



HCV Olgu Sunumu

Prof.Dr.Sıla Akhan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Genotype Distribution of Hepatitis C virus in the Kocaeli City, Turkey

- 2004-2010 yıllarında 352 hasta
- %12 1a %3 2a
- **%76 1b** %1 2b
- %4 1c %1 3a
- %1 1a/1b %2 4a
- %1 1b/1c %0,2 5a

Genotype	HCV RNA (GMT - IU/ml)
1a	5 720 000
1b	5 200 000
1c	2 087 000
1a/1b	1 550 000
1b/1c	180 350
3a	2 672 000
4a	1 347 000



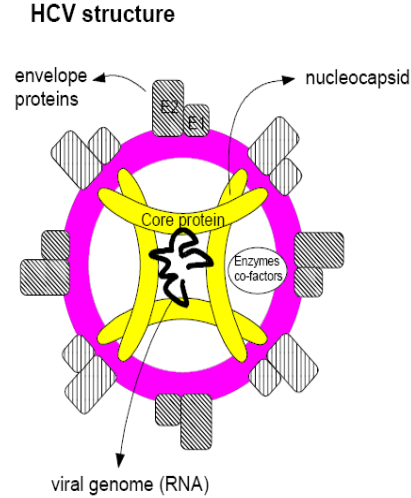
HCV replikasyonu

Viral RNA sitoplazmaya salınır ve mRNA olarak görev yapar

Poliproteininin translasyonu gerçekleşir.

Kor proteini; sinyal sekansının sinyal peptid peptidazla ayrılmasından sonra sitoplazmada kalır

Bu sırada **E1 ve E2 proteinleri** endoplazmik retikulum lümenine sekrete edilir



HCV replikasyonu

NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'den oluşan replikaz kompleksi, ER tarafından oluşturulan sitoplazmik kümeler meydana getirir

Bu replikaz kompleksi genomik RNA'nın 3' ucundaki spesifik yapı ve sekansları tanıyarak genomun negatif kopyasını sentezler

Oluşan çift zincirli RNA'dan çok sayıda pozitif RNA zinciri kopyalanır



HCV replikasyonu

HCV, virus replikasyonu için en az dört enzim kodlamaktadır.

NS2/3 otoproteaz,

NS3 helikaz,

NS3/4A serin proteaz

NS5B RNA'ya bağlı RNA polimeraz

Özellikle son iki tanesine yönelik spesifik inhibitörler geliştirilmesi için çalışılmaktadır



NS3/4 Proteaz inhibitörleri

- **Telaprevir**
- **Boseprevir**
- Diğerleri
 - Danoprevir
 - Vaniprevir
 - **Asunaprevir**
 - **Paritaprevir**
 - MK-5172

NS5A polimeraz inhibitörleri

NS5A membranla ilişkili fosfoprotein olup, virus yaşam siklusunda bulunur

Daklatasvir

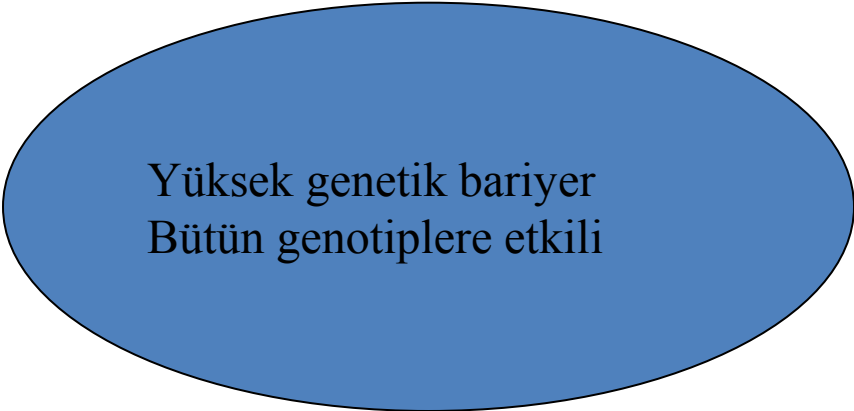
Ombitasvir..

Bütün genotiplere etkili , diğer DAA ile sinerjistik

NS5B polimeraz inhibitörleri

- Nükleosid analogları

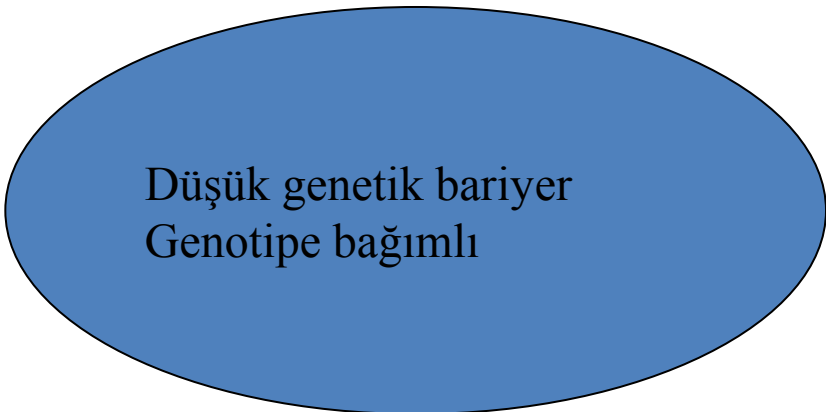
- Sofasbuvir
- Dasabuvir



Yüksek genetik bariyer
Bütün genotiplere etkili

- Non-nükleosid analogları

- Tegobuvir
- Filibuvir



Düşük genetik bariyer
Genotipe bağımlı

Konak hedefli tedaviler

Siklofilin inhibitörleri

Alisporivir (siklofilin A ile NS5A arasındaki etkileşimi bozuyor)

HCV replikasyonu

Virus replikasyon sırasında hücre
nükleusuna uğramaz

**HBV ve HIV'den farklı olarak tam
eradikasyon bu sayede
gerçekleşmektedir**



Proteaz inhibitörleri

Telaprevir (Incivo, Incivek) ve boseprevir (Victrelis) FDA tarafından Mayıs 2011’de kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için pegile interferon ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere onay almıştır



Her ikisi de tek başlarına kullanılamaz

Proteaz inhibitörleri

Erişkin kompanse karaciğer hastalığında, siroz dahil; tedavi almamış naif veya interferon bazlı bir tedavi almış hastalarda kullanılabilir



Her ikisi de HCV replikasyonu için gerekli olan NS3/4A serin proteaz enziminin inhibitörüdür

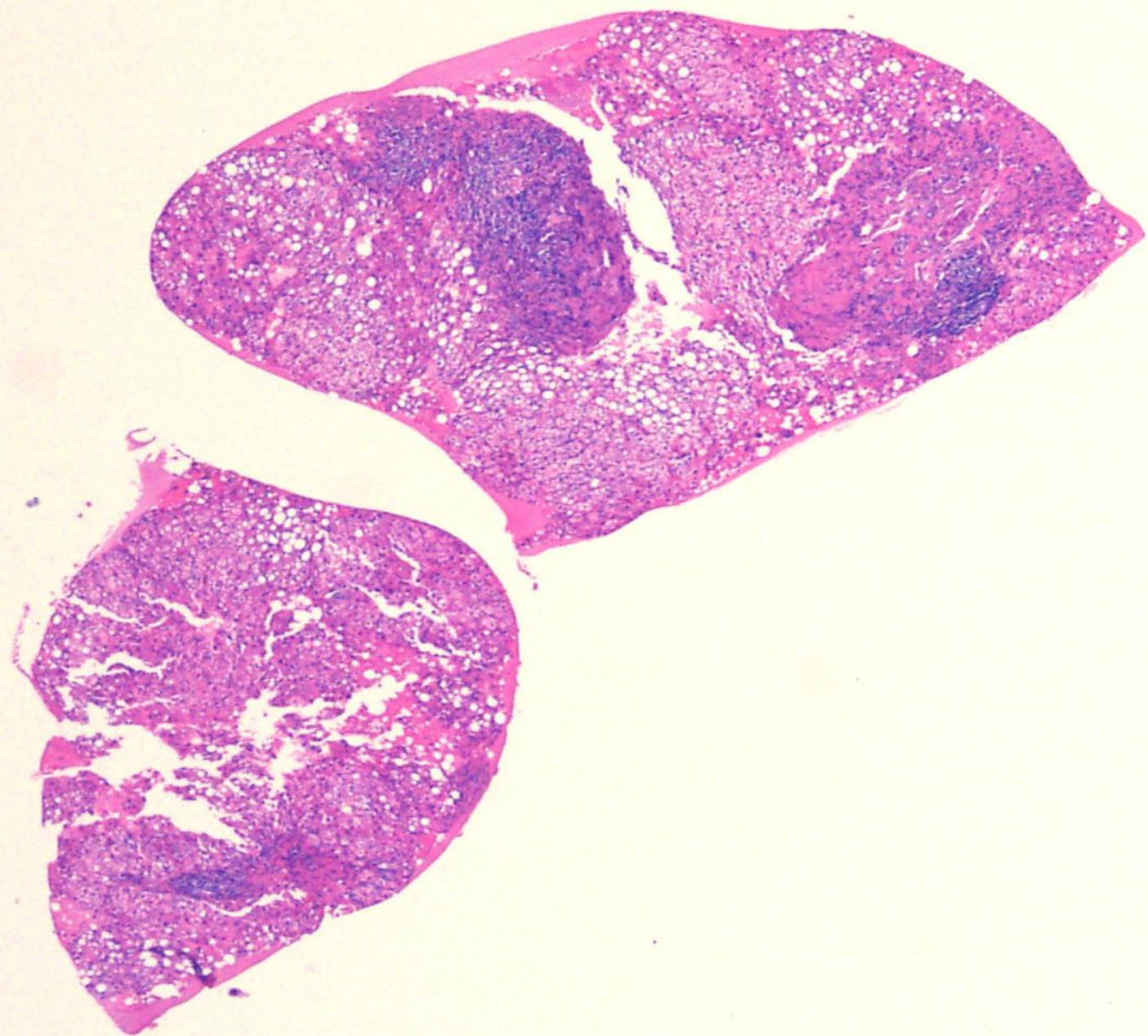
58 yaşımda kadın hasta

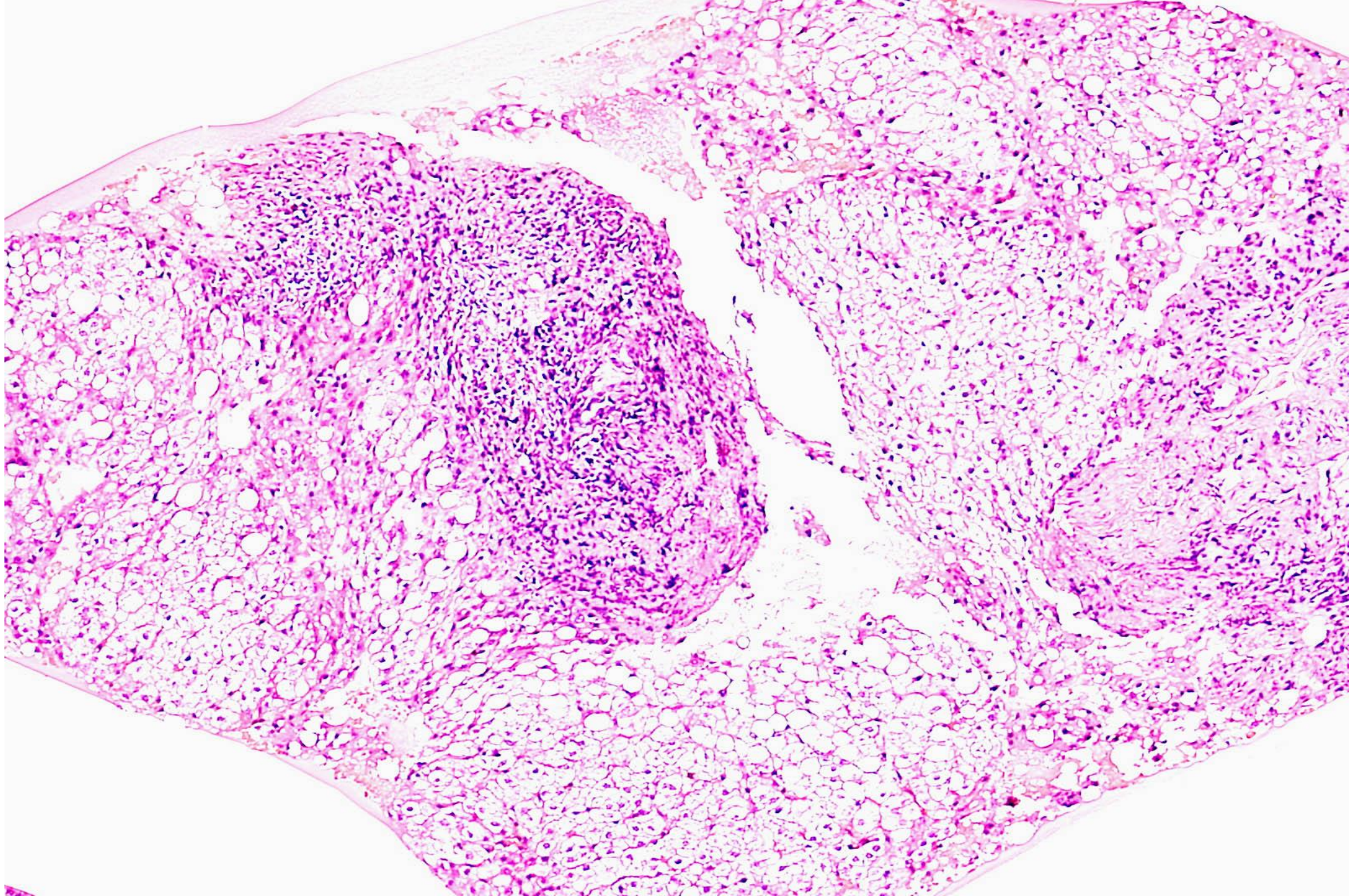
2006 yılında anti HCV pozitif, ALT ve AST normal sınırlarda olan hastada HCV RNA pozitif

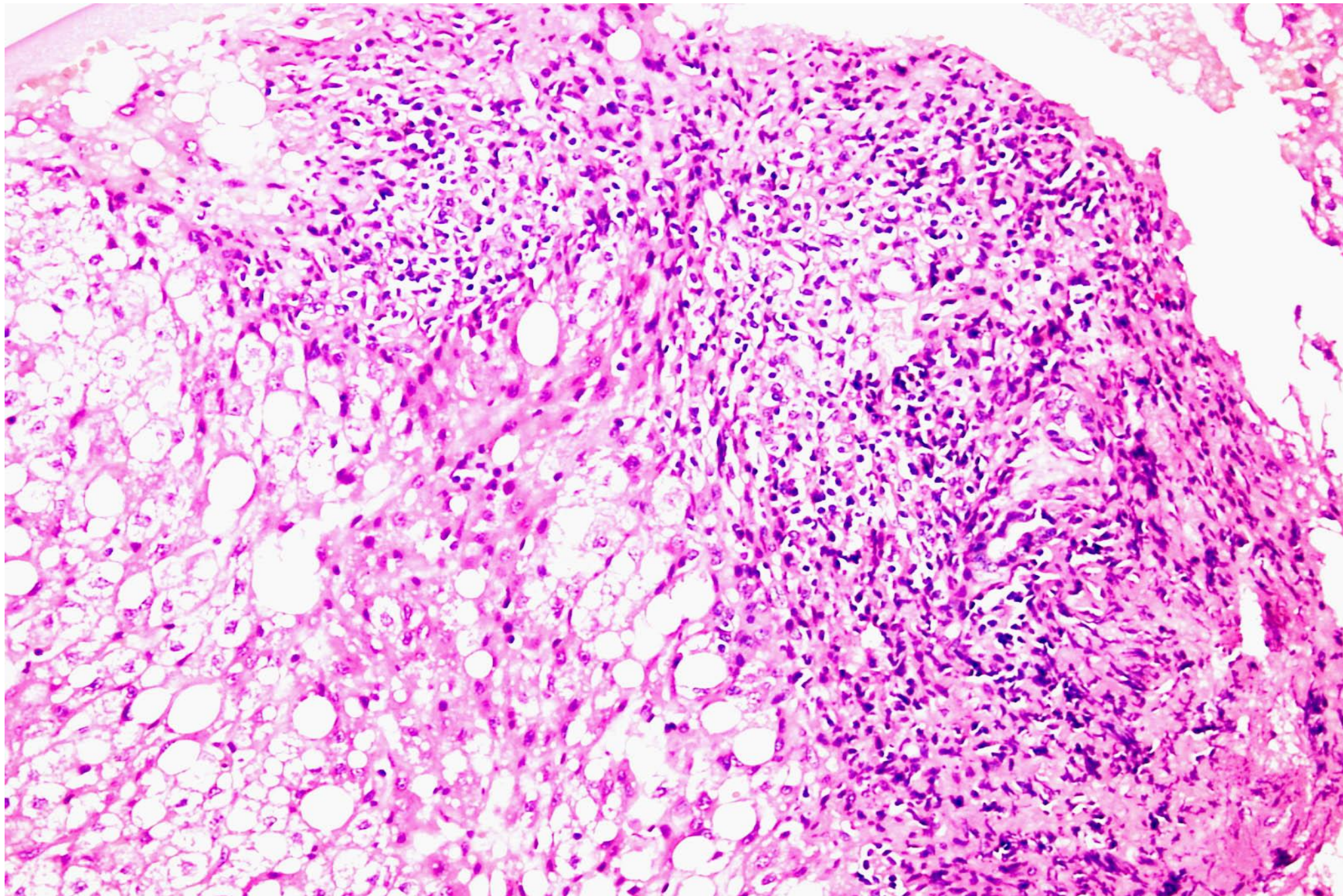
Hastada diabetes mellitus tip II vardı; 1.60 boy, 85 kg



**HCV RNA pozitif devam eden hastaya
karaciğer biyopsisi yapıldı**







Birinci Tedavi

Hastaya pegile interferon alfa 2a 180µg/hafta ve ribavirin 1200mg başlandı

Tedavinin 3.ayında HCV RNA negatifleştı



Relaps

48 hafta tedaviyi sorunsuz kullandı

Tedavi sonu HCV RNA negatifti

Tedavi bittikten sonraki 3.ay kontrolünde
HCV RNA pozitifleşti



İkinci Tedavi

Hastaya yeniden ikinci kez tedavi pegile interferon alfa 2 b
150 µg ve ribavirin 1200mg ile başlandı

Ancak tedavinin birinci ayında yüzünde döküntülü plak
şeklini alan kızarıklar başladı

Deri biyopsisi yapıldı



Deri Biyopsisi

MAKROSKOPİ : I- Üzerinde 0,2 cm boyutta deri elipsi bulunan 0,2 cm derinliğinde doku parçası. 1/Y

II- Üzerinde 0,2 cm boyutta deri elipsi bulunan 0,3 cm derinliğinde doku parçası. 1/Y BG,SÇO



TANI : I- ALIN, DERİ-PUNCH BİOPSİ: Liken planus ile uyumlu bulgular.

II- BACAĞ, DERİ-PUNCH BİOPSİ:
Ortohiperkeratoz, epidermiste incelme, perivasküler nonspesifik kronik yangı

HCV + Ekstrahepatik Bulgular

HCV ile ilişkili ekstrahepatik bulgular 1990 yılların başında ilk kez tanımlanmış

Kronik hepatit C hastalarının %40-75'i en az bir ekstrahepatik bulgu göstermektedir



HCV + Ekstrahepatik Bulgular

Mekanizması:

Ekstrahepatik doku hücrelerinin HCV tarafından direkt infekte edildiği doğrulanmış bir bilgi olmakla beraber;

çoğu ekstrahepatik bulgunun immünite ile ilişkili mekanizmalara (lenfoproliferatif veya otoimmün) sekonder olduğu düşünülmektedir

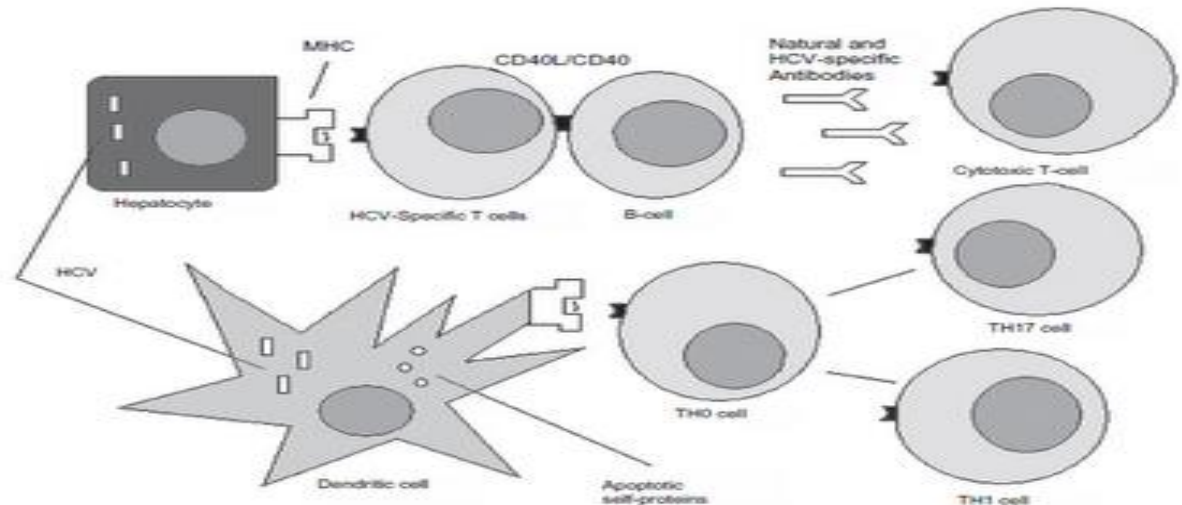


Kronik HCV infeksiyonu

- Humoral immün sistemin regülasyonunu monoklonal ve poliklonal otoantikörlerin kronik antijenik stimülasyon ile artmasına yol açarak bozar
- Anti HCV IgG ve HCV lipoprotein kompleksleri B hücre süperantijenleri gibi rol alıp, romatoid faktör benzeri aktivite ile birlikte non HCV reaktif IgM sentezini indükler

Kronik HCV infeksiyonu

- Bu otoantikorlar vücutta sirkülasyona karışan immüno kompleksler oluşturur
- Küçük ve orta boy damarlarda birikerek kompleman aktivasyonuna yol açarak ekstrahepatik hasar meydana getirir



Review Article

Morphologic Features of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection

Huaibin M. Ko, Juan C. Hernandez-Prera, Hongfa Zhu, Steven H. Dikman, Harleen K. Sidhu, Stephen C. Ward, and Swan N. Thung

1. Mikst kriyoglobulinemi

2. Derideki lezyonlar

Porfiria cutanea tarda

Lichen planus

Nekrolitik acral eritem

3. Böbrekteki lezyonlar

Membranöz glomerülonefrit

Diyabetik nefropati

4. Hematolojik bulgular

B hücreli non Hodgkin lenfoma

5. Otoimmün/İnflamatuvar

Tip 2 Diabetes Mellitus

Sialadenit/Sicca Sendrom

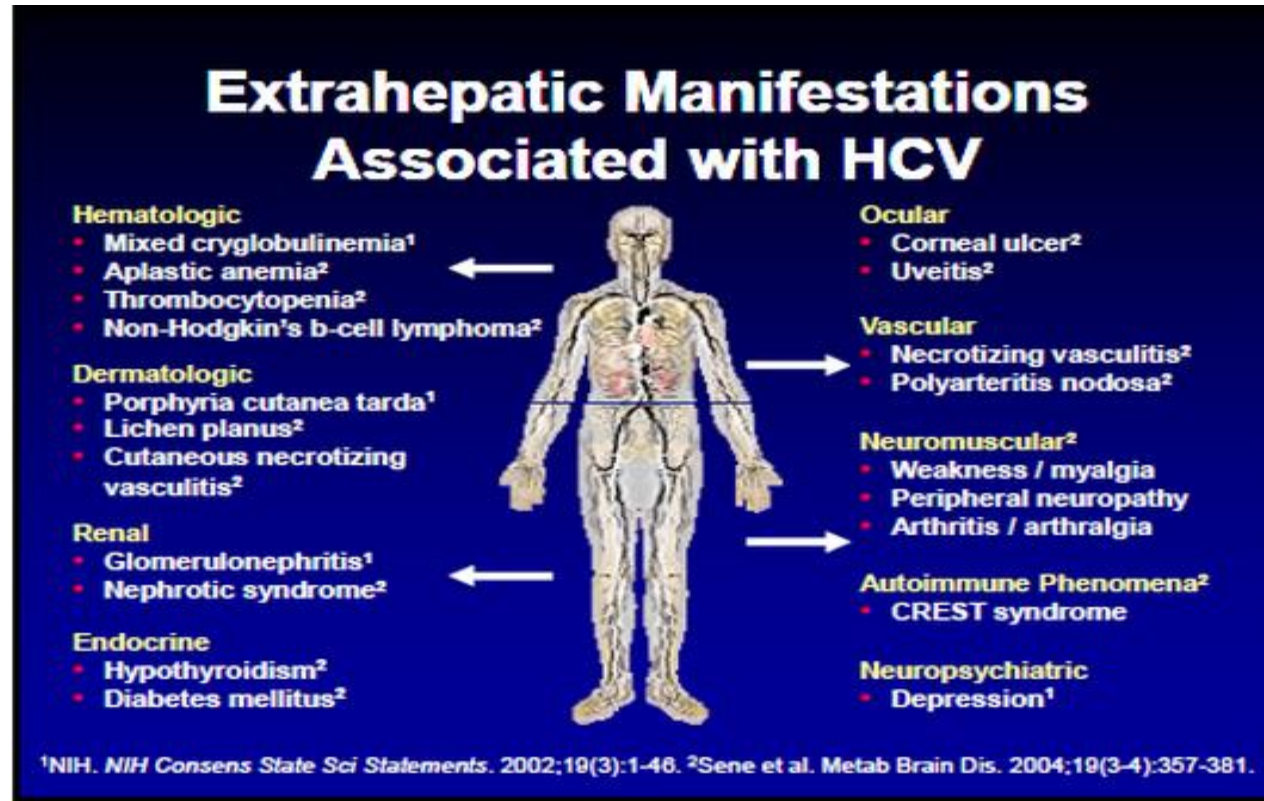
Otoimmün Tiroidit



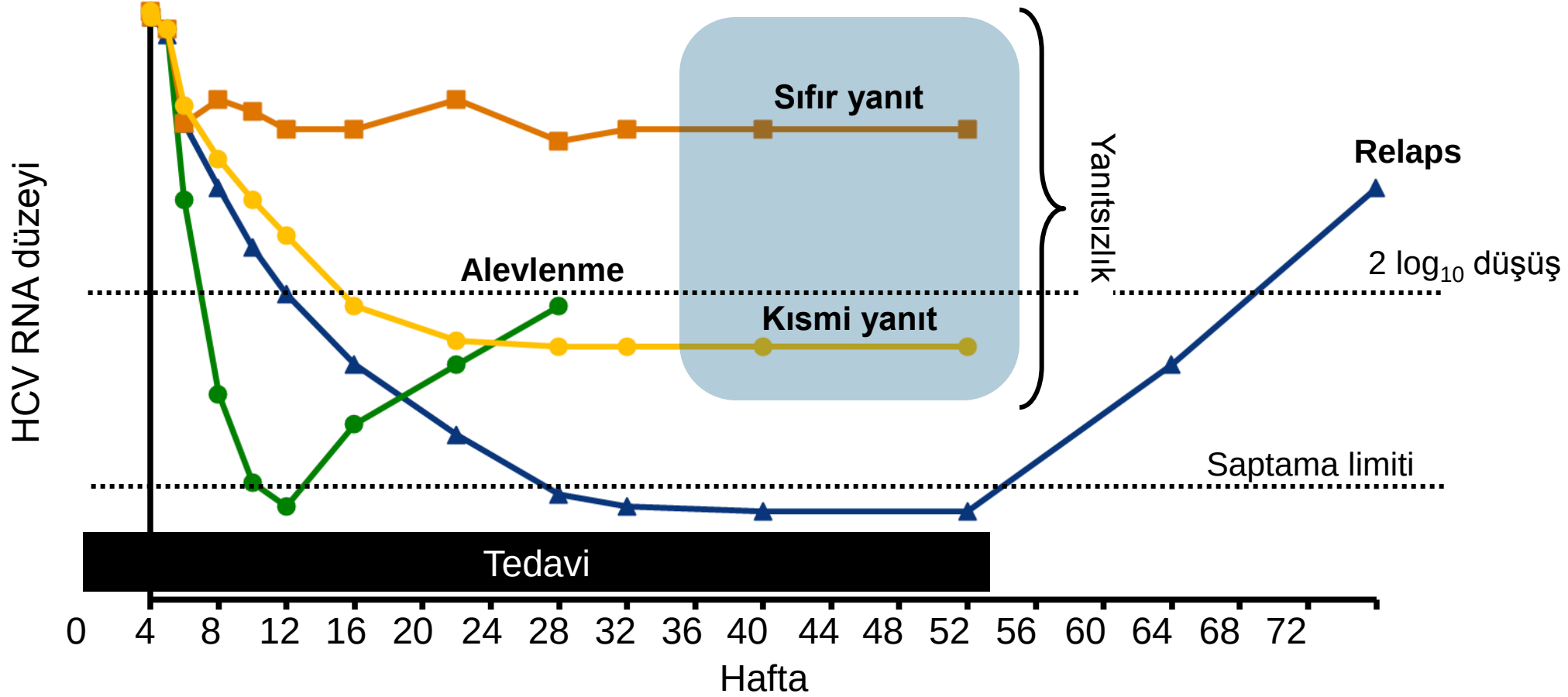
Lichen planus

Genel popölasyonda da otoimmünite ile ilişkili olarak oldukça sık görülen bir deri lezyonudur

HCV ile infekte kişilerde %16-55'e göre %1-2 gibi oldukça farklı sıklıkta görölmektedir

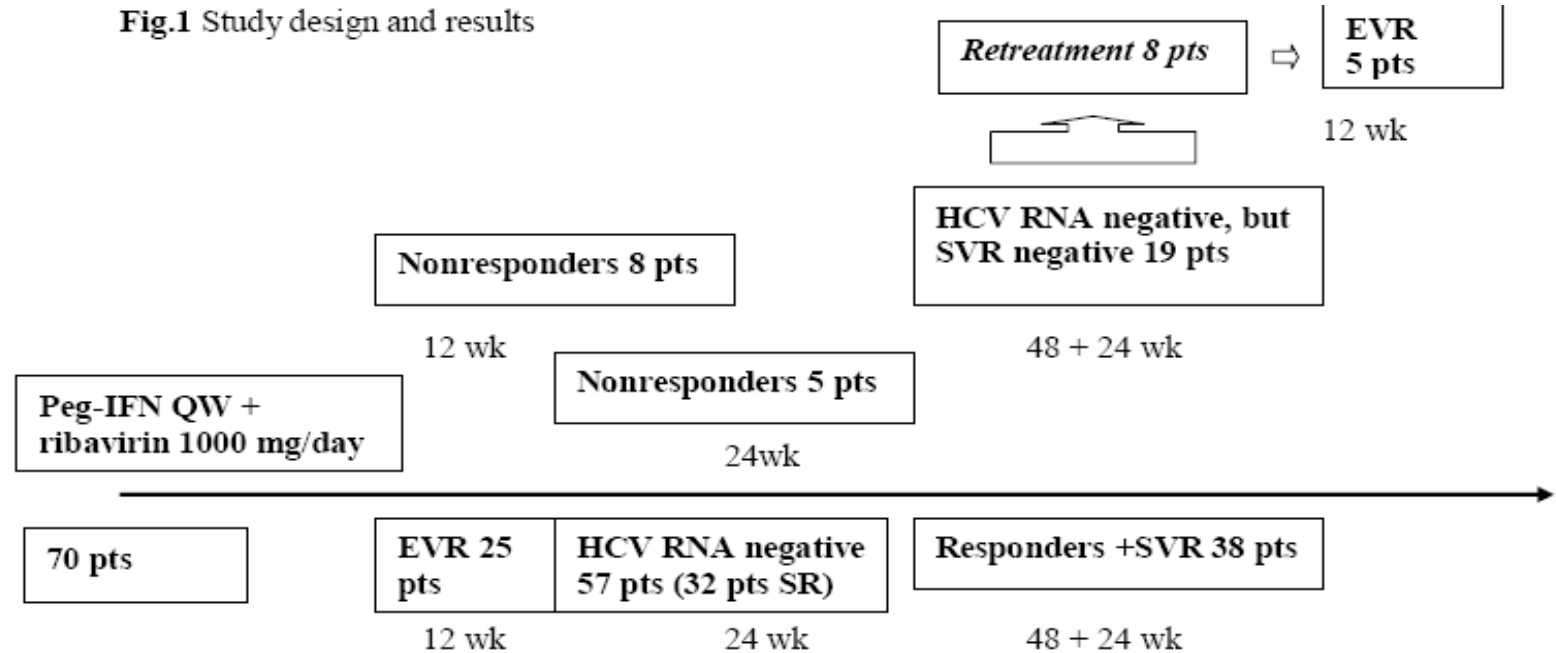


Önceki Pegile IFN/RBV tedavisinde başarısızlık tanımları



Pegile interferon + ribavirin ikinci tedavi sonuçları

Fig.1 Study design and results



EVR: early virologic response; SR: slow responders; SVR: sustained viral response



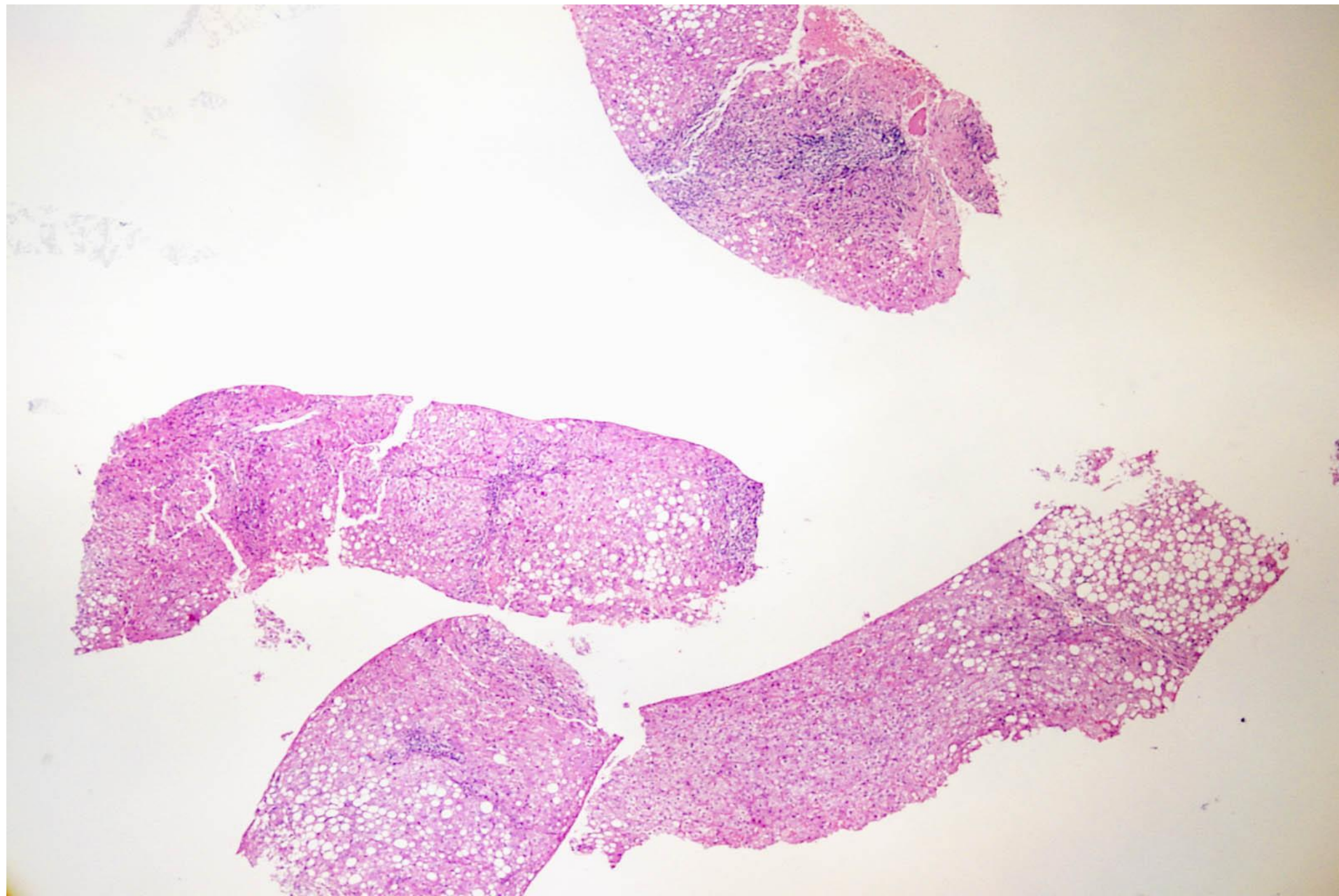
Tarih	10.01.12	06.07.12	03.09.12	07.09.12
	11:41	09:31	11:58	10:00
GLUKOZ(AKS)			82	
ÜREA	34.24		29.96	
BUN	16		14	
KREATİNİN	0.67		0.70	
MDRD(GFR)			95.812	
TOTAL BİLİRUBİN		0.4	0.4	
DİREKT BİLİRUBİN		0.3	0.2	
İNDİREKT BİLİRUBİN		0.10	0.20	
AST (SGOT)	53	52	58	
ALT (SGPT)	53	49	51	
GGT		79	77	
LDH		199	231	
ALKALEN FOSFATAZ		106	90	
AMİLAZ			123	
LİPAZ			17	
TOTAL PROTEİN	7.4	7.5	6.9	
ALBUMİN	3.71	3.85	3.68	
GLOBULİN	3.69	3.65	3.22	
DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM				
DÜZELTİLMİŞ SODYUM			136.71	
SODYUM			137	
POTASYUM			4.52	
KLOR				
KALSİYUM				
MAGNEZYUM				
ÜRİK ASİT				
CPK				
CK-MB				
TRİGLİSERİD				
TOTAL KOLESTEROL				
HDL KOLESTEROL				
LDL KOLESTEROL				

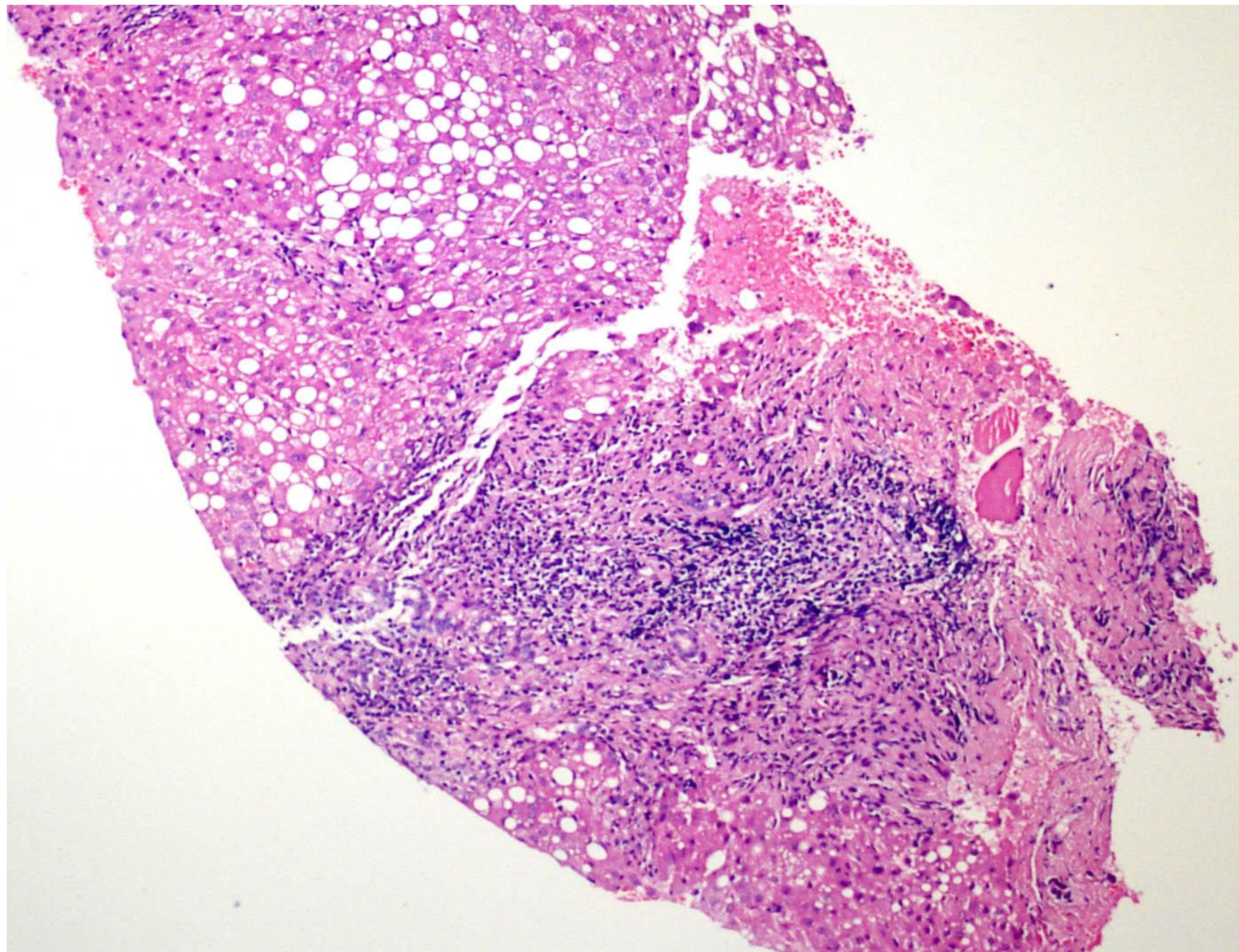
Relaps

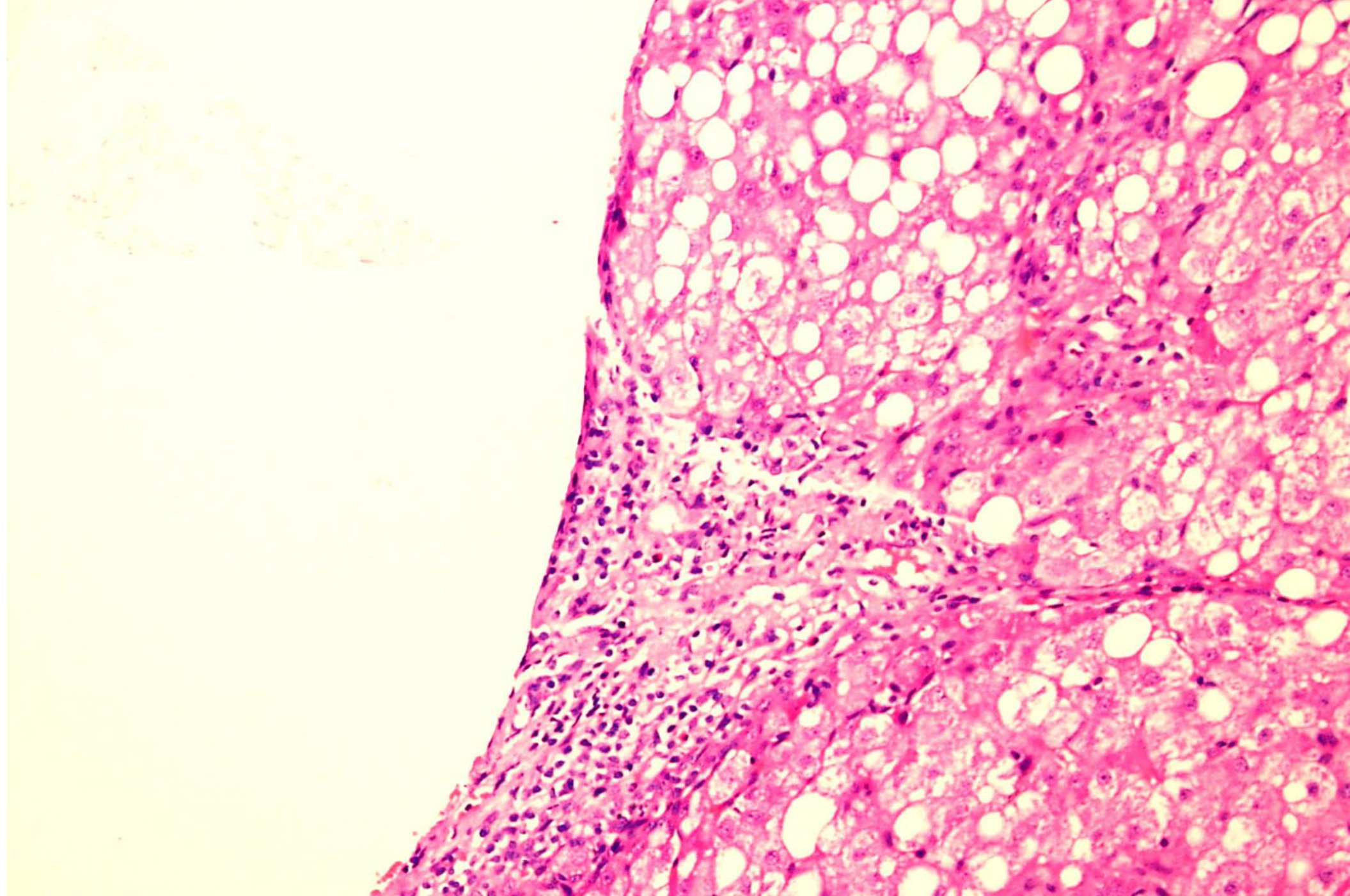
Tarih	04.02.09	06.03.09	22.07.09	21.12.09	04.01.10	04.10.10	25.02.11	25.08.11	10.01.12	06.07.12	03.09.12	07.09.12
	09:30	10:59	09:49	09:47	10:13	10:04	09:44	09:07	11:41	09:31	11:58	10:44
HCV RNA PCR	(+) POZİTİ		(+) POZİTİ	(+) POZİTİ		(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	(+) POZİTİ	
HCV VİRUS YÜKÜ (IU/mL)	1490000		2680000	2910000		1310000	823000	324000	769000	880000	689000	
HCV GENOTİPLENDİRME					TİP 1a							
HCV-RNA		NEGATİF										
HIV VİRUS YÜKÜ (IU/mL)											NEGATİF	

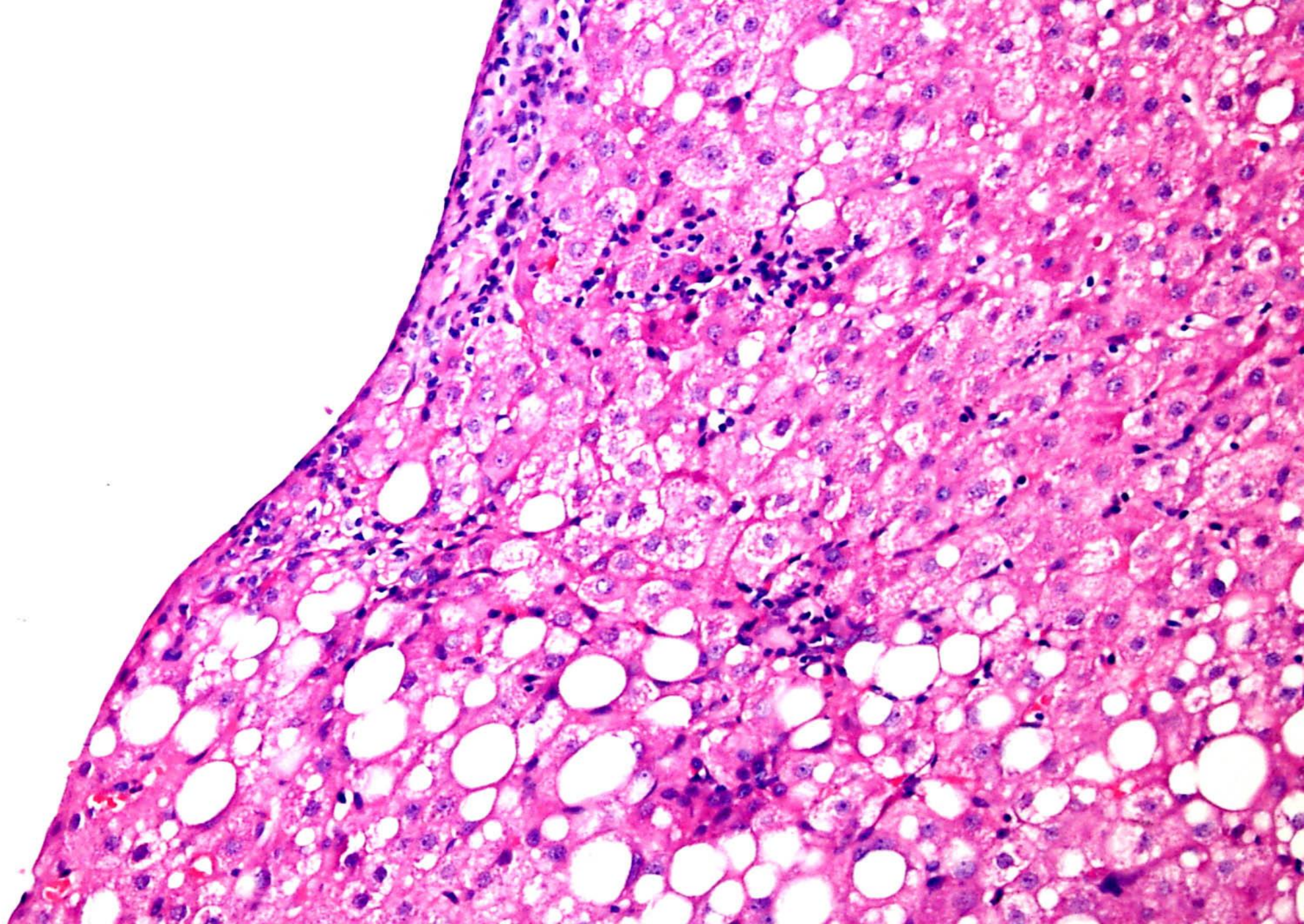
06.09.2012

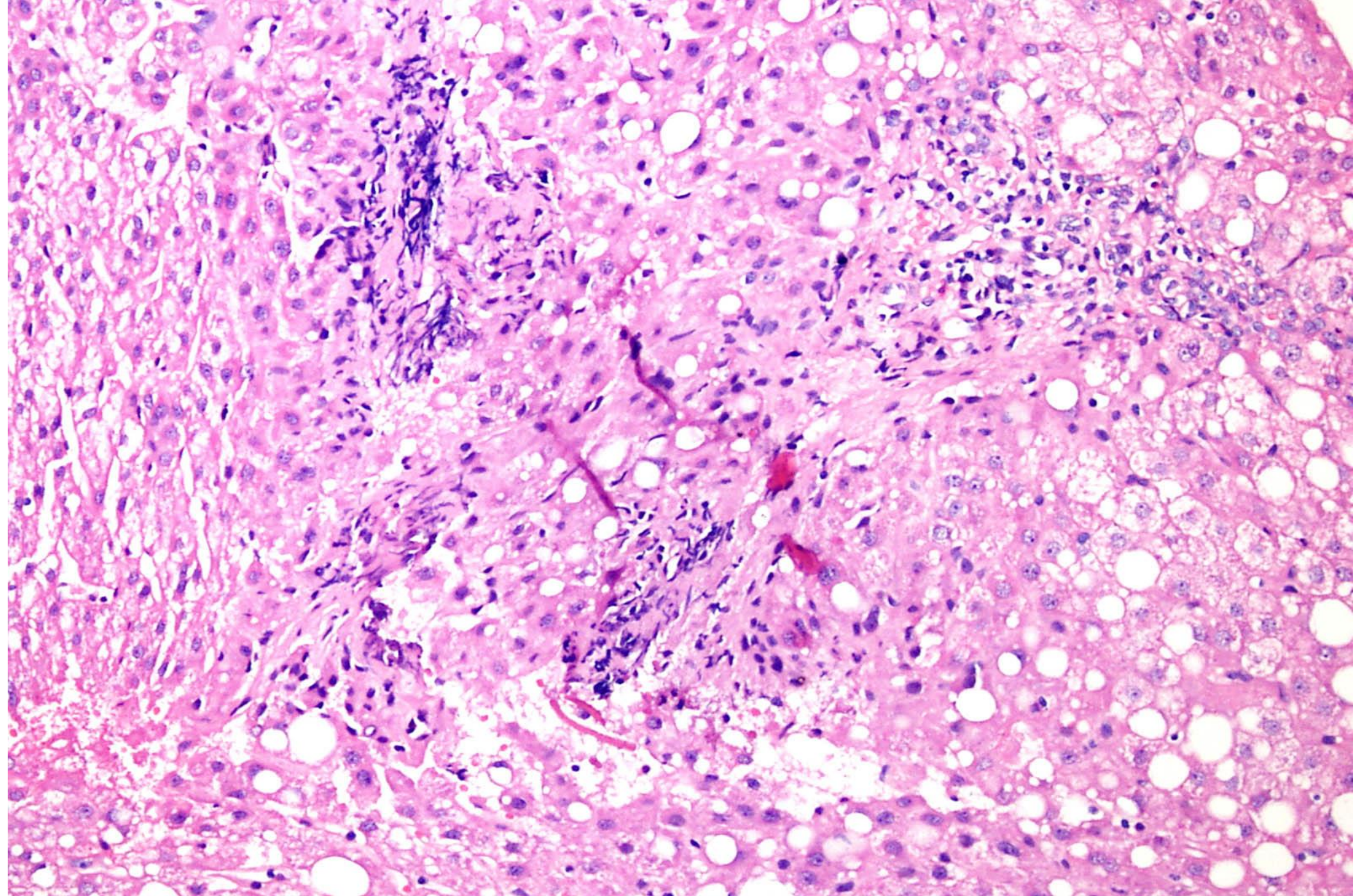
İkinci kez karaciğer biyopsisi yapıldı

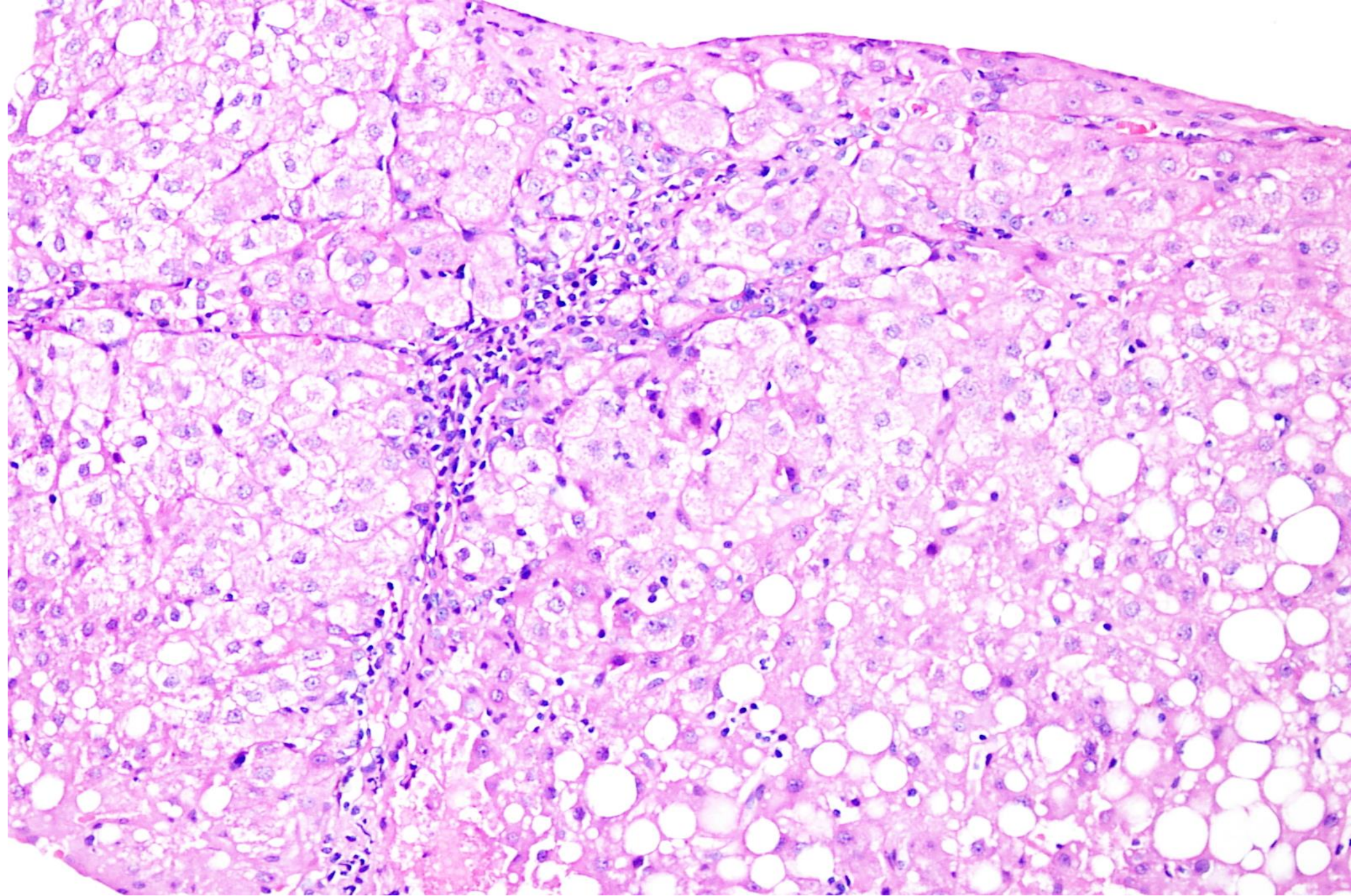


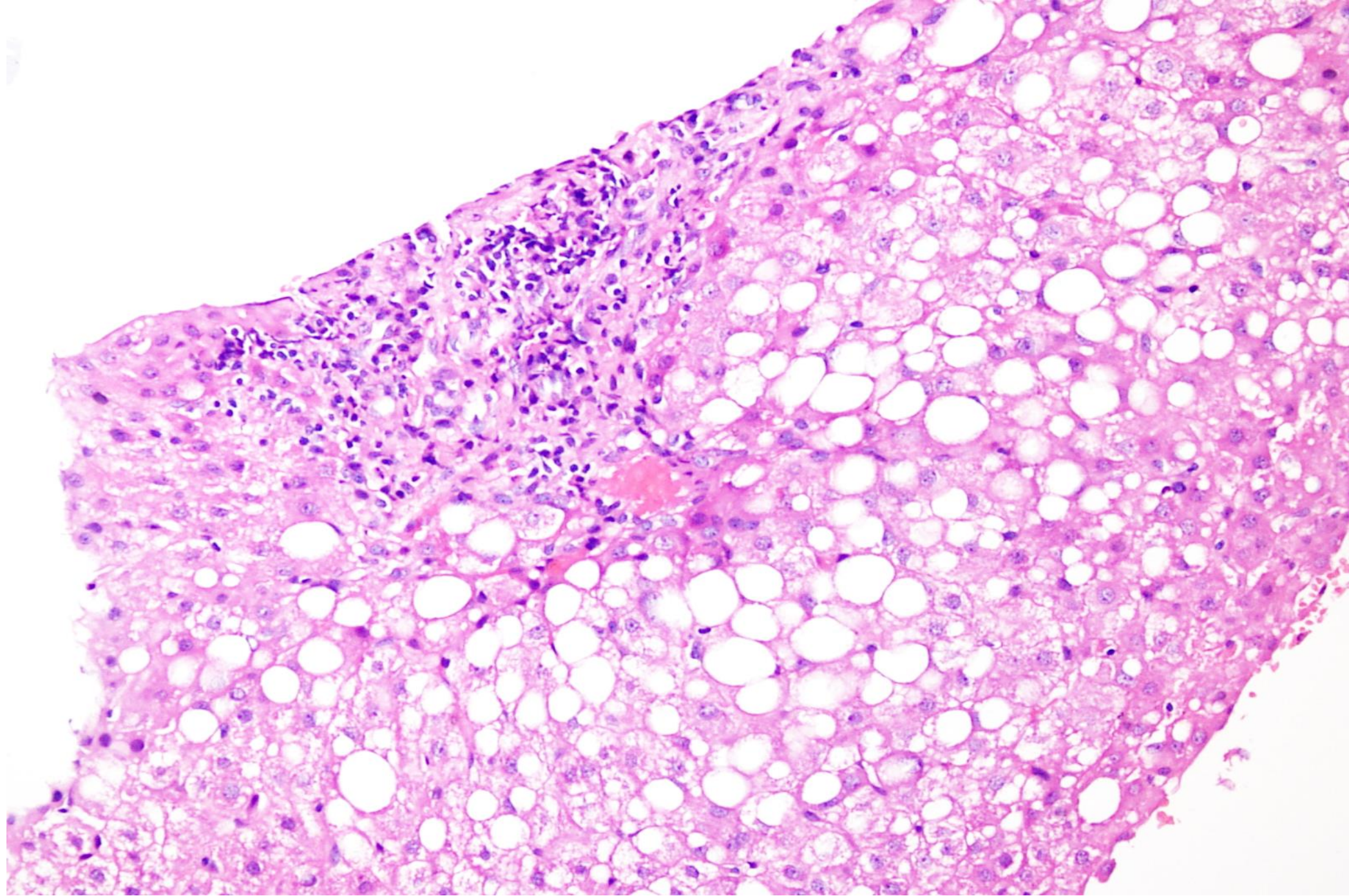


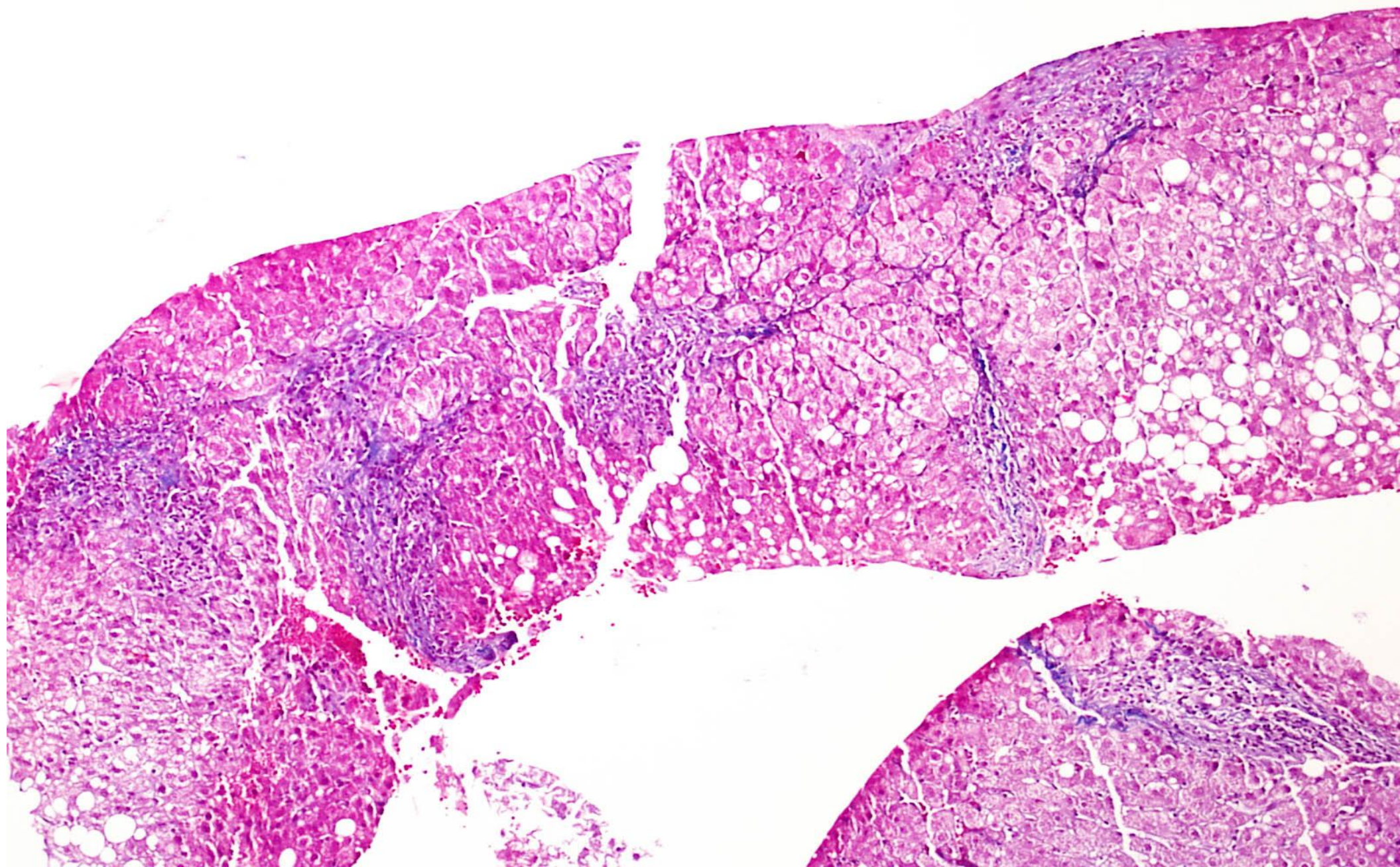


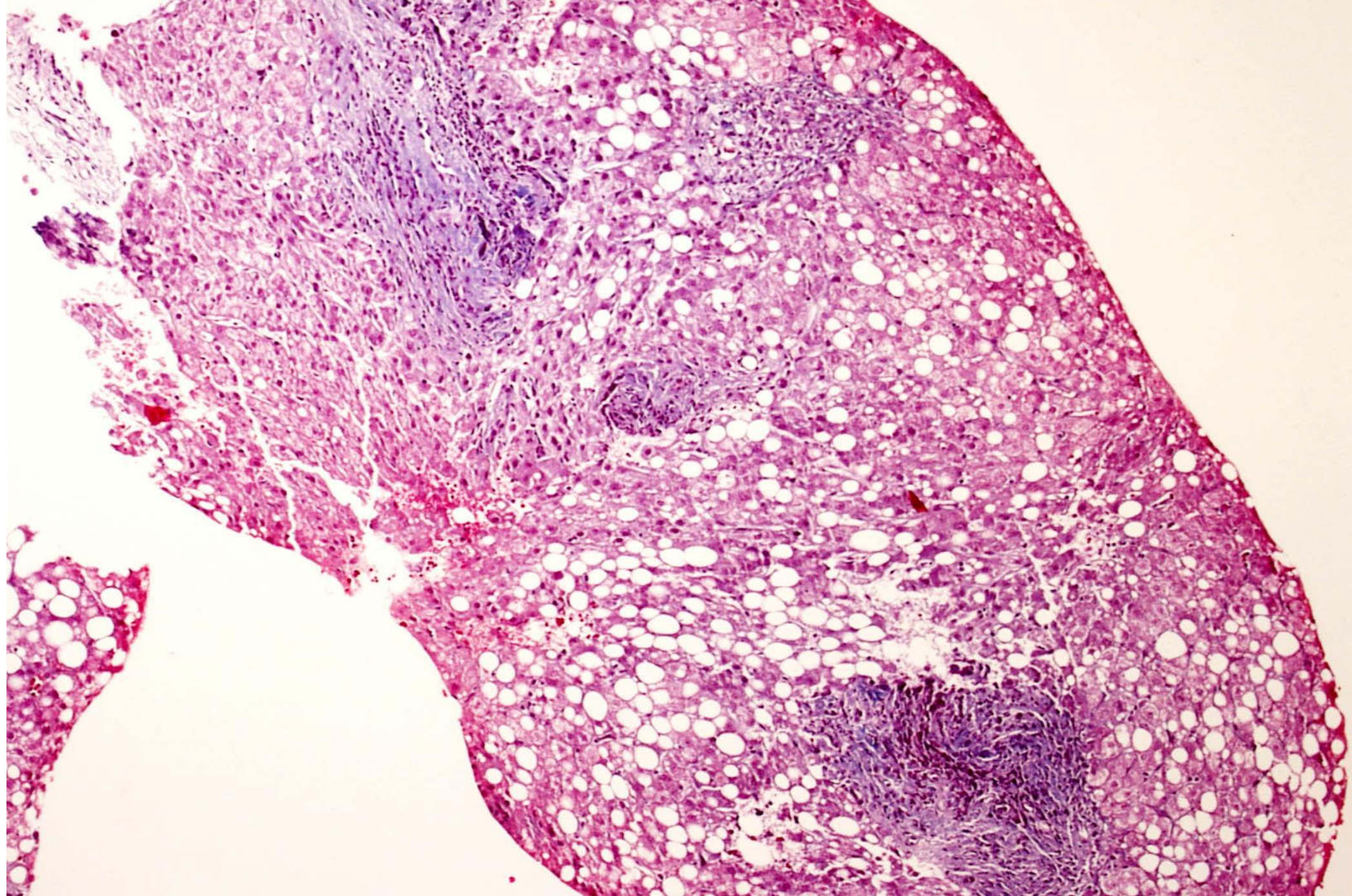


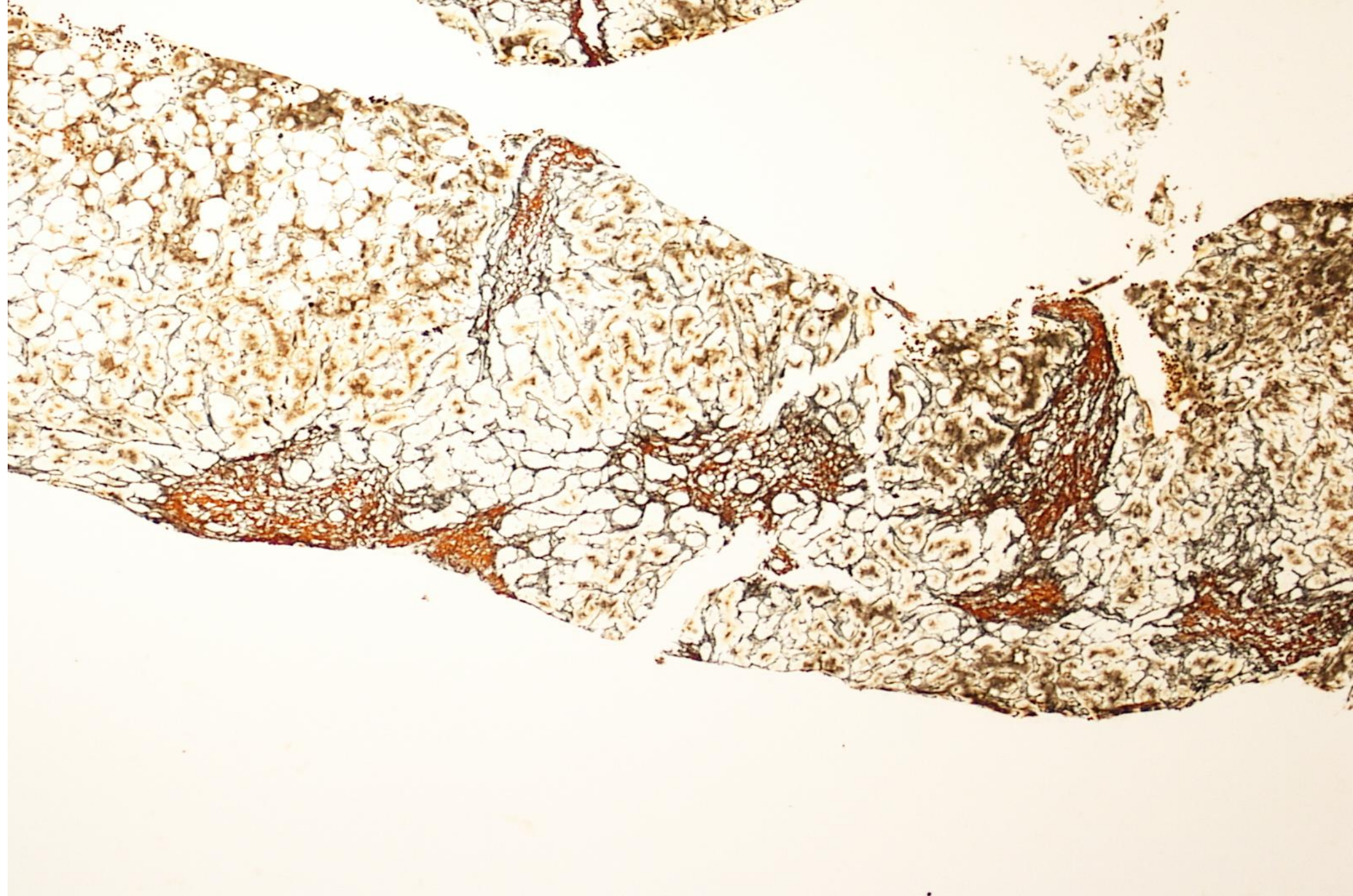


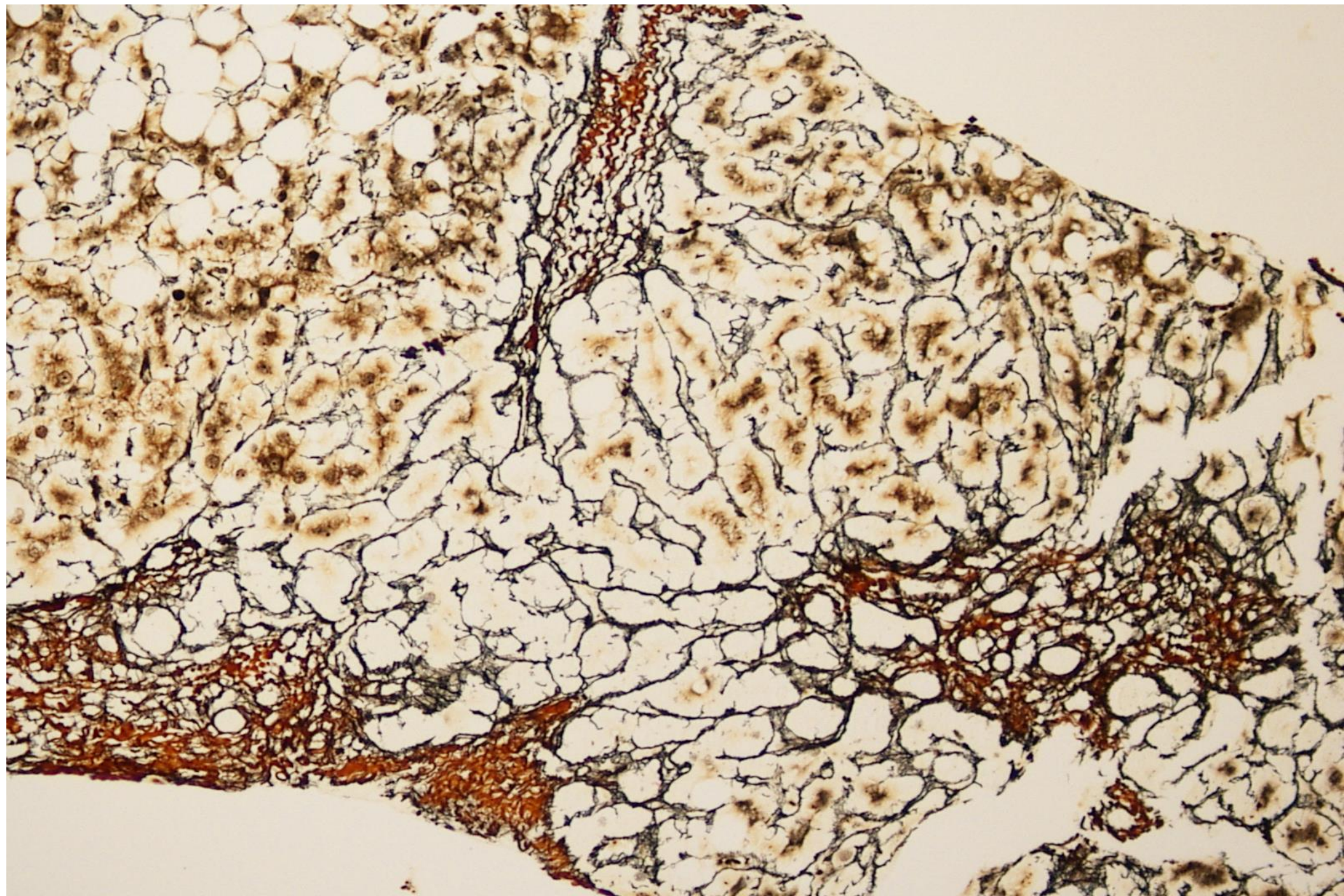












REVIEW

Does IL28B genotyping still have a role in the era of direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection?

J. A. Holmes,¹ P. V. Desmond¹ and A. J. Thompson^{1,2,3} ¹Department of Gastroenterology, St. Vincent's Hospital, University of Melbourne, Fitzroy, Victoria, Australia; ²Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, North Melbourne, Vic., Australia; and ³Department of Gastroenterology, Duke University Medical Center, Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA

Received July 2012; accepted for publication July 2012

2009 yılının sonlarında Genome-Wide Association Studies (GWAS) IL28B geninin bölgesinde genetik varyantlar saptadılar

Pegile interferon ve ribavirin cevabı ile sıkı ilişkili idi

İyi cevap geni varsa “SVR” 2-3 kat artmaktaydı

2011 yılında “Direct Acting Antivirals” (DAA) ile birlikte SVR neredeyse ikiye katlandı ve interferonsuz tedaviler konuşulmaya başlandı

Bu durumda DAA ile üçlü tedavide veya interferonsuz tedavilerde IL28B nasıl yer alacak?

Naif hastada tedavi protokolü

- Hangisine ikili pegile interferon + ribavirin ?
- Hangisine üçlü pegile interferon + ribavirin + telaprevir ?
- **IL28B CC ise** ikili tedavi yetebilir, ama süre 48 hafta; üçlü tedavide daha fazla yan etki ve belki de etkinlik ile 24 haftada tedavi bitebilir
- IDEAL çalışmasında F3-4 fibrozu olan CC genine sahip hastalarda “SVR” %41

IL28B

- Telaprevir ve boseprevir genotip 1 mono infekte hastalar için onay almış durumda; diğer genotipler ikili tedaviye devam
- IL28B genotip 1 ve 4 için tedavi sonucunu öngörebiliyor
- Genotip 2 ve 3 daha fazla interferon duyarlı oldukları için IL28B sonuçları cevapla daha az ilişkili bulunmuş
- Ancak eğer genotip 2 veya 3 olup, yavaş cevaplı ise IL28B gen işe yarayabiliyor

Genotip 1 HCV ile infekte hastalarda telaprevir rejimi: önceden tedavi başarısızlığı gözlenen hastalar

Önceden relaps gözlenen sirozsuz hastalar

Telaprevir
+ PR

Peg IFN alfa +
Ribavirin

4. Ve 12. Haftada saptanamazsa 24.
Haftada tedaviyi durdurun*

Peg IFN alfa + Ribavirin;
4. Veya 12. Haftada saptanabilirse

Önceden kısmi ve sıfır yanıt verenler

Telaprevir
+PR

Peg IFN alfa + Ribavirin

Hafta 0 4 12 24 36 48



HCV RNA

4. Ya da 12. Haftada >1000 IU/mL ise:
tüm ilaçları kesin

24. ya da 36. Haftada saptanabilirse:
PR'yi kesin

4. haftadan sonra 12 hafta arasında her ne zaman olursa olsun HCV RNA>1000 IU/ml ise tedavi kesilir

*Faz III çalışmalarında, hesaplama limiti 25 IU/mL ve saptama limiti 10–15 IU/mL olan duyarlı bir gerçek zamanlı PCR testi, HCV RNA düzeylerinin saptanamaz olup olmadığını belirlemek için kullanılmıştır. Testin alt hesaplama limitinin altında saptanabilir HCV RNA, tedavi süresiyle ilgili kararlara varmak için 'saptanamaz' olarak kullanılmamalıdır, çünkü bu yaklaşım, yetersiz tedavi süresine ve daha yüksek relaps oranlarına yol açabilir. Önceden sıfır yanıt verenlerde, 4. ve 12. Hafta arasında bir HCV RNA testinin gerçekleştirilmesine dikkat edilmeli ve HCV RNA >1000 IU/mL ise tüm ilaçlar kesilmelidir.

Telaprevirin boseprevire göre farkları:

Tedavi süresi daha kısa

Kullanım protokolü uygulaması daha kolay

Tam cevapsızlarda kullanılabiliyor

Sirozda üçlü tedavi sonuçları farklı boseprevirde ikili ile fark yok



Birlikte kullanımı kontrendike olan ilaçlar

Ergo alkaloidleri, alfozosin, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pimozyd, pulmoner hipertansiyon (sildenafil veya tadalafil), oral midazolam, triazolam, rifampin

Östrojen içeren oral kontraseptifler telaprevir ile kullanıldığında etkisiz



İlaç etkileşimleri

www.hep-druginteractions.org



Üçüncü Tedavi

	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay	SVR (3.ay)
HCV RNA (IU/mL)	580 000	negatif	negatif	negatif	negatif
ALT	41	16	16	13	17
AST	44	22	20	19	22
Albümin/globulin	1.04	1.06	1.2	1.19	1.53
Alfa feto protein	11.5	11.6	7	8.4	9.9

Daklatasvir+Asunaprevir 24 hafta

Daklinza 1x 60 mg /gün

Sunvepra 2x 100 mg /gün

Drug-Induced Immunoallergic Hepatitis During Combination Therapy With Daclatasvir and Asunaprevir

Yohei Fujii, Yoshihito Uchida, and Satoshi Mochid

- Bizim hastada yan etki gözlenmedi
- Kalıcı viral yanıt elde edildi

Randomized Comparison of Daclatasvir + Asunaprevir versus Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Japanese HCV Patients

Hiromitsu Kumada, Fumitaka Suzuki, Yoshiyuki Suzuki, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Shigetoshi Fujiyama, Takayoshi Ito, Yoshito Itoh, Etsuko Tamura, Tomoko Ueki, Hiroki Ishikawa, Wenhua Hu, Fiona McPhee, Misti Linaberry, and Eric Hughes

n %	Tedavi naif DCV+ASV (n=119)	Tedavi naif TVR+PEGINF/RBV (n=111)	Relaps DCV+ASV (n=22)
Ortalama HCV RNA log ₁₀ (IU/mL) (SD)	6.84 (0.58)	6.76 (0.75)	7.01 (0.50)
>800 000	94.1	88.3	100
IL28B rs12979860 genotip			
CC	66.4	66.7	72.7
CT	31.9	28.8	13.6
TT	0.8	3.6	
SVR 12	89.1	62.2	95.5
HCV RNA negatifleşmesi 4.hafta	82.4	68.5	86.4
Fibrotest			
F0-1	60.5	46.8	63.6
F2-3	26.9	36.0	27.3
F4	5.0	11.7	4.5

Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies

K. Deterding, C. Honer zu Siederdissen, K. Port, P. Solbach, L. Sollik, J. Kirschner, C. Mix, J. Cornberg, D. Worzala, H. Mix, M. P. Manns, M. Cornberg, H. Wedemeyer

- **80 ileri evre HCV ile ilişkili karaciğer sirozu** (34'ü Child B/C; 42'sinde trombositler 90000>
- **İnterferonsuz tedavi**
 - sofosbuvir/ribavirin (n = 56),
 - sofosbuvir/simeprevir +/- ribavirin (n = 15)
 - sofosbuvir/daklatasvir +/- ribavirin (n = 9)
- HCV genotip 1 (n = 50); HCV genotip 2 (n = 4); genotip 3 (n = 24); genotip 4 (n = 2)
- Hastaların çoğunda karaciğer fonksiyon parametrelerinde albumin, bilirubin, kolinesteraz ve protrombin zamanı da dahil genotipden bağımsız olarak düzelme görülmüş
- MELD skorları tedavi sonrası 12 haftaya kadar % 44'ünde iyileşme olarak ama %15'inde kötüleşme olarak saptanmış
- SVR %63 hastada elde edilmiş
- **Karaciğer nakil ihtiyacında belirgin azalma**

Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir: Preliminary Results in Turkey

Bilgehan Aygen, Orhan Yıldız, Sıla Akhan, Mustafa Kemal Çelen, Onur Ural, Süda Tekin Koruk, Şükran Köse, Fatime Korkmaz, Ziya Kuruüzüm, Nazan Tuna, Serpil Taheri, Murat Sayan, Nazlım Aktuğ Demir, Şua Sümer, Elif Sargın Altınok

Hastalar %	RVR	EVR	eEVR	24.hafta
Relaps n=80	86.3	91.3	83.8	88.8
Cevapsız n=25	56	56	48	56
Kısmi cevaplı n=6	50	83.3	50	66.7
<i>p</i>	0.002	<0.001	<0.001	<0.001