



HEPAToloji e BÜLTEN

TÜRK KARACİĞER ARAŞTıRMALARI DERNEĞİ

YIL 2013

SAYI: 3

HEPAToloji e BÜLTEN

TÜRKİYE'de ve Cerrahpaşa Hastanesi'nde Hepatoloji Biliminin Gelişmesi:

Prof. Dr. Muzaffer Gürakar

Cumhuriyetimizin kurucusu Büyük Atatürk 1936 yılında ilk kez hastalandığı zaman karaciğer üzerinde pek durulmadı. Ancak karın boşluğunda asit toplanmaya başladığında bunun bir karaciğer sirozu olabileceği düşünüldü. 1952-1955 yılları arasında İç Hastalıkları ihtisasımı Köln Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yaptım.

Direktörümüz Prof.Wilhelm Hugo Knippinger'in uğraşı alanı kardioloji ve akciğer solunum testleri idi. O zamanlar Kassel'deki Stad Krankenhouse'da Prof. Kalk ve muavin Doçent Dr.Wildhirt Genel Gastroenteroloji yanında özellikle karaciğer sirozu, hepatitler, karaciğer tümörleri konularında daha çok çalışiyorlardı.

1960 yılında doçentlik tezimin karaciğer ve dalak ile ilgili olması nedeniyle, 6 ay bu klinikte uzman asistan olarak çalıştım. Ülkemizde ilk Karaciğer Biopsisi 1939 yılında Ist.Univ.Tıp Fakültesi Yukarı

E D İ T Ö R D E N



Hepatoloji - E - Bülten Mayıs sayısında HCV ile ilgili her konuda büyük zaman ayıran ve bu kılavuzu hazırlayan TKAD'in Sayın Başkanı Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğluna emekleri ve kılavuzun Bütende yayınlanmasına katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Prof. Dr. Yüksel Gümürdülü

TÜRK KARACİĞER ARAŞTıRMALARI DERNEĞİ SOSYAL GÜVENLİK KURUMU ve TÜRKİYE İLAÇ KURUMU İÇİN KRÖNİK C HEPATİTİ TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

1) G1 kronik C hepatiti tedavisi

1.1) Naif, sirozlu olmayan G1 kronik C hepatiti:

1.1.1 Interlökin (IL) 28B genotipi C/C olan hastalarda Pegile Interferon alfa (pegIFN) ve Ribavirin (RBV) tedavisi yapılabilir.

Standart tedavi süresi 48 haftadır. İlaç dozları ve kullanım şekilleri

SEVGİLİ HEPATOLOJİ DOSTLARI



Prof. Dr. Osman Cavit Özdoğan

Bildiğiniz gibi 9.Uluslararası Hepatoloji Kongresi 29 Mayıs-1 Haziran 2013 tarihleri arasında İstanbul kongre Merkezinde

gerçekleştirilecektir ve geri sayıma başlamış bulunuyoruz. Kongremizle ilgili bazı önemli noktaları TKAD bülteninde dikkatinize sunmak istiyorum. Geçen sayımızda 29 Mayıs'ta gerçekleştirilecek olan "Sirozun Umuda Yolculuğu" başlıklı mezuniyet sonrası kursumuzla ilgili bilgiler verdik, bu sayımızda bazı paneller ile ilgili bilgilendirmelerde bulunarak şimdiden dikkatinizi çekmek istiyorum. Kongremizin açılışı 30 Mayıs Perşembe günü ana salonda açılış töreni ile yapılacaktır. Açılış konferansı İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik



Prof.Dr.Yılmaz Çakaloğlu

KRONİK C HEPATİTİ TEDAVİSİ HAKKINDA TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ (TKAD) GÖRÜŞLERİ

SOSYAL GÜVENLİK KURUMU (SGK)
BAŞKANLIĞINA,
ANKARA

İlgili: Kronik C hepatiti tedavisi hakkında Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) görüşleri

14 Mart 2013

Yaklaşık 600 üyesi olan TKAD, başta viral hepatitler olmak üzere bütün hepatobiliyer hastalıklarla ilgilenen hekimlerin bir araya gelerek 1992 yılında kurdukları ulusal nitelikte bir bilimsel dernektir.

TKAD yönetim kurulu üyeleri olarak proteaz inhibitörü (PI) telaprevir (TPV) ve boceprevir (BOC) isimli ilaçların kullanılmaya başlanması ile büyük gelişmeler sağlanan G1 hepatitis C tedavisi ve ülkemizdeki uygulamalar hakkında görüşlerimizi sunmak ve SGK ile sürekli işbirliği içinde olmak dileğimizi dile getirmek isteriz.

1) Hepatitis C tedavisi küratif bir tedavidir. Kalıcı viral cevap (KVC) sağlanan hastalarda

virus eredike olmaktadır. Bu durumda siroz ve/veya karaciğer kanseri gelişmesi ve karaciğer nakli gereği önlenebilmekte, hastaların büyük çoğunluğu normal yaşama kavuşmaktadır.

2) Son 10 yıldır uygulanan standart ikili PegIFN+RBV (Pegile Interferon alfa ve Ribavirin) tedavisi ile G1 hastalarda %40-50, G2/3 hastalarda ise %70-80 KVC elde edilmektedir.

3) Yeni PI ilaçlar olan TPV ve BOC ile üçlü tedavi (PegIFN+RBV ve TPV veya BOC) ile G1 hastalarda KVC oranları %25-35 oranında artmıştır ve %75'lere ulaşmıştır. Bu oran göre hafif hastalığı (Ishak'a göre F0-3 fibrozis) olanlarda %80-90'lara çıkarken ileri fibrozis ve özellikle sirozlarda %30-40 gibi düşük oranlarda kalmaktadır.

4) Dünyada hepatitis C'nin tedavi ile eredike edilecek bir hastalık olduğu düşüncesi hakimdir. Bugüne kadar aşağı geliştirilememiş ve yakın zamanda da ümit verecek bir bulgu söz konusu değildir.

5) Gelişmiş ülkelerde karaciğer sirozu, karaciğer kanseri ve karaciğer naklinin en sık (%50) sebebi hepatitis C dir. Ülkemizde bu oran %15-35 arasında değişmektedir. Hepatitis C üstelik karaciğer nakli sonrası mutlaka nüks etmeye ve tedavi gerektirmektedir.

6) Bulaş kaynağını ortadan kaldırıbmak ve çok yüksek maliyetli komplikasyonları önleyebilmek için kontrindikasyon olmayan bütün hepatitis C hastalarını tedavi edilmesi giderek artan bir kabul gören yaklaşımındır.

7) Bu amaçla ABD'de 1945-1965 yılları arasında doğanlara ("baby boomers") yönelik hepatitis C için test ol ve tedavi ol kampanyaları yapılarak

toplumdaki HCV infeksiyonunu azaltılmaya çalışılmaktadır.

8) Ülkemizdeki veriler cerrahi girişimlerin en sık hepatitis C bulaş sebebi olduğu şeklindedir. Bizde özellikle 1995 öncesi kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılanlar ile cerrahi girişim geçirmiş olanlarda hepatitis C için test ol, tedavi ol kampanyaları yapmalıyız.

9) PegIFN+RBV tedavisinde olduğu gibi yeni ilaçlarla üçlü kronik C hepatiti tedavisi; HCV RNA kantitatif yükü, HCV genotipi ve IL28B genotipi bakılmış hastalarda biyopsi gerekmeksiz ve ALT/AST değerlerinden bağımsız olarak yapılabilme ve ilaca ulaşım kolaylaştırılmalıdır.

Bu amaçla hazırladığımız "TKAD Hepatitis C Tedavisi Önerileri-Kılavuzu" ektedir ve görüşlerinize sunulmuştur.

Saygılarımla.

TKAD Yönetim Kurulu üyeleri

Prof.Dr.Sabahattin Kaymakoğlu,

Prof.Dr.Sadettin Hulagu,

Prof.Dr.Zeki Karasu,

Prof.Dr.Ramazan İdilman,

Prof.Dr.Osman Özdoğan ve

Prof.Dr.Yüksel Gümürdülü

adına başkan

Prof.Dr.Yılmaz Çakaloğlu
ycoglu@gmail.com,
tasl@tasl.org.tr
0542 891 01 51
0212 291 68 69

Memorial Hastanesi, İstanbul
Tel : 0212 314 66 66 (4007),
Fax: 0212 314 66 15
yilmaz.cakaloglu@
memorial.com.tr

SEVGİLİ HEPATOLOJİ DOSTLARI



Prof.Dr. Osman Cavit Özdoğan

Sevgili Hepatoloji Dostları,

Bildiğiniz gibi 9.Uluslararası Hepatoloji Kongresi 29 Mayıs-1 Haziran 2013 tarihleri arasında İstanbul kongre Merkezinde gerçekleştirilecektir ve geri sayıma başlamış bulunuyoruz. Kongremizle ilgili bazı önemli noktaları TKAD bülteninde dikkatinize sunmak istiyorum. Geçen sayımızda 29 Mayıs'ta gerçekleştirilecek olan "Sirozun Umuda Yolculuğu" başlıklı mezuniyet sonrası kursumuzla ilgili bilgiler verdik, bu sayımızda bazı paneller ile ilgili bilgilendirmelerde bulunarak şimdiden dikkatinizi çekmek istiyorum. Kongremizin açılışı 30 Mayıs Perşembe günü ana salonda açılış töreni ile yapılacaktır. Açılış konferansı İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı, Prof.Dr. Nuran Yıldırım tarafından verilecektir. Kendisinin Tıp

Tarihi ve Etik alanında çok sayıda kitap ve araştırması mevcuttur. 9.Uluslararası Hepatoloji Kongresi açılış konuşması Türk Tıp Tarihine ışık tutarak, Türkiye Cumhuriyetinin Kuruluşu sonrası verilmiş olan Sağlık mücadeleini saygınlığı delegelerinin dikkatine sunacaktır. Açılış konuşmasını izleyen "Başkanın Seçtiğim" sözlü bildirilerinin sunumun ardından ise yine çok önemli bir panel, "HCV 2013" paneli başlayacaktır. Bu panel, son birkaç yılda çok hızlı bir gelişim gösteren HCV tedavisindeki yeni ilaçların etkinliği, güvenilirliği, yan etki profilleri ve diğer ilaçlar ile etkileşimleri konularında son bilgileri ortaya koyacaktır. Bu panel sayesinde katılımcılar direkt etkili ilaçların Dünya ve Türkiye tecrübesini gerçek hayatta polikliniklerde olan sonuçlarını öğrenme fırsatı bulacaklardır. Ayrıca, etkinliğin artması ile beraber yan etkilerin de arttığı bu ilaçlarda yan etkilerin nasıl yönetildiği konusuda mercek altına alınacaktır. Diğer önemli bir soruda bu kadar hızlı gelişmenin yaşandığı HCV tedavinde sona gelindi mi? Hepatit C yıllar sonra hala bir sağlık sorunu olmaya devam edecek mi yada tek bir ilaç ile kolayca tedavi mümkün olacak mı? Bu sorulara yanıt aranacaktır. Birinci gün öğleden sonraki oturumlardan biri de yine ana salonda gerçekleştirilecek olan

"Alkolik ve Non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları: 2013 yılının getirdikleri" paneli olacaktır. Bilindiği gibi AKH ve NAYKH ülkemizde ve dünyada giderek önemli bir kronik karaciğer hastalığı nedeni olmaktadır. Bu panelin amacı yağlı karaciğer hastalıklarının ülkemizde sıklığı, ve tanı yöntemlerinin tartışılmaması yanında son 2 yılda Amerika ve Avrupa'da yayınlanan rehberler eşliğinde tedavide yenilikleri tartışmaktadır. Prof.Dr. Zobair M. Younossi Virginia Commonwealth Üniversitesi'nde İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi olup aynı zamanda Inova Fairfax Hastanesi Karaciğer Hastalıkları merkezinin direktörüdür. Kendisi 2012 yılında yayınlanan Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması rehberi'nin baş yazarıdır. Prof.Dr. Philippe Maturin ise Lille Üniversitesi Hepatoloji Bilim Dalının öğretim üyesidir, kendisinin 2011 yılında NEJM'da çıkan yazısı ile Alkolik Hepatit'de transplantasyon yaklaşımı tamamıyla değişmiştir. Aynı zamanda kendisi EASL rehberlerinin baş yazarıdır. Yine birinci gün öğleden sonraki oturumda yurtdışından gelen yabancı misafirimiz Prof.Dr. Frank Lammert tarafından "Genetics in Liver Disease: New

“Concepts from Bench to Bedside” isimli konferans verilecektir. Prof.Dr. Frank Lammert Almanya'da Saarland Üniversitesi'nda İç Hastalıkları AnaBilim Dalı başkanı olup, aynı zamanda EASL Yönetim Kurulunda görevlidir. Kendisinin başlıca araştırma alanı özellikle karaciğer hastalıklarında ve fibrozisde genetik faktörler üzerinedir. Kongremizde yer alarak ses getirecek diğer bir panel de “2013 Yılında Karaciğer Transplantasyonu: Sorular, Sorunlar ve Umutlar” panelidir. Karaciğer transplantasyonu yurdumuzda giderek hızlanan bir ivme kazanmaktadır. Bu panelin amacı öncelikle karaciğer transplantasyonunu ülkemizde aldığı yol ile beraber ortaya çıkan sorunları ve çözüm yollarını tartışmaktadır. Prof.Dr. İlgin Özden İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D'da öğretim üyesi olup özellikle Türkiye'de 2013 yılında karaciğer transplantasyonun'daki gelişmelere genel bir yaklaşım getirecek ve sorunların çözümü konusuna değinecektir. Karaciğer Transplantasyonu konusunda çok önemli olmasına rağmen az tartışılan bir konu olan Etik konusu, ilk defa bu kez kongremizde bu panelde tartışılacaktır. Prof.Dr. Arın Namal İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Deantoloji ve Tıp Tarihi A.B.D öğretim üyesi olup bu panelde karaciğer transplantasyonunda

etik yaklaşım, etik sorunlar ve uygulamalar üzerinde yoğunlaşacaktır. Karaciğer transplantasyonu gereken hasta sayısı hızla artarken donor havuzunda aynı artış olmamaktadır. Prof.Dr.Ahmet Gürakar John Hopkins Üniversitesi Karaciğer Transplantasyonu bölümünün direktörü olup bu konudaki deneyimleri ve son gelişmeleri anlatacaktır. Prof.Dr.Galip Ersöz ve Prof.Dr. Zeki Karasu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümündeki deneyimleri ile karaciğer transplantasyonu komplikasyonlarının erken ve geç dönem sonuçlarını anlatacaklardır.

Kongremizde gerçekleştirilecek önemli toplantılarından biri de “Karaciğer hastaları insiyatifi: Hasta doktor ortak toplantısı” Bu toplantı İstanbul'da çeşitli hastanelerde karaciğer polikliniklerinde değişik tanılar ile izlenen kronik karaciğer hastalarının biraraya geldiği bir toplantıdır. Bu toplantıların amacı “kronik karaciğer hastalarını” birbirleri ile ve doktorları ile biraraya getirmek, ekonomik, sosyal, etik ve daha birçok konuda fikir alış verişinde bulunmaktır. Bu ortamda hastalar sorunları ve çözümleri konusunda fikirlerini paylaşabilecek, bu toplantıdan sonra da tekrar toplantılar yapma konusunda karara ulaşabilecek ve belki de “karaciğer hastaları” derneğine giden bir süreç başlatılabilir.

Kongremizin ikinci ve üçüncü günü gerçekleştirilecek olan “SABAH TOPLANTILARI” aman kaçırmanızı öneririm. Sabah toplantıları 5 salonda saat 07.30'da sabah başlayacaktır. Bu toplantıarda ilgilendiğiniz konu başlığında o konunun uzmanları ile biraraya gelme olanağı bulacaksınız Sabah toplantılarının amacı belirtilen konunun uzmanları ile ilgili konuları daha derinlemesine tartışma olanağı bulabilmektir. Sevgili Hepatoloji Dostları, unutmayınız ki kongremizin panelleri ve toplantıları sizlerin katılımı ile hayat bulacaktır. Bir ülkenin bilimsel düzeyi ürettikleri ile ortaya çıkar, ürettiklerimizi sunacağımız ortamlar ise kongrelerimizdir, hepimizin kongresi olan 9.Uluslararası Hepatoloji Kongresine katılımınız, çalışmalarınızı göndermeniz ve bu çalışmaların kongre ortamında tartışılması hepimiz için çok önemli ve gereklidir.

9. Ulusal Hepatoloji Kongresinde görüşme dileğiyle saygılarımla ile.

Prof.Dr. Osman Cavit Özdoğan
9.Uluslararası Hepatoloji Kongresi Başkanı

TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ
SOSYAL GÜVENLİK KURUMU ve TÜRKİYE İLAÇ KURUMU İÇİN
KRONİK C HEPATİTİ TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

1) G1 kronik C hepatiti tedavisi

1.1) Naif, sirozlu olmayan G1 kronik C hepatiti:

1.1.1 Interlökin (IL) 28B genotipi C/C olan hastalarda Pegile Interferon alfa (pegIFN) ve Ribavirin (RBV) tedavisi yapılır.

Standart tedavi süresi 48 haftadır. İlaç dozları ve kullanım şekilleri tablo-1'dedir.

Hızlı viral cevap (HVC), yani 4. hafta sonunda HCV RNA negatifliği sağlananlarda, başlangıç viral yükü <600.000 IU/ml ise 24 hafta tedavi yeterli olabilir. Geç viral cevaplarda (12. haftada HCV RNA'da $>2\log_{10}$ azalma ve 24. haftada HCV RNA negatif) tedavi süresi 72 haftaya uzatılabilir. 12. haftada HCV RNA'da $<2\log_{10}$ azalma veya 24. haftada HCV RNA pozitifliği tedavinin kesilmesini gerektirir.

PegIFN+RBV ikili tedavisine tam cevapsızlar (12. haftada HCV RNA'da $<2\log_{10}$ azalma), kısmi cevaplılar (12. haftada HCV RNA'da $>2\log_{10}$ azalma, 24. haftada HCV RNA pozitif olanlar) ve nüksedenler (tedavi sonunda HCV RNA negatif iken, tedavi kesildikten sonra tekrar pozitif olanlar); proteaz inhibitörleri Boceprevir (BOC) veya Telaprevir (TPV) ile üçlü tedavi adayıdır.

1.1.2 IL28 B genotipi C/T veya T/T olan hastalarda yanıt dayalı tedavi şemasına göre “pegIFN+RBV ve TPV” veya “pegIFN+RBV ve BOC” ile üçlü tedavi yapılır.

1.2 Naif sirozlu G1 kronik C hepatitli ve önceki tedaviye cevapsız hastalar:

“PegIFN+RBV ve TPV” veya “PegIFN+RBV ve BOC” ile üçlü tedavi yapılır (IL28B genotipinden bağımsız olarak). Nükseden (“relapser”) ve sirozu olmayanlarda yanıt dayalı tedavi şeması (aşağıya bakınız madde A1) uygulanırken, kısmi cevaplılar, tam cevapsızlar ve sirozlu bütün hastalarda 48 hafta tedavi uygulanır (aşağıya bakınız madde A2). Siroz tanısı için biyopside Metavir F3/4, Ishak F5/6 veya fibroscan ve/veya fibrotest ile sirotik evrede olmak veya klinik değerlendirmede portal hipertansiyon bulguları olan trombositopeni ($<150.000/mm^3$), splenomegalii ve/veya özofagus varislerinin olması gereklidir.

• Telaprevir (TPV) ile kronik C hepatiti tedavisi:

• Yanıt dayalı tedavi şeması

• PegIFN+RBV ve TPV üçlü tedavisinin 4. ve 12. haftalarında HCV RNA negatif (“undetectable”) yani uzamış hızlı viral cevap (uHVC) pozitif ise 12 hafta uygulanan üçlü tedaviyi takiben pegIFN+RBV ikili tedavisi ile süre 24 haftaya tamamlanır.

• PegIFN+RBV ve TPV üçlü tedavisinin 4. haftasında HCV RNA pozitif ancak <1000 IU/ml ve 12. haftada HCV RNA <1000 IU/ml ve 24. haftada HCV RNA negatif (“undetectable”) olan hastalarda 12 hafta pegIFN+RBV ve TPV üçlü tedavisi takiben PegIFN+RBV ikili tedavisi ile toplam süre 48 haftaya tamamlanır.

• Önceki tedaviye kısmi cevaplı ve tam cevapsızlarda ve sirozlu bütün hastalarda PegIFN+RBV ve TPV ile ilk 12 haftalık tedaviyi takiben 36 haftalık PegIFN+RBV ikili tedavisi ile 48 hafta tedavi yapılır.

TPV ile üçlü tedavide ilaçların kesilmesi kuralları;

-Tedavinin 4. veya 12. haftasında HCV RNA >1000 IU/ml ise

-Tedavinin 24. haftasında HCV RNA pozitif (“detectable”) ise

-Tedavi sırasında negatifleşen HCV RNA'nın tekrar pozitif (“detectable”) olması

veya HCV RNA üzeyinde $>1 \log_{10}$ artış saptaması (**virolojik kırılma**) halinde bütün ilaçlar kesilmelidir.

B) BOCEPREVIR (BOC) ile yanıt dayalı tedavi kuralları;

Genel kural olarak; “pegIFN+RBV ve BOC” ile üçlü tedavi yapılacak hastalarda ilk 4 hafta pegIFN+RBV ile öncü tedavi yapılması şarttır.

1) Öncü tedaviyi takiben PegIFN+RBV ve BOC üçlü tedavisinin 4. haftasında (toplam 8. haftada) HCV RNA negatif (“undetectable”) yani uHVC pozitif ise üçlü tedavi 24 hafta uygulanır ve toplam tedavi süresi 28 haftaya tamamlanır.

2) Öncü tedaviyi takiben PegIFN+RBV ve BOC tedavisinin 4. haftasında (toplam 8. haftada) HCV RNA pozitif, 12. haftada <100 IU/ml ve 24. haftada negatif (“undetectable”) ise üçlü tedavi 32 hafta uygulanır ve 12 haftalık pegIFN/RBV ikili tedavisi ile 48 haftaya tamamlanır.

3) Kısımlı cevaplılar, tam cevapsızlar (“null responder”) ve naif veya önceden tedavi almış bütün sirozlu hastalarda 4 hafta pegIFN+RBV öncü tedaviyi takiben 44 hafta pegIFN+RBV ve BOC üçlü tedavisi ile süreç 48 haftaya tamamlanır. HCV RNA 12. haftada <100 IU/ml ve 24. haftada negatif (“undetectable”) olmalıdır.

BOC ile üçlü tedavide ilaçların kesilmesi kuralları;

- 12. haftasında HCV RNA >100 IU/ml ise bütün ilaçlar kesilir.
- 24. haftasında HCV RNA pozitif (“detectable”) ise bütün ilaçlar kesilir
- Tedavi sırasında negatifleşen HCV RNA’nın tekrar pozitif (“detectable”) olması veya HCV RNA düzeyinde $>1 \log_{10}$ artış saptaması (**virolojik kırılma**) halinde bütün ilaçlar kesilmelidir.

2) Genotip 2 ve 3 hastalarda kronik C hepatiti tedavisi

PegIFN ve RBV ikili tedavisi 24 hafta uygulanır. PegIFN dozları G1 hastalardaki gibidir. RBV dozu 800mg/gündür. Tedaviye yanıt açısından olumsuz özelliklere (vücut kitle indeksi >30 olan fazla kilolu veya obes kişiler, insülin direnci, metabolik sendrom, belirgin hepatosteatoz ve ileri evre fibrozis ve/veya sirozu olanlar) sahip hastalarda RBV dozunun kiloya göre ayarlanması (15mg/kg olması) önerilir.

Yanıt dayalı tedavi şemasına göre; G2 ve G3 hastalarda başlangıç HCV RNA düzeyi <400.000 IU/ml ve tedavinin 4. haftasında HCV RNA negatif (“undetectable”), yani hızlı viral cevap (HVC) sağlanmış ise 12-16 hafta süreli tedavi yeterli olabilir. Ancak RBV dozu için belirtilen olumsuz etmenlere sahip hastalarda, özellikle HCV RNA’nın 12. haftada $>2 \log_{10}$ azalma olmakla beraber pozitif kalması ve 24. haftada negatif bulunması durumunda tedavinin 48 haftaya uzatılması önerilir.

3) Genotip 4,5,6 hastalarda kronik C hepatiti tedavisi

Genotip 4,5,6 hastalarda G1 hastalarda olduğu gibi PegIFN+RBV ikili tedavisi uygulanır. İlaçların dozu ve kullanım süreleri G1 hastalarda olduğu gibidir.

4) Özel durumlarda kronik C hepatiti tedavisi:

- Karaciğer transplantasyonu öncesi ve sonrası C hepatiti tedavisi
- Renal yetersizlik/diyaliz hastaları
- Hemofili ve diğer hematolojik hastalıklar
- Çocuklarda C hepatiti tedavisi
- Konfeksiyonlarda (HCV+HIV, HCV+HBV ve diğer) C hepatiti tedavisi

Tablo-1 PegIFN, RBV, Telaprevir veya Boceprevir doz ve kullanım süreleri

İlaç	Doz	Kullanım süresi
Pegile Interferonlar (PegIFN)*		
-Pegile IFN alfa-2a (<i>PEGASYS</i>)	180ug/hafta	24-72 hafta arası
-Pegile IFN alfa-2b (<i>PEGINTRON</i>)	1.5ug/kg/hafta	24-72 hafta arası
Ribavirin (RBV)**		
-PegIFN alfa-2a ile birlikte	1000mg/gün (<75kg) 1200mg/gün (\geq 75kg)	24-72 hafta arası
-PegIFN alfa-2b ile birlikte	800-1400mg/gün	24-72 hafta arası
Direkt Antiviral Etkili İlaçlar***		
-Telaprevir (TPV)	3x750mg/gün	12 hafta
-Boceprevir (BOC)	3x800mg/gün	24-44 hafta arası

*Her iki pegIFN subkütan (derialtı) injeksiyon şeklinde haftalık dozda/haftada bir uygulanır. Renal yetersizlikte doz ayarlaması gereklidir. Pegasys için GFR <30ml/dk veya diyaliz hastalarında 135ug/hafta, Pegintron için GFR 30-50ml/dk - %25, GFR 10-29ml/dk - %50 doz azaltımı gereklidir. **Ribavirin 200mg tablet veya kapsül formunda bulunur. Günlük doz iki kerede (sabah ve akşam) oral yolla alınır. Kiloya göre doz şeması: <65kg: 800mg/gün, 65-85kg: 1000mg/gün, 85-105kg: 1200mg /gün ve >105kg: 1400mg/gün şeklidir. Diğer uygulama >75kg için 1200mg, \leq 75kg için 1000mg/gün. Telaprevir veya boceprevirin sabah ve akşam dozları ile birlikte ve yemekten hemen önce veya sonra alınabilir. Renal yetersizlikte doz ayarlaması gereklidir; GFR 30-50ml/dk için 200-400mg/gün, GFR <30ml/dk için 200mg/gün.

***Telaprevir (Incivo tb 375mg); 7-9 saat ara ile günde 3 kez 750 mg (2 tablet) olarak (toplam günlük doz 2250mg) ve en az 20 gr yağ içeren bir yemek veya ara öğünün ardından alınmalıdır. Renal ve hepatik yetersizlikte (Child-Pugh <7) doz ayarlaması gerekmeyez.

***Boceprevir (Victrelis kapsül 200mg); 7-9 saat ara ile günde 3 kez 800mg (4 tablet) olarak (toplam günlük doz 2400 mg) tok karına alınmalıdır. Renal ve hepatik yetersizlikte (Child-Pugh <7) doz ayarlaması gerekmeyez.

Tablo-2 Kronik C hepatiti hastasında tedavi öncesi değerlendirme

Anamnez

Olası veya kesin bulaş şekli ve zamanının belirlenmesi*

- Transfüzyon gerektiren/gerektirmeyen tıbbi/cerrahi girişimler
- Tek kullanımlık tıbbi malzeme yokluğu veya mükerrer kullanım durumu
- Riskli yaşam tarzı/alışkanlıklar
- Uyuşturucu madde veya ilaç kullanımı, alkolizm, tütün bağımlılığı
- Riskli cinsel yaşam (çok eşlilik, homoseksüellik, diğer)
- Dövme, "piercing", değişik ritüeller (vücutu delme, kesme vb)
- Diğer risk gruplarında olmak
- Diyaliz hastaları ve hematolojik hastalıkları olanlar
- Sağlık personeli, -seks işçileri, -toplu kurumlarda çalışanlar
- Hepatit C'li hastanın eşleri, çocukları veya yakın ilişkide olan kişiler

Klinik

Ayrıntılı klinik değerlendirme ve fizik muayene

- Eşlik eden diğer hastalıkların saptanması ve değerlendirilmesi

- Psikolojik sorunları olanlarda ayrıntılı psikiyatrik inceleme
- Hastanın kullandığı bütün ilaçlarının ayrıntılı olarak not edilmesi
- Özellikle CYP3A4 (Sitokrom P450 3A4) enzimi substrati olan ilaçlar
- Daha önce PegIFN/RBV alanlarda yan etkiler ve uyumun sorgulanması

Kronik karaciğer hastalığı ile ilgili belirti ve bulguların tesbiti

Laboratuvar

Hepatit C ve diğer viruslar için istenecek seroloji testleri

anti-HCV, HCV RNA PCR kantitatif, HCV genotipi, IL28B genotipi*

HBsAg, anti-HBcIgG, anti-HBs, anti-HAV IgG, anti-HIV ve diğerleri

Genel laboratuvar değerlendirme

-Hemogram, Protrombin zamanı, tam idrar tahlili, CRP, sedimentasyon, glikoz, BUN, kreatinin, ürik asid, total kolesterol (HDL ve LDL kolesterol), trigliserid, serbest T4, TSH

Karaciğer hastalığı ile ilgili testler

-ALT, AST, ALP, GGT, bilirubinler (total ve direk), AFP, CA 19-9, total protein, albümín

Gerektiği zaman istenecek testler

Protein elektroforezi, IgG (alt gruplar) , IgM, IgA, HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR, PSA, AFP, CA 19-9, CEA, Otoantikorlar (ANA, ASMA, LKM1 ve diğerleri)

Fibrozisin değerlendirilmesi

-Karaciğer biyopsisi (altın standart)

-Noninvazif yöntemler ("transient elastography" ve/veya biyokimyasal testler)

Gerekli konsültasyonlar

-Psikiyatri, kardiyoloji, diğerleri

*Mutlaka yapılması gereklili olan serolojik-virolojik testler. HCV RNA PCR katitatif tayini için saptama ("detection") sınırı 10-15 IU/ml ve sayma ("quantification") alt sınırı 15-25 IU/ml olan ve uluslararası kabul gören (FDA onaylı gibi) yöntemler kullanılmalıdır.

Tablo- 3 Kronik C hepatiti tedavisi için kontrindikasyonlar

- Ciddi nöropsikiyatrik hastalık (kontrol edilemeyen epilepsi, depresyon, psikoz vb)
- Karaciğer dışı solid organ (böbrek, kalb, akciğer) transplant alıcıları
- İnterferon ve ribavirin ile alevlenen hastalıklar (otoimmun hastalıklar)
- Gebeliği önleyici yeterli tedbir alınamayanlar veya halen gebe olanlar
- Ciddi hipertansiyon ve/veya iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kontrol edilemeyen diabetes mellitus
- Tedavi edilmemiş tiroid hastalıkları (hipertiroidi, hipotiroidi)
- Dekompanse karaciğer sirozu (transplantasyon öncesi tedavi gibi özel durumlar dışında)
- Tedavide kullanılan ilaçlara karşı aşırı duyarlılık hali
- Telaprevir veya boceprevir ile etkileşen ilaç tedavilerinin olması

Tablo-4 TPV ve pegIFN/RBV üçlü tedavisinde raş derecesi ve tedavisi*

Raş derecesi/şiddeti

Tedavisi

1 . derece raş:

Hafif, lokalize ekzamatöz dermatit

Topikal kortikosteroidler, antihistaminikler

2 . derece raş:

Vücut alanının <%50'sini kaplayan diffüz deri belirtileri

Topikal kortikosteroidler, antihistaminikler
Oral antihistaminikler

3. derece rash:

Vücut alanının >%50'sini kaplayan şiddetli, yaygın deri döküntüleri ve sistemik belirti ve bulgular

Topikal kortikosteroidler, antihistaminikler ve oral antihistaminiklere ek olarak; **TPV kesilir**, 7 günde düzelmeye olmaz veya daha da kötüleşirse RBV ve pegIFN tedavisi de kesilir. TPV kesilince düzelmeye olursa pegIFN/RBV ile tedaviye devam edilir. TPV tekrar başlanmaz.

*DRESS sendromu, eritema multiforme veya akut yaygın ekzantematöz püstülozis veya SJS gelişmesi durumunda bütün ilaçlar derhal kesilmeli ve hasta acilen hastaneye yatırılmalıdır.

Tablo 5 Hematolojik değişikliklerde pegIFN ve RBV doz ayarlamaları

PegIFN ve RBV doz ayarlamaları*

Lökosit sayısı değişiklikleri

<1500/mm³

PegIFN alfa-2b dozunu 1.0 ug/kg/hafta, düzelmeye olmazsa 0.5ug/kg/hafta yap...

<1000 / mm³

PegIFN alfa-2b'yi kes-düzelince başla...

Mutlak nötrofil sayısı

<750 / mm³

PegIFN alfa-2a dozunu 135 ug/hafta, Düzelmezse 90 ug/hafta
PegIFN alfa-2b dozunu 1.0 ug/kg/hafta, düzelmezse 0.5ug/kg/hafta yap...

<500 / mm³

PegIFN alfa tedavisini kes-düzelince başla...

Trombosit sayısı

<50.000/ mm³

PegIFN alfa-2a dozunu 90ug/hafta yap...
PegIFN alfa-2b dozunu 1.0 ug/kg/hafta, düzelmezse 0.5ug/kg/hafta yap...

<25.000/ mm³

Peg IFN alfa tedavisini kes-düzelince başla...

Hemoglobin düzeyi (Anemi)

<11.0 - >10.0 gr/dl

Hasta asemptomatik- RBV dozu aynı kalsın
Semptomatik hastada RBV dozunu tedrici azalt*

<10.0 - >8.5gr/dl

RBV dozunu tedrici olarak azalt, eritropoietin tedavisi veya transfüzyon düşün... Kardiak sorunlu hastada pegIFN alfa dozunu da azalt...

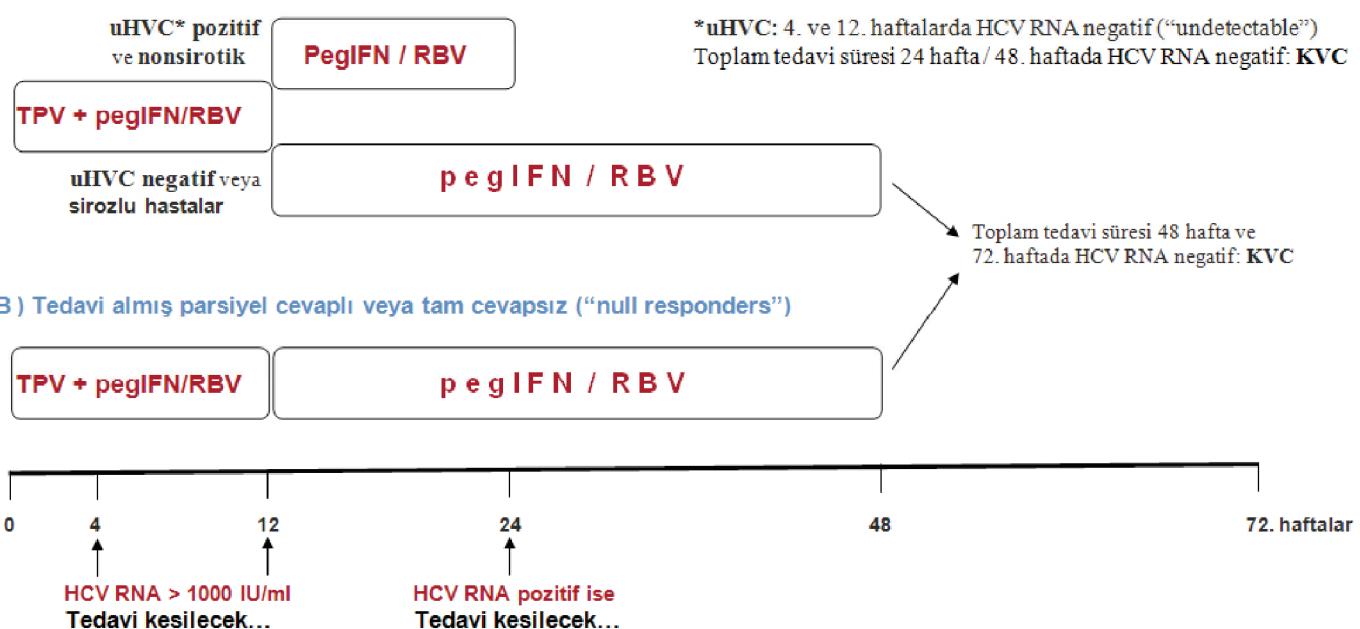
<8.5gr/dl

Düzelme olana kadar RBV kesilecek... RBV Kesilmesi >7 gün sürerse BOC veya TPV kalıcı olarak kesilecek.

*nötropeni ve/veya anemi için büyümeye faktörleri (GCSF, eritropoietin vb), trombositopeni için trombopoietin agonisti kullanılabilir. Bunlar bu amaçla ruhsatlandırılmış ilaçlar değildir. Bazı özel durumlarda hastalar daha yakından izlenerek (haftada bir kan sayımı gibi) bu sınırların dışına da çıkılabilir.

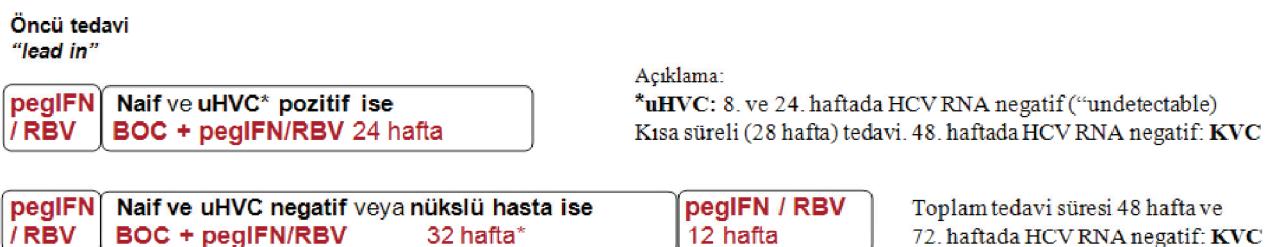
Şekil 1
Kronik C hepatiti genotip 1 hasta gruplarında Telaprevir, PegIFN ve RBV tedavisi uygulama şemaları

A) Tedavi almamış (naif) ve nükslü ("relapser") hastalarda:

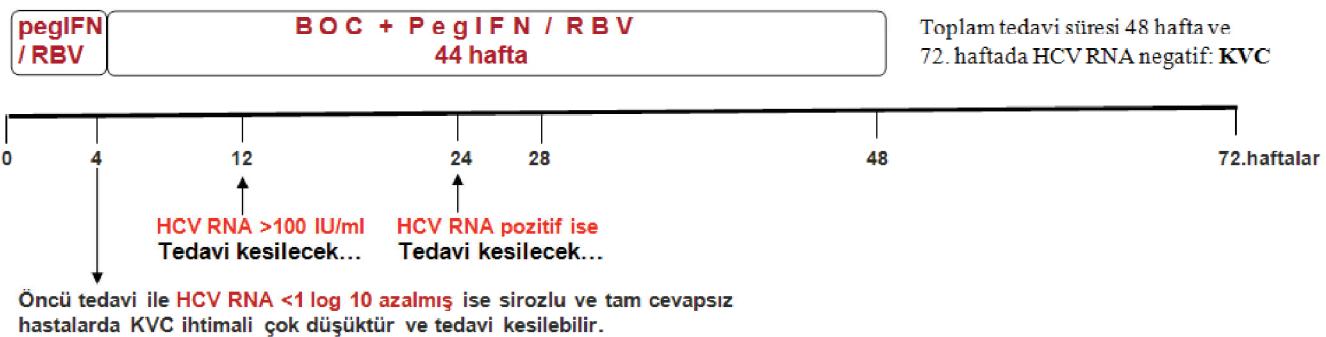


Şekil 2
Kronik C hepatiti genotip 1 hasta gruplarında Boceprevir, PegIFN ve RBV tedavisi uygulama şemaları

A) Tedavi almamış (naif) ve nükslü ("relapser") hastalarda:



B) Naif veya tedavi almış sirozlu hastalar ve parsiyel cevaplı veya tam cevapsız hastalar



TÜRKİYE'de ve Cerrahpaşa Hastanesi'nde Hepatoloji Biliminin Gelişmesi:



Cumhuriyetimizin kurucusu Büyük Atatürk 1936 yılında ilk kez hastalandığı zaman karaciğer üzerinde pek durulmadı. Ancak karın boşluğunda asit toplanmaya başladığında bunun bir karaciğer sirozu olabileceği düşünüldü. 1952-1955 yılları arasında İç Hastalıkları ihtisasımı Köln Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yaptım.

Direktörümüz Prof.Wilhelm Hugo Knippinger'in uğraşı alanı kardiyoloji ve akciğer solunum testleri idi. O zamanlar Kassel'deki Stad Krankenhause'da Prof. Kalk ve muavin Doçent Dr.Wildhirt Genel Gastroenteroloji yanında özellikle karaciğer sirozu, hepatitler, karaciğer tümörleri konularında daha çok çalışıiyorlardı.

1960 yılında doçentlik tezimin karaciğer ve dalak ile ilgili olması nedeniyle, 6 ay bu klinikte uzman asistan olarak çalıştım. Ülkemizde ilk Karaciğer Biopsisi 1939 yılında İst.Üniv.Tıp Fakültesi Yukarı Guraba (Çapa) Hastanesinde

Prof.Ekrem Şerif Hoca'mız tarafından yapılmıştır. 1957 yılında İstanbul'da portal hipertansiyon sempozyumu düzenlendi. 1956-1957 yıllarında Ankara Tıp Fakültesi'nde Prof. Zafer Paykoç ilk Gastroenteroloji Kliniğini kurmuş ve direktörü olmuştur. İzmir'de de aynı yıllarda Ege Tıp Fakültesi'nde Prof.Vehbi Göksel karaciğere ağırlık veren hocalarımızdan biridir.

1965 yılında Marburg Tıp Fakültesi'nde doçent olarak yalnız karaciğer koması ve amonyak metabolizması, karaciğer koma tedavisi konularında klinik çalışmalar yanında, Amonyak Laboratuvarı'nda bizzat çalıştım.

22-23 Nisan 1966'da Marburg'da EASL (Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği) kuruldu. Ve aynı tarihte orada bulunan 70 kadar üye ile EASL'ın 1.Kongresi yapıldı. Burada hem kurucu üye oldum hem de Cerrahpaşa'da çalıştığımız karaciğer koması ve amonyakla ilgili çalışmamızı sundum. (Bakınız:ACTA-HEPATO-SPLINICA Sayı 6 November-December 1966) yayınlandı.

Rahmetli klinik direktörümüz Prof.Osman Barlas bu faaliyetlerimi gözönünde bulundurarak Cerrahpaşa İç Hastalıkları Kürsüsü'nde, Dekanlık ve Rektörlük'çe de onaylanan bir kararla (31.12.1969) İç Hastalıkları Kliniği'nde Hepatoloji Seksyonu ve Laboratuvarı kuruldu. Hepatoloji Seksyonu

olarak 1974-1992 yılları arasında, her 2 yılda bir Cerrahpaşa'da Uluslararası Aktüel Hepatoloji Toplantıları gerçekleşti.

Viyana Üniversitesi'nden Prof.Heribert Marburg'dan hocam Prof. G.Adolf Martini, Münih'ten yakın arkadaşım Prof. Meinhart Classen, Londra'dan (Charing Cross) Tıp Fakülteleri'nden başta halen irtibatlarımızın devam ettiği katılımcı olmak üzere Dr.Iain Murray Lion'dan başka İtalya Peruca'dan Prof.Menghini (Biopsi iğneleri arasında o zaman Menghini'nin kendi tasarladığı K.C.Biopsi iğnesi çok kullanılıyordu). Pek çok katılımcı sık sık İstanbul'a geldiler ve bildirilerini sundular. İstanbul Çapa dışında, Ankara, İzmir, Adana, Bursa Tıp Fakülteleri ve pek çok devlet hastanesinde meslektaşlarımız zamanın en aktüel çalışmalarını tebliğ ettiler. Her toplantı esnasında bir özet kitabı dağıtıldı. 1970 yılında ilk baskısı yayınlanan doğrusu tahminim dışında ileri derecede ilgi gören Karaciğer Hastalıkları Kitabı'm 7 defa yayınlandı. 2012 Aralık baskısında son defa Ankara, İzmir, Adana, Gaziantep Üniversiteleri'nden Değerli Arkadaşlarım ile John Hopkins'ten Ahmet Gürakar Washington Franklin Hastanesi'nden sevgili torunum Dr.Eren Taydaş'ın yazıları da yayımlandı. Hepsine buradan teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Muzaffer Gürakar



TÜRK KARACİĞER
ARAŞTIRMALARI
DERNEĞİ

KEMİK İLİĞİNDE HABERLER

Kemik iliğinde gerginlik devam ediyor. Kemik iliği sendikası grev yapmadıklarını ve işi yavaşlatmadıkların açıklarken kansızlığın nedeninin kendilerinin suçu olmadığını ve grev yaptıklarında sadece hemotokritin değil Lökosit ve Trombositlerinde azalması gerektiğini dikkat çekmektedirler. Bilhassa tromosit sayısının yükseliğine dikkat çekerken esas olayın aylarca süren demir

eksikliğinden kaynaklandığını, bu durumun stem cell'leri olumsuz etkilediği ve gastrointestinal yetkililerinin olaya duyarsız kaldıkları bildirildi. Sonuç olarak demirin gelmemesi durumunda hemoglobinin daha fazla düşmesinin kaçınılmaz olduğunu ve sonuçtan kimsenin kendilerini sorumlu tutamayacağını açıkladılar.

Yüksel Gümürdülü



“Cam kıırıları gibidir bazen kelimeler,
Ağzına dolar insanın...
Sussan; acıtır...
Konuşsan; kanatır.”

”

Oğuz Atay

HEPATOLOJİ eBÜLTEN