

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

YENİ ANTİVİRALLER VE İMMUNOMODÜLATÖRLER

DR.FATMA KESMEZ CAN

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

- Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKA), dünya çapında coğrafi olarak en yaygın kene kaynaklı viral enfeksiyondur
- KKKA, insanlara kene ısırıkları veya viremisi olan hastalarla yada enfekte hayvanlarla doğrudan temas yoluyla bulaŐır
- KKKA enfeksiyonunun FDA onaylı bir aŐısı veya spesifik antiviral tedavisi bulunmamaktadır
- Destekleyici tedavi, altın standart olmaya devam etmektedir
- Bu durum potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesini ve KKKA tedavilerinin daha hızlı tasarlanmasını gerektirmektedir.

Dai, S. et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies. Viruses 2021, 13, 1195.

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

TEDAVİ

- Destek tedavi
- Antiviral tedavi
- Diğer tedaviler

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

TEDAVİ

Destek Tedavisi

- Sıvı-elektrolit
- Taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu
- Tam kan, eritrosit süspansiyonu
- Yoğun bakım birimi

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

TEDAVİ

Antiviral Tedavi

➤ Ribavirin

➤ Yeni antiviraller

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ

Diğer tedaviler

- Plazma tedavisi
- Monoklonal antikor
- IL reseptör antagonistleri
- Antiinflamatuvar (kortikosteroidler)

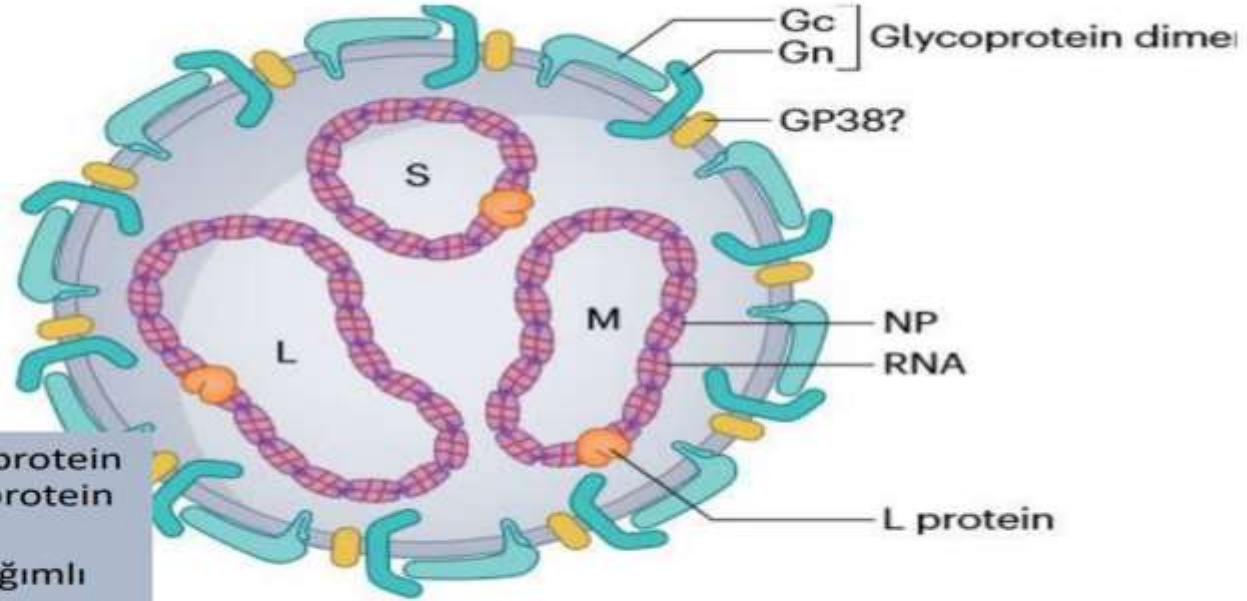
KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VİRÜS YAPISI

KKKA virüsü zarflı, üç parçalı, negatif-uyulu bir RNA virüsüdür

1. Small (S) segment nücleoproteini (NP) kodlar
2. Medium (M) orta segment glikoprotein öncüsünü (GPC) kodlar. GPC nin bölünmesi ile matür Gn, Gc, ve GP 38 in de içinde olduğu bir çok yapısal olmayan proteinler oluşur
3. Large (L) segment viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RdRp) ve ovarian tumor (OTU) protease alanını içeren L proteinini kodlar

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ VİRÜS YAPISI

- Tedavi seçeneklerinin çoğu bu segmentler üzerinden viral replikasyona müdahale etmeye veya enfeksiyona karşı konak yanıtını düzenlemeye odaklanıyor



- ❖ S segmenti: Viral nukleoprotein
- ❖ M segmenti: Viral glukoprotein öncülleri
- ❖ L segmenti: Viral RNA bağımlı RNA polimeraz

ANTİVİRALLER

Nükleozid Analoglar: Hedef viral RNA polimeraz;

- Ribavirin
- Favipiravir
- 2-deoxy-2-fluorocytidine
- Molnupravir

ANTİVİRALLER

RİBAVİRİN

- Ribavirin, sentetik bir nükleozid analogudur
- KKKA vakalarında klinik olarak yaygın kullanılan tek doğrudan etkili antiviraldir
- Konsantrasyona bağlı bir şekilde in vivo ve in vitro olarak KKKA virüs replikasyonunu inhibe eder
- İnsanlarda etkinliği büyük ölçüde klinik gözlemlere dayanmaktadır
- Araştırmaların bir kısmı yararlı olduğunu söylerken bazıları yarar sağlamadığını söylemektedir
- Bazı çalışmalar ribavirinin KKKA'ne karşı zayıf bir etkinliğe sahip olduğunu ve faydalı olması için tedavinin erken başlamasını desteklemektedir

Hawman, DW, Feldmann, H. Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. Nat Rev Microbiol 21 , 463–477 (2023).



Crimean-Congo haemorrhagic fever

Treatment

General supportive care with treatment of symptoms is the main approach to managing CCHF in people.

The antiviral drug ribavirin has been used to treat CCHF infection with apparent benefit. Both oral and intravenous formulations seem to be effective.

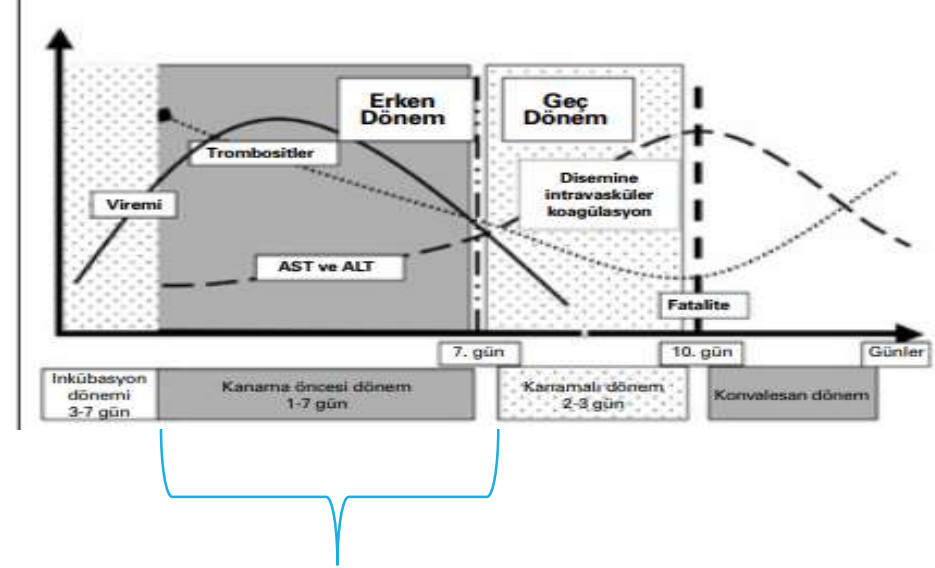
- ❖ KKKA'nın yönetiminde temel yaklaşım semptomların tedavisiyle birlikte genel destek tedavisidir.
- ❖ Antiviral ilaç ribavirin, KKKA tedavisinde belirgin bir yararla kullanılmıştır. Hem oral hem de intravenöz formülasyonlar etkili görünmektedir.

PRIMARY REGIMENS

- Ribavirin, 30 mg/kg po initial dose, then 15 mg/kg po q6h x 4 days, then 7.5 mg/kg q8h po x 6 days (WHO recommendation)
- See Comments

RİBAVİRİN

- Kanamalar başladıktan sonra ribavirinin etkinliği tartışmalıdır.
- Hemorajik dönemde viremi sonlanır ve sitokin fırtınasıyla birlikte immünolojik yanıt devreye girer
- İlk 48 saatte ribavirin başlanması önerilmektedir



Destekleyici Tedavi
Antiviral Tedavi?

› Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Aug;28(8):929-33. doi: 10.1007/s10096-009-0728-2.
Epub 2009 Mar 20.

The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising

N Tasdelen Fisgin ¹, O Ergonul, L Doganci, N Tulek

Affiliations + expand

PMID: 19301047 DOI: 10.1007/s10096-009-0728-2

Abstract

- ✓21 hasta erken ribavirin (<4 gün)
 - ✓20 hasta geç ribavirin (>5 gün)
 - ✓11 hasta ribavirin almadı
 - ✓Erken başlanan grupta PLT daha yüksek, AST ve ALT daha düşük
- Sonuç: Ribavirin yararlı ve erken başlanması önerilir**

that of the patients in the NOR group. The mean aspartate transferase levels in the EOR group were significantly lower than of the NUR group on days 8 and 9, and the mean alanine transferase level was significantly lower on day 8 after the onset of the symptoms. There is a beneficial effect of ribavirin if given at an early phase of the CCHF. We suggest ribavirin use especially in the early phase of the disease.

ANTİVİRALLER

FAVİPRAVİR

- Japonya da influenza tedavisi için ruhsatlı
- KKKA, Hantavirus, SARS-CoV-2, Ebola virüsü, influenza virüsü ve Lassa virüsü dahil olmak üzere çeşitli RNA virüslerinin viral genomlarının sentezini inhibe ettiği in vitro ve in vivo gösterilmiştir.
- KKKA virüsü ile enfekte edilmiş IFNAR2 / 2 fare deneyinde, ribavirin ve favipiravirin birlikte uygulanması ters etki yaratmamış ve faydalı olmuştur.
- Favipiravirin in vivo etkinliği, KKKA tedavisinde standart ilaç olan ribavirinin etkinliğinden fazladır

Muzammil, K. et al. Recent Advances in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Detection, Treatment, and Vaccination: Overview of Current Status and Challenges. Biol Proced Online 26, 20 (2024).

> PLoS Negl Trop Dis. 2014 May 1;8(5):e2804. doi: 10.1371/journal.pntd.0002804.
eCollection 2014 May.

Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever

Lisa Oestereich¹, Toni Rieger¹, Melanie Neumann², Christian Bernreuther³, Maria Lehmann¹, Susanne Krasemann², Stephanie Wurr¹, Petra Emmerich¹, Xavier de Lamballerie⁴, Stephan Ölschläger⁵, Stephan Günther¹

Affiliations + expand

PMID: 24786461 PMCID: PMC4006714 DOI: 10.1371/journal.pntd.0002804

> Antiviral Res. 2018 Sep;157:18-26. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.06.013. Epub 2018 Jun 21.

Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice

David W Hawman¹, Elaine Haddock¹, Kimberly Meade-White¹, Brandi Williamson¹, Patrick W Hanley¹, Kyle Rosenke¹, Takashi Komeno², Yousuke Furuta², Brian B Gowen³, Heinz Feldmann⁴

Affiliations + expand

PMID: 29936152 PMCID: PMC11093520 DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.06.013

- Favipiravir enfekte farelerde temel hedef dokularındaki viral yükleri önemli ölçüde azalttı ve ölümü önledi
- Favipiravir belirtilerin ileri döneminde geç başladığında önemli koruyucu etki sağladı
- Enfekte farelerde favipiravir tedavisinin kesilmesinden haftalar sonra tekrarlayan KKKA enfeksiyonu gözlemlendi
- Bu da erken favipiravir tedavisinin virüsü tamamen kontrol altına alamayabileceğini düşündürmektedir
- Ribavirin, farelerin hayatta kalma oranını artırmadı ancak ölüm süresini uzattı.
- Arbidol *invivo* etkili değildi



Research paper

Efficacy of favipiravir (T-705) against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in cynomolgus macaques

David W. Hawman ^a , Elaine Haddock ^a, Kimberly Meade-White ^a, Glenn Nardone ^b, Friederike Feldmann ^a, Patrick W. Hanley ^a, Jamie Lovaglio ^a, Dana Scott ^a, Takashi Komeno ^c, Nozomi Nakajima ^c, Yousuke Furuta ^c, Brian B. Gowen ^d, Heinz Feldmann ^a

Show more

Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104858>

[Get rights and content](#)

- Veriler favipiravirin KKKA'nın sinomolgus makak modelinde invivo olarak KKKA'ya karşı etkili olduğunu göstermektedir.
- Favipiravir klinik öncesi hayvan modellerinde ümit verici sonuçlar göstermiştir.
- KKKA ile enfekte olmuş insanlardaki etkililik verileri sınırlıdır
- Favipiravir ile yapılan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır


Treatment of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever by Favipiravir in a Patient with Novel Coronavirus Co-Infection

[Ahmet Cumhuri Dülger](#),¹ [Mustafa Yakarışık](#),² [Yusuf Emre Uzun](#),³ and [Ahmet Melih Şahin](#)⁴


- 65 yaş erkek hasta, kuru öksürük, miyalji ve ateş şikayeti ile başvuruyor
- KKKA ve SARS-CoV-2 ko-enfeksiyonu nedeniyle takip edilen olgu
- Hastaya ilk gün iki kez 1600 mg favipiravir ve sonraki 4 gün günde iki kez 600 mg tedavi uygulanıyor
- Tedavinin beşinci gününün sonunda laboratuvar parametreleri ve klinik semptomları normale döndüğü belirtiliyor

ANTİVİRALLER

2'-deoxy-2'-fluorocytidine



Antiviral Research
Volume 147, November 2017, Pages 91-99



Identification of 2'-deoxy-2'-fluorocytidine as a potent inhibitor of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication using a recombinant fluorescent reporter virus

Stephen R. Welch, Florine E.M. Scholte, Mike Flint, Payel Chatterjee, Stuart T. Nichol, Éric Bergeron, Christina F. Spiropoulou

Show more

+ Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.10.008> Get rights and content

- 2'-Deoksi-2'-florositidinin invitro sonuçları KKKA'ya karşı etkili bir antiviral olabileceğini düşündürmektedir
- Favipravir ile viral replikasyonu baskılamada sinerjik etkisi gösterilmiştir
- İnvivo çalışmalara ihtiyaç vardır

ANTİVİRALLER

MOLNUPİRAVİR

› Antiviral Res. 2022 Mar;199:105273. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105273. Epub 2022 Mar 4.

In vitro and in vivo efficacy of a novel nucleoside analog H44 against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

Qianran Wang ¹, Ruiyuan Cao ², Liushuai Li ¹, Jia Liu ³, Jingjing Yang ², Wei Li ², Linjie Yan ², Yanming Wang ², Yunzheng Yan ², Jiang Li ³, Fei Deng ³, Yiwu Zhou ⁴, Manli Wang ⁵, Wu Zhong ⁶, Zhihong Hu ⁷

Affiliations + expand

PMID: 35257725 DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105273

- Molnupiravir (EIDD-2801) KKKA enfeksiyonuna karşı invitro etkinlik gösterdi
- Hayvan modellerinde KKKA enfeksiyonuna karşı koruma sağlayamadı

Tedavi	Sınıf	Hedef	Preklinik etkinliği	Klinik etkinlik	Yorumlar
Ribavirin	NA	RdRP	Kemirgen modellerinde tartıřmalđ	Hastalarda tartıřmalđ etkinlik	Zayıf etkinlik; erken tedavi başlangıcı gereklidir; kesilmeli veya kombinasyon tedavisinde kullanılmalıdır
Favipravir	NA	RdRP	Hayvan modellerinde etkin	Sınırlđ veri	Geç tedavi başlangıcı kemirgen modellerinde etkili; klinik deneylere ihtiyaç var
2-deoksiflurositidin	NA	RdRP	Yapılmadı	Klinik veri yok	Daha fazla preklinik çalışmaya ihtiyaç var
Molnupravir	NA	RdRP	Kemirgen modellerinde etkisiz	Klinik veri yok	İlerleme olasılığı düşük

ANTİVİRALLER

H44

Antiviral Res. 2022 Mar;199:105273. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105273. Epub 2022 Mar 4.

In vitro and in vivo efficacy of a novel nucleoside analog H44 against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

Qianran Wang¹, Ruiyuan Cao², Liushuai Li¹, Jia Liu³, Jingjing Yang², Wei Li², Linjie Yan², Yanming Wang², Yunzheng Yan², Jiang Li³, Fei Deng³, Yiwu Zhou⁴, Manli Wang⁵, Wu Zhong⁶, Zhihong Hu⁷

Affiliations + expand

PMID: 35257725 DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105273

- Yeni bir Favipiravir (T-705) türevi bileşik H44 favipravire benzer şekilde IFNAR^{-/-} farelerine, gecikmiş uygulamada bile %100 koruma sağladı.
- KKKA enfeksiyonunun in vivo tedavisi için umut verici bir ilaç adayı olarak yeni bir bileşik olan H44'ü tanımladı.

ANTİVİRALLER

Klorokin ve Klorpromazin

> Antiviral Res. 2015 Jun;118:75-81. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.03.005. Epub 2015 Mar 20.

Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in vitro inhibition by chloroquine and chlorpromazine, two FDA approved molecules

O Ferraris¹, M Moroso², O Pernet³, S Emonet¹, A Ferrier Rembert¹, G Paranhos-Baccala², C N Peyrefitte⁴

Affiliations + expand

PMID: 25796972 PMCID: PMC7113845 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.03.005

- Klorokin ve klorpromazin belirli antiviral etkiler gösterdi
- Nötralizasyon ve viral verim azaltma testleri, Vero E6 ve Huh7 hücreleri kullanılarak iki ayrı KKKA virüs suşu üzerinde gerçekleştirildi
- *In vitro* çalışmalar her iki ilacın da KKKA virüsüne karşı doğrudan aktiviteye sahip olduğunu gösterdi
- Ribavirin ile kombinasyonları KKKA'ne karşı sinerjikti.
- Klorpromazinin düşük seçicilik indeksi, özellikle bu ilaç tek başına kullanılırsa, klinikte potansiyel kullanımını azaltır.
- Çalışmada birincil ilaç olarak klorokini vurgulamaktadır

ANTİVİRALLER

TH3289- TH6744

- Fenotipik yüksek verimli tarama testi ile Oksidatif stres ve nükleotid metabolizma yollarını hedef alan antiviral moleküller, TH3289 ve TH6744 test edildi. SARS-CoV-2, Ebola virüsü, KKKA virüsü dahil olmak üzere RNA virüslerine karşı invitro antiviral aktivite gösterdi

UbV-CC4

- Sentetik bir ubiquitin varyantı olup, L proteininde bulunan OTU alanının katalitik aktivitesinin bloke edip, viral RNA sentezine müdahale ederek in vitro olarak KKKA virüs replikasyonunu engelleyebildiği gösterildi.
- Potansiyel antivirallerin KKKA'ne karşı in vivo olarak çalışılması gerekmektedir

Zhang, W.; et al. Potent and selective inhibition of pathogenic viruses by engineered ubiquitin variants. PLoS Pathog. 2017, 13, e1006372.

Tampere, M.; et al. Novel Broad-Spectrum Antiviral Inhibitors Targeting Host Factors Essential for Replication of Pathogenic RNA Viruses. Viruses 2020, 12, 1423.

ANTİVİRALLER

MxA

- İnterferonla indüklenebilen GTPaz, nükleokapsid bileşenleriyle etkileşime girerek hücre içi virüs replikasyonunu ve virion üretimini engellediğini gösteren invitro çalışmalar mevcut

ISG20

- İnterferon tarafından uyarılan gen grubuna aittir ; viral RNA'yı parçalayan bir ekzonükleazdır
- HIV için etkisi hücre kültürlerinde gösterildikten sonra KKKA virüsü üzerine etkisi invitro olarak gösterilmiştir

ANTİVİRALLER

İNERFERON

- IFN- α ile tedavinin, büyük olasılıkla MxA gibi ISG'lerin indüksiyonu nedeniyle, in vitro KKKA'ne karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir
- KKKA 'ne karşı IFN kullanımına ilişkin olumlu klinik veri henüz mevcut değil
- Tek klinik uygulama vakasında, hastalara ve temaslara 1985'te Güney Afrika'da insan IFN- α uygulandı, ancak ciddi yan etkiler nedeniyle durduruldu

Papa, A.; et all. Recent advances in research on Crimean-Congo hemorrhagic fever. J. Clin. Virol. 2015, 64, 137–143.

KKKA Tedavisinde Antiviral Tedaviler

Antiviral Name	Type	Target	In Vitro (Cell Line)	In Vivo	Effective Spectrum	Developmental Stage	Reference
Ribavirin	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7, Vero	Suckling mice; STAT-1 knockout mice; IFNAR ^{-/-} mice; STAT-2 knockout hamster; cynomolgus macaque; certain clinical cases	RSV, IAVs, LASV, etc.	Clinical drug for HCV	[10,12–18]
Favipiravir	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7	IFNAR ^{-/-} mice; cynomolgus macaque	RVFV, LASV, EBOV, ZIKV, SARS-CoV2, etc.	Clinical drug for influenza virus	[18–20]
2'-deoxy-2'-fluorocytidine	Small molecule	Viral RdRp	SW13, Huh7	–	RVFV, SFTSV, HCV, HSV, LASV, etc.	Clinical trial for HCV	[21]
Phenanthrenequinone	Small molecule	Viral OTU	–	–	–	Preclinical	[22]
UbV-CC4	Protein	Viral OTU	A549	–	–	Preclinical	[23,24]
IFN-α	Protein	Immune system	A549, Huh7, HUVEC	certain clinical cases	HCV, IAVs, HSV, etc.	Clinical trial for HCV	[25–27]
IFN-λ1	Protein	Immune system	A549, Huh7	–	IAVs, ZIKV, RSV, etc.	Preclinical	[27]
8A1, 11E7, 30F7	Antibody	Viral Gc	SW13	Suckling mice	–	Preclinical	[28–30]
6B12, 11F6, 7F5, 8F10	Antibody	Viral Gn	SW13	Suckling mice	–	Preclinical	[29]
13G8	Antibody	Viral GP38	SW13	IFNAR ^{-/-} mice	–	Preclinical	[31]
DVD-121-801	Antibody	Viral Gc	Vero E6	IFNAR ^{-/-} mice	–	Preclinical	[32]
Chloroquine	Small molecule	Endocytosis and other pathways	Vero E6, Huh7	–	Flaviviruses, retroviruses, CoVs, etc.	Clinical drug for nonviral disease	[33]
Chlorpromazine	Small molecule	Endocytosis and other pathways	Vero E6, Huh7	–	EBOV, CoVs, etc.	Clinical drug for nonviral disease	[33]
TH3289, TH6744	Small molecule	Protein folding machinery	Vero	–	SARS-CoV2, EBOV	Preclinical	[34]

İMMUNOMODÜLATÖRLER

KORTİKOSTEROİDLER

- KKKA, kontrolsüz bir inflamatuvar yanıt ve aşırı sitokin salınımı ile karakterizedir. Bu nedenle, KKKA'lı hastalarda konakçının aşırı inflamatuvar reaksiyonunu hafifletmek için anti-inflamatuvar ilaçlar kullanma konusunda çalışmalar mevcuttur.
- Yüksek doz [metilprednizolon](#) (20-30 mg/gün) uygulamasının erken hematolojik iyileşmeyi desteklediğini, hemorajik lezyonları tersine çevirdiğini ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacını azalttığı çalışmalarda desteklenmiştir. Hastaların eş zamanlı olarak [ribavirin](#) alması nedeniyle sonuçları kesin değildir
- Kortikosteroidlerin ciddi derecede olan KKKA hastalarda faydası olduğu görülmektedir

Hawman, DW, Feldmann, H. Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. Nat Rev Microbiol 21 , 463–477 (2023).

Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality

Başak Dokuzoguz, Aysel Kocagül Celikbas, Şebnem Eren Gök, Nurcan Baykam, Mustafa Necati Eroglu, Önder Ergönül

Clinical Infectious Diseases, Volume 57, Issue 9, 1 November 2013, Pages 1270–1274, <https://doi.org/10.1093/cid/cit527>

		score
Platelet count ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	>150	0
	150 -50	1
	49-20	2
	<20	3
aPTT (sec)	≤ 34	0
	35 - 45	1
	46 - 59	2
	> 60	3
Fibrinogen (mg/dl)	≥ 180	0
	179 -160	1
	159 -120	2
	<120	3
Bleeding	No	0
	Petechia	1
	Echymosis	2
	Bleeding	3
Somnolence	No	0
	yes	1

Score 0-2 Hafif
Score 3-9 Orta
Score 10-13 Ciddi

Orta vakalar: Ölüm oranı ribavirin verilen grupta düşük, kortikosteroid kullanımını mortaliteye etkili değil

Ciddi vakalar: Ribavirin kullanımını mortalite üzerine etkili değil, ancak CS kullanımını mortaliteyi azaltmada anlamlı derecede yararlı

	Ribavirin			Corticosteroids		
	CFR/Given (%)	CFR/Not given (%)	p	Given (%)	not given (%)	p
Mild (0-2)	0/77 (0)	0/26 (0)	NA	0	0/103 (0)	NA
Moderate (3-9)	2/134 (1.49)	3/17 (18)	<0.001	2/30 (7)	3/121 (2)	0.251
Severe (10-13)	16/24 (67)	2/2 (100)	0.326	9/17 (53)	9/9 (100)	0.013

Clinical Trial > Trop Doct. 2013 Apr;43(2):49-53. doi: 10.1177/0049475513486642.

Epub 2013 Jun 7.

Efficacy of high-dose methylprednisolone in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever and severe thrombocytopenia

Batool Sharifi-Mood¹, Roya Alavi-Naini, Maliheh Metanat, Mehdi Mohammadi, Asad Shakeri, Ali Amjadi

Affiliations + expand

PMID: 23796671 DOI: 10.1177/0049475513486642

Abstract

- Çalışmada şiddetli trombosit düşüklüğü olan bir grup KKKK hastasına destek tedavisi , ribavirin ve yüksek doz metil prednizolon verilirken, 2. grup hastaya destek tedavisi ve ribavirin veriliyor
- Metil prednizolon alan grupta tedavi başlangıcından itibaren 36 saat içinde trombosit sayısı ve 48 saat içinde lökosit sayısı arttığı görülüyor
- Bu grup şiddetli KKKK hastalarında trombosit sayısının artması ve kan ürünü gereksiniminin azalması ümit verici sonuçlardır

NİTRİK OKSİT

> Scand J Infect Dis. 2010 May;42(5):385-8. doi: 10.3109/00365540903501624.

Serum nitric oxide levels in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever

E Ediz Tütüncü¹, Yunus Gurbuz, Baris Ozturk, Ferit Kuscü, Irfan Sencan

Affiliations + expand

PMID: 20095935 DOI: 10.3109/00365540903501624

- Nitrik oksit (NO), çeşitli biyolojik süreçlerin önemli bir düzenleyicisidir ve antimikrobiyal savunmaya katılabilir.
- Bu çalışmada KKKA'lı hastaların ve sağlıklı kontrollerin serumunda NO düzeyini değerlendirilmiş
- NO düzeyleri KKKA hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş
- Yaşayan ve ölen KKKA hastaları karşılaştırıldığında, yaşayan hastalarda daha yüksek
- Yüksek NO düzeyleri de koruyucu bir rol oynayabilir

IL RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

➤ J Infect Dis. 2006 Apr 1;193(7):941-4. doi: 10.1086/500836. Epub 2006 Feb 22.

Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever

Onder Ergonul ¹, Semra Tuncbilek, Nurcan Baykam, Aysel Celikbas, Basak Dokuzoguz

Affiliations + expand

PMID: 16518755 DOI: 10.1086/500836

- KKKA'nin akut fazı sırasında bir çok sitokin salınır.
- Hastalığın ilerlemesinde anahtar oyuncular IL -1, IL-6, IL-10 ve TNF- α
- Mortal olgularda daha yüksek pro inflamatuvar sitokin düzeyi (TNF- α , IL-6 gibi)
- IL-6, TNF-alfa ve DIC arasında korelasyon

IL RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

> Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Sep;27(18):8934-8942. doi: 10.26355/eurrev_202309_33814.

Cytokine release syndrome in Crimean-Congo hemorrhagic fever: can IL-1 receptor antagonist levels be a guide in its treatment?

N Çelik¹, E Laloğlu

Affiliations + expand

PMID: 37782202 DOI: 10.26355/eurrev_202309_33814

Free article

Table II. Comparison of IL-1 and IL-1RA levels in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever between severe and non-severe disease and patients who survived and died.

Parameter	Moderate (n=35) mean±SD	Severe (n=26) mean±SD	Survivor (n=51) mean±SD	Non-survivor (n=10) mean±SD	Control (n=40) mean±SD	p
IL-1 (ng/L)	139.02±29.89	277.78±49.72	172.93±57.78	326.82±40.198	53.02±38.73	<0.001 ^{abc}
IL-1RA (ng/L)	473.59±143.68	874.73±226.66	568.97±196.21	1,030.08±275.66	104.59±54.75	<0.001 ^{abc}

^aComparison of moderate and severe patients, ^bComparison of survivor and non-survivor patients, ^cComparison of patients

- IL-1 ve IL-1RA seviyelerindeki artış inflamasyon sürecinin şiddetini belirlemede yararlı olur
- Şiddetli hastalık tablosunda ve ölen kişilerde yüksek
- Tedavide IL-1 reseptör antagonistlerine ihtiyaç duyulabileceğini düşündürmektedir.

IL RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

> J Med Virol. 2024 Jan;96(1):e29347. doi: 10.1002/jmv.29347.

IL-36 signaling pathway dysregulation in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients: A potential therapeutic avenue

Kübra Doğan¹, Seyit A Büyüktuna²

Affiliations + expand

PMID: 38152020 DOI: 10.1002/jmv.29347

Abstract

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a severe viral disease. The scientific literature is growing, emphasizing the significance of the interleukin (IL)-36 family in the proinflammatory signaling pathway. However, to date, no research has explored the potential of IL-36 family members as biomarkers in CCHF. This study aims to bridge this gap by evaluating IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ levels in CCHF patients and healthy controls and investigating their association with disease severity and prognosis. Sixty confirmed CCHF patients and 29 healthy controls were enrolled in this case-control study. Serum levels of IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ were measured using enzyme-linked immunosorbent assays. Significantly higher levels of IL-36 α and IL-36 β were observed in CCHF patients compared to healthy controls ($p < 0.05$). However, no statistically significant changes were found in IL-36 γ levels between the two groups. Among the CCHF patients, those who did not survive exhibited significantly elevated IL-36 α and IL-36 γ levels compared to survivors ($p < 0.01$). Positive correlations were identified between IL-36 α and IL-36 γ levels with activated partial thromboplastin time, and D-dimer ($p < 0.01$). Conversely, platelet levels showed a negative correlation with IL-36 α and IL-36 γ levels ($p < 0.01$). The increased levels of IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ in patients indicate their participation in proinflammatory reactions in CCHF patients. Understanding the role of IL-36 family members in CCHF pathogenesis could offer valuable insights into disease progression and facilitate the development of targeted therapeutic strategies.

60 hasta, 29 kontrol

IL-36 alfa, beta, gama

Hastalarda IL-36 alfa ve beta belirgin olarak yüksek bulundu

PLT sayısı ve IL-36 alfa ve gama arasında negatif korelasyon

IL-36 ailesinin KKKK patogenezindeki rolünün anlaşılması tedavi yaklaşımına katkı sağlayacaktır

TNF- α

The host inflammatory response contributes to disease severity in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infected mice

Joseph W Golden¹, Xiankun Zeng², Curtis R Cline², Jeffrey M Smith¹, Sharon P Daye², Brian D Carey³, Candace D Blancett³, Charles J Shoemaker³, Jun Liu², Collin J Fitzpatrick¹, Christopher P Stefan³, Aura R Garrison¹

Affiliations + expand

PMID: 35587473 PMID: PMC9119488 DOI: 10.1371/journal.ppat.1010485

- Tip I interferon blokajlı fare modelinde yapılan, konak inflamatuvar yanıtı ile hastalık şiddeti ilişkili bir çalışma
- TNF reseptörü olmayan farelerin enfeksiyonunun veya TNF sinyallemesini bloke eden bir antikorla tedavinin ölümcül hastalığa karşı koruyabileceğini göstermiştir
- TNF- α reseptör sinyallemesinden (TNFA-R eksikliği) yoksun, ancak IL-6 veya IL-1 aktivitesi olmayan KKKA ile enfekte olmuş farelerin daha sınırlı karaciğer hasarına sahip olduğunu ve büyük ölçüde ölümcül sonuçlardan korunduğunu ortaya koydu
- Öldürücü bir KKKA virüsü suşuna karşı daha yüksek inflamatuvar sitokin yanıtı olduğunu
- TNF- α ve diğer sitokinlere karşı klinik olarak onaylanmış terapötiklerin kullanımını düşündürmektedir

ANTİKOR TEDAVİSİ

1-KONVALESAN SERUM

- KKKA geçirmiş donörlerin plazma havuzundan elde edilen spesifik insan immünoglobulini Bulgaristan'daki yedi KKKA hastasında test edilmiş ve iyi etkiler göstermiştir
- Ancak serumunun etkinliği, büyük örneklem sayısına sahip randomize kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir
- Ayrıca, sınırlı kaynaklar, bireysel farklılıklar ve kan ürünlerinin kompleks yapısı gibi sebeplerle iyileşen hastalardan alınan serum veya immünoglobulin kullanımı çok destek görmemiştir

Dai, S.; et all. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies. Viruses 2021, 13, 1195.

ANTİKOR TEDAVİSİ

2-MONOKLONAL ANTİKORLAR

- Konvalesan serumlara göre nötralizan monoklonal antikorlar yüksek özgüllüğü, düşük immunojenitesi, metabolik yan etkilerinin azlığı nedeniyle tedavide umut verici görüldü
- Araştırmalar enfekte olmuş farelerde KKKA'ne karşı fare ve insan monoklonal antikorlarının etkililiğini göstermiştir.
- Viral GPC'ye karşı bir fare monoklonal antikor panelinin değerlendirilmesi, birkaç nötralize edici ve nötralize edici olmayan antikorun ölümcül şekilde enfekte olmuş neonatal fareleri koruyabileceğini göstermiştir
- Neonatal modelde etkililik gösteren bazı antikorlar, ölümcül şekilde enfekte olmuş yetişkin tip I interferon eksikliği olan fareleri korumada başarısız olmuştur

Golden, J. W. et al. GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. Sci. Adv. 5, eaaw9535 (2019).

MONOKLONAL ANTİKORLAR

› Sci Adv. 2019 Jul 10;5(7):eaaw9535. doi: 10.1126/sciadv.aaw9535. eCollection 2019 Jul.

GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection

Joseph W Golden¹, Charles J Shoemaker², Michael E Lindquist¹, Xiankun Zeng³, Sharon P Daye³, Janice A Williams³, Jun Liu³, Kayla M Coffin³, Scott Olschner², Olivier Flusin², Louis A Altamura², Kathleen A Kuehl³, Collin J Fitzpatrick¹, Connie S Schmaljohn⁴, Aura R Garrison¹

Affiliations: + expand

PMID: 31309159 PMCID: PMC6620094 DOI: 10.1126/sciadv.aaw9535

- İnsanlarda KKKA'ya karşı immünoterapötiklerin geliştirilmesi için temel oluşturma çalışmaları sürmekte
- Erişkin farelerde glikoprotein hedefleyen nötralizan ve non-nötralizan monoklonal antikorların KKKA kliniğini önleyebilmesi araştırılıyor
- GP38, KKKA patogeneğinde hastalığın ilerlemesini önlemek için iyi bir antikor hedefi olarak belirlendi

Tedavi	Sınıf	Hedef	Preklinik etkinliği	Klinik etkinlik	Yorumlar
Yaşayan hastalardan plazma/antikor	Nötrolizan/nö n nötrolizan	Viral proteinler	Yapılmadı	Sınırlı veri	Daha fazla klinik/preklinik çalışmaya ihtiyaç var
Monoklonal antikorlar	Nötrolizan/nö n nötrolizan	Viral proteinler	Kemirgen modellerinde sınırlı veri	Klinik veri yok	Daha fazla klinik/preklinik çalışmaya ihtiyaç var
Kortikosteroidler	Antiinflatuvar	Konak yanıtı	Yapılmadı	Sınırlı veri	Daha fazla klinik/preklinik çalışmaya ihtiyaç var

TEDAVİ SINIRLAMALARI

- Virüse karşı aktif ilaçlar üzerine yapılan araştırmalardaki temel sorunlardan biri hayvan modelinin eksikliğidir.
- KKKA 'nin insanlar hariç, sağlam bir bağışıklık sistemine sahip hiçbir memelide semptomatik hastalık oluşturduğu bildirilmemiştir.
- KKKA Virüsü yüksek mutasyon oranına sahip RNA virüsüdür. Bu durum antiviral ilaçların geliştirilmesinde önemli bir engeldir.
- Viral protein yapılarının araştırılması,
- Güçlü bir bağışıklık sistemine sahip hayvan modellerinin oluşturulması
- Virüsler ile konaklar arasındaki etkileşimin araştırılması etkili tedavi geliştirilmesini kolaylaştıracaktır

Muzammil, K., Rayyani, S., Abbas Sahib, A. et al. Recent Advances in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Detection, Treatment, and Vaccination: Overview of Current Status and Challenges Biol Proced Online 26, 20 (2024)



TEŞEKKÜRLER