

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU

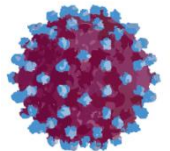


KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

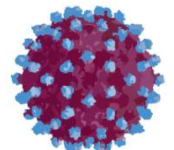
Viral Hepatitlerde Karaciğer Dışı Tutulumların Yönetimi “Hepatit C”

Dr. Ziya Kuruüzüm
DEÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD



Sunum Planı

- Kriyoglobulinemik vaskülit
- B hücreli Non-Hodgkin Lemfoma
- HCV ilişkili böbrek hastalığı
- Nöropsikiyatrik hastalıklar
- Sağlık ilişkili yaşam kalitesi
- Porfiriya kutanea tarda
- Liken planus
- Tiroid hastalıkları
- Tip 2 DM
- Sikka/Sjögren Sendromu





Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

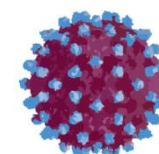


Review

International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement☆

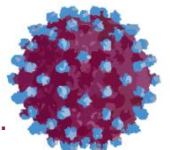


Anna Linda Zignego^{a,*}, Manuel Ramos-Casals^b, Clodoveo Ferri^c, David Saadoun^{n,o,p,q}, Luca Arcaini^d, Dario Roccatello^{e,f}, Alessandro Antonelli^g, Anne Claire Desbois^{n,o,p,q}, Cloe Comarmond^{n,o,p,q}, Laura Gragnani^a, Milvia Casato^h, Peter Lamprechtⁱ, Alessandra Mangia^j, Athanasios G Tzioufas^k, Zobair M Younossi^{l,m}, Patrice Cacoub^{n,o,p,q}, on behalf of the ISG-EHCV:



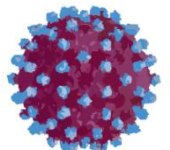
Kriyoglobulinemik Vaskülit (KV)

- 170 milyon kişi HCV ile enfekte
- Kriyoglobulinemik vaskülitli olguların %70-90'ı HCV (+)
- HCV (+) olguların %40-60'ı kriyoglobulin üretmekte
- Bu olguların da % 5-30'u semptomatik KV



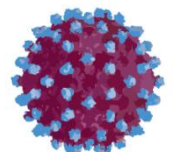
Kriyoglobulinemik Vaskülit

- En sık ve en fazla araştırılmış HCV-EHM
- Hem otoimmün, hem lenfoproliferatif bir hastalık
- Klinik olarak benign
- Ara sıra şiddetli klinik seyir
- Olasılıkla lenfomaya ilerleyen



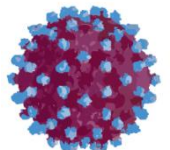
Kriyoglobulinemik Vaskülit - Patogenezi

- HCV'nin tetiklediği B-hücre proliferasyonu
- Kriyo- ve non-kriyopresipite immün kompleks oluşumu
- Vaskülitik manifestasyonlar
- Mikst kriyoglobulinler 37° C altında reversibl olarak presipite olabilen immün komplekslerdir



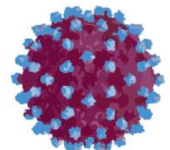
Kriyoglobulinemik Vaskülit - Klinik

- Tipik klinik triad “Purpura, halsizlik ve artralji”
- Serum C4 düzeylerinde düşüş
- Organ tutulumları (renal, nörolojik, kardiyak)
- Hafif/orta şiddet; purpura, artiküler tutulum, sensöri nöropati
- Şiddetli; Yaygın deri ülserleri. Ağır sensöri motor nöropati, glomerülonefrit, bozulmuş renal fonk.
- Yaşamı tehdit eden; hızlı ilerleyen glomerülonefrit, SSS tutulumu, intestinal iskemi, alveolar hemoraji



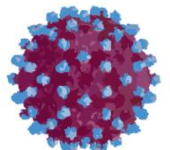
KV - Etiyolojik Tedavi (İnterferon bazlı)

- IF
- IF + RBV
- PEG-IF + RBV (15 yıl)
- Kür oranlarında artış
- Yanetki profili değişmemiş
- Virolojik yanıt = klinik remisyon (olguların çoğu)
- Lenfoma aşamasına geçiş, ileri düzey doku hasarı



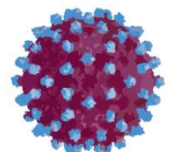
KV - Etiyolojik Tedavi (İnterferon bazlı)

- Prospektif, kontrollü çalışma, sekiz yıl
- 400'den fazla HCV (+) ve/veya kriyoglobulin, ve/veya kriyoglobulinemik vaskülitli olgu
- KVY'li olguların % 57'sinde semptomlar bitmiş
- Virolojik non-responders = klinik non-responders
- Kriyoglobulin pozitifliği KVY için negatif prognostik faktör



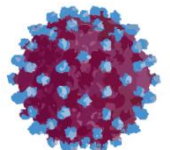
KV - Etiyolojik Tedavi (İnterferonsuz)

Author	Year	No. patients	Treatment	CS	Treatment duration (months)	Virological response		Clinical response ^a	
						EOT	Sustained	EOT	Sustained
Sultanik	2015	1	SOF + RBV until week 4 then SOF + DAC	No	3	1 (100%)	1 (100%)	n.a.	n.a.
Saadoun	2015	24	SOF + RBV	No	6	91.7%	74%	87.5% complete 12.5% partial	86.9%
Sise	2016	12	4 SOF + RBV, 8 SOF + SIM	No	3–6	100%	83%	n.a.	33.3% complete 33.3% partial
Flemming	2016	1	SOF + LEDIPASVIR + RBV • Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	No	3	100%	100%	n.a.	n.a.
Sollima	2016	7	• SOF + RBV • SOF + DCL • SOF + SIM	No	3–6	100%	100%	n.a.	14.3%
Gragnani	2016	44	• 18 SOF + RBV • 12 SOF + SIM (6 + RBV) • 4 SOF + DCL (1 + RBV) • 10 SOF + LED (3 + RBV) • 10 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	No	3–6	100%	100%	25% full complete 34% complete 25% partial 16% non responder	35% full complete 41% complete 24% partial
Bonacci	2016	30	• 10 SOF + LED • 2 SOF + SIM • 3 SIM + DCL • 2 SOF + DCL • 3 other	n.a. ^b	3–6	n.a. ^b	n.a. ^b	n.a. ^b	66.6% complete 16.7% partial



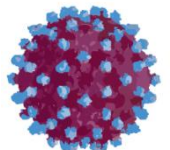
KV - Etiyolojik Tedavi (İnterferonsuz)

- KVY oranları oldukça yüksek (yaklaşık %100)
- KVY ile semptomların bitmesi paralel
- Zaman içinde klinik yanıtta artış
- İnterferonsuz tedaviler oldukça iyi tolere edilmekte ve etkili



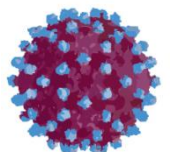
KV - Non-etiyolojik Tedavi

- Özellikle ciddi seyirli olgularda antiviral tedaviden önce ya da birlikte
- KVV'ye rağmen semptomatik olgularda
- KVV ile semptomların sona ermesinden sonra önerilmemekte



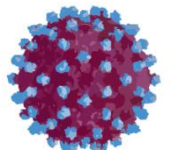
KV - Non-etiyolojik Tedavi

- Anti enflamatuvar ilaçlar (glikokortikoidler)
- İmmunsupresifler (siklofosamid, azatiopürin)
- Biyolojik ajanlar (rituksimab)
- Analjezikler
- Non-steroid anti enflamatuvar ilaçlar
- Düşük antijenik diyet
- Aferez (renal tutulum)



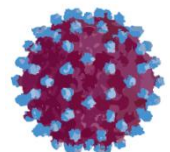
Lemfoma

- İlk olarak 1994'de lemfomalı İtalyan hastalarda yüksek HCV prevalansı bildirilmiş
- Son 20 yıldır hematolojik maligniteler ile HCV arasındaki ilişki gösterilmiş
- En çok B hücreli Non-Hodgkin Lemfoma (B-NHL)
- Meta-analizler: Artmış lemfoma riski
- KVY alınmış olgularda ise azalmış lemfoma riski
- Antiviral tedavi = Önleyici tedbir



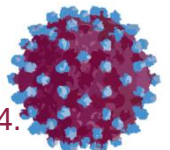
B hücreli Non-Hodgkin Lemfoma Alt tipleri

- Doğrudan spesifik bir tipte ilişki yok
 - ◆ Marjinal Zon
 - ◆ Diffüz Büyük B Hücreli
 - ◆ Lemfoplazmasitik Lemfomalar
 - Waldenström Makroglobulinemi



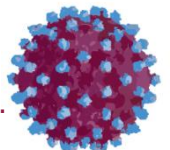
Lemfoma - Etiyolojik Tedavi (IF temelli)

- Meta analiz: 20 çalışma
- IF-temelli antiviral tedavi
- 254 HCV ilişkili B-NHL'li hasta
- Lemfoma yanıtı: % 73
- KVY oranları oldukça yüksek: %83



Lemfoma - Etiyolojik Tedavi (Interferonsuz)

- Interferonsuz antiviral tedavi rejimleri de anti-lemfoma aktivitesini göstermekte

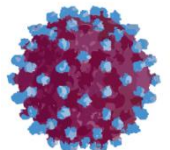


Tedavi Prensipleri

- HCV ilişkili düşük düzey lemfomalarda (acil konvansiyonel tedaviye gereksinim yok) ilk seçenek:

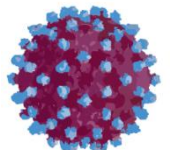
Antiviral tedavi

- ◆ EASL
- ◆ ESMO
- ◆ NCCN



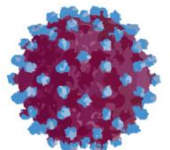
Tedavi Prensipleri

- En sık görülen HCV ilişkili agresif lenfoma (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma)
- Acil konvansiyonel tedavi (R-CHOP)
- İmmunoterapi sonrası interferonsuz antiviral tedavi
 - ◆ HCV eradikasyonunu sağlamak
 - ◆ Lenfoma tetikleyicisini ortadan kaldırmak
 - ◆ Relaps riskini azaltmak
 - ◆ Direk etkili antiviraller ile eş zamanlı kullanım için yeterli veri yok



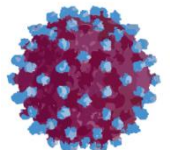
HCV İlişkili Böbrek Hastalığı

- HCV ile kronik böbrek yetmezliği arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır
- HCV ile membrano proliferatif glomerülonefrit (MPGN) arasında anlamlı ilişki bulunduğu gösterilmiştir
- HCV taşıyıcılarının anlamlı olarak daha yüksek böbrek yetmezliğine (serum kreatinin > 1,5 mg/dl) sahip oldukları gösterilmiştir



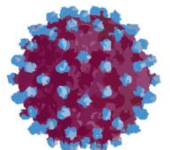
HCV İlişkili Böbrek Hastalıkları

- “Kriyoglobulinemik nefropatiler” en sık karşılaşılan klinik tablodur
 - ◆ Tip 1 MPGN
- Diğer nefropatiler nadir görülür
 - ◆ MPGN (kriyoglobulinemisiz)
 - ◆ Membranöz nefropati
 - ◆ Mezenşïoproliferatif glomerülonefrit



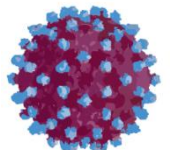
MPGN

- Diffüz ya da fokal olabilir
 - ◆ Diffüz MPGN (glomerül tutulumu >%50)
 - ◆ Fokal MPGN (glomerül tutulumu < %50)
- Glomerüler bazal mambran kalınlaşması (duplikasyonu)
- Subendotelial ve mezenşimal immun reaktant birikimi
- Mezenşiyal glomerülonefritten ayrımı önemlidir
 - ◆ Kuvvetli immunomodülatör tedavi gereklidir
 - Glikokortikoidler
 - İmmünsüpresifler
 - Plazma değişimi



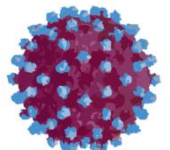
MPGN - Etiyolojik Tedavi

- Antiviral tedavi ancak bu tedavilerden sonra ve stabilizasyon sağlandıktan sonra gündeme gelebilir



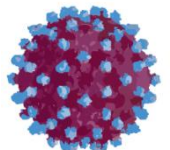
Etiyolojik Tedavi

- Bilgi birikiminin çoğu böbrek tutulumlu kriyoglobulinemik vaskülitli hastalardan gelmektedir
- Interferon bazlı antiviral tedavilerden interferonsuz tedavilere geçiş sözkonusudur
- Hasta sayıları küçük, ancak başarı oranları yüksektir



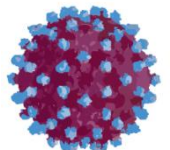
Mezenşiyal Glomerülonefrit

- Eksüdasyon yoktur
 - Endo-kapiller ya da ekstra-kapiller proliferasyon yoktur
 - Endo-luminal trombüs yoktur
 - Lezyonlar kendi kendini sınırlar
-
- Antiviral tedavi (DAA) ilk seçenektir



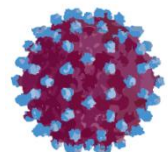
Nöropsikiyatrik Hastalıklar

- HCV birçok nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilidir
- HCV (+) popülasyonda depresyon prevalansı yüksek (%59 vs %21)
- Uyku bozuklukları %60
- Halsizlik yorgunluk %50-67
- Kognitiv bozukluklar da tanımlanmış



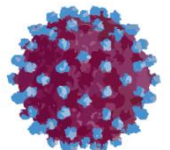
Nöropsikiyatrik Hastalıklar - patogenez

- Karaciğer hasarıyla bir korelasyon bulunmamakta
- Doğrudan HCV ile ilişkili
- Hipotez; virüs SSS'e girmekte ve mikroglia prekürsörü olan CD68(+) periferik hücreleri enfekte etmekte, viral proteinler de nörotoksik etki göstermektedir
- Artmış sitokin ekspresyonu (TNF- α , IL-8)
- HCV, doğrudan serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu etkileyebilir > depresif semptomlar



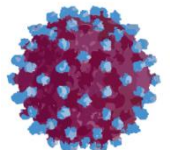
Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi

- Genel popülasyona göre naïve HCV taşıyıcıları düşük skorlarla karakterizedirler
- SF-36 Health Survey Questionnaire
 - ◆ İnsan ilişkilerinde zorluklar
 - ◆ Özgüven duygusunda azalış
 - ◆ Depresyon
 - ◆ İşte yetersizlik
 - ◆ Evde yetersizlik
- IF temelli tedavilerin katkısı çok fazla
- IF'suz tedavilerin ise bozulmaya katkısı yok



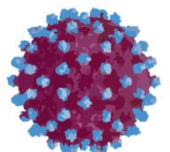
Porfiriya Kutanea Tarda

- Hem sentezinde görevli üroporfirinojen dekarboksilaz enzim aktivitesinde azalma ile karakterizedir
 - ◆ Familyal
 - ◆ Edinsel
- Tetikleyici olarak HCV, alkol ya da kc. toksinleri
- HCV ilişkisi epidemiyolojik birliktelikler ile (coğrafik)
- İndirek etki
- IF ve RBV'siz tedaviler
- DAA (?)



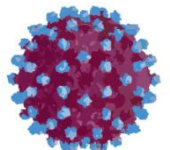
Liken Planus

- Deri ve oro-genital mukozayı tutan enflamatuvar bir hastalık
- Oral LP: HCV ilişkisi en çok araştırılan ve iyi tanımlanmış
- T-hücre aracılı otoimmün reaksiyon
 - ◆ HLA-DR
 - ◆ Yaş
 - ◆ IF
- IF'suz tedaviler
- DAA (?)



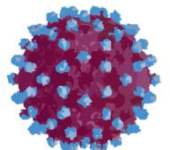
Tiroid Hastalıkları

- Otoimmün tiroid hastalıkları en sık endokrin temelli HCV ilişkili hastalık
- İmmün sistemin disregülasyonu
- T-hücre aracılı organ spesifik otoimmünite
- Tiroid disfonksiyonu (hipotiroidi) %30
- Tiroid otoantikörleri %80-85 (+)
 - ◆ Anti-tiroglobulin antikör
 - ◆ Anti-tiroid peroksidaz antikör
 - ◆ Anti-tiroid mikrozomal antikör
- Papiller tiroid kanser prevalansı da yüksek



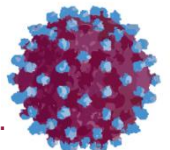
Tiroid Hastalıkları - IFN etkisi

- IFN- α tedavisi otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid disfonksiyonu (hipotiroidi) için iyi tanımlanmış risk faktörü % 25-30
- Yarısı tedavi gerektirmekte
- Hipertiroidi
 - ◆ Haşimato
 - ◆ Graves (nadir)
- Bazal TSH ve tiroid otoantikörleri tayini, TFT izlemi



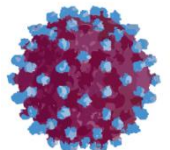
Tip -2 Diyabetes Mellitus

- HCV enfeksiyonu ile Tip-2 DM yakın ilişkili
- Meta-analiz (102 çalışma): DM, en sık HCV ilişkili ekstra hepatik manifestasyonlardan biri (%15)
- Tip-2 DM $\pm$ IR: IFN tedavisine yanıtı düşürmekte
- Daha yüksek siroz ve HCC riski
- Risk KVY'den sonra da devam etmekte



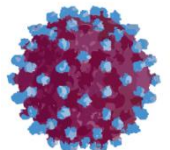
İnsülin Direnci

- HCV insülin direncini birçok mekanizmayla tetikleyebilir
- İnsülin direnci ise antiviral tedavi yanıtına olumsuz etki eder
 - ◆ Obezite
 - ◆ Fiziksel inaktivite
 - ◆ Hiperinsülinemi
- HCV hasarını daha da tetikler
 - ◆ HT
 - ◆ Hiperürisemi
 - ◆ Ateroskleroz
- Artmış kardiyovasküler mortalite



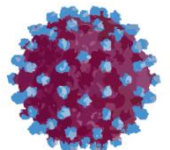
Tip -2 Diyabetes Mellitus - Yağlı karaciğer

- Kronik hepatit C - Tip-2 DM - yağlı karaciğer (NAFLD) etkileşimi > kısır döngü > tüm hastalıklara bağlı mortalitede ve kardiyovasküler komplikasyonlarda artış
- DM ilişkili böbrek hasarı



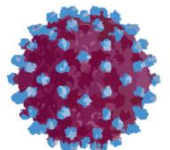
Sikka Sendromu / Sjögren Sendromu

- HCV - Sikka ilişkisi epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir
- HCV olgularının % 20-30'unda Sikka Sendromu ilişkili semptomlar bildirilmiş
- Sjögren Sendromu olgularının ancak % 5'i (+)
- Düşük düzey ANA ve RF (+), Anti-SSA/SSB (-) (HCV-Sikka)
- Her ikisi arasında benzerlikler var ama Sikka sendromu;
 - ◆ Daha yaşlı
 - ◆ Fotosensitivite
 - ◆ CV



Uluslararası Çalışma Grubu Önerileri - ISG-EHCV

- Aciliyet/yaşamı tehdit eden HCV - EHM dışında DAA tedavi ilk seçenektir
- Kısa yaşam beklentisine sahip olgular dışında tüm HCV-EHM hastaları tedavi edilmelidir
- Etiyolojik tedavinin ilk hedefi HCV eradikasyonudur
- Klinik iyileşmenin derecesi HCV'ye bağlı hasarın geri dönüşümüne bağlıdır
- DAA tedavisi genel prensiplerine uyulur





Sabrınız için teşekkürler

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ