Türkiye Viral Hepatitler
Tanı ve Tedavi Kılavuzu
2017

TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ
TKAD
1992

VİRAL HEPATİTLE SAVAŞIM DERNEĞİ
? HBV ?
HDV
HAV
HCV
HEV
1990

TÜRKİYE VİRAL HEPATİTLER TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017

Bu kılavuuz TKAD ve VHSD üyeleri tarafından ortaklaşa hazırlanmış ve Mayıs 2017'de yayınlanmıştır.

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz
Anti HBs : Hepatit B yuzey antijenine karşı antikor
Anti-HBc tot : Hepatit B kor antijenine karşı total antikor
Anti-HBe : Hepatit B e antijenine karşı antikor
AST : Aspartat Aminotransferaz
ASV : Asunaprevir
CT : Bilgisayarlı Tomografi
DCV : Daclatasvir
DNA : Deoksiribonukleik Asit
HBeAg : Hepatit B e antijeni
HBsAg : Hepatit B yuzey antijeni
HBV : Hepatit B virusu
HCV : Hepatit C virusu
HDV : Hepatit D virusu
HIV : İnsan İmmun yetmezlik virusu
IFN-∝ : İnterferon Alfa
IL28B : İnterlökin 28 B
KHB : Kronik Viral Hepatit B
KHC : Kronik Viral Hepatit C
KHD : Kronik Viral Hepatit D
LDP : Ledipasvir
MRI : Manyetik Rezonans Goruntuleme
PegIFN : Pegile interferon
PegIFN-∝ : Pegile İnterferon Alfa
PrOD : Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir
RBV : Ribavirin
SGK : Sosyal Guvenlik Kurumu
SMV : Simeprevir
SOF : Sofosbuvir
TKAD : Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
USG : Ultrasonografi
VHSD : Viral Hepatitle Savaşım Derneği

İÇİNDEKİLER

KRONİK VİRAL HEPATİT B TANI VE TEDAVİ REHBERİ 15
Kimler olası Hepatit B enfeksiyonu yönünden incelenmelidir ? 17
Risk gruplarında yapılması gerekenler 18
HBsAg (+) olması durumunda yapılması gerekenler 18
Tanıda kullanılması gereken laboratuvar ve radyolojik incelemeler 18
Akut Hepatit B enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir? 19
Fulminan Hepatit B enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir? 19
İnaktif HBsAg taşıyıcılarının tanımı nasıldır ? 19
İnaktif HBsAg taşıyıcılarında izlem nasıl olmalıdır? 20
Kronik HBV enfeksiyonu için tedavi endikasyonları nelerdir ? 20
Kronik HBV enfeksiyonunda tedavinin hemen başlanması gereken hastalar 20
Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu olabilecek hastalar 20
Tedavinin hemen uygulanması gerekmeyen ve izlenmesi gereken hastalar 21
İmmüntoleran hastalar 21
İnaktif HBV taşıyıcıları 21
İzole AntiHBc-IgG pozitifliği olan hastalar 21
Gizli (Occult) HBV enfeksiyonu 21
Tedavi endikasyonları 21
Siroz olmayan hastalarda tedavi 22
Siroz olan hastalarda tedavi 22
Tedavi sonrasında beklenen sonlanım noktaları 22
KHB enfeksiyonunda kimler, hangi tedavi ajanları ile tedavi edilmelidir? 23
Siroz olmayan hastalar 23
Siroz olan hastalar 23
Kompanse siroz 23
Dekompanse siroz 23
Tedavi seçimi 23
Tedavi dozları 23
Tedavi süresi 23
Kronik Hepatit B'de tedaviye yanıt kriterleri nelerdir? 24
KHB enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları tedaviye cevabı belirleyen faktörler ve tedavi süresi ne olmalıdır? 24
Pegile interferonların kullanımı 25
Oral antivirallerin kullanımı 25
Kompanse sirozda tedavi ne olmalıdır? 26
Dekompanse sirozda tedavi ne olmalıdır? 26
Tedavi takibinde ve tedaviden sonra HBV DNA ve ALT düzeyleri hangi sıklıkta izlenmelidir? 26
Pegile interferon alfa alan hastalar 26
Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalar 26
Kronik Hepatit B enfeksiyonu tedavisi sırasında antiviral direncin izlemi nasıl olmalıdır? 26
Kronik Hepatit B enfeksiyonunda "antiviral ilaç kullanımı sırasında direnç gelişmesi" halinde izlenecek yol ne olmalıdır? 28
Tedaviye yanıtsız (direnç olmaksızın) KHB enfeksiyonlu hastalarda strateji ne olmalıdır? 30
Kronik Hepatit B enfeksiyonunda kombine tedavinin yeri nedir? 30
Kronik Hepatit B enfeksiyonu tedavisi maliyet etkin midir? 30
Hemodiyaliz tedavisi gören KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir? 31
Böbrek transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir? 32
Karaciğer transplantasyonu adayı KHB enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir? 32
Karaciğer transplantasyonu sonrası Hepatit B enfeksiyonu profilaksisi nasıl yapılır? 32
Karaciğer transplantasyonu sonrası KHB enfeksiyonu nasıl tedavi edilmelidir? 33

Transplantasyon dışı immünsupressif tedavi alan veya alacak olan KHB'li hastalarda tedavi nasıl olmalıdır? 33
Hepatit B ve C birlikteliğinde tedavi nasıl olmalıdır? 33
HIV enfeksiyonu ile koenfekte hastalarda ne yapılmalıdır? 33
Hamilelik ve kronik Hepatit B 34
Hepatit B virüs enfeksiyonundan korunmada neler yapılmalıdır? 34
Hepatit B aşısı nasıl uygulanmalıdır? 35
Kaynaklar 36

KRONİK VİRAL HEPATİT D TANI VE TEDAVİ REHBERİ 39
HDV (Delta) Enfeksiyonunda Tanı 41
Laboratuvar tanı 41
Hepatit D koenfeksiyonunun (akut Hepatit D) laboratuvar tanısı nasıl koyulur? 42
Hepatit D süperenfeksiyonunun laboratuvar tanısı nasıl koyulur? 42
Kronik Hepatit D (KHD) enfeksiyonunun tanısı nasıl konur? 42
Akut ve kronik Hepatit D enfeksiyonlarının tanısındaki sorunlar nelerdir? 42
Akut hepatit delta ko ve süper enfeksiyonlarında HBV-DNA ve HDV-RNA arasındaki ilişki nasıldır? 43
KHD enfeksiyonunda HBV-DNA ve HDV-RNA arasındaki ilişki nasıldır? 43
Akut hepatit D enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır? 43
Akut fulminant hepatit D enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır? 43
KHD enfeksiyonu tedavisinde tedavi protokolü ve izlem nasıl olmalıdır? 44
Tedaviye yanıt nasıl anlaşılır ve tedaviye yanıtsız olgularda izlem nasıl olmalıdır? 44
Kombine tedavi gerekli midir? Kombinasyonlar ne olmalıdır? 45
ALT normal ve HDV-RNA pozitif olgularda izlem ve tedavi nasıl olmalıdır? 45
Kompanse sirozlarda KHD enfeksiyon tedavisi ve izlem nasıl olmalıdır? 45
Karaciğer transplantasyonu sonrası relaps olan hepatit D enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır? 45
SLE, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda hepatit D enfeksiyonunun tedavisi ve izlemi nasıl olmalıdır? 45
Tanıda kullanılan moleküler testler nelerdir ve bunlar için referans laboratuvarların seçimi (yapılan yerler ve kullanılan tekniklerin standardizasyonu) nasıl olmalıdır? 46
KHD alevlenmelerinde tedavi ve izlem nasıl olmalıdır? 46
Ülkemizde hangi karaciğer hastalıklarında D hepatit virus enfeksiyonu aranmalıdır? 46
Üçlü enfeksiyonlarda (KHB+KHC+KHD) takip ve tedavi nasıl olmalıdır? 46
Kaynaklar 48

HEPATİT C'de TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME
(Tarama, Akut – Kronik Hepatit C Tanısı, Tedavi İndikasyonları, Tedaviye Hazırlama),
TEDAVİ SIRASINDA ve TEDAVİ SONRASINDA HASTANIN TAKİBİ 53
Kronik Hepatit C virüs enfeksiyonu açısından incelenmesi gereken öncelikli gruplar 55
Riskli davranışlar 55
Riskli temaslar 55
Diğer durumlar 55
Öncelikli gruplara yönelik varsa yapılması gereken özel müdahaleler 55
Riskli davranışlar grubunda yer alan kişilere 55
Riskli temas grubunda yer alan kişilere 56
Tanıda kullanılması gereken laboratuvar ve radyolojik araçlar 56
Genel laboratuvar testleri 56
Serolojik testler 56
Virolojik testler 56
Radyolojik testler 57
Fibrozis evresinin belirlenmesi 57
Akut Hepatit C tanısı 57

Kronik Hepatit C tanısı 57
KHC enfeksiyonu için tedavi endikasyonları 57
Tedaviye yanıt tanımları 58
Tedavi öncesi değerlendirme 58
Tedavi sırasında takip 59
Rutin hasta takibi 59
Tedavi sırasında ALT yüksekliği saptanan hastanın takibi 60
Tedavi sonlandırma kriteri 60
Gebelik 60
KVY olan hastalarda tedavi sonrasında takip 60
KVY olmayan hastalarda tedavi sonrasında takip 61
Kaynaklar 62

HEPATİT C'de TEDAVİ 63
HCV tedavisinde onaylı ilaçlar 66
Genotip 1 ile infekte hastalarda tedavi 68
Genotip 1a ile infekte hastalarda tedavi 68
G1a, daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi 68
Siroz olmayanlarda tedavi 68
Kompanse siroz olanlarda tedavi 68
G1a daha önce Peginterferon+Ribavirin tedavisi kullanan ve tedaviye cevapsız olan hastalarda tedavi 68
Siroz olmayanlarda tedavi 68
Kompanse siroz olanlarda tedavi 69
Genotip 1b ile infekte hastalarda tedavi 69
G1b, daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi 69
Siroz olmayanlarda tedavi 69
Kompanse siroz olanlarda tedavi 69
G1b, daha önce Peginterferon+Ribavirin tedavisi kullanan ve tedaviye cevapsız olan hastalarda tedavi 70
Siroz olmayanlarda tedavi 70
Kompanse siroz olanlarda tedavi 70
Genotip 1 ile infekte DEA deneyimli hastaların tedavisi 70
Genotip 1 ile infekte Sofosbuvir±Peginterferon±Ribavirin tedavisi başarısız olmuş hastaların tedavisi 70
Siroz olmayanlarda 70
Kompanse siroz olanlarda 70
Genotip 1 ile infekte Proteaz inhibitörü + Peginterferon+Ribavirin tedavi kombinasyonlarına cevap vermemiş olan hastalarda tedavi 70
Siroz olmayanlarda 70
Kompanse siroz olanlarda 71
NS5A inhibitörlü tedavi kullanıp cevapsız olan hastalarda tedavi 71
Genotip 1 ile infekte dekompanse siroz hastalarının tedavisi (Subtip ve Peginterferon+Ribavirin tedavi deneyimli olmasına bakılmaksızın) 71
Genotip 2 ile infekte hastalarda tedavi 72
Daha önce tedavi almamış veya Peginterferon+Ribavirin tedavisine cevapsız olmuş hastalarda tedavi 72
Siroz olmayan 72
Kompanse siroz olan 72
Genotip 3 ile infekte hastalarda tedavi 72
Daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi 72
Siroz olmayan 72
Kompanse siroz olan 72
Tedavi deneyimli hastalar 72
Siroz olmayan 72

Kompanse siroz olan	72
Genotip 4 ile infekte hastalarda tedavi	73
Daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi	73
Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar	73
Tedavi deneyimli hastalar	73
Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar	73
Genotip 5 ve 6 ile infekte hastalarda tedavi	73
Daha önce tedavi almamış hastalar	73
Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar	73
Tedavi deneyimli hastalar	73
Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar	73
Özel hasta grupları	74
Karaciğer transplantasyonu sonrası Hepatit C tedavisi	74
Genotip 1, 4, 5, 6 hastalarda tedavi (Siroz olmayan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)	74
Genotip 2 hastalar (Siroz olmayan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar	74
Genotip 3 ile infekte hastalar (Siroz olan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)	74
HBV koinfeksiyonu olan hastalar	74
HIV koinfeksiyonu olan hastalar	74
Kronik böbrek hastaları	75
Genotip 1a ile infekte olan hastalar	75
Genotip 1b ile infekte hastalar	75
Genotip 4 ile infekte hastalar	75
Genotip 2 ile infekte hastalar	75
Genotip 3 ile infekte hastalar	75
Solid organ transplant alıcıları (Böbrek nakilli hastalar dahil)	76
Akut Hepatit C tedavisi	76
Kaynaklar	77

Değerli Meslektaşlarımız;

Kılavuzlar; hem hastalıkların tanı ve tedavilerini yönetmemizde bizlere, hem de geri ödeme ve onaylanma süreçlerinde olmak üzere resmi otoritelere yol göstericidir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin işbirliği ile "Viral hepatit B, D ve C; Tanı ve Tedavi Rehberleri"nin ilki 2015 yılında hazırlanmıştı. Ülkemizde karaciğer sağlığını tehdit eden en önemli risk faktörlerinden olan viral hepatitler, aynı zamanda bilim alanımızın en dinamik konularının başında gelmektedir. Dolayısı ile değişen tanı ve tedavi bilgilerine göre kılavuzların güncellenmesi ihtiyacı ortadadır.

24 Aralık 2016'da gerçekleştirdiğimiz "Türkiye Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Güncellemesi 2017" çalışma toplantısında viral hepatit B, D ve C ile ilgili, tanı-hastanın değerlendirilmesi-tedavi-tedavi sırasında ve sonrasında takip konuları olmak üzere konuyla ilgili tüm taraflar bir araya gelip, bir bütünlük içinde çalışılarak kılavuzun esasları belirlenmiştir. Bunun için TKAD ve VHSD üyelerinden karma olarak oluşturulmuş 3 ayrı çalışma grubu, (*Grup I: Kronik Hepatit B ve D; Grup II: Kronik Hepatit C - Tedavi öncesi değerlendirme (tarama, akut-kronik hepatit C tanısı, tedavi indikasyonları, tedaviye hazırlama), Tedavi sırasında ve Tedavi sonrasında hastanın takibi; Grup III: Kronik Hepatit C – Tedavi*) önce kendi aralarında uzlaşmışlar, daha sonra da tüm katılımcıların onayı ile kılavuzun esaslarına son şekli verilmiştir.

Bu esaslar doğrultusunda her grup kendi içinde uzlaştığı bir metin oluşturmuş, daha sonra bunu tüm grubun onayına sunmuştur. Gelen eleştirilerle son şeklini alan metinlerde minimum %70 uzlaşma şartı aranmıştır. Rehberimizin hazırlanmasında yol göstericimiz başta EASL, AASLD ve APASL olmak üzere uluslararası kabul gören kılavuzlardır. Tedavi rejimi olarak; FDA, EMA ve Japonya, Kanada, Avustralya tarafından onaylı ilaçlar önerilmiştir.

"Türkiye Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017"nin hepimize yararlı olmasını dileriz.

Saygı ve sevgilerimizle.

Prof.Dr.Sabahattin Kaymakoğlu
TKAD Başkanı

Prof.Dr.Fehmi Tabak
VHSD Başkanı

KRONİK VİRAL HEPATİT ÇALIŞTAY KATILIMCILARI
24 Aralık 2016 – İstanbul

Kronik Hepatit B ve D Çalışma Grubu:

FEHMİ TABAK
FATMA ÖZLEM KANDEMİR
İLYAS DÖKMETAŞ
SELMA TOSUN
ESRA GÜL AKINCI
KENAN HIZEL
YUSUF ÖNLEN
NEFİSE ÖZTOPRAK ÇUVALCI
EBUBEKİR ŞENATEŞ
KADİR DEMİR
CANAN ALKIM
GALİP ERSÖZ
MESUT AKARSU
ABDULLAH SONSUZ
CİHAN YURDAYDIN
HİKMET AKKIZ
AYHAN HİLMİ ÇEKİN
NURDAN TÖZÜN

Hepatit C Tanı (Tedavi öncesi değerlendirme; tarama, akut-kronik Hepatit C tanısı, tedavi indikasyonları, tedaviye hazırlama, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında hastanın takibi)

Çalışma Grubu:

NURCAN BAYKAM
CEMAL BULUT
FATMA SIRMATEL
MEHMET PARLAK
FERİT KUŞÇU
BİLGÜL METE
HAYAT KUMBASAR KARAOSMANOĞLU
DİLARA İNAN
RAMAZAN İDİLMAN
OSMAN CAVİT ÖZDOĞAN
FULYA GÜNŞAR
ZEKİ KARASU
ÖMER ÖZBAKIR
AHMET BEKTAŞ
ÖMER TOPALAK
İBRAHİM HALİL BAHÇECİOĞLU
BELKIS ÜNSAL

Hepatit C'de Tedavi Çalışma Grubu:

SABAHATTİN KAYMAKOĞLU
ULUS SALİH AKARCA
SELİM GÜREL
HALİS ŞİMŞEK
DİNÇ DİNÇER
ÖMER ŞENTÜRK
YUSUF YILMAZ
FİLİZ AKYÜZ
HÜRREM BODUR
AYHAN AKBULUT
İFTİHAR KÖKSAL
HATİCE RAHMET GÜNER
ŞABAN ESEN
ŞÜKRAN KÖSE
ATAHAN ÇAĞATAY
TANSU YAMAZHAN

KRONİK VİRAL HEPATİT B TANI VE TEDAVİ REHBERİ

KİMLER OLASI HEPATİT B ENFEKSİYONU YÖNÜNDEN İNCELENMELİDİR ?

Türkiye HBV açısından orta endemik bir ülkedir, bu nedenle herkesin HBV açısından taranması uygun olacaktır. Bununla birlikte aşağıda tanımlanan grupların yüksek risk taşımaları nedeniyle öncelikli olarak taranması önerilir

- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları (aynı evde yaşamasalar bile)
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler
- Dövme ve piercing yaptıranlar
- Kan kardeşliği öyküsü olanlar
- Alın, dilaltı, ense kestirme ve hacamat 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 bulunan ve buralarda çalışan kişiler
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler
- Diyaliz hastaları
- Tüm gebe kadınlar (Ülkemizde tüm gebe kadınların taranması henüz zorunlu değildir; tavsiye niteliğindedir ancak zorunlu hale getirilmesi için çalışmalar devam etmektedir)
- Kan ve kan ürünleri alanlar
- RiskliDiş tedavisi görenler
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık temas eden meslek sahipleri
- Bakım ve huzurevlerinde yaşayanlar, zeka ve gelişme geriliği olanlar ve bunlara bakım verenler
- Kan, plazma, sperm, organ-doku alıcı ve vericileri
- İmmün yetersizliği bulunanlar veya immün süpressif (biyolojik ajanlar ve kemoterapi dahil) tedavi görecek veya görmesi muhtemel kronik hastalığı olan hastalar (1,2).
- Operasyon öncesi hastaların taranması (HBV hastalarının yakalanması için önemlidir)

RİSK GRUPLARINDA YAPILMASI GEREKENLER

Öncelikle HBsAg, AntiHBs, AntiHBc-IgG taranmalı. Eğer HBsAg veya antiHBc-IgG'de pozitiflik saptanırsa yapılması gerekenler;

Mutlaka danışmanlık almak üzere Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji veya Gastroenteroloji uzmanlarına yönlendirilmeli

HBsAg (+) OLMASI DURUMUNDA YAPILMASI 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, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA
- Ko-enfeksiyonları dışlamak için: Anti-HDV, Anti-HCV ve hastaya bilgi verilerek anti-HIV bakılması
- Hepatit A bağışıklığının belirlenmesi için Anti-HAV IgG
- Üst karın ultrasonografisi (1-3).

TANIDA KULLANILMASI GEREKEN LABORATUVAR VE RADYOLOJİK İNCELEMELER

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

1. Biyokimyasal belirleyiciler (kan incelemeleri)
   AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albumin, globulin, kan sayımı ve protrombin zamanı/INR.
2. Replikasyon göstergeleri
   HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA (IU/ml)
3. Ko-enfeksiyonlar (HDV, HCV ve HIV) ve komorbid durumlar (alkolizm, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı) değerlendirilmeli.KHB olgularında anti-HAV IgG bakılmalı, negatif olanlar aşılanmalı.
4. Karaciğer biyopsisi
   Nekroinflamasyon ve fibrozu değerlendirmede 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 yöntemler [transient elastografi (TE), MR elastografi]
   Karaciğer fibrozunu değerlendirmede en duyarlı noninvaziv testler fiziksel temele dayalı testlerdir (TE, MR elastografi). Bunlar arasında en yaygın kullanılanı TE'dir.
   Karaciğerde fibroz ve nekroinflamasyonu değerlendiren direkt ve indirekt serum belirteçleri:
   APRİ
   Fib-4 (APRİ ve Fib 4 en pratik olanlardır)

6. Radyoloji
   -Karın USG
   -TE (Ülkemizde geri ödemesi tanımlanmamıştır)
   -MR elastografi (Ülkemizde geri ödemesi tanınmamıştır)

AKUT HEPATİT B (AHB) ENFEKSİYONU NASIL TEDAVİ EDİLMELİDİR?

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 semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur (4).

Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır.

İmmun yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleoz(t)id analogları kullanımı hasta bazında değerlendirilmelidir.

HBsAg pozitifliği ve akut hepatit tablosu olan hastalarda akut hepatit B ile kronik hepatit B'nin akut alevlenmesi arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Akut alevlenme immünsüpresif tedaviyi izleyen dönemde olabileceği gibi kendiliğinden de (özellikle HBeAg-negatif kronik HBV hastalarında) olabilir. Ayrıca HBV-HCV koenfeksiyonu olan hastalarda, HCV'nin direk etkili antivirallerle tedavisini takiben HBV alevlenmesi görülebilir.

Ciddi Akut HBV kliniği ve laboratuvar bulguları olan (INR≥1.5 ve/veya PT normalin üst sınırından 4 sn daha uzun olanlar) hastalarda nükleoz(t)id analoğu tedavisi başlanmalıdır (5).

Pik ALT ve AST değerlerine ulaşıldığı halde HBV DNA baskılanması görülmeyen hastalarda nükleoz(t)id analoğu tedavisi başlanmalıdır (Uzman görüşü)

FULMİNAN HEPATİT B ENFEKSİYONU NASIL TEDAVİ EDİLMELİDİR?

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

İNAKTİF HBsAg TAŞIYICILARININ *(HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu)* TANIMI NASILDIR (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. İnvazif olmayan yöntemlerle saptanan fibrozun olmaması ve eğer bir nedenle yapılmışsa karaciğer biyopsisinde minimal değişiklikler (nekroinflamatuvar skorun<4 olması, fibroz evresi 0-1) olması

İNAKTİF HBsAg TAŞIYICILARINDA İZLEM NASIL OLMALIDIR?

Türkiye'de yaşayanlarda ALT normal değeri ile geniş çaplı çalışma sonuçları elde edilene kadar, ALT düzeyi için sınır değer olarak, çalışılan 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 konulmamalıdır. 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 ve hasta diğer karaciğer hastalıkları açısından değerlendirilmelidir (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 ENFEKSİYONU İÇİN TEDAVİ ENDİKASYONLARI NELERDİR (11-13)?

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
  - Kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği
  - Dekompanse siroz
- Kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan/HSK riski olan vakalar
  - Kompanse siroz ve yüksek HBV DNA
- İmmünsüpresif tedavi alacak olan HBsAg ve/veya antiHBc-IgG* (+) hastalar

  *(*İmmünsüpresif tedavinin yüksek riskli olması halinde)*
- 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
- Yeni EASL 2017 kılavuzunda HBVDNA >20.000 ıu/ml ve ALT >2XNÜS olan hastalarda Fibroz derecesinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir (13).

C. Tedavinin Hemen Uygulanması Gerekmeyen ve İzlenmesi Gereken Hastalar

C1. İmmüntoleran Hastalar *(HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu)*

- HBeAg pozitif, 30 yaşın altında, ALT değeri normal, HBV DNA düzeyi yüksek, belirgin karaciğer hasarı 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 veya ekstrahepatik tutulumu olan hastalara karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan testlerle değerlendirmeden bağımsız olarak tedavi düşünülebilir (13).

C2. İnaktif HBV Taşıyıcıları

Serum ALT'si normal kişiler ilk yıl üç ayda bir, sonraki yıllarda 6-12 ay arayla; serum HBV DNA düzeyi düşük ya da negatif olanlar 6-12 ay arayla izlenmelidir.

C3. İzole Anti-HBc IgG Pozitifliği Olan Hastalar

İzole anti-HBc IgG pozitiliği, HBsAg negatif, anti-HBs negatif ve anti-HBc pozitif HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. HIV ve HCV koenfeksiyonu olanlarda, immünsüpresif durumlarda, gebelikte ve intravenöz ilaç kullananlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu durumlar olmaksızın da rastlanabilen bir serolojik profildir. Anti HBs negatif olan hastalarda bir doz aşı yapıldıktan sonra anti-HBs oluşmuyorsa HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA pozitif ise diğer HBV hastalarında olduğu gibi tanı, izlem ve tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

C4. Gizli (Occult) HBV Enfeksiyonu

HBsAg negatifleşmiş ancak HBV-DNA düşük düzeylerde (<200 IU/mL) olan hastalardır.

Bu hastaların önemli bir kısmında anti-HBc IgG pozitiftir. Ancak anti-HBc IgG de dahil tüm serolojik testlerin negatif kaldığı hastalar da vardır. Bu hastalarda gizli HBV enfeksiyonu, kemoterapi ve immüssüpresif tedavi ile reaktive olabilir. Ayrıca kan transfüzyonu ile virüsü bulaştırabilirler. İdeal tanı karaciğer dokusunda HBV-DNA PCR ile koyulsa da bu yönteme nadiren başvurulur. Kanda HBV-DNA PCR kullanılabilecek tanı yöntemidir.

Occult HBV enfeksiyonu olan hastalar takip ve tedavi yönünden HBsAg pozitif hastalar gibi değerlendirilir.

TEDAVİ ENDİKASYONLARI

HBeAg pozitif ve negatif kronik hepatit B enfeksiyonunda aynıdır ve 3 kritere dayanmaktadır:

Serum HBV DNA düzeyi

Serum ALT düzeyi

Karaciğer hastalığının şiddeti

A. Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi

HBV DNA'sı düzeyi ≥2000 IU/ml olan ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir:

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalardan
   a. 30 yaş veya üzerinde olanlar
   b. İleri karaciğer hastalığı kuşkusu uyandıracak belirtileri olan hastalar

Karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ)≥6 veya Fibrozu≥2 olan hastalara tedavi verilmelidir.

Karaciğer biyopsisine alternatif olarak / veya yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve serum göstergeleri kullanılabilir (13-16).

B. Siroz Olan Hastalarda Tedavi

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

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.

TEDAVİ SONRASINDA BEKLENEN SONLANIM NOKTALARI

HBV tedavisindeki ana amaç hastalığın siroza, dekompansasyona 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 düzelme
- 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 ENFEKSİYONUNDA KİMLER, HANGİ TEDAVİ AJANLARI İLE TEDAVİ EDİLMELİDİR?

A. Siroz Olmayan Hastalar

HBsAg Pozitifliği ve ≥ 2000 IU/ml HBV DNA saptananlardan karaciğer biyopsisinde HAI ≥6 ve/veya Fibroz ≥2 olan hastalar veya invazif olmayan fibroz yöntemleriyle önemli fibrozu olan (TE ile ≥F2 olan) hastalara pegile-interferon veya oral antiviral ilaçlar ile tedavi başlanmalıdır.

B. Siroz Olan Hastalar

B1. Kompanse Siroz

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

B2. Dekompanse Siroz

Dekompanse sirozda (Asit, Varis kanaması, Hepatik ensefalopati, Sarılık: Total bilirubin ≥ 3 mg) tedavi için saptanabilir HBV DNA varlığı dışında koşul aranmaz.

C. Tedavi Seçimi

Mevcut ilaçlar:

Pegile interferon

Oral antiviraller (Lamivudin, Telbuvidin, Adefovir, Tenofovir, Entekavir, Tenofovir Alafenamid-TAF)

Naiv hastalarda pegile interferon (PEG IFN) ve nukleoz(t)id analoğu 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. Ancak diğer NA'larını almakta olan sirotik hastalarda tenofovire geçiş yapılmalıdır.

TAF onaylanmış olup, ülkemizde henüz ruhsatlanmamıştır.

D. Tedavi Dozları

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

E. Tedavi Süresi

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

Sirozu olmayan HBeAg (+) kronik B hepatitli hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra tedaviye en az bir yıl daha devam edildikten sonra tedavi kesilebilir

Siroz olmayan HBeAg (-) kronik B hepatitli hastalarda tedavi HBsAg negatifliği sağlanmadan kesilmemelidir.

PEG IFN için tedavi süresi en fazla bir yıldır. HBeAg negatif hastalarda tedavinin 12. haftasında HBV DNA ≥ 2 log düşüş ve HBsAg titresinde azalma olmayan hastalarda INF tedavisinin kesilmesi ve NA'larına geçilmesi önerilir (17).

KRONİK HEPATİT B'DE TEDAVİYE YANIT KRİTERLERİ NELERDİR?

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

Tablo 1. **Tedavi Yanıtı Tanımlamaları.**

Yanıt	Tanım
Primer yanıtsızlık	Nükleoz(t)id tedavinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olmasıdır. Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24. haftasında da HBV
Kısmi virolojik yanıt	DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat 12. ayda saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Peg IFN'a kalıcı yanıt	Tedavi bittikten 12 ay sonra HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olmasıdır.
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 devam eden yanıttır.

KHB ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR, İLAÇLARIN DOZLARI, TEDAVİYE CEVABI BELİRLEYEN FAKTÖRLER VE TEDAVİ SÜRESİ NE OLMALIDIR?

Kronik hepatit B tedavisinde, 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 telbuvidin kullananlarda %0, entekavir kullananlarda %2, tenofovir tedavisi alanlarda %3,2 oranında bildirilmiştir (20).

Tablo 2. **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	245 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

*Oral antiviraller HBsAg negatifliği konfirme edilince (anti-HBs pozitif veya negatif olabilir) kesilmelidir. HBeAg pozitif nonsirotik olgularda, AntiHBe oluştuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir.

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 fibrozda 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 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 (23).

A. Pegile İnterferonların 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 $<2x10^6$ IU/ml) ve ALT'si yüksek olan (ALT>2XNÜS) hastalarda peginterferonların etkisi daha yüksektir. ALT normal olan veya HBV DNA > 10^9 IU/ml olan hastalara peginterferonlar verilmemelidir (22).

B. Oral Antivirallerin Kullanımı

Viral yükü >2000 IU/ml olan hastalarda potent ilaçlar (tenofovir veya entekavir) tercih edilmelidir. TAF (Tenofovir Alafenamid) onaylanmış bir antiviral olmasına karşın, ülkemizde henüz ruhsatlanmamıştır.

C. Kompanse Sirozda Tedavi Ne Olmalıdır?

Tedavide tenofovir veya entekavir ilk seçenek ilaçlardır (18).

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

D. Dekompanse Sirozda Tedavi Ne Olmalıdır?

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

TEDAVİ TAKİBİNDE VE TEDAVİDEN SONRA HBV DNA, ALT DÜZEYLERİ HANGİ SIKLIKTA İZLENMELİDİR?

A. Pegile İnterferon 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.

B. 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 aya ara ile ALT, 6 ay ara ile HBV DNA ölçümü yapılabilir.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU TEDAVİSİ SIRASINDA ANTİVİRAL DİRENCİN İZLEMİ NASIL OLMALIDIR?

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 3. **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	Nükloez(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

Direnç ile ilgili tanımlar Tablo 3'te verilmiştir (1,19,27,28). Virolojik kırılma saptanan olgularda direnç genotipik olarak araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur (19).

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 vermemeli
   b. İnaktif taşıyıcı özelliği gösteren hastalara tedavi vermemeli
   c. HBeAg(+), ALT>5xNÜS hastalara spontan HBeAg serokonversiyonu ihtimali nedeniyle tedavi vermemeli, en az 3-6 ay izle (Hiperbilirubinemi varsa dekompansasyon 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)

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA "ANTİVİRAL İLAÇ KULLANIMI SIRASINDA DİRENÇ GELİŞMESİ" HALİNDE İZLENECEK YOL NE OLMALIDIR?

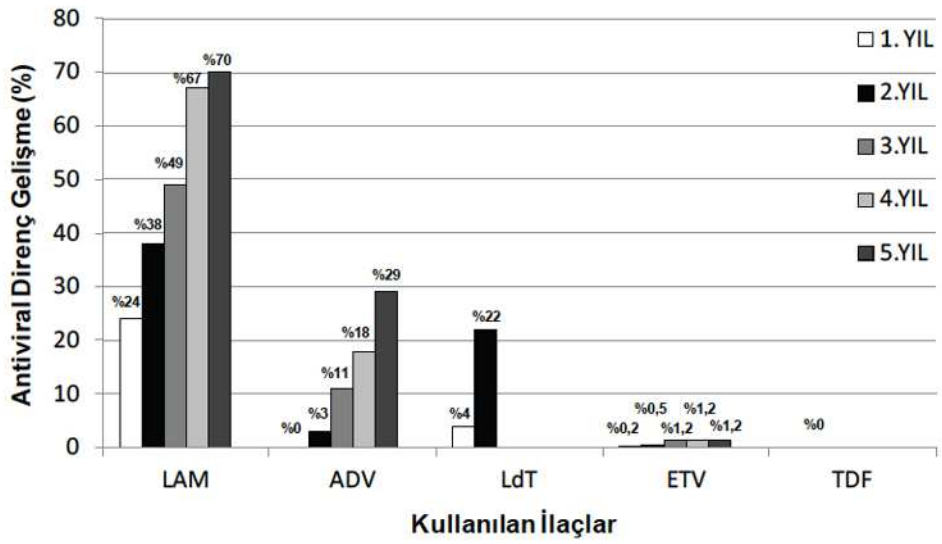
Öncelikle ilaç tedavisine uyum sorgulanmalıdır (1,18,28).

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 tenofovire 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 gösterilmişitr. 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 4. **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 5. **Antiviral dirençte tedavi yaklaşımı (13)***

Direnç	**Yaklaşım**
Lamivudin	Tenofovire geçilir
Adefovir (lamivudin naiv)	Entekavir ve Tenofovire geçilir Lamivudin eklenir
Telbivudin	Tenofovir veya Tenofovir+lamivudine geçilir Tenofovire geçilir
Adefovir (lamivudine dirençli)	Tenofovire geçilir*
Entekavir	Tenofovire geçilir
Tenofovir** (Lamivudin naif)	Entekavire geçilir
Tenofovir** (Lamivudin dirençli)	Entekavir eklenir

**Genel bilgilerden direnç konusuna bakınız.*
***Klinik olarak şimdiye kadar bildirilmemiştir.*

TEDAVİYE YANITSIZ (DİRENÇ OLMAKSIZIN) KHB ENFEKSİYONLU HASTALARDA STRATEJİ NE OLMALIDIR?

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 yanıtsızlık: Tedavinin 3. ayında HBV DNA da 2 log düşüş ve HBsAg de 1 log düşüş yoksa tedavi kesilmeli. HBsAg titesi bakılamıyorsa 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 yanıtsız 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.

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KOMBİNE TEDAVİNİN YERİ NEDİR?

Naif hastada gerek Peg IFN ile Nükleot(z)id, gerekse iki Nükleot(z) analoğu ile yapılacak kombine tedaviler önerilmez (13,36-38).

KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU TEDAVİSİ MALİYET ETKİN MİDİR?

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

HEMODİYALİZ TEDAVİSİ GÖREN KRONİK HEPATİT B (KHB) ENFEKSİYONLU HASTALAR NASIL TEDAVİ EDİLMELİDİR?

Tolerans güçlüğü sebebi ile interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir. İlk seçenek entekavir olabilir.

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

Lamivudine dirençli olgularda tenofovir tedavisi başlanır.

Renal yetersizliği olanlarda tenofovir dikkatli kullanılmalıdır.

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

Tablo 6. **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 günaşırı
10-19	10 mg üç günde 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
10-19	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 günde bir 0.5 mg
Lamivudine dirençli	
≥50	1 mg/gün
30-49	0.5 mg/gün veya her 48 saatte 1 mg
10-19	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 günde 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
10-19	Her 72-96 saatte bir 300 mg
<10 Dialize giren hastada	Haftada bir 300 mg
<10 Dialize girmeyen hastada	Öneri yok

BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI KHB ENFEKSİYONLU HASTALAR NASIL TEDAVİ EDİLMELİDİR?

Renal transplantasyonlu hastaların anti-HBc IgG ve/veya HBsAg'si pozitif ise tedavi başlanmalıdır. Lamivudin, telbivudin, tercihan entekavir veya tenofovir kullanılır. Tenofovirin potansiyel nefrotoksisitesi 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 önce gerçekleşmiş ve bu zamana kadar herhangi bir antiviral tedavi yapılmamış hastalarda tedavi kararı, immunsupresyon 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 geçilir. Pegile interferon alfa böbrek transplantasyonu hastalarında kullanılmamalıdır (48).

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU ADAYI KHB ENFEKSİYONLU HASTALAR NASIL TEDAVİ EDİLMELİDİR?

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

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI HEPATİT B ENFEKSİYONU PROFİLAKSİSİ NASIL YAPILIR?

Hastaların transplantasyona mümkün olan en düşük HBV-DNA düzeyi ile girmesi için potent ve genetik bariyeri yüksek bir ilacın transplantasyondan önce başlanması önerilir. Nükleoz(t)id analoğu 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). Özellikle kalsinörin inhibitörü verilen ve nükleoz(t)id analoğu alan hastalarda nefrotoksisite dikkatle izlenmelidir.

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI KHB ENFEKSİYONU NASIL TEDAVİ EDİLMELİDİR?

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 (entekavir/tenofovir) ile profilaksi uygulanmalıdır.

TRANSPLANTASYON DIŞI İMMÜNSUPRESSİF TEDAVİ ALAN VEYA ALACAK OLAN KHB'Lİ HASTALARDA TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

İmmunsupresif tedavi alacak kişilerde mutlaka HBsAg, anti-HBc IgG ve antiHBs taraması; HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitifliği durumunda ise HBV DNA kontrolü yapılmalıdır.

Proflaktik tedavide entekavir veya tenofovir seçilmelidir. HBsAg pozitif hastalarda en kısa sürede (mümkünse immunsupresif tedavi başlanmadan 1 hafta önce veya eşzamanlı) tedavi başlanmalıdır. İmmünsüpresif tedavi bitiminden sonra tedaviye en az 12 ay daha devam edilmelidir.

HBsAg negatif ve anti-HBc pozitifliği olan olgularda HBV DNA pozitifliği varsa proflaktik tedavi verilir. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif vakalarda HBVDNA da negatif ise ancak HBV reaktivasyon riskinin yüksek olduğu bir immunsupresif tedavi alacaklarsa (KİT ve Rituximab gibi) proflaktik tedavi önerilmelidir. HBV reaktivasyonu yönünden düşük riskli immunsupresif tedavileri alacak olan hastalar 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).

HEPATİT B VE C BİRLİKTELİĞİNDE TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

Bu hastalarda genel prensip olarak replikatif fazda olan virüse yönelik tedavi uygulanmalıdır (1,11). KHC+B ko-enfeksiyonu olan hastalarda Direkt Etkili Ajanlarla (DEA) tedaviye başlarken eğer hasta KHB için tedavi ölçütlerini dolduruyorsa Nükleot(z)id analoğu tedaviye eklenir. HBsAg pozitifliği olan inaktif taşıyıcılarda DEA'lar ile Nükleot(z)id analoğu eş zamanlı başlanır ve DEA tedavisinin bitiminden 12 haftaya kadar devam edilir. HBsAg negatif ve Anti-HBc IgG pozitif hastalar ise DEA tedavisi ve izlemi boyunca ALT ve HBV DNA izlemi yapılır (13).

HIV ENFEKSİYONU İLE KOENFEKTE HASTALARDA NE YAPILMALIDIR?

Antiretroviral tedavi öncesi HBV göstergelerine mutlaka bakılmalı, HBsAg pozitiflerde ise HBV-DNA kantitasyonu yapılmalıdır. HIV ile koenfekte hastalarda hem HIV hem de HBV tedavi edilmelidir. Emtrisitabin, lamivudin, entekavir ve tenofovir hem HIV hem de HBV karşı etkili olduğu için, kombinasyon tedavilerinde

yer almaları tercih edilir. Bu nedenle antiretroviral tedavide (ART), nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olarak Tenofovir+Emtrisitabin kombinasyonu bulunan rejimlerden biri tercih edilmelidir. Eğer Tenofovir kullanılamıyacaksa, ART rejimine entekavir eklenebilir. PEG-IFN monoterapisi, lamivudin veya emtrisitabin veya telbivudinle kombinasyonu, diğer tedavi seçenekleridir. Tedavinin kesilmesinin, HBV reaktivasyonlarına neden olabileceği unutulmamalıdır (11,18). Tedavi baskılayıcı olup, ömür boyudur.

CD4 > 500/mm^3 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.

HAMİLELİK ve KRONİK HEPATİT 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 yükü düşürerek, 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 yük, ALT, AST düzeyleri izlenmelidir. Hamilede HBV DNA >200.000/mL ise gebeliğin 24-28. haftasında antiviral tedavi başlanılması önerilir. HBV DNA <200.000/mL olan gebelerde eğer ilk çocukta bulaşma olmuş ise antiviral tedavi önerilmelidir. Lamivudin, entekavir FDA listesinde gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin gebelik güvenlik kategorisi B olan ilaçlardır. Gebelikte tenofovir tedavisi önerilir.
2. Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda tedaviye tenofovir ile devam edilmesi önerilir (11,18,59-62).
3. Doğumu takip eden 3 ay içinde antiviral tedavi kesilmektedir. Bu anneler alevlenme açısından 3 ile 6 ayda bir ALT ile takip edilmelidir.
4. Gebelik esnasında tedavi endikasyonu doğan hastalar gebe olmayanlar gibi tedavi edilir.
5. Perinatal bulaşı azaltmak amacıyla sezeryan önerilmez.
6. Tedavisiz HBsAg pozitif annelerde veya tenofovir almakta olan annelerde anne sütü ile beslenme kontrendike olarak değildir. Tenofovirin anne sütündeki konsantrasyonları çok düşüktür (63-65). (13).

HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNDAN KORUNMADA NELER YAPILMALIDIR?

- Tüm yenidoğanlar HBV'ye karşı aşılanmalıdır; uzun vadede tüm toplum enfeksiyona bağışık olmalıdır (66-68).
- Adolesanlara ve genç erişkin dönemdeki kişilere HBV yönünden 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 faktörü olmayıp da düşük endemisite bölgesindeki izole Anti-HBc pozitif bireyler enfeksiyona duyarlı kabul edildiklerinden rutin aşı şemasıyla aşılanmalıdır (2). Ancak izole Anti-HBc pozitif bireylerde "occult" HBV enfeksiyonu olabileceği unutulmamalıdır.
- Toplum, HBV enfeksiyonunun önemi, bulaş yolları ile korunma konularında bilinçlendirilmelidir (2).
- HBsAg pozitif kişiler, hepatit A'ya karşı bağışık değilse aşılanmalıdır.
- Hamileler HBV enfeksiyonu açısından rutin taranmalıdır (2).

HEPATİT B AŞISI NASIL UYGULANMALIDIR?

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 düzeyi oluşup, oluşmadığı kontrol edilmelidir. Aşı sonrası koruyucu antikor düzeyi 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, Uhnoo 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, Whitington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepa-tic 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 manegement 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. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatology 2017; Baskıda.
14. 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.
15. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. Gut 2011;60:759–764.
16. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis inchronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. J Hepatol 2011;54:650–659.
17. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, Lanza AG, Messina V, Iannacone C, Massetto B, Regep L, Colombo M, Janssen HL, Lampertico P. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. J Hepatol 2012;56(5):1006-11.
18. EASL Clinical Practice Guidelines:Management of chronic hepatitis B. JHepatol 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-li-ver 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. An-tivir 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 re-commendations 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 pa-tients 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 re-sistance. 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. 2015;61:152-22.
38. Ahn SH, Ma X et al.; Study 149 Investigators. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. Gastroenterology. 2016;150(1):134-144
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 Gastroen-terol Hepatol 2001; 16 (3): 301-308.
42. Lapinski TW, Flisiak R, Jaroszewicz J, Michalewicz M, Kowalczuk O. Efficiency and safety of lamivudine therapy in pa-tients 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 infe-ction 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 lami-vudine-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 hepa-titis 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 im-munoglobulin 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 redu-ced 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 transar-terial 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 preg-nancy 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. J Hepatol 2012; 57:167–185.
65. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al.; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63(1):261-83.
66. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). Health Econ 2001; 10 (8): 751-774.
67. 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.
68. 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) ENFEKSİYONUNDA TANI

Hepatit D virus (HDV) enfeksiyonu koinfeksiyon veya süperinfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir. HDV Hepatit B virusu (HBV) ile birlikte koinfeksiyona veya HBsAg taşıyıcı veya kronik hepatitlilerde sonradan eklenerek süperinfeksiyona neden olabilir. Koinfeksiyon ve süperinfeksiyon 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. Delta hepatit'de fulminan hepatit gelişme riskinin yüksekliği esas olarak 1980'lerde net olarak gösterilmiş bir konudur (1,2). Günümüzde fulminan delta hepatit eskisi kadar sık görülmemektedir (3). Bu durum günümüzde HDV'nin toplumdaki yaygınlık ve turnover'inin azalmış olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (4). 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 akut B hepatit'inden farklı değildir (5).

HBsAg taşıyıcılarında gelişen süperinfeksiyon da hepatitik alevlenme ile karakterizedir. HDV süperenfeksiyonu vakaların %70 ile %90'ında kronik HDV enfeksiyonu ile sonuçlanır. Az sayıdaki vakada ise HDV süperenfeksiyonu HDV'nin veya her iki virusun kaybı ile sonuçlanır. Vakaların çoğunda gelişen kronik delta hepatiti (KDH), genelde KHB'ye göre daha ağır seyreder. Bu klasik bilgi (6) günümüzde de teyid edilmiştir (7). Buna bağlı olarak KDH'de siroz ve karaciğer yetmezliği daha hızlı gelişmektedir. Bununla birlikte immun aracılıklı bir hasara yol açan kronik delta hepatit'de immun aracılıklı hasarın farklı klinik prezentasyonlarının görülmesi doğaldır. Sonuçta hafif seyirli vakaların yanında "akut on kronik" karaciğer yetmezliğine yol açan vakalar da görülebilir. Süperenfeksiyonlu hastaların önemli bir özelliği de genellikle bir akut hepatit atağı tarif etmeleridir. Bu muhtemelen HDV süperenfeksiyonun geliştiği döneme karşılıktır. 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 TANI

Akut delta koinfeksiyonu, süperinfeksiyonu 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 süperinfeksiyonu	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

HEPATİT D KOENFEKSİYONUNUN (AKUT HEPATİT D–AHD) LABORATUVAR TANISI NASIL 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 (8-17). Koenfeksiyonda HBsAg pozitif, antiHBc-Ig M pozitif, anti HDV-IgM pozitif, HDV-RNA RT-PCR ile pozitifdir.

HEPATİT D SÜPERENFEKSİYONUNUN LABORATUVAR TANISI NASIL 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 (8, 10-14,16).

HBsAg pozitif, Anti-HBc IgM negatif olan bir olguda aşağıdaki testlerden herhangi birinin pozitifliği; Anti-HDV IgM, Total anti-HDV'nin pozitif olması, HDV-RNA'nın ölçülebilir olması ile tanı konur.

KRONİK VİRAL HEPATİT D (KHD) ENFEKSİYONUNUN TANISI NASIL KONUR?

Altı aydan daha uzun süreli HBsAg, anti-HBc IgG, total anti-HDV pozitif ve anti-HBc IgM negatif bir olguda serum HDV RNA kalitatif veya kantitatif olarak pozitif bulunmasi ile kronik hepatit D düşünülmelidir (11, 18-22).

AKUT VE KRONİK HEPATİT D ENFEKSİYONLARININ TANISINDAKİ SORUNLAR NELERDİR?

Anti-HDV IgM saptanmasının yaygın kullanılamaması,

HDVAg testinin duyarlılığının az olması ve her yerde yapılıyor olmaması (Kronik HD enfeksiyonunda, HDAg yüksek titrede bulunan anti HDV ile kompleks halindedir ve bu nedenle HDAg ELISA ile tesbit edilemez. HDAg'ninin gösterilebilmesi için immunoblot kullanılması gerekir ki, klinik pratikte kullanımı çok azdır).(23)

HDV-RNA PCR'nin standardizasyonu sorunu: Dünya Sağlık Örgütünün öncülük ettiği ve Paul Ehrlich Enstitüsünün geliştirdiği bir HDV RNA standardı 2013 sonu itibari ile vardır. Laboratuvarların bu standardı elde etmesi gerekiyor. En azından bu standardın kullanılması ile laboratuvarlar arasında duyarlılık ve dinamik "range" farklılıkları devam etse de farklı laboratuvarlar arasında kopya/mL yerine IU/mL ile tanımlanan karşılaştırılabilir ölçümlerin yapılması bu sayede mümkün olacaktır.

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

Serum ve karaciğer dokusunda HDV Ag'nin her zaman gösterilememesi (8, 10-14,16).

AKUT HEPATİT DELTA KO VE SÜPER ENFEKSİYONLARINDA HBV-DNA VE HDV-RNA ARASINDAKİ İLİŞKİ NASILDIR?

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 (24). 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 (11).

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 tablosu görülür, transaminazlar artar. Akut Delta atağının seyrine göre serolojik bulgular değişir (10,11,13).

KHD ENFEKSİYONUNDA HBV-DNA VE HDV-RNA ARASINDAKİ İLİŞKİ NASILDIR?

Kronik Delta enfeksiyonunda tipik olarak HDV virusu HBV virusunu baskıladığı için kanda HDV RNA yüksek titrede pozitif iken HBV DNA ya düşük titrede pozitifdir veya ölçülebilir seviyenin altındadır. Serolojik olarak da vakaların %80'inden fazlasında HBeAg negatif, anti HBe pozitifdir. HBeAg pozitif delta hepatit'de HBV DNA genelde HBeAg negatif KDH'e göre yüksektir, ama HDV RNA da yüksektir (25). HBeAg negatif KDH'de HBsAg düzeyi HBV DNA ile direkt korelasyon göstermez, yine de HBsAg yapımı korunmuştur (26).

Öte yandan nadiren de olsa KHD de HDV RNA yanında HBV DNA'nın da yüksek titrede pozitif olduğu olgularda EASL HBV kılavuzu Peg IFN yanında NA tedavisinin de eklenebileceğini belirtmektedir (24,27).

AHD ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

Akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek özgün tedavisi yoktur. Fulminant seyire doğru eğilim gösteren olguların Karaciğer transplant merkezlerinde izlenmesi uygundur (27-29).

AKUT FULMİNANT HEPATİT D ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

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 ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE TEDAVİ PROTOKOLÜ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

KDH tedavisi 80'li yıllardan beri değişmemiştir ve kanıta dayalı tıp prensipleri içerisinde tek etkin tedavi interferon tedavisidir. Tek değişiklik klasik interferonlar yerine günümüzde pegile interferon alfa 2a veya 2b kullanılmasıdır. Tedavi esas olarak hepatit B'nin Peg IFN tedavisinden farksızdır ve klasik olarak 1 yıl sürelidir. İki yıllık tedavinin 1 yıla üstün olabileceği düşüncesi ile yapılan çeşitli çalışmalar düşünülen sonucu vermemiştir. Bununla birlikte eksper görüşü ve bazı vaka takdimleri en azından bazı hastaların uzun süreli interferon tedavisinden yarar göreceği şeklindedir (30,31). Ankara Üniversitesi delta hepatit veri tabanının incelendiği retropsektif çalışma da tedavi süresinin uzatılması ile kümülatif tedaviye cevap oranının arttığını göstermektedir (32). Burada tedaviye cevap vermeyenlerin kimler olduğunun iyi belirlenmesi gerektiği açıktır. Tedavinin 6. ayında HDV RNA'da 1 log'dan fazla düşüş görülmeyen hastaların tedaviye hiç cevap vermeyecek olması olasılığı yüksektir (33). Bu grupta da tedavi başlangıcında HDV RNA düzeyi düşük olanları ayırmak gerekebilir. Tedavi sonunda HDV RNA'da en az 2 log düşüş olanlar veya negatif olup, sonra nüks edenlerde tedaviyi kesmeden devam etme veya nüks anında tekrar tedaviye başlanması takip edilmesi gereken yol gibi görünmektedir. Bu tarz bir yaklaşımın tabii ana nedeni en azından şu an için KDH'de ruhsat almış başkaca etkin bir tedavinin olmamasıdır. Fakat son yıllarda prenilasyon inhibitörleri (34), hepatosit giriş inhibitörleri (35) ve nükleik asit polimerleri (36) ile insanlarda yapılan calışmalar yakın gelecek için bir ümit teşkil etmektedir.

Tedaviye cevap gelişenlerde tedaviye cevap vermeyenlere göre, dekompanse karaciğer siroz gelişimi, karaciğer transplantasyon ihtiyacı ve karaciğer hastalığına bağlı mortalite de azalmaktadır (32).Pegile-interferon alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli kronik hepatit B enfeksiyonundaki uygulamaya benzerdir. İnterferon/Peginterferon tedavisi sırasında bazı hastalarda şiddetli ALT alevlenmeleri görülebildiği için tedavi alan hastaların yakından izlenmesi gerekir. Her ne kadar yapılan calışmalar kompanse sirozlu hastalarda IFN tedavisinin güvenli kullanabileceğini düşündürtüyorsa da (37) sirotik hastaların tedavisi sırasında dekompansasyon gelişebilir.

Lamivudin, ribavirin, famsiklovir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir (38-43).

TEDAVİYE YANIT NASIL ANLAŞILIR VE TEDAVİYE YANITSIZ OLGULARDA İZLEM NASIL OLMALIDIR?

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, nekro-inflamatuvar skorda iki ve üzerinde azalma olmasıdır.

Tedavide öncelikle biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir. Başarılı Kronik hepatit D tedavisinde beklenen seyir sırasıyla HDV RNA, HBsAg kaybı ve antiHBs pozitifleşmesidir. Ancak varılması oldukça güçtür. Özellikle HBsAg kaybı gerçekleşmesi güç bir hedeftir. Bununla birlikte, süregelen viral cevap elde edenlerde zaman içerisinde HBAg kaybı seyrek olmayarak görülmektedir (32). Tedaviye başarılı cevabın en rasyonel kriteri tedavi kesilmesinden sonra devam eden HDV RNA negatifliğidir. Yalnız, hepatit C'deki interferon tedavilerinde kullanılan tedavi kesildikten 6 ay sonra virolojik yanıtın kalıcı virolojik yanıt olarak, hatta HCV'den kür olarak değerlendirilmesi algoritması KDH'de gecerli olamayacağı gösterilmiştir. HIDIT-1 çalışmasında tedavi kesildikten 6 ay sonra HDV RNA negatif olan 16 hastanın, 9'unda bu süreden sonra en az bir defa HDV RNA pozitif saptanmıştır (44). Sonuçta hastaların tedavi kesildikten sonra muhtemelen en az 3

yıl süre ile nüks açısından izlenmeye devam edilmesi gerekmektedir. Bu anlamda kalıcı virolojik yanit yerine süregiden virolojik yanıt terimini kullanabiliriz (32).

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

KOMBİNE TEDAVİ GEREKLİ MİDİR? KOMBİNASYONLAR NE OLMALIDIR?

Bugüne kadar yapılan kombinasyon tedavilerinin tek başına interferon alfa tedavisinden daha yararlı olduğu gösterilememiştir (38, 40-43, 45).

ALT NORMAL VE HDV-RNA POZİTİF OLGULARDA İZLEM VE TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

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/peg-interferon tedavisi yapılmaya çalışılmalıdır. Tedavi diğer kronik delta hepatitli hastalardan farklı değildir.

KOMPANSE SİROZLARDA KHD ENFEKSİYON TEDAVİSİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

Yakın izlem ile interferon (pegile interferon) tedavisi denenebilir. Yan etki ve dekompansasyon riski fazladır (18,46). Gerektiğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşılmaya çalışılır. Literatürde kompanse sirozlu KHD'li olgularda interferon alfa tedavisi ile karaciğer histolojisinde düzelme saptanan olgular yayınlanmıştır (46).

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI RELAPS OLAN HEPATİT D ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

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 (47).

SLE, DİABETES MELLİTUS VE KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA HEPATİT D ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ VE İZLEMİ NASIL OLMALIDIR?

SLE'li olgularda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanımı kontrendikedir (49, 50). DM'lu hastalarda kronik HDV enfeksiyon tedavisinde interferon kullanılabilir (51,52). KBY'liğinde kronik HDV enfeksiyon tedavisi kronik HBV enfeksiyonu gibi değerlendirilmelidir (53-54).

TANIDA KULLANILAN MOLEKÜLER TESTLER NELERDİR VE BUNLAR İÇİN REFERANS LABORATUVARLARIN SEÇİMİ (YAPILAN YERLER VE KULLANILAN TEKNİKLERİN STANDARDİZASYONU) NASIL OLMALIDIR?

KDH takip ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde altın standard serum HDV RNA miktarının kantitatif ölçümüdür. Bu alanda yaygınlık kazanmış bir ticari kitin olmayışı önemli eksikliktir; bununla birlikte 2013 sonu itibari ile Dünya Sağlık Örgütünün Almanya'da Paul Ehrlich Enstitüsünde geliştirdiği HDV RNA standardı artık vardır (55) ve en azından referans laboratuvarlarının bu standardı elde etmesi gerekir; bu sayede IU/mL ile ifade edilen karşılaştırılabilir ölçümlerin yapılması mümkün olacaktır.

KDH tedavi ve takibinde kullanılabilecek bir diğer test kantitatif HBsAg ölçümüdür. Bu testin peg-IFN tedavisinin 6. ayındaki ölçümleri önemli olacak gibi durmaktadır. Örnek olarak tedavi başlangıcına göre HBsAg düzeyinde hiç azalma olmaması tedaviye cevapsızlıkla ilgili görünmektedir (33).

KHD ALEVLENMELERİNDE TEDAVİ VE İZLEM NASIL OLMALIDIR?

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

Tedavi kesildikten sonra hastalığın tekrar alevlenmesi, yani tedavi sonrası nüks durumunda, zaman kaybetmeksizin ve kontrendikasyon yoksa, hastada peg-interferon tedavisinin tekrarlanması şu an icin en uygun yaklaşım olacaktır.

ÜLKEMİZDE HANGİ KARACİĞER HASTALIKLARINDA D HEPATİT VİRUS ENFEKSİYONU ARANMALIDIR?

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 ENFEKSİYONLARDA (KHB+KHC+KHD) TAKİP VE TEDAVİ NASIL OLMALIDIR?

Tripl enfeksiyonlarda dominant virus özellikle Avrupa çalışmalarında HDV olarak belirtilirken, Asya çalışmalarında bunun HCV olduğu ileri sürülmüştür (57-59). Viral enfeksiyona yakalanma kronolojisi de önemli olabilir, son eklenen virusun önceki virusu veya virusleri baskıladığı belirtilmemiştir (60). Dominant virusun zaman içerisinde yer değiştirmesi de mümkündür (61,62). Genelde multiple virusle enfeksiyonun prognozu mono-enfeksiyona göre daha kötüdür.

Tedavi öncelikle dominant virüse yönelik olmalıdır; bu da çoğu vakada HDV'ye yönelik peg-interferon tedavisi şeklinde olacaktır (16). Suprese virüs tedavi sırasında reaktive olabilir ve onun da tedavisi gerekebilir. Yalnız günümüzde bu klasik tedavi prensipleri gerek HBV, gerekse de HCV için oral ajanlarla ve ciddi yan etki olmaksızın tedavi mümkün olduğu için bir tarafa bırakılabilir ve HDV tedavi edilirken HCV tedavisi de verilmesi düşünülebilir. Bu konu ile ilgili bilimsel veri ise bildiğimiz kadar yoktur.

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 arasştırılmalıdır (ilac, alkol, NASH, otoimmun 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 ve karaciğer transplantasyonu da düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, Dentico P, Trepo C, Opolon P, Gimson A, Vergani D, Williams R, Rizzetto M. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. Lancet 1982;2(8305):945-7.
2. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL. Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. Gastroenterology 1984;86:1417-20.
3. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, Funalleras G, Jardí R, Sauleda S, Tabernero D, Schaper M, Esteban R. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. J Viral Hepat 2011;18(6):434-42.
4. Yurdaydin C, Idilman R. Therapy of Delta Hepatitis. Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5(10): a021543.
5. Yurdaydın C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. J Viral Hepat 2010;17:749-56.
6. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Aricò S, Calzia R, Picciotto A, Colombo M, Popper H. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. Ann Intern Med 1983;98:437-41.
7. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Tiniakos DG, Hadziyannis ES, Agelopoulou OP, Syminelaki T, Papaioannou C, Nastos T, Karayiannis P. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Hepatol 2011;55:61-8.
8. Casey JL. Hepatitis delta virus: Molecular biology, pathogenesis and immunology. Antivir Ther 1998; 3(Suppl 3): 37-42.
9. 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.
10. 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.
11. Mıstık R. Viral hepatitler. " Klinisyenler için laboratuar tanı rehberi" , Çeviri Edit.rü. Ulukaya E, Nobel ve Güneş Kitabevi, İstanbul, 2004:639-665.
12. Mıstık R. Akut viral hepatitler. Klinik Gastroenteroloji, ed.Memik F. Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa, 2004:558-577.
13. Modahi LE, Lai MM. Hepatitis delta virus: The molecular basis of laboratory. Crit Rev Clin Lab Sci 2000; 37:42-45.
14. Rizzetto M. Hepatitis D: Virology, clinical and epidemiological aspects. Acta Gastroenterol Beld 2000; 63:221-224.
15. Rizetto 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.
16. Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. BMJ 2001; 322:151-153.
17. Negro F, Rizzetto M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection. J Hepatol 1995; 22:136.
18. Gürel S. Kronik viral hepatitler. Klinik Gastroenteroloji, ed. Memik F. Nobel ve Güneş Kitabevi, Bursa, 2004:578-589.
19. 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.

20. Rizetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections, Epidemiological and clinical heterogenieity. J Hepatol 1991;13:116-118.
21. Rosina F, Rizzetto M. Hepatitis D virus, epidemiology and, natural history. In:Viral Hepatitis, Thomas H, et. Al. (eds.). Blackwell publishing, 2005:583-589.
22. 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.
23. Pascarella S, Negro F. Delta hepatitis: an update. Liver Int 2010; 31(1):7-21.
24. Jardi R, et al. Role of hepatitis B,C,and D Viruses in Dual and Triple Infection. Hepatology 2001;34 (2):404-10.
25. Heidrich B, Serrano BC, Idilman R, et al. HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome. Liver Int 2012; 32:1415-25
26. Kabaçam G, Wedemeyer H, Savaş B, Keskin O, Dalekos G, Tabak F, Idilman R, Erhardt A, Yalçın K, Bozdayi MA, Bozkaya H, Manns M, Dienes H, Yurdaydın C; HIDIT-1 Study Group. Role of immunohistochemistry for hepatitis D and hepatitis B virus in hepatitis delta. Liver Int 2014;34:1207-15.
27. Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASDL Practice Guidelines. Hepatology 2007;45(2):507-39.
28. 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.
29. Yalçın K. Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonunda Klinik Özellikler ve Tanı. Türkiye'de Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonu Kitabı, Karaciğer Araştırmaları Derneği. 2005;Sayfa 52-66.
30. Lau DT, Kleiner DE, Park Y, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. Gastroenterology 1999;117(5):1229-33.
31. Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, McBurney R, Schmid P, Albrecht J, Kleiner DE, Ghany MG, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. Aliment Pharmacol Ther 2014;40(1):93-104.
32. Keskin O, Tuzun A, Karakaya F, Kalkan C, Caliskan A, Karatayli E, Senem C, Bozdayi AM, Idilman R, Yurdaydin C. Prolongation of interferon therapy increases maintained virological response rates and improves the natural course of chronic delta hepatitis. Hepatology 2015; 62:1199A, Abstract No:2033.
33. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, Heidrich B, Pehlivan S, Zeuzem S, Yalçın K, Gürel S, Tabak F, İdilman R, Bozkaya H, Manns M, Yurdaydin C. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:2342–49.
34. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. Lancet Infect Dis 2015;15(10):1167-74.
35. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, Lehr T, Lempp FA, Wedemeyer H, Haag M, Schwab M, Haefeli WE, Blank A, Urban S. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol 2016;65(3):490-8.
36. Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A. Safety and Efficacy of Nucleic Acid Polymers in Monotherapy and Combined with Immunotherapy in Treatment-Naive Bangladeshi Patients with HBeAg+ Chronic Hepatitis B Infection. PLoS One 2016;11(6):e0156667.
37. Kabacam G, Dalekos GN, Cakaloğlu Y, Zachou K, Bock T, Erhardt A, Zeuzem S, Tabak F, Yalcın K,

Bozdayı AM, Dienes HP, Bozkaya H, Manns M, Wedemeyer H, Yurdaydin C. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. Turk J Gastroenterol 2012;23:560-568.

38. 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.
39. 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.
40. 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 hepati- tis delta. Hepatology. 2006;44(3):713-20.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Heidrich B, Yurdaydın C, Kabacam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gurel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock T, Manns MP, Wedemeyer H, for the HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA Relapse After Peginterferon Alpha-Based Therapy of Chronic Hepatitis Delta. Hepatology 2014;60:87-97.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Rönnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon. Arthritis Research & Therapy 2003; 5(2): 68-75.
49. Thibault DL, Utz PJ. Interpreting interest in interferon. Arthritis Research & Therapy 2003; 5: 246-248.
50. Decock S, Verslype C, Fevery J.Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions. Acta Clin Belg 2007;62(2):111- 119.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. Chudy M et al. www.who.int/biologicals/expert_committee/BS_2227_ HDV_RNA.pdf.

56. Farci P.Treatment of chronic hepatitis D: New advances, old challenges. Hepatology 2006;44(3):536-539.

57. Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, Ganne-Carrié N, Moussalli J, El Younsi M, Di Martino V, Lunel F, Charlotte F, Vidaud M, Opolon P, Poynard T. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. J Viral Hepat 2000;7(1):15-22.

58. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Hsieh SY, Chu CM. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. Am J Gastroenterol 1998;93(3):354-9.

59. Lu SN, Chen TM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Wu JC. Molecular epidemiological and clinical aspects of hepatitis D virus in a unique triple hepatitis viruses (B, C, D) endemic community in Taiwan. J Med Virol 2003;70(1):74-80.

60. Gaeta GB, Precone DF, Cozzi-Lepri A, Cicconi P, D'Arminio Monforte A. Multiple viral infections. J Hepatol 2006;44(1 Suppl):S108-13.

61. Boyd A, Lacombe K, Miailhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM, Lascoux-Combe C, Serfaty L, Gault E, Desvarieux M, Girard PM. Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. J Viral Hepat 2010;17(1):65-76.

62. Liaw YF1, Yeh CT, Tsai SL. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 2000;95(10):2978-80.

HEPATİT C'de
TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME
(Tarama, Akut – Kronik Hepatit C Tanısı, Tedavi İndikasyonları, Tedaviye Hazırlama),
TEDAVİ SIRASINDA ve TEDAVİ SONRASINDA HASTANIN TAKİBİ

I. KRONİK HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONU AÇISINDAN İNCELENMESİ GEREKEN ÖNCELİKLİ GRUPLAR

I.A. Riskli davranışlar

- IV ilaç ve madde kullanımı
- IV olmayan madde bağımlıları
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar
  i. Eşcinsel erkekler
  ii. Çoklu partneri olanlar
  iii. Seks işçileri

I.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, güvenli olmayan şartlarda manikür pedikür yaptıranlar,
- 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.)

I.C. Diğer durumlar

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

II. ÖNCELİKLİ GRUPLARA YÖNELİK VARSA YAPILMASI GEREKEN ÖZEL MÜDAHALELER

II.A. Riskli davranışlar grubunda yer alan kişilere;

- Yılda bir defa Anti-HCV testi yapılması,
- Anti HCV pozitif saptananlara HCV-RNA bakılması önerilir.

II.B. Riskli temas grubunda yer alan kişilere;

- Anti HCV bakılması, Anti HCV pozitif saptananlarda HCV-RNA bakılması,
- Maruziyet sonrasında 6 ay içerisinde Anti HCV saptanamayan durumlarda bir kez HCV-RNA bakılması,
- İmmünsüpressif hastalarda (hemodiyaliz hastaları, immünsüpresif ajan kullananlar, vb) Anti HCV negatif olsa bile yılda bir kez HCV-RNA bakılması önerilir.

III. TANIDA KULLANILMASI GEREKEN LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ARAÇLAR

III.A. Genel laboratuvar testleri

Biyokimyasal testler: AST, ALT, GGT, ALP, Albumin, Globulin, total bilirubin.

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, INR.

III.B. 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 populasyonlarında HCV enfeksiyonunu göstermek için HCV-RNA testinin çalışılması gerekebilir. Spontan olarak veya tedaviye bağlı viral klirens gerçekleştikten sonra da anti-HCV pozitifliği devam eder. Ancak bazı hastalarda kaybolabilir. Anti-HCV taranması, tanımlanmış risk faktörü saptanan olgularda yapılmalıdır.

Diğer serolojik testler: Anti HAV IgG, HBsAg, Anti HBs, Anti HBc IgG, Anti HIV

III.C. 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.

III.D. Radyolojik testler

Ultrasonografi

III.E. Fibrozis evresinin belirlenmesi

- Fibrozis derecesi başlangıçta noninvazif metodlarla (Fibroscan (Elastografi), Biyomarkırlar (Fibrotest, APRİ vb.) saptanabilir. Ancak fibrosis derecesi noninvaziv yöntemlerle saptanamayan (yapılamadığı veya klinik durumla uyumsuz sonuçlandığı durumlarda) veya ilave etyolojileri olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması önerilir.
- Sirozun klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda fibrozis derecesinin saptanması gerekmez.

IV. AKUT HEPATİT C TANISI

IV.A. Daha önceden Anti HCV negatif olan ve 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.

IV.B. Daha önce Anti-HCV pozitifliği bilinmeyen ancak akut hepatit tablosunda olan hastalara (ALT>10 kat NÜS ve sarılık), diğer akut hepatit nedenleri dışlandıktan sonra, Anti HCV pozitif veya negatif olması durumunda HCV-RNA pozitif ise akut hepatit C tanısı konulur.

V. KRONİK HEPATİT C TANISI

En az 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kişilerde kronik hepatit C (KHC) tanısı konulur. Bazı KHC olgularında tek başına HCV-RNA pozitifliği olabilir.

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

VI. KHC ENFEKSİYONU İÇİN TEDAVİ ENDİKASYONLARI

- Tedavi almamış veya deneyimli, kontrendikasyonu olmayan bütün HCV-RNA pozitif hastalar tedavi adayıdır.
- Karaciğer/karaciğer dışı nedenlerle yaşam beklentisi sınırlı olan (bir yıldan kısa) hastalarda tedavi önerilmez. Ancak böyle durumlar hasta bazında değerlendirilmelidir.

- MELD skoru>20 ise ve transplantasyon planlanıyorsa antiviral tedavi transplantasyon sonrasına bırakılmalıdır. Ancak transplantasyon için bekleme süresi 6 ayın üzerinde ise nakil öncesi antiviral tedavi yapılabilir

VII. TEDAVİYE YANIT TANIMLARI

Tedavi sonu yanıt **:** Tedavi sonlandığında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

Kalıcı virolojik yanıt : Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) serumda HCV RNA'nın saptanamaması (<15 IU/ml).

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

VIII. TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Tedavi öncesi değerlendirme tüm hastalara yapılmalıdır. Bu değerlendirme sırasında şu noktalar detaylı olarak aydınlatılmalıdır:

- Gebelik testi (doğurganlık çağındaki kadınlara)
- Hepatit A ve B aşılaması
- Sirozlu hastalarda pnömokok aşısı
- Sirozlu hastaların hepatosellüler kanser (HSK) yönünden taranması
- Renal fonksiyonların durumu
- İlaç etkileşimleri
- Genotip tayini
- HCV bulaşı konusunda eğitimi

Hepatit C virusu ile infekte olan her hasta hepatit C tedavisi yönünden değerlendirilmelidir. Karaciğer dışı sebeplerle veya nakil dışı hepatosellüler kanser (HSK) nedeniyle yaşam beklentisi 1 seneden az olan hastalar dışındaki bütün hastaların tedavi edilmemesinin haklı bir gerekçesi yoktur. MELD ≥18 ve karaciğer nakli 6 aydan kısa sürede yapılabilecek hastaların tedavisi nakil sonrasına ertelenebilir.

-Tedaviden önce HCV genotipi ve genotip 1 olanlarda subtip tayini yapılmalıdır.

Tedavi şekli ve süresi genotip ve subtipe göre değişmektedir. Genotip ve subtip tayini için 5' translasyon olmayan bölge ve core kodlayan bölge veya NS5B kodlayan bölgeyi analiz eden bir test kullanılmalıdır. Genotip 1 olan hastalarda subtip tayini yapılamadığı takdirde hastalar G1a ile infekte gibi tedavi edilmelidir.

-Karaciğer hastalığının evresi tayin edilmelidir.

İleri karaciğer hastalığının varlığı tedavi süresini ve rejimini ve tedavi sonrası prognoz ve takibi belirler. İleri karaciğer hastalığını belirlemede invaziv olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Eğer yöntemler arasında uyumsuzluk varsa veya klinikle bağdaşmayan bulgular elde edilirse; başka bir karaciğer hastalığının varlığının ayırt edilmesi gerekirse (otoimmün karaciğer hastalıkları veya steatohepatit gibi) karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

-Komorbid durumlar araştırılmalıdır.

Hepatit B veya HIV koinfeksiyonu yönünden araştırma yapılmalıdır. Alkol kullanımı sorgulanmalı, varsa kısıtlanmalıdır. Karaciğeri etkileyebilecek bütün durumlar gözden geçirilmelidir. Bu bağlamda, kalp yetmezliği, böbrek bozuklukları, ilaç kullanımı, diyabet ve obesite, otoimmünite ve karaciğeri ilgilendiren genetik bozukluklar araştırılmalıdır.

Eğer bazı hastalara tedavi için öncelik verilecekse ileri karaciğer hastalığı olanlar, ekstrahepatik tutulumu olanlar, hepatit C bulaştırma riski yüksek olanlara öncelik verilmelidir.

Hasta hepatit B ve hepatit A için bağışık değilse aşılamaları yapılmalıdır. Siroz ise pnömokok aşısı yapılmalıdır.

-Hastalara hastalıkları ile ilgili bilgi verilmelidir.

Hastalara hastalığın bulaşma şekilleri ve hijyen tedbirleri konusunda bilgi verilmelidir. Tedavi sırasında gebeliğin engellenmesi konusunda bilinçlendirilmelidir.

-Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.

Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve ilaç etkileşimleri http://www.hep-druginteractions.org sitesinden araştırılmalıdır. Bir süre ara verilebilecek ilaçlar (PPI ve statinler gibi) kesilebilir. Kontrendike olan ilaçların yerine mutlak endikasyonları varsa benzer etkiye sahip diğer ilaçlar verilmelidir.

Böbrek yetmezliği, dekompanse olma gibi bazı ilaçlar için kontrendikasyon sayılan durumlar bilinmeli ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir.

-Bazal direnç mutasyonlarına şu durumlarda bakılabilir:

Genotip 1a olup elbasvir kullanacaklarda bazal NS5A direnç mutasyonları, genotip 1a olup simeprevir kullanacaklarda Q80K mutasyonu, NS5A'ya etkili ilaç kombinasyonu kullanıp cevapsız olan hastalarda tekrar NS5A'ya etkili ilaç kombinasyonu kullanılacaksa bazal NS5A dirençleri bakılabilir. Eğer bazal direnç bakılamıyorsa tedavi rejimi direnç var olan hastalarınki gibi ayarlanmalıdır.

-Tedavi verilemeyen hastalar izlenmelidir.

Eğer her hastaya tedavi verilemiyorsa, tedavi almayan hastalar en geç 6 ayda bir karaciğer hastalığının durumu bakımından değerlendirilmelidir. Çok hafif fibrozisi olanlar senede bir değerlendirilebilir. Hastaların karaciğeri bozabilen diğer durumlar bakımından (alkol, diyabet, kilo fazlalığı) kontrolleri de yapılmalıdır.

IX. TEDAVİ SIRASINDA TAKİP

IX.A. Rutin Hasta takibi

- Tedavi süresince 4 hafta aralıklarla tam kan ve biyokimya
- 4. Hafta
  i. HCV-RNA
  ii. Tam kan
  iii. Biyokimya

- Tedavi bitimi
  i. Tam kan
  ii. Biyokimya
  iii. HCV-RNA

IX.B. Tedavi sırasında ALT yüksekliği saptanan hastanın takibi

- ALT yüksekliği saptanan hastalar aşağıda açıklanan önerilerle yakından takip edilmelidirler:
  i. Tedavi sırasında 4. haftada ALT seviyesinde 10 kat artış saptandığı durumda tedavi kesilmelidir.
  ii. Tedavinin 4. haftasında,10 kat < ALT (10 kata kadar yükseklikte) saptandığında semptomlar sorgulanmalı, halsizlik, bulantı, kusma, sarılık veya bilirubin, alkalen fosfataz ve INR seviyelerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı yükselme olan hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır.
  iii. 4. haftada 10 kattan daha az ALT yüksekliği olan asemptomatik hastalarda testler 6. ve 8. haftalarda tekrarlanmalı, yükseklik devam ediyorsa tedavi sonlandırılmalıdır.

IX.C. Tedavi sonlandırma kriteri

- Tedavinin 4 haftasında HCV-RNA pozitifse tedavinin 6 haftasında HCV-RNA tekrar bakılır, düşme eğilimi varsa tedaviye devam edilir, yükselme eğiliminde ise (1 log) tedavi kesilir.

IX.D. Gebelik

- Tedavi sırasında gebeliğe izin verilmez.

X. KVY OLAN HASTALARDA TEDAVİ SONRASINDA TAKİP

- Tedavi bittikten sonra 12, 24. ve 48. haftada HCV-RNA ve ALT takibi yapılmalıdır.
- Non sirotik hastalarda tedavi bitiminden sonra 48. Haftada HCV-RNA negatif ise takipten çıkartılabilir.
- Sirozu/ileri fibrozisi (metavir 3-4, ishak >=4) olan hastalarda ultrasonografi ve AFP ile HSK yönünden takibe devam edilmelidir.
- HCV bulaş riski devam eden hastalarda yılda bir defa HCV-RNA bakılmalıdır.
- İmmünsüpresif tedavi veya kemoterapi alan hastalarda HCV rekürrens takibi yapılmaz.

XI. KVY OLMAYAN HASTALARDA TEDAVİ SONRASINDA TAKİP

- Yeni tedaviler açısından değerlendirilmelidir.
- Sirozu/ileri fibrosis (metavir 3-4, ishak >=4) olan hastalarda ultasonografi (6 ayda bir) ve AFP ile HSK yönünden takibe devam edilmelidir.
- Sirozlu hastaların takibi yapılmalıdır. Özellikle portal hipertansiyon açısından endoskopik değerlendirmeler de diğer sirozlu hastalardaki gibidir.
- Non sirotik hastalar 6 ayda bir, tam kan, biyokimya ve INR testleri ile takip edilir.

KAYNAKLAR

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j. jhep.2016.09.001
2. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, Lesmana CR, Sollano J, Kumar M, Jindal A, Sharma BC, Hamid SS, Dokmeci AK, Mamun-Al-Mahtab, McCaughan GW, Wasim J, Crawford DH, Kao JH, Yokosuka O, Lau GK, Sarin SK. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. Hepatol Int. 2016 Sep;10(5):702-26. doi: 10.1007/s12072-016-9717-6.
3. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, Lesmana CR, Sollano J, Kumar M, Jindal A, Sharma BC, Hamid SS, Dokmeci AK, Mamun-Al-Mahtab, McCaughan GW, Wasim J, Crawford DH, Kao JH, Yokosuka O, Lau GK, Sarin SK. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. Hepatol Int. 2016 Sep;10(5) :681-701. doi: 10.1007/s12072-016-9736-3.
4. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org. Erişim tarihi 24.01.2017.
5. Chevaliez S, Pawlostky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral geno-mes. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22:1031-1048.
6. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC,Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virüs infection. Clin Infect Dis 2012; 55(Suppl. 1): S43-S48.
7. Castera L, Vergniol J,Foucher J,Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of trasient elastograp-hy, fibrotest, APRI, liver biopsy fot the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 128: 343-350.
8. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzgou 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.

HEPATİT C'de TEDAVİ

Hepatit C tedavisinde FDA, EMA ve önde gelen ulusal düzeydeki tedavilerde kullanılacak ilaçlarla ilgili kurumlar tarafından Ocak 2017 itibariyle onaylanan tedavi rejimleri aşağıdadır.

***Tablo 1*: HEPATİT C TEDAVİSİNDE DÜNYADA ONAYLANMIŞ TEDAVİLER**

İlaç	İçeriği	Kullanım şekli	Türkiye'de onaylı
Sovaldi	Sofosbuvir 400 mg	Günde 1 (sabah)	*
Harvoni	Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg	Günde 1 (sabah)	*
Viekirax	Paritaprevir 75 mg+ritonavir 50 mg+Ombitasvir 12.5 mg	Günde 2 tablet birden (sabah)	*
Exviera	Dasabuvir 250 mg	Günde 2 (sabah, akşam)	*
Epclusa	Sofosbuvir 400 mg+Velpatasvir 100 mg	Günde 1 (sabah)	
Zepatier	Grazoprevir 100 mg+Elbasvir 50 mg	Günde 1 (sabah)	
Daklinza	Daclatasvir 30 mg veya 60 mg	Günde 1 (sabah)	*
Olysio	Simeprevir 150 mg	Günde 1 (sabah)	*
Sunvepra[a]	Asunaprevir 100 mg	Günde 2 (sabah, akşam)	*
Rebetol, Copegus, Viron, Viranis	Ribavirin 200 mg	<75 kg olanlarda sabah 2 akşam 3 ≥75 kg olanlarda sabah 3, akşam 3	*

a: FDA ve EMEA onayı yoktur. Japonya, Kanada ve Avustralya'da onaylıdır.

HCV TEDAVİSİNDE ONAYLI İLAÇLAR

Aşağıdaki tedavi önerileri FDA ve EMEA'nın onay süreçlerinde dikkate aldıkları kayıt çalışmalarına ve AASLD'nin Ekim 2016 hepatit C kılavuzuna ve EASL'ın 2016 Hepatit C kılavuzuna, çalıştaya katılan uzmanların tecrübeleri ve ülkemiz özelliklerine dayanılarak oluşturulmuştur.

Klavuzda önerilen tedaviler FDA, EMEA ve başta Japonya olmak üzere bazı ülkelerin lokal otoriteleri tarafından onaylanan ilaçları kapsamaktadır (Tablo 1). Dolayısıyla ülkemizde henüz onaylanmamış tedaviler de tavsiyeler içinde yer almıştır.

Son kongrelerde çalışma sonuçları sunulan ve çok ümit veren kombinasyonlar, örneğin Glecaprevir (ABT-493) + Pibrentasvir (ABT-530) kombinasyonu, Voxilaprevir'li kombinasyonlar FDA veya EMEA onaylarını almadıkları için kılavuzda yer almamışlardır.

Okuyucular doğrudan önerilerle ilgilendikleri için önerilere kaynak olan çalışmaların sonuçlarından bahsedilmemiştir. Kılavuzda yer alan önerilerle ilgili referanslar metin sonunda yer almaktadır.

Kılavuza konan önerilerde aynı endikasyonda yer alan **bazal mutasyon bakılması şartı olan** kombinasyonlar ek bir avantaj sağlamadıkları için ALTERNATİF olarak nitelendirilmişlerdir. Bu niteleme, bu kombinasyonların her zaman daha az etkili olduğu anlamına gelmemektedir. Eğer ALTERNATİF olmayan kombinasyonlar elde edilebiliyorsa onların kullanılması daha kolaydır.

Tedavi kombinasyonlarındaki ribavirinler kiloya göre ayarlı dozlardır. Hastanın kilosu <75 kg ise 1000 mg, ≥75 kg ise 1200 mg ile başlanır. Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarla transplantlı vakalarda ribavirinin başlangıç dozu 600 mg/gün olmalıdır. Ribavirinli tedavilerde tedavinin 2 ve 4üncü haftalarında ve sonrasında her 4 haftada bir hemogram takibi yapılmalıdır. Hemoglobin düzeyine ve hastanın tolerans durumuna göre doz ayarlanması gerekebilir.

Aşağıdaki bütün tedavi önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Önerilerdeki sıralamalar ilaçların etkinlik derecesine göre değildir. Türkiye'de geri ödemede olan kombinasyonlar öne konmuştur. Ruhsatı olan kombinasyonlar ruhsatı olmayanlardan öne konmuştur.

KISALTMALAR:

Tablo 2'de kullanılan kısaltmalar tablonun altında belirtilmiştir

DEA: Doğrudan etkili antiviraller

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HBV: Hepatit B virusu

HIV: İnsan immün yetmezlik virusu

Tablo 2: **Ocak 2017 itibariyle Hepatit C tedavisinde önerilen kombinasyonlar**

		S+L 12	S+L 24	PrOD 12	PrOD 24	S+D 12	S+D 24	S+Sp 12	S+Sp 24	G+E 12	G+E 16-24	S+V 12	S+V 24	D+A 24	S+R
Naive	G1a siroz değil	●[a]		●+R		●		●[b]			●[c]	●			
	G1a siroz	●			●+R		●±R		●[b]±R		●[c]	●			
	G1b siroz değil	●[a]		●[d]		●		●		●		●		●[e]	
	G1b siroz	●		●			●±R		●±R	●		●		●[e]	
PR deneyimli	G1a siroz değil	●		●+R		●		●[b]			●[c]	●			
	G1a siroz	●+R	●		●+R		●+R		●[b]		●[c]	●			
	G1b siroz değil	●		●		●		●		●		●			
	G1b siroz	●+R	●	●			●±R		●±R	●		●			
S+R+P deneyimli	G1 siroz değil	●													
	G1 siroz		●												
PI+PR deneyimli	G1 siroz değil	●				●				●[f]		●			
	G1 siroz	●+R	●				●±R			●[f]		●			
Dekompan-se siroz	G1 (PR deneyimli olsun olmasın)	●+R[g]	●			●+R[g]	●					●+R[g]	●		
Naive veya PR deneyimli	G2 siroz değil					●						●			12 hf
	G2 siroz						●					●			24 hf
Naive	G3 siroz değil					●						●			24 hf
	G3 siroz						●±R					●+R			
PR deneyimli	G3 siroz değil					●+R						●+R			
	G3 siroz						●+R					●+R			
Naive	G4 siroz±	●		●[h]		●		●		●		●			
PR dnymli	G4 siroz±	●+R	●	●[h]		●+R	●	●+R		●+R[i]		●			
Naive	G5/6 siroz±	●				●						●			
PR dnymli	G5/6 siroz±	●+R	●			●+R	●					●			
Karaciğer transplant sonrası	G1, 4, 5, 6	●+R	●			●+R	●					●+R	●		
	G2					●+R	●					●+R	●		
	G3						●+R					●+R[j]	●		
GFR<30 ml/dk/ 1.73 m² Hemodi-yaliz hastası[l]	G1a			●+R						●					
	G1b			●						●				●	
	G4			●[h]+R						●					
	G2					●[k]						●[k]			
	G3					●[k]+R						●[k]+R			
Böbrek nakilli	G1, 4, 5, 6	●				●						●			
	G2, 3					●						●			
Akut C[m]	G1-6	●				●						●			

a: HCV RNA <6 milyon IU/ml ise 8 hafta tedavi verilebilir.
b: Q80K negatif olma şartıyla verilebilir
c: Bazal NS5A mutasyonlarına bakılabiliyor ve negatif bulunuyorsa 12 hafta ribavirinsiz tedavi verilebilir.
d: <F3 olanlarda 8 hafta verilebilir.
e: Bazal NS5A mutasyonları yoksa tedavi verilir.
f: G1a ise NS5A mutasyonu bakılamıyorsa 16-24 hafta verilmelidir.
g: Ribavirin 600 mg/gün başlanıp hastanın toleransına göre doz ayarlaması yapılmalıdır.
h: Dasabuvirsiz
i: HCV RNA >800 000 IU/ml ise 16 hafta
j: Dekompanse ise 24 hafta
k: Peginterferon+ribavirin kullanılamadığı durumda çok ihtiyatla ve böbrek fonksiyonlarında yakın takiple kullanılabilir.
l: Ribavirin kullanılacaksa 200 mg/gün'den başlanır. Hb <10 g/dl ise başlanmaz. Hb<8.5 g/dl olursa kesilir. Hb uygun olursa yukarı doza çıkılabilir. Eritropoetin ile hastalar desteklenebilir.
m: Tedavi süresi 8 hafta
Kısaltmalar: S: Sofosbuvir; L: Ledipasvir; PrOD: Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir; V: Velpatasvir; D: Daclatasvir; Sp: Simeprevir; G: Grazoprevir; E: Elbasvir; A: Asunaprevir; R: Ribavirin

II. GENOTİP 1 İLE İNFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

II.A. Genotip 1a ile infekte hastalarda tedavi

II.A.1. G1a, daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi

II.A.1.a. Siroz olmayanlarda tedavi:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta (HCV RNA düzeyi <6 milyon IU/ml ise 8 hafta tedavi verilebilir)
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+RİBAVİRİN 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Grazoprevir+Elbasvir+RİBAVİRİN 16 hafta (Bazal NS5A mutasyonu bakılabiliyor ve negatifse RİBAVİRİN'siz 12 hafta)
- Sofosbuvir+Simeprevir (Bazal Q80K mutasyonu yoksa) 12 hafta

II.A.1.b. Kompanse siroz olanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirin 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Grazoprevir+Elbasvir+RİBAVİRİN 16 hafta (Bazal NS5A mutasyonu bakılabiliyor ve negatifse RİBAVİRİN'siz 12 hafta)
- Sofosbuvir+Simeprevir (Bazal Q80K mutasyonu yoksa) 24 hafta

II.A.2. G1a daha önce Peginterferon+Ribavirin tedavisi kullanan ve tedaviye cevapsız olan hastalarda tedavi

II.A.2.a. Siroz olmayanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+RİBAVİRİN 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Grazoprevir+Elbasvir+RİBAVİRİN 16 hafta (Bazal NS5A mutasyonu bakılabiliyor ve negatifse RİBAVİRİN'siz 12 hafta)
- Sofosbuvir+Simeprevir (Bazal Q80K mutasyonu yoksa) 12 hafta

II.A.2.b. Kompanse siroz olanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirin 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Grazoprevir+Elbasvir+RİBAVİRİN 16 hafta (Bazal NS5A mutasyonu bakılabiliyor ve negatifse RİBAVİRİN'siz 12 hafta)
- Sofosbuvir+Simeprevir (Bazal Q80K mutasyonu yoksa) 24 hafta

II.B. Genotip 1b ile infekte hastalarda tedavi

II.B.1. G1b, daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi

II.B.1.a. Siroz olmayanlarda tedavi:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta (HCV RNA DÜZEYİ <6 MİLYON IU/ML İSE 8 HAFTA TEDAVİ VERİLEBİLİR)
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta (EASL kılavuzu <F3 olanlarda 8 hafta kullanılabileceğini belirtmektedir. Ürün bilgisinde bu öneri yoktur)
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Daclatasvir+Asunaprevir 24 hafta (Bazal NS5A mutasyonları yoksa: Y93, L31, Q30, M28)

II.B.1.b. Kompanse siroz olanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Daclatasvir+Asunaprevir 24 hafta (Bazal NS5A mutasyonları yoksa: Y93, L31, Q30, M28)

II.B.2. G1b, daha önce Peginterferon+Ribavirin tedavisi kullanan ve tedaviye cevapsız olan hastalarda tedavi

II.B.2.a. Siroz olmayanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

II.B.2.b. Kompanse siroz olanlarda tedavi

- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir +Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

II.C. Genotip 1 ile infekte DEA deneyimli hastaların tedavisi

II.C.1. Genotip 1 ile infekte Sofosbuvir±Peginterferon±Ribavirin tedavisi başarısız olmuş hastaların tedavisi

II.C.1.a. Siroz olmayanlarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta

II.C.1.b. Kompanse siroz olanlarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta

II.C.2. Genotip 1 ile infekte Proteaz inhibitörü + Peginterferon+Ribavirin tedavi kombinasyonlarına cevap vermemiş olan hastalarda tedavi

II.C.2.a. Siroz olmayanlarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

  ALTERNATİF
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 12 hafta (G1a ile infekte olan ve bazal NS5A mutasyonu olan ya da bakılamayanlarda tedavi süresi 16 hafta)

II.C.2.b. Kompanse siroz olanlarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 12 hafta (G1a ile infekte olan ve bazal NS5A mutasyonu olan ya da bakılamayanlarda tedavi süresi 16 hafta)

II.C.3. NS5A inhibitörlü tedavi kullanıp cevapsız olan hastalarda tedavi

Bu hastalarda tavsiye edilecek, etkisi kanıtlanmış bir tedavi yoktur. İleri karaciğer hastalığı olmayan hastaların tedavileri, yeni veriler elde edilene kadar ertelenebilir.

İleri karaciğer hastalığı olan hastalar sofosbuvir ve ribavirin bulunduran dörtlü rejimlerle 24 hafta tedavi edilebilirler.

II.D. Genotip 1 ile infekte dekompanse siroz hastalarının tedavisi (Subtip ve Peginterferon+Ribavirin tedavi deneyimli olmasına bakılmaksızın)

Proteaz inhibitörlü tedaviler kontrendikedir. MELD ≥18 olup 6 ay içinde karaciğer nakli olabileceklerde tedavinin nakil sonrasına ertelenmesi daha uygundur.

- Sofosbuvir+Ledipasvir (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta)
- Sofosbuvir+Daclatasvir (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta)
- Sofosbuvir+Velpatasvir (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta)

  Ribavirin 600 mg başlanması, tolere edildikçe yükseltilmesi tavsiye edilir.

Daha önce sofosbuvirli rejim kullanıp başarısız olanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 24 hafta

III. GENOTİP 2 ile İNFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

III.A. Daha önce tedavi almamış veya Peginterferon+Ribavirin tedavisine cevapsız olmuş hastalarda tedavi

III.A.1.a. Siroz olmayan

- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Sofosbuvir+Ribavirin 12 hafta

III.A.1.b. Kompanse siroz olan

- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Sofosbuvir+Ribavirin 16-20 hafta

IV. GENOTİP 3 ile İNFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

IV.A. Daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi

IV.A.1.a. Siroz olmayan

- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

ALTERNATİF

- Sofosbuvir+Ribavirin 24 hafta

IV.A.1.b. Kompanse siroz olan

- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta

IV.B. Tedavi deneyimli hastalar

IV.B.1.a. Siroz olmayan

- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta

IV.B.1.b. Kompanse siroz olan

- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta

V. GENOTİP 4 ile İNFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

V.A. Daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi

V.A.1. Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Ribavirin 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

V.B. Tedavi deneyimli hastalar

V.B.1. Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Ribavirin 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)
- Sofosbuvir+Simeprevir+Ribavirin 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 12 hafta (HCV RNA >800 000 IU/ml ise 16 hafta)
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

VI. GENOTİP 5 ve 6 ile İNFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

VI.A. Daha önce tedavi almamış hastalar

VI.A.1. Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

VI.B. Tedavi deneyimli hastalar

VI.B.1. Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

VII. ÖZEL HASTA GRUPLARI

VII.A. Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit C tedavisi

Tedavi olabildiğince erken başlanmalıdır. Hastalar stabil hale geldikten sonra, tercihan transplantasyon sonrası 3'üncü aydan itibaren tedavi başlanmalıdır.

VII.A.1. Genotip 1, 4, 5, 6 hastalarda tedavi (Siroz olmayan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta (ribavirinsiz 24 hafta)
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta (ribavirinsiz 24 hafta)
- Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta (ribavirinsiz 24 hafta)

VII.A.2. Genotip 2 hastalar (Siroz olmayan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta

VII.A.3. Genotip 3 ile infekte hastalar (Siroz olan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)

- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta (Dekompanse ise 24 hafta)

Ribavirin 600 mg dozda başlanmalı ve tolerans durumuna göre dozu ayarlanmalıdır. Ribavirin kullanılamadığı durumda 12 haftalık tedaviler 24 haftaya çıkartılır.

VII.B. HBV koinfeksiyonu olan hastalar

HBV infeksiyonu olmayan hastalar gibi tedavi edilirler. Kronik B hepatiti için tedavi kriterlerini karşılayanlarda HBV için antiviral tedavi başlanır. HBV tedavisi başlanmayanlarda HCV tedavisi sırasında HBV reaktivasyonu riskine karşı HBVDNA monitorizasyonu yapılır. HBV infeksiyonu için tedavi endikasyonu oluştuğunda tedaviye başlanır.

VII.C. HIV koinfeksiyonu olan hastalar

HIV konifeksiyonu olan hastaların tedavisi diğer hastalardan farksızdır.

HIV koinfeksiyonu olanlarda en önemli konu ilaç etkileşimlerine dikkat edilmesidir. Tedavi başlanacak her hasta ilaç etkileşimleri yönünden dikkatlice irdelenmeli, kontrendike olan, doz ayarlaması yapılması gereken durumlar araştırılmalıdır.

HCV ilaç dozlarında da değişiklik gerekebilir. Örneğin ritonavir veya cobistat ile güçlendirilmiş rejim kullanan hastalarda Daclatasvir dozu 30 mg'a inilmelidir. Efavirenz kullanan hastalarda Daclatasvir dozu 90 mg'a çıkılmalıdır. DCV + SOF ± RBV, ART rejimindeki değişiklikler diğer DAA'lara uydurulamadığı zaman tercih edilecek en önemli tedavi kombinasyondur

HIV koinfeksiyonu karaciğer nakli için kontrendikasyon değildir.

VII.D. Kronik böbrek hastaları

VII.D.1. GFR ≥ 30 ml/dk/1.73m^2 olan hastalar diğer hastalar gibi tedavi edilirler.

VII.D.2. GFR <30 ml/dk/1.73 m2 olan veya hemodiyalize giren hastalarda tedavi böbrek nakli yapılamayacak olanlarda endikedir. Böbrek nakli için canlı vericisi olmayan, kadaverik bekleme listesinde olan hastalar uzun bekleme süreleri nedeniyle tedavi adayıdırlar. Böbrek veya karaciğer hastalığı için tedavinin aciliyet gösterdiği hastalarda da tedaviye başlanmalıdır. Bu tedaviler tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır.

VII.D.2.a. Genotip 1a ile infekte olan hastalar

- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirin (200 mg/gün) 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta

  Hgb <10 g/dl veya tedavi sırasında <8.5 g/dl olursa ribavirin kullanılmamalı, tedavi 24 haftaya uzatılmalıdır.

VII.D.2.b. Genotip 1b ile infekte hastalar

- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Daclatasvir+Asunaprevir 24 hafta

VII.D.2.c. Genotip 4 ile infekte hastalar

- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Ribavirin (200 mg/gün) 12 hafta

  Hgb <10 g/dl veya tedavi sırasında <8.5 g/dl olursa ribavirin kullanılmamalı, tedavi 24 haftaya uzatılmalıdır.
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta

VII.D.2.d. Genotip 2 ile infekte hastalar

- Peginterferon+Ribavirin (200 mg/gün) 24 hafta

Ribavirin çok ihtiyatla kullanılmalı. Hb <8.5 olmasına müsaade edilmemeli. Hastalar eritropoetin ile desteklenmelidir. Hb uygun oldukça doz artırılması denenmelidir.

ALTERNATİF

- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta

  Sofosbuvirin ileri dönem böbrek yetmezliklerinde kullanımının emniyeti hakkında yeterli veri olmadığı için bu hastalar böbrek fonksiyonları açısından çok yakından takip edilmelidirler. Hastanın genel durumunda bozulma olursa tedavi sonlandırılır.

VII.D.2.e. Genotip 3 ile infekte hastalar

- Peginterferon+Ribavirin (200 mg/gün) 24-48 hafta

Ribavirin çok ihtiyatla kullanılmalıdır. Hgb <8.5 olmasına müsaade edilmemelidir. Gerektiğinde hastalar eritropoetin ile desteklenmelidir. Hgb uygun oldukça doz artırılması denenmelidir.

ALTERNATİF

- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin (200 mg/gün) 12 hafta

- Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin (200 mg/gün) 12 hafta

  Hgb <10 g/dl veya tedavi sırasında <8.5 g/dl olursa ribavirin kullanılmamalı, tedavi 24 haftaya uzatılmalıdır.

  Sofosbuvirin ileri dönem böbrek yetmezliklerinde kullanımının emniyeti hakkında yeterli veri olmadığı için bu hastalar böbrek fonksiyonları açısından çok yakından takip edilmelidirler. Hastanın genel durumunda bozulma olursa tedavi sonlandırılır.

VII.E. Solid organ transplant alıcıları (Böbrek nakilli hastalar dahil)

Bu hastalarda yapılmış klinik çalışmalar olmadığı için tedavi şekilleri ve süreleri diğer hastalardan çıkarsanarak belirtilmektedir. İmmün supresiflerle etkileşim yönünden proteaz inhibitörlerinin kullanılması tavsiye edilmez. Hastalar çok ilaç kullanabildikleri için ilaç-ilaç etkileşimleri yönünden iyi değerlendirilmelidir. Olası sistemik hastalıklar göz ardı edilmemelidir.

Genotip 1, 4, 5, 6 ile infekte hastalarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir
- Sofosbuvir+Daclatasvir
- Sofosbuvir+ Velpatasvir kullanılabilir

Genotip 2 veya 3 ile infekte olanlarda

- Sofosbuvir+Daclatasvir
- Sofosbuvir+Velpatasvir kullanılabilir

VIII. AKUT HEPATİT C TEDAVİSİ

İnterferon kullanılan dönemlerde, yüksek kronikleşme olduğu için ve erken tedavide kalıcı cevap oranı yüksek olduğu için olabildiğince erken tedavi yapılması, gene de spontan iyileşme için 3-4 ay beklenmesi öngörülürdü. Ancak doğrudan etkili antiviral tedavilerinde tedaviye başlama zamanı konusunda bir fikir birliği yoktur. Kronik infeksiyonun bile kalıcı cevap oranı >%95 olduğu için tedavide acele edilmemesi gerektiği de belirtilmektedir. Tedaviye başlamak için uygun zaman ALT yükselmesinin başladığı sıralar olabilir. Yeterli vakaya sahip çalışmalar olmamasına rağmen aşağıdaki tedavi şekilleri uygun görünmektedir.

- Sofosbuvir +Ledipasvir 8 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 8 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 8 hafta

HIV koinfeksiyonu varsa veya HCV RNA düzeyi> 1 milyon IU/ml ise süre 12 haftaya uzatılabilir.

KAYNAKLAR

Genotip 1 ile infekte hastalardaki klinik çalışmalar

Sofosbuvir+Ledipasvir çalışmaları:

Tedavi almamış genotip 1 (subtip 1a ve 1b) %16 kompanse siroz

- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1889–1898.

Tedavi almamış genotip 1 (subtip 1a ve 1b) siroz olmayan hastalar. Sekiz haftalık tedavinin denendiği çalışma

- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1879–1888.

Tedavi almamış veya tedavi deneyimli genotip 1 siroz hastalarının yer aldığı çalışmaların topluca analizi (513 hasta)

- Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, Marcellin P, Welzel TM, Hyland R, Ding X, Yang J, Knox S, Pang P, Dvory-Sobol H, Subramanian GM, Symonds W, McHutchison JG, Mangia A, Gane E, Mizokami M, Pol S, Afdhal N. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. Hepatology. 2015 Jul;62(1):79-86.

Peginterferon+Ribavirin tedavisi başarısız olmuş genotip 1 (1a ve 1b) hastalar. Hastaların yarısı proeaz inhibitörlü kombinasyonlara cevapsızdır.

- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483–1493.

Siroz hastaları

- Curry M, Modi AA, Pungpapong S, Leise M, Aqel B, LLewellyn J, et al. Realworld effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in treatment-experienced cirrhotic genotype 1 patients with chronic hepatitis C: a comparative analysis of Gilead sponsored trials with 4 real-world cohorts. J Hepatol 2016;64:S797.

Proteaz inhibitörlü tedavilere cevapsız hastalarda tedavi

- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483–1493.
- Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratziu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Marcellin P, Habersetzer F, Guyader D, Grangé JD, Loustaud-Ratti V, Serfaty L, Metivier S, Leroy V, Abergel A, Pol S. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). Lancet Infect Dis. 2015 Apr;15(4):397-404.
- Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourlière M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. Liver Int. 2016 Jan;36(1):42-8.

Sofosbuvir+Ribavirin±Peginterferon/Ribavirin tedavisi deneyimli 14 hastadaki Faz 2 çalışma.

- Osinusi A, Kohli A, Marti MM, Nelson A, Zhang X, Meissner EG, Silk R, Townsend K, Pang PS, Subramanian GM, McHutchison JG, Fauci AS, Masur H, Kottilil S. Re-treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after relapse: an open-label pilot study. Ann Intern Med. 2014 Nov 4;161(9):634-8.

Sofosbuvirli rejimlere cevapsız hastalarda tedavi

- Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, Pang PS, Zhu Y, McHutchison JG, Flamm S, Lawitz E. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. Hepatology. 2015 Jun;61(6):1793-7.

Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir çalışmaları:

Tedavi almamış genotip 1 hastalar (G1a %68; G1b %32), siroz yok. (SAPHIRE-I çalışması)

- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1594-603.

Tedavi almamış siroz olmayan G1a hastalar (PEARL-IV çalışması)

Tedavi almamış siroz olmayan G1b hastalar (PEARL-III çalışması)

- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR; PEARL-III Study.; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-92.

Tedavi deneyimli siroz olmayan hastalar (%58 G1a; %42 G1b) (SAPHIRE-II çalışması)

- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14.

Tedavi deneyimli siroz olmayan G1b hastaları (PEARL-II çalışması)

- Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L Jr, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):359-365.

Kompanse sirozlu G1 hastalar: %58 tedavi deneyimli; %68 G1a

- Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.

Sofosbuvir+Velpatasvir çalışmaları:

Tedavi almamış ve tedavi deneyimli hastalarda yapılan çalışma. Tedavi deneyimli %32 hastanın %28'i proteaz inhibitörlü tedavi kullanmış.

- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators.. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.

Tedavi deneyimli siroz olmayan (kohort 1), siroz olan (kohort 2) genotip 3 ile infekte hastalar. Proteaz inhibitörlü üçlü tedavi deneyimli genotip 1 ile infekte hastalar

- Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, Mogalian E, McHutchison JG, Rabinovitz M, Towner WJ, Gane EJ, Stedman CA, Reddy KR, Roberts SK. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2015 Dec 1;163(11):809-17.

NS5A inhibitörü deneyimli hastalarda çalışma

- Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, Hinestrosa F, Dvory-Sobol H, Huang KC, Osinusi A, McNally J, Brainard D, McHutchison J, Thompson A, Sulkowski M. Sofosbuvir/Velpatasvir in Combination With Ribavirin for 24 Weeks Is Effective Retreatment for Patients Who Failed Prior NS5A-Containing DAA Regimens: Results of the Retreatment Study. 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 13-17, 2016; Barcelona, Spain

Sofosbuvir+Daclatasvir çalışması:

- 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; AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21.

Fransa kökenli çok merkezli gözlemsel çalışma. Çok sayıda tedavi kombinasyonları arasından Sofosbuvir+Daclatasvir kullanmış olan 768 hasta seçilmiş. Sirozlu hastalarda SVR daha düşük bulunuş.

- Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Bronowicki JP, Ledinghen VD, Zoulim F, Tran A, Metivier S, Zarski JP, Samuel D, Guyader D, Marcellin P, Minello A, Alric L, Thabut D, Chazouilleres O, Riachi G, Bourcier V, Mathurin P, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Fouchard-Hubert I, Habersetzer F, Causse X, Geist C, Rosa I, Gournay J, Saillard E, Billaud E, Petrov-Sanchez V, Diallo A, Fontaine H, Carrat F; ANRS/AFEF HEPATHER study group.. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. J Hepatol. 2017 Jan;66(1):39-47.

Garzoprevir+Elbasvir çalışmaları:

Tedavi almamış hastalarda tedavi

- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, Wan S, DiNubile MJ, Nguyen BY, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Butterton JR. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2015 Jul 7;163(1):1-13.

Peginterferon+ribavirin tedavisine cevapsız hastalar

- Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafran S, Stryszak P, Lin L, Gress J, Black S, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, Lupinacci L, Barr E, Haber B. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology. 2017 Jan;152(1):164-175.

Proteaz inhibitörlü kombinasyonlara cevap vermeyen hastalar

- Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AY, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Forns X. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. Clin Infect Dis. 2016 Jan 1;62(1):32-6.

Doğrudan etkili antiviral kombinasyonlarına cevap vermeyenlerde tedavi

- Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AY, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Buti M. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. J Hepatol. 2015 Sep;63(3):564-72.

Sofosbuvir+Simeprevir çalışmaları:

Tedavi deneyimli ve tedavi deneyimsiz hastalarda ribavirinli ve ribavirinsiz tedavi karşılaştırması (COSMOS çalışması) Faz Iıa çalışma

- 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.

Sirozlu hastalarda tedavi

- Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, Godofsky E, Herring RW, Poleynard G, Sheikh A, Tobias H, Kugelmas M, Kalmeijer R, Peeters M, Lenz O, Fevery B, De La Rosa G, Scott J, Sinha R, Witek J. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). Hepatology. 2016 Aug;64(2):360-9.

Gözlemsel, çok merkezli gerçek yaşam verisi

- Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, Morelli G, Darling JM, Feld JJ, Brown RS, Frazier LM, Stewart TG, Fried MW, Nelson DR, Jacobson IM; HCV-TARGET Study Group.. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. Gastroenterology. 2016 Feb;150(2):419-29.

Daclatasvirli kombinasyon tedavisine cevapsız hastalardaki tedavi

- Hézode C, Chevaliez S, Scoazec G, Soulier A, Varaut A, Bouvier-Alias M, Ruiz I, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Féray C, Pawlotsky JM. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. Hepatology. 2016 Jun;63(6):1809-16.

Daclatasvir+Asunaprevir çalışması:

Tedavi almamış ve tedavi deneyimli G1b hastalarda yapılan çok merkezli çalışma

- Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, Chang TT, Everson GT, Heo J, Gerken G, Yoffe B, Towner WJ, Bourliere M, Metivier S, Chu CJ, Sievert W, Bronowicki JP, Thabut D, Lee YJ, Kao JH, McPhee F, Kopit J, Mendez P, Linaberry M, Hughes E, Noviello S; 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.

Tedavi almamış veya tedavi deneyimli G1b ile infekte hastalarda Japon çalışması

- Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology. 2014 Jun;59(6):2083-91.

Genotip 2 hastalarda klinik çalışmalar

Sofosbuvir+Velpatasvir

- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators.; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2608-17.

Sofosbuvir+Daclatasvir: Toplam 211 hastanın 26'sı Genotip 2 ile infekte %92 başarı.

- 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; AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21.

Sofosbuvir+Ribavirin

- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1993-2001.
- Mangia A, Susser S, Piazzolla V, Agostinacchio E, DeStefano G, Palmieri V, Spinzi G, Carraturo I, Potenza D, Losappio R, Arleo A, Miscio M, Santoro R, Sarrazin C, Copetti M. Sofosbuvir and Ribavirin for genotype 2 HCV infected patients with cirrhosis: a real life experience. J Hepatol. 2016 Dec 10. pii: S0168-8278(16)30707-3. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.002.
- Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie A, Reddy RK, Kuo A, Lim JK, Darling J, Pockros P, Galati JS, Frazier LM, Alqahtani S, Sulkowski MS, Vainorius M, Akushevich L, Fried MW, Zeuzem S; HCV-TARGET Study Group. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. Gut. 2016 Jul 13. pii: gutjnl-2016-311609. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311609.
- Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsuhashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. J Viral Hepat. 2014 Nov;21(11):762-8.

Genotip 3 ile infekte hastalarda klinik çalışmalar

Sofosbuvir+Daclatasvir

- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. Hepatology. 2015 Apr;61(4):1127-35.

İleri karaciğer hastalığı olanlarda tedavi

- Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, Pol S, Stuart K, Tse E, McPhee F, Bhore R, Jimenez-Exposito MJ, Thompson AJ. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). Hepatology. 2016 May;63(5):1430-41.

Sofosbuvir +Velpatasvir

- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators.; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2608-17
- Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, Mogalian E, McHutchison JG, Rabinovitz M, Towner WJ, Gane EJ, Stedman CA, Reddy KR, Roberts SK. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2015 Dec 1;163(11):809-17.

Genotip 4 ile infekte hastalarda klinik çalışmalar

Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir

- Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, Hall C, Schnell G, Pilot-Matias T, Mobashery N, Redman R, Vilchez RA, Pol S. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. Lancet. 2015 Jun 20;385(9986):2502-9.
- Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:25-35.
- Waked I, Shiha G, Qaqish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:36-44.

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, Silk R, Kotb C, Gross C, Teferi G, Sugarman K, Pang PS, Osinusi A, Polis MA, Rustgi V, Masur H, Kottilil S. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. Lancet Infect Dis. 2015 Sep;15(9):1049-54.
- Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, Svarovskaia E, Knox SJ, Loustaud-Ratti V, Asselah T. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. Hepatology. 2016 Oct;64(4):1049-56.

Sofosbuvir+Velpatasvir

- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.

Grazoprevir+Elbasvir

- Asselah T, Hendrick W, Reesink, et al. High Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir with or without Ribavirin in 103 Treatment-Naïve and Experienced Patients with HCV Genotype 4 infection: A Pooled Analysis. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 13-17, 2015; San Francisco, CA

Genotip 5 veya 6 ile infekte hastalardaki klinik çalışmalar

Sofosbuvir+Velpatasvir

- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, Pang PS, Samuel D, Loustaud-Ratti V. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Infect Dis. 2016 Apr;16(4):459-64.

Grazoprevir+Elbasvir

- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, Wan S, DiNubile MJ, Nguyen BY, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Butterton JR. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2015 Jul 7;163(1):1-13.
- Brown A, Hezode C, Zuckerman E et al. C-SCAPE: Efficacy and Safety of 12 weeks of Grazoprevir +/- Elbasvir +/_ Ribavirin in Patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 Infection [Abstract

#P0771]. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 22-26, 2015; Vienna, Austria

Dekompanse sirozda tedavi

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):649-59.
- Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, Calleja JL, Peck-Radosavljevic M, Müllhaupt B, Agarwal K, Angus P, Yoshida EM, Colombo M, Rizzetto M, Dvory-Sobol H, Denning J, Arterburn S, Pang PS, Brainard D, McHutchison JG, Dufour JF, Van Vlierberghe H, van Hoek B, Forns X; SOLAR-2 investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2016 Jun;16(6):685-97.
- Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratziu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Marcellin P, Habersetzer F, Guyader D, Grangé JD, Loustaud-Ratti V, Serfaty L, Metivier S, Leroy V, Abergel A, Pol S. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). Lancet Infect Dis. 2015 Apr;15(4):397-404.

Sofosbuvir+Daclatasvir

- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. Hepatology. 2016 May;63(5):1493-505.
- Leroy V, Hezode C, Metivier S, Tateo M, Conti F, Nguyen-Khac E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV infection and decompensated cirrhosis: interim analysis of a French multicentre compassionate use programme European association for the study of the liver. Barcelona, Spain: The International Liver Congress; 2016.
- Petersen J, Welzel T, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Cornberg M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic HCV infection in patients with decompensated cirrhosis: results of a European Multicentre Compassionate Use Programme. European Association for the Study of the Liver. Barcelona, Spain: The International Liver Congress;2016

Sofosbuvir+Velpatasvir

- Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, An D, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Brown RS Jr, Charlton M; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2618-28.

Farklı kombinasyonları erken erişim programlarında incelenmesi. İngiltere çalışması

- Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WT, MacDonald DC, Agarwal K, Foster GR, Irving WL; HCV Research UK. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2016 Oct;65(4):741-7.

Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit C tedavisi

Sofosbuvir+Daclatasvir

- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. Hepatology. 2016 May;63(5):1493-505.
- Fontana RJ, Brown RS Jr, Moreno-Zamora A, Prieto M, Joshi S, Londoño MC, Herzer K, Chacko KR, Stauber RE, Knop V, Jafri SM, Castells L, Ferenci P, Torti C, Durand CM, Loiacono L, Lionetti R, Bahirwani R, Weiland O, Mubarak A, ElSharkawy AM, Stadler B, Montalbano M, Berg C, Pellicelli AM, Stenmark S, Vekeman F, Ionescu-Ittu R, Emond B, Reddy KR. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. Liver Transpl. 2016 Apr;22(4):446-58.

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):649-59.
- Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Brandt-Sarif T, Chang P, Kivett V, Castells L, Prieto M, Fontana RJ, Baumert TF, Coilly A, Londoño MC, Habersetzer F. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology. 2015 May;61(5):1485-94.

Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir

- Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, Gordon F, Levitsky J, Terrault NA, Burton JR Jr, Xie W, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Forns X. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.

Sofosbuvir+Simeprevir

- O'Leary JG, Fontana RJ, Brown K, Burton JR Jr, Firpi-Morell R, Muir A, O'Brien C, Rabinovitz M, Reddy KR, Ryan R, Shprecher A, Villadiego S, Prabhakar A, Brown RS Jr. Efficacy and Safety of Simeprevir and Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Subjects With Recurrent Genotype 1 Hepatitis C Post-Orthotopic Liver Transplant: The Randomized GALAXY Study. Transpl Int. 2016 Nov 29. doi: 10.1111/tri.12896.
- Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, Ryland K, Chervenak AE, Watt KD, Vargas HE, Keaveny AP. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with

or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. Hepatology. 2015 Jun;61(6):1880-6.
- Brown RS Jr, O'Leary JG, Reddy KR, Kuo A, Morelli GJ, Burton JR Jr, Stravitz RT, Durand C, Di Bisceglie AM, Kwo P, Frenette CT, Stewart TG, Nelson DR, Fried MW, Terrault NA; Hepatitis C Therapeutic Registry Research Network Study Group. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. Liver Transpl. 2016 Jan;22(1):24-33.

HIV koinfeksiyonunda tedaviler

Sofosbuvir+Ledipasvir

Tedavi deneyimli veya deneyimsiz, siroz olan veya olmayan HIV ile koinfekte G1 hastalar

- Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, Marks K, Luetkemeyer A, Baden RP, Sax PE, Gane E, Santana-Bagur J, Stamm LM, Yang JC, German P, Dvory-Sobol H, Ni L, Pang PS, McHutchison JG, Stedman CA, Morales-Ramirez JO, Bräu N, Jayaweera D, Colson AE, Tebas P, Wong DK, Dieterich D, Sulkowski M; ION-4 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):705-13.

Tek merkezli, açık, faz 2b çalışması. Tedavi almamış hastalar

- Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, Bon D, Silk R, Gross C, Price A, Sajadi M, Sidharthan S, Sims Z, Herrmann E, Hogan J, Teferi G, Talwani R, Proschan M, Jenkins V, Kleiner DE, Wood BJ, Subramanian GM, Pang PS, McHutchison JG, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottilil S. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. JAMA. 2015 Mar 24-31;313(12):1232-9.

Alman kohortu ara analizi. 35 HIV koinfeksiyonlu hastanın verisi var.

- Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, Busch H, Schmutz G, Wehmeyer MH, Boesecke C, Simon KG, Berger F, Rockstroh JK, Zur Wiesch JS, Baumgarten A, Mauss S. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). Clin Infect Dis. 2016 Nov 15;63(10):1320-1324.

Sofosbuvir+Daclatasvir

- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JC Jr, Henn S, Hinestrosa F, Huynh C, McDonald C, Mills A, Overton ET, Ramgopal M, Rashbaum B, Ray G, Scarsella A, Yozviak J, McPhee F, Liu Z, Hughes E, Yin PD, Noviello S, Ackerman P; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):714-25.
- Swallow E, Song J, Yuan Y, Kalsekar A, Kelley C, Peeples M, Mu F, Ackerman P, Signorovitch J. Daclatasvir and Sofosbuvir Versus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Coinfected with HIV: A Matching-adjusted Indirect Comparison. Clin Ther. 2016 Feb;38(2):404-12.
- Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study):

Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. Clin Infect Dis. 2016 Jun 15;62(12):1489-96.

Yarıya yakını dekompanse siroz olan HIV koinfekte hasta tedavisi

- Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M, Zhao Y, Exposito MJ, Zeuzem S. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. Antivir Ther. 2016 Nov 15. doi: 10.3851/IMP3108.

Grazoprevir+Elbasvir

Faz 2 çalışma. 218 haftanın 59'u HIV koinfekte

- Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, Murillo A, Weis N, Nahass R, Shibolet O, Serfaty L, Bourliere M, DeJesus E, Zuckerman E, Dutko F, Shaughnessy M, Hwang P, Howe AY, Wahl J, Robertson M, Barr E, Haber B. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2015 Mar 21;385(9973):1087-97.

Sirozlu olan ve olmayan HIV koinfekte hastalarda kontrollü olmayan, açık etiketli faz 3 çalışma

- Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews GV, Saag MS, Zamor PJ, Orkin C, Gress J, Klopfer S, Shaughnessy M, Wahl J, Nguyen BY, Barr E, Platt HL, Robertson MN, Sulkowski M. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. Lancet HIV. 2015 Aug;2(8): e319-27.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

Grazoprevir+Elbasvir tedavisi

- Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, Martin P, Pol S, Londoño MC, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen BY, Robertson M, Barr E, Wahl J, Greaves W. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet. 2015 Oct 17;386(10003):1537-45.

Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir

- Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein DE, Cohen DE, Shulman NS, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Podsadecki T, Lawitz E. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. Gastroenterology. 2016 Jun;150(7):1590-8.

Daclatasvir+Asunaprevir

- Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Kuzuya T, Ishizu Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Kumada T, Yoshioka K, Goto H, Hirooka Y. Real world data of daclatasvir and asunaprevir combination therapy for HCV genotype 1b infection in patients with renal dysfunction. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Dec 21. pii: S1542-3565(16)31229-0. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.009.
- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Zeniya M, Iio E, Tanaka Y. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. J Gastroenterol. 2016 Jul;51(7):741-7.
- Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, Shinada K, Tateyama M, Konno J, Tsukuda Y, Yamasaki K, Kimura M, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Terashita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2016 Jul;51(7):733-40.

Sofosbuvir+Simeprevir

11'i hemodiyalize giren 15 vakanın sonucu.

- Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, Roth D, Schiff E, O'Brien C, Martin P. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. J Hepatol. 2015 Sep;63(3):763-5.

17 vakanın 14'ü hemodiyaliz hastası, geri kalanlarda GFR <30 ml/dk

- Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. Liver Int. 2016 Jun;36(6):798-801.

Sofosbuvirli rejimler genel

- Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, Liapakis A, Nelson DR, Fried MW, Terrault NA; HCV-TARGET. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. Liver Int. 2016 Jun;36(6):807-16.

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalar

Böbrek nakilli hastalar

Çoğunluğu sofosbuvir+Simeprevir ile tedavi edilen 20 böbrek nakilli hasta

- Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, Goral S, Forde KA, Bloom RD. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. Am J Transplant. 2016 May;16(5):1588-95.

Sofosbuvirli kombinasyonlarla tedavi edilen hastalar

- Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, Chung RT, Curry MP, Hanifi JM, Gabardi S, Chandraker A, Heher EC, Elias N, Riella LV. Efficacy and Safety of Direct

Acting Antivirals in Kidney Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. PLoS One. 2016 Jul 14;11(7): e0158431

Çoğunluğu sofosbuvir+ribavirin tedavisi alan 25 böbrek nakilli hasta

- Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, Esposito L, Del Bello A, Métivier S, Barange K, Izopet J, Alric L. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. Am J Transplant. 2016 May;16(5):1474-9.

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, Yun C, Massetto B, Brainard DM, McHutchison JG, Bourlière M, Peck-Radosavljevic M, Manns M, Pol S. Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016 Nov 15. doi: 10.7326/M16-1205.

Akut C Hepatiti

- Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir vs. sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT (SLAM C study). Hepatol Int 2016;10: S14–S15.

- Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Zheng W, Brainard D, McHutchison JG, Ingiliz P, Lutz T, Nelson M. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22–25, Boston, Massachusetts.

- Deterding K, Spinner C, Schott E, Welzel T, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Schulze zur Wiesch J, Pathil A, Cornberg M, Umgelter A, Zöllner C, Zeuzem S, von der Leyen H, von Witzendorff D, Manns MP, Wedemeyer H, HepNet Acute HCV IV Study Group. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection: the HEPNET acute HCV IV study. J Hepatol 2016;64: S211.

TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ
İnönü Mah. Cumhuriyet Cad. No:131
Mutlu Apt. Kat: 4 D: 5 Şişli - Harbiye / İstanbul
Tel: 0212 244 30 71 - 234 19 60 **Faks:** 0212 244 23 05
E-Posta: tasl@tasl.org.tr

www.**tasl**.org.tr

VİRAL HEPATİTLE SAVAŞIM DERNEĞİ
Sağlık Mah. Süleyman Sırrı Cad. No: 2/15
Sıhhiye / ANKARA
Tel: 0312 433 74 26 **Faks:** 0312 433 06 54
E-Posta: vhsd.mail@gmail.com

www.**vhsd**.org