

VİRAL HEPATİTLER

PROF. DR. NECLA TÜLEK
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



Öğrenme hedeflerimiz

- Akut viral hepatitli hastaya yaklaşım
 - Ayırıcı tanı
 - Hasta izlemi
- Kronik viral hepatitli hastaya yaklaşım
- Kronik hepatit B tedavisi
- Kronik hepatit B akut alevlenme tanı ve tedavisi
- Kronik hepatit C'li hastaya yaklaşım
- Kronik hepatit C tedavisi
- Hepatitlerden korunma

Olgu:

- 58 Y, ev hanımı, evli, iki çocuğu var, Ankara'da yaşıyor
- **Yakınması:** Halsizlik, iştahsızlık, gözlerde sarılık
- **Öyküsü:** Bir ay önce halsizlik, iştahsızlık başlamış, son bir haftada yakınmaları artmış, bulantı, idrar renginde koyulaşma ve gözlerde sarılık ortaya çıkmış, 3-4 gündür akolik gaita tanınımlıyor.
- **Öz geçmişi:** 3-4 yıl önce diş tedavisi, küçükken sarılıklı bir hastalık geçirmiş
- **Soy geçmişi:** İki kardeşinde hepatit B varmış, tedavi almıyorlar.
- **F.M:** A: 37,5 °C
 - Deri ve skleralar ikterik
 - Hepatomegali 2 cm, hassas, splenomegali 4 cm

Laboratuvar Testleri

- Trombosit : 88 000/mm³
- ALT ; 580 U/L (0-35)
- AST ; 520 U/L (5-40)
- T.bilirubin ; 8 mg/dL
- Direkt bilirubin ; 5mg/dL
- Alkalen fosfataz ;134 U/L (40-130)
- Total protein ;7 g/L (6-8)
- Albümin ;3 g/L (3,5-5)
- PTZ ; 18 sn (11-14)
- GGT ;120 U/L (10-80)
- İdrar ; Bilirubin↑, ürobilinojen ↑

- Hepatit tablosuyla gelen bir hastada ayırıcı tanıda neler yer almalıdır?
- Ülkemizde akut viral hepatit düşünölen olgularda başlangıç tetkikler ne olmalıdır?
- Akut hepatitli hasta nasıl izlenmelidir?
- Akut viral hepatitlerde antiviral tedavinin yeri nedir?
- Hepatitlerden nasıl korunulur
- Kronik hepatit B infeksiyonu olan hastalar nasıl izlenmelidir?
- Kronik hepatit B'de tedavi seçenekleri nelerdir? Avantajları ve dezavantajları nelerdir?
- Kronik hepatit B tedavisinde tedavi yanıtı nasıl değerlendirilir?
- Kronik Hepatit B tedavisinde hangi durumlarda antiviral direnç gelişiminden kuşulanılır?
- Kronik hepatit B'de antiviral direnç gelişiminde ne yapılmalıdır?
- Kronik hepatitlerde akut alevlenmeye yol açan koşullar nelerdir?
- Akut hepatit ile kronik hepatit akut alevlenme ayırımı nasıl yapılır?
- Kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda akut alevlenmede tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?
- Kronik hepatit C'de tedavi endikasyonları nelerdir?
- Kronik hepatit C infeksiyonunda yeni antivirallerin etkinliği ve yan etkileri nelerdir?

- ÖN TANILARINIZ NELER?
- HANGİ TETKİKLERE GEREKSİNİM VAR?



Viral Hepatitler

Majör etkenler

- **HAV**
- **HBV**
- **HCV**
- **HDV**
- **HEV**

Minör etkenler

EBV, CMV
HSV, VZV
Kızamık, Kızamıkçık
Coxsackie B
Adenovirus
KKKA
Sarı humma

Akut Viral Hepatit Ayırıcı Tanı

İnfeksiyonlar

- Bakteriyel :
 - Tifo, bruselloz, Lyme,
 - Q ateşi, tularemi,
 - Riketsiyoz, leptospiroz
 - Sekonder sifiliz, sepsis, tbc
- Parazitik:
 - Toksokariyaz,
 - Fasciola hepatica,
 - Sıtma,
 - Amibiyaz,
 - Şistozomiyaz,
 - Leishmania

Diğer

- Kolanjit, kolesistit
- İlaça bağlı hepatit
- Toksinlere bağlı hepatit
- İskemik hepatit, vasküler
- Otoimmün hepatit
- Metabolik nedenler
- Gebelik yağlı karaciğeri
- HELLP sendromu
- Tümör

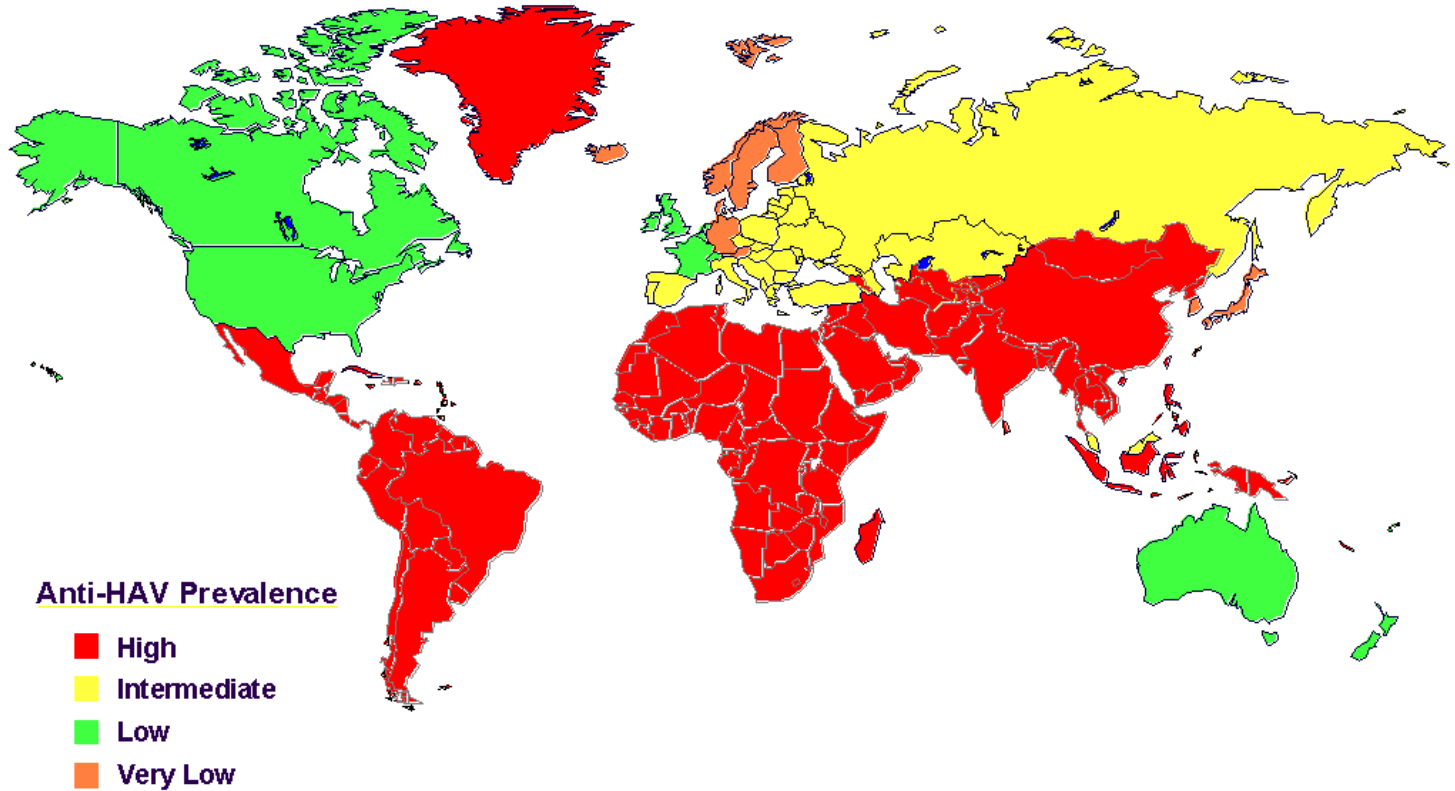


Kronik hepatit akut alevlenme

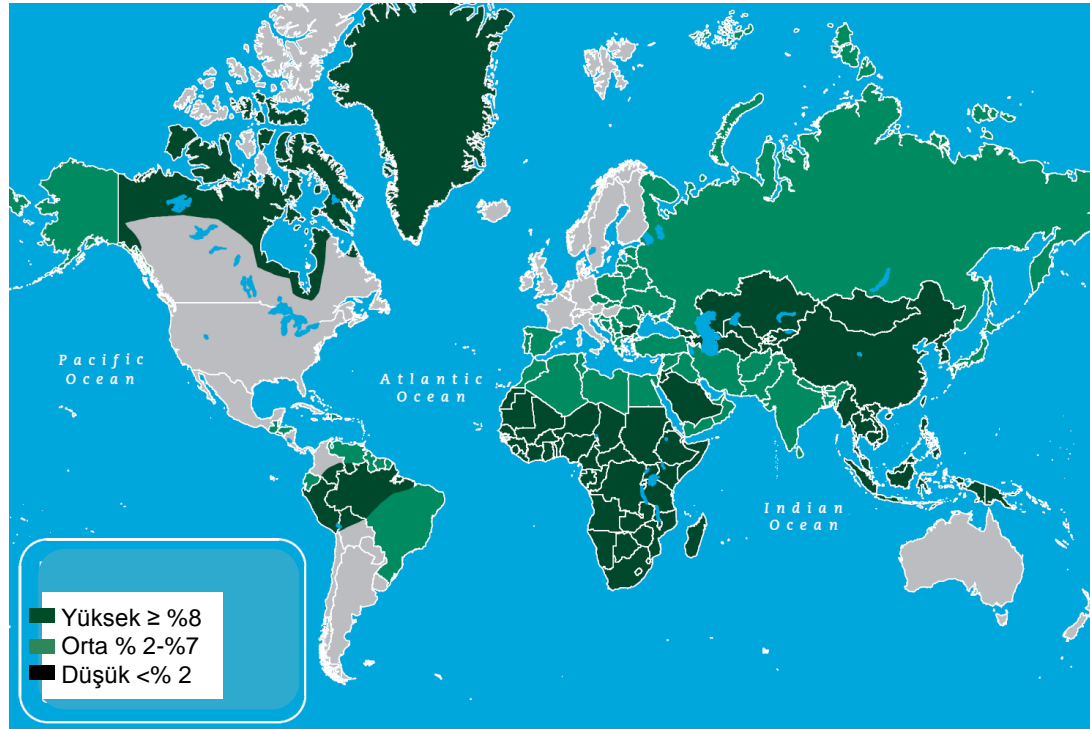
Geçiş Yolları

	HAV Picarnoviridae RNA virusu	HBV Hepadnoviridae DNA virüsü	HCV Flaviviridae RNA virüsü	HDV Deltaviridae RNA virüsü	HEV Caliciviridae RNA virüsü
Fekal-oral	+	-?	-	-	+
Kan yoluyla	nadir	+	+	+	-
Perinatal	-	+	+	+	-
Seksüel	+	+	+	+	-

HAV İnfeksiyonunun Coğrafi Dağılımı

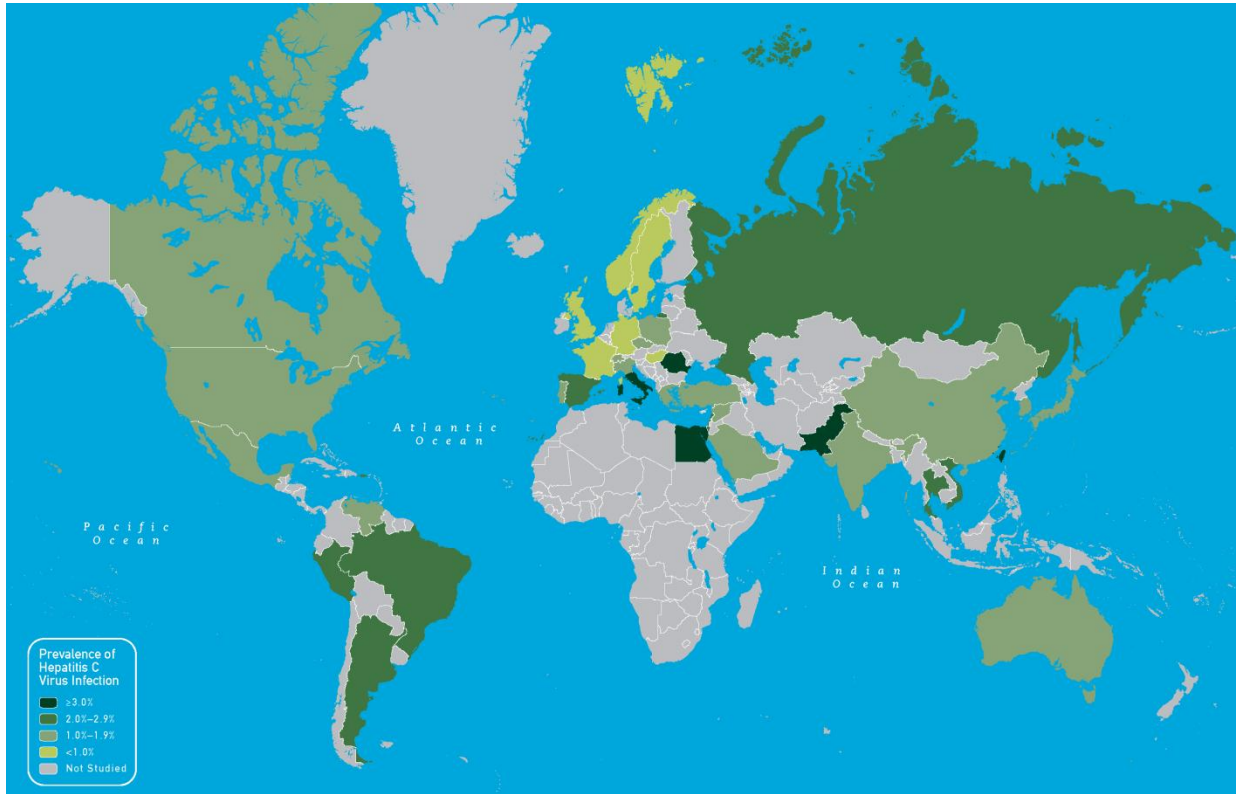


Hepatit B Seroprevalansı



- 350 milyon kişi kronik infekte
- 2 milyar kişi karşılaşmış

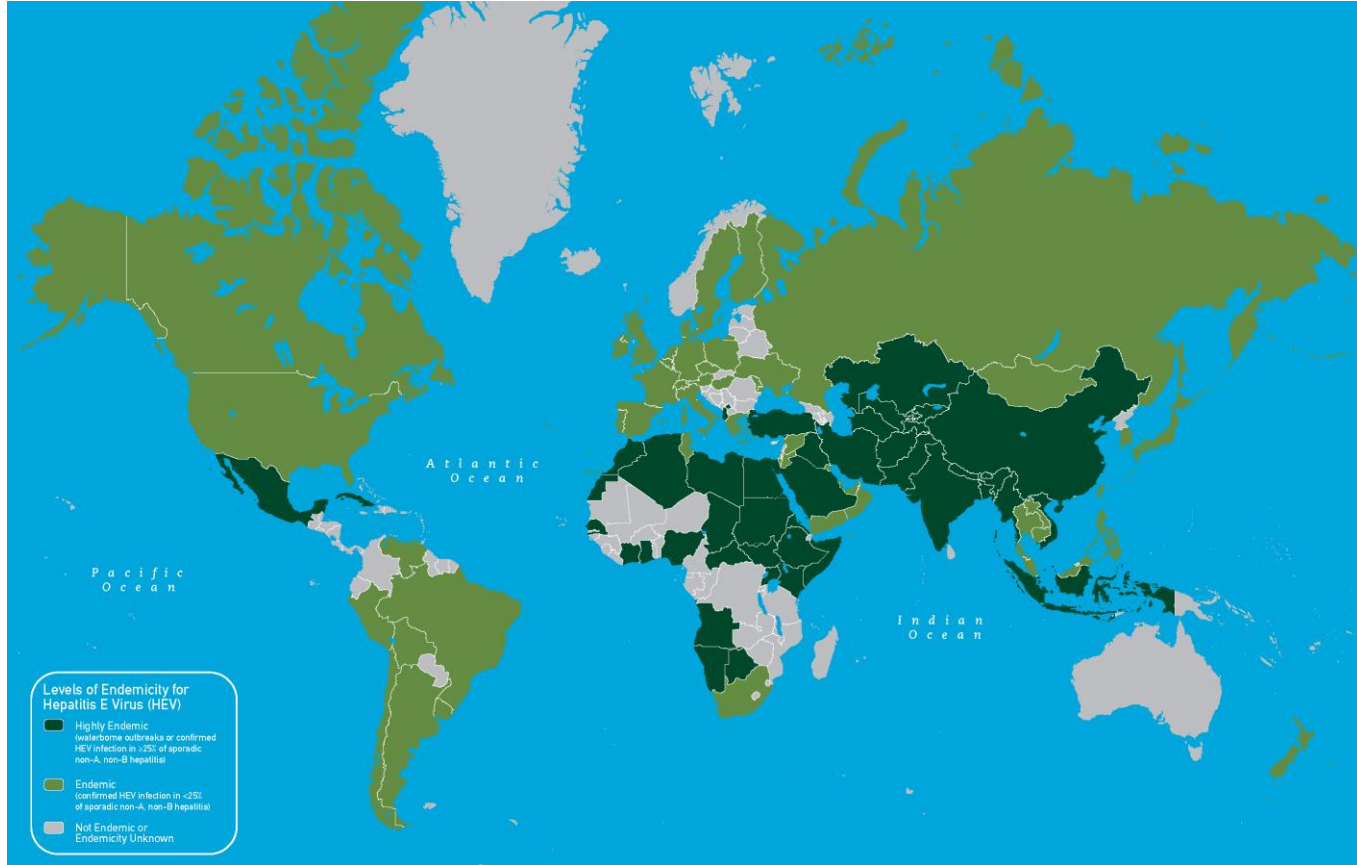
Hepatit C Seroprevalansı



- 170 milyon kişi infekte

Ülkemizdeki anti-HCV seropozitifliđi %0.5 ile %1.8

Hepatit E İnfeksiyonunun Coğrafik Dağılımı

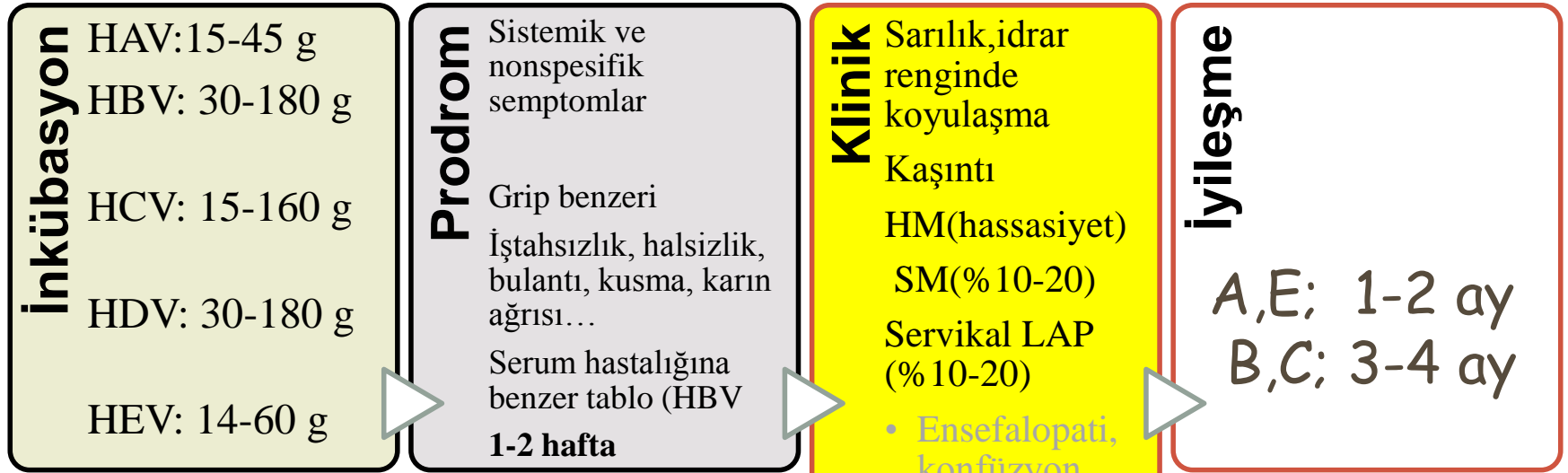


<http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/HEVfaq.htm#section1>

Akut Viral Hepatitlerde Patoloji

- Mononükleer hücre infiltrasyonu
- Hepatik hücre nekrozu
- Kupfer hücrelerinde hiperplazi
- Değişen derecede kolestaz
- Ağır olgularda köprüleşme nekrozu

Akut Viral Hepatit- Klinik Seyir



Subfulminan
Fulminan (A,B, D,E)
Kronik (B,C,D,E)

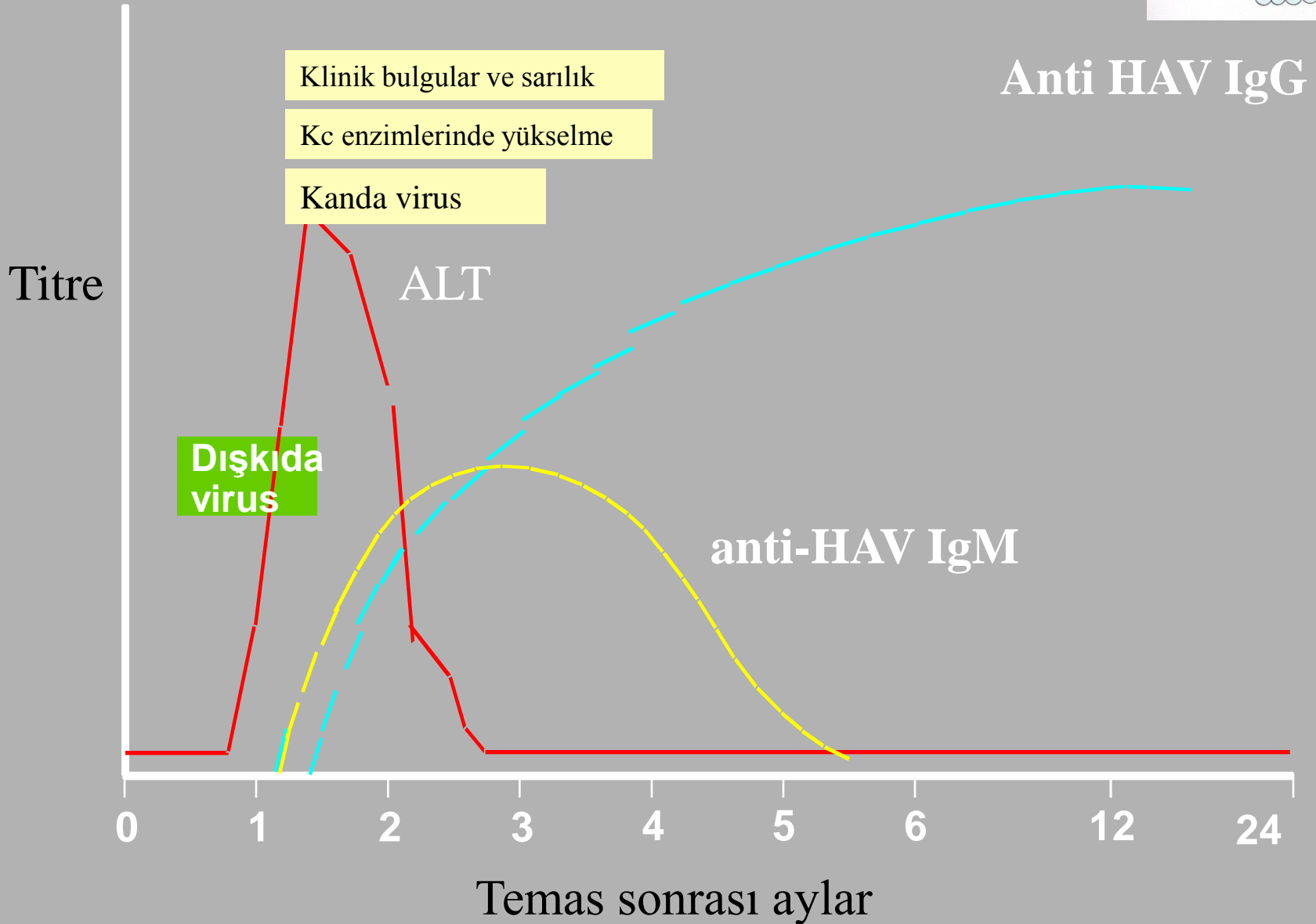
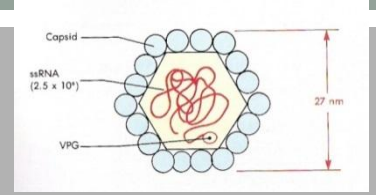
- Ülkemizde akut viral hepatit düşünölen olgularda başlangıç tetkikler ne olmalıdır?



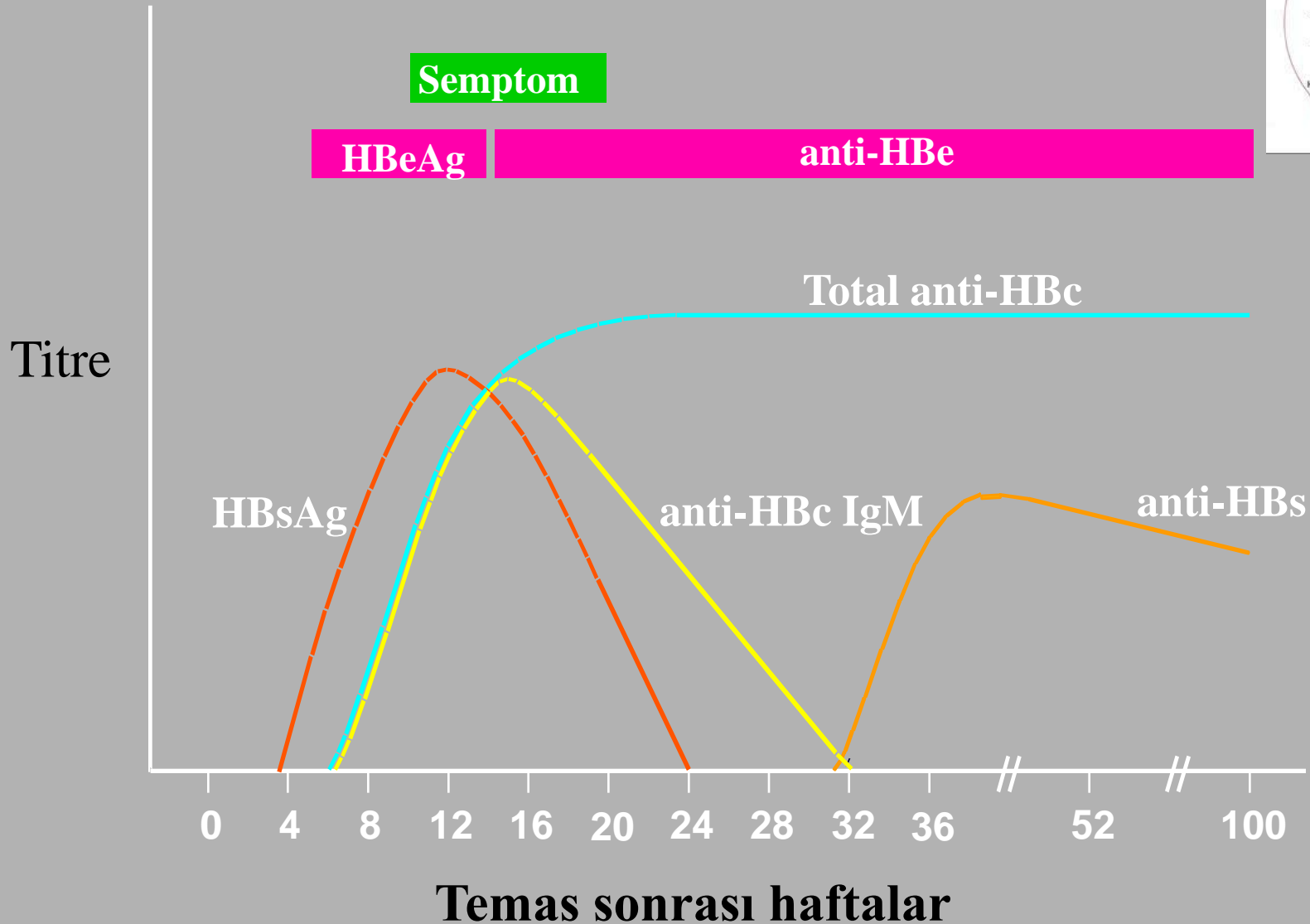
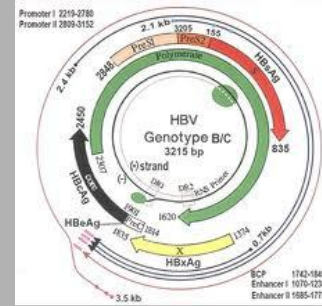
Akut Viral Hepatit Laboratuvar Bulguları

- Periferik kan sayımı
 - Lökopeni, lenfositoz
 - ▣ Atipik lenfositler
- ESH; N
- Serum bilirubin; 5-20 mg/dl
- Direkt bil = indirekt bil
- ALT > AST; 400-4000 İÜ
- Alk. fosfataz; hafif yükselme
- Total protein, albümin; N
- PTZ; normal
 - Ağır hepatitte uzar

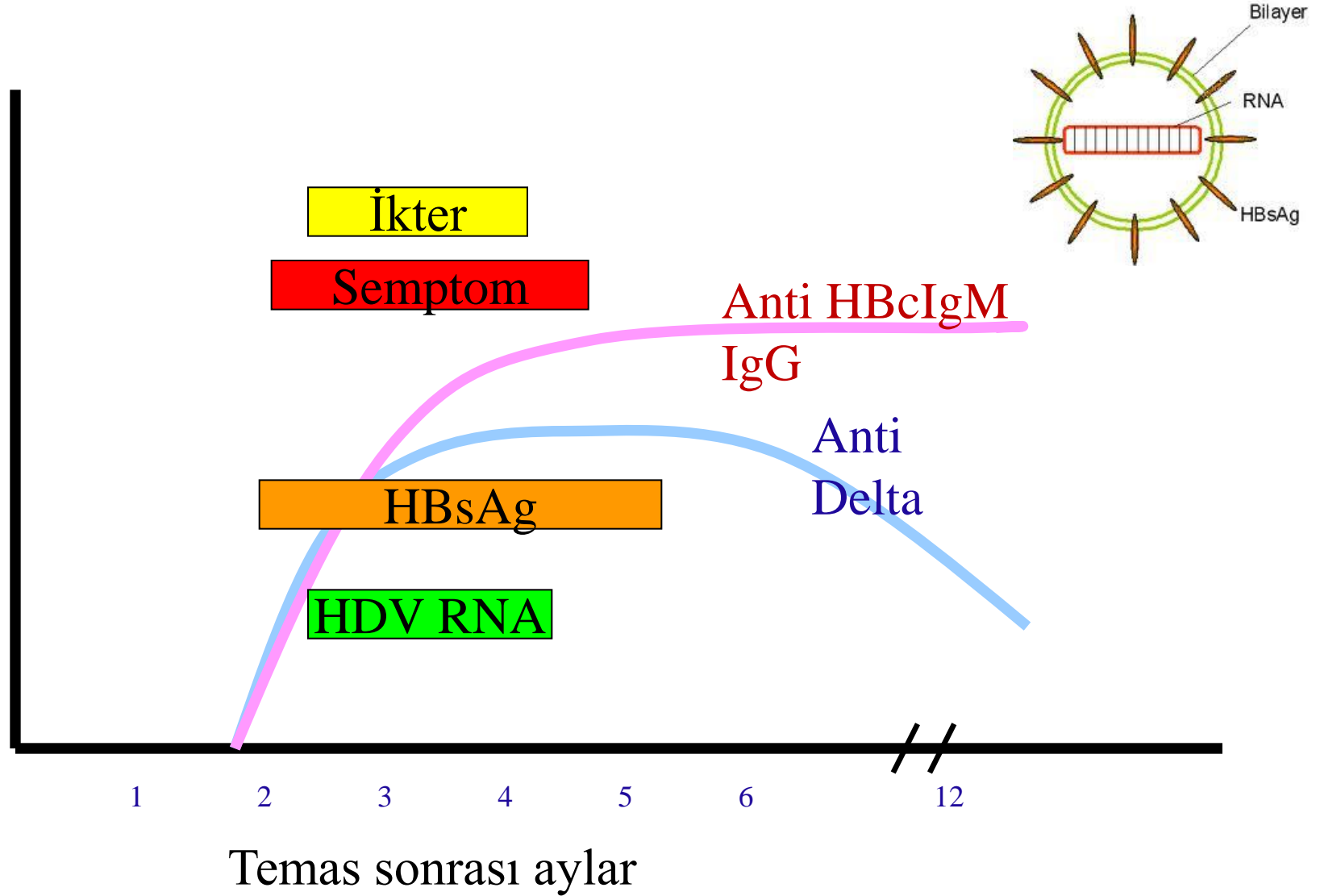
Hepatit A İnfeksiyonu Serolojik Seyir



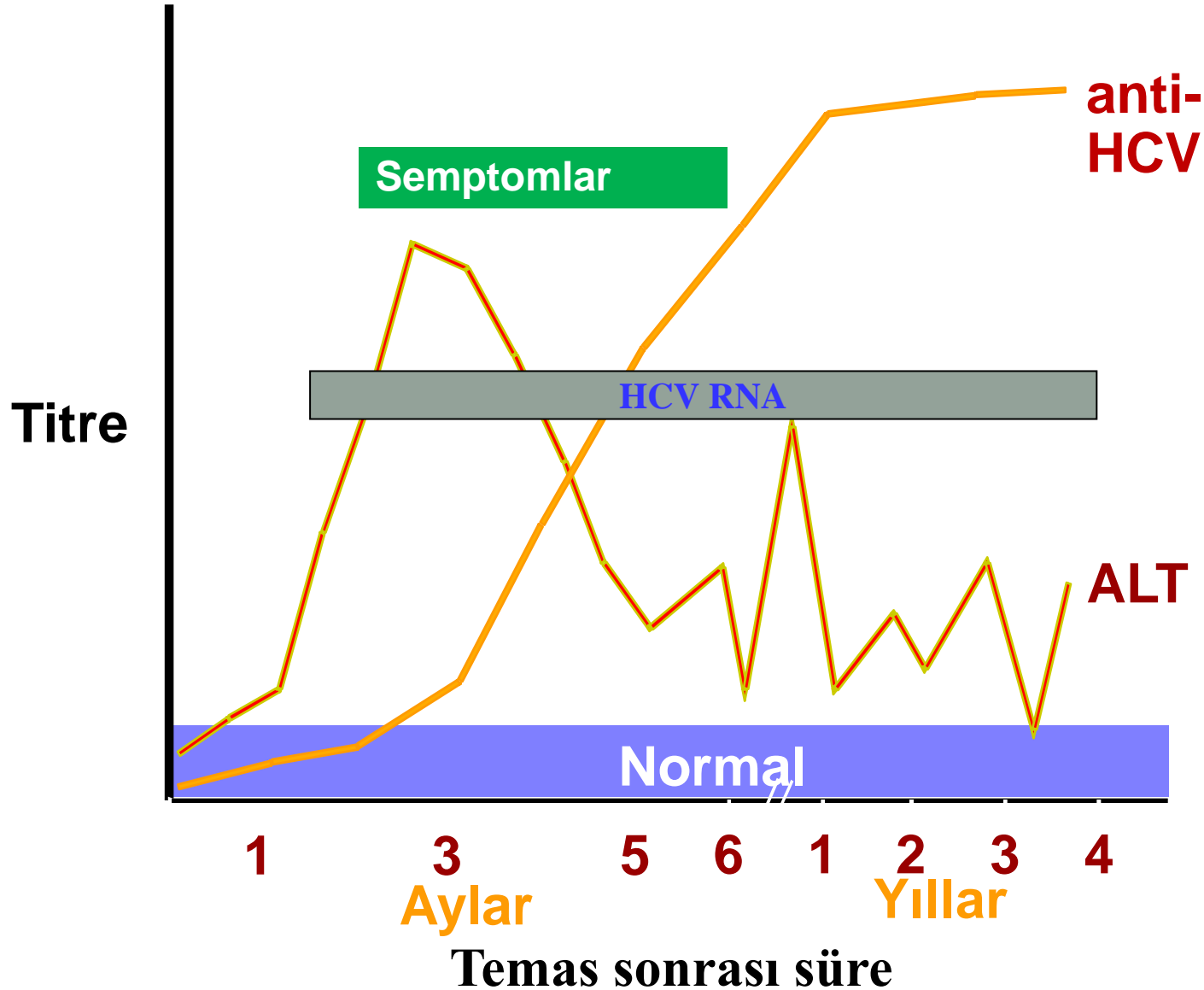
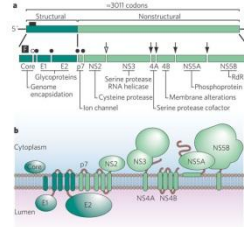
Akut HBV İnfeksiyonunda Tipik Serolojik Seyir



HDV-HBV KO-İNFEKSİYONU



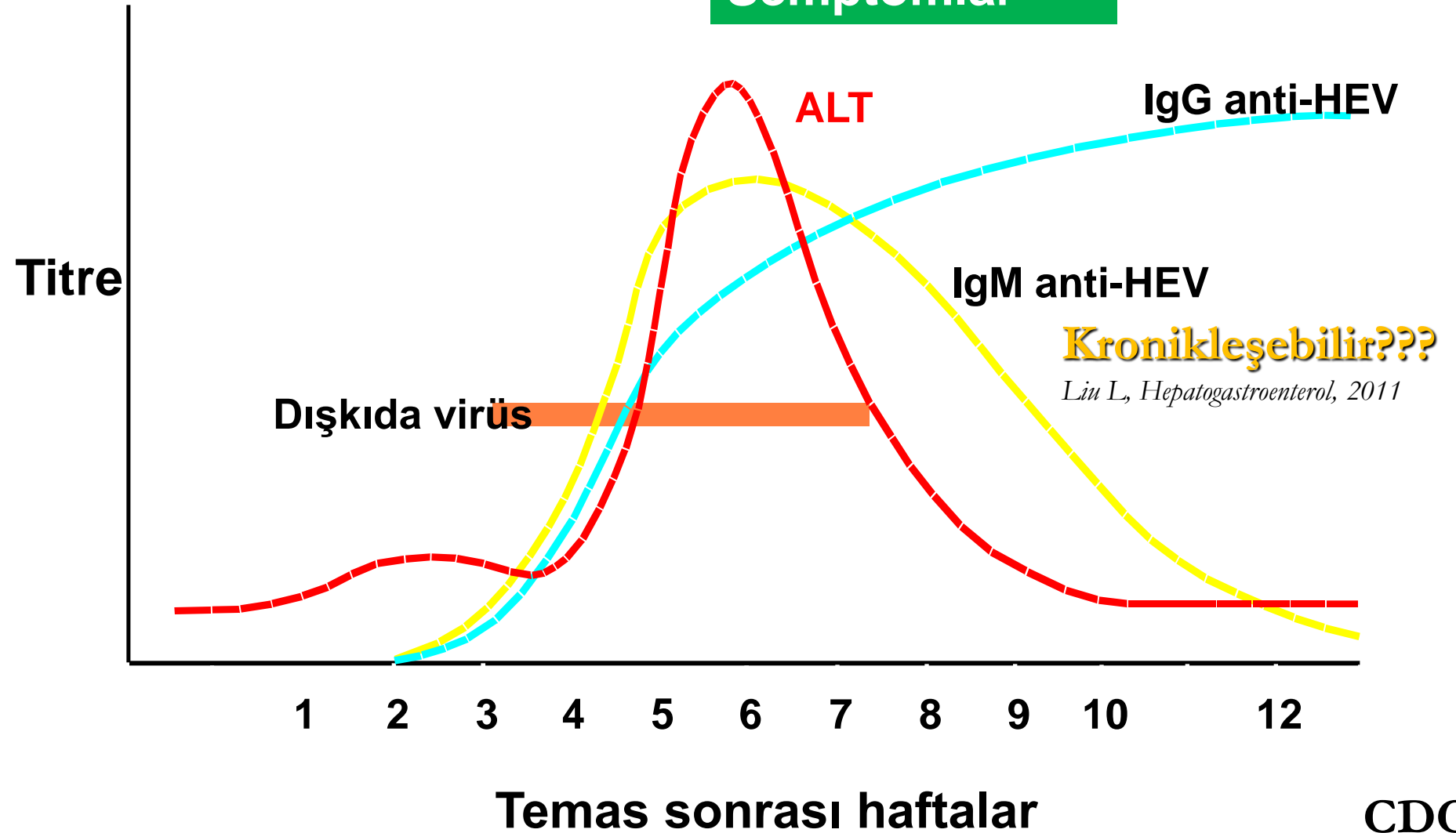
Hepatit C Virüs İnfeksiyonu



Hepatit E Virus İnfeksiyonu



Semptomlar



Akut Viral Hepatit Serolojik Tanı

- Anti-HAV IgM
- HBs Ag ve anti-HBc IgM
- Anti-HCV
- Gerekirse HCV-RNA

- Akut hepatitli hasta nasıl izlenmelidir?



Akut Viral Hepatit Hastaneye Kabul

- Oral alım bozukluğu
- Bilirubin > 20 mg/dl
- Hipoglisemi
- Hipoalbüminemi
- PTZ de gitgide artan uzama
- Mental değişim, letarji
- Uyum eksikliği
- Diğer kronik hastalıkların varlığı

Akut Viral Hepatit İzlem

- ✓ Düzenli FM
- ✓ Karaciğer büyüklüğü
- ✓ Mental durum
- ✓ İkter
- ✓ KCFT, Bil, PTZ (haftada iki kez)
- ✓ Uzun süreli izlemde hepatit göstergeleri

Akut Viral Hepatit Tedavi

- ✓ Semptomatik dönemde istirahat
- ✓ Semptomatik dönemde alkol kısıtlama
- ✓ Özel diyet gerekmez, dengeli beslenme
- ✓ Narkotik, hipnotik ajanlardan kaçınma
- ✓ Özel durumlar haricinde izolasyon gerekli değil

Fulminan Hepatit

HAV:<%0,1, HBV:%0,1 HCV:çok nadir (HBV ko-infeksiyonu),
HDV: %2-20, HEV: <%1 (gebelerde %20)

- Bilirubin > 20 mg/dL (hızla yükselme)
- Bilinçte değişim
- Asit gelişimi
- Hiperventilasyon
- Hipoglisemi
- Albuminde azalma
- INR'de uzama; koagülasyon faktörleri 5,7'de azalma
- Transaminazlarda düşme ile birlikte karaciğer boyutunda küçülme.

Fulminan Hepatit Tedavisi

Sıvı-elektrolit dengesi
Kan şekeri kontrolü
İdrar çıkışı kontrolü
Laktuloz
Simetidin
Vitamin K 1 mg/gün
Sadece kanama varsa TDP
Gerekirse antibiyotik
Sedatiften kaçınma



Kötü prognoz:

<10 yaş, >40 yaş

PTZ>50 sn

Serum kreatinin> 2.3 mg/dL,

Oligüri

Akut karaciğer yetmezliği tedavisi:
Yoğun bakım ünitesinde,
multidisipliner olarak ,
transplantasyona ulaşılabilir bir
merkezde yapılmalı

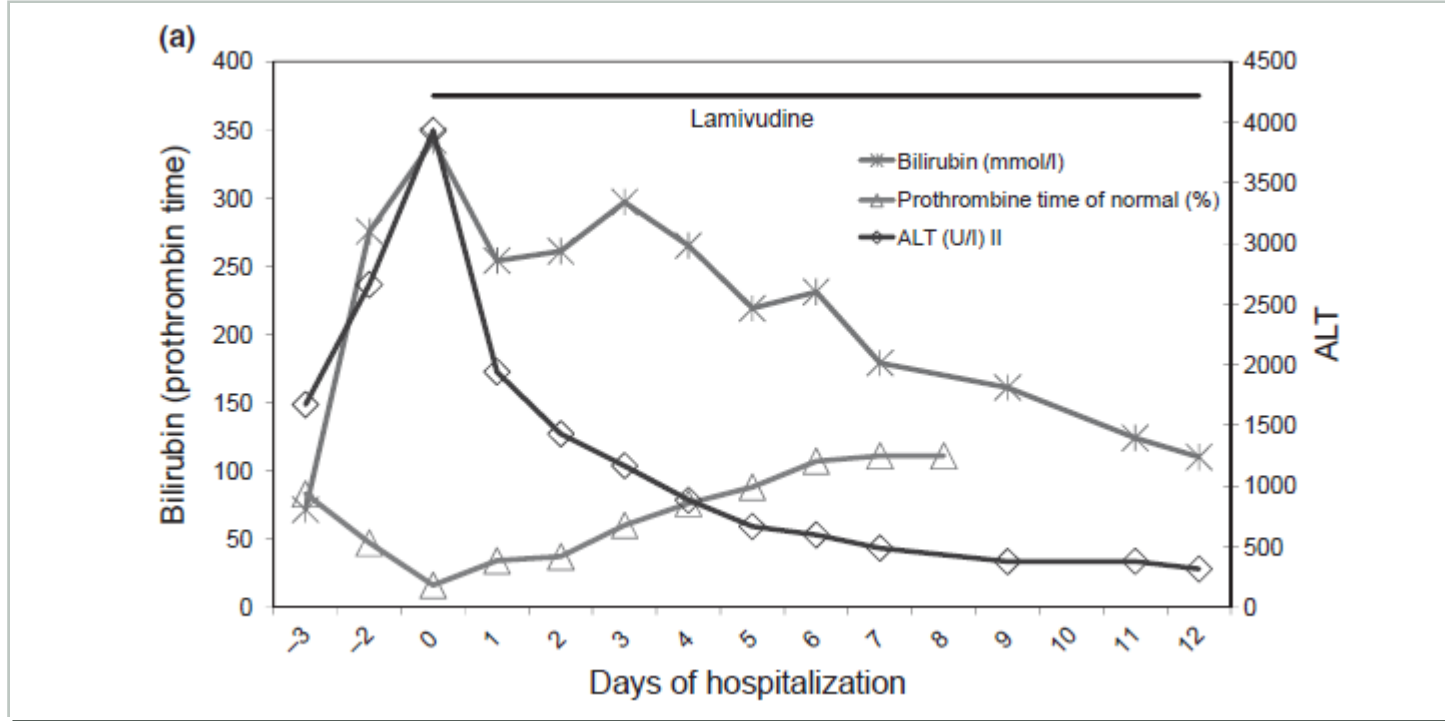
- Akut viral hepatitlerde antiviral tedavinin yeri nedir?



Akut Viral Hepatitte Spesifik Tedavi

- Akut HAV ve HEV için yok
- Akut viral hepatit B'de rutin antiviral gereksiz
- Akut ağır HBV'de
 - Lamivudin HBV-DNA'yı azaltıyor
 - KHB gibi tenofovir veya entekavir kullanılabilir
 - Tedavi süresi net değil
 - Anti-HBs serokonversiyonu sonrası 3 aya,
 - Anti-HBe serokonversiyonu sonrası 12 aya dek verilebilir.
- *EASL rehberi 2012*
- Fulminan hepatit B'de transplantasyon öncesi
- Akut hepatit C
 - 8-12 hafta beklenir
 - PEG-IFN; 24 hafta

Şiddetli Akut Hepatit B'de Lamivudin Tedavisi



Şiddetli akut hepatit B:

•En az ikisi

- Bilirubin ≥ 10 mg/dl
- INR $\geq 1,6$
- Hepatik ensefalopati varlığı

Lamivudin alanlarda survival %78

Daha önce almamışlar da %20

- Viral Hepatitlerden Nasıl Korunulur



Hepatit A'dan Korunma

- İnaktif aşı.
- >12 aydan büyüklerde uygulanır
- I.M., deltoid bölgeye
- 0. 6. ayda (18-36 aya dek)

Kimlere:

- Endemik bölgeye seyahat edenler
- **Sağlık personeli**
- Eşcinsel erkekler
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Hepatit A infeksiyonlu hastaların yakın temaslıları
- Uzun süreli kan-kan ürünü alması gerekenler
- Damariçi uyuşturucu kullananlar
- Yüksek riskli gruplar

Hepatit A Profilaksisi




- **Profilaksi ne zaman yapılmalı?**
 - Temas sonrası ilk 14 gün içinde
- **Profilakside ne kullanılır?**
 - HAV aşısı veya standart immunglobulin
- **Temas sonrası profilakside aşı kimlere uygulanabilir?**
 - 2-40 yaş arası, immün yetmezliği olmayan kişilere
- **İmmunglobulin kimlere uygulanmalıdır?**
 - 12 aydan küçük bebekler
 - >40 yaş erişkinler (İmmunglobulin yoksa aşı yapılabilir)
 - Bağışıklığı baskılanmış grup
 - Kronik karaciğer hastalığı olanlar
 - Aşıya allerjisi olanlar
-
- **Profilaksi nasıl uygulanır?**
 - Standart immunoglobulin tek doz (0.02 mL/kg). Rutin olarak HAVIgG bakılması önerilmez. Ülkemizde bakılması iyi olabilir*.
 - Eğer kişiye tek doz da olsa bir aydan önce HAV aşısı yapılmışsa immunglobuline gerek yoktur.

HBV İnfeksiyonundan Korunma

- Bebekler ve risk gruplarına aşı: 0, 1, 6. ay(12)
- **Temas sonrası profilaksi:** Aşı + HBIG (0.06 mL/kg),
• Yenidoğanda 0,5 mL, IM, tercihen ilk 24 saat).
- **Kimlere uygulanmalıdır?**
 - Daha önceden hepatit B aşısı yapılmamış ya da aşı yapıp yanıt alınamamış (antiHBs titresi < 10 IU olan) kişiler, ya da aşı başlanıp tamamlanmamış kişiler:
 - HBsAg (+) anneden doğan bebekler,
 - HBV enfeksiyonu olan kişilerin cinsel partneri,
 - HBV enfeksiyonu olanla aynı iğneyi kullanan damarıçi ilaç kullanıcıları
 - Kan veya kan içeren vücut sıvılarıyla perkütan teması olan sağlık personeli
 - Tecavüz mağdurları

Kaynağı bilinmeyen riskli temasta aşı

Perkütan Yaralanma Sonucu Geçiş Riskleri

- Hepatit B infeksiyonu
 - HBeAg pozitifse  %22-30
 - HBeAg negatifse  %1-6
- Hepatit C infeksiyonu  %1,8(3-10)

HBV İle Temas Sonrası Yaklaşım

Temaşa maruz kalan kişinin bağışıklık durumu	Kaynak hastanın durumu		
	HBsAg (+)	HBsAg(-)	Bilinmiyor
Aşılanmamış/ immün değil	HBIG+ Aşı	Aşı başlanması	Aşı başlanması
Aşılanmış, yanıtı var	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok
Aşılanmış-yanıtı yok	HBIG+yeniden aşı veya HBIGx2	Gerek yok	Riske göre*
Aşılanmış yanıtı bilinmiyor	Anti-HBs bak Yetersizse Tek doz aşı+HBIG	Gerek yok	Riske göre*

* Risk yüksekse HBsAg(+) gibi

MMWR Recomm Rep. 2001 / 50(RR11);1-42

HCV Riskli Temas Sonrası İzlem

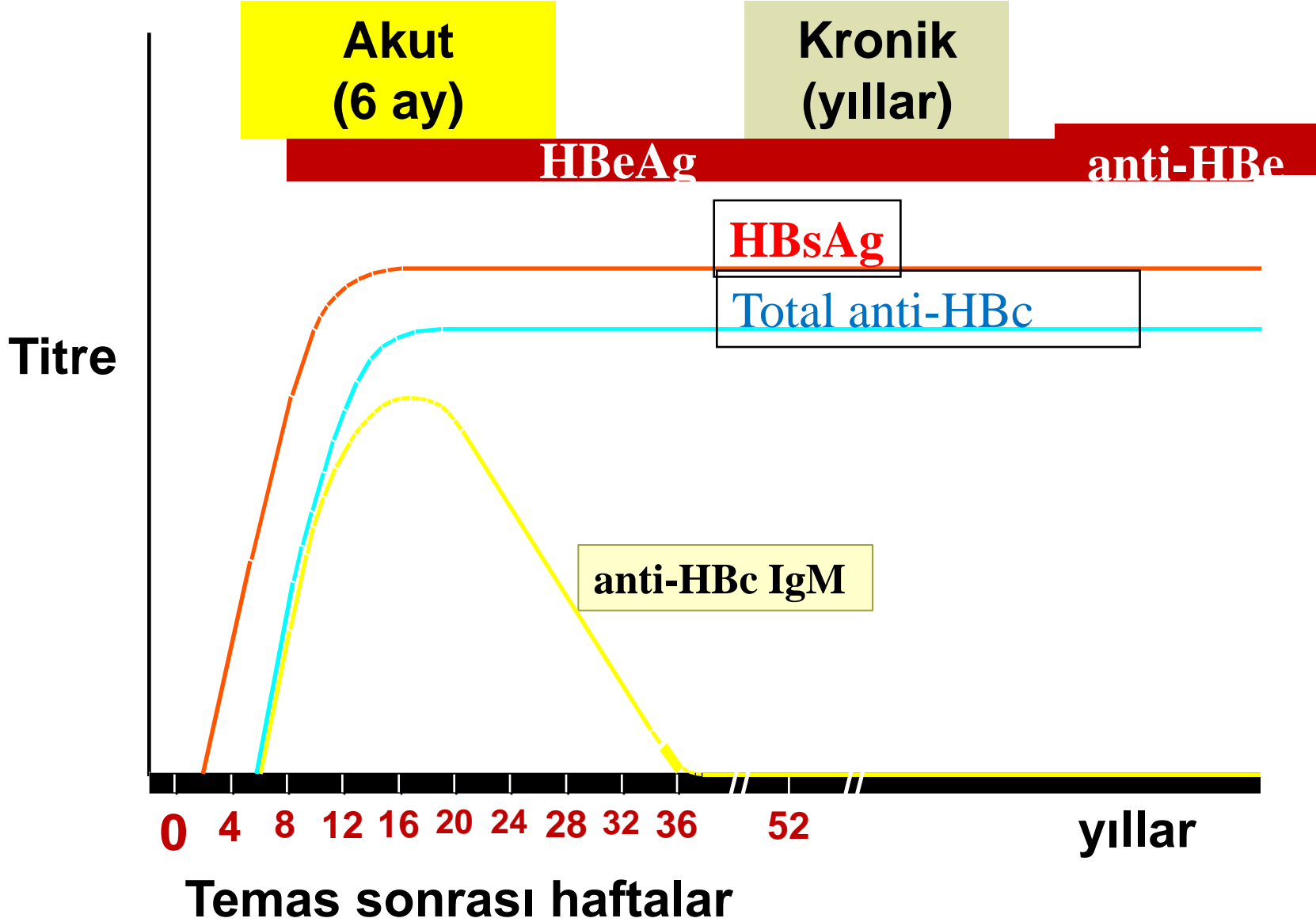
- **Danışmanlık verilmeli**
- Hastada anti-HCV ve/veya HCV-RNA(+) ise
 - 4 hafta sonra HCV-RNA ve karaciğer paneli
 - 12 hafta sonra HCV-RNA (anti-HCV) ve karaciğer paneli
 - 24 hafta sonra anti-HCV
 - Başlangıç HCV-RNA önerisi de var.
- Herhangi bir zamanda ALT yükselirse HCV-RNA
- Herhangi bir zamanda HCV-RNA(+) ise tedavi için gözden geçirme

Hastamızın İlk Serolojik Tetkikleri

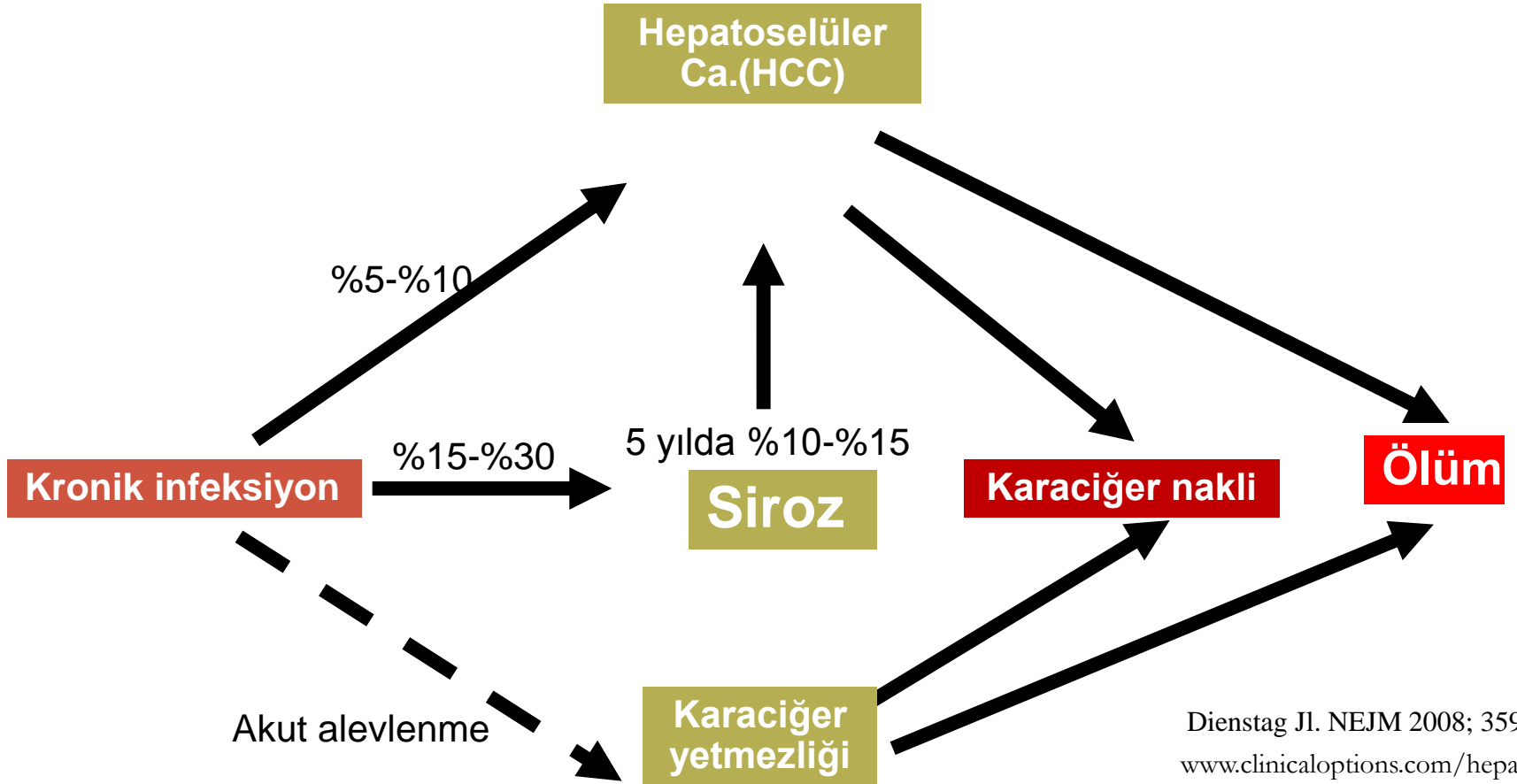
- HAV IgM ; Pozitif
- HBsAg ; Pozitif
- Anti-HBcIgM; Ara deęer
- Anti-HCV ; Negatif

**YORUM?
HANGİ EK
TESTLER?**

Kronik HBV İnfeksiyonunda Seroloji



Kronik HBV İnfeksiyonunun Seyri



Dienstag JI. NEJM 2008; 359;14.
www.clinicaloptions.com/hepatitis

Klinik seyir	Yenidoğan	Çocuk %	Erişkin %
Kronik taşıyıcılık	90	20	< 5
İyileşme	10	80	> 95

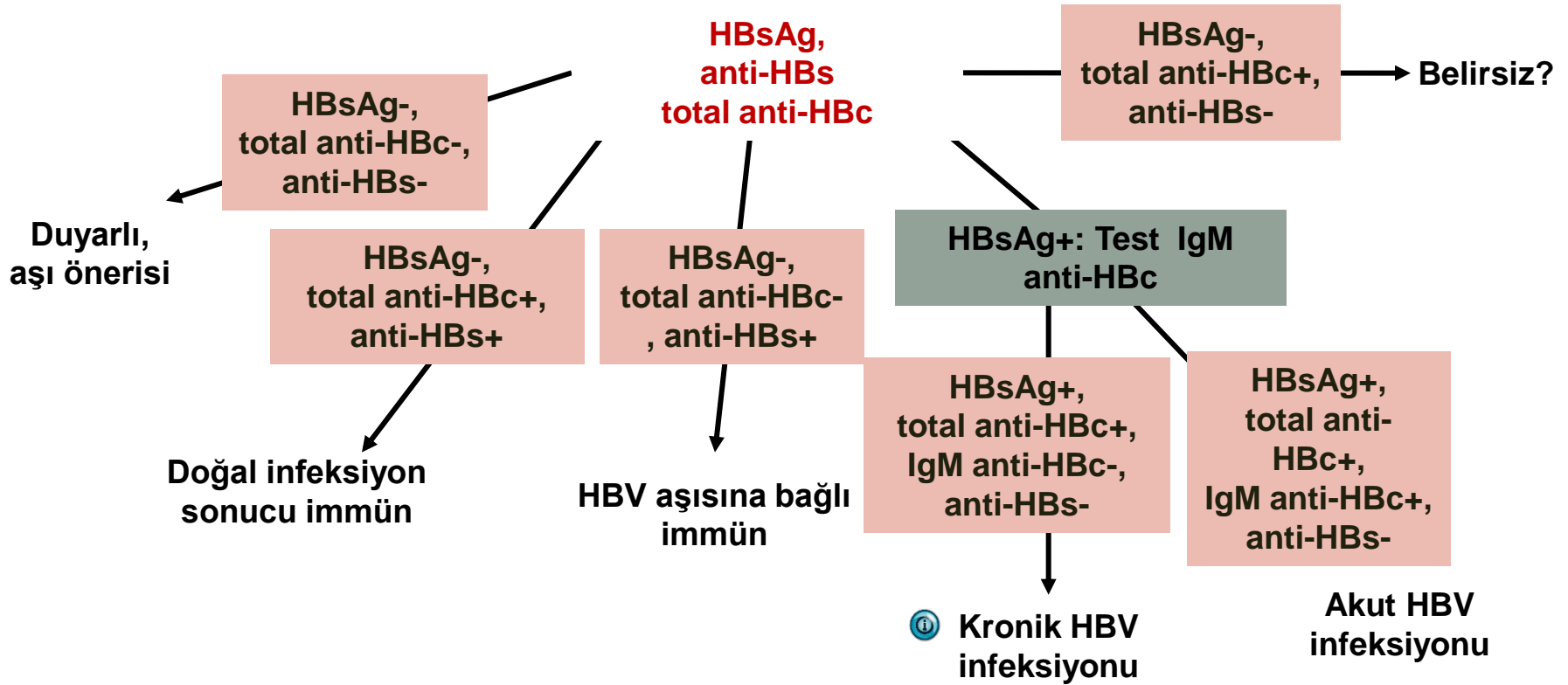
Kimlerde HBV Taraması Yapılmalı?

- 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

HBV İnfeksiyonunda Tanı

1. Geçirilmiş infeksiyon
2. Yanlış pozitiflik
3. Düşük düzeyde kronik infeksiyon
4. İyileşmekte olan akut infeksiyon

ⓘ HBV infeksiyonu için riskli kişi



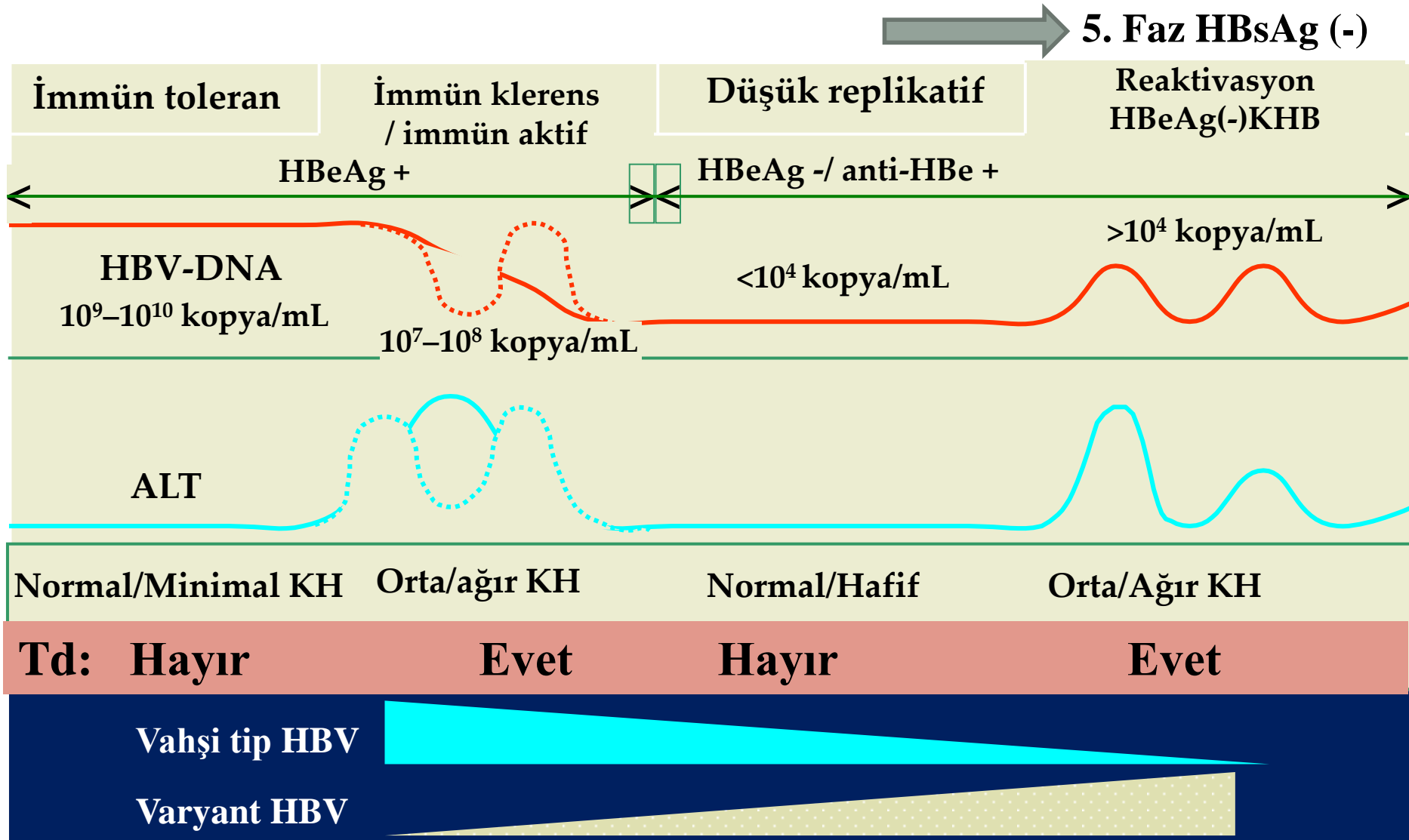
Kronik HBV İnfeksiyonu Düşünülen Hastalarda Başlangıç Testler

- Karaciğer hasar tespiti için;
 - Tam kan sayımı, hepatik panel, PTZ
- HBV replikasyonu için
 - HBe, anti-HBe, HBV-DNA
- Ko-enfeksiyonları tespit ya da dışlamak için
 - anti-HCV, anti-HIV, anti-HDV
- HCC taramak için
 - USG ve AFP
- Ko-morbid koşullar
- Hepatit A bağışıklığı
- Karaciğer evrelendirme için biyopsi
- Genotip, kor-prekor mutasyon

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

2. Weinbaum CM, et al. MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-8):1-20.

Kronik HBV İnfeksiyonunun Evreleri



- Kronik hepatit B infeksiyonu olan hastalar nasıl izlenmelidir?



Kronik Hepatit B Tedavisinde Rehberler

AASLD (American Association for the Study of Liver),2009

APASL (The Asian Pasific for the Study of Liver),2012

EASL (European Association for the Study of Liver) ,2012

NICE, 2013

VHSD, 2011

Klimik-VHCG,Uzlaşı Raporu 2014

İnaktif Hepatit



İzlem

- ✓ HBsAg+ > 6 ay
- ✓ HBeAg-, anti-HBe+
- ✓ Serum HBV DNA < 2000 IU/mL
- ✓ ALT, AST N
- ✓ HDV negatif
- ✓ HBsAg < 1000 IU/mL
- ✓ Yapılmışsa histopatolojik olarak N ya da yakın
- ✓ İleri evre hastalık bulgusu yok
 - Albümin: N
 - Trombosit: N
 - PTZ: N

ALT

- İlk yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir

HBV DNA

- 6 ayda bir

AFP

- 6 ayda bir

USG

- 6 ayda bir

Hangi Hastalarda İzlem

AASLD, 2009

- HBeAg(+), ALT ;N, HBVDNA<20000
- HBeAg(-), ALT ;N, HBV DNA<2000

VHSD 2011

- HBeAg(+), ALT ;N, HBV DNA<20000
- HBeAg(-), ALT ;N, HBV DNA<2000

APASL 2012

- İnaktif HBsAg taşıyıcı

EASL, 2012



- HBeAg(+), ALT;N, HBV DNA>2000 ve <30y ve ailede HCC/siroz öyküsü yok
- HBeAg(-), ALT;N, HBV DNA<2000
- HBeAg(-), ALT;N, HBV DNA 2000-20000

NICE, 2013

- HBeAg(+) veya HBeAg(-), ALT;N, HBV DNA<2000 ve fibroz bulgusu yok 6-12 ayda bir
- HBeAg(-), ALT>N, HBV DNA>2000 ve fibroz bulgusu yok, genç ve çocuklar; 3 ayda bir

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 ve kalitesinin artması

HBV Tedavisi Ne Zaman?

Yarar

Riskler

Hastanın yaşı, tercihi,
maliyet

Yan etkiler
İlaç direnci

- Tedavi edilmezse olabilecek sonuç
 - Hastalığın aktivitesi, dönemi
 - 10-20 yıl içinde siroz/HCC riski



Tedavide Temel Parametreler

**Serum ALT
düzeyleri**

**Serum HBV
DNA düzeyi**

**Karaciğer
hastalığının
şiddeti**



**Yaş, aile öyküsü (siroz, HCC), sağlık durumu,
ekstrahepatik bulgular,ko-infeksiyon**

Karaciğerde Fibrozu Değerlendirme

- Karaciğer biyopsisi sonucu histolojik değerlendirme; **altın standart**
 - AST/Platelet Oran İndeksi (APRI)
 - Noninvazif fibroz değerlendirme testleri
 - Fibrotest
 - Transient elastografi
 - *Acoustic radiation force imaging (ARFI)*
-
- Noninvazif testler sirozu değerlendirmede yararlı

Kronik HB'de Tedavi Endikasyonları

Rehberler	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	HBV DNA IU/mL	ALT	HBV DN, IU/mL	ALT
NICE 2013	HBV DNA \geq 20000, ALT \geq N, Her yaş HBV \geq 2000, ALT \geq N ; \geq 30 yaş (<30 yaşta biyopsi veya fibroz değerlendirme)			
EASL 2012	\geq 20000	> 2 NUS N; >30 y, HCC-siroz öyküsü biyopsiye göre	\geq 20000 2000-20000	> 2 NUS N (3 yıl izlem, biyopsi ya da non invaziv yöntemle fibroz(C2)
APASL 2012	\geq 20000	> 2 x ULN	\geq 2000	> 2 x ULN
	\geq 20000	ALT: N veya minimal[↑] pozitif biyopsi yapılmazsa fibroz tespiti	\geq 2000	\geq N:40 yaş üstü pozitif biyopsi
AASLD 2009	$>$ 20000	> 2 NUS 1-2 N (biyopsi; yaş>40 veya aile HCC öyküsü)	\geq 20000 \geq 2000-20000	\geq 2 NUS veya pozitif biyopsi 1-2 N(biyopsi)
VHSD 2011	$>$ 2000	> N ve pozitif biyopsi	\geq 2000	>N veya pozitif biyopsi(35Y)

Karar verici SUT

Özel Koşullar

- HBV DNA ve ALT düzeyine bakılmaksızın
 - Karaciğer testlerinde hızla bozulma
 - Kompense siroz
 - Dekompense siroz
 - Transplantasyon sonrası tekrarlayan HBV enfeksiyonu
 - İmmünesüpresif veya sitotoksik tedavi alacak inaktif HBV enfeksiyonu

Lok A, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:1315-1341.

EASL HBV Guidelines. Journal of Hepatology. 2009;50:227–242.



4.2.13.A - Kronik Hepatit B tedavisi

(1) İlk tedaviye başlamak için; HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalar, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına (HBV DNA sonucu ve karaciğer biyopsi raporu) göre;

a) Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Hastalık Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2

b) 2-18 yaş grubu hastalarda; ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek ve karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 4 veya fibrozis ≥ 2 ,

olan hastaların tedavisine interferonlar veya pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir.

4.2.13.F - Viral hepatit tedavisinde genel prensipler

(1) Karaciğer biyopsisi ile ilgili kurallar Ishak skorlamasına göre (pediatrik hastalarda Knodell skorlamasına göre) belirlenmiştir.

(2) Biyopsi için kontrendikasyon bulunan hastalarda (PT de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı $< 80.000 /\text{mm}^3$ veya kanama eğilimini artıran hastalıklar veya kronik böbrek yetmezliği veya biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı veya karaciğer sirozu veya gebeler) karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz. Biyopsi kontrendikasyonu sağlık raporunda açık olarak belirtilir.

- Kronik hepatit B'de tedavi seçenekleri nelerdir?
- Avantajları ve dezavantajları nelerdir?



Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

İmmünomodülatör ajanlar

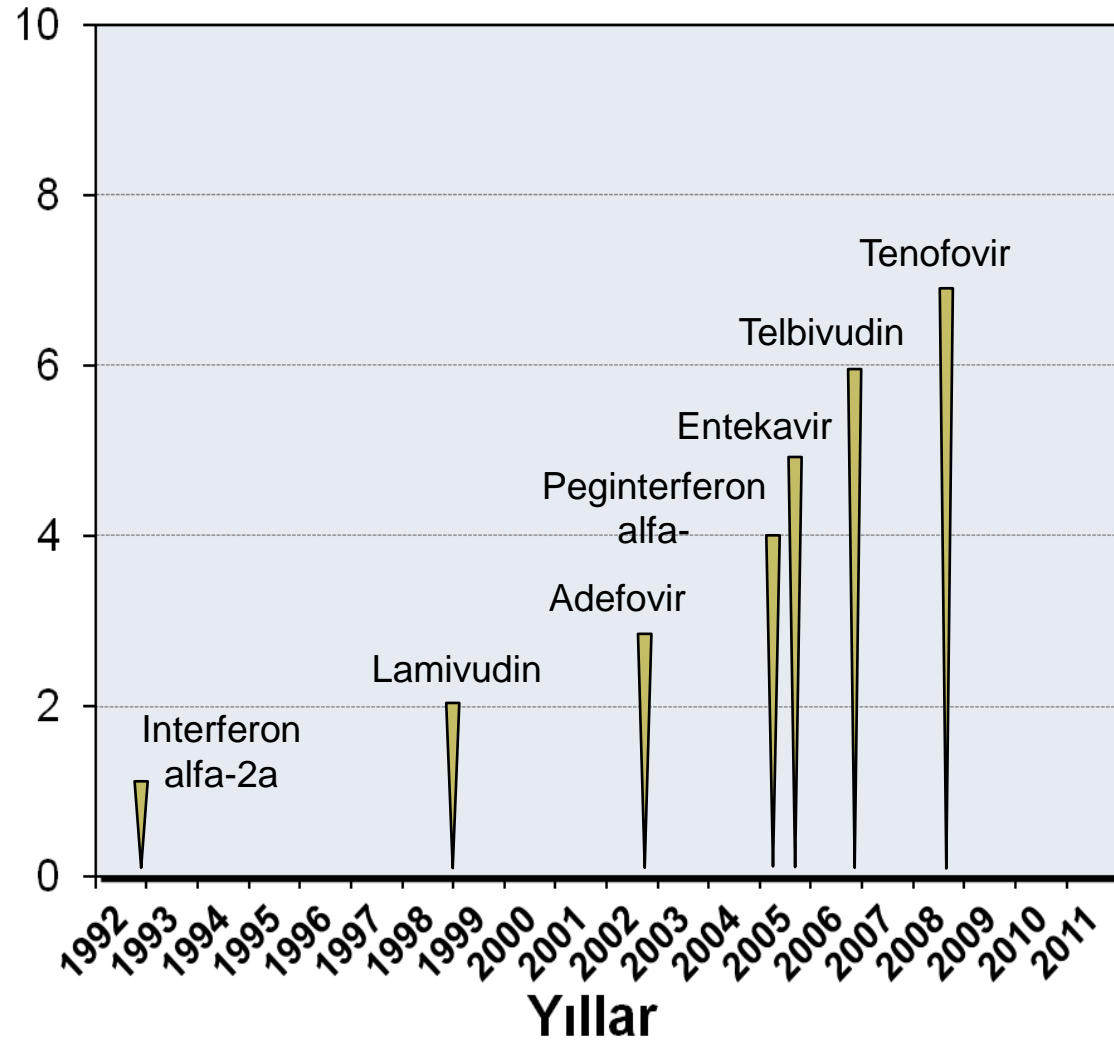
- Standart interferon- α
- Pegile interferon- α
- Thymosin $\alpha 1$

Nükleozid analogları

- Lamivudin
- Telbivudin
- Entekavir
- Clevudine
- Emtricitabine

Nükleotid analogları

- Adefovir dipivoksil
- Tenofovir disoproksil fumarat



FDA onayına göre

PegIFN

+

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

-

- SC kullanım
- Yan etki sıklığı
- Kontrendikasyon
 - Siroz,
 - Gebelik,
 - Akut hepatit B
 - İmmunosuprese
 - Otoimmün hastalıklar
 - Akut psikiyatrik hasta
 - Ciddi kalp hastalığı
 - Ağır lökopeni,
 - trombositopeni

Nükleoz(t)id Analogları

+

- PO kullanım
- Yan etki az
- Daha hızlı etki
- Bazıları gebelikte güvenli

-

- 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).

Rehberlere Göre Tedavi Önerileri

IFN

Tenofovir

Entakavir

Lamivudin

Telbivudin

Adefovir

	IFN	Tenofovir	Entakavir	Lamivudin	Telbivudin	Adefovir
NICE 2013	I.seçenek	Alternatif (HBeAg + veya-)	HBeAg _ lerde alternatif	Sadece <2000IU profilaksi		Yok
APASL 2012	I. seçenek	I.seçenek	I. seçenek	I. seçenek	I. seçenek	I. seçenek
AASLD 2009	I. seçenek	I.seçenek	I.seçenek	Kısa süreli td	Kısa süreli td.de	İkinci basamak td
EASL 2012	I. seçenek Seçilmiş olgularda	I. seçenek	I. seçenek	I.seçenekler yoksa		
VHSD	Seçilmiş olgularda	Viral yükü yüksekse I.seçenek	Viral yükü yüksekse I.seçenek	Viral yükü düşük olgularda		

SUT Tedavi



4.2.13.A - Kronik Hepatit B tedavisi

(3) Erişkin hastalarda interferonlar ve pegile interferonlar ALT değeri normalin üst sınırının 2 katını geçen, HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalar ile HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ olan hastalarda kullanılabilir. İnterferonlar ve pegile interferonlar kronik hepatit B hastalarında en fazla 48 hafta süreyle kullanılabilir.

(4) 2-18 yaş grubu hastalarda tedaviye lamivudin ya da interferonlar ile başlanabilir. Çocuklarda interferon tedavi süresi 24 haftadır. Bu grup hastalarda 24 haftalık tedavinin bitiminden en az 1 yıl sonra bu maddenin birinci fıkrasının b bendinde tarif edilen koşulları yeniden taşıyan hastalara en fazla 24 haftalık ikinci bir interferon tedavisi daha verilebilir.

(5) Erişkin hastalarda oral antiviral tedaviye;

a) HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml (2.000.000 IU/ml) ise günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin ile başlanır. Tedavinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer oral antiviraller kullanılabilir.

b) HBV DNA $>10^7$ kopya/ml (2.000.000 IU/ml) olanlarda diğer oral antivirallerden biri ile tedaviye başlanabilir.

c) Çocuk hastalardan, HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalarda lamivudin tedavisine 3mg/kg/gün dozunda başlanabilir.

Kronik hepatit B tedavisinde tedavi yanıtı nasıl değerlendirilir?



İnterferon Tedavisinde İzlem

	Karaciğer enzimleri, Tam kan	HBV DNA, TSH	HBeAg, Anti-HBe	HBsAg
Tedavi süresince	Her 4 hf.da*	Her 12 hf.da	Her 24 hf.da	6 ayda†
Tedavi sonrası	12 ve 24 haftada			

- IFN doz azaltılması

- Trombosit sayısı
< 50 000/mm³

- Nötrofil sayısı;
< 750/ mm³

- IFN kesilmesi

- Trombosit sayısı;
< 30 000/ mm³

- Nötrofil sayısı;
< 500/ mm³

24. haftada HBsAg düzeyinde azalma yok(>20,000 IU/ml.)

ya da HBVDNA düzeyinde $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml azalma yoksa tedavi kesilebilir.

(EASL 2012, NICE 2013 rehberi)

IFN,PEG-IFN Tedavi Yanıtı

Virolojik Yanıt

- İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2000 IU/ml olması

Serolojik Yanıt

- HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonu
- HBsAg kaybı, antiHBs gelişmesi

Biyokimyasal Yanıt

- Serum ALT düzeyinin normale inmesi

Histolojik Yanıt

- Fibroziste ilerleme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivitenin en az 2 gerilemesi

Tedavi Sonu Yanıt

- Tedavi bitiminde elde edilen yanıt

Sürdürülebilir Yanıt

- Tedavi bitiminden 6-12 ay sonraya dek elde edilen yanıt

Tam Yanıt

- Biyokimyasal, virolojik yanıtla birlikte HBsAg kaybı

Antiviral Tedavide İzlem

	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

✓ **HBsAg düzeyi izlemi yanıt belirlemede yardımcı olabilir. (C2)**

Marcellin et al.J Hepatol.2011;54:S297

✓ **Tedavi kesilince ilk 3 ay, ayda bir, sonra üç ayda bir HBV DNA**

Tedavinin sonlandırılması

HBe Ag (+) lerde, Anti-HBe serokonversiyonundan bir yıl sonra?

Anti-HBe(+) lerde HBsAg kaybından bir yıl sonra.

Nükleot(z)id Analogu Alanlarda İzlem

Böbrekten atıldıkları için kreatinin klirensi <50 olanlarda doz ayarı gerekir

Başlangıç kreatinin ve kreatinin klirensi her hastada bakılmalıdır

Riski yüksek hastalarda kreatinin klirensi izlenmeli,
İlk yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir

Tenofovir ve adefovir alanlarda serum kreatinin ve fosfat düzeyi (3 ayda bir kontrol)

Renal klirens <60 mL/dk ve fosfat <2 mg/dL olanlarda yakın izlem (EASL,2012)

Nükleot(z)id Analoglarıyla Tedavide Virolojik Yanıt

Primer Yanıtsızlık

- Tedavinin 3. ayından sonra HBV DNA düzeyinde $< 1 \log 10$ IU/ml azalma olması

Virolojik Yanıt

- HBV DNA düzeyinin duyarlı bir PCR yöntemiyle saptanamaz düzeye inmesi (3. ya da 6. ay)

Kısmi Virolojik Yanıt

- Tedavinin 6. ayı sonunda HBV DNA düzeyinde $> 1 \log 10$ IU/ml azalma olması ama tespit edilir düzeyde olması (uyumlu bir hastada)

Virolojik Kırılma

- Serum HBVDNA seviyesinin elde edilen en düşük düzeyden $> 1 \log 10$ IU/ml artışı

Biyokimyasal Kırılma

- ALT'nin N seyrederken, N'in üst değerinden yükselmesi

Viral Direnç

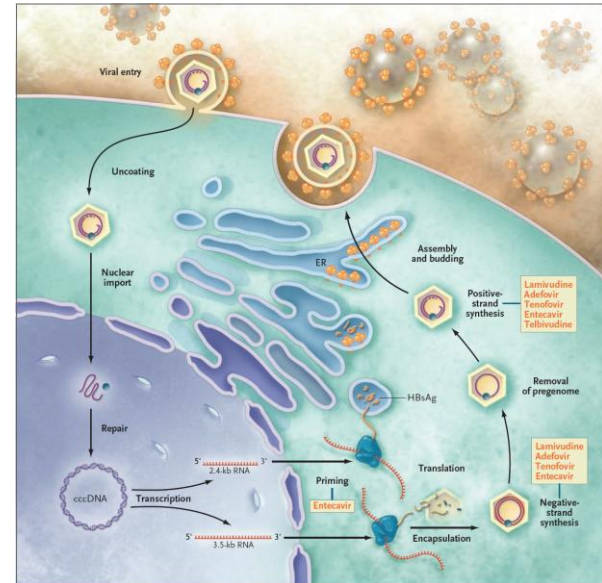
- Primer yanıtsız veya viral kırılma

- Kronik Hepatit B tedavisinde hangi durumlarda antiviral direnç gelişiminden kuşkulunılır?



KBH Tedavi Başarısızlığının Nedenleri

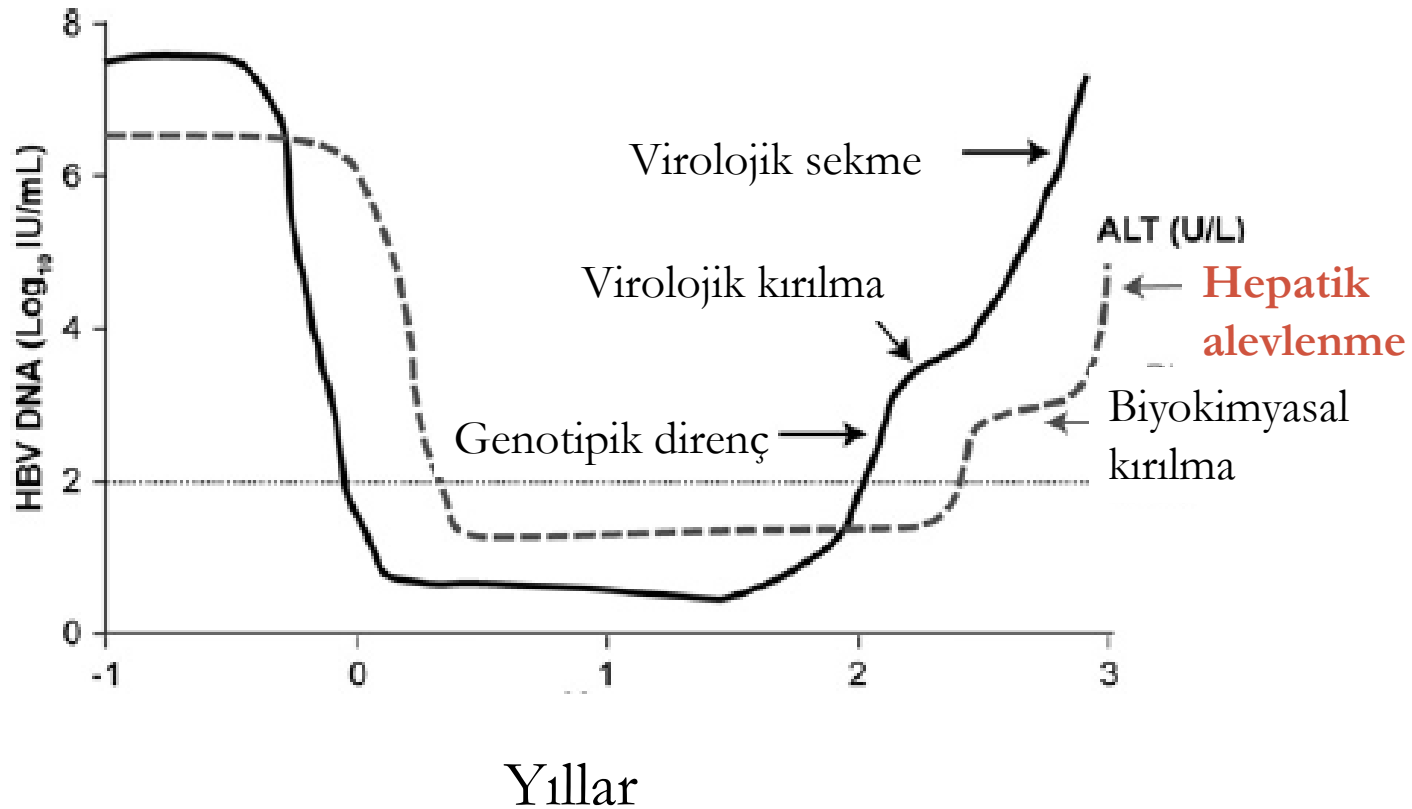
- Tedaviye uyum yetersizliği
- Metabolik nedenlere bağlı ilaç etkinsizliği
- Dirençli HBV varyantlarının seçimi- mutasyonlar
- cccDNA persistansı



Direncin Ortaya Çıkışını Kolaylaştıran Faktörler

- Tedavi öncesi yüksek serum HBV-DNA düzeyi
 - Mutasyon sıklığı
 - Mutant virüsün replikasyon uyumu
 - Direnç gelişimi için gerekli virüs sayısı
- Viral supresyonun hızı (suboptimal tedavi)
- Tedavi süresi
- Daha önce antiviral kullanımı
- Ardışık antiviral tedavi

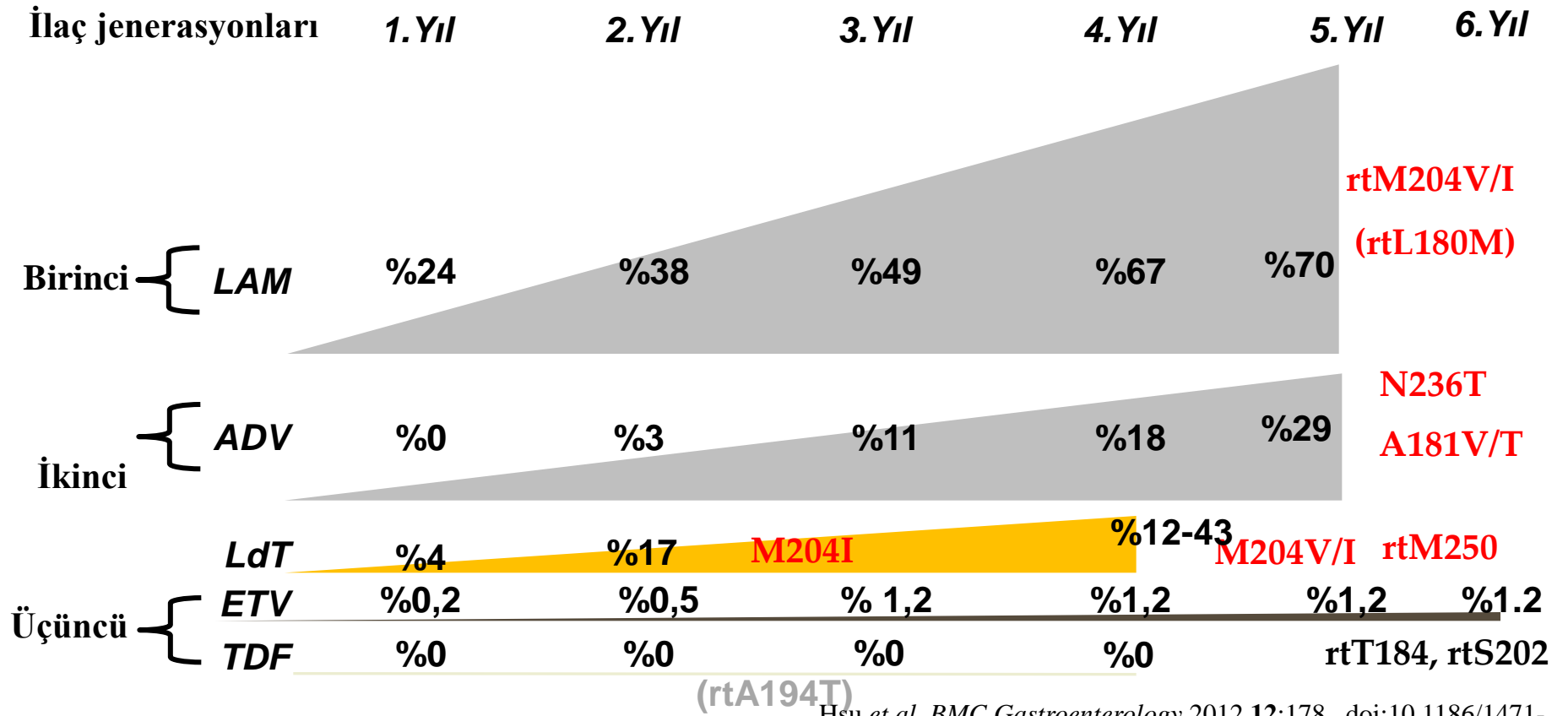
Antiviral Direncin Bulguları



Kronik hepatit B'de antiviral direnç gelişiminde ne yapılmalıdır?



Naif Hastalarda Nükleoz(t)id Analoglarına Direnç Hızı



Hsu et al. BMC Gastroenterology 2012 12:178 doi:10.1186/1471-230X-12-178

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

Snow-Lampart A, et al. Hepatology. 2011;53:763-773.

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

Zoulim F, Locarnini S. Gastroenterology 2009;137:1593–1608.

Dirence Yaklaşım

LAM
direnci

- Tenofovire geç (yoksa adefovir)

Adefovir
direnci

- Naifse entekavir ya da tenofovir
- LAM dirençliyse tenofovir +nükleozid analogu

Telbivudin direnci

- Tenofovire geç ya da ekle (yoksa adefovir ekle)

Entekavir
direnci

- Tenofovir ekle ya da geç

Tenofovir
direnci

- Henüz yok ama olursa nükleozid analogu ekle?

Sirozlu Hastalarda Tedavi

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

Kombinasyon Tedavisi

Mevcut rehberler rutin olarak önermemektedir:

- ❖ İlaç direnci karaciğer yetmezliğini ağırlaştırarak edecektir
- ❖ Dekompansasyon siroz
- ❖ Karaciğer nakli sonrası
- ❖ Hasta temelli yaklaşım

Gebelerde HBV İnfeksiyonu

- HBIg ve aşı kullanımıyla bebeğe geçişte %85 önleniyor
 - Yetersizlik HBV-DNA(> 7.3 log₁₀ 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 (10⁶⁻⁷)
 - Son trimesterde kategori B ilaçlarla tedavi (telbivudin, tenofovir)
 - (önceki çocukta pozitiflik de önemli)

Hastamızın Test Sonuçları

- Anti-HBe pozitif
- Anti-HBc total pozitif
- Anti-delta negatif
- Anti HIV negatif
- AFP: 50 ng/mL

- HBV-DNA: 10 000 000 IU

- Tekrarlanan: ALT: 800 IU
- Total bilirubin: 16 mg/dL
- Trombosit: 67 000/mm³

- PTZ; 20 sn



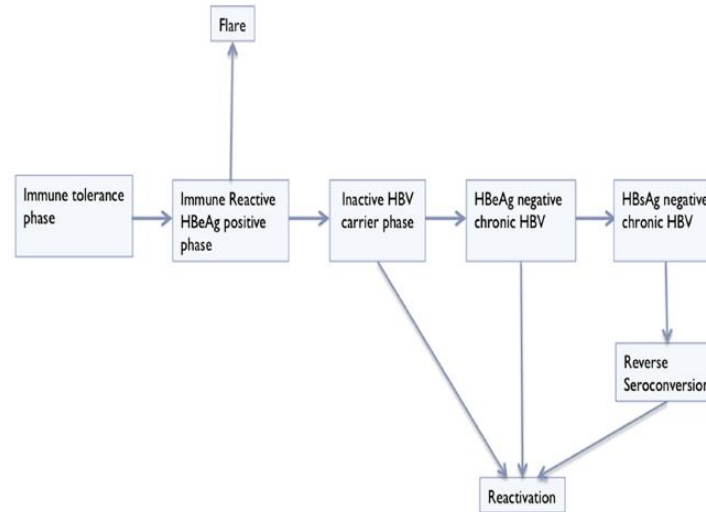
Kronik Hepatit B Akut Alevlenme

- Kronik hepatitlerde akut alevlenmeye yol açan koşullar nelerdir?



Kronik Hepatit B Akut Alevlenme

- HBV DNA seviyesinde ↑
- Serum ALT seviyesinde ↑,
- Nekroinflamatuvar aktivitenin tekrar belirginleşmesi ya da artmasıyla karakterizedir.
- 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*)



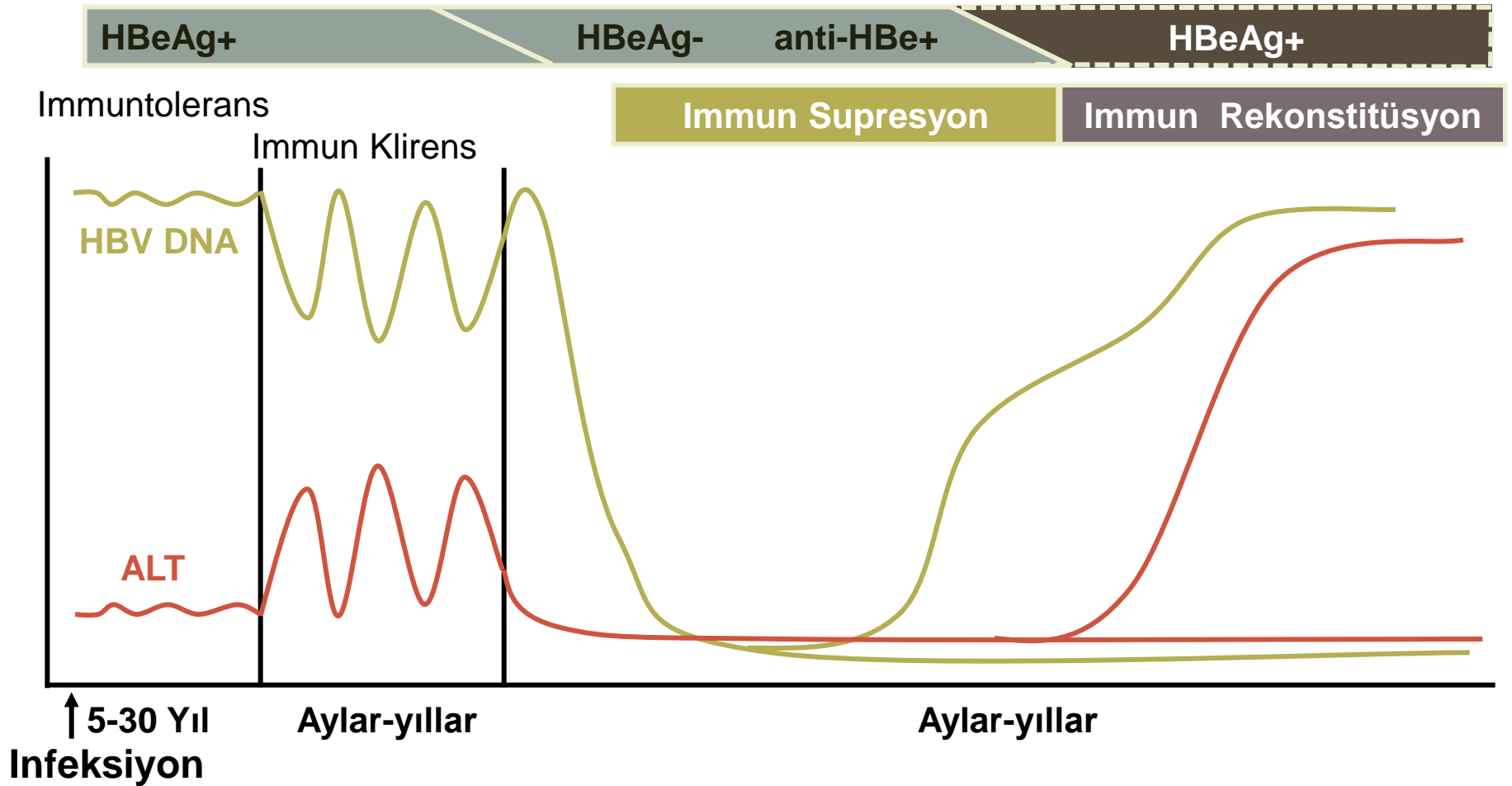
Kronik Hepatit B Akut Alevlenme Nedenleri

- İmmün klerens
- Spontan immün reaktivasyon
- Kronik HB tedavisiyle ilişkili
 - NA kesilmesi, direnç, toksisite
 - İnterferon-ilişkili immünstimülasyon
- HBV genotipik varyasyonla indüklenme
 - Prekor /Kor promotör mutant
 - HBV DNA polimeraz mutant
- Gebelik
- Süperinfeksiyonlar ve HIV koinfeksiyonu
- Cerrahi, stres

Viral reaktivasyon

- Sitotoksik kemoterapi veya immunosupresif tedavi
 - Kortikosteroid
 - Kanser kemoterapisi
 - Anti tümör nekroz faktörü ajanları
 - *Rituximab*
 - Methotrexate,
 - 6-mercaptopurine, azathioprine
- Organ transplantasyonu ve uygulanan tedaviler

HBV Reaktivasyon





AKUT ALEVLENME ?

AKUT HEPATİT B ?

Akut Hepatit B-KHB Akut Alevlenme Ayırıcı Tanı

- Öykü
- Fizik muayene
- ALT, AST
- HBsAg titresi
- HBeAg titresi
- HBcIgM titresi
- HBV-DNA
- AFP
- Biyopsi veya noninvaziv test
 - *Biyopsi akut dönemden sonra

Yüksek anti- HBcIgM,

Düşük HBV DNA

Düşük HBeAg

Düşük HBsAg titresi

Akut HBV infeksiyonunu düşündürür.

Yüksek HBV DNA($>1 \times 10^{-5}$ IU) ,
Düşük anti-HBc IgM($<1/1000$ titre)

Yüksek AFP (>100)

KHB akut alevlenmeyi gösterir.

- Kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda akut alevlenmede tedavi yaklaşıımı nasıl olmalıdır?



Kronik Hepatit B Akut Alevlenme Tedavi

- Mortalite % 4-60
- Destek tedavi
- Yakın izlem
- İnterferonlar önerilmez
- Nükleoz(t)id analogları
- Akut karaciğer yetmezliği → Karaciğer transplantasyonu

Kronik Zeminde Akut Karaciğer Yetmezliği

Daha önceden tanı almış veya tanı almamış kronik karaciğer hastasında

- Sarılık
- Koagülopati (INR>1.5)
- Dört hafta içinde asit ve/veya ensefalopati
- Hızla virolojik artış
- Biyokimyasal artış
- Albümin ↓

- Mortalite>%50

TEDAVİ

Karaciğer hastalığını yavaşlatmak veya geriye çevirmek

- Hepatit B, hepatit D ve hepatit C

Karaciğere zarar verecek maddelerden kaçınmak

Semptom ve lab. bulgularının tedavisi

Komplikasyonları önlemek

Komplikasyonların tedavisi

Karaciğer transplantasyonu için uygun zamanın belirlenmesi

Steroid?

Liaw YF, *et al. Hepatology* 2011;**53**: 62–72.

Child Sınıflaması

	A	B	C
Bilirubin mg %	<2	2-3	>3
Albumin gm %	>3.5	3.0-3.5	<3
Asit	Yok	Hafif	Belirgin
Ensefalopati	Yok	Hafif	İleri
Nütrisyon	Çok iyi	İyi	Kötü

5-6: İyi, kompanse

7-9: Fonksiyonel baskılanmış

10-15: Dekompanse, iki yıllık yaşam beklentisi %35

MELD Skoru

The Model for End-stage Liver Disease

- $6,43 + 3,78 \ln(\text{serum total bilirubin [mg/ dL]}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 9,57 \ln(\text{serum kreatinin [mg/ dL]})$

-

Skor	90 günlük mortalite
<40	71,3
30-39	52,6
20-29	19,6
10-19	6
<10	1,9

>15: Transplantasyon merkezine sevki

- Hastamıza tenofovir başlandı
- Batın USG: Asit
- Gastroenteroloji ile ortak izleme alındı.
- MELD skoru 26 hesaplandı
- Transplantasyon için bir merkeze gönderildi.

HBV İnfeksiyonlarında Profilaktik Yaklaşım

İmmünespresif tedavi alacak her hastada HBsAg, anti-HBs ve Anti-HBc total bakılmalı

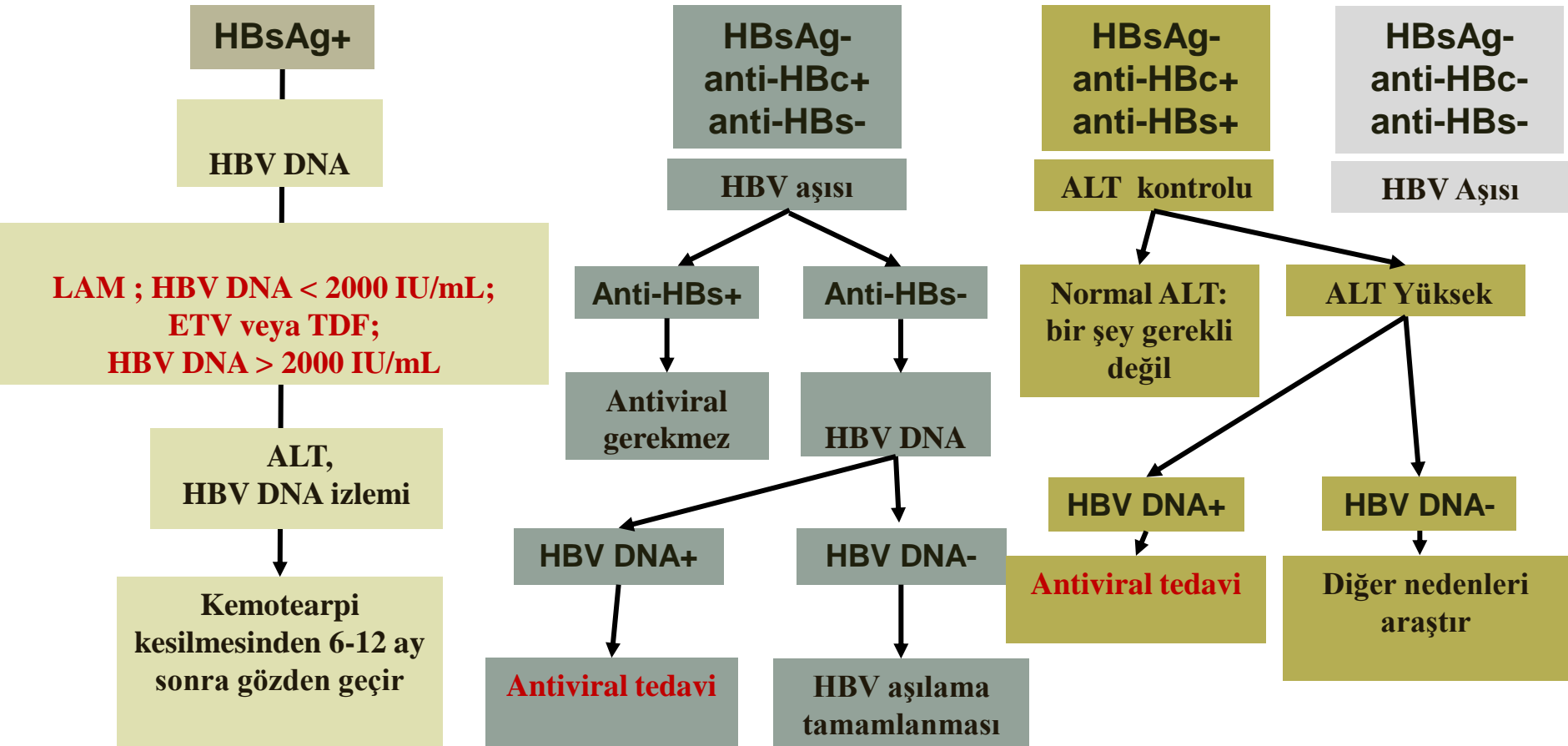
HBV DNA	Profilaksi gerekliliği <6 ay	Profilaksi gerekliliği >6 ay
<2000 I.U	Lamivudin, telbivudin ve diğer	Entekavir, tenofovir
>2000 I.U *	Entekavir, tenofovir	

3 ayda bir ALT ve HBV DNA

Profilaksi süresi , immünespresif tedavi kesildikten sonra en az 6 ay (12 ay bazı rehberler)

* Normal tedavi süresi

Kemoterapi-İmmunosupresif Tedavi Alacaklarda Yaklaşım



HBsAg(-), anti-HBc (+) kişilerde profilaksi

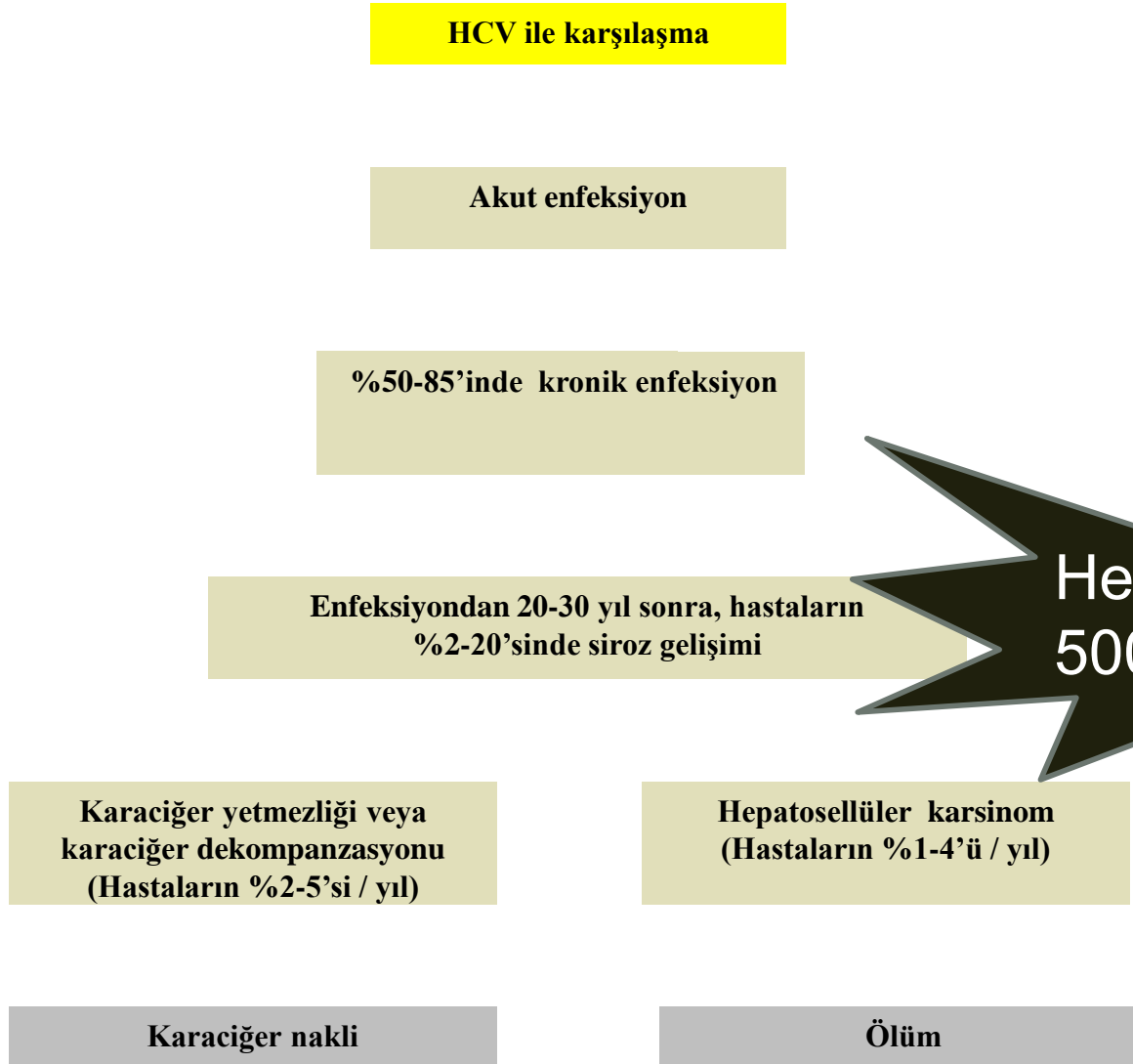
- Anti-HBc pozitif, anti-HBs (+) veya (-):
 - Rituksimab veya B hücre baskılayıcı tedavi → Lamivudin
 - Siroz → Lamivudin
- Anti-HBc pozitif, antiHBs pozitifse:
 - Rituksimab almıyorsa gereksiz
- AntiHBC pozitif, antiHBs negatifse
 - Profilaksi <6 ay ise aylık HBV-DNA:
 - HBVDNA < 2000 IU → Lamivudin
 - HBV DNA > 2000 I.U → Entekavir veya tenofovir

Profilaksi süresi , immunosupresif tedavi kesildikten sonra en az 6 ay

- Kronik hepatit C'de tedavi endikasyonları nelerdir?



HCV İnfeksiyonunun Doğal Seyri



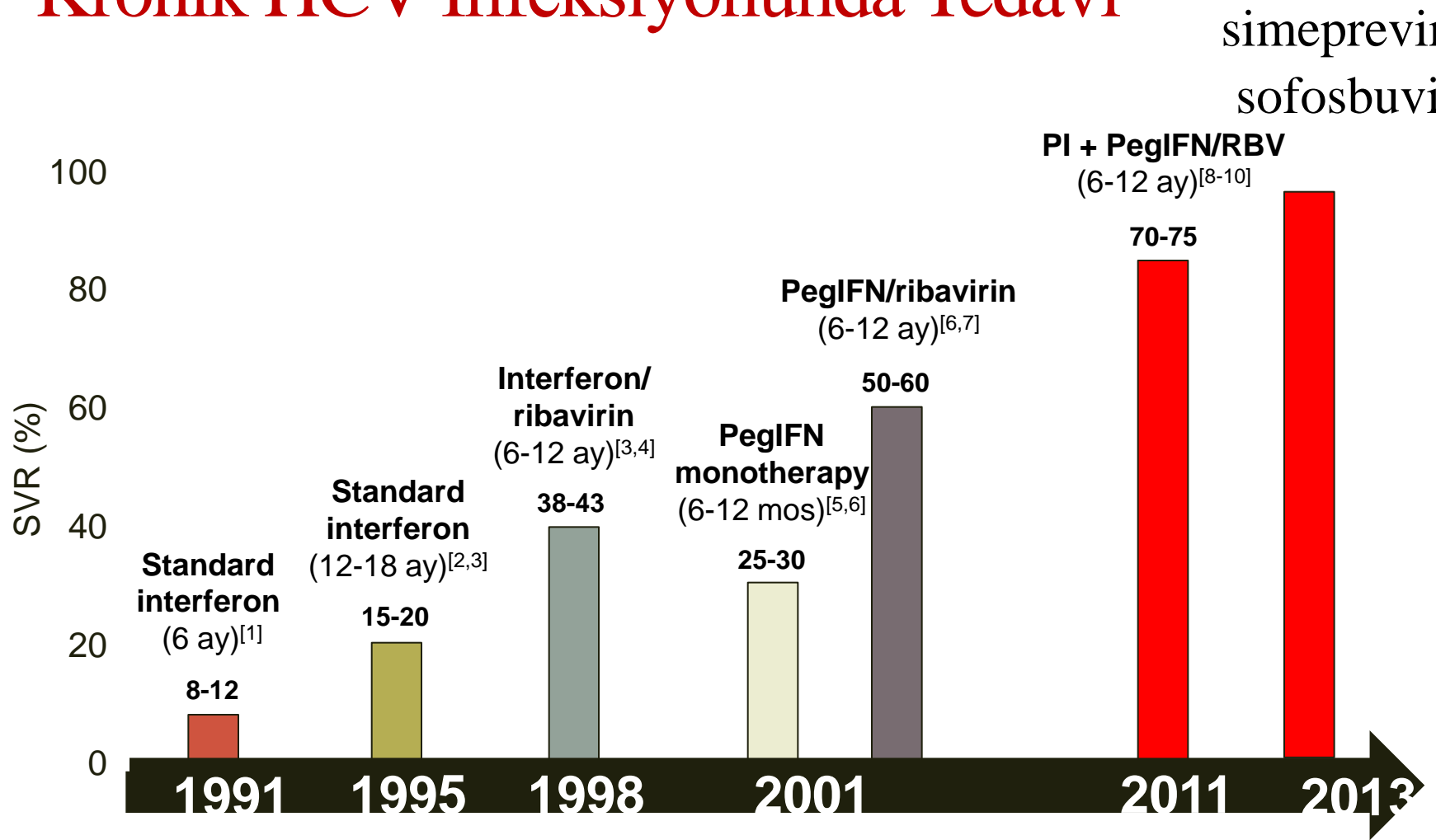
Kronik Hepatit C Tedavi Amaçları

- ✓ HCV'nin yok edilmesi (Virüsün eradikasyonu)
- ✓ Hepatik inflamasyonu azaltmak
- ✓ Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek
- ✓ HCC gelişme riskini azaltmak
- ✓ KC tx gereksinimini azaltmak
- ✓ Bulaşmayı engellemek
- ✓ Yaşam kalitesini artırmak
- ✓ Yaşam süresini uzatmak
- ✓ Ekstrahepatik belirtileri azaltmak

- Kronik hepatit C infeksiyonunda yeni antivirallerin etkinliği ve yan etkileri nelerdir?

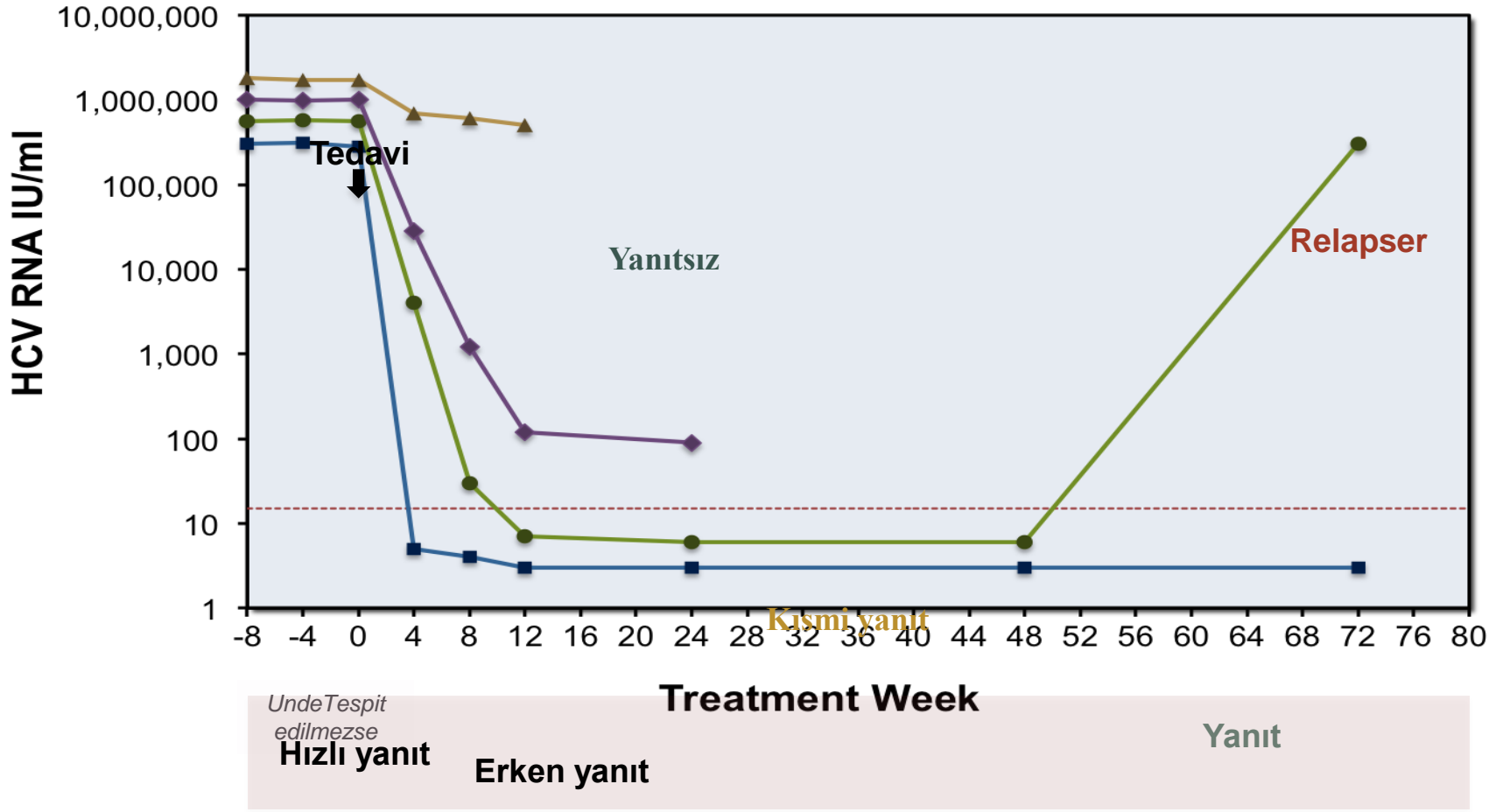


Kronik HCV İnfeksiyonunda Tedavi



Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024., EASL 2014, AASLD2014

HCV Tedavisinde Virolojik Yanıta Göre Değerlendirme



Ribavirin Kontrendikasyonları

- **Son dönem böbrek yetmezliği**
- **Anemi**
- **Hemoglobinopati**
- **İskemik kalp hastalığı**
- **Gebelik, gebelik olasılığı**
- **Etkin olmayan**
- **KontROLSUZ hipertansiyon**

Y Gurbuz¹, N E Tulek², E E Tutuncu¹, S T Koruk³, B Aygen⁴, N Demirturk⁵, S Kinikli², A Kaya⁶, T Yildirmak⁷, K Suer⁸, F Korkmaz⁹, O Ural¹⁰, S Akhan¹¹, and Viral Hepatitis Study Group of Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.

¹The Diskapi Hospital, Ankara, ²Ankara Hospital, Ankara, ³Harran University, Sanliurfa, ⁴Erciyes University, Kayseri, ⁵Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, ⁶Mersin University, Mersin, ⁷Okmeydani Hospital, Istanbul, Turkey, ⁸Near East University Nicosia, North Cyprus, ⁹Konya Hospital, Konya, ¹⁰Selcuk University, Konya, ¹¹Kocaeli University, Kocaeli, Turkey.

Background

Although pegylated interferon alpha plus ribavirin have been the standard therapy for patients with chronic hepatitis C since years, the efficacy of therapy have been reported to be inconsistent in clinical trials and observational studies in many countries. In this multicenter study, we aimed to report the “real life” results of pegylated interferon and ribavirin treatment in treatment-naive Turkish patients.

Methods

The study was performed retrospectively with 1214 treatment naïve-patients treated with pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin according to current guidelines. The patients’ data were gathered from 22 hospitals using a standard excel file prepared for this study. Data included demographic and clinical characteristics (gender, age, body weight, initial HCV RNA level, disease staging) as well as treatment course (treatment duration, outcomes, discontinuations and adverse events). The efficacy of treatment was evaluated according to the patients’ demographic features, baseline HCV RNA levels, HCV genotype, and fibrosis stage. Baseline characteristics of the study subjects are summarized in Table 1. Since HCV genotype 1 is the most dominant genotype in Turkey, some hospitals do not perform genotype analysis and treat all patients as genotype 1. As a result, data regarding HCV genotype were not available for 267 patients.

Results

Overall sustained virological response (SVR) to therapy was achieved in 761 (62.7%) patients. Relationship between demographic and clinical features and SVR are shown in Table 2. The rate of treatment discontinuation due to adverse events was 2.7 %. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that use of at least 80% of interferon doses, EVR and younger age (<45) were associated with SVR (see Table 3).

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Subjects (n=1214)

Characteristic	Value
Gender, M/F	513/701 (42.3/57.7)
Age (Mean)	50.74 (±11.68)
<45	314 (25.9%)
≥45	900 (74.1%)
Body Mass Index	
<25	248 (34.3%)
≥25 <30	338 (46.7%)
>30	138 (19.1%)
Fibrosis grade	
0	127 (14.1)
1	419 (46.7)
2	182 (20.3)
3	148 (16.5)
4	22 (2.4)
Genotype	
1	869 (91.8 %)
2	38 (4 %)
3	16 (1.7 %)
4	24 (2.5 %)
Pegylated interferon alpha 2a/2b	590/568 (50.9%/49.1%)
Use of at least 80% of interferon doses	
Yes	1068 (88)
No	146 (12)
History of diabetes mellitus	106/1214(8.7%)
Hepatitis B surface antigen positivity	21/1198 (%1.8)
Alanine aminotransferase, U/L	
Mean	68,73 (±50.96)
Normal	521 (43.2%)
Above upper limit of the normal	684 (56.8%)
Hepatitis C virus	510/1214 (42%)
Mean	625500 (372-5200000000)

Table 2. Relationship between demographic and clinical features and SVR (n= 1214) (Chi-Square tests).

Demographic and clinical features	SVR (%)	P Value
Age		
<45	75.8	
≥45	58.1	p<0.01
Body Mass Index		
<25	68.1	
≥25 <30	58.9	
≥30	53.9	p<0.01
Genotype		
1	59.1	
2	89.9	
3	93.8	
4	33.3	p<0.01
Fibrosis (Metavir)		
0	69.3	
1	66.3	
2	59.9	
3	47.3	
4	45.5	p<0.01
HCV RNA		
>800000	58.4	
≤800000	65.8	p<0.01
Use of at least 80% of interferon doses		
Yes	70.6	
No	4.8	p<0.01
Alanine aminotransferase, U/L		
Normal	67.8	
Above upper limit of the normal	59.2	p<0.01
Rapid virological response		
Yes	43.2	
No	79.6	p<0.01
Early virological response		
Yes	78.1	
No	8.7	p<0.01

Table 3. Multivariate Logistic Regression analysis to identify factors associated with SVR after pegylated interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis with HCV genotype 1 naive patients.

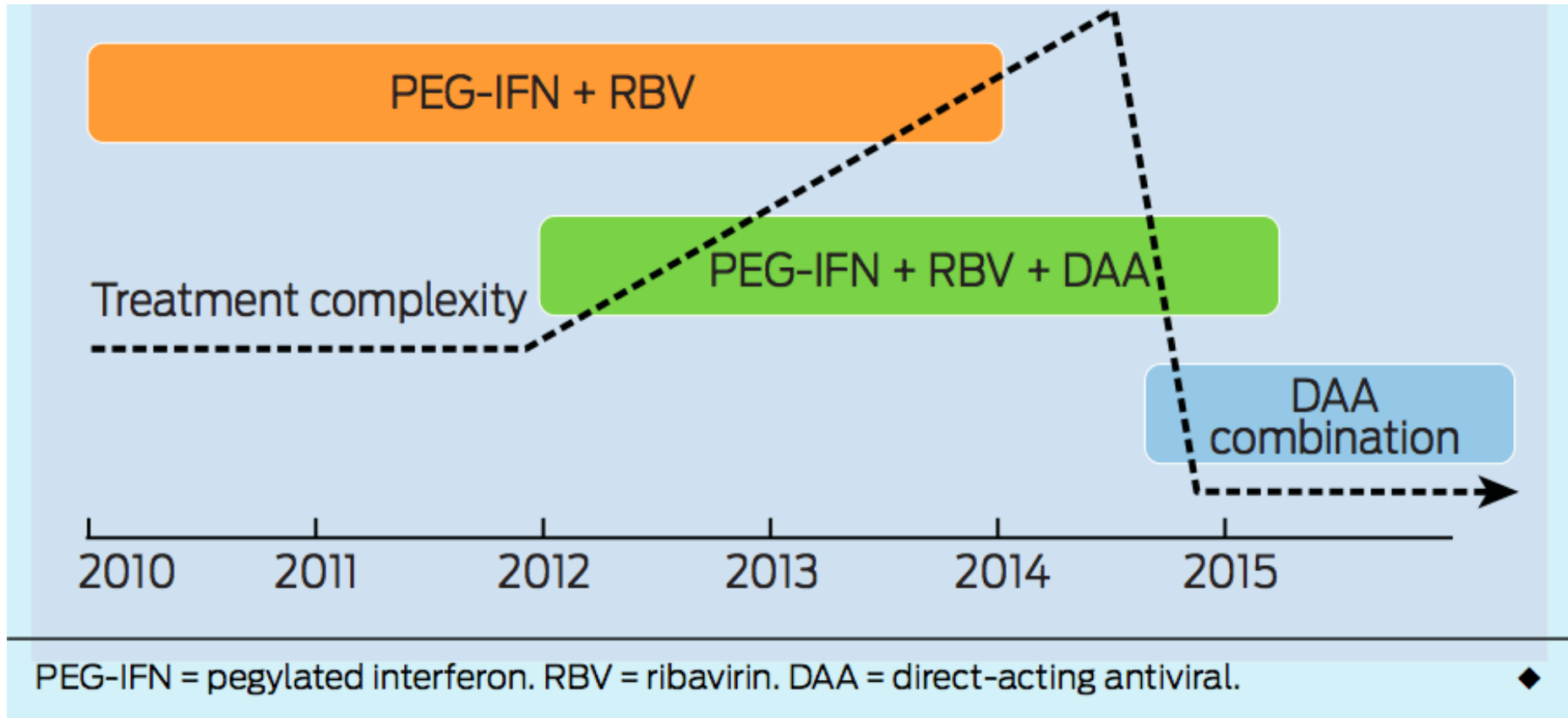
Factor	Odds ratio	95% CI	p value
Age <45 years	2.260	1,689-3,020	0,001
Use of at least 80% of interferon doses	3.822	5,902-353.885	0,001
EVR	2.157	3,915-19,083	0,001

Conclusions

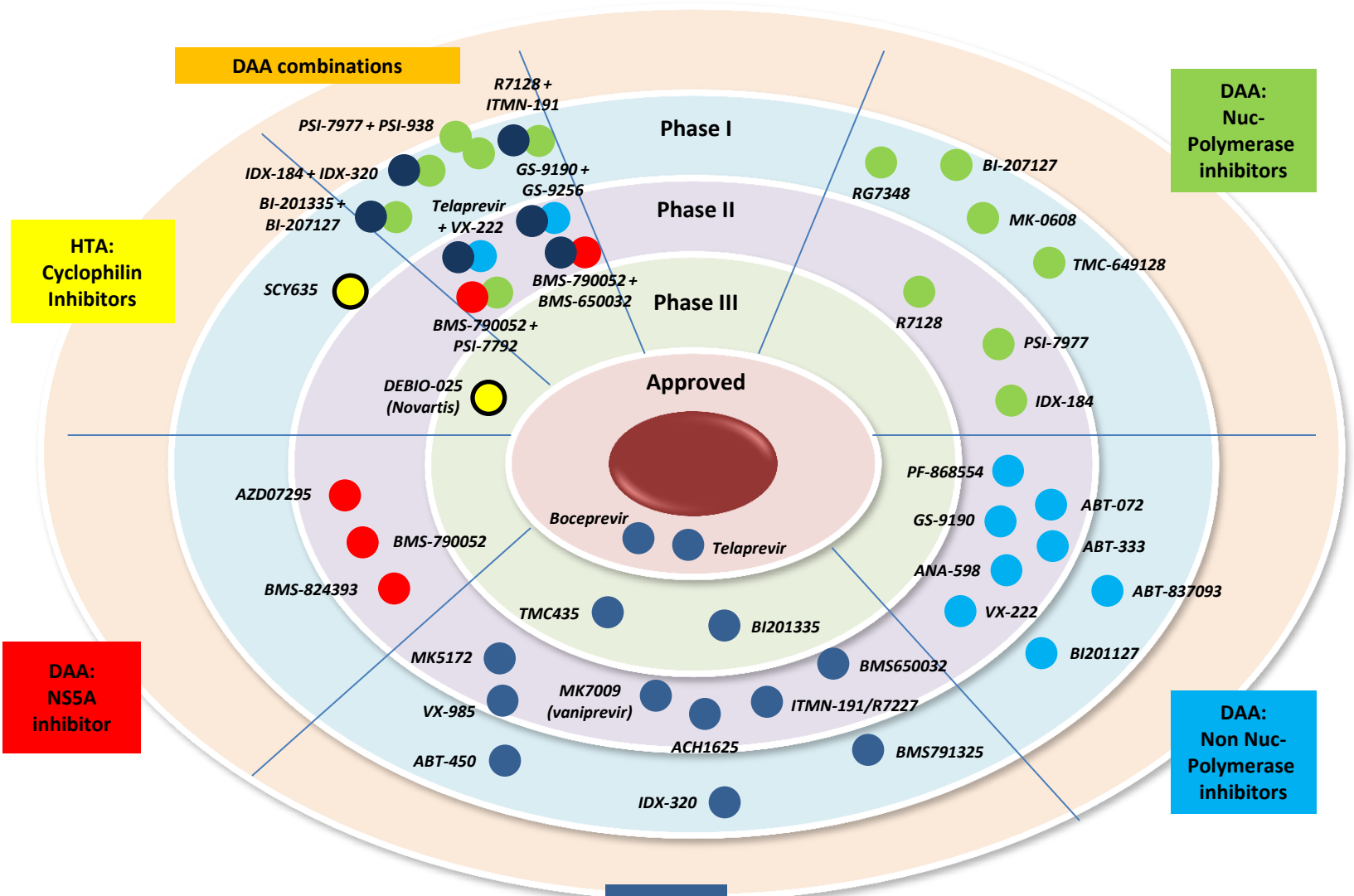
This study comprises the “real life” results of pegylated interferon alpha plus ribavirin therapy in a large group of treatment-naive Turkish patients. Our data suggest that the rate of SVR to pegylated interferon alpha plus ribavirin therapy was higher than those reported in randomized controlled trials

*Study Group Members; O Gunal, N Tuna, S Kose, I Gonen, B Ormen, N Turker, N Saltoglu, A Batirel, G Tuncer, C Bulut, F Sirmatel, A Ulcay, E Karagoz, D Tosun. A Aynioglu, E Altunok.

HCV İnfeksiyonu Tedavisinde Değişim



HCV Yeni Tedaviler



DAA = direct-acting antiviral
 HTA = host-targeting antiviral; Nuc = nucleos(t)ide

DAA:
 Protease
 inhibitors

DAA:
 Nuc-
 Polymerase
 inhibitors

HTA:
 Cyclophilin
 Inhibitors

DAA:
 NS5A
 inhibitor

DAA:
 Non Nuc-
 Polymerase
 inhibitors



Naif Kronik hepatit C hastalarında tedavi

• EASL, 2014

- Genotip 1;
IFN+ribavirin +
telepravir ya da
bocepravir (A1)
- Telepravir ya da
bocepravir
kullanılamıyorsa
IFN+rbavirin
- Genotip 2-6;
- IFN+ribavirin (A1)

• AASLD, 2014

- Genotip 1 ve 4, 5, 6; ; IFN + ribavirin
+sofosbuvir (400 mg/gün); 12 hafta
A1
- IFN kullanılamıyorsa:
 - Sofosbuvir (400 mg/gün) +
simeprevir (150 mg/gün),± ribavirin;
12 hafta
 - Genotip 2; sofosbuvir (400 mg) ve ribavirin; 12
hafta
 - Genotip 3; sofosbuvir (400 mg) ve ribavirin; 24
hafta
 - IFN+ribavirine yanıtızlarda sofosbuvir (400
mg) + simeprevir (150 mg) ,± ribavirin 12 hafta
 - İüçlü tedaviye yantızlarda
 - IFN + ribavirin +sofosbuvir (400 mg/gün); 12-
24 hafta

11 Ocak, 2013 , SUT



- **MADDE 11** – Aynı Tebliğin 6.2.13.E-2 numaralı maddesine aşağıdaki altıncı fıkra eklenmiştir.
“(6) Kompense sirozu olan genotip I hastalarda (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) peginterferon + ribavirin + telaprevir tedavisi başlanabilir. Tedavi süresi 48 haftadır. Telaprevir 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz.”
- **MADDE 12** – Aynı Tebliğin 6.2.13.E-3 numaralı maddesinin ikinci ve üçüncü fıkrası aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.
“(2) İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalarda tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + 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) hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.
a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16. haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12. 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. haftasında HCV RNA bakılır.
1- Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.
2- Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başlandıktan sonra 12. hafta sonunda HCV RNA düzeyleri 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24. haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28. hafta sonunda kesilir.”

SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR TEBLİĞ

- c) Aynı maddenin 4.2.13.E-2 maddesinin altıncı fıkrası aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.
- “(6) 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 başladıktan 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 \geq 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.”
- df) Aynı maddenin 4.2.13.E-3 maddesine aşağıdaki fıkra eklenmiştir.
- “(5) Üçlü tedavi hayat boyu yalnızca bir defa alınabilir.”

A photograph of a sunset over the ocean. The sun is low on the horizon, creating a bright orange and yellow glow. A dark silhouette of a cliff rises from the water on the right side of the frame. A single tree is visible on the cliff's edge. The word "Teşekkürler" is written in a yellow, serif font across the lower part of the cliff.

Teşekkürler