

KRONİK HEPATİT C: BAZI ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ

S.B. İst. Göztepe E.A. Hastanesi
İnfeksiyon Hast. ve Kl. Mik. Bl.

BOND!
JAMES BOND!..

ÖKÜZ!..
BİLDİĞİN
ÖKÜZ...



Özel Hasta Grupları

- Diabetes Mellitus
- Depresyon
- Tiroid hastalığı
- Kronik Hastalıklar
 - Kardiovasküler Hast.
 - KOA
- Koinfeksiyonlar
 - HBV
 - HIV
 - Tüberküloz
 - Sifiliz
- Alkol Bağımlılığı
- IV Madde Kullanıcıları
- Siroz
- Otoimmün Hastalıklar
 - Otoimmün Hepatit
 - Diğer
- Maligniteler
 - HCC
 - Diğer
- Gebelik
- Kronik Böbrek Hastaları (Diyaliz)
- Transplantlı hastalar

DM ve HCV

- İnsülin bağımlı DM predispozisyonu olan hastalarda hastalık IFN α tedavisi esnasında bir yan etki olarak ortaya çıkabilir.
- Bu olayda birkaç patogenetik faktör yer alabilir ve ayrıca IFN α 'ya ilaveten bizzat Hepatit C, otoimmün mekanizmaları indükleyebilir.
- IFN α tedavisine başlamadan önce tip 1 diabete spesifik otoantikörlerin araştırılması önerilmektedir.

DM ve HCV

- Tip 1 diabet riski olan hastalarda tedavi esnasında bu antikörlerin titresini izlemek IFN α tedavisinin kişisel risk-yarar oranını ortaya koymakta yararlı olabilir.
- DM'lu dializ hastaları arasında serumda anti HCV oranı daha yüksektir.
- Renal biyopsi yapılan Japon hastaların geniş çaplı kohort çalışmasında Tip 2 Diyabet'e bağlı glomerulonefriti olan hastalar en yüksek anti-HCV prevalansına sahip bulunmuştur.

DM ve HCV

- Renal transplantasyon öncesi antiviral tedaviler ve renal transplantasyondan sonra uygulanan yeni immünosupresif tedavi rejimleri HCV'li hastalarda DM'un ortaya çıkışını azaltabilmektedir.

Depresyon ve HCV

- Bir kimse Kr. Hepatit C hastası olduğunu öğrendiği zaman ne yapar?
 - Kişi üzüntüsünü denetlemekte zorlanır
 - Yakınlarının da kaygı ve endişesi durumu daha da zorlaştırır.
 - Endişe, **kolay yorulma**, zihin durgunluğu, irritabilite, kas gerginliği, uyku bozuklukları
 - Hatta panik atak gelişebilir.
 - Toplumsal, mesleki işlevselliğin bozulması

Depresyon ve HCV

- Obsesyonlar ve/veya kompülsiyonlar tabloya egemen olabilir
- ve nihayet **depresyon**... İntihar fikirleri veya girişimleri
- SORU: çabuk yorulma başta olmak üzere, görülen depresyon, hepatitin bir sonucu mudur, yoksa önceden hastada psikiyatrik bozukluklar mevcut mu idi?

Tiroid Hastalıkları ve HCV

- Hipertroidi
- Hipotiroidi
- Yol gösteren testler:
 - T3, T4, TSH, antiTPO
- Hasta eutiroidi durumuna gelince tedavi edilmesinde bir sakınca yoktur. Tedavi sırasında tiroidle ilgili ilaçlarını alabilir.

Kronik Hastalıklar ve HCV

- IFN α tedavisi alan astım hastalarında interstisyel pnömoni ve bronşiyolitis obliterans gibi pulmoner komplikasyonlar tanımlanmıştır.
- IFN α alan ve hafif astma semptomları olan iki hastada astmanın ekzaserbasyonu tanımlanmıştır. IFN α kesilince şiddetli astım semptomları gerilemiş ve kortikosteroid tedavisi başlanmış.
- Birkaç ay sonra IFN α tedavisi tekrarlanmış her iki hastada astım bronşiyalin hızla daha şiddetli ekzaserbasyonu ile sonuçlanmış.
- Semptomlar gelişince IFN kesilmelidir.

Kronik Hastalıklar ve HCV

- Ayrıca, kronik viral enfeksiyonlu bazı astım hastalarında kortikosteroid tedavisine yanıtın yetersiz kaldığı ileri sürülmektedir.
- Kronik HCV 'li astım hastalarında inhale kortikosteroid tedavisinin akciğer fonksiyonlarını iyileştirmedeki yetersizliği ve bu gibi hastalarda HCV'ye karşı IFN tedavisinin etkinliğini tayin etmek için yapılan bir çalışma;
- 40 astımlı ve kronik HCV'li hasta, inhale beklometazon dipropionat(BDP) tedavisi 6 hafta 2x400 mikro g almış.

Kronik Hastalıklar ve HCV

- Tüm hastalar BDP almaya devam ederken, 30 HCV'li hasta IFN tedavisi almış. 11 hasta bir yıllık IFN tedavisine cevap vermiş
- AC fonksiyonları FEV ile ölçülmüş ve IFN'a yanıt veren hastalarda anlamlı, daha yüksek iyileşme saptanmış.
- Astımlı hastalarda kronik HCV enfeksiyonu, inhale BDP tedavisine yanıtı bozmaktadır ve IFN'unun araya girmesi sadece IFN'a yanıt veren grupta bu olumsuz yanıtı tersine çevirmektedir.

Kronik Hastalıklar ve HCV

Kardiyovasküler ve diğer kronik hastalıklar:

- Kardiyovasküler sistem hastalığı IFN tedavisi için bir kontrendikasyondur. Ancak özel durumlarda ve genç hastalarda hastayı hepatit C tedavisinden mahrum bırakmamak için gayret göstermek gerekir. Bu konuda ayrıntılı ve net görüş birliği yoktur.
- MSS bozuklukları (epilepsi vd.) kontrendikedir.

Koinfeksiyonlar ve HCV

- Üç önemli virus infeksiyonunun tedavi kürü açısından değerlendirilmesi:

İnfeksiyon	Kür
HIV	-
HBV	5%
HCV	50%

HIV enfeksiyonu ve HCV

- Bulaşma yollarının ortak olması yüzünden HCV(%15-30) veya HBV(%10-15) yada her ikisi birden HIV(+) kişilerde sık olarak görülebilmektedir.
- Antiretroviral terapidaki ilerlemeler HIV(+) hastaların yaşam beklentilerini iyileştirdiğinden bu gibi hastalar arasında HCV ilişkili KC hastalığı bir ortak hastalık olarak belirmiştir.
- HIV progresyonuna paralel antikor yanıtında azalmanın, antikor tayini esasına dayalı tanı metodlarının yalancı negatifliğine yol açabileceği unutulmamalıdır.

HIV enfeksiyonu ve HCV

- HIV enfeksiyonunda CD4 ile ters bağıntılı HCV RNA yükselmesi
- HIV (+) ve Anti-HCV (+) hastalarda HCV RNA pozitifliği % 53
- Hastanemizde HIV (-) lerde bu oran % 49
- Hemofililerde; HIV (+)'lerde HCV RNA 58 kat artarken morbidite ve mortaliteyi de artırmaktadır. Aynı süre içerisinde
HIV (-)'lerde HCV RNA 3 kat artmaktadır.

HIV enfeksiyonu ve HCV

- KC fibrozunun progresyonunda en önemli risk faktörleri:
 - Yaş: >25 y
 - Alkol tüketimi: >5 gr/gün
 - CD4 lenfosit sayısı: <200 / μ L
 - Yüksek serum HCV RNA seviyeleri

Tedavi:

- Proteaz inhibitörlerinden

saquinavir ve ***indinavir*** HCV replikasyonuna etkisiz

HAART-(zidovudin/stavudin + Lamivudin + saquinavir vd.)

HIV yükünü azaltır. CD4'ü yükseltir fakat HCV replikasyonuna ve KC fonksiyonlarına etkisizdir.

HIV enfeksiyonu ve HCV

- Neyse ki; HCV+HIV hastalarında immun yetersizlik gelişene kadarki sürede IFN α + ribavirin kombinasyonuna yanıt, HIV (-)lerden farklı değil
- Yanıt olasılığını neler artırıyor?
 - CD 4 hücrelerinin yüksek olması
 - HCV/HIV yükünün düşük olması
 - Genotip 3a

HIV enfeksiyonu ve HCV

- Zidovudin ve ribavirin → anemi, nötropeni → eritropoetin, GMCSF ile düzeltilebilir.
- Ribavirin zidovudinin fosforilasyonunu inhibe ederek etkisini azaltıyor.
- Didanozin-ribavirin etkileşimi yok
- Kliniğimizde takipte olan koinfeksiyonlu hastalar:
 - Hepsi antiretroviral tedavisini alıyor.
 - Sadece bir tanesi Kronik HCV tedavisi görmüş, bir tanesi de halen tedavi alıyor. Yan etki yok.

Hepatit B ve HCV

- HIV-HCV birlikteliğine benzer şekilde HCV ve HBV koinfeksiyonu HCV infeksiyonun tek başına yaptığından daha şiddetli KC hastalığına ve daha büyük bir HCC riskine yol açabilir.
- Kronik HBV infeksiyonlu hastalarda kronik HCV nin optimal tedavisi tanımlanmamıştır fakat PegIFN α + ribavirin bu tedavide yer alabilir buna lamivudin veya adefovir veya her ikisi birden ilave edilebilir.

Hepatit B ve HCV

- Kronik HBV ve HCV infeksiyonlu 19 ; HBV, HCV ve HDV infeksiyonlu 17 hasta üzerinde çalışılmış.
- Her gruptaki 12'sine biyopsi yapılmış. Her koinfekte hasta için kontrol olarak iki monoinfekte HCV'li hasta alınmış. Bunlar yaş ve risk faktörü için eşleştirilmiş.
- Bütün koinfekte hastaların tek başına HCV den daha şiddetli KC hastalığına sahip olduğu görülmüş.($p<0,01$)

Hepatit B ve HCV

- “HBV + HCV” li 8 hasta IFN α 2b (3 milyon ü/ haftada 3 kez 6 ay) ile tedavi edilmiş. İki hastada ALT normalleşmiş ve bir hastada HBsAg kaybolmuş.
- “HBV + HCV + delta” lı 7 hastaya aynı tedavi verilmiş, yalnızca birinde ALT normalleşmiş.

Hepatit B ve HCV

- 42 HCV+HBV'li hasta (29 IFN naiv, 13 IFN relapslı) ve 84 HCV monoinfekte hasta
- Tüm hastalara IFN α 2b (6 milyon ü/haftada 3 kez) + ribavirin 1000-1200 mg/gün 24 hafta verilmiş.
- 72 hafta boyunca her 24 haftada bir HCV RNA ve HBV DNA bakılmış.
- HCV kalıcı virolojik yanıt oranı IFN naiv ve IFN relapslı koinfekte hastalar ile IFN naiv ve IFN relapslı HCV monoinfekte hastalar arasında kıyaslanmış

Hepatit B ve HCV

Kalıcı yanıt oranları:

- | | | |
|---------------|--------------|-------|
| • Koinfekte | IFN naiv | %69,0 |
| | IFN relapsl1 | %69,2 |
| • Monoinfekte | IFN naiv | %67,2 |
| HCV | IFN relapsl1 | %57,7 |

Genotip 1b, tedavi öncesi HCV RNA
seviyelerinin yüksekliği ve KC fibrozu :
HCV ‘ye daha düşük kalıcı yanıt

HBV viremik hastaların 5/16'sı (%31,3)
HBV'ye ve HCV'ye kalıcı yanıt vermiş.

Hepatit B ve HCV

- Sadece biri (%6,3) eşzamanlı HBV ve HCV seroklirensi göstermiş.
- 5/42 hastada (%11,9) uzun süreli takipte HBsAg'ye karşı antikor serokonversiyonu gelişmiş.
- Tedavi sırasında ve sonrasında HCV'ye yanıt verenlerin, HCV'ye yanıt vermeyenlerden daha yüksek oranda HBV DNA nüksüne sahip olduğu görülmüş.
(HCV ve HBV arasındaki interferens)

Hepatit B ve HCV

- Bir başka çalışma, HBV-HCV koinfeksiyonlu hastalarda kalıcı yanıt, histolojik iyileşme ve siroz gelişiminin önlenmesi için, yüksek doz interferonun kuvvetle tavsiye edilmesi gerektiğini göstermiştir.
(Altı milyona karşı dokuz milyon ünite)

Hepatit B ve HCV

- İtalya’da Kronik Hepatit C’li hastalarda hepatit B’nin inapparen koinfeksiyonu araştırılmış. Kronik hepatitli;
 - 14 antiHCV(+)
antiHBs negatif – HBV DNA pozitif
 - 111 antiHCV(+)
antiHBs negatif – HBV DNA negatif
- Tedavi IFN alfa 2a, 3 milyon ünite/haftada
3 kez, 12 ay

Hepatit B ve HCV

- HBV DNA ve HCV RNA tedaviden önce, 6 ve 12 ay sonra ve ALT yüksek olduğu zamanlarda bakılmış. Ayrıca AntiHBcIgM de.
- HBV DNA pozitif 4/14'de(%28) ALT normalleşmiş fakat hepsi de 4/4 relaps olmuş.
- Üç hastada tedaviden önce ve ALT yükselmesi esnasında AntiHBcIgM tespit edilmiş, diğer üç hastada sadece ALT relapsı esnasında tespit edilmiş

Hepatit B ve HCV

- Kalan 111 hastada (DNA negatif) IFN'a biyokimyasal yanıt %54 olmuş, yanıt alınanların %47 sinde ALT değerleri tekrar yükselmiş.
- İnapparen HBV/HCV koinfeksiyonu IFN'a rezistans durumlarında karışıklığa yol açabilir.
- IFN ile HCV replikasyonunun inhibe edildiği hastalarda HBV replikasyonu ve HBV'ye bağlı KC hasarı persiste olabilir. Bazı hastalardaki antiHBcIgM varlığı da bunu düşündürür. J Med Virol. 1997 Apr;51(4):313-8

Hepatit B ve HCV

- HBV DNA ve antiHBcIgM nin çok duyarlı metodlarla saptanması hem prognostik faktör hem de viruslar arası ilişkisinin ve multipl hepatit virus infeksiyonlarının mekanizmasının anlaşılmasında önemli olabilir.
- Kliniğimizdeki 11 koinfeksiyonlu hastamızın hepsinde HBV DNA (-) olup HCV RNA (+) olanlardan tedaviye uygun olan üç hasta tedaviye alınmıştır.

Tüberküloz ve HCV

- Kronik KC hastalığı özellikle dekompanse siroz, tbc için risk gruplarındandır.
- KC sirozu olan hastada assit ya da plevral effüzyon geliştiğinde AC tbc da göz önünde tutulmalıdır.
- Pulmoner rezeksiyon ve trakoplastide kan transfüzyonu sırasında infekte olma durumunda AC tbc rekürrensi nadir fakat dekompanse siroz geliştiğinde göz önüne alınmalıdır.

Tüberküloz ve HCV

- Hepatit C ve HIV infeksiyonu bağımsız olarak, tbc tedavisi sırasında ilaca bağlı hepatit(İBH) gelişmesinde ilave risk faktörleridir.
- Tbc tedavisi alan hastalarda HCV ve HIV ile koinfeksiyon söz konusuysa İBH gelişme riski 14,4 kat artmaktadır.
- HCV+ HIV'li 4 hasta IFN α tedavisi almış, tekrar İBH ortaya çıkmaksızın anti tbc tedavinin yeniden verilmesine tolerans göstermişlerdir.
- Hepatit C'nin IFN α ile tedavisi önceden anti tbc ajanlara maruz kalındığında İBH nin geliştiği kişilerde antitbc ajanların tekrar verilmesine olanak sağlar.

Alkol ve HCV

- Hepatit C infeksiyonu ve alkol kullanımı dünya çapında sık rastlanılan bir durumdur.
- Bu, KC hastalığının daha hızlı ilerlemesine yol açar.
- Bir çalışmanın sonucuna göre rastgele alkolik popülasyonda (%14-36) ve KC hastalığı olan alkolik kişilerde ($>$ veya $=$ %51) Hepatit C virusunun prevalen olduğu bulunmuştur.
- HCV ile infekte alkolik kişilerde ilave bir, daha şiddetli histolojik hasar, daha hızlı progresyon, daha sık siroz ve HCC gelişimi söz konusudur.

Alkol ve HCV

- Alkol kullanımının, IFN tedavisine yanıt oranını düşürdüğü de görülmektedir.
- Alkol ile HCV arasındaki bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir.
- Kronik Hepatit C'li hastalar alkolden uzak durmalıdır.

Alkol ve HCV

“Alkolün bırakılması, yaşam süresince, alkol tüketiminin IFN tedavisi üzerine olan güçlü negatif etkisini düzeltemez.”

- 6 aylık alkol kesilmesinden sonra hala ALT seviyesi yüksek kalan 150 hasta 12 ay, haftada 3 kez, 3 veya 6 mil ünite IFN α ile tedavi edilmiş.
- Kalıcı yanıt oranı içmeyenlerde %33, orta alkoliklerde %20, Ağır alkoliklerde %9’a düşmüş.

Alkol ve HCV

- Ayrıca; alkol alan hastalarda almayanlara göre iki kat daha fazla relaps görülmüş.
- Cevapsızların en güçlü prediktörleri:
 - genotip 1b infeksiyonu,
 - hastaların yaşı
 - ömür boyu alkol almaları'dır.
- Sonuç: Altı aylık alkolden uzaklaşma periyodu, IFN tedavisi üzerine negatif etkiyi ortadan kaldırmaya yeterli olmayabilir.

İV madde kullanıcıları ve HCV

- USA’de, iv madde kullanıcıları (İVMK) HCV ile infekte kişilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır.
- En yeni infeksiyonlar madde bağımlılarında görülmektedir. HCV’nin major bir bulaşma yoludur.
- Etkin bir korunma sağlamak önemlidir.
- Madde kullanıcılarında HCV tedavisi interdisipliner bir yaklaşım gerektirir.
- Tedavi kararları hastalar ve doktorları tarafından risk-yarar hesabı ve hastanın kişisel değerlerine dayandırılarak yapılmalıdır.

İV madde kullanıcıları ve HCV

- Doktorlar hastaların akıl sağlığını ve tedaviye bağlılığını dikkatlice değerlendirilmelidir.
- Belçika'da İVMKnın %70'den fazlası HCV seropozitifdir.
- Bugünkü görüşe göre İVMK'da kronik Hepatit C tedavisi, aynı diğer HCV infekte hastalardaki gibi yapılmalıdır.
- Bunlarda aynı zamanda alkol alınmasının durdurulmasının yararları anlatılmalıdır.

İV madde kullanıcıları ve HCV

- Reinfeksiyondan sakınmak için daha emniyetli injeksiyon tekniklerinin eğitimi verilmelidir.
- Tedavi, komplike sosyal problemlili hasta popülasyonlarından esirgenmemelidir.
- Doktorlar, bu hastaların optimize uyumu için takip planlarını ve kişisel tedaviyi geliştirmeyi tercih etmelidirler.

İV madde kullanıcıları ve HCV

- Belçika'dan: Madde kullanım hikayesi ve IFN kullanım hikayesi olan hastalarda tedavi esnasında psikiyatrik yan etkilerin ortaya çıkması ve tedavisi gözden geçirilen yayın...

Sonuç :

- Hepatit C'nin depresyon ve yorgunluk oluşturduğuna dair spesifik bir kanıt yoktur fakat HCV ve serebral disfonksiyonu arasında direk bir bağlantı dışlanmamıştır.

İV madde kullanıcıları ve HCV

- Madde kullanımdan çok immün sistem aktivasyonu serebral semptomları izah edebilir.
- HCV (+) İVMK'da anksiyete ve depresyon HCV (-) İVMK'dan daha prevalandır.
- PEG IFN tedavisi esnasında depresyon sık bir yan etkidir (%30) ve önceden var olan psikiyatrik bozukluklar ve madde kullanımından bağımsız olarak görülür.
- İlaç kullanım öyküsü IFN tedavisinin yan etkisi olarak depresyon riskini artırmaz.

İV madde kullanıcıları ve HCV

- Tedavinin ilk haftalarında depresyon semptomlarının izlenmesi ve mümkün olduğu kadar erken antidepresan tedaviye başlanması son derece önemlidir.
- Antidepresanlar IFN tedavisi boyunca verilmelidir. Buna rağmen bu konuda yeterli veri yoktur.
- Hem selektif serotonin reuptake inhibitörleri hem de diğer sınıf antidepresanlar kullanılabilir.

İV madde kullanıcıları ve HCV

- Madde bağımlılığından dolayı tedavi alan veya İVMK öyküsü yeni olan kişiler arasında yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bu gruplarda kronik HCV enfeksiyonu başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

Semin Liver Dis. 2005 Feb;25(1):18-32
(Avustralya)

Siroz ve HCV

- Siroz gelişen hepatit C'li hastalarda tedavi zordur ve yan etkilerin çokluğu yüzünden sıkı bir şekilde izlenmelidir.
- Kompanse sirozlu hastalarda kombinasyon tedavisi en etkilisidir ve en yüksek virolojik yanıtı sağlar.
- Dekompanse sirozlu hastalarda antiviral tedavi, şiddetli yan etkiler bildirildiği için sadece klinik çalışmalarda kullanılmalıdır.

Otoimmünite ve HCV

- Antibodies to Liver Kidney Microsome type 1 (Anti LKM-1) Kronik HCV'li hastaların az bir kısmında pozitif bulunmuştur.
- Bu hastalarda IFN+ribavirin tedavisinin güvenilir ve etkin olup olmadığı açık değildir.
- İtalya'dan bir çalışma; 1997-2002 yılları arasında biyopsi yapılan kronik HCV'li LKM-1 seropozitif hastalarda International autoimmune hepatitis grading (IAHG) skoruna göre otoimmün hepatit tanısı konarak,

Otoimmünite ve HCV

- HCV RNA pozitif 2675 hastanın 48'inde (%1,8) anti LKM-1 bulunmuş.(30'u kadın)

Genotip dağılımı:

28 hasta genotip 2

18 hasta genotip 1

2 hasta genotip 3

- İAHG ye göre 44 hasta(%92) çalışma dışı bırakılmış. 4 hasta (%8) olası bulunmuştur.

Otoimmünite ve HCV

- Histolojik olarak;
 - 34 hasta (%70) hafif
 - 7 hasta (%15) orta şiddette
 - 7 hasta (%15) sirozlu
- IFN+ribavirin alan 27 hastanın 20'sinde kalıcı virolojik yanıt alınmış
- Kalıcı virolojik yanıt
 - 13 genotip 2c de (%87)
 - 7 genotip 1b de (%58)

Otoimmünite ve HCV

- Bu hastaların hiçbirinde ALT yüksekliği ve anti LKM-1 alevlenmesi yoktu.
- Yorum: Anti LKM-1, kronik HCV'li hastalarda nadir görülür ve otoimmün hepatitin, IFN+ribavirin tedavisine düşük yanıtın veya tedaviye karşı immün reaksiyonların göstergesi değildir.

Otoimmünite ve HCV

- Her virüs gibi HCV’de immünolojik bozukluklar yapabilir.
- Genellikle nonspesifik olan bu anormallikler
 - kriyoglobülinemi
 - immün kompleks depozitleri
 - otoantikorlar
- Kriyoglobülinemi ile HCV arasında açık bir ilişki vardır ve IFN tedavisi ile genellikle düzelir

Otoimmünite ve HCV

- Ancak diğer immünolojik bozukluklar ve HCV arasındaki ilişki açık değildir.
- Anti- smooth muscle (ASMA) ve anti-nuclear antibodies (ANA) ile hepatit C arasında, diğer hepatik bozukluklarda, özellikle hepatit B de olduğundan farklı, anlamlı bir ilişki yoktur. Tersine HCV'li hastalarda LKM-1 antikorları diğer KC hastalarına göre daha sıklıkla mevcuttur.

Otoimmünite ve HCV

- Eğer hastanın kliniği ve lab. bulguları bir otoimmün hastalığı veya üstüne binen bir hastalığı gösteriyorsa (otoimmün bir hastalık ve viral hepatit birlikteliği) IFN ilk aşamada verilmemelidir. (otoimmun hepatitin ekzaserbasyonu)
- Sialadenitis'te, lichen planus'ta, tiroiditis'te anti-HCV'nin kayda değer bir prevalansı olduğu bildirilmiştir.

Otoimmünite ve HCV

- Şu açıktır ki, IFN immünolojik hastalıkları indükleyebilir ya da kötüleştirebilir fakat IFN altında bu belirtilerin geliştiğini gösteren çok az çalışma vardır.
- Sonuç: İmmün komplekse bağlı ekstrahepatik manifestasyonlarda ve Hepatit C'de IFN tedavisi uygun olabilir, buna karşılık otoimmün süreçli hastaların dikkatli değerlendirilmesi gerekir.

Malignite ve HCV

- HCV ile ilişkili HCC prognozu üzerine IFN tedavisinin etkisi olabilir mi?
- Ama asıl hedef HCV ile ilişkili HCC'nin önlenmesi olmalıdır.
- HCC gelişmesi KC fibrozunun evresi, yaş ve erkek cinsiyet ile kuvvetle ilişkilidir.
- Bu risk grubunda IFN'un yararı daha büyüktür.
- Tokyo'da yapılan çalışmada IFN tedavisi alan kompanse sirozlu hastalarda HCC'i önlemedeki olumlu etkisi gösterilmiştir.

Malignite ve HCV

- Bir başka çalışmada, tümörün ablasyonunun yapıldığı HCC'li grupta IFN tedavisinin KC fonksiyonlarını koruyarak ve aynı zamanda rekürrensi önleyerek daha iyi bir sürvi sağladığı gösterilmiştir.
- En çok da kalıcı virolojik yanıtı olanlarda
- Bu PEG IFN + ribavirin ile en üst düzeye çıkmaktadır.

Malignite ve HCV

- Japonya'da yapılan çalışma: IFN+ribavirin kombinasyonu ile HCC insidansını azaltmak mümkün mü?
- Kombinasyon tedavisinde kalıcı yanıt oranı:
Genotip 1b %17,3
Genotip 2a ve 2b %74
HCC insidansında öngörülen azalma: %20
- Sonuç: Kalıcı yanıt oranını artırmak esas hedeftir ve kombinasyon tedavisi ümit vermektedir

Malignite ve HCV

- Bunu destekleyen diğer bir çalışma İtalya'dan;

World J Gastroenterol. 2004 Nov 1;10(21):3099-102

Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis.

Malignite ve HCV

- HCV ile ilişkili B-hücreli, Non-Hodgkin Lenfoma'da HCV tedavisinin rolü:çok merkezli İtalyan deneyimi
- HCV'nin HCC yanında B-hücreli NHL gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir.
- NHL'li 13 hasta, 7si (%58) tam yanıt, 2 sinden(%16) kısmi hematolojik yanıt alınmış.(14.1+-9.7 ayda)
- Toplam hematolojik yanıt: (%75) HCV viral yükünde anlamlı bir düşme görülmüş.
- Bu çalışmada bu hastalarda antiviral tedavinin rolünün güçlü olduğu gösterilmiş.

Malignite ve HCV

- Tip 2 krıyoglobülinemi ile giden villoz lenfositli splenik lenfoma(VLSL) ve HCV enfeksiyonu: yeni bir antite
- HCV'nin antiviral tedavisinden sonra VLSL nin regresyonunun görüldüğü bildirilmektedir.
- Bu HCV'nin lenfomagenezdeki direk rolünü göstermektedir.
- Paris'ten bildirilen çalışma;
HCV ve VLSL li 18 hasta

Malignite ve HCV

- Hastaların hepsi kıryoglobülinemiydi. %72'si semptomatik.
- Hematolojik ve virolojik yanıtlar korele
- 14 hasta'dan (%78) HCV'nin klirensinden sonra tam kalıcı hematolojik yanıt alınmıştır.
- İki hasta'dan
 - kısmi virolojik yanıt
 - tam hematolojik yanıt
- İki hasta'dan
 - virolojik yanıt yok
 - kısmi hematolojik yanıt

Malignite ve HCV

- Sonuç: HCV'ye bağlı lenfoproliferasyonun olduğu hastalarda antiviral tedavinin yararı ve HCV'nin lenfomagenenezis deki rolünün altını çizmek gerekiyor.

Malignite ve HCV

- HCV ile birlikte olan marjinal zon lenfomalarda(MZL) antiviral tedaviye yanıt:
- HCV assosiye MZL'li sekiz hastada antiviral tedavinin etkisi
- Beş hastada IFN+ribavirin'e yanıt alınmış.
- MZL ve HCV ile birlikte görülen büyük hücreli granüler lenfositik lösemili bir olguda IFN+Ribavirin tedavisine yanıt alınmış.
- Antijenin öncelik ettiği lenfoproliferatif bozukluklar arası etyolojik bir bağ olduğu düşünülüyor

Hemodiyaliz ve HCV

- Dializ hastalarında; -anikterik
-asemptomatik
- ALT yüksekliği: %30-60
- Viremi-serum ALT-KC hastalığının şiddeti arasında paralellik yok
- Renal transplantasyon adayı hepatit C'lide IFN α 'ya yanıt non üremik hastalardakinden farklı değil.
- Tedavi süresi en az bir yıl.

Hemodiyaliz ve HCV

Peki o halde HCV infekte dializ hastalarının hepsi tedavi edilmeli mi?

- En iyisi akut hepatit C'ye rastlarsak tedavi etmek.
- Kronikleşmeyi önlemede etkili
- ALT düzeyi hastalığın evresini göstermede iyi bir gösterge değil
- Hastaların %20'sinde siroz görülüyor.

Hemodiyaliz ve HCV

- Fakat hastaların az bir kısmı bu sonuca kadar uzun yaşayabiliyor.
- Bu grupta KVH yüksek oranda, komplikasyonlar fazla, yaşam beklentisi düşük

Hemodiyaliz ve HCV

Buna göre;

IFN α tedavisi düşünülen bir dializ hastasına yaklaşım:

- Karar, hastaların bireysel bulgularına dayandırılmalıdır.
- HCV RNA ve KC histopatolojisine bakılmalıdır.
- Çalışma protokolü mutlaka yapılmalıdır.

Hemodiyaliz ve HCV

- Renal transplantasyon hastalarını HCV viremisinden kurtarmak için gayret gösterilmeli
- Uygun kadavra organ bulunduğunda IFN α alıyor ise; tedavi kesilmeli, hasta transplantasyona verilmelidir.

Tedavi:

IFN α : Üç milyon ünite / haftada üç gün.

Üç ay sonra yanıt yoksa tedavi sonlandırılmalıdır.

Hemodiyaliz ve HCV

Ribavirin:

Metabolitleri eritrositlerde birikir hemolize neden olur. Bu diyaliz hastalarında daha belirgin ve daha uzun sürelidir, kontrendikedir.

Araştırılan ilaçlar:

Tiasiklidin, bazı proteaz inhibitörleri, timosin

Hemodiyaliz ve HCV

- Tedavi HCV RNA ile izlenmeli
(biyokimyasal remisyona rağmen viremi!)
- Başlangıçta viremi düşük ise yüksek kalıcı yanıt
- Genotip-yanıt arasında net bir ilişki gösterilememiştir
- ALT normal hastalarda histoloji selim, bunlarda IFN α kullanılmamalıdır.

Hemodiyaliz ve HCV

Ribavirin:

- Böbrekler aracılığı ile elimine edilir.
- Periton ile klirensi bilinmiyor.
- Doza bağlı hemoliz yapıyor. Hb:<10mg/dl ise kontrenrike
- Üremik hastalarda kontrendike
- Renal transplante hastalarda daha emniyetli
- Henüz optimal bir tedavi metodu yok

Hemodiyaliz ve HCV

INTERFERON- α vs INTERFERON- α + RİBAVİRİN
FOR THE TREATMENT OF HCV IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS :
PRELIMINARY RESULTS

S TUĞLULAR¹, H KARADAYI², F KARAKULLUKÇU³, M ERMAN⁴, F TÜRKMEN⁵, S YÜKSEL³, M ÇELİK⁶, O CENGEL⁷,
M HACİHASANOĞLU⁸, B GÜVEN⁵, M MORGİL⁹, A YILMAZ¹⁰, E AVŞAR¹¹, E AKOĞLU¹

1.Marmara Univ. Sch. Med Nephrology Dept., 2.Göztepe SSK Hospital, 3.Transmed, 4.Başkent, 5.Haydarpaşa Numune Hospital,
6.Turkmed, 7.Diamed, 8.Küçükyalı Tokgöz, 9. Ata, 10.Onur Hemodialysis Centers, 11. Marmara Univ. Sch. Med Gastroent. Dept.

Hemodiyaliz ve HCV

- Amaç:Hemodiyaliz hastalarında IFN α monoterapi ve IFN α + düşük doz ribavirin tedavisinin etkinliği ve tolerabilitesini karşılaştırmak
- Materyal-Metod: IFN α 3 m ü/haftada 3 kez ve IFN α 3 m ü/haftada 3 kez + Ribavirin 400 mg/gün

Treatment arm	n (%)	F:M	Mean age(y)
INF	38 (64)	16/22	37.3 $\pm$ 9.9
R + INF	21 (36)	9/12	34.3 $\pm$ 8.9
Total	59 (100)	25/34	36.4 $\pm$ 9.5

Fig1: Hb levels through the study period

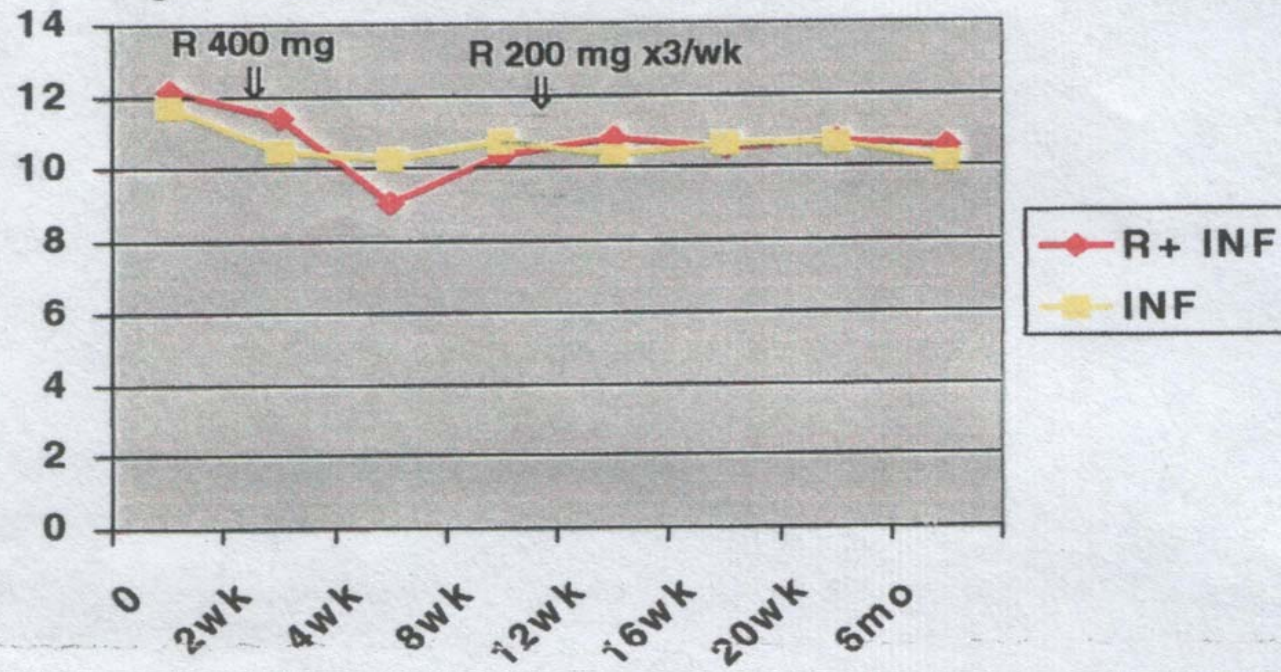
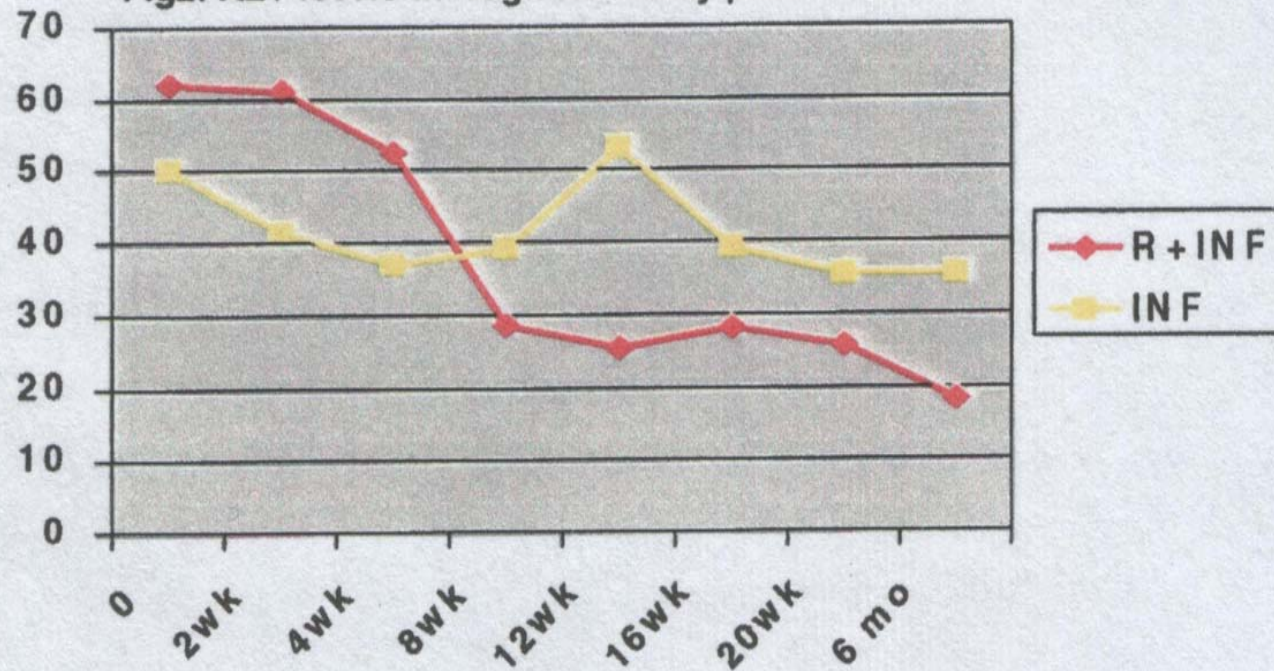


Fig2: ALT levels through the study period



Hemodiyaliz ve HCV

- Sonuç:
 - Düşük doz Ribavirin kullanımı hemolitik atak riskini düşürmektedir.
 - Diyaliz sonrası verilen ribavirin 200mg/x3/hafta ile Hb:~10 g/dl sabit kalmakta
 - Düşük doz ribavirinli kombine tedavi bu hasta grubunda kronik HCV tedavisi için kullanılabilir.
 - Her iki tedavi modalitesinin etkinliği için tanımlayıcı sonuçlara ulaşılamadı. Ancak ilk 6 aylık sonuçlar ümit verici...

İmmunsupresif tedavi, kemoterapi ve HCV

- HCV genomunda immun supresiflere yanıtı replikasyonu uyaran bölgelerin olup olmadığı bilinmiyor.
- Ama iyatrojenik immunsupresyon ile HCV reaktivasyonu HBV'den daha düşük
- Virus eliminasyonunun güçleşmesi ön planda

İmmunsupresif tedavi, kemoterapi ve HCV

Teorik bazda

- İmmunmodölatör ilaçların esas;
- Antiviral ilaçların ise yardımcı rolü olacağı beklenir.

İmmunsupresyon immünmodölatör ilaçların etkinliğini önemli ölçüde azaltmaktadır.

İmmünmodölatör tedavi ise immünsupresyon gerektiren hastalığın alevlenmesine yol açabilir.

İmmunsupresif tedavi, kemoterapi ve HCV

Ya bu hastalık Hepatit C'nin sekeli ise?

Örneğin; Artrit

Düşük doz kortikosteroid, NSAİİ,
hidroksiklorokin, sulfasalazin,
plazmaferez... antiviral tedavi kombine
edilebilir.

İmmunsupresif tedavi, kemoterapi ve HCV

- HCV(+) polimiyozi tedavisinde iv gammaglobulin'e öncelik verilmelidir. Refrakter ise mecburen kortikosteroid vd.

Sonuç:

Netleşmemiştir, bilgi birikimi gerekir...

Gebelik ve HCV

- Anti HCV (+) Anne → ilk 6 ayda bebekte AntiHCV (+)
- HCV RNA (+) Anne → HCV RNA (+) bebek (seyrek)

Geçiş oranı: HCV RNA titresi ile ilişkili

HCV RNA (+) kadınlarda ortalama geçiş %6

HCV RNA (-) ise vertikal geçiş nadir

- Emzirme kontrendike değil, yine de HCV RNA(+) ise önerilmez

HIV de (+) ise emzirme ile geçiş %9,6

Gebelik ve HCV

- Vertikal geçiş: %5,6 - %36
- Bunu etkileyen risk faktörleri:
 - Birlikte HIV enfeksiyonu
 - Maternal HCV RNA: 1 000 000 kopya/ml fazla ise
- Gebelerde HCV prevalansı % 1,3 (Avustralya)
- Hamile kalmadan önce risk faktörleri varsa anne HCV için araştırılmalı ve önceden tedavi edilmelidir.

Gebelik ve HCV

- Hepatit C siroz yoksa gebeliği etkilemez.
- Gebelik de, HCV infeksiyonunun doğal seyrini değiştirmez.
- Kr. Hepatit C'li hastalarda gebelik sırasında ALT normalleşiyor

Doğumdan sonra ise viremik kadınlarda tekrar yükseliyor.

Gebelik ve HCV

- Bebeğe geçince ne oluyor?

62 bebek – 4 yıl takip , ALT yüksekliği %93
(ilk 12 ay)

12 bebekte (%19) HCV RNA(-)'liği ve
ALT normalleşmesi

Fakat KC parankim hastalığı düşük derecede

Gebelik ve HCV

Gebelikte HCV tedavisi:

- İnterferon ve ribavirin teratojenik olduğundan tedavi düşünülmemelidir.
- Emzirme bittikten sonra tedavi verilebilir.

Gebelik ve HCV

- J Perinat Med. 2000;28(5):372-6.

Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus.

Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I.

Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical School, Minamikawachi-machi, Tochigi, Japan. minasho@jichi.ac.jp

Gebelik ve HCV

- 40y, japon kadın yanlışıyla HCV için gebelik sırasında IFN α verilmiş.
- 13.-33. gestasyon haftalarında ,IFN α 5milyon ünite/2-4 kez haftada (toplam 315 milyon ü.); 37. gestasyon haftasında 2,252g sağlıklı erkek bebek dünyaya getirdi.
- Literatürde bu şekilde 26 anneden 27 bebek bildiriliyor.

Gebelik ve HCV

- 6 kadın (%23) yanlışlıkla, bilmeden almış.
- 4 kadın (%15) prematüre doğum yapmış.
- 6 bebekte (%22) IU gelişme geriliği saptanmış
- Fakat hiçbirinde IFN α 'ya bağlı malformasyon saptanmamış.
- Buna göre IFN α 'nın konjenital malformasyonları indükleyemeyeceği ve bu konuda gebeliğin devamı için cesaret verebileceği sonucu çıkarılabilir.

Solid Organ Transplantasyonu ve HCV

- Böbrek transplantasyon yapılanlarda sürvi, dializde kalan hepatit C'lilere göre daha iyi
- Burada problem yine immünsupresyondakilerde olduğu gibidir.
- Klinik seyir heterojendir, ama Genotip 1b, yüksek doz steroid vd. ilaçlar seyri olumsuz etkilemekte
- HCV ile infekte transplant hastalarının %3-%8 inde yüksek viremi ve kolestaz ile karakterize agresif hepatit ➡ KC yetersizliği (18 aydan sonra)

Solid Organ Transplantasyonu ve HCV

Tedavi:

- IFN α ve/veya Ribavirin:

Biokimyasal kısmi düzelme, fakat
eliminasyon nadir

Solid Organ Transplantasyonu ve HCV

IFN α : - MHC klas 1 antijen ekspresyonunu
- T lenfosit sitotoksitesini
- NK fonksiyonlarını artırıyor
Yani güçlü bir immün modülatör

Solid Organ Transplantasyonu ve HCV

- Monoterapi olarak Ribavirin:
 - Erken dönemde olan biyokimyasal yanıt korunamıyor
 - Histolojik ilerleme sürüyor
- Amantadin veya rimantadin: etkisiz bulunmuştur.

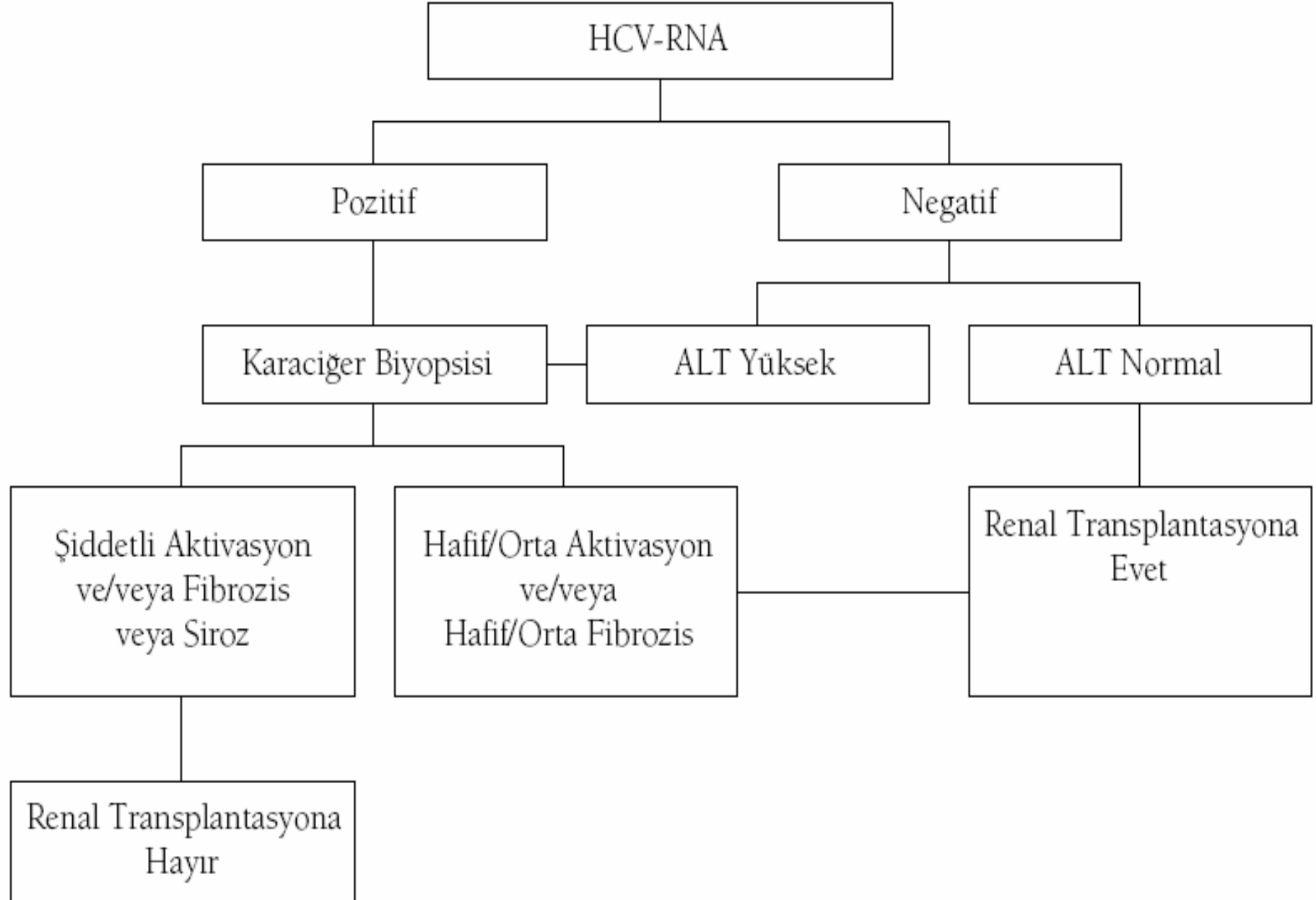
Solid Organ Transplantasyonu ve HCV

- Hemopoetik kök hücreleri nakillerinde (HKHT) donör HCV (+) ise bulaşma % 100
- Donör önceden IFN α ile tedavi edilmeli, tedavi kesildikten birkaç hafta sonra işlem yapılmalıdır.
- HKHT yapılan HCV (+) hastalarda sitoredüktif tedavi ile ALT düşmesine rağmen viremi artıyor.

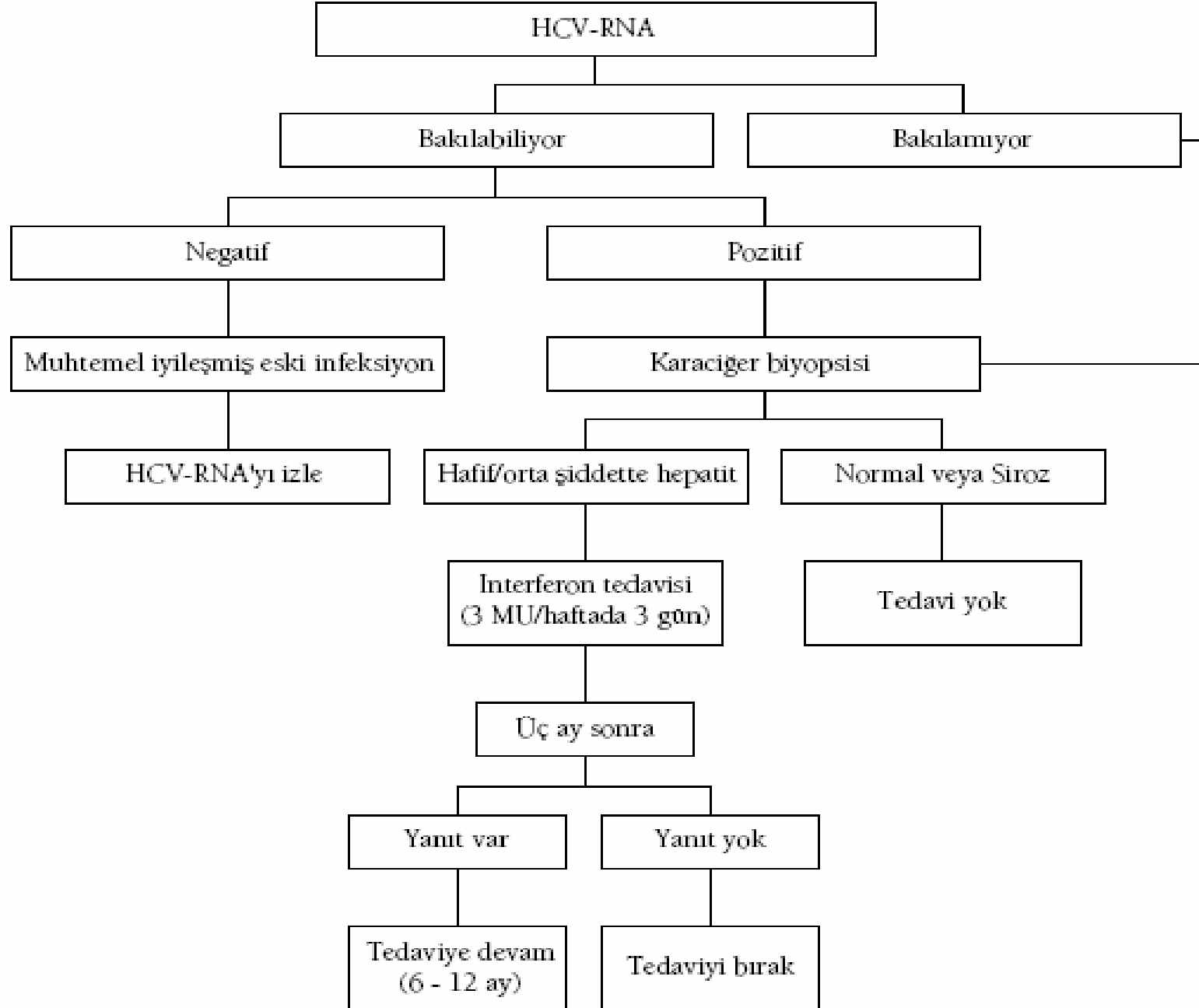
Solid Organ Transplantasyonu ve HCV

- GVHD profilaksisi verilen ilaçlar kesilince ALT yükseliyor → akut alevlenme → kronik hepatit
- Bu ilaçlar kesilince, ilk aylarda kontrendike olan IFN α ve ribavirin kombine edilmelidir.
- Bu hastalarda tekrarlayan transfüzyona bağlı Fe yükselmesi, bu nedenle flebotomi yanıtı artırılabilir.

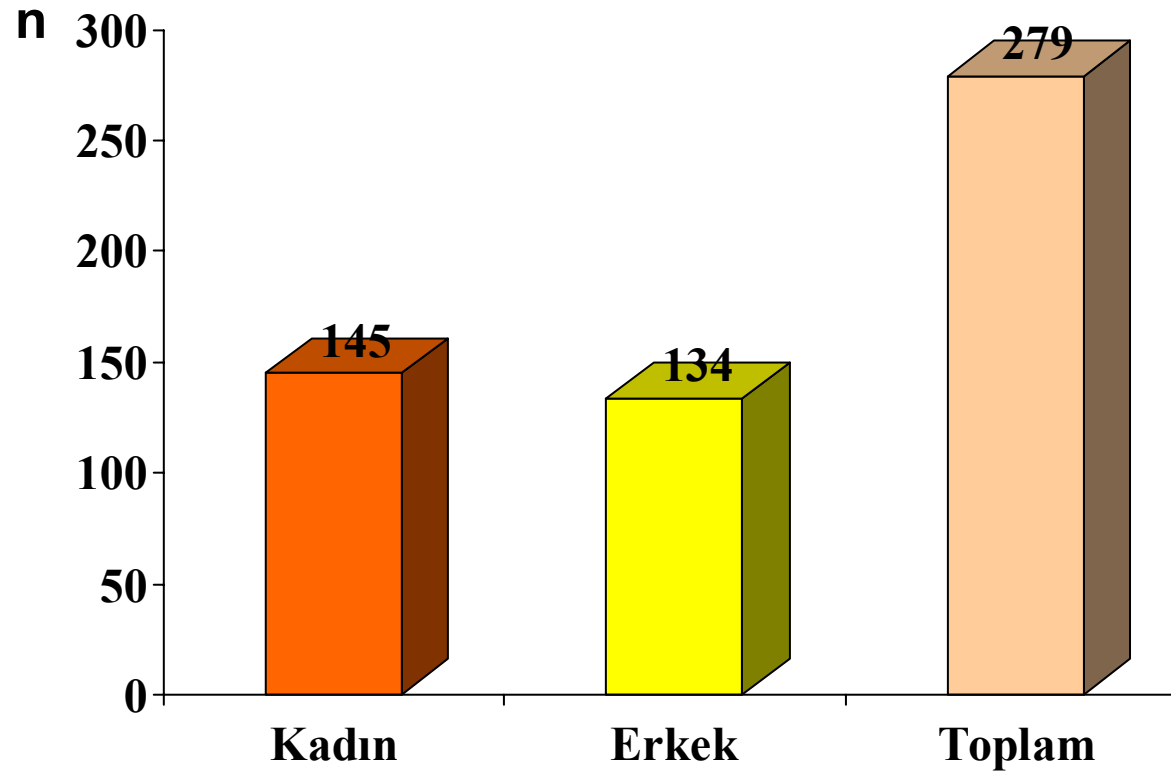
Anti-HCV Pozitif Renal Transplantasyon Adayı



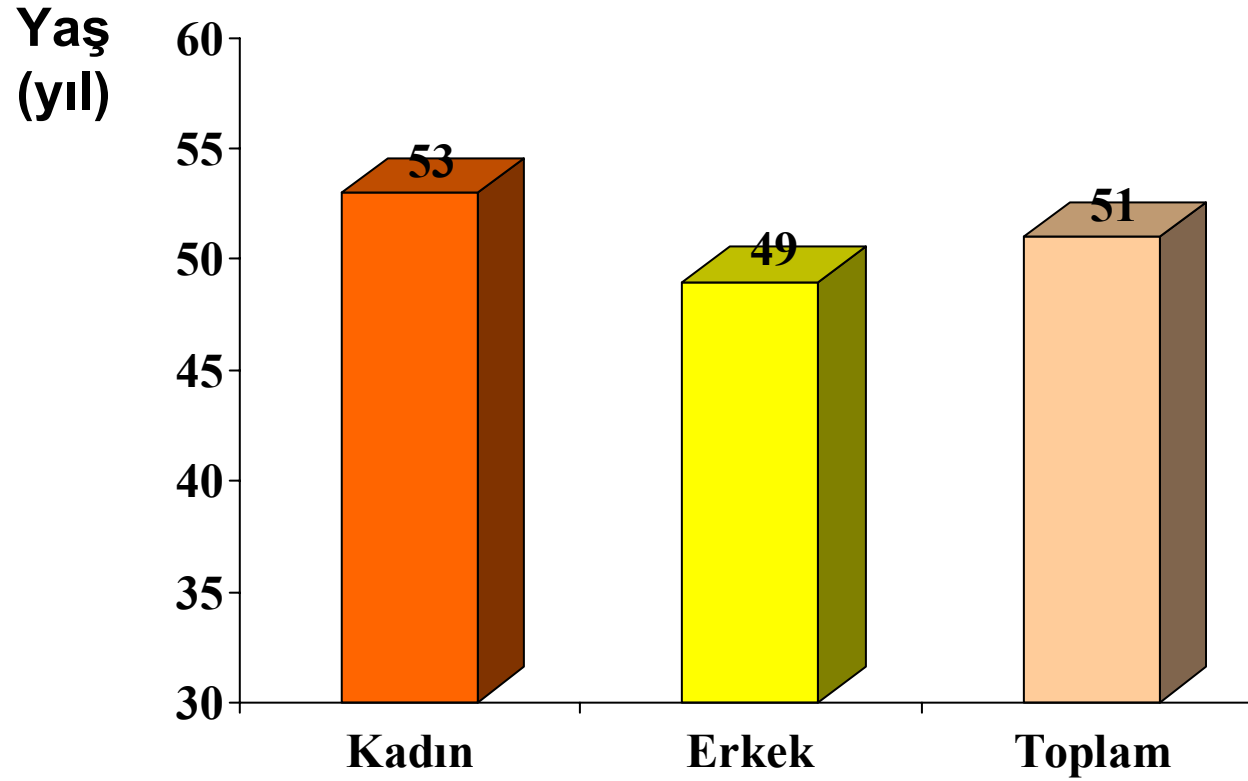
HCV-RNA Pozitif Renal Transplantasyon Adayı



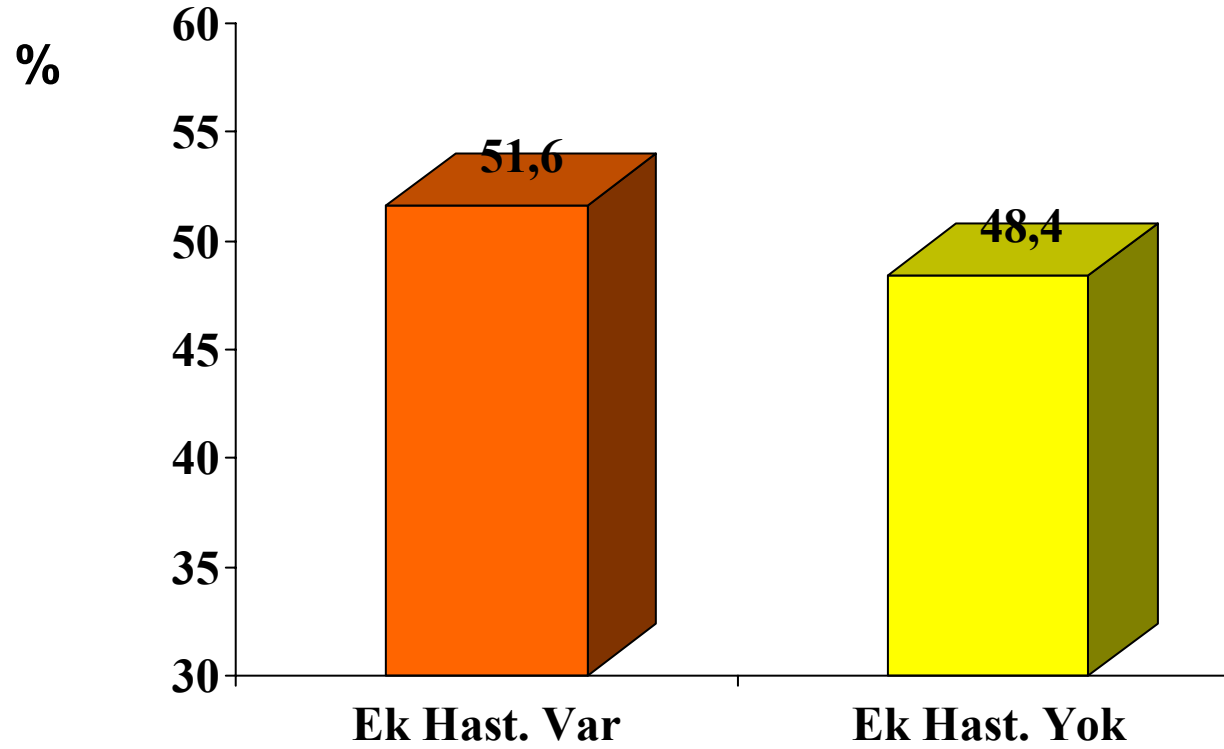
**Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde İzlenen
Kronik Hepatit C Vakalarının Demografik Verileri**



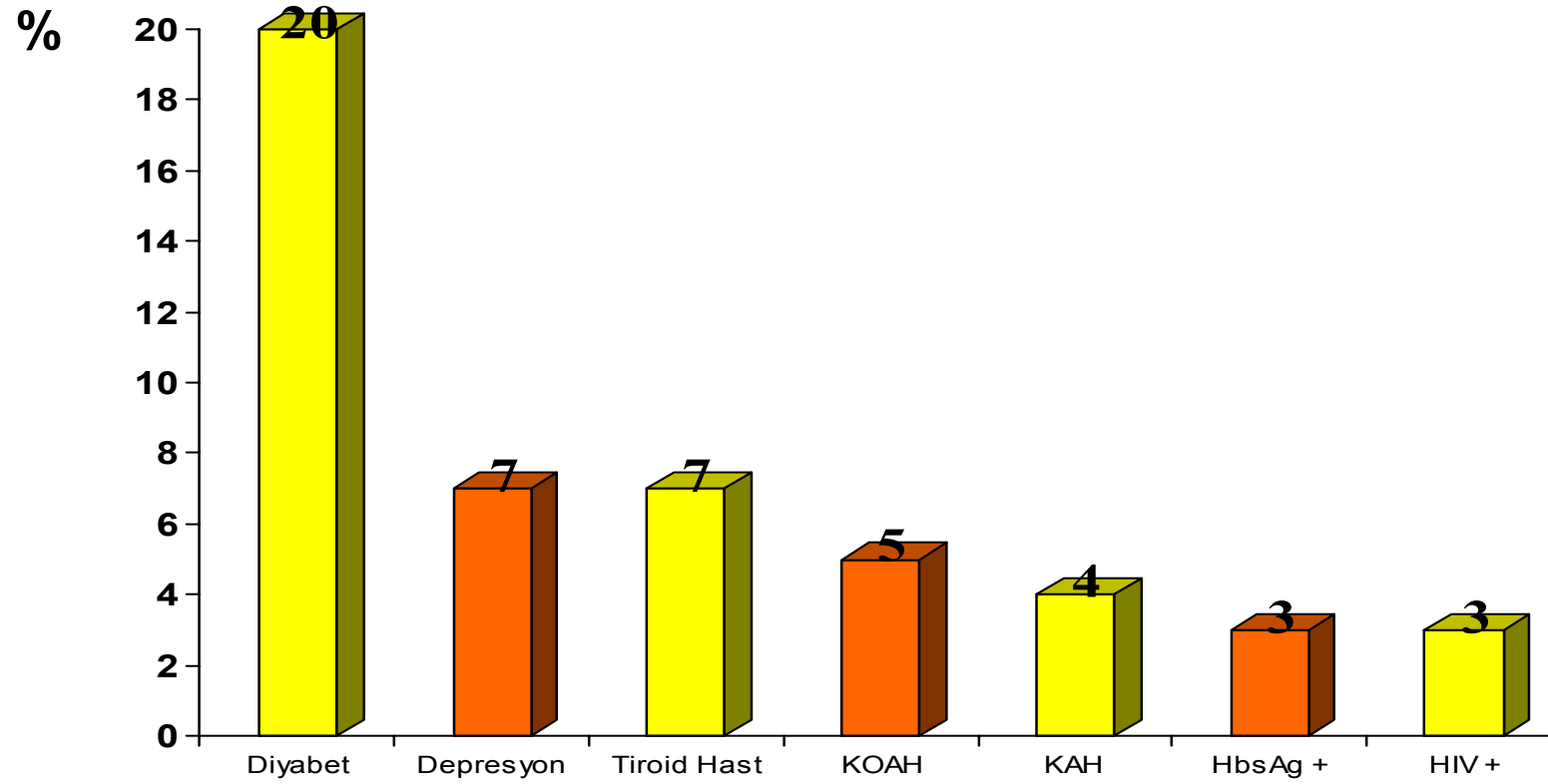
**Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde İzlenen
Kronik Hepatit C Vakalarının Demografik Verileri
(kronolojik yaş ortalaması) n:279**



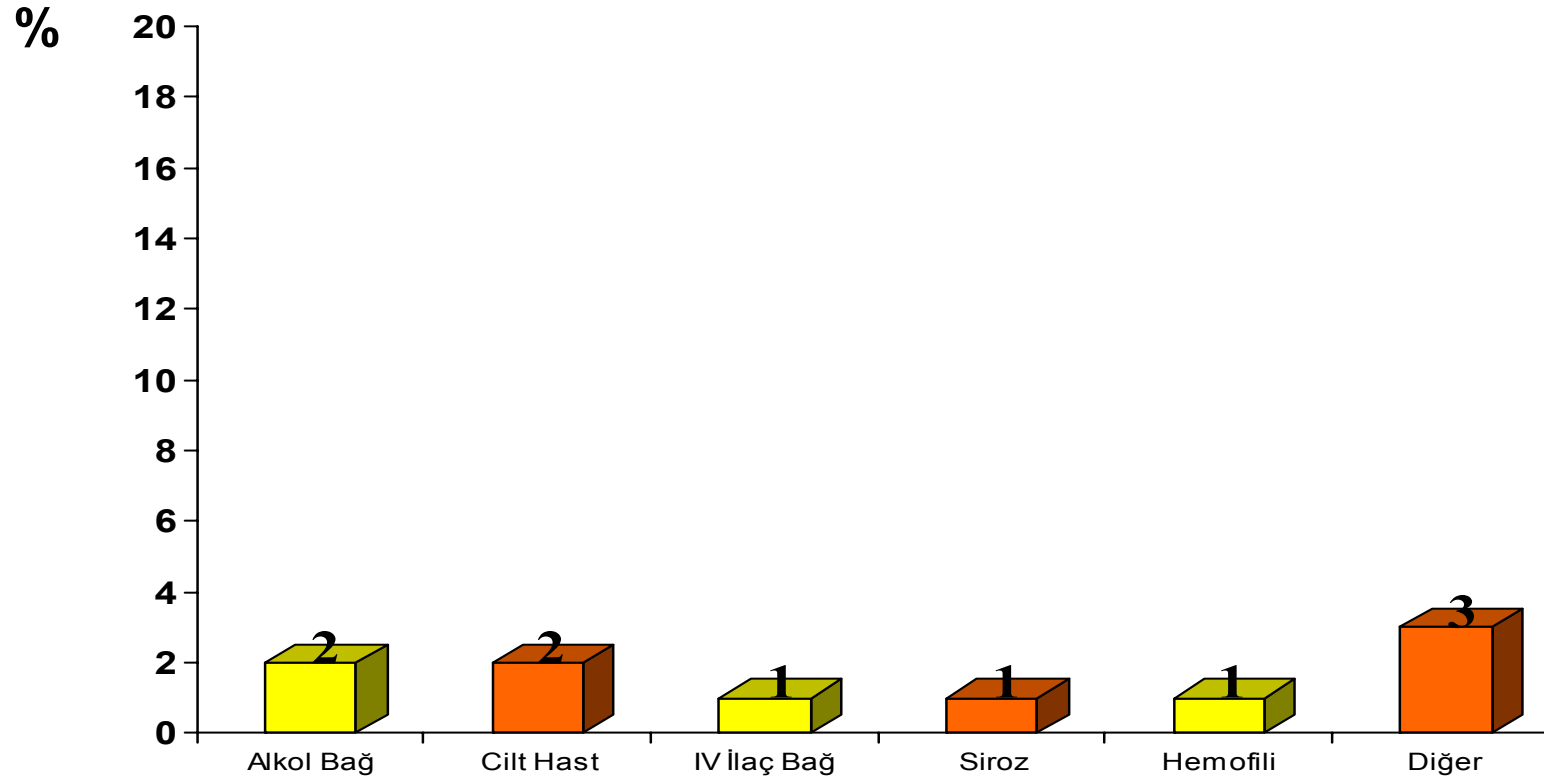
**Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde İzlenen
Kronik Hepatit C Vakalarında Ek Hastalık Bulunma Oranı
(n:279)**



**Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde İzlenen
Kronik Hepatit C Vakalarında Özel Durumlar**



**Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde İzlenen
Kronik Hepatit C Vakalarında Özel Durumlar**



**Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde İzlenen
Kronik Hepatit C Vakalarında Özel Durumlarda
Tedavi Verilme Oranı**

