

Kronik Hepatit C: Hangi Hastalar, Nasıl İzlenmeli?

İLHAMİ ÇELİK

Kronik hepatit C'li hastanın başlangıç değerlendirmesi

- ▶ İlk olarak hastanın kronik hepatit C tanısının doğru olup olmadığı veya tedavi almışsa yanıt verip vermediğinin değerlendirilir
- ▶ Hastadan ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır.
- ▶ Özellikle HCV edinmedeki risk faktörleri (damar içi uyuşturucu kullanımı, ameliyat dış çekimi sorgulanmalı
- ▶ Kayda değer tıbbi komorbiditeler
- ▶ Psikiyatrik durum
- ▶ Alkol kullanımı
- ▶ Birlikte olabilecek diğer hepatotrop virusların varlığı
- ▶ Kronik HCV'ye atfedilebilecek klinik bulgular
- ▶ Karaciğer fibrozisinin derecesi
- ▶ Varsa önceki tedavi durumu değerlendirilmelidir.

Kronik hepatit C'li hastanın başlangıç değerlendirmesi

- ▶ Hastanın bulaştırıcılığının önlenmesi
- ▶ Karaciğer toksisitesini arttıracak (alkol ve diğer maddeler gibi) durumlardan kaçınılması için önerilerde bulunulması önemli yer tutmakta
- ▶ Her yeni tanı konan hastada hepatit A, B ve HIV varlığı araştırılmalıdır.
- ▶ HBV ve HIV varlığı hepatik fibrozisi hızlandırır.
- ▶ Akut HAV, HCV'li hastada fulminan yetmezliğe daha çok yol açar.
- ▶ Eğer HAV ve HBV'ye karşı antikor yoksa bu hastalar aşılanmalıdır

HCV Testlerinin Yorumu

Anti-HCV	HCV RNA	Yorum
Pozitif	Pozitif	Klinik duruma bağlı olarak akut ya da kronik HCV
Pozitif	Negatif	İyileşmiş HCV; Düşük viremik dönemde Akut HCV
Negatif	Pozitif	Erken akut HCV; immünsüpresif durumda kronik HCV; yanlış pozitif HCV RNA testi
Negatif	Negatif	HCV enfeksiyonu yok

Karaciğer fibrozisi ve Karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonlar

- ▶ Daha önceden tanı almış hastalarda
- ▶ Karaciğer biyopsisi varlığı sorgulanmalı
- ▶ Eğer biyopsi yapılmışsa tarihi, örnek büyüklüğü, fibrozis skorlama sisteminin ne olduğu kaydedilmelidir.
- ▶ Non-invazif yöntemlerle karaciğer değerlendirmesi yapılmışsa (ultrasonografi, transiyent elastografi, serum aspartat aminotransferaz/platelet oranı (APRI) indeksi ve FibroTest gibi) kaydedilmelidir
- ▶ Hastalığın ilerlemiş olması son derece önem arz ettiğinden hastanın ileri derecede karaciğer hastalığı komplikasyonlarına maruz kalıp kalmadığı belirlenmelidir.

Karaciğer fibrozisi ve Karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonlar

- ▶ Teadvisi daha güç olan sirotik hastalarda;
 - ▶ Asit
 - ▶ Hepatik ansefalopati
 - ▶ Sarılık
 - ▶ Gastrointestinal kanama öyküleri

çok dikkatlice sorgulanmalı ve araştırılmalıdır.

- ▶ Tedavi edilmemiş hepatosellüler karsinoma veya dekompanse siroz varlığı (Child-Turcotte-Pugh sınıf C; asit, ansefalopati, koagülopati veya hiperbilurinemi) tedavinin çok daha zor olacağı anlamını taşır.

Hepatit C İnfeksiyonuna Bağlı Ekstrahepatik Manifestasyonlar

► Hepatit C infeksiyonu;

- Altrajji
- Nöropati
- Nefropati
- Glomerülonefrit
- Livedo retikülaris
- Liken planus
- Soğuk agglütinin gibi karaciğer dışı bulgularla kendini gösterebilir.

Hepatit C İnfeksiyonuna Bağlı Ekstrahepatik Manifestasyonlar

- ▶ Geniş bir çalışmada hastalarda saptanan ekstrahepatik bulgular içerisinde sıklık sırasına göre en çok rastlananlar;
 - Artralji (%23)
 - Parestezi (%17)
 - Myalji (%15), kaşıntı (%15)
 - Sikka sendromu (%11) olarak bulunmuştur

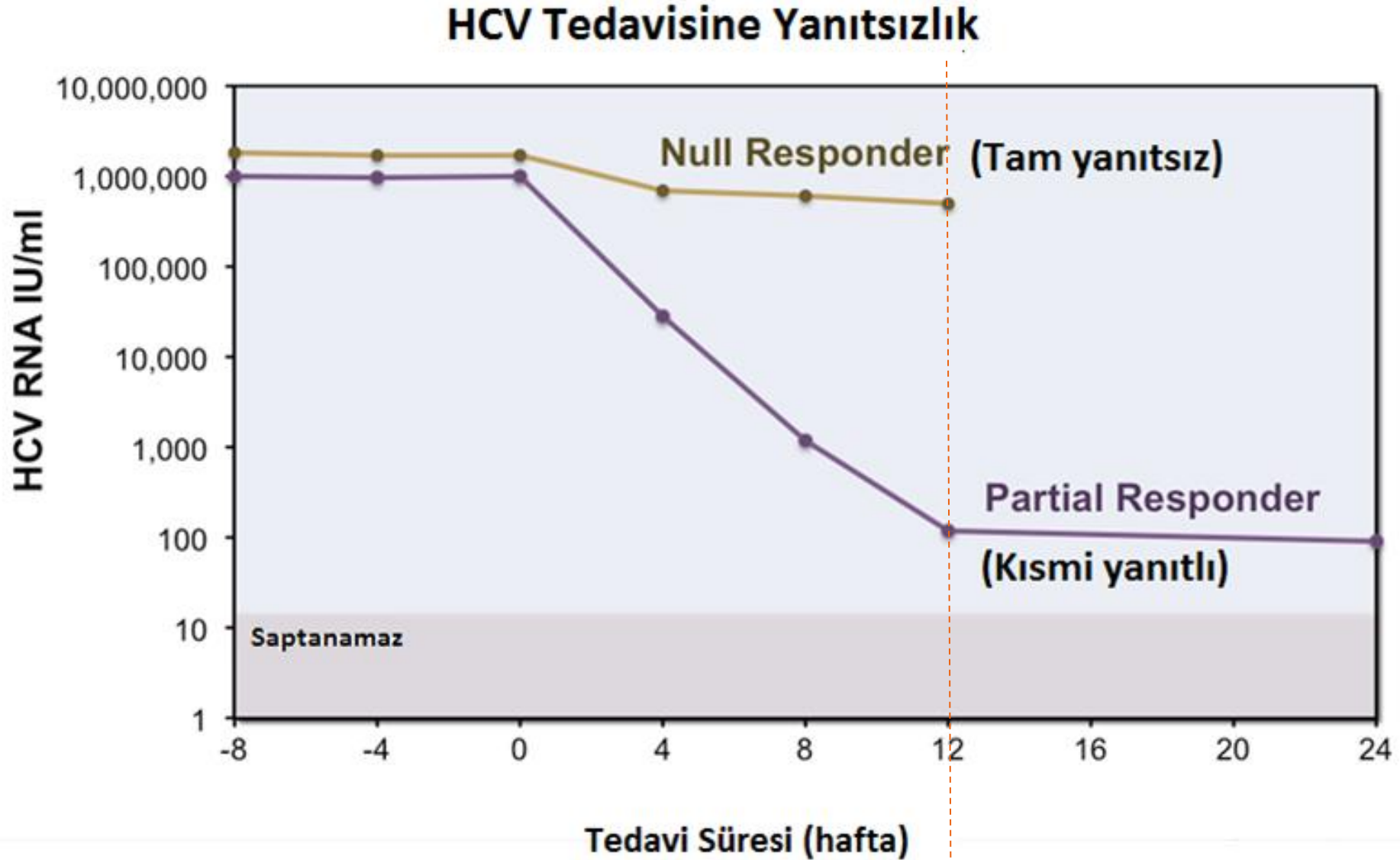
Daha Önceki Hepatit C Tedavisi

- ▶ Daha önce tedavi alan ancak yanıtı olmayan hastalarda; ,
 - ▶ tedavinin ne zaman yapıldığı,
 - ▶ ne olduğu,
 - ▶ süresi,
 - ▶ tedaviye uyumun derecesi,
 - ▶ yan etkiler,
 - ▶ mümkünse viral kinetikler ve
 - ▶ tedaviye yanıt değerlendirilmelidir.
- ▶ Hastada kalıcı viral yanıtı olmadığında; yanıtı olmayan ya da relaps şeklinde mi olduğu araştırılmalıdır.

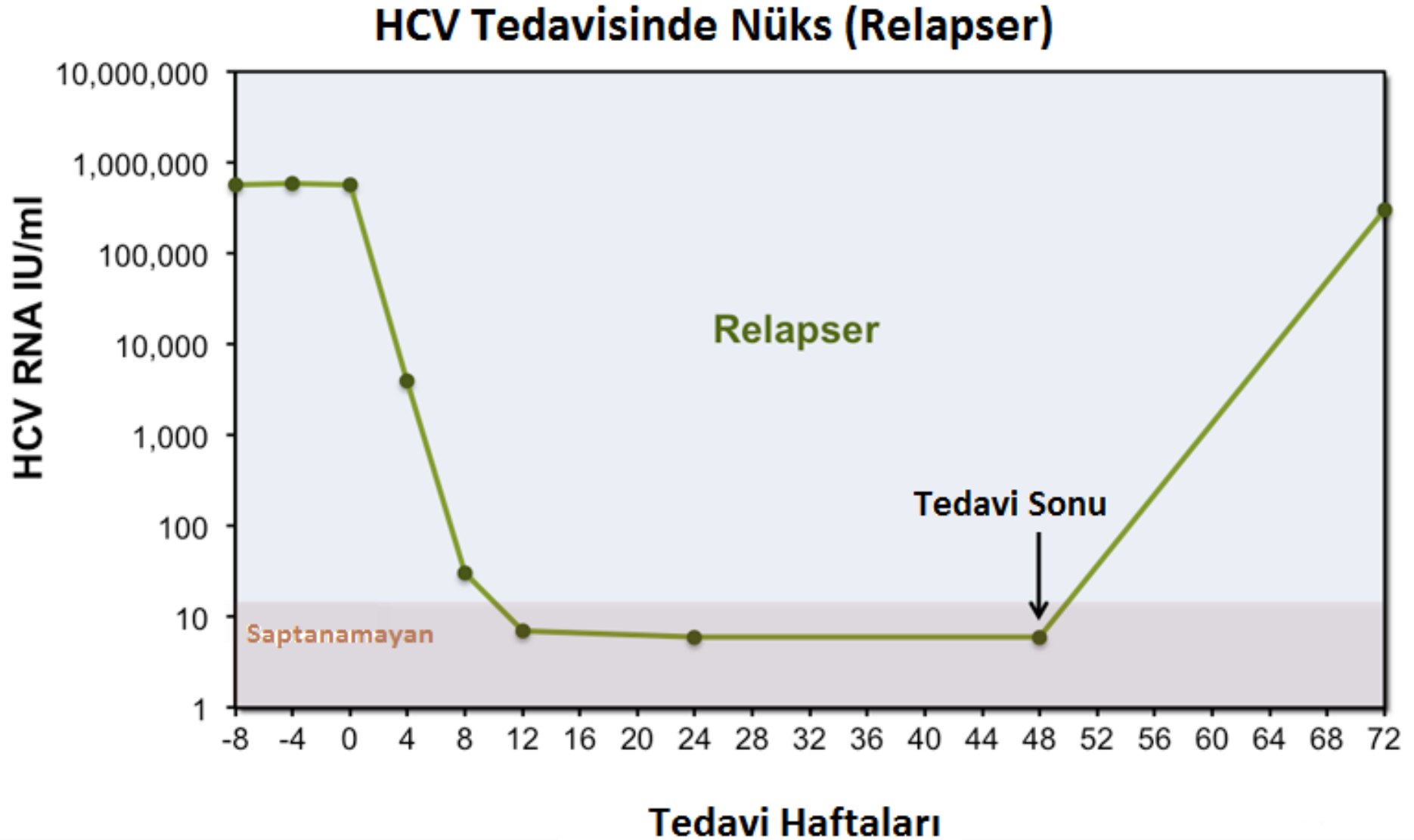
Yanıtsız (non-responder) hastalar ikiye ayrılır

- ▶ Tam yanıtsız (Null responder):
 - ▶ tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeylerinde 2 log'tan daha az azalma olmasıdır.
- ▶ Kısmi yanıtsız (partial responder);
 - ▶ tedavinin 12. haftasında HCV RNA'da 2 log'tan daha fazla azalma olması ancak 24. haftada halen saptanabilir HCV RNA düzeylerinin olmasıdır.
- ▶ Nüks (Relapser) ise;
 - ▶ tedavi sonunda (end-of-treatment response= ETR) virolojik rebound olması anlamındadır ve bu durum genellikle tedavi bitiminden sonraki 24 hafta içinde ortaya çıkar

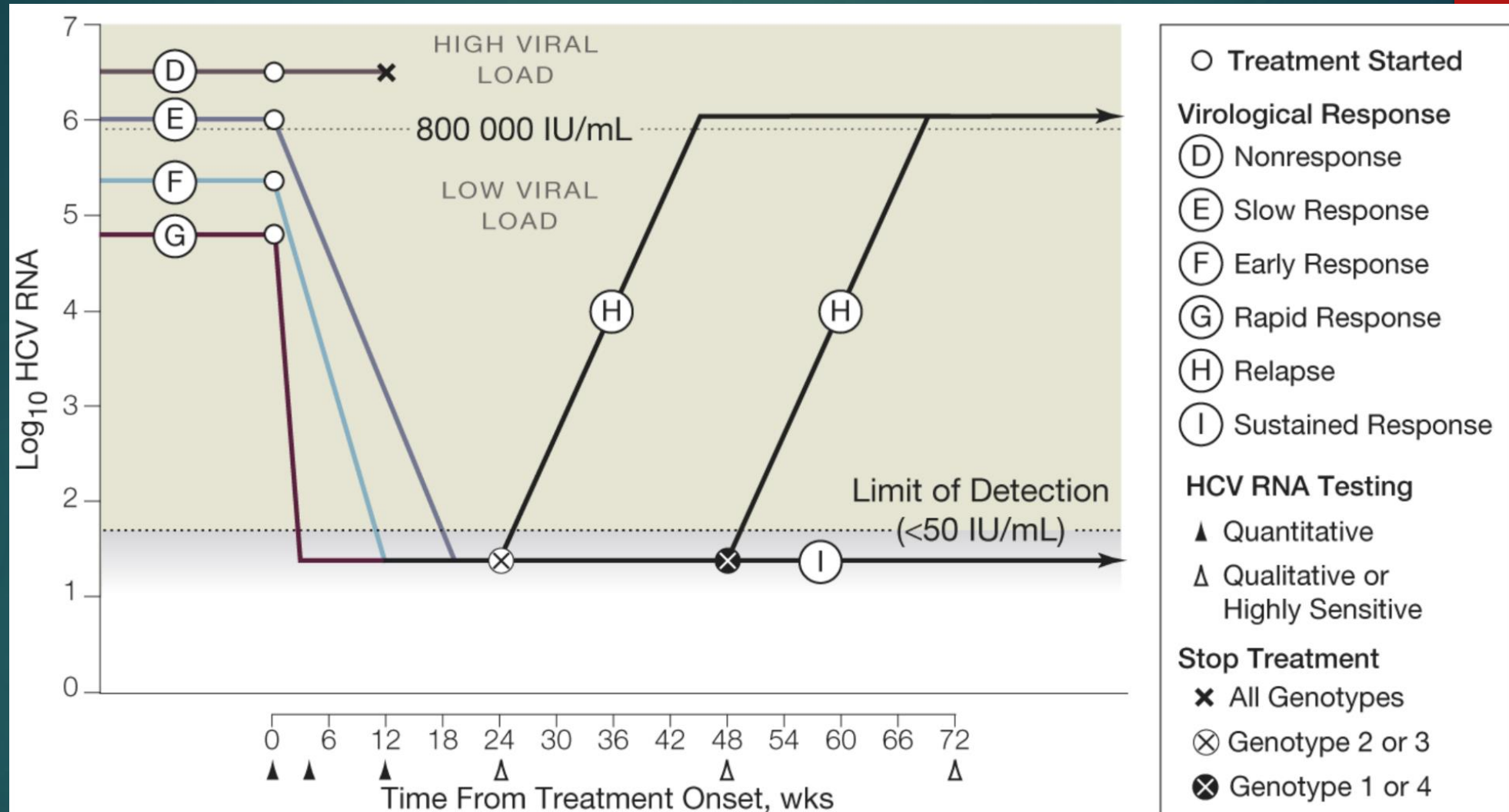
HCV Tedavisine yanıtsızlık tanımı ve türleri



HCV tedavisinde nüks tanımı



Molecular Diagnostics of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review



4 possible responses during treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and stopping rules. Suggested times for HCV RNA testing are shown along the same scale.

Fizik Muayenede Önemli Noktalar:

- İlk ziyaret esnasında hastanın vücut kitle indeksi de dâhil olmak üzere tam bir fizik muayene yapılmalıdır.
- İlerlemiş karaciğer hastalığı ve siroz varlığını araştırmak için fizik muayenede aşağıdaki bulguların dikkatlice araştırılmalıdır.

Fizik Muayenede Bazı bulguların Siroz Saptamada Tanı Kesinliği

- ▶ Tırnaklarda beyazlaşma (LR = 16.0-22.0)
- ▶ Jinekomasti (LR = 5.8-35.0)
- ▶ Genişlemiş karın venleri (LR = 11.0)
- ▶ Ansefalopati (LR = 10.0)
- ▶ Vücut kıllarında azalma (LR = 9.0)
- ▶ Asit (LR = 7.2)
- ▶ Yüzde telenjiyektazi (LR = 5.9-10.0)
- ▶ Testiküler atrofi (LR = 5.8)
- ▶ Palmar eritem (LR = 5.0)
- ▶ Spider nevüs (LR = 4.3)
- ▶ Sarılık (LR = 3.8)
- ▶ Splenomegali (LR = 3.5)
- ▶ Karaciğer ekosunda kabalaşma (LR = 3.3)
- ▶ Periferik ödeme (LR = 3.0)
- ▶ LR: Likelihood ratio

Kronik hepatit C'li hastanın başlangıç laboratuvar değerlendirilmesi iki açıdan yapılır

- ▶ Daha sonra oluşabilecek bozukluklar açısından şu parametrelerin bazal değerleri saptanmalı.
 - HCV'ye bağlı trombositopeni
 - Karaciğer fonksiyon testleri
 - Tedaviye bağlı olabilecek laboratuvar değeri değişiklikleri
 - Tiroid fonksiyon testleri
 - Hematokrit
 - Böbrek fonksiyonları vb. gibi

► Genel Laboratuvar Parametreleri

- Tam kan sayımı,
- Trombosit sayımı,
- Serum kreatinin ve
- Tiroid fonksiyon testleri.
- Birçok çalışmada vitamin D eksikliğinin hepatit C tedavisini olumsuz yönde etkilediği gösterildiğinden bazı uzmanlar bazal vitamin D (1,25-OH vitamin D) düzeylerinin ölçülmesini de önermektedirler .

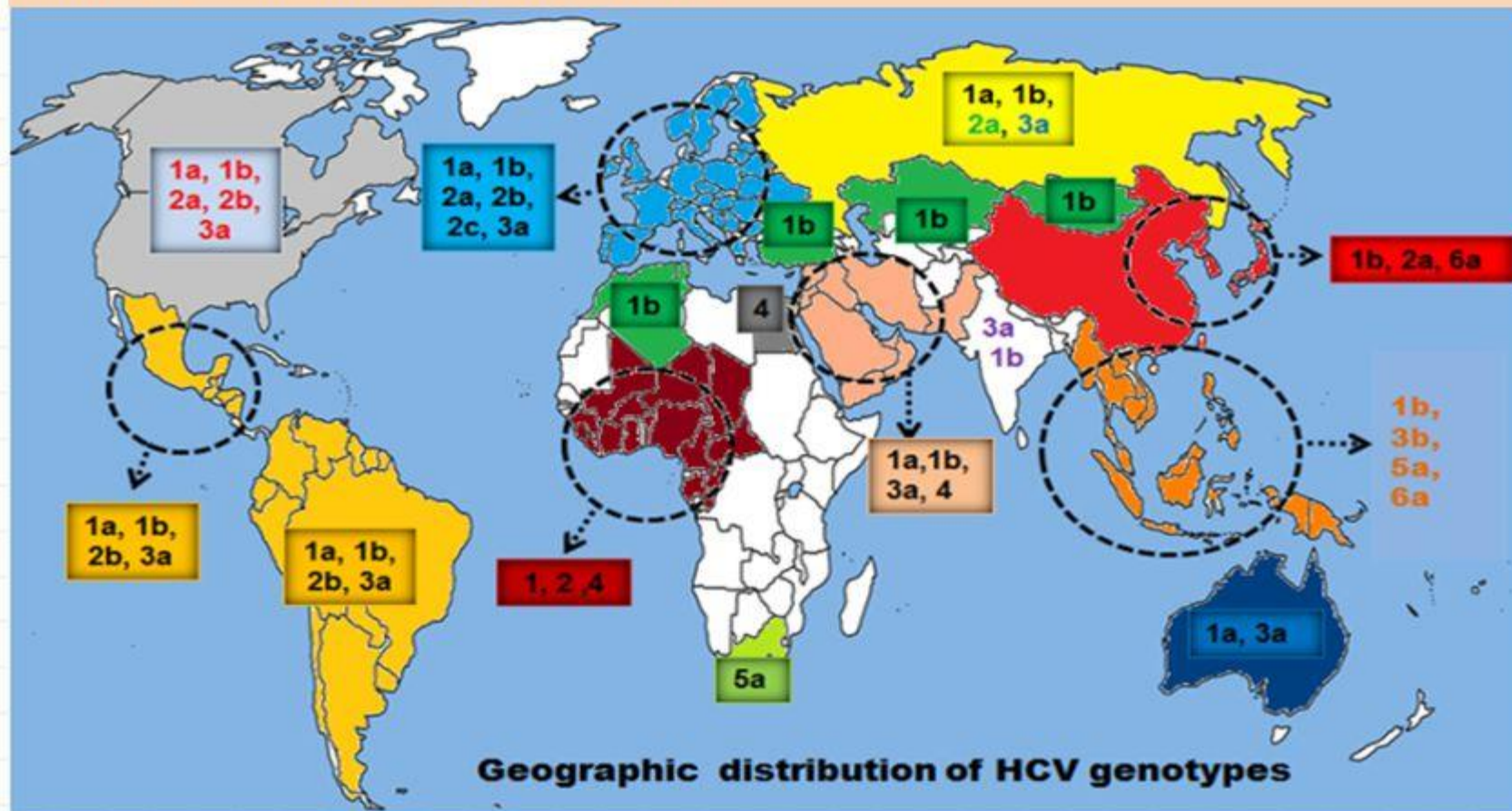
► Karaciğer inflamasyonu ve fonksiyonu (KCFT):

- Alanin aminotransferaz (ALT)
- Aspartat aminotransferaz (AST)
- Total ve direkt bilirubin
- Alkalen fosfataz
- Serum albumin
- Uluslararası Düzeltme Oranı [International normalized ratio (INR)]

- ▶ **Ko-infeksiyon varlığı:** Hepatit A antikorları, HBsAg, Anti HBc, Anti HBs, anti HIV
- ▶ **HCV RNA Düzeyi (“Viral Yük”):** Kronik HCV tanısı konulan hastada bazal kantitatif HCV RNA düzeyini saptamak hem tanının kesinleşmesi hem de tedavi öncesi bazal düzeyin saptanması açısından **neredeyse en önemli testtir.**
- ▶ Tedavi başlanmayacaksa tekrarlayan ölçüm yapılmasının prognostik olarak önemi azdır.
- ▶ **HCV Genotipi:** Hepatit C virusunun klinik karakteristikleri ve tedavi yanıtları birbirinden farklı 6 farklı genotipi mevcuttur.
 - ▶ Ülkemizde %70’ten fazla genotip 1 mevcuttur.
 - ▶ Tedavi genotipe göre değişiklik arz etmektedir.

Global Distribution of HCV Genotypes

The wide genetic diversity of HCV has an important implications to clinical manifestations and treatment success



World health Organization (2014). *Guidelines For The Screening, Care And Treatment Of Persons With Hepatitis Infection* April 2014

Kayseri Bölgesinde Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Genotip Dağılımı

Genotip	n	Yüzde (%)
1	234	62.4
2	12	3.2
3	4	1.1
4	120	32.0
Miks	5	1.3
Toplam	375	100

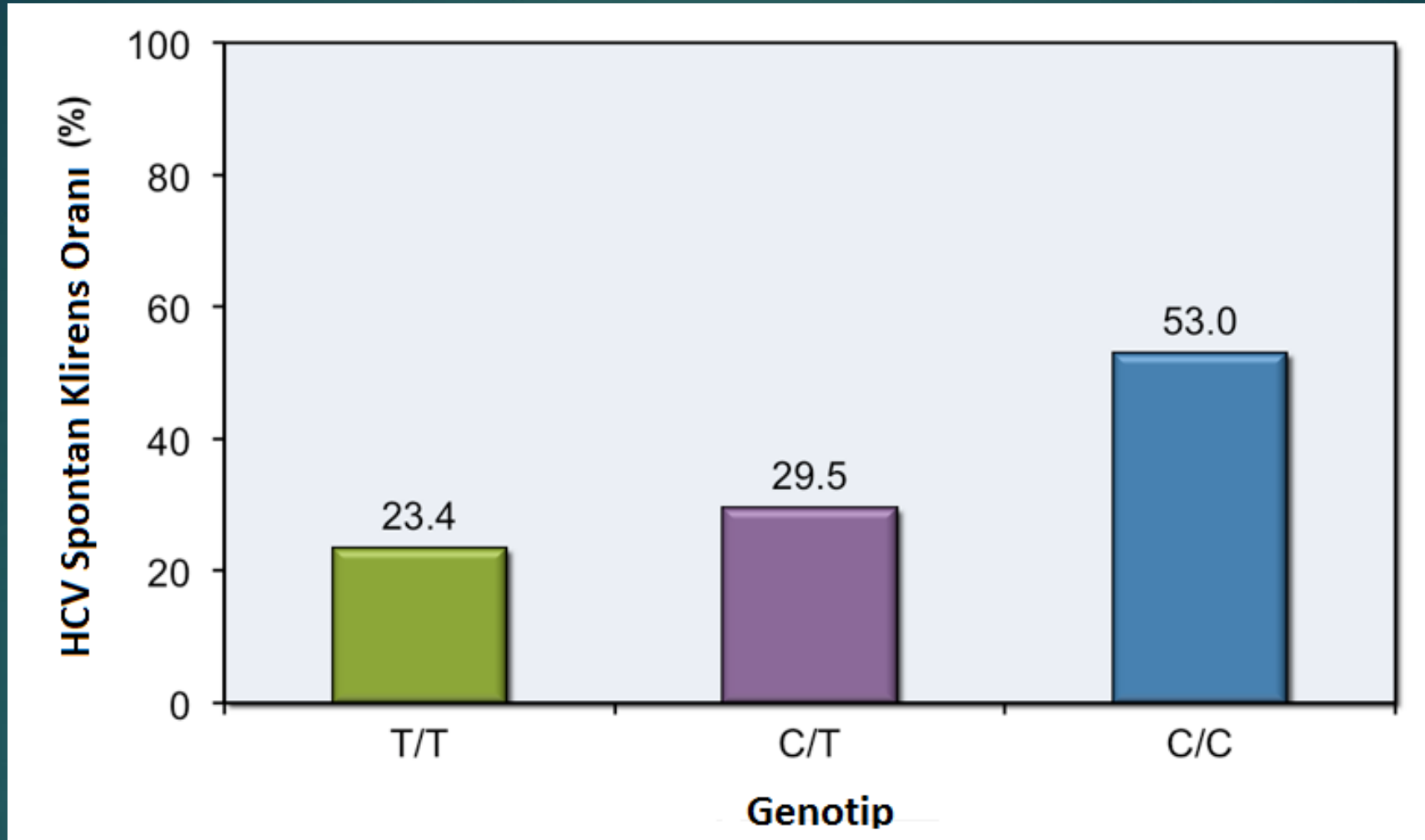
n: Pozitif örnek sayısı

IL-28B Testi

- ▶ Kalıcı virolojik yanıtı (KVY) etkileyen konağa ve virüse ait çok sayıda faktör vardır.
- ▶ Konağa ait faktörler arasında en önemlisi IL-28B genotipidir.
- ▶ On dokuzuncu kromozom üzerinde IL-28B'yi (ya da IFN-I-3) kodlayan genin 3 ile 8 kb yukarısında (upstream) yer alan bazı polimorfik yapıların (sırasıyla rs 12979860 ve rs 8099917) **hem SVR hem de virüsün kendiliğinden temizlenmesi** (spontaneous clearance) ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.
- ▶ Bu ilişkinin özellikle genotip 1 ve 4 HCV infeksiyonlarında belirgin olduğu,
- ▶ Genotip 2 ve 3 için geçerli olabileceği ancak
- ▶ Genotip 5 için geçerli olmadığı yönünde kanıtlar vardır

IL-28B Testi

- ▶ C/C genotipte HCV infeksiyonu rezolüsyonu güçlü bir şekilde artmıştır
- ▶ HCV infeksiyonunun doğal klirensi ile ilişkili en güçlü ve en önemli genetik etkiyi oluşturmaktadır
- ▶ Uzmanların çoğu bu testin zorunlu olmadığını belirtmektedirler



Başlangıç infeksiyonundan sonra IL-28B genotiplerine göre HCV'nin seroklirens oranı

HCV ile infekte hastalarda Karaciğer Hastalığına Yol Açabilecek Diğer Sekonder Hastalıkların Araştırılması

- ▶ Özellikle karaciğer fonksiyon testlerinde ciddi anormallikler gözlemişse karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer hastalıkları da araştırmak zorundayız.
- ▶ Birçok hastada bu tür hastalıkları saptamak güç ve pahalı olabilir
- ▶ Ancak özellikli durumlarda bu hastalıkları saptamak gerekir.
- ▶ Bu nedenle klinisyen hepatitin viral olmayan nedenlerine de alışık olmalıdır.
- ▶ Eşlik eden hastalıklar doğumsal ya da edinilmiş olabilir.
- ▶ Örneğin otoimmün hepatit varsa interferon tedavisi hastanın durumunu kötüleştirir.

Karaciğer hasarına yol açan non-viral nedenler

Alkolik karaciğer hastalığı

Öykü, serum AST/ALT oranı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Karaciğer USG/MR, serum AST/ALT oranı, Kc bx

Alfa-1 antitripsin eksikliği

Karaciğer USG/MR, genetik testler

Hemokromatozis

Serum Fe, hemokromatöz gen çalışması, Kc bx'de FE indeksi

Otoimmün hepatit

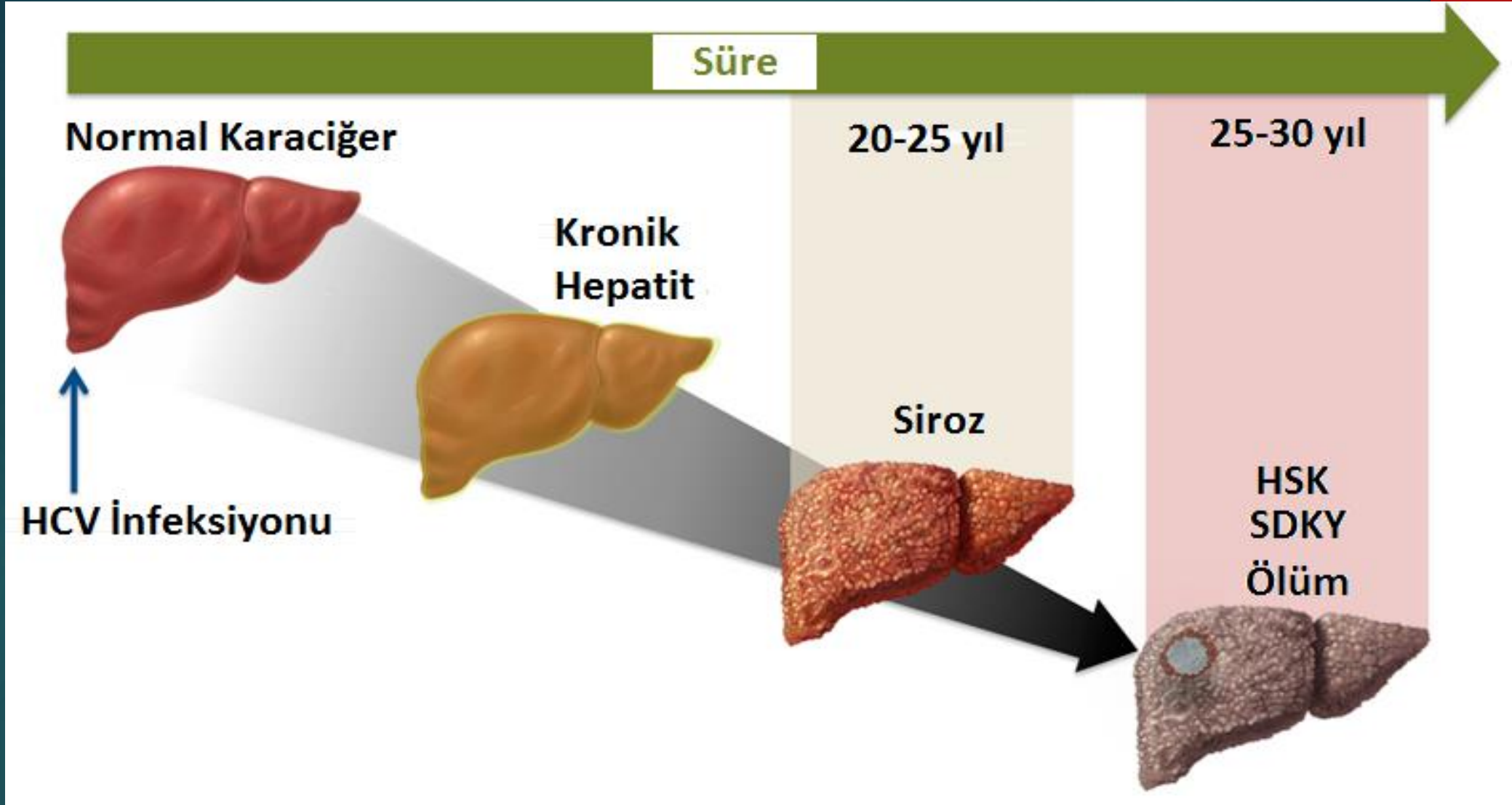
ANA, SMA, anti-LKM1, SPEP, Kc bx

Hepatit C İnfeksiyonunda Doğal Gidiş

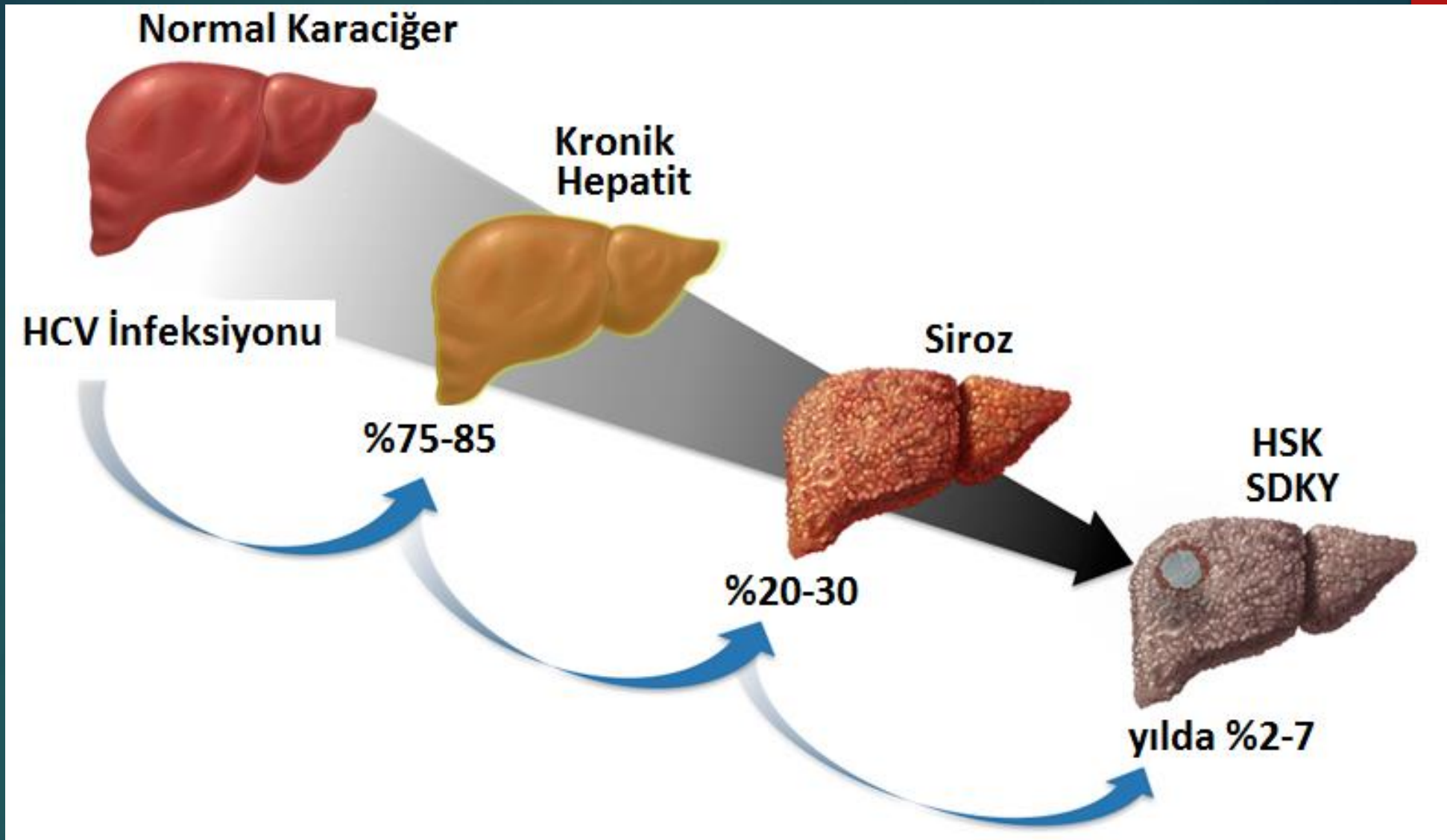
- ▶ Akut hepatit C çoğunlukla belirti vermeksizin seyrettiği için infekte kişilerin virüsü ne zaman aldığı çoğunlukla saptanamaz.
- ▶ Bu nedenle HCV enfeksiyonunun doğal gidişi tam olarak belirlenememiştir.
- ▶ Ancak hastaların çoğunda infeksiyondan yaklaşık 15 yıl sonrasına kadar asemptomatik seyreder.
- ▶ İnfeksiyonu ne zaman edinildiği belirlenemediğinden klinik sekelleri görmek için hastaların yıllarca takip edilmesi gerekir

Doğal Gidiş ile Prognozun Tahmini

- ▶ Mevcut veriler hastalığın kronikleşmesinden sonraki ilk 2 dekat boyunca hastalığın sessiz bir seyir gösterdiğini ortaya koymuştur.
- ▶ Siroz, hepatosellüler kanser (HCC) ve son dönem karaciğer hastalığı gibi kronik HCV'nin ciddi sonuçları enfeksiyonun başlamasından sonraki 3. ya da 4. dekatta ortaya çıkmaktadır.
- ▶ Kronik HCV'li hastaların %20-30'unda siroz gelişmekte, bunlarında yılda yaklaşık %1-4'ünde HCC ve son dönem karaciğer yetmezliği gelişmektedir.
- ▶ Siroz gelişen hastaların da yaklaşık yarısı karaciğer hastalığından dolayı kaybedilmektedir



HCV infeksiyonunda doğal gidişle süre ilişkisi (HSK: hepatosellüler karsinoma, SDKY: son dönem karaciğer yetmezliği)



HCV infeksiyonunda doğal gidişte süreç yüzdeleri (HSK: hepatosellüler karsinoma, SDKY: son dönem karaciğer yetmezliği)

Siroz varlığının araştırılması

- ▶ Kompanse sirozlu hastalarda sirozla ilişkili belirtiler bulunmaz
- ▶ Ancak dekompanze olanlarda sarılık, asit, varis kanamaları ve hepatik ansefalopati bulunabilir.
- ▶ Kronik hepatit C'li hastaların fizik muayenesinde çoğunlukla anormal bulgu yoktur.
- ▶ İlerlemiş karaciğer hastalığında ise ciddi sirozu düşündürecek bulgulara rastlanır.

Siroz varlığının araştırılması

- Child-Turcotte-Pugh (CTP) skarlama sisteminde 5 parametre vardır; Bu skarlama prognostik açıdan kullanımı kolay ve değerlidir.

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilürubin (mg/dl)	<2	2 - 3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7 – 2,2	>2,2
Ascites	Yok	Hafif	Yoğun
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Puan	Sınıflama	1 yıllık yaşam	2 yıllık yaşam
5 - 6	A	%100	%85
7 - 9	B	%80	%55-60
10 - 15	C	%45	%35

Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit gibi kolestatik hastalıklarda bilüribinin üst sınır değeri 1 puan için 4mg/dl, 2 puan için 10mg/dl olarak hesaplanır.

Siroz varlığının araştırılması

- ▶ Son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru kısa dönem prognoz için önemli veri sağlar
- ▶ Sirozlu ya da ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda hesaplanabilir.
- ▶ CTP, 7 ve üzerinde ve MELD skoru 10 ve üzerinde ise ya da dekompanze siroz varsa hasta transplant için aday kabul edilir.
- ▶ Dekompanze sirozda yaşam süresi kısa olup acil tedavi endikasyonu sözkonusudur

MELD SKORU (Model for End Stage Liver Disease)

$$\text{MELD Skoru} = 10 [0.957 \text{ Log(Serum kreatinin) } + 0.378 \text{ Log(Total bilirubin) } + 1.12 \text{ Log (INR) } + 0.643]$$

MELD skoru	Mortalite
< 9	%2
10 - 19	%5
20 - 29	%20
30 - 39	%50
≥ 40	%70

Her parametre için minimum kabul edilebilir değer 1, serum kreatinin için maksimum kabul edilebilir değer 4 dür. Maksimum MELD skoru 40 olabilir.

Hepatosellüler karsinoma varlığının araştırılması:

- ▶ Hepatosellüler karsinoma gelişiminde en önemli risk faktörü siroz varlığıdır.
- ▶ Daha az oranda siroz olmaksızın ilerlemiş fibroziste de HSK gelişebilir.
- ▶ HSK geliştikten sonra ortalama yaşam süresi 4.3 ila 20 ay civarındadır.
- ▶ HSK sürveyansında amaç hastalığı erken dönemde yakalamak ve küratif tedaviye olanak sağlamaktır.

Hepatosellüler karsinoma varlığının araştırılması:

- ▶ AASLD önerilerine göre ilerlemiş fibrozis ya da sirozu olanlarda (Metavir skoru F3 ve 4) kalıcı viral yanıt alınanlarda dahil 6 ayda bir karaciğer ultrasonografisi yapılması önerilmektedir.
- ▶ Karaciğer USG'sinin HSK saptamadaki duyarlılığı %65 ila 80, özgüllüğü %87 ila 94 arasındadır.
- ▶ Alfa fetoprotein duyarlılık (%47-64) ve özgüllüğü (%82-95) az olduğu için bugün tek başına ultrasonografi ile takip önerilmektedir.
- ▶ Rutin tomografi ve MR takibi önerilmemektedir

Tedavi Kararı Verilmeyen Hastalarda Takip

Genel Öneriler:

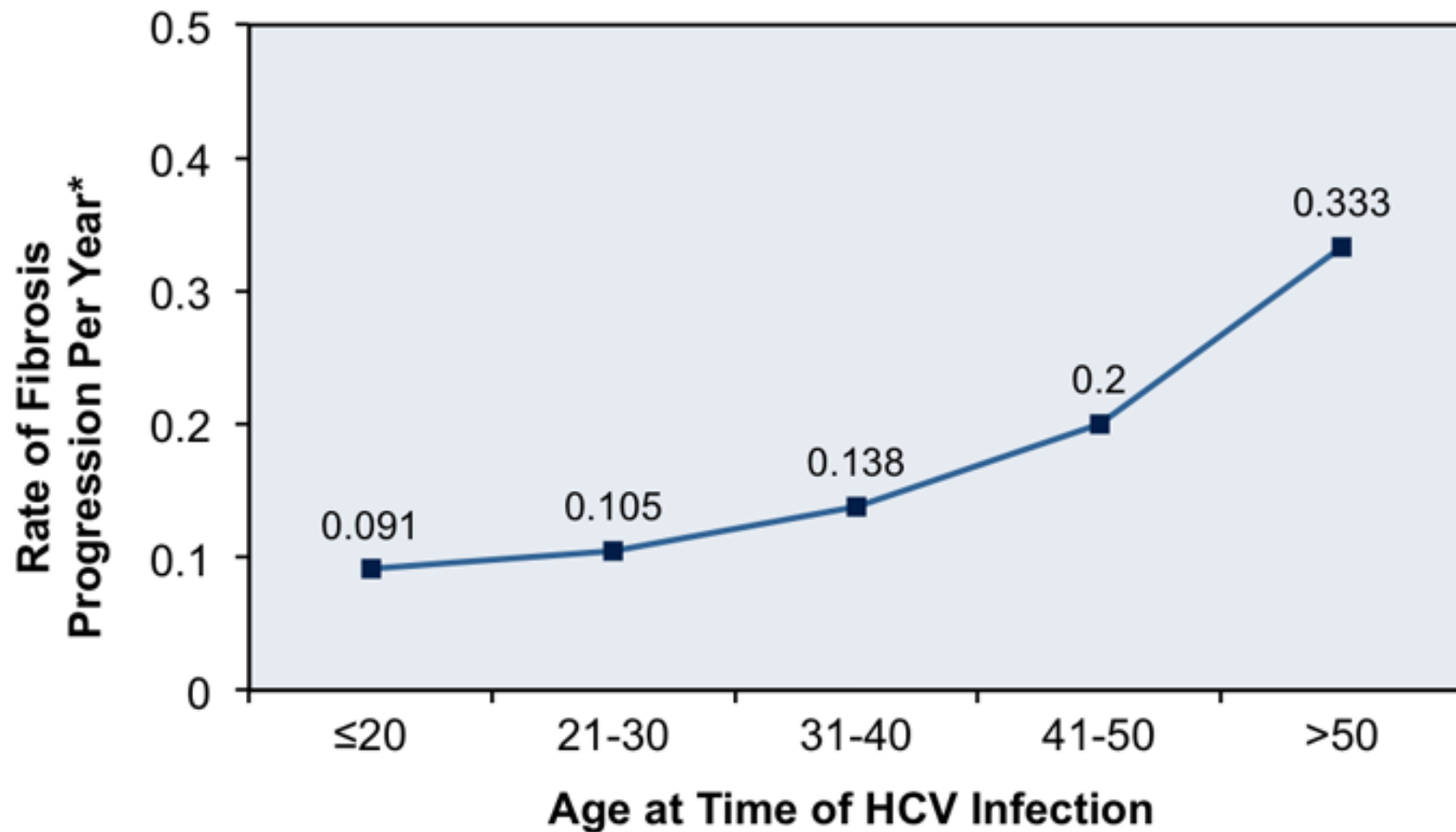
- ▶ Her ne kadar hemen hemen tüm rehberler hastaların tümü için tedavi önerse de hastaların önemli bir kısmı direk etkili antiviral ajanlara erişememektedir.
- ▶ Bu hastalar 2 geniş kategoride yer alır:
 - ▶ Sigorta kurumları ya yeni antiviral ajanların kullanımı geri ödemeye almamış ya da fibrozis düşükse tedaviyi karşılamamaktadır.
 - ▶ Hastaların bir kısmında stabil olmayan psikososyal durumlar söz konusudur.
- ▶ Her iki durumda da hastalarda en azından yıllık KCFT takibi gereklidir.
- ▶ Hastaların bu dönemlerdeki takibinde doymuş yağ içeriği yüksek besinlerden kaçınmaları
- ▶ Vücut ağırlıklarını optimal düzeyde tutmaları,
- ▶ Karaciğere toksik ilaçlardan kaçınmaları ve
- ▶ Alkol alımından uzak durmaları önerilmelidir.

Genel Öneriler:

- ▶ Hekimin karaciğer fibrozisini arttıran risk faktörleri açısından dikkatli olması gereklidir.
- ▶ Bunlar;
 - ▶ İleri yaşta HCV ile infekte olma
 - ▶ Erkek cinsiyet
 - ▶ Alkol tüketimi
 - ▶ Non-alkolik yağlı karaciğer (NASH) varlığı
 - ▶ Genotip 3
 - ▶ İnsülin direnci ve
 - ▶ HBV ile koinfeksiyon bulunmasıdır.

Factors Associated with Accelerated Fibrosis Progression

Host	Viral
▪ Non Modifiable - Fibrosis stage - Inflammation grade - Older age at time of infection - Male sex - Organ transplant	- Genotype 3 - Coinfection with HBV or HIV
▪ Modifiable - Alcohol consumption - Nonalcoholic fatty liver disease - Obesity - Insulin resistance	

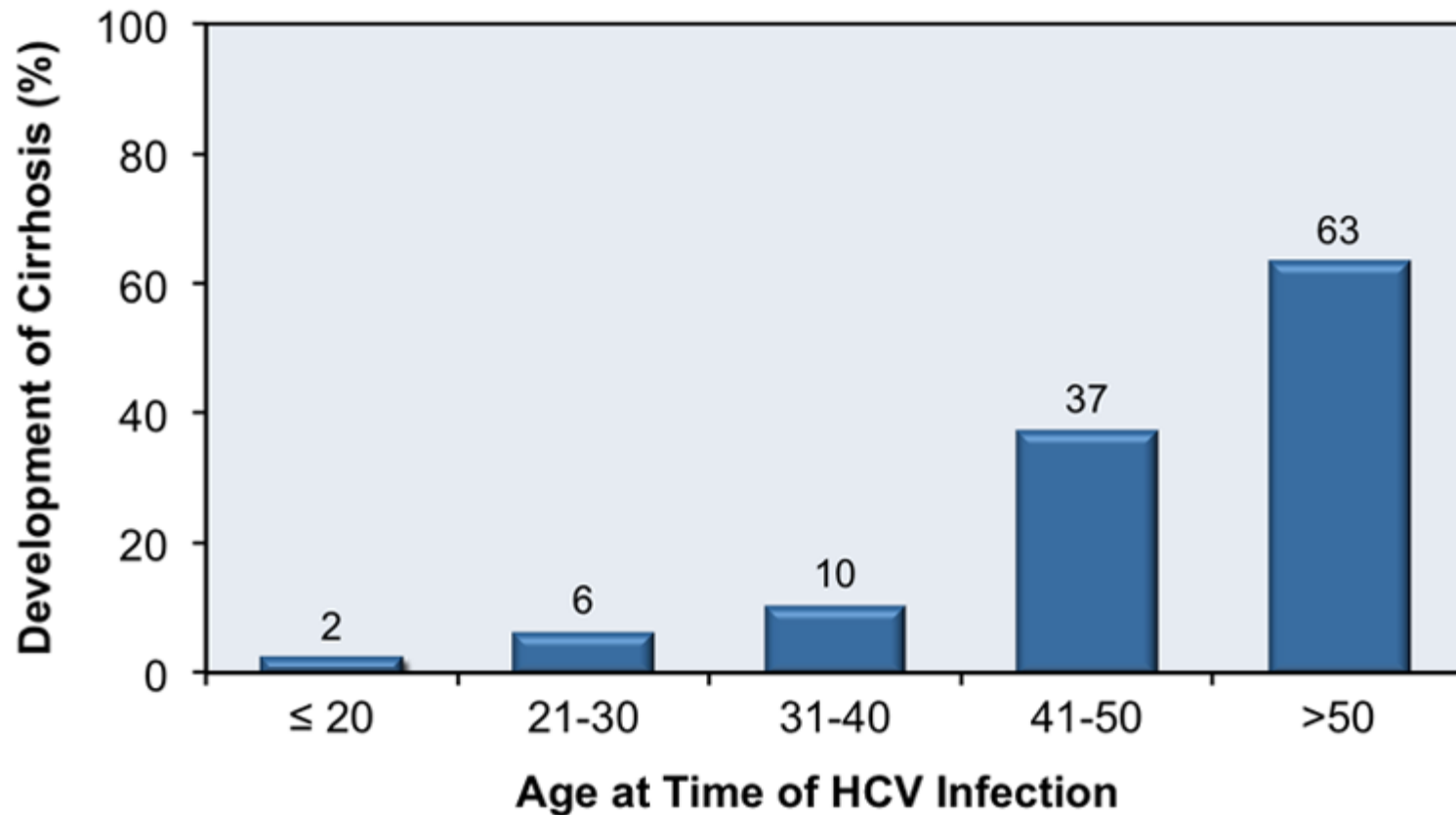


*Fibrosis progression per year = ratio between fibrosis stage in Metavir units and the duration of infection

Impact of Age at the Time of Initial HCV Infection and Rate of Fibrosis

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Lancet. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 1997;349:825-32.

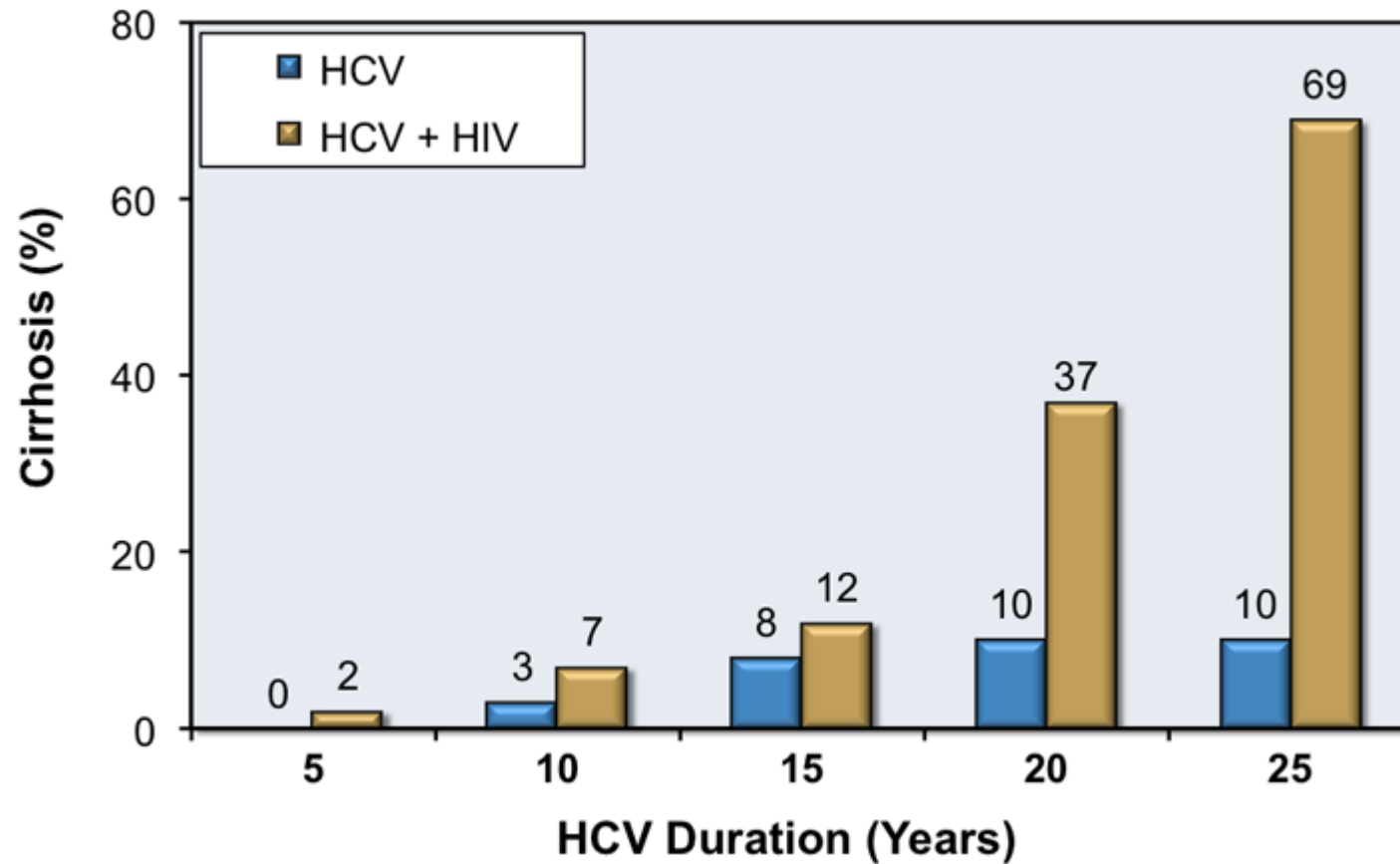
Development of Cirrhosis within 20 Years after HCV Infection



Impact of Age at the Time of Initial HCV Infection and Risk of Cirrhosis

This graphic clearly shows the risk of developing cirrhosis increases with older age at the time of initial HCV infection.

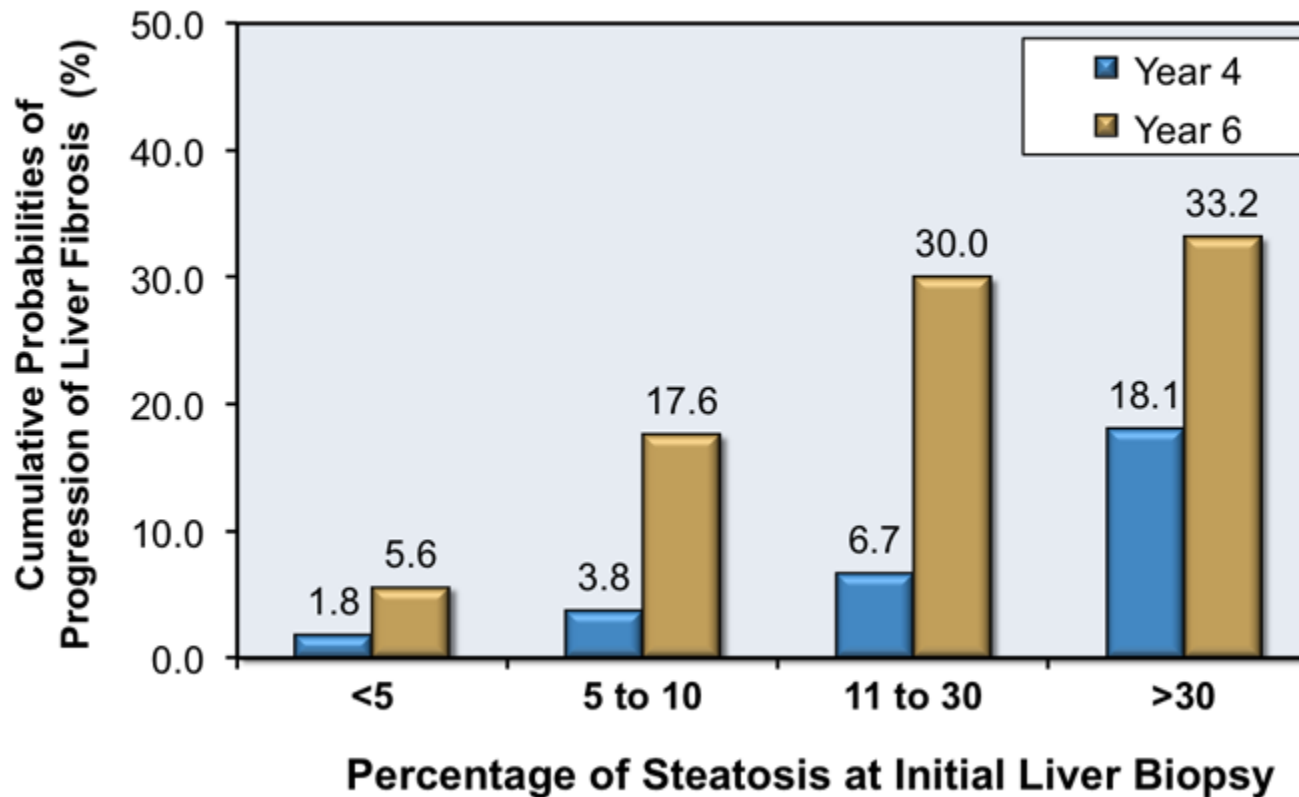
Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;34:730-9.



Impact of Coinfection with HIV and Progression of Hepatic Fibrosis

This graphic compares the progression of hepatic fibrosis over a 25-year period in HCV monoinfected individuals compared with those coinfecting with HCV and HIV. Coinfection with HIV accelerates the progression of hepatic fibrosis.

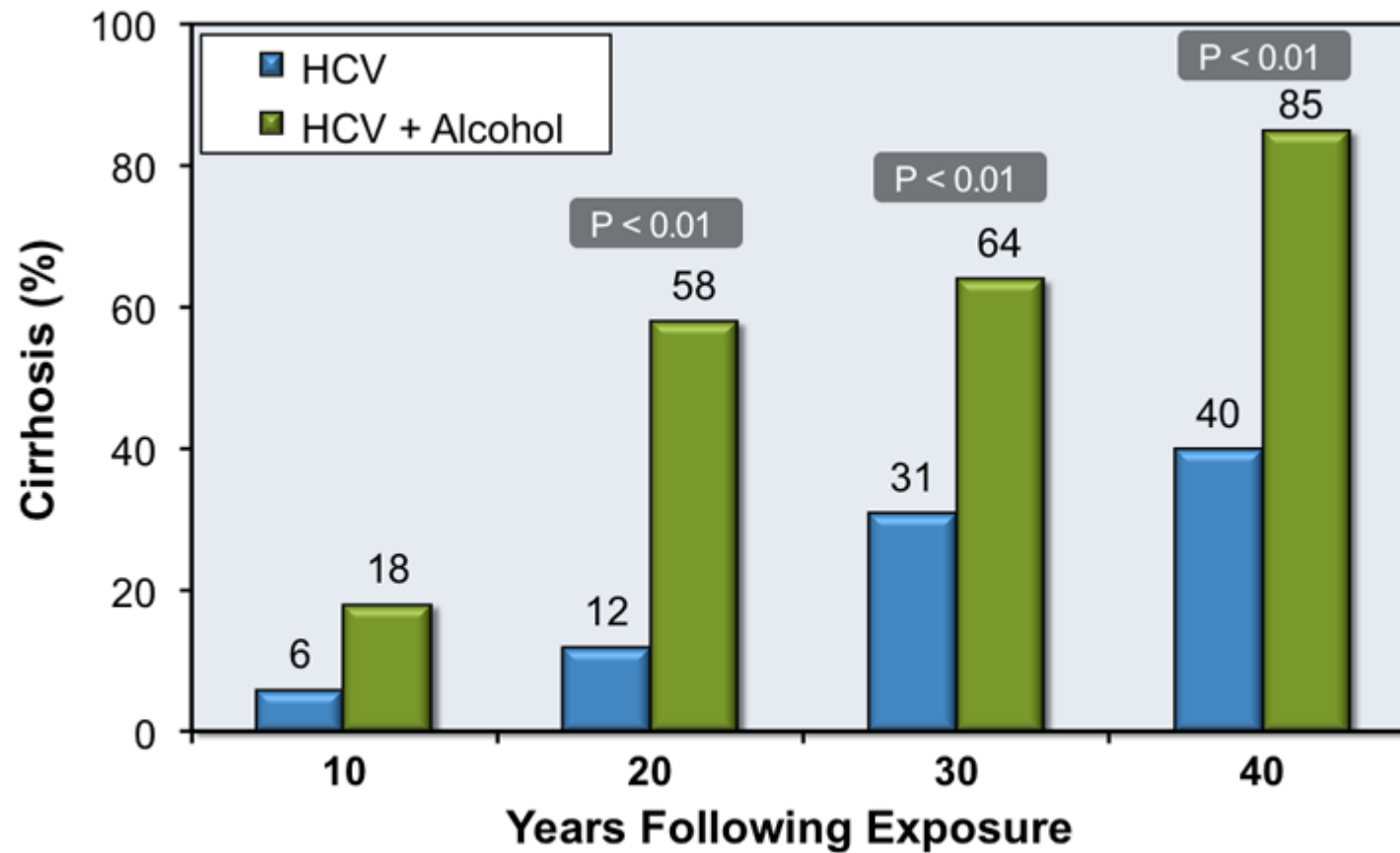
Cumulative Progression of Fibrosis Based on Steatosis at Initial Biopsy



Impact of Steatosis on Progression of Hepatic Fibrosis

This graphic shows a correlation of degree of steatosis at initial biopsy with cumulative risk of hepatic fibrosis. The trends are clearly seen on both the year 4 (blue bars) and year 6 (orange bars) follow-up period.

Fartoux L, Chazouillères O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:82-7.

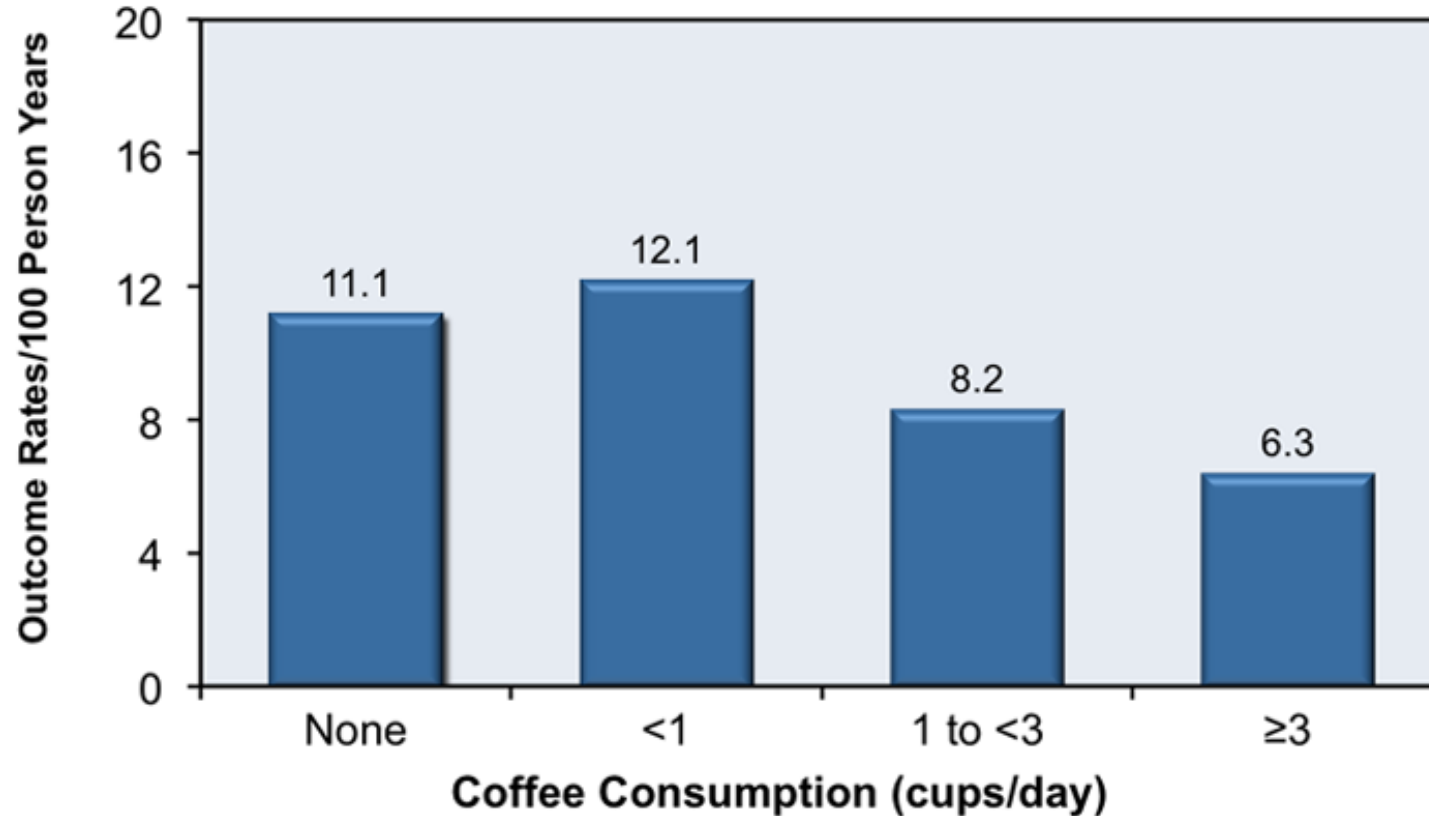


*Excessive alcohol defined as > 40 g/day for women and > 60 g/day for men

Impact of Alcohol Consumption on Progression of Hepatic Fibrosis

This graphic compares the progression of hepatic fibrosis over a 40-year period in persons without excessive alcohol use compared with those who had excessive alcohol use. Individuals with excessive alcohol use clearly had a greater risk of developing cirrhosis. Source: Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology. 1998;28:805-9.

Outcome Rates and Coffee Ingestion in Patients with Advanced Hepatitis C



Impact of Coffee Consumption

In this study, investigators examined the relationship of coffee intake and progression of liver disease in 766 patients with chronic hepatitis C. They found that regular coffee consumption was associated with a lower rate of progression of hepatic fibrosis. Source: Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50:1360-9.

Karaciğer fibrozisinin yeniden değerlendirilmesi

- ▶ Hafif-orta fibrozisi (F0-F2) olan hastalarda progresyon olabileceğinden bu hastaların;
 - ▶ KCFT, tam kan sayımı (CBC) yıllık olarak yapılmalıdır.
 - ▶ Bu parametrelerden yola çıkarak AST/Platelet oranı (APRI indeksi) hesaplanabilir.
 - ▶ Bunlara ilaveten mümkünse bir ya da iki yılda bir invazif olmayan karaciğer fibrozisini tahmin ettirici testler (Fibrosure veya Fibrotest) yapılabilir.
- ▶ Eğer karaciğer biyopsisi yapılacaksa korelasyon açısından eş zamanlı kan testleri de yapılmalıdır.

Comparative Scoring Systems for Histologic Grade (Inflammation)		
IASL	Batts-Ludwig	Metavir
Minimal chronic hepatitis	Grade 1	A1
Mild chronic hepatitis	Grade 2	A1
Moderate chronic hepatitis	Grade 3	A2
Severe chronic hepatitis	Grade 4	A3

Scoring Systems for Histologic Grade (Inflammation)

This table shows three different scoring systems for histologic grade (hepatic inflammation). Abbreviation: International Association for Study of the Liver (IASL)

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009;49:1335-74.

Comparative Scoring Systems for Histologic Stage (Fibrosis)			
Score	IASL	Batts-Ludwig	Metavir
0	No Fibrosis	No Fibrosis	No Fibrosis
1	Mild fibrosis	Fibrous portal expansion	Periportal fibrotic expansion
2	Moderate fibrosis	Rare bridges or septae	Periportal septae (> 1 septum)
3	Severe fibrosis	Numerous bridges or septae	Portal-central septae
4	Cirrhosis	Cirrhosis	Cirrhosis

Scoring Systems for Histologic Stage (Fibrosis)

This table shows three different scoring systems for histologic stage (fibrosis). Abbreviation: International Association for Study of the Liver (IASL)

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335-74.

Aspartat aminotransferaz-Platelet Oranı İndeksi (APRI):

- ▶ **APRI**; basit ve kolay bir yöntem
- ▶ Fibrozis ve sirozun kolay öngörülmesini sağlar
- ▶ APRI skorunun ≥ 0.7 olması ciddi karaciğer fibrozisini ($\geq$ METAVİR, F2) göstermede %77 duyarlılık, %72 özgüllüğe sahiptir.
- ▶ Eğer cut-off değeri en az 1 alınırsa fibrozis/siroz için duyarlılık %61-76, özgüllük %64-72 arasındadır (F3 ila F4, METAVİR).
- ▶ Sirozu saptamak için cut off değeri en az 2 alınırsa duyarlılık artar (%91) ancak özgüllük (%46) azalır.
- ▶ APRI testi, genel anlamda ciddi fibrozis ve sirozu tahmin ettirmede iyi bir tanı aracıdır.
- ▶ Ancak orta derecede fibrozisi hafif ya da ciddi fibrozisten ayırt ettirmede yeterli değildir
- ▶ Birlikte fibrozisi gösteren non invaziv diğer markerlarla kullanılması önerilmektedir.


$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Aspartate Aminotransferase-to-Platelet-Ratio Index (APRI)

The APRI score provides a quick estimate for predicting severe fibrosis or cirrhosis. The AST upper limit of normal should be the upper limit of normal established by the laboratory that performed the test. Most laboratories use an AST upper limit of 40 IU/mL. Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase

FIB-4:

- ▶ FIB-4 testi kullanımı kolay, pahalı olmayan ve hemen sonuç veren bir test.
- ▶ Yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı ile hesaplanır.
- ▶ Eğer sınır 1.45'ten azsa duyarlılık %74, özgüllük %80'dir (ciddi fibrozis hariç)
- ▶ Sirozu belirlemek için eğer alt sınır > 3.25 olarak alınırsa duyarlılık %98'e çıkar.
- ▶ Bu model sirozu dışlamak ya da doğrulamak için iyi bir testtir.
- ▶ Ancak 1.45 ila 3.25 arası değer fibrozisi yeteri derecede yansıtmaz ve fibrozisi gösteren ilave testlere ihtiyaç duyulur.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

The Fib4 represents an easy-to-use test for predicting severe hepatic fibrosis or cirrhosis.
Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase

Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007;46:32-6.

FibroIndex

- ▶ Hesaplamak için AST, trombosit sayısı ve gamma globülin kullanılır.
- ▶ Eşik değer 1.25 ya da daha az alınırsa hafif fibrozis için duyarlılık %40, özgüllük %94'tür (F0 veya F1, METAVIR).
- ▶ Eşik değer ≥ 2.25 alınırsa ciddi fibrozisi için (F2 or F3 by METAVIR) duyarlılık %36, özgüllük %97'dir.
- ▶ F4 hastalarda kullanılamaz.
- ▶ FibroIndex'in duyarlılığı hafif ya da ciddi fibroziste iyidir ancak özgüllüğü düşüktür.
- ▶ Tek başına kullanılamaz, diğer fibrozis göstergeleri ile birlikte kullanılmalıdır.

$$\text{FibroIndex} = 1.738 - 0.064 \times \text{platelet count (10}^4\text{/mm}^3) + 0.005 \times \text{AST (IU/L)} + 0.463 \times \text{gamma globulin (g/dL)}$$

FibroIndex

The FibroIndex is a complicated calculation that requires patient platelet count, AST level, and gamma globulin level.

Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45:297-306.

Forns Index

- ▶ Yaş,, gamma-glutamyltransferaz (GGT), kolesterol, platelet sayısı ile hesaplanır.
- ▶ Cut off değeri 4.25'ten az negatif prediktif değeri %96 olup ciddi fibrozisiin dışlanmasını sağlar (F2, F3, veya F4).
- ▶ Cut-off 6.9'dan büyükse, ciddi fibrozisi (F2, F3, veya F4) saptamak için pozitif prediktif değer %66 'dır.
- ▶ Ciddi fibrozis riski düşük olan hastalarda yararlı ancak, ileri derecede fibrozisi ya da sirozu olanlarda yeterli değildir.
- ▶ Kolesterol düzeyleri genotip 3 hastalarda değişkenlik göstereceği için bu hastalarda kullanılamaz.

$$\begin{aligned} \text{Forns Index} = & 7.811 - 3.131 \times \ln(\text{platelet count [10}^9\text{/L)}) \\ & + \\ & 0.781 \times \ln(\text{GGT [IU/L]}) \\ & + \\ & 3.467 \times \ln(\text{age}) - 0.014 \times \text{cholesterol [mg/dL]} \end{aligned}$$

ln = natural logarithm

GGT = gamma glutamyl transpeptidase

Forns Index incorporates easy-to-obtain parameters but requires a highly complicated calculation.

HepaScore

- ▶ HepaScore, FibroScore olarak ta bilinir.
- ▶ Yaş, cinsiyet, total bilirubin, GGT, alfa-2-makroglobulin, hyaluronik asit düzeyleri kullanılır.
- ▶ ≤ 0.2 'den az değerlerin fibrozisi dışlamadaki negatif prediktif değeri %98'tir.
- ▶ ≥ 0.8 'den büyük değerlerin sirozu göstermedeki pozitif prediktif değeri %62'dir.
- ▶ HepaScore'un fibrozisi dışlamada rolü iyi olmakla birlikte sirozda iyi bir yöntem değildir.
- ▶ HepaScore > 0.2 ise sirozu tahmin etmek için diğer testlerle birlikte kullanılmalıdır.

$$\text{HepaScore} = \frac{y}{y + 1}$$

$$y = \exp[-4.185818 - (0.0249 \times \text{age}) + (0.7464 \times \text{sex}) \\ + (1.0039 \times \alpha 2\text{-macroglobulin}) + (0.0302 \times \text{hyaluronic acid}) \\ + 0.0691 \times \text{bilirubin}) - (0.012 \times \text{GGT})]$$

Units

age = years

sex (male = 1 and female = 0)

$\alpha 2$ -macroglobulin (g/L)

hyaluronic acid ($\mu\text{g/L}$)

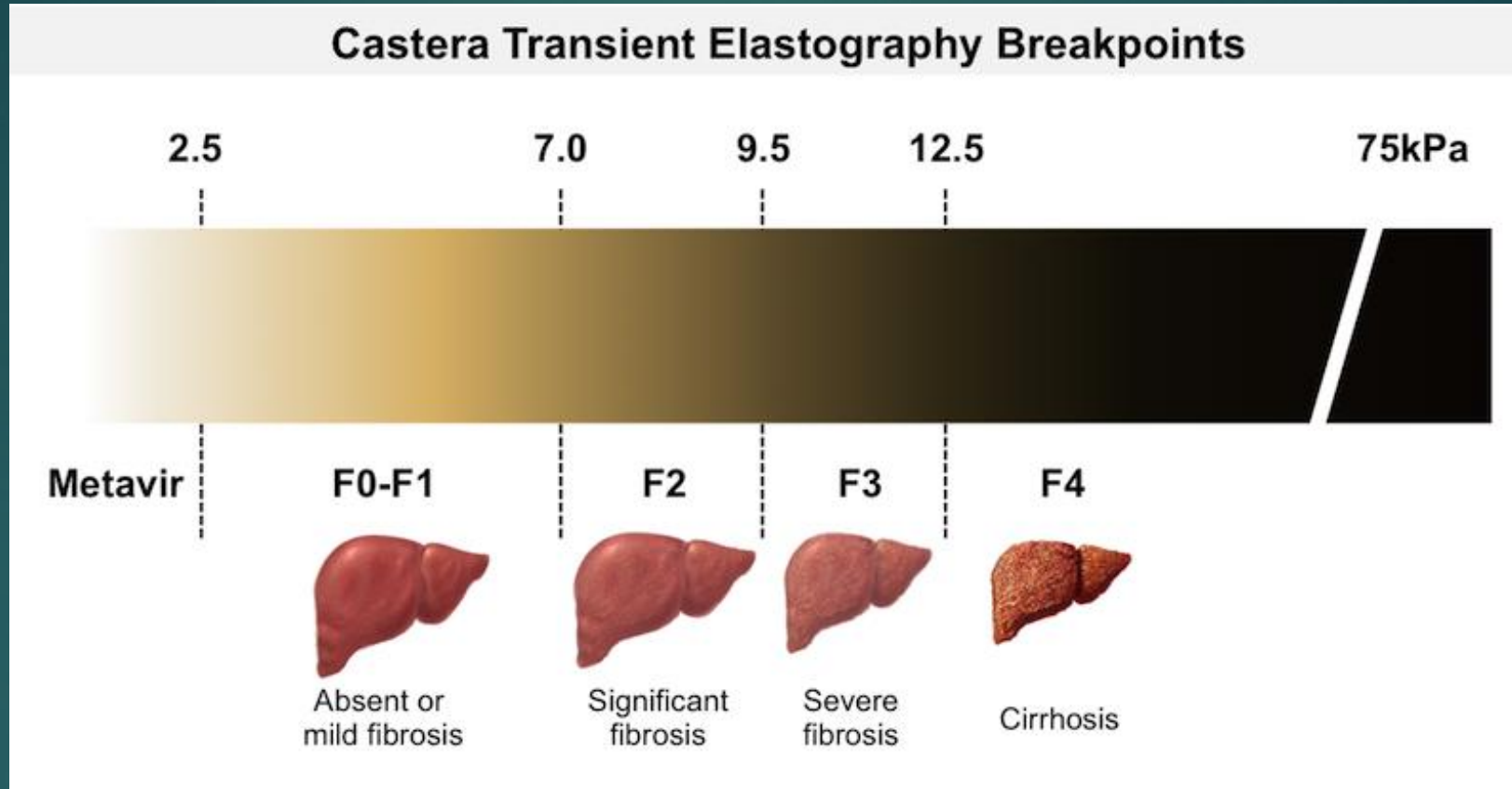
bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)

GGT = gamma glutamyl transpeptidase (U/L)

HepaScore (FibroScore)

The HepaScore is a highly complicated calculation and is most useful in excluding advanced fibrosis by using a low cutoff score.

Castera Transient Elastography

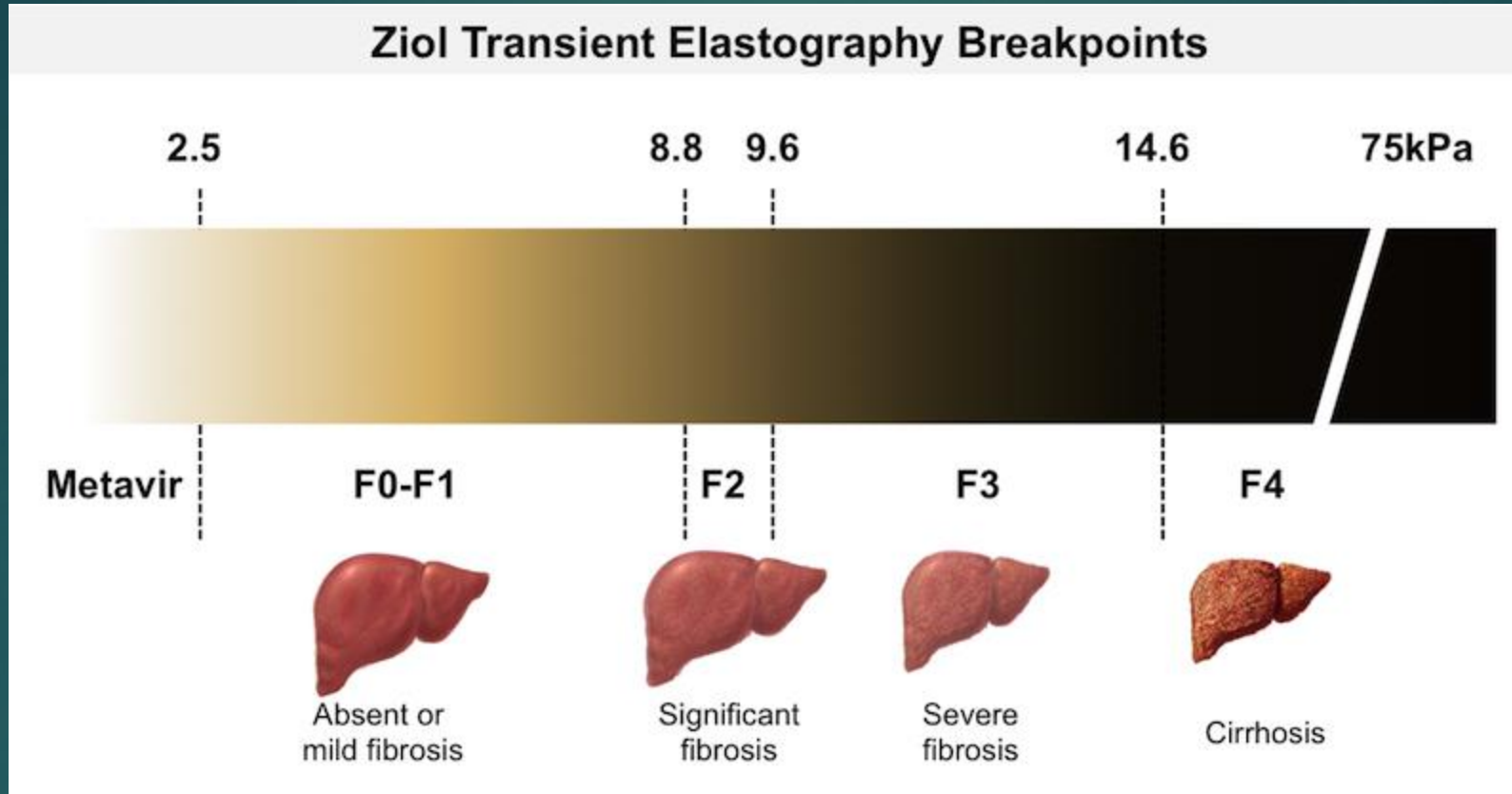


Castera Transient Elastography Cutoffs Correlating with Metavir Fibrosis

A. Correlation of Breakpoints and Metavir Fibrosis Scores

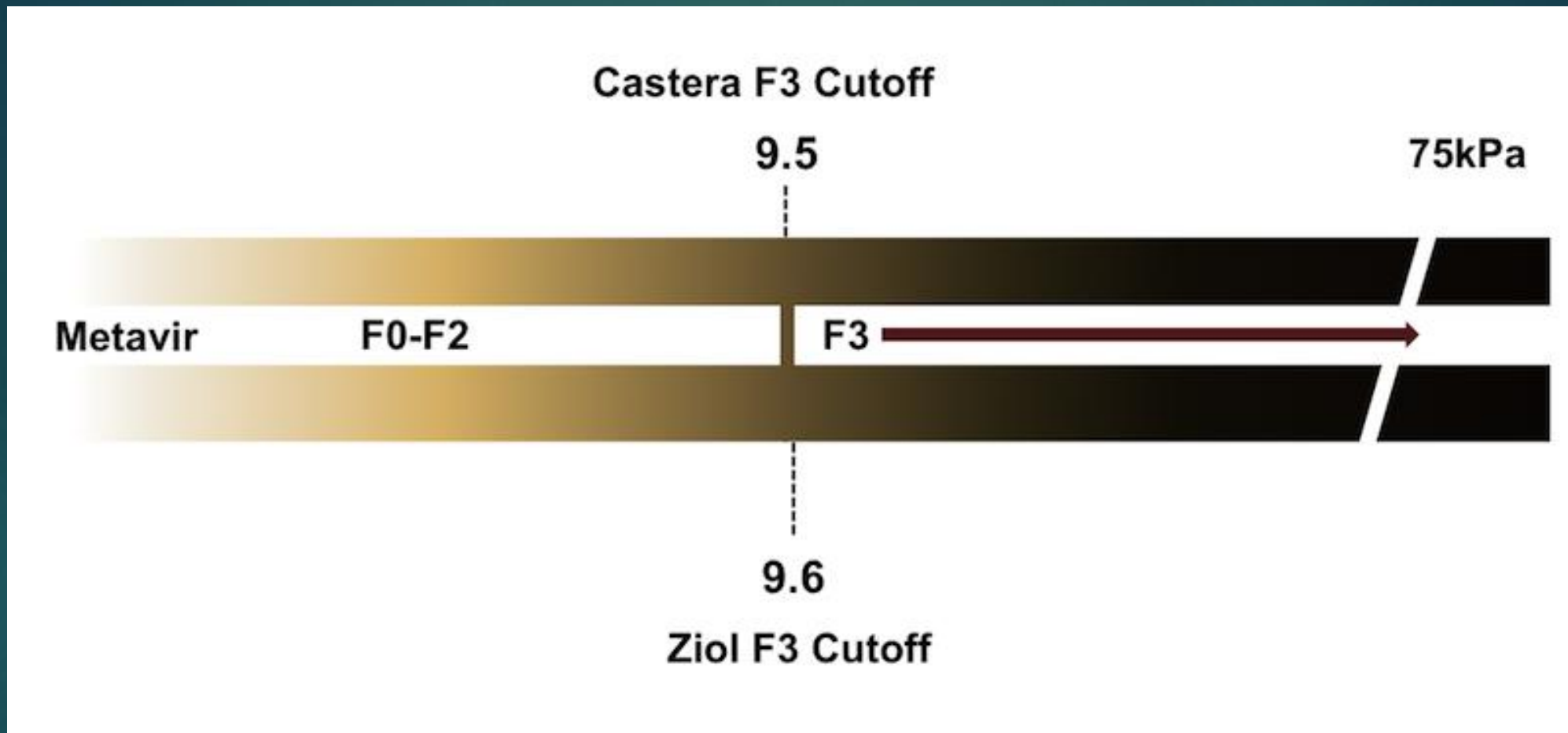
Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50.

Ziols Transient Elastography



Ziols Transient Elastography Cutoffs Correlating with Metavir Fibrosis
A. Correlation of Breakpoints and Metavir Fibrosis Scores

Ziols M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48-54.



Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C.

Gastroenterology. 2005;128:343-50.

(2) Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C.

Hepatology. 2005;41:48-54.

Psikososyal durumun takibi:

- ▶ Özellikle alkol kullanımı önlenemeyen hastalarda fibroziste ilerleme hızlı
- ▶ Bu hastalarda siroz ve HCC açısından sık takip yapılmalı,
- ▶ En az 6 ayda bir karaciğer ultrasonografisi yenilenmelidir

Checklist Before Starting Hepatitis C Therapy

General Checklist for All Patients

- ☐ Good evidence of adherence and willing to comply with follow-up
- ☐ Adequate psychosocial support
- ☐ Psychiatrically stable
- ☐ Drug and/or alcohol use evaluated and addressed so as not to interfere with therapy
- ☐ Potential drug-drug interactions addressed and plan in place to monitor

IF Treatment with Ribavirin

- ☐ Not pregnant or planning to become pregnant during therapy and for 6 months afterwards
- ☐ If patient or partner of child-bearing potential, willing to use ≥ 2 reliable birth control methods
- ☐ No significant cardiac or respiratory issues

IF Treatment with Peginterferon

- ☐ Perform dilated retinal exam if history of diabetes mellitus, hypertension, or retinal issues
- ☐ Normal thyroid function
- ☐ No active autoimmune disease

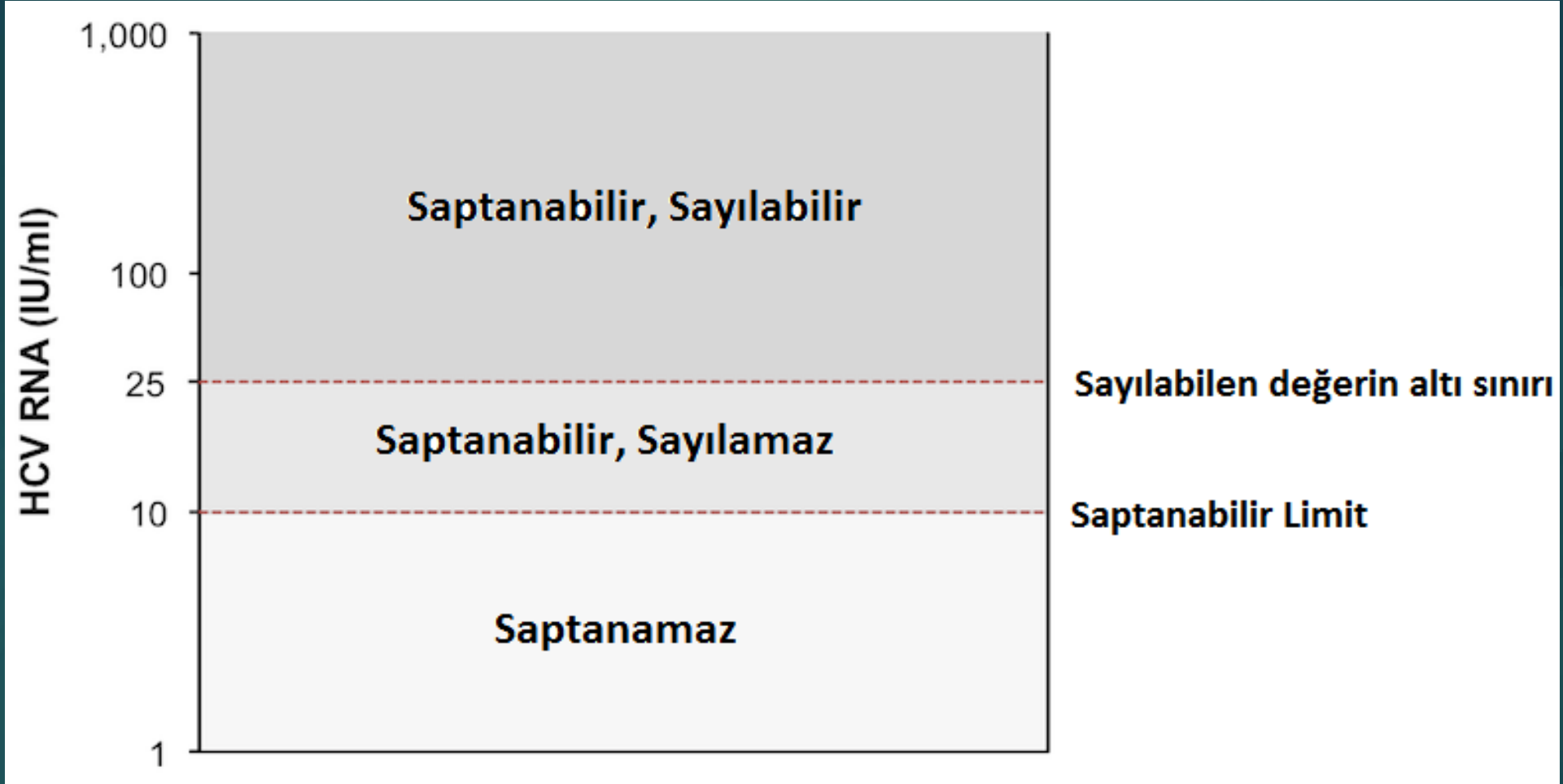
Tedavi Sırasında ve Sonrasında Takip

- ▶ Hepatit C tedavisine başlamadan önce bazal değerler saptanmalı,
- ▶ Tedavi başlanacak ilaçlar için ilaç etkileşimleri kontrol edilmeli,
- ▶ tedavi esnasında ve sonrasında cevabın nasıl takip edileceği
- ▶ ilaca bağlı olası yan etkilerin takibinin nasıl yapılacağı planlanmalıdır.
- ▶ Artık interferonlar çok kullanılmasa da (ülkemiz için pek geçerli değil) interferon
- ▶ Direkt antiviral ilaçlara (DAA)'a bağlı yan etkiler görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Tedavi Sırasında ve Sonrasında Takip

- ▶ On iki haftalık tedavi süresince;
 - ▶ tedaviye başlamadan hemen önce ilk değerlerin kaydedildiği ilk klinik ziyaret planlanmalı,
 - ▶ akabinde 4. haftada hasta kontrole çağırılmalı,
 - ▶ tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 12 hafta sonra hastanın kontrolleri yapılmalıdır.
- ▶ Eğer 24 hafta tedavi planlanmışsa bir ya da daha fazla kez kontrole çağırılabilir.
- ▶ Siroz ve diğer komplike durumlar söz konusu ise daha sık kontroller yapılabilir

Tedavi EtkinliĐinin Takibi



Grafikte, HCV RNA değelerinin saptanabilme ve kantite edilebilme düzeylerinin altı sınırları gösterilmiştir. Bu örnekte titre edilebilen en düşük değeri [lower limit of quantification (LLOQ)] 25 IU/mL, saptanabilir en düşük değeri [limit of detection (LOD)], 10 IU/mL'dir

Tedavi Etkinliğini Takip Etmede Önerilen Yöntemler:

- ▶ Tedavi etkinliğini takipte en iyi yöntem tekrarlayan HCV RNA ölçümleridir.
- ▶ Takip için yüksek duyarlı (15-25 IU/mL) kantitatif HCV RNA ölçüm yöntemleri tercih edilmelidir.
- ▶ Yine tekrarlayan ölçümlerin laboratuvarlar ve ölçümler arası hataları en aza indirebilmek için aynı laboratuvarda yapılması önerilir.
- ▶ Tercihan günümüzde; ,
 - ▶ Roche COBAS TaqMan Version 1.0,
 - ▶ Roche COBAS TaqMan Version 2.0, ve
 - ▶ Abbott RealTime HCV (ART) assaysistemleri kullanılması önerilmektedir.

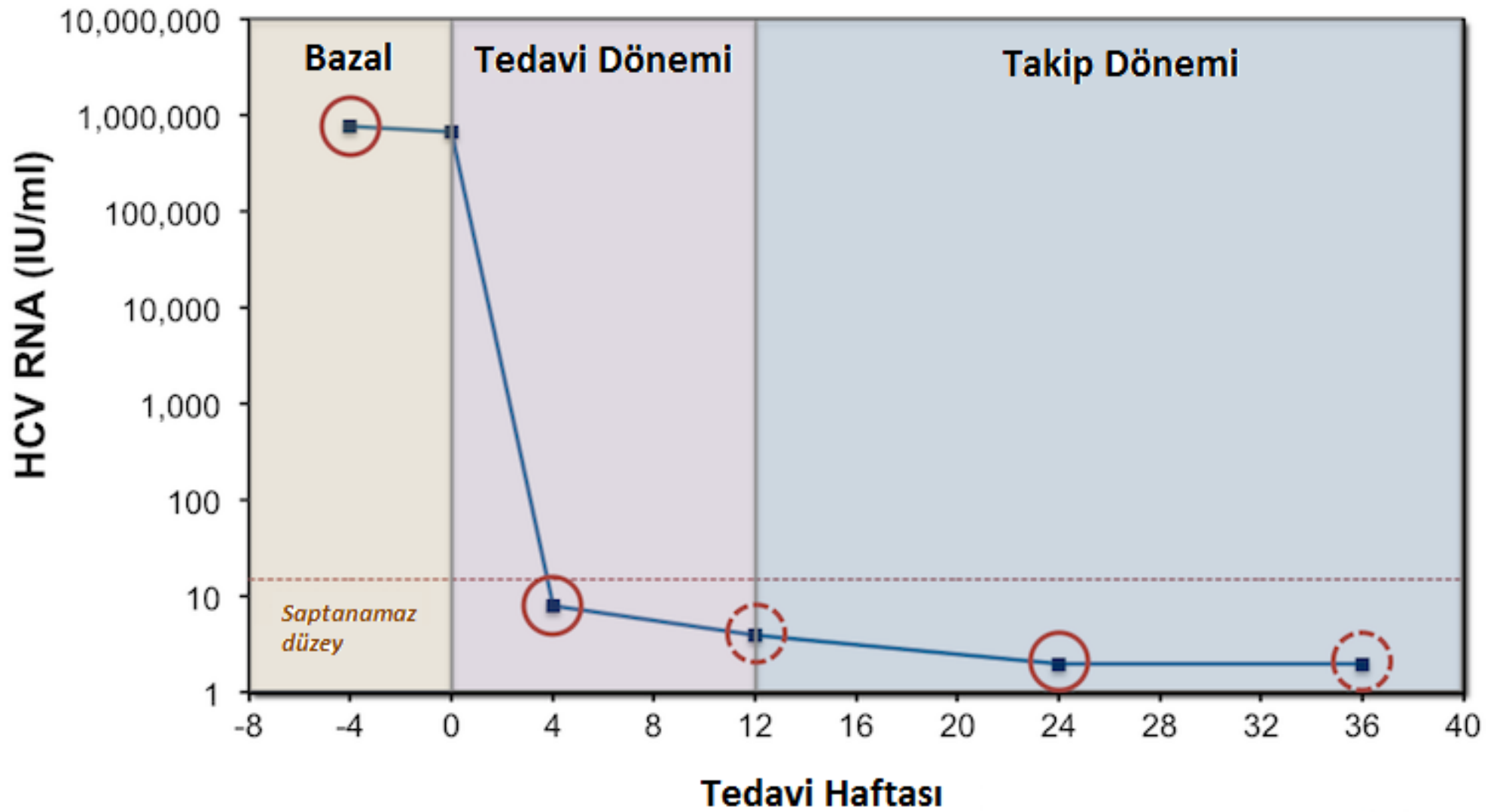
HCV RNA Takibi İçin Önerilen Şema :

AASLD/IDSA önerilerine göre;

- ▶ HCV RNA düzeylerinin;
 - ▶ tedavi başlangıcında,
 - ▶ tedavi başladıktan sonraki 4. haftada ve
 - ▶ tedavi bitiminden sonraki 12. haftada

bakılması önerilmektedir.

- ▶ Buna ilaveten tedavi bitiminde
- ▶ Tedavi tamamlandıktan sonraki 24. haftada da ölçüm yapılmalıdır.
- ▶ EASL rehberi ise tedavi uyumu açısından tedavinin ikinci haftasında HCV RNA bakılmasını önermektedir.



Tedavi öncesi, tedavi dönemi ve sonrasında HCV RNA takibi

Tedavinin 4. haftasında Saptanabilir Düzeyde HCV RNA

Saptanan Hastaya Yaklaşım

- ▶ DAA tedavisi alan hastalarda 4. hafta HCV RNA testinin rolü tam olarak bilinmemektedir.
- ▶ DAA alan hastalarda yapılan faz 3 çalışmalarda sirotik olmayan hastaların hemen tamamında 4. haftada viral yükün saptanamadığı,
- ▶ Sirotik hastalarda ise yüksek olasılıkla azalmakla birlikte saptanabilir düzeylerde olduğu gösterilmiştir.
- ▶ 4. haftada saptanabilir HCV RNA olan hastalarda AASLD/IDSA rehberi 2 hafta sonra (tedavinin 6. Haftasında) tekrar HCV RNA ölçümü yapılmasını önermektedir.
- ▶ Bu haftada HCV RNA düzeylerinde 10 kat artış saptanırsa (1 log₁₀ IU/ml) tedavinin kesilmesi önerilmektedir

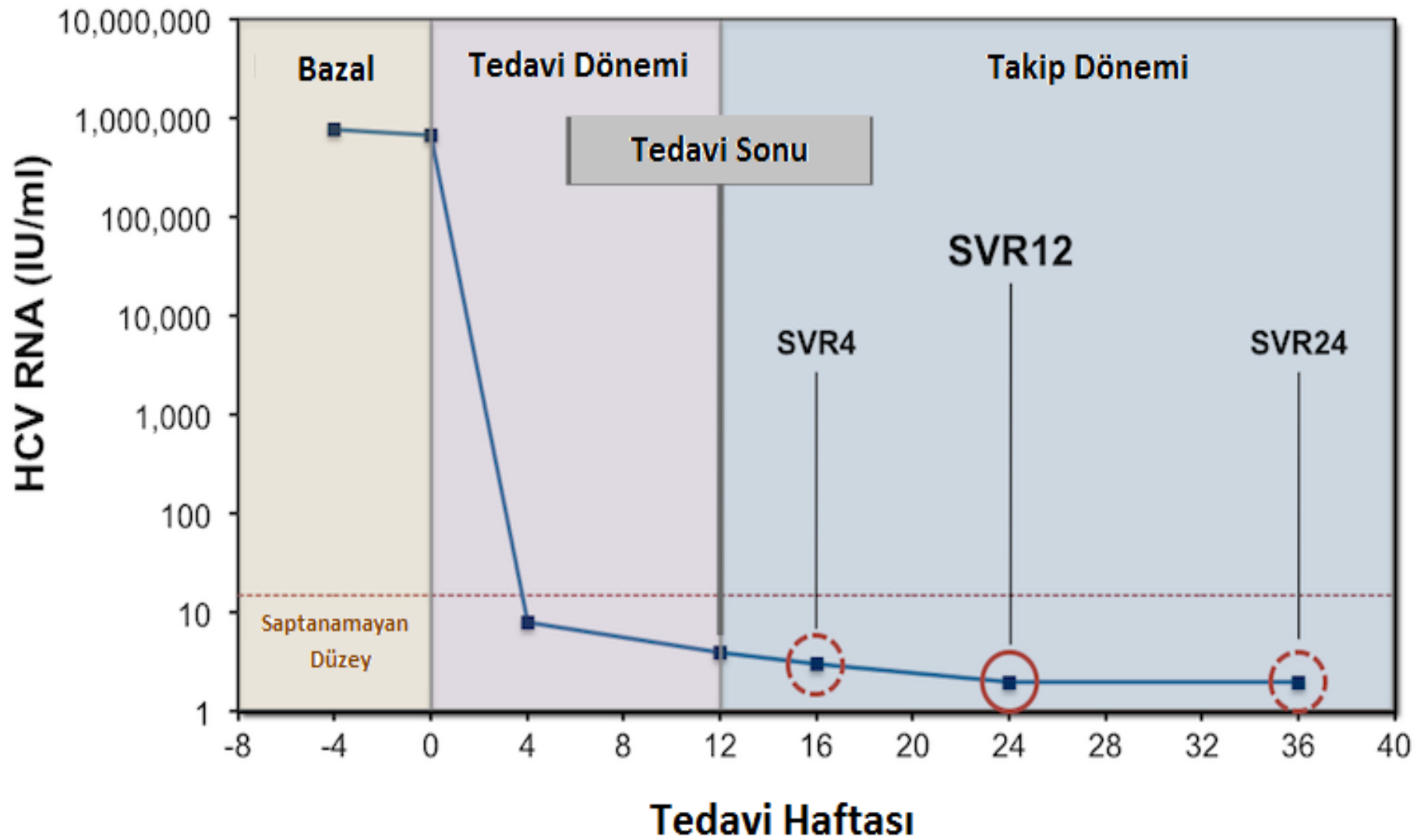
Tedavinin 4. haftasında Saptanabilir Düzeyde HCV RNA

Saptanan Hastaya Yaklaşım

- ▶ Ancak tedavi esnasında düşük düzeyde vireminin devam etmesinin (artış olmamak kaydıyla) klinik önemi bilinmemektedir.
- ▶ İlaç uyumu veya virolojik relaps olup olmadığı konusunda kesin veriler yoktur.
- ▶ İnterferon tedavisinin aksine DAA alan hastalarda 4. haftada düşük düzeyde HCV RNA bulunmasının SVR12 üzerine etkisi olmayabileceği öne sürülmektedir.
- ▶ AASLD/IDSA rehberi 4. haftada düşük düzeyde stabil vireminin devam etmesi nedeni ile DAA tedavisinin uzatılması ya da kesilmesi konusunda öneride bulunmamaktadır.
- ▶ Birçok araştırmacı 4. haftada bu düzeyde viremi olmasının klinik önemi olmadığını,
- ▶ İlaç uyumu iyi olmak kaydıyla tedaviye devam edilmesi gerektiğini
- ▶ Sonucunda HCV RNA'nın klirens uğrayacağını belirtmektedirler

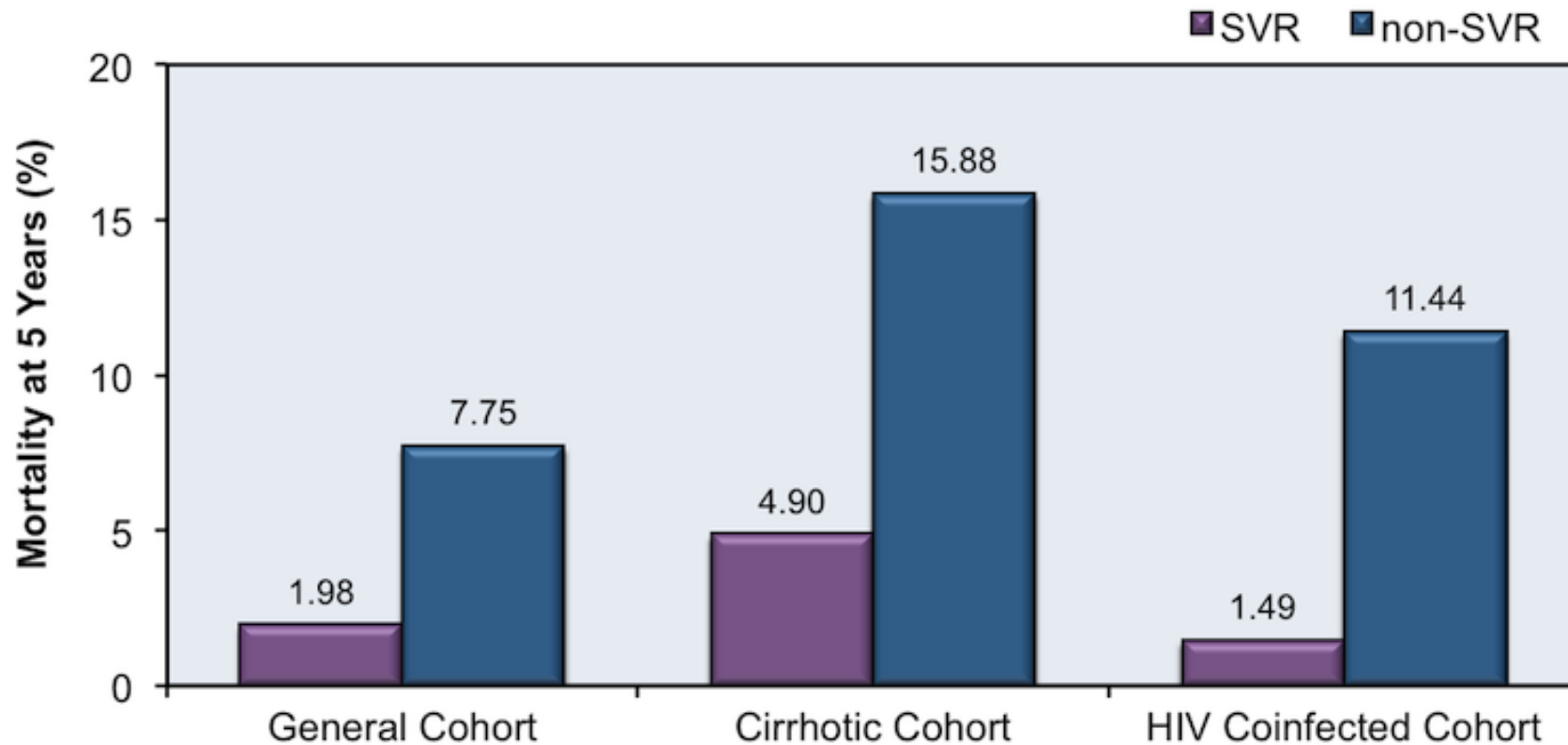
Kalıcı Viral Yanıt:

- ▶ Tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra kantitatif HCV RNA ölçümü yapılması ile kalıcı virolojik yanıt (SVR) alınıp alınmadığı belirlenir.
- ▶ Bu zamanda HCV RNA saptanamaması demek HCV enfeksiyonunun uzun dönem kürü anlamını taşır.
- ▶ Bazı uzmanlar sirotik ve komplike hastalarda tedavi tamamlandıktan sonraki 24. haftada ölçüm önermektedirler.



Kalıcı Virolojik Yanıt Tanımları

5-Year Mortality Rates for SVR versus Non-SVR Groups



Abbreviations: SVR= sustained virologic response

5-Year Survival Rate following HCV Treatment Based on SVR Response

Based on data from 31 studies published from 2000 to 2014, including **a total of 33,360 patients**. The 5-year mortality rates shown are based on whether the patient achieved an SVR.

Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. Clin Infect Dis. 2015;61:730-40.

Tedavi GüvenliĐinin Takibi

Bazal Laboratuvar Çalışmaları

- ▶ Burada en önemli öge tedavi rejiminde interferon ya/ya da ribavirinin yer alıp almadığıdır. AASLD/IDSA rehberinde:
 - ▶ Tam kan sayımı (CBC)
 - ▶ Uluslararası normalizasyon oranı [International normalized ratio (INR)]
 - ▶ Karaciğer fonksiyon paneli: albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz
 - ▶ Serum kreatinin düzeyi (glomerüler filtrasyon hızı)
 - ▶ Tiroid stimulan hormon (TSH); hasta pegile-interferon alıyorsa

Tedavinin 4. Haftasında

- ▶ AASLD/IDSA rehberi tedavinin dördüncü haftasında şu testlerin çalışılmasını önermektedir:
 - Tam kan sayımı (CBC)
 - Serum kreatinin düzeyi (glomerüler filtrasyon hızı)
 - Karaciğer fonksiyon paneli: albumin, total bilirubin/direkt bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz

Tedavinin 4. Haftasında anormal ALT yüksekliğine yaklaşım

- ▶ Tedavinin 4. haftasında ALT artışı yaşanırsa AASLD/IDSA önerileri şunlardır;
 - FDA Ekim 2015'te ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ve/veya dasabuvir alan hastalarda özellikle altta yatan ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ağır karaciğer harabiyeti oluşabileceği uyarısında bulunmuştur.
 - Bildirilen olguların çoğunda karaciğer hasarı tedavinin 1 ila 4. haftaları arasında oluşmaktadır.
 - Bu uyarıya dek FDA paritaprevir-ritonavir-ombitasvir ve dasabuvir kombinasyonunun etinil östradiol ile etkileştiğini ve birlikte kullanılmamaları gerektiğini önermiştir
 - Diğer DAA'ler hakkında hepatoktoksisite uyarısı yapmamıştır.

ALT düzeylerinde 10 kat ya da daha fazla artış:

- ▶ Klinik bulgu varlığı olsun olmasın;
- ▶ ALT düzeylerinde 10 kat ya da daha fazla artış varsa HCV tedavisi kesilmeli ve
- ▶ Karaciğer toksisitesi açısından hasta yakından takip edilmelidir.

Klinik bulgu ile birlikte ALT'de 10 kattan az artış

- ▶ ALT düzeylerinde 10 kattan az artış olması ve
- ▶ Akut hepatiti düşündürecek klinik belirti vermesi (halsizlik, bulantı, kusma, sarılık) ya da karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (bilirubin, alkalen fosfataz, INR artışı) durumunda;
- ▶ ilaçlara bağlı karaciğer toksisitesi düşünülerek tedavi hemen sonlandırılmalı ve
- ▶ hasta toksik karaciğer hastalığı açısından yakın takibe alınmalıdır.

Klinik bulgu ile birlikte ALT'de 10 kattan az artış

- ▶ Rehberlerin Önerisi:
 - ▶ bilirubin,
 - ▶ alkalen fosfataz
 - ▶ veya INR değerinin ne olması gerektiği konusunda bilgi vermemekle birlikte
 - ▶ eğer bunların yeterince yüksek düzeylerde olduğu düşünülüyorsa tedavi kesilmelidir.
- ▶ Birçok uzman klinik bulgulara bakarak bu değerlerde çok düşük düzeylerde **ancak birlikte artış** olursa tedavinin kesilmesini yeğlemektedirler.

ALT düzeylerinde klinik bulgu olmadan 10 kattan az artış varsa

- ▶ ALT düzeylerinde 10 kattan az artış var;
 - ▶ ancak semptom yoksa ve akut hepatit düşünülüyorsa hasta yakından takip edilmeli ve
 - ▶ tedavinin 6 ve 8. haftalarında ALT düzeyleri tekrar çalışılmalıdır.
- ▶ Eğer ALT düzeyleri istikrarlı olarak hala yüksek seyrediyorsa tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.
- ▶ Bu durumda rehber önerilerinden ziyade vaka bazlı düşünmek gerekir.
- ▶ Bu durumda tedavi kesme kararı için;
 - ▶ ALT düzeylerinin derecesine,
 - ▶ altta yatan siroz ya da
 - ▶ akut hepatit belirtileri varlığına bakarak karar alınmalıdır.

İnterferonun yan etkileri

Sistemik etkiler

Yorgunluk, baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, diyare

Nörolojik etkiler

konsantrasyon ve oryantasyon bozukluğu, deliryum, uyku rahatsızlıkları, konvülzyon, tinnitus, retinal hemoraji

Psikolojik etkiler

Anksiyete, depresyon, huzursuzluk, libido azlığı, paranoid ve suisid düşünceler

Hematolojik etkiler

Pansitopeni

İmmünolojik etkiler

Bakteriyel enfeksiyonlara artmış duyarlılık

Otoimmün etkiler

Otoantikör gelişmesi, hipertiroidi, hipotiroidi, liken planus, diabet, hemolitik anemi

Diğer etkiler

Proteinüri, nefrotik sendrom, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği

Yan Etkilerde Doz Ayarlaması

	PEG-INF 2a	PEG-IFN 2b
Lökosit		
<1500 mm ³	135 µg dozunu uygula	Dozu %50 azalt
<1000 mm ³	Tedaviyi sonlandır	Tedaviyi sonlandır
Nötrofil		
<750 mm ³	135 µg dozunu uygula	Dozu %50 azalt
<500 mm ³	Tedaviyi sonlandır	Tedaviyi sonlandır
Trombosit		
<80.000 mm ³	-	Dozu %50 azalt
<50.000 mm ³	90 µg dozunu uygula	Tedaviyi sonlandır
<25.000 mm ³	Tedaviyi sonlandır	Tedaviyi sonlandır

Ribavirin – Yan etkiler

- ▶ Hemolitik anemi
- ▶ Halsizlik
- ▶ Egzersiz toleransında azalma
- ▶ Yaşam kalitesinde azalma
- ▶ Teratojenik
- ▶ Öksürük
- ▶ Hipotansiyon
- ▶ Bradikardi
- ▶ Dermatolojik YE (kaşıntı, döküntü)
- ▶ GİS (Bulantı, dispepsi)
- ▶ Depresyon
- ▶ İştahsızlık
- ▶ Uykusuzluk
- ▶ Baş ağrısı
- ▶ Alopesi

Anemi- Doz önerileri

Hb seviyesi (g/dl) Öneriler

>10	Tedaviye devam
8.5-10	RBV 200 mg/g azalt
<8.5	RBV kalıcı olarak kes

TEDAVİ SONRASI TAKİP

- ▶ Tedavi sonrası takip tamamen hastanın HCV tedavisine verdiği yanıtı bağlıdır.
- ▶ Tedavi yanıtında üç senaryo söz konusudur:
 - Hastada SVR12 yanıtı vardır.
 - Hasta tedaviyi tamamlamış ancak SVR12 elde edilememiştir.
 - Hasta tedavi uyumu sorunları, intolerans, tedavinin erken sonlandırılmasını gereken laboratuvar bozuklukları nedeniyle yetersiz tedavi almıştır.

Kalıcı virolojik yanıt alınan hastada takip

- ▶ **Kalıcı virolojik yanıt:** Tedavi tamamlandıktan sonraki 12. haftada (veya daha sonra) hastada saptanamayan HCV RNA olması olarak tanımlanır.
- ▶ Walker ve ark. tarafından interferon içeren rejimle tedavi edilen 4228 hastayı içeren 44 çalışmanın irdelenmesinde,
 - ▶ SVR elde edilen hastaların %97'sinde uzun dönem takipte SVR'nin devam ettiğini bildirmişlerdir.
- ▶ Bazı çalışmacılar seçilmiş hasta gruplarında tedavi tamamlandıktan sonraki 24. haftada SVR takibi yapılmasını önermektedirler.
- ▶ Daha yakın zamanda Manns tarafından yapılan bir derlemede;
 - ▶ IFN ya da Peg IFN bazlı rejimlerle tedavi edilen ve SVR12 yanıtı elde edilen 1002 hastanın %99.2'sinde 5 yıl boyunca saptanamayan HCV RNA düzeylerinin devam ettiği bildirilmiştir.

Kalıcı virolojik yanıt alınan hastada takip

- ▶ Henüz DAA ajanlarla uzun dönem takiplerde SVR'nin nasıl seyredeceği konusunda yeterli bilgiler mevcut olmamakla birlikte;
 - ▶ SVR12'nin IFN bazlı rejimlerle benzer şekilde devam edeceği öngörülmektedir.
 - ▶ Bununla birlikte SVR elde edilen hastaların HCV'ye karşı bağışık olmadıkları ve
 - ▶ HCV ile tekrar infekte olabilecekleri unutulmamalıdır.
- ▶ AASLD/IDSA rehberi SVR elde edilen hastaların takibini;
 - ▶ Karaciğer fibrozisinin derecesi ve
 - ▶ Re-infeksiyon riskine göre olması gerektiğini önermektedir

Kalıcı virolojik yanıt alınan hastada takip

- ▶ **Fibrosis skoru (F0-F2) olanlar:** Bu hastalar için özel takip gerekli değildir.
 - ▶ Bu öneri, SVR alınan bu hastalarda ileride HCV ilişkili fibroziste ilerleme beklenmemesinden kaynaklanmaktadır.
- ▶ **İlerlemiş fibrozisi olan hastalar (F3-F4):** Her ne kadar fibroziste düzelme meydana gelse de bu hastalarda her zaman devam eden bir risk söz konusu olduğu akla gelmeli ve
 - ▶ 6 ayda bir HCC açısından karaciğer USG'si yapılmalıdır.
 - ▶ İlaveten sirozlu hastalarda (F4) daha önce yapılmadıysa özefagus varisleri açısından bazal endoskopi yapılmalıdır.
 - ▶ Varisi olanlar uygun tedavi ile takip edilmelidir.

HCV re-infeksiyonu riski devam eden hastalar:

- ▶ Karaciğer fibrozisi derecesinden bağımsız olarak HCV re-infeksiyonu devam eden hastalarda re-infeksiyonun önlenmesi için periyodik takipler yapılmalıdır.
- ▶ Bu hastalarda anti HCV takibi yapılması zaten bu antikoru taşıdıkları için anlamsız olup kantitatif HCV RNA sayımı ile takip edilmelidirler.
- ▶ Karaciğer enzimlerinde yükselme durumunda da re-infeksiyon olasılığı nedeniyle HCV RNA düzeylerine bakılmalıdır.

► ***Sürekli anormal karaciğer fonksiyon testi olan hastalar:***

- Bu hastaların karaciğer hastalığının diğer nedenleri (alkol kullanımı, aşırı demir yükü, yağlı karaciğer hastalığı gibi) açısından değerlendirilmesi gerekir.

► ***SVR elde edilemeyen hastalar:***

- AASLD/IDSA rehberi bu hastalarda takip 6-12 ayda bir KCFT, CBC, INR ile takip önermektedir.
- Ayrıca, özellikle yeni tedavi seçenekleri sunulduğunda yeniden tedavi açısından da değerlendirilmeleri gerekir.
- Alkol kullanımı ve karaciğere toksik ilaçlardan uzak durmaları önerilir.

Recommended Assessments Before Starting Treatment:

- ▶ Potential drug-drug interactions with concomitant medications.
- ▶ Complete blood cell count, calculated glomerular filtration rate, hepatic function panel, international normalized ratio and thyroid-stimulating hormone within 6 weeks before initiation.
- ▶ HCV genotype and quantitative HCV viral load within 12 weeks of initiation.

Recommended Monitoring During Treatment:

- ▶ Complete blood cell count, calculated glomerular filtration rate, creatinine level and hepatic function panel every 4 weeks.
- ▶ Thyroid-stimulating hormone every 12 weeks for patients taking interferon.
- ▶ More frequent assessment for drug-related toxic events as clinically indicated.
- ▶ Quantitative HCV viral load test every 4 weeks, at end of treatment and 12 weeks after completion of treatment.

Recommended Follow-up After SVR is Achieved:

- ▶ Regular follow-up for patients without advanced fibrosis.
- ▶ Assessment for HCV recurrence or reinfection only if patient has ongoing risk for HCV infection or development of unexplained hepatic dysfunction; then, a quantitative HCV RNA assay is recommended.
- ▶ Twice-yearly ultrasound for patients with advanced fibrosis to assess risk for hepatocellular carcinoma.
- ▶ Baseline endoscopy to screen for varices in patients with cirrhosis.
- ▶ Assessment of other causes of liver disease for patients who develop persistently abnormal liver tests after achieving SVR.