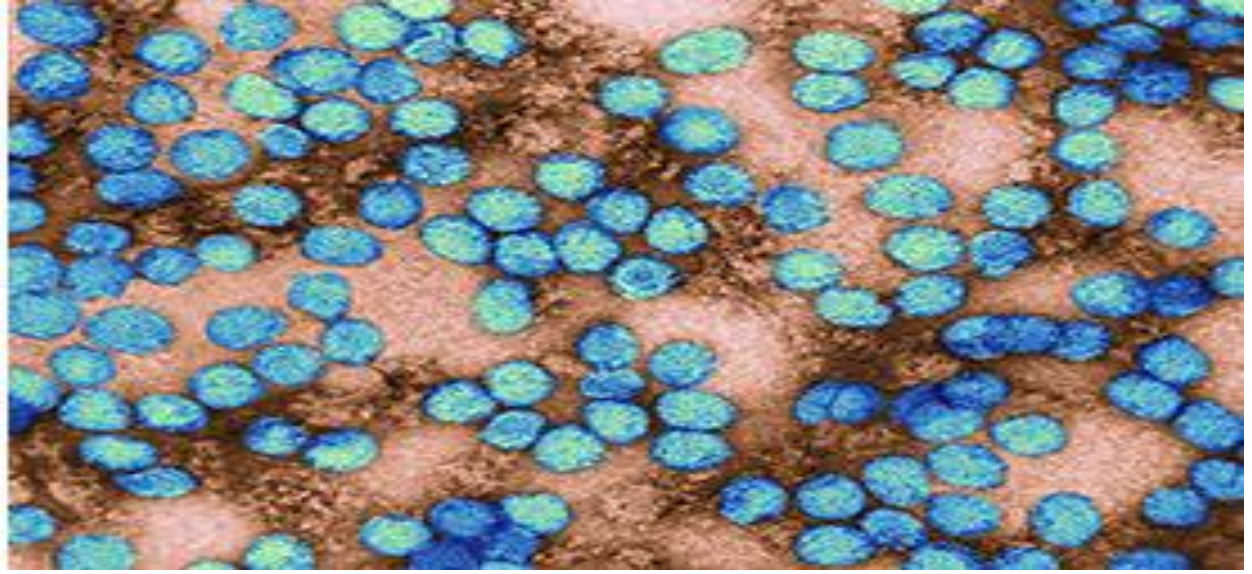




HEPATİT C TANI VE TEDAVİ

Dr.Yunus Gürbüz

HEPATIT C TANI

- Klinik bulgular
- Biyokimyasal testler
- Virolojik testler
 - Serolojik testler
 - Moleküler yöntemler
- Histolojik bulgular



KLINİK BULGULAR

Kronik Hepatit C'li hastalarda halsizlik ve yorgunluk dışında herhangi bir klinik bulgu yoktur



KLINİK BULGULAR

- Akut hepatit C %50-80 oranında asemptomatik seyreder
- Semptomatik olanlar da sıklıkla hafif semptomlarla anikterik seyir gösterir
- Klinik bulgular akut hepatit A ve B'ye göre daha hafiftir



BIYOKIMYASAL TESTLER

- ALT, AST
- ALP,GGT
- Total bilirubin, Direkt bilirubin,
- Total protein, albümin,
- Protrombin zamanı



SEROLOJİK TESTLER

- Anti-HCV antikorunun tespiti
- RIBA testi
- HCV genotipinin serolojik tespiti
- Total HCV Kor antijen testi



ANTI-HCV TESPİTİ

- AntiHCV plazma ve serumda hem tarama testi, hem tanı testi olarak kullanılır
- Anti-HVC tespitinde en sık kullanılan testler enzim immünassay(EİA) ve chemiluminescence (CIA) testleridir.
- Günümüzde 3.nesil EİA testlerinin spesifitesi %99'un üzerindedir.



ANTI-HCV TESPİTİ

- İmmünosüprese hastalarda (HIV pozitif kişiler ve transplant alıcıları) ve hemodiyaliz alanlarda yalancı negatif sonuçlara neden olabilir.
- Hastalığın düşük prevalanslı görüldüğü bölgelerde (<%10) yalancı pozitiflik % 35 olarak tespit edildiğinden bir doğrulama testine ihtiyaç duyar.
- HCV pozitif anneden doğan çocuklarda 1 yıla kadar Anti-HCV pozitifliği görülebilir.



RIBA TESTİ

(RECOMBINANT IMMUNOBLOT ASSAY)

- Yalancı pozitif EIA ile geçirilmiş infeksiyonların ayırımında kullanılır
- HCV genomunun farklı bölgelerinden köken alan rekombinan HCV antijenleri kullanılarak hazırlanır.
- Sonuçlar pozitif, belirsiz veya negatif olarak belirlenir.



- CDC* çalışmasında Anti-HCV testinde S/Co oranı 3.8'den yüksekse RİBA testi pozitifliği %95'in üzerinde bulunmuştur.
- Bu nedenle S/Co oranı 3.8'den yüksekse testin RİBA ile doğrulanması gerekli değildir.
- Nükleik asit testlerinin yaygın ve kolay ulaşılabilir olmasından dolayı RİBA testi günümüzde önemini kaybetmiştir.



Tarama test kiti adı	üretici	Deney Formatı	Sinyal-cut-off oranı ≥% 95 fazla doğrulukla gerçek pozitiflik habercisi
Ortho HCV Version 3.0 ELISA Test System	Ortho	EIA (Enzyme Immunoassay)	≥ 3.8
Abbott HCV EIA 2.0	Abbott	EIA (Enzyme Immunoassay)	≥ 3.8
VITROS Anti-HCV	Ortho	CIA (Chemiluminescent Immunoassay)	≥ 8.0
AxSYM Anti-HCV	Abbott	MEIA (Microparticle Immunoassay)	≥ 10.0
Architect Anti-HCV	Abbott	CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)	≥ 5.0
Advia Centaur HCV	Bayer	CIA (Chemiluminescent Immunoassay)	≥ 11.0

HCV GENOTIPİNİN SEROLOJİK TESPİTİ

- EIA testleriyle HCV genotiplerini tayin etmek mümkündür(1-6)
- Subtipler tayin edilemez
- Duyarlılığı yaklaşık %90' dır.
- Ticari kitin adı:
Murex HCV serotyping 1-6 HC02,
Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois



TOTAL HCV KOR ANTİJEN TESTİ

- Hepatit C viremisini tespitte kullanılan bir testtir
- Özgün monoklonal antikorlar kullanılarak HCV'nin kor antijenlerinin tespiti temeline dayanır
- ELİZA yöntemiyle çalışılır
- Tüm serotipleri tespit edebilir
- İnfeksiyonun her döneminde viremiyi tespit edebilir.
- Kronik HCV hastalarının serumunda ölçülen HCV RNA ve kor antijen ölçümleri arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.



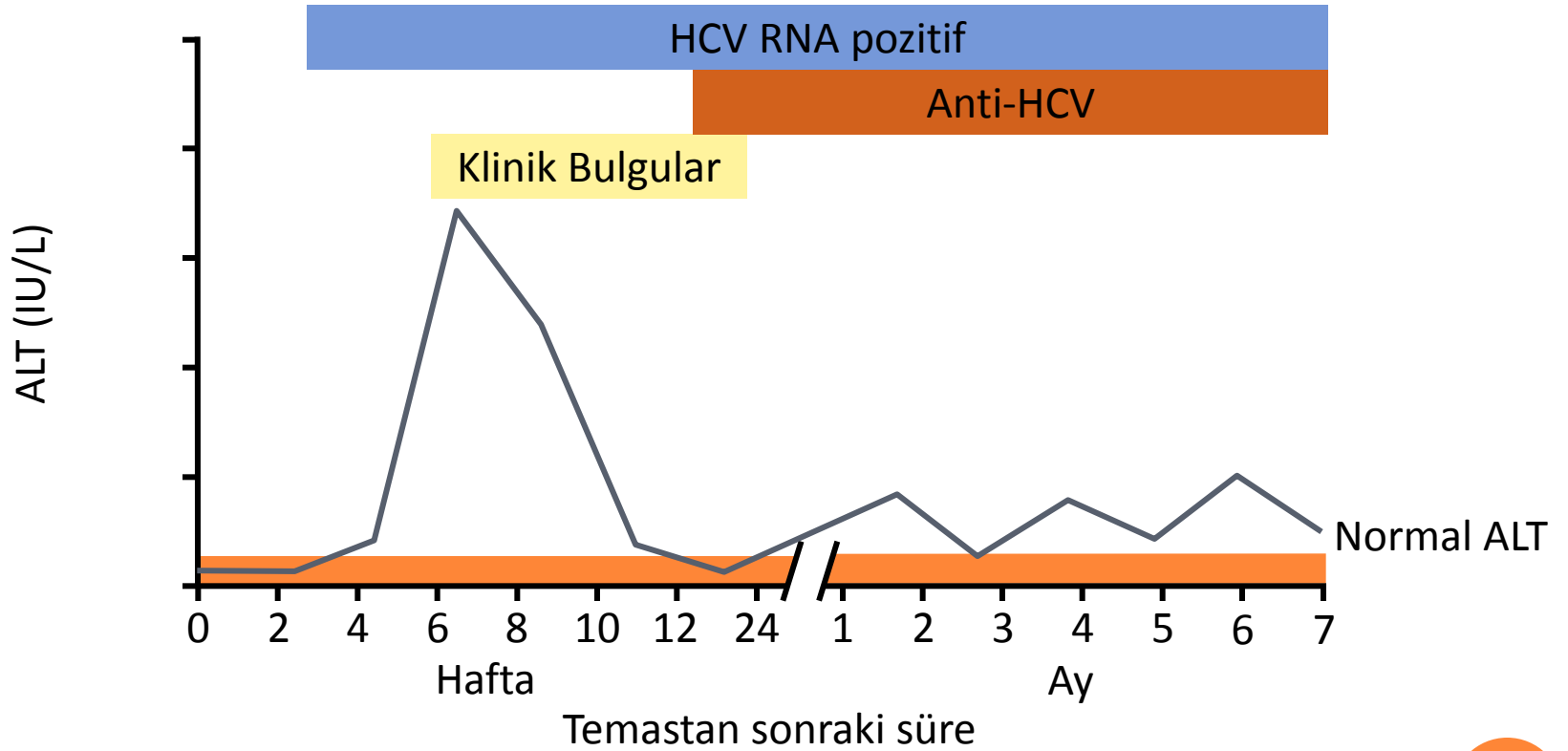
HEPATIT C MOLEKÜLER TESTLER

HCV RNA

- Birçok açıdan serolojik testlerden farklıdır
- HCV RNA'nın varlığını doğrudan saptadıklarından dolayı testin pozitif olması hemen hemen daima kişinin HCV ile infekte olduğu anlamına gelir.
- Akut infeksiyonda antikorun pozitifleşmesinden haftalar önce HCV RNA saptanabilir düzeydedir.



AKUT HCV İNFEKSİYONUNUN SEYRİ



HCV RNA testleri

- Kalitatif
- Kantitatif



KALITATIF HCV RNA TESTLERİ

- Geleneksel olarak kantitatif testlerden daha duyarlıdırlar.
- Ancak real time kantitatif testlerin geliştirilmesinden sonra kalitatif testlerin önemi kalmamıştır.



FDA onaylı kalitatif HCV RNA testleri

Test ve üreticisi	Metod	Tespit alt limiti (IU/ml)	Kullanım alanı
Amplicor HCV v2.0 (Roche Molecular Systems)	Manual RT-PCR	50	Tanı ve izlem
Cobas Amplicor HCV v2.0 (Roche Molecular Systems)	Semi-automated RT-PCR	50	Tanı ve izlem
Ampliscreen (Roche Molecular Systems)	Semi-automated RT-PCR	<50	Kan taraması
Versant HCV RNA Qualitative Assay, (Siemens Healthcare Diagnostics)	Semi-automated TMA	10	Tanı ve izlem
Procleix HIV-1/HCV Assay (Chiron Corporation)	Manual TMA	<50	Kan taraması

Kantitatif HCV RNA testleri

Test ve üreticisi	Metod	IU/ml Çevirme faktörü	Dinamik aralık	FDA Onayı
Amplicor HCV Monitor (Roche Molecular Systems)	Manual RT-PCR	0.9 copies/mL	600-500,000	Evet
Cobas Amplicor HCV Monitor V2.0 (Roche Molecular Systems)	Semi-automated RT-PCR	2.7 copies/mL	600-500,000	Evet
Versant HCV RNA 3.0 Assay (bDNA) (Siemens Health Care Diagnostics)	Semi-automated bDNA signal amplification	5.2 copies/mL	615-7,700,000	Evet
LCx HCV RNA-Quantitative Assay (Abbott Diagnostics)	Semi-automated RT-PCR	3.8 copies/mL	25-2,630,000	Hayır
SuperQuant (National Genetics Institute)	Semi-automated RT-PCR	3.4 copies/mL	30-1,470,000	Hayır
Cobas Taqman HCV Test (Roche Molecular Systems)	Semi-automated real-time PCR		43-69,000,000	Evet
Abbott RealTime (Abbott Diagnostics)	Semi-automated RT-PCR		12-100,000,000	Hayır

Genotipleme:

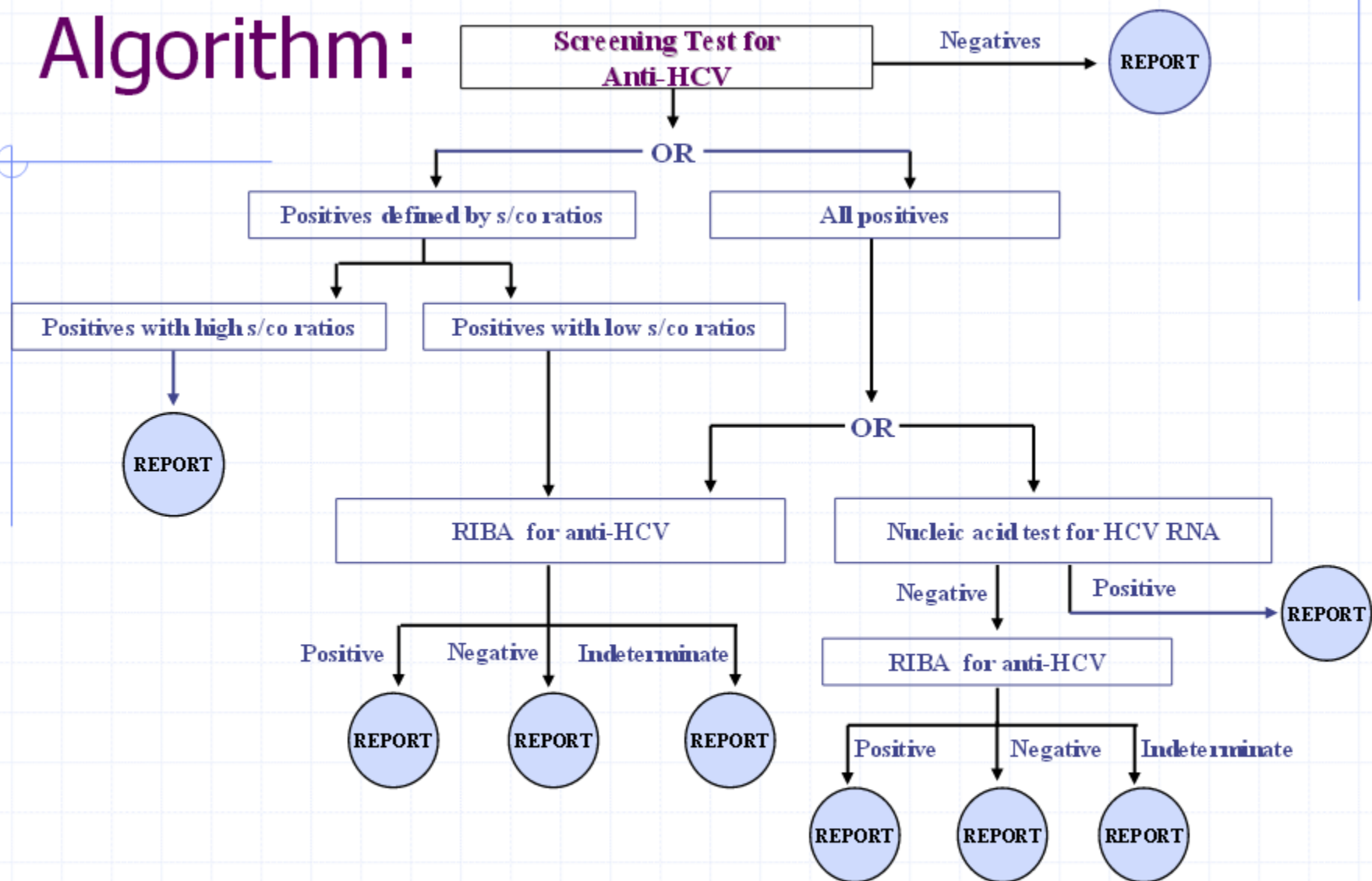
- Ticari genotiplerin çoğu virüsün 5-NCR bölgesini hedeflemektedir. (Trugene 5 NC, Bayer). İn vivo mutasyonlar sebebiyle yanlış genotiplemeye neden olabilir.
- Yakınlarda gerçek zamanlı PCR yöntemi genotipleri belirlemek için uyarlanmıştır.

Diğer testler:

- Invader test(Madison Wis)
- Inno-LiPA HCV II; Bayer)



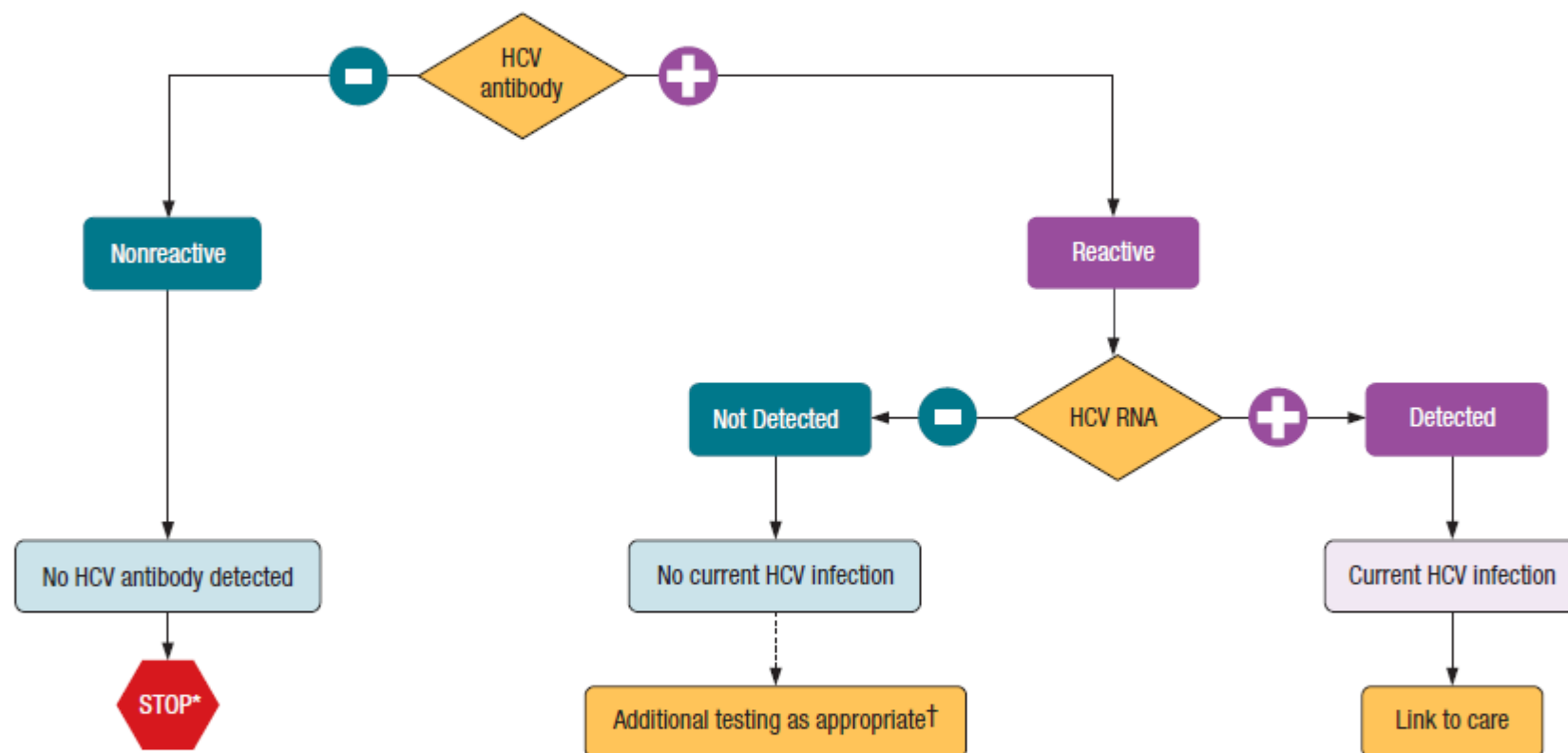
Algorithm:



Recommended Testing Sequence for Identifying Current Hepatitis C Virus (HCV) Infection



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention



* For persons who might have been exposed to HCV within the past 6 months, testing for HCV RNA or follow-up testing for HCV antibody is recommended. For persons who are immunocompromised, testing for HCV RNA can be considered.

† To differentiate past, resolved HCV infection from biologic false positivity for HCV antibody, testing with another HCV antibody assay can be considered. Repeat HCV RNA testing if the person tested is suspected to have had HCV exposure within the past 6 months or has clinical evidence of HCV disease, or if there is concern regarding the handling or storage of the test specimen.

Source: CDC. Testing for HCV infection: An update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR* 2013;62(18).

KARACIĞER BIYOPSISI VE DİĞER NON INVAZİF TESTLER

- Biyopsiyle karaciğer hasarı grade ve stage olarak ortaya konar. Grade(derece) nekroinflamatuvar aktiviteyi gösterir, stage(evre) ise fibrozisi veya sirozun varlığını gösterir.
- En çok kullanılan skorlama sistemleri İSHAK, METAVİR, Batts-Ludwig ve International Association of Liver disease (IASL)'dır.



KARACIĞER HISTOLOJISI SKORLAMA SİSTEMLERİ

Evre	IASL	Batts- Ludwig	Metavir	Ishak
0	Fibrozis yok	Fibrozis yok	Fibrozis yok	Fibrozis yok
1	Hafif Fibrozis	Fibröz portal genişleme	Periportal fibrotik genişleme	Kısa fibröz septa var veya yok bazı portal alanlarda fibröz genişleme
2	Orta derece fibrozis	Nadir köprüleşme veya septa	Periportal septa 1 (septum)	Kısa fibröz septa var veya yok Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme
3	İleri derece fibrozis	Çok sayıda köprüleşme veya septa	Portosentral septa	Az sayıda porto-portal köprüleşme ile birlikte çoğu portal alanlarda fibröz genişleme
4	Siroz	Siroz	Siroz	Porto-portal veya porto sentral belirgin köprüleşme ile birlikte çoğu portal alanlarda fibröz genişleme
5				Nadir nodüllerle birlikte belirgin köprüleşme(Porto-portal veya porto sentral)
6				Siroz

- Karaciğer histolojisini göstermede karaciğer biyopsisi altın standart olmasına rağmen bazı sakıncalarıda mevcuttur;
 - invazif bir işlem olmasıdır(kanama, ağrı, organ perforasyonu vb).
 - örnekleme hatası,
 - histopatolojiyi değerlendirmek için uzmanlık gerekmesi,
 - pahalı olması
 - uygulayan kişi için stres oluşturmaları.



- Bu nedenle non invazif testlerden oluşan bir test paneli geliştirilmiştir(**Fibrotest** vb).
- Bu testler minimal fibrozis ile sirozu ayırt eder, fakat orta derecede fibrozu göstermede başarılı değildir.



Son zamanlarda geliştirilen elastografi ile karaciğer biyopsisi yapmadan fibrozisi göstermek mümkün olmuştur(**Fibroscan**)

Özellikle diğer noninvazif testlerle birlikte kullanıldığında iyi sonuç alınmaktadır. Henüz bu testlerin karaciğer biyopsisinin yerini tam olarak alması söz konusu değildir,FDA onayları yoktur(APASL 2009)



- Genotip 1 hastalar için tedavi başlama kararı vermekte biyopsinin rolü tartışmalıdır.
- Biyopsiyi savunanlar fibrozis ≤ 2 olduğu durumlarda tedavinin bekletilmesini ve fibrozis ≥ 3 ise tedavinin başlanması gerektiğini savunmaktadır.
- Biyopsi tedavi kararını vermekte faydalı olmakla birlikte şart değildir
- Genotip 2 ve 3 hastalarda karaciğer biyopsisi şart değildir.



TEDAVİ



TEDAVİNİN AMACI

- HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır.
- Tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edildiğinde enfeksiyonun eradike olduğu düşünülmektedir.
- Kalıcı viral yanıt gelişen hastalarda(tedavi sonrası 24 haftada HCV RNA negatif) virüsün kalıcı eradikasyonu hastaların %99'unda sağlanır.



KIMLER TEDAVI EDİLMELİDİR?

- HCV ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan ve daha önce tedavi almamış tüm hastalar tedaviye istekli iseler ve kontendikasyon yoksa tedavi edilmelidirler.
- İleri fibrozisi olan ve/veya karaciğer dışı bulguları olan(semptomatik kriyoglobulinemi, HCV immun kompleks nefropati) hastalarda hemen tedaviye başlanmalı, tedavi ertelenmemelidir.
- Fibrozisi olmayan veya minimal olan hastalarda tedavi başlama zamanı tartışmalıdır ve yeni tedaviler beklenebilir.



TEDAVININ UYGUN OLDUĞU HASTALAR

- 18 yaş ve üzeri
- Belirlenebilir düzeyde (50 IU/mL üzerinde) HCV-RNA'sı olanlar
- Karaciğer hastalığı kompanse olanlar
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun hastalar (*Serum bilirubin <1.5 mg/dl, Albumin >3.0 g/dl; Hemoglobin >12 g/dl; Nötrofil sayısı >1.500 / mm³; Trombosit sayısı >75000 / mm³; Serum Kreatinin <1.5 mg/dl*)
- Depresyon tanılı olanlardan *hastalığı* kontrol altında olanlar
- Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar



TEDAVİ KONTRAENDİKASYONLARI

IFN- α ve Ribavirin ikili tedavisi şu hasta gruplarında kontraendikedir ;

- Kontrol altında olmayan depresyon, psikoz veya epilepsi;
- Gebeler, gebelikten korunamayacağı düşünülen çiftler,
- Eşlik eden ciddi hastalığı olanlar,
- Dekompanse karaciğer hastalığı olanlar,



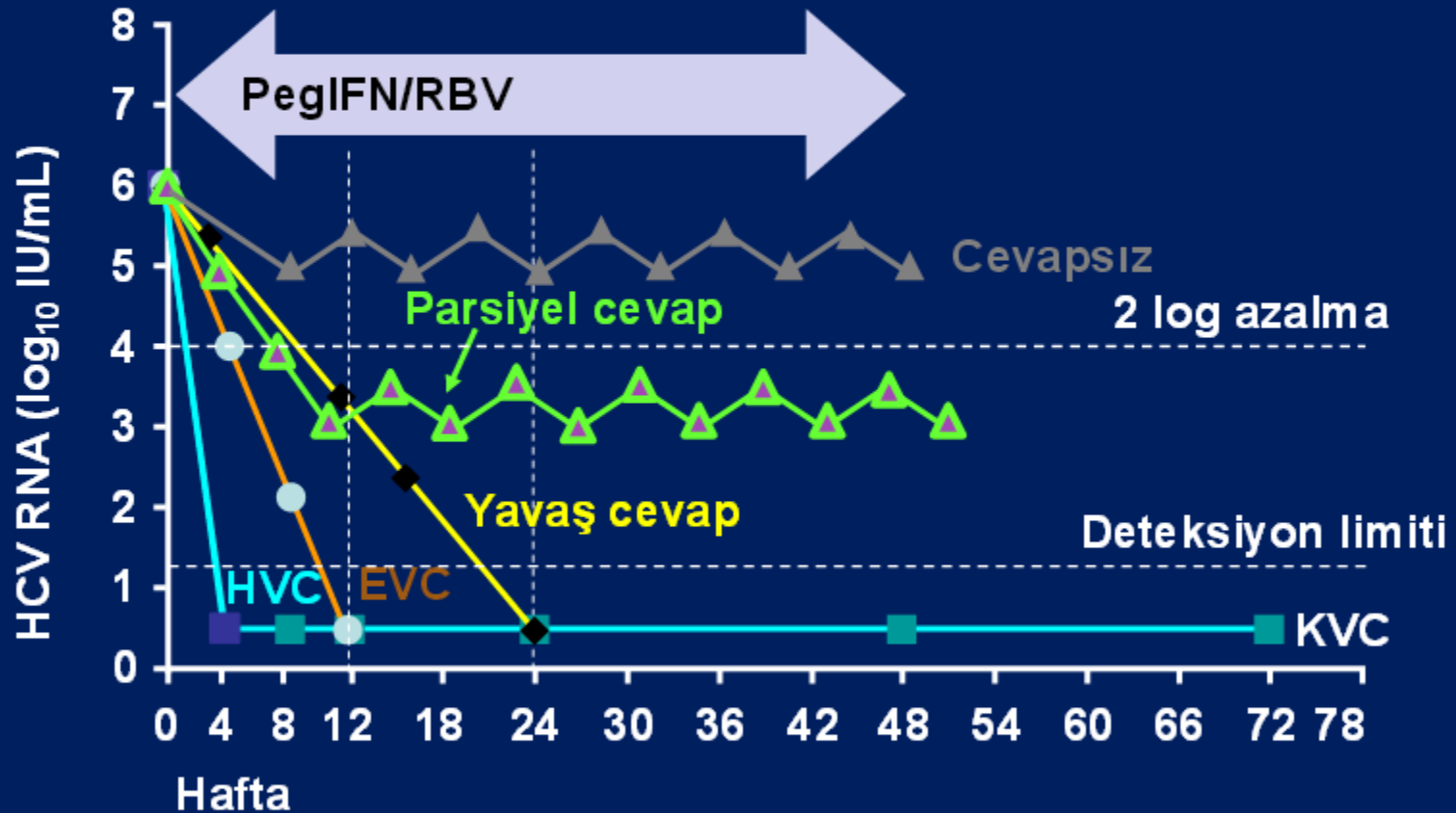
TEDAVİ KONTRAENDİKASYONLARI

Telaprevir veya boceprevir

- IFN- α ve Ribavirin tedavisindekilerle benzerdir. Üçlü tedavide yan etkilere özellikle sirotik hastalarda daha fazla dikkate edilmelidir.
- Telaprevir ve boceprevirin çok ciddi ilaç etkileşimleri vardır. Tedavi öncesi hastanın kullandığı ilaçlar mutlaka kontrol edilmelidir(www.hep-druginteractions.org).



Virolojik Cevap Türleri



HEPATİT C TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Pegileinterferonlar;
 - Pegileinterferon alfa 2a (Pegasys): Mutad doz 180 μg 'dır.
 - Pegileinterferon alfa 2b(Pegintron): Mutad doz 1,5 mg/kg'dır
- Ribavirin(Copegus,Rebetol,Viron vb.):kullanıldığı kombinasyona göre doz değişir.
- Telaprevir(Incivo,375 mg tablet): 3x750 mg kullanılır
- Boceprevir(Victrelis, 200 mg tablet): 3x800 mg
- Simeprevir* ve sofosbuvir*

*FDA onayı var, ülkemizde onaylı değil



KRONİK HEPATİT C'DE STANDART TEDAVİ

- Kronik hepatit C'de standart tedavi olarak Pegileinterferon ve ribavirin tedavisi kullanılmaktadır.
- Bu tedaviyle genotip 1'de %40-50 oranında, genotip 2 ve 3'de % 80 oranında kalıcı virolojik yanıt elde edilmektedir.
- Tedavi süresi genotip 1,4,5,6 için 48 hafta , genotip 2 ve 3 için 24 haftadır



TEDAVI NAİVE HASTALARIN TEDAVİSİ

Genotip 1 tedavi-naiv hastalarda;

- Telaprevir ve boceprevir ile üçlü tedavi PEG-IFN/Riba tedavisinden daha yüksek KVY oranlarına sahiptir ve ilk seçenek olmalıdır*

*AASLD 2011,EASL 2014



SUT

4.2.13.E-2 - Kronik Hepatit C tedavisi

- Tedavi naiv hastalarda sadece siroz varlığında telaprevir ve boceprevir ile üçlü tedavi kullanılabilir.
- Yeniden tedavide sadece rölaps olan hastalarda telaprevir ve boceprevir ile üçlü tedavi verilebilir.

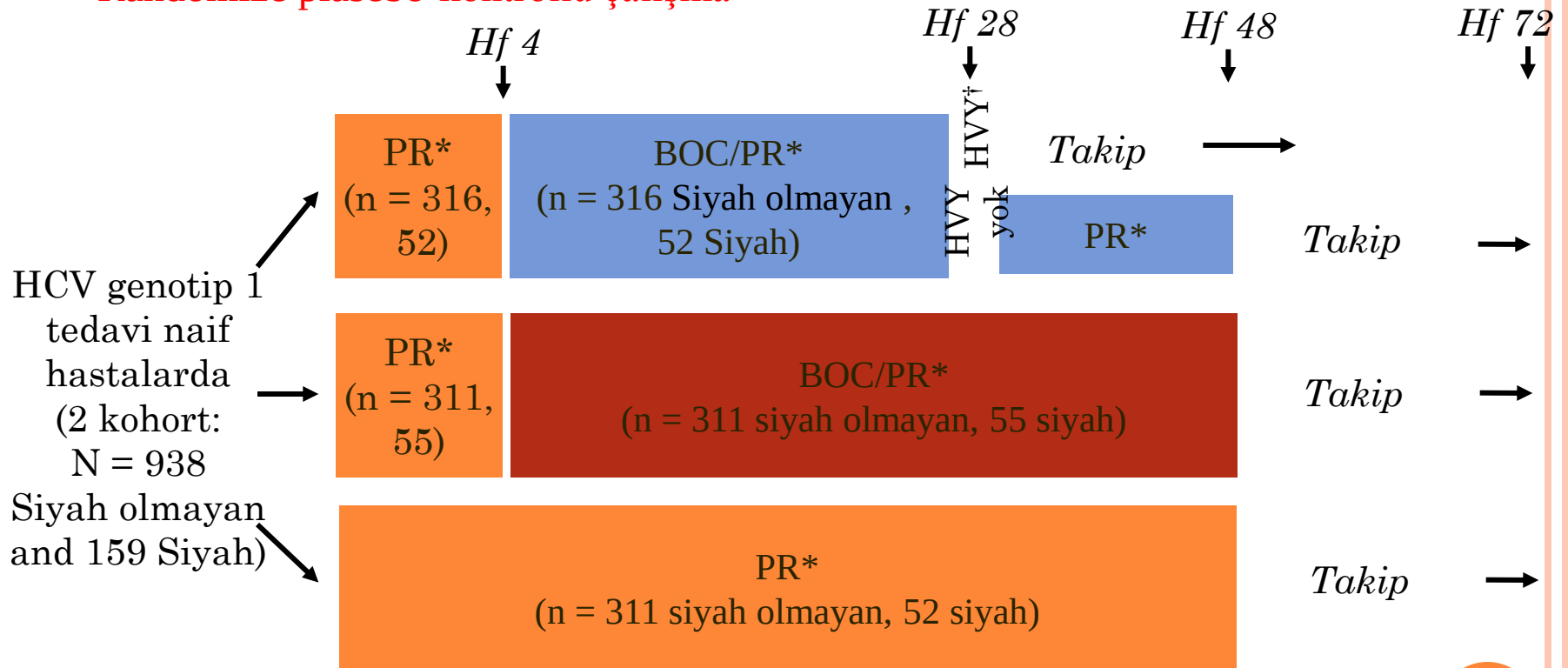


- Genotip 1 dışı ve tedavi başarısızlığı olan hastalarda IFN- α ve Ribavirin ile yeniden tedavi düşünülmelidir.



FAZ III SPRINT-2: TEDAVİ NAİF HASTALARDA BOC + PEGIFN/RBV

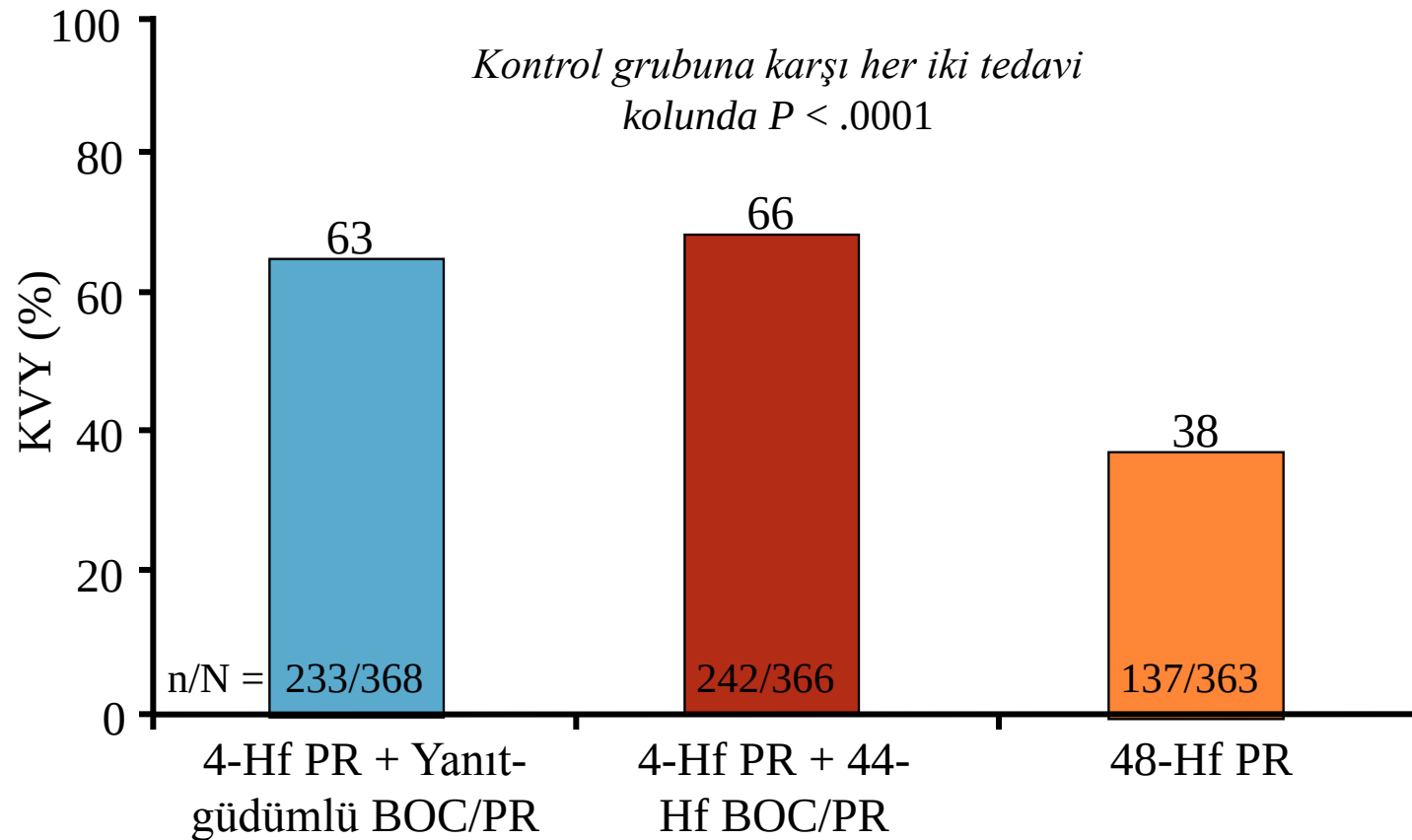
■ Randomize plasebo-kontrollü çalışma



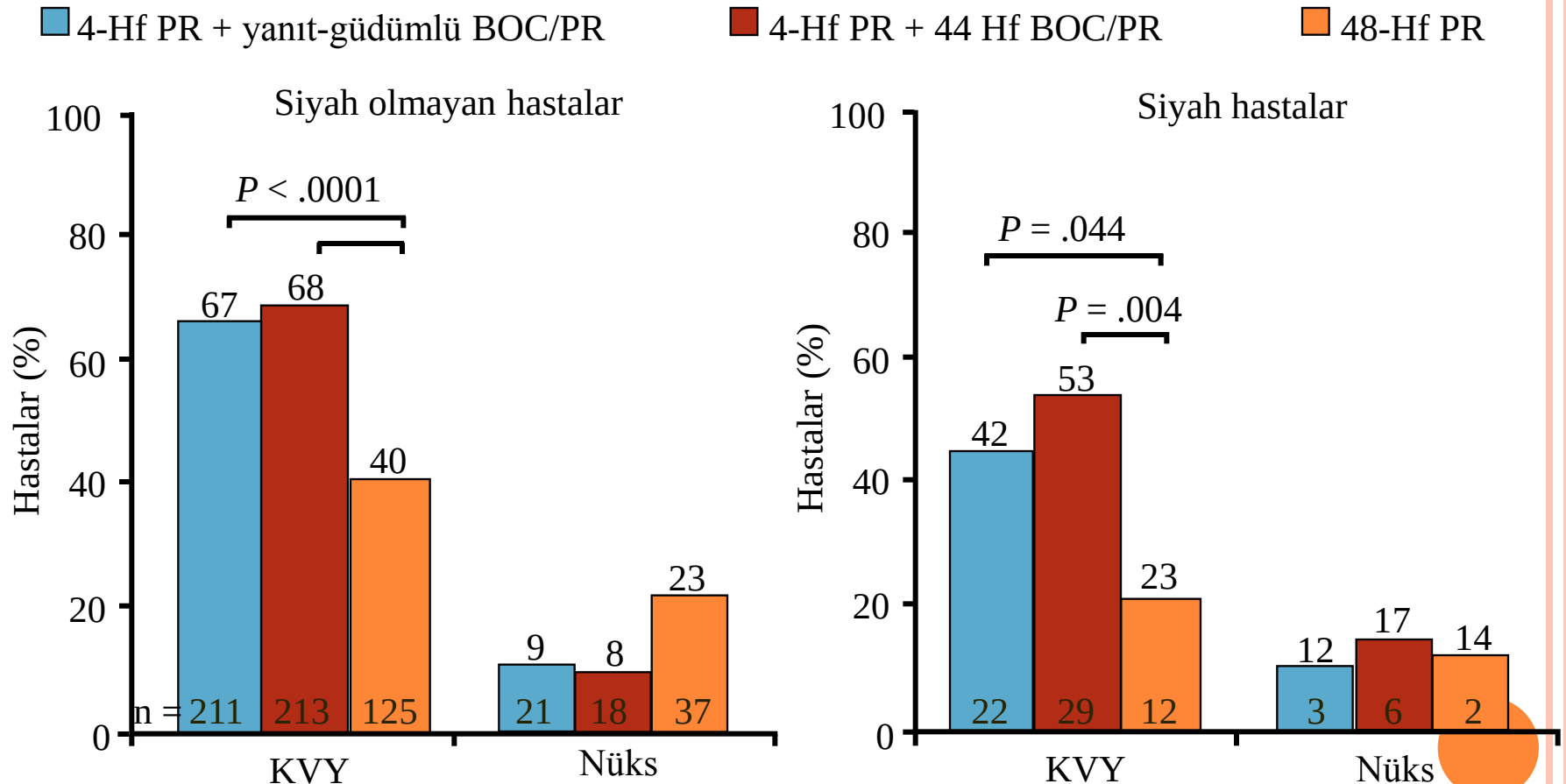
*BOC 800 mg q8h; pegIFN alfa-2b 1.5 µg/kg/hf; Kiloya ayarlı RBV 600-1400 mg/gün.

† BOC tedavisinin 4.haftasında ve sonrasında

SPRINT-2: GENEL KVVY ORANLAR₁

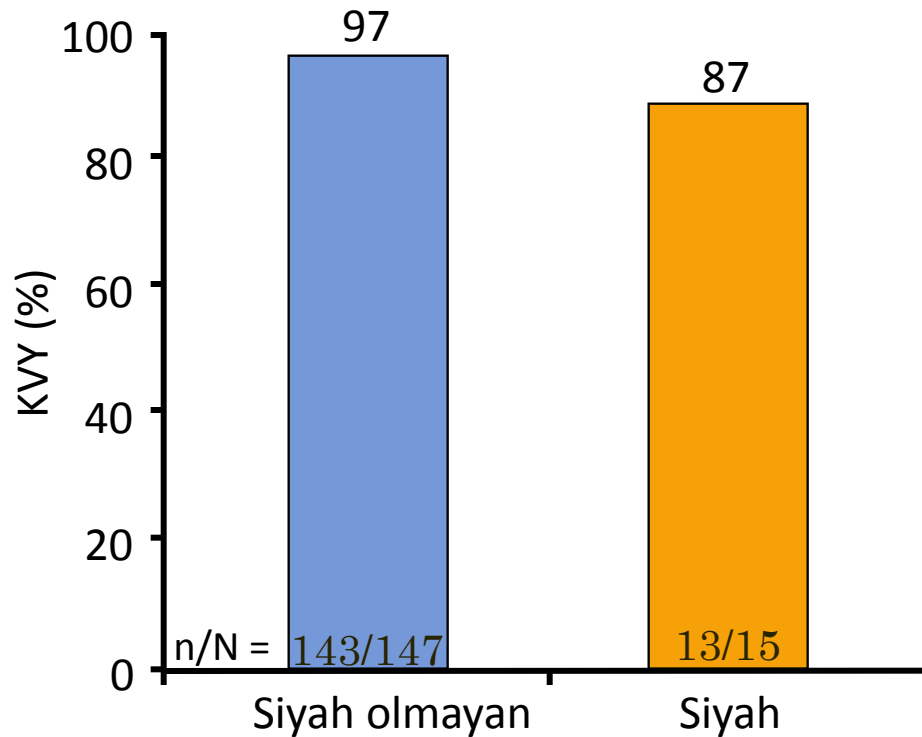


SPRINT-2: İRKA GÖRE KVY ORANLARı



SPRINT-2: 28 HAFTALIK TEDAVI ALAN HASTALARDA KVV ORANLARI

- Hastaların 44%’ü yanıt-güdümlü kolda 28 haftalık tedavi aldı



	DEĞERLENDİRME* (HCV-RNA Sonuçları†)		AKSİYON
	Tedavinin 8. haftasında	Tedavinin 24. haftasında	
Daha Önce Tedavi Edilmemiş Hastalar	Saptanamaz	Saptanamaz	<i>Tedavi süresi= 28 hafta</i> 1. Dört hafta süreyle peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve daha sonra 2. Tedavinin 28. haftasına kadar üç ilacın (peginterferon alfa ve ribavirin [PR] + Victrelis) hepsine devam edin ve 28. haftada tedaviyi tamamlayın.
	Saptanabilir	Saptanamaz	<i>Tedavi süresi= 48 hafta</i> 1. Dört hafta süreyle peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve daha sonra 2. Tedavinin 36. haftasına kadar üç ilacın (PR + Victrelis) hepsine devam edin ve daha sonra 3. Tedavinin 48. haftasına kadar peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve 48. haftada tedaviyi tamamlayın.
Önceki tedavisi başarısız olmuş hastalar	Saptanamaz	Saptanamaz	<i>Tedavi süresi= 48 hafta</i> 1. Dört hafta süreyle peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve daha sonra
	Saptanabilir	Saptanamaz	2. Tedavinin 36. haftasına kadar üç ilacın (PR + Victrelis) hepsine devam edin ve daha sonra 3. Tedavinin 48. haftasına kadar peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve 48. haftada tedaviyi tamamlayın.

- Kompanse sirozlu hastalarda 4 hafta PEG/RİBA + 44 hafta süreyle BOC+ PEG/RİBA önerilir.
- HCV RNA 12 haftada >100 IU/ml veya 24 haftada >10-15 IU/ml ise tüm tedavi kesilmelidir.



BOCEPREVIR: YAN ETKİ VE TEDAVİ KESİLMESİ

- SPRINT-2’de kontrol grubuna karşın BOC tedavi kolunda anemi ve tat duyusunda bozukluk(dysgeusia) daha sık görüldü.

Sonuç	4-Hf PR + Yanıt-güdümlü BOC/PR (n = 368)	4-Hf PR + 44-hf BOC/PR (n = 366)	48-Hf PR (n = 363)
Yan Etki, %			
▪ Anemi	49	49	29
• EPO Kullanımı	43	43	24
▪ Disguzi (Tad alma duyusunda bozukluk)	37	43	18
Yan etki nedeniyle tedavi kesilmesi, %	12	16	16
▪ Anemi	2	2	1

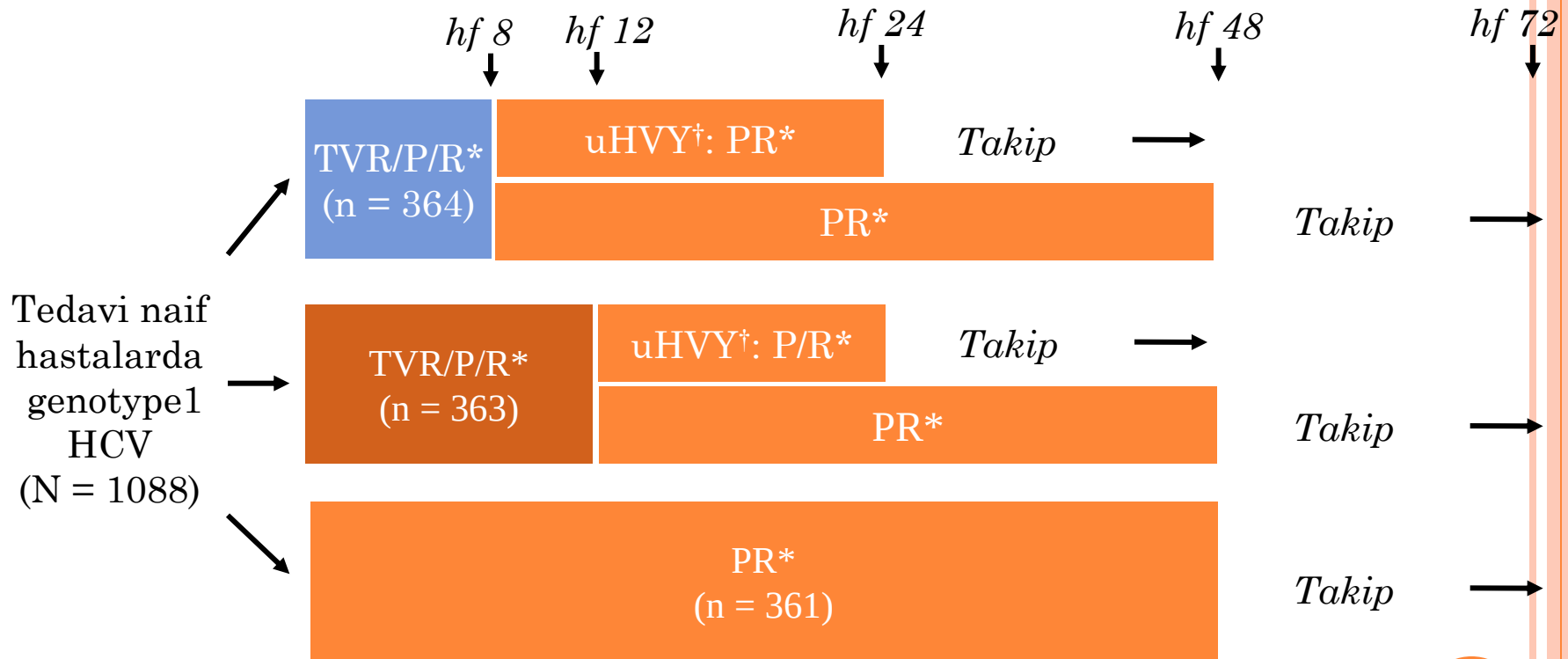
TELAPREVİR İLE ÜÇLÜ TEDAVİ

- Telaprevirin tedavi naiv hastalarda etkinliğini araştıran faz III çalışmaları ADVANCE ve ILLUMINATE çalışmalarıdır.



FAZ III ADVANCE: TEDAVI NAIIV HASTALARDA TVR + PEGIFN/RBV

- Randomize, plasebo çalışma



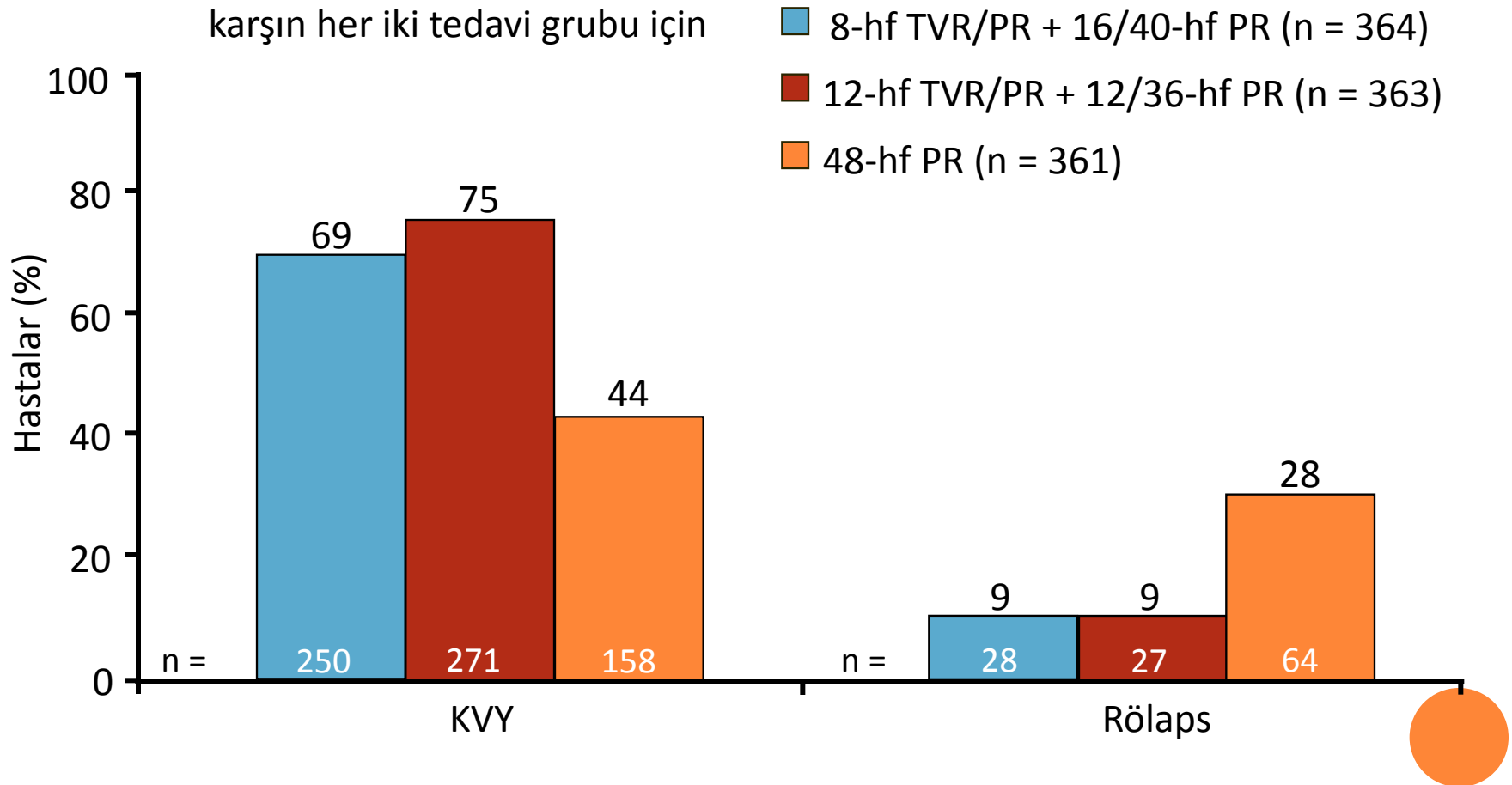
*TVR 750 mg q8h; pegIFN alfa-2a 180 µg/hf; kiloya ayarlı RBV 1000-1200 mg/gün.

†uHVVY uzamış hızlı virolojik yanıt= 4.ve 12.haftada HCV negatifliği

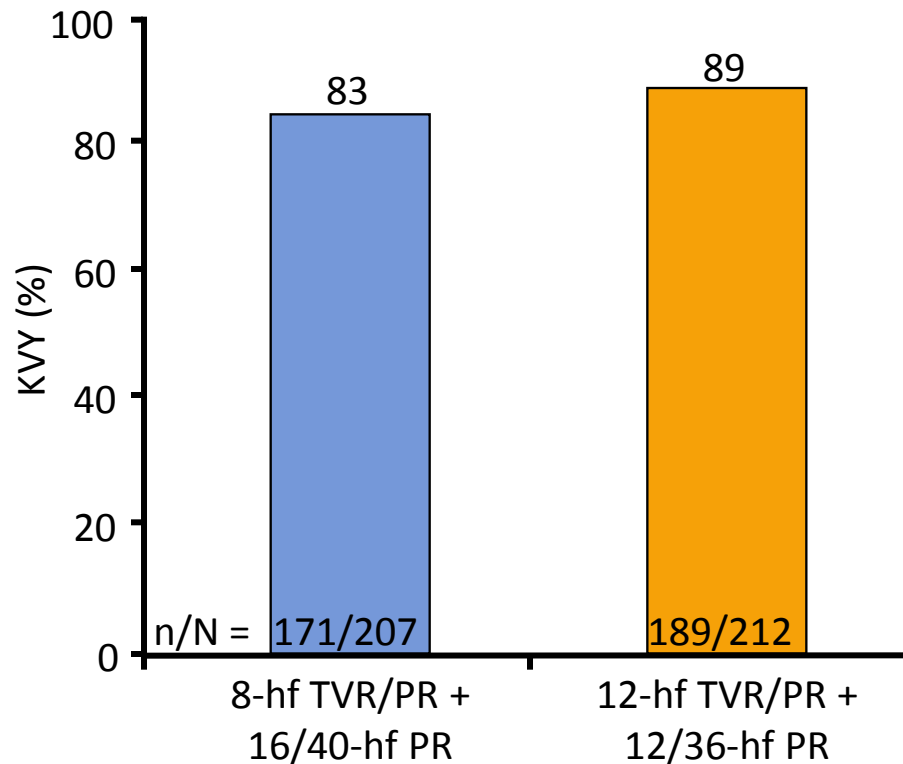
Jacobson IM, et al. AASLD 2010. Abstract 211.

ADVANCE: GENEL KVY VE RÖLAPS ORANLAR₁

$P < .0001$ Kontrol grubuna
karşın her iki tedavi grubu için

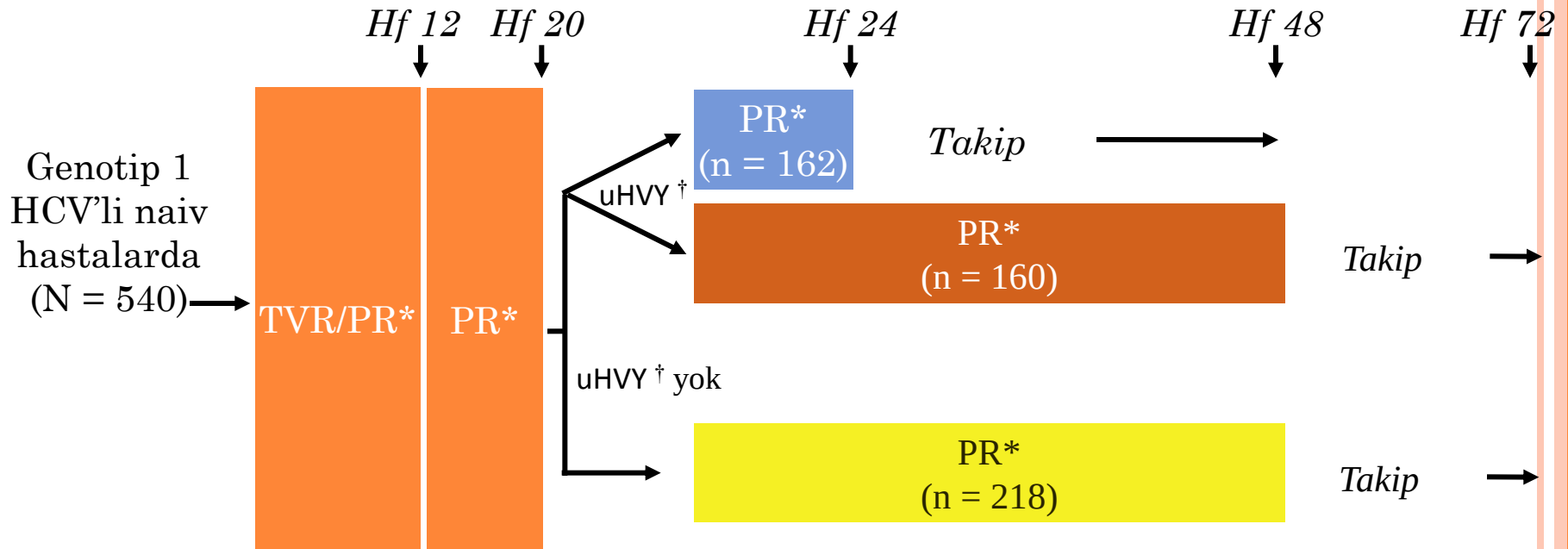


ADVANCE: 24 HAFTA TEDAVI ALAN HASTALARDA KVV ORANLAR₁



PHASE III ILLUMINATE: NAİV GENOTİP 1 HASTALARINDA YANIT-GÜDÜMLÜ TVR + PEGIFN/RBV

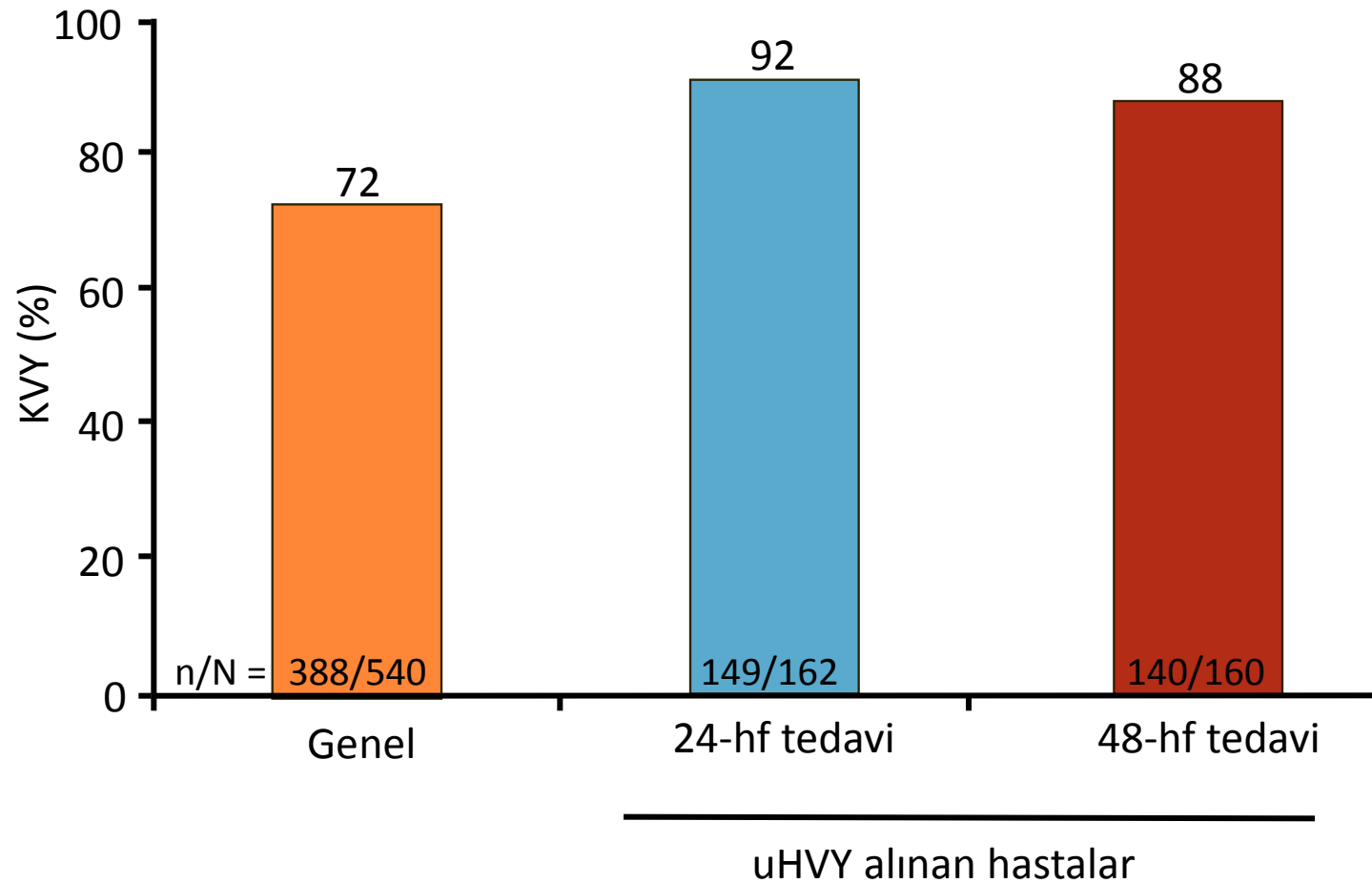
- Açık etiketli, randomize çalışma



*TVR 750 mg q8h; PegIFN alfa-2a 180 µg/hf; kiloya ayarlı RBV 1000-1200 mg/gün.

[†]uHVVY uzamış hızlı virolojik yanıt= 4.ve 12.haftada HCV negatifliği

ILLUMINATE: GENEL KVVY ORANLAR₁



- 4.veya 12.haftada 1,000 IU/ml, 24 haftada 10-15 IU/ml üzerinde HCV RNA olan hastalarda tedavi kesilmelidir



TELAPREVİR: YAN ETKİ VE TEDAVİ KESİLMESİ

- ADVANCE’da kontrol grubuna karşın TVR kolunda kaşıntı, döküntü ve anemi daha sık rapor edildi.

Sonuç, %	8-hf TVR/PR + 16/40-hf PR (n = 364)	12-hf TVR/PR + 12/36-hf PR (n = 363)	48-hf PR (n = 361)
Yan etki, %			
▪ Kaşıntı	45	50	36
▪ Döküntü	35	37	24
▪ Anemi	39	37	19
Döküntü sebebiyle TVR/placebo kesilmesi	5	7	1
Döküntü sebebiyle tüm ilaçların kesilmesi	0.5	1.4	0

TELAPREVİR TEDAVİ SÜRESİ

- Tedavi almamış ve daha önceki tedavi relapsları olan hastalar için tedavi süresi ; HCV RNA 4.ve 12 haftada negatif ise 12 hafta telaprevir, 24 hafta PR
- HCV RNA 4.ve 12 haftada saptanabilir ve <1000 IU/ml ise tedavi süresi 12 hafta telaprevir, 48 hafta PR şeklindedir.
- Sirotik hastalarda tedavi süresi 12 hafta telaprevir, 48 hafta PR şeklindedir



GENOTIP 1 HASTALARDA İKİLİ TEDAVİNİN ROLÜ

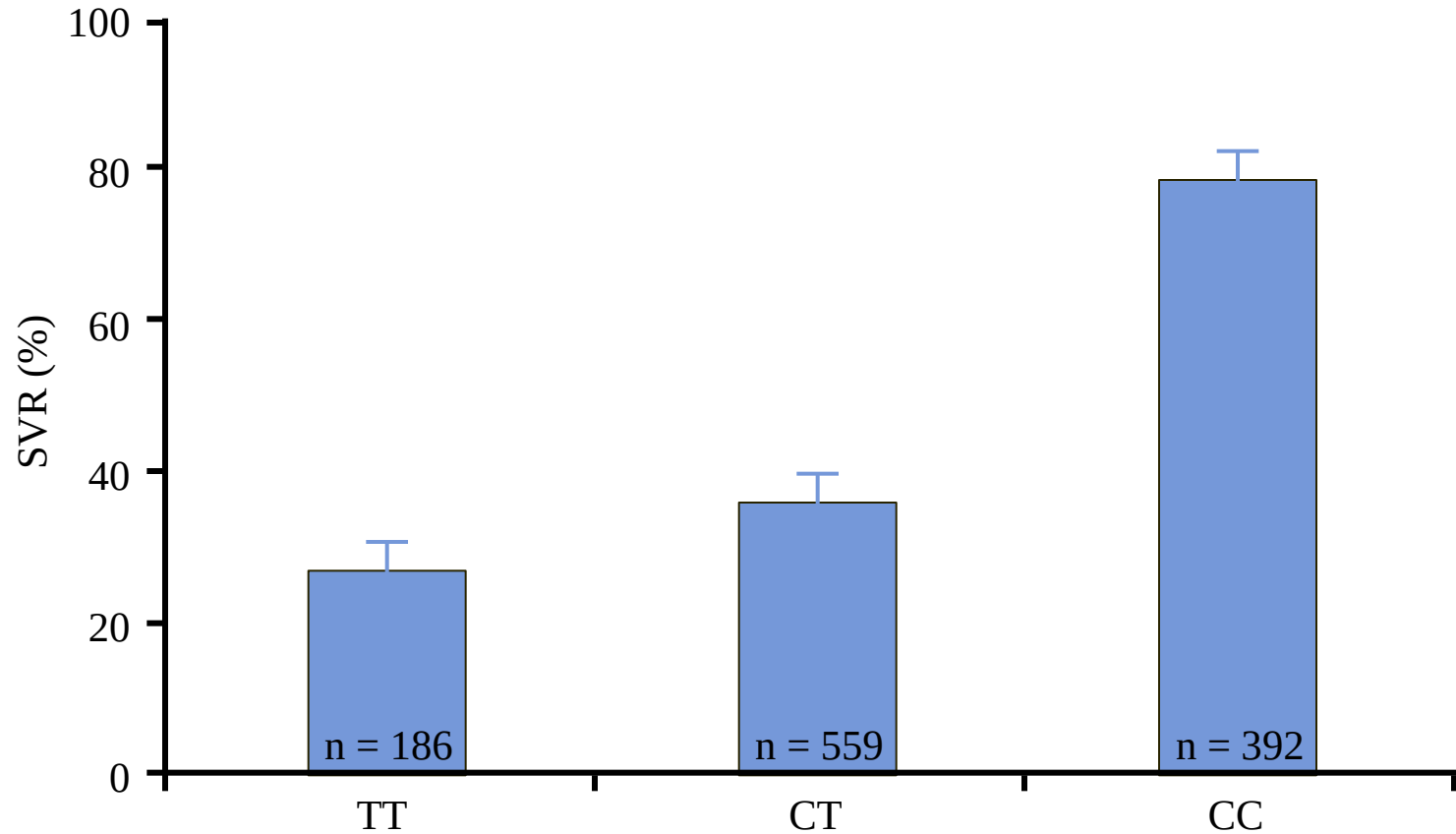
- Bazı tedavi naïve seçilmiş hasta gruplarında PEG IFN/Ribavirin tedavisi ile yüksek tedavi başarısı elde edilmektedir.
- İkili tedavi daha ucuz olması ve yan etkisinin üçlü tedaviye göre daha az olması nedeniyle veya telaprevir ve boceprevirin kontendike olduğu hastalarda seçenek olabilir.
- IL28B genotipi uygun olan hastalarda ikili tedavi ile elde edilen başarı oranı üçlü tedaviye benzerdir(1)
- Lead in tedavisinde 4 haftada HCV RNA kaybı gelişen hasta grubunda da sadece ikili tedavi ile devam edilebilir(2)

1.Thompson AJ, MNature 2009;461:399–401.

2. Poordad FGastroenterology 2012;143:e601–e605.)



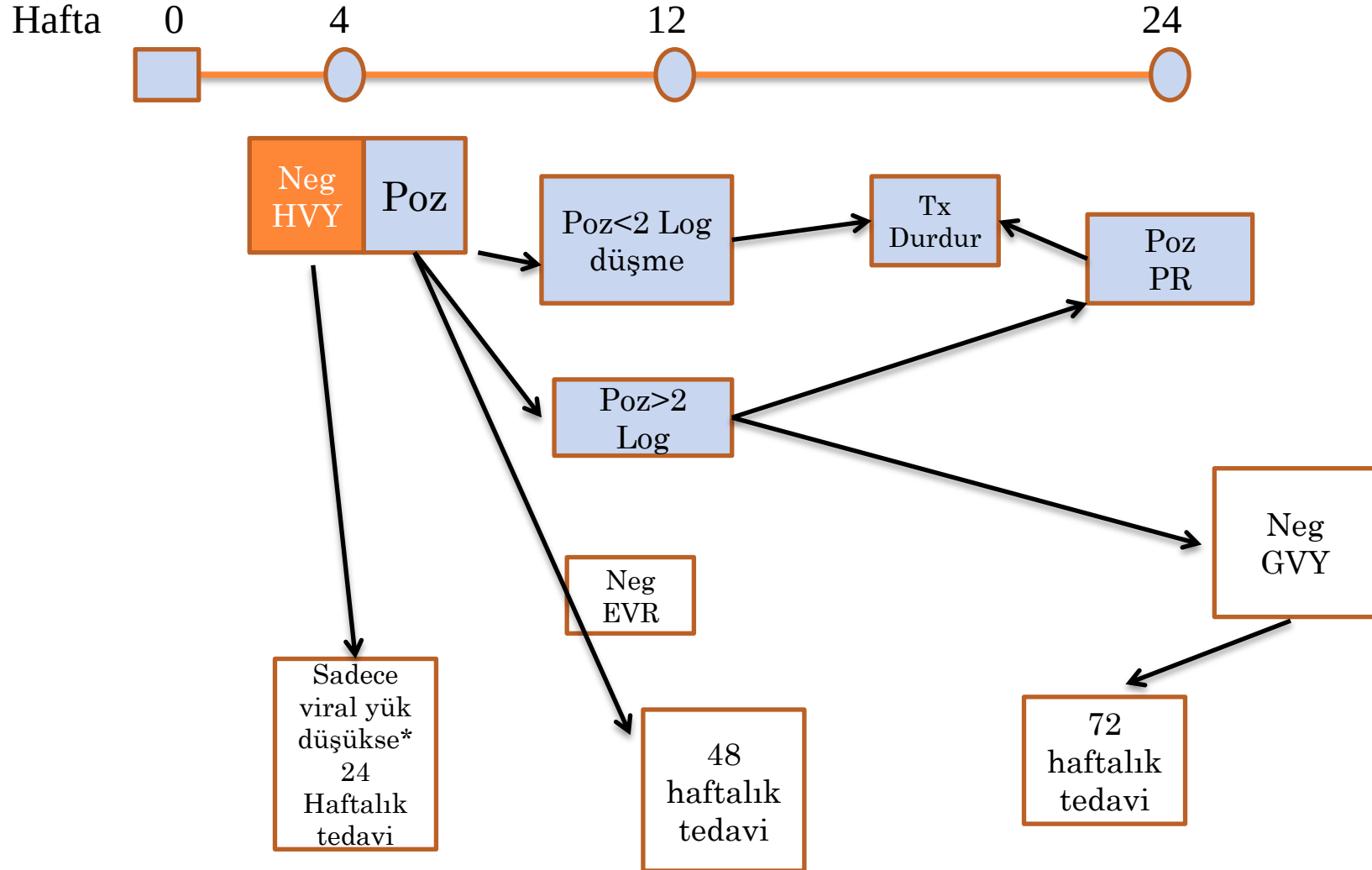
IDEAL ÇALIŞMASI: IL28B'YE GÖRE KVVY ORANLARI



GENOTIP 2,3,4,5 VEYA 6 HASTALARDA TEDAVI

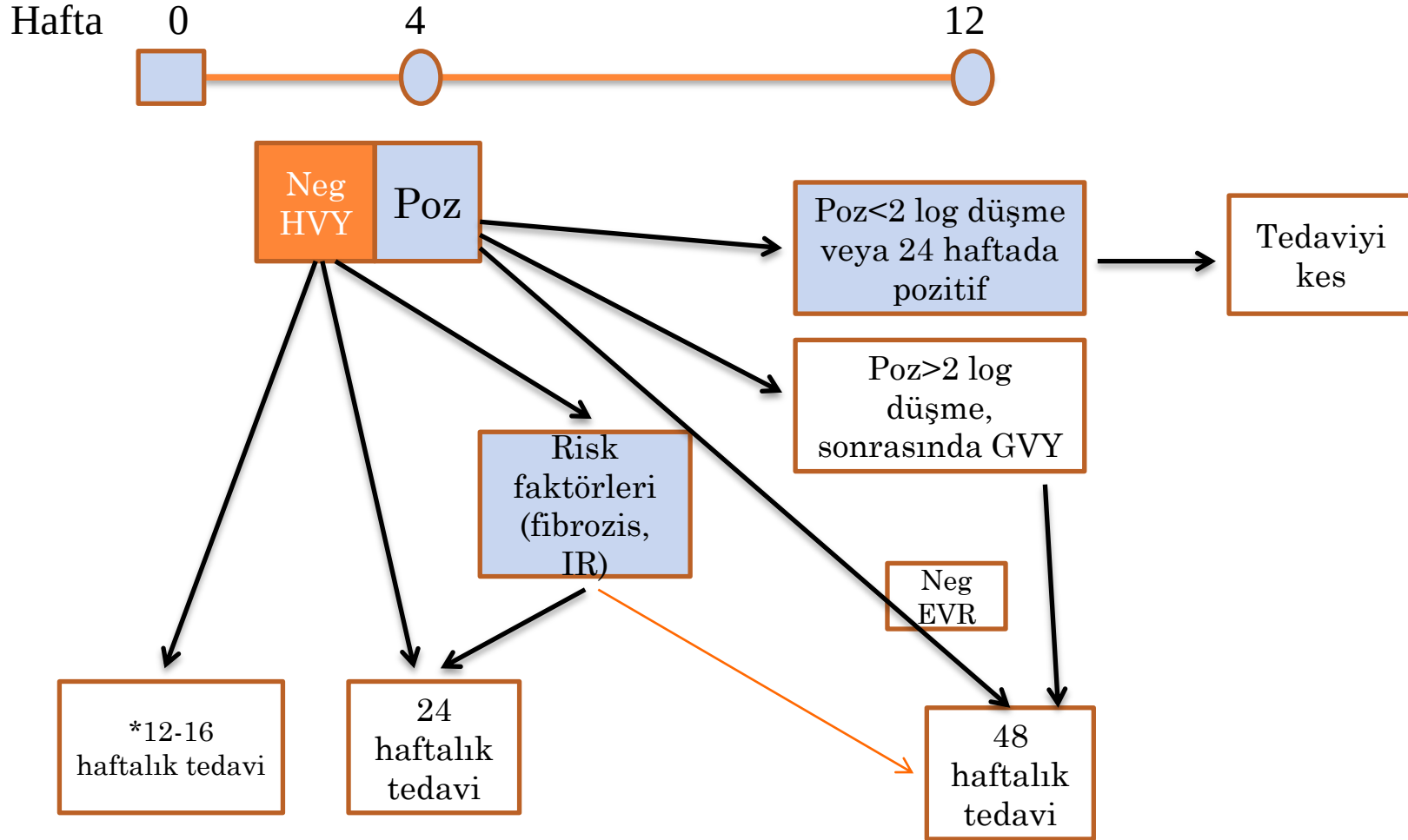
- Bu hastalarda günümüzde PEG-IFN/Ribavirin tedavisi kullanılmaktadır.
- Büyük çaplı çalışmalarda Genotip 2'de %76, genotip 3' de % 82 başarı söz konusudur.
- Genotip 2 ve 3'de ribavirin dozu 800 mg/gün olmalıdır.
- Genotip 1 dışı hastalarda üçlü tedavi endikasyonu yoktur.





PEG IFN/RIBA tedavisi alan genotip 2 ve 3 hastalarda yanıt güdümlü tedavi

HCV RNA



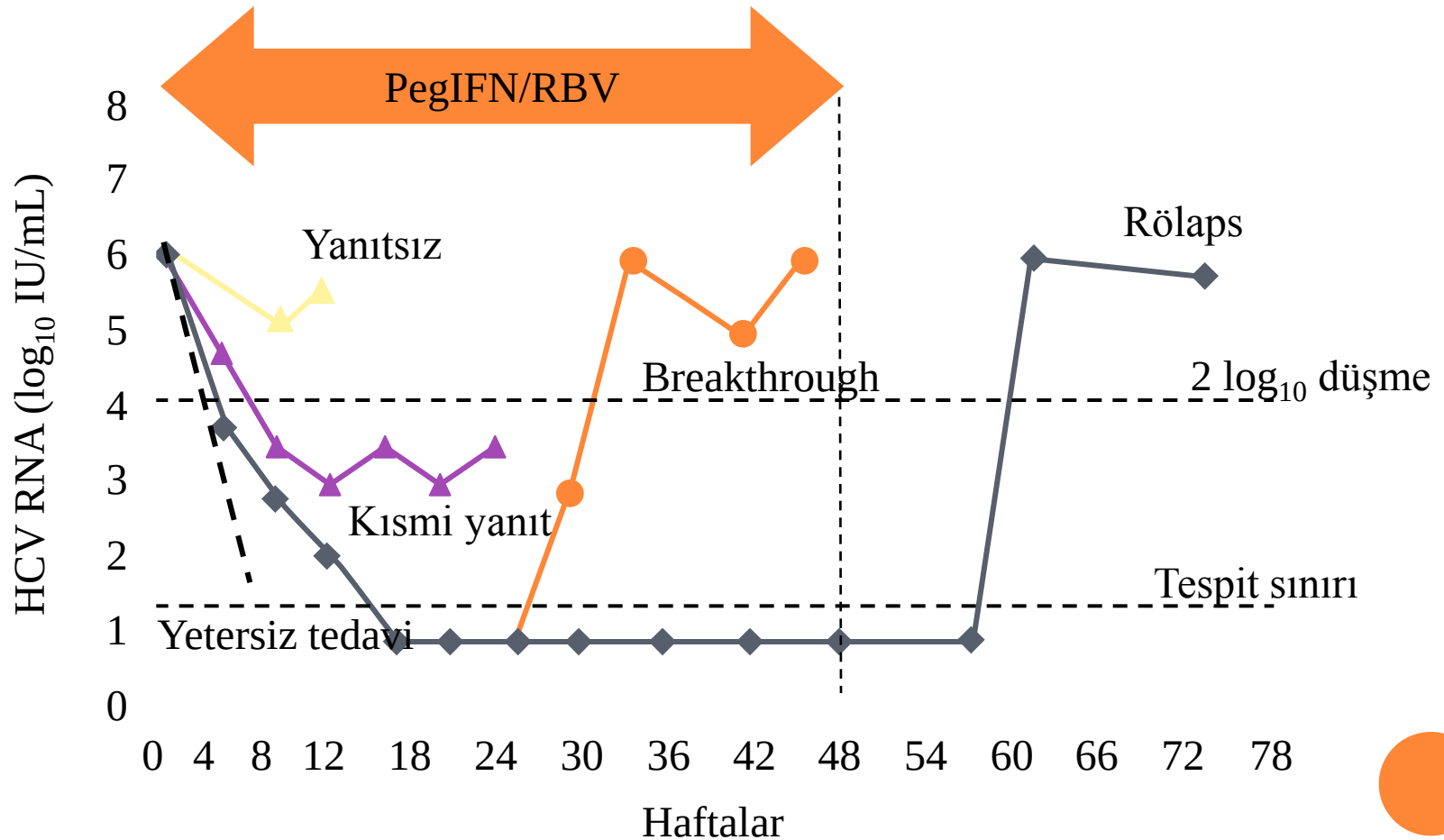
PEG IFN/RIBA tedavisi alan genotip 2 ve 3 hastalarda yanıt güdümlü tedavi

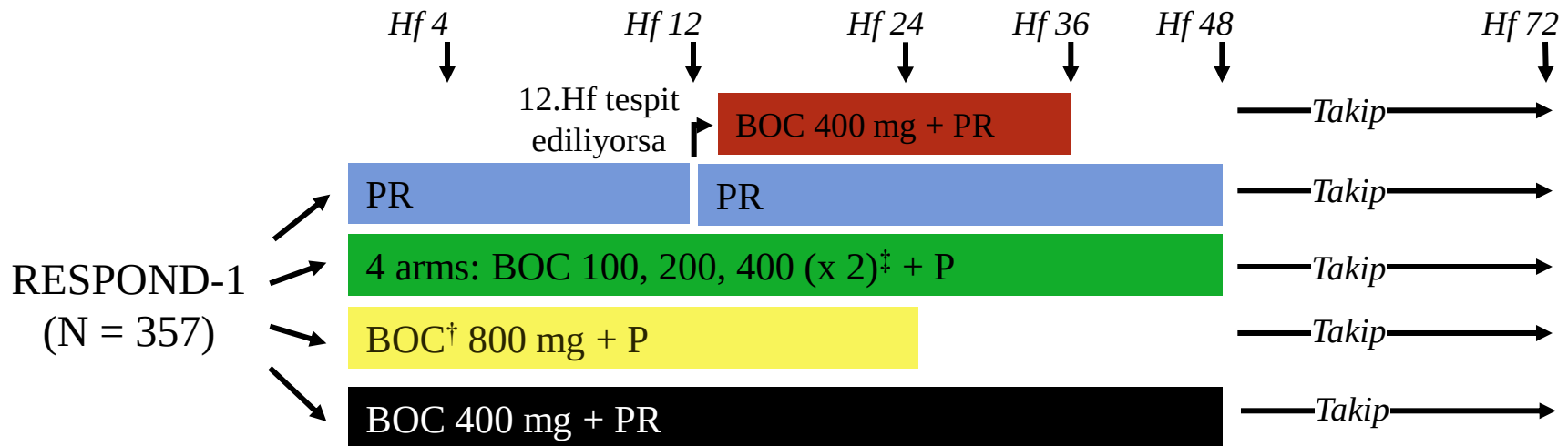
*<400.000-800.000 IU/ml

TEDAVİ DENEYİMLİ HASTALAR



YETERSİZ VIROLOJİK YANITLAR

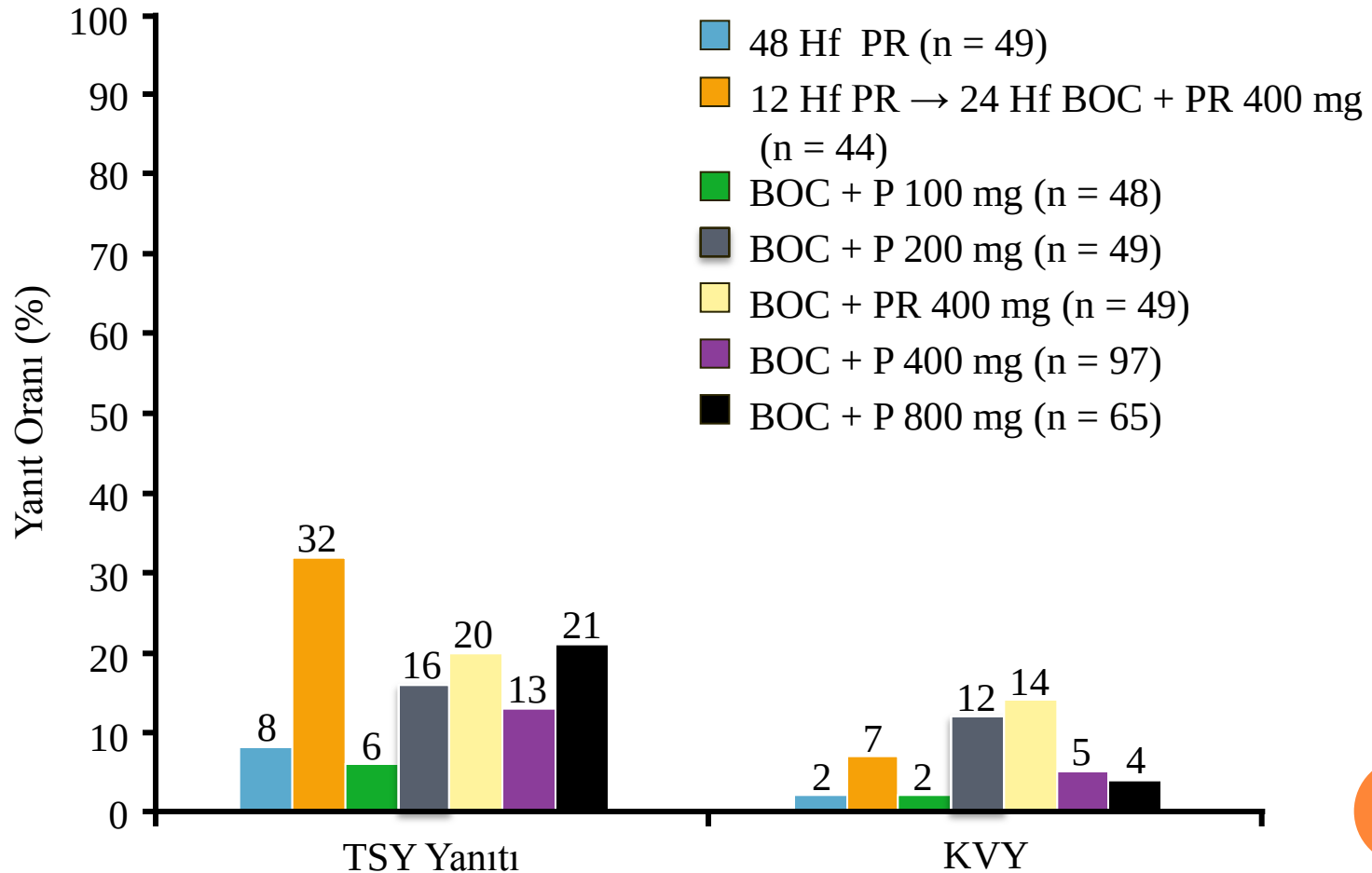




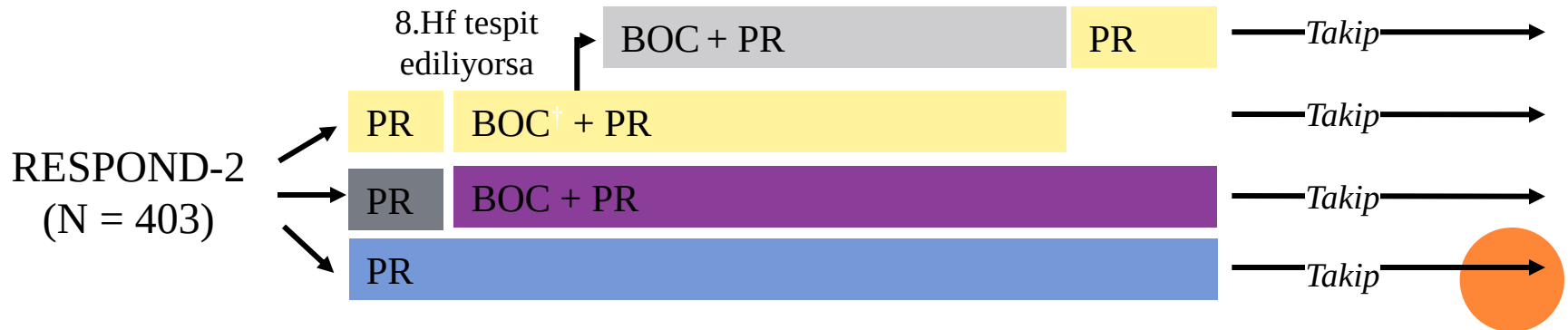
PEGIFN/RBV TEDAVISINE YANITSIZLARDA BOCEPREVIR KLİNİK ÇALIŞMALARı



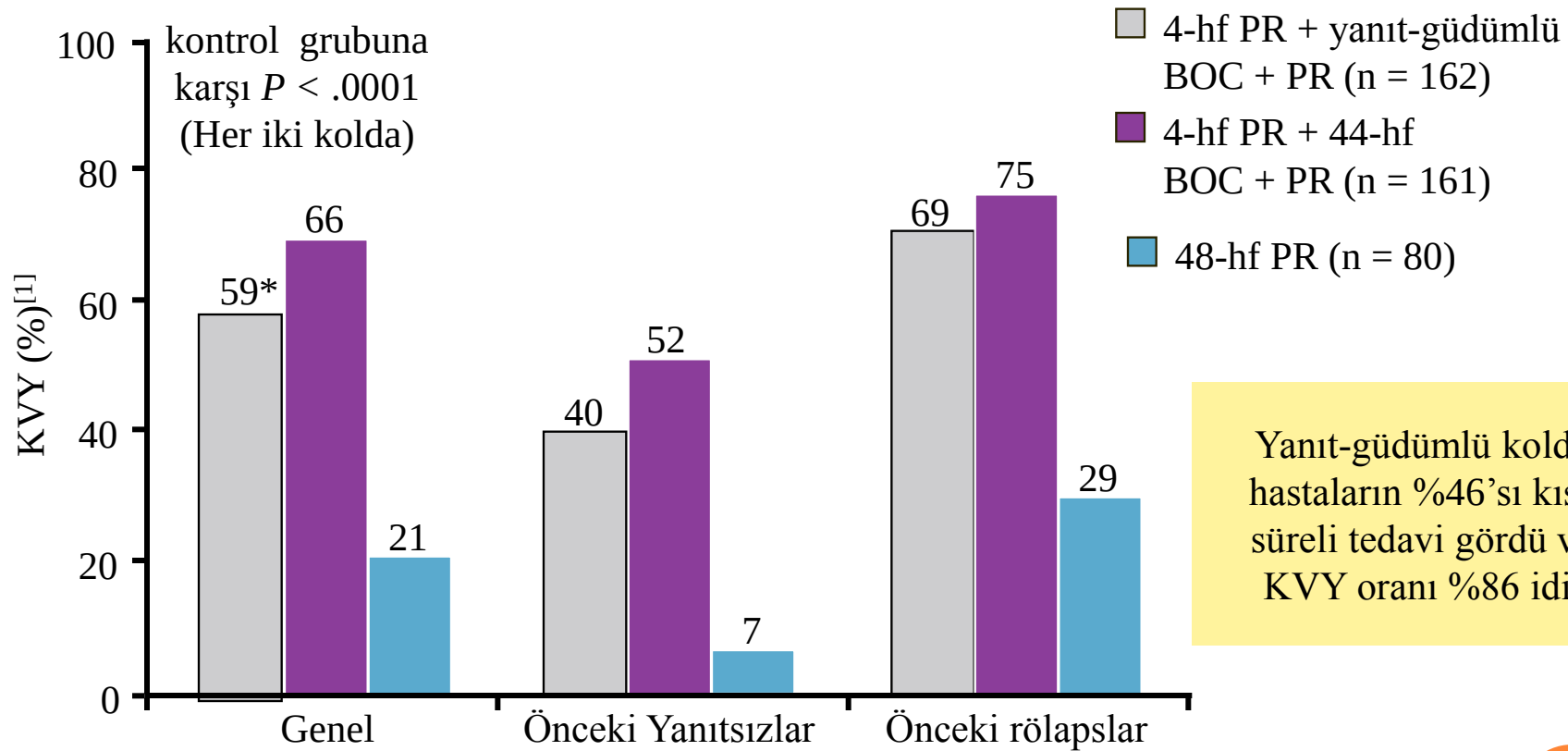
RESPOND-1(TÜMÜ TEDAVİ YANITSIZ): TEDAVİ KOLUNA GÖRE TEDAVİ SONU YANIT(TSY) VE KVVY ORANLARI



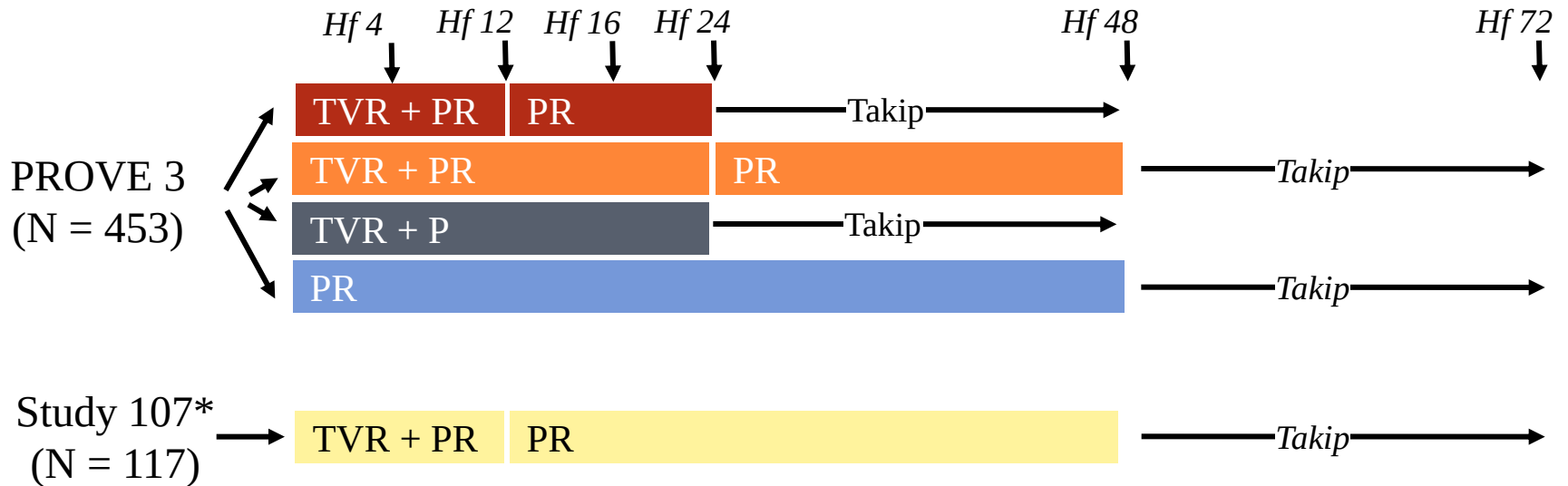
PEGIFN/RBV TEDAVISINE KİSMİ YANIT VE RÖLAPSLARDA BOCEPREVİR KLİNİK ÇALIŞMALARı



RESPOND-2(KıSMİ YANıt VE RÖLAPSLAR): TEDAVİ KOLU VE ÖNCEKİ YANıtA GÖRE KVVY ORANLARI



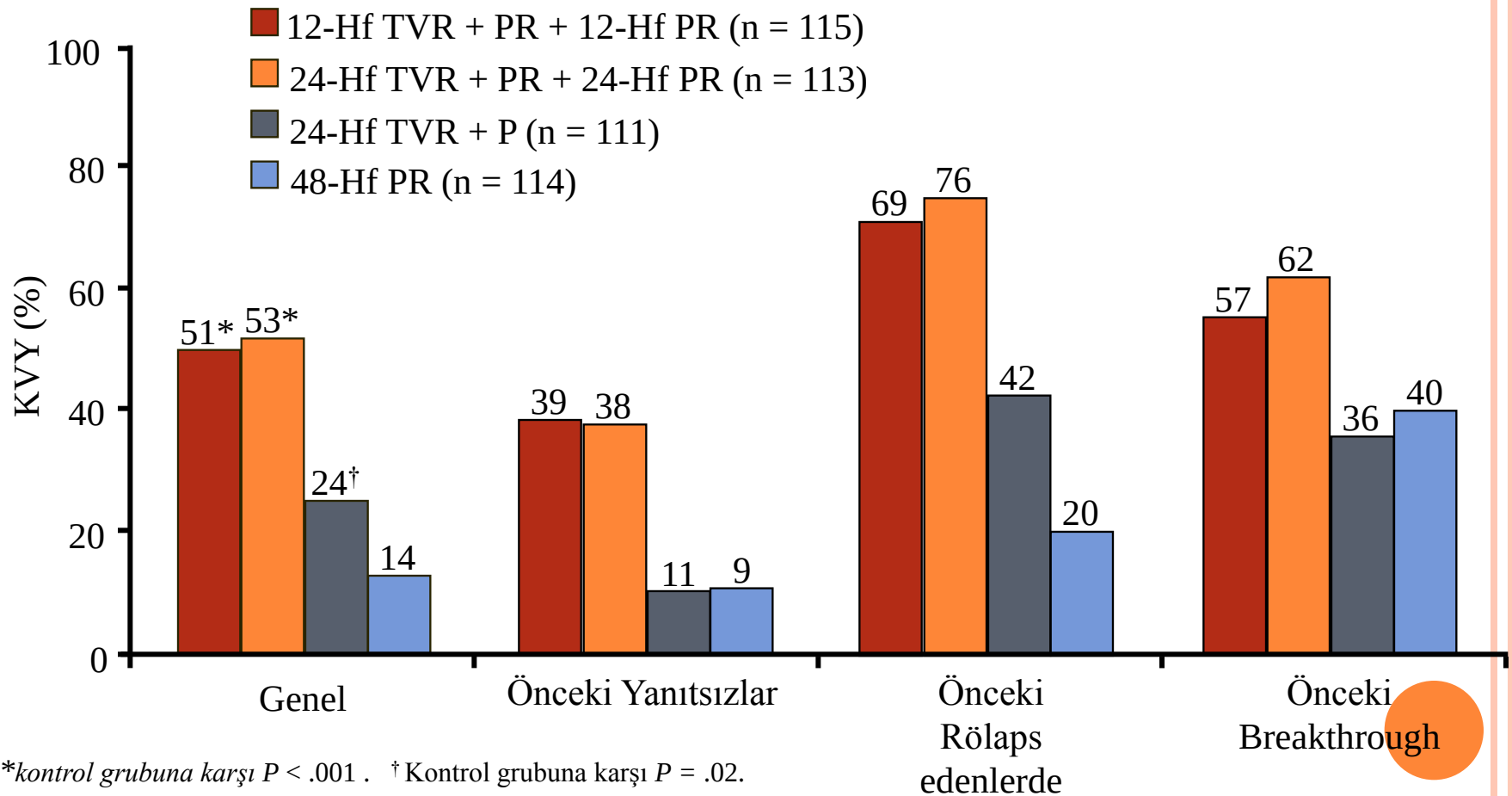
PEGIFN/RBV YANITSIZLARDA TVR KLINIK ÇALIŞMALARı



*PROVE 1, 2, and 3 çalışmalarının kontrol grubunda bulunan yanıtızsız olgular.

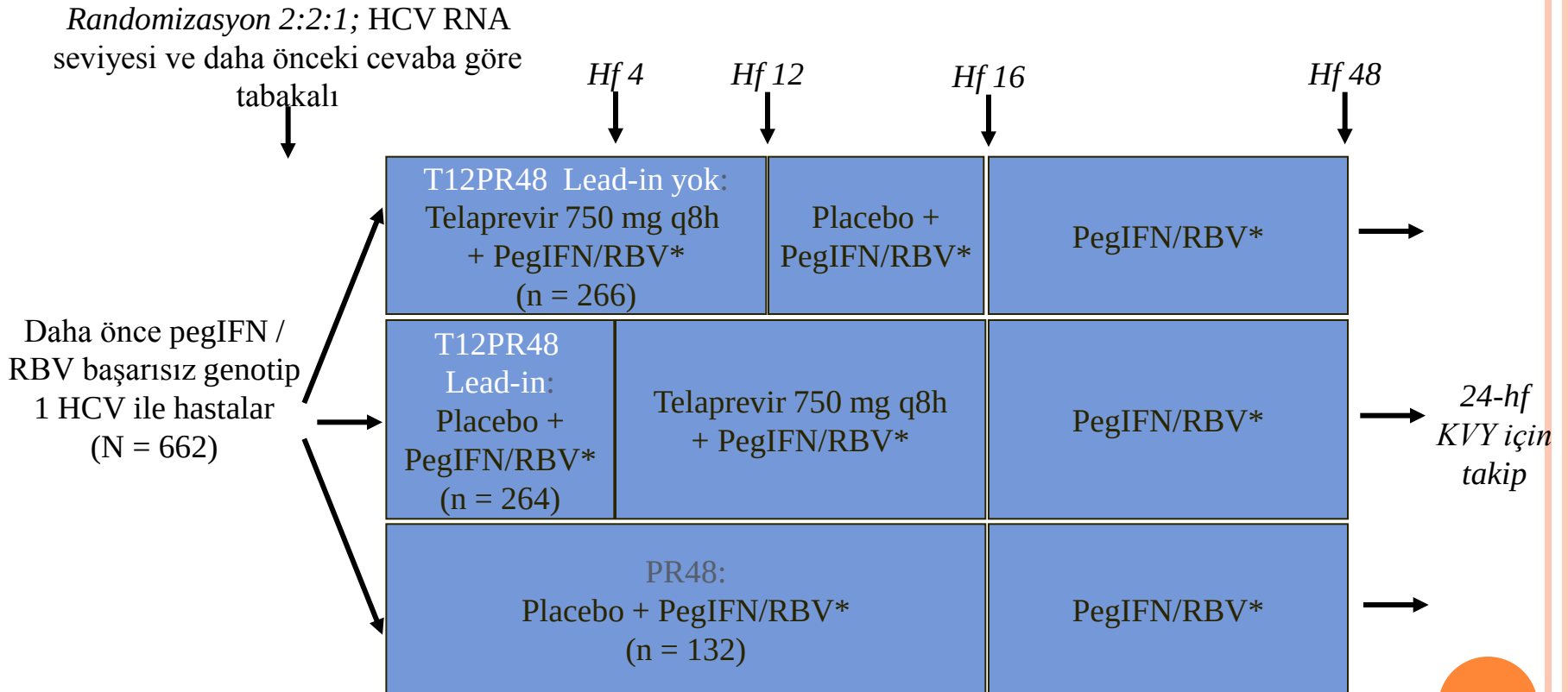


PROVE 3: ÖNCEKİ YANİTA GÖRE KVVY ORANLARı



REALIZE ÇALIŞMASI

- Uluslar arası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması



PR48, 48 hf pegIFN/RBV; q8h, every 8 hrs; T12, 12 hf telaprevir.

*PegIFN alfa-2a 180 µg/hf + RBV 1000-1200 mg/day.

Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428.

ANA BULGULAR

KVY, %	T12PR48 Lead-in Yok (n = 266)	T12PR48 Lead-in (n = 264)	PR48 (n = 132)
Relaps hastalar	83*	88*	24
Yanıtsız hastalar	41*	41*	9
▪ Kısmi yanıtsızlar	59*	54*	15
▪ Tam yanıtsızlar	29*	33*	5

* $P < .001$ vs pegIFN/RBV kontrol kolu.

Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428.

Simeprevir ve Sofosbuvir



SİMEPREVİR

GENOTİP 1 NAİV HASTLARDA QUEST 1 VE QUEST 2 ÇALIŞMALARININ SONUÇLARI

Tedavi sonucu	Simeprevir + PR %	Plasebo + PR
Tüm (genotip 1a ve 1b) KVY 12 hafta	80	50
Genotip 1a	75	47
Genotip 1b	85	53
KVY elde edilemeyenlerde		
Tedavi süresince yanıtızsız	8	33
Relaps	11	23

Simeprevir 150 mg 12 hafta, Pegileinterferon alfa 2a ve 2b 24 veya 48 hafta .

Plasebo 12 hafta, Pegileinterferon alfa 2a ve 2b 48 hafta.

KVY tedavi sonrası 12 haftada bakılmış.



SİMEPREVİR

GENOTİP 1 INTERFERON TEMELLİ TEDAVİLERE RÖLAPS HASTALARDA PROMISE ÇALIŞMASI'NIN SONUÇLARI

Tedavi sonucu	Simeprevir + PR %	Plasebo + PR
Tüm (genotip 1a ve 1b) KVV 12 hafta	79	37
Genotip 1a	70	30
Genotip 1b	86	43
KVV elde edilemeyenlerde		
Tedavi süresince yanıtı	3	27
Relaps	18	48



SİMEPREVİR

GENOTİP 1 INTERFERON TEMELLİ TEDAVİLERE YANITSIZ HASTALARDA ASPIRE ÇALIŞMASININ SONUÇLARI

Tedavi sonucu	150 mg Simeprevir + PR (%)	Pooled 100 mg ve 150 mg Simeprevir + PR (%)	Plasebo + PR
KVY 24			
Rölaps hastalar	77	83	37
Kısmi yanıtlılar	65	67	9
Tam yanıtızsızlar	53	45	19



SOFOBUBVIR

TEDAVI NAIV GENOTIP 1 HASTALARDA NEUTRINO ÇALIŞMASININ SONUÇLARI

	Sofosbuvir +Peg-IFN alfa + RBV 12 hafta
	N=327
Tüm KVV	%90
Genotip 1	%89
Genotip 1a	%92
Genotip 1b	%82
Genotip 4	%96
KVV gelişmeyenlerde	
Tedavi süresince yanıtıslılık	%0
Rölaps	%9
Diğer	%1



SOFOSBUVIR

TEDAVI NAIV GENOTIP 2 VE 3 HASTALARDA FISSION ÇALIŞMASI'NIN SONUÇLARI

	Sofosbuvir + RBV 12 hafta	Peg-IFN alfa + RBV 24 hafta
Tüm KVV	%67	%67
Genotip 2	%95	%78
Genotip 3	%56	%63



YAN ETKİ YÖNETİMİ:

- Pegile interferon alan hastalarda genellikle grip benzeri bulgular görülür.
- Parasetamol tedavisinden fayda görür ve genellikle 4-6 haftada hastanın yakınmaları azalır.
- Yorgunluk, depresyon, huzursuzluk, uyku bozuklukları, deri döküntüleri ve nefes darlığı gibi yan etkiler görülebilir.
- Hipotiroidi ve hipertiroidi gibi yan etkiler yönünden tedavi süresince her üç ayda bir tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır.



YAN ETKİ YÖNETİMİ:

- **İnterferon doz azaltımı**; şiddetli depresyon, nötrofil sayısının $750 /\text{mm}^3$ altında, PLT $50000/\text{ml}$ altında interferon dozu azaltılmalıdır.
- Pegileinterferon alfa 2a için önce 135 , sonra $90 \mu\text{g}$ 'a, pegileinterferon alfa 2b için önce 1 mg/kg , sonra $0,5 \text{ mg/kg}$ inilir.
- Belirgin depresyon varlığında, nötrofil sayısı $500 /\text{mm}^3$ altında, PLT $25000/\text{mm}^3$ altında interferon tedavisi kesilir. Bu değerlerin üzerine çıkarsa tekrar başlanır.



YAN ETKİ YÖNETİMİ:

- Anemi görüldüğünde hemoglobin düzeyi 10 gr/dl altında ribavirin dozu 200 mg azaltılmalıdır. Hemoglobin düzeyi 8.5 gr/dl altında ribavirin kesilmeli veya growth faktör verilmelidir.



TEDAVI BAŞARISINI ARTIRAN FAKTÖRLER

Tedaviye uyum:

- Tedaviye tam uyum KVY oranlarını belirgin ölçüde artırır. HCV tedavisine uyum tedavi süresince önerilen interferon tedavinin %80'ini ve ribavirinin %80'nin almak olarak tanımlanır.
- Direkt etkili antivirallerin kullanımında tedavi dozlarının atlanması ilaca karşı direnç gelişimine yol açar.
- Hastaların tedaviye uyumunu artırmak için eğitim, direkt gözlemsel tedavi, psikiyatri desteği vb. çeşitli destek yöntemleri kullanılabilir.



DIĞER FAKTÖRLERİN DÜZELTİLMESİ

- **Vücut ağırlığı:** Obez hastaların tedaviye yanıtının düşük olduğu bilinmektedir. Tedavi öncesi hastaların zayıflaması önerilir.
- **Lipitler:** Bazı lipit düşürücü ilaçların KVV üzerine olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir, ancak veriler yeterli değildir.



DIĞER FAKTÖRLERİN DÜZELTİLMESİ

- **Alkol:** Alkol tüketimi tedavi başarısını olumsuz etkiler. Bu nedenle tedavi alması planlanan hastaların ya alkol alımını bırakmaları yada azaltmaları önerilir. Alkol alan fakat tedavi uyumu yüksek olan hastaların KVY oranları, alkol almayanlara benzerlik göstermektedir.
- **Metabolik sendrom:** İnsülin direnci ve tip 2 diyabet karaciğer hastalığının şiddetini artırır ve bu hastalarda HCC gelişme riski yüksektir. HCV hepatik steatozda artışa sebep olur.



DESTEK TEDAVISI:

Growth faktör:

- Ribavirinin yan etkisi olan anemi gelişiminde ribavirin doz azaltımı gereksinimini azaltmak ve KVY oranlarında düşmeyi engellemek için eritropoetin(EPO) kullanılabilir.
- EPO hemoglobin düzeyi 10 gr/dl nin altına düştüğünde verilir ve hemoglobin düzeyi 10-12 gram arasında tutulacak şekilde devam edilir.
- Ülkemizde de olduğu gibi birçok ülkede bu endikasyonda geri ödemesi yoktur.



DESTEK TEDAVİSİ:

- Lökopeni mevcudiyetinde granülosit koloni stimülan hormon tedavisi kullanılabilir, ancak ekonomik olup olmadığı tartışmalıdır.
- Trombositopeni varlığında trombopoetin agonistleri(romiplostim ve eltrombopag) trombosit sayısını artırır.
- İnterferonlara bağlı gelişen trombopenilerde kullanımı için Eltrombopag'ın FDA onayı vardır.



DESTEK TEDAVISI:

Antidepresanlar:

- Öyküsünde depresyon olan hastalara tedavi başlamadan önce psikiyatri konsültasyonu yaparak risk değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Gerektiğinde antidepresan verilerek tedavi sürdürülür.
- Hasta tedavi boyunca psikiyatrist denetiminde olmalıdır.
- Ağır olgularda tedavi kesilir.



KVY GELİŞEN HASTALARIN TAKIBİ:

- Sirozu olmayan ve KVY görülen hastalara tedavi sonrası 48 haftada HCV RNA bakılmalıdır.
- Daha sonra HCV RNA bakmaya gerek yoktur.
- Hastalar tedavi sonrası 1.ve 2.yılda tiroid hastalığı yönünden tetkik edilmelidirler.
- Sirotik hastalar hepatosellüler karsinoma(HSK) gelişimi yönünden 6 ayda bir tetkik edilmelidirler.



- BOC tedavisine yanıt vermeyen hastalarda TVR, TVR tedavisine yanıt vermeyen hastalarda BOC tedavisi uygulanmaz.



ÖZEL GRUPLARDA TEDAVİ



KOMPANSE SIROZ

- Kompanse sirozu olan hastalar mutlaka tedavi edilmelidir, ancak KVY oranları düşüktür.
- Üçlü tedavinin yan etkileri daha ağır seyrettiğinden bu tür hastaların tedavisi referans merkezlerde yapılmalıdır.
- Sirozlu hastalarda üçlü tedavide yanıt güdümlü tedavi kullanılmaz, tedavi süresi 48 haftadır



ÖZEL GRUPLARIN TEDAVISI:

HIV Koinfeksiyonu

- HIV koinfeksiyonu olan hastalarda, özellikle CD4 pozitif hücre sayısı düşükse HCV infeksiyonu ile ilgili karaciğer hastalığı daha belirgindir.
- Bu nedenle HIV-HCV koinfeksiyonu olan hastalarda antiretroviral tedaviye daha erken başlanmalıdır.
- CD4 pozitif hücre sayısı < 200 ise antiHCV tedavisine başlamadan önce antiretroviral tedavi ile bu sayı yükseltilmelidir.
- HCV tedavisi endikasyonları HCV monoinfeksiyonu olanlardaki gibidir.



HBV KOİNFEKSİYONU

- HCV-HBV koinfeksiyonunda genellikle HBV DNA düzeyi düşüktür ve esas infeksiyon HCV ilişkilidir.
- Bu hastalarda hem HBV, hemde HCV replikasyonu araştırılmalı, eğer HCV ilişkili olduğu saptanırsa monoinfeksiyonlu kişiler gibi tedavi edilmelidir.
- Eğer birlikte HBV replikasyonu varsa yada HCV tedavisi esnasında aktive olursa HCV tedavisinin yanı sıra HBV için oral nükleozit veya nükleotid analogları verilmelidir.



HEMODİYALİZ HASTALARI

- Böbrek transplantasyonu adayı tüm HCV'li diyaliz hastalarında tedavi düşünülmelidir.
- Ribavirinin yan etkilerinden dolayı genellikle tek başına pegileinterferonlar kullanılır.
- Pegileinterferon alfa 2a tercih edilir ve dozu 135 µg/ml dir.
- Tecrübeli hekimler tarafından kontrollü olarak pegileinterferon ribavirin tedavisi yapılabilir.
- Ribavirin 200 mg günde bir kez, iki günde bir veya haftada üç kez verilebilir.
- Ribavirin ilave edilmesi KYY oranını artırmaktadır.



NON-HEPATİK SOLID ORGAN TRANSPANTASYON HASTALARı

- Böbrek nakli adayı tüm HCV'li hastalar transplantasyon öncesi tedavi edilmelidirler.
- Transplantasyon sonrası HCV bulunan hastaların tedavisi kullanılan interferonların rejeksiyon riskini artırmasından dolayı hasta bazında değerlendirilmelidir.



AKUT HEPATİT C'LI HASTALAR

- Akut hepatit C'li hastaların kronikleşmesini engellemek için tedavi edilmelidir.
- HCV genotipinden bağımsız olarak akut hepatit C'li hastaların pegileinterferon monoterapisiyle KVY oranı %90'ın üzerinde bulunmuştur. Ribavirin ile kombine tedavinin KVY üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır. Üçlü tedavi ile ilgili veri yoktur.







~~süresi 48 haftadır. Telaprevir 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz.~~ Kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer kompanse sirozu (karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlar) olan genotip I hastalarda;

a) Daha önce hepatit C tedavisi almış hastalarda tedavi 4.2.13.E-3 maddesi kurallarına tabidir.

b) Daha önce hepatit C tedavisi almamış hastalarda ise peginterferon + ribavirin tedavisi veya peginterferon + ribavirin + telaprevir/bocepravir tedavisi başlanabilir. Peginterferon + ribavirin + telaprevir/bocepravir tedavisi başlanacak ise aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

1) Peginterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi 12 haftaya, devamında peginterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başlandıktan sonra 4 üncü hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 8 haftayı, 12 nci hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir.

2) Peginterferon + ribavirin + bocepravir (üçlü) tedavisine 4 hafta pegileinterferon + ribavirin ile başlanır, dördüncü haftadan sonra tedaviye bocepravir eklenerek üçlü tedavi 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedavinin 12 nci hafta sonunda HCV RNA ≥ 100 IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir.

4.2.13.E-3 - Erişkin Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

(1) Komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler.

(2) ~~(Değişik:RG-26/09/2013-28777/4-d md. Yürürlük: 04/10/2013) İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalar da tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + ribavirin tedavisi verilebilir. İnterferon veya peginterferon monoterapisi olarak cevapsız olan hastalar da tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak peginterferon + ribavirin tedavisi verilebilir.~~

(3) İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalar bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16 ncı haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12 nci haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

b) Pegileinterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4 üncü haftasında HCV RNA bakılır.

1) Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.

2) Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon +