

Kronik HCV İnfeksiyonlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları

Dr. Kaya Süer

Near East University Faculty of Medicine
Infectious Diseases and Clinical Microbiology

HCV tarihçesi

- **1989 Hepatitis C (HCV) genomu klonlandı**
- **1989 HCV antikor testi geliştirildi (ELISA)**
- **1990 HCV viral yük testi geliştirildi, (HCV RNA testi)**
- **1998 Interferon ve ribavirin kombine tedavisinin FDA onayı**
- **2001 Pegile IFN için FDA onayı**
- **2013 Boceprevir ve telaprevir ile üçlü tedavi**

HCV

- Dünyada yaklaşık 210 milyon kişi infekte
- Yılda yaklaşık 35.000 yeni vaka
- Yılda 10-12 bin ölüm HCV infeksiyonuna bağlı
- Ülkemizdeki anti-HCV seropozitifliği %0.5 ile %1.8
- Tahmini vaka 700 bin-1 milyon
- KKTC'de % 0.9 (15.931 kişide 144)

HCV

- 6 major genotip
- ABD ve Japonya'da Genotip 1a ve 1b
- Mısır ve Zaire'de genotip 4
- Ülkemizde en sık genotip 1b
- KKTC'de genotip tayini verisi yok

HCV

- Yaşıa göre dağılımı
- 20-29 ve 50-59 yaşlar arası < % 2
- 30-39 ve 50-59 yaşlar arası < % 4

HCV

- HCV ile beraber gelişen problemler
 - Kronik karaciğer hastalığı % 70-90
 - Siroz % 20
 - Karaciğer kanseri % 10
 - Karaciğer transplantasyonu

HCV

- Kadın cinsiyet
- Genç yaşta enfekte olma
 - Hastalığın seyri **YAVAŞ**
- Erkek cinsiyet
- Alkol kullanımı
- Ko-infeksiyon
- İleri yaşta enfekte olma
 - Hastalığın seyri **HIZLI**

HCV

- **Hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen faktörler**
 - HIV koinfeksiyonu
 - HBV koinfeksiyonu
 - Günde 50g üzerinde alkol
 - Aşırı kilo
 - Karaciğer yağlanması
 - Cinsiyet
 - Aşırı kilo
 - Irk
 - Diabet varlığı
 - İnfeksiyonun süresi
 - İnfeksiyonun edinilme yaşı

HCV

- **Kronik HCV tedavisinin amacı**
- **Birincil amaç**
 - Viral eradikasyon (Kalıcı Viral Yanıt)
- **İkincil amaç**
 - Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek
 - HCC gelişme riskini,
 - KC transplantasyon gereksimini,
 - Ekstrahepatik belirtileri azaltmak
 - Bulaşı engellemek

HCV

- **Kronik HCV'li bir hastada tedavi kararı**
 - Hastalığın şiddeti,
 - Tedavi edilebilirlik,
 - Tedaviye relatif kontrendikasyonlar,
 - Hastanın tercihi,

HCV

- **Minimal karaciğer hastalığı olanlar**
 - Minimal inflamasyon ve fibroz
 - Kronik HCV'ye ilerleme riski düşüktür
 - 3-5 yılda bir karaciğer biyopsisi ile izlenirler
 - TEDAVİ ÖNERİLMEZ

HCV

- **Tedavi için uygun hastalar**
- ALT değerleri normal / anormal
- K.cięer biyopsisinde
 - İshak skoru ≥ 3 , Metavir skoru ≥ 2
- Kompanse hastalığı olanlar
- Asit veya hepatik ensefalopatisi olmayan hastalar
- Kontrollü depresyon

HCV

- **Tedavi için uygun hastalar**
- Bil: <1.5g/dL,
- INR<1.5,
- Albumin >3.4g/dL,
- PLT >75.000/mm³,
- Hb >13g/dL erkek,
- Hb >12 g/dL kadın,
- Nötrofil>1.5m/mm³,
- Kreatinin<1.5mg/dL

HCV

- **Tedavinin bireyselleştirilmesi önerilen durumlar**
- Persiste eden normal ALT değerleri
- Önceki tedaviye yanıtızsız/relapsı olanlar
- Alkol ya da ilaç bağımlılığı olan ancak bırakma programına katılan
- Akut HCV
- HIV ile koinfeksiyon
- Kronik renal hastalık
- Dekompanse siroz
- Karaciğer transplant alıcıları

HCV

- Tedavinin kontrendike olduğu durumlar
- Major kontrolsüz depresyon
- Böbrek, kalp, akciğer transplant alıcıları
- Otoimmün hepatit veya INF ve ribavirinle ekzezarvasyon olan diđer durumlar
- Tedavi edilemeyen hipertiroidi
- Gebelik ya da uygunsuz kontrasepsiyon

HCV

- Tedavinin kontrendike olduğu durumlar
- Őiddetli HT,
- Kalp yet., önemli koroner arter hast,
- Kontrolsüz diabet,
- Obstruktif akciğer hastalığı
- HCV ilaçlarına bilinen hipersensitivite
- 3 yaş altı
- Alkol kullanımı

HCV

- HCV tedavisinde tüm Genotiplerde
 - İnterferon (1991)
 - İnterferon + Ribavirin
 - Pegile-interferon + Ribavirin

HCV

- **Peginterferon alfa-2b**
 - 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ SC haftada bir kez,
- **Peginterferon alfa-2a**
 - 180 μg SC haftada bir kez,
- **Ribavirin**
 - 800-1200 mg PO günlük, kiloya ve genotipe göre

HCV

- Tedavide ilk kullanılmaya başlanmış olan ve halen tedavinin mihenk taşı olan interferon monoterapisinin %10 olan etkinliği
- Peginterferon ve Ribavirin kombinasyonu ile %50-60 etkinlik
- Son dönemde kullanıma girmiş olan iki direk etkili antiviralle (Telaprevir ve Boceprevir) birlikte %70'in üzerine çıkmıştır

HCV

- Yeni tedavilerle birlikte ortaya çıkan en önemli sorunlar;
 - kompleks uygulama şemaları,
 - Dikkat gerektiren ilaç ilaç etkileşimleri
 - Yan etki sıklığında önemli artışlara neden olmaları
- Bu nedenle tedavinin hangi hastada nasıl bir kombinasyonla uygulanacağı kararının verilmesi bile zorlaşmıştır

HCV

- Pegile-interferon alfa 2a veya 2b + Ribavirin kombinasyonu
 - Kronik hepatit C tedavisinde **genotipten bağımsız** olarak standart tedavidir.

HCV

- Peginterferon ve ribavirin yan etkileri
- Nöro psikiyatrik etkiler
- Anemi
- Yorgunluk, baş ağrısı, ateş, miyalji
- İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı
- Saç kaybı, ciltte döküntüler
- Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar
- Tiroid bozukları
- Nefes darlığı
- Görme bozuklukları, görme değişiklikleri.

HCV

- Boceprevir ve telaprevir'in onay almasından sonra, **genotip 1** enfeksiyonda 3'lü tedavi-bir proteaz inhibitörü ile kombine standart tedavi-gündeme gelmiştir
- Bu iki üçlü rejim de benzer cevap oranlarına sahipken uygulamaları ile ilgili büyük farklılıklar bulunmaktadır

HCV

- Boceprevir'de ve telaprevir'de
 - hızla dirençli suşlar oluşabileceğinden, tek başlarına kullanılmamalı
 - dozları azaltılmamalı
 - benzer direnç mutasyonları tanımlandığı için birbirleriyle değiştirilmemeli
 - Hem peg-IFN alfa-2a, hem de 2b ile kullanılabilirler

HCV

Telaprevir uygulaması

Treatment Naive
Prior Relapse

TPV+PEG-IFN/RBV

If eRVR:
PEG-IFN/RBV

If no eRVR:
PEG-IFN/RBV

Prior Nonresponse
Cirrhosis

TPV+PEG-IFN/RBV

PEG-IFN/RBV

Week

0 4 12 24 36 48

HCV RNA (IU/mL)

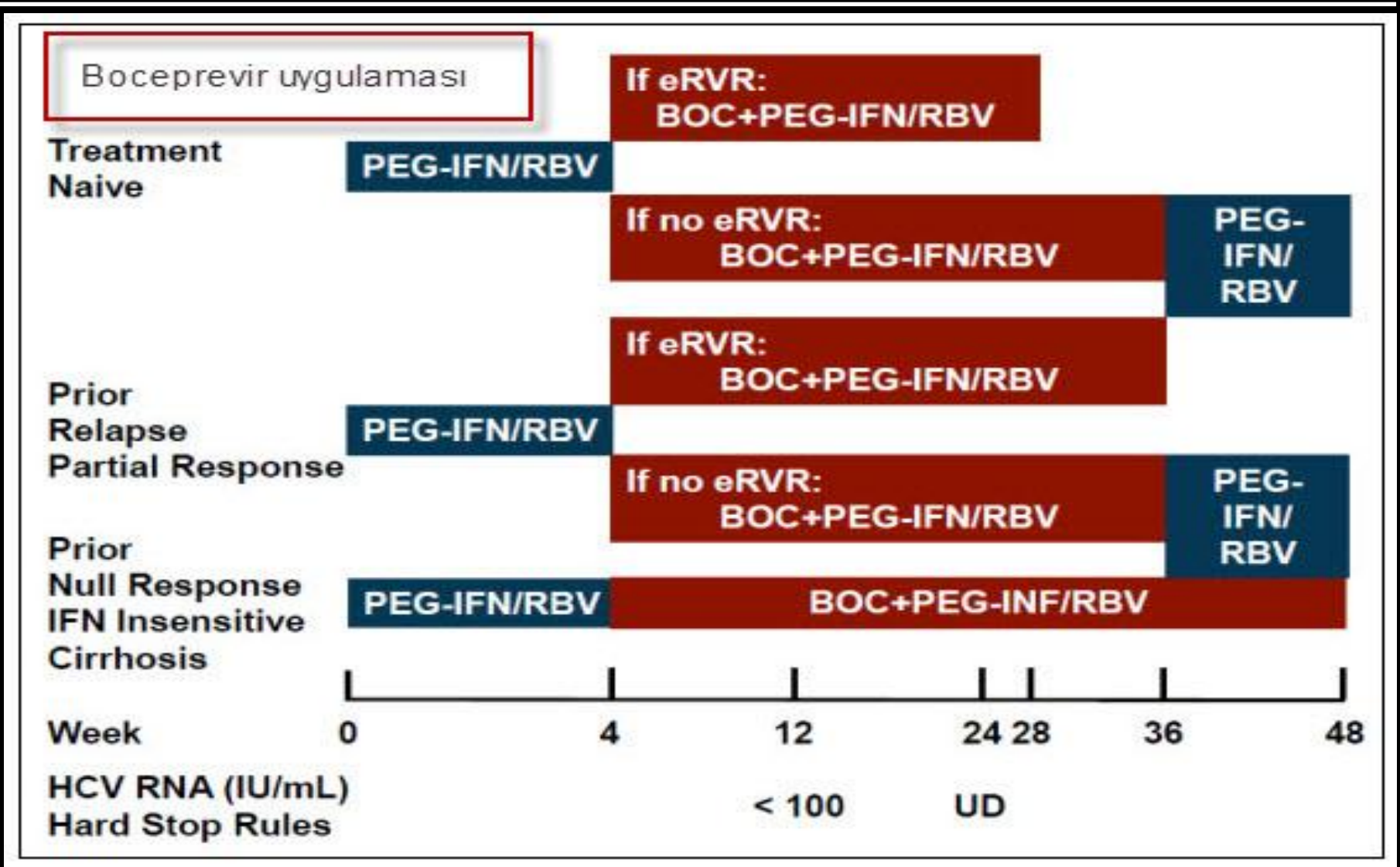
< 1000

< 1000

UD

Hard Stop Rules

HCV



HCV

- **Telaprevir (İncivo)**
 - 3X750 mg dozunda pegylated interferon + ribavirin tedavisine eklenir
 - 12 hafta kullanılır
 - TC’de İncivo adı ile bulunan telaprevir 375 mg olduğundan , doz 3x2 olarak alınır
- **Boceprevir (Victrelis)**
 - Kullanım dozu 800 miligramdır, 3x1 olarak uygulanmaktadır

HCV

- Üçlü tedavi endikasyonu
 - Tedavi endikasyonu, standart tedaviyle aynıdır.
 - Viremisi dokümente edilen hastada, tedavi kontrendikasyonu ve ciddi ek hastalık olmaması gereklidir
 - İleri fibrozisi olan-İshak 4, 5, 6-hastalarda, progresyon riski yüksek olduğu için hemen tedavi başlanmalıdır.

HCV

- **Boceprevir**'le rastlanan en sık yan etkiler anemi, nütropeni, tat bozukluğu
- **Telaprevir**'le rastlanan en sık yan etkiler ise anemi, döküntü ve anorektal rahatsızlık
- Anemi Hb'de 10g/dL'nin altına düşme hastaların %36-50'sinde görülen ve en sıkıntılı yan etkidir.

HCV

- **Telaprevir ve Boceprevir kullanırken;**
- İlaç ilaç etkileşimi önemlidir
- Statinler, antidepresanlar, antikonvülzanlar, analjezikler ve sedatifler bu ajanlarla birlikte kontrendikedir.

HCV

