

24 Ocak 2015



Hangi tedavi hangi hastaya verilmeli ?

Dr Onur Ural
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Konya

SUNUM PLANI

- Akut Hepatit C yönetimi
- Kronik HCV'de tedavinin hedefleri
- Tedaviyi etkileyen faktörler
- Güncel tedavi
- Yeni tedavi seçenekleri

Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran 29 y, erkek hasta **bulantı-kusma** şikayeti ile 2 gün önce acil servise gelmiş. İV ilaç kullandığı, 2 ay önce aynı enjektörü birkaç kişi ile paylaştığı öğreniliyor. Zayıf yapılı, sklera ikterik, diğer sistem muayeneleri normal.

Lab; Tam kan normal, **ALT:580 IU/ml ve T.bil 6 mg/dL**. Alkol kullanma öyküsü yok. Birkaç yıl önce **3 doz HBV aşısı yaptırmış**. Akut hepatit C enfeksiyonu ön tanısı ile Enfeksiyon Hastalıkları Servisine yatırıldı.

Bu olgu için hangi tanımlama doğrudur?

- a. Akut HCV'de virusun klirensinde hücresel immünitinin rolü azdır
- b. Akut HCV enfeksiyonunda olguların %20-30'u semptomatiktir
- c. Akut HCV enfeksiyonunda tamam iyileşme %5 dir
- d. Akut HCV tedavisinde PegIFN + Rbv 1 yıl verilir

Akut Hepatit C Tanı

Tanı koymak zor

(Öncesinde negatif olan testlerin Anti-HCV, HCV-RNA pozitifleşmesi anlamlı)

HCV RNA en güvenilir test

- Klinik şüphe yüksek ve anti-HCV negatif ise bakılmalı

HCV RNA'nın daha önce negatifken saptanabilir hale gelmesi en duyarlı ve spesifik testtir.

- Temastan 2 hafta sonra saptanabilir düzeyde viremi gelişir,
- 5-15 IU/ml'yi saptayabilen yeni kuşak PCR metodları önerilmekte,
- Viremiyi ALT artışı ve anti-HCV oluşumu takip eder.

Akut Hepatit C Spontan Temizlenme

Spontan viral klirens göstergeleri neler?

- Güvenilir gösterge yok.

Daha yüksek olanlar

- 40 yaş altı (özellikle çocuklar),
- Kadın cinsiyet (%40'a %19),
- Semptomatik hastalar,
- Düşük viral yük,
- Siyah ırk dışı
- IL28B polimorfizmi CC genotipinde HCV temizlenme hızı, CT ve TT genotiplerinden üç kat fazla

Daha düşük olanlar

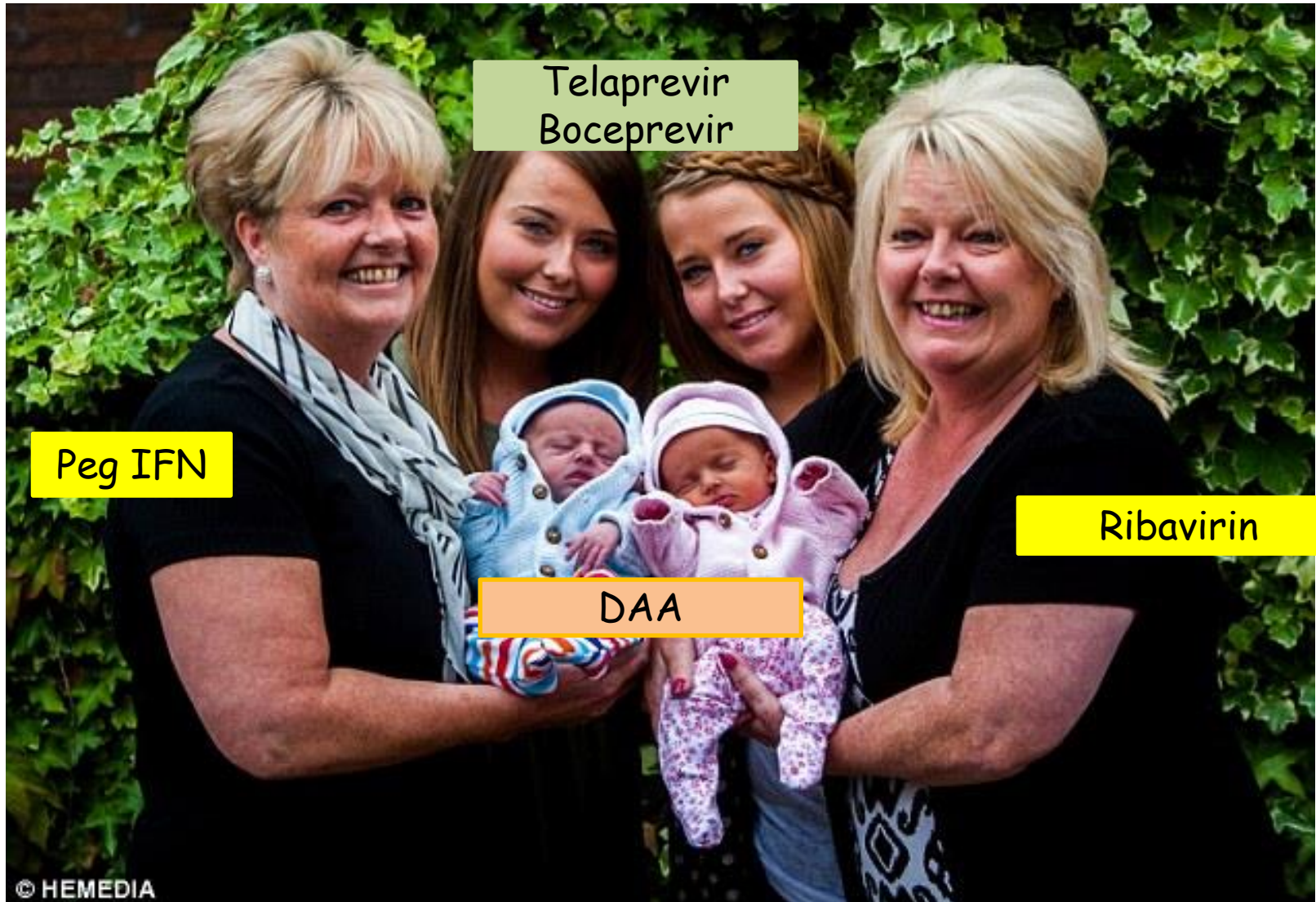
- HIV koinfekte bireyler
- Immun sistem baskılayıcı hastalık varlığı

Akut Hepatit C Tedavi

- Tedaviye ne zaman başlanmalı?
Tanıdan 8-12 hafta sonra (Spontan iyileşme %20)
- Tedavi süresi ne kadar olmalı?
12hf (Genotip1 dışı) - 24 hf
- Tedavi rejimi ne olmalı?
Peg-IFN alfa 2a/2b (DAA ?)

Nunnari G. Eur Rev Med Pharmacol Sci.2012;16:1013-6
Maheshwari A. Clin Liver Dis.2010;14:169-76
Wiegand J. Hepatology2006;43:250-6
Kamal SM. Hepatology.2004;39:1721-31
Licata A. J Hepatol 2003;39:1056.
Alberti A. Hepatology 2002;36:S195.

Kronik hepatit C tedavisi



48y, kadın, kronik hepatit C hastası (**genotip1**) daha önce **PegIFN + Rbv** tedavisi kullanmış. Yeniden tedavi için tartışılıyor.

Önceki tedavisinde HCV-RNA'sı (4.5 milyon IU/ml) tedavini 4. haftasında 4.000 IU/ml 'ye 12. haftada da <25 IU/ml düşmüş. Tedavi sonunda ve sonrası 24. hafta (**KVY**) HCV-RNA negatif . Tedavi bitiminden 36 hafta sonra HCV-RNA 310.000 IU/ml.

Bu olgu için hangi tanımlama doğrudur?

- a. Kısmi cevaplı
- b. Virolojik relaps
- c. Hızlı virolojik cevap
- d. Tam yanıtızsız

Kronik HCV Tedavisinin Amacı

**Primer
amaç**



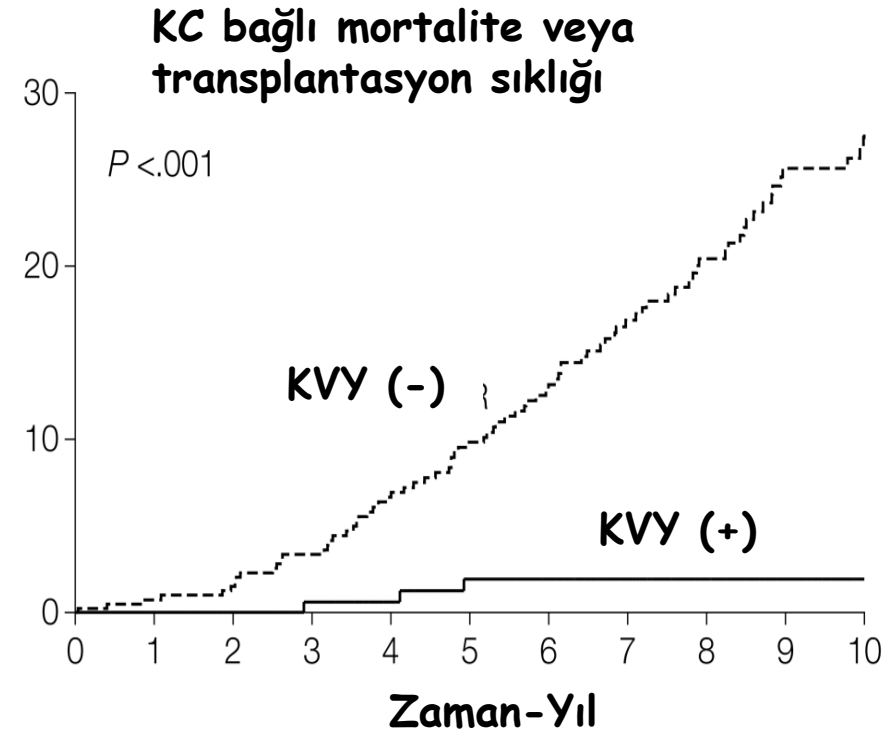
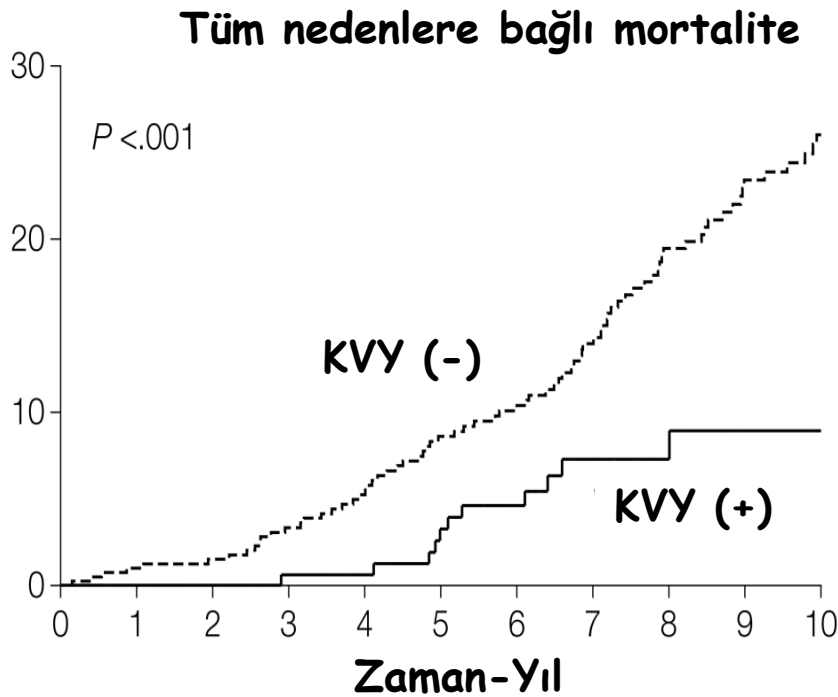
Kalıcı virolojik yanıt
Tedavi sonunda 24.hafta (KVV24) HCV-
RNA < 15 IU/ml
HCV eradikasyonu

**Sekonder
amaç**

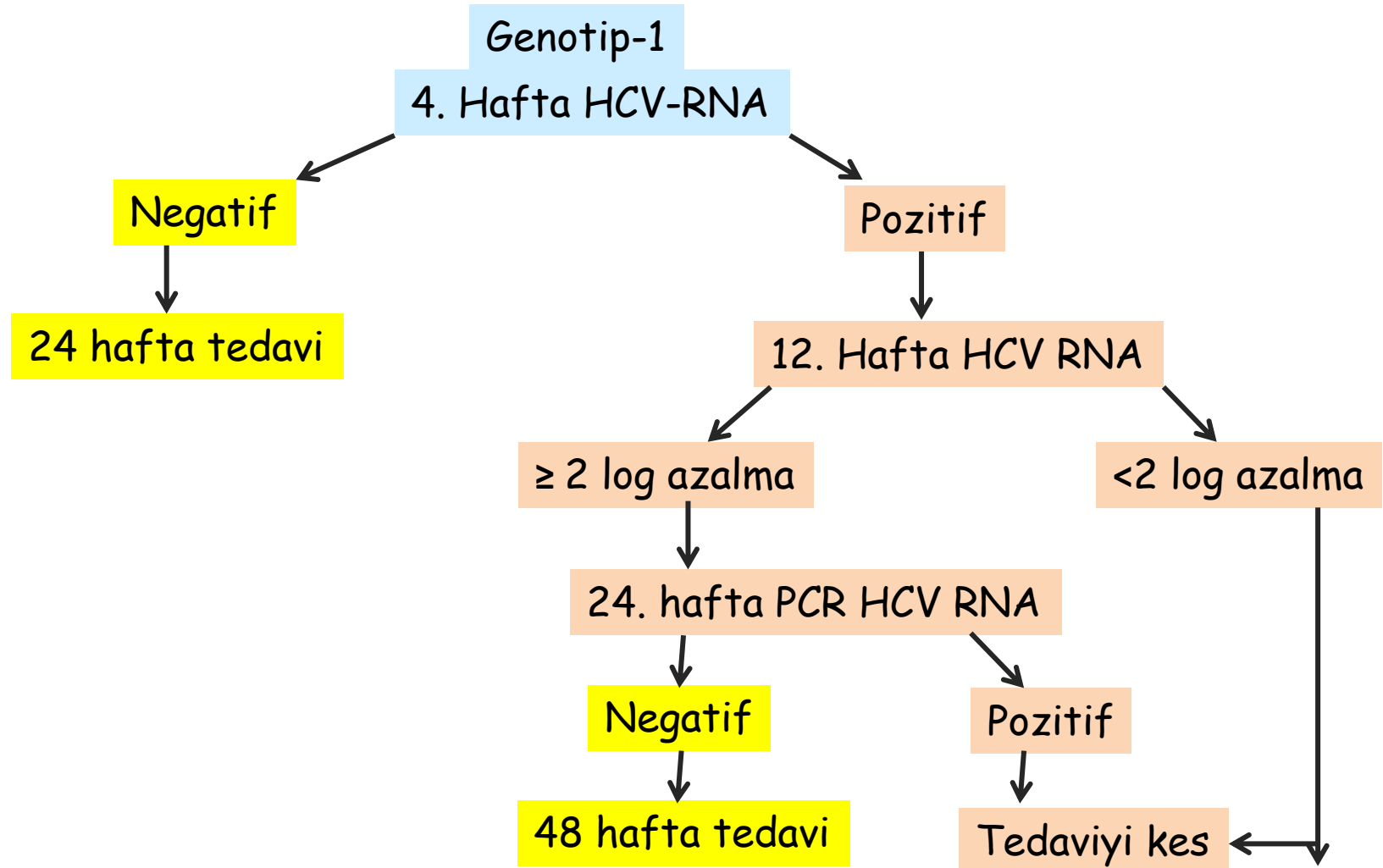


Bulaşı engellemek
Histopatolojinin düzelmesi
Siroza ilerlemenin azaltılması
Dekompanseasyonun önlenmesi
KC transplantasyon ihtiyacı azaltılması
HSK önlenmesi
Ekstrahepatik belirtileri azaltmak

Kalıcı Virolojik yanıt: HCV'de kür sağlanması HCC sıklığını, karaciğerle ilişkili ve diğer nedenlere bağlı mortaliteyi azaltır



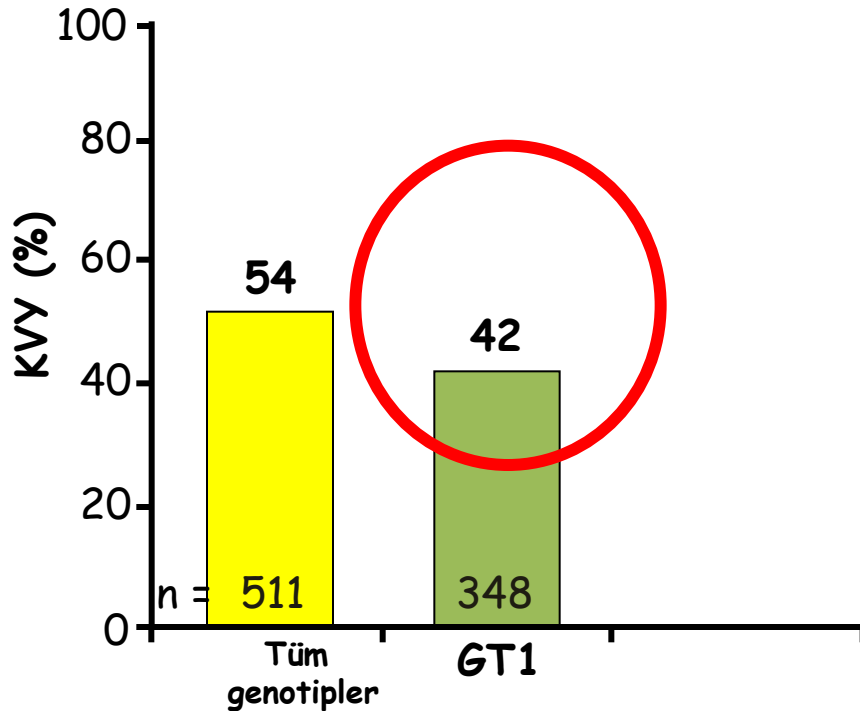
HCV Standart (PegIFN+Rbv) Tedavisi



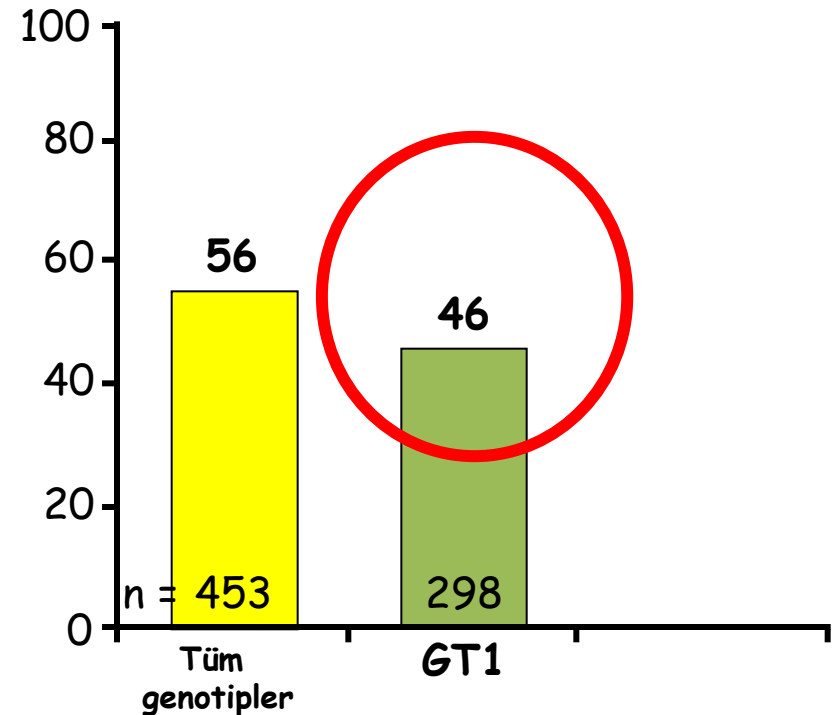
HCV Standart Tedavisi

- GT1 hastalarda PegIFN + Rbv 48 hafta

PegIFN alfa-2b 1.5 μ g/kg/hafta +
Rbv 800-1200 mg/gün 48 hafta^[1]

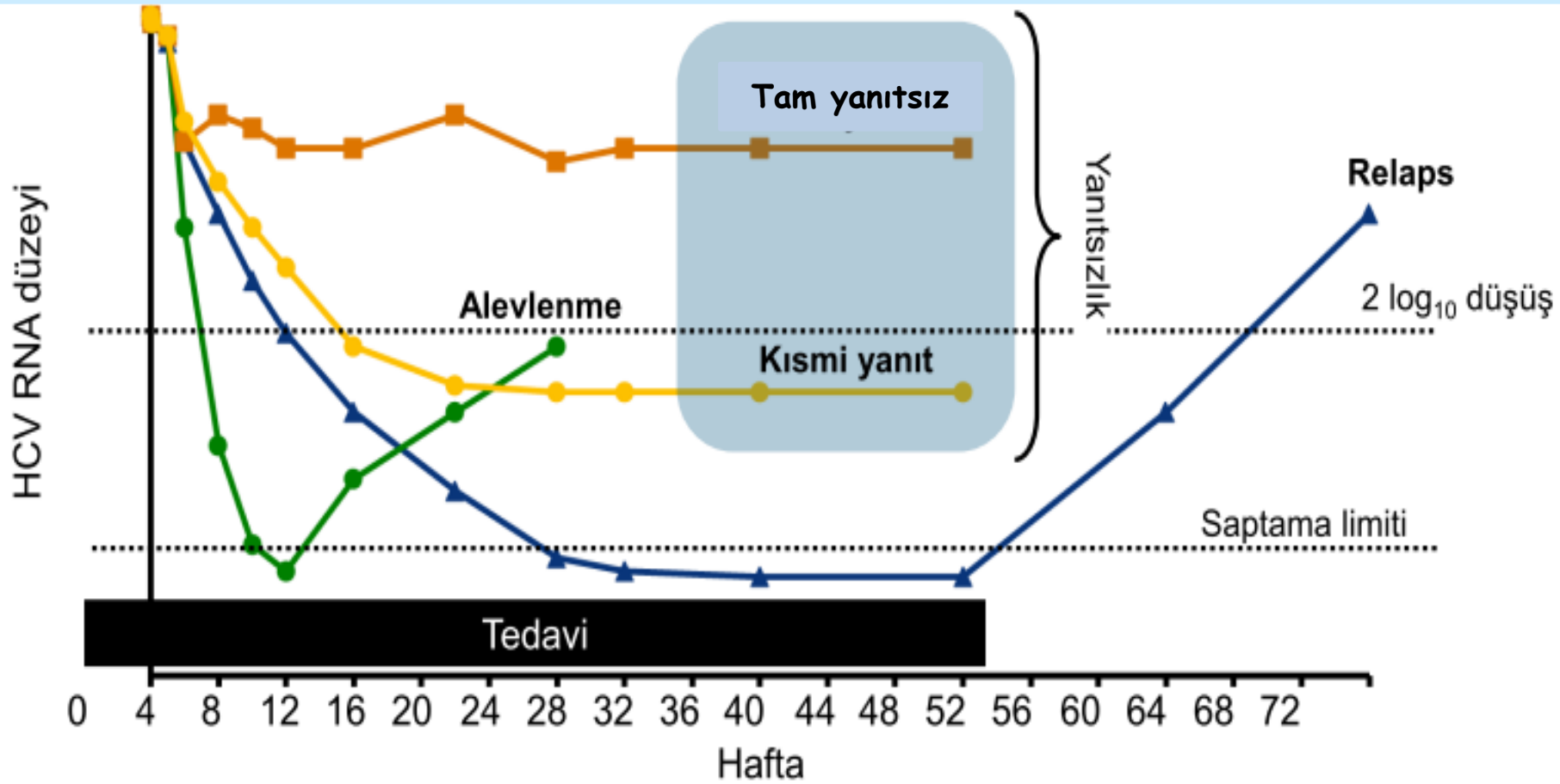


PegIFN alfa-2a 180 μ g/hafta + Rbv
800-1200 mg/gün 48 hafta^[2]



Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965.
Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982.

Pegileinterferon + Ribavirin tedavisinde başarısızlık tanımları



55 yaşında, erkek **Anti-HCV(+)**

Genel durumu iyi, özgeçmişinde gastrointestinal kanama, ensefalopati, asit öyküsü yok.

ALT: 185 IU/ml (N: 0-35), **AST: 168 IU/ml** (N: 0-40)

Diğer biyokimyasal parametreler normal, PT normal sınırlarda.

HCV RNA: 300.000 IU/ml ve genotip2

Bu olgu için hangi tanımlama doğrudur?

- a. Diğer genotiplere göre G2 olgularında KVV oranı yüksektir
- b. G2 olgularında PegIFN + Rbv tedavisi 48 hafta en uygun süredir
- c. G2 olgularda ribavirin kiloya ayarlı dozda verilmelidir
- d. Tedavi süresi G2 olgularda PegIFN + Rbv ile 12 hafta yeterlidir

Kronik hepatit C standart tedavi

Genotip 1,4,5,6	Genotip 2,3
PegIFN + Rbv	PegIFN + Rbv
Ribavirin (800-1400 mg/gün)	Ribavirin 800mg/gün
48 hafta	24 hafta
KVY %40-50	> KVY %80

Stephanos J.et al. Ann Intern Med.2004;140(5):346-355
Manns MP,et al.Lancet.2001;22;358(9286):958-65.

46 y, kadın öğretmen, 5 yıl önce Kronik HCV tanısı almış. Elinde 5 yıl önce ve 3 ay önce yapılan testleri var. Tedavi için ikinci bir görüş almak için size gelmiş. Testler;

	5yıl önce	3 ay önce
ALT	32	74
HCV-RNA	600.000 IU/ml	540.000 IU/ml
Genotip	-	1a
Biyopsi sonucu	-	Metavir F3
Trombosit	140.000	134.000

Diğer testleri (tam kan, biyokimya) normal. Dört yıldır antidepresan (Cipraleks tab) kullanıyor. Fizik muayenesi normal.

Bu olgu için hangi tanımlama doğrudur?

- a. Non invaziv testlerle karaciğerin fibrozis durumu değerlendirilmeli
- b. Hastalığın ilerlemesinde HCV-RNA düzeyi en iyi göstergedir
- c. Tedaviye yanıt karaciğer fibrozis derecesi ile ilişkilidir
- d. Tedaviye yanıtı ALT seviyesini izleyerek anlayabiliriz

Tedavi endikasyonları

- Tedavi deneyimli ve naiv HCV'ye bağlı kompanse karaciğer hastalığı olan bütün hastalar
- İleri fibrozisli hastalar (F3,F4) öncelikle,
- Orta derecede fibrozisli (F2) hastaların tedavisi planlanmalı,
- Fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisli (F0,F1) hastalarda tedavinin zamanlanması hasta temelinde kararlaştırılır

KVY etki eden faktörler

Prediktörler	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value
rs12979860 CC	5.2 (4.1-6.7)	< .0001
HCV RNA düzeyi $\leq$ 600,000 IU/mL	3.1 (2.3-4.1)	< .0001
Beyaz vs "black"	2.8 (2.0-4.0)	< .0001
Hispanik vs "black"	2.1 (1.3-3.6)	.0041
METAVIR F0-F2	2.7 (1.8-4.0)	< .0001
AKŞ < 5.6 mmol/L	1.7 (1.3-2.2)	< .0001

Thompson AJ, Gastroenterology 2010 Jul;139(1):120-9.

42y,erkek hastaya kronik hepatit C enfeksiyonuna yönelik tedavi başlanacak.

Üç ay önce özafagus varis kanaması nedeniyle hastaneye yatmış. Daha önce tedavi sonucu KVY oluşan (2012) ve 1 yıl sonra relaps görülen hastanın **HCV-RNA 220.00 IU/ml, genotip1, biyopsi sonucu METAVİR F3**. Tedavi için Peg IFN + Ribavirin + bir proteaz inhibitörü başlanacak

Bu olgu için hangi tanımlama doğrudur?

- a. Bu rejimde ribavirin 800mg sabit dozda verilir.
- b. Dekompanse olgu olduğundan PegIFN kontrendikedir
- c. Gelişen trombositopeni çoğunlukla proteaz inhibitörlerine bağlıdır
- d. Telaprevir günde 3 defa aç karına alınmalıdır

KCH tedavisinin kontrendike olduđu durumlar

IFN ve RBV tedavilerinin kontrendike olduđu durumlar

IFN ve RBV Tedavilerinin relatif kontrendikasyonları

Kontrol edilemeyen depresyon, psikoz, epilepsi

Hg düzeyinde düşüklük ($\text{♂} < 13 \text{ g/dl}$, $\text{♀} < 12 \text{ g/dl}$)

İleri yaş

Nötrofil düşüklüğü ($< 1500/\text{mm}^3$)

Anemi

Trombosit düşüklüğü ($< 90.000/\text{mm}^3$)

Koroner arter hastalığı

Kreatinin yüksekliği ($> 1.5 \text{ mg/dl}$)

Gut artropatisi

Önemli koroner arter hastalığı

Hemoglobinopatiler (Talasemi veya orak hücreli anemi)

Tedavi edilmemiş tiroid hastalığı

Yetersiz kontrasepsiyon

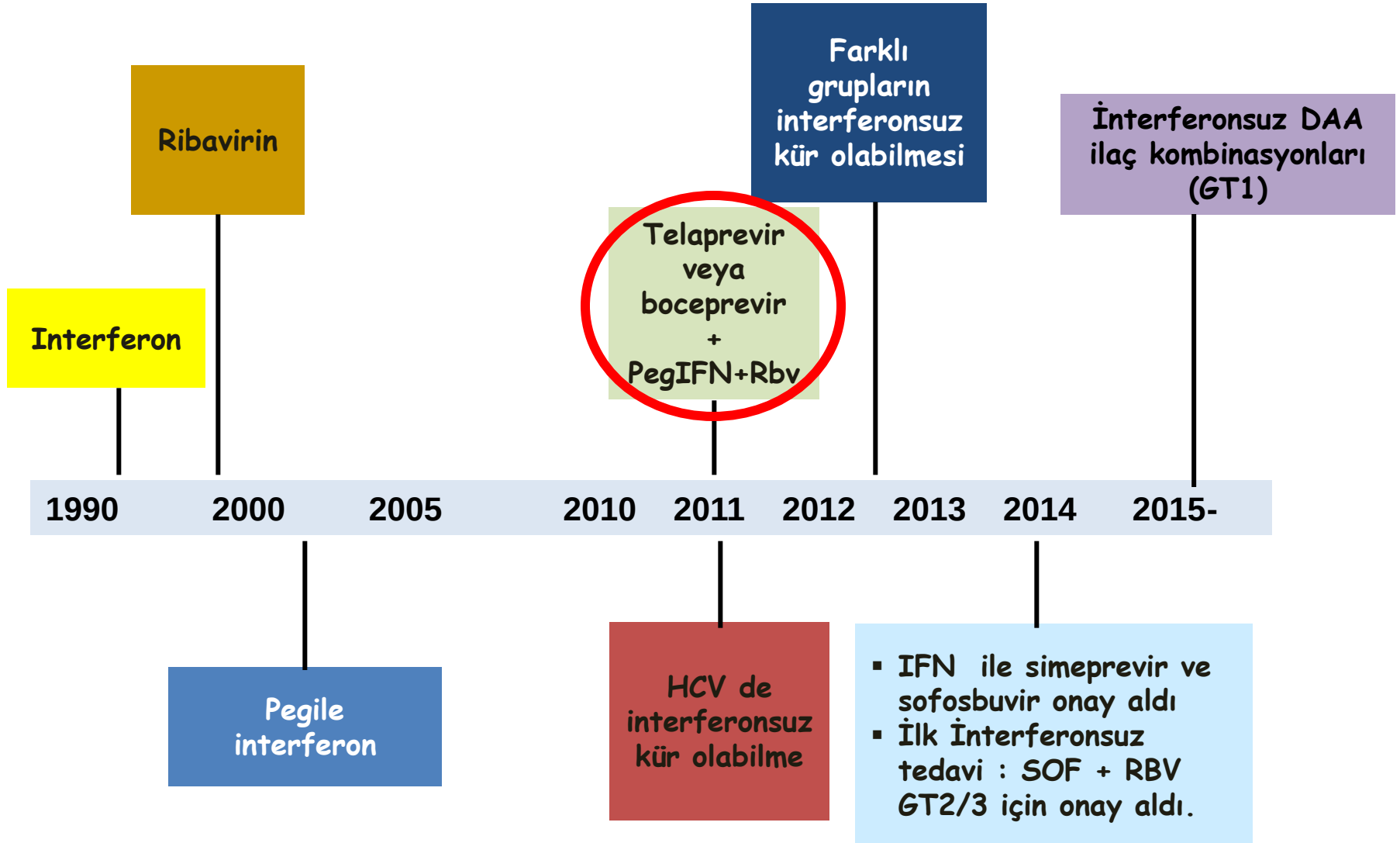
Kronik akciğer hastalığı

Böbrek yetmezliği veya bozukluğu

Dekompanse karaciğer hastalığı

Moradpour Swiss Medicine Weekly, 2012; 24;142
Stephanos J.et al. Ann Intern Med.2004;140(5):346-355
Manns MP,et al.Lancet.2001;22;358(9286):958-65.

HCV tedavisinde zaman çizelgesi



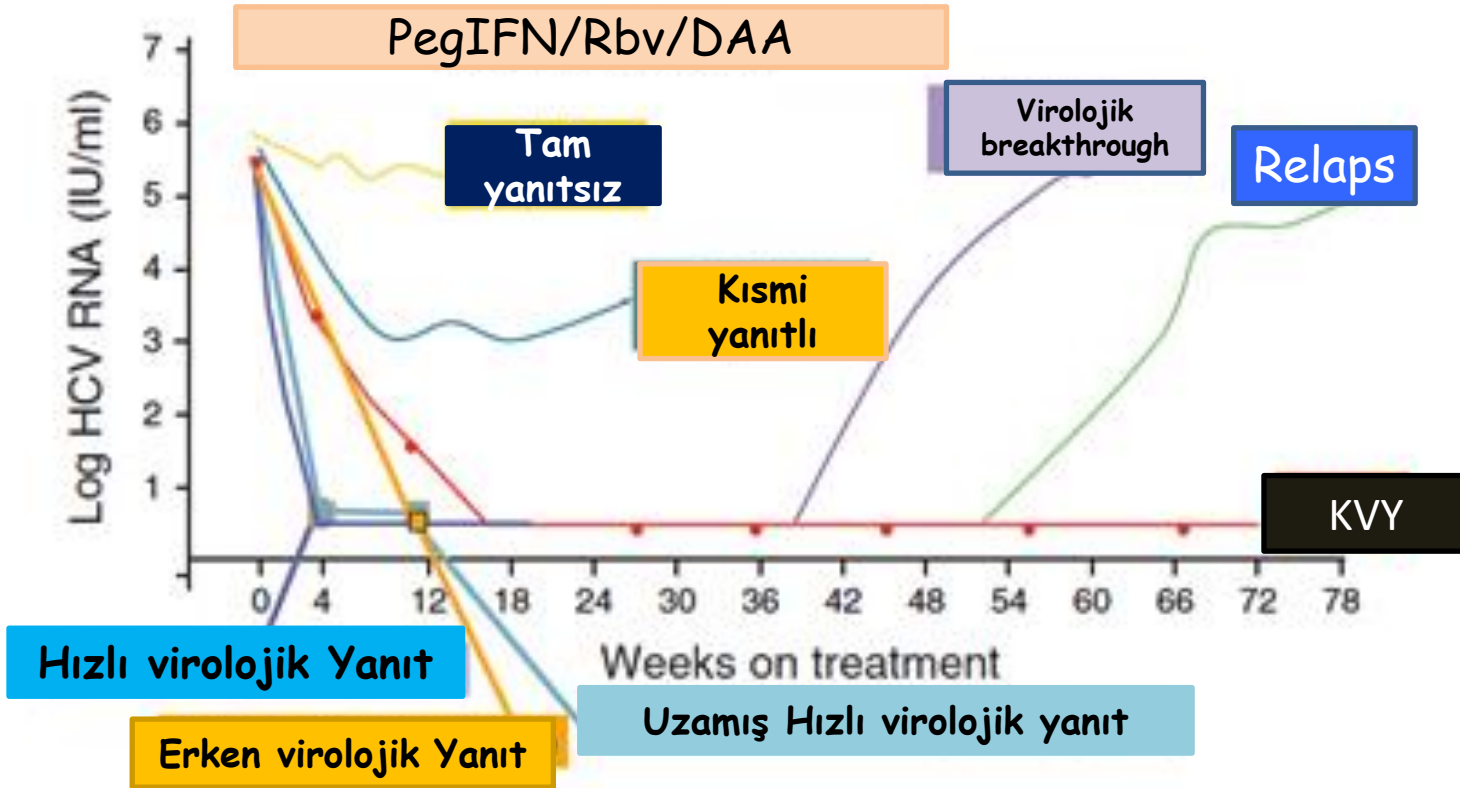
Telaprevir- Boceprevir endikasyonları

- PegIFN alfa ve ribavirinle birlikte
 - 18 yaş ve üzerindeki erişkinlerde HCV genotip 1 ile infekte kompanse kronik karaciğer hastalığı olan naiv veya relaps gösteren hastaların tedavisi

Telaprevir

- Tam yağlı yiyeceklerle günde 2-3 defada alınmalıdır
- Tedavi almamış veya relaps hastalarda (1 defa verilir)
 - 12 hafta TVR + pegIFN/RBV takiben pegIFN/RBV ile
 - Eğer 4. ve 12. haftada HCV-RNA (-) ise takiben 12 hafta PegIFN/RBV verilip tedavi 24. haftada kesilebilir
 - Tüm sirotiklerde TVR12+PR48 haftaya tamamlanır
 - Tedaviyi kesme kuralları: Eğer HCV RNA > 1000 IU/mL 4. veya 12. haftada ya da 24. haftada (-) olmazsa

DAA'lı tedavilerde yeni tanımlar



DAA'lı tedavilerde yeni tanımlar

HVY (Hızlı virolojik Yanıt)	HCV-RNA tedavinin 4. haftasında negatif
Uzamış (HVY) uHVY Telaprevir	HCV RNA tedavinin 4. ve 12. haftasında negatif (<10-15 IU/ml)
Uzamış(HVY) uHVY Boceprevir	HCV RNA tedavinin 8. ve 24. haftasında negatif (<10-15 IU/ml)
Erken Virolojik Yanıt (EVY)	HCV-RNA tedavinin 12. haftasında ≥ 2 log fazla azalması

Üçlü tedavide kalıcı virolojik yanıt (KVY) ipuçları

1. Uzmanış hızlı virolojik yanıt (4-12 hf veya 8-24hf) tedavi süresini kısaltıyor(24 hafta) ve KVY oranları yüksek 
2. HCV-RNA < 800.000 IU/ml KVY oranları yüksek
3.  Histopatoloji ye göre KVY sıralaması
FO-F2 > F3 > F4
  
4. Tedavi deneyimli olgularda KVY sıralaması
Relaps > Kısmi yanıt > Yanıtsız
  
5. Ribavirin dozunu azaltılması veya anemi KVY oranlarını etkilemiyor 
6. IL28B genotip CC KVY oranları > CT-TT


Boceprevir tedavi protokolü

TEDAVİ SÜRELERİ

Hasta tipi	İkili öncü tedavi Peg/RBV	8. hafta RNA	24. hafta RNA	Üçlü tedavi Peg/RBV/Boc	İkili idame Peg/RBV	Toplam süre
Naiv	4 hafta	Neg	Neg	24 hafta	-	28 hafta
	4 hafta	Poz	Neg	32 hafta	12 hafta	48 hafta
Eski relapslı veya kısmi cevaplı	4 hafta	Neg	Neg	32 hafta	-	36 hafta
	4 hafta	Poz	Neg	32 hafta	12 hafta	48 hafta
Sirotikler	4 hafta		Neg	44 hafta		48 hafta
Eski tam yanıtsızlar	Veri yok					

Üçlü Tedaviyi Sonlandırma Kriterleri

Zaman	Kriter	Karar
Telaprevir		
4.veya 12. hafta	HCV RNA > 1000 IU/mL	Tüm tedavileri kes
24. hafta	HCV RNA pozitif	pegIFN/RBV kes
Tedavi süresince	Herhangi bir nedenle PegIFN / RBV kesilmesi	TVR'i de kes
Boceprevir		
12. hafta	HCV RNA $\geq$ 100 IU/mL	Tüm tedavileri kes
24. hafta	HCV RNA pozitif	Tüm tedavileri kes
Tedavi süresince	Herhangi bir nedenle PegIFN / RBV kesilmesi	BOC'i de kes

Kullanım onayı

Telaprevir (Incivo)

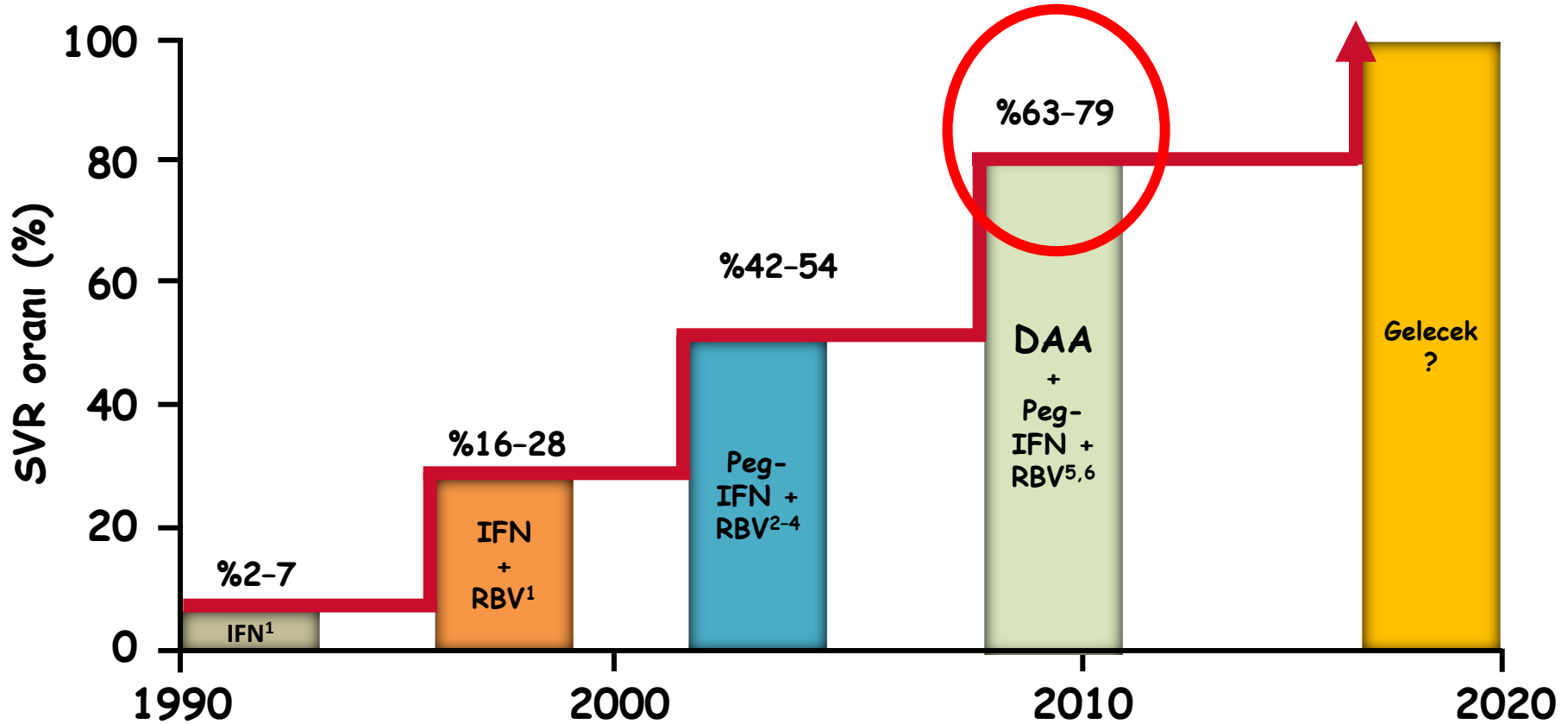


Boceprevir (Victrelis)



Her iki ilaç Mayıs 2011'de KCH genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için pegIFN + RBV ile birlikte kullanılmak üzere FDA onayı almıştır!

Tedavi: Dün, bugün, yarın...



1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 1998;339:1485-92.
2. Fried M, et al. N Engl J Med 2002;347:975-82.
3. Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958-65.
4. Hadziyannis SJ, et al. Ann Intern Med 2004;140:346-55.
5. Telaprevir EU SmPC; 6. Boceprevir EU SmPC.

Telaprevir kombinasyonu tedavisinde VHÇG deneyimi

Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir: Preliminary Results in Turkey

Bilgehan Aygen¹, Orhan Yildiz¹, Sila Akhan², M. Kemal Celen³, Onur Ural⁴, Suda Tekin Koruk⁵, Sukran Kose⁶, Fatime Korkmaz⁷, Ziya Kuruuzum⁸, Nazan Tuna⁹, Serpil Taheri¹⁰, Murat Sayan¹¹, Nazlim Aktug Demir⁴, Sua Sumer⁴, Elif Sargin Altinok²

- Daha önce tedavi deneyimi olan ve telaprevir içeren üçlü kombinasyon tedavisinde ilk 6 ayı tamamlayan hastalar
 - Dokuz merkez (yedi üniversite, iki eğitim hastanesi)
 - PegIFN/RBV tedavisi ile KVV elde edilemeyen 111 hasta
 - **Relaps 80, tam yanıtı 25 ve kısmi yanıt 6 hasta**
 - 60 kadın, 51 erkek hasta
 - Yaş aralığı: 24-76 yıl

Demografik özellikler (1)

HCV genotip 1 - no. (%)	101 (91)
1a	1 (1.0)
1b	84 (83.2)
Bilinmeyen	16 (15.8)
HCV genotip 4 - no. (%)	10 (9)
İL28B rs12979860 C/T gen polimorfizmi - no. (%)*	
CC	6 (5.9)
CT	71 (69.6)
TT	25 (24.5)

* 102/111 hastada İL28B genotip testi yapıldı

Demografik özellikler (2)

Fibroz evresi veya siroz - no. (%) [*]	
Fibroz yok veya minimal	38 (45.2)
Portal fibroz	14 (16.7)
Köprüleşme fibrozu	15 (17.9)
Siroz	17 (20.2)

* 84/111 hastada karaciğer biyopsisi yapıldı

Tedavi yanıtları

Hastalar	HVY n/toplam (%)	EVY n/toplam (%)	uHVY n/toplam (%)	24. hafta n/toplam(%)
Relaps (n:75)	69/75 (92)	73/73 (100)	67/73 (91.8)	71/73 (97.3)
Yanıtsız (n:22)	14/22 (63.6)	14/20 (70)	12/20 (60)	14/20 (70)
Kısmi yanıtı (n:5)	3/5 (60)	5/5 (100)	3/5 (60)	4/5 (80)
<i>p</i>	0.002	<0.001	0.001	0.001

* 102 hastanın sonuçları değerlendirildi

^a 5 hasta değişik nedenlerle çalışmadan çıktı.

Tedavi yanıtları

- Tüm hastalar
 - HVY oranı: %84.3
 - EVY oranı: %93.9
 - uHVV oranı: %83.7
- 24. haftadaki virolojik yanıt oranı: %90.8

SONUÇLAR

- KHC genotip 1 ve 4 ile infekte, daha önceki pegIFN/RBV kombinasyon tedavisi ile viral eradikasyonun başıarılamadığı hastalarda TVR/pegIFN/RBV kombinasyon tedavisi ile elde edilen virolojik yanıt oranları yüksektir
 - Kesin sonuçlar için KVV oranları değerdendirmelidir
- TVR'nin yan etkileri yüksek olmakla beraber tedavinin kesilme oranı yüksek değildir



26y, 2. bebeğine hamile olan hasta 2. trimesterde gözlerde sararma, halsizlik, kaşıntı şikayeti ile başvurdu.

Öz geçmişinde özellik yok. 3 doz HBV aşısı yaptırmış. FM: skleralar ikterik, ciltte kaşıntı izleri dışında normal.

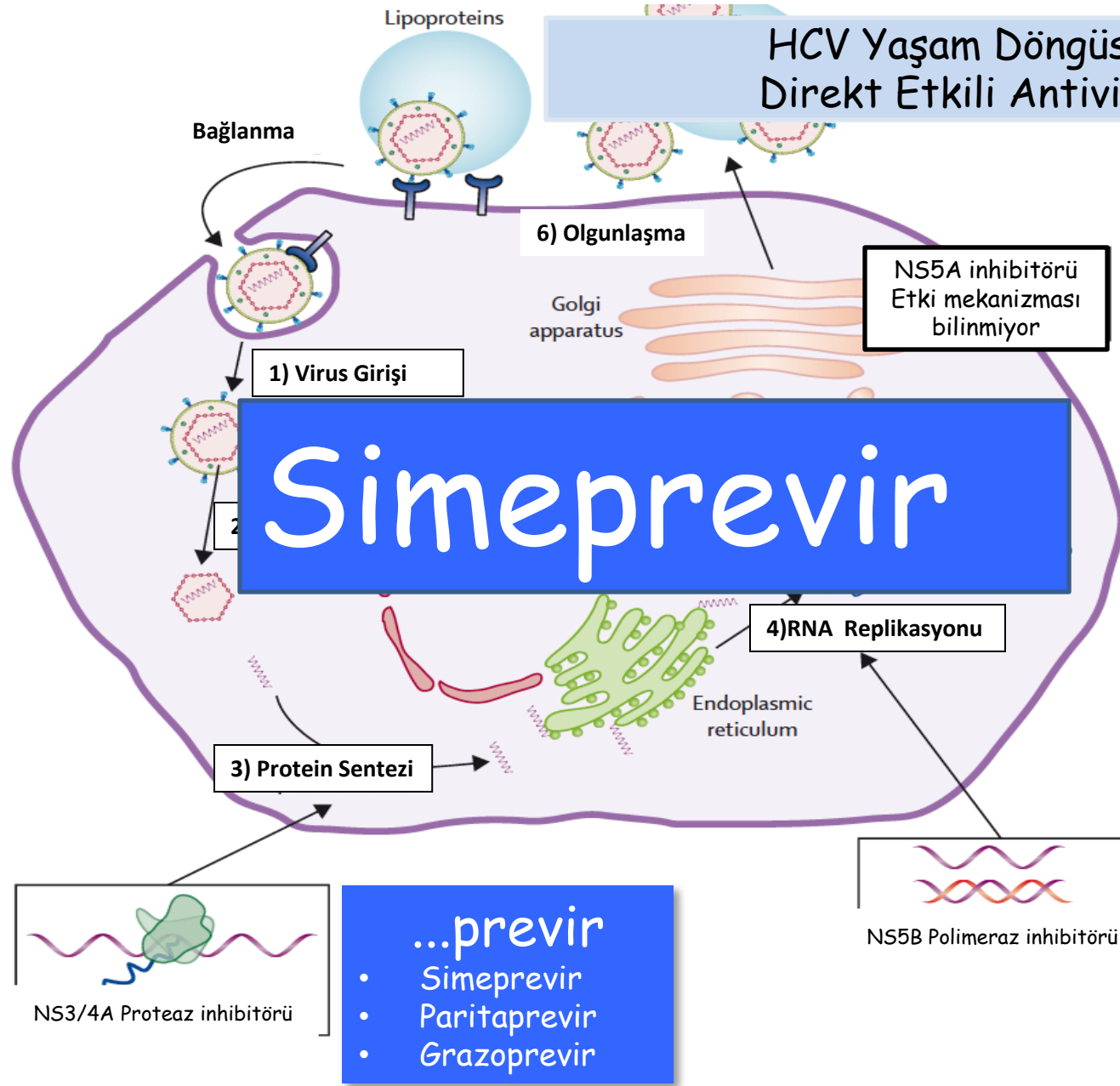
Laboratuvar: ALT: 523 IU/ml, Anti-HCV (+),
HCV-RNA: 2.300.000 IU/ml

Bu olguda perinatal periyotta HCV geçişi ile ilgili hangi bilgi doğrudur?

- a. HCV-RNA yüksek olduğundan vertikal geçişi önlemek için sezeryanla doğum önerilir
- b. HIV ile koenfeksiyon durumunda vertikal geçiş riski azalır
- c. Kontrollü çalışmalar gebelikte PegIFN + Rbv tedavisi vertikal geçişi azaltır
- d. Doğum sonrası bebekte Anti-HCV pozitifliği HCV varlığı veya yokluğunu göstermez, test 18. ayda tekrarlanır

Hepatit C tedavisinde Direkt Etkili Antiviral Ajanlar

HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



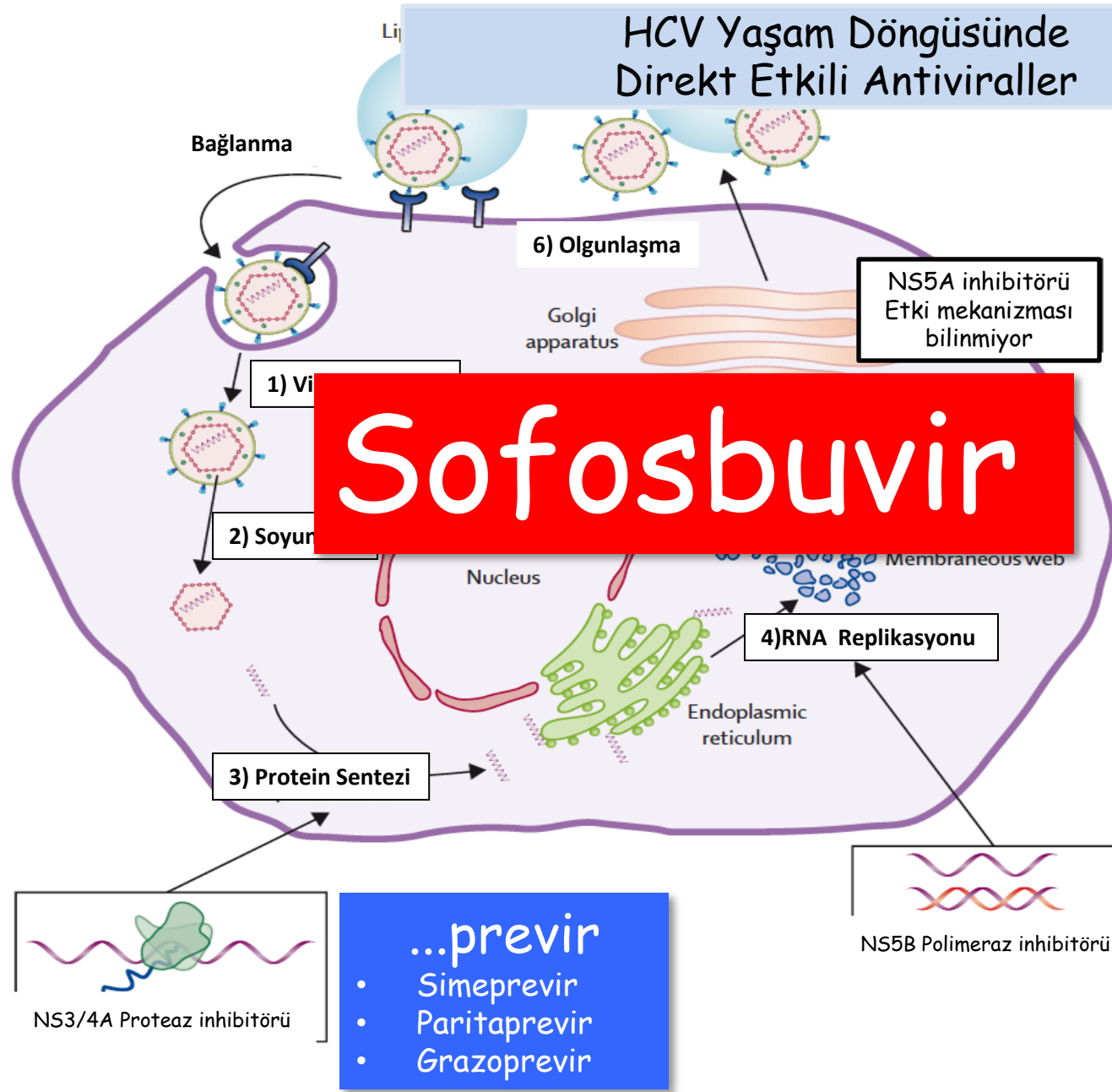
Simeprevir (OLYSIO tab)

Hasta grubu	Kombinasyon ve süre
Naiv veya relaps	Simeprevir (Olysio) + Peg-Inf alfa + Ribavirin 12 hafta takiben 12 hafta Peg-Inf alfa + Ribavirin (Total 24 hafta)
Kısmi veya tam cevapsız	Simeprevir (Olysio) + Peg-Inf alfa + Ribavirin 12 hafta takiben 36 hafta Peg-Inf alfa + Ribavirin (Total 48 hafta)

Hasta grubu	Kombinasyon ve süre
Naiv veya tedavi deneyimli siroz olmayan olgular	12 hafta Simeprevir (Olysio) + Sofosbuvir
Naiv veya tedavi deneyimli sirozlu olgular	24 hafta Simeprevir (Olysio) + Sofosbuvir

Tedavinin 4., 12. veya 24. haftasında HCV-RNA $\geq$ 25 IU/ml ise tedavi kesilir
Simeprevir (Olysio) + Sofosbuvir tedavisinde **KVY %93-100**

HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



...asvir

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Elbasvir

Sofosbuvir

...previr

- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir

...buvir

- Sofosbuvir (NI)
- Dasabuvir (NNI)
- Baclobuvir (NNI)

Sofosbuvir (Sovaldi)

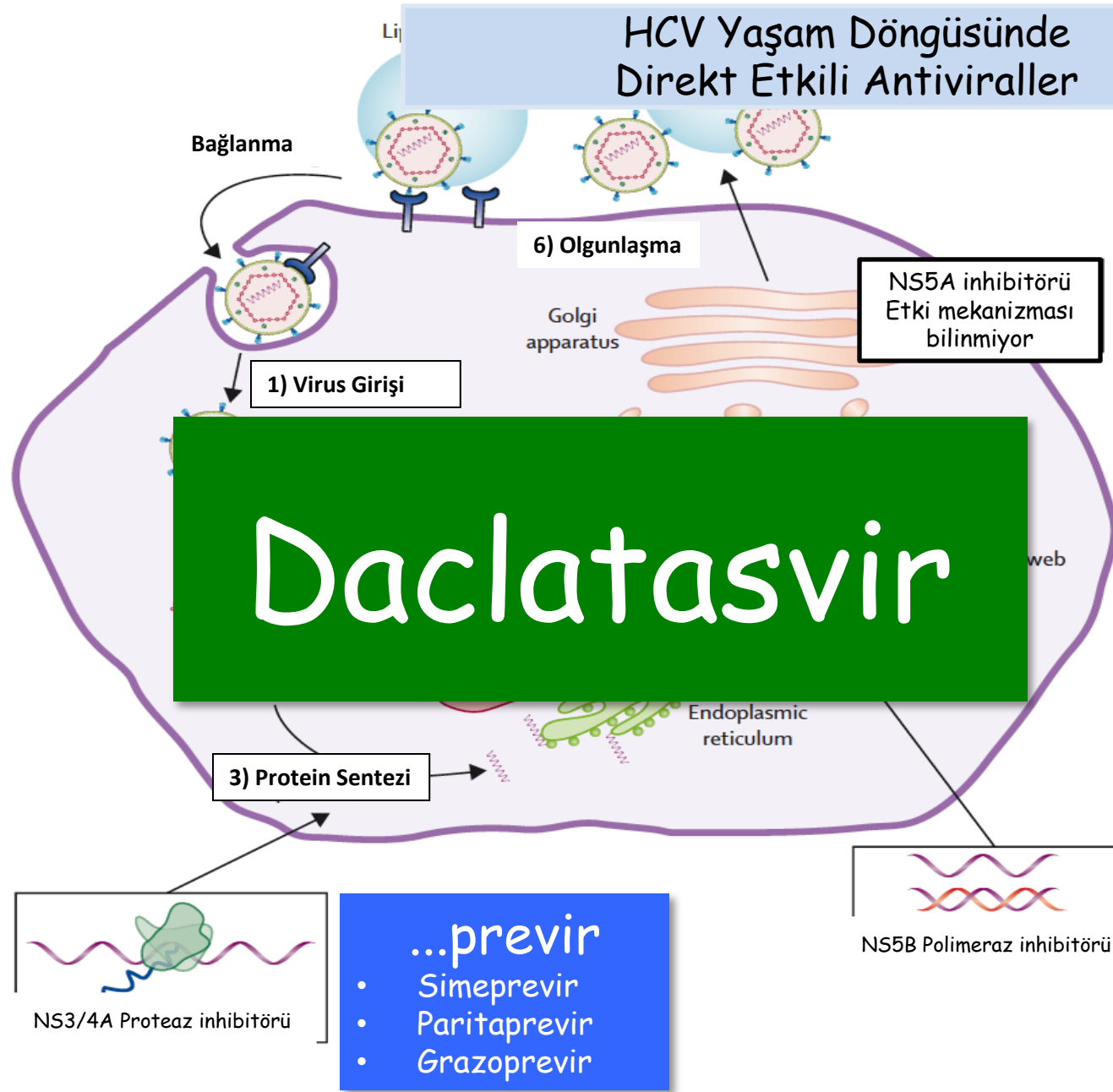
NS5B polimeraz inhibitörü , Günde tek doz 400 mg tablet, HCV genotip 1-6' ya karşı güçlü antiviral aktivite, Dirence karşı yüksek bariyer

HCV Mono-infeksiyonu ve HCV/HIV koenfeksiyonu	Tedavi	Süre
Genotip 1 veya 4	SOVALDI + PegIFN + ribavirin	12 hafta
Genotip 2	SOVALDI + ribavirin	12 hafta
Genotip 3	SOVALDI + ribavirin	24 hafta

Sofosbuvir-Ledipasvir (Harvoni)

Genotip 1 hastalar	Tedavi süresi *
Tedavi naiv sirozlu veya sirozsuz	12 hafta
Tedavi deneyimli** sirozsuz	12 hafta
Tedavi deneyimli** sirozlu	24 hafta
*Tedavi öncesi HCV RNA düzeyi 6 milyon IU/ml altında olan tedavi naiv sirozsuz olgularda önerilen tedavi süresi 8 hafta dır. * **Tedavi deneyimli daha önce a) PegIFN + Rbv veya b) HCV proteaz inhibitörü + PegIFN + Rbv kullanmış tedaviye yanıt alınamamış olgular	

HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



Daclatasvir (Daklinza)

Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirin 12-24 Hafta

HCV genotip ve hasta grubu	Tedavi	Süre
Siroz olmayan genotip 1 veya 4	Daklinza + sofosbuvir	Tedavi süresi 12 hafta, Daha önce protez inh tedavisi alanlarda süre 24 haftadır
Kompanze sirozlu genotip 1 veya 4	Daklinza + sofosbuvir	Tedavi 24 hafta Tedavi almamış siroz olgularında ve IL28B CC genotip ve/veya düşük viral yükte tedavi süresi 12 hafta İleri fibroziste, tedavi deneyimli olgularda tedaviye ribavirin eklenebilir
Kompanze sirozlu Genotip ve/veya tedavi deneyimli olgular	Daklinza + sofosbuvir + ribavirin	24 hafta
Genotip 4	Daklinza + Peg IFN + ribavirin	Daklinza 24 hafta PegIFN + Rbv 24-48 hafta verilir. (HCV-RNA 4.ve 12. haftada negatifse 3'lü tedavi 24. hafta kesilir. HCV-RNA negatifleşmesi 4. veya 12. haftanın birisinde olursa Daklinza 24. hafta kesilir PegIFN + Rbv 48 haftaya tamamlanır.

Yeni onay alan direk etkili antiviral ajanlar



Sofosbuvir

Nükleotid analogu
400mg gün
Tüm genotiplere etkili
Yüksek bariyerli



Simeprevir

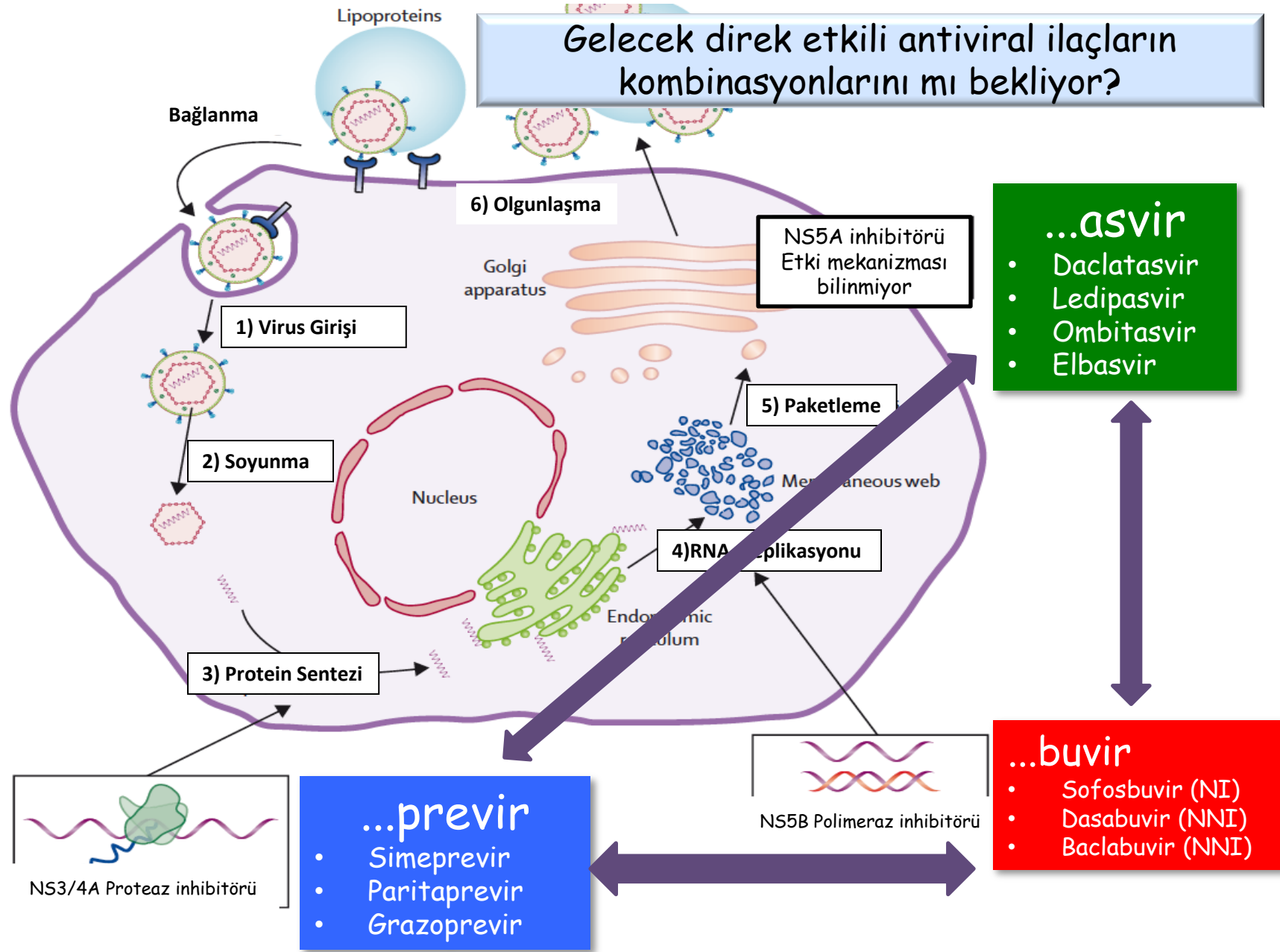
Proteaz inhibitörü
150mg gün
Genotip 1 ve 4 etkili
Düşük bariyerli



Daclatasvir

NS5A inhibitörü
60mg gün
Tüm genotiplere etkili
Düşük bariyerli

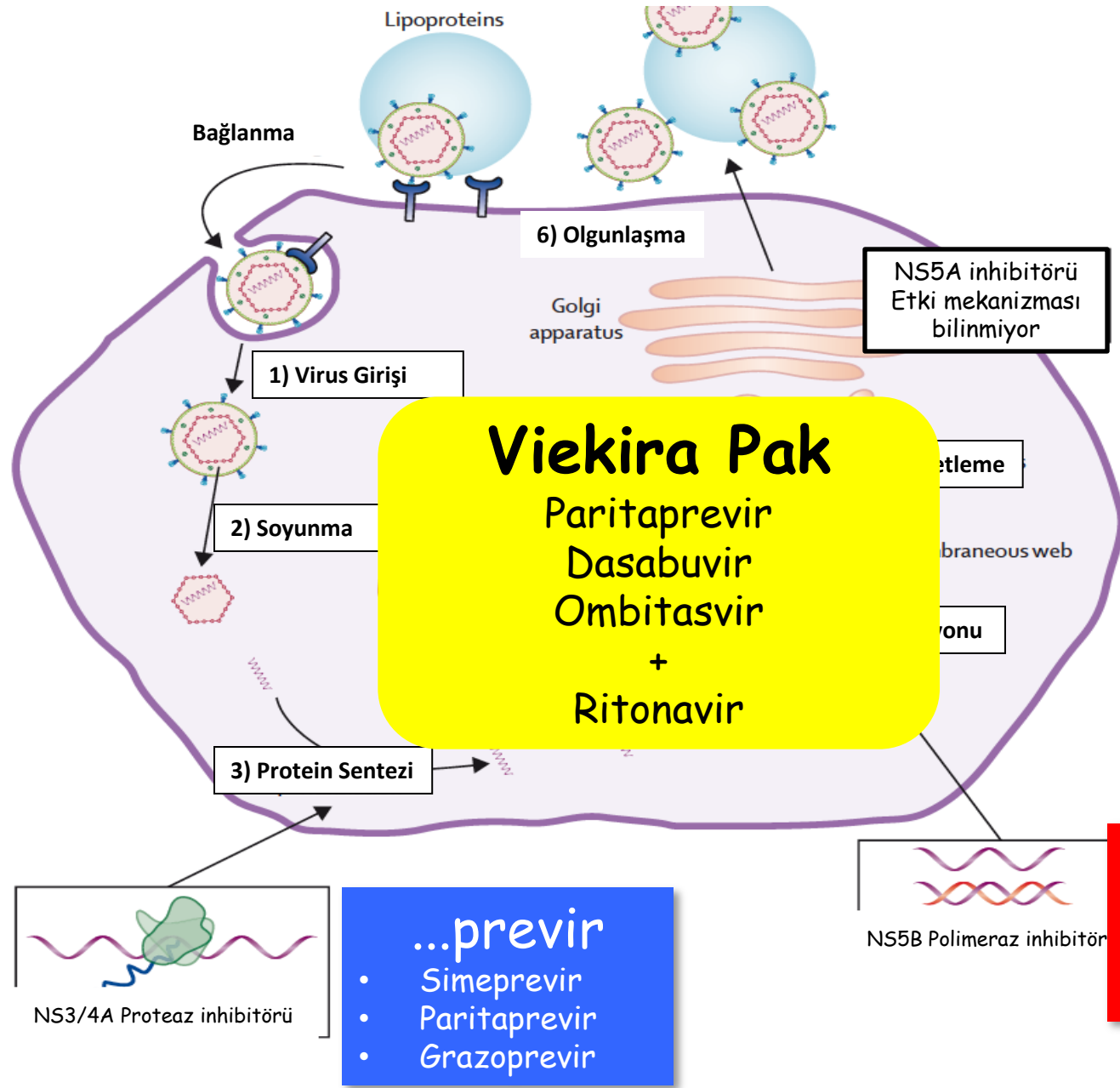
Gelecek direkt etkili antiviral ilaçların kombinasyonlarını mı bekliyoruz?



DAA'ların kombinasyonları artacak mı?



Evet



Ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir ritonavir (4'lü) kombinasyonu

- Viekira Pak



- 19 Aralık 2014 de kronik HCV genotip1/HIV koenfeksiyon (dekompanse siroz dahil) olguların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı aldı.
- İlacın içinde ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 12.5 mg/75 mg/50 mg günde 1 tablet ve dasabuvir 250 mg günde 2defa olmak üzere kullanıma sunuldu.

Hastalığın ciddiyeti tedaviye olan ihtiyacı artırır aynı zamanda tedaviye yanıtı da bozar

- Acilen tedavi gerekemeyebilir
- Fakat
 - Tedavi daha kolaydır
 - Tedaviye yanıt oranı yüksektir

- Tedaviye ihtiyaç fazladır
- Fakat
 - Tedaviye yanıt kötü olabilir
Gelecekte daha iyi seçenekler olabilir fakat bazı ilaçlar değişik nedenlerle klinik kullanıma girmez veya geri ödeme alması gecikebilir

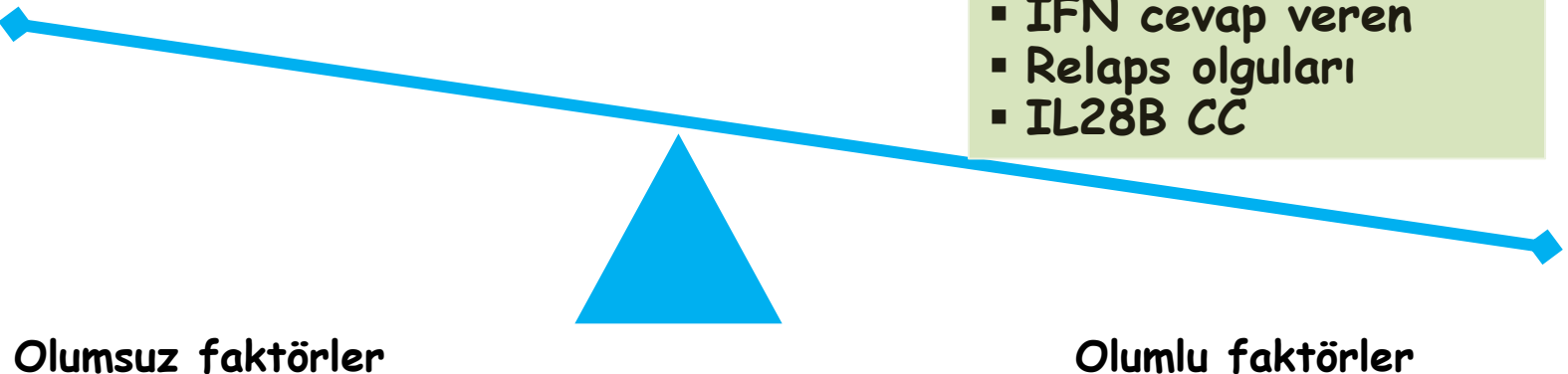
Hafif veya orta derecede

İleri evre/siroz

Yeni tedavilerle kür olma şansını belirleyen faktörler nelerdir?

- Siyah
- Siroz
- Genotip1
(1a yanıt 1b den kötü)
- IFN cevapsızlar
- IL28B TT

- Beyaz
- Fibrozis yok
- Genotip 2/3
- IFN cevap veren
- Relaps olguları
- IL28B CC



30y, ÖY araştırma görevlisi. Uzmanlık sınavına hazırlanıyor. Kronik HCV enfeksiyonu ile ilgili hangi bilgilerin doğru olduğunu soruyor ?

- a. Dekompanze sirozlu olgularda PegIFN tedavisi 24hf verilir
- b. HCV/HIV koenfeksiyonunda ($CD4 < 200$) önce HAART daha sonra PegIFN + Rbv verilir
- a. HCV/HBV koenfeksiyonu, HCV replikatif ise PegIFN + Rbv , birlikte replikatif ise PegIFN + Rbv + Nükleotid analogu eklenir
- b. Hemodiyaliz olgularında PegIFN + Rbv 48hf tedavisinde KVV %20-40
- c. ALT normal , biyopsi sonucu F0-F1 olgularda tedavisiz takip

Carreno V. World J Gastroenterol 2012;18(23):2887-94.
Arenas JL. Gastroenterol Clin N Am 2004;33:549-62.
Brau N. Seminars in Liver Disease 2005;25:33-51
Daghestani L. Am J Med. 1999;106:347-54.
Shiffman ML. J Infect Dis 2000;182:1595-601

Tedavisi zor olan hasta gruplarında yeni tedavi seçenekleri neler getirecek ?

- Siroz (Tüm genotiplerde)
- Dekompanse siroz
- Tam yanıtsızlar
- Transplantasyon öncesi
- Transplantasyon sonrası
- Böbrek yetmezliği
 - Renal fonksiyonları bozuk olanlar
 - Diyaliz hastaları
 - Renal transplant alıcıları
- İV ilaç bağımlıları
 - Metadon tedavisi alanlar
- Talasemi hastaları
- Çocuklar
- IFN kontrendike grup
- IFN tolere edemeyen grup
- Psikiyatrik hastalığı olanlar



Gelecekte İnterferonların yeri olacak mı?

- Gelecekte interferonlar dirençli olgularda yer alır mı?
 - Direnci önlemek amacıyla ?
- İnterferon hangi olgularda tekrar değerlendirilebilir?
 - Sirozda mı ?
 - Tedavi deneyimli olgularda mı?
 - Direk etkili antiviral direncinde mi?
- Daha yeni IFN lar kullanıma girebilir mi?
 - IFN lambda etkinlik olarak pegIFN alfa ile benzer olması ve daha az hematolojik yan etkisi olması
 - IFN lambda ve DAA kombinasyonu?



Hepatoskopi

VHÇG 2014 HCV Konsensus

Öneriler

- 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
- BOC ve TVR, PegIFN α ve vücut ağırlığına bağlı dozu ayarlanan RBV olmadan tek başlarına kullanılmamalıdır

VHÇG 2014 HCV Konsensus

- 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 (≥75 kg)] ile PegIFN α/hafta toplam 12 hafta verilmelidir

EASL

Hastalar	Tedavi Önerileri	Kanıt Düzeyleri
GT 1	PegİFN + RBV + SOF (12 hafta) PegİFN + RBV + SMV (Siroz dahil naif veya relaps hastalarında 12 hafta 3'lü + 12 hafta PegİFN + RBV) (Siroz dahil kısmi yanıtı ya da tam yanıtı olmayan hastalarda 12 hafta 3'lü + 36 hafta PegİFN + RBV) PegİFN + RBV + DCV (12 hafta 3'lü + 12 hafta PegİFN + RBV) SOF + RBV (İFN alamayan hastalarda ve 24 hafta) SOF + SMV ± RBV (12 hafta) SOF + DCV ± RBV (Naif hastalarda 12 hafta, Pİ dahil tedavide başarısız olunan deneyimli hastalarda 24 hafta)	Seçenek 1 (A1) Seçenek 2 (A1) G1a Q80K varsa önerilmez (A2) Seçenek 3 (B1) G1a'da önerilmez (B1) Seçenek 4 (B2) Diğer kombinasyonlar bulunamazsa Seçenek 5 (B1) Seçenek 6 (B1)
http://www.easl.eu/assets/application/files/easl_recommendations_hcv_2014_full.pdf		

AASLD

Hastalar	Önerilen	İFN Alamayan	Alternatif
GT 1 TN ^b	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta) SOF + SMV (12 hafta)	SMV + PegİFN + RBV (24 hafta)
TD	SOF + SMV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta) SMV + PegİFN + RBV (24 hafta)
PegİFN+RBV+P I: Başarısız	SOF (12 wks) + PegİFN + RBV (12-24 hafta)		SOF + RBV (24 hafta)
http://www.hcvguidelines.org/full-report-view			

EASL HCV tedavi rehberi

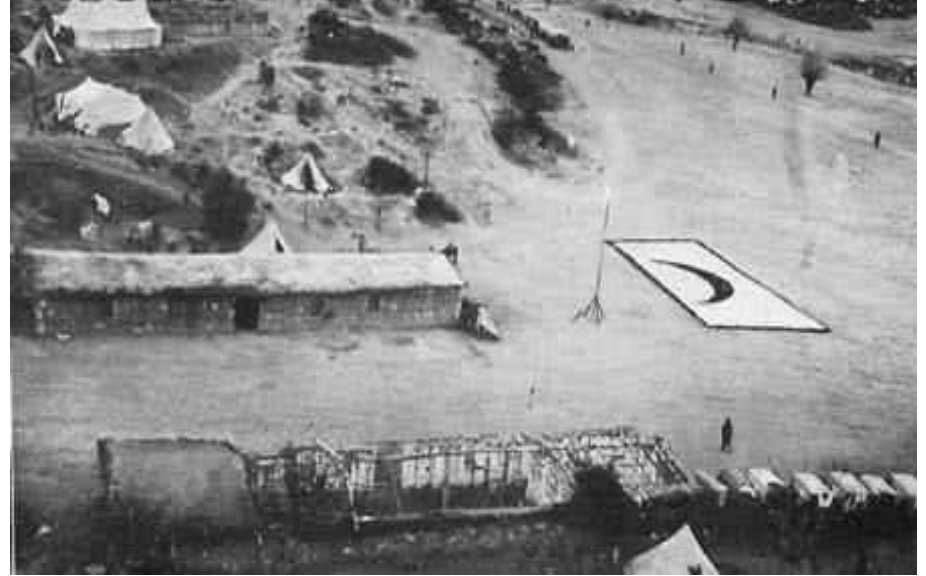
Genotip	Tedavi Seçenekleri
Genotip 2*	Sofosbuvir + ribavirin: 12 hafta (sirotik ve özellikle tedavi deneyimli hastalarda 16-20 hafta (A1))
	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir: Sirotik ve veya tedavi deneyimli hastalarda 12 hafta (B1)
Genotip 3*	Sofosbuvir + ribavirin: 24 hafta (sirotik ve tedavi deneyimli hastalarda uygun değil, alternatif öneri yok (A2))
	PegIFN/ribavirin + sofosbuvir: 12 hafta (A2)
	Sofosbuvir + daklatasvir: 12 hafta (tedavi deneyimli hastalarda 24 hafta (B1))

* Önerilen seçenekler kullanılamıyorsa pegIFN/ribavirin halen geçerlidir

AASLD / IDSA HCV tedavi rehberi

		Önerilen Tedavi	Alternatif tedavi
Genotip 2	Naiv	12 hafta sofosbuvir+ ribavirin	
	Tedavi Deneyimli	12 hafta sofosbuvir+ ribavirin	12 hafta PegIFN+ribavirin+ sofosbuvir
Genotip 3	Naiv	24 hafta sofosbuvir+ ribavirin	12 hafta PegIFN+ribavirin+ sofosbuvir
	Tedavi Deneyimli	24 hafta sofosbuvir+ ribavirin	12 hafta PegIFN+ribavirin+ sofosbuvir

Çanakkale Savaşında Sağlık Cephesi



Çanakkale Savaşında Sağlık Cephesi



19 Mayıs 1915 Arıburun Şehitleri
(Kültür Bakanlığı Çanakkale Cephesi Albümü)



Bu memleketin topraklarında kanlarını döken
İngiliz, Fransız, Avustralyalı, Yeni Zelandalı,
Hintli kahramanlar!

Burada, dost bir vatanın toprağındasınız.
Huzur ve sükun içinde uyuyunuz.

Sizler, Mehmetçiklerle yan yana koyun
koyunasınız.

Uzak diyarlardan evlatlarını harbe gönderen
analar!

Göz yaşlarınızı dindiriniz.

Evlatlarınız bizim bağrımızdadır.

Huzur içindedirler ve rahat uyuyacaklardır.
Onlar bu toprakta canlarını verdikten sonra,
artık bizim evlatlarımız olmuşlardır. 1934

Mustafa Kemal ATATÜRK

Çanakkale Savaşı ile Türkiye Cumhuriyeti'nin
önsözü yazılmıştır.

M. Kemal Atatürk



Teşekkürler