as no effects on viraemia or fibrosis progression	Immunotherapeutic vaccine
Intercell AG (IC41) [67,68]	Peptide	HCV peptide cocktail with polyarginine	Phase 2 in combination with pegylated interferon [69,70]	Immunotherapeutic vaccine
Globe Immune (GI-5005)	Recombinant yeast cells	Heat-killed yeast expressing Core-NS3 fusion protein [71]	Phase 2 in combination with pegylated interferon [72,73]	Immunotherapeutic vaccine
Tripep (ChronVac-C)	Plasmid DNA	DNA-based vaccination with NS3/4A-expressing plasmid	Phase Ib	Immunotherapeutic vaccine
CIGB-230 [74]	Plasmid DNA and recombinant protein	Mixture of plasmid-expressing HCV structural antigens with a recombinant HCV core protein	Phase Ib [75]	Immunotherapeutic vaccine
Transgene (TG4040)	Adenoviral vector vaccine	Modified vaccinia Ankara virus expressing NS proteins (NS3-NS5B)	Phase I	Immunotherapeutic vaccine

C. Zingaretti , et al. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 5): 103–109.

Table 3. Examples for vaccine approaches hat have been investigated in preclinical studies in chimpanzees or clinical trials in humans.

Approach	Prophylactic/ therapeutic	Immunogen-adjuvant	Stage of development	Current status	[Ref.]
Peptides/ proteins	Prophylactic	E1E2	Chimpanzees	Published	Choo Q.L. *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 1994; Meunier J.C. *et al.*, J Infect Dis 2011
		Core-iscomatrix™	Phase I (30 volunteers)	Published	Drane D. *et al.*, Hum Vaccines 2009
		E1E2-MF59C.1	Phase I (60 volunteers)	Published	Frey S.E. *et al.*, Vaccine 2010; Stamataki Z. *et al.*, J Infect Dis 2011
		E1E2	Phase I (50 volunteers)	Recruiting	NCT01718834
	Therapeutic	IC41-poly-L-arginine	Phase I/II (128 volunteers/60 patients)	Published	Firbas C. *et al.*, Vaccine 2006; Klade C.S. *et al.*, Gastroenterology 2008; Schlaphoff V. *et al.*, Vaccine 2007
		IC41-imiquimod	Phase II (50 patients)	Published	Klade C.S. *et al.*, Vaccine 2012
		IC41	Phase II (71 patients)	Completed	NCT00601770
		E1E2 (Cenv3)	Phase II (28 patients)	Published	El-Awady M.K. *et al.*, Vaccine 2013
HCV-LP	Prophylactic	Core E1E2	Chimpanzees	Published	Elmowalid G.A. *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 2007
DNA vector	Prophylactic	E2	Chimpanzees	Published	Forns X. *et al.*, Hepatology 2000
	Therapeutic	Core E1E2 (CIGB-230)	Phase II (15 patients)	Published	Alvarez-Lajonchere L. *et al.*, J Viral Hepat 2009
		NS3/4A (ChronVac-C)	Phase II	Recruiting	NCT01335711
Viral vector	Prophylactic	Ad6*NSmut* DNA-*NSmut*	Chimpanzees	Published	Folgori A. *et al.*, Nat Med 2006
		Ad6*NSmut* ChAd3*NSmut*	Phase I (40 volunteers)	Published	Barnes E. *et al.*, Sci Transl Med 2012
		AdCh3*NSmut* MVA-*NSmut*	Phase I/II (68 + 276 IDU)	Recruiting	NCT01436357
	Therapeutic	AdCh3*NSmut* MVA-*NSmut*	Phase I (19 volunteers /14 patients)	Recruiting	NCT01296451
		TG4040	Phase I (15 patients)	Published	Habersetzer F. *et al.*, Gastroenterology 2011
		TG4040 + SOC	Phase II (153 patients)	Published	DiBisceglie A.M. *et al.*, Gastroenterology 2014
		Ad6*NSmut* ChAd3*NSmut*	Phase I (32 patients)	Completed	NCT01094873
		Ad6*NSmut* MVA-*Nsmut* + SOC	Phase I (9 patients)	Completed	NCT01701336

SOC, standard of care; HCV-LP, HCV-like particles.

Hepatit C AŞILARI

- **Hayvan çalışmalarının çok azı insan çalışmalarına ilerleyebilmiştir**.
- Çoğunluğu **HCV infekte hastalarda potansiyel terapötik aşı**

- En çok çalışılan bölge **NS3/4A proteinleri** (T hücre yanıtı)
  - **ChronVac-C** aşısı (Inovia Pharmaceuticals) faz 2 klinik çalışması başarıyla tamamlandı.
  - **INO 8000 aşısı** (Inovia Pharmaceuticals) faz I/IIa klinik çalışmalara başlamak üzere
  - **GI-5005**: HCV core ve NS3 proteinlerinin birleşimini içeren T hücre aşısı
  - **TG4040:** HCV proteinleri NS3, NS4, and NS5B'yi eksprese eden rekombinan terapötik poxvirus aşısı

Hepatit C aşısı - ÖZET

Journal of Hepatology Update: Hepatitis C

CrossMark

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

A prophylactic hepatitis C virus vaccine: A distant peak still worth climbing

Thomas F. Baumert[1,2,3,4,*], Catherine Fauvelle[2,3], Diana Y. Chen[1], Georg M. Lauer[1,*]

[1]*Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA;* [2]*Inserm Unité 1110, France;* [3]*Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Université de Strasbourg, France;* [4]*Institut Hospitalo-Universitaire, Pôle Hépato-digestif, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France*

Hepatit C Korunma - ÖZET

NIH Public Access
Author Manuscript
Liver Int. Author manuscript; available in PMC 2014 July 25.

Published in final edited form as:
Liver Int. 2013 February ; 33(0 1): 68–79. doi:10.1111/liv.12063.

Best strategies for global HCV eradication

Liesl M. Hagan and **Raymond F. Schinazi**

- **Bulaşı önlemeye odaklanılmalı**
  - **Eğitim**
  - **Tarama**
  - **Tedavi**
  - Yeni /re-infeksiyonları önlemek için **davranış değişikliği ve bölgesel politikalar**

TEŞEKKÜRLER...

TAKE-HOME MESSAGE

- Occupational blood-borne infections are associated with significant morbidity and mortality.
- HBV and HCV are common causes of occupational diseases transmitted from patients to health care workers and *vice versa*, and also to health care workers' families.
- 14.4% and 1.4% of hospital workers are infected with HBV and HCV, respectively.
- The major source of HIV, HBV, HCV and other blood-borne pathogens is blood. However, it should be kept in mind that all body fluids can be infectious.
- Nurses were most commonly exposed to infection (41%), followed by physicians (31%).
- Exposure to body fluids such as breast milk, bile, and cerebrospinal fluid is less often involved.
- Unnecessary injections, the frequent use of unsterile needles and inappropriate hazardous waste disposal are the major blood-borne infection risk factors in developing countries.
- Proper hand washing, use of barriers and puncture-resistant containers for sharp disposal can minimize mucocutaneous exposures.