

KLİMİK VHÇG KONSENSUS RAPORU 2014

Kronik Hepatit B İnfeksiyonu

LAMİVUDİN: 1998 yılında HBV tedavisi için onay almıştır. İlacın düşük genetik bariyeri nedeniyle kolay direnç gelişmektedir. Direnç saptanan hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sorunlar nedeniyle LAM HBV enfeksiyonu tedavisinde uzun yıllar ilk seçenek olarak kullanılmış olmakla beraber günümüzde yeni ilaçların kullanıma girmesiyle önemli değişiklikler söz konusudur. Kısa süreli kullanımda LAM'a karşı yüksek oranda yanıt elde edilirken uzun dönemde Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat (YMDD) mutasyonu nedeni ile biyokimyasal ve virolojik alevlenme gelişebilmektedir. Bu nedenle LAM'ın günümüzde KHB tedavisinin uzun süreli olması göz önüne alınarak ilk seçenekler arasında yer almaması daha uygun görülmektedir. LAM tedavisi immünosupresif tedavi alan hastalarda kısa süreli kullanımlarda ön plana geçmektedir.

ADEFOVİR: 2002 yılında HBV tedavisinde kullanım onayı almıştır. Etkinliğinin yavaş olması, genetik bariyerinin düşük olması, nefrotoksisite potansiyelinin ve maliyetinin yüksek olması, daha güçlü anti-viral ajanların kullanıma girmesinden sonra KHB tedavisinde ilk seçenekler arasından çıkmıştır . 18 yaş altı KHB hastalarının oral antiviral tedavisinde endikasyonu olan tek ilaç olmasından dolayı bu grupta önemini korumaktadır.

TELBİVUDİN: 2006 yılında HBV tedavisinde kullanım onayı almıştır. LdT, LAM'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gebe (kategori B) ve düşük viral yükü olan naif hastalarda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilir. Ancak 3-6 aylık takiplerle direnç açısından izlenmesi gerekir. Glomerüler filtrasyon hızını yükseltme özelliğinden dolayı kronik böbrek hastalığında ideal tedavi seçeneği gibi durmaktadır.

ENTEKAVİR: 2005 yılında HBV tedavisinde kullanım onayı almıştır. ETV, TDF dışındaki mevcut diğer nükleoz(t)id analogları (NA) ile karşılaştırıldığında genetik bariyeri yüksek olması sebebiyle daha güçlü HBV DNA baskılaması sağlamaktadır. ETV ile yapılan birçok çalışmalarda HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastalarda genotipik direnç oranları düşük olduğu görülmektedir (%1.2). Genetik bariyeri yüksek olmasına rağmen direnç gelişme oranı düşük olmakla beraber sıfır olmadığı için yakın takip önerilmektedir. LAM ile aynı direnç profiline sahip olduğundan LAM dirençli hastalarda kullanılmaması daha uygundur.

TENOFOVİR: 2008 yılında KHB için kullanıma girmiş, yapısal olarak ADV'ye benzeyen bir nükleotid analogudur. Genetik bariyeri yüksek olan etkili bir antiviraldir. TDF'nin yedinci yılda direnç tespit edilmemiştir. Gebelik katogoris B olması nedeniyle bu grupta tercih edilmesi önerilmektedir. Günümüz şartlarında en uygun tedavi protokolü arasında yer almaktadır.

İNTERFERON/PEGİLE İNTERFERONLAR: PegINF etkinliği ve kullanım süresinin sınırlı olması nedeni ile standard interferonların yerini almıştır. PegINF yanıt oranlarının yüksek olmasına rağmen, uzun süreli izlemde relaps oranı yüksek olarak saptanmıştır. Ancak kullanımının yararlı olabileceği düşünülen hastalarda kullanılabilir. Başlangıç ve tedavi sonu viral yük, yaş ve genotipe göre kalıcı viral yanıt öngörülebilmektedir. HBV DNA $2 \times 10^3 - 10^8$ İÜ/ml arasında olan, ve ALT düzeyi normalin üst sınırından en az iki kat (>2 NÜS) yüksek veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozu olan genç hastalarda önerilmektedir.

HBeAg Negatif Ve Pozitif Hastalarda Tedavi Önerileri:

1. PegIFN- α tedavisi kalıcı viral yanıt oranlarının düşük olması ve yan etkiler nedeniyle özel hasta grupları dışında ilk tercih olmamalıdır.
2. LAM genetik bariyeri düşük bir antiviral olması ve kolay direnç gelişebilmesi nedeniyle KHB enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenekler arasında yer almamalıdır. LdT, LAM'a kıyasla uzun dönem direnç gelişim oranları daha iyi gibi görünse de HBeAg pozitif KHB enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenekler arasında yer almamalıdır.
3. ETV ve TDF güçlü HBV inhibitörleridir ve dirence karşı yüksek bariyerleri vardır. Bu nedenle ilk sıra tedavide monoterapi olarak güvenle kullanılabilirler.
4. Gebelik döneminde kategori B olan LdT ve TDF tercih edilmelidir.
5. HBV ilaç direnci mutasyon analizi hastada tedavi yönetiminin bir parçası olmalıdır.
6. Genetik bariyeri düşük olan ilaç tedavilerindeki rejim değişiklikleri, HBV ilaç direnci analizine göre rasyonel olmalıdır.
7. KHB'li hastaların tedavilerinde gereksiz/hatalı ilaç değişikliklerine yol açmamak için kompensatuar mutasyonların mutlaka gösterilmesi ve gereksiz ilaç değişikliği önlenmelidir.

8. KHB'li bir hastada etkin bir NA tedavisi, ilaca dirençli kökenlerin seçilimini önlemeli ve meydana gelen tüm viral varyantları baskılamalıdır.
9. HBV genomunun *pol* geninde primer ve kompensatuar mutasyonların tümü aynı anda analiz edilmeli ve bu amaçla HBV DNA populasyon sekanslama bir analiz tekniği olarak seçilmelidir.
10. HBV genom organizasyonunda, *pol* geninin tamamen HBsAg proteinini kodlayan yüzey (S) geni ile çakıştığı ve meydana gelen primer/kompensatuar mutasyonların HBsAg antijeninin "a" determinantında ve çevresinde yapı ve fonksiyonları etkileyebildiği akılda tutulmalıdır.

Kronik Hepatit C İnfeksiyonu

Öneriler

1. KHC genotip 1 hastalarında optimal tedavi seçeneği PegIFN α -2a+RBV tedavisinin BOC veya TVR ile birlikte kullanılmasıdır. PegIFN α -2a 180 μ g/hafta, PegIFN α -2b 1.5 μ g/kg/hafta, RBV 1000–1200 mg/g vücut ağırlığına göre ayarlanarak verilmelidir.
2. BOC ve TVR, PegIFN α ve vücut ağırlığına göre dozu ayarlanan RBV olmadan tek başlarına kullanılmamalıdır.
3. BOC dozu 800 mg 7-9 saat arayla, yemeklerle birlikte (3x800 mg; 3x4 tb), ilk 4 hafta PegIFN α +RBV ile yapılacak olan öncü ("lead-in") tedavisini takiben 24-44 hafta olmalıdır. Sirozu olmayan hastalarda ilk 4 haftası öncü tedavi olmak şartıyla, BOC, PegIFN α +RBV tedavisinin 8. ve 24. haftalarında HCV RNA tespit edilemeyecek düzeylere inerse tedavi süresi 28 haftaya kısaltılabilir. BOC içeren tedavi rejiminde (BOC, PegIFN α +RBV) 12. hafta HCV RNA seviyesi >100 İÜ/ml veya 24. haftada herhangi bir değerde tespit edilirse üçlü tedavi kesilmelidir.
4. TVR dozu 750 mg 7-9 saat arayla, yemeklerle birlikte (30 g yağla, 3x750 mg; 3x2 tb) PegIFN α +RBV ile birlikte 12 hafta, daha sonrasında 12-36 hafta PegIFN α +RBV olacak şekilde önerilmektedir. Sirozu olmayan hastalarda TVR, PegIFN α +RBV tedavisinin 4. ve 12. haftalarında HCV RNA tespit edilemeyecek düzeylere inerse tedavi 24 haftaya tamamlanır. Siroz tanısı konulan hastalar PegIFN α +RBV ile birlikte BOC veya TVR tedavi kombinasyonunu en az 48 hafta kullanmalıdırlar. TVR içeren tedavi rejiminde (TVR, PegIFN

α +RBV) 4. ve 12. hafta HCV RNA seviyesi >1000 İÜ/ml veya 24. haftada herhangi bir seviyede tespit edilirse tedavi kesilmelidir.

5. HCV genotip 1 hastalarında, alt tipten bağımsız olarak günlük SOF (400 mg) ve vücut ağırlığına göre hesaplanmış RBV [1000 mg (<75 kg) ve 1200 mg (\geq 75 kg)] ile PegIFN α /hafta toplam 12 hafta verilmelidir.

6. KHC'li hastaların NS3 serin proteaz inhibitörleriyle tedavilerinde gelişen viral alevlenmeden hastanın uyumsuzluğu ya da ilaç direnci mutasyonları sorumlu olabilir. Bu nedenle NS3 inhibitörü direnç mutasyon analizi tedavide hasta yönetiminin bir parçası olmalıdır.

7. Direnç analizlerinde DNA popülasyon sekanslama tekniği rutin kullanılmalıdır.

8. KHC'de antiviral ilaç direnci analizleri, tedavi öncesi basamakta doğal dirençten sorumlu varyantların ortaya çıkarılmasında, tedavi sırasında gelişebilecek viral alevlenmeden sorumlu mutasyonların gösterilmesinde ve tedavinin kesilmesi kararının alınmasında yararlı ve gerekli olabilir.

9. SOF kombine edilmiş rejimlerde RBV dozu <75 kg olanlarda 1000 mg/gün, \geq 75 kg olanlarda ise 1200 mg olmalıdır.

10. SOF eklenmeyen HCV tedavi kombinasyonlarında RBV, HCV genotip 2/3 infeksiyonlarında 800 mg/gün dozunda ve HCV genotip 4/5/6 infeksiyonlarında (15 mg/kg/gün) dozunda kullanılmalıdır.

11. SOF dozu tüm genotiplerde 400 mg/gün olarak kullanılmalıdır.

12. HCV genotip 2 ile infekte hastalarda SOF+RBV tedavisi 12 hafta kullanılmalıdır.

13. SOF ile tedavi edilemeyen HCV genotip 2 olguları PegIFN+RBV ile 24 hafta tedavi edilmelidir.

14. HCV genotip 3 ile infekte olgulara 24 hafta SOF+RBV tedavisi verilmelidir.

15. HCV genotip 3 ile infekte hastalarda tedavi süresinin azaltılması amaçlananlarda 12 hafta SOF+PegIFN+RBV tedavisi kullanılabilir.

16. HCV genotip 4 ile infekte hastalarda SOF+PegIFN+RBV tedavisinin 12 hafta kullanılabilir.

17. HCV genotip 4 IFN kullanamayan hastalarda SOF+RBV tedavisinin 24 hafta kullanılmalıdır.

18. HCV genotip 5/6 ile infekte hastalar 12 hafta SOF+PegIFN+RBV tedavisi kullanmalıdır.