

Hepatit C

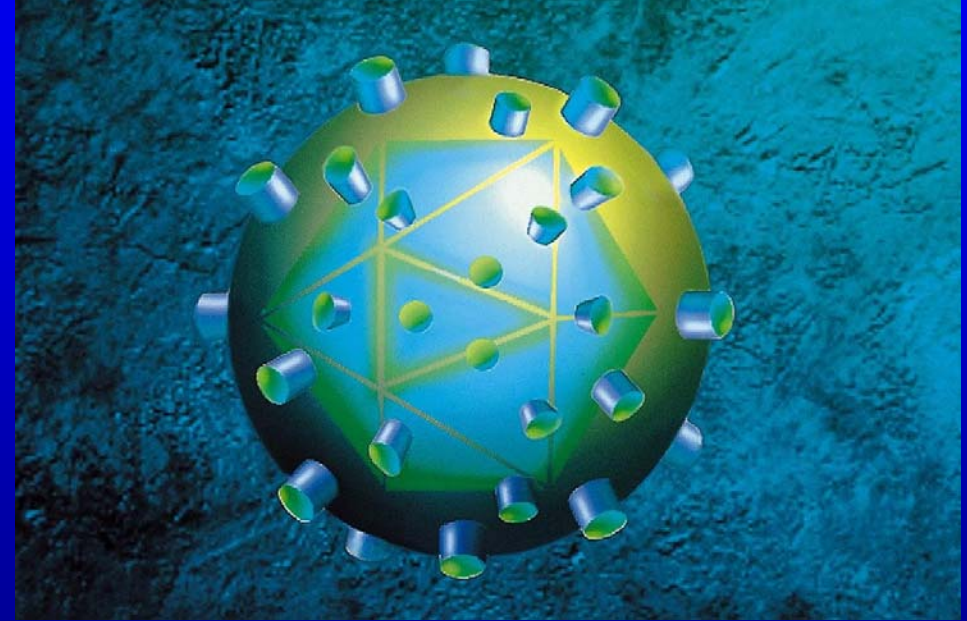
Doç.Dr.Nail ÖZGÜNEŞ

Hepatit C

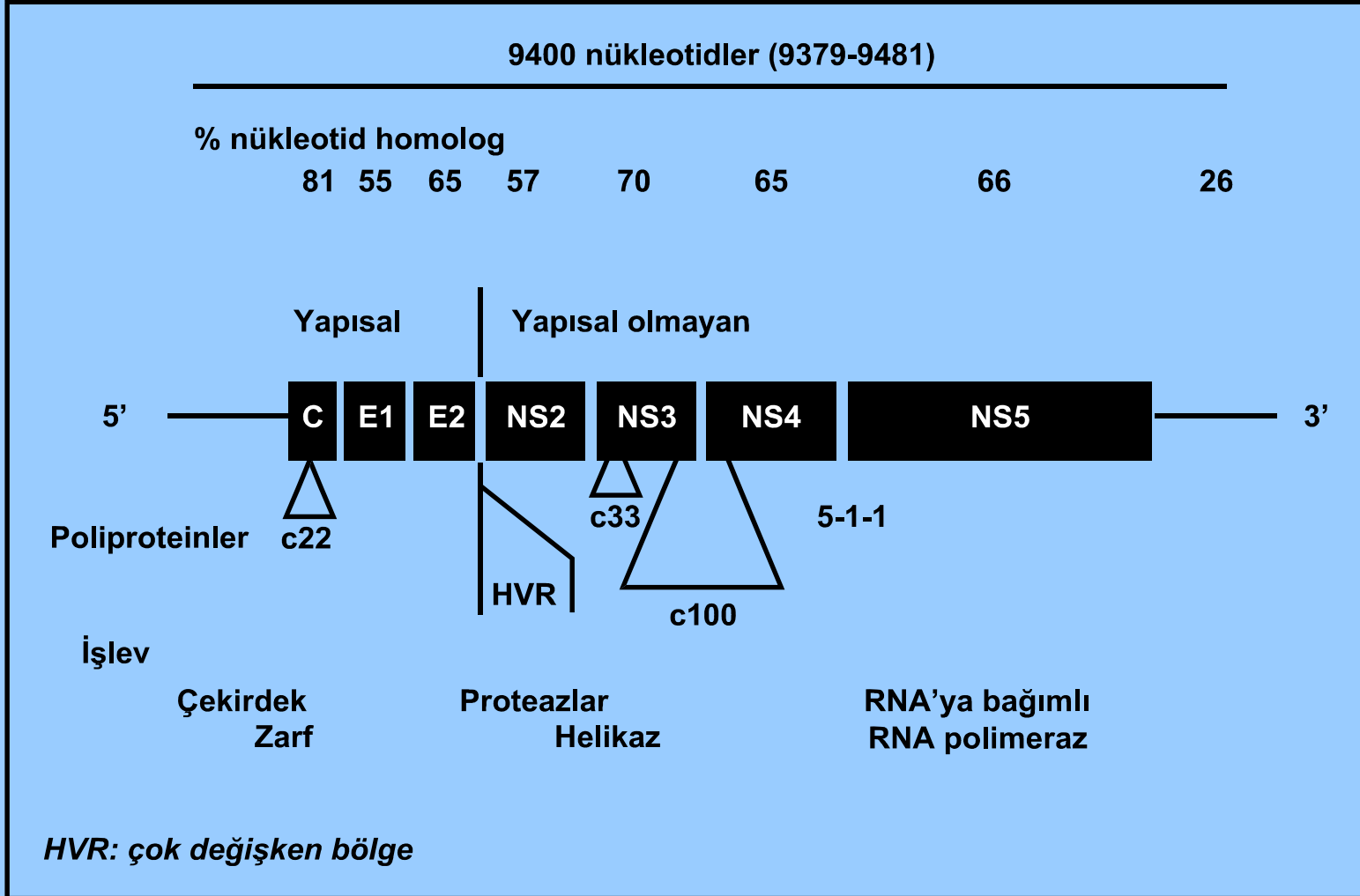
- 1989 yılında izole edildi
- Dünya ölçeğinde 300 milyon kişi Hepatit C ile infekte
- 1990 yılında etkili test yöntemleri geliştirildi
 - en önemli bulaş yolu kan transfüzyonlarıken bugün damar içi ilaç kullanımı önde
- HCV prevalansı
 - Kuzey Avrupa, ABD ve Avustralyada düşük,
 - Güney Avrupa ve Asyada daha yüksek,
 - Afrikada en yüksek

Hepatit C Virüsü

- **30-60 nm çapında küçük, kılıflı,**
- **Flavi/pesti virüsler ailesi**
- **Tek sarmallı bir RNA virüsü**
- **Çok etkili bir viral patojen**
- **HCV ile infekte olanların yaklaşık %80-85'inde kronik enfeksiyona gidiş**



HCV Genom Yapısı



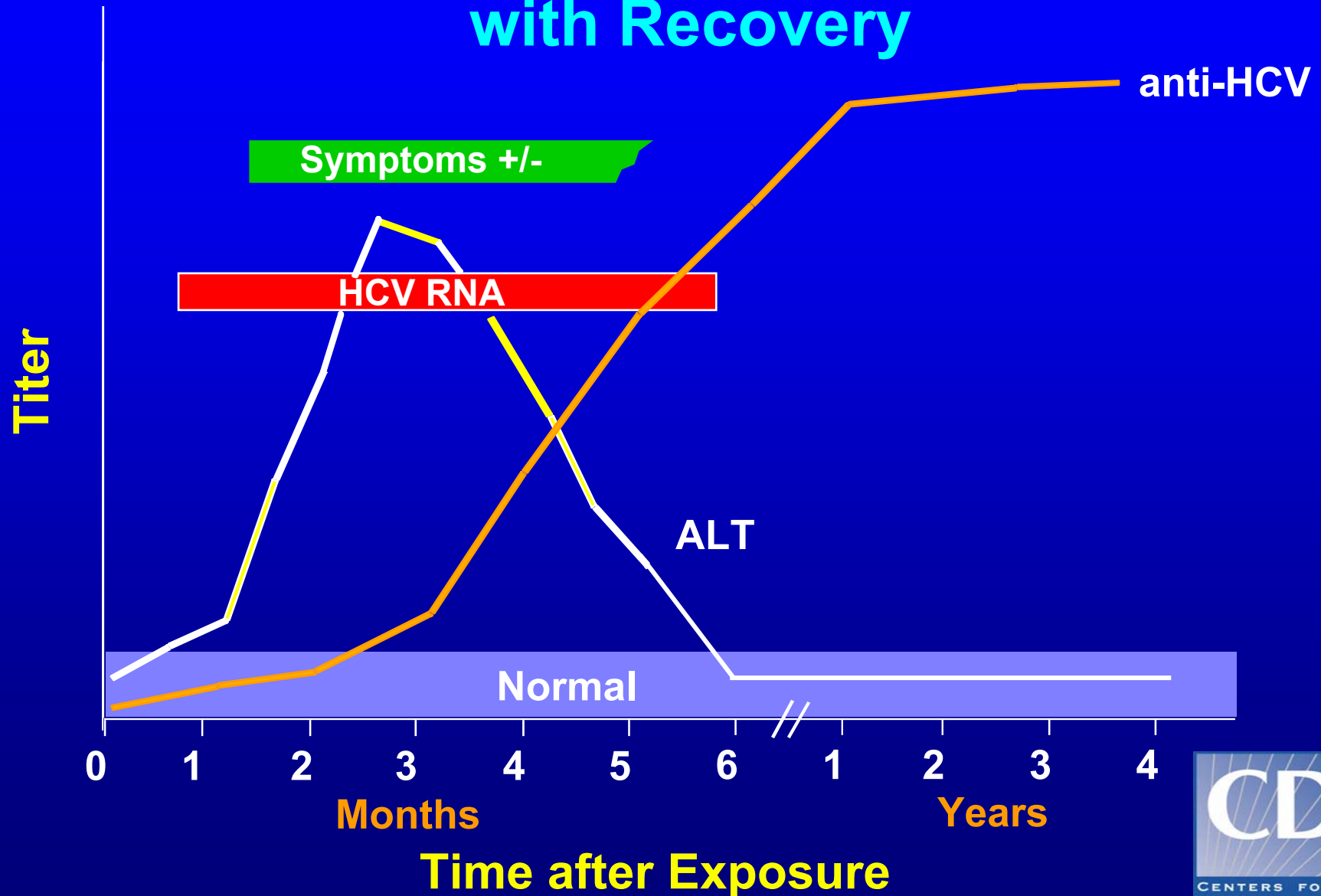
Bulaş

- HCV genotiplerinin coğrafi dağılımı
 - 1, 2 ve 3 genotipleri yaygın coğrafi dağılım
 - diğerleri kendilerine özel coğrafi bölgeler ile sınırlı
 - Genotip 1 b güney ve doğu Avrupa ve Japonya'nın yanı sıra Güneydoğu Asya'da da en yaygın
 - **Türkiye'de** en çok rastlanan tip **1b** (%85-90).

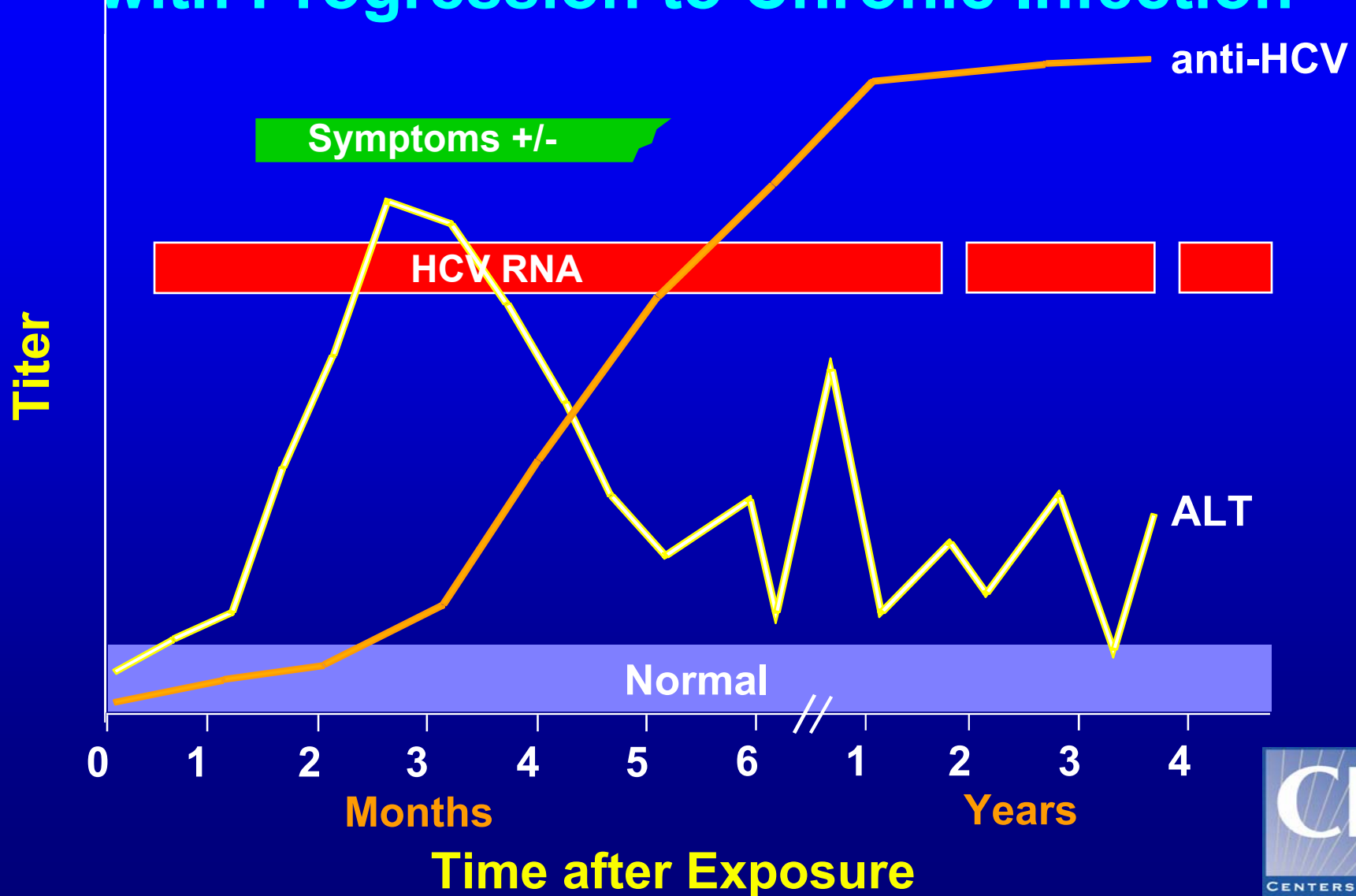
Hepatit C - klinik özellikleri

İnkübasyon periyodu :	Ortalama 6-7 hafta 2-26 hafta
Klinik hastalık:	30-40% (20-30%)
Kronik hepatit:	75 - 85%
Aşı:	Tanımlanmış bir aşı yok

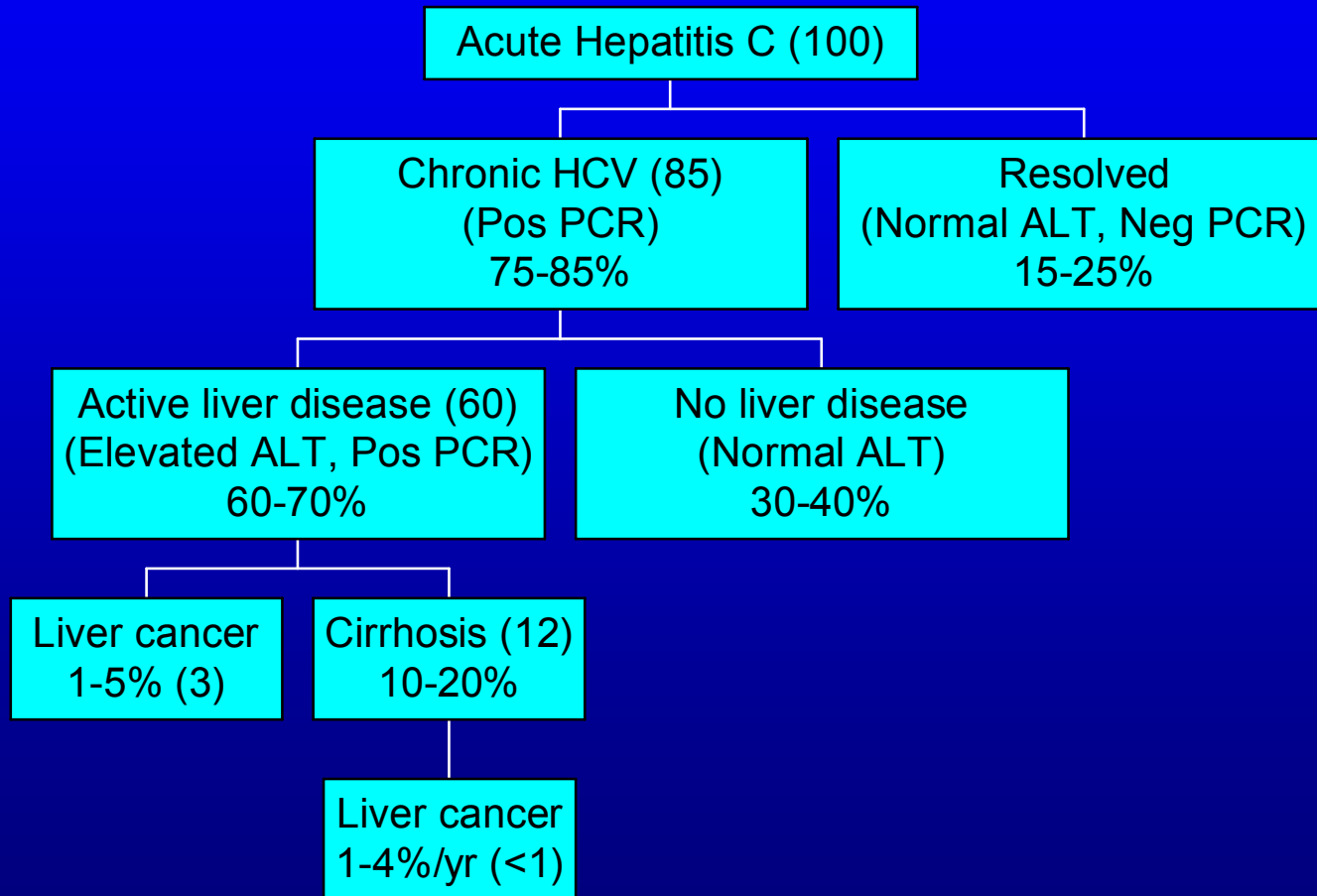
Serologic Pattern of Acute HCV Infection with Recovery



Serologic Pattern of Acute HCV Infection with Progression to Chronic Infection



HCV: Natural History



HCV bulaş yolları

- Perkutan
 - I.V. Drug kullanımı
 - viral inaktivasyon öncesi pıhtılaşma faktörleri kullanımı
 - İnfekte donörden Transfusyon, transplantasyon
 - Terapötik (kontamine malzeme, önlemsiz injeksiyon uygulamaları)
 - Mesleki (iğne yapanlar)

HCV bulaş yolları

- Perimukozal
 - Perinatal Risk:
 - 2% anne HCV+
 - 10% anne damar içi ilaç kullanıyorsa
 - 20% anne HIV+
 - Seksüel Risk:
 - 0-.6% tek eşliler arasında yıllık
 - 1% öğrenciler arasında

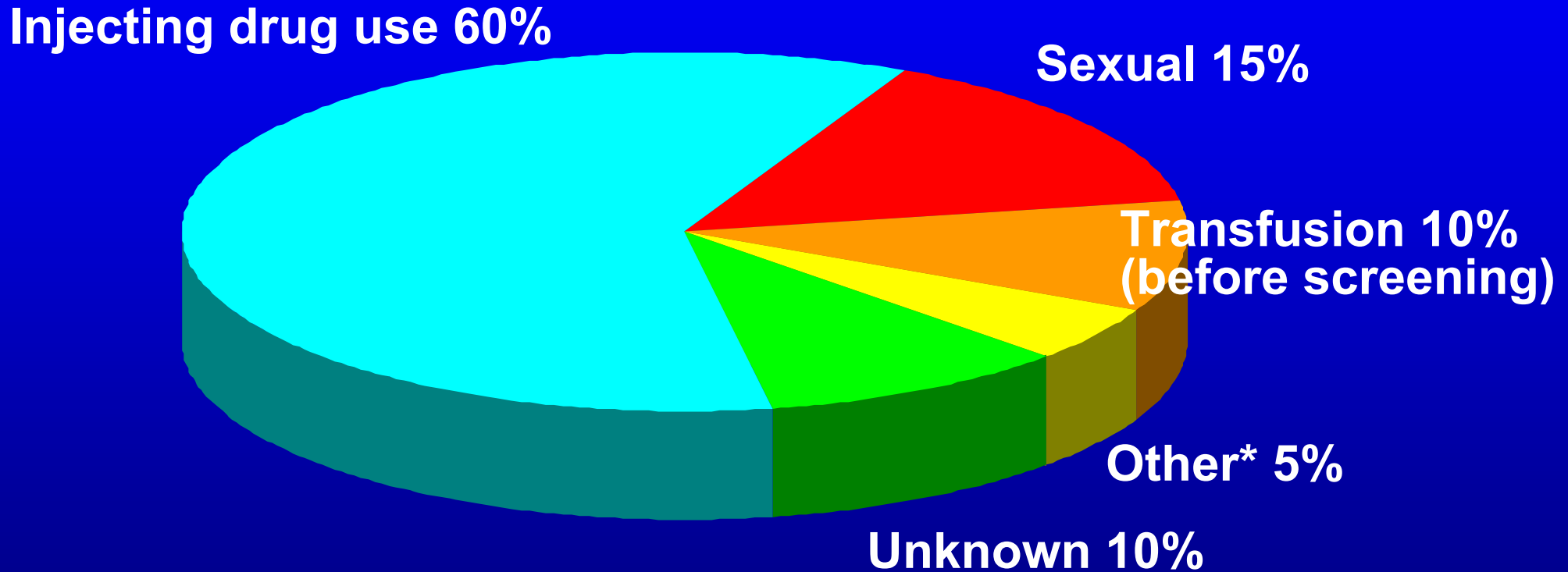
Mesleki HCV bulaşı

- HCV(+) bir kaynaktan iğne batması sonucu bulaş insidansı 1.8 %
- Göze sıçraması
 - Herhangi bir veri yok
- Prevalans 1-2% sağlık çalışanları
 - Genel popülasyondaki yetişkinlerden düşük
 - HBV infeksiyonundan 10 kere daha düşük

Mesleki HCV teması ve sonraki prosedür

- Profilaksi için antiviral ajanlar önerilmez
- HCV-pozitif bir iğne, metal ve kanın mukozalara teması sonrası anti-HCV için testler
 - Test çalışanı eğer materyal HCV(+) ise
 - Anti-HCV ve ALT 4-6 ay takip
 - Erken diagnostik için, PCR ile HCV RNA 4-6 hafta takip
 - Bütün anti-HCV sonuçlarını RIBA ile teyid et.

Sources of Infection for Persons with Hepatitis C



*Nosocomial; Health-care work; Perinatal

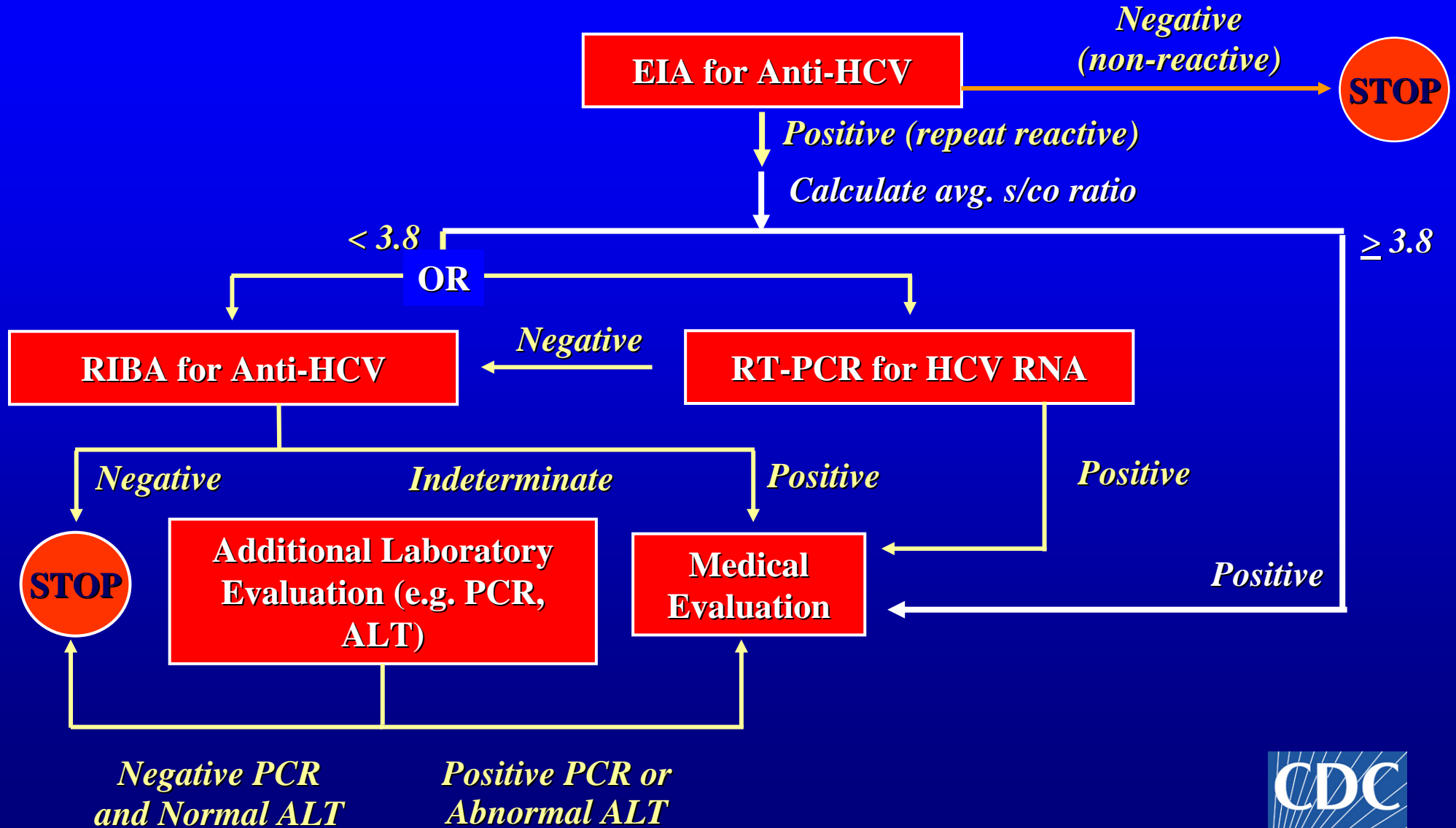
Kimler Hepatit C yönünden taranabilir?

- Yeni veya eski IV uyuşturucu kullananlar
- 1992 den önce transfüzyon veya organ transplantasyonu uygulananlar
- 1987 öncesinden beri pıhtılaşma faktörleri kullananlar
- Diyaliz hastaları
- HIV(+)
- HCV(+) anne veya sex partneri olanlar
- Perkutanöz veya permukozal HCV+ kana maruz kalanlar

Akut HCV infeksiyonu

- Akut HCV infeksiyonu
 - Sx hepatitis
 - ALT 7x normal
 - R/O Hep A, i.e., anti-HAV IgM(-)
 - R/O Hep B, i.e., HBsAg(-) and anti-HBc IgM(-)
 - anti-HCV EIA+
 - RIBA or PCR +

Revised Algorithm for HCV Testing



HCV komplikasyonlarını önleme

- Ortalama siroza ilerleme süresi 30 sene iken bu süreci hızlandıran faktörler:
 - Aşırı alkol alımı
 - Yaş > 40
 - HIV ko-infeksiyon
 - ? Diğer
 - Erkek
 - Diğer ko-infeksiyonlar (ör.hepatit B)

HCV komplikasyonlarını önleme

- Erkeklerde 60 g/gün (6 bira, 4 bardak şarap, 3 karışık içki) bayanlarda 40 g/gün alkol kullanımının zararları açısından güçlü kanıtlar vardır.
- Hatta düşük dozda alkol kullanımının bile K.C. harabiyeti yaptığı bilinmektedir.
- Tedavi öncesi alkol kullanımı kesilmelidir.

Endpoints

Assessed at weeks 12, 24, 48 and 72

- Loss HCV RNA (<50 IU/ml)
- > 2 log drop in serum HCV RNA
- Normalization ALT

HCV tedavi

- Kalıcı yanıt = no virus \geq 6 aylık tedavi sonrası
- Tedavide kalıcı yanıt prediktörleri
 - Genotip 2 or 3
 - Düşük viral yük (< 2 million copies/mL)
 - Female sex
 - Sirozun olmaması
 - Yaş < 40

KRONİK HEPATİT C İÇİN KNODELL SKORLAMASI

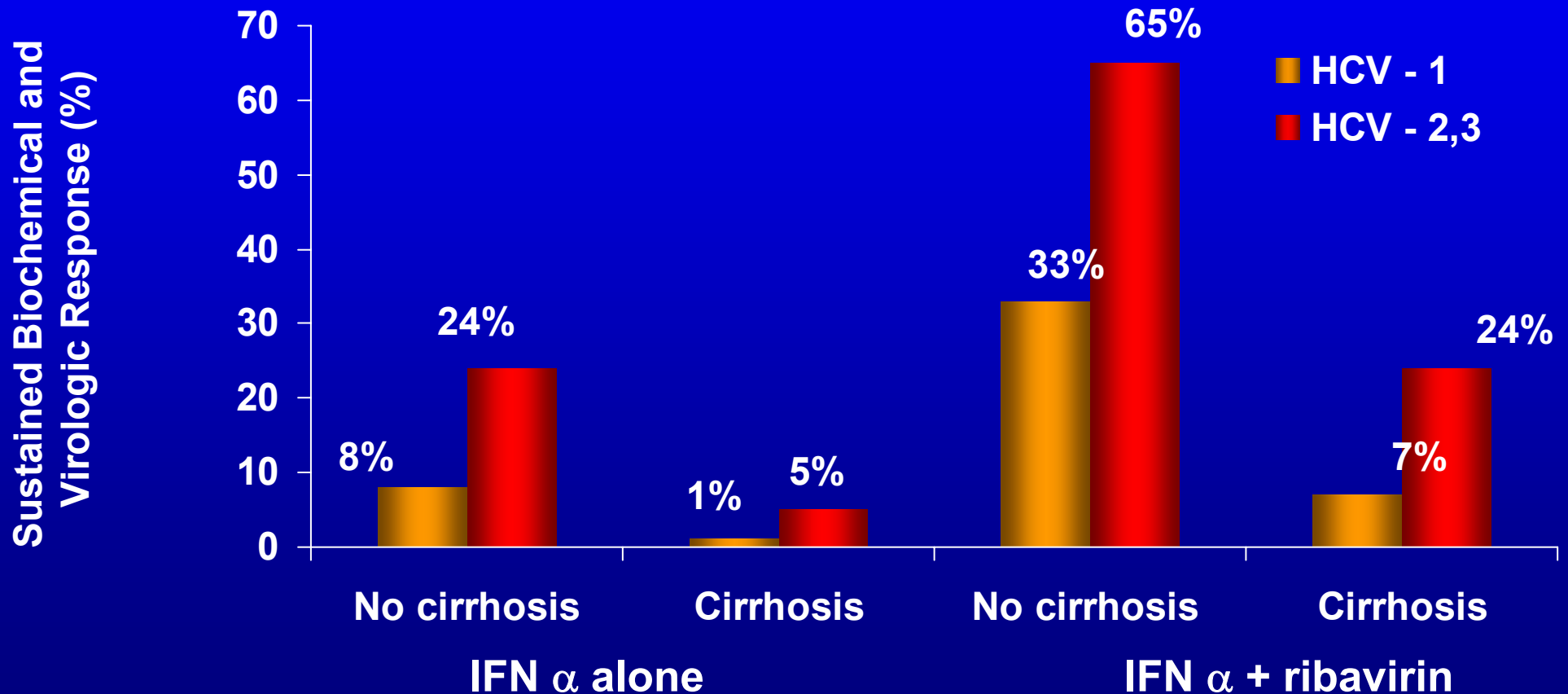
- PORTAL İNFLAMASYON-----0 -- 10
- LOBULER İNFLAMASYON-----0 -- 4
- PIECEMEAL -----0 -- 4
- FİBROZİS -----0 -- 4
- -----
- MAKSİMUM TOTAL -----22

İKİ OLGU SUNUMU

	A hastası	B hastası
• PORTAL İNFLAMASYON	4	2
• LOBULER İNFLAMASYON	2	1
• PIECEMEAL NEKROZ	2	1
• FİBROZİS	0	4
EVRELERİN TOPLAMI	8	8

Treatment of Chronic Hepatitis C Without/with Cirrhosis

Meta-analysis in Previously Untreated Patients



HCV Tedavi

Kalıcı yanıt oranları (KY) :

<u>İLAÇ</u>	<u>KY</u>
• Interferon	15-20%
• Rebetron	30-40%
– genotype 1	25-30%
– genotype 2 or 3	60-65%
• Pegyle Interferon	25%-35%
• Pegyle Interferon + Ribavirin	54%
(Çalışılanların %60 ı genotype 1)	

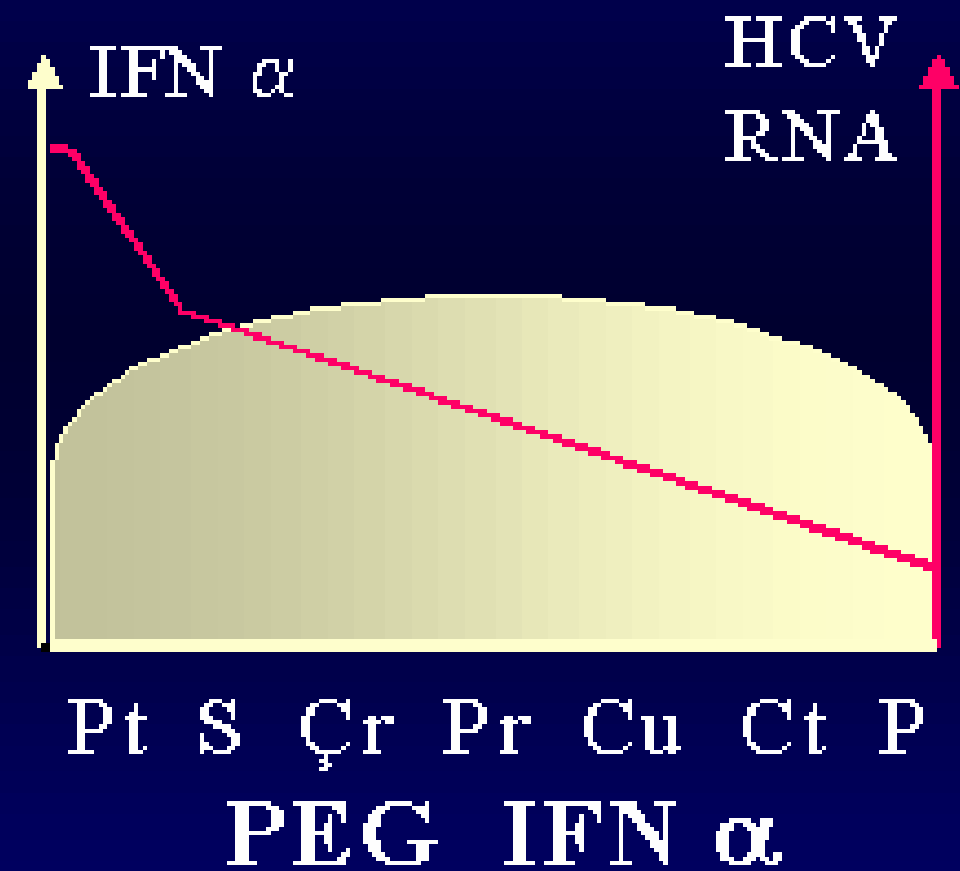
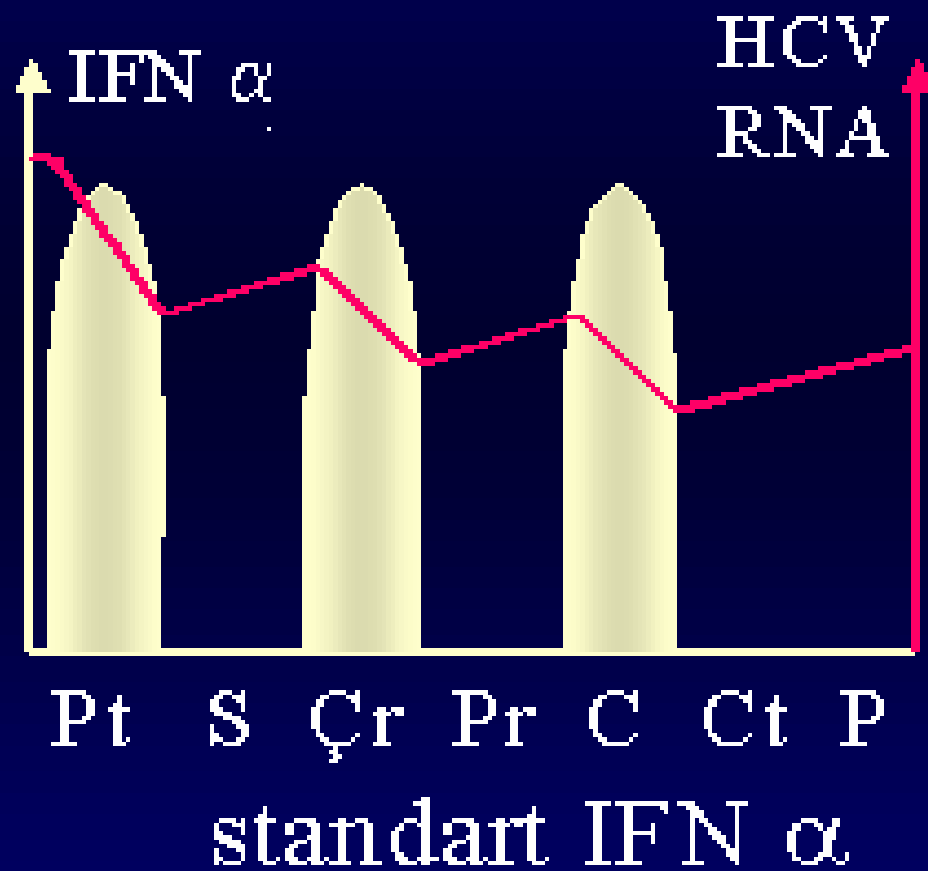
Pegyle Interferon

- Interferon alfa nın pegile edilmiş bir formudur.
- Interferon alfa nın polietilen glikol (PEG) ile modifikasyonu,renal klirensin gecikmesine yol açar ve ilacın plazma yarılanma ömrünü yaklaşık 4 saatten 40 saate çıkarır.
- Sonuç ,maksimal antiviral aktivite daha uzun bir süre boyunca kalıcı olur.
- Uzamış yarılanma ömrü ve bunun sonucunda ortaya çıkan farmakodinamik profil ,haftada tek doz uygulaması ile uyumludur.

Pegylated Interferon

- Genotip 1:Altı aylık tedaviden sonra HCV-RNA kaybı gösteren hastalarda,tedavi ikinci bir altı aylık dönemde daha sürdürülmelidir.
- Genotip 1 dışındaki hastalarda:Altı aylık tedaviden sonra negatif HCV-RNA gösteren hastalarda,tedavinin bir yıla uzatılması,diğer prognostik faktörlere dayandırılmalıdır.(>40 yaş,erkek cinsiyet,`köprüleyici`fibrozis.

Standart IFN α ve PEG-IFN'un farmakokinetik özellikleri



Management of Chronic HCV 2001

Pegylated Interferons

- Branched PEG (40 kDa) interferon α -2a (PEGASYS[®])
(Solution, long half life, potent in monotherapy)
- Linear PEG (12 kDa) interferon α -2b (PEG-Intron[™])
(Powder, shorter half life, active in monotherapy)

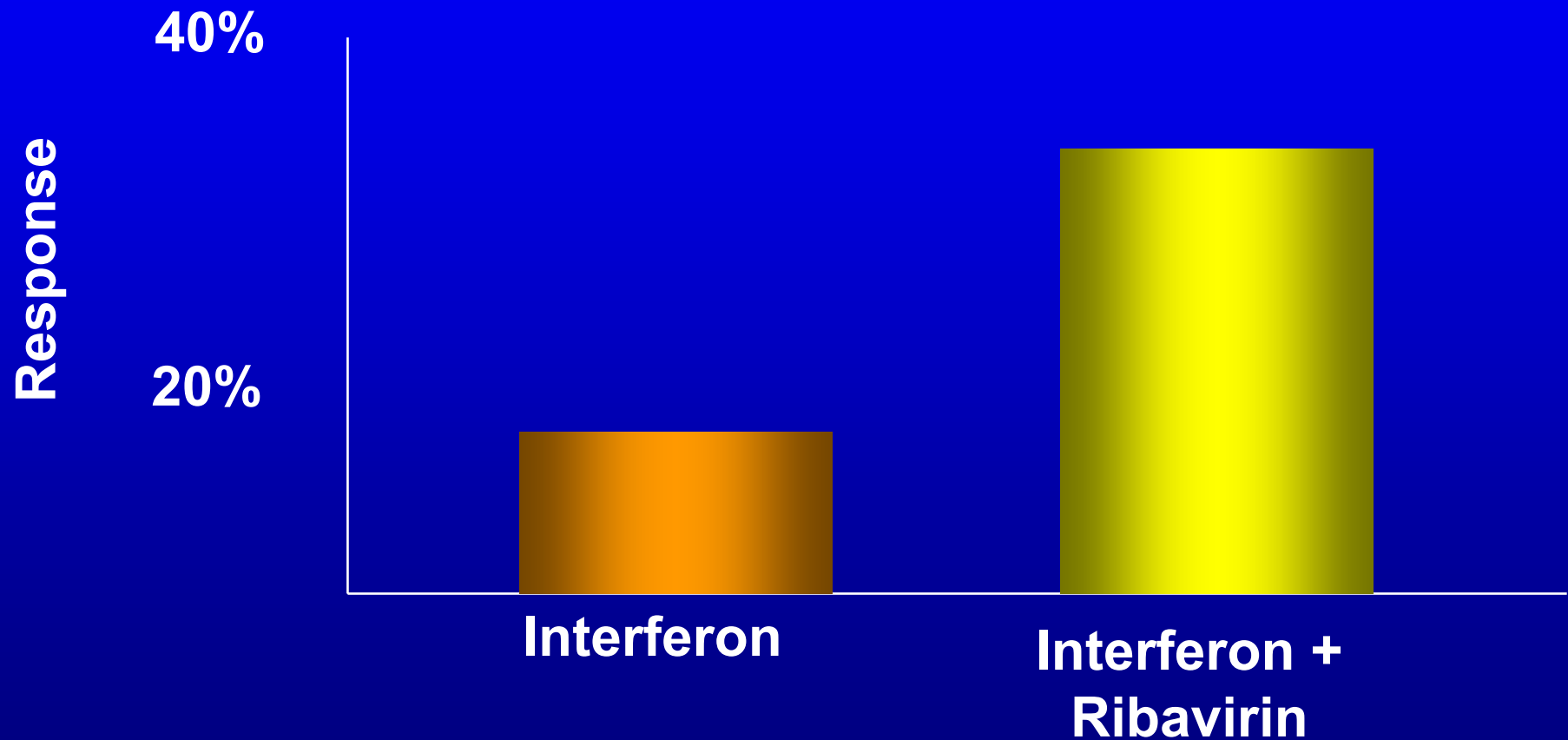
Management of Chronic HCV 2001

The new PEGylated interferons
are different

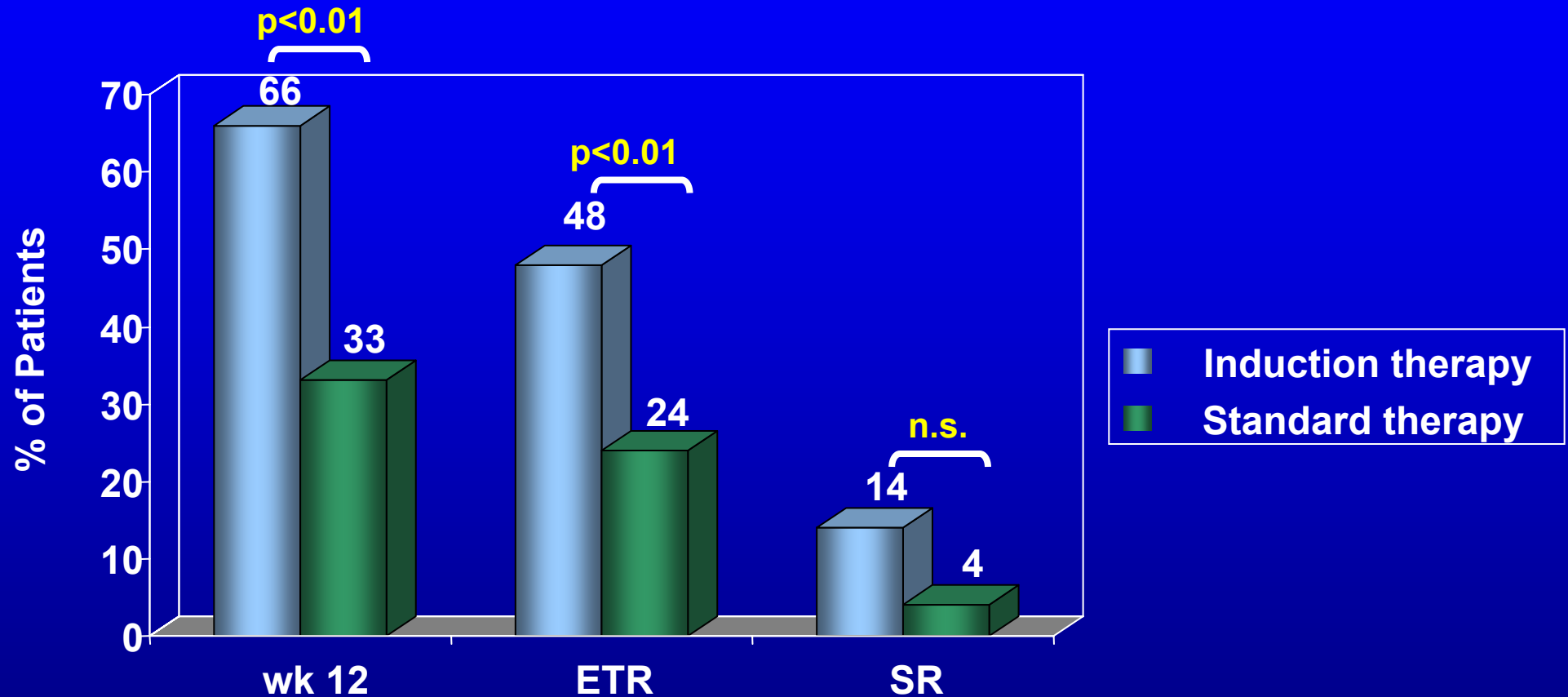
BUT

The differences between them are likely to be
small

Management of Chronic HCV 1995 – 2000

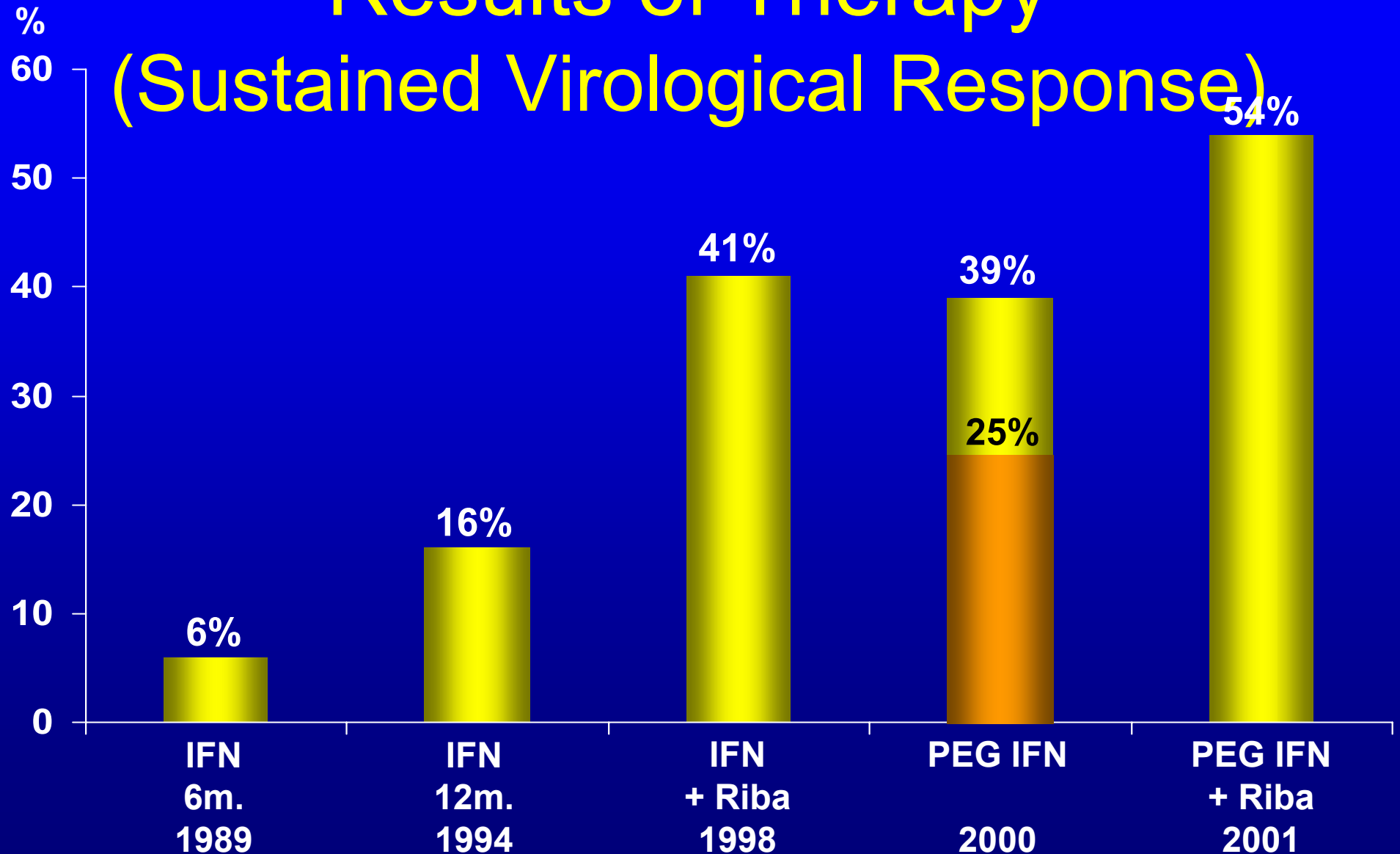


**A randomized trial of 5 MIU daily high dose IFN vs. standard therapy:
104 patients received IFN α -2b at a
dose of 5 MIU daily or 3 MIU TIW for 24 weeks**

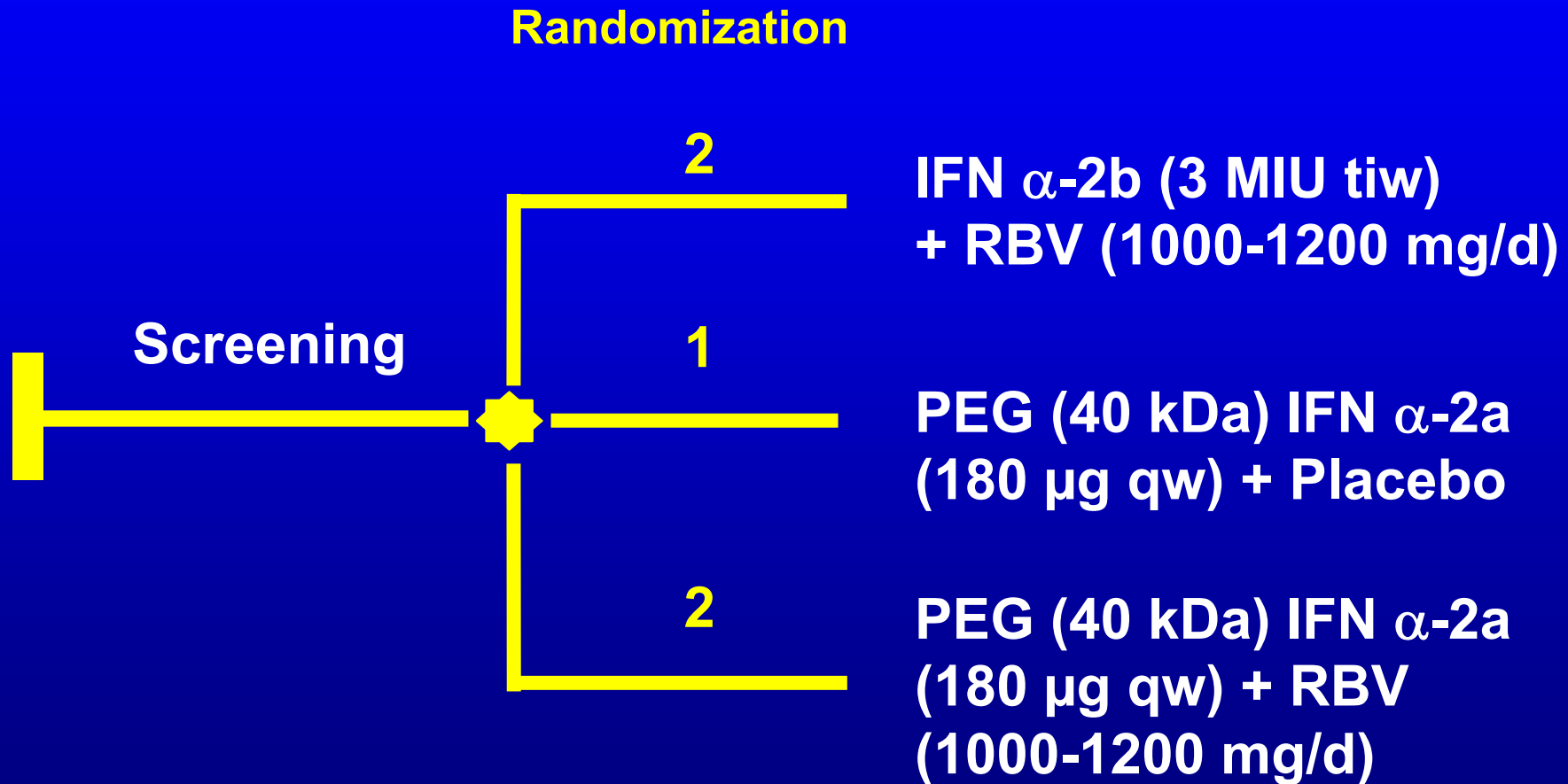


In the 5 MIU daily group, HCV-RNA drops faster to low levels and genotype 1 and non-1 respond equally

Results of Therapy (Sustained Virological Response)



Treatment of Chronic Hepatitis C with PEG (40 kDa) IFN α -2a + Ribavirin

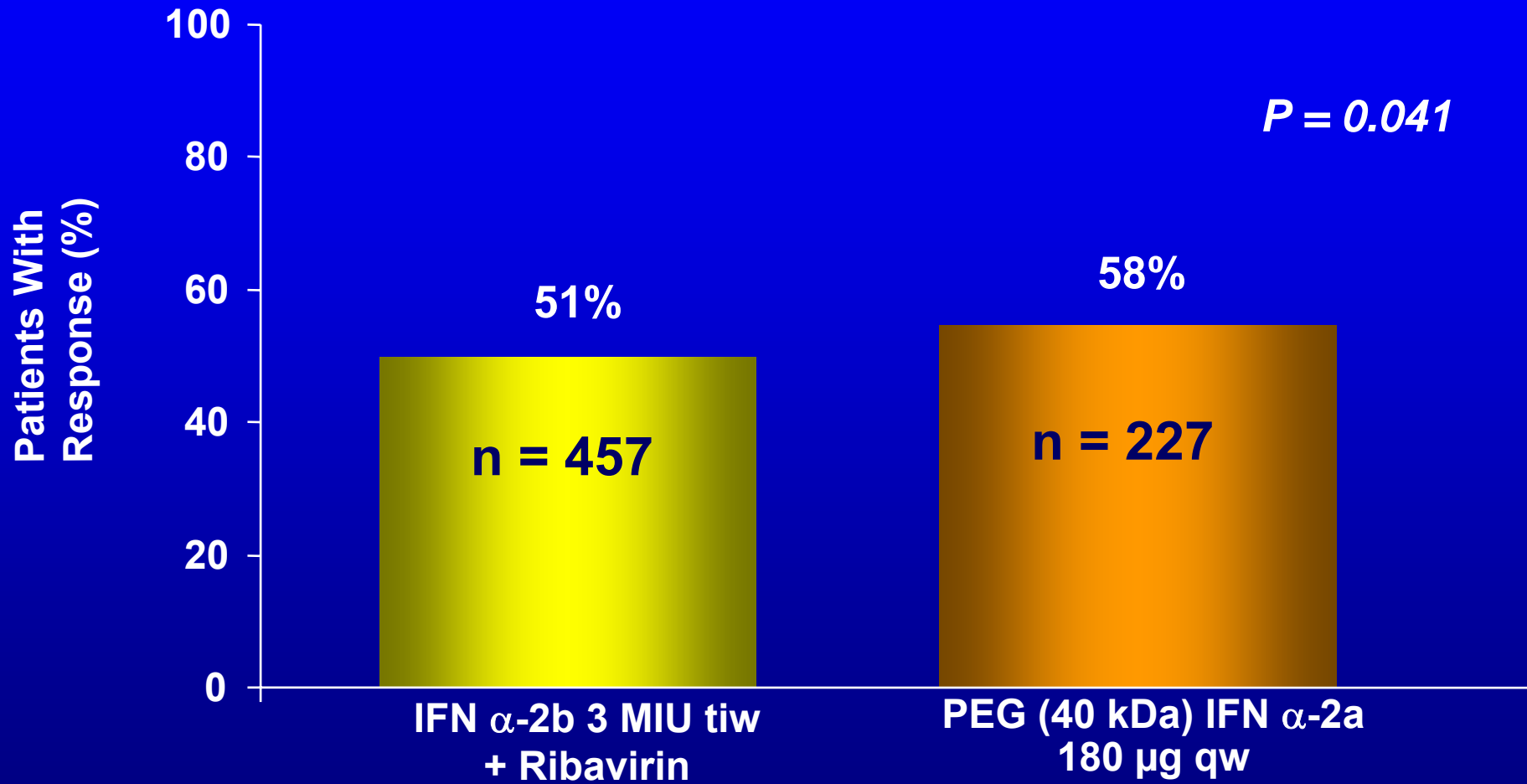


Patient Characteristics

Characteristic	IFN α-2b + ribavirin	PEG (40 kDa) IFN α-2a	PEG (40 kDa) IFN α-2a + ribavirin
Genotype 1	64%	66%	64%
Mean HCV RNA (copies/mL x 10⁶)	5.8	5.9	5.9
Cirrhotic	15%	12%	12%

End-of-Treatment Virologic Response*

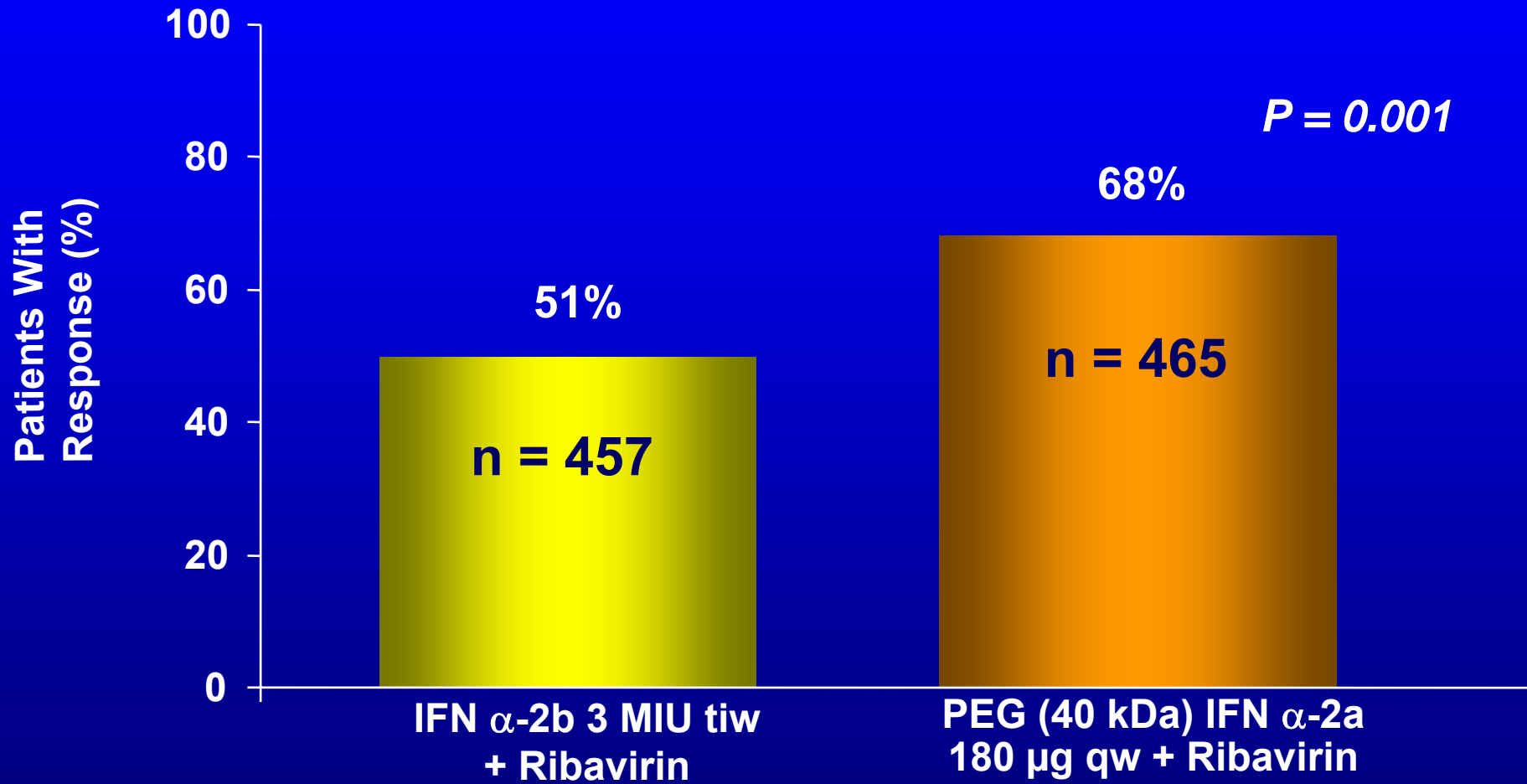
PEGASYS[®] Monotherapy vs. Rebetron[™]



***Intent-to-treat analysis**

End-of-Treatment Virologic Response*

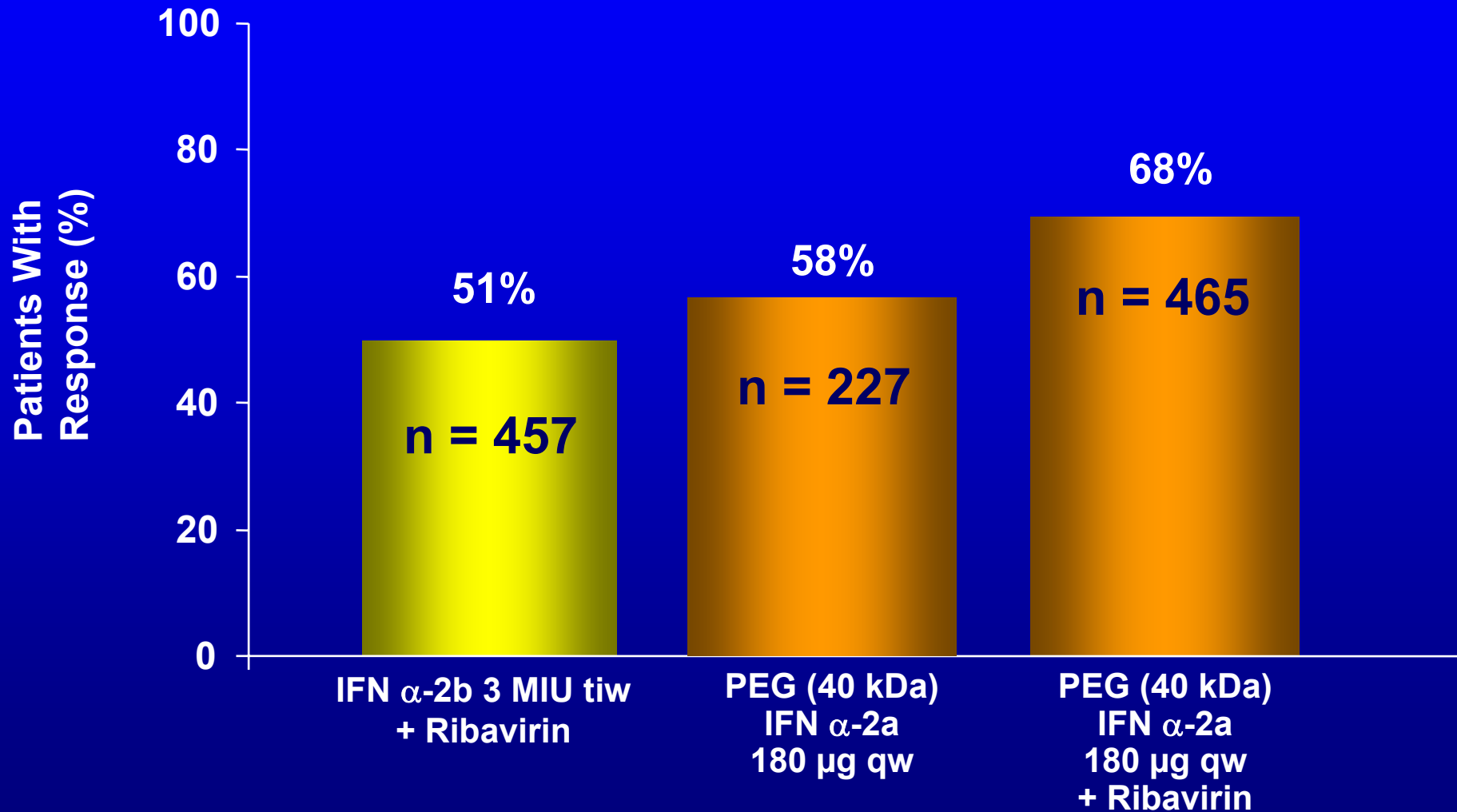
PEGASYS[®] + Ribavirin vs Rebetron[™]



***Intent-to-treat analysis**

End-of-Treatment Virologic Response*

All Three Treatment Groups

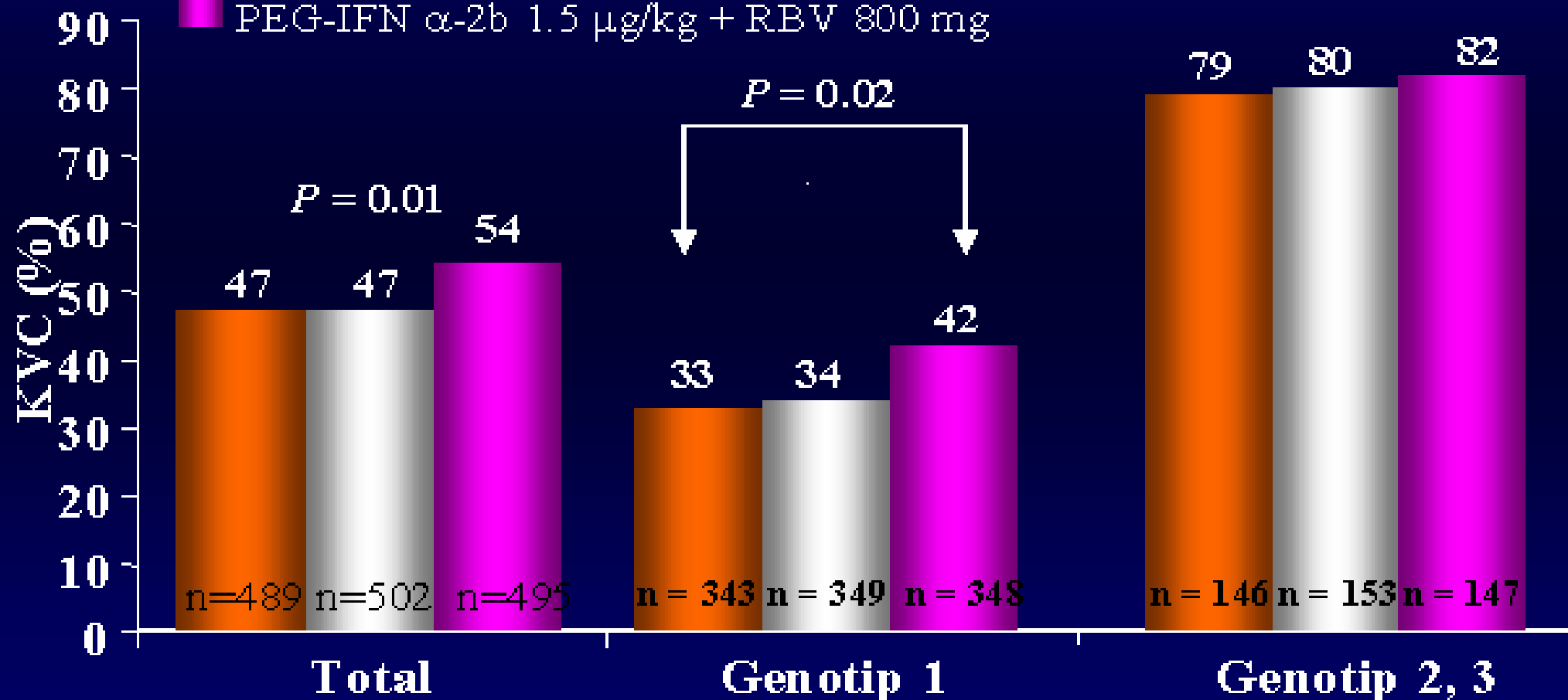


***Intent-to-treat analysis**

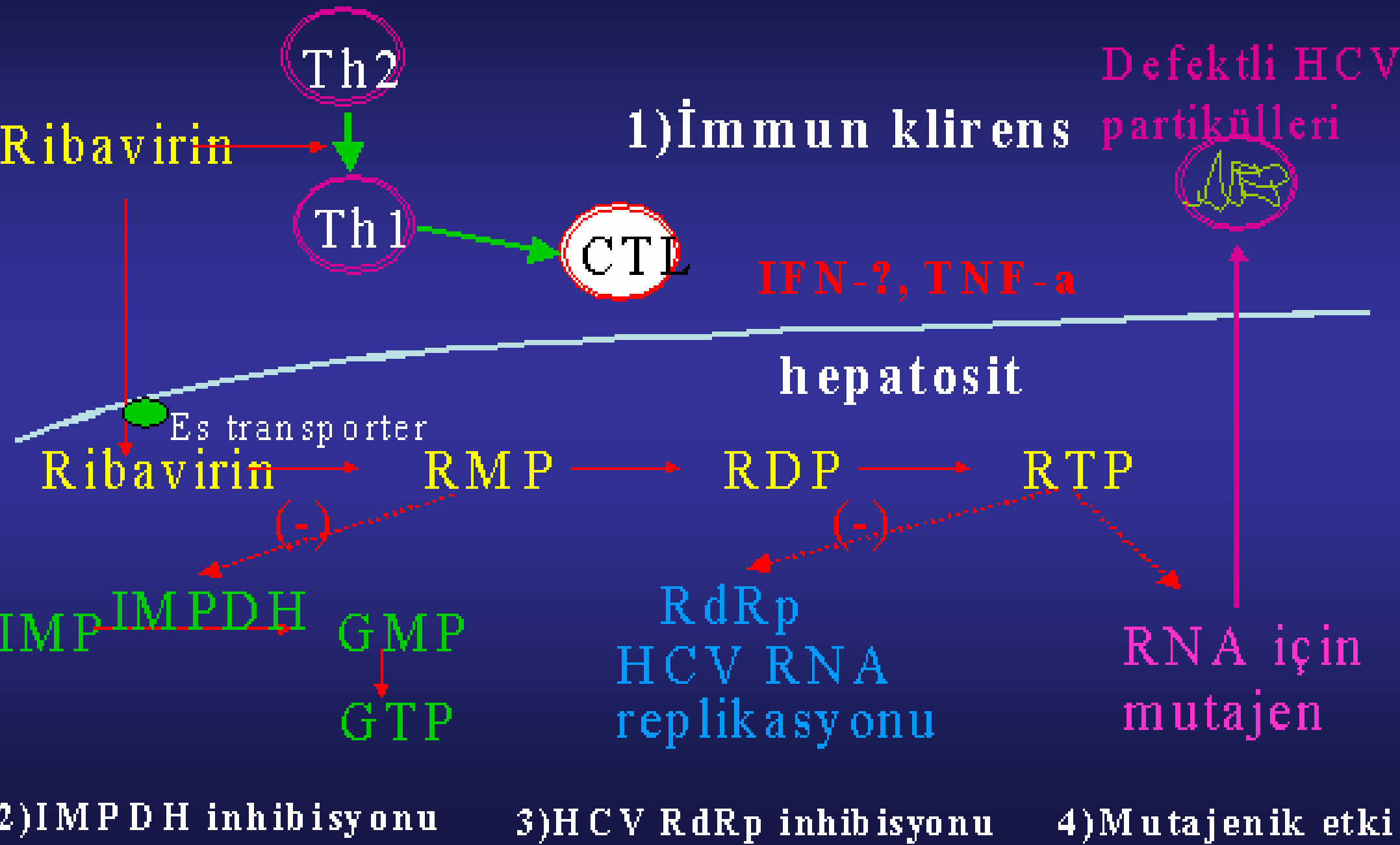
PEG-IFN α -2b (12KD) + RBV

Genotipe göre kalıcı viral cevap(KVC)

- IFN α -2b + RBV 1000–1200 mg
- PEG-IFN α -2b 1.5 (4h)/0.5 μ g/kg(44h) + RBV 1000–1200 mg
- PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg + RBV 800 mg



Ribavirin'in etki mekanizmaları



Conclusions

End-of-Treatment Virologic Response

- PEG (40 kDa) IFN α -2a (PEGASYS[®]) monotherapy is superior to IFN α -2b + ribavirin (Rebetron[™])
- The best response was achieved with PEG (40 kDa) IFN α -2a (PEGASYS[®]) + ribavirin

HCV Tedavi : Ortak yan etkiler(IFN)

Yorgunluk	65%
Başıağrısı	43%
Ateş	41%
Kas ağrısı	40%
İrritibilite/anksiyete	33%
Uykusuzluk	30%
Saç kaybı	28%
Nötropeni	27%
Depresyon	20%

Olası yanıtızsızlıklar

- Genotip 1
- Serum viral yük 850.000 iu/ml $\hat{=}$
- İlerlemiş fibrozis
- İlerlemiş yaş
- Artmış BMI
- Artmış K.C. Demir içeriği
- Birlikte alkol tüketimi
- Birlikte HIV enfeksiyonu
- Siyah ırk
- Renal failure

- Tedavinin 12.haftasında HCV-RNA seviyelerinde 2log (100 kez) dan daha az düşme veya tedaviden 24 hafta sonra PCR pozitifliği özellikle genotip 1 hastalarda tedaviye yanıtızlığın prediktörleridir.

Non standart tedavi yaklaşımları

- 1-Daha uzun tedavi(18 ay î) Genotip 1 ve/veya geç yanıt veren yüksek viral yüklü hastalıklar.İnandırıcılıktan uzak.
- 2-İndüksiyon tedavisi:INF ile başlangıç induksiyon değeri hakkında veriler çelişkili.Bununla birlikte genotip 1 ve î viral yüklüleri için kabul edilebilir.
- 3-Diğer ilaçlarla kombinasyon
- 4-Kilo verme
- 5-Vücut demir depolarını azaltmak.Flebotomi ?
- 6-CAM(komplemanter ve alternatif tıp)
(Herbal ilaç Neominophagen C (SCNM))

New Drugs to be Tested in Combination

- Amantadine
- Mycophenolate mofetil
- UDCA
- Thymosin alpha-1
- New ribavirin analogues
- Anti-oksidanlar(E-vit)

Non standart tedavi yaklaşımları

- Kronik hepatit C lilerin enazından %50 si non standart tedaviye muhtaçtır.Bunların standartize edilmeleri yardımcı olabilir.

Background

- The combination of ribavirin with interferon has dramatically increased the rate of sustained virologic response in the treatment of hepatitis C
- PEGylated interferons have ease of administration and appear to be more effective than standard interferons

Background - II

- The combination of PEGylated interferon and ribavirin is associated with rates of sustained virologic response above 50%
- New combinations are being sought