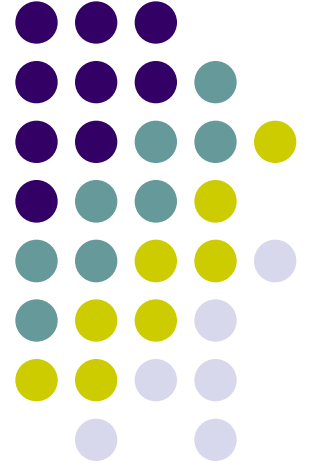
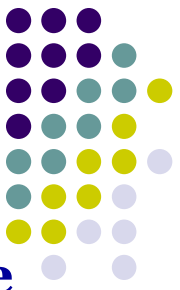


SUT HEPATİTLERİ NASIL TEDAVİ EDİYOR?

Dr. Bahar ÖRMEN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği





Kronik Hepatitlerde Tedavinin Hedefi

- ❖ Kronik Hepatit B (KHB)' de; kalıcı virolojik supresyon ve HBs Ag serokonversiyonunu sağlamak
- ❖ Kronik Hepatit C (KHC)' de; hastalığı eradike etmek

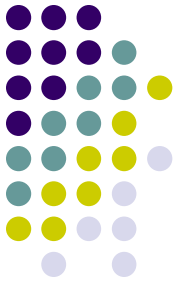
Ortak hedef :

- ❖ İlerleyici karaciğer hasarını önlemek
- ❖ Karaciğer sirozu gelişimini önleyerek nakil ihtiyacını azaltmak
- ❖ Hepatosellüler kanser (HSK) gelişim riskini azaltmak
- ❖ Hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek
- ❖ Yaşam süresini uzatmak
- ❖ Sağlıklı kişilere bulaş riskini azaltmak

*EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2012 , 57 :167–185.

*APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. Hepatol Int . 2012
DOI 10.1007/s12072-012-9342.

Dünya



❖ Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES

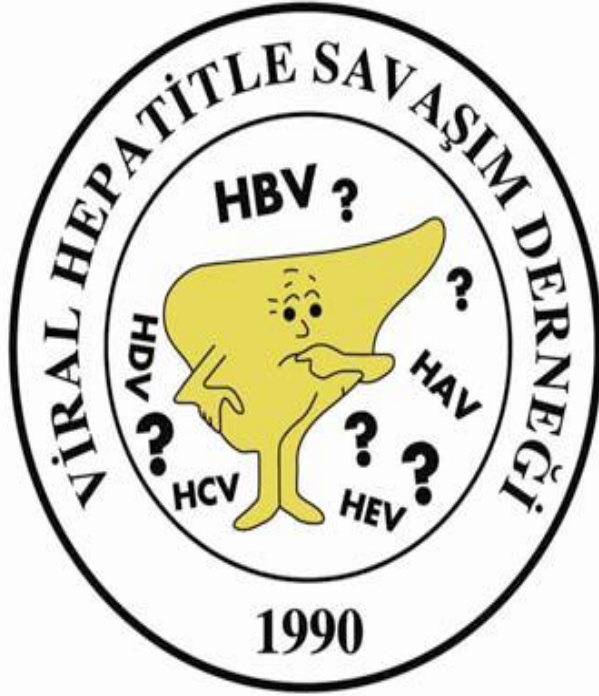
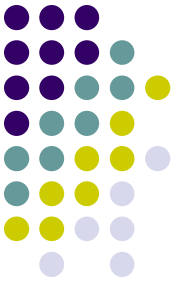


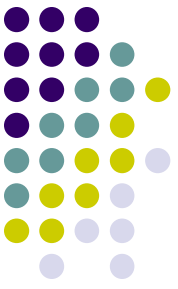
❖ Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği



❖ Asya - Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği

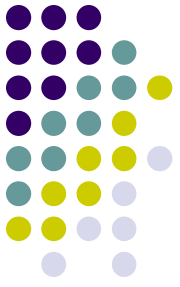
Türkiye





Türkiye'de KHB ve KHC tedavileri

- ❖ Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulamaları Tebliği (SUT) hükümleri çerçevesinde uygulanmaktadır.
- ❖ <http://www.sgk.tr>
- ❖ Son değişiklik. 10.01.2013



SUTTA KRONİK HEPATİT B TEDAVİ PRENSİPLERİ

Olgu

22 yaşında, kadın,
Evli, çocuğı yok

HBsAg (+)

AntiHBc IgM (-)

AntiHBc IgG (+)

HBeAg (+) / AntiHBe (-)

ALT:70-88-103-80 U/L
(3ay ara ile 1yıllık izlem)

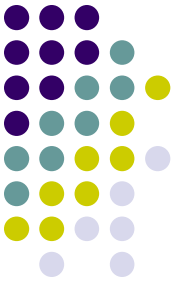
HBV DNA: 2×10^7 IU/mL
(6.8×10^7 kopya/mL)

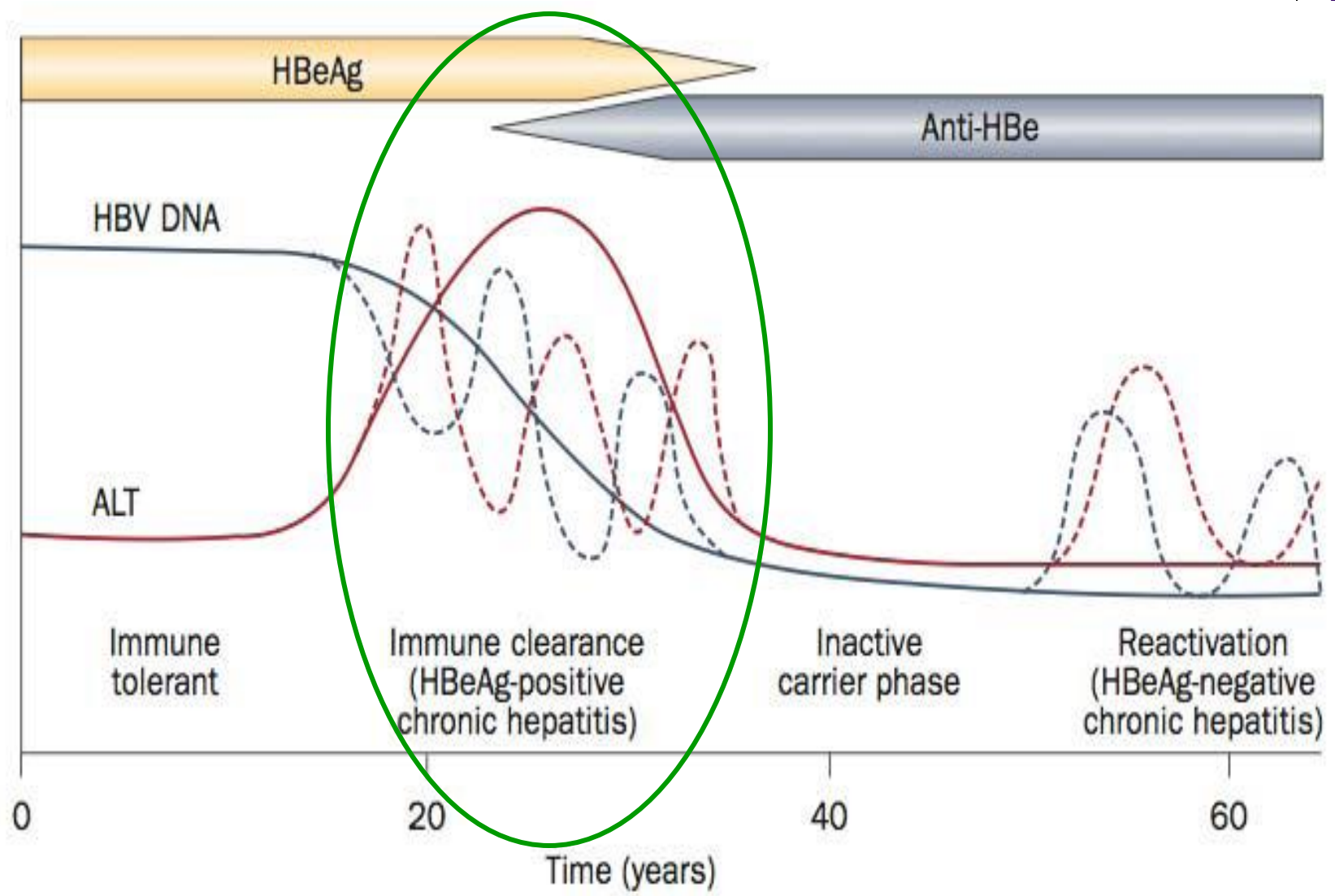
Delta ab (-)

Otoantikolar (-)

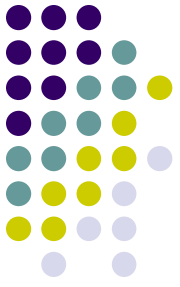
Trombosit, koagülasyon ,
alb/glob, bilirubin değerleri
normal

Batın ultrasonografi: karaciğer
kaba granüler yapıda normal
büyüklükte, dalak büyüklüğü
normal





SUT KHB tedavisine başlayabilme koşulları neler?



Tedaviye başlayabilmek için

Karaciğer biyopsisi (KCB) şart !!!

Biyopsi şartı aranmayan durumlar:

- * Protrombin zamanında 3 sn den fazla uzama
- * Trombosit sayısı $< 80.000 /\text{mm}^3$
- * Kanama eğilimini artıran hastalıklar
- * Kronik böbrek yetmezliği
- * Biyopsiye engel yer kaplayıcı lezyonun varlığı
- * Karaciğer sirozu
- * Gebelik

Olgu

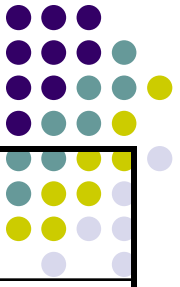


Karaciğer biyopsisi (İSHAK):

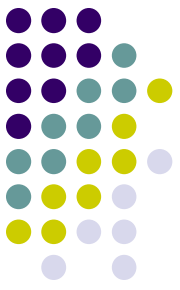
HAI: 6 / 18

Evre: 2 / 6

KHB'de tedaviye başlama kriterleri nelerdir?

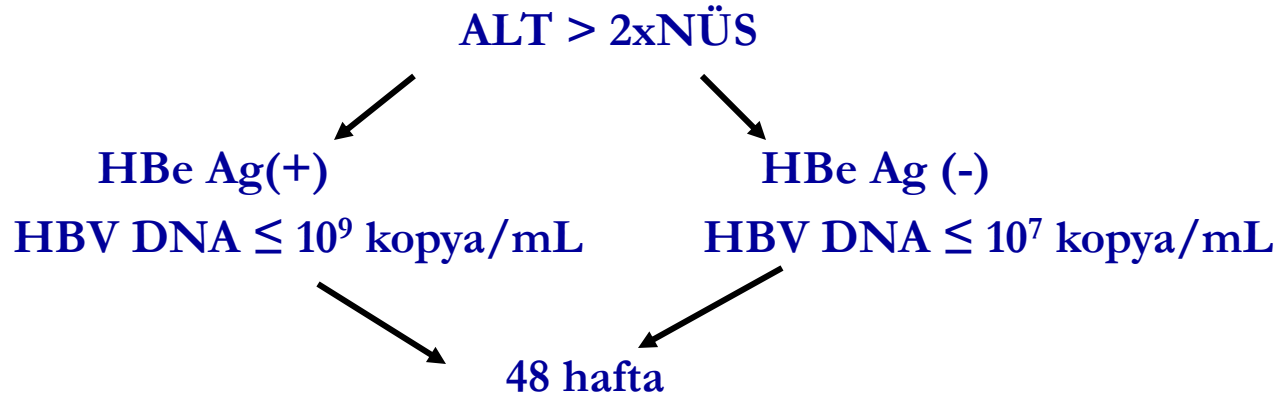


	Erişkin (>18yaş)	Çocuk (2-18 yaş)
KCB	HAI ≥ 6 veya Evre ≥ 2 (ISHAK)	HAI ≥ 4 veya Evre ≥ 2 (KNOPELL)
HBV DNA	$\geq 10.000 (10^4)$ kopya/mL (≥ 2.000 IU/mL)	$\geq 10.000 (10^4)$ kopya/mL (≥ 2.000 IU/mL)
ALT	-	$> 2 \times \text{NÜS}$
Tedavi	İnterferon(IFN) / Pegile IFN(PegIFN) / oral antiviral	IFN / lamivudin (3mg/kg/gün)



IFN / Peg IFN kullanım şartları

ERİŞKİNDE IFN / PegIFN



ÇOCUKLARDA IFN ◀

- ❖ Tedavi süresi 24 haftadır.
- ❖ Tedavi bitiminde en az 1 yıllık ara sonrası tedavi şartlarını taşıyanlara ikinci kez 24 haftalık tedavi verilebilir.

IFN toplam dozu: 30 MÜ/hf, 120 MÜ/ay

Oral Antiviral başlarken



HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/mL
($\leq 2.000.000$ IU/mL)

*Lamivudin 100 mg/G
*Telbivudin 600 mg/G

Tedavinin 24. haftasında

HBV DNA ≥ 50 IU/mL
(300 kopya/mL)

Diğer oral antivirallere
geç

HBV DNA $>10^7$ kopya/mL
($>2.000.000$ IU/mL)

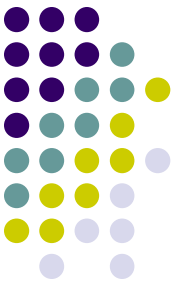
Diğer oral antivirallerden biri ile tedaviye
başlanabilir

Adefovir/Entekavir/ Tenofovir

Tedavisinin 1. yılı sonunda

HBV DNA (+)

Tedaviye diğer bir antiviral eklenebilir.

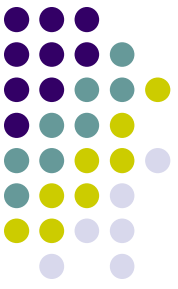


Olgu

- ❖ Genç- bayan
- ❖ Çocuk isteđi
- ❖ Kısa süreli tedavi isteđi
- ❖ İleri düzeyde
Karaciğer patolojisi yok
- ❖ HBe Ag (+)
- ❖ HBV DNA $\leq 10^9$ kopya/mL

❖ Peg IFN

❖ Oral antiviral



Olgu

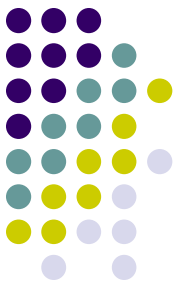
- ❖ Tedavi: Peg IFN alfa 2b (80 µg/hafta SK)
- ❖ Süre: 48 hafta
- ❖ İlaç doz değişikliği yada tedavi kesmeyi gerektiren yan etki saptanmadı
- ❖ Tedavi sonu:
 - HBV DNA: $2,7 \times 10^4$ IU/mL
 - HBeAg (+) / AntiHBe (-)
 - ALT normal
- ❖ Hasta sosyal güvence problemi yüzünden bir süre kontrole gelmedi!!!



Olgu

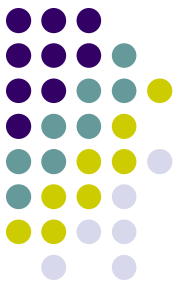
- ❖ 4 ay sonra; *HBV DNA: $2,23 \times 10^6$ IU/mL
 - *HBeAg (+)
 - *ALT normal

- ❖ Tedavi için tekrar görüşüldü
- ❖ Tenofovir disoproksil 245mg tb 1x1/G PO başlandı
- ❖ Tenofovir tedavisinin 9. ayında;
 - * HBeAg (+) ve AntiHBe (+)
 - * HBV DNA <20 IU/mL
 - * ALT normal



Oral antiviral tedavi altında iken

- ❖ Negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya **HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi** ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.
- ❖ Başka bir antiviralden → lamivudine geçişte ve
- ❖ Entekavir / adefovir → tenofovire geçişte
bu koşullar aranmaz!!!



Oral antiviral tedavinin sonlandırılması

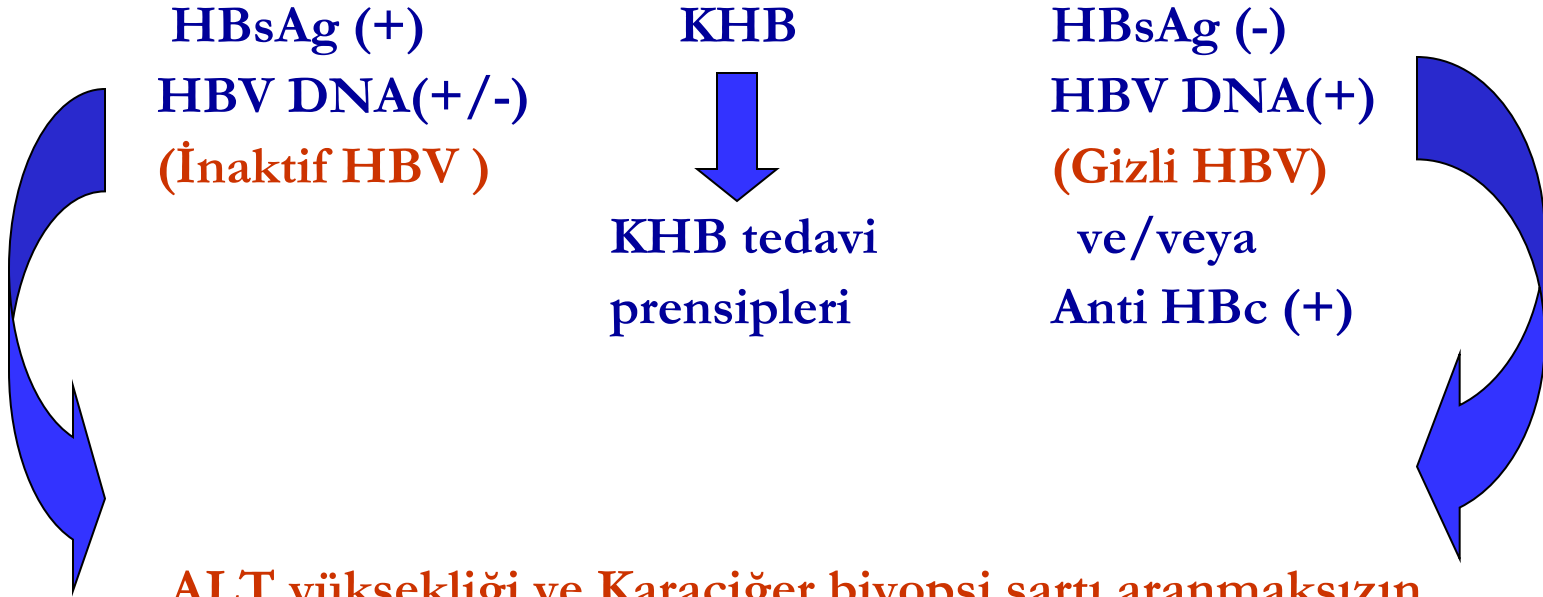
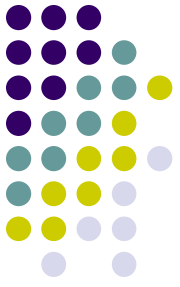
- ❖ Tedavinin sürdürülebilmesi için her yenilenen raporda; HBsAg(+) / HBsAg (-) ve AntiHBs (-) belirtilmelidir
- ❖ HBsAg (-) hastalarda AntiHBs (+) leşmesinden sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür
- ❖ Oral antiviral tedavilerde;
 - ilk rapor süresi en fazla 6 ay
 - sonraki rapor süreleri 1 yılı geçemez
- ❖ Raporun yenilenmesinde tedaviye başlama kriterlerinin hastanın tedavisine başlandığı tarihteki SUT hükümlerine uygun olduğu yeni raporda belirtilir



Karaciğer sirozunda tedavi

- ❖ Biyopsi şartı yok
- ❖ Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) veya HCV RNA (+) olması tedaviye başlamak için yeterli
- ❖ Tedavi süreleri KHB ve KHC tedavisinde olduğu gibidir

İmmünesupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi



ALT yüksekliği ve Karaciğer biyopsi şartı aranmaksızın tedavi süresince ve bu tedavinin bitiminden itibaren en fazla 12 ay süre ile lamivudin tedavisi

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda tedavi

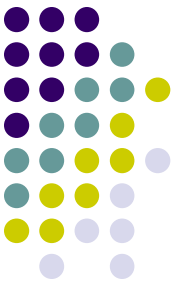


- ❖ HBV'ye bağlı karaciğer hastalığından dolayı karaciğer nakli yapılan hastalar
- ❖ Anti-HBc(+) kişiden karaciğer alan hastalar

- ❖ Biyopsi
- ❖ Viral seroloji
- ❖ ALT seviyesi
- ❖ HBV DNA

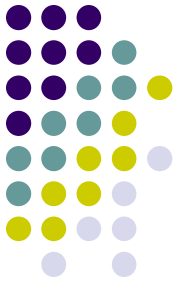
şartı yok

Oral antiviral tedavi verilebilir



Kronik Hepatit D (Delta) tedavisi

- ❖ Delta ajanlı KHB tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda IFN veya peg IFN 48 hafta verilir
- ❖ KHB tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir



SUTTA HEPATİT C TEDAVİSİ



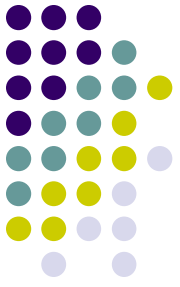
Akut Hepatit C tedavisi

- ❖ IFN veya PegIFN alfa monoterapisi
- ❖ KHC tedavisinde kullanıldığı dozlarda
- ❖ Tedaviye ribavirin (RBV) eklenemez !!!!
- ❖ Tedavi süresi: 24 hafta
- ❖ Tedaviye başlamak için KCB ve sürdürmek için ise
12. haftada HCV RNA ≥ 2 log azalma koşulu aranmaz!
- ❖ HCV RNA (+) liği rapora eklenir

Kronik Hepatit C Tedavisi



- ❖ HCV RNA (+) hastalarda genotip tayini ile tedaviye başlanabilir
- ❖ KCB şartı yok
- ❖ IFN + RBV veya peg IFN + RBV kombinasyonu kullanılır
- ❖ RBV kullanımını için kontrendikasyon bulunanlarda tek başına IFN veya peg IFN kullanılabilir
- ❖ Tek başına RBV kullanım endikasyonu yoktur!



KHC TEDAVİSİ

HCV RNA VE GENOTİP

(karaciğer biyopsi şartı yok)

GENOTİP 1/4

IFN/PEG IFN+RBV

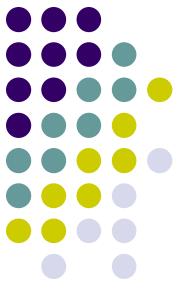
TEDAVİ SÜRESİ 48 HAFTA

GENOTİP 2/3

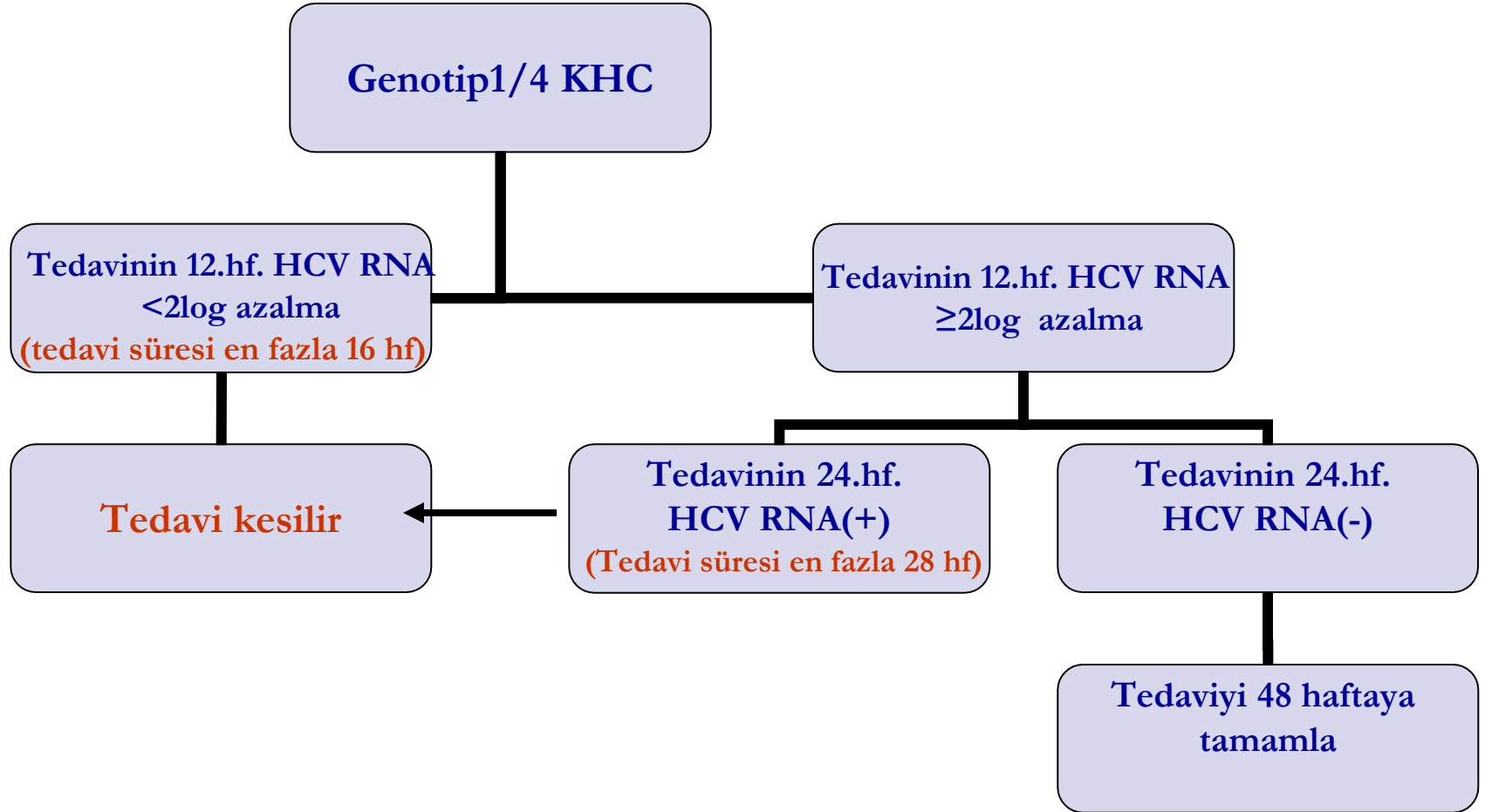
IFN/ PEGIFN+RBV (800mg/gün)

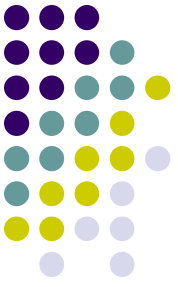
TEDAVİ SÜRESİ 24 HAFTA

(Tedavinin 12.hf HCV RNA
≥2log azalma koşulu yok)



KHC genotip 1/4 tedavisi

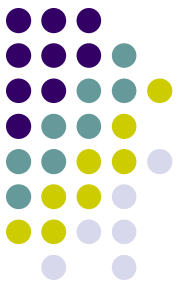




KHC Genotip 1/4 Tedavisi

Tedavinin ilk 24 haftası içinde komplikasyonlar nedeniyle tedaviye ara vermek zorunda kalınan hastalarda;

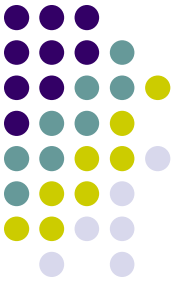
- Ara verilme nedenleri gerekçeleri ile yeni raporda belirtilmek kaydıyla ilaçların eksik dozları tamamlanır
- Tedaviye devam kriterleri yeni rapora göre değerlendirilir



KHC'li (3-18 yaş) çocuklarda

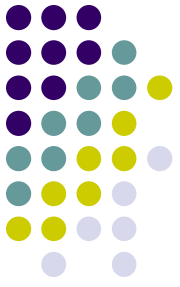
- ❖ IFN+RBV kombinasyonu
- ❖ **Peg IFN**; naiv (daha önce IFN tedavisi almamış) hastalarda uygulanabilir
- ❖ RBV dozu: 15mg/kg/gün (maksimum 1200mg/gün)
- ❖ Komplikasyonlar nedeniyle tedaviye 12. haftadan önce son verilmiş olan KHC hastaları tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler
- ❖ Bu süre içinde komplikasyonlar nedeniyle tedaviye ara veren ve ilacını alamamış olan hastalar için ara verilme nedenleri gerekçeleriyle yeni raporda belirtilmek kaydıyla ilaç 12 haftalık doza tamamlanır

Kompanse sirozu olan genotip I hastalarda

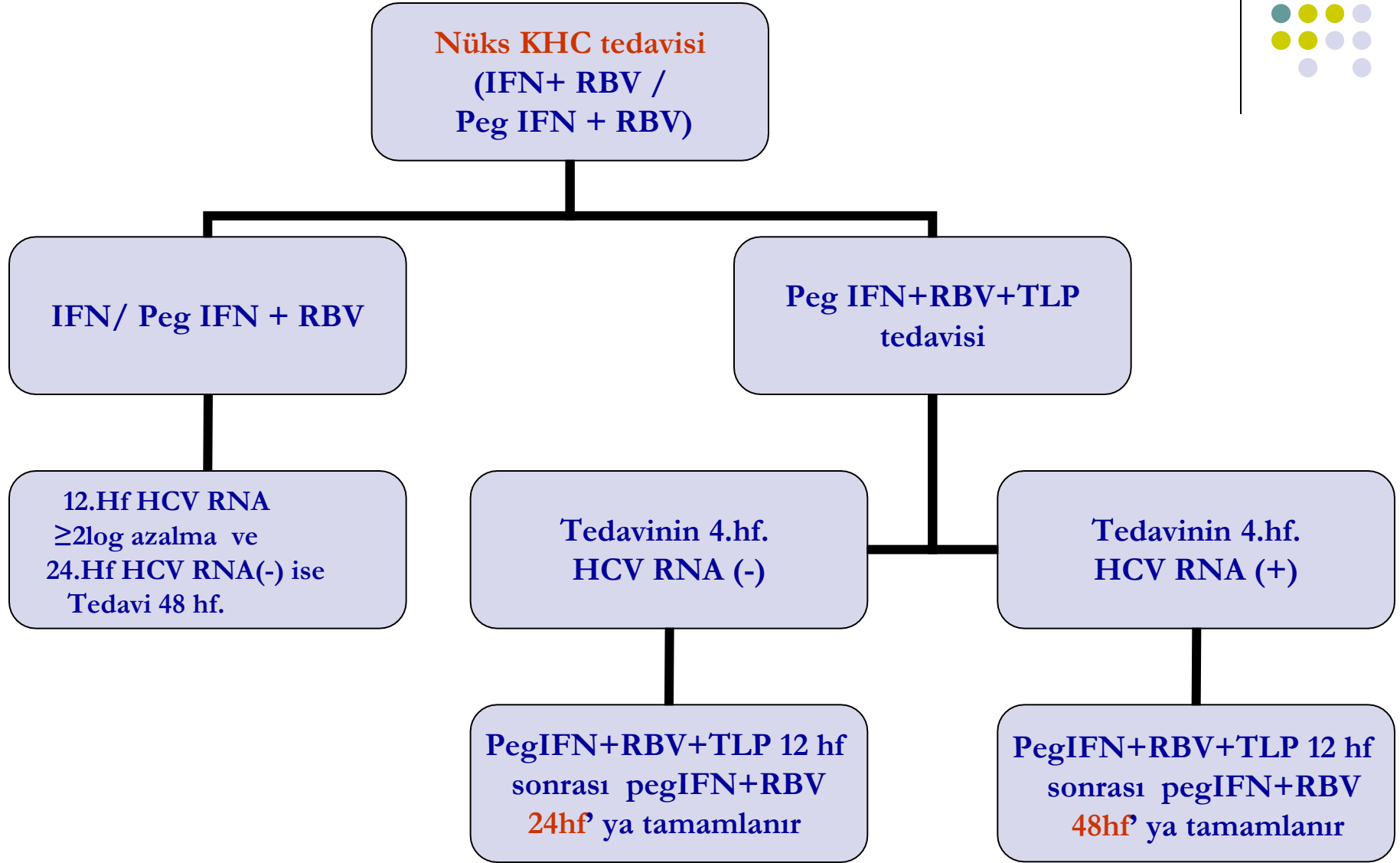


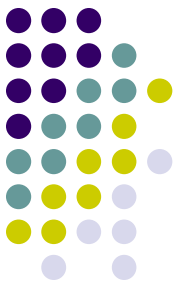
- ❖ Karaciğer biyopsi ISHAK Evre ≥ 4
- ❖ Trombosit sayısı $< 100.000 /\text{mm}^3$
- ❖ Protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde ise:
 - * Peg IFN + RBV + Telaprevir (TLP) üçlü tedavisi
 - * Tedavi süresi 48 haftadır
 - * TLP 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz!

Erişkin Kronik Hepatit C Hastalarında Yeniden Tedavi



- ❖ **Komplikasyonlar nedeniyle tedaviye 12. haftadan önce son verilmiş**
 - ❖ **IFN veya peg IFN monoterapisine yanıtızsız**
 - ❖ **Nüks KHC' de**
 - ❖ **İkili tedaviye Yanıtızsız (IFN/ Peg IFN + RBV)**
>18 yaş hastalara yeniden peg IFN + RBV tedavisi verilemez !!!
- Peg IFN + RBV**
- IFN/Peg IFN + RBV**
Peg IFN + RBV + TLP

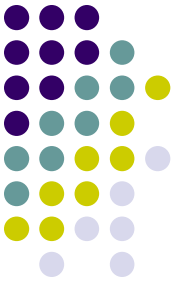




Telaprevir tedavisine ilişkin

Peg IFN + RBV + TLV üçlü tedavisi sırasında;

- ❖ Tedavinin 4. hf HCV RNA düzeyi ?
- ❖ Tedavinin 12.hf HCV RNA düzeyi?
- ❖ Tedavi kesme kriterleri? (HCV RNA>1000IU/mL)
SUT' ta belirtilmemekte!!!!



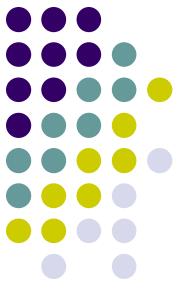
İlaç Heyet Raporu

Akut ve Kronik viral hepatit ilaç tedavi raporu:

- ❖ Gastroenteroloji uzman hekimleri
- ❖ Enfeksiyon hastalıkları uzman hekimleri

Akut ve kronik viral hepatit tedavisi reçetesi:

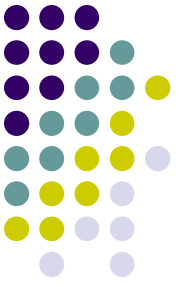
- ❖ Gastroenteroloji uzman hekimleri
- ❖ Enfeksiyon hastalıkları uzman hekimleri
- ❖ Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimleri
- ❖ İç hastalıkları uzman hekimleri



ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMI

- ❖ SUT' ta yer almayan bazı durumlarda endikasyon dışı ilaç kullanımı gerekebilmektedir. Örn:
 - *Delta hepatit tedavi süresi uzatılması,
 - *Çocukta KHB tedavisinde ruhsatı olmayan pegIFN kullanımı,
 - *Yan etki nedeniyle ilaç değişimi vb.
 - * Fulminan hepatit ve gebelikte antiviral kullanımı
- ❖ **TC.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'** na pota yada internet adresi (www.iegm.gov.tr) üzerinden hekimin bizzat baŐvurusu gerekmektedir
 - *Endikasyon dışı ilaç kullanım formu
 - *BilgilendirilmiŐ hasta onam formu
 - *Konu ile ilgili literatürler

SUT uygulamaları ile



- ❖ Tedavi alan KHB ve KHC hastalarının kayıt altına alınması
- ❖ Bu yolla hasta bilgilerinin saklanması ve gerektiğinde ulaşılabilirliği
- ❖ KHB ve KHC de tedavilerin standardize edilmesi
- ❖ Hastaların tedaviyi ciddiye alması ve tedavi uyumları
- ❖ Hastaların düzenli takibi sağlanmaktadır



❖ **Tedavi sırasında hastaların düzenli takibi sağlanarak;**

* Hastalıkla ilişkili gelişebilecek komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi

* Tedavi ile ilişkili yan etkilerin erken belirlenmesi ve uygun yönetimi

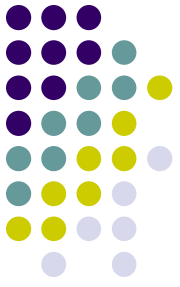
* Tedavi sırasında gelişebilecek antiviral ilaç direncinin erken dönemde saptanarak uygun tedavi değişimi gerçekleştirilebilir

SUT uygulamaları ile

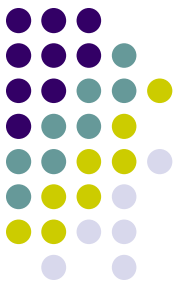
- ❖ SUT'ta yer alan hükümlerin uzun karmaşık cümlelerle ifade edilmesi
- ❖ Çocuk ve erişkin hastalar için tedaviye başlama ve izlem prensiplerinin birbiri içinde ve karmaşık şekilde yer alması
- ❖ Bazı durumlarda tedavi yönetimi ile ilgili yeterli bilgi içermemesi



SUT hükümlerinin yorumlanması ve uygulanmasında hatalara neden olmaktadır !!!!



- ❖ KCB, tedavi için belirleyici, bazı durumlarda da engelleyici olabilmekte
- ❖ Bazı özel hasta gruplarının tedavisine yer verilmemesi
- ❖ Ayrıca hekimin ilaç raporu çıkarma aşamasında (tanı kodları, klinik bulgular ve ilaç dozları vb.) verilerin hastane bilgi ağı üzerinden sisteme girişi ve medulla tarafından onaylanmasında sorunlar yaşanmaktadır
- ❖ Hekimin sekreteryaya görevini de üstlenmesi nedeniyle zaman ve efor kaybına neden olmaktadır
- ❖ Hastanın tedaviye ulaşması zorlaşmakta



Beklentiler

- ❖ SUT hastalarının **tedaviye ulaşmasını kolaylaştırıcı** bir rol üstlenmelidir
- ❖ Uluslararası rehberler ve güncel bilimsel veriler eşliğinde ve konunun uzmanlarının önerileri doğrultusunda ülkenin epidemiyolojik verileri ve finansal yük de göz önünde bulundurularak **tedavilerin güncellenmesi ve standardizasyonu sürdürülmeli ve eksiklikler giderilmelidir**
- ❖ Endikasyon dışı ilaç kullanım taleplerinin değerlendirilme ve sonuçlandırılma aşamaları hızlandırılmalıdır
- ❖ İlaç heyet raporu çıkarılması, yenilenmesi ve ilaçların reçetelenmesi aşamalarında prosedürler sadeleştirilerek **tedaviye erişim hızlandırılmalıdır**

