

التهاب الكبد بالفيروس C

HEPATITIS C

الدكتور

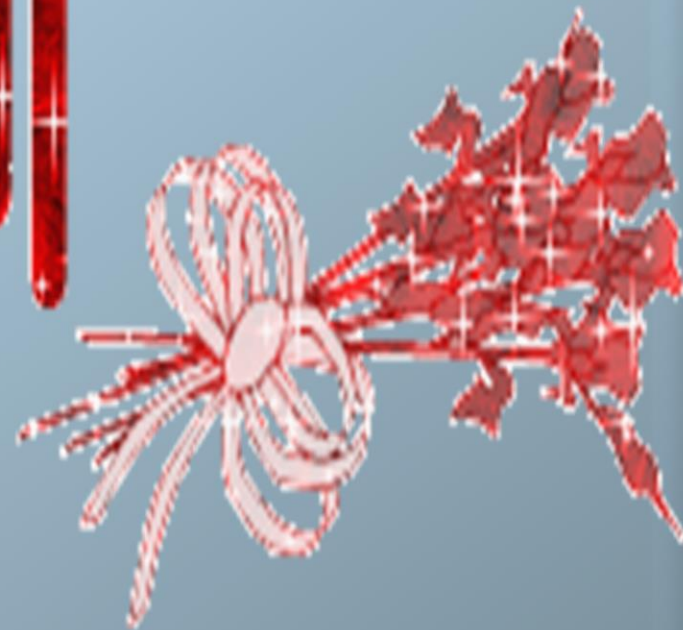
طالب علي ميرزا

المشفى الوطني بحماة- الشعبة الهضمية

٢٠١٩ / ٩ / ٦

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ

الرَّحِيمِ



التهاب الكبد بالفيروس C

النظرة الحالية لالتهاب الكبد C بعد التطور التشخيصي والعلاجي



- المريضة **ف ص** ٥٨ سنة متزوجة ولديها أولاد:
- راجعت بقصة كبر بحجم البطن
- ايكو البطن ضخامة كبدية خشونة بصدى الكبد ضخامة
- طحالية حبن غزير (علامات تتماشى مع تشمع كبد)
- التحاليل: ألبومين المصل: ٣ ALT: ٢٥٠ البومين الحبن: ١,٦
- مدرّج الألبومين: ٣-١,٦ = ١,٤ < ١,١ (حبن عالي المدرّج)
- العامل الاسترالي: سلبي AntiHcv: ايجابي
- HcvRNA(pcr)=49000U/ml Genotype 4

التهاب الكبد بالفيروس C

❖ حالة مرضية



التشخيص

تشمع كبد غير معاوض تالي لالتهاب كبد مزمن C

التهاب الكبد بالفيروس C



❖ السؤال المهم:

- كيف يجب أن يتم تشخيص التهاب الكبد المزمن بالفيروس C باكرا ومعالجته ؟
- وخاصة باكتشاف المعالجات الفموية الحديثة الشافية
- قبل وصول المريض إلى مرحلة التشمع اللامعاوض
- وهناك الآلاف من المرضى اللاعرضيين المصابين بهذا المرض وهم لا يعلمون أنهم مصابون به (القاتل الصامت)

التهاب الكبد بالفيروس C



❖ نقاط الدراسة

- المقدمة
- نسبة انتشار الفيروس والوبائيات
- بنية الفيروس ودورة حياته
- التحاليل المشخصة
- طرق العدوى والأعراض السريرية
- الوصول للعلاجات الفموية الشافية
- التوصيات

□ التهاب الكبد بالفيروس C :

- هناك تقدم كبير في الرعاية الطبية لمرضى التهاب الكبد C خلال العقدين الماضيين ويعود ذلك ل:

- الفهم العميق للآلية الإمرضية
- تطور الإجراءات التشخيصية
- تحسن أنظمة العلاج والوقاية

- التطورات السابقة جعلت منه مرضا قابلا للشفاء

التهاب الكبد بالفيروس C



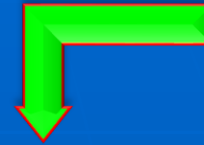
❖نسبة انتشار الفيروس C

□تختلف بحسب البلدان :

- في شمال أمريكا وأوروبا أقل من 1%

- في مصر حوالي 15%

-لا توجد إحصائية دقيقة في سورية وتقدر بحوالي 1% من السكان



EPIDEMIOLOGY

- Globally, an estimated 130–170 million persons (2%–3% of the world's population) are living with hepatitis C virus (HCV) infection.
- 150 million are chronically infected and at risk of developing liver cirrhosis and liver cancer.
- More than 350000 people die from hepatitis C related liver diseases every year.
- The epidemiology and burden of HCV infection varies throughout the world, with country-specific prevalence ranging from <1% to >10%.

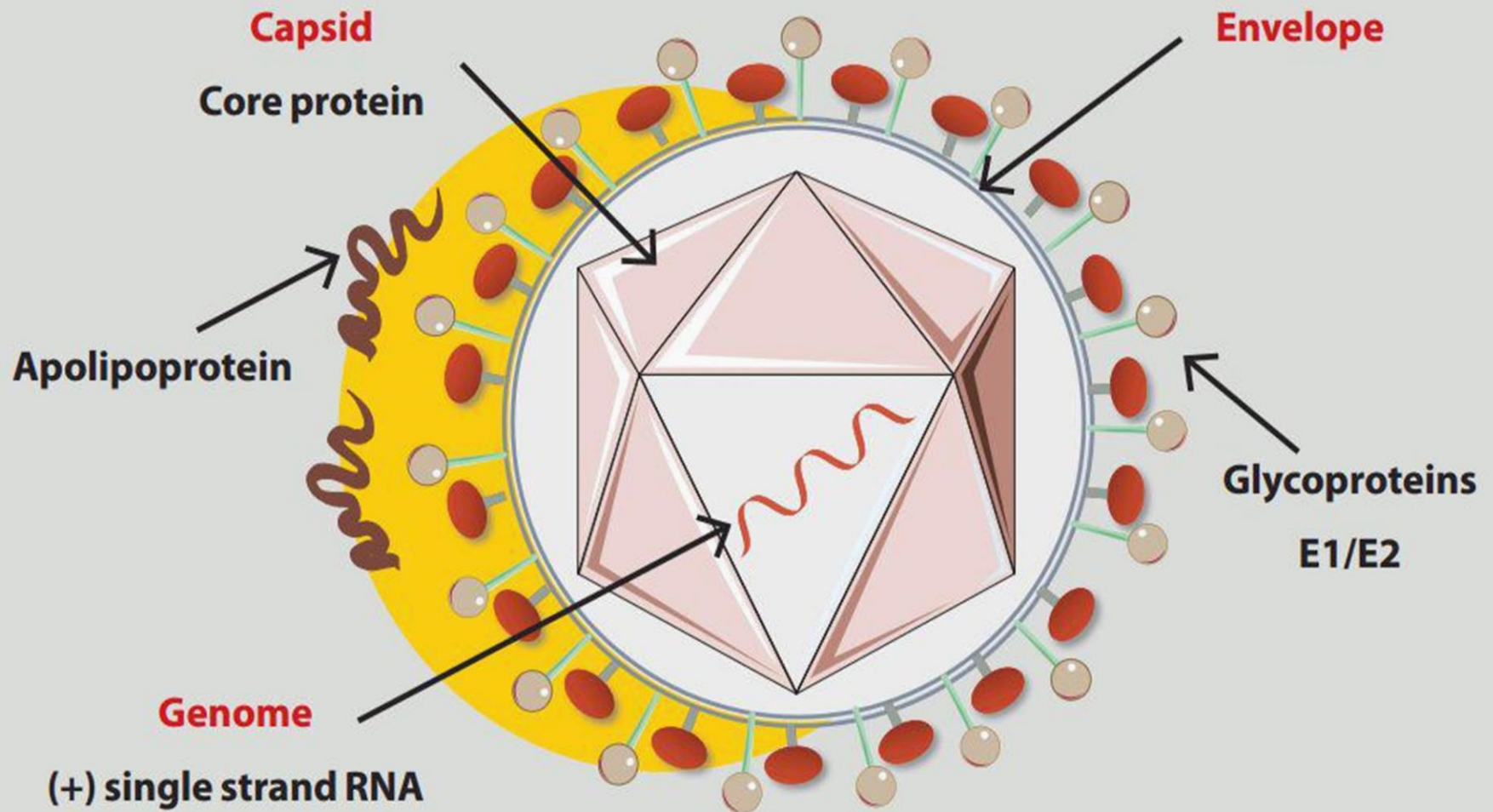
التهاب الكبد بالفيروس C

❖ ظهور الإصابة حسب المجموعات العمرية

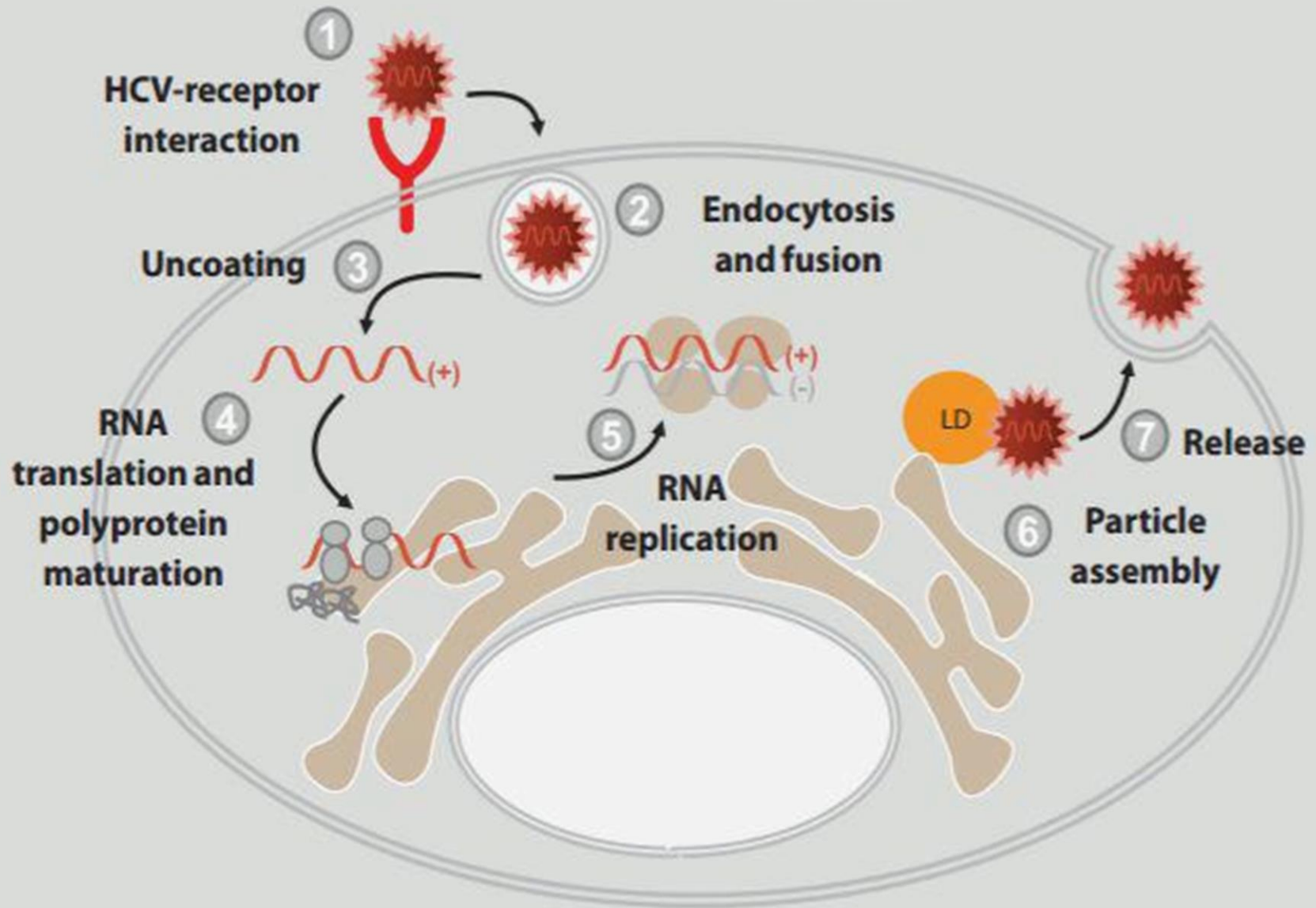
Hepatitis C Virus Infection *Prevalence by Age*



❖ بنية الفيروس



❖ دورة حياة الفيروس C



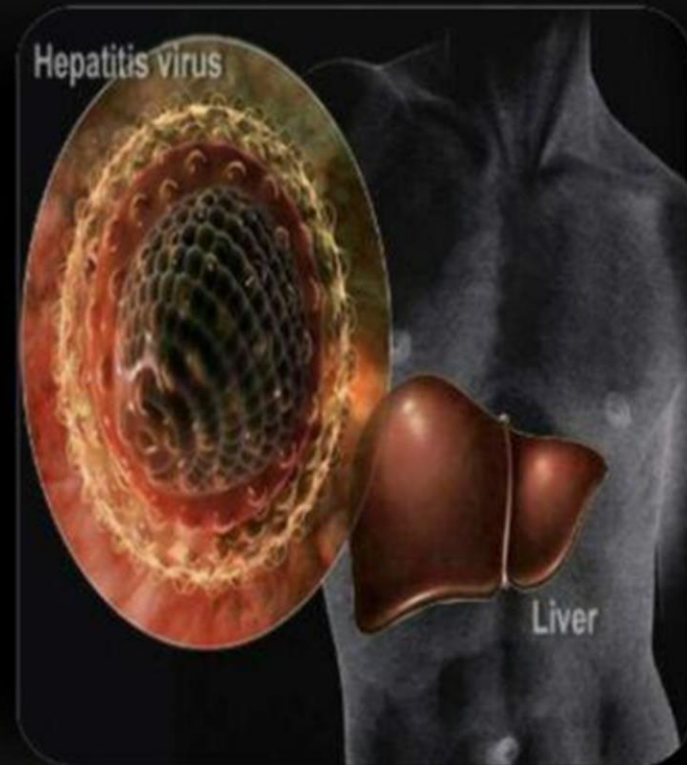
التهاب الكبد بالفيروس C



التحاليل التشخيصية

HOW IS HEPATITIS C DIAGNOSED?

- Blood testing
 1. Hepatitis C antibody test
 2. Hepatitis C PCR test to find virus in blood
- Liver function tests



التهاب الكبد بالفيروس C

□ التحاليل التشخيصية



□ التحاليل الكيميائية ALT:

- العلاقة ضعيفة بين درجة ارتفاع ALT وشدة الالتهاب ومرحلة التليف
- ٣٠% من مرضى HCV مع ALT طبيعية بشكل مستمر لديهم تليف متقدم بالخزعة الكبدية



Laboratory Tests for HCV

Serology:

- Detection of anti-HCV antibodies
- Serologic test available since 1990

Molecular:

- HCV RNA detection
- Determination of HCV genotype
- Viral load determination

التهاب الكبد بالفيروس C

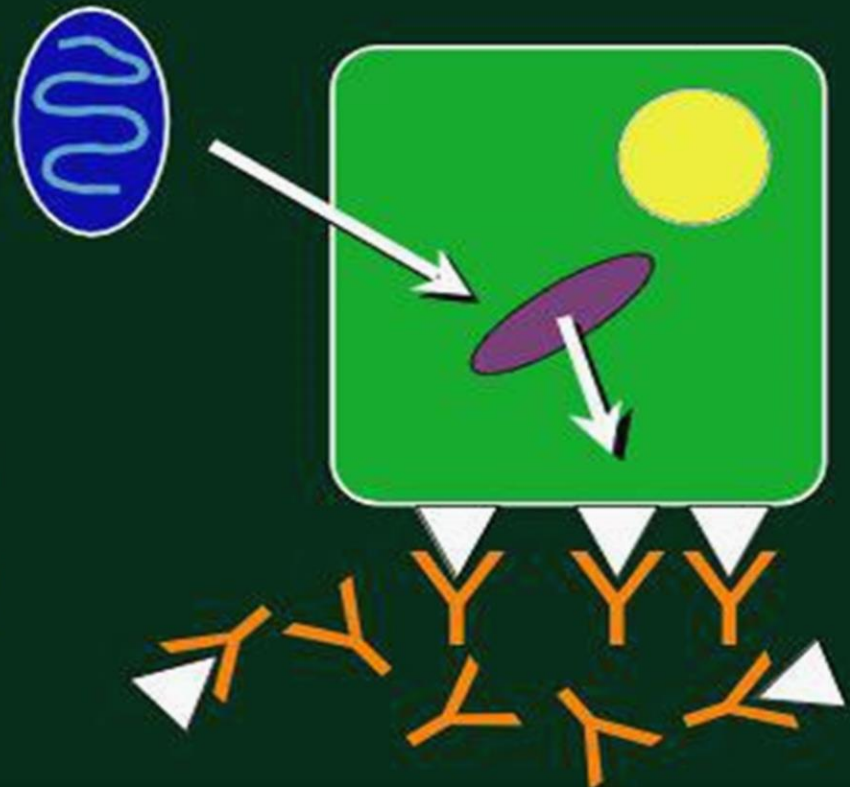
التحاليل المصلية : ANTI HCV



HEPATITIS

Hepatitis C Virus *Host Production of HCV Antibodies*

- HCV infects cell
- HCV proteins expressed on surface of hepatocytes
- Antibodies to HCV proteins produced by host
- HCV antibodies **DO NOT** convey immunity



التهاب الكبد بالفيروس C

■ الايجابية والسلبية الكاذبة ل ANTI HCV

HCV Antibody Testing *Limitations*

- False positives
 - Autoimmune disorders
 - Spontaneous resolution of viral infection
- False negatives
 - Chronically immune suppressed
 - Transplant recipients
 - Chronic renal failure on dialysis
 - HIV positive

استطبابات اجراء: (HCV RNA(PCR)

Testing for Hepatitis C Virus *Indications for HCV RNA*

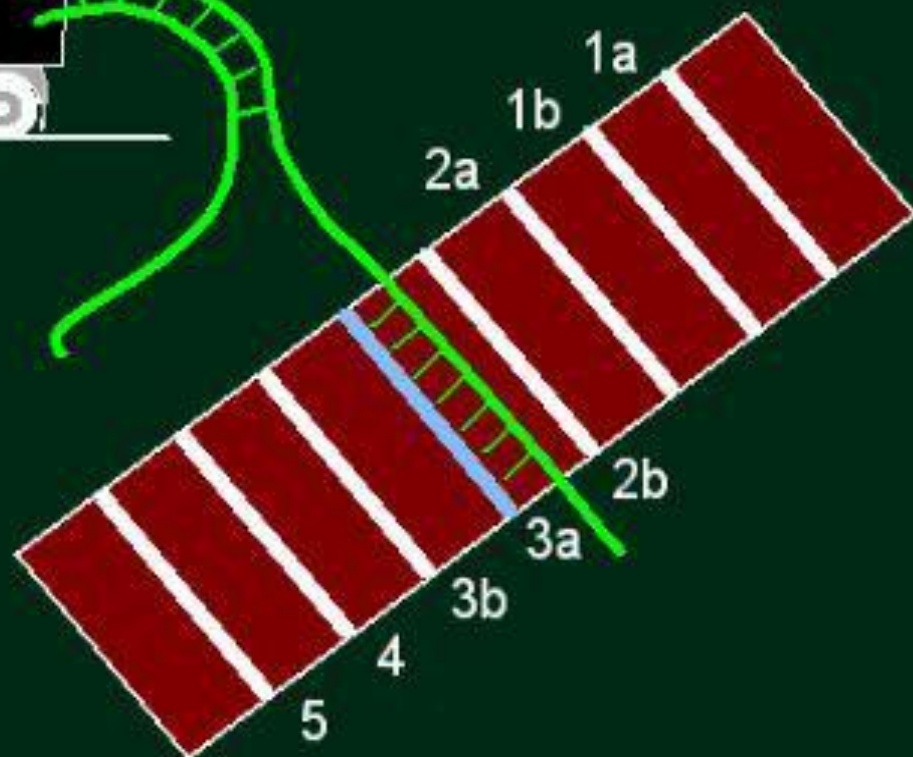
- Confirm HCV infection
 - Persistently normal serum ALT
 - No risk factors
 - HCV antibody positive
 - Antinuclear antibodies
 - Prior to initiating therapy
- Assess effectiveness of treatment
 - Predict likelihood of response before and during therapy
 - Confirm response after therapy completed

تحديد النمط الجيني: HCV Genotype

Determination of HCV Genotype *INNOLiPA Assay*



- HCV genotype
 - Best pretreatment predictor of response
 - Determines duration of therapy
- All patients should have genotype determined prior to initiating therapy

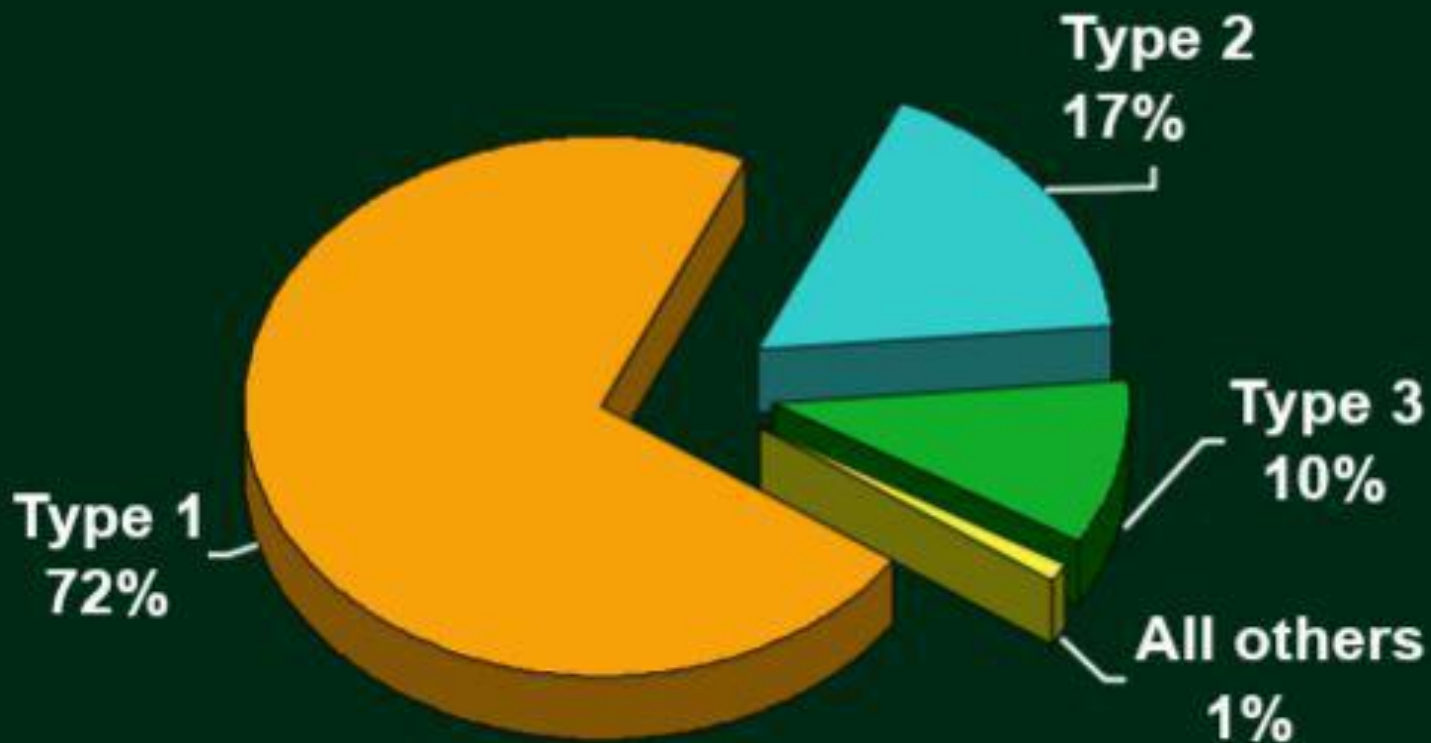


التهاب الكبد

التهاب الكبد
C

النمط الجيني الشائع في أمريكا

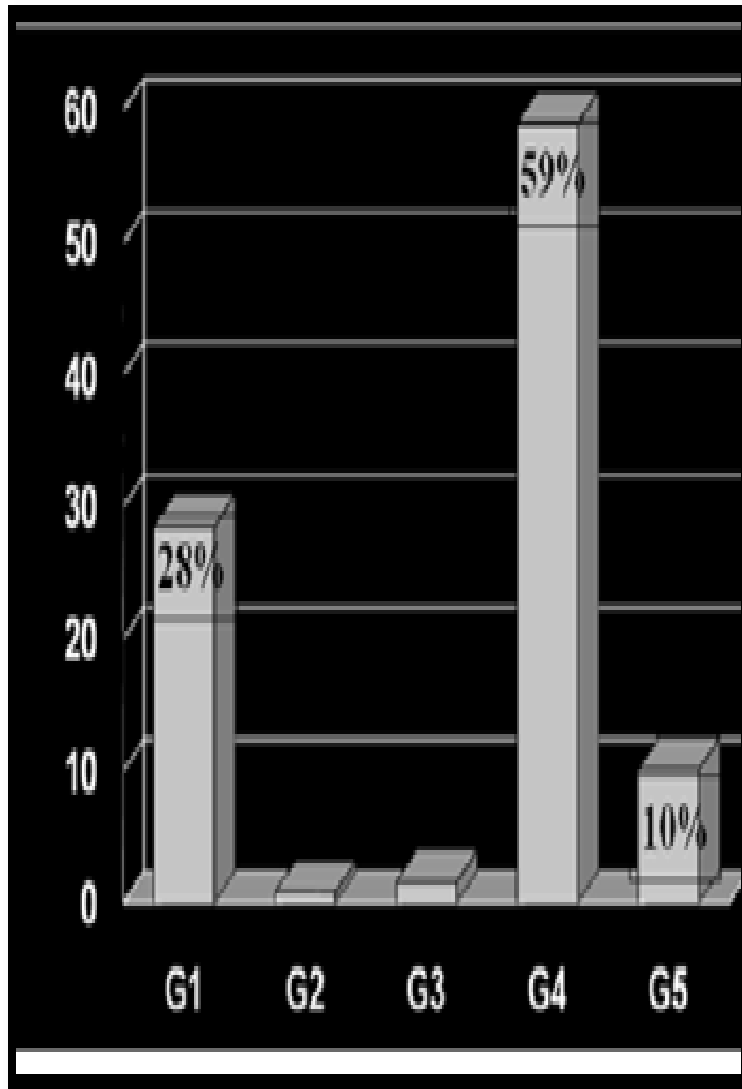
Hepatitis C Virus Genotypes in the USA



التهاب الكبد

ب-روس C

النمط الجيني الشائع في سوريا

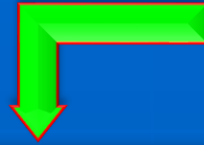


♠ الرسم البياني المجاور يظهر نسبة الأنماط

الفيروسية المختلفة في سوريا حيث يشيع النمط

الأول بنسبة 30%، الرابع 60%، الخامس 10%

التهاب الكبد بالفيروس C

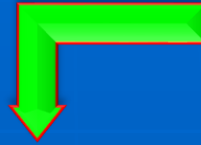


تأويل نتائج التحاليل:

HCV

ANTI-HCV	HCV RNA (PCR)	INTERPRETATION
Negative	Negative	No infection
Positive	Positive	HCV present (acute or chronic infection)
Negative	Positive	•Chronic infection in immunosuppressed patient •Early infection
Positive	Negative	•Resolved infection •Treated infection •False-positive anti-HCV test

التهاب الكبد C



طرق العدوى



Child Born to
Hepatitis C
Positive Mother

Receiving
Contaminated
Blood Products

Unsafe Injection

Inadequate Sterilization
of Medical Equipment

Blood
Transfusion

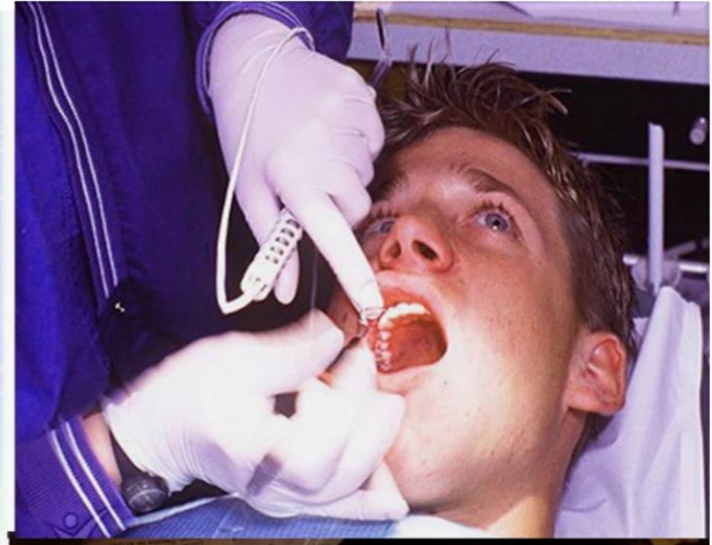
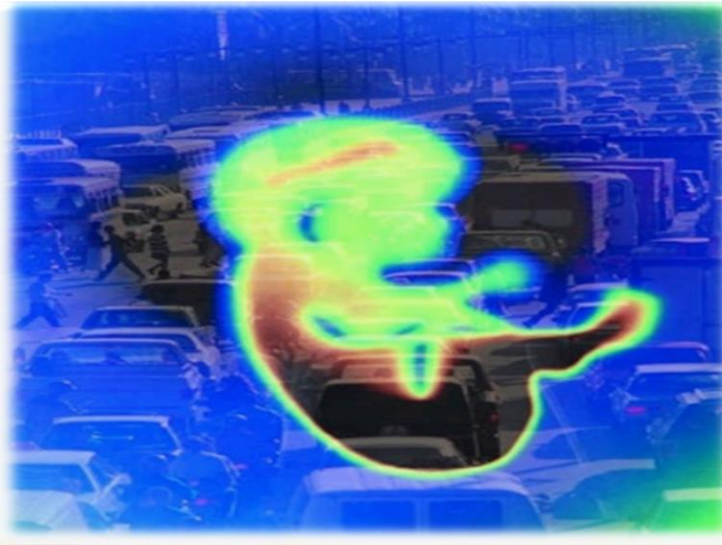
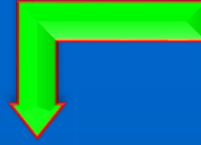
Sexual
Transmission

Getting Pierced /
Tattooed with
Contaminated
Instruments

**Causes of
Hepatitis C
infection**

التهاب الكبد C

طرق العدوى



التهاب الكبد بالفيروس C

طرق العدوى الثلاثة الرئيسية

MODE OF TRANSMISSION:

3. From Mother To Foetus



2. Blood Transfusion



1. Contaminated Syringes and Needles



التهاب الكبد بالفيروس C

كم يبقى الفيروس حيا خارج الجسم؟

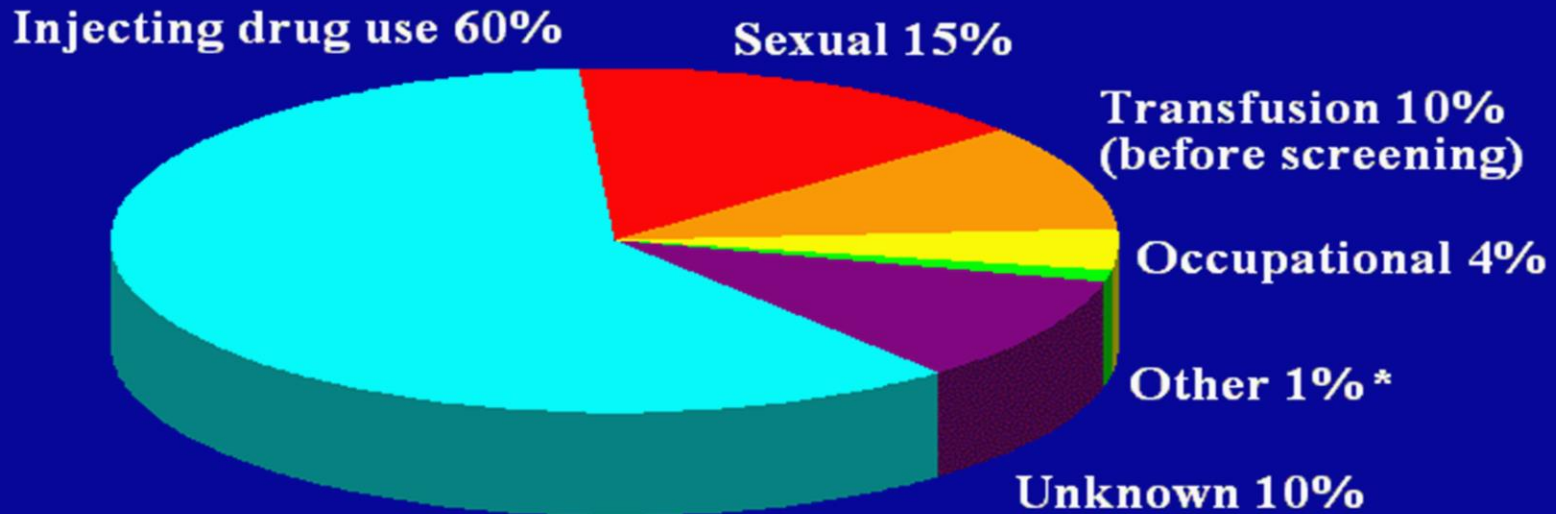


التهاب الكبد بالفيروس C



طرق العدوى حسب النسب

Sources of Infection for Persons With Hepatitis C

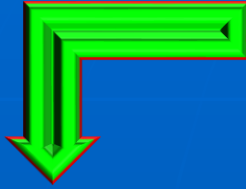


* Nosocomial; iatrogenic; perinatal

Source: Centers for Disease Control and Prevention



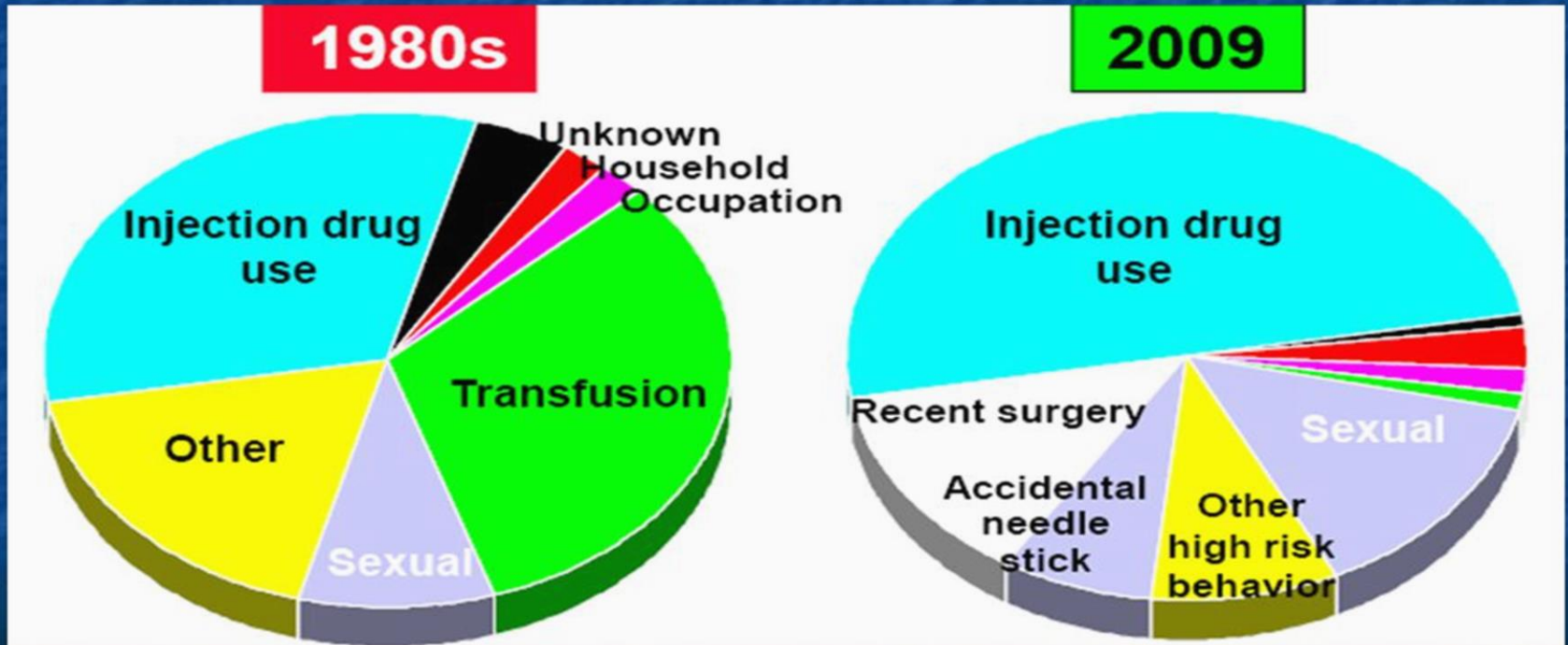
التهاب الكبد بالفيروس C



تغير نسب طرق العدوى مع السنين:



Hepatitis C: Risk Factors

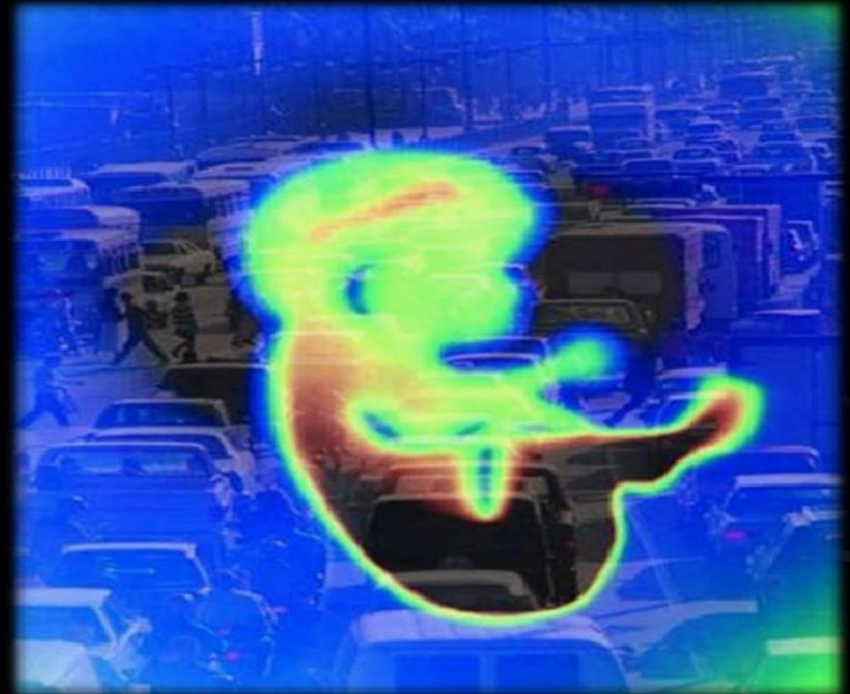


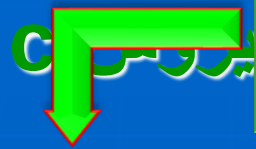


HCV

Mother to Child transmission

- Vertical transmission occurs in 3 -10%
- Mother with higher HCV viral loads or co infection with HIV transmit in higher rates.
- No risk of transmission is associated with breast feeding.





Hepatitis C Virus Infection

Population at Risk

- Transfusion of blood products before 1992
- Intravenous drug use
- Nasal inhalation of cocaine
- Chronic renal failure on dialysis
- Incarceration
- Occupational exposure to blood products
- Transplantation of an organ/tissue graft from an HCV-positive donor
- Body piercing and potentially tattoo

التهاب الكبد بالفيروس C

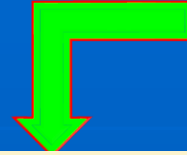


الأعراض السريرية في الالتهاب الحاد: □

Symptoms of Hepatitis C

- Majority of people (70-80%) do not experience symptoms
- If symptoms do arise, they are generally mild/flu-like:
 - Fatigue
 - Muscle pain
 - Poor appetite
 - Nausea/vomiting
 - Fever
 - Itchy skin
 - Dark urine
 - Jaundice

التهاب الكبد بالفيروس C



أهم الأعراض السريرية

Symptoms can include:



Yellowing skin
and eyes



Dark urine



Light-colored
stools



Nausea and
vomiting

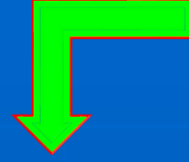


Loss of
appetite



Extreme
fatigue

التهاب الكبد بالفيروس C

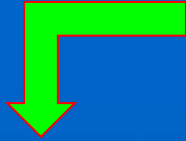


أهم الأعراض السريرية



The most common symptoms people experience during the early stages of hepatitis C are vomiting, joint aches, and fever.

التهاب الكبد بالفيروس C



الأعراض السريرية في الحالات المزمنة

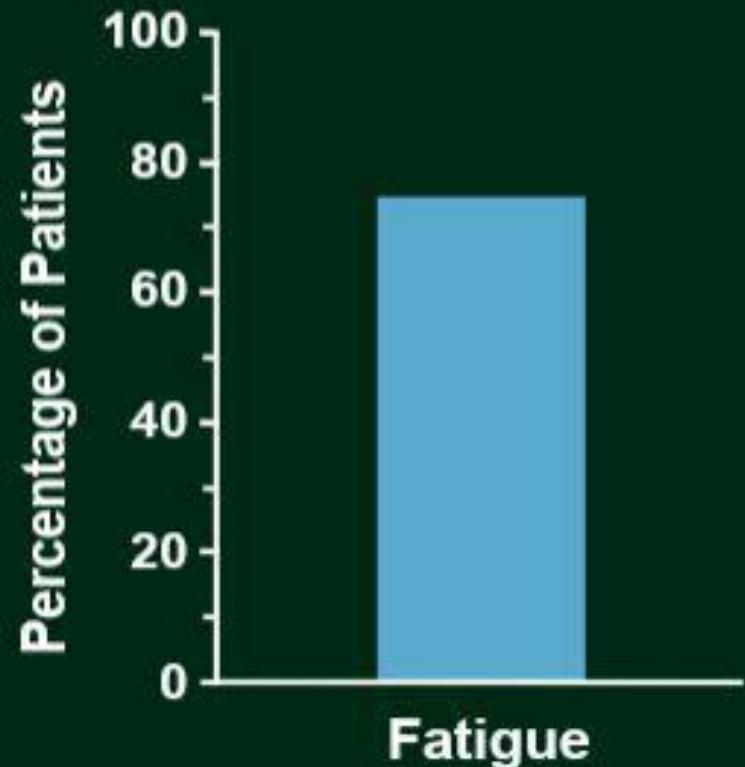
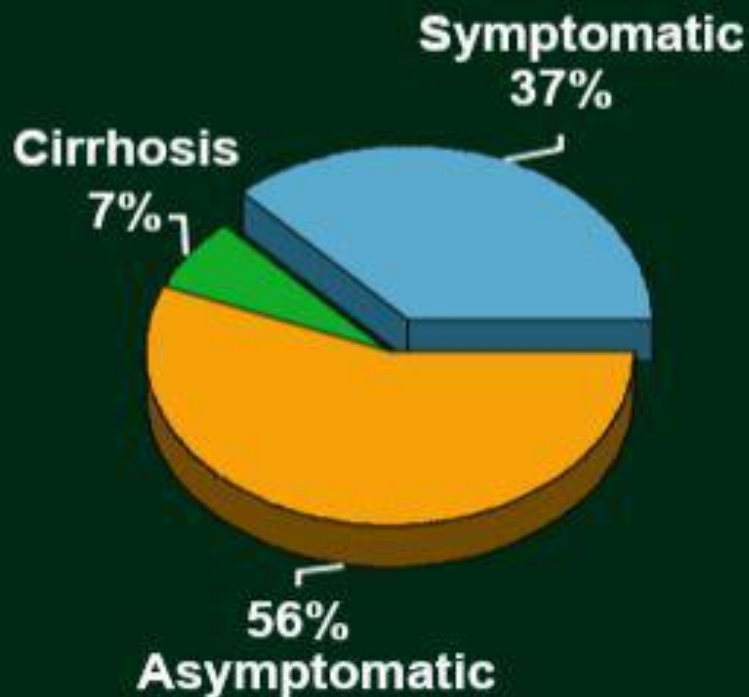
HCV-Chronic HCV Manifestations

- Chronic infection asymptomatic in large majority of patients
- Symptoms when present include:
 - Fatigue (most common)
 - RUQ pain
 - Nausea, anorexia, myalgias
- No association between symptoms and disease activity
- Most patients have ALT in range of 1-2X ULN. 1/3 patients will have normal ALT.

التهاب الكبد بالفيروس C

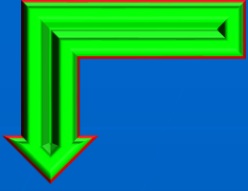
التعب أهم عرض في الالتهاب المزمن :

Chronic HCV Infection *Symptoms*



التهاب الكبد بالفيروس C

التعب أهم عرض في الالتهاب المزمن :



People with
chronic
hepatitis C often
experience
fatigue.

التهاب الكبد

فيروس C

التظاهرات خارج الكبدية

Chronic Hepatitis C Virus *Extrahepatic Manifestations*

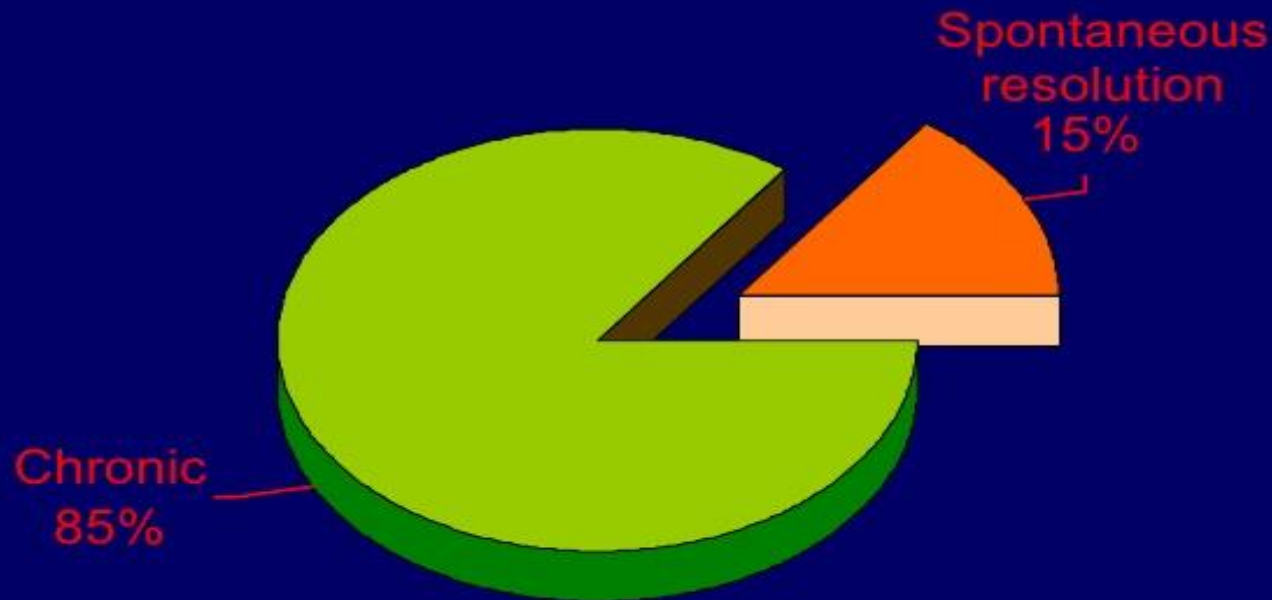
- Nonspecific antibodies
- Essential mixed cryoglobulinemia
- Glomerulonephritis
- Porphyria cutanea tarda
- Leukocytoclastic vasculitis
- Mooren's corneal ulcer
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Autoimmune thyroiditis
- Diabetes mellitus
- Sjögren's syndrome

التهاب الكبد بالفيروس C

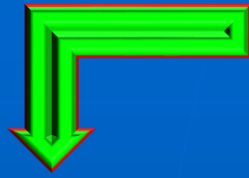
معظم الحالات مزمنة:



Hepatitis C Virus Fate of Acute Infection



التهاب الكبد بالفيروس C

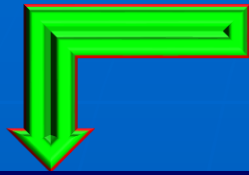


لماذا معظم الحالات مزمنة؟

Pathogenesis of HCV infection

Why HCV infection is
predominantly chronic?

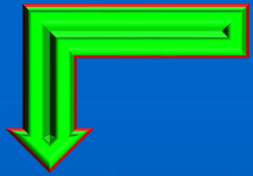
التهاب الكبد بالفيروس C



لماذا معظم الحالات مزمنة؟:

**HCV has ability to “escape”
immune response of the host**

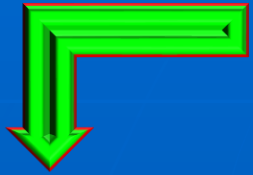
التهاب الكبد بالفيروس C



آلية النجاة من الجهاز المناعي:

HCV is characterized by rapid and permanent changes in **its antigenic structure**; antigenic structure changes occur multiple times per minute; Such antigenic variability of this virus makes T and B lymphocytes unable to identify and respond to these permanently changed antigens.

التهاب الكبد بالفيروس C

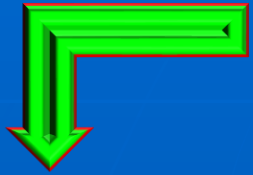


آلية النجاة من الجهاز المناعي:

**Antigenic variations of HCV in
the same host is called
(quasispecies).**

**Number of Such quasispecies
reaches about $10^{10} - 10^{11}$ per day**

التهاب الكبد بالفيروس C



آلية النجاة من الجهاز المناعي:

Due to variability of HCV
“**Time competition**” between new
antigenic strains and the speed of neutralizing
antibodies develops

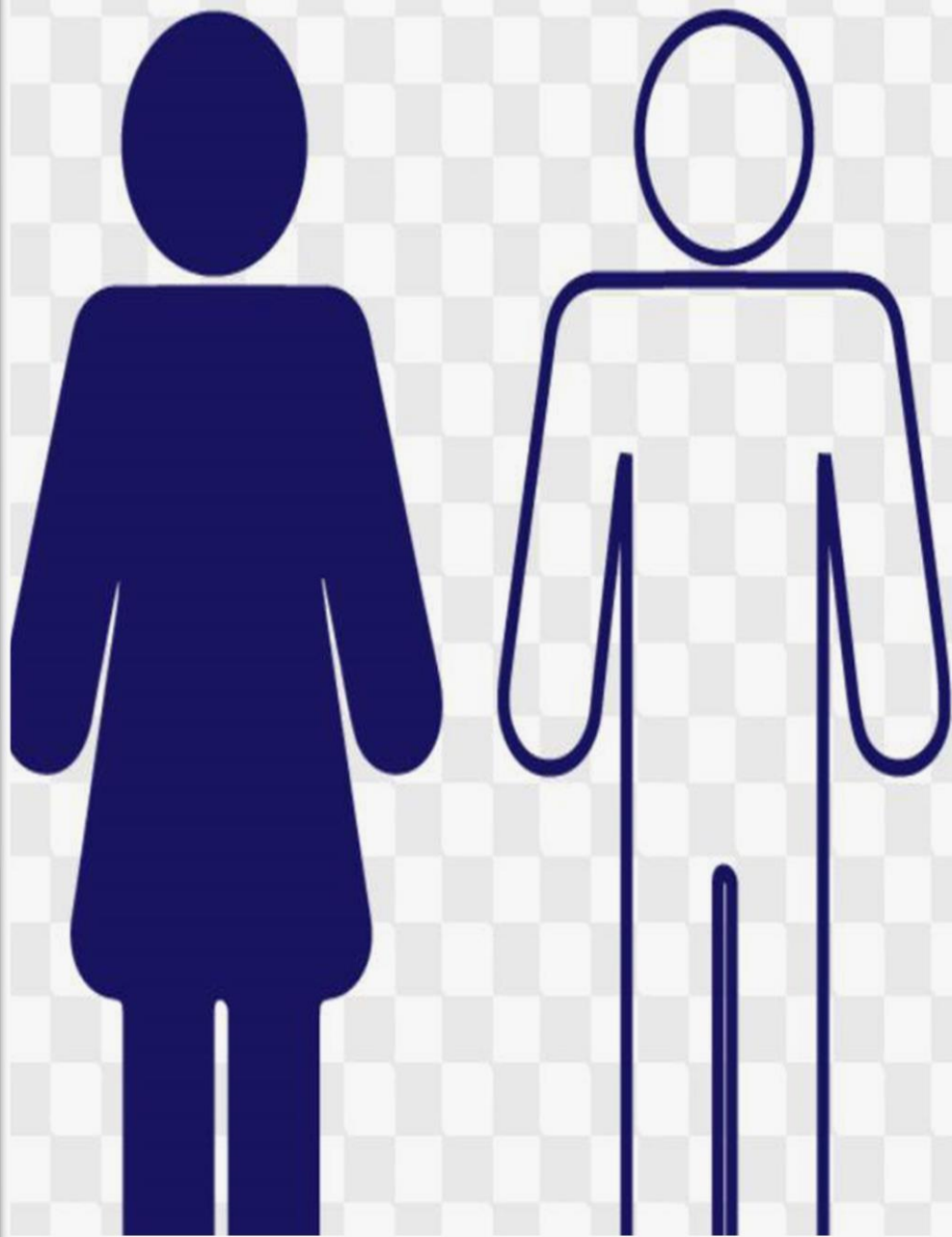
HCV wins this competition

التهاب الكبد بالفيروس C

❖ لماذا يعتبر التهاب الكبد C قاتلا صامتا؟

Considered a 'silent killer'

75% to 85% of people who carry the virus will become chronically infected. It can take 20 to 30 years for symptoms to appear, and when they do, they are serious and life-threatening.



50%

of people with
Hepatitis C
DO NOT KNOW
they are infected

Hepatitis C

Could You Have it?



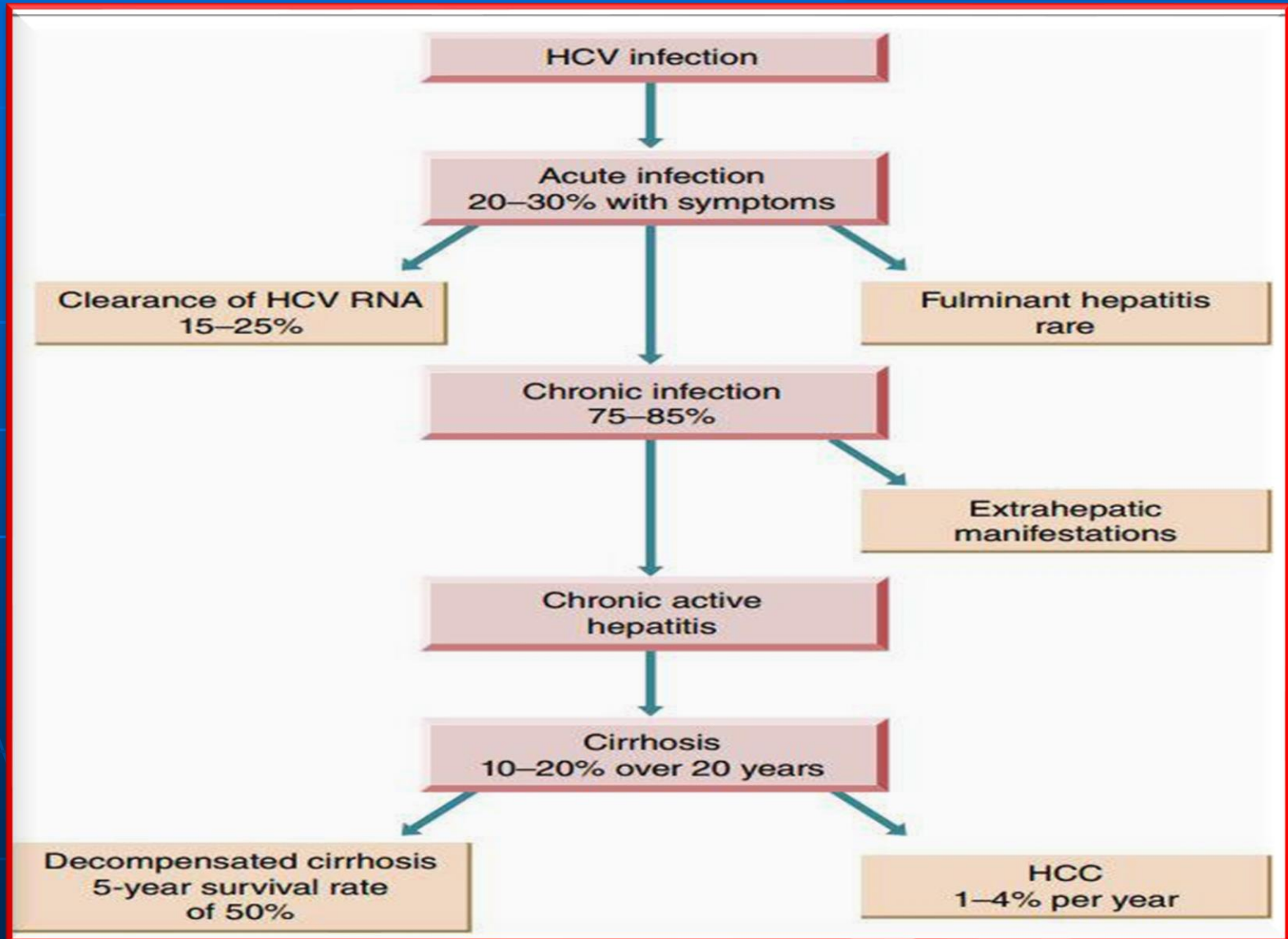
YOU CAN HAVE HEPATITIS C AND NOT KNOW IT



The only way
to know
if you have
hepatitis C
is to get tested

التهاب الكبد بالفيروس C

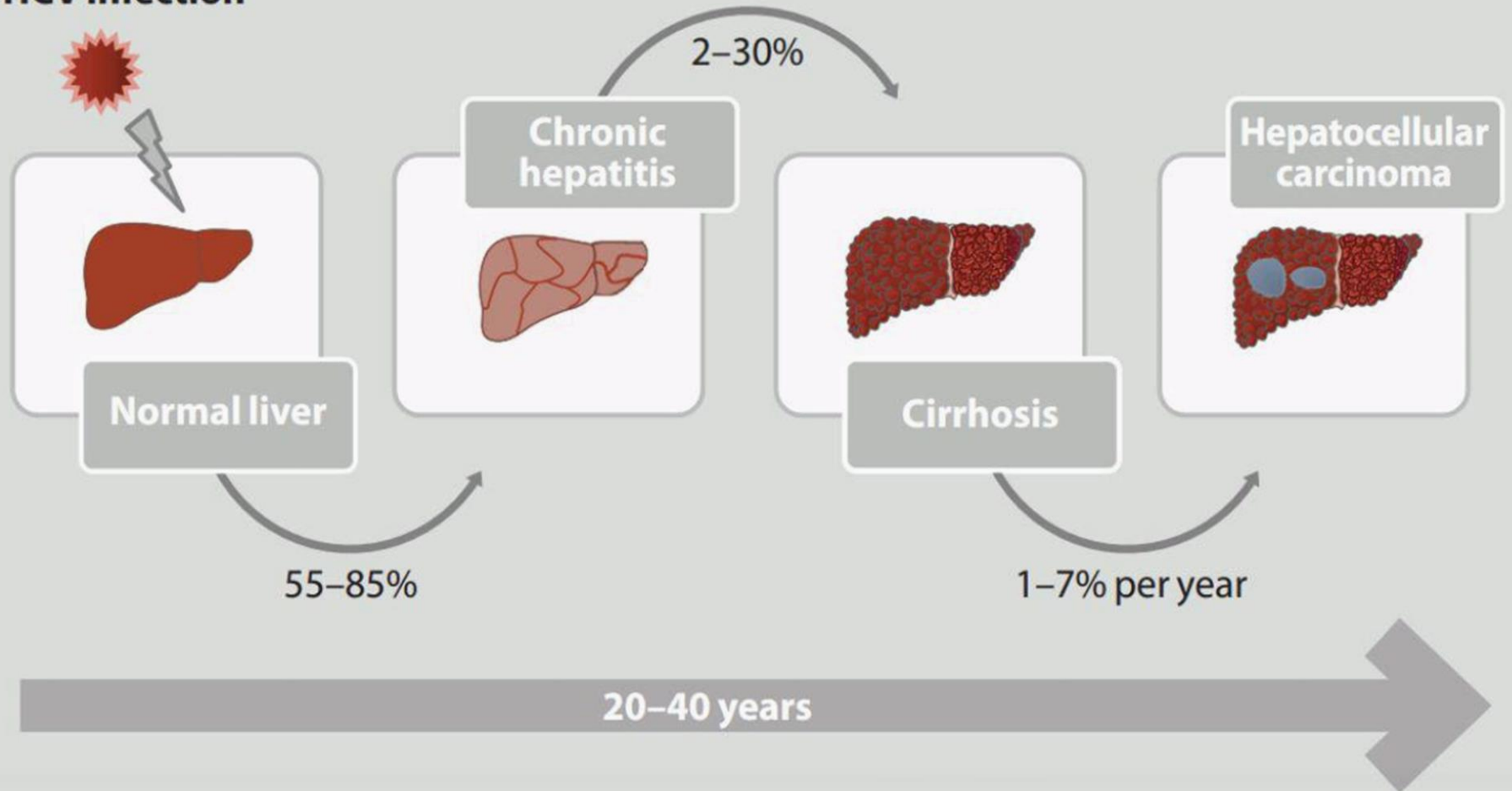
□ السير المرضي



التهاب الكبد بالفيروس C

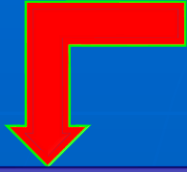
□ السير المرضي

HCV infection

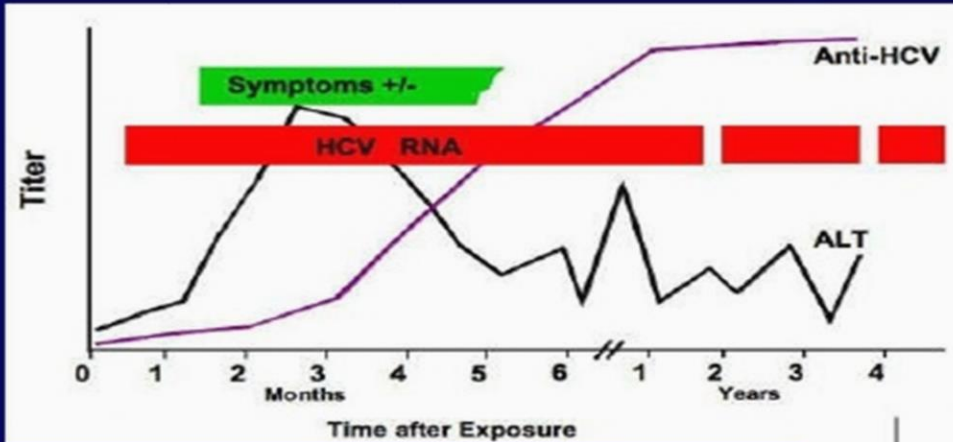


التهاب الكبد بالفيروس C

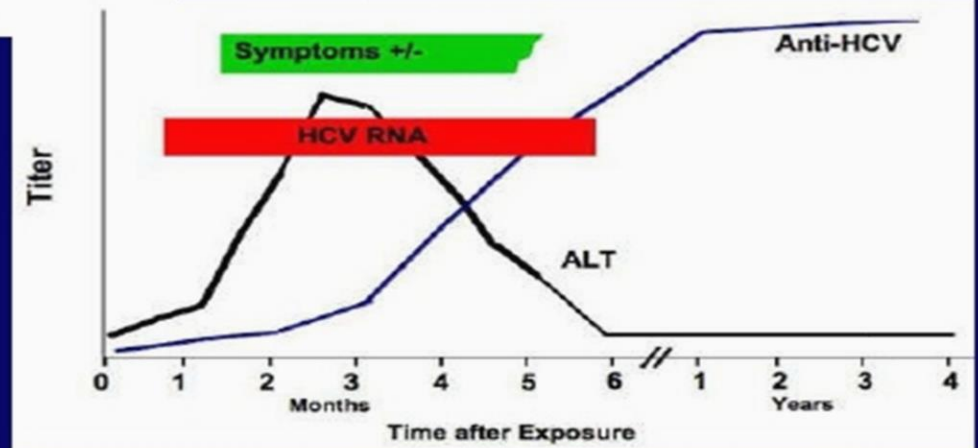
✓ المقارنة مخبريا بين الشفاء والتطور نحو الازمان



Natural History



فترة الالتهاب الحاد والشفاء



التطور نحو الازمان

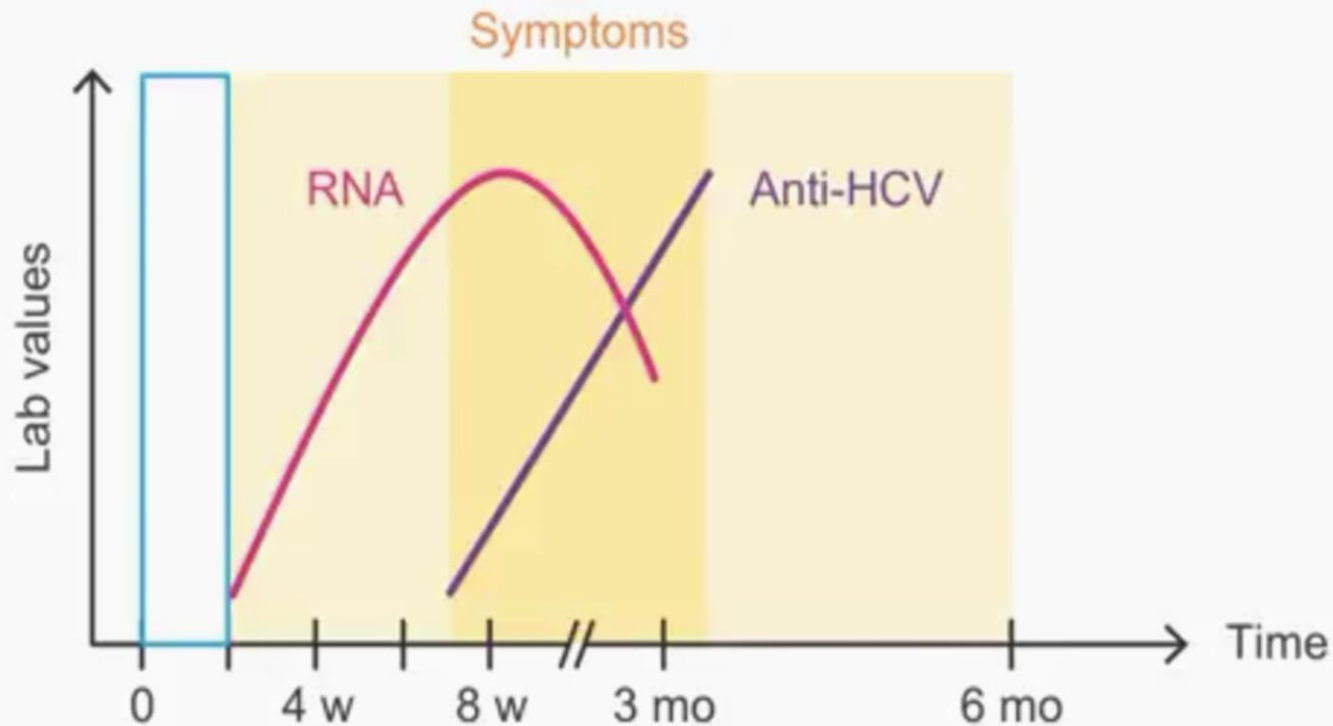
التهاب الكبد بالفيروس C

□ ما العمل أمام التعرض لوخزة ابرة ملوثة لتشخيص حدوث العدوى
(نسبة الانتقال ٣-٥%)

أول أسبوعين من التعرض لا يوجد تحليل مشخص

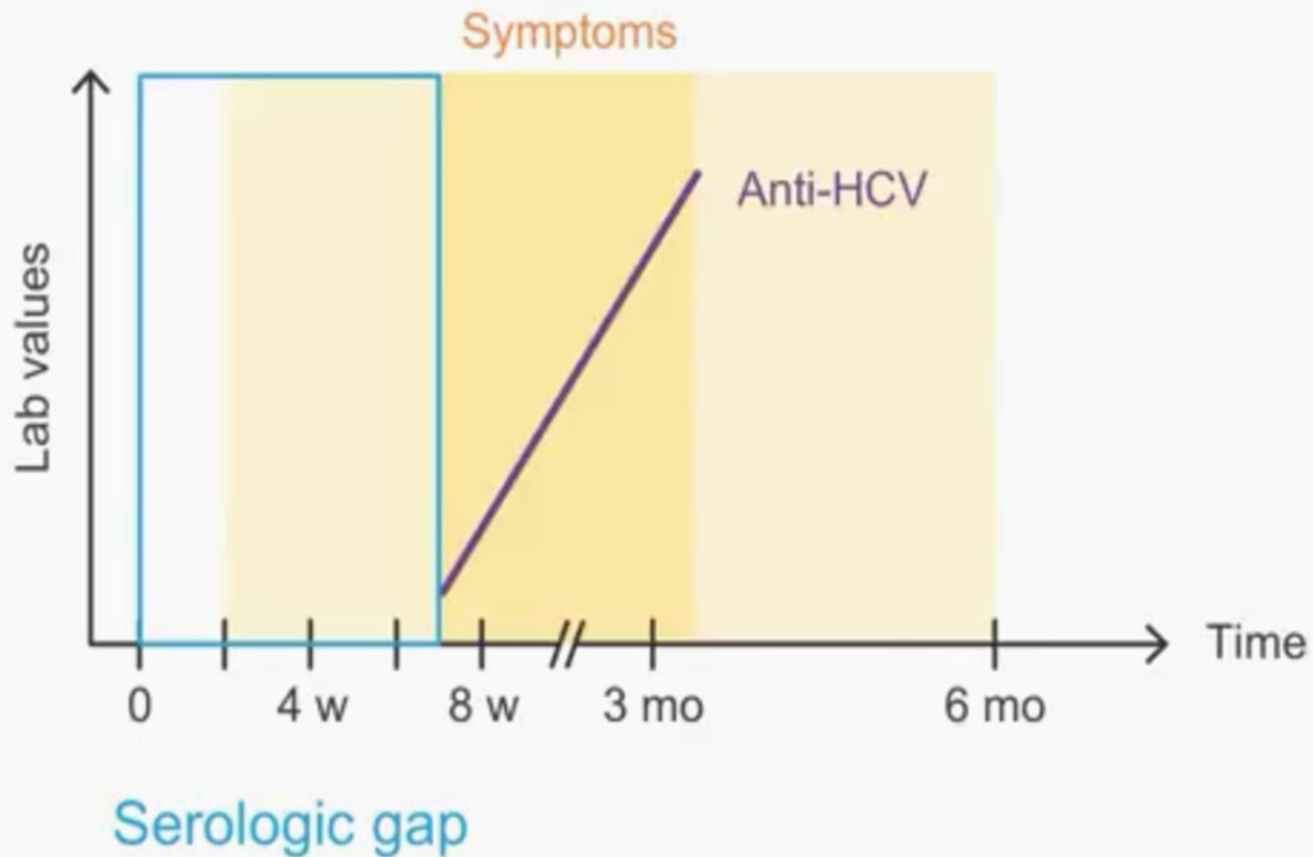


بعد أسبوعين من العدوى يتم اجراء HCVRNA(PCR)

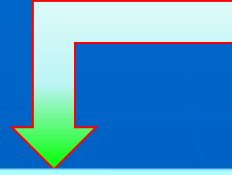


Molecular gap

بعد ٨ أسابيع من العدوى يتم اجراء (Anti- HCV)



التهاب الكبد بالفيروس C



العلاج

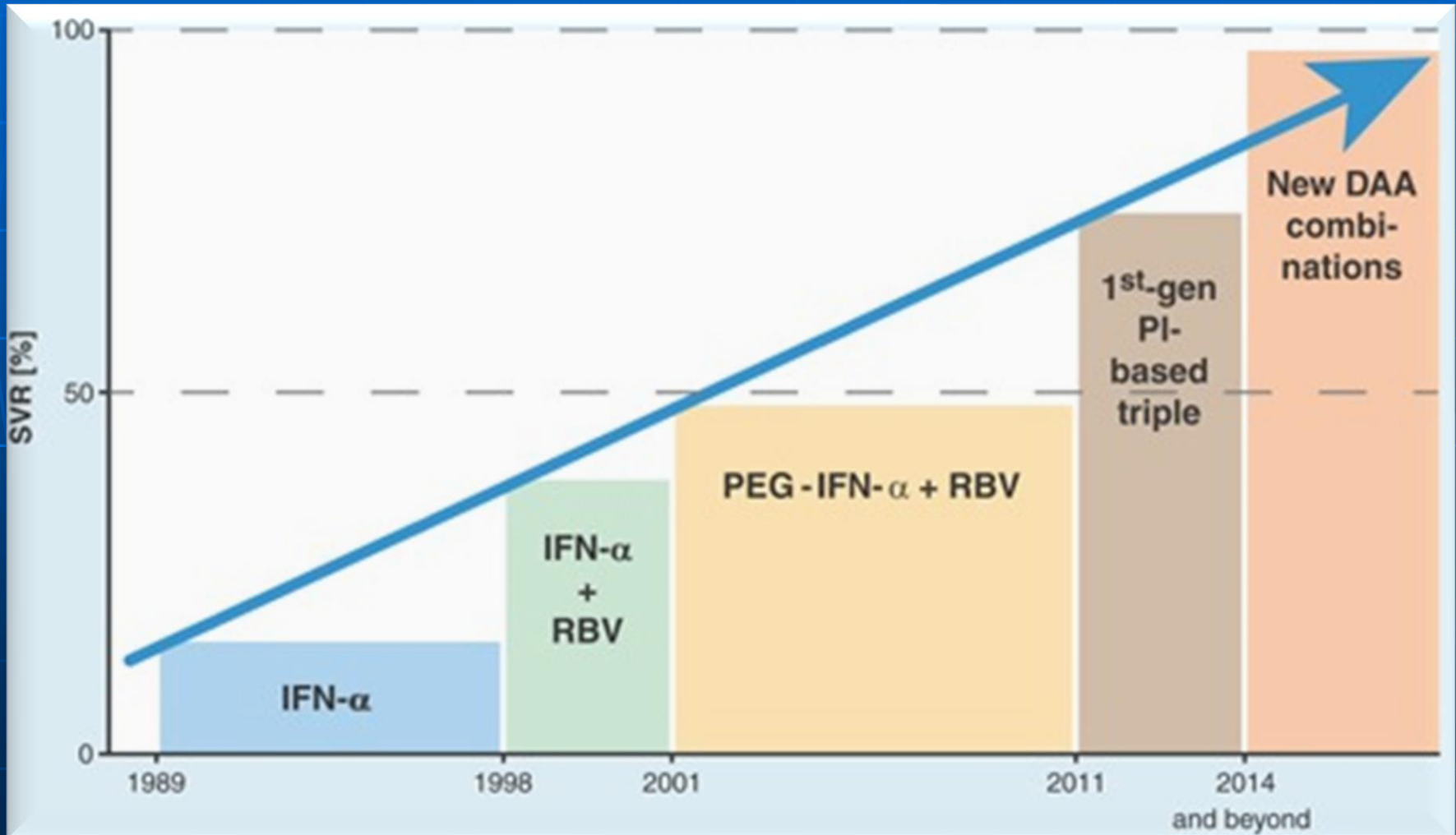
❖ أهداف معالجة التهاب الكبد C

- ١ . استجابة فيروسية مستمرة (شفاء)
- ٢ . منع تطور الالتهاب لتشمع كبد
- ٣ . تقليل خطر الإصابة بسرطان الخلية الكبدية

التهاب الكبد C

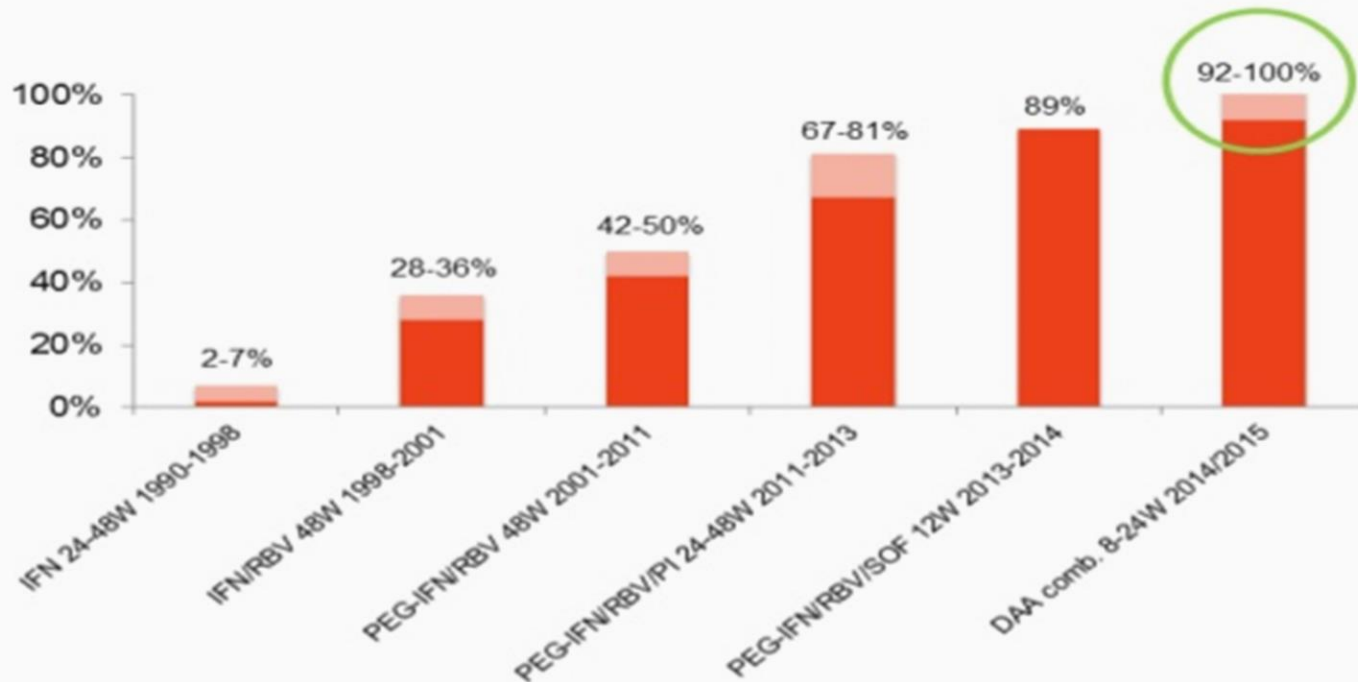


التطور العلاجي



التطور العلاجي مع نسب الاستجابة للمعالجة

Development of HCV therapy: 1986 - 2016



التهاب الكبد بالفيروس C

❖ كيف تبدلت النظرة ولم يعد المرض مخيفاً؟:

■ الى وقت قريب كانت النظرة مخيفة وسلبية تجاه هذا المرض:

✓ لعدم وجود لقاح يقي من الاصابة حتى الآن

✓ صعوبة الاستجابة للمعالجة بالانترفيرون مع حدوث نكس

متكرر بعد ايقاف العلاج ناهيك عن التأثيرات الجانبية
للأنترفيرون

■ لكن النظرة الحالية أصبحت مختلفة لتوفر العلاجات

الفموية الشافية وسهولة تناولها وتحملها من قبل المريض

التهاب الكبد بالفيروس C



النظرة الايجابية المباشرة والمفرحة:

الخروج من النفق المظلم ورؤية النور باكتشاف العلاجات الفموية الشافية



التهاب الكبد بالفيروس C



النظرة الايجابية المباشرة والمفرحة:



التهاب الكبد بالفيروس C

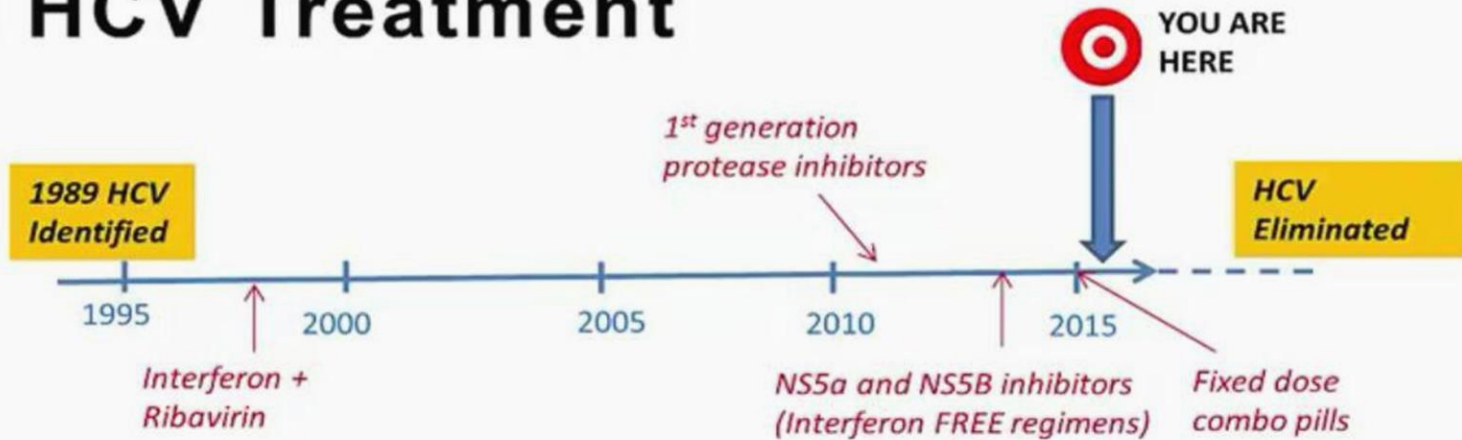


نقطة التحول العلاجي:

الوصول للاستجابة الفيروسية المديدة والشفاء:

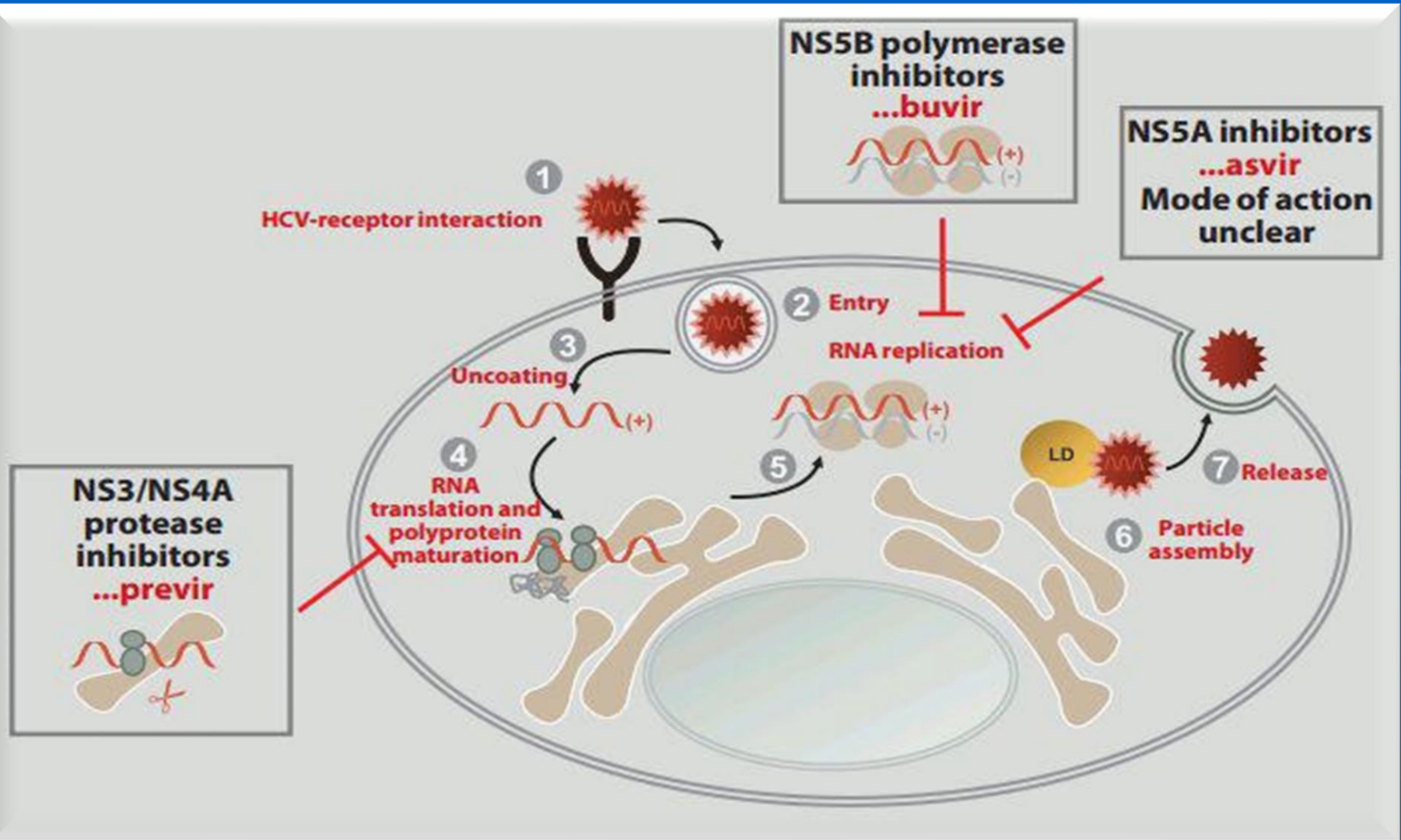


HCV Treatment



التهاب الكبد الفيروسي C

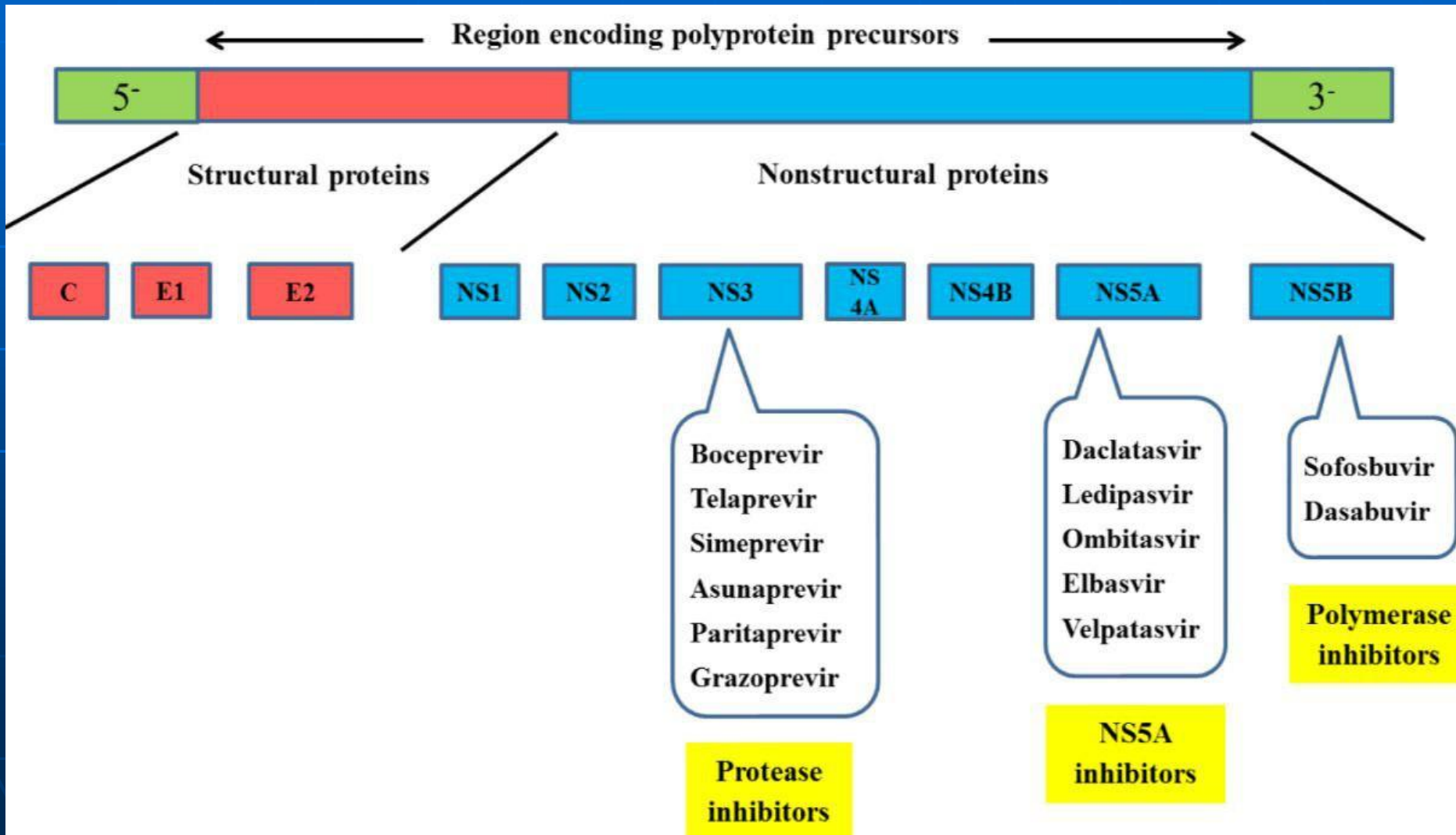
✓ أماكن تأثير الأدوية الفموية



التهاب الكبد الفيروسي C



✓ أماكن تأثير الأدوية الفموية



The Direct Acting Anti-Viral Agents...

- ✓ Oral medicines that directly inhibited the replication cycle of HCV.
- ✓ These medicines
 - have higher SVR than interferon-based regimens,
 - shorter in treatment duration(as short as 12 weeks),
 - orally administered,
 - have fewer side-effects.

Common adverse effect of DAA

- ✓ Fatigue
- ✓ Headache
- ✓ Nausea
- ✓ Pruritis
- ✓ Mild to moderate rashes.
- ✓ Insomnia.

التهاب الكبد الفيروسي C

✓ ملخص البروتوكولات العلاجية للمرضى بدون تشمع

Summary of recommended preferred regimens with treatment durations

Persons without cirrhosis

	Daclatasvir/ sofosbuvir	Ledipasvir/ sofosbuvir	Sofosbuvir/ ribavirin
Genotype 1	12 weeks	12 weeks ^a	
Genotype 2			12 weeks
Genotype 3	12 weeks		24 weeks
Genotype 4	12 weeks	12 weeks	
Genotype 5		12 weeks	
Genotype 6		12 weeks	

✓ ملخص البروتوكولات العلاجية بوجود التشمع

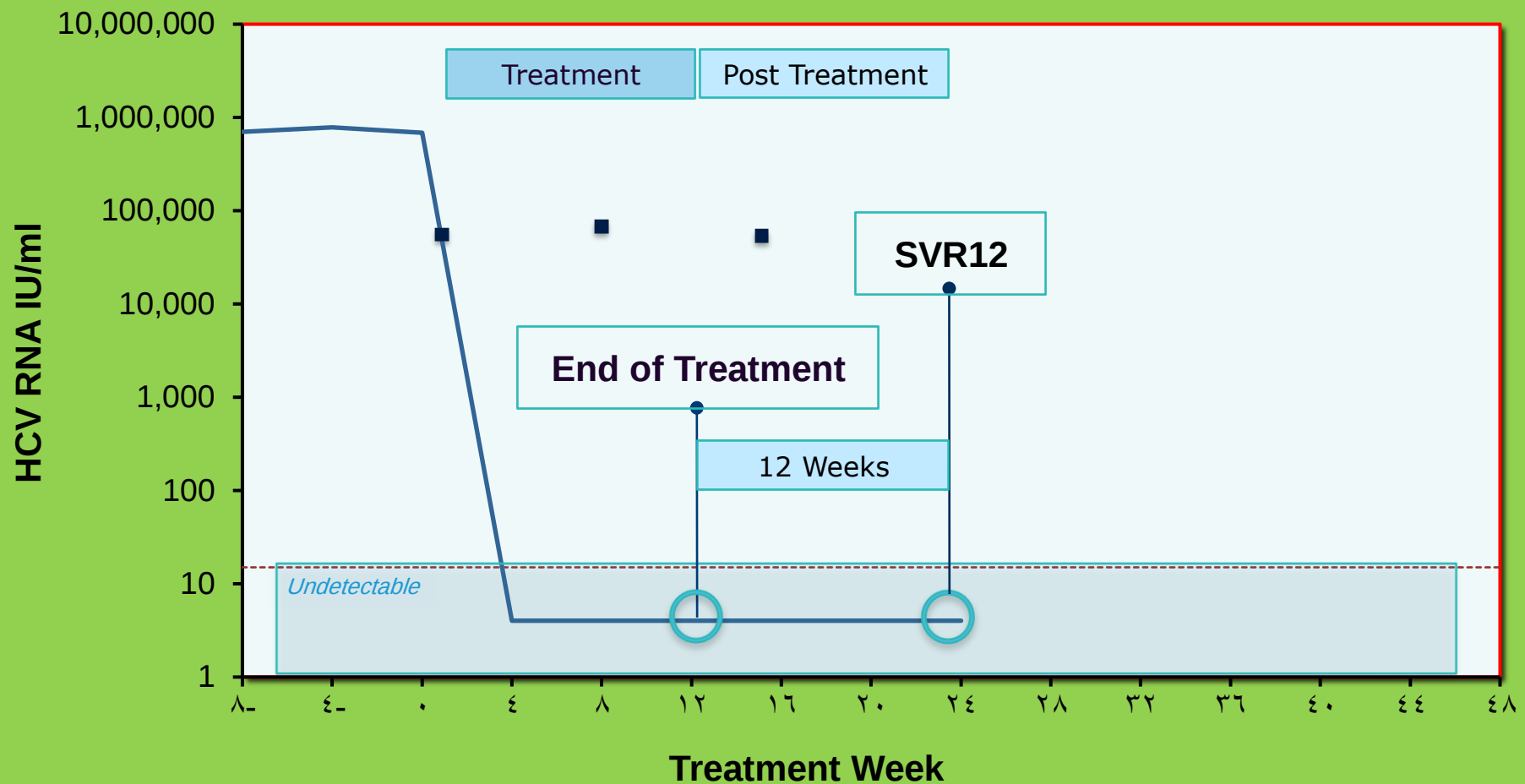
Summary of recommended preferred regimens with treatment durations

Persons with cirrhosis

	Daclatasvir/ sofosbuvir	Daclatasvir/ sofosbuvir/ ribavirin	Ledipasvir/ sofosbuvir	Ledipasvir/ sofosbuvir / ribavirin	Sofosbuvir/ ribavirin
Genotype 1	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks ^b	
Genotype 2					16 weeks
Genotype 3		24 weeks			
Genotype 4	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks ^b	
Genotype 5			24 weeks	12 weeks ^b	
Genotype 6			24 weeks	12 weeks ^b	

■ مراقبة الاستجابة الفيروسية المديدة للعلاج

■ Virologic Responses with HCV Therapy Sustained Virologic Response at 12 Weeks Post Therapy (SVR12)



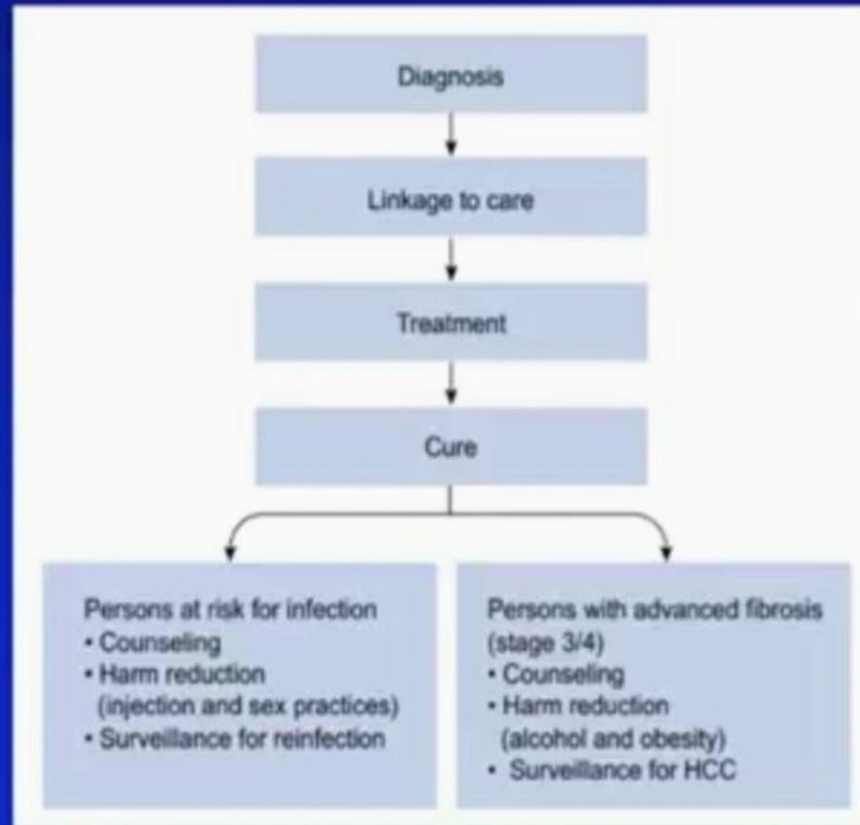
Sustained Virologic Response (SVR12) = Undetectable HCV RNA 12 Weeks Post Treatment

التهاب الكبد الفيروسي C



كيف نتابع المريض بعد الشفاء؟:

Extended Hepatitis C Care Continuum



التهاب الكبد الفيروسي C

التوصيات :

Table 23.12 Control of hepatitis C

Safe blood transfusion

Safe injections

Education

Preventing injecting drug use

Clean needle programmes

Treatment forms part of attempts to control the disease and to prevent transmission

Other co-morbid conditions or modifiable factors, particularly alcohol, obesity, and coinfection with hepatitis B and HIV should be addressed

Screening of undiagnosed individuals

Improving the cascade of linkage to care

Future vaccination

التهاب الكبد الفيروسي C

الخلاصة

Hepatitis C
Get Tested
Get Treated
Get Cured!



شكراً
لحضوركم

