

# **KRONİK VİRAL HEPATİTLERE GENEL BAKIŞ: ÜLKEMİZDEKİ SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ**

Yılmaz Çakaloğlu

## **1. Kronik Viral Hepatit Sorunu-Epidemiyolojik Bilgiler**

Dünya nüfusunun üçte biri, yani 2 milyardan çok insan HBV ile infekte olmuştur. Buna karşılık HBsAg pozitif olan, yani kronik hepatit B infeksiyonu olan kişi sayısı 350 milyon civarındadır. Kronik HDV (Delta) infeksiyonlu sayısı giderek azalmakla beraber, son yıllarda kararlı bir seyirle 15 milyon olarak bildirilmektedir (1, 2). Yaklaşık 160-180 milyon kişi ise kronik C hepatitlidir (1, 3, 4). Buna göre dünya nüfusunun yaklaşık %10'u (550-600 milyon kişi) kronik viral hepatit (inaktif HBV infeksiyonlular dahil) kaynağı olarak varlığını sürdürmektedir. Dünyadaki siroz vakalarının %60'ından, HSK hastalarının ise %80'inden HBV ve HCV sorumludur ve bu hastalıklardan her yıl bir milyonun üzerinde kişi ölmektedir (1, 5, 6).

Küresel ölçekte hastalıklara bağlı mortalite analizlerinin yapıldığı çalışmada; karaciğer sirozuna ve HSK'ya bağlı yıllık ölüm sayılarının sırasıyla 1990 ve 2010 yıllarında 778.000-1.030.000 ve 463.000-752.000 olduğu belirtilmiştir (Tablo-1). Yıllık yeni HSK vakası sayısı 750 bin civarındadır (6, 7). Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde HBV (+HDV) ve gelişmiş ülkelerde ise HCV'ye bağlı dekompanse siroz ve HSK karaciğer naklinin dünya genelinde en sık sebebidir (7, 8). Bu epidemiyolojik veriler sebebiyle DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü- *WHO: World Health Organization*) viral hepatiti, sıtma, tüberküloz ve HIV-AIDS'ten sonra 4. sırada global bir halk sağlığı sorunu ("*Global Public Health Problem*") olarak belirlemiştir (9). Mısır ve bazı Afrika ülkeleri HCV sıklığının HBV'yi aştığı olağan dışı epidemiyolojik verilere sahip özellikteki bir coğrafi bölgeyi teşkil eder.

**Tablo-1 Karaciğer Sirozu ve Hepatoselüler Karsinomaya bağlı global – bütün yaş gruplarını içeren yıllık ölüm sayıları (5)\***

	<b>1990 yılı</b>	<b>2010 yılı</b>
<b>Karaciğer sirozu (toplam)</b>	<b>777.800</b>	<b>1.030.800</b>
HBV'ye bağlı siroz	241.700	312.400
HCV'ye bağlı siroz	211.900	287.400
Alkole bağlı siroz	206.100	282.800
Diğer sirozlar	118.200	148.200
<b>Karaciğer kanseri (toplam)</b>	<b>463.000</b>	<b>752.100</b>
HBV'ye bağlı HSK	210.200	341.400
HCV'ye bağlı HSK	113.000	195.700
Alkolik siroz-HSK	93.400	149.000
Diğer HSK'lar	46.500	66.000

\*Siroza ve HSK'ya bağlı ölümlerde viral etiyoloji (HBV+HCV) sırasıyla 1990'da %58 ve %70, 2010 yılında %58 ve %72'dir. Alkolik vakaların bir kısmından viral etiyoloji sorumludur.

## **2. Kronik Viral Hepatitin Doğal Seyri ve Prognoz:**

### **2.1 Kronik HBV İnfeksiyonunda doğal seyir**

Akut hepatit B'nin kronikleşme riski immun sistemi normal bir erişkinde <%1 iken, HBeAg pozitif annelerin yenidoğanlarında %90, çocukluk çağlarında ise %20-30 civarındadır (3, 10, 11). Bu durum yenidoğanlar ve çocuklardaki olgunlaşmamış immun yapı ve plasenta aracılığı ile fetüse geçen HBeAg'nin oluşturduğu immun tolerans ile açıklanır (12-14). HBeAg pozitifliği hemen daima yüksek viremi (HBV DNA düzeyi, immun tolerans döneminde  $>10^8$  IU/ml, kronik hepatitlilerde  $>2 \times 10^5$  IU/ml) ile birlikte. Bu durum bulaş ve kronikleşme riskini arttırır. Akut HBV infeksiyonunun kronikleşmesi için hemen daima “wild” tip yani HBeAg pozitif bir suş olması gerekir (11). HBeAg negatif, “precore mutant” suş HBV infeksiyonu kronikleşmez. Kendini sınırlayan bir akut seyirle sonlanır. Ancak HBeAg negatif, anti-HBe pozitif kişilerin kanında değişik oranlarda hem HBeAg pozitif (“wild”) hem de HBeAg negatif (“mutant”) tipte HBV suşları bulunduğundan, bulaşan kişide HBeAg pozitif suş hakim olabilir ve kronik infeksiyon gelişebilir. Woodchuck HBV infeksiyonu modeli deneysel çalışmalarında konağın yaşı ve HBV suşunun “wild” veya “mutant” tip olmasının kronikleşmedeki rolünün gösterilmesi ve buna uyumlu klinik veriler, “mutant”

infeksiyonun çok sık olduğu Akdeniz ülkelerindeki epidemiyolojik bilgileri de açıklar (11, 15, 16). Erişkinlerde kronikleşme riskinin çok düşük olması, diğer etmenlere ek olarak HBV suşunun sıklıkla HBeAg negatif, mutant tip hakim özellikte olmasına bağlanır (11).

### 2.1.1 HBV İnfeksiyonunun Farklı Evreleri;

Perinatal bulaşan ve yenidoğanda kronikleşen bir HBV infeksiyonunun klasik olarak 4 evresi vardır (Tablo-2). Bazı kaynaklar HBsAg kaybının (negatifleşme) olduğu tam iyileşme halini 5. dönem olarak değerlendirirler (3). Bu dönemde karaciğerde saptanabilen HBV DNA ile karakterli düşük düzeyde bir replikatif HBV aktivitesi olabilir ("*occult HBV infection*"). Bu hastalarda özellikle kortikosteroid ve/veya rituximab içeren immunosüpresif tedavilerden sonra reaktivasyon olabilir, hastalar dikkatle izlenmelidir (17, 18). HBsAg negatif olmuş ancak siroz gelişmiş hastalarda hepatoselüler karsinoma riski azalarak da olsa devam ettiği için izlemeye devam etmek gerekir (19-21). Diğer evrelerin özellikleri Tablo-2’de verilmiştir.

**Tablo-2 HBV İnfeksiyonunun doğal seyir evreleri ve serolojik profilleri (22)**

Evre	ALT	HBeAg	Anti-HBe	HBVDNA(IU/ml)
İmmun tolerans	Normal	Pozitif	Negatif	20milyon-20 milyar
İmmun klirens*	Yüksek	Pozitif	Negatif	200.000-2 milyar
Geç-replikatif evre**	Yüksek	Negatif	Pozitif	2000-2 milyon
İnaktif HBV inf	Normal	Negatif	Pozitif	<2000

\*HBeAg pozitif kronik B hepatiti, \*\*HBeAg negatif kronik B hepatiti

İmmun tolerans evresi tipik olarak HBV ile infekte olan yenidoğanlar veya çocuklarda görülür. HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi yüksek ve ALT normal veya normale çok yakın değerlerdedir. Karaciğer normaldir. Yıllar veya dekatlar sonra ikinci evre olan immunklirens (immunreaktif evre) başlar. **HBeAg pozitif Kronik B Hepatiti** olarak isimlendirilen bu evre yüksek ALT düzeyi, HBV DNA düzeyinde görece düşüş (hala yüksektir) ve sonunda spontan veya tedaviye bağlı (bu evre tedavi başlamak için en uygun dönem olabilir) olarak HBeAg/anti-Be serokonversiyonu ile karakterlidir. Eğer HBV DNA negatif olur ve ALT düzeyi

normale inerse o zaman **İnaktif HBV İnfeksiyonu**, bir nevi spontan remisyon tablosu oluşur. Hastaların bir kısmında ise immunklirens döneminin sonunda HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu ile birlikte HBV DNA pozitifliği devam eder ve ALT devamlı veya dalgalı yüksek kalır. HBV DNA belirgin yüksek olabilir. **HBeAg negatif** ( ya da anti-HBe pozitif) **Kronik B Hepatiti** olarak isimlendirilen bu evreden (4. evre) “*precore mutant*” HBV sorumludur. Genotip D HBV’de daha sık görülür. Bu sebeple genotip D baskın olan ülkemizde ve Akdeniz-Ortadoğu bölgesinde HBeAg negatif kronik B hepatiti oldukça sıktır (3, 10, 11, 22). İnaktif HBV enfeksiyonlu hastalarda yıllık %0.5-1.0 oranında spontan HBsAg kaybı görülürken, yıllık %1-3 arasında HBeAg negatif kronik B hepatiti, çok daha seyrek olarak ise HBeAg (HBeAg seroreversiyonu) pozitif kronik B hepatiti gelişebilir (22-25).

İnaktif HBV enfeksiyonu ile HBeAg negatif kronik B hepatiti arasındaki ayırıcı tanı için pratik olarak en az 1 yıl boyunca 3 ayda bir ALT, AST ve 6-12 ayda bir veya ALT yükselmesi olduğu zaman HBV DNA bakılarak karar verilmelidir. Bir kere bakılan testlere göre inaktif HBV enfeksiyonu tanısı konulan ve sorunun daha az ciddiyetle ele alınması sebebiyle, en az yılda bir kez olan kontrol muayenesini ihmal eden hastaların yıllar sonra siroz ve/veya karaciğer kanseri olarak karşımıza gelmesi hepimizin tanık olduğu acı bir gerçektir.

### 2.1.2 Kronik Hepatit B’de İlerleyici Seyir: Siroza gidiş

Kronik HBV enfeksiyonlu erişkin hastalarda siroza ve/veya hepatoselüler karsinomaya (HSK) ilerleme riski oranları Tablo-3’de verilmiştir. HBeAg negatif kronik B hepatitinde, hastalığın histolojik derecesinin daha ileri olmasına bağlı olarak daha sık ve daha erken siroza ilerleme söz konusudur (22). HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik B hepatiti hastalarında siroza ilerlemenin yıllık ve 5 yıllık kümülatif oranları sırasıyla %3 - %12 ve %6 - %25 civarındadır. Aslında siroz aşamasından sonra dekompanseasyon ve HSK gelişmesi riski HBeAg pozitif ve negatif gruplarda benzer oranlardadır. Asya, özellikle Çin ve Tayvan kaynaklı çalışmalarda vurgulanan HBeAg pozitifliğinin, HBeAg negatiflere göre 6 kat daha yüksek HSK riski oluşturması, HBeAg negatif grubta sadece kronik hepatitli hastaların değil, inaktif HBV enfeksiyonluların da yer alması ile açıklanabilir (26). Diğer taraftan gerek Asya gerekse Avrupa kaynaklı çalışmalarda HBeAg/anti-HBe

durumundan bağımsız olarak HBV DNA düzeyinin ve hastalık aktivitesinin (ALT ve/veya AST yüksekliği, ciddi histoloji) siroza ilerleme ve HSK gelişmesi için en önemli risk faktörleri olduğunun gösterilmiş olması bunun işaretidir (25-27).

**Tablo-3 Kronik HBV enfeksiyonunda hastalık ilerlemesi; Siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişmesi sıklığı (25)**

	<b>SİROZ (%) insidensi</b>	<b>SİROZ (%) 5yıl küm.ins.</b>	<b>HSK (%) insidensi</b>	<b>HSK (%) *5yıl küm. ins.</b>
<b>İnaktif HBV inf.</b>	%0.1	%1	%0.2	%1
<b>HBeAg (+) KBH</b>	%1.6-3.8	%8-17	%0.6	%2
<b>HBeAg (-) KBH</b>	%2.8-9.7	%13-38	%1.0	%3
<b>HBV'ye bağlı siroz</b>	-	-	%3.7	%17

\*Küm. İns. (kümülatif insidens)

**2.1.3 Dekompansasyon;** HBV'ya bağlı siroz vakalarının %50-70'inde replikatif enfeksiyon (HBV DNA pozitif, sıklıkla >2000 IU/ml) vardır ve hastalık ilerleme göstererek; ya kronik seyir sonucu uzun vadede ya da akut alevlenmeler sonucunda kısa sürelerde (kronik zeminde akut alevlenme, “acute on chronic liver failure”) dekompanse olur. Assit, sarılık, hepatik esfalopati, varis kanaması ve HSK gelişmesi dekompanseasyon işaretleridir. Ortalama yılda %3-5, 5 yılda ise %15-20 oranında dekompanseasyon gelişir (25, 28-30).

**2.1.4 Karaciğer hastalığına bağlı mortalite insidensi:** İnaktif HBV enfeksiyonunda ve kronik hepatitlilerde %0.1-%0.3, kompanse sirozlu hastalarda %3 ve dekompanse sirozlularda %15 civarındadır. Gerek Asya, gerekse Avrupa çalışmalarında 5 yıllık toplam mortalite/karaciğer nakli gereksinimi oranları HBV'ye bağlı kompanse siroz için %15, dekompanse siroz için %75-85 civarındadır (25, 28-32). Dekompanse sirozlularda sadece assiti olanlarda sağkalım, birden fazla komplikasyonu olanlara göre çok daha iyidir. HSK gelişen kompanse veya erken dekompanse sirozlularda gerek karaciğer nakli olma şansı, gerekse sağkalım oranları daha yüksektir... Bunun sebebi HSK gelişmesinin karaciğer nakli olma kararını ve sürecini hızlandırmasıdır.

## 2.2 Delta hepatitinin prognoza etkisi

Klinik gözlemler ve yayınların çoğu, sıklıkla süperinfeksiyon sonucu gelişen kronik D hepatitinde hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve prognozun görece kötü olduğu şeklindedir. Gerek ortak Avrupa çalışması, gerekse İtalya ve Yunanistan verileri siroza ilerleme, HSK gelişmesi ve mortalite sıklığının hepatit D’de tek başına hepatit B’ye göre 2-3 kat daha fazla olduğunu gösterir (33-36). Devam eden HDV ve HBV replikasyonu en önemli risk faktörüdür. HDV RNA pozitif kronik D hepatiti vakalarında siroz ve HSK insidensi sırasıyla %4 ve %3 olarak bildirilmiştir (34). Ortalama 4 yıl izlenen kronik D hepatiti ve kronik B hepatiti vaka serilerinde, karaciğerle ilgili vukuat (siroza ilerleme, dekompanseasyon, HSK, karaciğer nakli ve ölüm) sırasıyla %19 ve %7 oranındadır (p=0.01). Başarılı interferon tedavisi bu seyri değiştirebilir (35). Kronik D hepatiti seyrinde HDV genotipi önemli olabilir. Avrupa, Akdeniz ve Ortadoğu bölgelerinde hakim olan genotip 1 D hepatitinin prognozu, Asya’nın bazı bölgelerinde görülen genotip 2’den daha kötüdür (36). Diğer taraftan aynı çalışmada HBV genotipleri C ve D olan hastalarda kronik D hepatiti daha ciddi seyrettiği belirtilmiştir. Özetle immunokompetan erişkinde HBV ve HDV koinfeksiyonu seyri, tek başına akut HBV infeksiyonuna benzer. Ancak bazı bölgelerde (Güney Amerika’da genotip 3 HDV baskın kısımlar) ve damar içi uyuşturucu bağımlıları gibi yoğun infeksiyöz materyale maruz kalanlarda koinfeksiyonda akut karaciğer yetersizliği (fulminan hepatit) ve/veya kronikleşme riskinin arttığı belirtilmiştir (37, 38). Son yıllarda daha geniş serilere dayanan bilgiler, aslında kronik D hepatitinde tekdüze bir seyir olmadığı, genel olarak progressif bir gidiş yanı sıra daha yavaş ilerleyen hasta gruplarının da bulunduğu şeklindedir (39-41). Bulaşma şekli (parenteral inokülasyon, süperinfeksiyon), erkek cinsiyet, ilk tanıda ciddi histoloji (ileri fibroz-siroz), HDV ve HBV genotipleri ve antiviral (interferon alfa) tedavi yapılmaması prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (40-42).

## 2.3 Kronik C hepatitinin doğal seyri-prognoz

Genel olarak kronik hepatit C hastalarının %15-20’sinde ortalama 20-30 yıl içinde siroz gelişir ve bu hastaların yarısında ölüm sebebi karaciğer hastalığıdır (4, 43,44). Hastaların çoğunda ilerleyici olmayan veya çok yavaş ilerleyen (siroza gidiş 40-50 yıl veya daha uzun sürede olur) bir seyir söz konusudur. Diğer taraftan ise

hızla ilerleyen hastalığa örnek olarak karaciğer nakli sonrası nüks HCV enfeksiyonunda 5 yılda siroz gelişmesi riski %30 civarındadır (45). Başlangıçtaki fibrozis derecesi (“stage” veya evre) ve fibrozisin ilerleme hızı siroz için en önemli risk faktörüdür. Siroz gelişen hastalarda 5 yılda dekompanse olma ihtimali %20 (yılda %3-6 ), dekompanse sonrası yıllık mortalite riski ise %15-20 arasındadır (43,44, 46). HCV’ye bağlı dekompanse sirozlu 200 hastanın doğal seyrine bakıldığında 1 yıl ve 5 yıllık sağkalım %82 ve %51 bulunmuştur. Bu hasta grubunda 5 yıllık toplam HSK gelişmesi riski ise %30’dur (47). Yıllık HSK insidensi %1-5 arasında değişir. HSK gelişenlerde, ilk yılda ölüm riski %33 olup, 5 yıl sağkalım beklentisi ise %5’ten azdır (4, 46, 47). Çocuklarda ve kadınlarda daha selim bir seyir söz konusudur. Postransfüzyon C hepatiti olanlar ve erkeklerde seyir daha ciddidir (44, 48).

Akut hepatit C enfeksiyonundan kendiliğinden iyileşme veya kronikleşmede, kronik hepatit veya sirozun progresif seyrinde ve bu hastaların mevcut tedaviye cevapsız kalmalarında rol oynayan konağa ait etmenler; HCV ile infekte olunan yaş, cinsiyet, enfeksiyon kaynağı, ırk ve IL28B genotipi gibi genetik faktörlerdir. Ayrıca HCV genotipi, viral yük, histoloji (fibrozis ve aktivite), ALT düzeyi, sigara, alkol ve/veya ilaç bağımlılığı, metabolik bozukluklar, obesite, koinfeksiyonlar (HIV ve HBV) ve demir yükü gibi özellikler doğal seyrinde etkilidir (4, 46). İlk biyopside kronik hepatiti olan hastalarda sırasıyla siroz ve HSK gelişmesi için geçen süreler 20-25 ve 25-30 yıl civarındadır (49-51). İlk biyopsideki fibrozis derecesi ve iltihabi (nekroinlamatuvar) aktivite ile fibrozisin ilerlemesi ve siroz gelişmesi arasındaki pozitif ilişki bilinmektedir (51, 52). Genel olarak viral yük ve genotipin kronik C hepatitin doğal seyri açısından önemi olmadığına inanılır. Ancak genotip 1 ve 3’te fibrozisin daha ciddi olduğu ve daha süratli ilerlediği konusunda yayınlar söz konusudur(53-55).

HCV enfeksiyonu HSK gelişmesi riskini 17 kat artırır (56). Ishak (modifiye Knodell) fibrozis evrelemesine göre, presirotik/sirotik hastalarda fibrozis derecesi ile komplikasyonların (“*clinical outcome*”) gelişmesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Toplam 6 yıllık izleme sürecinde hepatik dekompanse, HSK gelişmesi, karaciğer nakli veya ölüm gibi klinik olaylar fibrozisi F2 olanlarda %6, F3 olanlarda %16, F4 olanlarda %19, F5 olanlarda %38 ve F6 olanlarda %49 olarak bulunmuştur (57). Tanı konulduğundaki fibrozis evresi yanı sıra doğal seyri etkileyen konağa ve virusa ait sabit veya müdahale edilebilir (alkol, sigara,

şişmanlık, ilaç alışkanlığı vb) faktörleri içine alan kapsamlı değerlendirmeye dayanan ulaşılabilir ilaçlara bağlı tedavi kararı klinisyenin ve bilgilendirilmiş hastanın birlikte atması gereken bir adımdır.

### **3. Kronik Viral Hepatitte Tanı ve Tedavi İmkanları**

Türkiye kronik viral hepatitli hastalarda tanı ve tedavi imkanlarına sahip olma ve bir sosyal devlet olarak bunu halkına sunma açısından, bazı yol kazaları ve aksamaları görmezden gelirse, imrenilecek durumdadır. Bu konuya daha sonra dönmek üzere viral hepatitlerle ilgili olarak son 3 dekatta sağlanan bilimsel gelişmeleri üç ana başlık altında toplayabiliriz: 1) Serolojik ve virolojik testlerin hepatitlerin tanısı ve değerlendirilmesinde etkin ve yaygın kullanımı, 2) Viral yükün belirlenmesi, viral genotip tayini ve konağa ait farmakogenetik testler gibi sofistike moleküler biyolojik yöntemlerin rutin kullanıma uygun hale gelmesi, 3) Tedavide son derece etkili ilaçların geliştirilmesi ve bunlara büyük oranda sosyal güvenlik kapsamında ulaşılabilmesidir.

Bütün dünyada HBV DNA, HCV RNA ve HDV RNA viral yükü kantitatif tayini için yapılan testlerin standardizasyonu konusunda önemli çabalar gösterilmektedir. İlk ikisi için bu sorun büyük oranda halledilmiştir diyebiliriz (Tablo-4). HDV RNA için ticari olarak yaygın kullanıma sunulmuş, standart ve dengeli testlere ihtiyaç vardır. HBV DNA, HCV RNA ve HDV RNA tayini için önerilen ve gelişmiş ülkelerde kullanılan ölçümlerin esası TMA (“Target Amplifications Methods”) olup, PCR (“Polymerised Chain Reaction”) ve TMA (“Transcription-Mediated Amplification”) bunun örnekleridir. Real-time TMA yöntemleri ile son derece duyarlı, özgün ve tayin sınırları klinik amaçlarımıza uygun ölçümler yapılabilir (58).

**3.1 HBV enfeksiyonunda kullanılan testler:** HBsAg (HBsAg kantitatif; IU/ml), anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, Anti-HBc IgG (veya total), anti-HBc IgM, HBV DNA PCR kantitatif ve HBV nükleik asid dizin analiz (“sequencing”) ile genotip ve mutant – rezistan suşların belirlenmesidir (3, 58, 59, 60). HBV enfeksiyonu tanısı, klinik seyirde oluşan farklılıkların belirlenmesi, tedavi kararı, tedavinin izlenmesi, ayırıcı tanı, HDV enfeksiyonu tanısı ve tipinin (ko veya süper enfeksiyon) belirlenmesi, tedavi sonrası veya tedavisiz hastanın izlenmesi bu testlerle yapılır. Akut B hepatitinde HBsAg ile birlikte anti-HBc IgM pozitifdir. Tanı



konulduğunda kronikleşme riski olmayan vakalarda HBeAg ve HBV DNA negatifleşmiş olabilir. HBsAg'nin erken kaybolup, henüz anti-HBs'nin kanda belirmediği pencere ("window period") döneminde sadece anti-HBc IgM'nin pozitif olması, akut B hepatiti tanısını mümkün kılar. Akut HDV ko-infeksiyonunda HBsAg ve anti-HDV ile birlikte anti-HBc IgM kuvvetli pozitif iken, kronik hepatit B'de oluşan akut HDV süperinfeksiyonunda anti-HBc IgM negatiftir. Kronik HBV enfeksiyonu (HBsAg >6ay pozitif) hastalarında tanı kriterleri (3, 58, 60);

**3.1.1 İnaktif HBV enfeksiyonu:** HBsAg pozitif, HBeAg negatif (anti-HBe pozitif), HBV DNA <2000 IU/ml, anti-HDV negatif, hemogram (özellikle trombosit sayısı), ALT ve AST normal, üst karın US incelemesi normal, Fibroscan: F0-1, karaciğer biyopsisi (eğer yapılmış ise) normal olmalıdır. Bu kriterlerin bazılarını uymayan (örneğin HBV DNA zaman zaman veya sürekli >2000 IU/ml olan, ya da HBV DNA düşük olmasına rağmen başka türlü açıklanamayan ALT ve/veya AST yüksekliği bulunan, fibroscan veya diğer noninvazif testlerle  $\geq$ F2 fibrozu saptananlar) ve özellikle de >35-40 yaş olan hastalarda karaciğer biyopsisi önerilir. Ailede HBV'ye bağlı siroz ve/veya HSK hikayesi olması biyopsi yapılmasının bir başka gerekçesidir. Kantitatif HBsAg düzeyinin <1000-2000 IU/ml olması inaktif HBV enfeksiyonu tanısını destekler (61, 62). Genotip D hastalarda yapılan bir çalışmada eş zamanlı bakılan HBsAg <1000 IU/ml ve HBV DNA <2000 IU/ml olmasının inaktif HBV enfeksiyonu tanısı için en doğru ölçüt (duyarlılık %91, özgünlük %95) olduğu belirtilmiştir (61). Literatürde farklı sonuçlar vardır. Kantitatif HBsAg tayini diğer parametrelerle beraber değerlendirilmelidir.

**3.1.2 Kronik B Hepatiti:** HBsAg pozitif, HBeAg veya anti-HBe pozitif, anti-HDV negatif, HBV DNA >2000 IU/ml (HBeAg pozitiflerde sıklıkla >20.000 IU/ml değerleri görülür) ile birlikte ALT ve/veya AST yüksekliği, hemogram değişiklikleri (sirozlu hastalarda trombositopeni, bisitopeni veya pansitopeni gibi hipersplenizm bulguları), US ve fibroscanda fibrozis ve/veya portal hipertansiyon bulguları, biyopside kronik hepatit (siroz ile birlikte veya değil) başlıca tanı kriterleridir. EASL ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) kronik B hepatiti tanısı için HBeAg durumuna bakmaksızın HBV DNA >2000 IU/ml olmasını yeterli bulurken, AASLD ve APASL HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA >20.000 IU olmasını istemektedir (3, 63-65). HBsAg kantitatif bakılırsa >1000-

2000 IU/ml (HBeAg pozitif immunotolerans döneminde sıklıkla >100.000 IU/ml iken, immunklirens döneminde 10.000-50.000 IU/ml arasında olma eğilimindedir) olması beklenir (3, 58, 61,62). HBV'nin 8 genotipi (A-H) vardır. Rutin bakılmaz. Pegileinterferon tedavisi yapılacaklarda karar vermede yönlendirici olabilir. Genotip A ve B hastalarda pegileinterferon tedavisine yanıt, genotip C ve D olan hastalardan daha iyidir. Türkiye'de istisnalar dışında HBV genotipi %100'e yakın D'dir (65, 66).

**3.2 HDV enfeksiyonunda kullanılan testler:** Anti-HDV (total) HDV enfeksiyonu tanısı için en önemli tarama testidir. Anti-HDV IgM ve HDAg laboratuvar istek listesinin dışında kalmış testlerdir. Kanda anti-HDV IgM pozitifliği ve/veya karaciğer dokusunda HDAg varlığı (immunohitokimyasal yöntemlerle) aktif enfeksiyonu ve virüs replikasyonunun gösterir. HDV RNA PCR kantitatif testinin daha yaygın kullanımı ile artık ihtiyaç duyulmayan testlerdir. Anti-HDV pozitif olan kişide HDV RNA PCR kantitatif testi yapılır. HDV RNA pozitifliği HDV enfeksiyonunun varlığını ve replikasyonu gösterir. HDV RNA düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında ilişki yoktur. Ancak devamlı yüksek HDV RNA olumsuz prognoza ve ilerleyici bir hastalığa işaret eder. HDV RNA tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en önemli testtir. Spontan veya tedavi ile kalıcı negatiflik viral klirensin ve iyileşmenin bulgusudur. HDV genotipi rutin yapılan bir test değildir. Araştırma amaçlıdır. HDV'nin 4 genotipi vardır. Türkiye'de istisnalar dışında %100 genotip 1 HDV vardır (59,66-68).

**3.3 HCV enfeksiyonunda kullanılan testler:** Anti-HCV total (IgG+IgM) HCV enfeksiyonu tanısı için ilk başvurulacak tarama testidir. Piyasadaki FDA (*"Food and Drug Administration"*, ABD) veya CE (*"Conformite Europeenne"*, Avrupa Birliği) onayı almış (*"certified as in vitro diagnostic test or device" IVD registration*) sahibi 3. kuşak testler son derece duyarlı ve spesifiktir. Bazı özel durumlarda polikliniklerde veya hasta başında 20 dk.da sonuç alınabilen hızlı testler (*"Rapid test"*, *"point-of-care screening tests"* POCTs) uygulanabilir. FDA onaylı OraQuick HCV Rapid Assay (OreSure) duyarlılık (%98) ve özgüllüğü (%99) en yüksek olanıdır. Özellikle yüksek riskli gruplarda bulunan ve hastaneye gelmeme eğilimi olan hastalarda uygulanması önerilir (69).

**Tablo-4 HBV DNA ve HCV RNA tanısı ve tedavisinde kullanılan ticari olarak mevcut, FDA ve/veya CE onaylı testler (58, 69)\***

Test	Üretici	Method	Saptama sınırı	Sayım alt-üst sınır
<b>HBV DNA</b>				
-CobasTaqMan HBV test 2.0	Roche	RT-PCR	20 IU/ml	20 - 1.7x10 <sup>8</sup> IU/ml
-RealTime HBV	Abbott	RT-PCR	10-15 IU/ml	10 - 1.0x10 <sup>9</sup> IU/ml
-Artus HBV QS-RGO	Qiagen	RT-PCR	10.2 IU/ml	31.6 – 2x10 <sup>7</sup> IU/ml
-APTIMA HBV	Gen-Probe	RT-TMA	Henüz kullanıma hazır değil...	
<b>HCV RNA</b>				
-CobasTaqMan Ampliprep HCV test 2.0	Roche	RT-PCR	15 IU/ml	15 - 1.0x10 <sup>8</sup> IU/ml
-RealTime HCV	Abbott	RT-PCR	12 IU/ml	12 - 1.0x10 <sup>8</sup> IU/ml
-Artus HCV QS-RGO	Qiagen	RT-PCR	21 IU/ml	35 – 1.7x10 <sup>7</sup> IU/ml
-Versant HCV RNA (kPCR)	Siemens	RT-PCR	15 IU/ml	15 - 1.0x10 <sup>8</sup> IU/ml
-APTIMA HCV	Gen-probe	RT-TMA	5.3 IU/ml	bilinmiyor

\*“Real-Time Target Amplification Assays”, FDA (“Food and Drug Administration”, ABD, CE (“Conformite Europeenne”, Avrupa Birliği)

HCV “core” antijeni (HCV Ag) tayini son yıllarda üzerinde daha çok durulan bir konudur. Pozitifliği HCV enfeksiyonu varlığını teyid eder ve replikasyonu gösterir. HCV RNA ile korelasyonu iyidir (70-72). Ancak testin alt sınırı (virüsü kanda saptama sınırı) oldukça yüksektir (500-3000 IU/ml) ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve kalıcı cevap kararı için kullanılması uygun değildir (58, 72). Gerçi HCV RNA PCR kantitatif testlerinin yaygın kullanımı HCV Ag’ye olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır ancak daha kolay ve ucuz olduğu için bazı durumlarda yararlanılabilir. Bunlar; akut C hepatitinde anti-HCV’nin negatif kaldığı pencere döneminde (“window period”) HCV enfeksiyonu tanısı konması, hemodiyaliz hastaları gibi anti-HCV negatif olabilenlerde HCV taraması amaçlı ve temas sonrası HCV enfeksiyonu taraması şeklinde sıralanabilir (69, 71, 73). Ticari

olarak mevcut olan tek test “Abbott Diagnostics” ürünü olan “The Architect HCV Ag assay” dir.

HCV RNA kantitatif testi (Real-time PCR veya Real-time TMA yöntemlerine dayalı) HCV enfeksiyonu tanısı, klinik değerlendirme, tedavi kararı ve tedavinin izlenmesi ve sonucu ile ilgili en önemli tek testtir. Bugün için klinik pratikte yararlandığımız (kullanmamız gereken) testler Tablo-4’te verilmiştir. FDA ve/veya CE onaylı olup en geniş kullanım alanı bulanları Roche Ampliprep Cobas TaqMan 2.0 ve Abbott RT HCV testleridir. CE onaylı Qiagen artus-QS-RGO testide bazı merkezlerde değişik nedenlerle tercih edilmektedir. Ancak kılavuzlar HCV RNA için en düşük saptama sınırının (“detection”) 10-15 IU/ml ve en düşük sayma (“quantification”) sınırının 25 IU/ml olmasını önermektedir (4, 58, 68, 74, 75).

## **4. Tedavi Yaklaşımları**

### **4.1 Kronik B Hepatiti Tedavisi**

Yukarıda verilen bilgilerden sonra EASL, AASLD, APASL ve TKAD’a göre kronik B hepatiti tedavisi ile ilgili endikasyon parametreleri ve davranış tarzı Tablo-5’te verilmiştir (3, 63-65, 76) . AASLD kendi popülasyonunda yaptığı çalışmalara göre ALT için normalin üst sınırı olarak kadınlarda 19, erkeklerde 30 U/L’yi esas almaktadır. Diğer kılavuzlarda klasik olarak 40 U/L hala geçerli olan değerdir. AASLD ve APASL kılavuzları hemen hemen aynıdır. Bu yüzden birlikte özetlenmiştir. TKAD kılavuzu ise beklenildiği gibi EASL ile daha çok benzerliğe sahiptir...

#### **4.1.1 Kronik B Hepatiti: Hangi Hastalar Tedavi Edilmeli**

Kronik B hepatiti tedavisi kararı serum HBV DNA miktarı, ALT düzeyi ve karaciğer biyopsisindeki kronik hepatit (fibrozis, nekroinlamatuvar aktivite) bulgularına dayanır (Tablo-5). HBeAg pozitif veya negatif olmasının tedavi kararı açısından önemi sınırlıdır. HBV’ye bağlı ciddi seyirli akut hepatit veya akut karaciğer yetersizliğinde, dekompanse veya kompanse klinik olarak aşikar sirozda, spontan veya immunosüpresif tedavi ile uyarılmış şiddetli alevlenmelerde ve bu zeminde gelişebilen “kronik zeminde akut karaciğer yetersizliğinde”, ciddi-yoğun immunosüpresif veya sitostatik ilaçlarla tedavi başlanacak HBsAg pozitif bireylerde

**Tablo-5 Kronik B hepatitisi tedavisi için kılavuzların önerileri (76)**

	<b>AASLD (2009)</b>	<b>EASL 2012</b>
	<b>APASL (2012)</b>	<b>TKAD 2014</b>
<b>HBV DNA IU/ml*</b>		
<b>-HBeAg pozitif</b>	20.000	2.000
<b>-HBeAg negative</b>	2.000	2.000
<b>ALT (U/L)</b>	30/19 (E/K)	40
<b>Tedavi-İzleme önerileri</b>		
<b>Nonsirotik hastalar</b>		
<b>-HBeAg pozitif</b>	HBV DNA >20.000 ALT>2xNÜS; 3-6 ay izle Spontan HBeAg kaybı olmazsa tedavi et. Kc biyopsisi yapılabilir...	HBV DNA>2.000 ALT>NÜS; 3-6 ay izle Spontan HBeAg kaybı olmazsa, biyopsi veya noninvazif F ölçümü; ≥F2 ise tedavi yap
	HBV DNA >20.000 ALT>1-2xNÜS ise: Hasta >40 yaş ALT devamlı 1-2 kat artmış veya normal, Ailede siroz / HSK hikayesi var – Biyopsi veya noninvazif F ölçümü: ≥F2 ise tedavi**	HBV DNA >20.000 ALT <NÜS ise; Hasta >30 yaş
<b>-HBeAg negative</b>	HBV DNA >20.000 ALT>2xNÜS; Tedavi et Biyopsi opsiyonel	HBV DNA >20.000 ALT>2xNÜS; Tedavi et Biyopsi şart değil (EASL) Biyopsi gerekli (TASL)
	HBV DNA >2.000 ALT>1-2 NÜS ise Kc biyopsisi yap; (Noninvazif F testleri?) ≥F2 ise tedavi	HBV DNA >2.000 ALT >NÜS ise Kc biyopsisi yap; (Noninvazif F testleri?) ≥F2 ise tedavi
	HBV DNA <2.000 ALT <NÜS İzle (3-6 ayda bir)	HBV DNA <2.000 ALT < NÜS İzle (3-6 ayda bir)
<b>Siroz-Kompanse</b>	HBV DNA >2.000 ALT önemli değil Tedavi başla	HBV DNA pozitif ALT önemli değil Tedavi başla
	HBV DNA <2.000 ALT > NÜS ise tedavi başla	
<b>Siroz-Dekompanse</b>	<b>HBsAg pozitif</b> HBV DNA ve ALT sonuçlarından bağımsız olarak tedaviye başla ve karaciğer nakli için yönlendir	<b>HBsAg pozitif</b>
<b>HSK izlenmesi</b>	6 ayda bir US (ve AFP)	6 ayda bir US (ve AFP)

\*Tedavi kararı için normalin alt sınırı olarak alınan değerler, \*\* Kılavuzlarda yer almayan yazara ait bir öneri. NÜS: Normalin üst sınırı F: Fibrozis, US: Ultrasonografi, AFP: Alfa fetoprotein, E/K: Erkek/Kadın.

ve karaciğer nakli hastalarında nakilden önce veya nakilden hemen sonra gecikmeden oral antiviral ilaçlarla tedaviye başlanılmalıdır (3, 63, 76). Normal seyirli kronik B hepatitli ve histolojik (erken) sirozlu hastaların tedavisi ile ilgili kurallar mevcut kılavuzlara göre Tablo-5'te özetlenmiştir. Belirtilen bütün indikasyonlarda uluslararası kılavuzlarda; naif hastalarda oral antiviral ilaçların (lamivudin, telbivudin, entekavir ve tenofovir) herhangi biri, tercihan daha potent ve direnç gelişmesine karşı genetik bariyeri yüksek olan entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir denir. Kılavuzların son versiyonlarında doğrudan sadece entekavir ve tenofovir önerilmektedir. Ayrıca pegile interferonlarla (PegIFN) tedavi sadece kompanse kronik karaciğer hastalarında (kronik hepatit ve erken siroz) ve yanıt alınması ihtimali yüksek gruplarda önerilir (Tablo-6)

### **Tablo-6 Kronik B Hepatiti: Pegileinterferon tedavisi önerilen hastalar**

Kompense karaciğer hastalığı (kronik hepatit veya siroz)

Dekompense sirozda PegIFN'lar kontraindikedir

**TC SGK-SUT kuralları** (Ek belge – 1)

ALT değeri >2xNÜS

HBeAg negatiflerde HBV DNA  $\leq 10^7$  kopya/ml olan hastalar

HBeAg pozitiflerde HBV DNA  $\leq 10^9$  kopya/ml olan hastalar

Biyopside F $\geq 2$  ve/veya HAI  $\geq 6$  (genel kural)

Tedavi süresi 48 haftadır.

**EASL önerileri (Tedavi öncesi olumlu prediktif faktörler)** (3)

**HBeAg pozitif hastalarda;**

ALT düzeyinin yüksek olması (>2-5 XNÜS)

Görece düşük HBV DNA düzeyi <2x10<sup>8</sup> IU/ml

Biyopside yüksek HAI ve fibrozis (ciddi histoloji)

Genotip A ve B hastalarda daha etkili

**HBeAg negatif hastalarda net bir olumlu prediktif faktör yoktur.**

## **4.2 Kronik D Hepatiti Tedavisi**

Kronik D hepatiti tedavisinde etkili ve tüm kılavuzlarda önerilen tek ilaç grubu interferonlardır. PegIFN ile 48 hafta tedavi standart yaklaşımdır. Değişik çalışmalarda %18-43 arası hastada HDV RNA PCR negatifliği ile karakterli kalıcı viral cevap söz konusudur (3, 41, 59, 77-80). Daha uzun süreli tedavi ile etkinliğin artacağı ileri sürülmektedir (81). Son yıllarda kombine tedavilerin etkinliğini

araştıran çalışmalar bekleneni vermemiştir. PegIFN ve Ribavirin, PegIFN ve Adefovir, PegIFN ve Tenofovir kombine tedavilerinde tek başına PegIFN tedavisine göre anlamlı bir kalıcı viral cevap artışı sağlanamamıştır (82-85). Üstelik söz konusu çalışmalarda kalıcı viral cevaplı hastaların uzun süreli takibinde nüks sıklığı ve gerçek kalıcı viral cevap oranları çok daha düşüktür (86). Replikatif HBV enfeksiyonuna sahip (HBV DNA >2000 IU/ml) kronik D hepatiti tedavisinde tek başına (özellikler sirozlu vakalarda) veya PegIFN ile birlikte nükleoz(t)id analogu oral antiviral ilaçların (entekavir veya tenofovir) verilmesi önerilir (3).

### 4.3 Kronik C Hepatiti Tedavisi:

2000’li yıllarda standart tedavi PegIFN + Ribavirin (RBV) idi. 2011’de ilk doğrudan antiviral (AV) etkili ilaçlar olarak proteaz inhibitörleri **Telaprevir** (TPV) ve **Boceprevir** (BOC) ruhsat aldı ve yaklaşık 2 yıldır ülkemizde de sınırlı sayıda hasta için kullanılmaya başlandı. PegIFN+RBV+TPV veya PegIFN+RBV+BOC şeklinde üçlü tedavi ile G1 hastalarda etkinlik artmıştır. KVC oranları %40-50’den %65-75’e çıkmıştır. Ancak ciddi yan etkiler ve tedaviye uyum zorluklarını da beraberinde getiren bu tedavilerin ömrü beklenildiği kadar uzun olmayacak gibi görünmektedir. Çünkü 2013 yılı sonlarında sahip olunan yeni ilaçlar hepatit C tedavisi tarihindeki en önemli gelişmelerden birisine tanıklık etmemizi sağladı. Oral antiviral ilaçlarla HCV tedavisi ya da “**İnterferonsuz hepatit C tedavisi**”....

Kasım 2013’te **Simeprevir** (NS 3/4A proteaz inhibitörü, SMV) ve ardından Aralık 2013’te **Sofosbuvir** (NS5B polimeraz inhibitörü nükleotid analogu, SOF) FDA onayı aldı. Bunu 2014 ilk yarısında Avrupa Birliği onayı izledi. Türkiye’de 2014 yılında ruhsatlanan SOF henüz daha geri ödeme koşulları belirlenmediği için hastaların kullanımına sunulamadı. Çok sayıda oral AV hepatit C ilacı faz 3 çalışmalarını tamamlayıp ruhsat alma aşamasındadır. SOF standart üçlü kombine (SOF+PegIFN+RBV- 12 hafta) kullanımda, SOF+RBV ve SOF+SMV±RBV şeklinde interferonsuz ve hatta ribavirinsiz ikili, üçlü tedavide bütün genotiplere (pangenotipik) son derece etkili, diğer ilaçlarla etkileşimi sınırlı veya olmayan, günde tek tablet alınan ve günümüz kronik C hepatiti tedavisinin adeta vazgeçilmezi haline gelen bir ilaçtır. Önümüzdeki 2-3 yılda “Perfectovir” hayali gerçek olacak ve kronik C hepatitis tedavisi; 4-12 hafta arasında değişen sürelerde alınan tek (kombine tabletler) veya 2 oral antiviral ilaçla hemen her hasta grubunda mümkün

olacaktır. Tabii yeni ilaçlar yeni hepatit C tedavisi kılavuzları ve yeni endikasyonlar demektir.

Tablo – 7’de AASLD ve EASL’in 2014 yılında yayınlanan kılavuzlarına göre Genotip 1 kronik C hepatiti tedavi şemaları özetlenmiştir (4, 75). Görüldüğü gibi

**Tablo-7 AASLD ve EASL 2014 kılavuzlarına göre mevcut onaylı ilaçlarla kronik C hepatitis tedavisi seçenekleri (3, 75)**

<b>Genotip 1 hastalar</b>	<b>AASLD (hafta)</b>	<b>EASL (hafta)</b>
<b>Naif hastalar</b>		
IFN (+) rejimler	SOF+PegIFN+RBV(12) SMV*+PegIFN+RBV(24)	SOF+PegIFN+RBV(12) SMV*+PegIFN+RBV(24) DAC**+PegIFN+RBV(12-24)
IFN (-) rejimler	SOF+SMV±RBV (12) SOF+RBV (24)	SOF+SMV±RBV (12) SOF+DAC±RBV (12-24) SOF+RBV (24)
<b>PegIFN+RBV tedavisi almışlar</b>	SOF + SMV ± RBV (12) SOF(12)+PegIFN+RBV(12-24) SMV(12)+ PegIFN+RBV(48)	SOF+SMV±RBV (12) SOF+PegIFN+RBV(12) SMV(12)+PegIFN+RBV(24-48)
<b>PegIFN+RBV +TPV veya BOC tedavisi almışlar</b>	SOF(12)+PegIFN+RBV(12-24) (PegIFN-RBV G1a olanlarda 24 hafta, G1b’de 12 hafta) SOF+RBV (24)	SOF+PegIFN+RBV(12) SOF+RBV (24)
<b>Dekompanse siroz ve karaciğer nakli adayları</b>	SOF+RBV (24-48)	SOF+RBV (24-48) SOF+PegIFN+RBV(12)** SOF+DAC±RBV (12)
<b>Karaciğer nakli sonrası tedavi</b>	SOF+SMV± RBV (12-24) SOF+PegIFN+RBV (12-24)	SOF+SMV±RBV (12-24) SOF+DAC±RBV (12-24)

*Parantez içinde verilen rakamlar, hafta olarak tedavi süresini belirtir.*

*\*Genotip 1a vakalarında Q80A mutasyonu varsa SMV kullanılmamalıdır. \*\*Genotip 1 veya 1a vakalarında şimdilik önerilmez (data bekleniyor). DAC; Daclatasvir, RBV: Ribavirin, PegIFN: Pegileinterferon, SOF: Sofosbuvir, SMV: Simeprevir, \*\*\*Kompanse siroz+HSK için kc nakli adayları olanlarda.*

daha bir çok ülkede yeni kullanılmaya başlayan TPV ve BOC artık bu kılavuzlarda yer almayan ilaçlardır. Zengin kuzey Amerika ve batı Avrupa ülkelerinde bile yeni ve çok pahalı ilaçların ekonomik yükü büyük tartışma konusu iken, gelişmekte olan ülkelerde bu ilaçların daha kısıtlı hallerde kullanılacağını tahmin etmek zor değildir. Burada hepatologlar rasyonel davranmalı, hastalarının en iyi tedaviye ulaşma ve yeni ilaçlardan yararlanma haklarını gözetirken, mevcut ruhsatlı ilaçlardan azami



derecede yararlanılmak konusunda bilgi ve tecrübelerini ortaya koymalıdır. Kılavuzlardan yararlanmak gerekli, ancak harfiyen uygulamak şart değildir. Buradan hareketle ülkemizde mevcut ruhsatlı ilaçlarla kronik C hepatitis tedavisinin nasıl olması gerektiğini özetlemeye çalışalım; (Tablo-8).

### **Tablo-8 Türkiye’de Ruhsatlı Olan ve Halen Kullanılan İlaçlarla Kronik C hepatitis Tedavisi Önerileri (87)**

#### **Genotip 1 Naif Hastalar ve Nüks Edenler (“Relapsers”)**

##### **PegIFN+RBV tedavisi**

- IL28 B CC genotipine sahip ve sirotik olmayan hastalar
- Üçlü tedavi için öncü tedavi sonrası Hızlı Virolojik Cevap (HVC) oluşanlar

##### **PegIFN+RBV+TPV veya BOC ile üçlü tedavi**

- Klinik olarak kompanse sirozlu (Trombosit >100.000/uL, albumin >3.5g/dl, total bilirubin <2.0mg/dl) hastalar
- Metavir 3-4 fibrozisi olan kronik C hepatiti hastaları
- Metavir 2 ve üzeri fibrozisi olan IL28B genotipi CC olmayan hastalar

#### **Genotip1 Tedavi Almış Parsiyel Cevaplı ve Tam Cevapsızlar**

##### **PegIFN+RBV+TPV veya BOC ile üçlü tedavi**

##### **Sirozlu ve Tam Cevapsızlarda (“Null Responders”)**

- PegIFN+RBV ile 4 hafta öncü (“lead-in”) tedavi sonrası ile HCV RNA’da >1 log 10 azalma varsa TPV veya BOC ile üçlü tedavi

#### **Özel Hasta Gruplarında Tedavi**

##### **PegIFN+RBV veya PegIFN+RBV+TPV veya BOC tedavisi**

Karaciğer nakli sonrası nüks kronik C hepatiti (F≥2)

Beklenildiği gibi 2014 yılı son çeyreğinde SGK tarafından SOF için geri ödeme koşulları belirlenir ve hangi hastalarda nasıl kullanılacağı açıklanırsa tedavide önemli değişiklikler olabilir. Muhtemelen Tablo-8’de TPV veya BOC ile üçlü tedavi kullanımı önerilen indikasyonlarda SOF ön alır ve SOF+PegIFN+RBV 12 hafta tedavisi uygulanır. Ayrıca bugüne kadar IFN kontrindike olan ve hepatit C tedavisi yapılamayan bazı hasta gruplarında SOF+RBV tedavisi seçeneği ortaya çıkmış olacaktır. Bu gelişmeyle eş zamanlı olarak TPV ve BOC ile üçlü tedavi, bu ilaçların daha kolay kullanılabilmesi (yan etkileri tolere etmek ve hasta uyumu açısından) ve etkinliğinin çok daha yüksek (KVC %80 ve üzeri) olacağı daha hafif hastalığı olan kronik C hepatitlilerde kullanılmasına izin verilmesi gerekir. Bu

konuda hekimlerin ve hastaların büyük beklentileri var. Umarız dağ fare doğurmaz ve SGK hepimizi memnun edecek kararlar alır.

Asıl büyük tartışma yeni oral AV ilaçlarla hepatit C tedavisinin oluşturduğu büyük maddi yükün sosyal devletler ve özel sigorta şirketleri tarafından karşılanmasındaki güçlükler üzerindedir. Bunu daha sonar ele alacak ve hangi hastaların öncelikli olarak tedavi edilmesi konusunu tartışacağız.

## 5. Türkiye’de Kronik B hepatiti Tedavisi Konusunda Durum Nedir?

Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu (TC SGK) tarafından güncelleştirilen ve en son hali ile 25 Temmuz 2014 tarihli Resmi Gazetede yayınlanan Sağlık Uygulamaları Tebliğine (SUT) göre (Ek belge-1 olarak yazının sonunda verilmiştir) yapılan önemli değişiklikler ve bunula ilgili görüşlerim aşağıdadır;

- 5.1) Yaklaşık 10 yıldır Türkiye’de AASLD, EASL ve TKAD kılavuzlarında belirtilen ilkelerin hilafına, özellikle de bazı meslektaşlarımızın kuşkusuz iyi niyetli ancak yeterli bilimsel dayanaktan yoksun tutumları ve SGK yöneticilerinin sağlık harcamalarını sınırlama politikaları sonucu oral antiviral ilaçlarla kronik B hepatiti tedavisinde sorunlu bir dönem yaşanmış, SGK’nın yeni kararı ile beklenen ve gerekli olan normalleşme sağlanmıştır.
- 5.2) Sorun tedavi indikasyonuna sahip kronik B hepatiti hastalarının görece düşük viral yüklü (HBV DNA  $<10^7$  kopya/ml veya  $2 \times 10^6$  IU/ml) olanlarında, ilk tedavi olarak sadece lamivudin (son yıllarda buna telbivudin eklendi) ile başlanabilmesi, bu ilaçların etkisiz kalması (6. ayın sonunda HBV DNA  $>50$  IU/ml veya 300 kopya/ml) veya viral direnç gelişmesi durumunda diğer oral antivirallerin (adefovir ve daha sonar tenofovir) kullanılabilmesi idi. Türkiye yanısıra Ortadoğu ve Asya’da HBV prevalansı yüksek ve sosyoekonomik durumu iyi olmayan ülkelerde yaygın olan bu yaklaşım, her türlü bilimsel verilerle desteklenen karşı görüşlere ve uluslararası kılavuzların önerilerine rağmen ülkemizde 10 yıl kadar sürdü (88, 89). Sonunda 25/07/2014 tarihli resmi gazetede yayınlanan SGK-SUT ile bu yanlışlık düzeltildi. **Herhangibir HBV DNA düzeyi kısıtlaması olmaksızın, SUT kurallarına göre tedavi indikasyonu (HBV DNA**

**>2.000 IU/ml) olan hastalarda gastroenteroloji veya infeksiyon hastalıkları uzmanı hekimlerin kararı ile lamivudin, telbivudin, entekavir veya tenofovir ilaçlarından herhangi biri ile tedaviye başlanabileceği kabul edildi (Bakınız Ek belge -1, Madde 4.12.3.A -3).**

5.3) TKAD bu tartışmalar sırasında hep hasta hakları ve uzman hekim inisiyatifinden yana tavır almış ve 2011 yılında hazırlandığı, 2012 yılı başlarında SGK ve diğer ilgili kurumlara sunduğu **“Hepatit B yol Haritası: HBV Tedavisi Önerileri”** belgesinde **“Mevcut oral AV hepatit B ilaçlarından herhangi biri ile kronik B hepatiti tedavisine başlanabileceği, görece yüksek viremili (HBV DNA >10<sup>7</sup> kopya/ml veya 2x10<sup>6</sup> IU/ml) hastalarda lamivudin ve telbivudinin ilk ilaç olarak önerilmemesi gerektiği”** ifadesine yer vermişti. Ancak ne yazık ki bu görüş gerek gastroenteroloji gerekse infeksiyon hastalıkları uzmanlarının büyük çoğunluğunca doğru bulunmasına rağmen, yetkili kurumlarca (ya da bu kurumlara danışmanlık yapan meslektaşlarımız tarafından) dikkate alınmamıştır.

5.4) Hepatit B tedavisindeki SGK-SUT kısıtlamaları, telbivudin faz 3 çalışmasının (“Globe Trial”) sonuçlarından yola çıkarak, tedavi sırasında oluşan HBV DNA düzeyleri değişikliklerine göre tedavinin düzenlenmesi esasına dayanan **Yol Haritası** (“Road Map”) konseptine göre belirlenmiştir (90, 91). Ancak daha sonra yapılan uzun süreli tedavi araştırmaları düşük viremili ve 6. ayda viral cevaplı olan hastalarda da uzun süreli lamivudin kullanımında yüksek oranda tedaviye direnç gelişmesini ortaya koymuştur (92). Maliyet-etkinlik analizlerinde, özellikle HBeAg negative kronik B hepatitinde lamivudin veya telbivudin tedavisine göre entekavir veya tenofovir tedavisi daha etkili bulunmuştur (93-95). Ayrıca kronik B hepatiti tedavisi için uygulanan tedavi algoritmasındaki HBV DNA eşik değerine göre (EASL ve TKAD’a göre 2000 IU/ml, AASLD ve APASL’a göre HBeAg pozitiflerde 20.000 IU/ml) maliyetler değişmektedir (94). Her halükarda potent antiviral ilaçlarla tedavi en başta hastalar, daha sonra biz hekimler ve sağlık idarecileri için en doğru bir yaklaşımdır. Sonunda gelen nokta bu olmuştur.

5.5) Lamivudin veya telbivudin ile tedavi daha sık HBV DNA ve diğer analizleri ve uzun vadede hastaların %50-80'inde direnç gelişmesi sebebiyle HBV DNA'da mutasyon analizini yaptırmayı gerektirir. Bunlar önemli zorluklardır. Nükleozid analogları olan lamivudin ve telbivudine viral direnç, bu hastaları pratik olarak ilerde bir nükleotid analogu olan tenofovir kullanmaya mecbur bırakır, tek seçeneğe mahkum eder. Üstelik lamivudine dirençli hastalarda birlikte (“*add-on*”) kullanılan ve daha az potent bir antiviral olan adefovire karşı gelişen direnç (çoğu kez tenofovire karşı kısmi dirence sebep olan rtN236T veya birden çok ilaca dirence yol açan rtA181V/T mutasyonları sonucu) veya adefovir yetersizliği durumu daha da karmaşık hale getirir ( 96, 97). Entekavir veya tenofovirin ilk ilaç olarak tercihi bu sakıncaları giderdiği gibi, pratik olarak viral direnç sorunu olmadığından takip kolaylıkları sağlar. Yılda bir kez HBV DNA bakılmasının yeterli olması gibi...

5.6) İkinci önemli değişiklik ise” **İmmünesupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir (önceden sadece lamivudin idi) kullanılabilir. (2) İmmünesupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir” maddesidir.. Bu ilaçlar HBsAg negatif, HBV DNA ve/veya anti-HBc pozitif (“Occult” HBV İnfeksiyonu) olması durumunda da kullanılabilir. İmmunosüpresi tedavinin bitiminden sonra antiviral tedavi 12 ay daha sürdürülebilir.**

Sonuç olarak söz konusu antiviral ilaçların konunun uzmanı hekimlerce daha özgür ve bilimsel kurallar çerçevesinde reçete edilebilmesi kronik hepatit B'li hastalarımızın yararına çok önemli bir gelişmedir. **Pratik**

olarak Türkiye’de hepatit B hastalarının tedavisinde gerek TC Sağlık Bakanlığı gerekse geri ödemelerin kurallarını belirleyen TC SGK tarafından kaynaklanan ciddi bir sorun yoktur. Son SUT ile istenen gelişmeler sağlanmıştır. Emeği geçen meslektaşlarımıza ve yetkililere teşekkür ederiz. Rapor çıkarma, tedavinin devamı süresinde rapor yenileme, gerekli evrakların saklanması ve gerektiğinde sunulması gibi hastaya zorluklar çıkaran bürokratik sorunların zamanla azlamasını umarak bu bölümü kapatmış olalım.

5.7) Kronik D hepatiti tedavisi konusunda SGK- SUT herhangi bir yenilik getirmemiş, daha önceki tanımlama ve tedavi ölçütlerini aynen korumuştur (Ek belge – 1 Madde 4.2.13.D)

**“Delta ajanlı Kronik Hepatit B tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda interferon veya pegile interferonlar, kronik hepatit B’deki kullanım süre ve dozunda kullanılabilir. Bu hastalardan Kronik Hepatit B tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir (Anti HDV(+)) ve HBV DNA sonucu reçete veya raporda belirtilir”.**

Kronik D hepatiti tedavisinde en azından hastaların bir kısmında tedavinin (pegIFN haftada bir enjeksiyon) 2 yıla uzatılması gerekli olabilir. TKAD bu konudaki önerilerini 2013 Mayıs ayında SGK’ya sunmuştur. Bunun dışında kronik D hepatiti için şiddetle yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç vardır.

## **6. Türkiye’de Kronik C Hepatiti Tedavisi Nasıl Olmalıdır?**

6.1) Öncelikle mevcut durumu irdeleyelim. Proteaz inhibitörleri oral AV ilaçlar BOC ve TPV öncesinde yaklaşık 10 yıllık (2002-2011) bir dönemde hemen hemen hiçbir kısıtlama olmadan HCV RNA PCR testi ile tanısı konan ve genotipi tayin edilen, PegIFN+RBV tedavisi için kontraindikasyonu olmayan her hasta ALT düzeyi ve hepatik histolojiden bağımsız olarak tedavi olma hakkına sahip idi. Histolojisi normal veya hafif fibrozisli olan hastaları (Metavir F0-F1) daha iyi ilaçlar için bekleyen doktorların hastaları veya PegIFN+RBV tedavisinin yan

etkilerinden korkan hastalar dışında herkes tedavi olabiliyordu. KVC oranları %40-50 civarında idi.

6.2) 2012 yılında önce TPV ve yaklaşık bir yıl sonra BOC ruhsat aldı. Geri ödeme koşulları belirlenirken maalesef son derece katı davranıldı. Hastaların siroz olması yetersiz bulunup trombosit sayısının  $100.000/mm^3$  'nin altında, PT'nin kontrole göre 3 sn. den fazla uzamış olması şartı kondu. Karaciğer biyopsisi yapılabilenlerde ileri fibrozis (Ishak'a göre  $\geq F4$  hastalık olması) varlığı istenildi. Sonradan yapılan çalışmalar (gerek dünyada, gerekse Türkiye'deki erken erişim çalışmalarının kayıtları) bu grup G1 hastalarda hem tedavinin başarılı olma şansının görece düşük (KVC oranları %30-40 arası), hem de ciddi yan etkiler riskinin yüksek olduğunu gösterdi. Yaklaşık 500 hasta içeren Fransız çok merkezli CUPIC çalışmasına göre trombosit sayısı  $\leq 100.000/mm^3$  ve albümin düzeyi  $< 3.5$  g/dl (En az 3 sn veya daha fazla PT uzaması şeklindeki SUT kriteri hemen hemen aynı şey demektir) olan sirozlu hastalarda ciddi yan etki olması riski %44.1 (6 hastada ölüm, 32 hastada ciddi infeksiyon ve hepatik dekompanseasyon) bulunmuş ve bu hastalarda bu tedavi yapılmamalıdır denmiştir (98-100). Bu yayına ve ülke içindeki benzer tecrübelerle rağmen hala SUT kuralları maalesef değişmemiştir (Bakınız Ek belge 1, Madde 4.2.13.E-2.6)... Muhtemelen bu ciddi yan etkilere bağlı tedavi zorluğu ve yakın zamanda daha etkili ve emniyetli ilaçların olacağı inancı ile TPV ve BOC ile tedavi gören hasta sayıları bütün dünyada beklenenden az olmuştur(101, 102). Daha etkili ve kullanımı kolay ilaçlarla daha çok kişiyi tedavi edemezsek HCV'li hasta sayısında beklenen azalma olmayacaktır (101-103).

6.3) SGK'nın SOF için geri ödeme koşullarını belirleyeceği toplantıda mutlaka TPV ve BOC ile ilgili indikasyonları değiştirip, daha iyi durumdaki (Ishak'a göre F0-F3, Metavir'e göre F0-F2 fibrozisi olanlar) ve üçlü tedaviyi kolayca tolere edebilecek hastalarda kullanımına izin vermesi gerekir. Bugün başta ABD olmak üzere bütün

dünyada SOF tedavisi ile sağlanan başarılar yanısıra son derece pahalı bir ilaç olması ve hangi hastalarda kullanılmasının doğru olacağı tartışmaları yapılıyor. Türkiye için de konunun tam zamanı deyip tartışmaya girelim. AASLD ve IDSA'nın (infectious Disease Society of America) birlikte hazırladıkları HCV kılavuzunun, yeni ilaçlarla tedavinin ne zaman ve hangi hastalara yapılması gerektiği sorularına cevap veren eki bunu gayet güzel özetlemiştir (104), (Tablo-9). Tabi her ülke bu listeyi kendi koşullarına ve önceliklerine göre değiştirebilir.

**Tablo-9 “AASLD&IDSA” HCV Kılavuzu: Yeni Hepatit C İlaçları ile Tedavi İndikasyonları - Hani Hastada, Ne Zaman Tedavi?\***

**İleri derecede öncelikli hasta grupları**

- 1) İleri fibrozis (Metavir F3) veya kompanse siroz (Metavir F4)
- 2) Organ Transplantasyonu Hastaları (Karaciğer Nakli Sonrası)
- 3) Ekstrahepatik Ciddi Hastalık
  - a. Mikst Kriyoglobulinemi Tip2 v3 Tip – Vaskülitik sendrom
  - b. Nefrotik sendrom, Membranoproliferatif Glomerulonefrit

**Diğer öncelikli hasta grupları**

- 1) Belirgin, ilerleyici fibrozisli (Metavir F2 ve üzeri)
- 2) HIV-1 koinfeksiyonu
- 3) HBV koinfeksiyonu
- 4) Diğer eşlik eden karaciğer patolojileri (NASH vb)
- 5) İleri derecede halsizlik (“Debilitating Fatigue”)
- 6) Tip 2 Diabetes Mellitus (insüline dirençli)
- 7) Profiria Cutanea Tarda

**Bulaşma için yüksek risk oluşturan hasta grupları**

7. Erkeklerle seks yapam erkekler-riskli seks
8. Aktif damar içi uyuşturucu bağımlıları
9. Uzun süreli hemodiyaliz hastaları

*\*Tablo-7’de AASLD ve IDSA’nın yeni ilaçlarla tedavi rejimleri verilmiştir.*

- 6.4) SOF, SMV ve DAC gibi yeni oral AV ilaçlar ve 1-3 yıl içinde sahip olacağımız daha etkili ve kullanımı kolay tedavi ajanları ile akut, kronik her tip hepatit C infeksiyonunun küratif tedavisi bütün hasta gruplarında mümkün olacaktır. Şimdilik önümüzdeki tek ve en büyük engel dünyada 170 milyon, ABD’de 4 milyon, Mısır’da 6 milyon, Brezilya’da 2 milyon, İspanya’da 500.000, Fransa’da 200.000, Türkiye’de ise 600 bin HCV’li hastanın tedavi maliyetidir. Yeni ilaçlar çok pahalıdır. Örnek SOF

(SOVALDI 400mg tb) bir tableti 1.000 USD, 12 haftalık tedavi 84.000 USD'dir. Buna PegIFN+RBV fiyatlarını ve birde laboratuvar harcamaları ve doktor muayenelerini ekleyin; yaklaşık 100.000 USD tutar.

6.5) Türkiye'de yaklaşık 600.000 hastanın, 90 binine (%15) tanı konulmuştur, yaklaşık 5000 hasta (toplam HCV hasta havuzunun %1'i, tanı konularının %6'sı) aktif tedavi almaktadır (102, 103). Buna göre, yani bu durum böyle devam ederse 2020 yılında Türkiye'de HCV'li hasta sıklığında ve HCV'ye bağlı mortalitede sadece %5 azalma olacaktır. Eğer tedavi gören hasta sayısı iki katına çıkarsa (10.000 hasta /yıl - ve yeni ilaçlarla %90 KVC sağlanması öngörüsü ile) HCV'li hasta sayısında %20 ve HCV'ye bağlı mortalitede %25' azalma sağlanacaktır denebilir (102). Tabii bunlar kesin doğru olmayan hesaplamalar, projeksiyonlardır. Ancak herkes daha çok hepatit C'li hastaya tanı konulması, daha çok hepatit C hastasının tedavi edilmesi ve sonunda HCV enfeksiyonunun eradikasyonunu istemektedir. Bu mümkündür. Ancak en büyük engel maliyettir. HIV-AIDS hastalığı tedavisinde olduğu gibi yeni oral AV HCV ilaçlarının piyasaya verilmesi, firmalar arası rekabet, sosyal uygulamalar, kamuoyu baskısı ile daha uygun fiyatların sağlayacağı koşullarda tedavi alan HCV'li hasta sayısının süratle artması umulur. Diğer ülkelerdeki otoriteler ve Türkiye'de SGK küratif tedavisi olan böylesine ciddi bir enfeksiyon hastalığının toplumdaki sıklığının azalmasını ve zamanla eradikasyonunu sağlayacak tedavi imkanlarından halkımızı mahrum bırakması ve gereksiz aşırı kısıtlamalara gitmesi beklenmemelidir. Bu bağlamda SOF (SOVALDI tb 400mg 1x1) için geri ödeme koşulları belirlenirken aşağıdaki önerilerin Tablo-10) gözönüne alınacağını umarım.

6.6) Biz SGK tarafından SOF için geri ödeme ölçütlerinin (hangi hastalarda kullanılabileceği konusu) belirlenmesini beklerken 6 Aralık 2014'de ABD'de, hemen ardından da Avrupa Birliği ülkelerinde SOF ile bir NS5A inhibitörü olan Ledipasvir'in (LDV) kombinasyonundan oluşan tek tablet (HARVONI tb 1x1- 12 hafta; içeriği SOF 400mg/Ledipasvir 90mg) ile G1 hepatit C tedavisine geçildi. Özellikle dekompanse sirozlu hastalarda ve IFN kullanılmayan hastalarda ve tüm diğer G1 hepatit C hasta gruplarında etkin ve emniyetli bir ilaç olduğu (KVC oranları %80-%100 arasında



değişmektedir) ve “Perfectovir” olarak idealize edilen kuramsal ilacın birinci kuşak temsilcisi olarak kabul edilebileceğini belirtmek isterim. Tablo 11’de Harvoni’nin AASLD tarafından belirlenen kullanım indikasyonları verilmiştir.

- 6.7) Yetmedi, ABD’de Abbvie firması tarafında geliştirilen tamamen oral ilaçlarla hepatit C tedavisine yönelik paket (VIEKIRA PAK; içeriği ve kullanımı Ombitasvir/Peritepravir/Ritonavir kombine tablet 1x2 tb sabah, dasabuvir tb 2x1 tb toplam 12 hafta şeklinde) FDA tarafından G1 hepatit C tedavisi için 19 Aralık 2014 tarihinde ruhsatlandırıldı. İndikasyonları ve literatüre dayanan KVC oranları Tablo-12’de verilmiştir.

**Tablo-10 Türkiye’de mevcut ilaçlar ve Sofosbuvir (SOF) ile hepatit C tedavisi konusundaki öneriler**

<b>Genotip 1 Hastalar</b>	<b>IFN’lu tedavi</b>	<b>IFN’suz tedavi</b>
<b>Naif hastalar-kompanse</b>		
Kronik hepatit ve kompanse siroz (Metavir $\geq$ F3, Ishak $\geq$ F4 fibrozis)	SOF+PegIFN+RBV	SOF+RBV
Kronik hepatit (Metavir F0-2, Ishak F0-3 fibrozis)	PegIFN+RBV+TPV/BOC	-
IL28B CC pozitif	PegIFN+RBV	
HVC pozitif	PegIFN+RBV	
<b>PegIFN+RBV veya TPV/BOC ile üçlü tedaviye yanıtız hastalar</b>	SOF+PegIFN+RBV	SOF+RBV
<b>Genotip 2 ve 3 Hastalar</b>		
<b>Naif hastalar - kompanse</b>	PegIFN+RBV	SOF+RBV
<b>Tedaviye yanıtız hastalar</b>	SOF+PegIFN+RBV	SOF+RBV
<b>Genotipten bağımsız</b>		
<b>Dekompanse siroz ve/veya HSK için karaciğer nakli adayı hastalar</b>	SOF+RBV	SOF+RBV
<b>Postransplant hepatit C hastaları</b>	SOF+PegIFN+RBV	SOF+RBV

*Genotip 4,5,6 için genotip 1 hastalardaki tedavi uygulanır.*

*İnterferon kontrindike bütün indikasyonlarda SOF+RBV tedavisi önerilebilir.*

**Tablo 11 HARVONI (Gilead) ve VIEKIRA PAK (Abbvie) kombine oral hepatit C tedavisi ilaçlarının indikasyonları ve KVC oranları (106, 107)**

**HARVONI\*** (sofosbuvir 400mg/ledipasvir 90mg) **tb**

<b>Genotip 1 hastalar</b>	<b>Tedavi Süresi</b>	<b>KVC</b>	<b>Kaynak</b>
Naif ninsirotik-sirotik	12 hafta	%99	(108)
Tedavi almış nonsirotik	12 hafta	%95	(109)
Tedavi almış sirotik	24 hafta	%100	(109)

\*Tedavi öncesi HCV RNA <6.000.000 IU/ml olan naif-nonsirotik hastalarda 8 haftalık tedavi yeterli olabilir (110).

**VIEKIRA PAK** (Ombitasvir/Paritepravir/Ritonavir ve Dasabuvir ) **tb**

<b>Genotip 1 hastalar</b>	<b>Süre</b>	<b>Ek ilaç</b>	<b>KVC</b>	<b>Kaynak</b>
Genotip 1a nonsirotik	12 hafta	Ribavirin	%96	(111, 112)
Genotip 1a sirotik	24 hafta	Ribavirin*	%95	
Genotip 1b nonsirotik	12 hafta	-	%100	(113)
Genotip 1b sirotik	24 hafta	Ribavirin	%99	

\*Türkiye'deki hastalarda >%90 genotip 1b HCV vardır.

6.8) Görüldüğü gibi biz henüz daha Aralık 2013'de ülkemizde ruhsatlandırılan SOF ile kombine tedavilerin hastalarımızın kullanımına sunulmasını beklerken, ABD ve Avrupa birliğinde HARVONİ ve VIEKIRA PAK isimli tamamen oral ("all-oral") hepatit C tedavisi ilaçlarının hastaların kullanımına sunulduğu bir ilginç ve düşündürücü dönem yaşıyoruz. Türkiye gibi kişi başına yıllık gelir açısından orta-üst gelir düzeyi diliminde yer alan bir ülkenin hepatit C'li ve bu ilaçlara bir an önce ulaşması gereken hastalarının önündeki tek engelin ekonomik olduğuna inanmak zordur. SGK yetkilileri ve ilgili kurullar veya danışmanları çok ciddi bir hastalığa sahip, önemli sayıda hasta gruplarının son derece etkili bu tedavilerden yararlanmaları içi gereken tüm imkanları kullanmaları konusunda

cesaretlendirmek için her türlü bilimsel verinin var olduğunu belirtmek isterim. Yaklaşık 3 aylık tedavi ile >%8100 arasında HCV kürü sağlayan bu yeni tedavi imkanından mahrum kalmak istemeyen hastalara bilimsel veriler ve etik değerlere (hasta hakları, en iyi tedaviye ulaşma hakkı) dayanan indikasyonlarla belirlenecek geri ödeme koşulları altında tedavi imkanı bir an önce sağlanmalıdır (Tablo-9). Görece pahalı olan ilaçların daha geniş hasta grubuna ulaşması için, nisbeten daha hafif kronik C hepatiti olan ancak tedavi olmak isteyen hastalara toplam maliyetin üçte birine kadar olan kısmını karşılama koşulu ile tedavi olabilme imkanı sağlanmalıdır. Hastaların da bunu çok olumlu karşılayacağını düşündüğümü ilgililere iletmek isterim (105).

2015 yılı ve sonrasında bizi hepatit C'nin marjinal gruplara sınırlı, günde tek veya birkaç tabletle %100 tedavi edilebildiği bir dünya bekliyor. 1986 yılında başlayan tedavi öyküsü 2025'li yıllarda sona erecek gibi... Bizden sonrakilere hepatit C'nin son derece ilginç ve etkileyici hikayesi kalacak. Bu dönemi birebir yaşayan ve binlerce hepatit C hastasının sorunlarını çözmek ve hastalığını tedavi etmek için 1986 yılından beri Hepatoloji ağırlıklı çalışan bir Gastroenteroloji uzmanı olarak hepatit C konusundaki virolojik ve klinik araştırmalar ve tedavi ilaçlarının geliştirilmesinde ve hastaların kullanımına sunulmasında emeği olan herkese ve tabi ki son derece anlayışlı, saygılı ve sevgi dolu hastalarımıza teşekkür etmek isterim.

## KAYNAKLAR

- 1) Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource limited countries and access to antiviral therapies: Current and future challenges. *Future Virology* 2013; 8: 371-80.
- 2) Rizzetto M, Alavian SM. Hepatitis Delta: The rediscovery. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 475-87.
- 3) EASL CPG: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
- 4) EASL CPG: Management of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420.
- 5) Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2018.
- 6) Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ and Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006; 45:529-38.
- 7) EASL-EORTC CPG: Management of HCC. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943
- 8) Degertekin H, Yalcın K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey. *Liver Int* 2008; 28: 494-8.
- 9) WHO: Sixty-third World Health Assembly. Viral Hepatitis. WHA 63.18. Geneva, Switzerland, 21 May 2010.
- 10) Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181.
- 11) Hadziyannis S. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *J Hepatol* 2011; 55: 183-191.
- 12) Wang Z, Zhang J, Yang H, et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *J Med Virol* 2003; 71: 360-6.
- 13) Chen MT, Billaud J-N, Sallberg M, et al. A function of the hepatitis B virus precore protein is to regulate the immune response to the core antigen. *PNAS* 2004; 101: 14913-18.
- 14) Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2003; 38: 1075-86.
- 15) Cote PJ, Korba BE, Miller RH, et al. Effects of age and viral determinants on chronicity as an outcome of experimental Woodchuck hepatitis virus infection. *Hepatology* 2000; 31: 190-200.
- 16) Menne S, Cote PJ. The Woodchuck as an animal model for pathogenesis and therapy of chronic HBV infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 104-124.
- 17) Hsu C, Tsou H-H, Lin S-J, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. *Hepatology* 2014; 59: 2092-100.
- 18) Vigano M, Mangia G and Lampertico P. Management of patients with overt or resolved hepatitis B virus infection undergoing rituximab therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1019-31.

- 19) Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, et al. Virological suppression does not prevent the development of HCC in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral (s) starting with lamivudine monotherapy: Results of a nationwide HEPNET Greece cohort study. *Gut* 2011; 60: 1109-16.
- 20) Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of HCC in a US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 885-893.
- 21) Triolo M, Corte CD, Colombo M. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014: 139-145.
- 22) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factor. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
- 23) McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 759-68.
- 24) Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DW, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116: 829-34.
- 25) Fattovich G, Olivari N, Pasino M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57: 84-90.
- 26) Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74.
- 27) Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: What exactly has REVEAL revealed? *Liver Int* 2012; 32: 1334-41.
- 28) Kim CH, Um SH, Seo YS, et al. Prognosis of hepatitis B related liver cirrhosis in the era of nucleos(t)ide analog antiviral therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1589-95.
- 29) Peng-Yuan P, Chien R-N, Liaw Y-F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012; 57: 442-50.
- 30) Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
- 31) Liaw Y-F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int* 2009; 29 (s1): 100-7.
- 32) De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-35.
- 33) Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. (Eurohep). Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000; 46: 420-26.
- 34) Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: A risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 1629-38.
- 35) Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: A 13 year prospective study. *J Hepatol* 2013; 59: 949-56.
- 36) Su CW, Huang YH, Huo TI, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 1625-35.

- 37) Casey JL, Niro GA, Engle RE, et al. Hepatitis B virus/hepatitis S virus coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis* 1996; 174: 920-26.
- 38) Flodgren E, Bengtsson S, Knutssen M, Strebkova EA, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: Molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3311-16.
- 39) Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of delta hepatitis in Italy. A long-term cohort study. *J Hepatol* 2010; 53: 834-40.
- 40) Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73-85.
- 41) Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayı AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hep* 2010; 17: 749-56.
- 42) Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int* 2011; 31: 7-21
- 43) Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (suppl.2): 3-8.
- 44) Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: Modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008; 134: 1699-1714.
- 45) Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transplant* 2007; 13: 975-83.
- 46) Alberti A. Natural history of chronic hepatitis C: Who requires antiviral therapy? ILT (EASL) London, Syllabus 2014: 114-117.
- 47) Planas R, Balleste B, Alvarez AA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823-30.
- 48) Thomas DL, Seef LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 383-98.
- 49) Karaca C, Cakaloglu Y, Demir K, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 365-69
- 50) Tong MJ, El-Farra NS, Reikes Ar, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis. *N Eng J Med* 1995; 332: 1463-6.
- 51) Yano M, Kumada H, Kage M, et al. Long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-40.
- 52) Ryder SD and Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004; 53: 451-55.
- 53) Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, et al. The natural course of chronic hepatitis C: A comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology* 1996; 23: 695-99.
- 54) Bochud P-Y, Cai T, Overbeck K, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51: 655-99.
- 55) Zeuzem S. Forewarned is forearmed. *J Hepatol* 2009; 626-27.
- 56) Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced carcinogenesis. *J Hepatol* 2009; 51: 810-20.

- 57) Everhart JE, Wright EC, Goodman Z, et al. Prognostic value of Ihsak fibrosis stage: Findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial (HALT-C). *Hepatology* 2010; 51: 585-94.
- 58) Chevaliez S, Rodriguez C and Pawlotsky J-M. New virologic tools for management of chronic hepatitis b and C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1303-1313.
- 59) Rizzetto M. Hepatitis delta virüs. Eds: Afdhal NH, Zeuzem S .  
[www.inpractice.com/Textbooks/Hepatology/ch6\\_Hep\\_Delta\\_Infection/Chapter-Pages/Page-1.aspx](http://www.inpractice.com/Textbooks/Hepatology/ch6_Hep_Delta_Infection/Chapter-Pages/Page-1.aspx)
- 60) Medracke I, Bremer B, Heidrich B, et al. Establishment of a novel quantitative HDV RNA assay using the Cobas Taqman platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2022-9.
- 61) Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help distinguish active from inactive hepatitis B virüs genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 483-90.
- 62) Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. (Gs-CHB Study Group). Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011-A core group report. *J Hepatol* 2011; 55: 1121-31.
- 63) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
- 64) Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561.
- 65) Akarca US. Chronic hepatitis B: A guideline to diagnosis, approach, management and follow-up 2007 by TASL. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 207-30.
- 66) Bozdayı AM, Aslan N, Bozadayı G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virology* 2004; 149: 2115-29.
- 67) Katsoulidou A, Manesis E, Rokka C, et al. Development and assessment of a novel real-time PCR assay for quantification of HDV RNA to study viral kinetics in chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2013; 20: 256-62.
- 68) Medracke I, Yuraydin C, Delakos GN, et al. Anti-HDV IgM testing in hepatitis delta revisited: correlations with disease activity and response to pegylated interferon alfa 2a treatment. *Antivir Ther* 2012; 17: 305-12.
- 69) Saludes V, Gonzales V, Planas R, et al. Tools for the diagnosis of hepatitis C virüs infection and hepatic fibrosis staging. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3431-42.
- 70) Descamps V, Op de Beeck A, Plassart C, et al. Strong correlation between liver and serum levels of HCV core antigen and RNA in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 465-68.
- 71) Vermehren J, Susser S, Berger A, et al. Clinical utility of the Architect HCV Ag assay for early treatment monitoring in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Clin Virol* 2012; 55: 17-22.
- 72) Ross RS, Viazov S, Salloum S, et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus Core antigen quantification. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1161-68.
- 73) Miedouge M, Saune K, Kamar N, et al. Analytical evaluation of HCV core antigen and interest for HCV screening in haemodialysis patients. *J Clin Virol* 2010; 48: 18-21.

- 74) Vermehren J, Aghemo A, Falconer K, et al. Clinical significans of residual viremia detected by two real-time PCR assays for response-guided therapy of HCV genotype 1 infection. *J hepatol* 2014; 60: 913-19.
- 75) AASLD and IDSA guideline: Recommendationd for testing, managing and treating hepatitis C. [http://www.hcvguidelines.org/fullreport March 21](http://www.hcvguidelines.org/fullreport_March_21), 2014 .
- 76) Yapalı S, Talaat N, Lok ASF. Management of hepatitis B: Our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; .....: 16-26.
- 77) Rizzetto M. Current management of delta hepatitis. *Liver Int* 2013; 195-197.
- 78) Specialist Panel on Chronic Hepatitis B in the Middle East: A review of chronic hepatitis B epidemiology and management issues in selected countries in the Middle East. *J Viral Hepat* 2012: 19-22.
- 79) Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2012; 32: 237-44.
- 80) Günsar F. Treatment of delta hepatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 489-98.
- 81) Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, et al. A pilot study of 2 years os interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 812-16.
- 82) Kaymakoglu S, Karaca C, Demir K, et al. Alpha interferon and ribavirin combination therapy of chronic hepatitis D. *Antimicrbial Agents and Chemotherapy* 2005; 49: 1135-38.
- 83) Wedemeyer H, Yurdaydin C, Delekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Peginterferon plus adefovir either drug alone for hepatitis delta. 2011; 364: 322-31.
- 84) Kabaçam G, Dalekos GN, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 560-80.
- 85) Wedemeyer H, Yurdaydin S, Ernst , et al. Prolonged therapy of hepatitis delta with pegylated - interferon alfa 2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study: 49<sup>th</sup> EASL ILC (EASL 2014), London, April 9-13, 2014. Abstract O4.
- 86) Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014; 60: 87-97.
- 87) Hezode C. Hepatitis C; Current Standard: Current treatment options for HCV genotype 1. What is availabe and who should receive triple therapies know. EASL-ILC 2014 London Postgraduate Course Book, London 2014: 118-125
- 88) Liaw Y-F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: Opputunities and challenges in Asia. *J Hepatol* 2009; 51: 403-10.
- 89) Yurdaydin C, Akarca US. Treatment of chronic hepatitis B with telbivudine: Wise hepatologists needed in hepatitis B endemic countries where treatment options are limited. *Liver Int* 2011; 31: 589-91.
- 90) Koklu S, Gulsen MT, Tuna Y, et al. Lamivudine treatment failure risks in chronic hepatitis B patients with low viral load. *Digestion* 2013; 88: 266-71.
- 91) Toy M, Onder FO, Idilman R, et al. The cost-effectiveness of treating chronic hepatitis B patients in a endemic and middle income country. *Eur J Health Econ* 2012; 13: 663-76.
- 92) Robotin M, Patton Y, Kansil M, Penman A, George J. Cost of treating hepatitis: Comparison of current treatment guidelins. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6106-13.



- 93) Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-year GLOBE trial results; telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-95.
- 94) Keeffe EB, Zeuzem S, Koff SR, et al. Report of an international workshop: Roadmap for the management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 890-97.
- 95) Lui YY, Tsoi KK, Wong VW, et al. Cost-effectiveness analysis of roadmap models in chronic hepatitis B using tenofovir as the rescue therapy. *Antivir Ther* 2010; 15: 145-55.
- 96) Villet S, Pichoud C, Billioud G, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol* 2008; 48: 747-55.
- 97) Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int* 2013; 116-124.
- 98) Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicenter cohort of the French early access programme (ANRS CO20-CUPIC)-NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59: 434-441.
- 99) Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2014; 63: 1150-58.
- 100) Akarca U, Yurdaydin C, idilman R, et al. Şiddetli fibrosis veya kompanse sirozlu olan hepatit C genotip 1 hastaların tedavisi: Akdeniz Ülkeleri Telaprevir Erken Erişim Programı. 10.Ulusal Hepatogastroenteroloji Kongresi, 25-29 Eylül 2013 KKTC Bildiri Özetleri Kitabı, 86-87.
- 101) Chen EY, Sclair SN, Czul F, et al. A small percentage of patients with hepatitis C receive triple therapy with boceprevir and telaprevir. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1014-20.
- 102) Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014; 21 (sup.1):34-59.
- 103) Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014; 21 (suppl 1): 34-59.
- 104) AASLD&IDSA HCV Guideline: When and in whom to initiate HCV therapy. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>, August, 2014 .
- 105) Feld JJ, Foster GR, Fried MW, et al. Ed: Sulkowski MS. Shaping the future: Clinicians and faculty define strategies for the next era of HCV therapy. *CCO Hepatitis*. 2014; 1-29.
- 106) HARVONI prescription information. Gilead. 2014
- 107) VIEKIRA Pak prescription information. Abbvie 2014.
- 108) Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection (ION 1 trial). *N Eng J Med* 2014; 370: 1889-98
- 109) Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection (ION 2 trial). *N Eng J Med* 2014; 370: 1483-93.
- 110) Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 and 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. (ION 3 trial). *N Eng J Med* 2014; 370: 1879-88
- 111) Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin (SAPPHIRE – I). *N Eng J Med* 2014; 370: 1594-603.

- 112) Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin (SAPPHIRE – II). *N Eng J Med* 2014; 370: 1604-14.
- 113) Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Eng J Med* 2014; 370: 1973-82.

## Ek belge - 1

### 25 Temmuz 2014 tarihli Resmi Gazetede yayınlanan güncellenmiş SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) metninde HBIG kullanımı ve viral hepatit tedavisi ile ilgili maddeler:

#### 4.2.12 - İmmünglobulinlerin kullanım ilkeleri

##### 4.2.12.A - Spesifik/hiperimmün İV immünglobulinlerin kullanım ilkeleri

(1) Spesifik/hiperimmün immünglobulinler ayakta tedavide, sadece Sağlık Bakanlığının onay verdiği endikasyonlarda düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak uzman hekimler tarafından reçete edilir. Hepatit B, tetanos ve kuduz immünglobulinlerinde uzman hekim raporu şartı aranmaz.

(2) Anti-HepB Ig, klinik uzman hekimler tarafından ve vaka başına profilaktik olarak 0,02-0,06 ml/kg/doz erişkinlerde maksimum 1.600 ünite, çocuklarda maksimum 800 üniteyi aşmamak üzere reçete edilebilir.

(3) **(Değişik: RG- 25/07/2014-29071 / 25-a md. Yürürlük: 07/08/2014 )** Hepatit B İmmünglobulinin, Hepatit B virüs yüzey antijeni taşıyan (Hbs Ag) hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası enfeksiyon profilaksisi endikasyonunda kullanımı;

a) ~~100-1.000 IU Hepatit B İmmünglobulini içeren ilaçların prospektüsünde de belirtildiği gibi ameliyat süresince karaciğersiz fazda 10.000 IU, ameliyattan sonra ise her gün (yedi gün boyunca) 2.000 IU şeklindedir. Takip eden uzun dönem tedavi süresince aylık Anti HBs serum seviyesi kontrolleriyle, 100 IU/litre serum seviyesi olacak şekilde sürdürülmelidir. Bu uzun dönem tedavi süresince aylık toplam 2.000 IU dozuna kadar,~~

~~b) 5.000 IU Hepatit B İmmünglobulini içeren ilaçların prospektüsünde de belirtildiği gibi ameliyat süresince karaciğersiz fazda 10.000 IU, ameliyattan sonra ise 1 inci, 4 üncü ve 7 nci günlerde 5.000 IU şeklindedir. Takip eden uzun dönem tedavi süresince aylık Anti HBs serum seviyesi kontrolleriyle, 100 IU/litre serum seviyesi olacak şekilde sürdürülmelidir. Bu uzun dönem tedavi süresince 2 ayda bir toplam 5.000 IU dozuna kadar,~~

~~kullanılması uygundur. Hepatit B İmmünglobulinin, Hepatit B virüs yüzey antijeni taşıyan (HbsAg) hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası enfeksiyon profilaksisi endikasyonunda kullanımı;~~

~~a) 100- 1560 IU Hepatit B İmmünglobulini içeren ilaçların prospektüsünde de belirtildiği gibi ameliyat süresince karaciğersiz fazda 10.000 IU, ameliyattan sonra ise her gün (yedi gün boyunca) 2.000 IU şeklindedir. Takip eden uzun dönem tedavi süresinde ise aylık toplam 2.000 IU dozuna kadar kullanılması ve en fazla bu dozda reçetelenmesi uygundur. Uzun dönem tedavinin birinci ayının sonunda Anti HBS düzeyi 100 IU/litrenin altında ise bu durumun raporda/reçetede belirtilmesi koşuluyla ilave 2000 IU kullanılabilir.~~

~~b) 5.000 IU Hepatit B İmmünglobulini içeren ilaçların prospektüsünde de belirtildiği gibi ameliyat süresince karaciğersiz fazda 10.000 IU, ameliyattan sonra ise 1 inci, 4 üncü ve 7 nci günlerde 5.000 IU şeklindedir. Takip eden uzun dönem tedavi süresinde ise 2 ayda bir toplam 5.000 IU dozuna kadar kullanılması ve en fazla bu dozda reçetelenmesi uygundur. Uzun dönem tedavinin birinci ayının sonunda Anti HBS düzeyi 100 IU/litrenin altında ise bu durumun raporda/reçetede belirtilmesi koşuluyla ilave 5000 IU kullanılabilir.~~

##### 4.2.12.B - Spesifik olmayan/gamma/polivalan immünglobulinler (IVIg)

(1) Aşağıda yer alan endikasyonlar için;

a) Pediatrik HIV enfeksiyonunda pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzman hekimi tarafından,

b) Guillan-Barre sendromunda, bulber tutulumu olan myastenia graviste nöroloji uzman hekimi tarafından,

c) Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve ITP beraberliğinde kadın hastalıkları ve doğum uzman hekimi **(EK:RG- 25/07/2014-29071 / 25-b md. Yürürlük: 07/08/2014 ) ve hematoloji** uzmanı tarafından,

ç) Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin nasokomiyal enfeksiyonları ile anne ve fetus arasındaki kan grubu uyumsuzluklarında hemolizin azaltılmasında, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi tarafından,

d) Yoğun bakımda yatan hastalarda antibiyotik tedavisine yardımcı olarak şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarının (sepsis ve septik şok) tedavisinde ilgili uzman hekimi tarafından,

e) Nörolojik hastalıklardan; myastenik kriz, limbik ensefalit, opsoklonus-myoklonus, eaton lambert sendromu, rasmussen ensefaliti, stiff person sendromunda ilgili uzman hekimler tarafından,

f) Kronik inflamatuvar polinöropati (CIDP) ve multifokal motor nöropati (MMN) endikasyonlarında ise steroid tedavisine (puls ve idame tedavisine en az 6 ay) yetersiz cevap veya steroid tedavisine kanıtlanmış komplikasyon ve/veya kontrendikasyon durumlarında ilgili uzman hekimler tarafından,

reçete edilebilir. (Bu endikasyonlar için Sağlık Bakanlığı endikasyon dışı onayı aranmaz.)

(2) **(EK:RG- 25/07/2014-29071 / 25 md. Yürürlük: 07/08/2014 )** Sağlık Bakanlığınca onaylı diğer endikasyonlar için; hematoloji, tıbbi onkoloji, enfeksiyon hastalıkları, immünoloji veya romatoloji **ve nefroloji uzman hekimleri**, üniversite ile eğitim ve araştırma hastanelerinde ise bu hekimlere ilave olarak iç hastalıkları veya çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak uzman hekimler tarafından reçete edilir. (Birdshot retinokoroidopati endikasyonu ödenmez.)

#### 4.2.13 - Hepatit tedavisi

(1) **(Değişik:RG-26/09/2013-28777/4-a md. Yürürlük:04/10/2013)** ~~Akut ve kronik viral hepatit tedavisinde kullanılan ilaçlar gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ilaç kullanım raporuna dayanılarak bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları veya iç hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilir. Oral antiviral tedavilerde ilk rapor süresi en fazla 6 ay, sonraki rapor süreleri bir yılı geçemez.~~

**Akut ve kronik viral hepatit tedavisinde kullanılan ilaçlar gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ilaç kullanım raporuna dayanılarak bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları veya iç hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilir. Hepatit tedavisinde daha önce kullanılan ilaçlar, tanı, tedaviye başlama ve kesilme kriterleri gibi bilgilerin raporda belirtilmesi gerekmektedir. Oral antiviral tedavilerde ilk rapor süresi en fazla 6 ay, sonraki rapor süreleri bir yılı geçemez.**

#### 4.2.13.A - Kronik Hepatit B tedavisi

**(Değişik: RG- 25/07/2014-29071 / 26-a md. Yürürlük: 07/08/2014 )**

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

a) ~~Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Hastalık Aktivite İndeksi (HAI)  $\geq 6$  veya fibrozis  $\geq 2$~~

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

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

(2) Klasik interferonların toplam dozu haftada 30 milyon, ayda 120 milyon üniteyi geçemez.

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

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

(5) Erişkin hastalarda oral antiviral tedaviye;

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

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

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

(6) Erişkin hastalar oral antiviral tedavi altındayken;

a) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir. Başka bir antiviralden lamivudine geçişte ve entekavir veya adefovir tedavisinden tenofovir tedavisine geçişte bu koşullar aranmaz. Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer oral antiviraller kullanılabilir. Ancak bu tedavilerin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez.

b) Tenofovir veya adefovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen "HBV DNA pozitif" olması durumunda tedaviye başka bir oral antiviral eklenebilir.

c) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda gebelik durumunda oral antiviral değişiminde bu koşullar aranmaz.

ç) Oral antiviral değişimi ya da tedaviye yeni oral antiviral eklenmesi için düzenlenecek yeni veya mevcut raporda bu durum belirtilir.

(7) Oral antiviral tedavinin sonlandırılması;

a) Her yenilenen raporda tek başına HBsAg pozitifliği veya HBsAg negatifliği ile birlikte Anti HBs negatifliği raporda belirtilmelidir.

b) Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif hastalarda Anti HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

(8) Antiviral tedavi almakta olan hastaların raporlarının yenilenmesinde; başlama kriterlerinin hastanın tedavisine başlandığı tarihteki mevzuata uygun olduğu yeni raporda belirtilir.

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

a) Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)  $\geq 6$  veya fibrozis  $\geq 2$

b) 2-18 yaş grubu hastalarda; “ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek ve karaciğer biyopsisinde HAI  $\geq 4$ ” veya “ALT düzeyine bakılmaksızın fibrozis  $\geq 2$ ”,

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

(2) İnterferonlar veya pegile interferonlar ile tedavi;

a) Klasik interferonların toplam dozu haftada 30 milyon, ayda 120 milyon üniteyi geçemez.

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

c) Çocuklarda interferon tedavi süresi 24 haftadır. Bu grup hastalarda 24 haftalık tedavinin bitiminden en az 1 yıl sonra bu maddenin birinci fıkrasının b bendinde tarif edilen koşulları yeniden taşıyan hastalara en fazla 24 haftalık ikinci bir interferon tedavisi daha verilebilir.

(3) Oral antiviral tedaviye;

**a) Erişkin hastalarda; günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir ile başlanır.**

b) 2-18 yaş grubu hastalarda tedaviye lamivudin, 12-18 yaş grubu hastalarda lamivudin veya tenofovir, 16-18 yaş grubu hastalarda lamivudin veya tenofovir veya entekavir ile başlanabilir. Çocuk hastalarda lamivudin tedavisine 3mg/kg/gün dozunda (günlük maksimum 100 mg), tenofovir tedavisine 245 mg/gün, entekavir tedavisine 0,5 mg/gün dozunda başlanabilir.

(4) Erişkin hastalar oral antiviral tedavi altındayken;

a) Lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer antiviraller kullanılır. Ancak bu tedavilerin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez.

b) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir.

c) Tenofovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen “HBV DNA pozitif” olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral birlikte kullanılabilir.

ç) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda gebelik durumunda oral antiviral değişiminde bu koşullar aranmaz.

d) Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi halinde koşul aranmaksızın başka bir antivirale geçilebilir.

e) Oral antiviral değişimi ya da tedaviye yeni oral antiviral eklenmesi için, düzenlenecek yeni veya mevcut raporda bu durum belirtilir.

f) Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.

(5) Çocuk hastalar oral antiviral tedavi altındayken;

a) Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile çocuğun yaşı göz önüne alınarak tenofovir veya entekavire geçilebilir veya tenofovir veya entekavir eklenebilir.

b) Lamivudin tedavisinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda çocuğun yaşı göz önüne alınarak tenofovir veya entekavir kullanılır. Ancak lamivudin tedavisinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez.

c) Tenofovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen "HBV DNA pozitif" olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral birlikte kullanılabilir.

ç) Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi halinde koşul aranmaksızın çocuğun yaşı göz önüne alınarak başka bir antivirale geçilebilir.

d) Oral antiviral değişimi ya da tedaviye yeni oral antiviral eklenmesi için, düzenlenecek yeni veya mevcut raporda bu durum belirtilir.

e) Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın çocuğun yaşı göz önüne alınarak tenofovir veya entekavire geçilebilir.

(6) Oral antiviral tedavinin sonlandırılması;

a) Her yenilenen raporda tek başına HBsAg pozitifliği veya HBsAg negatifliği ile birlikte Anti-HBs negatifliği raporda belirtilmelidir.

b) Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif hastalarda Anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür.

(7) Antiviral tedavi almakta olan hastaların raporlarının yenilenmesinde, başlama kriterlerinin hastanın tedavisine başlandığı tarihteki mevzuata uygun olduğu yeni raporda belirtilir.

**4.2.13.B - (Değişik:RG-26/09/2013- 28777/4-b md. Yürürlük: 04/10/2013) Hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozunda tedavi Karaciğer sirozunda tedavi**

(1) Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) veya HCV RNA (+) olan hastalarda tedaviye başlanılabilir ve bu durum raporda belirtilir. Tedavi süreleri; HBV DNA (+) olanlar için kronik hepatit B tedavisinde, HCV RNA (+) olanlar için kronik hepatit C tedavisinde olduğu gibidir.

Karaciğer sirozunda HBV DNA (+) olan hastalarda tedaviye başlanılabilir ve bu durum raporda belirtilir. Tedavi süreleri; HBV DNA (+) olanlar için kronik hepatit B tedavisinde olduğu gibidir.

**4.2.13.C - İmmüsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi**

(1) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca **(Değişik: RG- 25/07/2014-29071 / 26-b md. Yürürlük: 07/08/2014 ) lamivudin günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir** kullanılabilir. İmmüsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

(2) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.

(3) HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında immünsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikör tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin (**Ek:RG-25/07/2014-29071 / 26-c md. Yürürlük: 07/08/2014**) veya telbivudin veya **tenofovir veya entekavir** kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da (**Değişik: RG- 25/07/2014-29071 / 26-c md. Yürürlük: 07/08/2014**) lamivudin antiviral tedavi kullanılabilir.

#### **4.2.13.Ç - HBV'ye bağlı karaciğer hastalığından dolayı karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar veya Anti-Hbc(+) kişiden karaciğer alan hastalarda tedavi**

(1) HBV'ye bağlı karaciğer hastalığından dolayı karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar veya Anti-HBc(+) kişiden karaciğer alan hastalara; biyopsi, viral seroloji, ALT seviyesi yada HBV DNA bakılmaksızın oral antiviral tedavi verilebilir.

#### **4.2.13.D - Kronik Hepatit D (=Delta) tedavisi**

(1) Delta ajanlı Kronik Hepatit B tanısı konmuş anti HDV(+) hastalarda interferon veya pegile interferonlar, kronik hepatit B'deki kullanım süre ve dozunda kullanılabilir. Bu hastalardan Kronik Hepatit B tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenebilir. (Anti HDV(+) ve HBV DNA sonucu reçete veya raporda belirtilir.)

#### **4.2.13.E - Hepatit C tedavisi**

##### **4.2.13.E-1 - Akut Hepatit C tedavisi**

(1) Akut hepatit C hastalarında (HCV RNA pozitif sonuç raporda belirtilir) 24 hafta süreyle, Kronik C hepatitinde kullanıldığı dozlarda interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi uygulanır. Bu hastalarda tedaviye ribavirin eklenemez. Akut C hepatiti tedavisi için karaciğer biyopsisi ve 12 nci haftada HCV RNA seviyesinde 2 log azalma koşulu aranmaz.

##### **4.2.13.E-2 - Kronik Hepatit C tedavisi**

(1) HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini ile tedaviye başlanabilir.

(2) Kronik hepatit C tedavisinde interferon + ribavirin veya pegile interferon + ribavirin kombinasyonu kullanılır. Ribavirin kullanımı için kontrendikasyon bulunanlarda tek başına interferon veya pegile interferon kullanılabilir. Tek başına ribavirin kullanım endikasyonu yoktur.

(3) Tedavi süresi, genotip 1 ve 4 için 48 haftadır. Tedavi başladıktan sonra 12 nci hafta sonunda HCV RNA düzeylerin 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir. 16 ncı haftada 2 log (100 kat) azalan hastalarda ve 28 inci haftada HCV RNA (-) olan hastalarda HCV RNA analiz sonucu reçete veya raporda belirtilir. Bu süreler içinde komplikasyonlar nedeniyle tedaviye ara vermek zorunda kalınan hastalarda belirtilen haftalar içinde süreye tekabül eden dozda ilaç alınmamışsa ara verilme nedenleri gerekçeleri ile yeni raporda belirtilmek kaydıyla ilaç bu fıkrada belirtilen haftalık dozlara tamamlanır. Tedaviye devam kriterleri yeni rapora göre değerlendirilir.

(4) Erişkin genotip 2 ve 3 hastalarda ribavirin dozu en fazla 800 mg/gün olacak şekilde verilir. Bu hastalarda gerek interferonun gerekse ribavirinin tedavi



süresi en fazla 24 haftadır. Genotip 2 ve 3 hastaların tedavisinde 12 hafta sonundaki HCV RNA azalması koşulu aranmaz.

(5) 3-18 yaş çocuklarda; ribavirin dozu 15 mg/kg/gün, maksimum 1200 mg/gün dür. Pegile interferon daha önce interferon tedavisi almamış hastalarda uygulanabilir.

(6) **(Değişik:RG-26/09/2013-28777/4-c md. Yürürlük: 04/10/2013)** ~~Kompanse sirozu olan genotip I hastalarda (karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlar) peginterferon + ribavirin + telaprevir tedavisi başlanabilir. Tedavi süresi 48 haftadır. Telaprevir 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz. Kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer kompanse sirozu (karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlar) olan genotip I hastalarda;~~

a) Daha önce hepatit C tedavisi almış hastalarda tedavi 4.2.13.E-3 maddesi kurallarına tabidir.

b) Daha önce hepatit C tedavisi almamış hastalarda ise peginterferon + ribavirin tedavisi veya peginterferon + ribavirin + telaprevir/bocepravir tedavisi başlanabilir. Peginterferon + ribavirin + telaprevir/bocepravir tedavisi başlanacak ise aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

1) Peginterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi 12 haftaya, devamında peginterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başlandıktan sonra 4 üncü hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 8 haftayı, 12 nci hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir.

2) Peginterferon + ribavirin + bocepravir (üçlü) tedavisine 4 hafta pegileinterferon + ribavirin ile başlanır, dördüncü haftadan sonra tedaviye bocepravir eklenerek üçlü tedavi 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedavinin 12 nci hafta sonunda HCV RNA  $\geq$ 100 IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir.

#### 4.2.13.E-3 - Erişkin Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

(1) Komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler.

(2) **(Değişik:RG-26/09/2013-28777/4-d md. Yürürlük: 04/10/2013)** ~~İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalar da tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + ribavirin tedavisi verilebilir. İnterferon veya peginterferon monoterapisi olarak cevapsız olan hastalar da tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak peginterferon + ribavirin tedavisi verilebilir.~~

(3) İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalar bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16 ncı haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12 nci haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

b) Pegileinterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4 üncü haftasında HCV RNA bakılır.

1) Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.

2) Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başlandıktan sonra 4 üncü hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 8 haftayı, 12 nci hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir.

**(Ek:RG-26/09/2013-28777/4-e md. Yürürlük:04/10/2013)**

c) Peginterferon + ribavirin + bocepravir (üçlü) tedavisi alabilirler. Tedavinin ilk 4 haftasında peginterferon + ribavirin kullanılır, 4. haftadan sonra tedaviye bocepravir eklenir. Bu hastalarda tedavinin 12 nci haftasında HCV RNA bakılır.

1) Tedavinin 12 nci haftası sonunda HCV RNA  $\geq 100$  IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez.

2) **(Değişik: RG- 25/07/2014-29071 / 26 md. Yürürlük: 07/08/2014)** Tedavinin 12 nci haftası sonunda HCV RNA (-) veya HCV RNA <100 IU/ml olan hastalarda tedavinin 24 üncü haftasında HCV RNA düzeyine tekrar bakılır. Tedavinin 24 üncü haftasında HCV RNA (+) olan hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir. HCV RNA (-) olan hastalarda ise tedavinin 36 ncı haftasına kadar üçlü tedavi, devamında peginterferon + ribavirin tedavisi ile toplam 48 haftaya tamamlanır. Tedavinin 12 nci haftası sonunda HCV RNA (-) veya HCV RNA <100 IU/ml olan hastalarda tedavinin 24 üncü haftasında HCV RNA düzeyine tekrar bakılır. Tedavinin 24 üncü haftasında HCV RNA (+) olan hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir. HCV RNA (-) olan kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer kompanse sirozlu hastalarda üçlü tedavi 48 haftaya tamamlanır, HCV RNA (-) olan diğer hastalarda ise tedavinin 36 ncı haftasına kadar üçlü tedavi, devamında pegile interferon + ribavirin tedavisi ile toplam 48 haftaya tamamlanır.

(4)İnterferon + ribavirin veya pegile interferon + ribavirin tedavisine cevap vermeyen 18 yaşının üzerindeki hastalarda yeniden pegileinterferon ve ribavirin tedavisi yapılamaz.

**(Ek:RG-26/09/2013-28777/4-f md. Yürürlük:04/10/2013)**

(5) Üçlü tedavi hayat boyu yalnızca bir defa alınabilir.

**4.2.13.E-4 - 3 ila 18 Yaş çocuk Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi**

(1) Komplikasyonlar nedeniyle tedaviye 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları, tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler. İlk 12 hafta içinde komplikasyonlar nedeniyle tedavisine ara vermek zorunda kalan hastalar 12 hafta içinde 12 doz ilacı alamamışsa ara verilme nedenleri gerekçeleriyle yeni raporda belirtilmek kaydıyla ilaç 12 haftalık doza tamamlanır.

#### **4.2.13.F - Viral hepatit tedavisinde genel prensipler**

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

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

**İletişim, Prof.Dr.Yılmaz Çakaloğlu**

Gastroenteroloji-Hepatoloji Bölüm Başkanı  
Memorial Şişli Hastanesi, Piyalepaşa Bulvarı  
80270, Okmeydanı, İstanbul

Tel: +90 212 314 6666 (4015, 4007), Fax: +90 212 324 6615

GSM: +90 542 891 0151

[yilmaz.cakaloglu@memorial.com.tr](mailto:yilmaz.cakaloglu@memorial.com.tr), [ycoglu@gmail.com](mailto:ycoglu@gmail.com)