

TÜRKİYE KRONİK VİRAL HEPATİT
TANI VE TEDAVİ REHBERİ
2015

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti-HBc	: Hepatit B kor antijenine karşı antikor
Anti-HBe	: Hepatit B e antijenine karşı antikor
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ASV	: Asunaprevir
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DCV	: Daclatasvir
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
HBs Ab	: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HIV	: İnsan İmmün yetmezlik virüsü
IFN-α	: İnterferon Alfa
IL28B	: İnterlökin 28 B
KHB	: Kronik Viral Hepatit B
KHC	: Kronik Viral Hepatit C
KHD	: Kronik Viral Hepatit D
Hebipa	: Hepato Bilio Pankreatoloji Derneği
LDP	: Ledipasvir
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PegIFN	: Pegile interferon
PegIFN-α	: Pegile İnterferon Alfa
POD	: Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir
RBV	: Ribavirin
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SMV	: Simeprevir
SOF	: Sofosbuvir
TKAD	: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği
USG	: Ultrasonografi
VHSD	: Viral Hepatit Savaşım Derneği

KRONİK VİRAL HEPATİT B TANI VE TEDAVİ REHBERİ	5
Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir?	7
Risk gruplarında yapılması gerekenler	7
Tanıda kullanılması gereken laboratuvar ve radyolojik araçlar	8
Akut hepatit B (AHB) enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?	9
Akut HBV enfeksiyonu sırasında ALT izlemi hangi sıklıkta yapılmalıdır?	9
Akut fulminan hepatit B enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?	9
İnaktif HBsAg taşıyıcılarının tanımı nasıldır?	9
İnaktif HBsAg taşıyıcılarında izlem nasıl olmalıdır?	10
KHB Enfeksiyonu İçin Tedavi Endikasyonları Nelerdir	10
İmmüntoleran hastalar	11
İnaktif HBV enfeksiyonu olan hastalar (taşıyıcılar)	11
"Occult" HBV enfeksiyonu	11
Siroz Olmayan Hastalarda Kimlere Tedavi Verilmelidir?	11
Siroz Olan Hastalarda Tedavi	11
Tedavi Sonrasında Beklenen Nihai Yanıtlar (Sonlanım noktaları)	12
KHB enfeksiyonunda kimler, hangi tedavi ajanları ile tedavi edilmelidir?	12
Siroz olmayan hastalar	12
Siroz olan hastalar	12
Kompanse Siroz	12
Dekompanse siroz	13
Tedavi seçimi	13
Tedavi dozları	13
Tedavi süresi	13
Kronik hepatit B'de tedaviye yanıt kriterleri nelerdir?	13
KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları, tedaviye cevabı belirleyen faktörler ve tedavi süresi ne olmalıdır?	14
Pegile interferonların kullanımı	15
Oral antivirallerin kullanımı	15
Kompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?	16
Dekompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?	16
Tedavi takibinde ve tedaviden sonra HBV DNA, ALT düzeyleri hangi sıklıkta izlenmelidir?	16
Pegile interferon alfa alan hastalar	16
Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalar	16
Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direncin izlemi nasıl olmalıdır	16
Antiviral direnç gelişmesine mani olmak için neler yapılmalıdır?	17
Kronik Hepatit B enfeksiyonunda "Antiviral ilaç kullanımı sırasında direnç gelişmesi" halinde izlenecek yol ne olmalıdır?	17
Tedaviye yanıtız (direnç olmaksızın) KHB enfeksiyonlu hastalarda strateji ne olmalıdır?	19
Kronik hepatit B enfeksiyonunda kombine tedavinin yeri nedir?	20
Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi maliyet-etkin midir?	20
Hemodiyaliz tedavisi gören kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?	20
Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?	22
Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır?	22

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır?	22
Karaciğer transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?.....	22
Transplantasyon dışı immünsupressif tedavi alan veya alacak olan KHB'li hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?	22
Hepatit B ve C (+ D) birlikteliğinde tedavi nasıl olmalıdır?.....	23
HIV enfeksiyonu ile koenfekte hastalarda ne yapılmalıdır?.....	23
Hamilelik ve Kronik Hepatit B.....	24
Hepatit B Virüs enfeksiyonundan korunmada neler yapılmalıdır?.....	24
Hepatit B aşısı nasıl uygulanmalıdır?.....	24
Kaynaklar	25

KRONİK VİRAL HEPATİT D TANI VE TEDAVİ REHBERİ.....

27

HDV (Delta) Enfeksiyonunda tanı.....	29
Laboratuvar Tanı.....	29
Hepatit D koenfeksiyonunun (akut hepatit D–AHD) laboratuvar tanısı nasıl koyulur?.....	30
Hepatit D süperenfeksiyonunun laboratuvar tanısı nasıl koyulur?.....	30
Kronik viral hepatit D (KHD) enfeksiyonunun tanısı nasıl konur?.....	30
Akut ve kronik HD enfeksiyonlarının tanısındaki sorunlar nelerdir?.....	30
Akut Hepatit Delta ko ve süper enfeksiyonlarında HBV-DNA ve HDV-RNA arasındaki ilişki nasıldır?.....	31
KHD enfeksiyonunda HBV-DNA ve HDV-RNA arasındaki ilişki nasıldır?.....	31
AHD enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?.....	31
Akut fulminant hepatit D ko ve süper enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?.....	32
KHD enfeksiyonu tedavisinde tedavi protokolü ve izlem nasıl olmalıdır?.....	32
Tedaviye yanıt nasıl anlaşılır ve tedaviye yanıtız olgularda izlem nasıl olmalıdır?.....	32
Kombine tedavi gerekli midir? Kombinasyonlar ne olmalıdır?.....	32
ALT normal ve HDV-RNA pozitif olgularda izlem ve tedavi nasıl olmalıdır?.....	33
Kompanse sirozlarda KHD enfeksiyon tedavisi ve izlem nasıl olmalıdır?.....	33
Karaciğer transplantasyonu sonrası relaps olan hepatit D enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?.....	33
SLE, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda hepatit D enfeksiyonunun tedavisi ve izlemi nasıl olmalıdır?.....	33
Tanıda kullanılan moleküler testler nelerdir ve bunlar için referans laboratuvarların seçimi nasıl olmalıdır?.....	33
KHD alevlenmelerinde tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?.....	33
Ülkemizde hangi karaciğer hastalıklarında D hepatit virus enfeksiyonu aranmalıdır?.....	34
Üçlü enfeksiyonlarda (KHB+KHC+KHD) takip ve tedavi nasıl olmalıdır?.....	34
Sonuç.....	34
Kaynaklar.....	35

KRONİK VİRAL HEPATİT C TANI VE TEDAVİ REHBERİ.....

37

KRONİK VİRAL HEPATİT C TANISI.....

39

KHC ENFEKSİYONU AÇISINDAN İNCELENMESİ GEREKEN ÖNCELİKLİ GRUPLAR.....

39

- a. Riskli Davranışlar.....
- b. Riskli Temaslar.....
- c. Diğer Durumlar.....

ÖNCELİKLİ GRUPLARA YÖNELİK VARSA YAPILMASI GEREKEN ÖZEL MÜDAHALELER.....

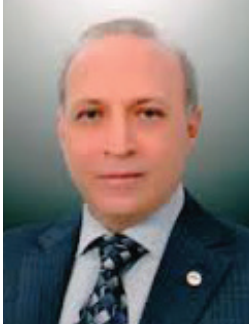
40

- a. Riskli davranışlar grubunda yer alan kişilere;.....
- b. Riskli temas grubunda yer alan kişilere;.....

TANIDA KULLANILMASI GEREKEN LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ARAÇLAR.....	40
Genel taboratuvar testleri.....	40
Serolojik testler.....	40
Virolojik testler.....	40
Radyolojik testler.....	41
Karaciğer biyopsisi.....	41
Non invaziv testler.....	41
AKUT HEPATİT C TANISI.....	41
KRONİK HEPATİT C TANISI.....	42

KRONİK VİRAL HEPATİT C TEDAVİ ENDİKASYONLARI VE KONTRENDİKASYONLARI	43
HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	45
GENOTİP TAYİNİ.....	45
HCV RNA Seviyesi.....	45
KHC enfeksiyonu için tedavi endikasyonları nelerdir?.....	45
KHC enfeksiyonu için tedavi kontraendikasyonları nelerdir?.....	46
Tedaviye yanıt tanımları.....	46

KRONİK VİRAL HEPATİT C TEDAVİSİ	47
GENOTİP 1 HASTALARDA TEDAVİ	49
1. NAİV GENOTİP 1 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ.....	49
2. NAİV GENOTİP 1 KOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ.....	52
3. NAİV GENOTİP 1 DEKOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ.....	55
4. İKİLİ TEDAVİ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ.....	56
5. PROTEAZ İNHİBİTÖRÜ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ.....	59
GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ	61
1. NAİV GENOTİP 2 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ.....	61
2. NAİV SİROTİK YA DA TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ.....	62
GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ	63
1. NAİV GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ.....	63
2. TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ.....	64
3. SİROTİK GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ.....	65
GENOTİP 4 HASTALARDA TEDAVİ	66
GENOTİP 5-6 HASTALARDA TEDAVİ	68
AKUT HEPATİT C HASTALIĞI TEDAVİSİ.....	69
POST-TRANSPLANT NÜKS HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ	70
GENOTİP 2.....	70
GENOTİP 1, 3, 4.....	71
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ	72
1. HBV koinfeksiyonu olan HCV hastalarında tedavi.....	72
2. Hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisi.....	72
3. HIV ile ko-enfekte hastalarda HCV tedavisi.....	72
4. Böbrek transplant hastalarında HCV tedavisi.....	72



Değerli Meslektaşlarımız,

Elinizdeki doküman, bundan tam 50 yıl önce Dr.Blumberg tarafından “yeni” bir antijenin rapor edilmesi ve Avust-ralya antijeni olarak adlandırılmasıyla başlayan bir hikayenin en güncel sayfalarından birini oluşturmaktadır. Kuş-kusuz bu 50 yıl içinde Viral Hepatitler ile ilgili olarak pek çok gelişme yaşanmıştır. Halen bu hastalık grubunun dünyadaki dağılımı, tanısı, seyri, tedavisi ve takibi konusunda hemen her gün ezber bozan yeni şeyler öğrenmeye devam ediyoruz.

Bilindiği gibi alınan önlemler ve atılan somut adımlarla olumlu gelişmeler kaydedilmiş olsa da Viral Hepatitler, ülkemiz için ciddi bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Hastalığın önemini ve bu konuda eldeki “bilginin yarılanma ömrü” nün kısalığını birlikte göz önüne aldığımızda, bu hastalıkta korunma, tanı ve tedavi ile ilgili öneri-ler içeren kılavuzları sık aralıklarla güncellemek kaçınılmaz olmaktadır.

Bu amaca hizmet etmek üzere, konu ile ilgili çalışmalar yürüten ihtisas derneklerinin temsil edildiği geniş tabanlı bir grup ile yola çıkılmış, konunun alt başlıklarına ait güncel veriler titizlikle incelenmiş ve elinizde bulunan tanı ve tedavi rehberi ortaya çıkmıştır.

Yaşayan bir doküman olarak düşündüğümüz bu kılavuzun, bir sonraki versiyonu kaleme alınıncaya dek, toplumda farkındalık yaratılması, aşılama ve korunma tedbirlerinin doğru ve yaygın şekilde uygulanması, eldeki tanı yön-temleri ile tedavi seçeneklerinin akılcı ve etkin kullanımı konularında en güncel bilgilerle siz meslektaşlarımıza yol göstermesi amaçlanmıştır.

Bu vesile ile kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen değerli meslektaşlarımıza en içten teşekkürlerimizi sunarız.

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Mehmet Koruk
TKAD Yönetim Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Fehmi Tabak
VHSD Yönetim Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Abdülkadir Dökmeci
HEBİPA Yönetim Kurulu Başkanı

KRONİK VİRAL HEPATİT REHBER ÇALIŞTAYI KATILIMCILARI **27.12.2014, İstanbul**

KHB + KHD Enfeksiyonu Çalışma Grubu:

DR. FEHMİ TABAK	DR. ÇETİN KARACA
DR. ÖZLEM KANDEMİR	DR. NURDAN TÖZÜN
DR. İLYAS DÖKMETAŞ	DR. CAN GÖNEN
DR. SELMA TOSUN	DR. GALİP ERSÖZ
DR. ESRA GÜL AKINCI	DR. SEZGİN VATANSEVER
DR. KENAN HIZEL	DR. CİHAN YURDAYDIN
DR. NURCAN BAYKAM	DR. ABDULLAH SONSUZ

KHC Çalışma Grubu:

DR. MEHMET KORUK	DR. AYHAN AKBULUT
DR. FULYA GÜNŞAR	DR. CEMAL BULUT
DR. MEHMET DEMİR	DR. FATMA SIRMATEL
DR. FATİH BEŞİŞİK	DR. MEHMET PARLAK
DR. HİKMET AKKIZ	DR. İFTİHAR KÖKSAL
DR. ULUS AKARCA	DR. RAHMET GÜNER
DR. SABAHATTİN KAYMAKOĞLU	DR. REŞAT ÖZARAS
DR. HALİS ŞİMŞEK	DR. YUNUS GÜRBÜZ
DR. ORHAN SEZGİN	DR. HAKAN LEBLEBİCİOĞLU
DR. SEYFETTİN KÖKLÜ	DR. ÖMER BAŞER

KRONİK VİRAL HEPATİT B TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Kimler olası hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir?

- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları (aynı evde yaşamaları bile)
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
- Dövme ve piercing yaptırılanlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- Alın, dil altı, ense kestirme öyküsü olanlar
- HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerden gelenler ve göçmenler
- Birden çok cinsel eşi bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar,
- Homoseksüeller,
- Hapishanelerde yaşayan ve bakım veren kişiler,
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,
- Diyaliz hastaları,
- Tüm gebe kadınlar,
- Sık kan ve kan ürünleri alanlar,
- Riskli diş tedavisi görenler
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
- Kan, plazma, sperm, organ ve doku vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya uzun süre immün süpresif tedavi görenler (1,2).

Risk gruplarında yapılması gerekenler

Öncelikle HBsAg taranmalı. Eğer pozitiflik saptanırsa yapılması gerekenler;

- Ayrıntılı anamnez ve Fizik Muayene
- Karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kanser (HSK) açısından aile öyküsü
- Karaciğer hastalığı varlığını gösterecek tetkikler
 - ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, protrombin zamanı, AFP ve tam kan sayımı
- HBV replikasyonu ve akut-kronik ayrımı için serolojik ve moleküler testler
 - Anti-HBc IgM ve IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA
- Koenfeksiyonları dışlamak için
 - Anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV
- Hepatit A bağışıklığının belirlenmesi: Anti-HAV IgG
- Üst karın ultrasonografisi (1-3).

Tanıda kullanılması gereken laboratuvar ve radyolojik araçlar

KHB enfeksiyonunun tanısı biyokimyasal, virolojik ve histolojik değerlendirmelerle beraber HCV, HDV, HIV gibi diğer hepatit nedenlerinin dışlanması ile konur.

1. Biyokimyasal belirleyiciler (kan incelemeleri)
AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albumin, globulin, kan sayımı ve protrombin zamanı.
2. Replikasyon göstergeleri
HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA (IU/ml)
HBV DNA izleminde rt PCR kantitasyon testleri özellikle önerilir.
3. Ko-enfeksiyonlar (HDV, HCV ve HIV) ve komorbid durumlar (alkolizm, steatozlu metabolik karaciğer hastalığı ve hepatosteatoz) değerlendirilmeli.
KHB olgularında anti-HAV IgG bakılmalı, negatif olanlar aşılmalı.
4. Karaciğer biyopsisi
Nekroinflamasyon ve sirozu değerlendirmede sıklıkla önerilir. Genellikle güvenli bir girişim olduğu kabul edilse de bazı ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Ayrıca karaciğer biyopsisinde örneklem hatası ve değerlendirmeler arasında farklılık olabilir. Tekrarlanması zordur ve invazivdir.
5. Non-invaziv fibroz değerlendirme yöntemleri
Karaciğer sertliğini ölçen görüntülemeler (transient elastografi, TE, MR elastografi) ve karaciğer biyopsisine alternatif testler (serumda ALT, AST, protrombin zamanı, GGT, apolipoprotein, kolesterol, α 2-makroglobulin, trombosit sayısı, trombosit hacmi, haptoglobin gibi) ve bunların çeşitli şekillerde formülasyonu ile oluşan indeksler mevcuttur.
Karaciğer sertliği ölçümü ileri derecede fibrozu değerlendirmede (metavir 3) diğer serum testlerine göre en iyi yöntem olarak bulunmuştur. Ancak bu noninvaziv testler karaciğer biyopsisinin yerini tümüyle almamış olup, tanıda tamamlayıcı testler olarak kullanılabilir.
6. Radyoloji
 - Karın USG
 - Transient elastografi
 - MR elastografi

Akut hepatit B (AHB) enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Akut HBV enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olabilir. Olguların büyük kısmı anikterik ve/veya asemptomatik seyrettiği için genellikle akut dönemde saptanamamaktadır. Klinik bulgu veren olguların da büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir (4).

Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur (4).

Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır.

Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı-elektrolit desteği yapılmalıdır.

İmmun yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleoz(t)id analogları kullanılmamalıdır.

Ciddi bulantı, kusma, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL'nin, protrombin zamanı 17 saniyenin üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir (4,5).

Ağır akut B hepatitinde (T.bilirubin >10 mg/dl + INR>1.9) nükleozid analoglarının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.

Akut hepatit B enfeksiyonu sırasında ALT izlemi hangi sıklıkta yapılmalıdır?

ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirubin düzeyleri ve protrombin zamanı hastanede yatış süresince haftada bir kez bakılmalı; daha sonra değerler normale dönüncüye kadar 2-4 haftada bir takip edilmelidir (4).

Akut fulminan hepatit B enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Akut Fulminant B hepatiti, sarılık ve koagülopatiyle birlikte karaciğer fonksiyonlarının hızla bozulması ve hepatik ensefalopatinin varlığıyla tanımlanan bir klinik tablodur.

Hasta mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve bir an önce en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevki planlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılamayanlarda mortalite yüksektir (6-8).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarının tanımı nasıldır (1)?

1. HBsAg pozitifliği > 6 ay
2. HBeAg negatif, anti-HBe pozitif
3. Serum HBV DNA < 2.000 IU/ml
4. Sürekli normal ALT/AST
5. HDV'nin negatif olması
6. Biyopside (eğer bir nedenle yapılmışsa) nekroinflamatuvar skorun<4 olması

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında izlem nasıl olmalıdır?

Türkiye'de yaşayanlarda ALT normal değeri ile geniş çaplı çalışma sonuçları elde edilene kadar, ALT düzeyi için sınır değer olarak, çalışan yöntemin referans aralıklarının kullanılması önerilir.

Kronik hepatit B'de HBV DNA düzeyi dalgalanma gösterebileceği için, HBV DNA düzeyinin tek ölçümü ile inaktif HBsAg taşıyıcısı tanısı koyulmamalıdır. Hastalar ilk yıl 3 ay arayla ALT yönünden izlenmelidir. ALT seviyesi normal devam eden olgularda ise 6-12 ayda bir ALT düzeyi ölçülmelidir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında HBV DNA düzeyi 6-12 ay ara ile ölçülmelidir (1,3,9,10).

Transaminazlarda yükselme saptanırsa HBV-DNA bakılmalıdır (1,9,10).

Yüksek riskli bireylerde (ailede siroz ya da HSK öyküsü bulunması, endemik bölgede yaşama, erkek cinsiyet ve yaşın 40'dan yukarı olması) 6 ayda bir AFP ve USG, düşük riskli bireylerde yılda bir önerilmektedir.

KHB Enfeksiyonu İçin Tedavi Endikasyonları Nelerdir (11,12)?

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde hangi hastaların hemen tedavi alması, kimlerin bekleyebileceği ve kimlerin izlenip tedavi endikasyonu doğduğunda tedaviye alınmaları gerektiği konusu büyük önem taşımaktadır.

A.Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin hemen başlanması gereken hastalar

- Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalıkları
 - Akut karaciğer yetmezliği
 - Dekompanse siroz
 - Kronik hepatitin alevlenmesi
- Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HSK riski olan vakalar
 - Kompanse siroz ve yüksek HBV DNA
- İmmünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg (+) hastalar
- Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar
- İlerleyici karaciğer Hastalığı riski taşıyan hastalar

B. Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu olabilecek hastalar

- İmmün aktif fazda olup ileri fibroz ya da sirozu olmayan vakalar

C.Tedavinin hemen uygulanması gerekmeyen ve izlenmesi gereken hastalar

İmmüntoleran hastalar

- HBeAg pozitif, 30 yaşın altında, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, belirgin karaciğer hastalığı olmayan, ailede HSK ya da siroz öyküsü olmayan hastalar 3-6 ay arayla izlenmelidir.
- HBeAg pozitif, 30 yaşın üzerinde, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, ailede HSK ya da siroz öyküsü olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

İnaktif HBV enfeksiyonu olan hastalar (taşıyıcılar)

-Serum HBV DNA düzeyi düşük ya da negatif ve serum ALT'si normal hastalar 6-12 ay arayla izlenmelidir.

“Occult” HBV enfeksiyonu

-HBsAg negatif, HBV DNA pozitif hastalar takip ve tedavi yönünden HBsAg pozitif hastalar gibi değerlendirilir.

Tedavi endikasyonları HBeAg pozitif ve negatif kronik hepatit B enfeksiyonunda aynıdır ve 3 kriter dayanmaktadır:

Serum HBV DNA düzeyi

Serum ALT düzeyi

Karaciğer hasarının şiddeti

Siroz Olmayan Hastalarda Kimlere Tedavi Verilmelidir?

HBV DNA'sı düzeyi 2000 IU/ml veya üstünde olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalardan
 - a. 35 yaş veya üzerinde olanlar
 - b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar (trombosit düşüklüğü, AST>ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, INR yüksekliği protrombin zamanında uzama gibi)

Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI;Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir.

Karaciğer biyopsisi yapılamayan durumlarda noninvazif fibroz göstergeleri – transiyent elastografi ve serum göstergeleri kullanılabilir (13-15).

Siroz Olan Hastalarda Tedavi

Kompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBe Ag pozitif/negatif hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmelidir. Bu hastalarda siroz tanısı klinik ve laboratuvar/karaciğer biyopsisi veya noninvazif fibroz ölçüm yöntemleri ile konabilir.

Dekompanse siroz ve saptanabilir HBV DNA'sı olan, HBe Ag pozitif/negatif hastalar ya da karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar ALT düzeyleri normal olsa bile acilen tedavi edilmelidir. Bu hastalar için biyopsi gerekmez.

Tedavi Sonrasında Beklenen Nihai Yanıtlar (Sonlanım noktaları)

HBV tedavisindeki ana amaç hastalığın siroza, dekompanse siroza ve son evre karaciğer hastalığına ilerlemesini, HSK gelişimini ve karaciğer hastalığından ölümü engellemektir. Bu amaca ulaşılabilmesi için HBV replikasyonunun sürekli baskılanması ve histolojik düzelmenin sağlanması gereklidir. Yanı sıra, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, iş gücü kaybından doğan ekonomik zararların önlenmesi amaçlanır. Bu amaçlara ulaşılması için de uygun hastaya, uygun zamanda, uygun tedavinin verilmesinin gerekli olduğu aşikardır.

Tedavi başarısının kriterleri;

- Kalıcı virolojik yanıt
- Biyokimyasal iyileşme
- Histolojik düzelme
- Komplikasyonların önlenmesidir.

- **İdeal Sonlanım**
HBeAg pozitif/negatif hastalarda HBsAg kaybı/Anti-HBs serokonversiyonu
- **Ulaşılabilir Sonlanım**
HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt
HBeAg pozitif hastalarda kalıcı Anti-HBe serokonversiyonu
- **Kabul Edilebilir Sonlanım**
Sürekli virolojik iyileşme (Hassas PCR ile saptanamayan HBV DNA düzeyleri)

KHB enfeksiyonunda kimler, hangi tedavi ajanları ile tedavi edilmelidir?

Siroz olmayan hastalar

HBsAg Pozitifliği ve ≥ 2000 IU/ml HBV DNA saptananlardan karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 6 veya Fibroz ≥ 2 olan hastalar interferon veya oral antiviral ilaçlar ile tedaviye alınmalıdır.

Siroz olan hastalar

Kompanse Siroz

HBsAg ve HBV DNA pozitifliği saptanan kompanse evredeki karaciğer sirozları güçlü etkili ve direnç bariyeri yüksek oral antiviral ilaçlardan biri (Entekavir veya Tenofovir) tedavi edilmelidir. Kompanse siroz tanısı için, non-invazif (Elastografi ve biyokimyasal göstergelere dayalı testler) testler kullanılabilir.

Dekompanse siroz

Dekompanse sirozda (Asit, Varis kanaması, Hepatik ensefalopati, sarılık: Bilirubin \geq 3 mg) tedavi için saptanabilir HBV DNA varlığı dışında koşul aranmaz.

Mevcut ilaçlar:

Pegile interferon

Oral antiviraller (Lamivudin, Telbuvudin, Adefovir, Tenofovir, Entekavir)

Tedavi seçimi

Naiv hastalarda peg interferon (PEG IFN) ve nukleoz(t)id analogu arasındaki seçim hastanın özellikleri ve kişisel tercihi de dikkate alınarak yapılmalıdır.

NA olarak öncelikle Entekavir veya Tenofovir tercih edilmelidir. Halen diğer NA ile tedavi almakta olan hastalardan HBV DNA negatifliği devam edenlerde kullanılan ilaçla ilgili bir yan etki veya komplikasyon oluşmadıkça tedaviye aynı şekilde devam edilebilir.

Tedavi dozları

Tedavi dozları her bir ilaç için ürün bilgisinde belirtildiği şekilde olmalıdır.

Tedavi süresi

PEG IFN için tedavi süresi en fazla bir yıldır. Tedavinin 12. haftasında HBV DNA \geq 2 log düşüş ve HBsAg titresinde azalma olmayan hastalarda INF tedavisinin kesilmesi ve NA'larına geçilmesi önerilir.

NA için tedavi süresi : Sirozlu (Kompanse veya Dekompanse) oral antiviral tedaviye koşulsuz olarak devam edilmelidir.

Sirozu olmayan HBeAg (+) Kronik hepatitli hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra tedaviye en az bir yıl daha devam edilmelidir.

Siroz olmayan HBeAg (-) Kronik B Hepatitinde tedavi HBsAg negatifliği sağlanmadan kesilmemelidir.

Kronik hepatit B'de tedaviye yanıt kriterleri nelerdir?

Kronik hepatit B'de tedavi yanıtı için kullanılan çeşitli göstergeler; biyokimyasal yanıt, serolojik yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt (Tablo 1) (1,18).

Tablo 1. Tedavi Yanıtı Tanımlamaları.

Yanıt	Tanım
Primer yanıtızsızlık	Tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat real-time PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin < 2.000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48. haftada HBV DNA'nın real-time PZR ile saptanmayacak düzeye inmesidir.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolmasıdır.
Tedavi Sonu Yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı Yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıttır.

KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları, tedaviye cevabı belirleyen faktörler ve tedavi süresi ne olmalıdır?

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin ülkemizde mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır (Tablo 2) (18,19). Bu ilaçların etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Birebir karşılaştırılmalı çalışmalar olmasa da HBeAg (+) naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV DNA da negatifleşme) pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırası ile %25, %40-44, %21, %67, %60 ve %76 oranlarında bildirilmiştir. HBeAg serokonversiyonu ise pegile interferon ile %27 vakada sağlanabilirken bu oran oral antiviral kullananlarda %16-20 oranlarında kalmaktadır. Bir yıllık tedavi sonrası HBsAg kaybı pegile interferon ile %3 oranında olurken bu oran lamivudin kullananlarda %1, adefovir ve telbivudin kullananlarda %0, entekavir kullananlarda %2 olurken tenofovir tedavisi alanlarda %3,2 oranında bildirilmiştir (20).

Tablo 3. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon alfa-2a	135-180µg /haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg – haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0.5-1 mg/gün	*
Tenofovir	300 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

*HBeAg pozitif olgularda, Anti-HBe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir. Oral antivirallerle tedavide Anti HBs pozitif olduktan 1 yıl sonrasına kadar tedaviye devam edilebilir.

HBeAg (-) naif hastalarda ise 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap pegile interferon alfa ile % 63 oranında iken, oral antiviral tedavi ile virolojik cevap % 51-93 oranları arasında görülmektedir. Gerek oral antiviraller gerekse pegile interferonlar histolojik düzelme (HİA indeksinde ≥ 2 puan azalma ve veya fibrozisde ilerleme olmaması) sağlayabilmektedir. 1 yıllık tedavi ile histolojide düzelme oranları HBeAg (+) hastalarda % 38-74 arasında olurken, HBeAg (-) hastalarda histolojik iyileşme % 48-72 vakada sağlanabilmektedir. Pegile interferonlar ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonrada HBeAg serokonversiyonu (2. yılda % 28-32, 3. yılda % 35) ve HBsAg kaybı görülebilmektedir Oral antivirallerin tedavi süresi uzadıkça virolojik cevap, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg kaybı daha fazla gözükmektedir.

Hastanın tedaviye başlarken sahip olduğu HBV DNA düzeyi, serum ALT seviyesi HBeAg statüsü ve virusun genotipi tedavi başarısında ve seçilecek ilacın ne olması gerektiğinde son derece önemlidir. Yapılan araştırmalar, HBeAg (+), bazal HBV DNA' sı düşük düzeyde (<7 log IU/ml), genotip A ve B ile enfekte olanlar, histolojik aktivite indeksi yüksek olanlar (metavire göre en az A2) ve başlangıç serum ALT düzeyleri normalin üst sınırının 3 katından yüksek olanların interferon tedavisine daha iyi cevap verdiğini göstermiştir. Çok merkezli ve çok uluslu çalışmalarda pegile interferon tedavisi başarı oranının genotip A da en yüksek genotip D de ise en düşük olduğu bildirilmiştir (HBeAg serokonversiyonu sırasıyla % 46, %24 ve HBsAg kaybı sırasıyla %13, %2). (21,22). İnterferon tedavisi özellikle iyi cevap verebilecek hasta gruplarında tercih edilmelidir.

Oral antiviral tedavi alacaklarda da bazal HBV DNA düzeyinin düşük, serum ALT seviyesinin yüksek ve histolojide nekroinflamatuvar aktivitenin yüksek olması tedaviye cevabı belirleyen faktörlerdir. Başlangıç HBV DNA düzeyi düşük olan ve özellikle ilk 24 haftada iyi bir virolojik supresyon sağlanan hastalarda tedavinin ilerleyen yıllarında ilaç direncinin daha az oranda olduğu bildirilmiştir. Yuen ve ark. lamivudin tedavisinin 4. haftasında HBV DNA düzeyleri <4 log kopya/ml olan vakalarda 5. yıl sonunda tedaviye cevap oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir (5. Yılda % 100 cevaba karşılık % 16,2 cevap) (23). Yine benzer bir çalışmada lamivudin tedavisi alan ve 24. haftada HBV DNA düzeyi 3 log kopya/ml' nin altına inen hastaların tedavinin 3. yılında ilaca direnç oranı 24. haftada 3 logun altına düşmeyenlere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla %13, %63). Benzer sonuçlar adefovir ve telbivudin için de bildirilmiştir.

Pegile interferonların kullanımı

Genotip D'de pegile interferon yanıtının diğer genotiplere göre daha düşük olduğu akılda tutularak seçilmiş vakalarda pegile interferonlar tedavide kullanılabilir. HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV DNA $<2 \times 10^6$ IU/ml) ve ALT'si yüksek olan (ALT $>2 \times \text{NÜS}$) hastalarda peginterferonların etkisi daha yüksektir. ALT normal olan veya HBV DNA $> 10^9$ IU/ml olan hastalara peginterferonlar verilmemelidir (22).

Oral antivirallerin kullanımı

Viral yükü yüksek olan hastalarda (HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/ml) potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir.

Viral yükü düşük (HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/ml) olan hastalarda herhangi bir oral antiviralle tedaviye başlanabilir. Tenofovir ve entekavirin direnç ve antiviral etkinlik yönünden daha avantajlı oldukları göz önünde bulundurulmalıdır. Lamivudin veya telbivudin ile tedaviye başlanan hastalarda tedavinin 24'üncü haftasında HBV DNA >50 IU/

ml olanlarda tenofovir veya entekavire geçilebilir. Entekavire geçilmeden önce antiviral direnç analizi yapılması uygundur.

Kompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?

Tedavide tenofovir veya entekavir ilk seçenek ilaçlardır (18).

Lamivudin ve telbivudin yüksek direnç potansiyelinden dolayı ilk tercih olmamalıdır (1).

Pegile interferon lökosit ve trombosit değerleri normal olan hastalarda yakın izleme verilebilir. Hepatitik alevlenme ve buna bağlı dekompanseasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.

Dekompanse sirozda tedavi ne olmalıdır?

Transplantasyon için ilgili merkezle işbirliği içinde çalışılmalıdır. Tenofovir veya entekavir seçilecek tedavilerdir (16,18). Pegile interferonlar kontrendikedir (24-26).

Tedavi takibinde ve tedaviden sonra HBV DNA, ALT düzeyleri hangi sıklıkta izlenmelidir?

Pegile interferon alfa alan hastalar (1,16):

İlk hafta sonunda, birinci ayda, üçüncü ayda ve daha sonra üçer ay arayla ALT ve diğer karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır.

Tedavi süresince her 3-6 ayda bir, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten sonra her 6 ayda bir HBV DNA bakılmalıdır.

Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalar (1,16):

Tedavi süresince ALT takibi üçer ay ara ile yapılmalıdır.

HBV DNA düzeyleri her 3-6 ayda bir bakılmalıdır.

Tedavi kesildikten sonra ilk üç ay boyunca ayda bir ALT ve 3. ayda HBV DNA ölçümü yapılabilir. 3. aydan sonra 3-6 ay ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılabilir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direncin izlemi nasıl olmalıdır?

Direnç ile ilgili tanımlar Tablo 4'de verilmiştir (1,19,27,28). Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur (19).

Tablo 4. Direnç tanımları.

Tanım	Özellik
Virolojik kırılma (breakthrough)	Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log (10 kat) IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi.
Genotipik direnç	Nükleoz(t)id analoglarına karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması
Fenotipik direnç	Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan nükleoz(t)id analoguna karşı duyarlılığın azaldığının in-vitro gösterilmesi

Antiviral ilaç başlanan hastalara 3-6 ay ara ile HBV-DNA ölçümü yapılır.

Aşağıdaki durumlarda direnç geliştiğinden şüphelenilir (1,27,28):

1. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken HBV-DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış
2. Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken ALT değerinde yükselme
3. Klinik kötüleşme: Ciddi alevlenme sonucu, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi
4. HBV DNA polimerazdaki mutasyonların gösterilmesi

Antiviral direnç gelişmesine mani olmak için neler yapılmalıdır?

1. Gereksiz tedavilerden kaçınmalı
 - a. İmmun tolerans özelliği gösteren hastalara tedavi verme
 - b. İnaktif taşıyıcı özelliği gösteren hastalara tedavi verme
 - c. HBeAg(+), ALT>5xNÜS hastalara spontan HBeAg serokonversiyonu ihtimali nedeniyle tedavi verme, en az 3-6 ay izle (Hiperbilirubinemi varsa dekompanseasyon ihtimaline karşı hemen tedavi başlanabilir).
2. Ardışık antiviral uygulamasından kaçınmalı
3. Hastaların tedavi uyumu artırılmalı
4. Benzer direnç mekanizmasına sahip ilaçlar bir arada verilmemeli
5. Mümkün olan en etkili antiviral veya antiviral kombinasyonu ile tedaviye başlamalı
6. Direnç için genetik bariyeri yüksek olan tedavi verilmeli (29,30)

Kronik Hepatit B enfeksiyonunda "Antiviral ilaç kullanımı sırasında direnç gelişmesi" halinde izlenecek yol ne olmalıdır?

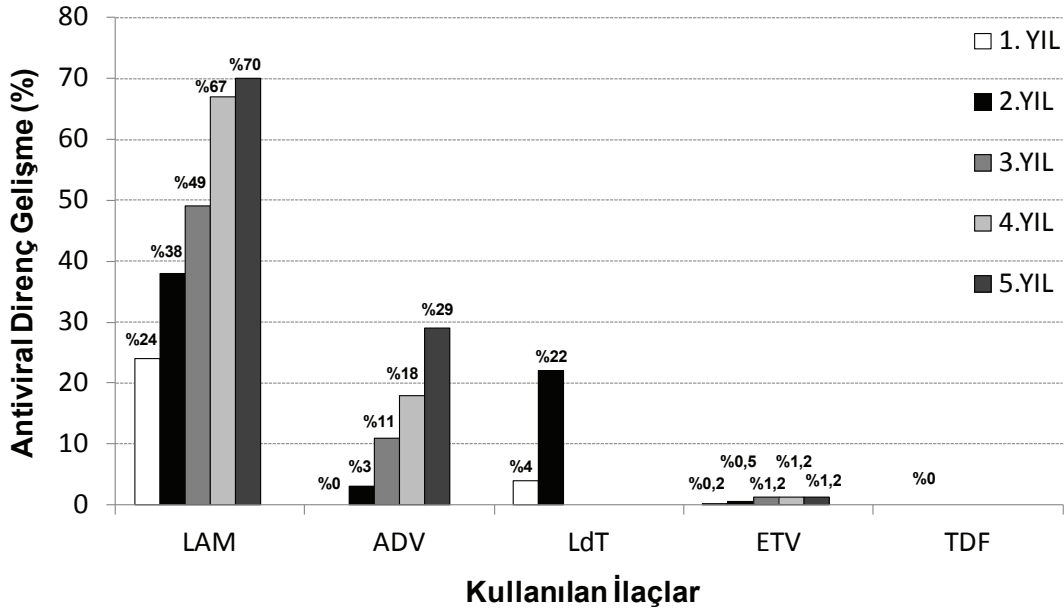
Öncelikle ilaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır (1,18,28).

Yeni bir ajan başlanmadan önce her hastaya uyumsuzluk ile dirençli virüslerin ayırt edilmesi için antiviral direnç düşünülen olgularda direnç mutasyonları araştırılmalıdır (1,28).

Tedavi değişikliği gecikmeden yapılmalıdır (31).

Oral antiviral başlanan hastalarda tedavi süresi uzadıkça direnç olasılığı artmaktadır. Antiviral direnç; lamivudin kullananlarda 5. yılda % 70, adefovir alanlarda % 29 oranında görülürken 2 yıllık telbivudin kullanımı sonrası %22 vakada ilaca direnç gelişmektedir. Dört yıllık entekavir tedavisi sonrası direnç oranı %1,2 iken günümüzde tenofovir karşı direnç bildirilmemiştir (Şekil 1). (18,20).

Şekil 1. Oral antiviral ilaçlara karşı gelişen direnç oranları.



Oral antiviral tedavi alan hastalarda çapraz direnç önemli bir sorundur. Lamivudin ile entekavir ve telbivudin arasında çapraz direnç vardır. A181T/V mutasyonu bir adefovir direnç mutasyonu olmasına rağmen bu mutasyonun lamivudine cevabı da azalttığı invitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Yine bir adefovir direnç mutasyonu olan N236T'nin tenofovir alan hastalarda viral baskılanmada yetersizliğe neden olduğu bildirilmiştir (32).

Bu nedenlerden dolayı antiviral direnç saptanan olgularda tedavinin devamında çapraz direnç tablosuna mutlaka bakılmalı (Tablo 4) ve çapraz direnç göstermeyen farklı bir nükleoz(t)id analoguna geçilmesi veya mevcut tedaviye eklenmesi önerilmektedir (Tablo 5) (1,16,18,19,33,34).

Tablo 5. Oral antiviral ilaçlarda çapraz direnç.

	M204I	L180M + M204V	A181T/V	N236T	L180M + M204 V/I ± I169T ± V173L ± M250V	L180M + M204 V/I ± T184G ± S202I/G
LAM	R	R	I	S	R	R
LdT	R	R	S	S	R	R
ETV	I/R	I	S	S	R	R
ADV	S	S	R	R	S	S
TDF	S	S	S	I	S	S

Tablo 6. Antiviral dirençte tedavi yaklaşımı*

Direnç	Yaklaşım
Lamivudin	Tenofovire geçilir
Adefovir (lamivudin naiv)	Entekavire geçilir Lamivudin eklenir Tenofovir veya Tenofovir+lamivudine geçilir
Adefovir (lamivudine dirençli)	Tenofovir veya tenofovir+entekavire geçilir*
Entekavir	Tenofovire geçilir

*Genel bilgilerden direnç konusuna bakınız

Tedaviye yanıtız (direnç olmaksızın) KHB enfeksiyonlu hastalarda strateji ne olmalıdır?

Uygulanan tedaviye yanıt vermeyen olgularda kullanılan ilaca direnç saptanmamışsa öncelikle tedavi uyumu araştırılmalıdır, uyum sorunu yoksa direnç araştırılmalı ve gerekirse başka bir ilaca geçilmelidir (1,19).

1. **PEG-IFN'a yanıtızlık:** Tedavinin 3. ayında HBV DNA da 2 log düşüş ve HBsAg de 1 log düşüş yoksa tedavi kesilmeli. HBsAg titesi bakılmıyorsa HBV DNA titresine göre tedavi kesilmesine karar verilir. PEG-IFN kesildiği takdirde tedaviye Entekavir veya Tenofovir ile devam edilir.
2. Oral antivirallerde 3. ayda HBV DNA da 1 log dan az düşüş varsa (direnç yok, antiviral etkinlik yok), pimer yanıtız olarak kabul edilir ve:
 - a. Kullanılan ilaç Telbivudin veya Lamivudin ise Tenofovir veya Entekavir e geçilir
 - b. Kullanılan ajan Entekavir ise Tenofovir e geçilir
 - c. Kullanılan ajan Tenofovir ise Entekavir e geçilir
 - d. Güçlü antivirallerle 24 haftadan sonraki zaman diliminde HBV DNA düşüşü ardarda en az 2 kez aynı seviyede devam ediyor ise direnç bakılır ve direnç tespit edilmez ise sonrasında kombinasyon tedavisi veya diğer güçlü antivirale değiştirilmesi önerilebilir.

Direnç gelişmeksizin konvansiyonel interferon, pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovirin herhangi bir nedenle kesilmesi söz konusu olan olgularda tedavi ne olmalıdır?

Hasta yeniden değerlendirilir; aynı ilaçla ya da bu endikasyonda ilk seçenek olan farklı bir ilaçla tekrar tedavi başlanabilir (35).

Hasta tedavi başlangıcında sirotik ise (İshak fibroz skoru 5-6) hemen potent antivirallerle tedaviye tekar başlanır.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda kombine tedavinin yeri nedir?

Kombine tedaviler umut vadetmekle beraber kullanımı için güçlü kanıtlar bulunmamaktadır.

Naiv hastalarda PEG IFN + lamivudin tedavisinin kronik hepatit B de pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilmemiştir. Düşük etkili antivirallerin kombinasyonlarının direnç gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (36).

Naif HBeAg pozitif KHB olgularında Entekavir tedavisine eklenen PEG-IFN tedavisinin sadece e serokonversiyonunu arttırdığı gözlenmiştir (37).

Diğer bir çalışmada da 48 hafta uygulanan tenofovire eklenen peginterferon tedavisinin tenofovir veya peginterferon monoterapisine göre yüksek oranda HBsAg kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada genotip A grubunda HBsAg kaybı %37.5 iken, ülkemizde baskın genotip olan genotip D'de bu oran %6.7 olarak bulunmuştur (38). Kombinasyon tedavilerinin kullanımı, hastaların önceden kullandığı ilaçlar, direnç profili, hasta özellikleri ve maliyet göz önüne alınarak hasta temelinde değerlendirilmelidir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi maliyet-etkin midir?

Kronik hepatit B, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatosellüler karsinom gibi yüksek morbidite ve mortaliteli komplikasyonlar ile sonlanabileceğinden, KHB tedavisi maliyet-etkindir (39-41) .

Hemodiyaliz tedavisi gören kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Tolerans güçlüğü sebebi ile interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir.

İlk seçenek entekavir olabilir.

Lamivudine dirençli olgularda optimal tedavi ile ilgili yeterince veri yoktur. Adefovir nefrotoksik olduğundan rezidual renal fonksiyonu olan hastalarda kaçınılmalıdır.

Lamivudin ile direnç sorunu göz önüne alındığında direnç gelişme olasılığı daha düşük olduğu için renal transplantasyon adaylarında ilk seçenek entekavir olabilir.

Renal yetersizliği olanlarda tenofovir dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm antiviral ajanlar için doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (18, 42-47).

Tablo 7. KBY'i olan KHB hastalarında oral antivirallerin kreatinin klirensine göre doz ayarları.

Kreatinin klirens, mL/dk	Önerilen oral doz
Lamivudin	
≥50	100 mg/ gün
30-49	İlk doz 100 mg, sonra 50 mg/gün
15-29	İlk doz 100 mg, sonra 25 mg/gün
5-14	İlk doz 35 mg, sonra 15 mg/gün
<5 veya hemodiyaliz	İlk doz 35 mg, sonra 10 mg/gün
Adefovir	
≥50	10 mg/gün
20-49	10 mg gūnaşırı
10-19	10 mg üç gūnde bir
Hemodiyaliz hastaları	10 mg haftada bir kez, diyaliz sonrasında
Entekavir	
NA naif	
≥50	0.5 mg/gün
30-49	0.25 mg/gün veya 48 saatte bir 0.5 mg
10-29	0.15 mg/gün veya her 72 saatte bir 0.5 mg
<10 veya hemodializ göre hasta veya CAPD	0.05 mg/gün veya her 7 gūnde bir 0.5 mg
Lamivudine dirençli	
≥50	1 mg/gün
30-49	0.5 mg/gün veya her 48 saatte 1 mg
10-29	0.3 mg/gün veya her 72 saatte bir 1 mg
<10 or veya hemodializ göre hasta veya CAPD	0.1 mg/gün veya her 7 gūnde bir 1 mg
Telbivudin	
≥50	600 mg/gün
30-49	Her 48 saatte bir 600 mg
<30 (diyaliz gerektirmeyen)	Her 72 saatte bir 600 mg
Son evre böbrek hastalığı	Her 96 saatte bir 600 mg
Tenofovir	
≥50	300 mg/gün
30-49	Her 48 saatte bir 300 mg
10-29	Her 72-96 saatte bir 300 mg
<10 Dialize giren hastada	Haftada bir 300 mg
<10 Dialize girmeyen hastada	Öneri yok

Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Renal transplantasyonlu hastaların HBsAg'si pozitif ise tedavi başlanmalıdır. Lamivudin, telbivudin, tercihan entekavir veya tenofovir ilk tercih olabilir. Tenofovirin potansiyel nefrotoksitesisi göz önünde tutulmalıdır.

Hangi antiviral ajan tercih edilirse edilsin, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

Sadece antiHBc + olan hastalar altı ayda bir ALT ve HBV-DNA düzeyi ile takip edilir. HBV DNA pozitifliği durumunda yukarıdaki seçenekler önerilebilir.

Renal transplantasyon uygulaması uzun süre olmuş ve o zamana kadar herhangi bir antiviral tedavi yapılmamış hastalarda tedavi kararı, immünyüpresyon sebebi ile ALT düzeyi yanıltıcı olabileceğinden HBV DNA ve karaciğer histolojisi göz önünde tutularak verilmelidir.

Lamivudin başlanmış ve tedavi altında iken direnç gelişmiş hastalarda tenofovire geçilebilir.

Pegile interferon alfa böbrek transplantasyonu hastalarında kullanılmamalıdır (48).

Karaciğer transplantasyonu adayı KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir?

Dekompanse siroz hastalarındaki yaklaşım benimsenir. Genetik bariyeri yüksek tenofovir veya entekavir öncelikle tercih edilmelidir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır?

Nükleoz(t)id analogu ile kombine olarak uygulanan HBIG'nin transplantasyon sonrası HBV reenfeksiyonunu önlemede etkili, güvenilir ve maliyet etkin olduğu saptanmıştır. Genetik bariyeri yüksek tenofovir veya entekavir öncelikle tercih edilmelidir.

Tedavi şekli merkezler arası farklılık gösterebilir. HBIG ile anti-HBs düzeyinin 100 IU/ml olması hedeflenir, ancak HBIG + antiviral kombinasyonlarında mutlaka bu düzeye ulaşılmasının gerekip gerekmediği bilinmemektedir (47-55).

Karaciğer transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir?

Tedavi seçiminde hastanın daha önce almış olduğu profilaktik tedavi ve HBV mutantlarının varlığı belirleyicidir. Daha önceden tedavi almamış olan hastalarda tenofovir veya entekavir öncelikle tercih edilmelidir.

Buna karşılık interferon sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri sebebi ile kullanılmamalıdır (47-55).

Alıcının HBsAg negatif, vericinin anti-HBc pozitif olduğu durumlarda herhangi bir oral antiviral ajan ile profilaksi uygulanmalıdır.

Transplantasyon dışı immünyüpresif tedavi alan veya alacak olan KHB'li hastalarda tedavi nasıl olmalıdır?

İmmünyüpresif tedavi alacak kişilerde mutlaka HBsAg, anti HBc IgG ve anti HBs taraması; HBsAg ve/veya antiHBc IgG pozitifliği durumunda ise HBV DNA kontrolü yapılmalıdır.

Preemptif tedavide entekavir veya tenofovir seçilmelidir. HBsAg pozitif hastalarda en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. İmmünyüpresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir.

HBsAg negatif ve anti-HBc pozitifliği olan olgularda HBV DNA pozitifliğinde KİT ve Rituxumab tedavisi alacak has-

talarda pre-emptif tedavi önerilmelidir. HBV DNA negatif olgularda 3 ayda bir HBV DNA kontrolü ile izlenmelidir. Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel hepatit B tedavi ilkelerine uyulmalıdır (13,56-58).

Hepatit B ve C (+ D) birlikteliğinde tedavi nasıl olmalıdır?

Bu hastalarda replikatif fazda olan virüse yönelik tedavi uygulanmalıdır (1,11).

HIV enfeksiyonu ile koenfekte hastalarda ne yapılmalıdır?

Antiretroviral tedavi öncesi HBV göstergelerine mutlaka bakılmalı, HBsAg pozitiflerde ise HBV-DNA kantitasyonu yapılmalıdır. Emtristabin, lamivudin, entekavir ve tenofovir hem HIV hem de HBV karşı etkili olduğu için, rejimlerde bulunan ilaçlardan olmalıdır. Bu nedenle ART, nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olarak Tenofovir+Emtristabin kombinasyonu bulunan rejimlerden biri tercih edilmelidir. Eğer Tenofovir kullanılamıyacaksa, ART rejimine entekavir eklenebilir. PEG-IFN monoterapisi, lamivudin veya emtristabin veya telbivudinle kombinasyonu, diğer tedavi seğenekleridir. Tedavinin kesilmesinin, HBV reaktivasyonlarına neden olabileceği unutulmamalıdır (11,18). Tedavi baskılayıcı olup, ömür boyudur.

CD4 > 500/mm³ olan hastalarda PEG-IFN veya telbivudin kullanılabilir. Bu ajanların HIV'a karşı etkinlikleri bulunmamaktadır. Lamivudin, entekavir ve tenofovir HIV ve HBV'ne karşı etkin olduklarından HIV direnci riski nedeniyle ko-infekte olgularda tek ajan olarak kullanımları kontrendikedir.

Hamilelik ve Kronik Hepatit B

1. Eğer annede viremi yüksek ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksiye rağmen perinatal geçiş olabilir. Kronik hepatit B'li gebede gebeliğin 3. trimestiri sırasında antiviral tedavi verilmesi annede viral y¼k¼ d¼ř¼rerek, ilave olarak doğumda bebeğe HBIG ve HBV aşılarının da uygulanması ile HBV'nin perinatal geçişini azaltabilir. Kronik hepatit B'li gebe kadınlarda her trimestir başında viral y¼k, ALT, AST d¼zeyleri izlenmelidir. Hamilede HBV DNA >106 kopya/mL ise gebeliğin 28-32. haftasında antiviral tedavi başlanılması önerilir. HBV DNA <106 kopya/mL olan gebelerde eğer ilk çocukta bulaşma olmuş ise antiviral tedavi önerilmelidir. Lamivudin, entekavir FDA listesinde gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin gebelik g¼venlik kategorisi B olan ilaçlardır. Gebelikte g¼venlik çalışmalarının yapılmış olması nedeni lamivudin, telbivudin ve tenofovir daha g¼çl¼ olarak önerilir.
2. Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda tedaviye g¼venlik kategorisi B olan ilaçlarla devam edilmesi önerilir (11,18,59-62).
3. Gebelik esnasında tedavi endikasyonu doğan hastalar gebe olmayanlar gibi tedavi edilir.
4. Perinatal bulaşı azaltmak amacıyla sezeryan önerilmez.
5. Antivirallerin anne s¼t ile besleme sırasında g¼venilirliđi belirsizdir. Anne s¼t¼ ile beslenme HBsAg pozitif annede kontrendike olarak d¼ř¼n¼lmez. Tenofovirin anne s¼t¼ndeki konsantrasyonları çok d¼ř¼kt¼r (63,64).

Hepatit B Vir¼s enfeksiyonundan korunmada neler yapılmalıdır?

- T¼m yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede t¼m toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır (65-67).
- Adolesanlara ve genç erişkin d¼nemdeki kişilere HBV y¼n¼nden tetkik ve aşılama yapılmalıdır (2).
- HBV taşıyıcıları ile temas riski olanlar aşılanmalıdır (5).
- HBV enfekte bireyle temas sonrasında en kısa zamanda aşı ve gerekirse (temas eden hiç aşılanmamışsa) HBIG uygulanmalıdır (2,5).
- HBV risk fakt¼r¼ olmayıp da d¼ř¼k endemisite b¼lgesindeki izole Anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılanmalıdır (2).
- Toplum, HBV enfeksiyonunun ¼nemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir (2).
- HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılanmalıdır.
- Hamileler HBV enfeksiyonu açısından rutin taranmalıdır (2).

Hepatit B aşısı nasıl uygulanmalıdır?

Aşı 0, 1 ve 6 aylarda veya 0, 1, 2 ve 12 aylarda yetişkinlerde deltoid, bebeklerde uyluktan kas içine uygulanır. Herhangi bir aşı ile başlanan aşı programına diğer bir aşı ile devam edilebilir. HBV için bulaş riski olanlarda uygun aşılama ile etkin antikor d¼zeyi oluşup, oluşmadığı kontrol edilmelidir. Aşı sonrası koruyucu antikor d¼zeyi saptananlarda (>10 IU/ml) ilave hatırlatma dozlarına gerek yoktur.

Kaynaklar

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-539.
2. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-16): 1-33.
3. Lindh M, Uhnöo I, Blackberg J, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 (6-7): 436-450.
4. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005: 1426-1441.
5. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 (2): 351-366.
6. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997;26: 62-68.
7. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222:109-119.
8. Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;96:1583-88.
9. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 Suppl 1 : S7-12.
10. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. *Virology Journal* 2005; 2 : 82.
11. Lok A. DDW PG Course 2013; Anna Lok, Esteban R. Overview of the management of hepatitis B, Uptodate November 2014.
12. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150:104.
13. Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455-465.
14. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759-764.
15. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650-659.
16. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International* 2008; 2 : 263-283.
17. Colle I, Adler M, Brenard R, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus: Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) 2007 guidelines. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70 (4): 389-420.
18. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009;50: 227-42.
19. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1345-61.
20. Lok AS and McMahon B. Chronic Hepatitis B Update 2009. 2009;50:661-662.
21. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54:1009.
22. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365:123.
23. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34):785-91.
24. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1521-1531.
25. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38 (6): 1419-1427.
26. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31 (1): 207-210.
27. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9 (5): 679-693.
28. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46 (1): 254-265.
29. Fung SK, Fontana RJ. Management of drug-resistant chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2006;10:275-302.
30. Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther* 2004;9:1013-1026.
31. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005; 42 (6): 1414-1419.
32. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:391-8.
33. Goulis I, Dalekos GN. Entecavir monotherapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6 (6): 855-859.
34. Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis* 2007;11:869-892.

35. Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM, Benhamou Y. Chronic hepatitis B: preventing, detecting, and managing viral resistance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (3): 268-274.
36. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2682-2695.
37. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding peginterferon to entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A multicentre randomized trial (ARES study). *Hepatology*. 2014 Oct 28. doi: 10.1002/hep.27586.
38. Marcellin P, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate plus Peginterferon Alfa-2a Combination Therapy for Chronic Hepatitis B. (Baskıda)
39. Metcalf M, Brown N, Peterson S, et al. Health care costs associated with chronic hepatitis B. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56 (3): 232-236.
40. Sun X, Qin WX, Li YP, Jiang XH. Comparative cost-effectiveness of antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B: a systematic review of economic evidence. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (9): 1369-1377.
41. Yang BM, Paik SW, Hahn OS, et al. Economic evaluation of the societal costs of hepatitis B in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 (3): 301-308.
42. Lapinski TW, Flisiak R, Jaroszewicz J, Michalewicz M, Kowalczyk O. Efficiency and safety of lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (3): 400-402.
43. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005; 80 (8): 1086-1092.
44. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74 (4): 427-437.
45. Fehr T, Ambuhl PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1049-1053.
46. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004; 77 (6): 859-864.
47. Tan J, Lok AS. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. *Liver Transpl* 2007; 13 (3): 323-326.
48. Marcellin P, Samuel D, Areias J, et al. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of hepatitis B virus infection after liver transplantation for hepatitis B-related end-stage liver disease. *Hepatology* 1994; 19 (1): 6-12.
49. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007; 13 (3): 349-360.
50. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, et al. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther* 2004; 9 (6): 921-927.
51. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132 (3): 931-937.
52. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11 (4): 402-409.
53. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007; 13 (3): 374-381.
54. Gish RG, Keeffe EB, Lim J, Brooks LJ, Esquivel CO. Survival after liver transplantation for chronic hepatitis B using reduced immunosuppression. *J Hepatol* 1995; 22 (3): 257-262.
55. Bock CT, Tillmann HL, Torresi J, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutants with enhanced replication by lamivudine treatment after liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122 (2): 264-273.
56. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43 (2): 233-240.
57. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54 (11): 1597-1603.
58. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (7): 1003-1016.
59. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-297.
60. Rapti IN, Hadziyannis S. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:323-37.
61. Lee, NM, Brady C W. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(8): 897- 906.
62. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2 (8359): 1099-1102.
63. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1- infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315-1317.
64. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57 j 167-185.
65. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10 (8): 751-774.
66. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (1): 1-7.
67. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336 (26): 1855-1859.

**KRONİK
VİRAL HEPATİT D
TANI VE TEDAVİ
REHBERİ**

HDV (Delta) Enfeksiyonunda tanı

Hepatit D virus (HDV) enfeksiyonu koinfeksiyon veya süperenfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir. HDV Hepatit B virüsü (HBV) ile birlikte koinfeksiyona veya HBsAg taşıyıcı veya kronik hepatitlilerde sonradan eklenerek süperenfeksiyona neden olabilir. Koinfeksiyon ve süperenfeksiyonun klinik formları birbirinden farklılık göstermez, fakat uzak dönem etkileri açısından farklıdırlar. Klinik olarak akut HDV enfeksiyonu diğer hepatit viruslarının yaptığına benzer tabloyla seyreder. Halsizlik, bitkinlik ve sarılık başlıca şikayetlerdir. Koinfeksiyonda sıklıkla transaminazlarda 2-5 hafta arayla iki kez artış olur. Genel olarak ilk yükselme HBV, ikinci yükselme HDV enfeksiyonuna bağlanmaktadır. Hastalıkta akut enfeksiyon tablosu 2-10 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Koinfeksiyonda fulminan hepatit gelişme riski tek başına HBV enfeksiyonuna göre daha fazladır. Koinfeksiyon sırasında HDV HBV'nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumdan HBsAg kaybolabilir. Bu durumda tanı anti-HBc IgM pozitifliği ile konur (Tablo 1). Koinfeksiyonda kronikleşme riski % 2-7'dir.

HBsAg taşıyıcılarında gelişen süperenfeksiyonda %50-70 klinik akut hepatit tablosu görülür. Koinfeksiyonda görülen bifazik seyir süperenfeksiyonda görülmez. Koinfeksiyonda olduğu gibi süperenfeksiyonda da akut HBV enfeksiyonuna göre daha sık (%14) fulminan hepatit gelişir. Süperenfeksiyonun koinfeksiyondan en önemli farkı akut enfeksiyon sonrası daha sık kronikleşme ve siroz görülmesidir.

Kronik delta hepatitine spesifik klinik bir bulgu yoktur. Hastalarda sıklıkla halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve sağ hipokondrium ağrısı mevcuttur. Fizik muayenede olguların çoğunda kronik hepatit veya siroza ait bulgular saptanabilir.

Laboratuvar Tanı

Akut delta koinfeksiyonu, süperenfeksiyonu ve kronik delta hepatitinin tanısında kullanılan laboratuvar testler, sonuçları ve yorumu Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. HDV (Delta) hepatitinde laboratuvar tanı.

Tanı göstergeleri	Akut HBV/HDV koinfeksiyonu	HDV süperenfeksiyonu	Kronik HDV enfeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBcIgM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDAg	Erken ve kısa süreli, sıklıkla yakalanamayabilir	Erken ve kısa süreli, sıklıkla yakalanamayabilir	Saptanamaz
Serum HDV RNA	Erken, geçici fakat HDAg'den daha uzun süreli	Erken, sürekli	Genellikle pozitif
Anti-HDV, total	Geç, düşük titre	Hızlıca yükselen titreler	Yüksek titreler
Anti-HDV, IgM	Geçici, belki tek gösterge	Hızlıca yükselen ve kalıcı titreler	Değişen titreler, genellikle yüksek
Karaciğer HDAg	Endike değil	Pozitif	Genellikle pozitif, geç dönemde negatif olabilir

Hepatit D koenfeksiyonunun (akut hepatit D–AHD) laboratuvar tanısı nasıl koyulur?

Koenfeksiyonların çoğu klinik olarak akut ikterik hepatit B enfeksiyonuna benzer. Karaciğer nekrozu tipik olarak iki pik yapar. İlki HBV'ye bağlı ikincisi HDV'ye bağlıdır. Koenfeksiyonda erken antijenemik faz olmayabilir. HDV'e karşı IgG ve IgM antikorlarının artışı ile karakterizedir. Akut hepatitin başlangıcından itibaren HDV'ye karşı antikor cevabı yavaştır. Başlangıçta HDV'ye karşı IgM cevabı yavaştır. Günler hatta haftalarca gecikebilir. IgG cevabı ilk önce konvelesan fazda görülür. HBsAg pozitifliği ile başvuran hastada HDV koenfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli takip gerekir (1-10).

Koenfeksiyonda HBsAg pozitif, antiHBc-Ig M pozitif, anti HDV-IgM pozitif, HDV-RNA RT-PCR ile pozitifdir.

Hepatit D süperenfeksiyonunun laboratuvar tanısı nasıl koyulur?

ALT'de bifazik seyir genellikle görülmez. Daha önce HBsAg pozitifliği bilinen (kronik hepatit B'li) bir olguda akut hepatik hasar var ise (ALT üst sınırın 10 kat ve üzeri) nedenlerinden biri olarak anti-HDV araştırılmalı ve pozitifliği durumunda süper enfeksiyon düşünülmelidir (1,3-7,9).

HBsAg pozitif, Anti-HBc IgM negatif olan bir olguda aşağıdaki testlerden herhangi birinin pozitifliği;

Anti-HDV IgM, Total anti-HDV, HDV-RNA veya HDAg ile tanı konur.

Kronik viral hepatit D (KHD) enfeksiyonunun tanısı nasıl konur?

HBsAg, anti-HBc IgG, total anti-HDV pozitif ve anti-HBc IgM negatif bir olguda 6 aydan fazla süren aşağıdaki belirteçlerden herhangi birinin pozitif bulunması durumunda kronik hepatit D düşünülmelidir (4,11-15):

Serum HDV-RNA PCR

Serum HDVAg

Altıncı ay ve sonrasında şüpheli olgularda karaciğer biyopsisinde HDVAg saptanması ile tanı kesinleştirilebilir.

Akut ve kronik HD enfeksiyonlarının tanısındaki sorunlar nelerdir?

Anti-HDV IgM saptanmasının yaygın kullanılamaması,

HDVAg testinin duyarlılığının az olması ve her yerde yapılıyor olmaması

HDV-RNA PCR'nin standardizasyonunun henüz sağlanamamış olması

Standart test olarak total anti-HDV pozitifliğinin titrasyon yapılamayan olgularda koenfeksiyon, süperenfeksiyon, kronik enfeksiyonu ayırmada yetersiz kalması

Anti HDV'nin geç pozitifleşmesi nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı değerinin yetersizliği

Serum ve karaciğer dokusunda HDV Ag'nin her zaman gösterilememesi (1,3-7,9).

Akut Hepatit Delta ko ve süper enfeksiyonlarında HBV-DNA ve HDV-RNA arasındaki ilişki nasıldır?

Akut Hepatit Delta Koenfeksiyonunda hastada aynı anda veya kısa sürede hem akut B hem de akut D hepatit enfeksiyonu söz konusudur. Bu durum oldukça nadirdir ve çoğunlukla damar yolu ile ilaç kullanan kişilerde infekte enjektörlerle meydana gelir. Hastalarda serolojik olarak Akut B ve Akut D ye ait bulgular görülür (16). Sıklıkla önce akut HBV'ye bağlı HBV DNA pozitifleşir, hepatosit nekrozuna bağlı transaminaz yükselmesi olur. Daha sonra akut HDV'ye bağlı HDV RNA pozitifliği ve ikinci bir atak sonucu yeniden transaminaz yükselmesi görülür (4).

Nadiren önce akut HDV ye bağlı HDV RNA pozitifliği ve bunu takiben HBV'nin HDV'yi baskılaması ile HBV DNA pozitifliği de olabilir.

Akut Hepatit Delta Superenfeksiyonda ise hasta inaktif Hepatit B vakası ise HBV DNA negatiftir. Hasta Kronik Hepatit B vakası ise HDV'nin etkisi ile zaman içinde HBV DNA yine negatifleşir. Her iki durumda da Delta virusunun alınmasından sonra HDV RNA pozitifleşir ve tipik Akut Delta Hepatiti tablosu görülür, transaminazlar artar. Akut Delta atağının seyrine göre serolojik bulgular değişir (3, 4, 6).

KHD enfeksiyonunda HBV-DNA ve HDV-RNA arasındaki ilişki nasıldır?

Kronik Delta enfeksiyonunda tipik olarak HDV virusu HBV virusunu baskıladığı için kanda HDV RNA pozitif buna karşılık HBV DNA negatiftir. Bu nedenle biokimyasal ve klinik olarak aktivite gösteren buna karşılık HBV DNA'sı negatif kronik B Hepatiti vakalarında Delta Superenfeksiyonu düşünülmelidir (1, 3, 4, 17).

Öte yandan nadiren de olsa KHD de HBeAg pozitif bazı hasta gruplarından (HIV enfeksiyonu, transplant hastaları, IV ilaç bağımlıları gibi) bulaşım olmuş ise HDV RNA ve HBV DNA'nın beraber pozitifliği, hatta sadece HBV DNA'nın pozitifliği de görülebilir. Bu durum yani HBV'nin aktif veya baskın olması tedavide interferon tedavisine ek olarak nükleozid analoglarının kullanılmasını gerektirir (16,18).

AHD enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek özgün tedavisi yoktur. Fulminant seyre doğru eğilim gösteren olguların Karaciger tranplant merkezlerinde izlenmesi uygundur (17-19).

Akut HDV enfeksiyonunda seyir ko veya süper enfeksiyon olması durumuna göre farklılık gösterir. Koenfeksiyonda aktif bir hepatit B virüs enfeksiyonu da eş zamanlı olarak devam etmektedir. Koenfeksiyon olgularında kronikleşme süperenfeksiyondan daha düşüktür. Akut ko-enfeksiyon tablosu HDV HBV'yi baskıladığından dolayı %90 iyileşme ile sonlanırken, %2-20 oranında fulminant seyir ve bunlarda da %70 mortalite sözkonusu olabilmektedir. Süperenfeksiyon durumunda kronikleşme %70-90 olmaktadır. Kronikleşen olgularda da %70 siroz gelişmektedir (3, 17-20).

Akut fulminant hepatit D ko ve süper enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Mortalite oranı çok yüksektir.

Özgün antiviral tedavi söz konusu değildir (21).Akut fulminant hepatitlerde uygulanan klasik destek tedavileri uygulanmalıdır, İnfeksiyon, hepatik ensefalopati ve koagulopati ile mücadele edilmelidir.

Olgular transplant merkezlerinde takip edilmeli ve gerekirse karaciğer transplantasyonu uygulanmalıdır (19, 22).

KHD enfeksiyonu tedavisinde tedavi protokolü ve izlem nasıl olmalıdır?

Günümüzde bu hastaların tedavisinde etkinliği saptanmış tek ilaç interferon-alfa olmasına karşın yapılan son çalışmalarda bu hastaların tedavisinde Pegile-interferon kullanımının etkinliği desteklenmiştir (23-28). Pegile-interferon-alfa haftada bir kez olmak üzere bir yıl süreyle kullanılmalıdır (23,25). Pegile-interferon alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli kronik hepatit B enfeksiyonundaki uygulamaya benzerdir. Tedavi süresine hasta temelinde karar verilebilir (27-31). İnterferon/Peginterferon tedavisi sırasında bazı hastalarda şiddetli ALT alevlenmeleri görülebildiği için tedavi alan hastaların yakından izlenmesi gerekir. Sirotik hastaların tedavisi sırasında bu nedenle dekompanseasyon gelişebilir.

Lamivudin, ribavirin, famsiklovir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir (32-37).

Tedaviye yanıt nasıl anlaşılır ve tedaviye yanıtız olgularda izlem nasıl olmalıdır?

Biyokimyasal yanıt:

Tam yanıt: Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalleşmesi

Virolojik yanıt:

Tam yanıt: HDV-RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi

Kısmi yanıt: HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az bir logaritma azalması

Histolojik yanıt: İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda iki ve üzerinde azalma olmasıdır.

Tedavide öncelikle biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir. Başarılı Kronik hepatit D tedavisinde beklenen seyir sırasıyla HDV RNA, anti HDV, HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesidir. Ancak bu hedefe varılması oldukça güçtür.

Transaminazlar bir ay arayla izlenmelidir. Virolojik yanıt ise altıncı ayda bakılmalıdır. Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır (3, 11, 18,19).

Kombine tedavi gerekli midir? Kombinasyonlar ne olmalıdır?

Bugüne kadar yapılan kombinasyon tedavilerinin tek başına interferon alfa tedavisinden daha yararlı olduğu gösterilmemiştir (32, 34, 36, 37, 38).

ALT normal ve HDV-RNA pozitif olgularda izlem ve tedavi nasıl olmalıdır?

ALT normal HDV RNA pozitif hastalarda HDV RNA testi tekrarlanmalıdır. HDV RNA testi yukarıda belirtildiği gibi hala standardize edilememiş, yalancı pozitifliği ve negatifliği yüksek olan bir testtir. HDV RNA'nın pozitifliğinden emin olunursa hastaların prognozunu değerlendirebilmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Delta hepatiti hemen daima ağır bir seyir ve kötü prognozla beraber olduğu için histoloji ne olursa olsun interferon/perinterferon tedavisi yapılmaya çalışılmalıdır. Tedavi diğer kronik delta hepatitli hastalardan farklı değildir.

Kompanse sirozlarda KHD enfeksiyon tedavisi ve izlem nasıl olmalıdır?

Yakın izlem ile interferon (klasik veya pegile interferon) tedavisi denenebilir. Yan etki ve dekompanse riski fazladır (18,40). Gerektiğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşılmaya çalışılır. Literatürde kompanse sirozlu KHD'li olgularda interferon alfa tedavisi ile karaciğer histolojisinde düzelme saptanan olgular yayınlanmıştır (40).

Karaciğer transplantasyonu sonrası relaps olan hepatit D enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Bu olgularda hepatit B enfeksiyonunun izlenmesine ek olarak hepatit D enfeksiyonunun göstergeleri de izlenmelidir. Hepatit B enfeksiyonunun önlenmesine yönelik uygulanan tedaviler, hepatit D enfeksiyonunun seyrini de olumlu yönde etkileyecektir (41).

SLE, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda hepatit D enfeksiyonunun tedavisi ve izlemi nasıl olmalıdır?

SLE'li olgularda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanımı kontrendikedir (42,43).

DM'li hastalarda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanılabilir (45,46).

KBY'liğinde kronik HDV enfeksiyon tedavisi kronik HBV enfeksiyonu gibi değerlendirilmelidir (46-51).

Tanıda kullanılan moleküler testler nelerdir ve bunlar için referans laboratuvarların seçimi (yapılan yerler ve kullanılan tekniklerin standardizasyonu) nasıl olmalıdır?

Serum ve karaciğer dokusundan HDV-RNA tespitinde daha kolay uygulanabilir, daha duyarlı ve kantitatif olan HDV-RNA hibridizasyon ve "Reverse transcriptase polymerase chain reaction" (RT-PCR) yöntemleri kullanılmaktadır (29,52-54). WHO'nun önerdiği ve en duyarlı yöntem olan RT-PCR'in henüz standardizasyonu yoktur. Moleküler yöntemler virüs genotiplerinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır (55). Ülkemizde bu testler için referans laboratuvar yoktur.

KHD alevlenmelerinde tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

KHD alevlenmelerinde hastanın karaciğer yetmezliği açısından yakın izlemi, endikasyon durumunda karaciğer transplantasyonu gereklidir (17, 18, 23, 25, 56).

Ülkemizde hangi karaciğer hastalıklarında D hepatit virus enfeksiyonu aranmalıdır?

Ülkemizde HBsAg pozitif saptanan her hastada anti-delta bakılmalıdır. Daha önce anti-delta negatif olduğu bilinen HBsAg pozitif hastalarda akut alevlenme görüldüğünde anti-delta tekrar bakılmalıdır.

Üçlü enfeksiyonlarda (KHB+KHC+KHD) takip ve tedavi nasıl olmalıdır?

Üçlü enfeksiyonlarda (KHB+KHC+KHD) genellikle dominant ve replikatif fazda olan KHD enfeksiyonudur. KHD'nin KHB ve KHC'yi inhibe ettiği gösterilmiştir.

Özel bir durum olmadıkça (HBV replikasyonu, HCV replikasyonu gibi) bu hastalar da KHD gibi tedavi edilmelidir (16,31,57).

HDV enfeksiyonuna ek olarak HBV ve/veya HCV enfeksiyonu aktivasyonu varsa gerekli nukleozid analogları eklenmelidir (18).

Sonuç olarak:

- ALT yüksek ve HDV RNA (+) kompanse evrede karaciğer hastalığı tüm hastalar tedavi edilmelidir. Bu hastalarda tedavi kararı için karaciğer biyopsisine gerek yoktur.
- ALT yüksekliğine rağmen HDV RNA (-) olan durumlarda HDV RNA tekrarlanmalıdır, gene negatif ise, enzim yüksekliğinin başka nedenleri araştırılmalıdır (ilac, alkol, NASH, otoimmün hepatit gibi)
- Tedavi süresi: Delta hepatitinde tedavi süresi bir yıldan az olmamalıdır.
- Delta hepatiti tedavisinde pegile interferonlar kullanılır, ilacın dozu hepatit B için olduğu gibidir.
- HBV replikasyonu ön planda olan kompanse Delta hepatitli hastalarda NA ları kullanılabilir.
- Delta hepatitine bağlı dekompanse karaciğer sirozunda interferon tedavisi kontrendikedir. Bu hastalarda NA kullanılabilir.

Kaynaklar

- 1- Casey JL. Hepatitis delta virus: Molecular biology, pathogenesis and immunology. *Antivir Ther* 1998; 3(Suppl 3): 37-42.
- 2- Jardi R, Buti M, Cotrina M, Rodriguez F, Allende H, Esteban R, Guardia J. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection. *Hepatology*. 1995;21:25-9.
- 3- Hoşoğlu S. Hepatit D Virus enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. *Viral Hepatit 2007*, eds. Balık İ, Tabak F ve Tekeli E. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oben Matbaası, İstanbul, 2007:273-274.*
- 4- Mistik R. Viral hepatitler. " Klinikisyenler için laboratuvar tanı rehberi" , Çeviri Editörü. Ulukaya E, Nobel ve Güneş Kitabevi, İstanbul, 2004:639-665.
- 5- Mistik R. Akut viral hepatitler. *Klinik Gastroenteroloji*, ed.Memik F. Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa, 2004:558-577.
- 6- Modahi LE, Lai MM. Hepatitis delta virus: The molecular basis of laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37:42-45.
- 7- Rizzetto M. Hepatitis D: Virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Beld* 2000; 63:221-224.
- 8- Rizzetto M, Rosina F. Epidemiology and natural history. In *viral hepatitis*, Zukerman AJ, Lemon Stanley, Tomas HC (editors). Third Edition, Blackwell Publishing Ltd. 2005: 583-592.
- 9- Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. *BMJ* 2001; 322:151-153.
- 10- Negro F, Rizzetto M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection. *J Hepatol* 1995; 22:136
- 11- Gürel S. Kronik viral hepatitler. *Klinik Gastroenteroloji*, ed.Memik F. Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa, 2004:578-589.
- 12- Huang YH, Wu JC, Sheng WY, Huo TI, Chang FY, Lee SD. Diagnostic value of anti-hepatitis D virus (HDV) antibodies revisited: a study of total and IgM anti-HDV compared with detection of HDV-RNA by polymerase chain reaction. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13: 57-61.
- 13- Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13: 116-118.
- 14- Rosina F, Rizzetto M. Hepatitis D virus, epidemiology and, natural history. In:*Viral Hepatitis*, Thomas H, et. Al. (eds.). Blackwell publishing, 2005:583-589.
- 15- Perillo R, Nair S. Hepatitis B and, D. In: *Gastrointestinal and Liver Disease*, Sleisenger M, Fordtran JS (eds.). Philadelphia: WB Saunders Company, Vol. , 2007:1647-1679.
- 16- Jardi R, et al. Role of hepatitis B,C,and D Viruses in Dual and Triple Infection. *Hepatology* 2001;34 (2):404-10.
- 17- Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc* 2006;105(11):869.
- 18- Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *AASDL Practice Guidelines*. *Hepatology* 2007;45(2):507-39.
- 19- Yalçın K. Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonunda Klinik Özellikler ve Tanı. *Türkiye'de Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonu Kitabı – Karaciğer Araştırmaları Derneği*.2005 ; sayfa 52-66.
- 20- Ting-Hui H, et al. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:869.
- 21- Sánchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, Bruguera M, Mayor A, Ballesta AM. Compennolle C, Rodés J. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol* 1987;5(2):205-10.
- 22- Alavian M, et al. Hepatitis Virus D Infection : Iran, Middle East, and Central Asia..*Hepatitis Monthly* 2005;5:137-143.
- 23- Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-735.
- 24- Celen MK, Ayaz C, Bayan K, Geyik MF. Therapy of Chronic Hepatitis Delta with Pegylated Interferon-Alpha 2a. 17th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Kyoto, Japan 27-30 March 2007; Abstract: P-0288.
- 25- Erhardt A, et al, Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006;26(7):805-10.
- 26- Farci P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha 2a. *N Eng J Med* 1994;330:88-94.
- 27- Niro GA, et al. Treatment of Hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005;12:2-9.
- 28- Farci P, Chessa L, Balestrieri C, et al. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepatit* 2007; 14(Suppl 1):58-63.
- 29- Frédéric Le Gal et al, Quantification of Hepatitis Delta Virus RNA in Serum by Consensus Real-Time PCR Indicates Different Patterns of Virological Response to Interferon Therapy in Chronically Infected Patients, *J Clin Microbiol* 2005; 43(5): 2363-2369.
- 30- Örmeci N. *Gut* 2004;(Supp VI): A-170.
- 31- Farci P, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1740-1749.
- 32- Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, Ilter T, Batur Y. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005;10(6):721-6.
- 33- Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;30(2):546-9.
- 34- Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, Stanzione M, David E, Brancaccio G, Fontana R, Perri F, Andriulli A, Rizzetto M. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2006;44(3):713-20.
- 35- Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, Tillmann HL, Aslan N, Okcu-Heper A, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002 Aug;37(2):266-71.

- 36- Wolters LM, von Nunen AB, Honkoop P, et. Al. Lamivudine- high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with hepatitis D virus. *J Viral Hepatitis* 2000; 7:428-434.
- 37- Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:227-232.
- 38- Canbakan B, Senturk H, Tabak F, Akdogan M, Tahan V, Mert A, Sut N, Ozaras R, Midilli K, Ozbay G. Efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(4):657-63.
- 39- McMahon BJ. Selecting Appropriate Management Strategies for Chronic Hepatitis B: Who to Treat. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S7-S12.
- 40- Farci P, et al. Long-term Benefit of Interferon Alpha Therapy of Chronic Hepatitis D. Regression of Advanced Hepatic Fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126(7):1740-9.
- 41- Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the Hepatitis B Virus in the Liver Transplantation Setting: A European and an American Perspective. *Liver Transplant* 2005;11(7):716-32.
- 42- Rönnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5(2): 68-75.
- 43- Thibault DL, Utz PJ. Interpreting interest in interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5: 246-248.
- 44- Decock S, Verslype C, Fevery J. Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions. *Acta Clin Belg* 2007;62(2):111-119.
- 45- Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Archimandritis AJ. Simultaneous development of diabetic ketoacidosis and Hashitoxicosis in a patient treated with pegylated interferon-alpha for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 1292-1294.
- 46- Amarapurkar DN, Patel ND, Kirpalani AL. Monotherapy with peginterferon alpha-2b [12 kDa] for chronic hepatitis C infection in patients undergoing haemodialysis. *Trop Gastroenterol* 2007; 28(1):16-8.
- 47- Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13(5):316-21.
- 48- Espinosa M, Arenas MD, Aumente MD, Barril G, Buades JM, Aviles B, Carretero D, Alvarez-Lara MA, Carnicer F, Martin-Malo A, Aljama P. Anemia associated with pegylated interferon-alpha2a and alpha2b therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;67(6):366-73.
- 49- Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007;14(10):697-703.
- 50- Kokoglu OF, Uçmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA and Ismet Isik O. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; 213: 575-580.
- 51- Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoruso AC, Stallone G, Schena FP, Di Leo A, Francavilla A. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007;46(5):768-74.
- 52- Gupta S, Valinluck B, Govindarajan S. Detection of hepatitis delta virus in serum and liver tissue by molecular hybridization. Validation of a rapid spot hybridization technique. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 218-21.
- 53- Smedile A, Bergmann KF, Baroudy BM et al. Riboprobe hybridization assay for HDV RNA: a sensitive method for the detection of the HDV genome in clinical serum samples. *J Med Virol* 1990; 30: 20-4.
- 54- Le Gal F, Gordien E, Affolabi D et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2363-9.
- 55- Altuğlu I, Ozacar T, Sertozy RY, Erensoy S. Hepatitis delta virus (HDV) genotypes in patients with chronic hepatitis: molecular epidemiology of HDV in Turkey. *Int J Infect Dis* 2007 Jan;11(1):58-62.
- 56- Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: New advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44(3):536-539.
- 57- Yurdaydin C, et al. A Pilot Study of 2 Years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14 (11):812-816.

**KRONİK
VİRAL HEPATİT C
TANI VE TEDAVİ
REHBERİ**

KRONİK VİRAL HEPATİT C TANISI

KHC ENFEKSİYONU AÇISINDAN İNCELENMESİ GEREKEN ÖNCELİKLİ GRUPLAR

a. Riskli Davranışlar

- IV ilaç ve madde kullanımı
- IV olmayan madde bağımlıları
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar
 - Eşcinsel erkekler
 - Çoklu partner

b. Riskli Temaslar

- Hemodiyaliz hastaları
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berberler, beden işçileri, kuaförler, güzellik merkezleri çalışanları vb.),
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları,
- Dövme, piercing, toplu sünnet olanlar,
- Ortak "kişisel hijyenik eşya" kullanım öyküsü olanlar,
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim öyküsü olanlar,
- Aile içi temas riski olanlar,
- Organ nakli olan hastalar,
- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü alanlar,
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.)

c. Diğer Durumlar

- Koenfeksiyon varlığı (HBV, HIV),
- İmmünsüpresif kişiler ve kemoterapi alan hastalar,
- Açıklanamayan karaciğer hastalığı ve açıklanamayan ALT yüksekliği olanlar,

ÖNCELİKLİ GRUPLARA YÖNELİK VARSA YAPILMASI GEREKEN ÖZEL MÜDAHALELER

a. Riskli davranışlar grubunda yer alan kişilere;

- I. Altı ayda bir defa Anti-HCV testi yapılması
- II. Anti HCV pozitif saptananlara HCV-RNA bakılması

b. Riskli temas grubunda yer alan kişilere;

- I. Anti HCV bakılması, Anti HCV pozitif saptananlarda HCV-RNA bakılması
- II. Altı ay içinde maruziyet sonrasında Anti HCV saptanamayan durumlarda HCV-RNA veya **üç ayda bir** Anti HCV takibi yapılması,
- III. İmmünsüpressif hastalarda (hemodiyaliz hastaları, immünsüpresif ajan kullananlar, vb) Anti HCV negatif olsa bile **altı ayda bir** kez HCV-RNA bakılması

TANIDA KULLANILMASI GEREKEN LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ARAÇLAR

Genel Laboratuvar Testleri

Biyokimyasal testler: AST, ALT, GGT, ALP, Albumin, Globulin, Bilirubin, Üre, kreatinin Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez.

Hematolojik testler: Tam kan sayımı, Protrombin zamanı, INR.

Serolojik testler

Anti HCV: Tarama testi olarak kullanılır. Anti-HCV testi için üçüncü veya dördüncü kuşak "Enzyme Immunoassay" (EIA) testleri kullanılmalıdır. Bu test virus alındıktan sonra ilk 3-4 hafta süresince ve immün sistemi baskılanmış olanlarda negatif bulunabilir. Bu nedenle belli hasta popülasyonlarında HCV enfeksiyonunu göstermek için HCV-RNA testinin yapılması gerekebilir. Spontan olarak veya tedaviye bağlı viral klirens gerçekleştikten sonra da anti-HCV pozitifliği devam eder. Ancak bazı hastalarda kaybolabilir (1,2). Anti-HCV taranması tanımlanmış risk faktörü saptanan olgularda yapılmalıdır.

Anti HAV IgG, HBsAg, Anti HBs, Anti HBc IgG, Anti HIV

Virolojik testler

HCV-RNA (RT-PCR): HCV-RNA genellikle virus alındıktan sonra 1-2 hafta içinde saptanabilir. Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. Kantitatif HCV-RNA testleri için alt sınır < 15 IU/mL olmalıdır.

Viral genotip testleri: Hepatit C enfeksiyonunda tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip ve subtip tayini yapılmalıdır.

Radyolojik testler

Ultrasonografi

Karaciğer biyopsisi

Fibrozisin evresi tedavi zamanlaması ve tedavi sonrası prognozu belirlemede önemli olduğu için tedaviye başlamadan önce karaciğer hastalığının şiddetinin belirlenmesi tavsiye edilmektedir (3). Ancak histopatolojik bozukluk tedavi verilmesi ve tedavinin şeklinin belirlenmesi için yol gösterici olmadığı sürece tedavi öncesinde biyopsi yapılması gereksizdir.

İshak veya METAVİR Skorlaması kullanılmalıdır.

Non invaziv testler

- Fibroscan (Elastografi)
- Biyomarkırlar (Fibrotest, APRI vb.)

Karaciğer biyopsisinin yapılamadığı durumlarda (koagülasyon bozuklukları, karaciğer biyopsisinin komplikasyonlarından kaçınmak, hasta isteksizliği, vd) karaciğer fibrozisini değerlendirmede elastografi kullanılabilir. Ancak obezite bu yöntemin performansını düşürür. Kan testleri ile birlikte değerlendirme yapıldığında biyopsiye olan ihtiyaç azalır. Hem elastografi hemde biyomarkırlar sirozu ve fibrozisin olmadığını göstermede başarılıdır. Ancak orta derecede fibrozisi tanımlamada güvenilirlikleri düşüktür (3,4).

AKUT HEPATİT C TANISI

- a Daha önceden Anti HCV negatif olan kişilerde son altı ay içerisinde semptomlu veya semptomsuz anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda HCV-RNA bakılır ve pozitif olanlarda akut hepatit C tanısı konulur.

Anti HCV pozitif olduğu halde HCV-RNA negatif ise üç ay sonra HCV-RNA tekrarlanır

Maruziyet durumunda ilk 2 hafta içerisinde anti HCV negatif saptanabileceğinden en geç 12. haftada anti HCV ve HCV-RNA bakılmalıdır.

- b. Daha önce Anti-HCV pozitifliği bilinmeyen ancak akut hepatit tablosunda olan hastalar, Anti HCV pozitif veya negatif olması durumunda HCV-RNA pozitif ise akut hepatit C tanısı konulur.

KRONİK HEPATİT C TANISI

ALT düzeyine bakılmaksızın en az son 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kişilerde kronik hepatit C tanısı konulur

Tedavi öncesi hastalığın şiddeti invaziv veya non-invaziv yöntemlerle belirlenir.

HCV Serolojik ve virolojik testlerin yorumlanması

Anti HCV	HCV-RNA	SÜRE	DEĞERLENDİRME
+	+	< 6 AY	Akut Hepatit C
+	-	> 6 AY	Spontan seroklirens veya tedavi sonrası kalıcı viral yanıt Yalancı anti-HCV pozitifliği
-	+		Erken Akut HCV İmmünsüpressif hastada Kronik HCV HCV-RNA yanlış pozitifliği

KAYNAKLAR

1. Chevaliez S, Pawlostky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22:1031-1048.
2. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virüs infection. Clin Infect Dis 2012; 55(Suppl. 1): S43-S48.
3. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128: 343-350.
4. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzguo P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for stating liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2010; 52; 191-198.

**KRONİK VİRAL HEPATİT C
TEDAVİ ENDİKASYONLARI
VE KONTRENDİKASYONLARI**

1. Hastalığın Şiddetinin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesinde karaciğer hastalığının şiddetinin belirlenmesi önerilir. Tedavi öncesi ileri fibrozis derecesinin (İshak F4-F6, Metavir F3-F4) belirlenmesi tedavi sonuçlarının öngörülmesi açısından özellikle önemlidir. Klinik bulgular ve laboratuvar verileri ile siroz tanısı konulan hastalarda fibrozis evresini belirlemek gereksizdir. Bu hastalar HCC yönünden takip edilmelidir. Sürekli normal ALT düzeyleri ileri karaciğer hastalığı ile birlikte olabileceğinden bu hastalarda hastalığın şiddeti ALT düzeyinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir.

Karaciğer biyopsisi, aktivite ve fibrozisin evrelendirilmesinde referans metoddur. Karaciğer biyopsisinin ciddi komplikasyon riski son derece düşüktür (1/4.000-10.000). Her ne kadar tartışmalı sonuçlar belirtilse de fibrozisin evresinin belirlenmesinde günümüzde non-invaziv tanı yöntemleri de kullanılabilir. Fibrozisi olmayan ve sirozu olan hastalarda elastografi ve/veya serum göstergeleri yeterince etkin iken orta dereceli fibrozisi saptamada ve obez hastalarda güvenilirliği sınırlıdır. Birlikte HBV enfeksiyonu, otoimmün karaciğer hastalığı, metabolik sendrom olması ve alkolik karaciğer şüphesi olan durumlarda karaciğer biyopsisi tercih edilmelidir.

2. Genotip Tayini

Tedaviye başlamadan önce HCV genotipi belirlenmelidir. Genotip 1 subtiplerinin (1a/1b) belirlenmesi, farklı cevap oranları, dirence farklı genetik bariyerleri ve farklı tedavi yöntemlerinin olması nedeni ile önemlidir.

IL-28 B genotip tayini PEG-İNF/RBV ikili tedavisi adaylarının belirlenmesinde kullanılabilir. Ancak yeni oral antiviral ilaçlar için önemini kaybetmiştir.

3. HCV RNA Seviyesi

Antiviral tedavi alacak hastalarda hassas yöntemlerle HCV RNA düzeyleri IU/ml olarak belirlenmelidir. HCV RNA saptanabilir alt düzeyi ≤ 15 IU/ml olmalıdır.

4. KHC enfeksiyonu için tedavi endikasyonları

Tedavi almamış veya deneyimli, kontrendikasyonu olmayan bütün HCV'li kronik karaciğer hastaları tedavi adaydır. İleri fibrozisli hastalarda (İshak F4-F6, Metavir F3-F4) ve karaciğer dışı bulguları olan hastalarda (semptomatik kriyoglobulinemik vaskülit veya HCV immün kompleks nefropatisi olan hastalar) tedavi öncelikli olmalıdır. Tedavi kararı hastalığın doğal seyri ve ilerleme için riskler, hastanın tercihi, HIV enfeksiyonu gibi komorbiditeler ve hastanın yaşı dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Dekompanse sirozu olan hastalar interferonsuz rejimlerle tedavi edilebilir.

5. KHC enfeksiyonu için tedavi kontrendikasyonları

Pegile-IFN alfa/ribavirin içeren rejimlerin kontraendike olduğu hastalar; kontrol altında olmayan depresyon, psikoz veya epilepsi, gebe kadınlar ve korunmayan çiftler, böbrek hastalığı, otoimmün tiroid hastaları gibi eşlik eden ciddi hastalık varlığı ve dekompanse karaciğer hastalığıdır.

Nötrofil sayısı <1500/mm³ veya trombosit sayısı ≤90.000/mm³ olan hastalara pegile IFN- alfa önerilmez.

Tedaviye başlamadan önce direkt etkili ajanların her biri için geçerli kontrendikasyonları ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir.

6. Tedaviye yanıt tanımları

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin dördüncü haftasında HRNA'nın negatiflemesidir.

Erken virolojik yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin negatiflemesidir.

Yavaş virolojik yanıt: HCV-RNA'nın 12. haftada en az iki log düşmesi, ancak 24. haftada negatifleşmesidir.

Kısmi yanıt: HCV-RNA düzeyinde iki log'dan fazla düşme olması fakat 24. haftada pozitif kalmasıdır.

Tam Yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın 2 logdan az düşmesidir.

Tedavi altında alevlenme (breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitiflemesidir.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi sonlandığında HCV-RNA'nın negatiflemesidir.

Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) hassas moleküler yöntemlerle serumda HCV RNA'nın saptanamaması (<15 IU/ml). KVY elde edilen hastaların %99'undan fazlasında 5 yıl içinde nüks görülmemiş olup bu durum virolojik kür olarak tanımlanmıştır. KVY, inflamasyon ve fibroziste gerileme, HCC riskinde azalma ve karaciğere bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüşle birlikte.

Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitiflemesidir.

KRONİK VİRAL HEPATİT C TEDAVİSİ

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

2015 ve sonrasında, tedavi deneyimsiz, deneyimli ve sirozlu hastalar birçok farklı ilaç kombinasyonu seçeneğinden fayda görebilecektir. İlgili kombinasyon seçeneklerinin endikasyonları HCV genotipi/subtipi, karaciğer hasarının seviyesi, önceki tedaviye cevap düzeyi ve ilgili antiviral ajana dirençle ilişkili amino asit substitüsyonlarının tedavi başlangıcında varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Ancak, ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak tedavi değişikliği veya doz ayarlamaları söz konusu olabilir. Bununla birlikte hastaların tedaviyi kabul etmesi, ilaçlara tolerans ve kontrendikasyon durumları göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.

GENOTİP 1 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 1 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile sunulmuştur:

1. Naiv genotip 1 nonsirotik hastalarda tedavi
2. Naiv genotip 1 kompanse sirotik hastalarda tedavi
3. Naiv genotip 1 dekompanse sirotik hastalarda tedavi
4. İkili tedavi deneyimli hastalarda tedavi
5. Proteaz inhibitörü tedavi deneyimli hastalarda tedavi

1. NAİV GENOTİP 1 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ

NAİV GENOTİP 1 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- P+O+D (Genotip 1a hastalarda POD+RBV) 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta
- Daclatasvir+Asunaprevir (Genotip 1b hastalarda) 24 hafta

B) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV (12 hafta)
- Daclatasvir+PegIFN+RBV (Genotip 1b hastalarda, 24-48 hafta)
- Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta üçlü, 12 hafta ikili toplam tedavi süresi 24 hafta)

C) B'deki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda seçenekler şunlar olmalıdır:

- Telaprevir+PegIFN+RBV
- Boceprevir+PegIFN+RBV kullanılabilir

D) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hastanın interferon tedavisine uygun olmadığı durumda seçenek:

- Sofosbuvir+RBV 24 hafta

E) A ve B seçenekleri elde edilemeyen ve IL28B genotipi CC veya HCV viral yükü <400.000 IU/ml olan hastalarda aşağıdaki seçenek kullanılabilir:

- PegIFN+RBV 24-48 hafta

Tedavi seçenekleri için kılavuzda referans alınan Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalar tablodaki sıralamaya göre aşağıda sunulmaktadır.

- **Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta**
 - Ref: 1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1889-98. **FAZ 3**

- **Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir (Genotip 1a hastalarda +RBV) 12 hafta**
 - Ref: 1. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1594–603. **FAZ 3**
 - Ref: 2. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370: 1983–92 . **FAZ 3**

- **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**
 - Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16; 370(3): 211-21. **FAZ 2B**

- **Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta**
 - Ref: 1 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**

- **Daclatasvir+Asunaprevir (Genotip 1b hastalarda) 24 hafta**
 - Ref:1. Michael Manns, Stanislas Pol, Ira M Jacobson, Patrick Marcellin, Stuart C Gordon, Cheng-Yuan Peng, Ting-Tsung Chang, Gregory T Everson, Jeong Heo, Guido Gerken, Boris Yoff e, William J Towner, Marc Bourliere, Sophie Metivier, Chi-Jen Chu, William Sievert, Jean-Pierre Bronowicki, Dominique Thabut, Youn-Jae Lee, Jia-Horng Kao, Fiona McPhee, Justin Kopit, Patricia Mendez, Misti Linaberry, Eric Hughes, Stephanie Noviello, on behalf of the HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605: **FAZ 3**
 - Ref 2. Hiromitsu Kumada, Yoshiyuki Suzuki, Kenji Ikeda, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Akio Ido, Kazuhide Yamamoto, Koichi Takaguchi, Namiki Izumi, Kazuhiko Koike, Tetsuo Takehara, Norifumi Kawada, Michio Sata, Hidetaka Miyagoshi, Timothy Eley, Fiona McPhee, Andrew Damokosh, Hiroki Ishikawa, and Eric Hughes. Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. HEPATOLOGY, Vol. 59, No. 6, 2014;2083-94. **FAZ 3**
 - Ref: 2. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membro FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):515-23. **FAZ 2**

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
 - Ref: 1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
- **Daclatasvir+PegIFN+RBV (Genotip1b hastalarda, 24-48 hafta)**
 - Ref: 1.I Jacobson, S Zeuzem, R Flisiak, B Knysz, S Lueth, D Zarebska-Michaluk, E Janczewska, P Ferenci, M Diago, A Zignego, R Safadi, Y Baruch, D Abdurakhmanov, S Shafraan, D Thabut, R Bruck, A Gadano, A Thompson, J Kopit, F McPhee, T Michener, E Hughes, P Yin and S Noviello. Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. Journal of Viral Hepatitis, Vol 21 (Suppl. S2), October 2014, 3-20. **FAZ 3**
- **Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
 - Ref: 1. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalskiy VV, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from QUEST-1, a Phase III trial. J Hepatol 2013;58 (Suppl. 1):S574-S574. **FAZ 3**
 - Ref: 2. Poordad F, Manns MP, Marcellin P, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. Gastroenterology 2013;144:S151-S151. **FAZ 3**
- **Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
 - Ref: 1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-2416. **FAZ 3**
- **Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
 - Ref: 1. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-1206. **FAZ 3**
- **SOF+RBV 24 hafta**
 - Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**
 - Ref: 2. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naive patients with HCV infection: the QUANTUM study J Hepatol 2013; 58 (Suppl. 1) : S346-S346. **FAZ 2**
- **PegIFN+RBV 48 hafta**
 - Ref: 1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-264.
 - Ref: 2. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med. 2009;361(6):580-93.

2. NAİV GENOTİP 1 KOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ

NAİV GENOTİP 1 KOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- P+O+D+RBV 12 hafta Genotip 1 b, Genotip 1a hastalarda POD+RBV 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 24 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir 24 hafta
- Daclatasvir+Asunaprevir (Genotip 1b hastalarda) 24 hafta

B) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Daclatasvir+PegIFN+RBV (Genotip1b hastalarda, 24-48 hafta)
- Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta üçlü, 12 hafta ikili; toplam tedavi süresi 24 hafta)

C) A ve B'deki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda seçenekler şunlar olmalıdır:

- Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta
- Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta

D) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hastanın interferon tedavisine uygun olmadığı durumda seçenek:

- Sofosbuvir+RBV 24 hafta

• Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta

- Ref: 1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1889-98. **FAZ 3**

- Ref: 2. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membrino FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):515-23. **FAZ 2.**

• Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir (Genotip 1a hastalarda +RBV) 12 hafta

- Ref: 1. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1594–603. **FAZ 3**
- Ref: 2. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370: 1983–92. **FAZ 3**

- **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**
 - Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AL444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014 Jan 16; 370(3): 211-21. **FAZ 2B**
- **Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta**
 - Ref: 1 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerrkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**
- **Daclatasvir+Asunaprevir (Genotip 1b hastalarda) 24 hafta**
 - Ref:1. Michael Manns, Stanislas Pol, Ira M Jacobson, Patrick Marcellin, Stuart C Gordon, Cheng-Yuan Peng, Ting-Tsung Chang, Gregory T Everson, Jeong Heo, Guido Gerken, Boris Yoff e, William J Towner, Marc Bourliere, Sophie Metivier, Chi-Jen Chu, William Sievert, Jean-Pierre Bronowicki, Dominique Thabut, Youn-Jae Lee, Jia-Horng Kao, Fiona McPhee, Justin Kopit, Patricia Mendez, Misti Linaberry, Eric Hughes, Stephanie Noviello, on behalf of the HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet.* 2014 Nov 1;384(9954):1597-605: **FAZ 3**
 - Ref 2. Hiromitsu Kumada, Yoshiyuki Suzuki, Kenji Ikeda, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Akio Ido, Kazuhide Yamamoto, Koichi Takaguchi, Namiki Izumi, Kazuhiko Koike, Tetsuo Takehara, Norifumi Kawada, Michio Sata, Hidetaka Miyagoshi, Timothy Eley, Fiona McPhee, Andrew Damokosh, Hiroki Ishikawa, and Eric Hughes. Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. *HEPATOLOGY*, Vol. 59, No. 6, 2014;2083-94. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
 - Ref: 1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
- **Daclatasvir+PegIFN+RBV (Genotip1b hastalarda, 24-48 hafta)**
 - Ref: 1.I Jacobson, S Zeuzem, R Flisiak, B Knysz, S Lueth, D Zarebska-Michaluk, E Janczewska, P Ferenczi, M Diago, A Zignego, R Safadi, Y Baruch, D Abdurakhmanov, S Shafran, D Thabut, R Bruck, A Gadano, A Thompson, J Kopit, F McPhee, T Michener, E Hughes, P Yin and S Noviello. Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. *Journal of Viral Hepatitis*, Vol 21 (Suppl. S2), October 2014, 3-20. **FAZ 3**
- **Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
 - Ref: 1. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalskiy VV, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from QUEST-1, a Phase III trial. *J Hepatol* 2013;58 (Suppl. 1):S574-S574. **FAZ 3**
 - Ref 2. Poordad F, Manns MP, Marcellin P, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. *Gastroenterology* 2013;144:S151-S151. **FAZ 3**

- **Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
 - Ref: 1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-2416. **FAZ 3**

- **Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
 - Ref:1. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-1206. **FAZ 3**

- **Sofosbuvir+RBV 24 hafta**
 - Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**
 - Ref: 2. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naive patients with HCV infection: the QUANTUM study J Hepatol 2013; 58 (Suppl. 1) : S346-S346. **FAZ 2**

3. NAİV GENOTİP 1 DEKOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ

NAİV GENOTİP 1 DEKOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 24 hafta

B) A'daki seçenekler elde edilemediği durumda aşağıdaki seçenek kullanılabilir:

- Sofosbuvir+RBV 48 hafta

- **Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta**

- Ref:1. Flamm SL, Everson GT, Charlton M et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 1-5, 2014; Boston, MA.

- **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**

- Bu hasta grubunda SOF+DCV seçeneği ile ilgili EASL 2014 ve AASLD Önerisi veya Klinik Çalışma Verisi bulunamamıştır.

- **Sofosbuvir+RBV 48 hafta**

- Bu hasta grubunda SOF+RBV seçeneği ile ilgili EASL 2014 ve AASLD Önerisi veya Klinik Çalışma Verisi bulunamamıştır.

4. İKİLİ TEDAVİ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ

İKİLİ TEDAVİ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta (Presirotikler), Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta (Sirotikler)
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir 24 hafta
- Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir (Genotip 1b presirotik 12 hafta, Genotip 1b sirotik ve Genotip 1a presirotiklerde +RBV 12 hafta, Genotip 1a sirotiklerde +RBV 24 hafta).
- Daclatasvir+Asunaprevir (Genotip 1b hastalarda) 24 hafta

B) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Daclatasvir+PegIFN+RBV (Genotip1b hastalarda, 24 -48 hafta)
- Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta üçlü, 12 hafta ikili; toplam tedavi süresi 24 hafta)

C) B'deki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu ve nükslü hastalarda seçenekler şunlar olmalıdır:

- Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta
- Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta

• Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta

- Ref: 1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1889-98.

FAZ 3

- Ref: 2. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):515-23. **FAZ 2.**

• Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta

- Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16; 370(3): 211-21. **FAZ 2B**

- **Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta**
 - Ref: 1 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**
- **Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir (Genotip 1a hastalarda +RBV) 12 hafta**
 - Ref: 1. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1594–603. **FAZ 3**
 - Ref: 2. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370: 1983–92 . **FAZ 3**
- **Daclatasvir+Asunaprevir (Genotip 1b hastalarda) 24 hafta**
 - Ref:1. Michael Manns, Stanislas Pol, Ira M Jacobson, Patrick Marcellin, Stuart C Gordon, Cheng-Yuan Peng, Ting-Tsung Chang, Gregory T Everson, Jeong Heo, Guido Gerken, Boris Yoff e, William J Towner, Marc Bourliere, Sophie Metivier, Chi-Jen Chu, William Sievert, Jean-Pierre Bronowicki, Dominique Thabut, Youn-Jae Lee, Jia-Horng Kao, Fiona McPhee, Justin Kopit, Patricia Mendez, Misti Linaberry, Eric Hughes, Stephanie Noviello, on behalf of the HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605: **FAZ 3**
 - Ref 2. Hiromitsu Kumada, Yoshiyuki Suzuki, Kenji Ikeda, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Akio Ido, Kazuhide Yamamoto, Koichi Takaguchi, Namiki Izumi, Kazuhiko Koike, Tetsuo Takehara, Norifumi Kawada, Michio Sata, Hidetaka Miyagoshi, Timothy Eley, Fiona McPhee, Andrew Damokosh, Hiroki Ishikawa, and Eric Hughes. Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. HEPATOLOGY, Vol. 59, No. 6, 2014;2083-94. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
 - Not: İkili tedavi deneyimi olan (PegIFN +RBV) hastalarda Sofosbuvir +PegIFN+RBV ile klinik çalışma verisi bulunamamıştır..
- **Daclatasvir+PegIFN+RBV (Genotip1b hastalarda, 24-48 hafta)**
 - Not: İkili tedavi deneyimi olan (PegIFN +RBV) hastalarda Daclatasvir +PegIFN +RBV ile klinik çalışma verisi bulunamamıştır..
- **Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
 - Ref: 1. Lawitz E, Forns X, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al.Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon based therapy: results from PROMISE, a Phase III trial. Gastroenterology 2013;144:S151-S151. **FAZ 3**
- **Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
 - Ref: 1. John G. McHutchison, M.D., Michael P. Manns, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Norah A. Terrault, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., Nezam H. Afdhal, M.D., E. Jenny Heathcote, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Hendrik W. Reesink, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Mohammad Bsharat, Ph.D., Shelley George, M.D., Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., Nathalie Adda, M.D., and Adrian M. Di Bisceglie M.D. for the PROVE3 Study Team.Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection.N Engl J Med 2010; 362:1292-1303April 8, 2010. **FAZ 3**

- **Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**

- Ref: 1. Bruce R. Bacon, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eric Lawitz, M.D., Patrick Marcellin, M.D., John M. Vierling, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Fred Poordad, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Margaret Burroughs, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Rafael Esteban, M.D. for the HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011; 364:1207-1217. **FAZ 3**

- **SOF+RBV 24 hafta**

- Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**

5. PROTEAZ İNHİBİTÖRÜ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ

PROTEAZ İNHİBİTÖRÜ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta, Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 24 hafta
(Tam cevapsız veya sirotik hastalarda tedaviye RBV eklenebilir)
- Sofosbuvir+RBV 24 hafta (İlk 2 seçenek elde edilemediğinde)

B) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda aşağıdaki seçenek kullanılabilir

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12-24 hafta
(12 hafta süreyle SOF+PEG IFN+RBV ile üçlü, 12 hafta süreyle PegIFN+RBV ile ikili tedavi olarak toplam 24 hafta)

C) Dekompanse sirotik hastalarda:

- Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta

• Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta

- Ref: 1. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93. **FAZ 3**
- Ref: 2. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):515-23. **FAZ 2.**

• Sofosbuvir+Daclatasvir 24 hafta

- Ref:1. Sulkowski MS1, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hiney F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

• Sofosbuvir+RBV 24 hafta

- Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12-24 hafta**

(12 hafta süreyle SOF+PEG IFN+RBV ile üçlü, 12 hafta süreyle PegIFN+RBV ile ikili tedavi olarak toplam 24 hafta)

- Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**

- **Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta**

- Ref:1. Flamm SL, Everson GT, Charlton M et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 1-5, 2014; Boston, MA.

GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 2 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile sunulmuştur:

1. Naiv genotip 2 nonsirotik hastalarda tedavi
2. Naiv sirotik ya da tedavi deneyimli genotip 2 hastalarda tedavi

1. NAİV GENOTİP 2 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ

NAİV GENOTİP 2 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

A) İlk seçenek şu olmalıdır:

- Sofosbuvir+RBV 12 hafta

B) A'daki seçenek elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda:

- PegIFN+RBV 24 hafta

- **Sofosbuvir+RBV 12 hafta**

- Ref: 1.Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887 **FAZ 3**

- **PegIFN+RBV 24 hafta**

- Ref: 1.Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346–355.**FAZ 3**
- Ref: 2. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients with HCV genotypes 2 or 3. J Hepatol 2004; 40: 993–999. **FAZ 3**

2. NAİV SİROTİK YA DA TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ

NAİV SİROTİK YA DA TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+RBV 16-20 hafta
- Sofosbuvir+RBV+PegIFN 12 hafta

B) A'daki seçenekler elde edilemediği durumlarda ve naiv kompanse sirotik hastalarda:

- PegIFN+RBV 24 hafta

• Sofosbuvir+RBV 16-20 hafta

- Ref: 1. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):733A. **FAZ 3**

• Sofosbuvir+RBV+PegIFN 12 hafta

- Ref: 1. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LO-NESTAR-2 study. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):1380A. **FAZ**

• PegIFN+RBV 24 hafta

- Ref: 1. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346-355.
- Ref: 2. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients with HCV genotypes 2 or 3. J Hepatol 2004; 40: 993-999.

GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 3 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile sunulmuştur:

1. Naiv genotip 3 hastalarda tedavi
2. Tedavi deneyimli genotip 3 hastalarda tedavi
3. Sirotik genotip 3 hastalarda tedavi

1. NAİV GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ

NAİV GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir+RBV 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**

- Ref: 1.Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):1380A. **FAZ 2**

- **Sofosbuvir+RBV 24 hafta**

- Ref: 1.Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
- Ref: 2.Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 3**

- **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**

- Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

2. TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ

TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
 - Sofosbuvir+Daclatasvir 24 hafta (Nüks ve kısmi yanıtlı hasta grubunda)
 - Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 24 hafta (Tam cevapsız hastalarda)
-
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
 - Ref: 1.Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al.Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):1380A. **FAZ 2**
 - **Sofosbuvir + Daclatasvir 24 hafta**
(Nüks ve parsiyel yanıtlı hasta grubunda)
 - Ref: 1. Sulkowski MS1, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection.N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**
 - **Sofosbuvir+Daclatasvir +RBV 24 hafta**
(Null responder hastalarda)
 - Ref: 1. Sulkowski MS1, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

3. SİROTİK GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ

SİROTİK GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 24 hafta

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**

- Ref: 1. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):1380A. **FAZ 2**

- **Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 24 hafta**

- Ref: 1. Sulkowski MS1, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

GENOTİP 4 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 4 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

GENOTİP 4 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir/Ritonavir+Ombitasvir+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta (Genotip 4 tüm hasta grupları için)
- Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta üçlü, 12 hafta ikili; toplam tedavi süresi 24 hafta)
- Daclatasvir+RBV+PegIFN 24-48 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta (Hasta sirotik veya önceki tedaviye yanıtız ise tedaviye RBV eklenmelidir)
- Sofosbuvir+Daclatasvir (Naiv hastalarda 12 hafta, tedavi deneyimli hastalarda 24 hafta)
- Sofosbuvir+RBV 24 hafta

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta (Genotip 4 tüm hasta grupları için)**
 - Ref: 1.Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
- **Simeprevir+PegIFN+RBV (Üçlü olarak 12 hafta, devamında PegIFN+RBV 12 hafta toplam tedavi süresi 24 hafta)**
 - Hasta önce ki tedaviye parsiyel yanıtız veya yanıtız ise Simeprevir+PegIFN+RBV 12 hafta üçlü, 36 hafta ikili olmak üzere toplam tedavi süresi 48 haftaya uzatılır.
 - Ref: 1. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, Zoulim F, Grange JD, Shukla U, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Fevery B, Peeters M, Beumont M, Jessner W. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. J Hepatol. 2015 Jan 14. pii: S0168-8278(15)00002-1.
- **Daclatasvir+PegIFN+RBV 24-48 hafta**
 - Ref: 1. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. Hepatology 2012;56 (Suppl.1):553A-554A. **FAZ 2 B**
- **Sofosbuvir+Simeprevir 12 hf (Hasta sirotik veya önceki tedaviye yanıtız ise tedaviye RBV eklenmelidir)**
 - Not: GT4 hastalarda Sofosbuvir + Simeprevir klinik çalışma datası yoktur. EASL 2014 Guideline

- **Sofosbuvir+Daclatasvir (Naiv hastalarda 12hafta, tedavi deneyimli hastalarda tedavi süresi 24hafta)**
 - Not: GT 4 hasta grubunda bu seçeneğin yer aldığı bir klinik çalışma yoktur. EASL 2014 Guideline.
- **Sofosbuvir+RBV 24hafta**
 - Ref: 1. Ruane PJ, Ain D, Riad J, Meshrekey RG, Stryker R, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):736A.

GENOTİP 5-6 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 5-6 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

GENOTİP 5-6 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
 - Sofosbuvir+RBV 24 hafta
-
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
 - ° Ref: 1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
 - **Sofosbuvir+RBV 24 hafta**
 - ° Not: Bu nadir genotip hastalarda henüz data mevcut değildir. EASL Guideline 2014

AKUT HEPATİT C TEDAVİSİ

TAVSİYELER

- A) Semptomatik olgularda enfeksiyon kendiliğinden sonlanabileceğinden 12 hafta beklenmelidir.
- B) 12 hafta sonunda HCV-RNA'sı negatifleşmeyen olgular pegile interferonla tedavi edilmelidir.
- C) Genotip 1 ile enfekte olgularda ve viral yükü yüksek olanlarda tedaviye RBV eklenebilir.
- D) HIV koinfeksiyonunda tedaviye RBV eklenmelidir. Tedavi süresi 24 hafta olmalıdır.

Kaynaklar:

- ° Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:497-506.
- ° Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283-1297.
- ° Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42 (Suppl. 1):S108-S114.
- ° Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625-633.
- ° Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.

POST-TRANSPLANT NÜKS HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ

Post-transplant nüks hepatit C hastaları için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile genotiplere göre sunulmuştur.

1. Genotip 2
2. Genotip 1, 3, 4

POST-TRANSPLANT NÜKS HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

• GENOTİP 2

- Sofosbuvir+RBV 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta

• GENOTİP 1,3,4

- Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta
- Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+RBV 24 hafta (Genotip 1 ve 4 hastalarda)
- Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir (±RBV) 12 hafta (Genotip 1 ve 4 hastalarda)
- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir+RBV 24 hafta

GENOTİP 2

- **Sofosbuvir+RBV 12-24 hafta**
 - Ref: 1. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):733A. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta**
 - Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinesrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

GENOTİP 1, 3, 4

- **Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12hafta**
 - Ref: 1 Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.
- **Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+RBV 24 hafta (Genotip 1 hastalarda)**
 - Ref: 1. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1973–82. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta**
 - Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**
- **Sofosbuvir+Simeprevir±RBV (Genotip 1 ve 4 hastalarda)**
 - Ref: 1 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerek-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
 - Ref: 1 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887
- **Sofosbuvir+RBV 24 hafta**
 - Ref: 1 Ruane PJ, Ain D, Riad J, Meshrekey RG, Stryker R, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):736A.

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ

Özel hasta gruplarında tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile genotiplere göre sunulmuştur.

1. HBV ko-enfeksiyonu olan HCV hastalarında tedavi
2. Hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisi
3. HIV ile ko-enfekte hastalarda HCV tedavisi
4. Böbrek transplant hastalarında HCV tedavisi
 - a. Genotip 2
 - b. Genotip 1, 3, 4, 5, 6
 - c. Genotip 1 ve 4

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

1. HBV ko-enfeksiyonu olan HCV hastalarında tedavi

- HCV mono-enfekte hasta gibi tedavi edilir, HBV replikasyonu belirgin ise tedaviye nükleozid/nükleotid analogları eklenir.

2. Hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisi

- IFN monoterapisi ile doz ayarı yapılarak tedavi edilirler, RBV doz ayarı ile tedaviye eklenebilir.
- Direkt etkili antiviraller ile ilgili veriler beklenmektedir.

3. HIV ko-enfeksiyonlu hastalarda HCV tedavisi

- Endikasyonlar HCV mono-enfekte ve HIV ko-enfekte hastalarda aynıdır. Ancak, ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak tedavi değişikliği veya doz ayarlamaları söz konusu olabilir. Bununla birlikte hastaların tedaviyi kabul etmesi, ilaçlara tolerans ve kontrendikasyon durumları göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.

4. Böbrek transplant hastalarında HCV tedavisi

- Genotip 2
 - Sofosbuvir+RBV 12-24 hafta
- Genotip 1,3,4,5,6
 - Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta
- Genotip 1 ve 4
 - Sofosbuvir+Simeprevir (±RBV) 12-24 hafta
 - Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta, Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta.

- **Sofosbuvir+RBV 12-24 hafta**

- Ref: 1. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. *Hepatology* 2013;58 (Suppl. 1):733A. **FAZ 3**

- **Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta**

- Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

- **Sofosbuvir+Simeprevir (±RBV) 12-24 hafta**

- Ref: 1. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerrkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**

NOTLAR

A series of horizontal dotted lines for taking notes.

NOTLAR

A series of horizontal dotted lines for taking notes.

NOTLAR

A series of horizontal dotted lines for taking notes.