

Kronik Viral Hepatitler

Dr. M. Bülent Ertuğrul

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Kronik Viral Hepatitler

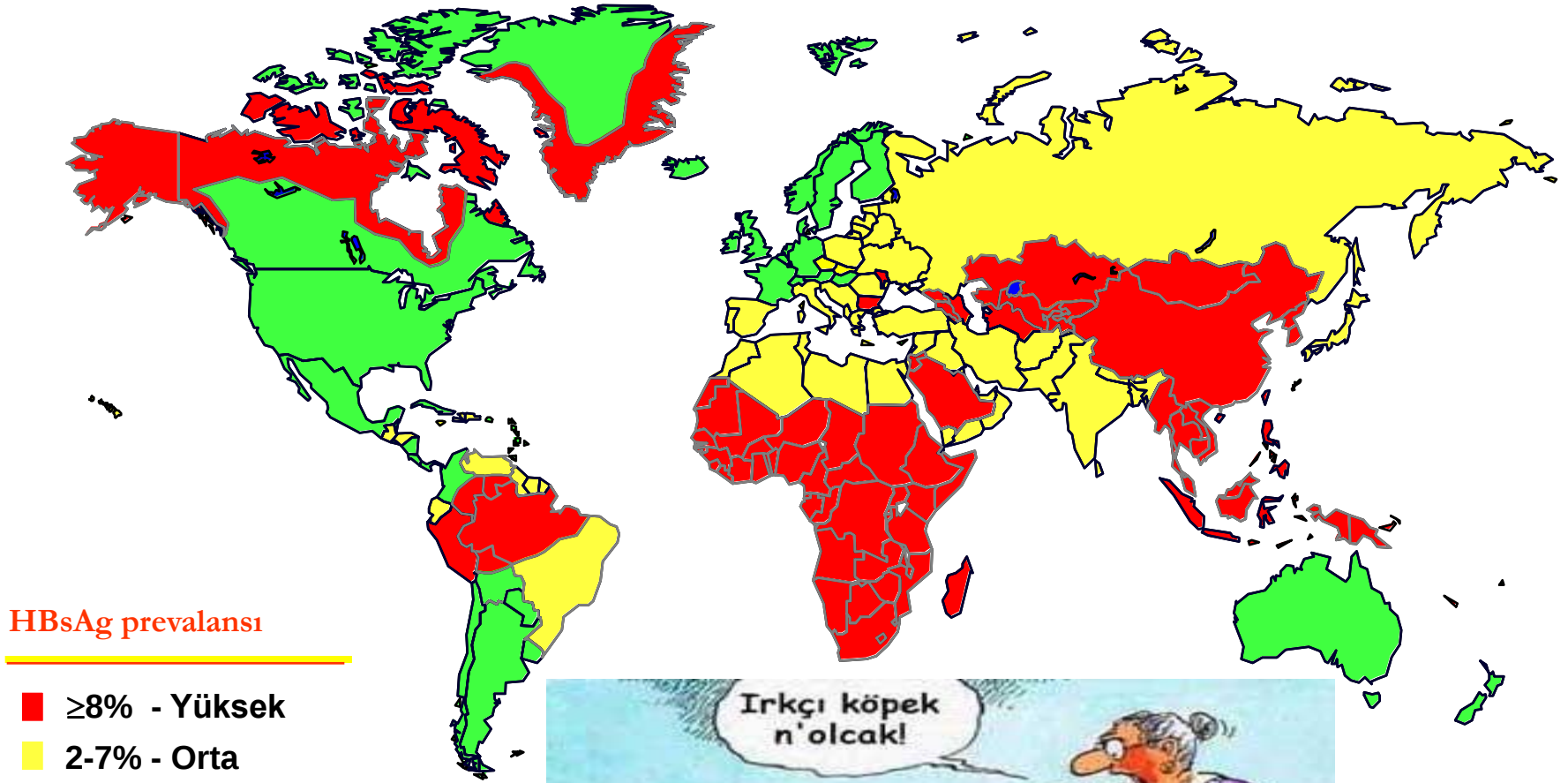
❖ HBV

❖ HDV

❖ HCV

❖ HEV ? ?

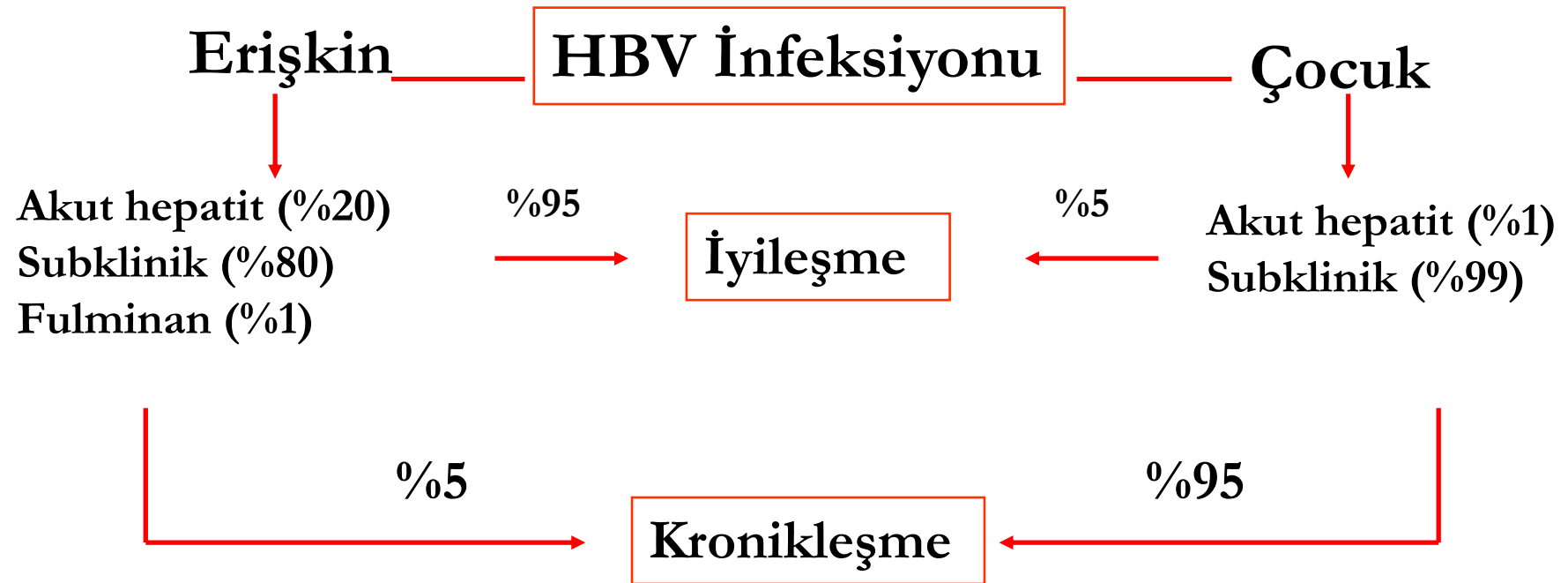
Kronik HBV İnfeksiyonunun Dünyadaki Dağılımı



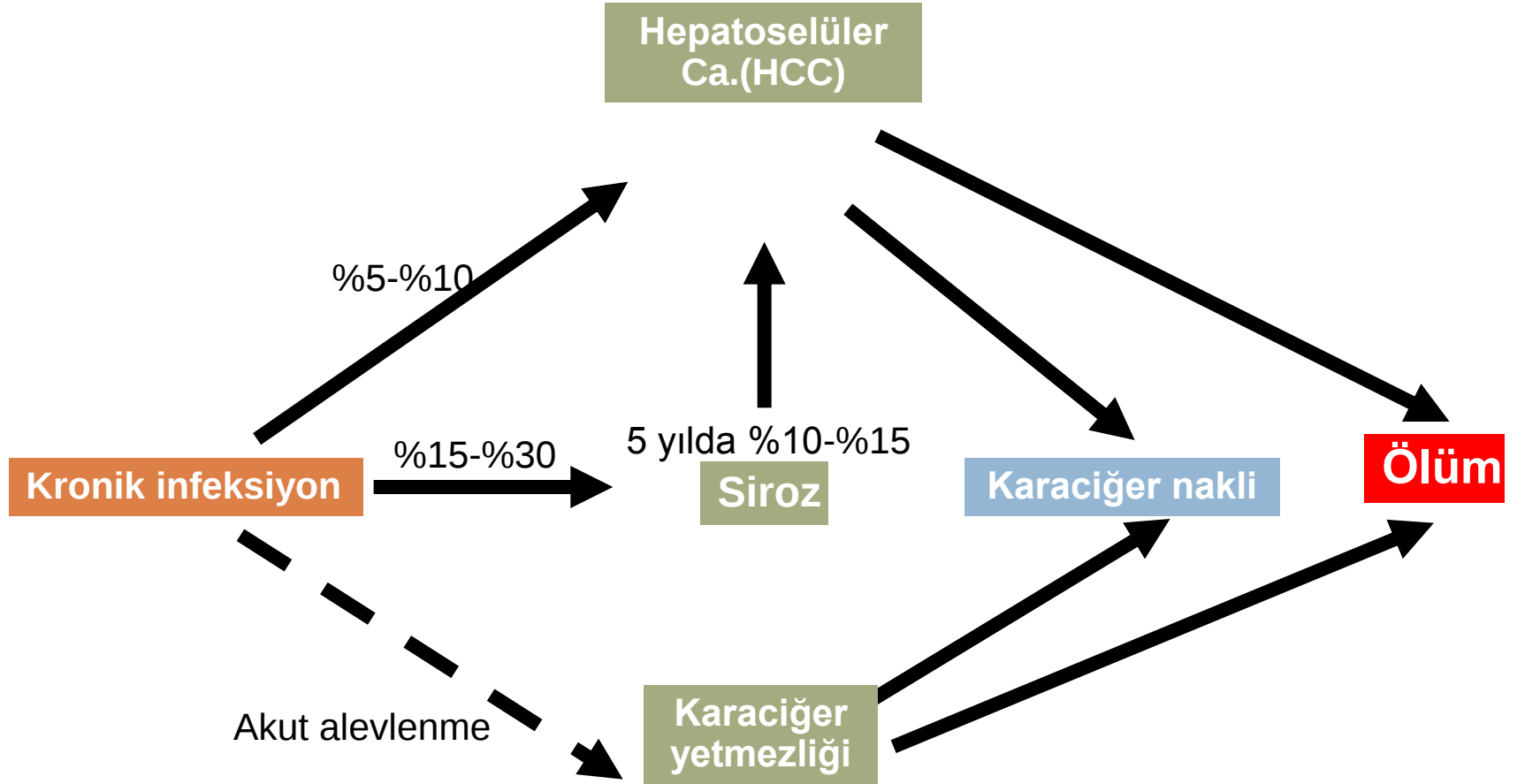
350 milyon kişi infekte
2 milyar kişi karşılaşmış



HBV'nin klinik seyri



Kronik HBV İnfeksiyonunun Seyri



Dienstag JI. NEJM 2008; 359;14.

www.clinicaloptions.com/hepatitis

Kimlerde HBV Taraması Yapılmalı?

- ✓ HBsAg prevalansı $\geq 2\%$ olan bölgelerde doğanlar
- ✓ Aminotransferaz düzeyleri sürekli yüksek olanlar
- ✓ İmmunosupresif tedavi gerekenler
- ✓ Eşcinseller
- ✓ Çoklu cinsel partneri olanlar veya CYBH öyküsü olanlar
- ✓ Mahkumlar, ıslahhane sakinleri
- ✓ Damar içi uyuşturucu kullananlar
- ✓ Diyaliz hastaları
- ✓ HIV- veya HCV-infekte kişiler
- ✓ Gebeler
- ✓ HBV infekte kişilerin aile üyesi, ev halkı ve cinsel partneri
- ✓ Sık kan ve kan ürünü alanlar
- ✓ Organ, doku vericileri
- ✓ Bakımevlerinde yaşayan ve çalışanlar

İnfeksiyon fazı

İmmüntoleran faz

İmmünklerens faz

Düşük replikatif faz (İnaktif taşıyıcı)

Reaktivasyon dönemi

Serumdaki parametreler

HBV DNA $>10^6$

HBsAg yüksek

HBeAg yüksek

Normal ALT

HBV DNA düşer $10^4 - 10^5$

ALT yükselir

Hbe Ag pozitif

HBV DNA çok düşük

HBsAg düşük

HBeAg kaybolur,

Anti HBe gelişir

Normal ALT

HBsAg pozitif

Anti HBc pozitif

Anti HBe pozitif

HBV DNA pozitif

ALT normal veya yüksek

Klinik risk

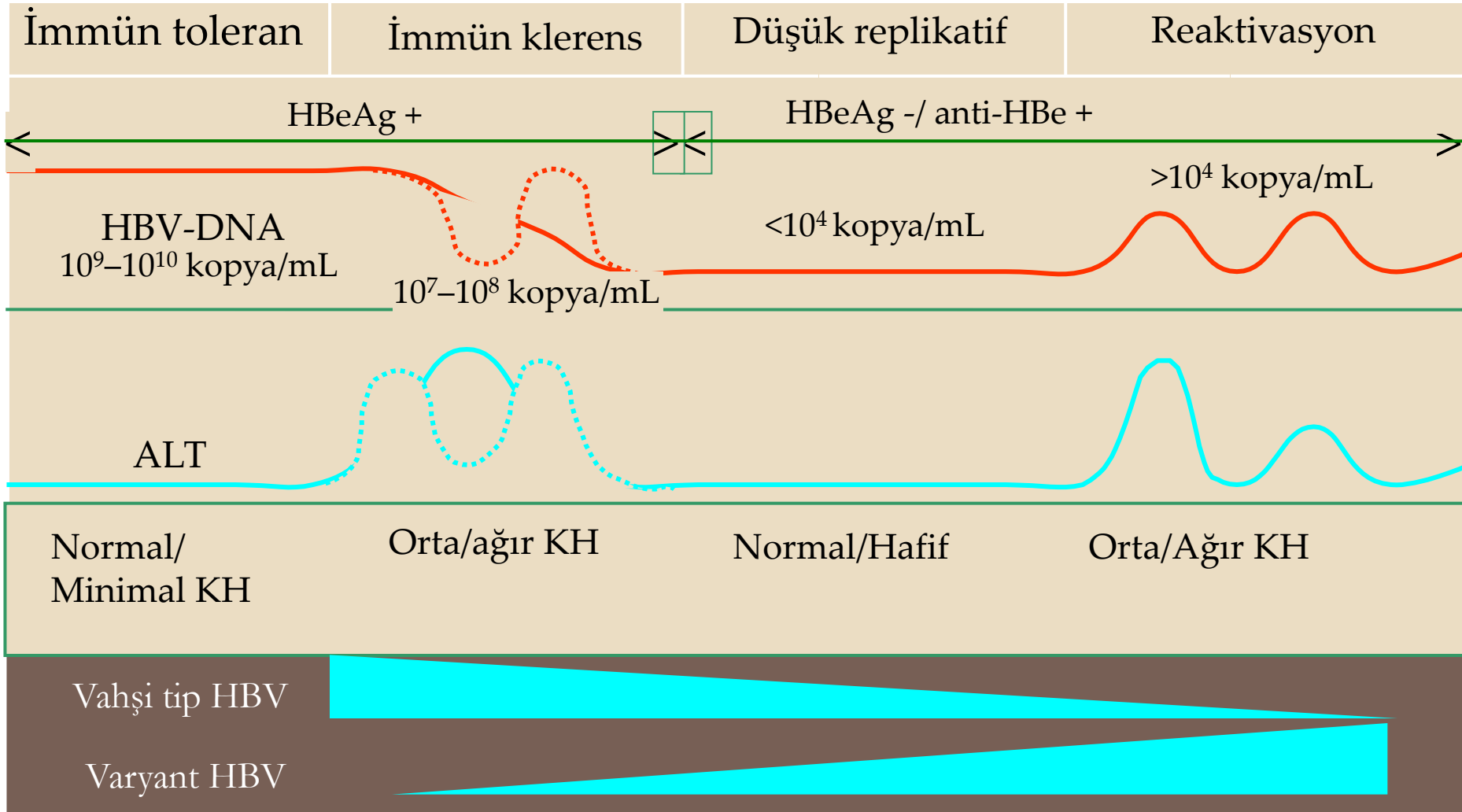
Ev halkına bulaş olasılığı

Siroz ve HSK gelişme riski

HSK gelişme riski

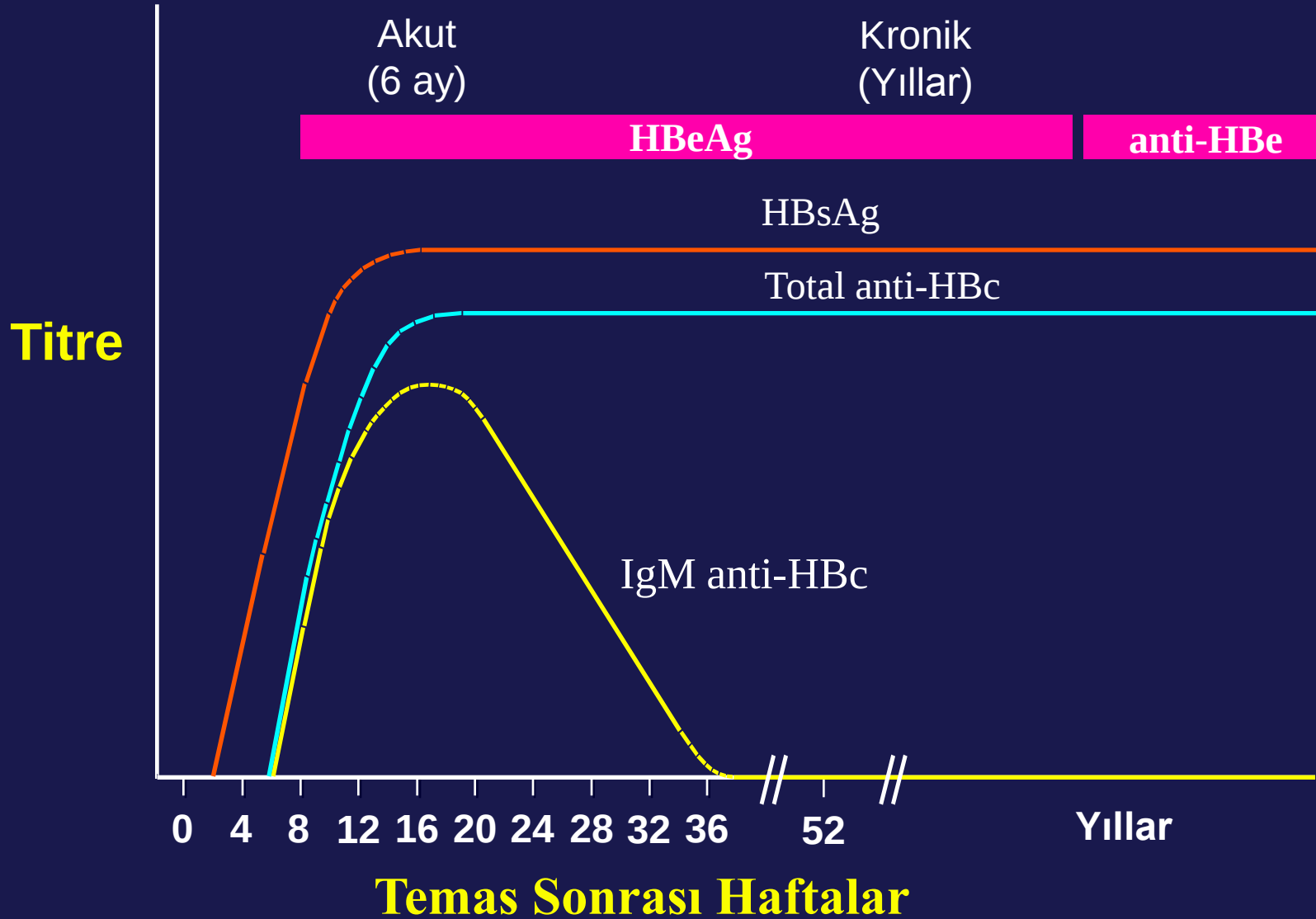
Ciddi ve ilerleyici karaciğer hastalığı

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Evreleri



Kronik Hepatit B İnfeksiyonuna Gidiş

Tipik Serolojik Seyir



HBs Ag Pozitif Hasta (~%5-3,5 milyon)

- ❖ ~ % 80 İnaktif HBs Ag taşıyıcısı (3 milyon)
- ❖ ~ % 20 Kronik Hepatit B (500 bin)
 - ✓ % 40 HBe Ag pozitif
 - ✓ %60 HBe Ag negatif, Anti HBe pozitif (İHB'den ayrımı yapılmalı)
- ❖ ~ % 1 siroz (30 bin)

İnaktif HBs Ag Taşıyıcılığı

1. HBsAg⁺ > 6 ay
2. HBeAg⁻, anti-HBe⁺
3. Serum HBV DNA < 2.000 IU/ml
4. Normal ALT/AST
5. HDV'nin negatif olması
6. İleri karaciğer hastalığı delillerinin olmaması

İnaktif HBs Ag Taşıyıcısı, Ne Yapmalı?

- ❖ Reaktivasyon açısından 6 ayda bir ALT izlemi
- ❖ HBs Ag klerensi yönünden yılda bir kez HBs Ag kontrolü
- ❖ HCC riski olanlarda 6 ayda bir AFP/USG izlemi
 - ✓ > 40 yaş erkek, >50 yaş kadın
 - ✓ Siroz
 - ✓ HCC aile öyküsü olan
 - ✓ Enfeksiyonu perinatal veya çocuklukta alan
 - ✓ Etnisite (asyalılar)
- ❖ İndeks olgu ve aile bilgilendirilmeli, aile taranmalı, seronegatif alanlara aşı (özellikle eşi)
- ❖ Hasta gebe kalabilir ancak yeni doğana HBIG ve aşı

Kronik HBV İnfeksiyonu Düşünülen Hastalarda Başlangıç Testler

- ✓ Karaciğer hasar tespiti için tam kan sayımı, hepatik panel, total protein/albumin,PTZ
- ✓ HBV replikasyonu için HBe Ag, anti-HBe, HBV-DNA
- ✓ Ko-infeksiyonları tespit ya da dışlamak için anti-HCV, anti-HIV, anti-HDV
- ✓ Anti-HAV IgG
- ✓ HCC taramak için USG ve AFP
- ✓ Karaciğer evrelendirme için biyopsi
- ✓ Genotip, kor-prekor mutasyon

Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Tedavi Hedefleri

Viral Replikasyonun baskılanması

- ✓ Serum HBV DNA' nın tespit edilemez düzeye inmesi
- ✓ HBeAg  anti-HBe serokonversiyonu
- ✓ HBsAg  anti-HBs serokonversiyonu

Karaciğer hastalığının remisyonu

- ✓ Serum ALT düzeylerinin normalleşmesi
- ✓ Karaciğerde nekroinflamasyonun azalması

Klinik düzelme

- ✓ Siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler Ca. gelişmesi riskinde azalma
- ✓ Yaşam süresinin artması

Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İmmünomodulator ajanlar

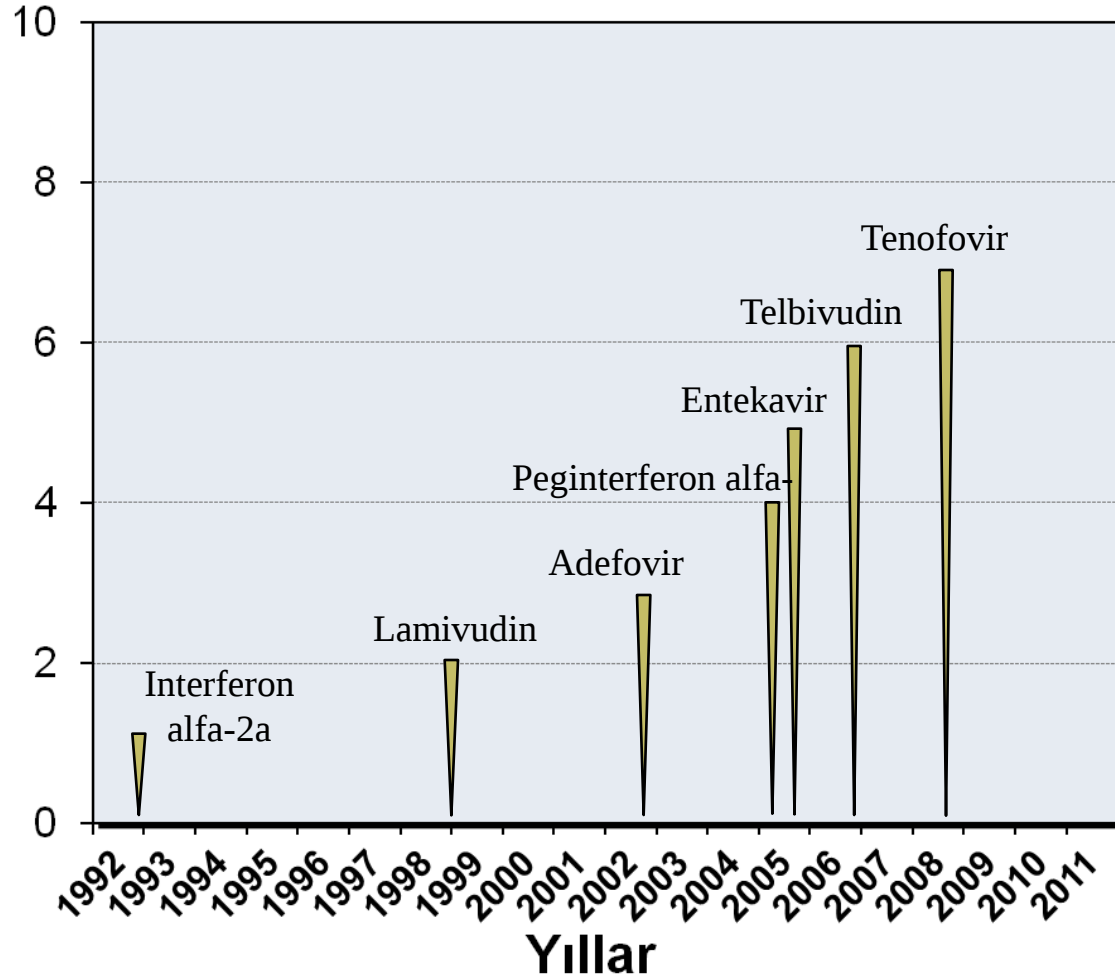
- ✓ Standart interferon- α
- ✓ Pegile interferon- α
- ✓ Thymosin α 1

Nükleozid analogları

- ✓ Lamivudin
- ✓ Telbivudin
- ✓ Entekavir
- ✓ Clevudine
- ✓ Emtricitabine

Nükleotid analogları

- ✓ Adefovir dipivoksil
- ✓ Tenofovir disoproksil

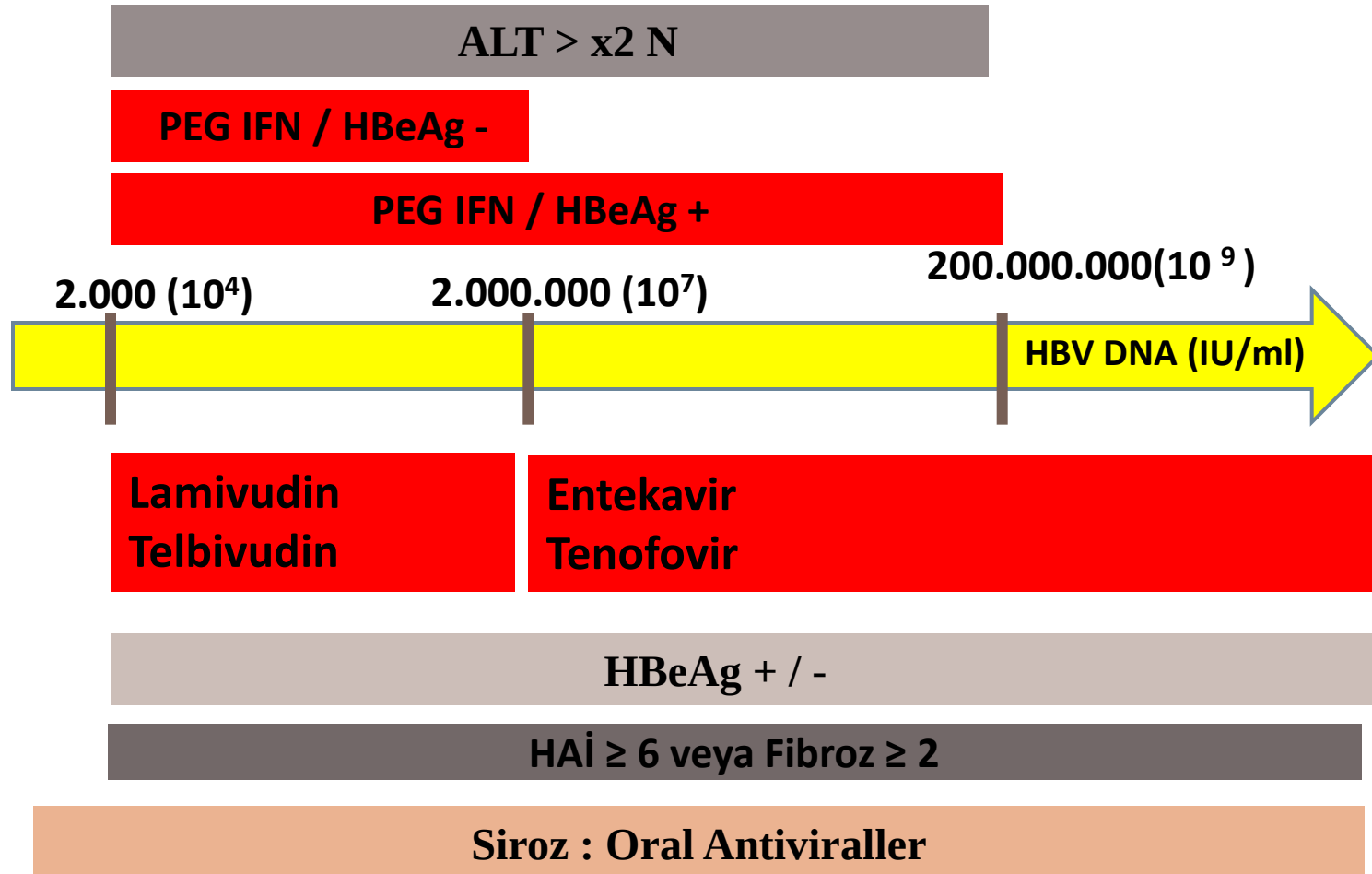


FDA onayına göre

Kronik HB'de Tedavi Önerileri

Rehberler	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	HBV DNA, IU/mL	ALT	HBV DNA, IU/mL	ALT
EASL 2012	≥ 2000	2> ULN N; >30 y, HCC- siroz öyküsü biyopsiye göre	20000 2000-20000	2> ULN N (3 yıl izlem, biyopsi ya da non invaziv yöntemle fibroz(C2)
APASL 2008	≥ 2000	> 2 x ULN	≥ 2000	> 2 x ULN
		N:40Y üstü pozitif biyopsi		$\geq$ N:40 yaş üstü pozitif biyopsi
AASLD 2009	>2000	> 2 x ULN 1-2 N(biyopsi; yaş>40 veya aile HCC öyküsü)	≥ 20000 $\geq 2000-20000$	≥ 2 x ULN veya pozitif biyopsi 1-2 N(biyopsi)
VHSD 2011	> 2000	> N ve pozitif biyopsi	≥ 2000	>N veya pozitif biyopsi(35 Y,ileri k.c. Hst?)

Sağlık Uygulama Tebliği



PegIFN

Avantaj

- Tedavi süresi belli
- **Direnç yok**
- Daha yüksek HBeAg kaybı
- Daha yüksek HBsAg kaybı
- Uzun süreli etki

Dezavantaj

- SC kullanım
- Yan etki sıklığı
- Siroz, gebelik,
■ akut hepatit B ve
immunosupreselerde
kontrendikasyon

Nükleoz(t)id Analogları

Avantaj

- PO kullanım
- Yan etki az
- Daha hızlı etki

Dezavantaj

- Uzun süreli kullanım gerekliliği
- Uzun süreli kullanımda yan etki?
- **İlaç direnç potansiyeli**

Table 2. Results of main studies for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 or 52 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

*PEG-IFN were given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

#The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤ 1.25 -times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤ 1.3 -times the ULN in the telbivudine trial).

Tedavi Monitörizasyonu

İNTERFERON

	Tam kan, karaciğer biyokimyasal testler	HBV DNA, TSH	HBeAg, Anti-HBe	HBsAg
Tedavi süresince	4 hf.da bir (İlk ay haftada)	12 hf.da bir	24 hf.da bir	6 ayda
Tedavi sonu	12 ve 24 haftada			

ANTİVİRAL

	Biyokimyasal testler	HBV DNA	HBeAg, Anti-HBe	Serum Kreatinin	HBsAg
Tedavi süresince	12 hf.da bir	12-24hf.da bir	24 hf.da bir	12 hf.da bir*	6-12ayda bir

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.
EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242.

Yanıt	Tanım
Primer yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde $< 1 \log$ IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde $> 1 \log$ IU/ml azalma olması fakat real-time PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

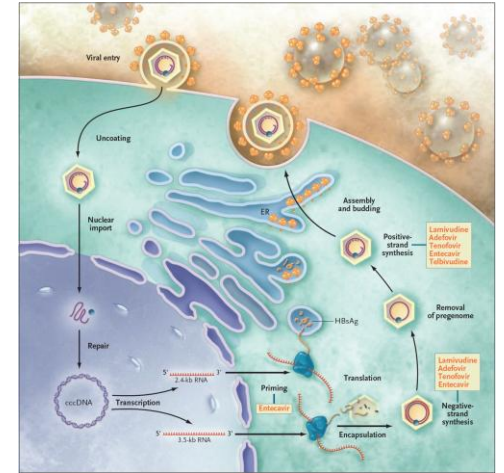
KHB Tedavi Başarısızlığının Nedenleri

- ❖ Tedaviye uyum yetersizliği
- ❖ Metabolik nedenlere bağlı ilaç etkinsizliği
- ❖ Dirençli HBV varyantlarının seçimi- mutasyonlar

✓ Prekor-kor

✓ Tedaviyle indüklenen mutasyonlar

❖ cccDNA persistansı



Direncin Ortaya Çıkışını Kolaylaştıran Faktörler

- ❖ Tedavi öncesi yüksek serum HBV-DNA düzeyi

✓ Mutasyon sıklığı

✓ Mutant virüsün replikasyonu

✓ Direnç gelişimi için

Viral revers transkriptaz hataya eğilimlidir

Düzeltilme fonksiyonu yoktur

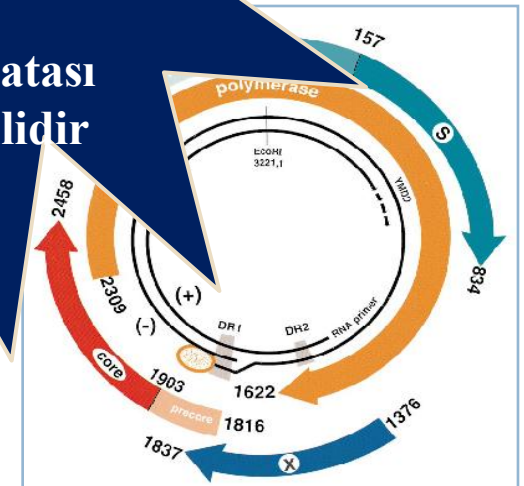
Replikasyon hatası olmaya eğilimlidir

- ❖ Viral supresyonun hızı (subor

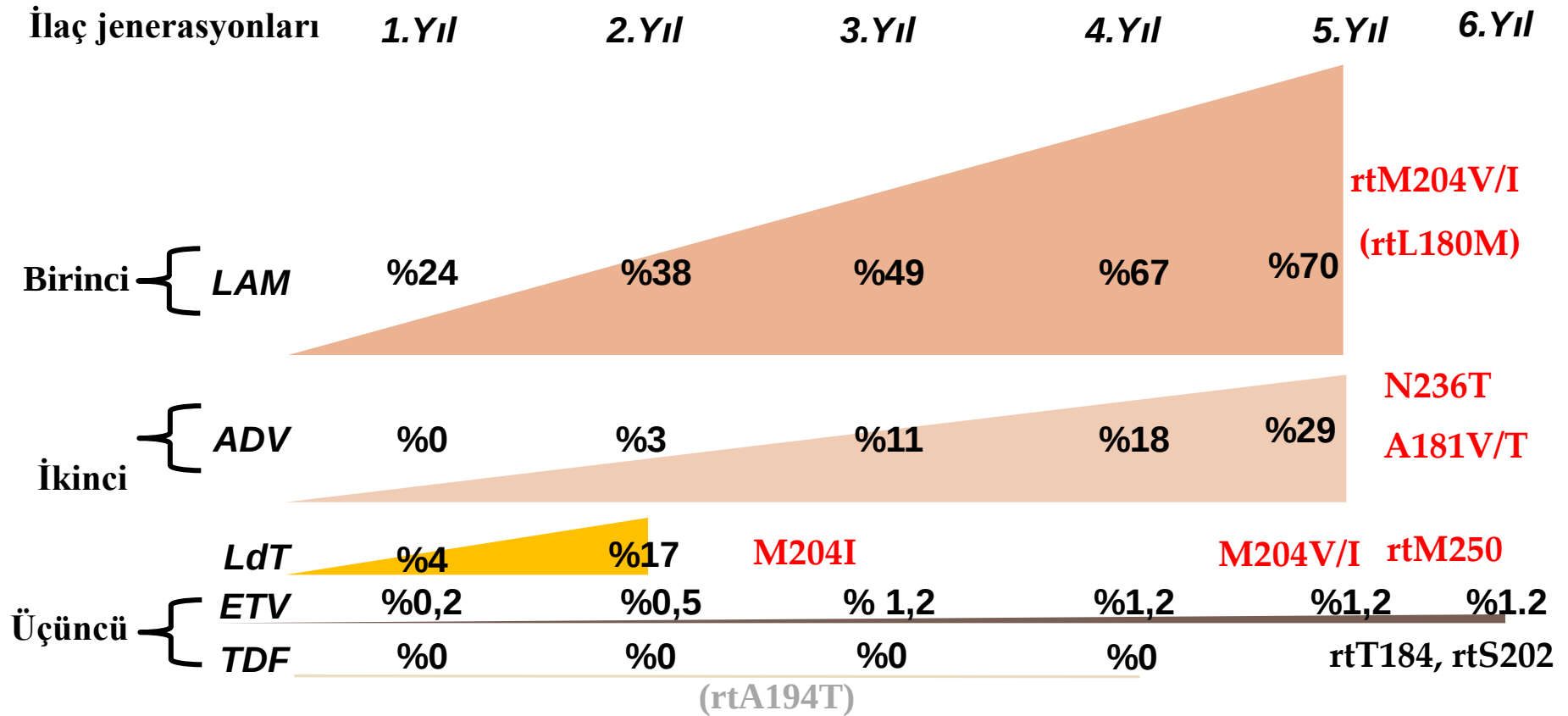
- ## ❖ Tedavi süresi

- ❖ Daha önce antiviral kullanımı

- ## ❖ Ardışık antiviral tedavi



Naif Hastalarda Nükleozid/Nükleotid Analoglarına Direnç Hızı



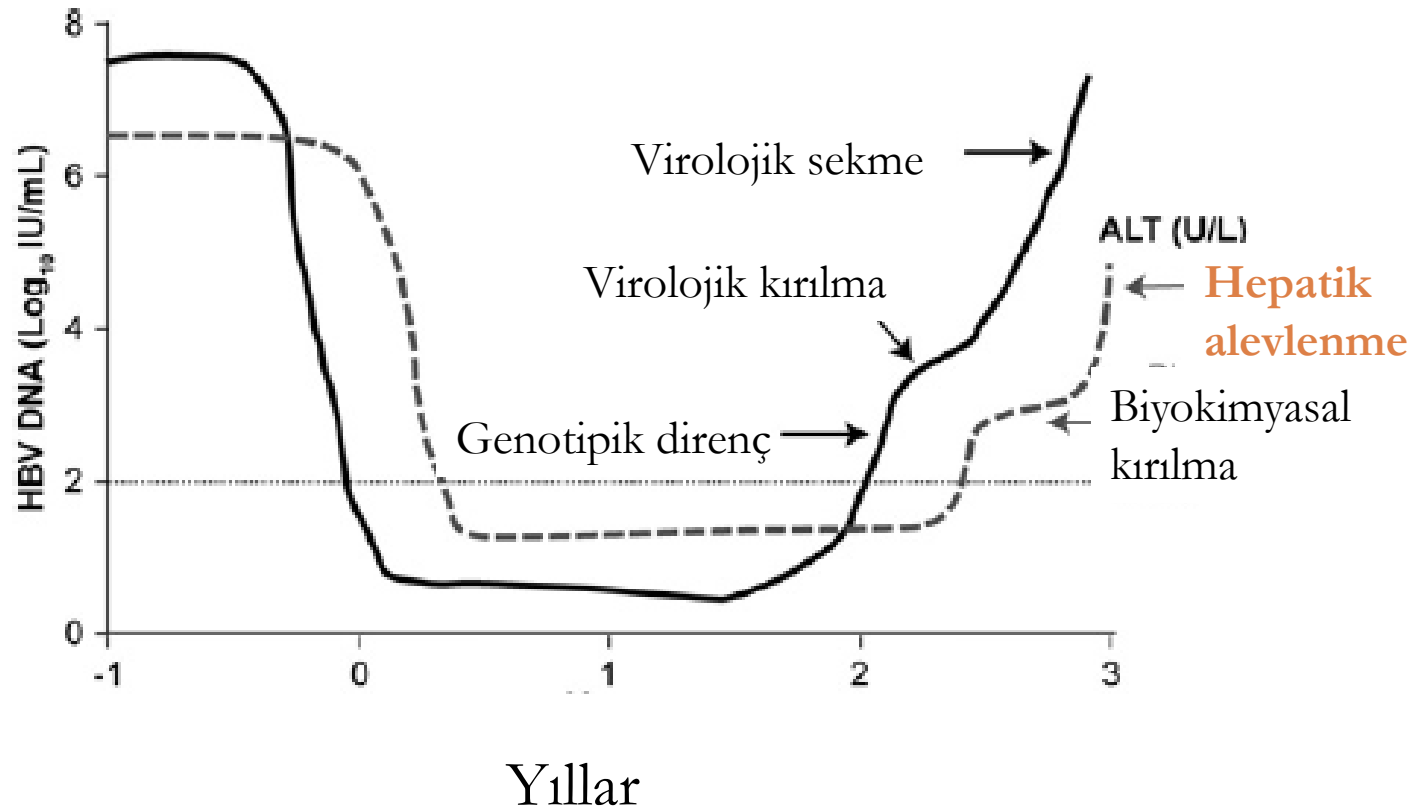
Tedavi başlarken direnci azaltacak yaklaşımlar

Gereksiz tedavi uygulamaktan kaçınmalı

Antiviraller akılcı kullanılmalı

Potent ve genotipik direnç oranı az olan antiviraller tercih edilmeli

Antiviral Direncin Bulguları



Direnç Testleri Ne Zaman Yapılmalı?

Tedavi Öncesi

- Mevcut rehberlerde önerilmiyor
- Antiviral tedavi alan bir hastadan kazanılmadıkça
- Hepatik dekompensasyonu olanlarda yapılabilir

Tedavi Süresinde

- Virolojik kırılma olmadan önerilmez
- HBV-DNA ile izlem

Virolojik Kırılma Olduğunda

- HBV DNA'da $\geq 1 \log_{10}$ artış olduğunda
- **ÖNCE HASTA UYUMUNU GÖZDEN GEÇİRMEK GEREKİR**

Oral Antivirallerle Çapraz Direnç

Table 5. Cross-resistance data for the most frequent resistant HBV variants. The amino-acid substitution profiles are shown in the left column and the level of susceptibility is given for each drug: S (sensitive), I (intermediate/reduced susceptibility), R (resistant) [139].

HBV variants	Level of susceptibility				
	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Direnç	Öneri	Kanıt düzeyi
LAM veya Telbivudin	Tenofovire geçiş	B1
	Yoksa Adefovir ekle	C1
ADV	Öncesinde NA naiv ise ETV / TdF'e geçiş	B1
	Viral yük yüksekse ETV	C2
	Öncesinde LAM direnci varsa TdF+NA	C1
ETV	TdF'e geçilir / eklenir	C1
TdF	? ETV / LdT / LAM / Emtrisitabin eklenir	C2
	Öncesinde LAM td yoksa ETV'e geçiş	C2
	Öncesinde LAM dirençli ise ETV eklenir	C2

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>

Kısmi yanıtta:

Lamivudin ve telbivudinde 24 haftada

Adefovirde 48 haftada

Entekavir veya tenofovire geç

Entekavir veya tenofovir kullanıyorsa; tam bilinmiyor.

HBV-DNA azalmıyorsa başka bir ajan eklenebilir (C1)

Kombinasyon Tedavisi

Mevcut rehberler rutin olarak önermemektedir:

- ✓ İlaç direnci karaciğer yetmezliğini ağırlaştıracak şekilde
- ✓ Dekompansasyon siroz
- ✓ Karaciğer nakli sonrası
- ✓ Hasta temelli yaklaşım

Sirozlu Hastalarda Tedavi

- ❖ HBV-DNA pozitif olması yeterli
- ❖ Tercih tenofovir veya entekavir
 - ✓ Tedavi sürekli olmalıdır.
 - ✓ IFN hepatit alevlenmesine yol açabilir.
 - ✓ Dekompanse sirozlarda transplantasyon.

Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

- ✓ İnterferona tolerans güçlüğü var
- ✓ **Lamivudin**; böbrek transplantasyonu düşünülen de direnç gelişimi nedeniyle uzun süre kullanımda sorunlu
- ✓ **Adefovir**; nefrotoksik
- ✓ **Tenofovir**; nefrotoksisiteye yol açabilir
- ✓ **Entekavir**; öne çıkan seçenek
- ✓ Tüm antivirallerde doz ayarlaması yapılmalı

Gebelerde HBV İnfeksiyonu

- ❖ HBIg ve aşı kullanımıyla bebeğe geçişte %85 önleniyor
 - ✓ Yetersizlik HBV-DNA(> 10⁷ IU/mL) olan Hbe Ag (+) kişilerin bebeğinde
- ❖ Hafif karaciğer hastalığı, düşük viremi
 - ✓ Gebelik sonrası tedavi
- ❖ Orta karaciğer hastalığı, siroz yok
 - ✓ Gebelik öncesi tedavi, gebelikte kesilebilir
- ❖ İleri karaciğer hastalığı
 - ✓ Tedavi başlanır, gebelikte de devam edilir
- ❖ Hafif karaciğer hastalığı, yüksek viremi (10⁷)
 - ✓ Son trimesterde kategori B ilaçlarla tedavi (önceki çocukta pozitiflik de önemli)

Wedemeyer H, et al. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132:1775-1782.

EASL HBV Guidelines. J Hepatol. 2009;50:227-242.

Buchanan C, et al. Clin Liver Dis. 2010;14:495-504

HIV ve Kronik Hepatit

- ❖ HIV, HBV birlikteliği HIV için tedavi indikasyonu
- ❖ Hem HIV hem de HBV etkin antiviraller;
 - ✓ Lamivudin
 - ✓ Tenofovir
 - ✓ Emtrisitabin
- ❖ Entekavir; HIV etkinliği yok

Thompson MA, et al. JAMA. 2010;304(3):321-333

Kronik Hepatit B Reaktivasyon

- ❖ Daha önce inaktif veya HBV infeksiyonu kontrol altında olan bir kişide HBV- DNA'da hızla yükselme (ALT'de yükselme , sarılık, karaciğer yetmezliği; *acute-on-chronic liver failure*)
- ❖ HBsAg pozitif ve/veya anti-HBc pozitif kişilerde
- ❖ Üç evresi var:
 - ✓ HBV-DNA'da yükselme, HBeAg, HBsAg titresinde yükselme, HBe serokonversiyonun tersine dönüşümü
 - ✓ Hastalık aktivitesi; ALT yüksekliği (>3 kat)sarılık, semptomlar
 - ✓ Yatışma
 - Klirens görülebilir

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(5 suppl):S156-S165.

HBV Reaktivasyon Nedenleri

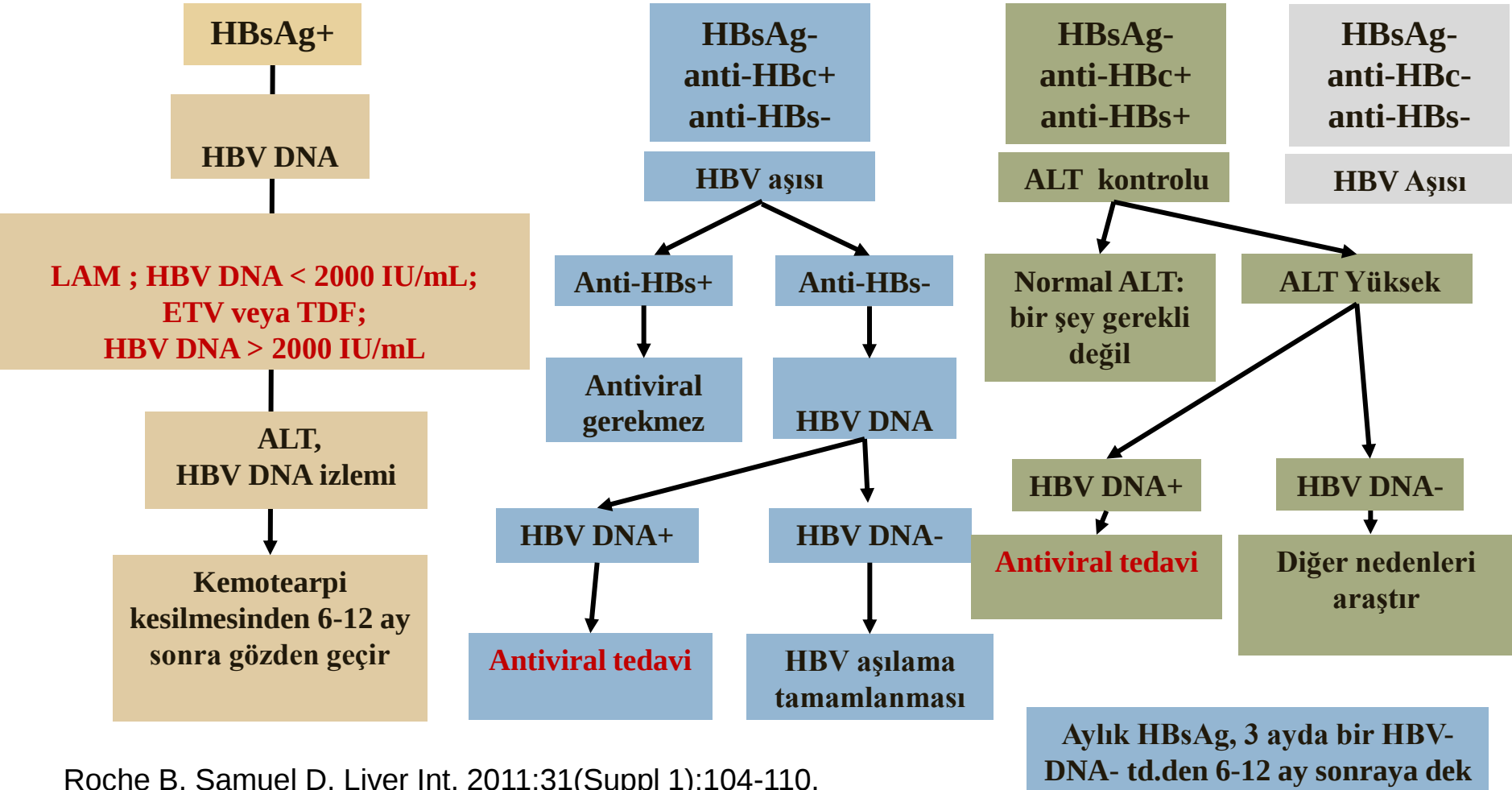
- ✓ Spontan (4 yıllık izlemde %15-37)
- ✓ Progresif immun yetmezlik (HIV infeksiyonu)
- ✓ Antiviral tedavinin ani kesilmesi
- ✓ Kanser kemoterapisi
- ✓ Otoimmün veya alerjik koşullar için immunosupresyon
- ✓ Steroid kullanımı
- ✓ Lösemi-lenfoma
- ✓ Transplantasyon
- ✓ Ko-infeksiyonlar
- ✓ Hepatotoksik ilaç, bitkiler

Reaktivasyonun Önemi

- ❖ Tedaviye rağmen mortalite yüksek
 - ✓ Akut hepatit bulguları
 - ✓ Karaciğer yetmezliği, ölüm
 - ✓ Mortalite: %4-60
- ❖ Tanıda gecikme,
- ❖ Tanıda yanlışlık
- ❖ Tedavide gecikme, yetersizlik
- ❖ Transplantasyon gerekebilir

Hoofnagle JH. Hepatology. 2009;49(5 suppl):S156-S165.
Kohrt HE, et al. Clin Liver Dis. 2007;11:965-991.

Kemoterapi-İmmunosupresif Tedavi Alacaklarda Yaklaşım



Tedavide Antiviral Kullanımı

- ❖ HBV DNA düzeyine göre
 - ✓ HBV DNA < 2000 IU/mL: lamivudin dahil herhangi bir ajan
 - ✓ HBV DNA > 2000 IU/mL: entekavir veya tenofovir
- ❖ İmmunosupresif tedavi süresi
 - ✓ > 12 ay ise: entekavir veya tenofovir
- ❖ HBV DNA ve ALT her 1-3 ayda bir kontrol edilmeli
- ❖ Kemoterapiden hemen önce veya beraber verilmeli
- ❖ Bazal HBV DNA > 2000 IU/mL ise KHB gibi tedavi
- ❖ Bazal HBV DNA < 2000 IU/mL ise 12 ay sonra kesilebilir
 - ✓ Aylık HBV-DNA ve ALT kontrolü

EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242.

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.

Okült (Gizli) Hepatit B

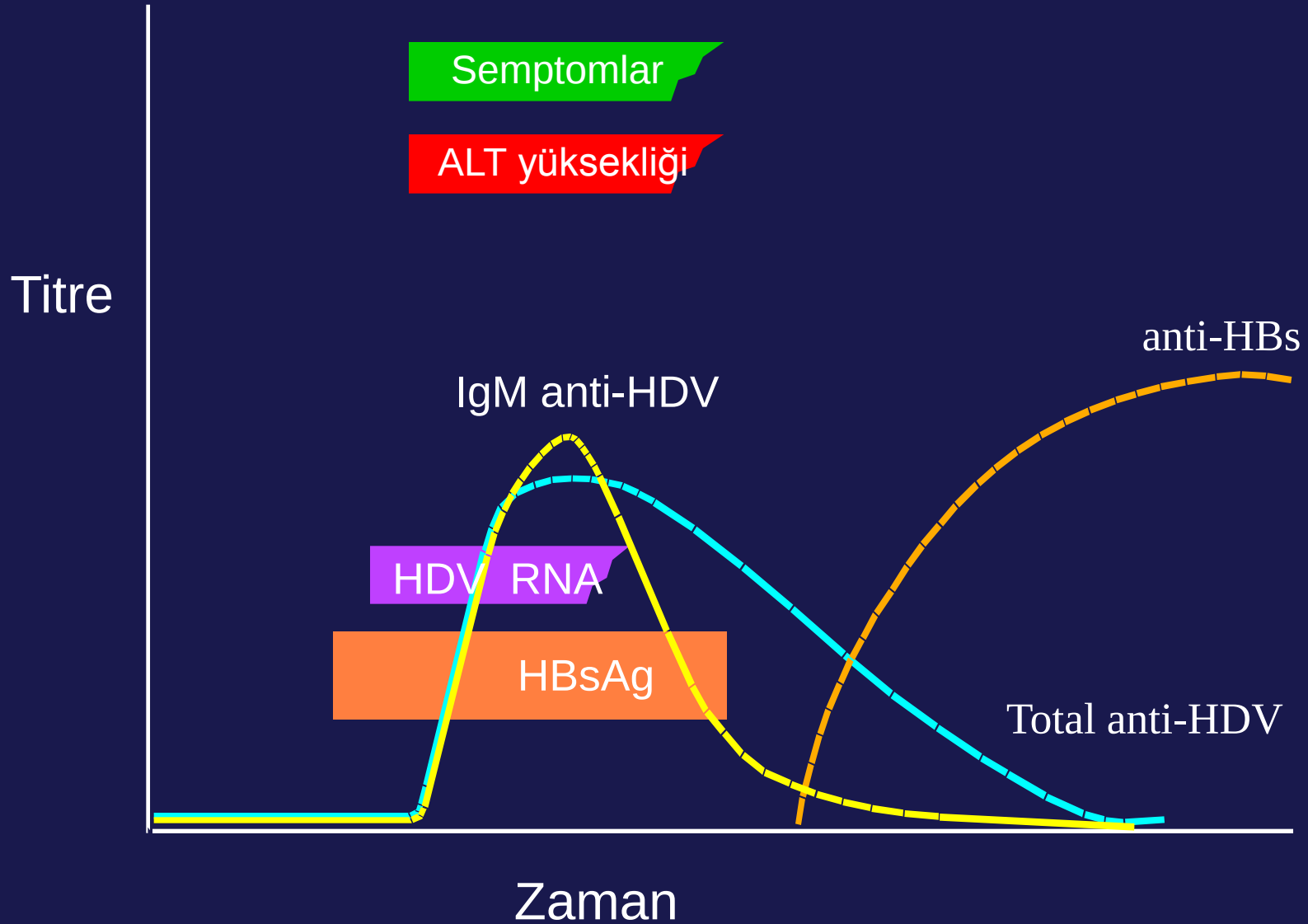
Pencere dönemi dışında HBV DNA (+), HBs Ag (-) saptanması

- ❖ HBV kaçış mutantları; S bölgesinin “a” belirleyicisinde (d/y, w/r ve q belirleyicileri alt tipleri oluşturur -adw, adr, ayw gibi-) oluşan mutasyon (en sık 4. pozisyonda glisin-alanin dönüşümü)
 - ✓ Viral yük genellikle düşük
 - ✓ Diğer viral göstergeler pozitif

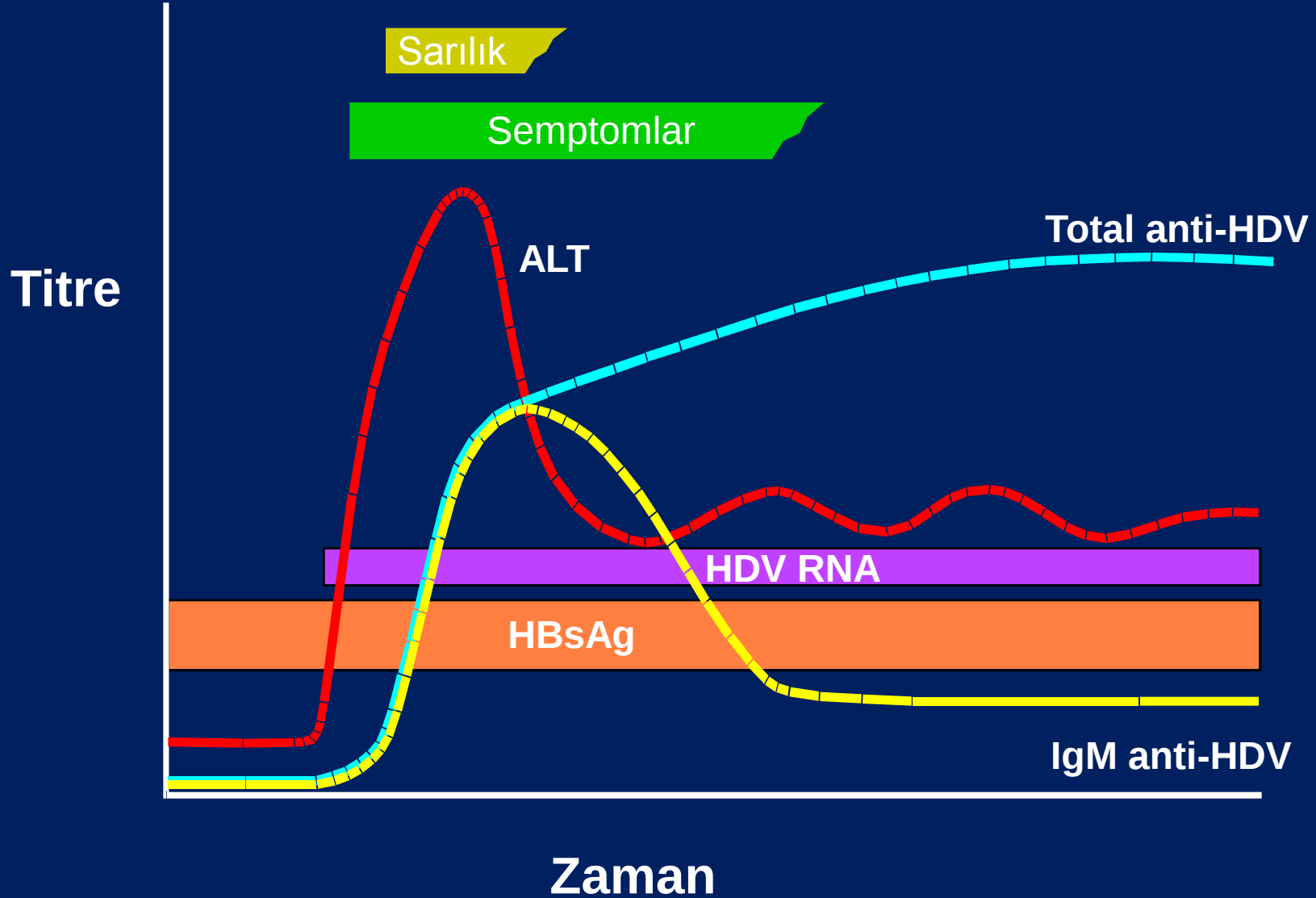
Okült (Gizli) Hepatit B

- ❖ Geçirilmiş infeksiyon sonrası infeksiyon kontrol altında hatta anti HBs oluşmuş, HBV-DNA hepatositlerde ve periferik kan mononükleer hücrelerde varlığını sürdürür
 - ✓ Viral yük çok düşük (50-100 IU/ml)
- ❖ Sadece Anti HBc pozitifliği; uzun süreli HBs Ag taşıyıcılarında düşük viral replikasyona bağlı HBs Ag'nin kaybolması
- ❖ Sadece HBV-DNA pozitifliği tek belirleyici

HBV - HDV ko-infeksiyonu



HBV - HDV Süperinfeksiyonu

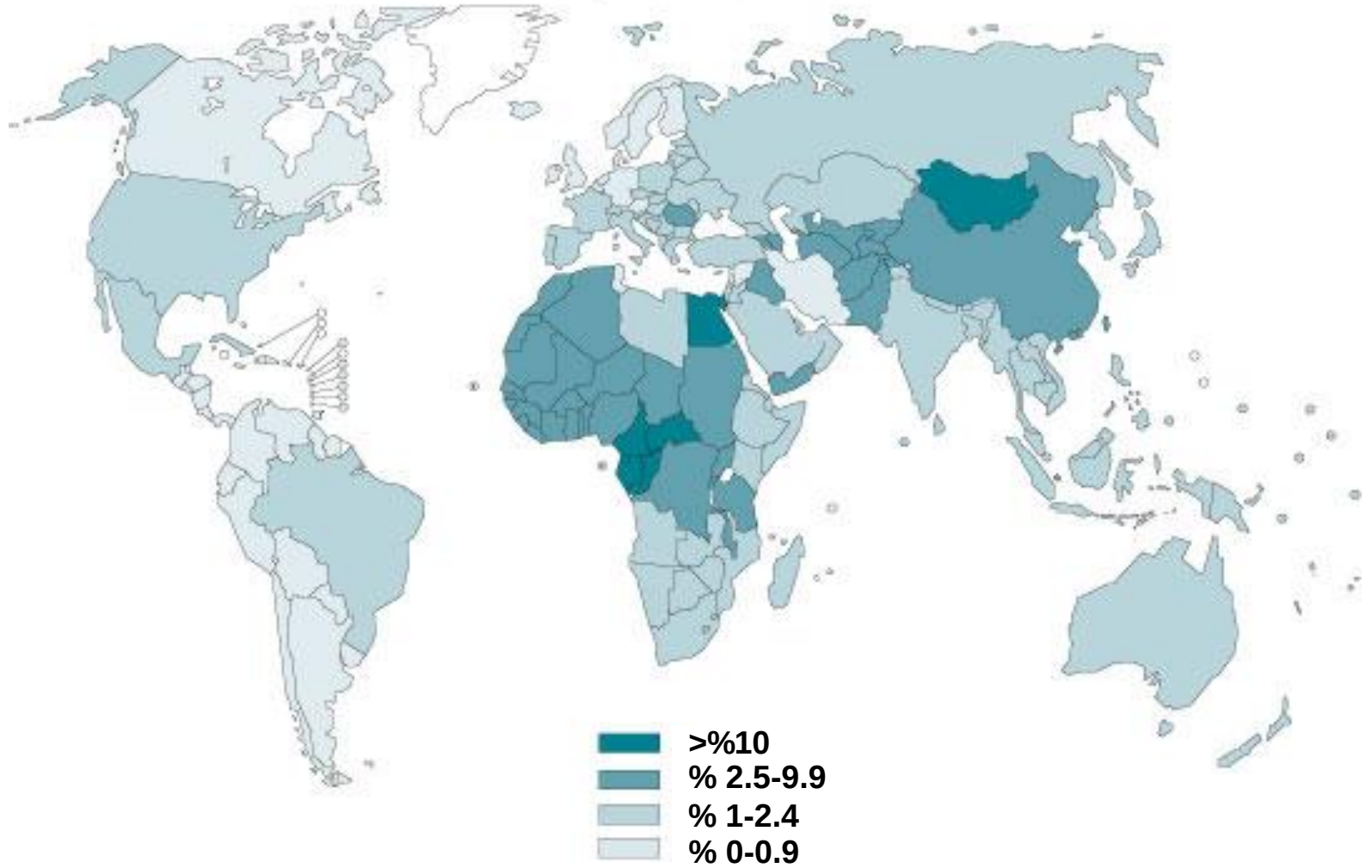


Kronik Hepatit C

✓ Anti HCV pozitīfliģi

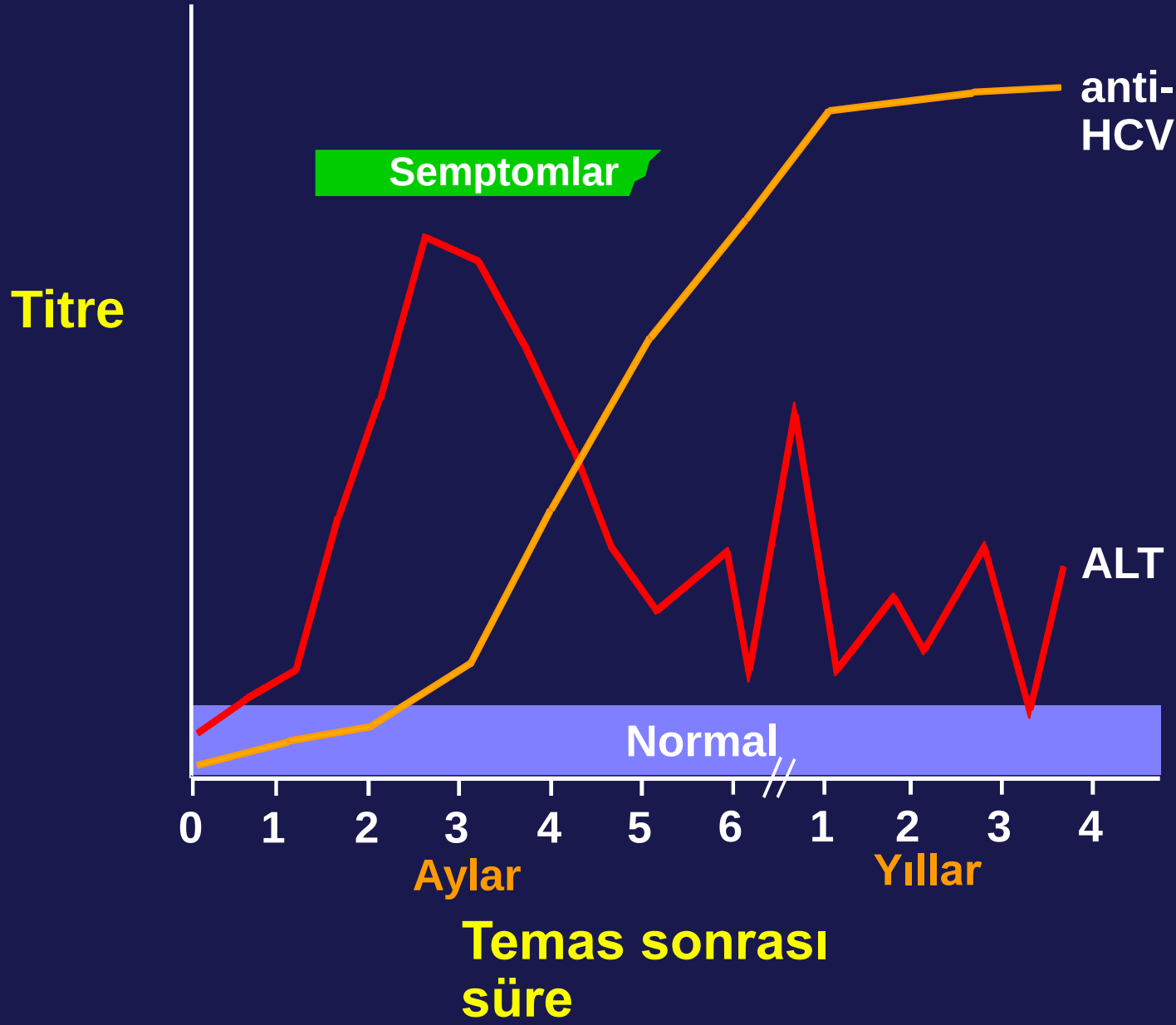
✓ HCV RNA pozitīfliģi

Hepatitis C, 2003



HCV infeksiyonu prevalansı (DSÖ:2004)

Hepatit C Virüs Enfeksiyonu



HCV Enfeksiyonunda İmmün Yanıt

Sitolitik mekanizma: Enfekte hepatositte apoptozun indüklenmesi

Sitolitik olmayan mekanizma: IFN- γ salınarak HCV replikasyonunun baskılanması

Doğal İmmünite

- NK (doğal öldürücü) hücreler;
 - ✓ İnfekte hücreyi doğrudan öldürür.
 - ✓ IFN- γ ve IL-12 salgılayarak viral replikasyonu inhibe eder.
- Dendritik hücreler;
 - ✓ Sitokinleri ve NK aktifleyici ligantları salgılar

Adaptif İmmünite

HCV'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre yanıtı ve IFN- γ ekspresyonu ile HCV yükü azaltılır

HCV İnfeksiyonunda İmmün Yanıt Bozukluğunun Nedenleri

1. HCV genomunda kaçak mutasyonlar
2. Primer T hücre yetersizliği (CD4 hücre yanıtının kaybolması)
3. Dentritik hücrelerdeki bozulmuş Ag sunumu
4. HCV proteinlerinin veya viral yükünün oluşturduğu immünsüpresyon
5. T hücre matürasyonunda yetersizlik
6. Regülatuar T hücre artışı
7. Karaciğerin toleran ortamı

Anti-HCV Kimlerde Bakılmalı

- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- “Human immunodeficiency virus” (HIV) ve hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- Hepatit C virusu (HCV) ile infekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra)
- HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları
- Alkolik karaciğer hastaları

Niçin tedavi edilmeli?

➤ Primer amaç

- ✓ HCV infeksiyonunun eradikasyonu

➤ Sekonder amaçlar

- ✓ Hastalığın progresyonunu durdurmak
- ✓ Histolojiyi iyileştirmek
- ✓ HCC riskini azaltmak
- ✓ Yaşam kalitesini düzeltmek

Kim tedavi edilmeli?

1. 18 yaş üzerindekiiler
2. Yüksek ALT düzeyi olanlar
3. Karaciğer biyopsisinde anlamlı fibrozis ile kronik hepatit özelliği gösterenler
4. Kompanse karaciğer hastalığı olanlar (T. Bil<1,5 mg/dL, INR<1,5, albumin>3,4g/dL, trombosit>75.000/mm³)
5. Kabul edilebilir sınırlarda hematolojik ve biyokimyasal bulgular (Hb>12 - 13g/dL, nötrofil> 1500/mm³, kreatinin<1,5mg/dL)
6. Depresyon olmaması veya kontrol altında olması
7. Karaciğer dışı bulgular (böbrek yetm., kriyoglobulinemi, porfiria kutena tarda)
8. Hastanın tedavi için istekli olması

Bireysel Karar Verilecek Hastalar

1. Normal ALT
2. Daha önce verilen IFN, IFN + ribavirin veya Peg IFN tekli tedavide başarısızlık (yanıtsız veya nüks)
3. Biyopside fibrozisi hafif olanlar veya olmayanlar
4. HIV ile koinfeksiyonu olanlar
5. 18 yaş altı (3 yaş altı kontrendike)
6. Kronik böbrek yetmezliği (hemodiyaliz var veya yok)
7. Dekompanse siroz varlığı
8. Aktif ilaç ya da alkol bağımlılığı
9. Orta derecede depresyonu olanlar
10. Karaciğer nakli yapılanlar

Kim tedavi edilmemeli?

1. Major depresyonu olanlar
2. Böbrek, kalp veya akciğer nakli yapılanlar
3. Otoimmün hepatiti olanlar veya IFN+ribavirin ile tablosu ağırlaşanlar
4. Hemolitik hastalığı olanlar
5. Tedavi edilmemiş hipertiroidisi olanlar
6. Gebe veya yeterli kontrasepsiyon uygulamayanlar
7. Kontrol altında olmayan ciddi hastalık (kalp yetm., HT, DM, KOAH)
8. Nöbet öyküsü olanlar
9. İlaçlara aşırı duyarlılığı bilinenler

Tanı - tedavi öncesi değerlendirme

➤ Biyokimyasal testler

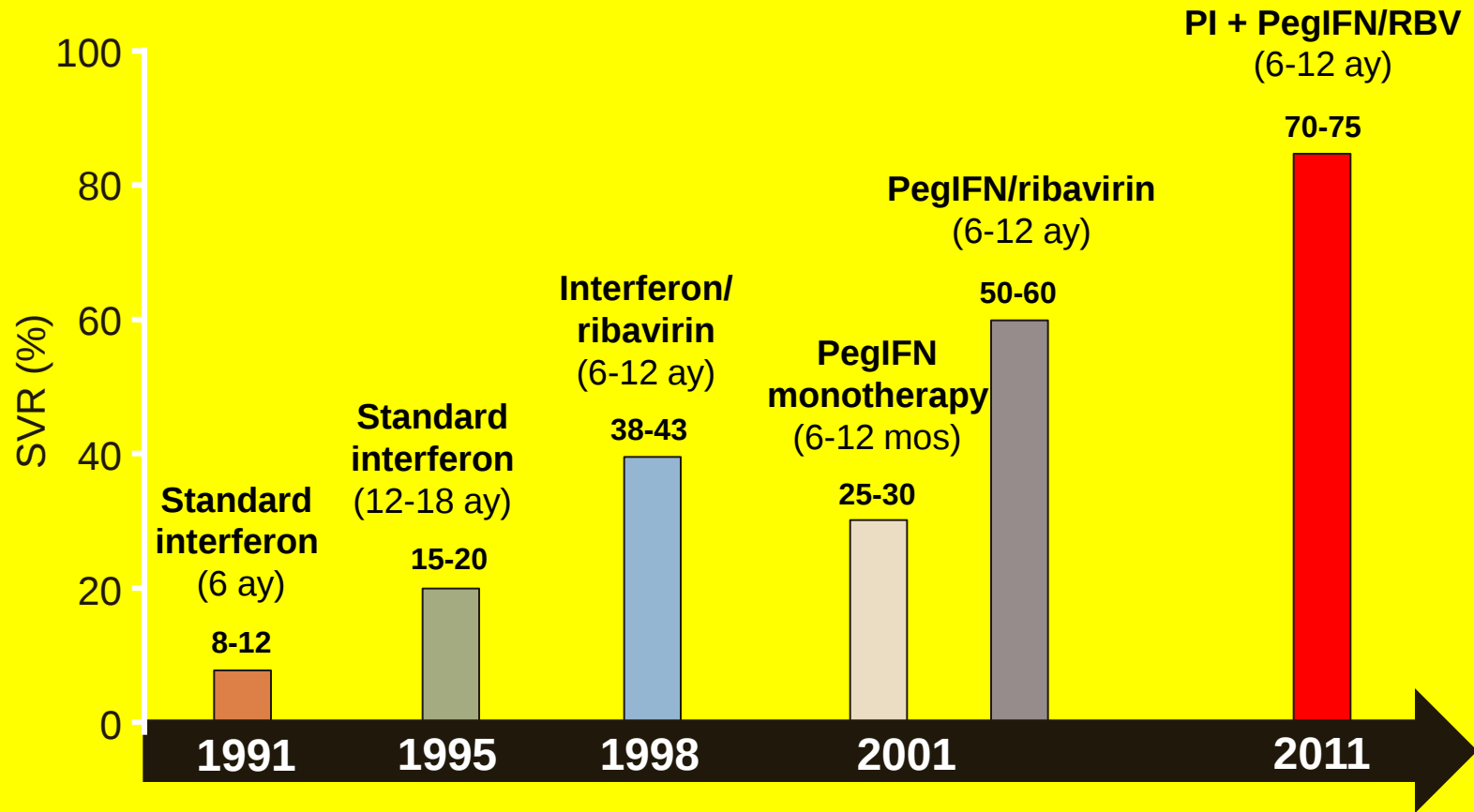
- ✓ Karaciğer enzimleri
- ✓ Albumin
- ✓ Tam kan sayımı, protrombin zamanı
- ✓ AFP
- ✓ TSH

➤ Virolojik testler

- ✓ HCV genotipi
- ✓ Kantitatif HCV RNA

➤ Karaciğer biyopsisi

Kronik HCV İnfeksiyonunda Tedaviler



Kronik HCV tedavi yaklaşımı

- ❖ Genotip 1,4,5,6 için 48 hafta IFN+ribavirin
- ❖ Genotip 2, 3 için 24 hafta IFN+ribavirin

Yenilik

- ❖ Direkt etki eden antiviral ajanlar(DAA)
 - ✓ NS3/4A serin proteaz inhibitörleri ;Boceprevir ve telaprevir
- ❖ Yanıta göre tedavi yaklaşımı
- ❖ Spontan veya tedaviyle indüklenen çeşitli tek nükleotid polimorfizmleri
- ❖ Sorunlar: Yan etki yönetimi, direnç, ilaç etkileşimi

Kronik HCV

- ❖ Genotip 2/3'de Peginterferon/ribavirin
- ❖ Genotip 1'de tedavi almayanlarda;
 - ✓ Optimal tedavi üçlü tedavi; Telapravir veya Bosepravirle birlikte interferon +ribavirin
 - ✓ Proteaz inhibitörleri yalnız kullanılmaz
 - ✓ 12. haftada HCV-RNA>100 veya 24.haftada tespit edilir düzeydeyse tedavi stop
 - ✓ Önerilen tedavi kesme koşullarına mutlak uymak gerekir
- ❖ Daha önce almış olanlarda
 - ✓ Kısmi yanıt veya relaps olanlarda üçlü tedavi
 - ✓ Yanıtsızlarda telapravirli kombinasyon ve süre uzun
 - ✓ Bocepravir verisi yok
- ❖ Birine yanıtsızsa diğeri kullanılmaz
- ❖ IL28B genotipi tedavi yanıtı için bakılabilir ama tedavi kararını etkilemez
- ❖ Anemi tedavisinde önce ribavirin dozu azaltılır

Tedavi sonu yanıt: Tedavi sonunda normal ALT (biyokimyasal yanıt) ve HCV RNA'nın negatifleşmesi (virolojik yanıt)

Kalıcı Virolojik yanıt: Hem tedavi sonunda hem de tedavi sonundan 24 hafta sonra viral yükün negatif olması

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin 4. haftasında HCV RNA < 50IU/ml

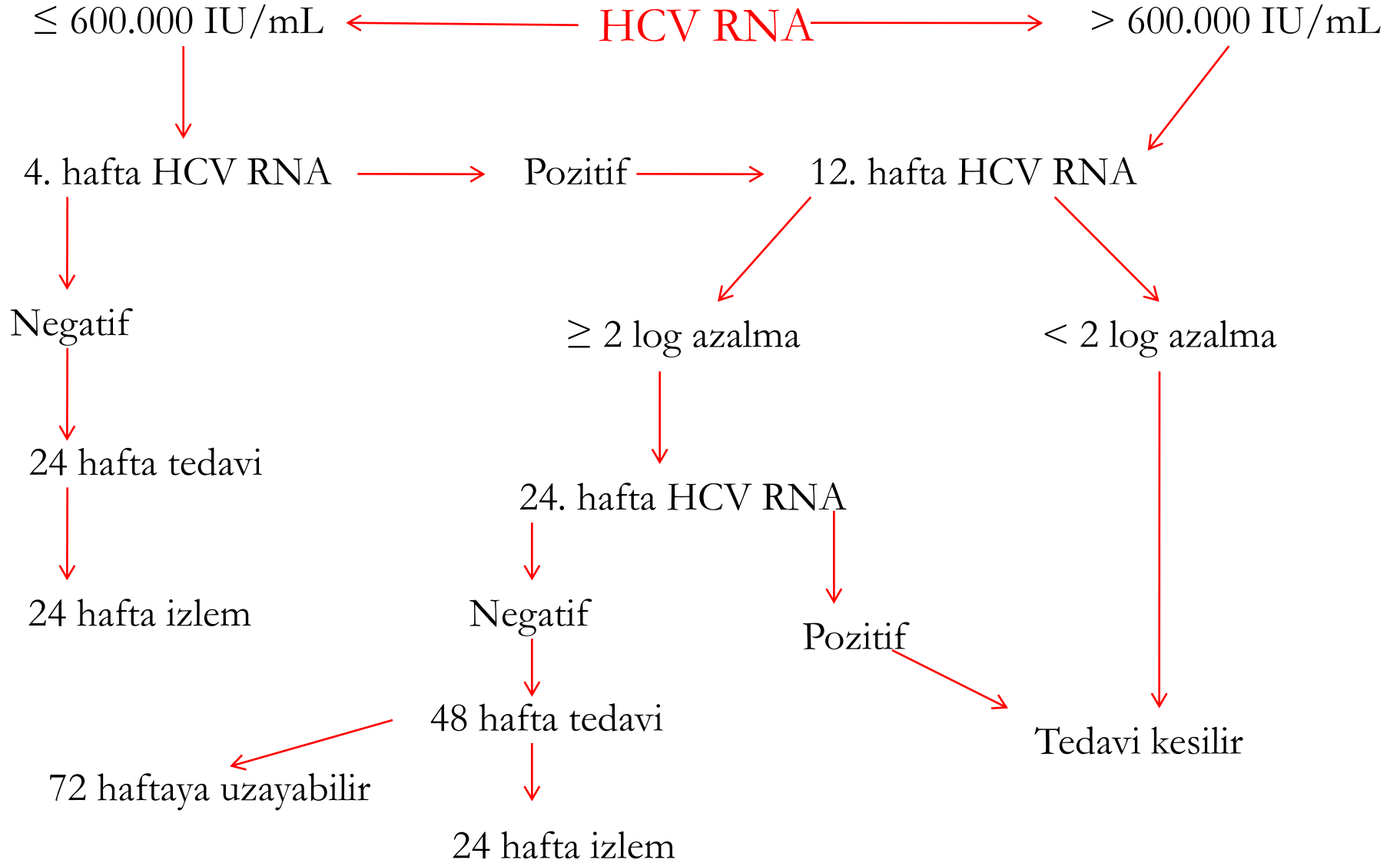
Erken virolojik yanıt: Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın 2 log'dan fazla azalması veya negatifleşmesi

Yavaş virolojik yanıt: 12. haftada HCV RNA'nın en az 2 log azalması, ancak 24. haftada negatifleşmesi

Kısmi virolojik yanıt: Tedavi sonunda HCV RNA'da 2 log azalma, ancak negatifleşme olmaması

Relaps: Tedavi sonunda viral yükün negatifleşmesi ancak sonra yeniden pozitifleşmesi

Tedavi altında alevlenme: Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV RNA'nın pozitifleşmesi



Genotip 1 ve 4 HCV ile infekte hastada tedavi izlemi

HEPATIT C:

Telaprevir Yanıtı Göre Tedavi

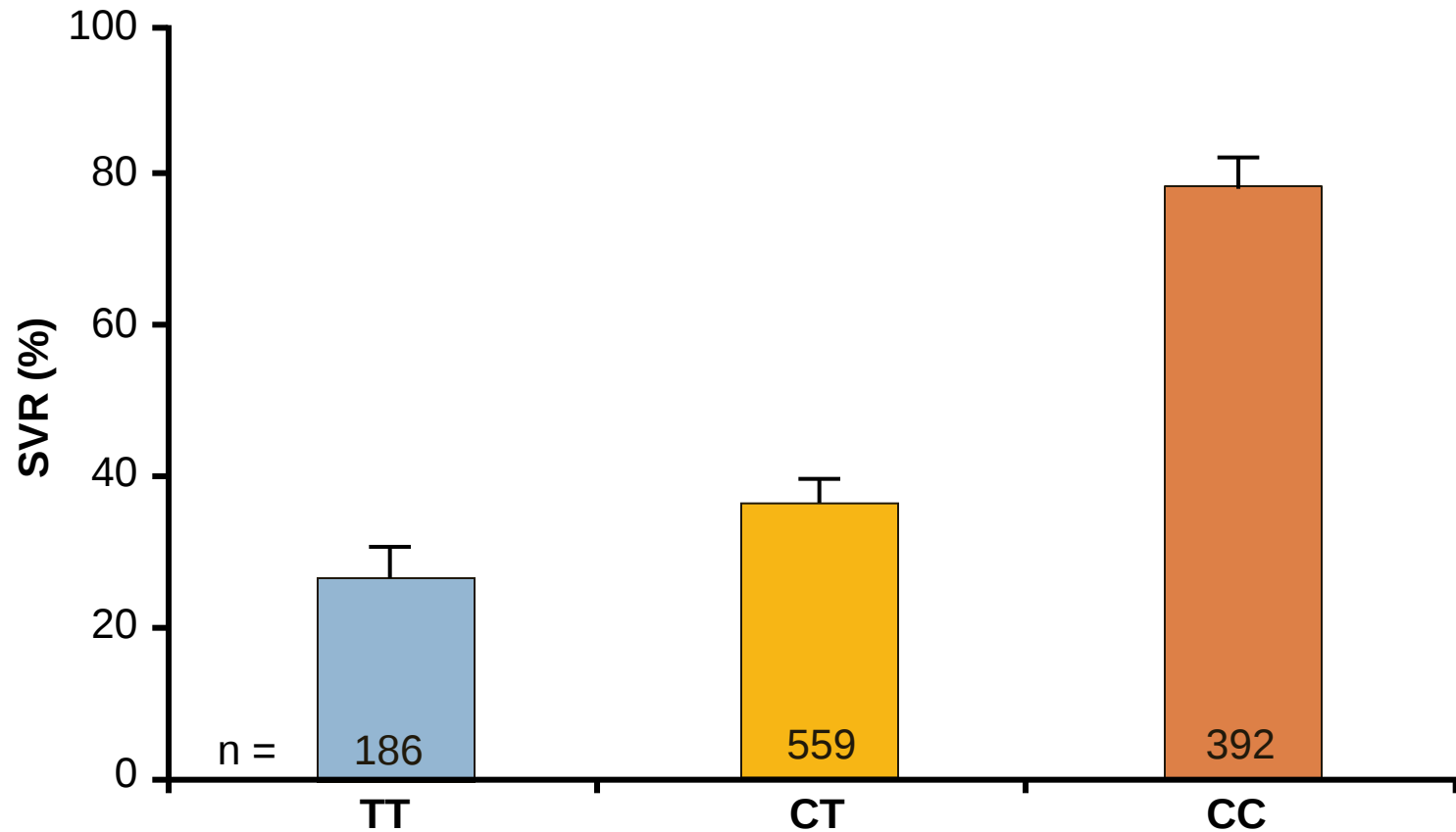
Naif veya relaps olanlar			
HCV RNA*	Rejim		Toplam
4-12.hafta tespit edilemezse	Telaprevir 12 hafta		24 hafta
	Peginterferon + Ribavirin 24 hafta		
4 ve/veya12. haftada düşük düzeyde tespit (≤ 1000 IU/ml)	Telaprevir 12hafta		48 hafta
	Peginterferon + Ribavirin 48 hafta		
Daha önce yanıtız veya kısmen yanıt			
Tüm hastalar	Telaprevir 12 hafta		48 hafta
	Peginterferon + Ribavirin 48 hafta		

HEPATIT C

Boceprevir ; Yanıta Göre Tedavi

	HCV-RNA		Rejim ve Süre					
	Tedavinin 8 haftasında	Tedavinin 24 haftasında	Tedavi Skalası					
			0	4	28	36	48	
Daha önce tedavi almamış	Erken yanıt			Boceprevir-24				
	Tespit edilmeyen	Tespit edilmeyen	PegIFN + Ribavirin-28					
	Geç yanıt			Boceprevir-32				
	Tespit	Tespit edilmeyen	PegIFN + Ribavirin-48					
Daha önce kısmi yanıt veya relaps	Erken Yanıt			Boceprevir-32				
	Tespit edilmeyen	Tespit edilmeyen	PegIFN + Ribavirin-36					
	Geç yanıt			Boceprevir-32				
	Tespit	Tespit edilmeyen	PegIFN + Ribavirin-48					

IL28B Polimorfizmine Göre PegIFN/RBV Tedavi Yanıtı (IDEAL Çalışması)



Telaprevir ve Boceprevir İlaç Etkileşimi

Drug Class	Contraindicated With BOC ^[1]	Contraindicated With TVR ^[2]
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Alfuzosin
Anticonvulsants	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	N/A
Antimycobacterials	Rifampin	Rifampin
Ergot derivative	www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm , www.hep-druginteractions.org	
GI motility agent		
Herbal products	<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)	<i>Hypericum perforatum</i>
HMG CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Oral contraceptives	Drospirenone	N/A
Neuroleptic	Pimozide	Pimozide
PDE5 inhibitor	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial HTN	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial HTN
Sedatives/hypnotics	Triazolam; orally administered midazolam	Orally administered midazolam, triazolam

*Studies of drug-drug interactions incomplete.

1. Boceprevir [package insert]. May 2011. 2. Telaprevir [package insert]. May 2011.

Telaprevir + PR: Yan Etkiler

Adverse Event, %	TVR + PR RGT/48* (n = 1797)	PR48 (n = 493)
Rash	56	34
Anemia [†]	36	17
Anorectal events	29	7

Boceprevir + PR: Yan Etkiler

Adverse Event, %	Boceprevir + PR RGT/48 (n = 1225)	PR48 (n = 467)
Anemia*	50	30
Neutropenia	25	19
Dysgeusia	35	16

Tedavi Yönetimi

	İnterferon alfa	Ribavirin
Kan tablosuna göre		
Dozun yarıya indirilmesi veya atlanması**	Trombosit < 50.000 / mm ³ Nötrofil < 750 / mm ³	Hemoglobin < 10 g / dL
Tedavinin kesilmesi	Trombosit < 25.000 / mm ³ Nötrofil < 500 / mm ³	Hemoglobin < 8.5 g / dL

Hepatit C Aşısı

- ❖ CIGB-230 (Faz II ve III çalışmaları tamamlanmış)
 - ✓ Böbrek yetmezliği olan diyaliz hastalarında
- ❖ HCV kor, E1 ve E2 proteinlerini içeriyor
- ❖ Hümmoral ve hüccresel immüñiteyi uyarıyor
 - ✓ Özellikle antijen spesifik CD4 T hücre yanıtı

ÜZGÜNÜM,
BACAKLARINIZI
KESMEMİZ
GEREKİYOR-
DU.

AMA "ÖLSEM DAHA
İYİYDİ" DİYECEĞİNİZİ
TAHMİN EDİP ÖLDÜR-
DÜK SİZİ !..

