

Akut Hepatit C Tedavisi

Dr. Dilara İnan
Akdeniz ÜTF,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Kl. Mikr AD, Antalya

HCV

- DSÖ verilerine göre tüm dünya nüfusunun %3'ü (yaklaşık 170 milyon kişi) HCV ile infekte.
- İnsidans;
 - ABD; 1980'de 130/100 000, 2005'te 0,2/100 000.
 - İtalya; 1985'te 5/100 000, 1991'de 1/100 000.
 - Tayvan; 110/10 000.
 - Mısır; 0,8-6,8/1000.
- Türkiye; (prevelans) %0,4-1

HCV

- Başlıca bulaş;
 - Gelişmekte olan ülkelerde;
 - HCV yönünden taranmamış kan ürünleri,
 - Güvenli olmayan tıbbi girişimler,
 - Gelişmiş ülkelerde;
 - İntravenöz ilaç kullanımı,
- Son yıllarda önem kazanan bulaş yolları
 - Cinsel yol,
 - Perinatal yol,
 - Mesleki temas.

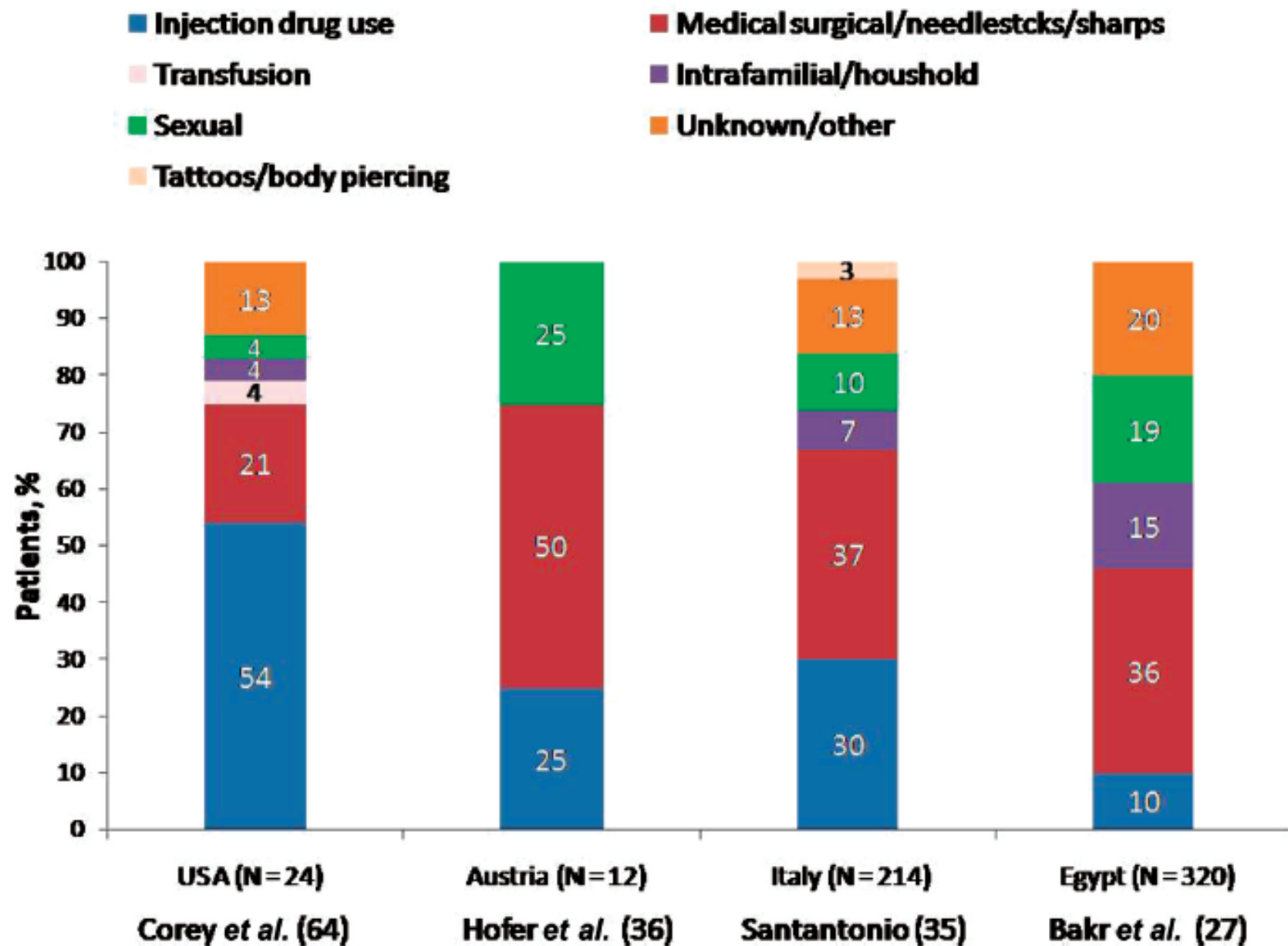


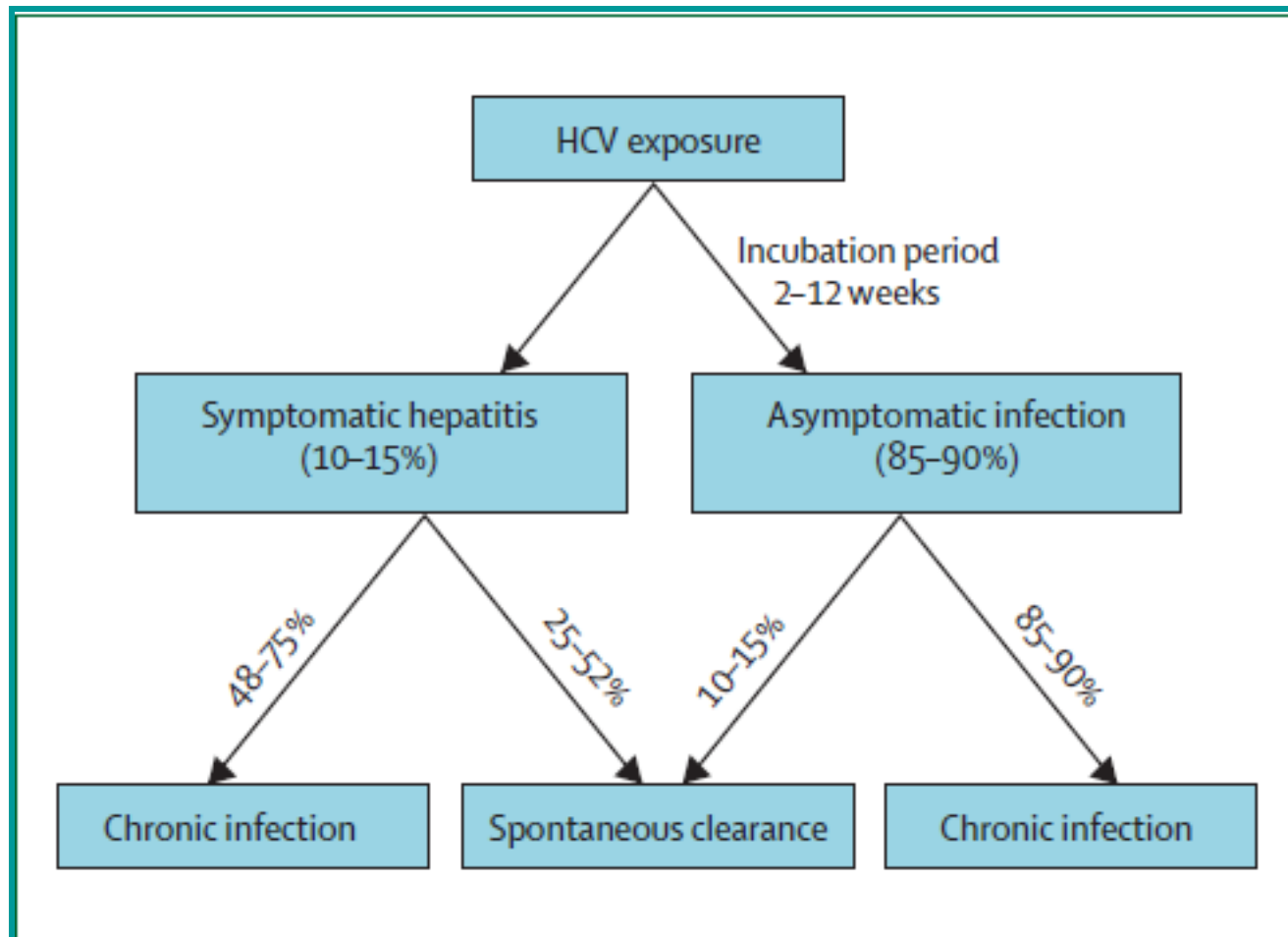
Figure 1. Sources of acute hepatitis C infection by geographic region.

Akut HCV: Doğal seyir

- Hastaların çoğu asemptomatiktir
- Sarılık %2'sinden azında görülür
- Sadece %10-15'i semptomatiktir
 - Halsizlik, bulantı, sağ üst kadranda ağrısı olabilir
- Semptomatik hastalarda hastalık 2-12 hafta sürer
- Fulminan hepatit çok nadir
 - Altta kronik HBV'si olan hastalarda daha sık

Akut HCV

- Semptomatik akut HCV, hastaların az bir kısmında görülmekte,
 - Semptomatik akut HCV’de spontan klirens daha fazla
- Kronikleşme oranı da asemptomatik ve semptomatik hepatit de değişiklik göstermekte



Akut HCV: Tanı

- Akut HCV infeksiyonunun kesin tanısı için tanımlanmış bir test yok.
- Tanımlanan bir temas sonrasında;
 - Anti-HCV serokonversiyonu,
 - Daha önce normal düzeyde olduğu bilinen karaciğer enzimlerinde yükselme
 - Diğer akut karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi

İkincil kanıtlar

Akut HCV: Tanı

- Kesin tanı koyduran tek metod:
 - Daha önce seronegatif olduğu bilinen kişide serokonversiyonun gösterilmesi
 - Sıklıkla bu durum:
 - Mesleki temas veya
 - IV ilaç kullanıcısı gibi yüksek risk grubunda olanlarda gösterilir
- Anti-HCV'nin aranması, akut enfeksiyonda çok güvenilir değil

Akut HCV: Tanı

- HCV RNA en güvenilir test
 - Klinik şüphe yüksek, ancak anti-HCV negatif ise bakılmalı
 - Takibinde anti-HCV serokonversiyonu olursa akut enfeksiyonu gösterir
 - Düşük risk grubunda bakılması maliyet etkin değil

Akut HCV: HCV RNA

- HCV RNA'nın daha önce negatifken saptanabilir hale gelmesi en duyarlı ve spesifik testtir.
 - Temastan 2 hafta sonra saptanabilir düzeyde viremi gelişir,
 - Akut enfeksiyonda viremi dalgalanma gösterir,
 - 5-15 IU/ml'yi saptayabilen yeni kuşak PCR metodları önerilmekte,
 - Viremiyi anti-HCV oluşumu takip eder.

HCV İnfeksiyonunda Temas Sonrası İzlem

- CDC önerisi;
 - Bazal HCV Ab ve ALT,
 - Temastan 4-6 hafta sonra HCV RNA,
 - Temastan 4-6 ay sonra HCV Ab ve ALT.
- Akut infeksiyon sonrası saptanabilir viremisi olan hastalarda, izlem için kabul görmüş rehber bulunmamakta,
 - Önerilen 4 hafta arayla HCV RNA takibi.

2001 öncesi
rehber

Akut HCV: Tedavi

- Büyük, çok merkezli, kontrollü çalışma **yok**
- 2 meta analizle değerlendirilmiş
 - Akut HCV infeksiyonunun tedavisi faydalı ve maliyet etkin bulunmuş.
 - Yüksek KVY oranları kısa süreli tedaviyle başarılmakta.
 - Hastalar IFN tedavisini iyi tolere etmekte.

Akut HCV: Tedavi

	Çalışma sayısı	Tedavi alan		Tedavi almayan		p
		n	KVY (%)	n	KVY (%)	
Alberti	17	369	%62 (%37-100)	201	%12 (%0-20)	<0.05
Licata	12	162	%70.5 (%25-97.7)	81	%35.3 (%5.8-37.5)	

Alberti A. Hepatology 2002;36:S195.
Licata A. J Hepatol 2003;39:1056.

Akut HCV: Tedavi

	Treated patients	Treatment regimen	Duration of therapy	ETR	SVR
Omata et al ¹²¹	25	Interferon beta, total 52 MU	30 days	90%	..
Viladomiu et al ¹²²	28	Interferon alfa, 3 MU three times a week vs no treatment	12 weeks	73%	..
Tassapoulos et al ¹²³	24	Interferon alfa, 3 MU three times a week vs no treatment	6 weeks	75%	..
Hwang et al ¹²⁴	33	Interferon alfa, 3 MU three times a week vs no treatment	12 weeks	81%	44%
Lampertico et al ¹²⁵	45	Interferon alfa, 3 MU three times a week vs no treatment	12 weeks	73%	22%
Takano et al ¹²⁶	90	Interferon beta at varying doses (total 8.4-336 MU)	4-8 weeks	..	40%
Vogel et al ¹²⁷	24	Interferon alfa, 10 MU daily	Until normal alanine aminotransferase activity restored	100%	90%
Calleri et al ¹²⁸	40	Interferon beta, 3 MU three times a week vs no treatment	4 weeks		25%
Gursoy et al ¹²⁹	36	Interferon alfa, 3 MU three times a week vs 6-10 MU three times a week	12 weeks	56-65%	26-50%
Jaeckel et al ¹³⁰	44	Interferon alfa, 5 MU daily for 4 weeks then three times a week	24 weeks	100%	98%
Gerlach et al ¹⁰⁴	26	Variable regimen of monotherapy or combination	14-52 weeks	..	81%
Rocca et al ¹³¹	13	Variable regimen of monotherapy or combination	24-48 weeks	..	92%
Nomura et al ¹⁰⁶	30	Interferon alfa, 6 MU daily for 4 weeks and 6 MU three times a week for relapsers	4 weeks followed by 20 weeks for relapsers	..	100% (including relapsers)
Delwaide et al ¹³²	28	Interferon alfa-2b, 5 MU daily	8 weeks	89%	75%
Kamal et al ⁸¹	40	Pegylated interferon monotherapy vs pegylated interferon plus ribavirin	24 weeks	90-95%	80-85%
Sanantonio et al ¹³³	16	Pegylated interferon alfa-2b 1.5 µg/kg weekly	24 weeks	94%	94%
Broers et al ¹³⁴	14	Pegylated interferon alfa-2b 1.5 µg/kg weekly	24 weeks	..	57%
Wiegand et al ¹⁰⁵	89	Pegylated interferon alfa-2b 1.5 µg/kg weekly	24 weeks	82%	71%
Kamal et al ¹¹³	129	Pegylated interferon alfa-2b 1.5 µg/kg weekly	24 weeks	88-97%	76-95%
Kamal et al ¹¹⁴	131	Pegylated interferon alfa-2b, 1.5 µg/kg weekly	8, 12, or 24 weeks	79-94%	68-91%

ETR=end of treatment response. SVR=sustained virological response.

Table 2: Trials comparing therapies for acute hepatitis C

Akut HCV: Tedavi

- Tedaviye ne zaman başlanmalı?
- Tedavi süresi ne kadar olmalı?
- Tedavi rejimi ne olmalı?

Tedaviye ne zaman başlanmalı?

- Acil tedavi kararı verilmemeli,
 - Özellikle semptomatik hastalarda.
- Tedavinin amacı:
 - Muhtemelen spontan viral klirens olacak hastalarda tedaviden kaçınmak,
 - Tedavinin daha etkin olacağı diğer hastalarda tedaviye başlamak.

Tedaviye ne zaman başlanmalı?

- Spontan viral klirens;
 - Semptomatik hastalarda; %67 (8/12 hasta),
 - Temas-HCV RNA negatifleşmesi: 77+/-25 gün
 - İlk semptom-HCV RNA negatifleşmesi: 34+/-22 gün
 - Asemptomatik hastalarda spontan klirens gözlenmemiş

Tedaviye ne zaman başlanmalı?

- Spontan viral klirens;
 - Semptomatik hastalarda; %52 (24/46 hasta)
 - Süre: Semptomların başlamasından sonraki 12 hafta içinde gelişmiş

Tedaviye ne zaman başlanmalı?

- Semptomların başlamasından sonra 12-16 hafta beklenmeli
- 12 hafta beklenmesi KVV'ı azaltıyor mu?

Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon α -2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance[☆]

Teresa Santantonio^{1,*}, Massimo Fasano¹, Emanuele Sinisi¹, Angela Guastadisegni¹,
Caterina Casalino¹, Michele Mazzola², Ruggiero Francavilla², Giuseppe Pastore¹

¹*Clinic of Infectious Diseases, University of Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari, Italy*

²*Division of Infectious Diseases, Bisceglie Hospital, Italy*

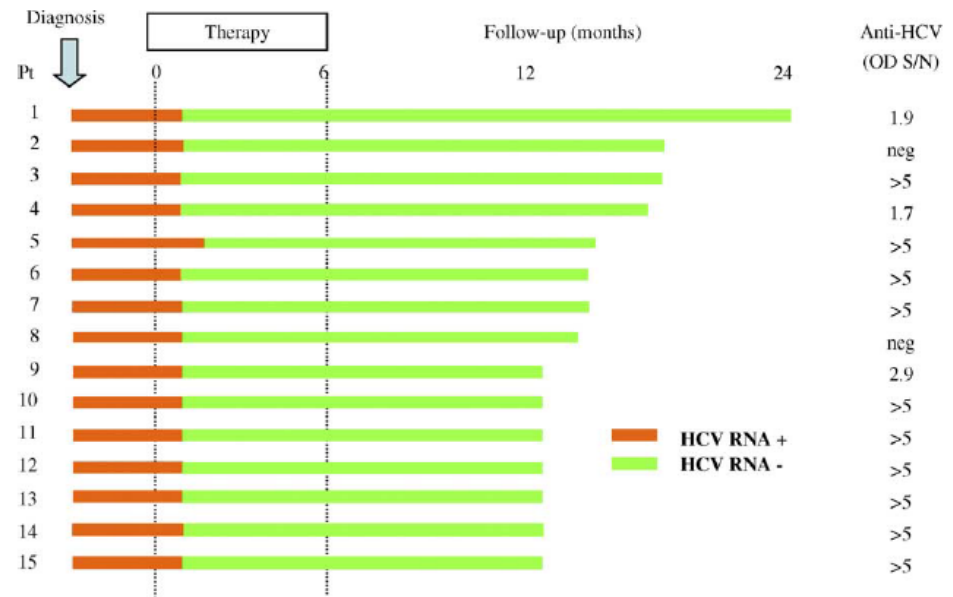
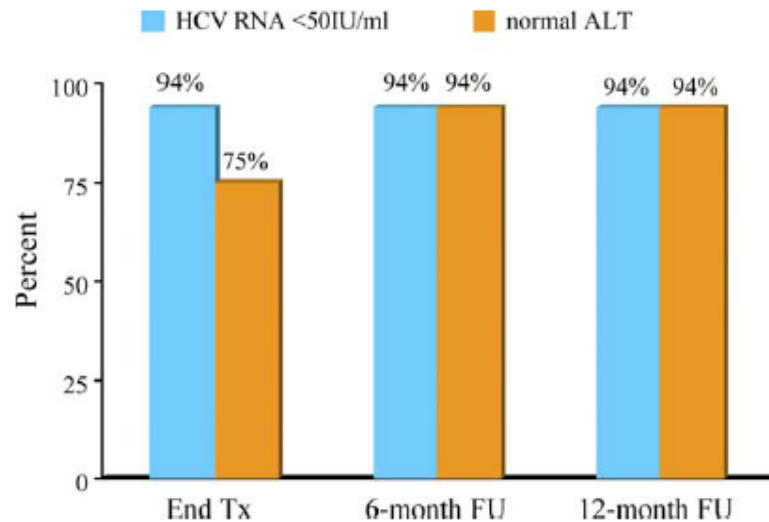
- 12 hafta beklenmesi KVY'ı azaltıyor mu?
 - Akut HCV başlangıcı: ALT yüksekliğinin ilk saptandığı zaman
 - Akut hepatit C tanılı hastalardan 12 hafta sonunda hala viremik olan 16 hasta;
 - 24 hafta PegIFN alfa-2b verilmiş
 - KVY: %94 (15/16)

Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon α -2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance[☆]

Teresa Santantonio^{1,*}, Massimo Fasano¹, Emanuele Sinisi¹, Angela Guastadisegni¹,
Caterina Casalino¹, Michele Mazzola², Ruggiero Francavilla², Giuseppe Pastore¹

¹Clinic of Infectious Diseases, University of Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari, Italy

²Division of Infectious Diseases, Bisceglie Hospital, Italy



Peginterferon Alfa-2b Therapy in Acute Hepatitis C: Impact of Onset of Therapy on Sustained Virologic Response

SANAA M. KAMAL,^{*,†,§} AMR E. FOULY,[†] REFAAT R. KAMEL,[†] BRIDGETTE HOCKENJOS,[§]
AHMED AL TAWIL,[†] KHALIFA E. KHALIFA,[†] QI HE,^{*} MARGARET J. KOZIEL,^{*}
KHAIRY M. EL NAGGAR,[†] JENS RASENACK,[§] and NEZAM H. AFDHAL^{*}

^{*}Division of Gastroenterology and Liver Disease Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA;

[†]Department of Gastroenterology and Liver Diseases, Ain Shams University, Cairo, Egypt; and [§]Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Freiburg, Freiburg, Germany

- 8. haftada spontan klirensi olmayan 129 akut HCV hastası.
- Peg IFN alfa-2b başlanmıştır:
 - 1. gruba 8.haftada,
 - 2. gruba 12. haftada,
 - 3. gruba 20. haftada.
 - 12 hafta süreyle.

Peginterferon Alfa-2b Therapy in Acute Hepatitis C: Impact of Onset of Therapy on Sustained Virologic Response

SANAA M. KAMAL,^{*,†,§} AMR E. FOULY,[†] REFAAT R. KAMEL,[†] BRIDGETTE HOCKENJOS,[§]
AHMED AL TAWIL,[†] KHALIFA E. KHALIFA,[†] QI HE,^{*} MARGARET J. KOZIEL,^{*}
KHAIRY M. EL NAGGAR,[†] JENS RASENACK,[§] and NEZAM H. AFDHAL^{*}

^{*}Division of Gastroenterology and Liver Disease Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA;

[†]Department of Gastroenterology and Liver Diseases, Ain Shams University, Cairo, Egypt; and [§]Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Freiburg, Freiburg, Germany

Table 2. Effect of Treatment Onset on End of Treatment and Sustained Response Rates in All Patients Using Intent-to-Treat Analysis

Virologic response (undetectable HCV-RNA)	Onset week 8 (n = 43)	Onset week 12 (n = 43)	Onset week 20 (n = 43)
End of treatment N (%)	42 (97.6)	41 (95.3)	38 (88.3)
Sustained response N (%)	41 (95.3)	40 (93.2)	33 (76.6)

- Tedaviye başlamak için uygun zaman 8-12. hafta
 - KVV 20. haftaya göre belirgin yüksek

K. Deterding^{1,2}, N. Grüner³, J. Wiegand^{2,4}, P. Buggisch⁵, P. Galle⁶,
U. Spengler⁷, H. Hinrichsen⁸, T. Berg⁹, M. Cornberg^{1,2}, A. Potthoff¹,
H. Diepolder³, S. Feyerabend², M.C. Jung³, M.P. Manns^{1,2},
H. Wedemeyer^{1,2}. ¹Hannover Medical School, ²HEP-NET: German

Grup	Asemptomatik hasta Hemen tedavi (n:16)	Semptomatik hasta Hemen tedavi (n:36)	Semptomatik hasta 12 hafta sonra tedavi (n:37)
Tdv	Peg-IFN alfa-2b, 6 ay	Peg-IFN alfa-2b, 6 ay	Peg-IFN alfa-2b + RBV, 6 ay
KVY Tüm hasta	%69	%78	%54
KVY Uyumlu hastalar			

- Tedavi için beklemek daha etkin
 - Ancak tam uyum sağlanabilirse

Tedaviye ne zaman başlanmalı?

- Spontan viral klirens göstergeleri var mı?
 - Güvenilir gösterge yok, ancak;

- Daha yüksek olanlar
 - 40 yaş altı (özellikle çocuklar),
 - Kadın cinsiyet (%40'a %19),
 - Semptomatik hastalar,
 - Düşük viral yük,
 - Genotip 3 (tek bir yayın var!!),
 - Siyah ırk dışı

- Daha düşük olanlar
 - HIV koinfekte bireyler ve
 - Immun sistem baskılayıcı hastalık varlığı

Tedaviye ne zaman başlanmalı?

Sonuç

- Tanı konduktan sonra 3 ay beklenmesinin KVVY üzerine olumsuz etkisi yok.
 - Böylece spontan viral klirens gelişebilecek hastalara gereksiz tedavi verilmemesi sağlanıyor
- Asemptomatik hastalarda tedaviye ne zaman başlanacağı ile ilgili veriler kısıtlı
 - Spontan viral klirens ihtimali çok düşük olduğu için beklenmeden tedavi verilebileceği belirtilmekte

Akut HCV: Tedavi

- Tedaviye ne zaman başlanmalı?
- Tedavi süresi ne kadar olmalı?
- Tedavi rejimi ne olmalı?

Tedavi süresi

The New England Journal of Medicine

TREATMENT OF ACUTE HEPATITIS C WITH INTERFERON ALFA-2b

ELMAR JAECKEL, M.D., MARKUS CORNBERG, M.D., HEINER WEDEMEYER, M.D., TERESA SANTANTONIO, M.D.,
JULIKA MAYER, M.D., MYRGA ZANKEL, D.V.M., GIUSEPPE PASTORE, M.D., MANFRED DIETRICH, M.D.,
CHRISTIAN TRAUTWEIN, M.D., AND MICHAEL P. MANNS, M.D., FOR THE GERMAN ACUTE HEPATITIS C THERAPY GROUP

- 44 akut HCV hastası
- 24 hafta süreyle IFN alfa-2b verilmiş
- Temas-tedavi arası süre ortalama 89 gün
- KVV %98

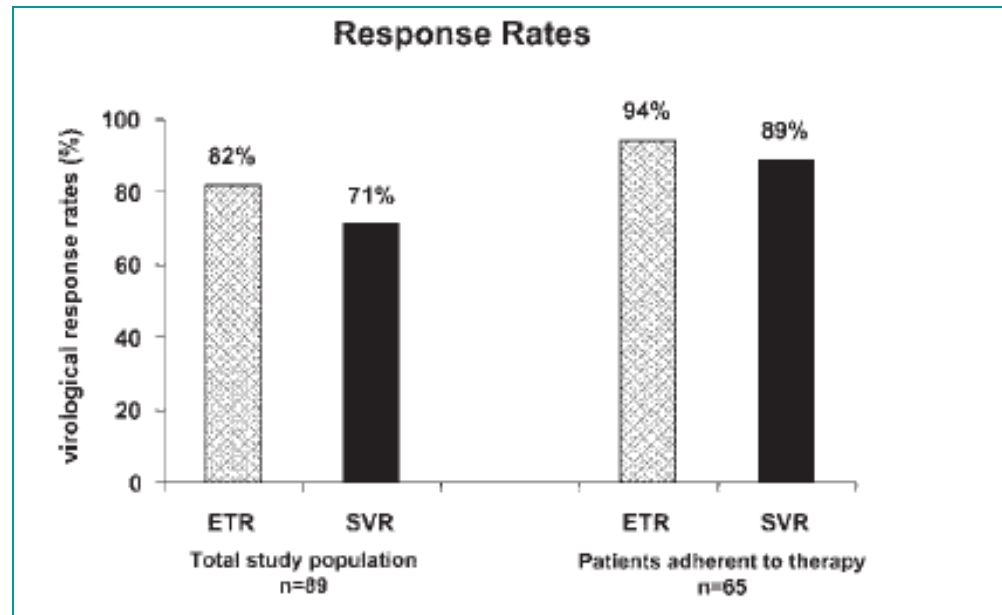
Tedavi süresi

Early Monotherapy With Pegylated Interferon alpha-2b for Acute Hepatitis C Infection: the HEP-NET Acute-HCV-II Study

Johannes Wiegand,¹ Peter Buggisch,² Wulf Boecher,³ Stefan Zeuzem,⁴ Cornelia M. Gelbmann,⁵ Thomas Berg,⁶
Wolfgang Kauffmann,⁷ Birgit Kallinowski,⁸ Markus Cornberg,¹ Elmar Jaeckel,¹ Heiner Wedemeyer,¹
Michael P. Manns,¹ and the German HEP-NET Acute HCV Study Group

- 89 hasta
- Peg-IFN alfa-2b,
- 24 hafta

Hepatology 2006;43:250.



Tedavi süresi

- 3 farklı İtalyan çalışması
- Peg-IFN alfa-2b,
- 12 hafta
 - KVV: %72, %74, %74

J Viral Hepatol 2007;14:116.

Clin Infect Dis 2007;45:583.

JAC 2006;57:360.

Tedavi süresi

Duration of Peginterferon Therapy in Acute Hepatitis C: A Randomized Trial

Sanaa M. Kamal,^{1,2} Khairy N. Moustafa,² Jason Chen,¹ Jutta Fehr,³ Azza Abdel Moneim,² Khalifa E. Khalifa,² Leila A. El Gohary,² Amr H. Ramy,² Mohamed A. Madwar, Jens Rasenack,³ and Nezam H. Afdhal¹

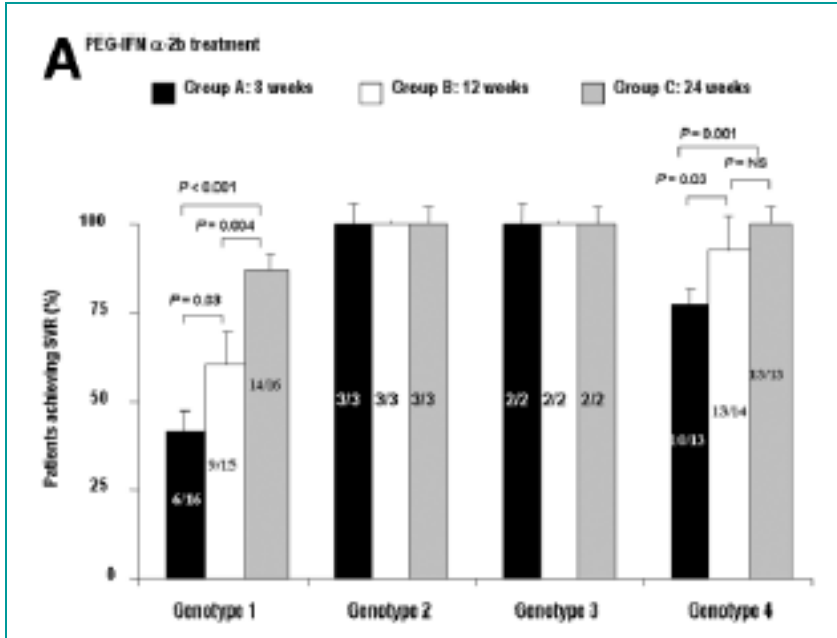
- Farklı süreleri kıyaslayan tek çalışma
- Peg-IFN alfa-2b, 8, 12, 24 hafta

Table 2. Virologic Response Rates in Patients Treated With Peginterferon alpha-2b (intention-to-treat analysis)

Virologic Response, n (%)	Group A (8 weeks of therapy) (n=34)	Group B (12 weeks of therapy) (n=34)	Group C (24 weeks of therapy) (n=34)	P Value		
				A vs B	A vs C	B vs C
RVR	29 (85)	29 (85)	30 (88)	NS	0.3	0.4
ETR	27 (79.4)	30 (88.2)	32 (94.1)	0.05	0.02	0.1
SVR	23 (67.6)	28 (82.4)	31 (91.2)	0.02	<0.001	0.1

Abbreviations: RVR, rapid virologic response; ETR, end-of-treatment response; SVR, sustained virologic response; NS, not significant.

Tedavi süresi



- HVY'ın KVVY'la birlikteliği anlamlı bulunmuş
- Genotip 1'de 24 hafta tedavi daha uygun
- 8-12 haftalık tedavilerde yan etki daha az
- Tedavi genotip ve HVY'a göre bireyselleştirilmeli

Tedavi süresi

Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 October ; 4(10): 1278–1282.

Outcomes and Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection in a United States Population

Kathleen Corey^{1,^}, Andrew S. Ross^{2,^,*}, Alysse Wurcel^{2,**}, Julian Schulze zur Wiesch³, Arthur Y. Kim³, Georg M. Lauer³, and Raymond T. Chung²

Treatment	ETVR	SVR	Treatment Duration (weeks)
IFN α 2b 3MU tiw/RBV**	Yes	Yes	48
IFN α 2b 3MU tiw/RBV	Yes	Yes	36
IFN α 2b 3MU tiw/RBV	Yes	No	42
IFN α 2b 3MU tiw/RBV	Yes	Yes	28
IFN α 2b 3MU tiw	Yes	No	12
Monotherapy			
PEG Monotherapy*	Yes	Yes	23
PEG/RBV***	Yes	Yes	24
PEG/RBV	Yes	Yes	24
PEG/RBV	Yes	Yes	12
PEG/RBV	Yes	Yes	24
PEG/RBV	Yes	Yes	24
PEG/RBV	Yes	Yes	12
PEG/RBV	Yes	Yes	12
PEG/RBV	Yes	Yes	24
PEG/RBV	Yes	Yes	24
PEG/RBV	Yes	Yes	12
PEG/RBV	Yes	Yes	12

IFN-alfa 2b

Peg-IFN alfa-2a

+/- RBV

KVY: 15/16 (%94)

Tedavi süresi

Symptomatic Acute Hepatitis C in Egypt: Diagnosis, Spontaneous Viral Clearance, and Delayed Treatment with 12 Weeks of Pegylated Interferon Alfa-2a

Noha Sharaf Eldin¹, Soheir Ismail², Hala Mansour³, Claire Rekacewicz⁴, Moustafa El-Houssinie¹, Sherif El-Kafrawy⁵, Saeed El Aidi⁶, Mohamed Abdel-Hamid⁷, Gamal Esmat⁸, Stanislas Pol⁹, Arnaud Fontanet^{4*}, Mostafa K. Mohamed¹

- Semptomların başlamasından 4-6 ay sonra
- Peg-IFN alfa-2a,
- 12 hafta süreyle

KVY: 15/17 hasta
(%88,2)

- 12.haftada HCV RNA pozitif olan 2 hastada tedavi 24 haftaya uzatılmış, yanıt alınamamış

Tedavi süresi

Sonuç

- Süre 12 haftayı geçtikçe yan etki artıyor, hasta uyumu azalıyor
- Genotip 2 veya 3 hastalar ile HVY (4.hafta) sağlanan genotip 1 hastaların 12 hafta süreyle
- Diğer hastaların 24 hafta veya daha uzun süreyle tedavi edilmeleri uygun görülmekte

Akut HCV: Tedavi

- Tedaviye ne zaman başlanmalı?
- Tedavi süresi ne kadar olmalı?
- Tedavi rejimi ne olmalı?

Tedavi rejimi

- İlk yayınlar IFN-beta, daha sonra IFN-alfa
- Peg-IFN kronik HCV tedavisinde onay aldıktan sonra sonraki çalışmalarda Peg-IFN kullanılmış
 - IFN ile Peg-IFN'u kıyaslayan çalışma yok
 - Peg-IFN alfa-2a ile 2b'yi kıyaslayan çalışma da yok
 - Avrupa çalışmalarında daha çok 2b, ABD çalışmalarında 2a

Tedavi rejimi

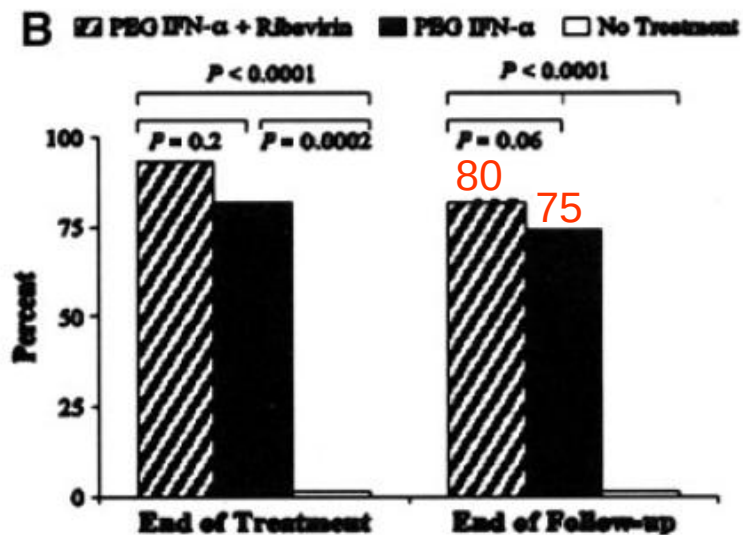
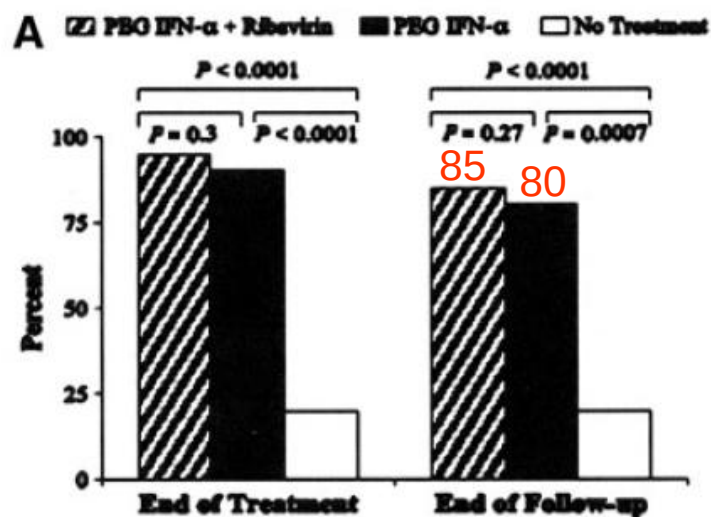
- Ribavirin eklenmesi:
 - İtalya
 - 23 hasta, retrospektif
 - KVY: %95
 - Monoterapi ile kombinasyon arasında fark yok
 - Farklı Peg-IFN molekülleri arasında fark yok
 - Ribavirin eklenmesinin KVY üzerine etkisi yok

Tedavi rejimi

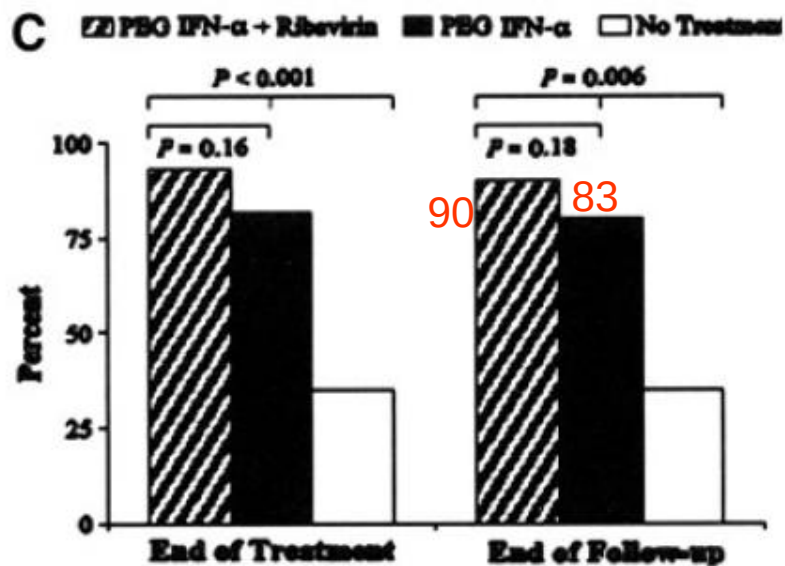
Pegylated Interferon α Therapy in Acute Hepatitis C: Relation to Hepatitis C Virus– Specific T Cell Response Kinetics

Sanaa M. Kamal,^{1,2,3} Alaa Ismail,² Camilla S. Graham,¹ Qi He,¹ Jens W. Rasenack,² Thomas Peters,² Ahmed A. Tawil,⁴
Jutta J. Fehr,² Khalifa El Sayed Khalifa,³ Mahmoud M. Madwar,³ and Margaret James Koziel¹

- Peg IFN alfa-2a /2b,
- 20 hasta monoterapi, 20 hasta + RBV
- 24 hafta süreyle
- KVV:
 - Monoterapi grubu %80,
 - Kombine alan grup: %85



Genotip 1



Genotip 4

- Peg-IFN alfa 2a ve 2b arası fark yok
- RBV eklenmesinin KVV'a anlamlı etkisi yok

Tedavi rejimi

Sonuç

- Peg-IFN alfa molekülleri kullanılmakta
- RBV eklenmesinin KVV'a anlamlı etkisi gösterilmemiş

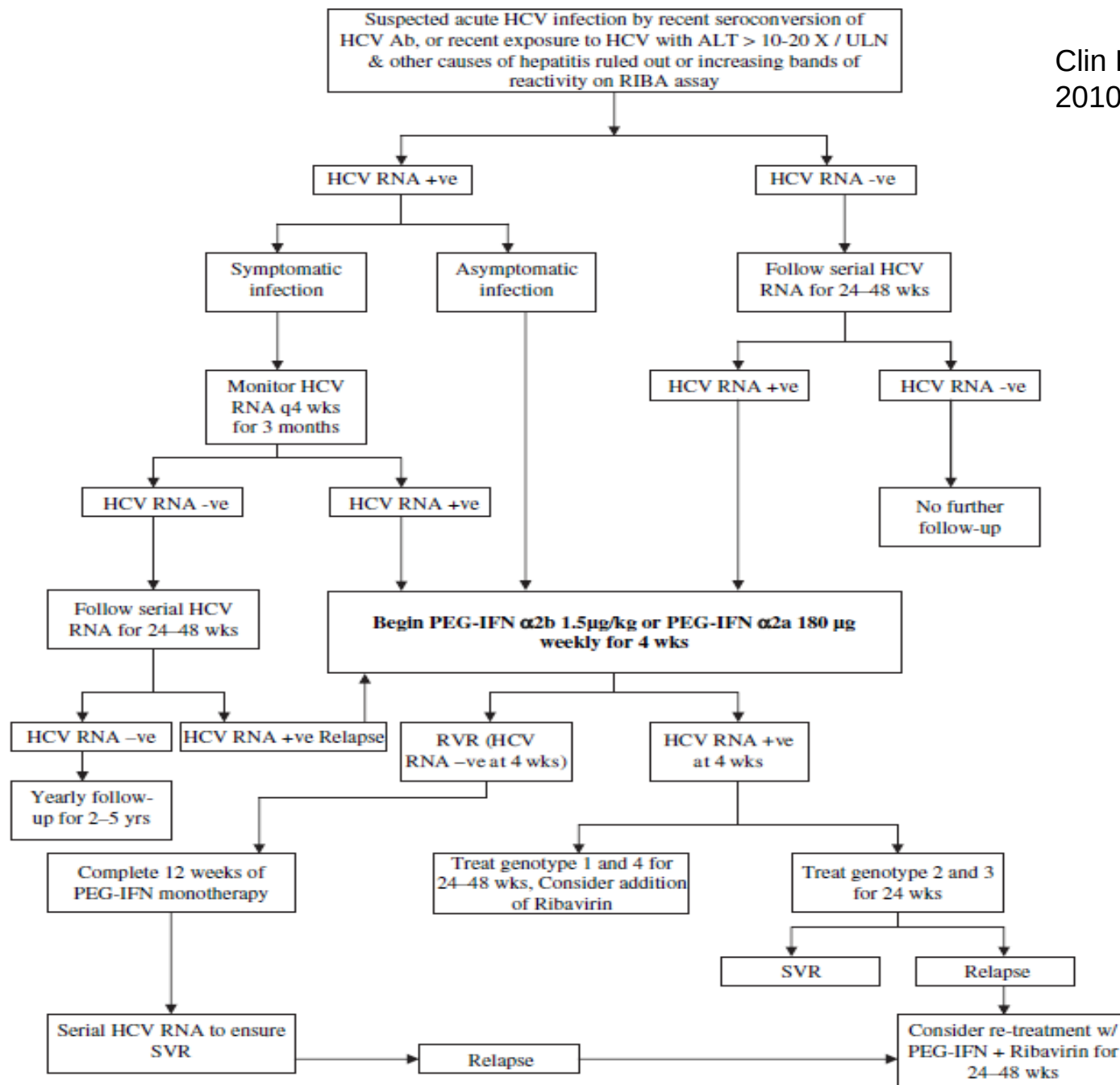


Fig. 1. Treatment algorithm for the management of acute Hepatitis C.

Özet: Akut HCV: Tedavi

- Tedaviye ne zaman başlanmalı?
 - Tanıdan 3-(4) ay sonra
- Tedavi süresi ne kadar olmalı?
 - 12 (genotip 1 dışı) – 24 hafta
- Tedavi rejimi ne olmalı?
 - Peg-IFN alfa

