

Olgularla Viral Hepatitlere Yaklaşım

Kronik HCV İnfeksiyonu

Ulus Salih Akarca



Giriş

- Birbirlerinden az farklılıklarla bütün uluslararası kılavuzlar HCV RNA pozitif bütün hastaların tedavi edilmesini önermektedir.
 - ◆ <1 yıl ömrü kalan hastalar hariç
- Tedavi seçenekleri giderek artmakta, bütün genotiplerde 8-12 hafta gibi bir sürede >%95 kür sağlanmaktadır.
- Yeni DEA ile sadece tedavi edilen hastaların kür oranı artmamış, tedavi edilebilen hasta popülasyonu genişlemiş ve bütün HCV ile infekte kişileri kapsar duruma gelmiştir.

		S+L 12	S+L 24	PrOD 12	PrOD 24	S+V 12	S+V 24	S+D 12	S+D 24	S+Sp 12	S+Sp 24	G+E 12	G+E 16-24	D+A 24	S+R
Naive	G1a siroz değil	● ^a		●+R		●		●		● ^b			● ^c		
	G1a siroz	●			●+R	●			●±R		● ^b ±R		● ^c		
	G1b siroz değil	● ^a		● ^d		●		●		●		●		● ^e	
	G1b siroz	●		●		●			●±R		●±R	●		● ^e	
PR deneyimli	G1a siroz değil	●		●+R		●		●		● ^b			● ^c		
	G1a siroz	●+R	●		●+R	●			●+R		● ^b		● ^c		
	G1b siroz değil	●		●		●		●		●		●			
	G1b siroz	●+R	●	●		●			●±R		●±R	●			
S+R+P deneyimli	G1 siroz değil	●													
	G1 siroz		●												
PI+PR deneyimli	G1 siroz değil	●				●		●				● ^f			
	G1 siroz	●+R	●			●			●±R			● ^f			
Dekompan-se siroz	G1 (PR deneyimli olsun olmasın)	●+R ^g	●			●+R ^g	●	●+R ^g	●						
Naive veya PR deneyimli	G2 siroz değil					●		●							12 hf
	G2 siroz					●			●						24 hf
Naive	G3 siroz değil					●		●							24 hf
	G3 siroz					●+R			●±R						
PR deneyimli	G3 siroz değil					●+R		●+R							
	G3 siroz					●+R			●+R						
Naive	G4 siroz±	●		● ^h		●		●		●		●			
PR dnyimli	G4 siroz±	●+R	●	● ^h		●		●+R	●	●+R		●+R ⁱ			
Naive	G5/6 siroz±	●				●		●							
PR dnyimli	G5/6 siroz±	●+R	●			●		●+R	●						

		S+L 12	S+L 24	PrOD 12	PrOD 24	S+V 12	S+V 24	S+D 12	S+D 24	S+Sp 12	S+Sp 24	G+E 12	G+E 16-24	D+A 24	S+R
Karaciğer transplant sonrası	G1, 4, 5, 6	●+R	●			●+R	●	●+R	●						
	G2					●+R	●	●+R	●						
	G3					●+R ^j	●		●+R						
GFR<30 ml/dk/ 1.73 m ² Hemodi- yaliz hastası ^l	G1a			●+R								●			
	G1b			●								●		●	
	G4			● ^h +R								●			
	G2					● ^k		● ^k							
	G3					● ^k +R		● ^k +R							
Böbrek nakilli	G1, 4, 5, 6	●				●		●							
	G2, 3					●		●							
Akut C	G1-6	●				●		●							

A-D

- 62 yaşında erkek hasta
- 17 sene önce hepatit C tanısı konmuş.
- 2 sene interferonlu tedaviler almış
 - ◆ Regüler interferon + Ribavirin
 - ◆ Peginterferon + Ribavirin
- Hepatiti C tanısından önce 20 sene hergün 1 küçük rakı içmiş
- Müracaatından önceki 1 yıl içinde ödem, assit ortaya çıkmış. Hasta aşağıdaki tedaviyi alarak geldi
 - ◆ Desal 3x1, Aldacton 1x1, HepaMerz 3x2, Ursactive 3x1

A-D

- Fizik muayenesinde
 - ◆ Assit
 - ◆ Splenomegali
 - ◆ Grade I hepatik ensefalopati görüldü.
- Portal doppler: Karaciğer boyutunda azalma, ekosunda heterojenite, ondulasyon, portal ven 17 mm, dalak 180 mm, portal hipertansiyon
- Üst GİS endoskopisi: Grade 2-2-2-1 varisler
- HCV RNA: 485537 IU/ml, Genotip: 1b
- Hastaya nakil hazırlığı yapıldı ve Hindistan'dan getirtilen Sofosbuvir + Daclatasvir(?) başlandı.

A-D

	HCV RNA	AST	ALT	Alb	TBil	INR	AFP	Tr
24.05.2016	605871	76	35	2.6	4.06	1.6	3.43	136

- 3 kutu Sofosbuvir + Daclatasvir bittiğinde SGK geri ödemesi başladığı için 3 kutu Sofosbuvir+Ledipasvir raporu verildi ve tedavisine bu üç kutuyla devam edildi.
- Tedavi sonunda cevaplı hasta

A-D

- Tedavinin başında Desal 2x1, Aldacton 1x1, HepaMerz 3x2 verilmişti.
- Birinci ayda assiti tamamen kaybolmuş olduğu için Desal 1x1'e, Aldacton 1x1/2'ye inildi. HepaMerz kesildi.
- İkinci ayın sonunda diğer bütün ilaçları kesildi.
- Tedavi sonunda sadece Dideral 2x1/2 almaktadır. Genel durumu ve morali son derecede iyidir.
- SVR 12 kontrolü için gelmesi beklenmektedir.

Dikkat

- Bu hastalarda proteaz inhibitörlü tedavilerin kullanılmayacağına dikkat edilmelidir.
- Kompanse sirozlarda dahi proteaz inhibitörlü tedaviler verildiğinde hepatitik alevlenme ve dekompanseasyon açısından dikkatli olunmalıdır.
 - ◆ Örnek
- Çok ilaç kullanan bu hastalarda ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Her hastaya tedavi başlamadan önce kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve <http://www.hep-druginteractions.org> sitesinden bu ilaçlarla olası etkileşimler kontrol edilmelidir.
- İlaçların yan etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır.
 - ◆ Romatoid artrit olan hasta örneği
 - ◆ Kaşıntı nedeniyle ilaç kesilen hasta örneği

M-T

- 62 yaşında kadın. 2003 Mart'ında baş vuruyor.
- Osteoporoz tedavisi için tetkik edilirken anti-HCV pozitif bulunmuş.
- AST: 66 IU/l, ALT: 57 IU/L,
- Hb: 9.4 g/dl (Talasemi minör)
- BK: 4500/mm³, Tr: 146 000 – 200 000/mm³
- HCV RNA: 600 000 IU/ml
- Karaciğer biyopsisi: Grade 6, Stage 3 (Knodell)
- PegIFN alfa 2b 80 µg/hafta, 1000 mg RBV

M-T

- Tedavinin 12nci haftasında HCV RNA negatif
- Tedavinin 6ncı ayına kadar RBV 400-600 mg aldı.
Altıncı ayda RBV kesildi.
- Tedavi boyunca 6 ü ERT transfüzyonu yapıldı.
- Tedavi sonuna kadar HCV RNA negatif seyretti.
- Tedavi sonrası 6ncı ayda HCV RNA negatif.
- Hasta kür oldu.

M-T

- Hasta yaklaşık 6 ayda bir kontrollere gelmeye devam etti.
- ALT: 24-47 IU/l
- Hb: 9-10 g/dl
- BK: 4600 – 5700/mm³
- Tr: 164-237 x10³/μl arası seyretti
- Ferritin: 800-1100 mg/dl
- US: Karaciğer ekosu diffüz homojen artmış, son zamanlarda hafif heterojenite, ama dalak normal.

Name: Tuncer Mine
ID: 1992021204
DOB: 01.01.1941
AcqDt: 31.05.2012
AcqTm: 09:57:34
mNo: 12
SL: 5.500
StID: 4742

A

Instit: EGE UNIVERSITESI TIP FAK...
Model: Discovery CT750 HD
PatPos: FFS
Type: ORIGINAL/PRIMARY/AXIAL
RefPhys:

x 1.352

R



mAs: 3
GT: 0.000
ST: 2.500
AcqNo: 1

W 300
C 40

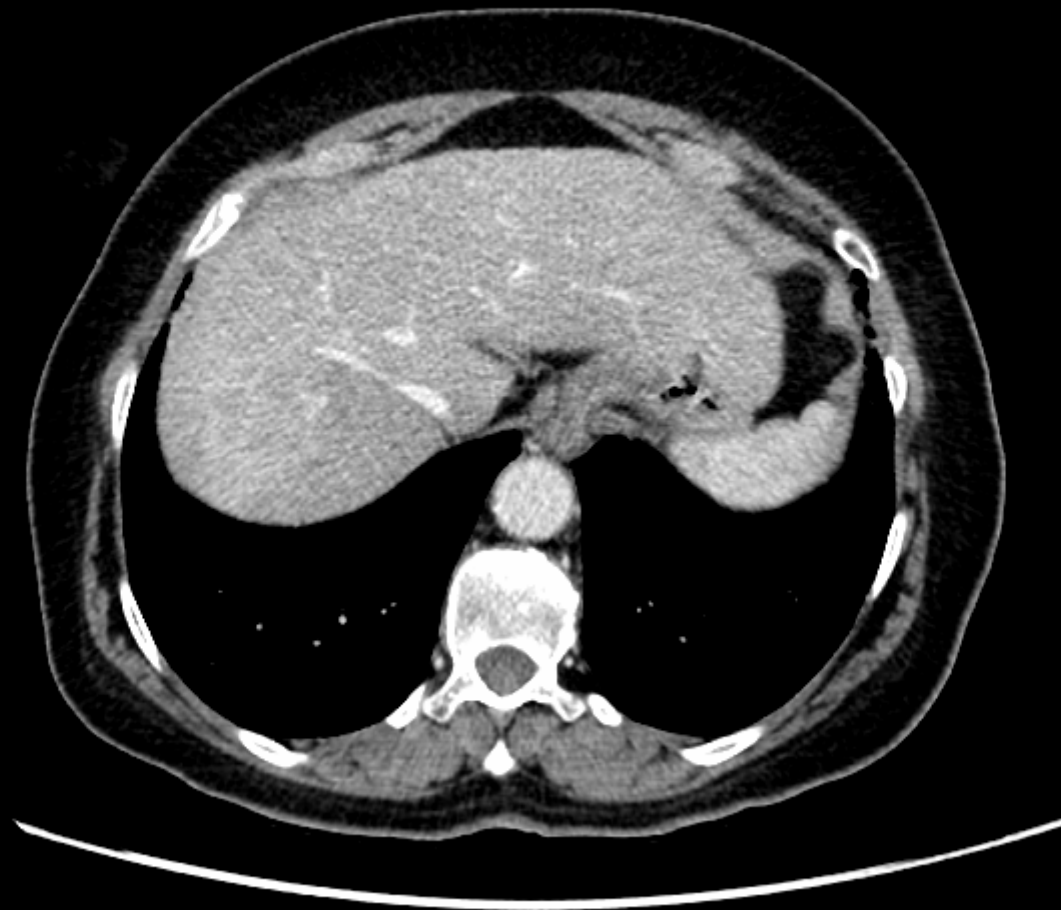
Name: Tuncer Mine
ID: 1992021204
DOB: 01.01.1941
AcqDt: 31.05.2012
AcqTm: 09:58:12
mNo: 94
SL: 3.000
StID: 4742

A

Instit: EGE UNIVERSITESI TIP FAK...
Model: Discovery CT750 HD
PatPos: FFS
Type: ORIGINAL/PRIMARY/AXIAL
RefPhys:

x 1.352

R



mAs: 3
GT: 0.000
ST: 2.500
AcqNo: 2

W 300
C 40

M-T

- 30 Mayıs 2012 kontrolünde segment 6'da 3 cm HCC.
- RF ablasyonu yapıldı.
- KRONİK C HEPATİTİ TEDAVİSİNDE GEÇ KALINMAMALIDIR!

B-D

- 1999 yılında baş vuruyor
- 55 yaşında kadın
- Tip 2 DM nedeniyle takip altındayken transaminaz yüksekliği olması üzerine geldi.
- Teşhisten sonra 3 yıl kayıp
- 2002'de tekrar başvurdu.

LAB

- 17 Ocak 2001
 - ◆ AST: 69 U/l
 - ◆ ALT: 151 U/l
 - ◆ Alb: 4.7 g/dL, Glb: 3.3 g/dL
 - ◆ Tbil: 0.61 mg/dl
 - ◆ AKŞ: 135 mg/dl
 - ◆ IgG: 2168 mg/dl
 - ◆ INR: 1.1
 - ◆ Tr: 118000/ul

Tedavi

- İndüksiyonlu IFN+RBV
 - ◆ İlk ay hergün günde 6 milyon ünite
 - ◆ Sonra haftada 3 gün 6 milyon ünite
- Bir yıllık tedaviye cevaplı
- Ama transaminazları hiç normale inmiyor.
- Statin kesilince AST: 20, ALT: 28 U/l oluyor, ama kolesterolü çok yükseldiği için statin tekrar başlanıyor.
- HCV negatif olduğu halde muhtemelen karaciğer enzimleri yüksek seyrettiği için düzenli kontrollere geliyor.
 - ◆ ALT: 39 – 141 U/l arasında değişiyor.
 - ◆ Tr: 90 – 157 arasında değişiyor.

Takip

- 2012 Ocak ayına kadar 6 ayda bir takip ediliyor. Sonra takipleri senede 1'e çıkartılıyor.
- 2014 Aralık, US'da 15 mm hipoekoik kitle
 - ◆ AFP <4 ng/ml seyredirken ilk kez 6.5 oluyor
- MR: HCC ile uyumlu
- RF ablasyon yapılıyor
- Halen HCC tekrarı olmaksızın takiplere devam ediyor.
- 2015 Haziranında ösofagus varisleri 1 dereceden saptandı. Dideral başlandı.
- Oral antidiyabetiklere, antihipertansife devam



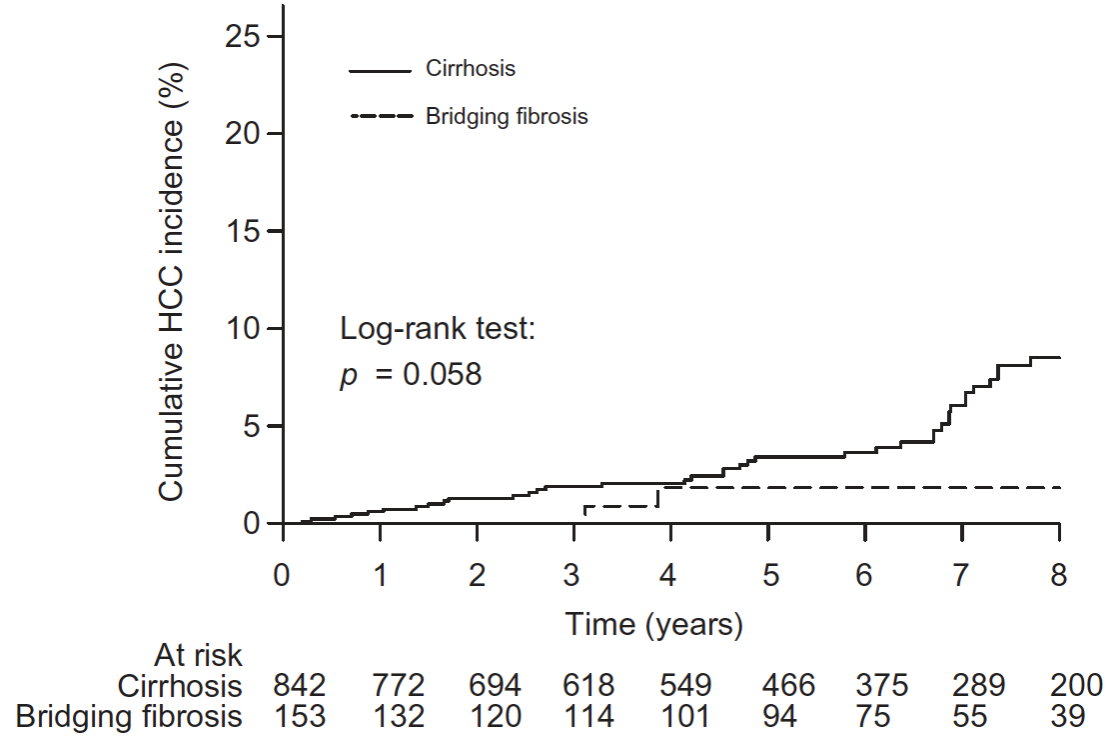
Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication

Adriaan J. van der Meer^{1,*}, Jordan J. Feld², Harald Hofer³, Piero L. Almasio⁴, Vincenza Calvaruso⁴, Conrado M. Fernández-Rodríguez⁵, Soo Aleman^{6,7}, Nathalie Ganne-Carrié⁸, Roberta D'Ambrosio⁹, Stanislas Pol¹⁰, Maria Trapero-Marugan¹¹, Raoel Maan¹, Ricardo Moreno-Otero¹¹, Vincent Mallet¹⁰, Rolf Hultcrantz⁶, Ola Weiland⁷, Karoline Rutter³, Vito Di Marco⁴, Sonia Alonso⁵, Savino Bruno¹², Massimo Colombo⁹, Robert J. de Knegt¹, Bart J. Veldt¹, Bettina E. Hansen¹, Harry L.A. Janssen^{1,2}

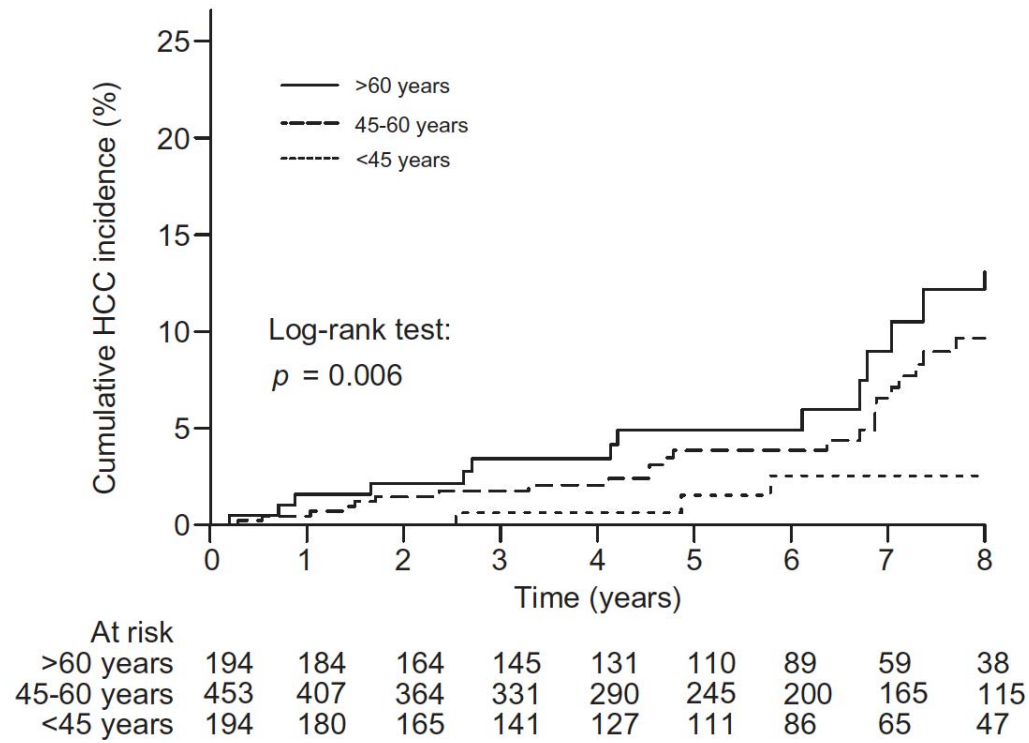
Table 2. Event rate per 100 person-years.

	Events No.	Observation period, person-years	Rate/100 person-years (95% CI)
Hepatocellular carcinoma	51	5671	0.90 (0.67–1.18)
Liver failure	26	5664	0.46 (0.30–0.67)
All-cause mortality	56	5750	0.97 (0.74–1.26)
Clinical disease progression	101	5592	1.80 (1.47–2.20)

CI; confidence interval.



- Kanser gelişme süresi: 5.8 yıl (0.2 – 11.8)
- Median yaş: 65
- 8 yıllık kümülatif insidans: %7.6
 - ◆ Siroz: %8.7
 - ◆ Köprüleşme fibrozisi: %1.8



- Sirozlarda 8 yılda HCC gelişme insidansı
 - ◆ <45 y → %2.6
 - ◆ >60 y → %12.2

Klinik kötüleşme oranları

- 991 hastada
 - ◆ Assit 13
 - ◆ Varis kanaması 7
 - ◆ HE 2
 - ◆ Sarılık 1
- Karaciğer yetmezliği oranı (8 yılda)
 - ◆ Köprüleşme fibrozisi 0
 - ◆ Sirozlarda %4.1
- Bütün sebeplere bağlı ölüm oranı
 - ◆ Köprüleşme fibrozisi %3.3
 - ◆ Sirozlar %9.6

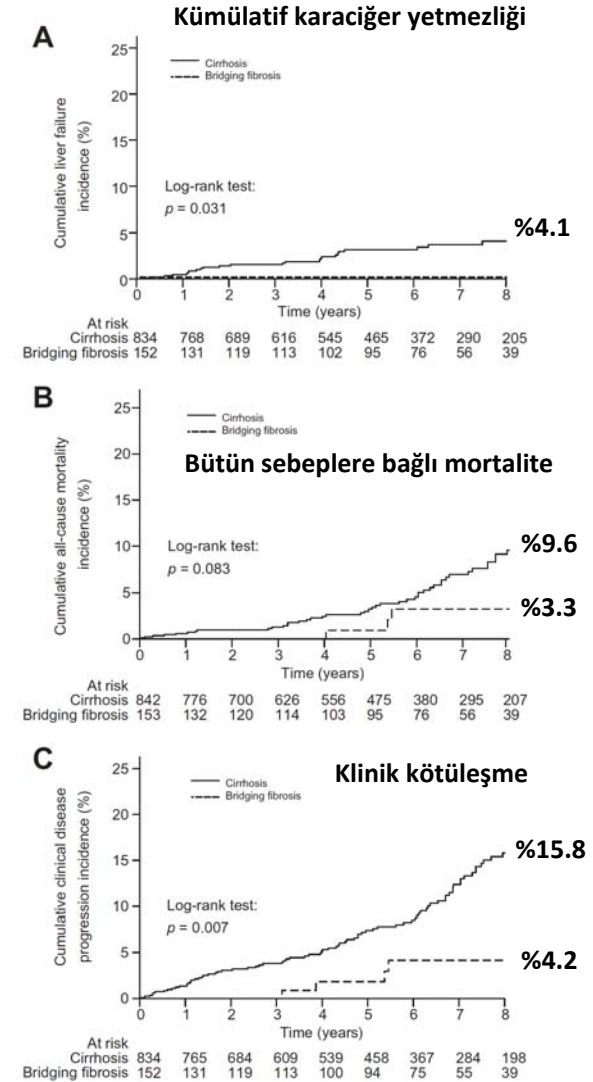


Table 3. Cox proportional hazard analyses for hepatocellular carcinoma.

	Hepatocellular carcinoma								
	Univariable analyses			Multivariable analyses (n = 630) [#]			Imputation analyses (n = 1000) [#]		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Age									
<45 years	1.00	Ref.	Ref.	1.00	Ref.	Ref.	1.00	Ref.	Ref.
45–60 years	5.13	1.57–16.79	0.007	8.54	1.13–64.64	0.038	9.68	1.28–72.95	0.028
>60 years	6.95	2.03–23.76	0.002	8.91	1.12–70.79	0.039	9.76	1.23–77.77	0.031
Males	1.28	0.69–2.38	0.426	-	-	-	-	-	-
BMI, per 1.0 kg/m ²	1.03	0.96–1.13	0.314	-	-	-	-	-	-
Cirrhosis	2.94	0.91–9.42	0.071	-	-	-	-	-	-
Laboratory markers of liver disease severity									
Platelet count, per 10 × 10 ⁹ /L	0.93	0.88–0.98	0.005	0.94	0.87–1.00	0.048	0.93	0.87–0.99	0.029
Bilirubin, per mmol/L	1.01	0.99–1.04	0.233	-	-	-	-	-	-
Albumin, per g/L	0.97	0.91–1.04	0.428	-	-	-	-	-	-
AST/ALT ratio, per 0.1	1.04	1.00–1.08	0.046	1.04	1.00–1.09	0.084	1.04	1.00–1.09	0.068
gGT, per 10 IU/L	1.02	0.99–1.04	0.143	-	-	-	-	-	-
Treatment naïve	0.39	0.22–0.71	0.002	-	-	-	-	-	-
Diabetes mellitus	1.90	0.91–4.00	0.090	2.36	1.02–5.42	0.044	2.27	0.98–5.29	0.057
History of severe alcohol use	0.89	0.40–1.97	0.774	-	-	-	-	-	-
Anti-HBc positive	1.16	0.60–2.25	0.655	-	-	-	-	-	-

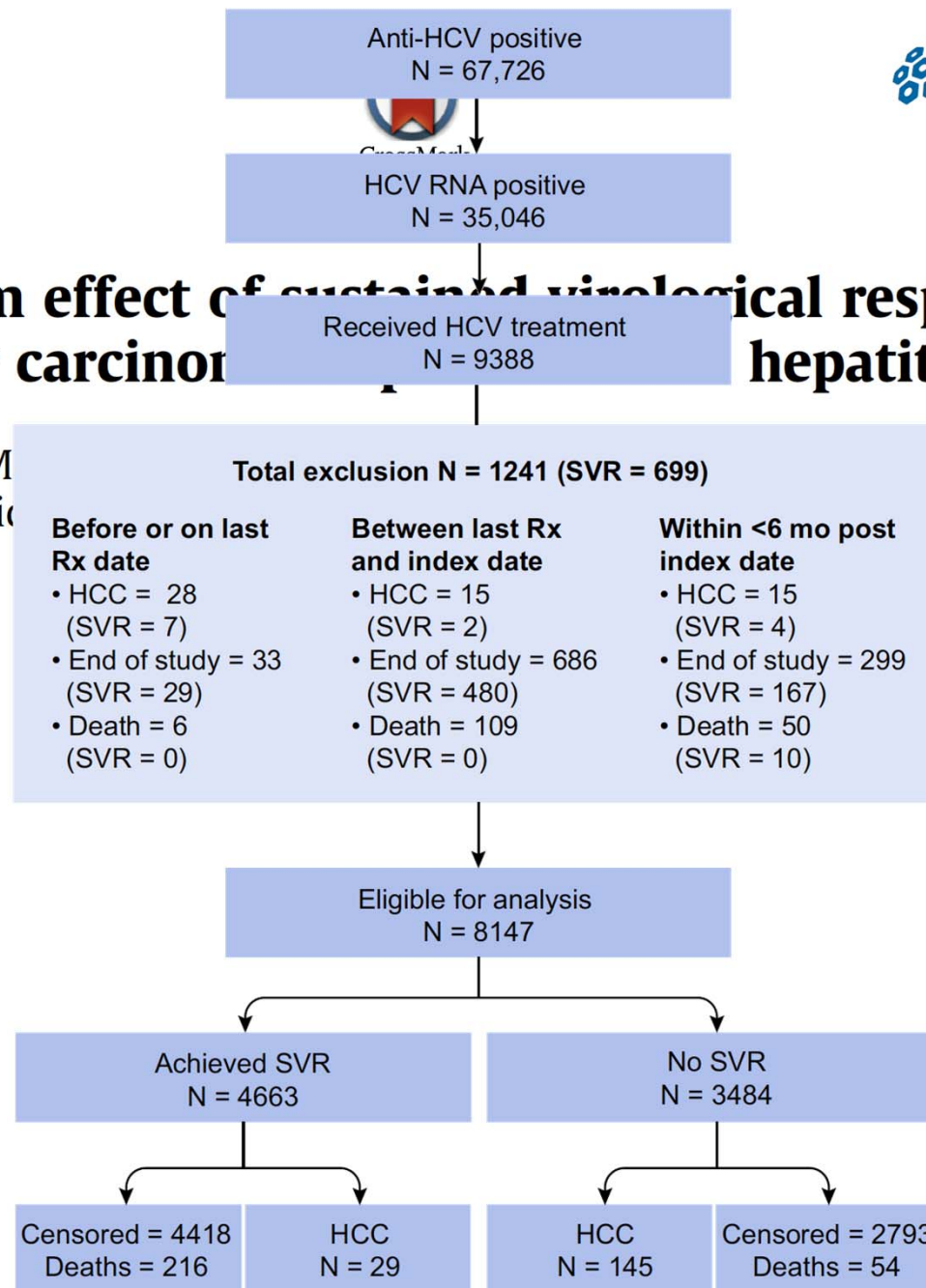
BMI, body mass index; HCV, hepatitis C virus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval; gGT, gamma-glutamyltransferase; antiHBc, anti-hepatitis B core antigen.

[#] The multivariable models were stratified by the median year of inclusion (2002).

Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in hepatitis C in Canada

Naveed Z. Janjua^{1,2,*}, Morris Sherman⁵, Zahid

g^{1,2}, Eric M. Yoshida⁴, Yu¹, Maria Alvarez¹,



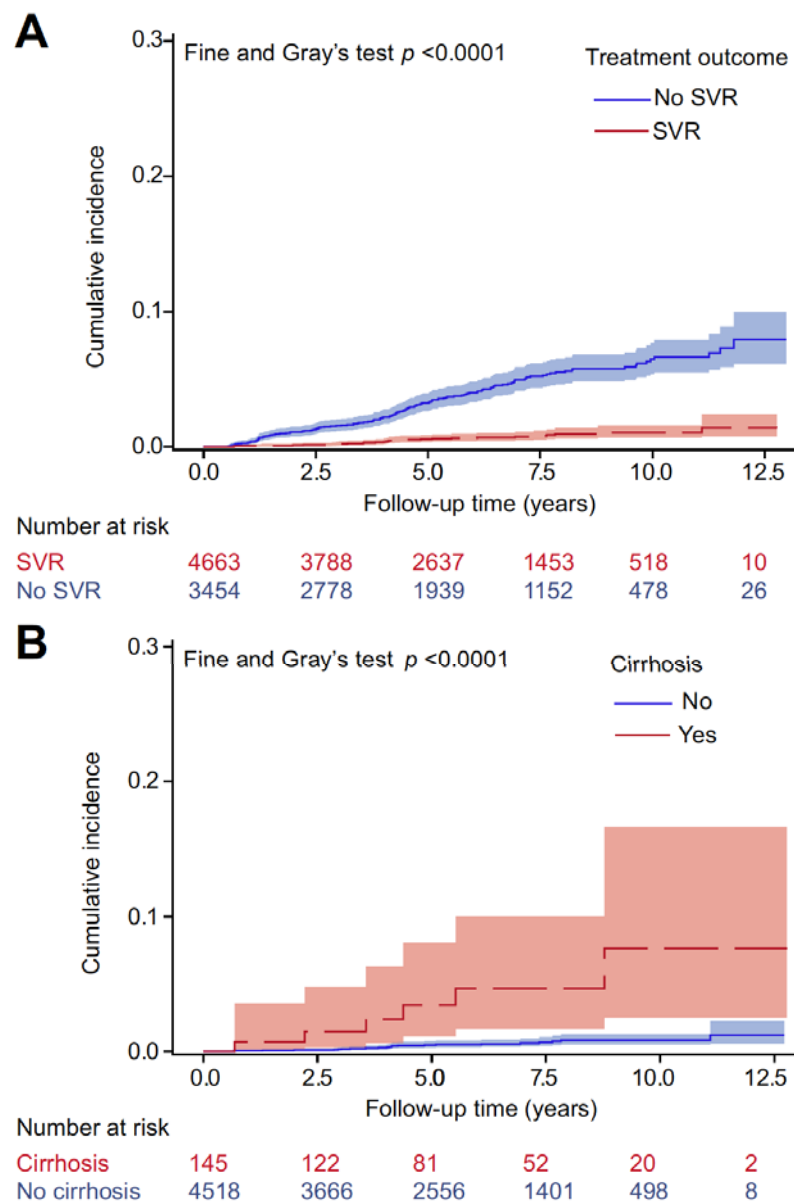


Fig. 2. The cumulative incidence of HCC, BC Hepatitis Testers Cohort, 1992–2012; (A) by SVR, (B) among those with SVR by cirrhosis status at treatment. (This figure appears in colour on the web.)

Table 4. Factors associated with HCC among only those with SVR, BC Hepatitis Testers Cohort, 1992–2012.

Covariates	Adjusted SHR (95% CI) N = 4663
Age (year) ¹	
≤49	1
50–59	4.4 (1.69, 11.47)
≥60	4.39 (1.26, 15.31)
Sex	
Female	1
Male	3.32 (1.14, 9.61)
Genotype ¹	
Genotype 1	1
Genotype 2	0.24 (0.05, 1.08)
Genotype 3	1.4 (0.58, 3.39)
Genotype other	0.84 (0.3, 2.37)
Cirrhosis ¹	
No	1
Yes	3.23 (1.17, 8.98)
Diabetes ¹	
No	1
Yes	1.56 (0.6, 4.04)
Problem alcohol use ¹	
No	1
Yes	1.06 (0.34, 3.32)
Elixhauser comorbidity index ¹	
No (0)	1
Yes (≥1)	2.2 (0.95, 5.1)
Illicit drug use ¹	
No	1
Yes	0.27 (0.07, 0.99)

Model adjusted for HCV year of diagnosis.

¹ Assessed at the initiation of last treatment; SHR, subdistribution hazard ratio.

Dikkat

- HCV sirozu hastalarında SVR elde edildikten sonra yılda %1 ihtimalle HCC gelişmektedir.
 - ◆ İleri yaş
 - ◆ İleri karaciğer hastalığı
 - Düşük trombosit
 - ◆ DM
- HCC riskini artırmaktadır.

Dikkat

- Köprüleşme fibrozisi olanlarda HCC gelişme riski yok, ya da çok azdır.
 - ◆ Ancak biyopsilerdeki örnekleme hatası daima akılda tutulmalı ve hastalarda sirozun diğer bulguları dikkate alınmalıdır.
 - Trombosit sayısı
 - Varsa Fibroscan sonucu
 - AST/ALT, Albumin, INR
 - ◆ Karaciğeri bozacak eşlik eden başka hastalıkların varlığında HCC riski kesinlikle göz ardı edilmemelidir
 - NAFLD, Alkol, Demir fazlalığı, hepatotoksik ilaçlar

EASL tedavi sonrası takip önerileri

- Non-cirrhotic patients with SVR should be retested for ALT and HCV RNA (or HCV core antigen) at 48 weeks post-treatment, then discharged if ALT is normal and HCV RNA is negative (**A1**).
- Patients with advanced fibrosis (F3) and cirrhotic patients with SVR should undergo surveillance for HCC every 6 months by means of ultrasound (**A1**).
- Guidelines for management of portal hypertension and varices should be implemented, though index variceal bleed is seldom seen in low-risk patients after the achievement of SVR (unless additional causes for on-going liver damage are present and persist) (**A2**).
- Patients with on-going drug use should not be excluded from HCV treatment on the basis of perceived risk of reinfection (**A1**).
- The risk of reinfection should be explained, to positively modify risk behaviour (**A1**).
- Following SVR, monitoring for HCV reinfection through annual HCV RNA assessment should be undertaken in people who inject drugs or men who have sex with men with on-going risk behaviour (**A1**).

EASL tedavi sonrası takip önerileri

- Non-sirotik hastalarda KVY oluştuktan 48 hafta sonra ALT ve HCV RNA tayini yapılmalıdır. Eğer ALT normal ve HCV RNA negatif ise hastalar takipten çıkartılabilir.
- İleri fibrozisi olan hastalar (F3) ve sirotik hastalar 6 ayda bir ultrason ile HCC taraması yapılmalıdır.
- Karaciğeri bozacak başka durumlar yoksa KVY oluştuktan sonra primer varis kanaması çok nadir olmasına rağmen, portal hipertansiyon ve varis yönünden takipler yapılmalıdır.
- İntravenöz ilaç kullanan hastalarda tekrar enfeksiyon riski olduğu için takipten çıkartılmamalıdır.
- Reinfeksiyon riski hastalara anlatılmalı ve riskli davranışlardan kaçınılması konusunda hastalar uyarılmalıdır.
- İntravenöz ilaç kullananlarda ve erkek homoseksüellerde KVY sonrası, yıllık HCV RNA kontrolleri yapılmalıdır.

Sonuç

- Bugün için hepatit C tedavisinin sınırlarına gelinmiş ve hemen hemen her hastada %100'e yakın oranda kür'e ulaşılmıştır.
- Tedavinin endikasyonlarını, kontrendikasyonlarını, ilaç etkileşimlerini, yan etkileri iyi bilmeli ve takip etmeliyiz.
- Orta-ağır karaciğer bozukluğu olan hastalar kür elde edildikten sonra da 6 ayda bir takip edilmeye devam edilmelidir.