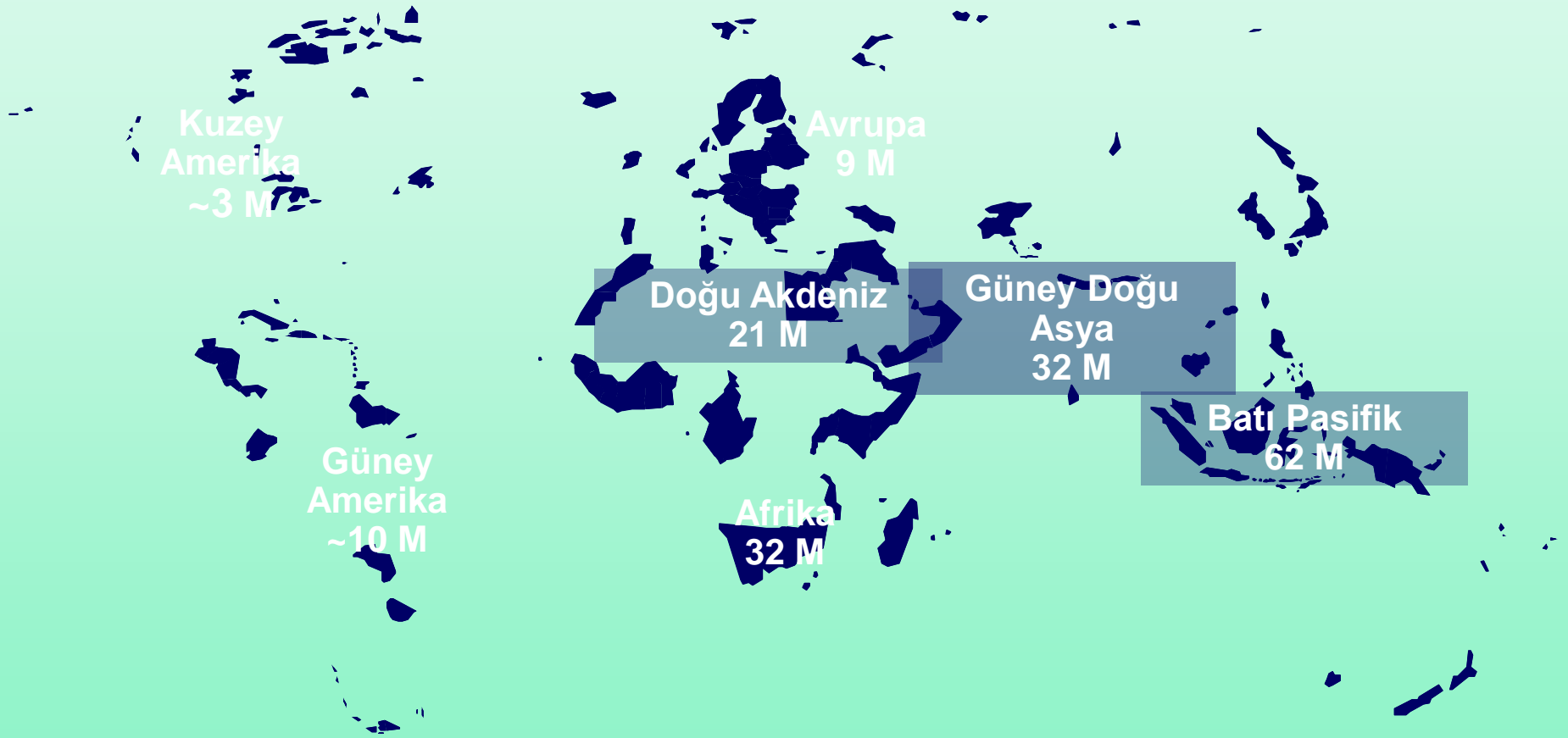


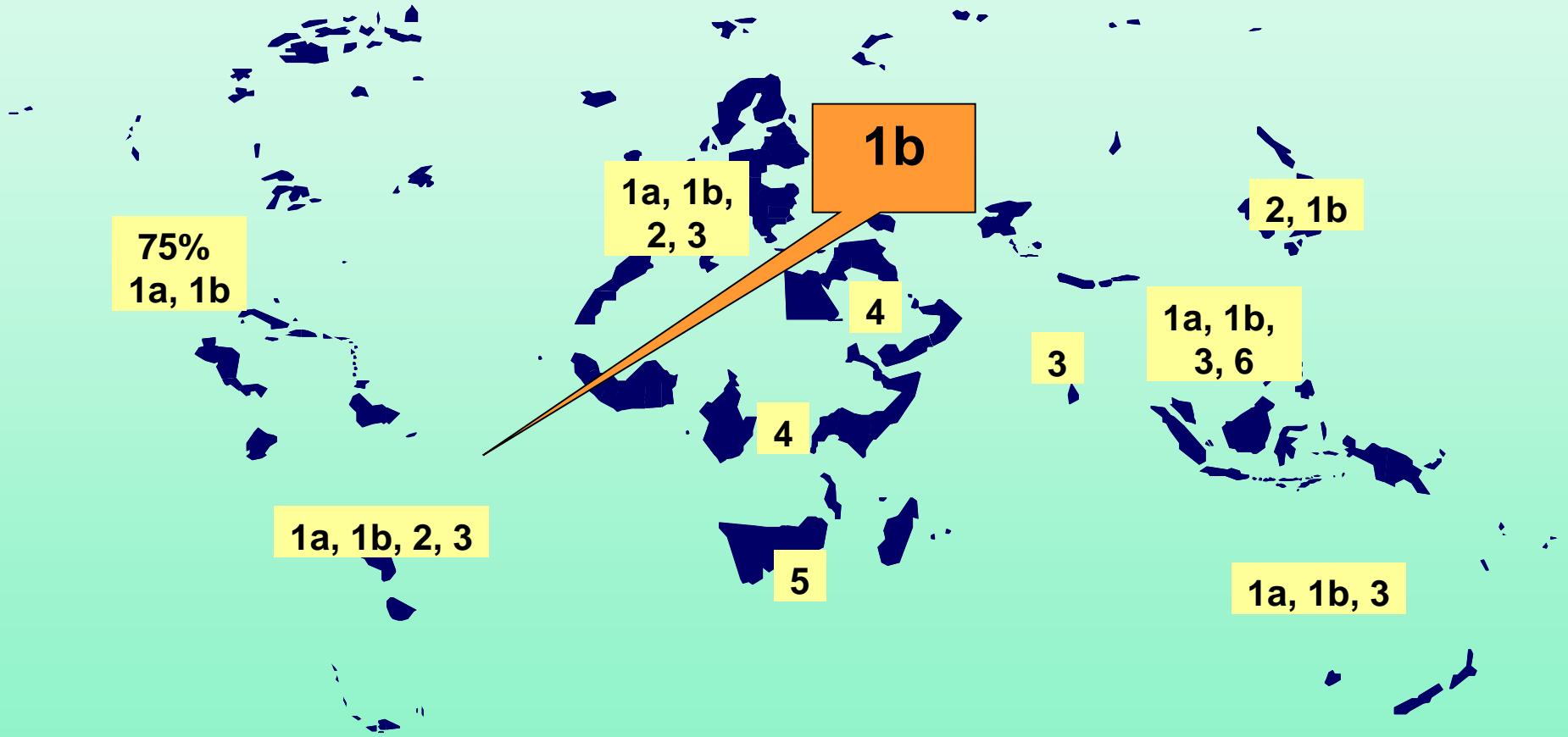
Kronik Hepatitis C infeksiyonu – 130 - 170 milyon insan



1. WHO. Wkly Epidemiol Rec 1999; 74: 421

2. NIH. Hepatology 2002; 36: S3

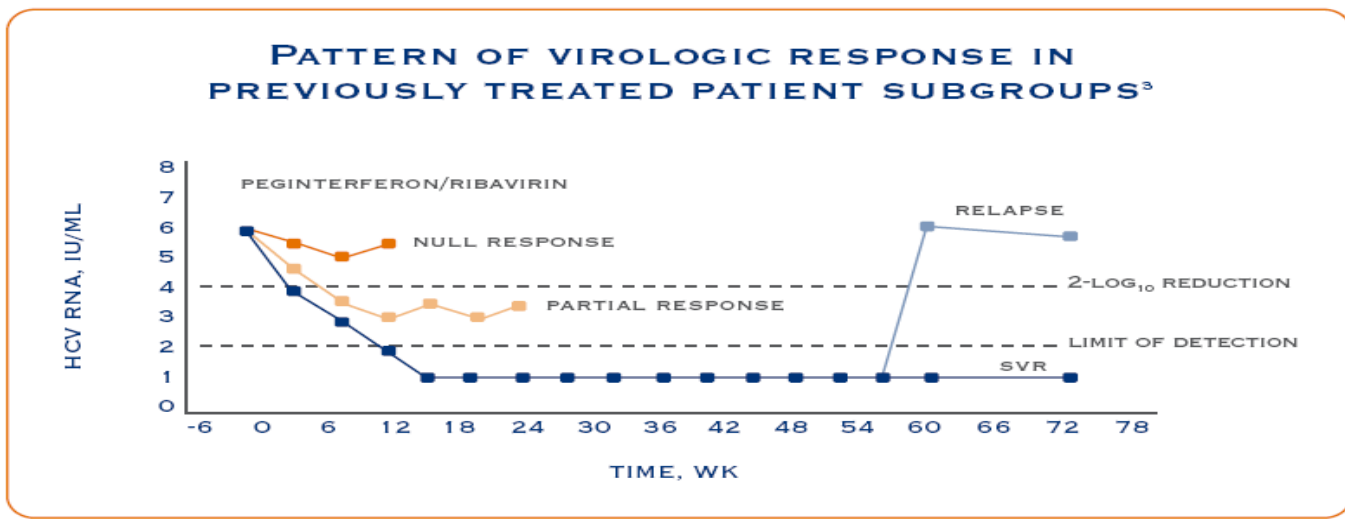
Genotip coğrafi bölgeye göre değişir



1. Hoofnagle J. Hepatology 2002; 36: S21
2. Zein N. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 223
3. Alter M, et al. N Engl J Med 1999; 341: 556
4. Çelik İ, Akbulut A. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar 2007

Tedavi sonuçları

- Amongst patients who failed prior HCV treatment, there are 3 distinct subgroups characterised by pattern of response—null responders, partial responders, and relapsers³



More than 50% of all genotype 1 patients fail initial therapy—

1/3

of whom are null responders or



2-log_{10} reduction in HCV RNA at Week 1 and ribavirin therapy³⁻⁶

Kronik hepatit C'nin: 2001'den beri standart tedavisi

Peginterferon alfa + ribavirin:

HCV genotype 1/4: 48 hafta

HCV genotype 2/3: 24 hafta

peginterferon alfa/ribavirin tedavisi ile yanıt belirleyicileri

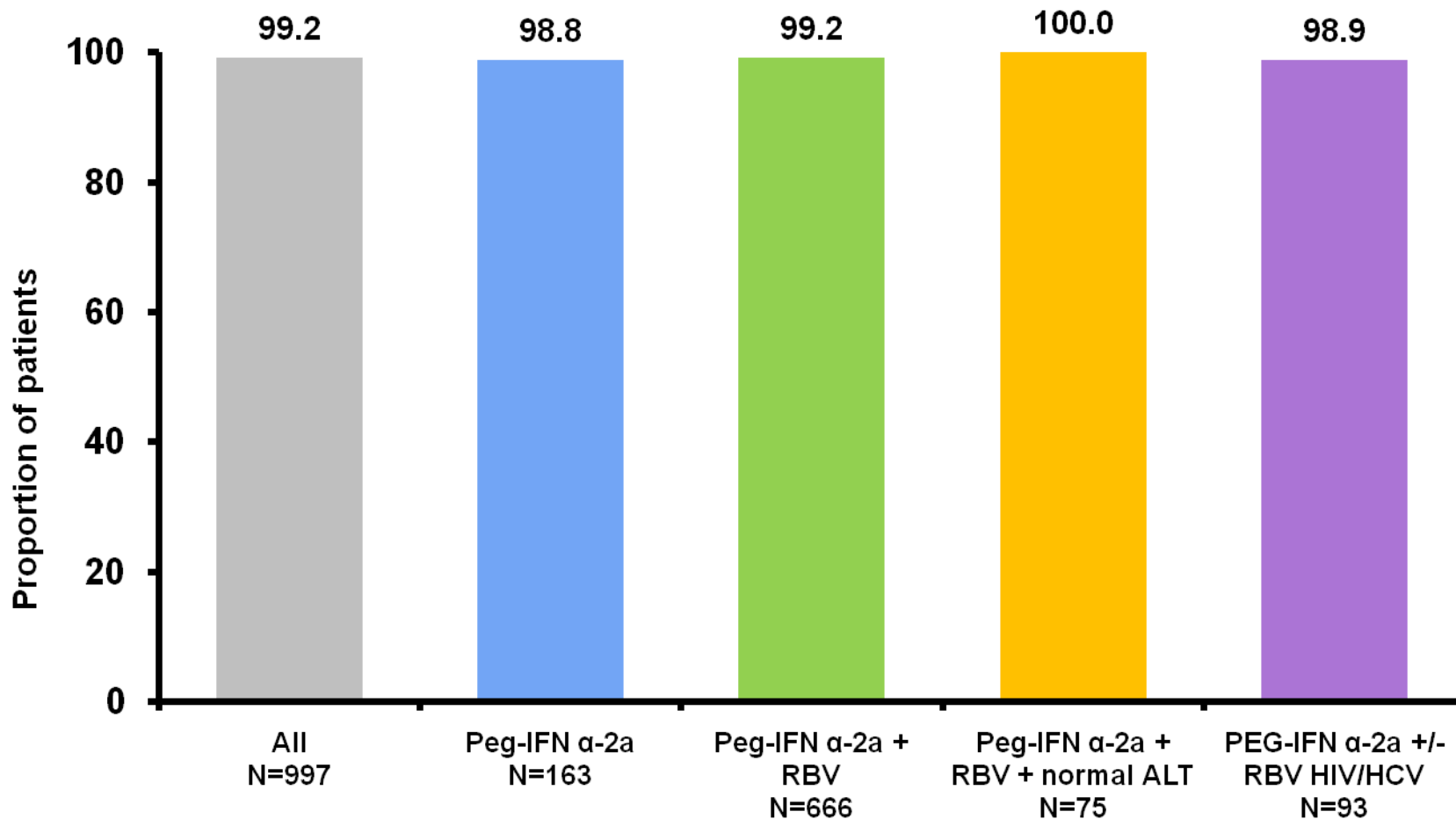
| Tedavi öncesi | Tedavi esnasında |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">■ ırk■ siroz■ Genotip■ HCV RNA seviyesi■ <i>IL28B</i> polimorfizmi■ Kahve kullanımı■ Başlangıç LDL seviyesi■ Statin kullanımı■ Diabet■ Vitamin D seviyesi | <ul style="list-style-type: none">■ HVY■ eHVY |

Kalıcı Viral Yanıt (KVY) = HCV eradikasyonu

- İNTERFERON+RİBAVİRİN tedavisini tamamlayan ve KVY gözlenen hastaların **>99%**'unda 5 yıl sonra HCV RNA negatifliği korunmuştur.

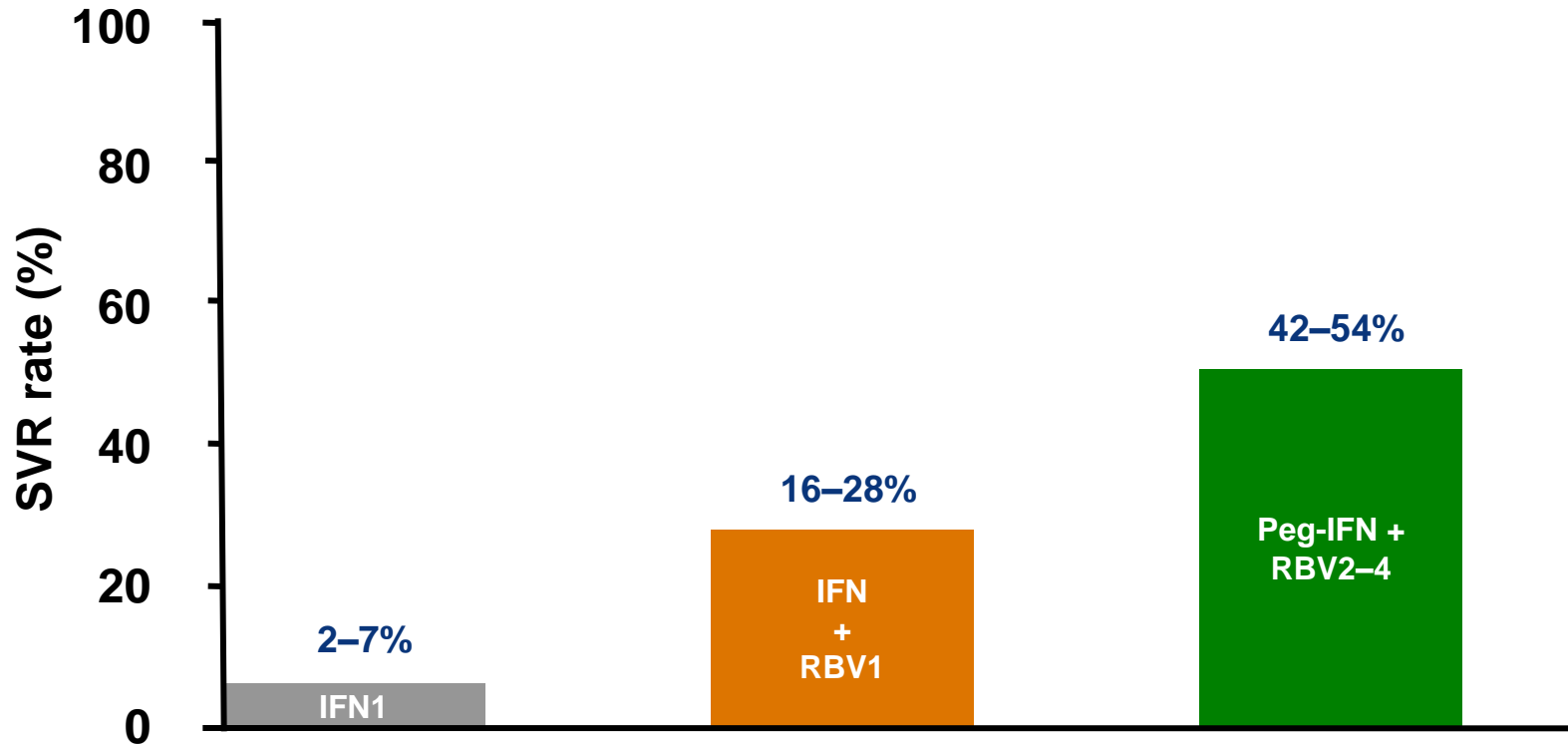
PEGİNTERFERON +RİBAVİRİN tedavisi sonrası KVY sağlanan hastalar (n=997) uzun dönem takip çalışmasına alınmıştır. HCV-RNA tedavi sonundan itibaren 5 yıl süre ile yıllık takip edilmiştir.

Peginterferon bazlı tedavi ile KVY elde edilen hastaların çoğu tedaviden 4 yıl sonra HCV-RNA negatif kaldı.



IFN: interferon; RBV: ribavirin
Peg-IFN: peginterferon
ALT: alanine aminotransferase
HIV: human immunodeficiency virus

genotype 1 HCV'de KVY : Neredeyiz?



HCV tedavisinin amacı

- KÜR =KVY: tedavi bitimi ve tedavinin bitiminden 6 ay sonra duyarlı bir test ile serumda HCV RNA'nın negatif olması olarak tanımlanır.
- Olumlu etkisi
 - Mortalite üzerine
 - Karaciğere bağlı komplikasyonları önleme
 - Karaciğer necroinflamasyonu ve fibroz aktivitesinde azalma
 - Yaşam kalitesi üzerine olan etki

RBV tedavisinin en yaygın görülen yan etkileri

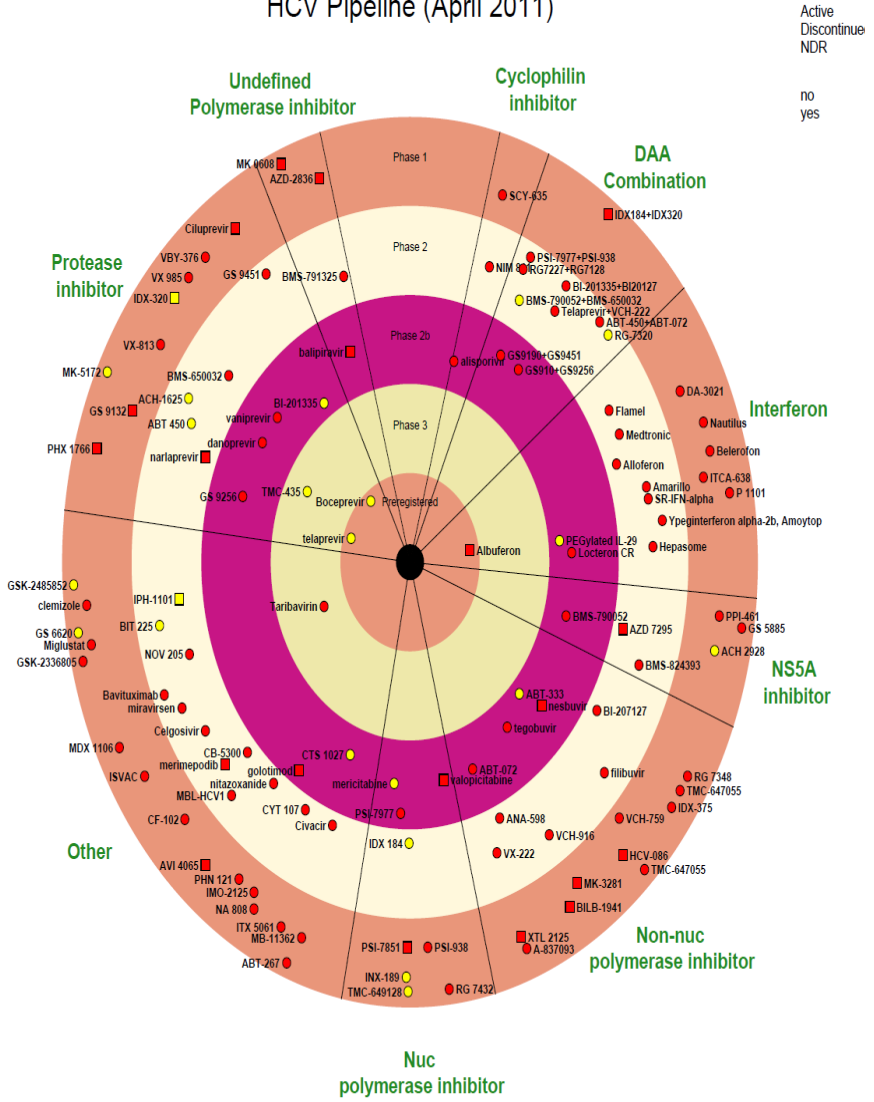
- Hemolitik anemi
Teratojenite
- Öksürük ve dispne
- Döküntü ve kaşıntı
- uykusuzluk
- iştahsızlık

peg-IFN alfa tedvisine bağlı olarak en sık gelişen yan etkiler.

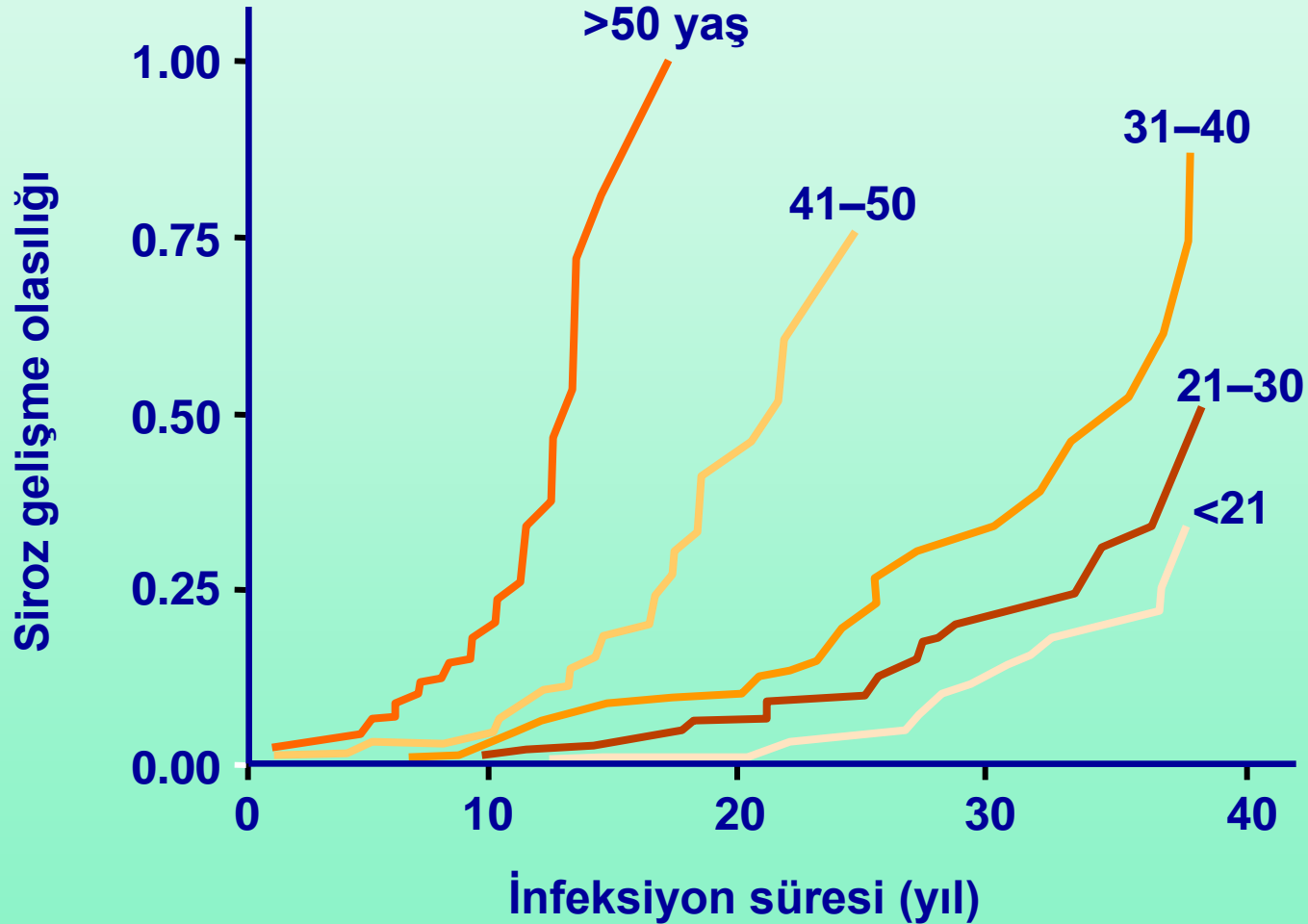
- Grip benzeri semptomlar
 - Baş ağrısı
 - Yorgunluk, halsizlik
 - Miyalji, artralji kas ve iskelet sistemine ait ağrı
 - ateş, üşüme, titreme
- bulantı, kusma, diare, abdominal ağrı
- iştahsızlık
- Dispne, öksürük
- Ağız kuruluğu
- Depresyon, anksiyete, duygusal deđişiklik, irritabilite,
- Uykusuzluk,baş dönmesi, konsantrasyon bozukluđu
- Dermatit, kaşıntı, döküntü, kuru cilt
- Saç dökülmesi
- Viral enfeksiyon, faranjit
- Anemi, nötropeni
- İnjesiyon yerinde ağrı ve/veya inflamasyon ağrı

Hepatitis C tedavisinde etkili yeni alternatif formüller. (April 2011)

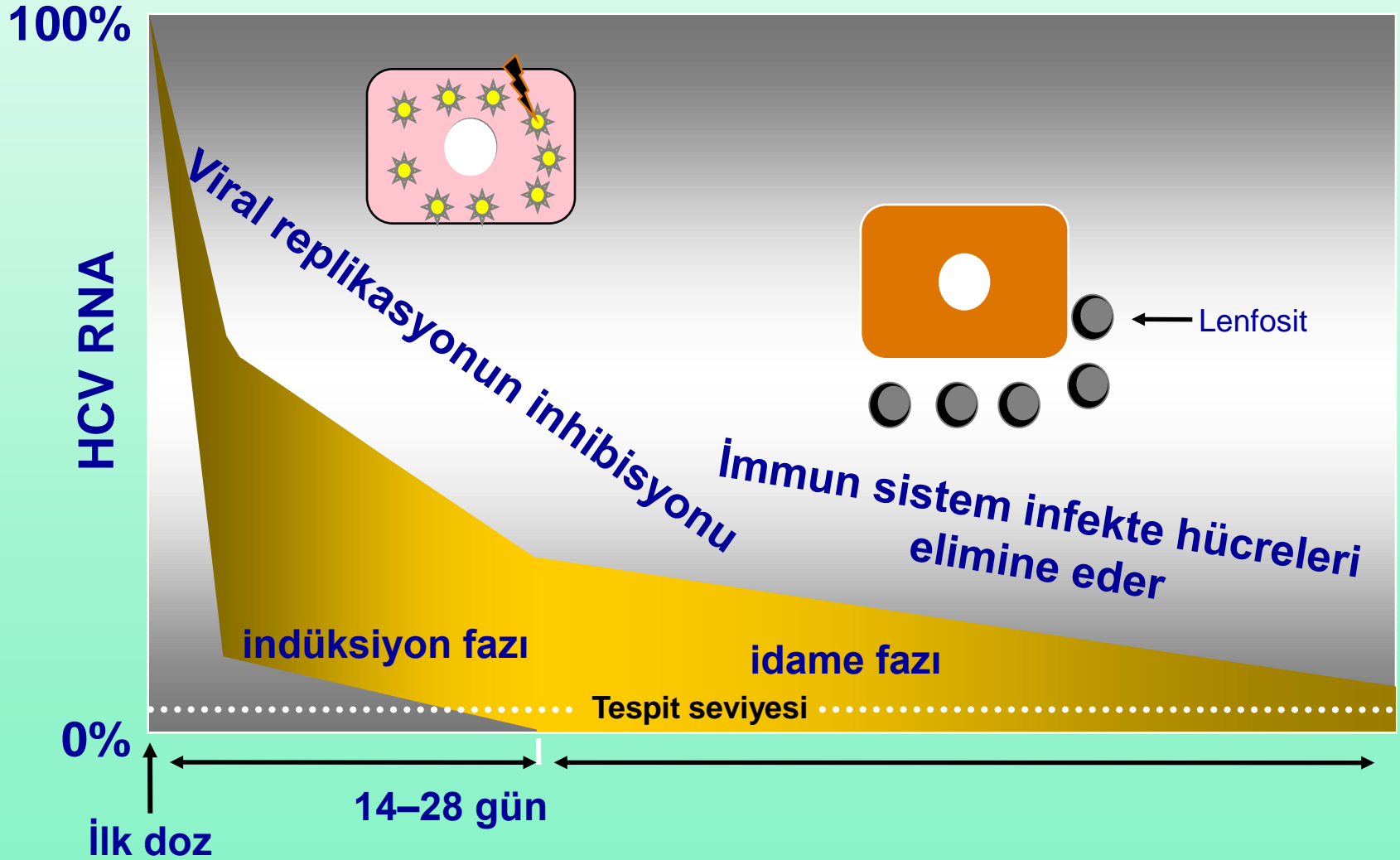
HCV Pipeline (April 2011)



Siroz gelişme olasılığı yaşla birlikte artar



İNTERFERON- Antiviral ve immunmodulatör etki



UZUN ETKİLİ TEDAVİ SONUÇLARI

- Dünya çapında 170 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir.
- HCV enfeksiyonununun hem karaciğer hem de karaciğer dışı belirtileri olabilir. Karaciğer ile ilgili belirtileri arasında k.c fibrozu, siroz, karaciğer kanseri ve karaciğer yetmezliği vardır.
- Kronik HCV için standart tedavi kombine PEG-İNF- α ve ribavirin tedavisidir.

- KHC enfeksiyonu bulunan birçok hasta enfeksiyonu olduğundan habersizdir ve rastlantı sonucu tanınırlar. 20-30 yıl önce enfekte olmuş olan kişiler bu gün için ileri k.c hastalıklarına sahip olup tıbbi bakıma ihtiyaç göstermektedir.
- KHC en yaygın karaciğer transplantasyon nedenidir. Antiviral cevabın öngörücüleri konakçıyla, virüsle ve tedavi sırasındaki değişkenlerle ilişkilidir.

- İnterlökin 28b geninin kalıtsal polimorfizmi KVV oluşma olasılığını öngördürebilir. Bu bulgu, virüs enfeksiyonuyla mücadelede insan konakçının önemli rolünü vurgulamaktadır. Gerçekten İL 28b genotipi 1 KHC'li hastalarda KVV'a ulaşmada önemli bir öngörücüdür. Son çalışmalarda İNF'a cevap verenlerde 48 haftadan daha uzun süre ve vücut ağırlığına dayalı ribavirin etkinliği arttırdığı gösterilmiştir.

KVY elde edilenlerde HCV-RNA'nın negatifliği

| Author, year of publication (reference) | Patients no. Followup period years | Followup period years | Detectable HCV RNA no. (%) |
|---|------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Marcellin et al. | 80 | 4 | 3 (4) |
| Reichard et al. | 26 | 5.4 | 2 (8) |
| McHutchison et al. | 395; 151 | 5 | 10 (2,5%); 2 (1,3)1 |
| Veldt et al. | 286 | 4.9 | 12 (4) |

Peginterferon tedavisine yanıtı artıran faktörler.

Genotip 1 dışı (örneğin Genotip 2,3)

Düşük viral yük <2 milyon kopya/ml.

12.haftada viral yükte 2 log azalma.

Yaş <40 yaş.

Vücut ağırlığı > 85 Kg.

Siroz olmaması.

Minimal fibrozis (histolojik aktivite indeksi < 10).

Karaciğer biyopsisinde steatoz olmaması.

Tedaviye uyum.

Tedavi esnasında kahve tüketim.

Tedavinin Amacı 1

Antiviral tedavi bitiminde ve 6 ay sonra viral yükün tespit edilememesi şeklinde tanımlanan Kalıcı viral cevaba (KVY) ulaşmaktır. Bunun öngörücüleri:

1.dönüm noktası;tedaviye başladıktan 12 hafta sonra viral yükte en az 2 log düşüş olması EVY. Eğer hastalar bu dönüm noktasına ulaşamazlarsa, KVY gerçekleşmesi mümkün değil ve tedavi kesilmelidir. Son yıllarda tam tEVY ve kısmi kEVY tanımlandı.

Tedavinin Amacı 2

2.dönüm noktası,tedavinin 24. haftasındaki viral yük tespit edilemeyecek kadar düşükse tedavi sürdürülür.

3.Diğer dönüm noktası: tedaviye başlandıktan 4 hafta sonraki viral yük Hızlı Virolojik Yanıt (HVY). Bu sürede viral yük tespit edilemeyen hastaların KVV'a ulaşma olasılığı yükselmektedir.

Vücut ağırlığına dayalı ribavirin tedavisi

Çok merkezli bir çalışmada genotip 1 hastalarında vücut ağırlığına dayalı ribavirin dozu alan hastalar sabit doz alan hastalarla karşılaştırıldığında birinci grupta %44.2 yanıt elde edilirken 2.grupta bu oran %40.5 bulunmuş.

Genotip 2 ve 3'te vücut ağırlığına dayalı ribavirin dozu ve PegİNF dozu azaltılarak daha yüksek oranda KVY elde edilmiş ayrıca PegİNF dozu azaltılmadan sürenin kısalabileceğini gösteren çalışmalarda var.

Genotip 2 ve 3 için kısaltılmış tedavi

Hızlı cevap veren, vücut ağırlığına duyarlı ribavirin dozu, başlangıçta düşük VY ve asgari düzeyde fibrolu hastalarda tedavi süresi 12 hafta uygulandığında 24 haftada elde edilen oranlarda KVY elde ettiklerini göstermişler (%76 karşılık %77). Buna benzer diğer çalışmalarda 14 ve 16 haftalık tedavilerle aynı KVY elde edildiği gösterilmiş(tedavi öncesi düşük VY, siroz olmaması ve normal vücut ağırlığı) olması.

KHC için standart tedavi

| Genotip | Peginterferon dozu | Ribavirin dozu | Tedavi süresi hafta |
|---------|---|---|---------------------|
| 1,4 | peg-alfa-2a 180mg haftalık veya | 1000mg(v.ağırlığı <75 kg veya 1200mg(v.ağırlığı >75 kg) günlük | 48 |
| | peg-alfa-2b 1.5 mg/kg | 800mg(v.ağırlığı <65 1000mg v.ağ 65-85 1200>75-100 1400mg >105 | |
| 2,3 | peg-alfa-2a 180mg haftalık veya peg-alfa-2b 1.5 mg/kg | 800 mg günlük 800 mg günlük | 24 |

Genotip 1 için kısaltılmış tedavi

4 haftalık kombine tedaviyle HVY elde edilen hastalarda (HCV-RNA < 600.000IU/ml) 24 haftalık tedavi ile 48 haftada elde edilen KVY oranlarına (%89 yerine 85) ulaşılmasına rağmen Genotip 1'de kısaltılmış tedavi tavsiye edilmemekte, çünkü HVY ulaşma olasılığı genotip 1'de 16 iken genotip 2 ve 3'te %60-70'tir.

Genotip 1 için uzatılmış tedavi

Yavaş cevap vererek kısmi virolojik yanıt kEVY elde edilenler 48 hafta yerine 72 haftalık uzatılmış tedaviden yarar sağlıyor. Berg ve ark. çalışmasında kEVR elde edilen hastalar 48 haftalık tedavi ile %17 ve 72 hafta tedavi edildiğinde %29 KVV oranına ulaşmışlar. Ayrıca uzatılmış tedaviden en fazla yarar sağlayan hastalar 24. haftada mutlak viral seviyeleri 6.000 IU/mL'den düşük olan hastalardır.

Kombine tedaviye yavaş cevap veren genotip 1 için uzatılmış tedavi

| çalışma | yıl | Hasta sayısı | tedavi | KVY 48 H | KVY 72 H | P değeri |
|-----------------------|------|--------------|--|----------|------------|----------|
| Berg ve ark. | 2006 | 455 | Peg 2a+ 800 mg R. | %17 | %28 | 0.04 |
| Shanchez Tapi ve ark. | 2006 | 326 | Peg 2a+ 800 mg R. | %32 | %45 | 0.01 |
| Pearlman ve ark | 2007 | 101 | Peg 2b 1.5 mg/kg/haf 800-1400 mg | %18 | %38 | 0.026 |

Genotip 1 hastalarının yüksek doz PEG+ ribavirin ile tedavisi

PRGRESS çalışmasında 12 hafta y.doz 360 mg ve 36 hafta 180 mg ile 48 hafta 180 mg alanlar arasında bir fark bulamadı (%41'e karşılık%43).

Bununla birlikte aynı çalışmada vücut ağırlığı >95 kg olan hastaların ve alkolik olmayan k.c yağlanması hastalık aktivite skoru >3 olanların indüksiyon amaçlı dozlarla tedavi edilince daha yüksek KVVY oranı elde edilmiş.

Yüksek doz ribavirin tedavisi

Shiffman ve ark. yaptığı çalışmada önceden tedavi görmemiş 150 Genotip 1 hastasına standart doz Peg İNF+ y.doz ribavirin+ (1000-1600)+eritropoetin, diğer gruba ribavirin dozu (800-1400)+standart doz Peg İNF verilmiş. Daha yüksek doz verilen grupta daha yüksek KVY elde edilmiş (%29 karşılık %49). Ama bu hastalar anemi için düzenli takip edilmeli ve gerekirse transfüzyon veya eritropoezisi stimüle eden ilaçlar verilmelidir.

Cevap vermeyen ve nükseden hastaların tedavisi

KHC enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %30 standart tedaviye cevap vermez.

Daha önce peg 2b+800 mg ribavirin tedavisine cevap vermeyen 20 hasta yeniden 48 hafta peg 2a+1000 mg ribavirinle tedavi edildiğinde 2 hastada %10 KVY elde edilmiş. Öyle görünüyor ki, peg türünü değiştirmek KVY ulaşmayı çok az etkilemekte ama yeniden tedavi süresini 72 haftaya çıkarmak yarar sağlayabilir.

İstenmeyen yan etkiler

İstenmeyen yan etkiler hastaların %10-14'de tedavinin kesilmesine neden olur. Çalışmalarda en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, ateş, miyalji ve enjeksiyon yerindeki reaksiyonlardır. Tedavinin kesilmesine neden olan önemli nedenler anemi, nütropeni, trombositopeni ve psikiyatrik rahatsızlıklardır.

Mans ve ark. alışmasında n6tropeni, anemi ve trombositopeni nedeniyle kombine tedavi dozu, sırasıyla, hastaların %18, %13 ve %3'de azaltılmış. Bununla birlikte, n6tropeni nedeniyle kombine tedavinin kesilmesi %1'den az olduğu g6r6lm6ř, trombositopeni nedeniyle hiçbir hastada tedavi kesilmemiş ve anemi nedeniyle nadiren tedavi kesilmiş.

Dozun azaltılması istenmeyen etkileri azaltabilir.
Hemolitik anemi ribavirin kullanımını sınırlayabilir ve bireylerin %15-20'de görülebilir, dozun azaltılmasına, hatta tedavinin kesilmesine yol açabilir. Sonuç olarak KVY azalabilir. KVY'tan ödün vermeksizin kullanılabilen asgari kritik ribavirin dozu beklenen dozun %60 ile %80 arasındadır. Çalışmalarla ribavirin kullanımının tamamlanması KVY'ya ulaşmada kritik önem taşır.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Mar;9(3):249-53.

Epub 2010 Nov 17

1.Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis.

[Iacobellis A, Perri F, Valvano MR, Caruso N, Niro GA, Andriulli A.](#)

Sonuç olarak :HCV enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen ve karaciğer dekompanstasyonuna ilerlemiş sirozlu hastalar arasında, antiviral tedavi sonrası gelişen KVV olumlu bir prognostik faktördür.

2.Long-term outcomes after treatment with interferon and ribavirin in HCV patients.

Artan verilerin ışığında etkili antiviral tedaviler ile mortalite ve morbiditede azalma olduğu göstermesine rağmen çalışmalar genellikle KVY'ın daha somut başarı olduğunu gösteriyor. Hepatit C ile enfekte hastaların heterojenliği göz önüne alındığında, tedavi kararları özellikle her hastanın predispozan faktörler ve öngörülen klinik sonuçların temelinde her bir hastaya göre düzenlenmelidir.

3.Clinical drivers in naïve patient eligibility for treatment of chronic hepatitis C.

[Degasperi E](#), [Aghemo A](#).

Sonuç olarak:Genişletilmiş tedavi programı ile uzun süre tedavi edilen hastaların karaciğer ile ilişkili ölümlerde uzun sürede bir azalmaya neden olacağı gerçeği ile desteklenmektedir.

Hepatogastroenterology. 2009 Jul-Aug;56(93):1152-6

4. Can hepatocellular cancer screening increase the proportion of long-term survivors?

[Gannon CJ](#), [Izzo F](#), [Aloia TA](#), [Pignata S](#), [Nasti G](#),
[Vallone P](#), [Orlando R](#), [Scordino F](#), [Curley SA](#).

TARTIŞMA: HCC gelişimi için yüksek risk altındaki hastaların prospektif olarak taranması potansiyel olarak tedavi edilebilir hastalık tanısı oranını arttırır. Bu uzun vadeli hayatta kalma süresinin artmasına neden olabilir. Bu tarama siroza ilerlemiş kronik hepatit B veya C virüs enfeksiyonu olan HCC gelişecek hastalar üzerinde odaklanmalıdır.

5.Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C.

[Maylin S](#), [Martinot-Peignoux M](#), [Moucari R](#), [Boyer N](#), [Ripault MP](#), [Cazals-Hatem D](#), [Giully N](#), [Castelnau C](#), [Cardoso AC](#), [Asselah T](#), [Féray C](#), [Nicolas-Chanoine MH](#), [Bedossa P](#), [Marcellin P](#).

Başarıyla tedavi edilen kronik hepatit C'li hastalarında hepatit C virüsünün eradikasyonu
Bu sonuç güçlü bir şekilde KVY'ın HCV enfeksiyonunun eradikasyonunu göstermek için kabul edilebilir.

6.Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more.

[Pearlman BL, Traub N.](#)

Özet olarak: Kronik HCV enfeksiyonu KVV'a ulaşılması ile tedavi edilir ve karaciğer histolojisinde düzelme ve daha olumlu klinik sonuçlar aynı tedaviyi almayan hastalara kıyasla bu kür ile düzelir.

7.Long-term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study.

[Ikeda K](#), [Saitoh S](#), [Kobayashi M](#), [Suzuki Y](#), [Suzuki F](#), [Tsubota A](#), [Arase Y](#), [Murashima N](#), [Chayama K](#), [Kumada H](#).

Retrospektif olarak 694 hastanın değerlendirildiği çalışmada 113 hastaya İnterferon 12 ay veya daha uzun süre uygulanmış. Bunlardan 25 hastaya 1 yıldan uzun süre uygulanmış, 581 hastaya tedavi verilmemiş. İnterferon verilen grupta 5. yılda HCC oranı %14.1 verilmeyen grupta 28.4, 10 yılda sırasıyla %36.7 ve %52.5 bulunmuş. 12 ay veya daha uzun süre interferon uygulandığında, HCV'ye bağlı sirozlu hastalarda bile ,kansere karşı etkili önleme elde edilecektir.

8. Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis.

[Hung CH](#), [Lee CM](#), [Lu SN](#), [Wang JH](#), [Hu TH](#), [Tung HD](#), [Chen CH](#), [Chen WJ](#), [Changchien CS](#).

Sonuç olarak IFN alfa-2b ve ribavirin tedavisi ile SVR HCV ile ilişkili sirozlu hastalarda HCC insidansını azaltabilir.

9. Development of small hepatocellular carcinoma 80 months after clearance of hepatitis C virus with interferon therapy.

[Yamada M](#), [Ichikawa M](#), [Matsubara A](#), [Ishiguro Y](#),
[Yamada M](#), [Yokoi S](#).

Sonuç olarak : Bu vaka sunumunda KVY elde edilmesine rağmen, hastada 7 yıl sonrasına kadar HCC yönünden ultrason ve AFP yönünden taranmalıdır.

10.Case report: Occurrence of hepatocellular carcinoma 4.5 years after successful treatment with virus clearance for chronic hepatitis C.

Miyano S, Togashi H, Shinzawa H, Sugahara K,
Matsuo T, Takeda Y, Saito K, Saito T, Ishiyama S,
Kaneko M, Takahashi T.

Sonuç olarak: KHC'li bu hastada KVY elde edilse bile yakından takip edilmesi gerekir.

11.Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients.

George SL, Bacon BR, Brunt EM,
Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM.

Sonuç olarak:KHC'li hastalarda KVY elde edilse bile HCC yönünden çok az risk olmasına rağmen takip edilmeleri gerekir.

12.Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study.

[Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, Ascione A, Santantonio T, Piccinino F, Andreone P, Mangia A, Gaeta GB, Persico M, Faggioli S, Almasio PL; Italian Association of the Study of the Liver Disease \(AISF\).](#)

Sonuç olarak histolojik olarak HCV'ye bağlı sirozlu hastalarda İnterferon tedavisine bağlı KVY gelişen hastalarda karaciğere bağlı mortalite, komplikasyon ve HCC oluşumu KVY gelişmeyenlere göre daha az görülmüş. KVY elde edilmiş olsa bile HCCyönünden hastakarın yakın takibi yapılmalıdır.

13.Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial.

Fartoux L, Degos F, Trépo C, Gorla O, Calès P, Tran A, Buffet C, Poynard T, Capron D, Raabe JJ, Roulot D, Naveau S, Grange JD, Poupon RE, Poupon R, Serfaty L.

Sonuç: HCV'ye bağlı yüksek riskli kompanse sirozlu hastalarda 2 yıllık interferon tedavisinin komplikasyon ve sağkalım üzerine çok az veya hiç etkisi olmadığını gösterdi.

14. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection.

[McHutchison JG](#), [Everson GT](#), [Gordon SC](#), [Jacobson IM](#),
[Sulkowski M](#), [Kauffman R](#), [McNair L](#), [Alam J](#), [Muir AJ](#);
[PROVE1 Study Team](#).

Collaborators (38)

[Afdhal N](#), [Arora S](#), [Balan V](#), [Vargas H](#), [Bernstein D](#), [Black M](#),
[Brown R](#), [Bzowej N](#), [Davis G](#), [Di Bisceglie A](#), [Dienstag J](#),
[Everson G](#), [Faruqui S](#), [Franco J](#), [Fried M](#), [Ghalib R](#), [Gordon SC](#),
[Gross J](#), [Jacobson IM](#), [Jensen D](#), [Kugelmas M](#), [Kwo P](#),
[Lawitz E](#), [Lee W](#), [Martin P](#), [Nelson D](#), [Northup P](#), [Patel K](#),
[Poordad F](#), [Reddy RK](#), [Rodriguez-Torres M](#), [Rustgi V](#), [Schiff E](#),
[Sherman K](#), [Shiffman M](#), [Sulkowski M](#), [Szabol G](#), [Younossi Z](#).

Sonuç: telapir ile 3'lü tedavi alan genotip 1 HCV'li hastalarda KVV oranı yüksek olmasına rağmen hastaların bir kısmı yan etkiden dolayı tedaviyi tamamlayamadı.

15. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C.