



AKUT VİRAL HEPATİTLERDE ANTİVİRAL TEDAVİ NEDEN? NE ZAMAN?

Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

SUNU PLANI

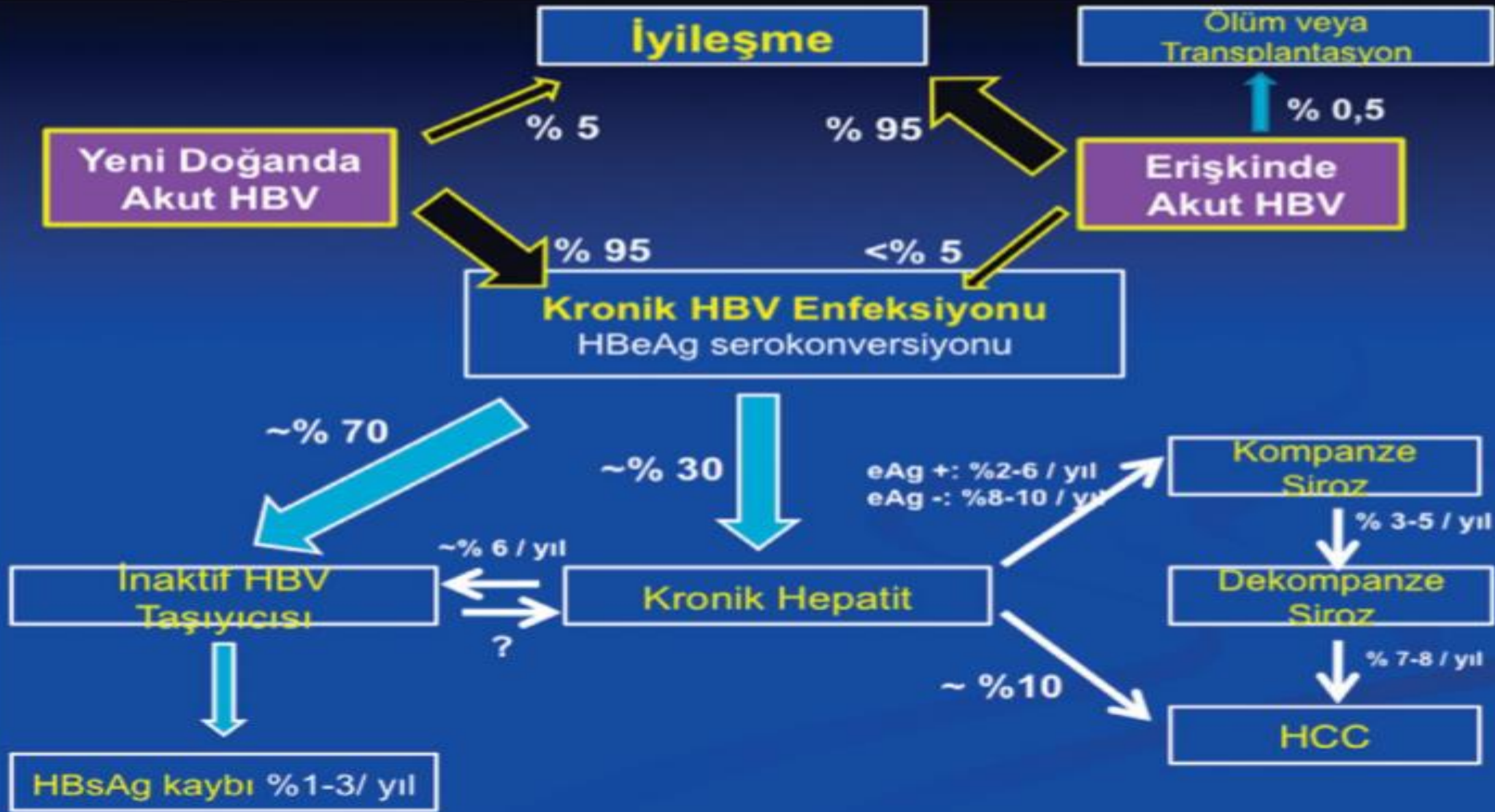
- AKUT HEPATİT B'DE ANTİVİRAL TEDAVİ
- AKUT HEPATİT C'DE ANTİVİRAL TEDAVİ

AKUT HEPATİT B'DE ANTİVİRAL TEDAVİ

- **Neden tedavi verelim?**
- **Ne zaman verelim?**
- **Ne verelim, ne kadar süre verelim?**

AKUT HEPATİT B'DE ANTİVİRAL TEDAVİ

NEDEN TEDAVİ VERELİM?



NE ZAMAN TEDAVİ VERELİM???

Akut hepatit B



Ağır Akut Hepatit B



Fulminan Hepatit



Karaciğer nakli



Ölüm



Akut hepatit B de oral antivirallerin kullanımı

- Akut semptomatik hepatit B hastalarının çoğu kendiliğinden iyileşir
- Oral antiviral ilaçlarla tedavisi gerekli değildir.
- Teorik olarak bu hastalarda nükleozit ve nükleotid analoglarının viral yükü düşürmesi ve sonucunda immun cevabın zayıflaması hastalığın kronikleşme riskini artıracaktır.



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection (Review)

Çalışmada kullanılan 7 yayın

Anonymous 1974

Apostolescu 2001

Kumar 2007

Streinu-Cercel 2016

Tassopoulos 1989

Tassopoulos 1997

Wiegand 2014

Search methods

We searched CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, WHO International Clinical Trials Registry Platform, and randomised clinical trials (RCTs) registers to August 2016 to identify RCTs on pharmacological interventions for acute HBV infection.

Authors' conclusions

Low or very low quality evidence suggests that progression to chronic HBV infection was higher in people receiving lamivudine compared with placebo, no intervention, or entecavir. Low quality evidence suggests that interferon may increase the adverse events after treatment for acute HBV infection. Based on a very low quality evidence, there is currently no evidence of benefit of any intervention in acute HBV infection. There is significant uncertainty in the results and further RCTs are required.

Düşük kalitede bulgular, akut hepatit B tedavisinde plasebo alan, herhangi bir tedavi almayan veya entekavir alan hastalarla kıyaslandığında lamivudin alan hasta grubunda kronikleşmenin daha çok görülmesidir.

Akut hepatit B de oral antivirallerin kullanımı

Fakat Japonyadan yapılan bir çalışmada erken dönemde başlanan antiviral tedavinin kronikleşmeyi artırmadığı görülmüştür.

Hatta genotip A hastalarda erken dönemde başlanan NA tedavinin (ilk 8 hafta içinde) kronikleşmeyi azalttığı gösterilmiştir.

Ito K. Et al. Hepatology. 2014.

EASL 2017 ANTİVİRAL TEDAVİ ENDİKASYONU

- Akut hepatit B de antiviral tedavinin ana endikasyonu akut ve subakut karaciğer yetmezliğinin engellenmesidir.

FULMİNAN HEPATİT

Karaciğer hastalığına ait semptomlar ile hepatik ensefalopati arasındaki süre

- <8 gün **hiperakut**,
 - 8 - 28 gün **akut**,
 - 29-72 gün **subakut**
- karaciğer yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği

Daha önce karaciğer hastası olmadığı bilinen bir kişide karaciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmayı takiben;

- **Koagülopati;** Protrombin zamanında 4-6 saniyeden fazla uzama veya $\text{INR} \geq 1.5$ ve
- **Bilinç Değişikliği**

AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

Lee WM, et al. HEPATOLOGY, September 2011

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

- Akut HBV hastalarının yaklaşık %1 inde akut karaciğer yetmezliği gelişir.
- Kesin veriler olmamakla beraber delta koinfeksiyonunda bu oran %20'lere kadar çıkabilir.
- Yaşlılık ve birlikte HCV varlığı da akut karaciğer yetmezliği olasılığı artırır.
- Akut karaciğer yetmezliğinin tedavisi karaciğer naklidir.
- Nakil yapılmayanların sadece %20'si hayatta kalmaktadır.

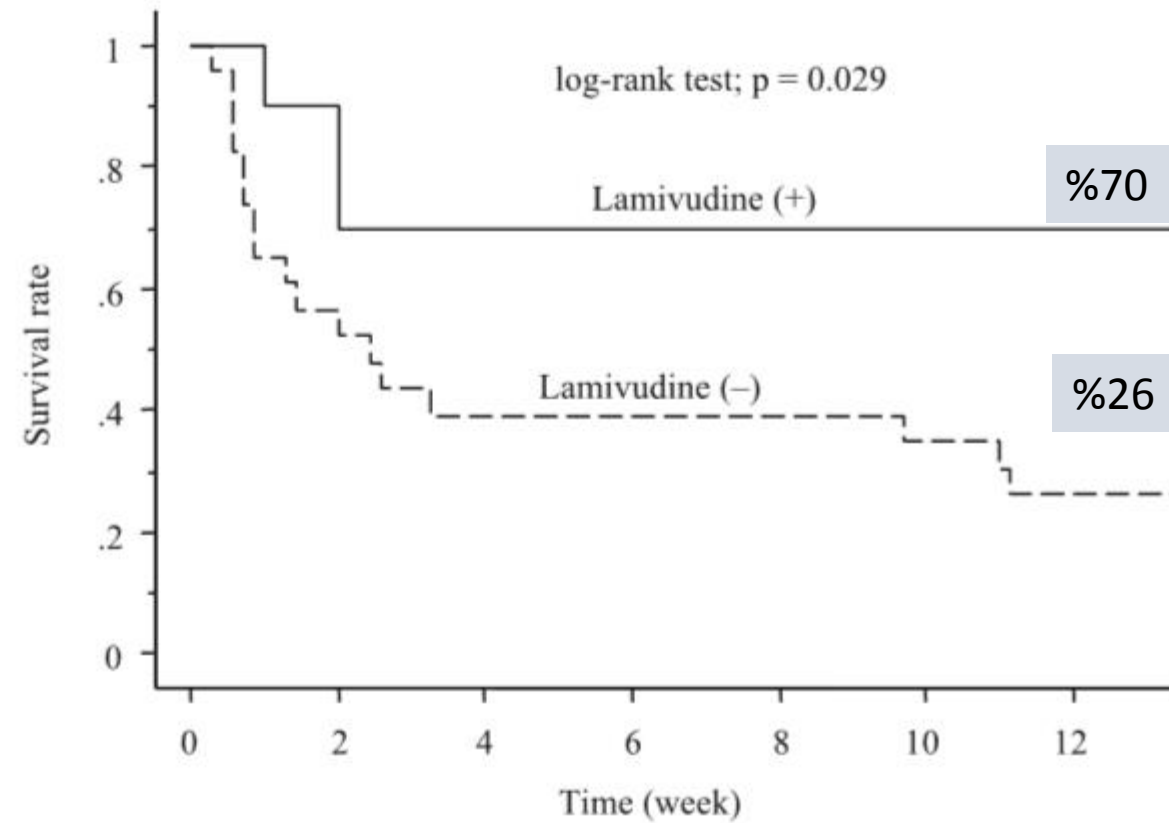
NE VERELİM??

- Lamivudin
- Entekavir
- Tenofovir
- *Tenofovir alafenamide fumarate (**TAF**)

Lamivudine Treatment Improves the Prognosis of Fulminant Hepatitis B

Yasuhiro Miyake, Yoshiaki Iwasaki, Akinobu Takaki, Shin-ichi Fujioka, Kouichi Takaguchi,
Hiroshi Ikeda, Haruhiko Kobashi, Kohsaku Sakaguchi and Yasushi Shiratori

- Retrospektif kohort (1990-2006)
- AVHB'ye bağlı fulminan hepatiti olan 33 hasta, 10 hasta LAM



Patients at risk, n

Lamivudine (+)	10	7	7	7	7	7	7
Lamivudine (-)	23	12	9	9	9	8	6

Figure 1. Cumulative survival curves for patients treated with lamivudine and those not.

Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience

H. L. Tillmann,^{1,2} J. Hadem,² L. Leifeld,³ K. Zachou,⁴ A. Canbay,⁵ C. Eisenbach,⁶ I. Graziadei,⁷ J. Encke,⁶ H. Schmidt,^{8,†} W. Vogel,⁷ A. Schneider,² U. Spengler,³ G. Gerken,⁵ G. N. Dalekos,⁴ H. Wedemeyer² and M. P. Manns² ¹Medical Clinic and Policlinic II, University Leipzig, Leipzig, Germany; ²Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; ³Medical Clinic and Policlinic I, Universität Bonn, Bonn, Germany; ⁴Academic Liver Unit, Medical School, University of Thessaly, Faculty of Health Sciences, Larissa, Greece; ⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁶Department of Internal Medicine IV, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ⁷Clinical Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Innsbruck, Innsbruck, Austria; and ⁸Medical Clinic, Gastroenterolog, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany

Received December 2004; accepted for publication April 2005

Hastalık süresi 4 haftadan kısa
Daha önceden karaciğer hastalığı olmayan
Ciddi karaciğer dışı ek morbiditesi olmayan
HBsAg pozitif, HDV(-)
INR>2
Ansefalopati*
*Sadece fulminan hepatiti olanlarda

Çalışmaya Ağır akut hepatiti veya
fulminan hepatiti olan 17 hasta
dahil edildi.
Tedavide 100 veya 150 mg
Lamivudin kullanıldı
Hastaların 10'u ağır hepatit, yedisi
fulminan hepatit

Sonuç;

- 14/17 (%82.4) hasta karaciğer transplantasyonuna gitmeden yaşadı
- Kontrol grubu olarak daha önce tedavi verilmeden takip edilen 20 hasta ile kıyaslandı
- Tarihi kontrol grubunda bu oran 4/20(%20) idi ($p < 0.0001$)
- Lamivudin tedavisi HBsAg negatif olana kadar verilmelidir önerisi var

A Randomized Controlled Trial of Lamivudine to Treat Acute Hepatitis B

M. Kumar, S. Satapathy, R. Monga, K. Das, S. Hissar, C. Pande, B. C. Sharma, and S. K. Sarin

- 2002-2005 yılları arası 138 AHB hastası takip ediyor.
- Bu hastalardan serum bilirubin düzeyi 5 mg/dl üzerinde olan 71 AVHB hastasına
- LAM 100 mg, 3 ay (n=31)
- Plasebo (n=40)

- Lamivudin tedavisi alan grubun %71'i, Plasebo tedavi alan grubun %62' 'Ağır Hepatit' bulgularına sahipti

En az iki kriterin varlığı "Ağır hepatit"

- 1- Hepatik ensefalopati,
- 2- Serum bilirubin ≥ 10 mg/dl,
- 3- INR $\geq 1,6$

SONUÇ;

Lamivudin kullanan grupta HBV DNA, Bilirubin ve ALT düzeyleri daha fazla düşüş göstermiş olsa da klinik ve biyokimyasal iyileşme yönünden bir fark saptanmamıştır

Her iki grupta da ölen hasta yok

The Study of Efficacy of Lamivudine in Patients with Severe Acute Hepatitis B

Jian-Wu Yu · Li-Jie Sun · Yong-Hua Zhao ·
Peng Kang · Shu-Chen Li

- Ağır akut hepatit B tablosu olan 80 hasta
- LAM 100 mg, HBsAg kaybına dek (n=40)
- Plasebo (n=40)

Dahil etme kriterleri

- - Serum bilirubin >10 mg/l ve INR $>1,4$,
- - HBsAg (+), AntiHBcIgM (+), AntiHBc (-)
- - HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ kopya/ml,
- - ALT $>5 \times \text{ULN}$

Jian-Wu Yu, et al. Dig Dis Sci. 2010

- LAM grubunda ortalama HBV DNA düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ($p<0,05$)
- LAM grubunda ortalama bilirubin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ($p<0,01$)
- LAM grubunda ortalama INR düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ($p<0,05$)
- LAM grubunda ortalama ALT düzeyleri ile kontrol grubu arasında fark yok ($p>0,05$)
- **Mortalite: LAM grubunda 3/40 (%7,5)**
Kontrol grubunda 10/40 (%25) $p=0,034$

Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial

J. Wiegand,¹ H. Wedemeyer,² A. Franke,³ S. Rößler,⁴ S. Zeuzem,⁵ G. Teuber,⁶ M. Wächter,⁷ U. Römmele,⁸ B. Ruf,⁹ U. Spengler,¹⁰ C. Trautwein,¹¹ C. T. Bock,¹² G. M. Fiedler,¹³ J. Thiery,¹³ M. P. Manns,² O. Brosteanu,³ H. L. Tillmann^{1,14} and for the German Hep-Net Acute Hepatitis B (GAHB) Study Group

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Germany; ²Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Germany;

³Universität Leipzig, Zentrum für Klinische Studien, Leipzig, Germany; ⁴Klinikum Chemnitz gGmbH, Klinik für Innere Medizin II, Chemnitz, Germany; ⁵Medizinische Klinik I, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Germany; ⁶Private Practice for Hepatology, Frankfurt am Main, Germany; ⁷Klinikum München-Schwabing, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München, Germany; ⁸Medizinische Klinik I, Klinikum Kirchheim-Nürtingen, Kirchheim-Nürtingen, Germany;

⁹Klinik für Infektiologie, Tropenmedizin und Nephrologie, Städtisches Klinikum St. Georg Leipzig, Leipzig, Germany; ¹⁰Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; ¹¹Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Germany; ¹²Robert-Koch-Institut, Fachgebiet Virale Gastroenteritis- und Hepatitisserreger und Enteroviren, Berlin, Germany; ¹³Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Medizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany; and ¹⁴Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Received August 2013; accepted for publication October 2013

Ağır non-fulminan akut hepatit B

- 1- HBsAg (+), antiHBcIgM (+),
- 2- Serum bilirubin >5 mg/dl,
- 3- ALT >10xULN
- 4- INR normalden > %50

- Ağır non-fulminan akut hepatit B 35 hasta
- LAM 100 mg (n=18)
- Plasebo (n=17)

Wiegand J. J Viral Hep 2014

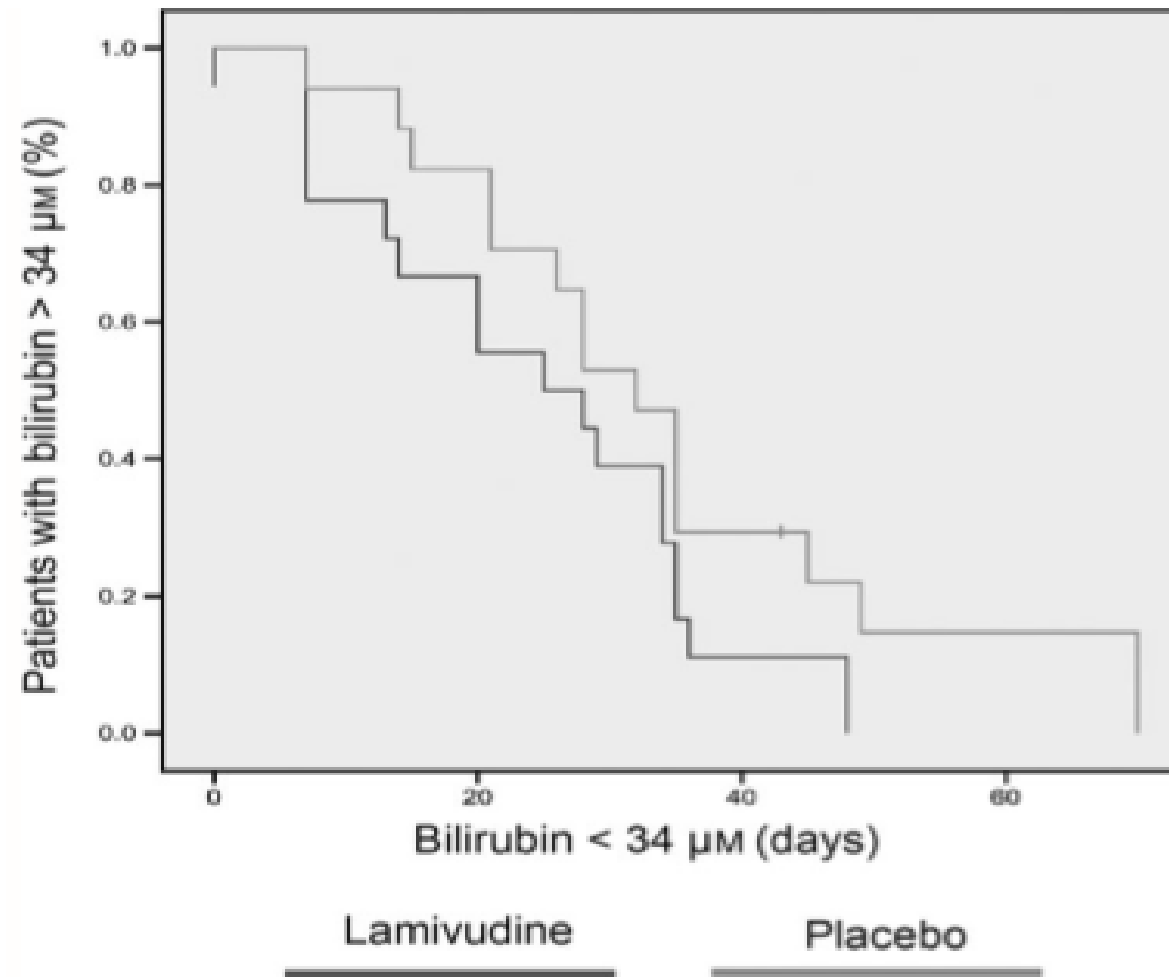


Fig. 2 Analysis of the primary study end point. Bilirubin levels decrease earlier during lamivudine therapy compared with placebo.

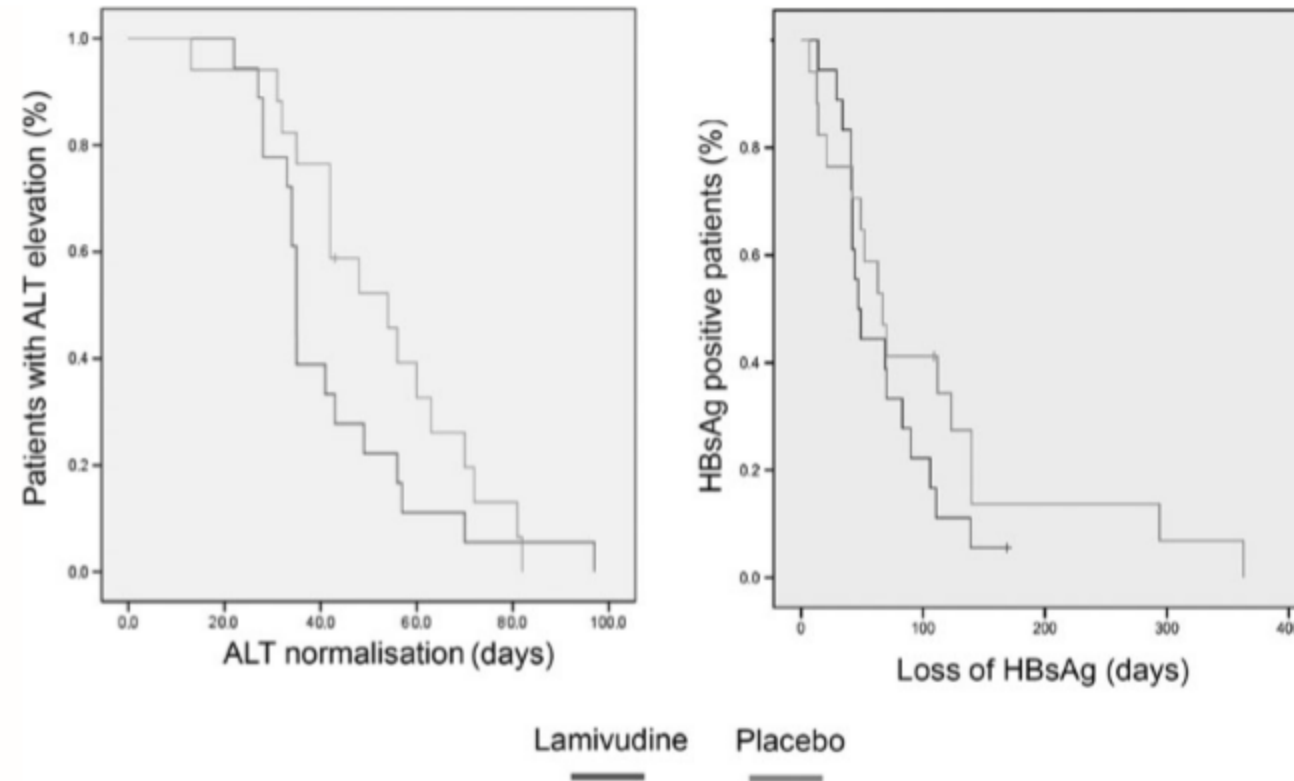


Fig. 3 Analysis of secondary study end points. ALT normalization and loss of HBsAg occur earlier during lamivudine therapy compared with placebo.

Plasebo ve tedavi grubundaki hastalardan hiçbirinde karaciğer yetmezliği görülmedi

Çalışmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiş olsa da bilirubin ve ALT düzeylerinde hızlı düzelme ve HBsAg kaybı, ağır AVHB olgularının LAM tedavisi ile daha hızlı iyileştiklerini göstermiştir

Wiegand J. J Viral Hep 2014

Table 2. Survival of fulminant or severe/acute hepatitis with or without lamivudine therapy

Transplant-free survival with lamivudine	Transplant-free survival without lamivudine
29/37 (78.3%) ³⁸	4/20 (20% historical control, $P < 0.001$) ³⁸
7/10 (70.0%) ⁴¹	6/23 (26.1% historical control, $P < 0.001$) ⁴¹
3/3 (100%) ⁴²	1/3 (33.3%) ³⁸
5/6 (83.3%) ⁴³	0/10 (0%) [HCV-coinfected] ⁵⁵
13*/15 (86.6%) ³⁹	0/5 (0%) [Dialysis population] ⁵⁶
16*/(94.1%) ⁴⁴	0/1 (0%) ⁵⁷
5/5 (100%) ⁴⁵	0/5 (0%) ⁵⁸
9/10 (90%) ⁴⁶	1/1 (100%) ⁵⁹
16/17 (94.1%) ⁴⁷	7/9 (77.7%) ⁶⁰
3 cases 3/3 (100%) ^{48–50}	23/40 (57.5%) ⁶¹
**14/38 (37%) ⁵¹	**6/39 (15.3%, $P = 0.03$) ⁵¹
37/40 (92.5%) ⁵²	30/40 (75%, $P = 0.03$) ⁵²
	1/5 (20%) ⁶²
Total: 143/183 (78.2%)	Total: 75/164 (45.7%)

Tillmann et al.
Liver International
(2012)

- Ağır akut hepatit B, altı olgu, ETV
- Klinik bulgulara hızlı düzelme
- Mortalite yok

Digestion 2009;80:235–240
(DOI:10.1159/000236009)

Hepatitis B-Associated Acute Liver Failure: Immediate Treatment with Entecavir Inhibits Hepatitis B Virus Replication and Potentially Its Sequelae

Jochum C.^a · Gieseler R.K.^{a, d} · Gawlista I.^a · Fiedler A.^b · Manka P.^a · Saner F.H.^c · Roggendorf M.^b · Gerken G.^a · Canbay A.^a

^aDivision of Gastroenterology and Hepatology, ^bInstitute of Virology, and ^cDepartment of General and Transplantation Surgery, University Hospital Essen, Essen, ^dDivision of Research and Development, Rodos BioTarget, Hannover, Germany

Tenofovir disoproxil fumarate in severe acute hepatitis B

H Neumann ¹, P Malfertheiner ¹, A Csepregi ¹

Ağır akut hepatit B, beş olgu, TDF

Bir olgu :ciddi koagülopati, INR 4,2

iki olgu : ağır kolestatik seyir, Bil >40 mg/dl,

iki olgu : Uzamış seyir ağır hepatit B

Ağır AHB hastalarında TDF etkin ve güvenli bulunmuş.

Tüm Hastalarda HBsAg negatifleşmiş.

Akut karaciğer yetmezliği gelişme riski yüksek olan ağır seyirli akut HBV enfeksiyonu olan hastalarda lamivudin veya diğer nükleozit veya nükleotid analoglarından birini kullanmak akılcı görülmektedir

Shiffman ML.Clin Liver Dis 2010

SONUÇ OLARAK;

- NEDEN: Akut ve subakut karaciğer yetmezliğinin engellemek için
- NE ZAMAN: Akut karaciğer yetmezliği gelişme riski yüksek olan ağır seyirli akut HBV enfeksiyonunda
- NE VERELİM:Lamivudin, Tenofovir, Entekavir, TAF*???
- NE KADAR SÜRE VERELİM: Antiviral tedavinin anti-HBs serokonversiyonu sonrası en az 3 ay sürdürülmesi önerilir (C2).*
- HBsAg kaybı olmayan durumlarda antiviral tedavinin anti-HBe serokonversiyonu sonrası en az 12 ay sürdürülmesi önerilir (C2).*

*EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2012



AKUT HEPATİT C'DE ANTİVİRAL TEDAVİ

- Neden tedavi verelim?
- Ne zaman verelim?
- Ne verelim, ne kadar süre verelim?

NEDEN?

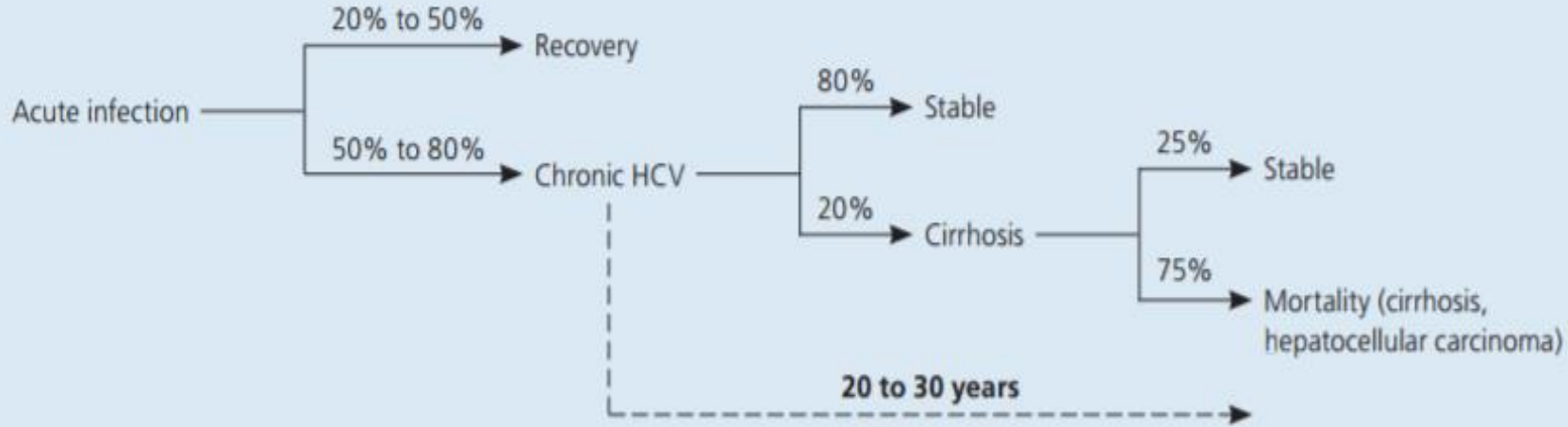


Figure 1. Natural history of hepatitis C virus (HCV) infection.

Reprinted with permission from Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. Trends Microbiol. 2004;12(2):97.

Ciddi karaciğer komplikasyonlarını
Hepatit C ye bağlı ekstrahepatik hastalıkları
Esansiyel mikst kriyoglobulinemi,
Kriyoglobulinemik vaskülit,
Non Hodgkin Lenfoma
Monoklonal gammopatiler vb
Diğer kişilere HCV bulaşmasını önlemektir

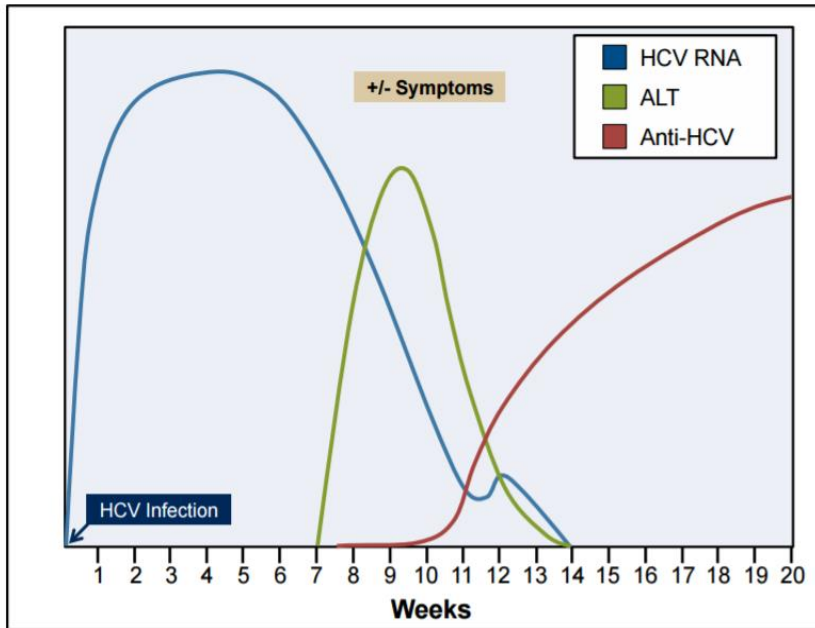
Spontan HCV Klirensinin Öngörücüleri;

HCV RNA pik düzeyinin düşük olması
Virüs titresinde erken dönemde hızlı düşüş
Yüksek ALT
Sarılığın Mevcudiyeti
Kadın Cinsiyet
Genç Yaş
Siyah olmayan ırk
Hepatit B ile koinfeksiyon
IL28B CC homozigot genotipi

NE ZAMAN???

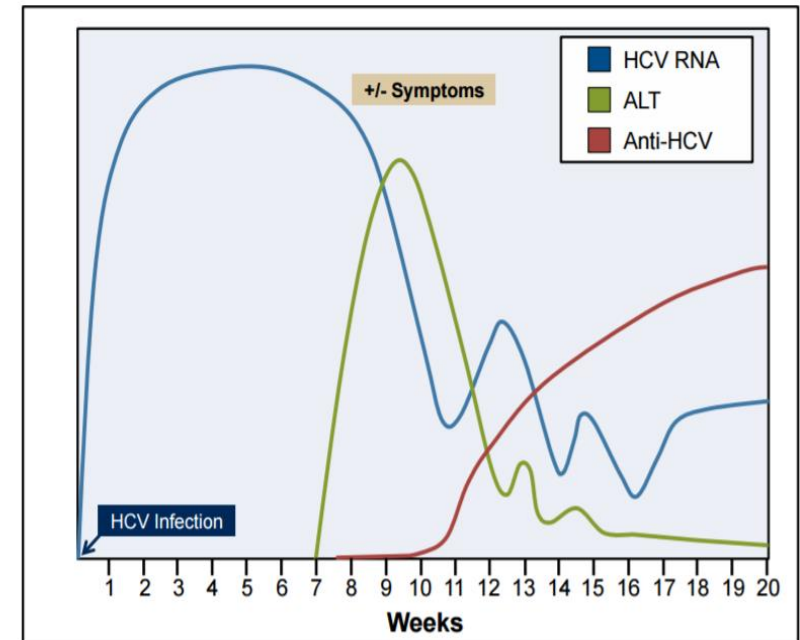
Spontan serokonversiyon tamamlandığı zaman

Spontaneous Clearance of HCV after Acute Infection



Source: www.hepwebstudy.org

HCV Persistence after Acute Infection



Source: www.hepwebstudy.org

Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis

K. E. Corey,^{1,3} J. Mendez-Navarro,^{1,4} E. C. Gorospe,¹ H. Zheng^{2,3} and R. T. Chung^{1,3} ¹*Gastrointestinal Unit and* ²*MGH Biostatistics Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA;* ³*Harvard Medical School, Boston, MA, USA;* and ⁴*National Medical Center 'Hospital Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS, Mexico City, DF, Mexico*

Received March 2009; accepted for publication May 2009

Table 1 Studies included in meta-analysis

Study number	Author	Source	Country of origin	Study type	Treatment
1	Hwang <i>et al.</i> [9]	Journal of Hepatology 1994	China	RCT	Yes
2	Kamal <i>et al.</i> [4]	Gastroenterology 2006	Egypt, USA, Germany	Randomized trial*	Yes
3	Kamal <i>et al.</i> [22]	Hepatology 2004	Egypt, Germany	Randomized trial*	Yes
4	Kamal <i>et al.</i> [15]	Hepatology 2006	Egypt, USA, Germany	Randomized trial*	Yes
5	Nomura <i>et al.</i> [23]	Hepatology 2004	Japan	Randomized trial*	Yes
6	Broers <i>et al.</i> [24]	Journal of Hepatology 2005	Switzerland	Prospective cohort**	Yes
7	Calleri <i>et al.</i> [25]	Journal of Viral Hepatitis 2007	Italy	Prospective cohort**	Yes
8	De Rosa <i>et al.</i> [13]	Journal of Antimicrobials & Chemotherapeutics 2006	Italy	Prospective cohort**	Yes
9	De Rosa <i>et al.</i> [13]	Clinical Infectious Disease 2007	Italy	Prospective cohort**	Yes
10	Delwaide <i>et al.</i> [18]	Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2004	Belgium	Prospective cohort**	Yes
11	Gerlach <i>et al.</i> [19]	Gastroenterology 2003	Germany	Prospective cohort**	Yes
12	Hofer <i>et al.</i> [14]	Hepatology 2003	Austria	Prospective cohort**	Yes
13	Jaeckel <i>et al.</i> [8]	New England Journal of Medicine 2001	Germany	Prospective cohort**	Yes
14	Santantonio <i>et al.</i> [20]	Journal of Hepatology 2005	Italy	Prospective cohort**	Yes
15	Wiegand <i>et al.</i> [26]	Hepatology 2006	Germany	Prospective cohort**	Yes
16	Guobuzaite <i>et al.</i> [27]	Medicina 2008	Lithuania	Prospective cohort**	No
17	Hwang <i>et al.</i> [10]	Journal of Medical Virology 2001	China	Prospective cohort**	No
18	Larghi <i>et al.</i> [6]	Hepatology 2002	Italy, USA	Prospective, observational cohort***	No
19	Pekova <i>et al.</i> [7]	Journal of Hospital Infection 2007	Bulgaria	Prospective, observational cohort***	No
20	Santantonio <i>et al.</i> [21]	Digestive and Liver Diseases 2003	Italy, USA	Prospective cohort**	Yes
21	Spada <i>et al.</i> [10]	Gut 2004	Italy	Prospective, observational cohort***	No
22	Wang <i>et al.</i> [28]	Journal of Infectious Diseases 2007	USA	Prospective, observational cohort***	No

Table 3 Treatment characteristics of studies included in meta-analysis

Study number	Mean treatment duration (weeks)	Treatment regimen	Mean time from diagnosis to treatment	Mean time from exposure to treatment
1	12	IFN α -2b 3M TIW	8.8 $\pm$ 1.0 weeks	16 weeks
2	12	PEGIFN α -2b 1.5 μ g/kg Q week	8 or 12 or 20 weeks	67 days, 95 days or 151 days
3	24	PEGIFN α 2a 180 mcg Q week or PEG-IFN α 2a 180 mcg Q week +RBV 800 mg qd	12 weeks	19.8 weeks
4	8, 12, or 24	PEGIFN α -2b 1.5 μ g/kg Q week	8 or 12 or 24 weeks	NA
5	4 or 24	IFN α 6M qd or IFN α 6M TIW	8 or 52 weeks	15.6 $\pm$ 2.7 weeks
6	24	PEGIFN α -2b 1.5 μ g/kg Q week	9.7 weeks	NA
7	12	PEGIFN α -2b 1.5 μ g/kg Q week	15 days (1–90)*	NA
8	12	PEGIFN α -2b 1.0–1.6 μ g/kg Q week	31 days (0–116)*	NA
9	12	PEGIFN α -2b 1.0–1.6 μ g/kg Q week	13.5 days (0–166)*	NA
10	8	IFN 5 MU qd	55 $\pm$ 41 days	110 $\pm$ 44 days
11	38.5	IFN α 5 or 3 MU TIW, IFN + RBV 1000–1200 mg, PEG-FN α 2a 180 mcg, PEGIFN α + RBV 1000–1200 mg qd	6.1 months	NA
12	24	PEGIFN α -2b 1.5 μ g/kg Q week	6 weeks	NA
13	24	IFN 5 MU qd $\times$ 4 w + IFN 5 MU TIW $\times$ 20 w	89 days (30–112)	NA
14	24	PEGIFN α -2b 1.5 μ g/kg Q week	NA	NA
15	24	PEGIFN α -2b 1.5 μ g/kg Q week	27 days (5–131)*	76 days (14–150)*
20	52	IFN α 5 MU TIW $\times$ 6 Mo + IFN 3 MU TIW $\times$ 6 Mo or IFN α 5 MU TIW $\times$ 6 Mo + IFN 3 MU TIW $\times$ 6 Mo + RBV 1000–1200 mg qd	24 weeks	NA

NA = information not available, TIW = three times per week, IFN = interferon, PEG-IFN = peginterferon, RBV = ribavirin, qd = daily. *These studies reported time as a median value with a range.

Bu 22 çalışmanın;

16 sında akut hepatit C için tedavi verilmiş

5 çalışma randomize (kontrollü veya
kontROLSÜZ) çalışma

11 çalışma prospektif olarak yapılmış

6 çalışma gözlemsel çalışma, tedavi
uygulanmamış

- Toplam 1075 akut hepatit C hastasının
- %46,9 genotip 1
- %12,6 genotip 2
- %12 genotip 3
- %17,3 genotip 4
- %11.2 genotipi bilinmiyor

- Bu hastaların %44 ü tedavi almıyor.
- Bunlarda spontan klirens oranı %55 bulunuyor.
- Semptomların başlangıcı ile akut hepatit C tanısı konduktan sonra spontan klirens için geçen zaman ortalama 9.7 hafta olarak bulunuyor.
- Temas ile spontan klirens arasındaki ortalama süre ise 13 hafta olarak hesaplanıyor.

- Hastaların %56 sı tedavi alıyor.
 - %77 peginterferon monoterapisi
 - %16 interferon monoterapisi
 - %4 peginterferon + ribavirin
 - %3 interferon +ribavirin
- Ortalama tedavi süresi 19,7 hafta
- KVY oranı %78 bulunuyor
- Bu oran spontan klirens(%55.1) den anlamlı olarak fazla bulunuyor. $p<0.0001$).

Erken tedavi KVY artırıyor mu?

- Hastaları 3 gruba ayırıyorlar
 - 1.grup:12.haftadan önce tedavi başlanan 417 hasta KVY %82.5
 - 2.grup:12-24 hafta arası tedavi başlanan 110 hasta KVY % 66.9
 - 3.grup:24. haftadan sonra 46 hasta KVY % 62.5

Gruplar arasında SVR alınan hastaların kullandıkları tedavi süreleri arasında istatistiksel fark yok. 3.grupta yanıt alınamayan hastalarda tedavi süreleri uzatılmasına rağmen KVY belirgin artmamış.

- Spontan serokonversiyon %55.1
- Spontan serokonversiyon için 12 hafta beklemek gerekli

- 12. haftadan önce başlanan tedavide SVR oranları yüksektir
- 12.haftadan sonra başlanan tedavilerde ise SVR oranları kronik enfeksiyon sonrası elde edilen SVR oranlarına yaklaşmaktadır.

CLINICAL–LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Acute Hepatitis C: High Rate of Both Spontaneous and Treatment-Induced Viral Clearance

J. TILMAN GERLACH,^{*,†} HELMUT M. DIEPOLDER,^{*,†} REINHART ZACHOVAL,^{*}
NORBERT H. GRUENER,^{*,†} MARIA–CHRISTINA JUNG,^{*,†} AXEL ULSENHEIMER,[†]
WINFRIED W. SCHRAUT,[†] C. ALBRECHT SCHIRREN,^{*,†} M. WAECHTLER,[§] M. BACKMUND,[§]
and GERD R. PAPE^{*,†}

^{*}Medical Department II, Klinikum Großhadern; [†]Institute for Immunology; and [§]Medical Department IV, General Hospital München Schwabing, Munich, Germany

- 60 akut hepatit C (HCV RNA pozitif, ALT > 10 UNL)
- 51 hasta semptomatik, 9 hasta asemptomatik
- 6 hastaya hemen tedavi başlanıyor
- 46 semptomatik hastanın 24'ünde(%52) ilk 12 haftada spontan serokonversiyon görülüyor
- 9 asemptomatik hastanın hiçbirinde spontan serokonversiyon görülüyor.
- Tedavide standart interferon ve pegile interferonlar kullanılıyor
- Tedavi alan hastalarda %80'in üzerinde KVV elde ediliyor

Gerlach et al. GASTROENTEROLOGY, 2003

Bu çalışmanın sonucu;

- Spontan serokonverisyonun çoğunun 12 hafta içinde ortaya çıktığını, 17 haftadan sonra ise hiçbir hastada spontan serokonverisyon görülmediğinden **semptomatik hastalarda 12 hafta bekleyin**
- **Asemptomatik hastaları hemen tedavi edin**
- **Spontan serokonversiyon görülen hastaların bazıları bir süre sonra nüks edebileceğinden HCV RNA takibi yapın**
- Kalıcı viremisi ve nükseden viremisi olan hastaları tedavi edin

Gerlach et al. GASTROENTEROLOGY, 2003

The effects of female sex, viral genotype and *IL28B* genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection

Jason Grebely¹, Kimberly Page², Rachel Sacks-Davis^{3,4}, Maarten Schim van der Loeff^{5,6}, Thomas M. Rice², Julie Bruneau⁷, Meghan D. Morris², Behzad Hajarizadeh¹, Janaki Amin¹, Andrea L. Cox⁸, Arthur Y. Kim⁹, Barbara H. McGovern^{10,11}, Janke Schinkel¹², Jacob George¹³, Naglaa H. Shoukry⁷, Georg M. Lauer⁹, Lisa Maher¹, Andrew R. Lloyd¹⁴, Margaret Hellard^{3,4}, Gregory J. Dore¹, and Maria Prins^{5,6} on behalf of the InCStudy Group³

632 hastanın (Çoğu damar içi ilaç kullanan) 173 ünde (%25)spontan serokonversiyon görmüşler.

Spontan serokonversiyon için Median süreyi 16,5 hafta olarak hesaplamışlar

%34	3.ayda
%67	6.ayda
%83	12.ayda
%92	18.ay
%97	24.ayda

- NE VERELİM?
- NE KADAR SÜRE VERELİM

Acute Hepatitis C: A 24-Week Course of Pegylated Interferon Alpha-2b Versus a 12-Week Course of Pegylated Interferon Alpha-2b Alone or With Ribavirin

Teresa Santantonio,¹ Massimo Fasano,¹ Evangelista Sagnelli,² Paolo Tundo,³ Sergio Babudieri,⁴ Paolo Fabris,⁵
Mario Toti,⁶ Giovanni Di Perri,⁷ Nicoletta Marino,⁸ Eligio Pizzigallo,⁹ Gioacchino Angarano,¹⁰
and the Acute Hepatitis C Study Group

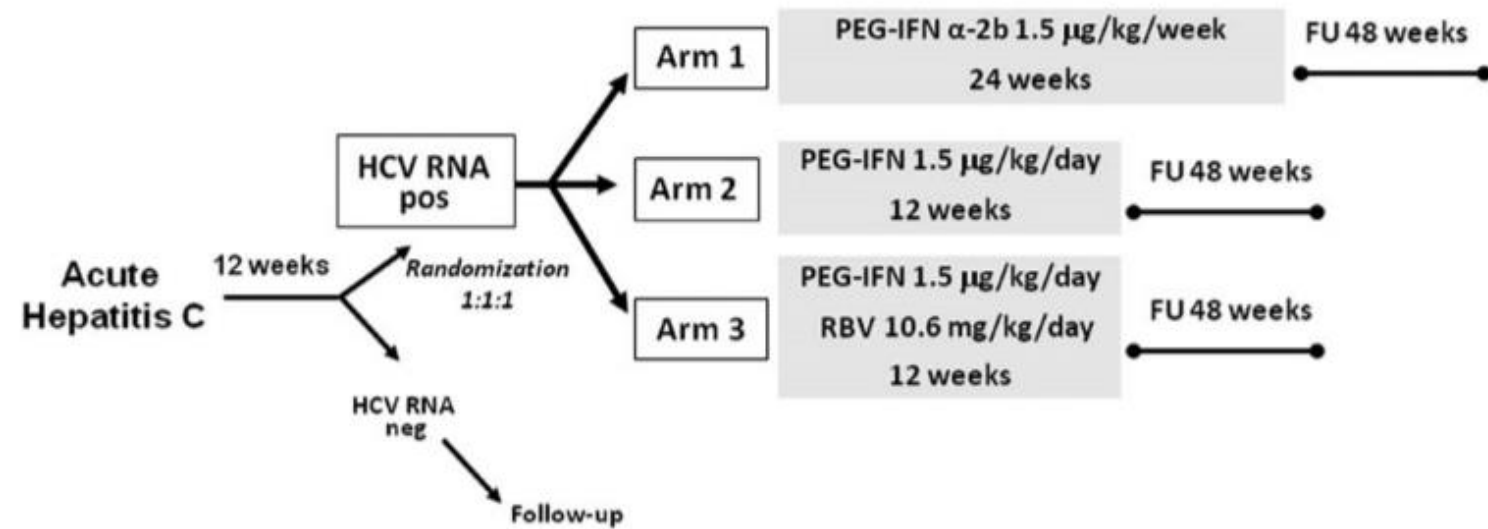


Fig. 1. Study design.

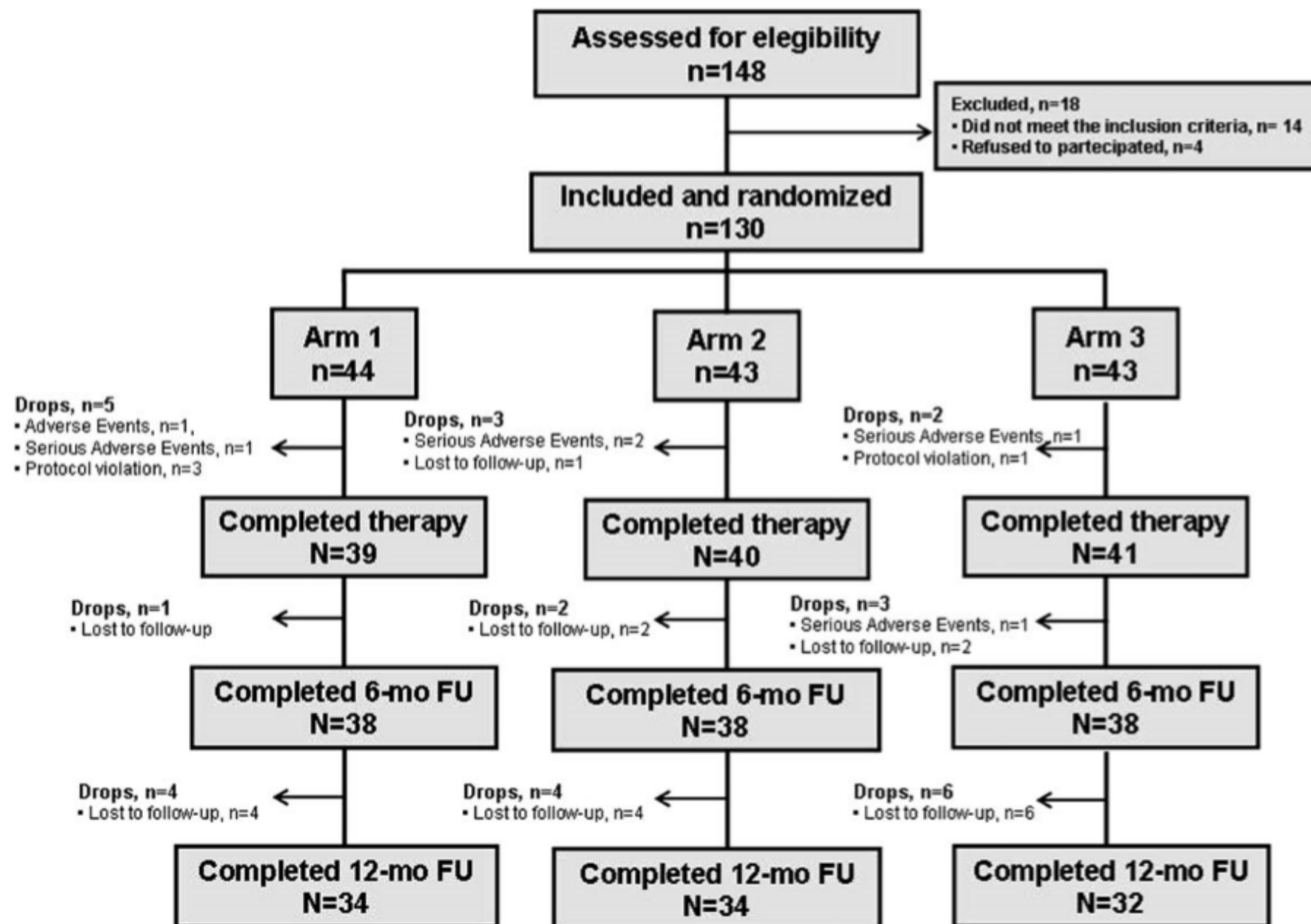


Table 1. Baseline Characteristics of 130 Patients With AHC Stratified According to Treatment Arm

Parameter	Arm 1 (24 Weeks of Peg-IFN) n = 44	Arm 2 (12 Weeks of Peg-IFN) n = 43	Arm 3 (12 Weeks Peg-IFN+RBV) n = 43	P Value*
Male sex, n (%)	29 (65.9)	27 (62.8)	37 (86.0)	0.034
Age, years, median $\pm$ SD	31 (13.86)	34 (13.95)	37 (12.48)	0.667
HCV genotype, n (%)				
1a	11 (25.0)	7 (16.3)	6 (14)	0.638 [†]
1b	8 (18.2)	8 (18.6)	12 (27.9)	
1c	0	0	1 (2.3)	
2a/2c	9 (20.5)	15 (34.9)	11 (25.6)	
3	10 (22.7)	12 (27.9)	10 (23.3)	
4	3 (6.8)	0	1 (2.3)	
Not available	3 (6.8)	1 (2.3)	2 (4.6)	
ALT (<40 IU/mL) median, range	94 (23-1,007)	182 (27-1,001)	182 (18-1,078)	0.591
HCV RNA IU/mL, median, range	172,500 (23-7,250,000)	39,350 (18-37,000,000)	233,769 (50-9,478,100)	0.555
Jaundice, n (%)	5 (11.4)	4 (9.3)	4 (9.3)	0.934
No symptoms, n (%)	26 (59)	24 (56)	25 (58)	0.950
Anti-HCV seroconversion, n (%)	26 (59.1)	26 (60.5)	32 (74.4)	0.257
Risk factors, no. (%)				
- IV drug abuse	16 (36.4)	12 (28.0)	11 (25.6)	0.555
- Sexual exposure	5 (11.4)	4 (9.3)	2 (4.7)	
- Medical procedures	8 (18.2)	13 (30.2)	15 (34.9)	
- Accidental exposure	3 (6.8)	3 (7.0)	5 (11.6)	
- Other	3 (6.8)	1 (2.3)	0	
- Unknown	9 (20.4)	10 (23.2)	10 (23.2)	

*Chi-squared test for categorical data and Kruskal-Wallis' test for continuous data. [†]Genotype 1 versus not-1.

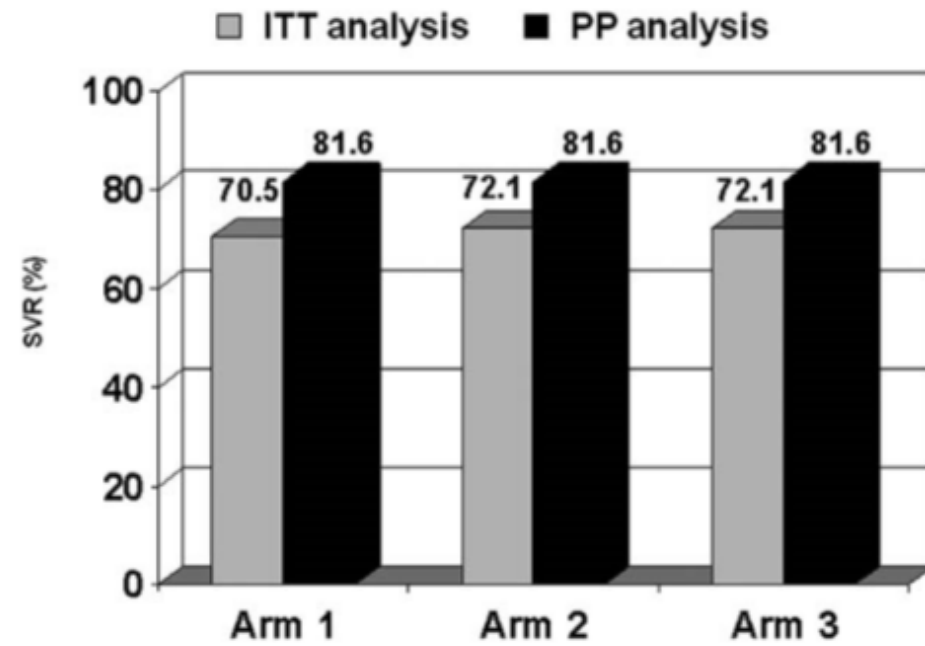


Fig. 3. Virological response rates (HCV RNA <15 IU/mL) after 24 weeks of posttreatment follow-up in patients treated for 24 (arm 1) or 12 (arm 2) weeks with Peg-IFN alpha-2b and for 12 weeks (arm 3) with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin (ITT analysis [gray column] and PP analysis [black column]).

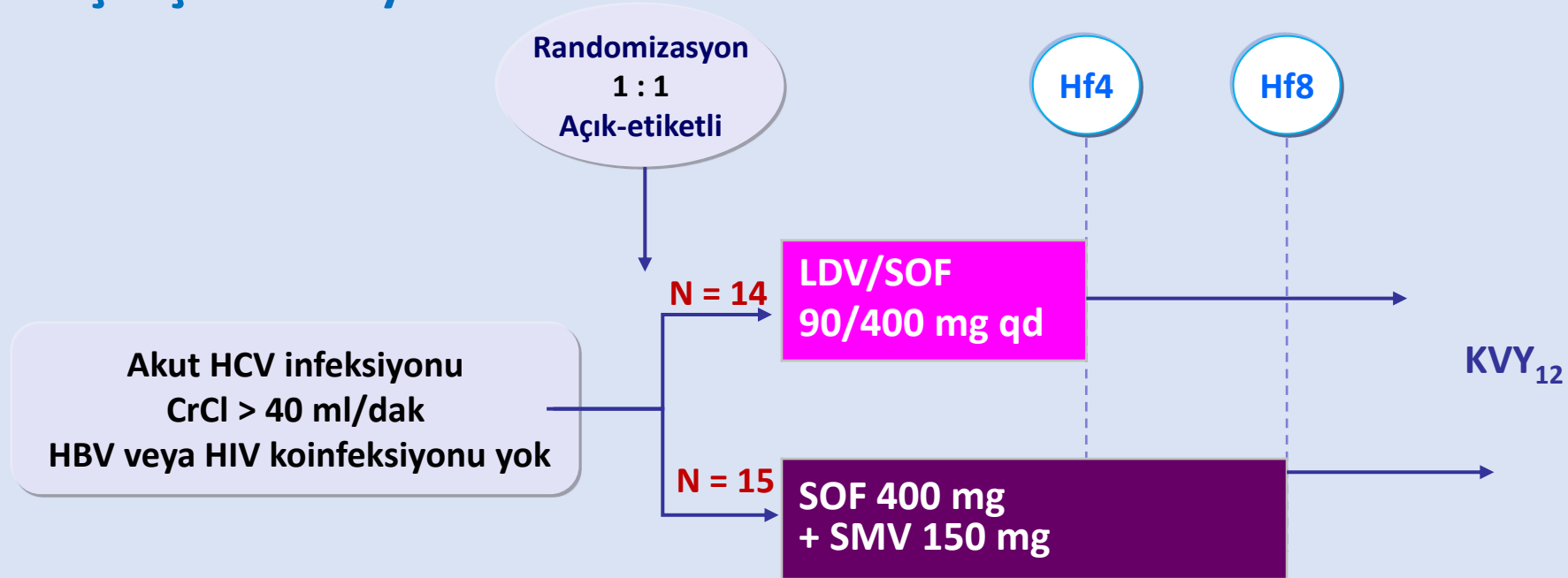
Sonuç;

- Bu çalışma Pegileinterferon alfa 2b'nin akut hepatit C tedavisinde yüksek KVY oluşturduğunu
- **Tedaviye Ribavirin ilavesinin KVY üzerine etkisinin olmadığı**
- 3 aylık tedavinin 6 aylık tedavi kadar etkin olduğu gösterilmiş

DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER

C-SLAM Çalışması: Akut Hepatit C de LDV/SOF vs SOF + SMV

■ Çalışma Dizaynı



■ Objektif

- KVY₁₂ (Saptanamayan HCV RNA)

C-SLAM study: LDV/SOF vs SOF + SMV in acute hepatitis C

- SONUÇ;
- Her iki kolda per protokol ile %100, ITT analizi ile %93 KVV elde edilmiş
- Minimal Yan etki görülmüş
- Hasta sayısı yüksek çalışmalara ihtiyaç var

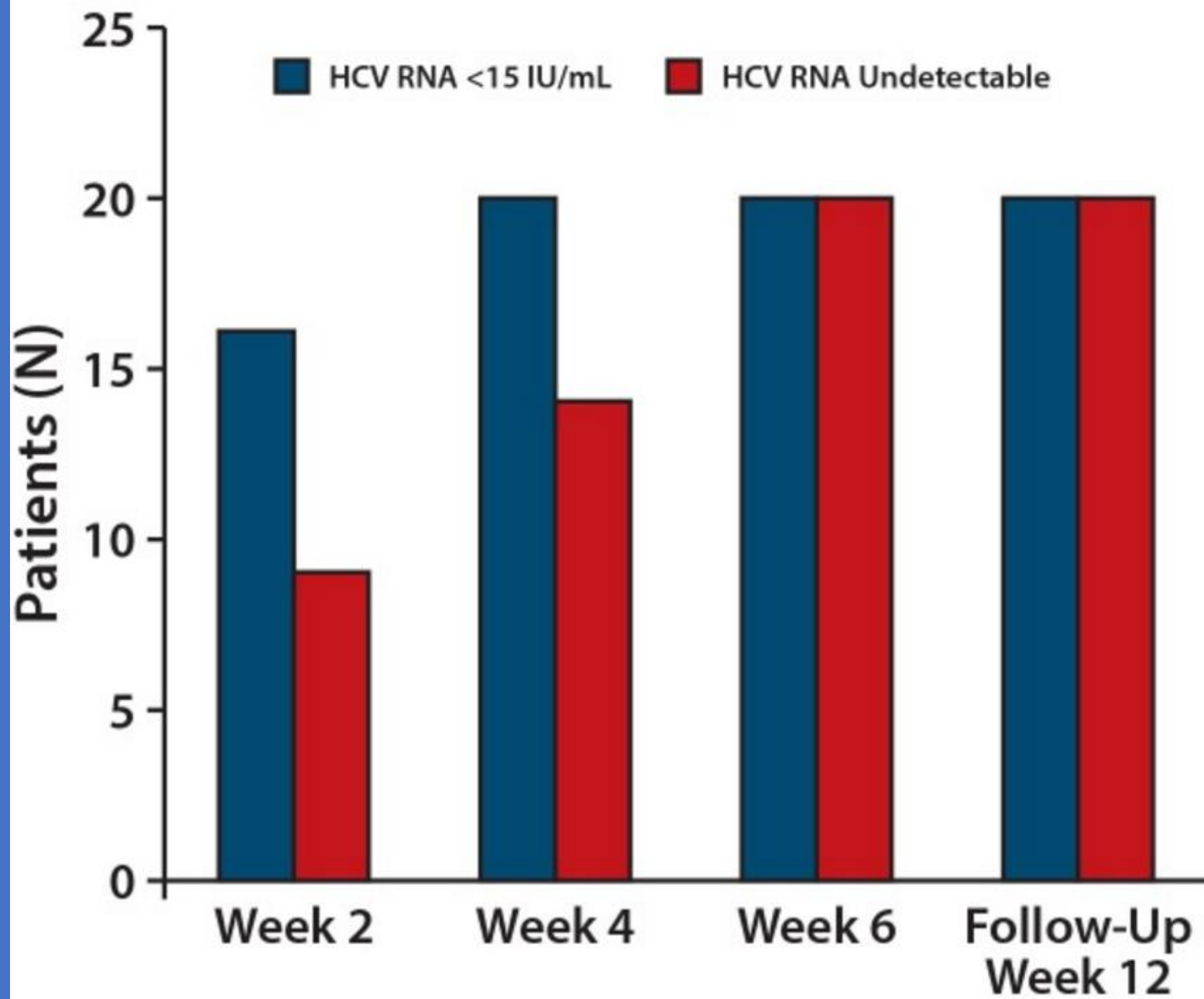
HepNet Akut HCV IV Çalışması: LDV/SOF 6 hafta

Akut GT 1 HCV Monoinfeksiyon

- Tek-kol, prospektif plot çalışma
- N = 20 hasta GT 1 HCV infeksiyonu (GT1a: 55%), 6 hafta SOF/LDV aldı
- SVR12: 100%
 - 9/20 (45%) hasta tedavinin tedavinin 2.haftasında HCV RNA tespit edilebilir düzeyin altında
 - Yüksek viral yük, uzun virolojik yanıt süresiyle ilişkili

- 1 ciddi yan etki var, tedavide kullanılan ilaçlarla ilişkili değil.

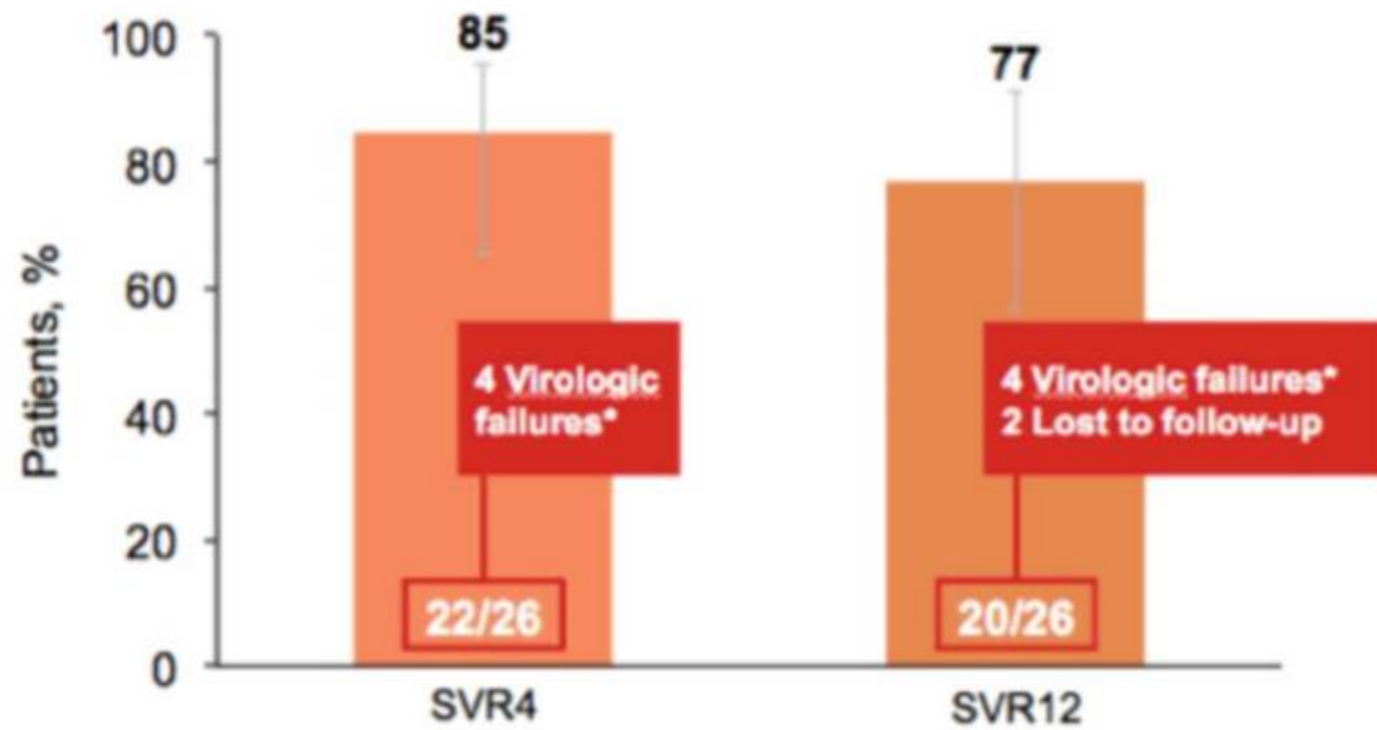
Yan etki	LDV/SOF (N = 20)
Gastrointestinal	4 (20)
Yorgunluk	3 (15)
Saç Dökülmesi	3 (15)
Baş ağrısı	2 (10)
Cild reaksiyonu	2 (10)
Karın ağrısı	2 (10)
Psikiyatrik bozukluk	2 (10)



Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients with Acute HCV Infection

Genotype 1 or 4
Germany & UK
25/26 onART
Mean CD4 = 675





*3 patients relapsed, 1 was reinfected (GT 1a at baseline, 4d in post-treatment).

Exact binomial 95% confidence intervals

EASL 2016 önerileri

Akut Hepatit C'li hastalar;

- Genotip 1,4,5,6'lı hastalar SOF/LED
- Tüm Genotipler Sofosbuvir/Velpatasvir
- Tüm genotipler Sofosbuvir/Daclatasvir

8 hafta süreyle (B1)

HIV Koinfeksiyonu varsa veya başlangıç HCV RNA > 1 milyon IU/ml ise
12 hafta süreyle verilmelidir (B2)

AASLD Önerileri

Eğer hekim ve hasta tedavinin gecikmesinde bir sakınca görmüyorsa, spontan klirensi gözlemek için 6 ay süreyle beklemelidir

6 aydan sonra tedavi başlanacak ise, kronik hepatit C de önerilen tedaviler kullanılmalıdır(IIa-C)

Eğer akut fazda tedavi planlanıyorsa, tedaviye başlamadan önce spontan serokonversiyonu gözlemek için en azından 12-16 hafta boyunca HCV RNA takibi yapılmalıdır (IIa-C) .

Önerilen tedavi kronik hepatit C de önerilen ilaçlarla aynı olmalıdır (IIa-C).

Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update

Bilgehan Aygen¹, Neşe Demirtürk², Nesrin Türker³, Ali Asan⁴, Haluk Eraksoy⁵, Yunus Gürbüz⁶, Dilara İnan⁷, Derya Keten⁸, Safiye Koçulu⁹, Serkan Öncü¹⁰, Deniz Özkaya¹¹, Neşe Saltoğlu¹², Murat Sayan¹³, Kaya Süer¹⁴, Alper Şener¹⁵, Süda Tekin¹⁶, Nazan Tuna¹⁷, Saadet Yazıcı¹⁸

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁷Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Ankara, Türkiye

⁹İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹⁰Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

¹¹Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

¹²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹³Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

¹⁴Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

¹⁵Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

¹⁶Koç Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹⁷Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

¹⁸İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

VHÇG REHBER ÖNERİLERİ

- AHC infeksiyonu tanısı olan hastalar tedavi için 12 hafta bekletilebilir.
- AHC tedavisinde DEA ilaçlar kullanılabilir.
 - HCV genotip 1, 4, 5 ve 6 infeksiyonlarının tedavisinde SOF/LDV tedavisi 8 hafta süreyle kullanılabilir.
 - Tüm genotiplerde SOF/VEL ya da SOF + DCV tedavileri 8 hafta süre ile verilebilir.
- AHC ve HIV koinfeksiyonu ve/veya HCV RNA seviyesi > 1 milyon İÜ/ml olan hastalarda DEA ilaçlar ile tedavi süresi 12 haftaya uzatılabilir.
- DEA'ler ülkemizde halen sağlık uygulama tebliğinde geri ödeme kapsamına alınmamış olduklarından dolayı, IFN kullanımı için kontrendikasyon olmadığı sürece AHC tedavisinde PegIFN kullanılabilir.
 - HIV ile koinfekte hastalara PegIFN+RBV kombinasyon tedavisi 24 hafta süreyle uygulanmalıdır.
 - Tedaviye verilen virolojik yanıt, tedavinin kesilmesinden sonraki 12 ve 24 hafta sonra viral yükün kontrol edilmesi ile değerlendirilir.

PP0940

Incidence trends of acute viral hepatitis in adults: a multi-centre study from Turkey

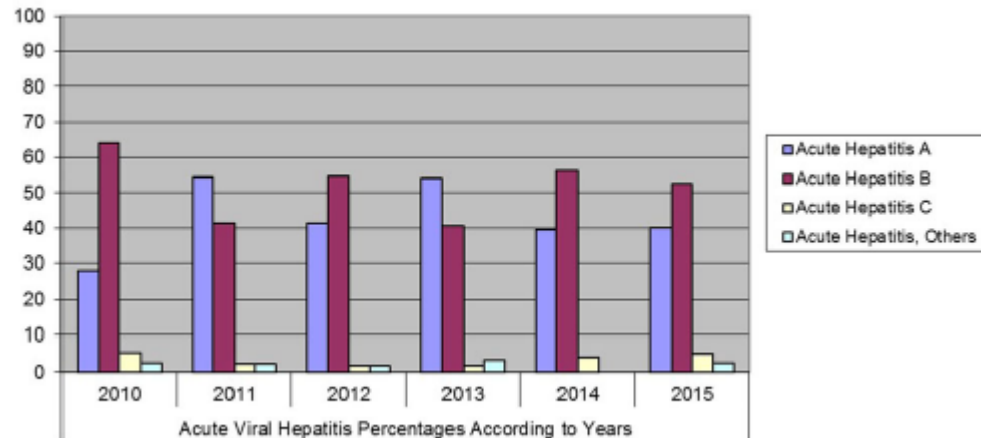
Necla Tulek¹, Fatma Sebnem Erdinc¹, Yunus Gurbuz², Sila Akhan³, Meliha Cagla Sonmezer¹, Deniz Ozkaya⁴, Kaya Suer⁵, Nese Demirturk⁶, Fatma Korkmaz⁷, Aynur Aynioglu⁸, Esra Kaya Kilic¹, Cigdem ataman Hatipoglu¹, Derya Keten⁹, Fatma Yilmaz Karadag¹⁰, Nazlim Aktug Demir¹¹, Pinar Korkmaz¹², Bilgehan Aygen¹³, Gule Cinar Aydin¹⁴, Zeynep Ture¹³, Mehmet Ucar¹⁵, Study Group Viral Hepatitis Study Group¹⁶

Toplam 435 akut hepatitli hasta

157 hepatit A, 259 hepatit B, 11 hepatit C, 8 Non A Non B

Fulminan seyir; Hepatit B % 6, Hepatit A %1.5

Kronikleşme; Hepatit B %9, Hepatit C %64





T
e
ş
e
k
k
ü
r
l
e
r

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ