

KRONİK VİRAL HEPATİTLER

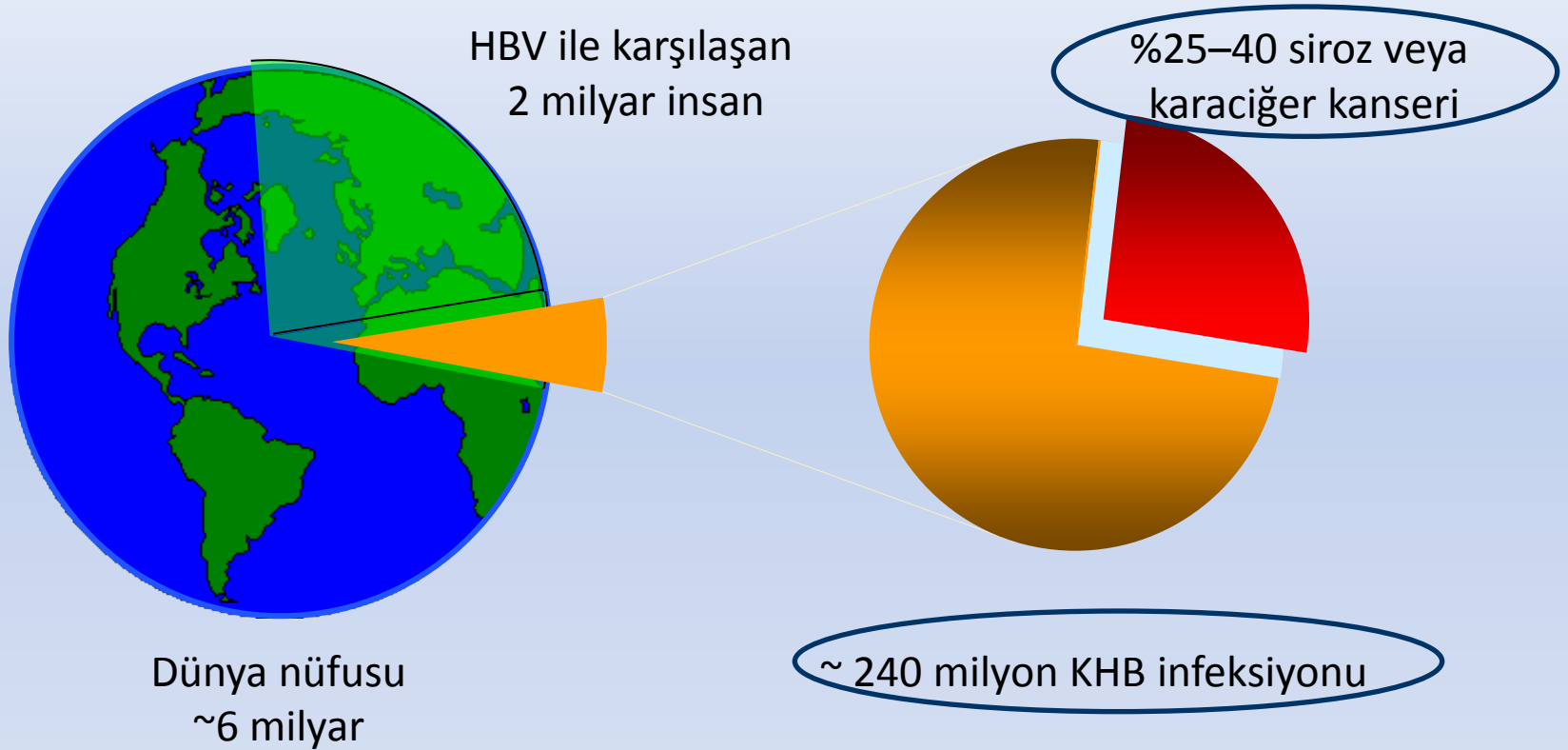
Dr. Bilgehan Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri

Kronik viral hepatit

- Viruslara bağlı olarak ortaya çıkan ve karaciğerin 6 aydan uzun süren diffüz inflamatuvar hastalığı
 - Hepatit B virusu (HBV)
 - Hepatit C virusu (HCV)
 - Hepatit D virusu (HDV)

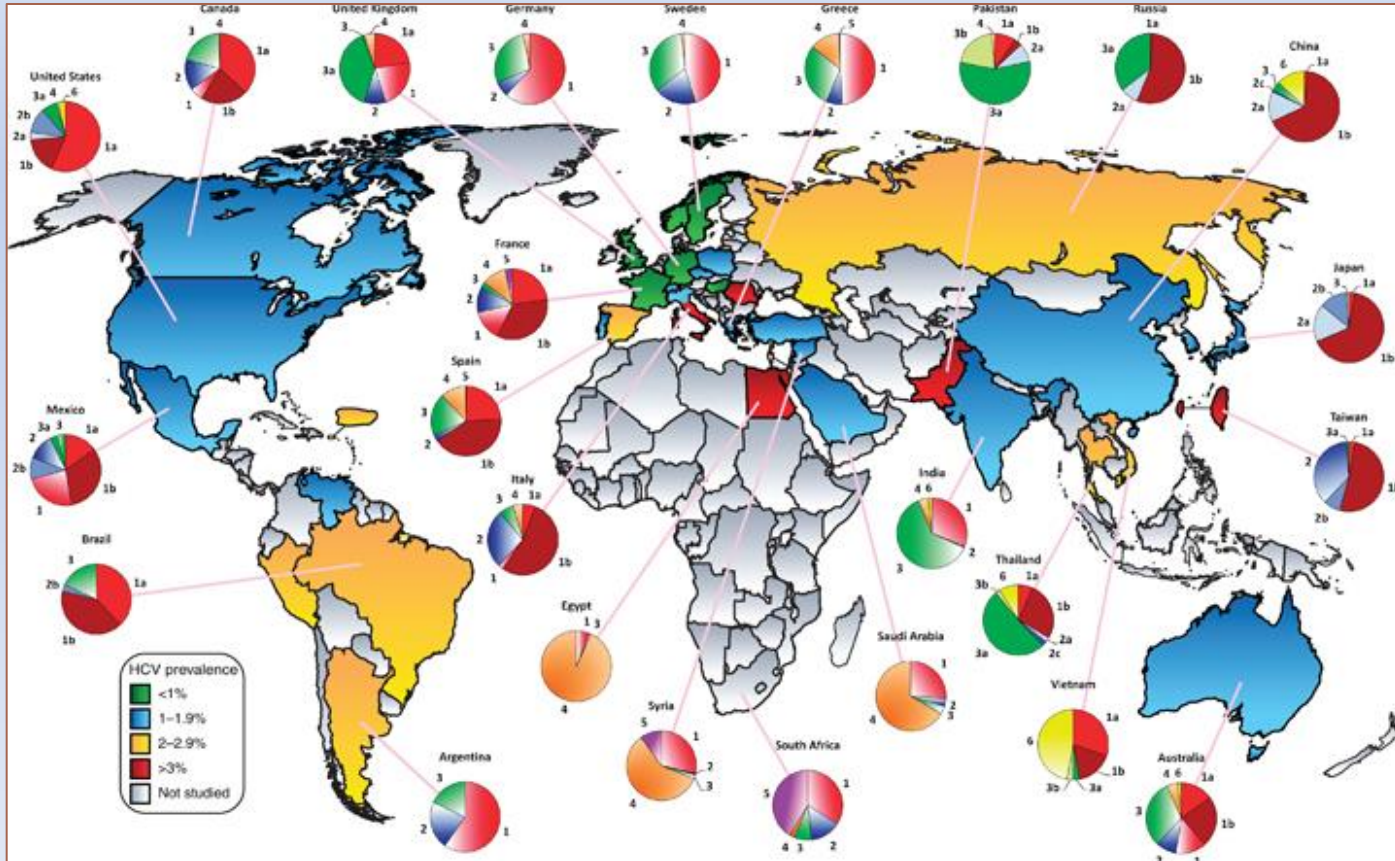
Kronik hepatit B infeksiyonu sıklığı



- 4 milyon/yıl akut olgu
- DSÖ: Akut veya kronik hastalık nedeniyle ~ 780.000 ölüm!

Kronik hepatit C infeksiyonu sıklığı

- Dünya ölçeğinde 130-150 milyon HCV ile infekte kronik hepatit olgusu
- Karaciğer hastalığına bağlı 350.000-500.000 ölüm/yıl
- 3-4 milyon/yıl yeni olgu
- Türkiye’de prevalans: %0.5-1



Kronik hepatit D infeksiyonu sıklığı

- Dünyada 15-20 milyon kişi infekte
- Epidemiyolojisi hepatit B epidemiyolojisine benzemekle birlikte bazı bölgelerde farklı seyir
- Güney Avrupa, Balkan'lar, Ortadoğu, Kuzey Afrika ve Akdeniz ülkelerinde endemik
- Batı ülkelerinde nadir olup, daha çok ilaç bağımlılarında
- Son yıllarda olgu sayılarında belirgin azalma var, ancak 2010 yılından itibaren özellikle Avrupa'da göçmen gruplarda artış

Viral hepatitler ve hastalık yükü

Dünyada infeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri

Hastalık	Ölüm/yıl
HIV/AIDS	~ 1.470.000
Tüberküloz	~ 1.120.000
Malarya	~ 1.170.000
Hepatit B	~ 786.000
Hepatit C	~ 499.000

Cowie BC, et al. *Antivir Ther* 2013;18(8):953-4.
Razavi H, et al. *J Viral Hepat* 2014;21 (Suppl. 1):34-59.

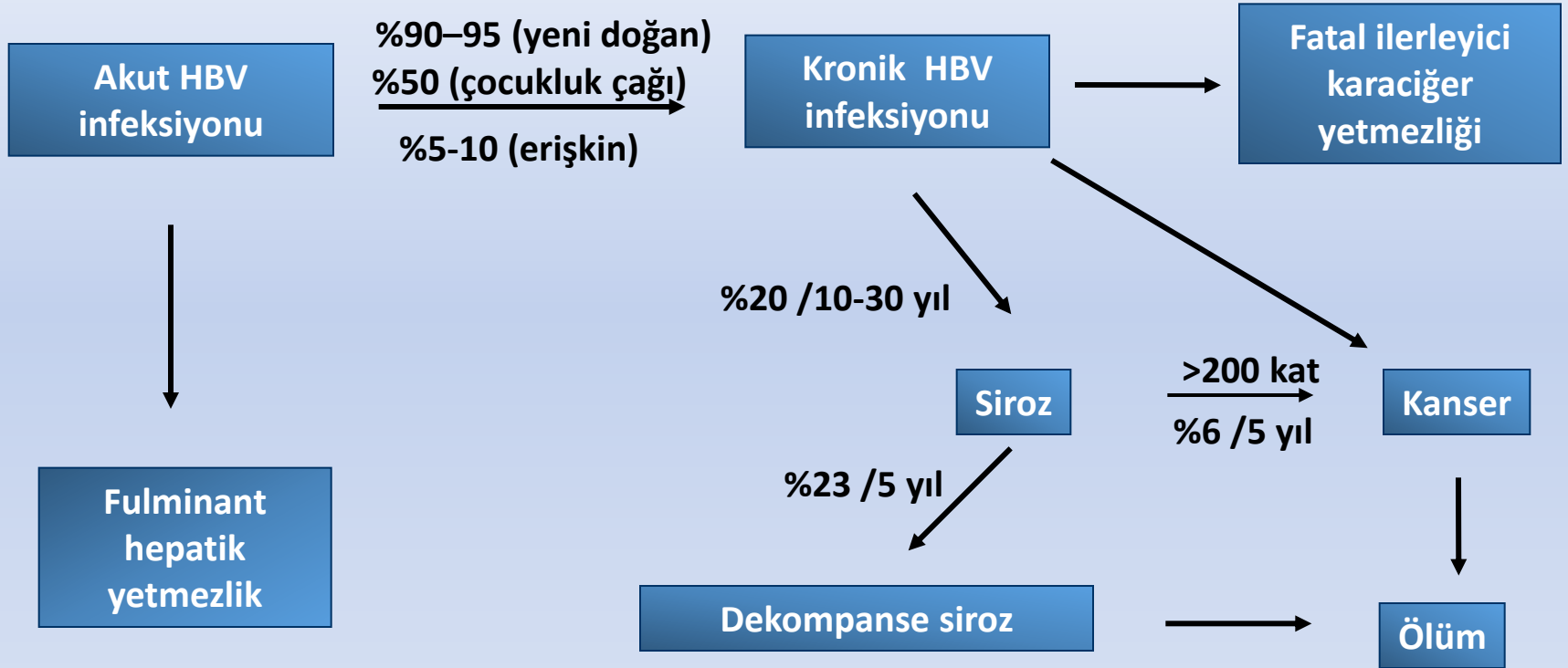
Klinik tablolar

- Semptomatik olmayan hastalar
 - Tesadüfen yapılan testlerde karaciğer enzimlerinde yükseklik
 - Muayene bulguları (karaciğer ve/veya dalak büyüklüğü, diğer bulgular)
 - Tarama testlerinde HBsAg veya anti-HCV pozitifliği
- Semptomatik olan hastalar
 - Özgül olmayan semptomlar (halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı, sağ hipokondriumda ağrı)
 - Sirotik evre bulguları
 - Reaktivasyon, süperinfeksiyon gibi nedenlerle akut hepatit tablosu
 - Ekstrahepatik bulgular (glomerülonefrit, vaskülit, deri bulguları...)

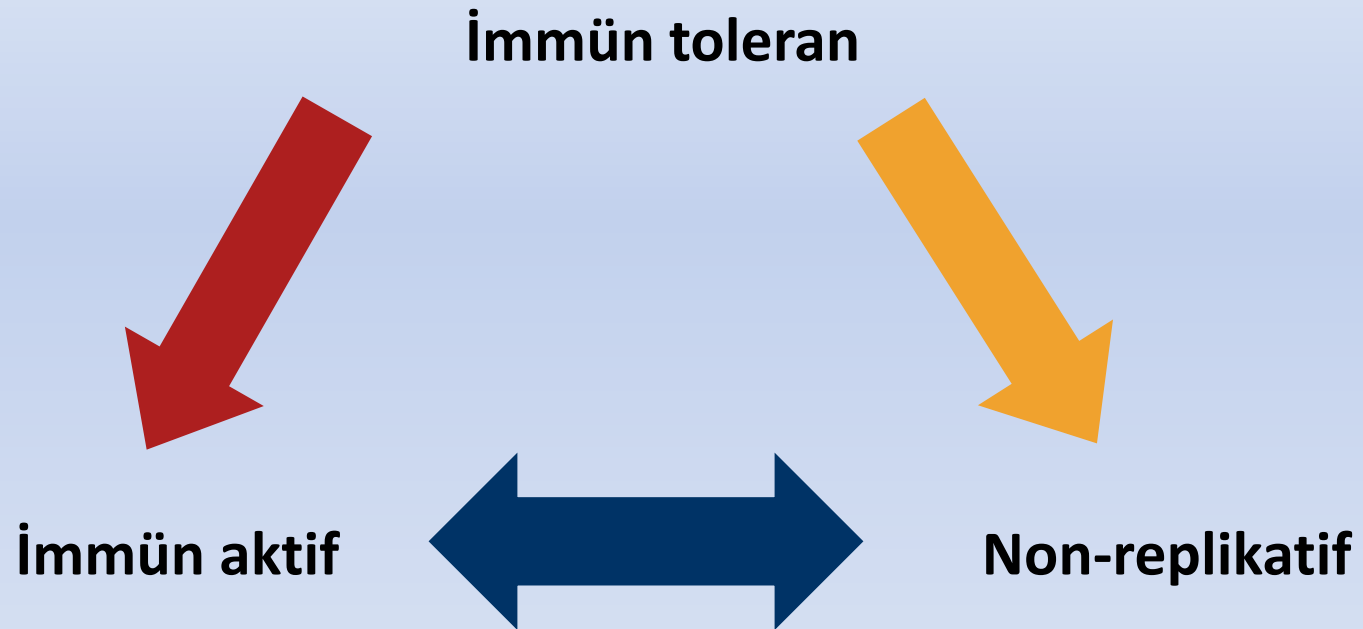
Ayırıcı tanı

- Otoimmün hepatit
- İlaça bağlı hepatit
- Metabolik hastalıklar
- Karaciğer yağlanması
- Kriptojenik hepatit
- Nedeni bilinmeyen ALT yüksekliği

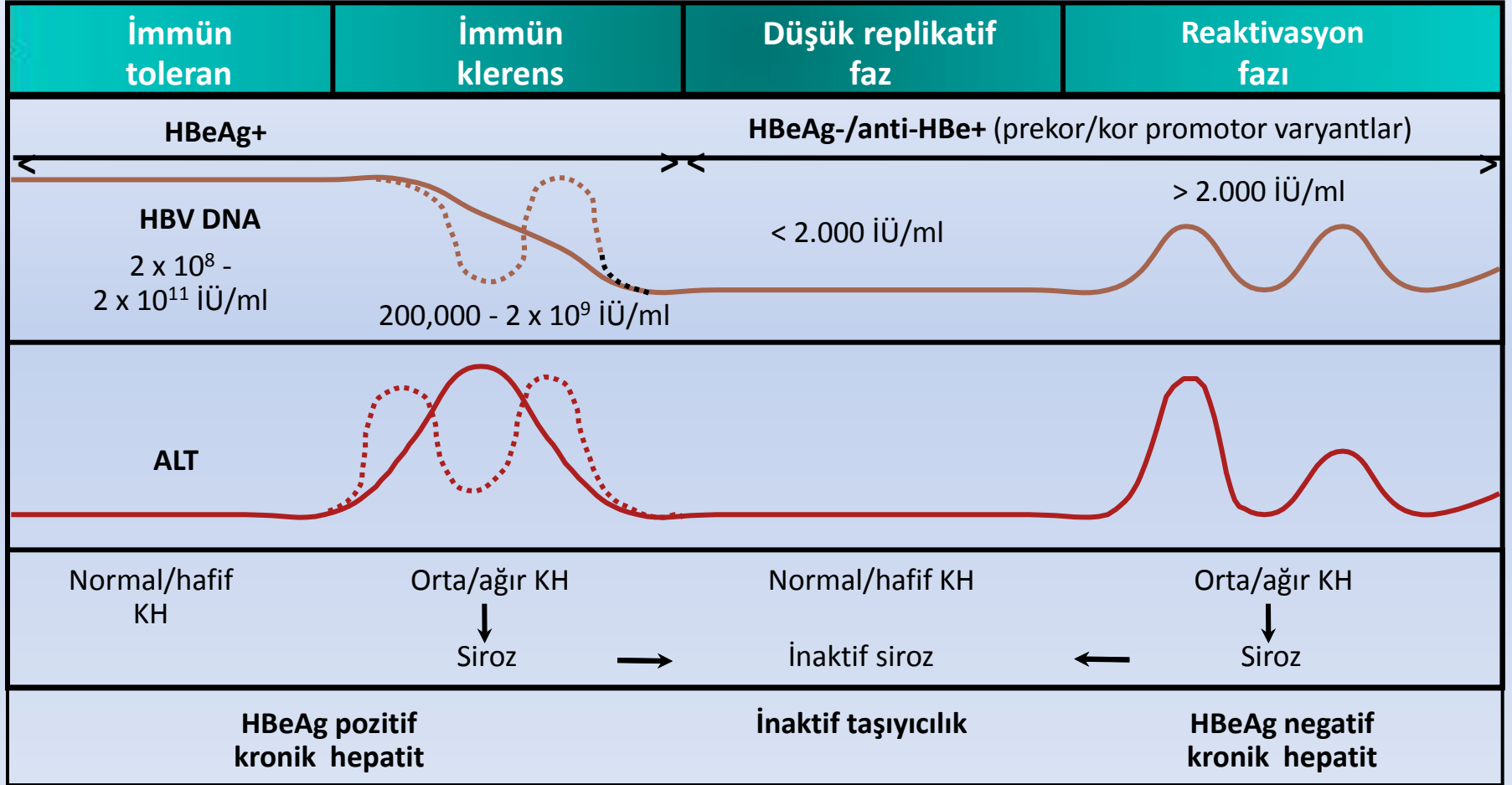
Hepatit B virus infeksiyonunun klinik seyri



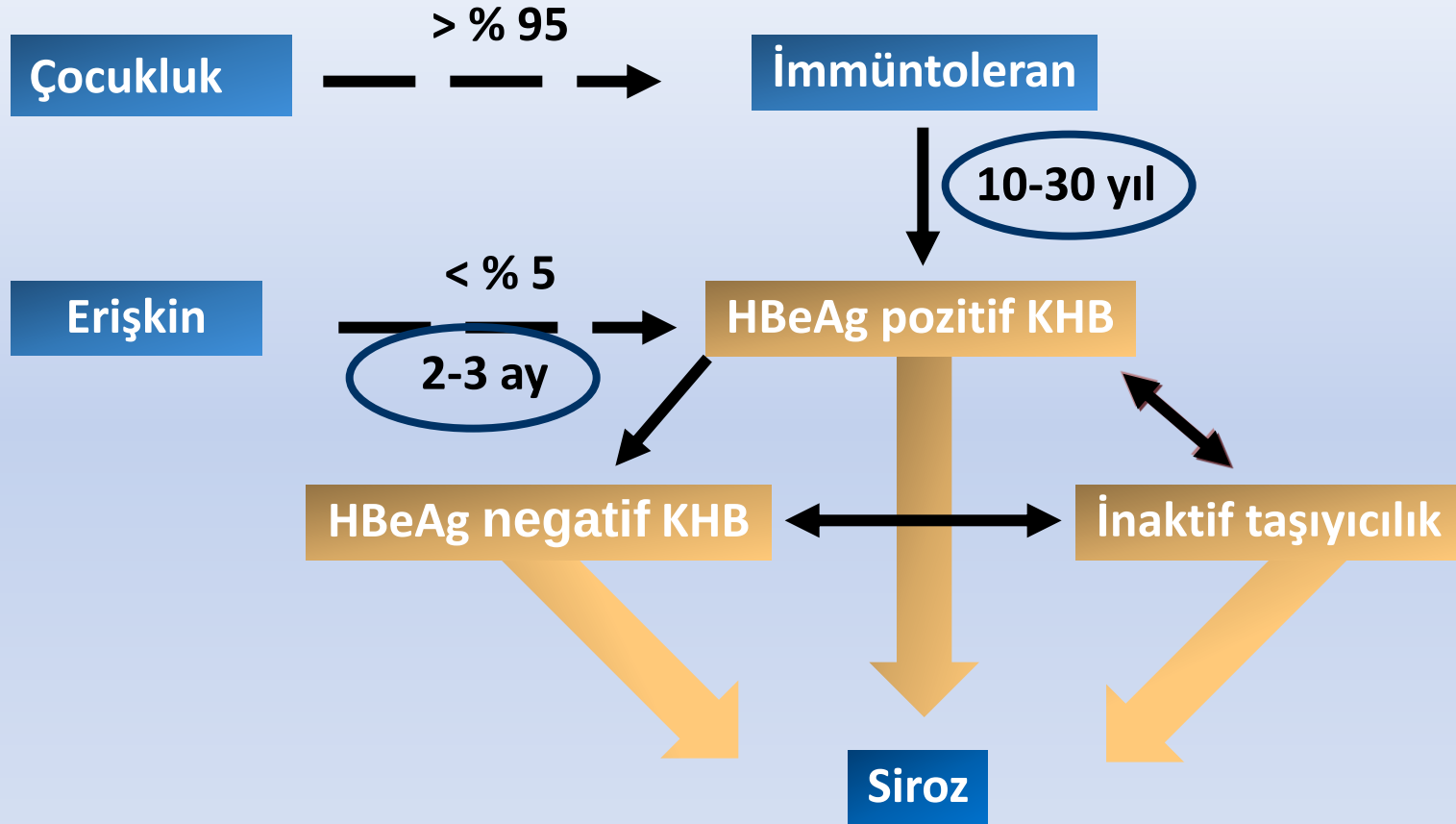
Hastalığın ve viral replikasyonun dinamikleri



Doğal seyir (1)



Doğal seyir (2)



Beş yıllık siroz insidansı %8-38
Sirotik hastaların % 10-17'si HSK

HBeAg pozitifliği

Doğumda ya da erken çocukluk döneminde alınan infeksiyon

- ✓ Normal ALT düzeyleri
- ✓ 10-30 yıl sonra ALT düzeylerinde yükselme, orta ya da ağır kronik hepatit tablosu

Geç çocukluk dönemi, adolesan ya da erişkin çağda alınan infeksiyon

- ✓ Daha kısa sürede orta ya da ağır kronik hepatit tablosu

Yılda % 5-15 spontan HBeAg serokonversiyonu

HBeAg pozitifliği



World Journal
Gastr

Online Submissions: <http://www.wjg.net>
wjg@wjgnet.com
doi:10.3748/wjg.v17.i45

4987-4992
(online)
reserved.

267 hasta
HBeAg pozitifliği → %23.2

Lam
hepat

ients infected with

Orhan Yıldız, B...se Demirtürk, Tuna Demirdal, Dilara Inan, Taner Yıldırım, Arzu Kantürk,
Ediz Tütüncü, H... Study Group

HBeAg negatifliği

- Varyant HBV seçilmesi ve HBeAg sentezlenememesi
- Ortalama yaş: 36-45
- Özellikle Akdeniz Bölgesi ülkelerinde sık
- Farklı klinik seyirler:
 - Arada normal değerler ile giden tekrarlayan alevlenmeler
 - Sürekli yüksek ALT ile giden tekrarlayan alevlenmeler
 - Alevlenme göstermeden sürekli yüksek ALT

HBeAg pozitif ve negatif hastalarda HBV enfeksiyonunun profili

	HBeAg pozitif	HBeAg negatif (Prekor mutant)
ALT	↑	↑
HBV DNA	$> 10^5$	$> 10^{3-4}$
Hastalık riski	Çok yüksek	Yüksek
Kalıcı yanıt	Orta/yüksek	Düşük

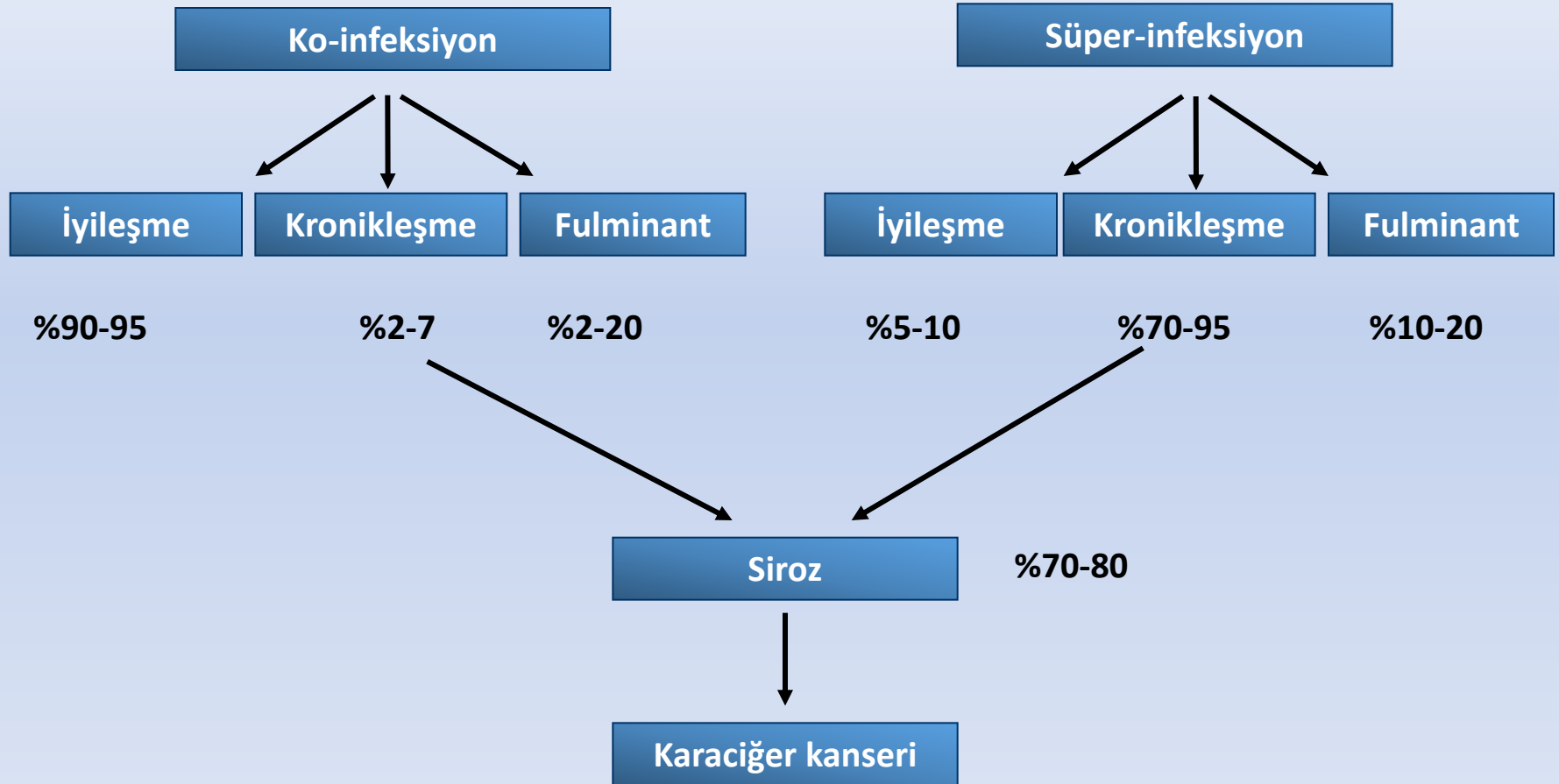
Doğal seyri etkileyen olası faktörler

- İnfeksiyonun yaşı
- Konak faktörleri
 - Yaş, cinsiyet (HSK için erkek/kadın oranı >5:1)
- Viral faktörler
 - HBV genotipi, viral mutasyonlar, HBV DNA düzeyi
- Diğer faktörler
 - HCV, HDV, HIV koinfeksiyonu
 - İmmünosupresyon, malignite, transplantasyon, kemoterapi
 - Alkol bağımlılığı
 - Karsinojenler (aflatoksin, sigara)

Hepatit C virus infeksiyonunun klinik seyri



Hepatit D virus infeksiyonunun klinik seyri



Tanı

Biyokimyasal

Hematolojik

Serolojik

Virolojik

Histolojik

Radyolojik

**“Non”-invaziv
testler**

Biyokimyasal ve hematolojik belirleyiciler

- AST, ALT, GGT, ALP, albumin, globulin, bilirubin, üre, kreatinin
 - Yüksek ALT?
 - Transaminazların yüksek olması karaciğer hasarını göstermekle beraber, normal olması kronik hepatit tanısından uzaklaştırmaz!
- Tam kan sayımı, protrombin zamanı, INR

Prati D, et al. Ann Intern Med 2002; 137: 1-9.

Lok AS, McMahon BJ. Hepatology 2007; 45: 507-39.

Kronik hepatit B infeksiyonunda serolojik ve virolojik tanı (1)

Üç basamak

1



İnfeksiyon



Serum
göstergeleri

HBsAg
Anti-HBc
Anti-HBe

2

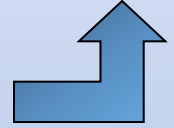


Replikasyon

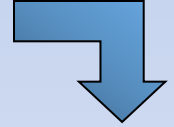


HBeAg
HBV DNA

3



Hastalık



Anti-HBc IgM
ALT

Kronik hepatit B infeksiyonunda serolojik ve virolojik tanı (2)

HBV DNA

- Tanının yanı sıra tedavi kararı, tedavi sırasında ve sonrasında yanıtı veya direnci belirlemek için kullanılır
- HBV DNA düzeyleri hastalığın ilerlemesiyle paralellik gösterir
- DSÖ “realtime PCR” yöntemini önermekte
- HBV DNA düzeyi İÜ/ml olarak verilmeli

$1 \text{ İÜ/ml} = \sim 5 \text{ kopya/ml}$

Genotip tayini

- Rutin değil!

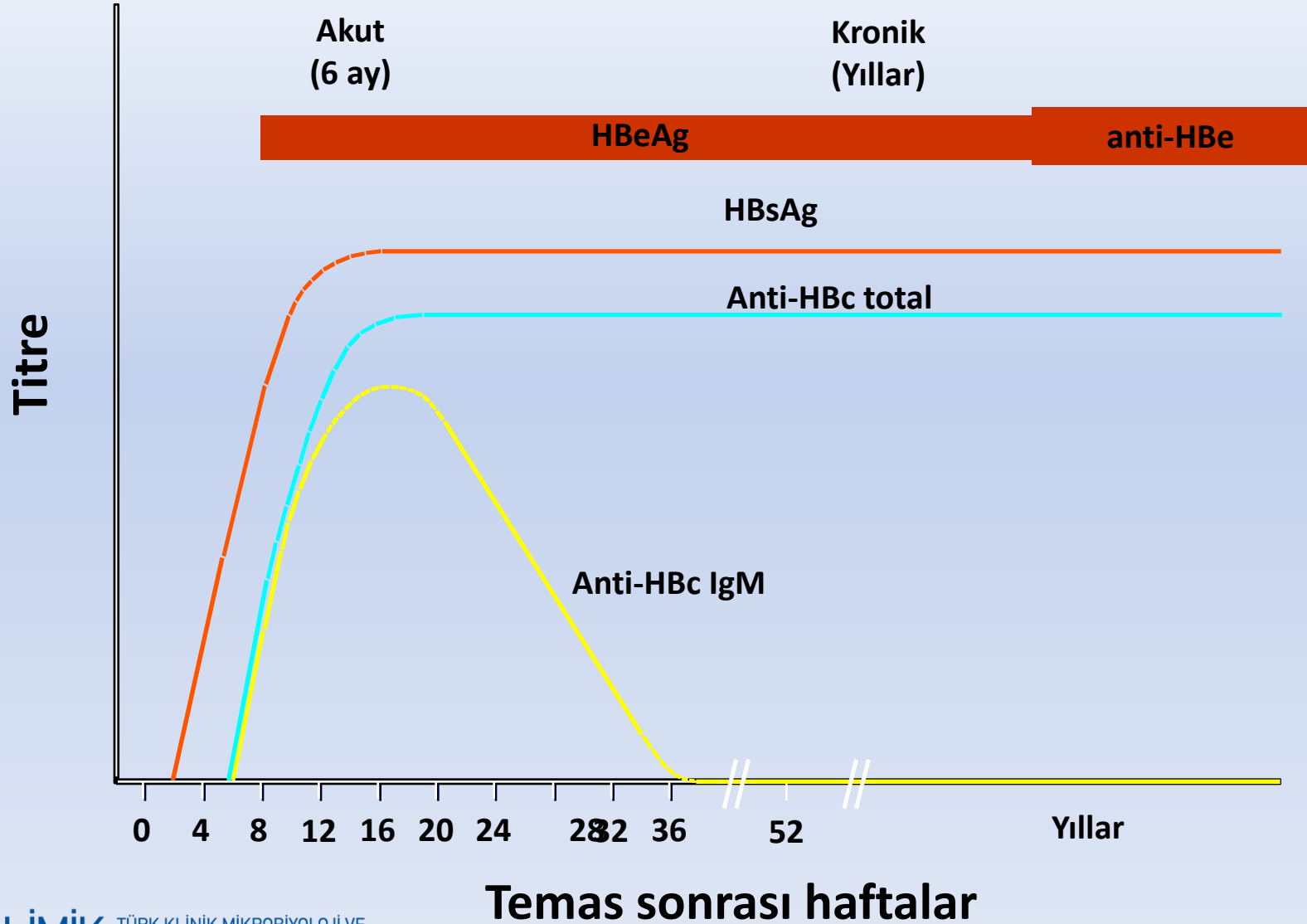
Kantitatif HBsAg

'qHBsAg'

- qHBsAg ile cccDNA düzeyleri korelasyon gösterir
 - HBV DNA düzeyi ile de ilişkili
- qHBsAg <1000 İÜ/ml ise inaktif fazla ilişkili
- Tedaviyle veya spontan HBsAg kaybı
 - qHBsAg < 1000 İÜ/ml ise 4-6 yıl
 - <100 İÜ/ml ise 1-3 yıl
 - <10 İÜ/mL ise daha kısa süre
- Akut hepatitte ilk dört haftada >%50 düşerse → iyileşme

Peng CY. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 458.

Kronik hepatit B infeksiyonu



İnaktif HBsAg taşıyıcılığı

- Altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği
- HBeAg negatif, anti-HBe pozitif
- Serum HBV DNA düzeyi < 2.000 İÜ/ml
- ALT/AST düzeyleri sürekli normal
- Karaciğer biyopsisinde hepatit bulgularının olmaması

Kronik hepatit C infeksiyonunda serolojik ve virolojik tanı (1)

Anti-HCV

- Tarama testi, 4-10 hafta içinde pozitifleşir
- Virus ile karşılaşmayı gösterir
- Akut, kronik veya geçirilmiş infeksiyonu ayırt ettirmez
- Viral klirens gerçekleşse bile pozitiflik devam eder
- Bağışıklığı baskılananlarda negatif çıkabilir

Kronik hepatit C infeksiyonunda serolojik ve virolojik tanı (2)

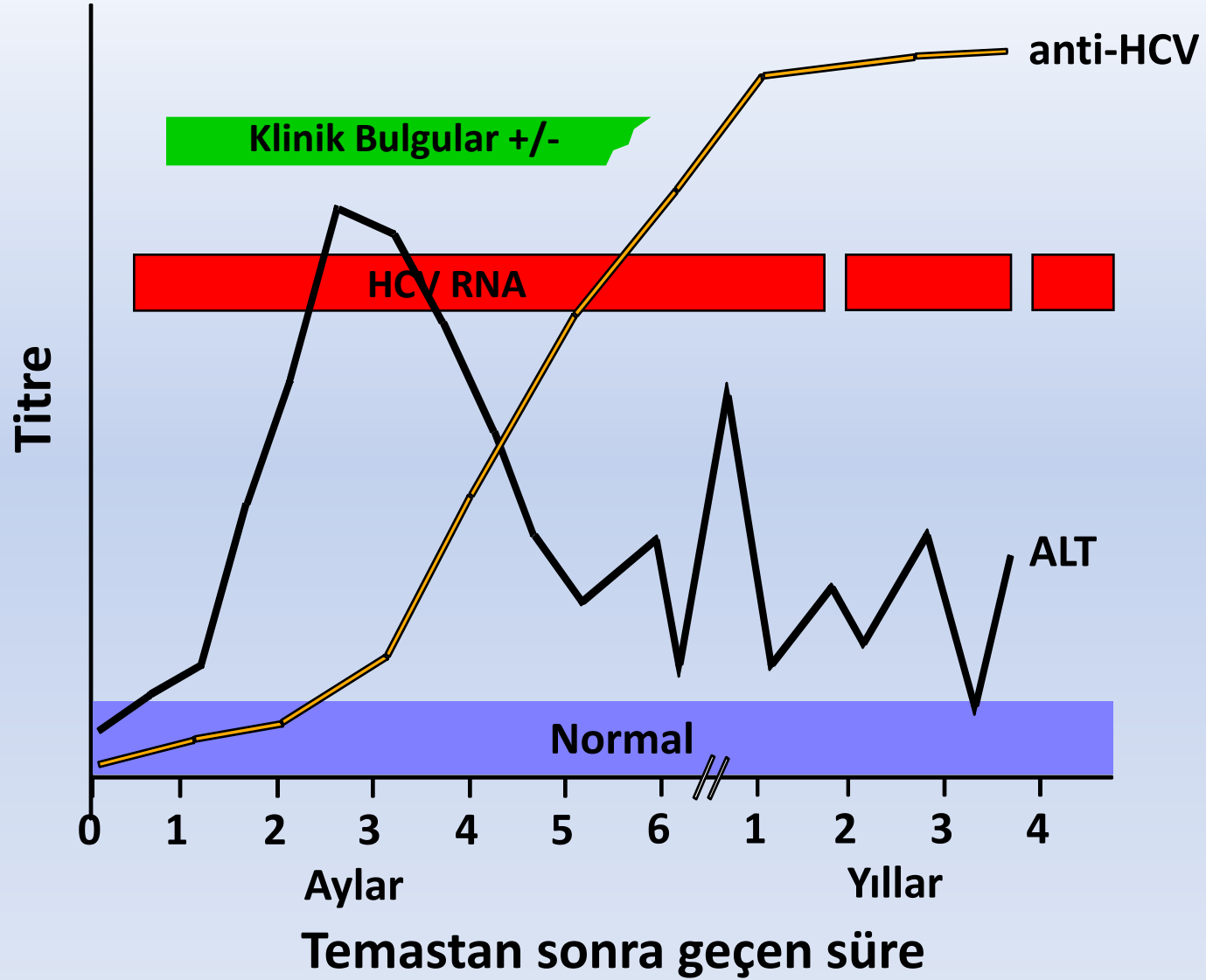
HCV RNA

- Tanının (antikor üretiminin yetersiz olduğu hastalar dahil) yanı sıra bulaşın doğrulanması, tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılır
- PCR, “realtime PCR”, “transcription-mediated amplification” (TMA) yöntemleri
- Kalitatif, kantitatif testler (kantitatif testlerde alt sınır <15 İÜ/ml olmalı)

Genotip-subtip tayini

- Tedavi süresi ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi bakılmalıdır

Kronik hepatit C infeksiyonu



Kronik hepatit D infeksiyonunda serolojik ve virolojik tanı

- HBsAg, anti-HBc IgG, total anti-HDV pozitif

+

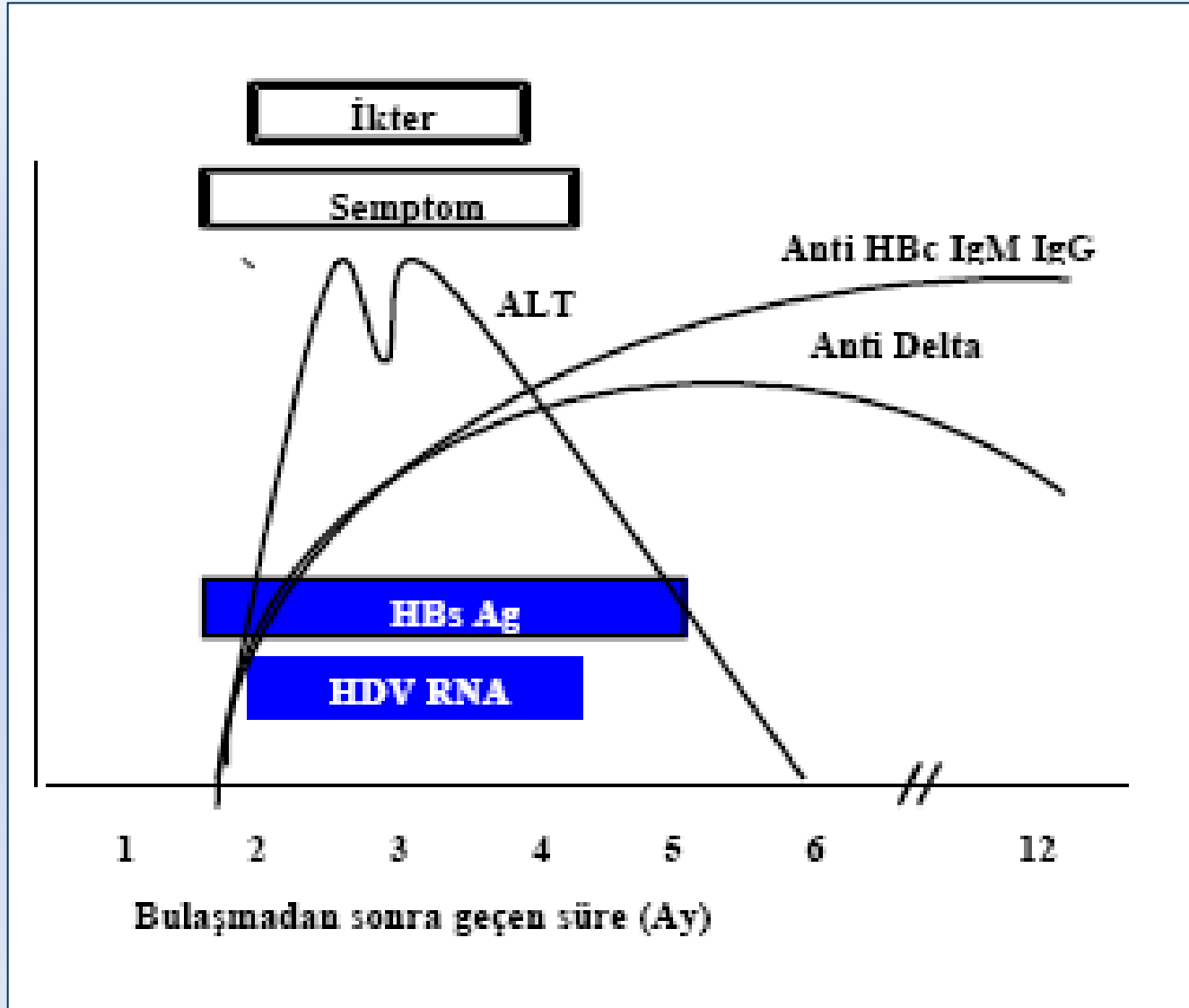
- HDV RNA (HDV RNA hibridizasyon, RT-PCR - standardizasyon yok)

veya

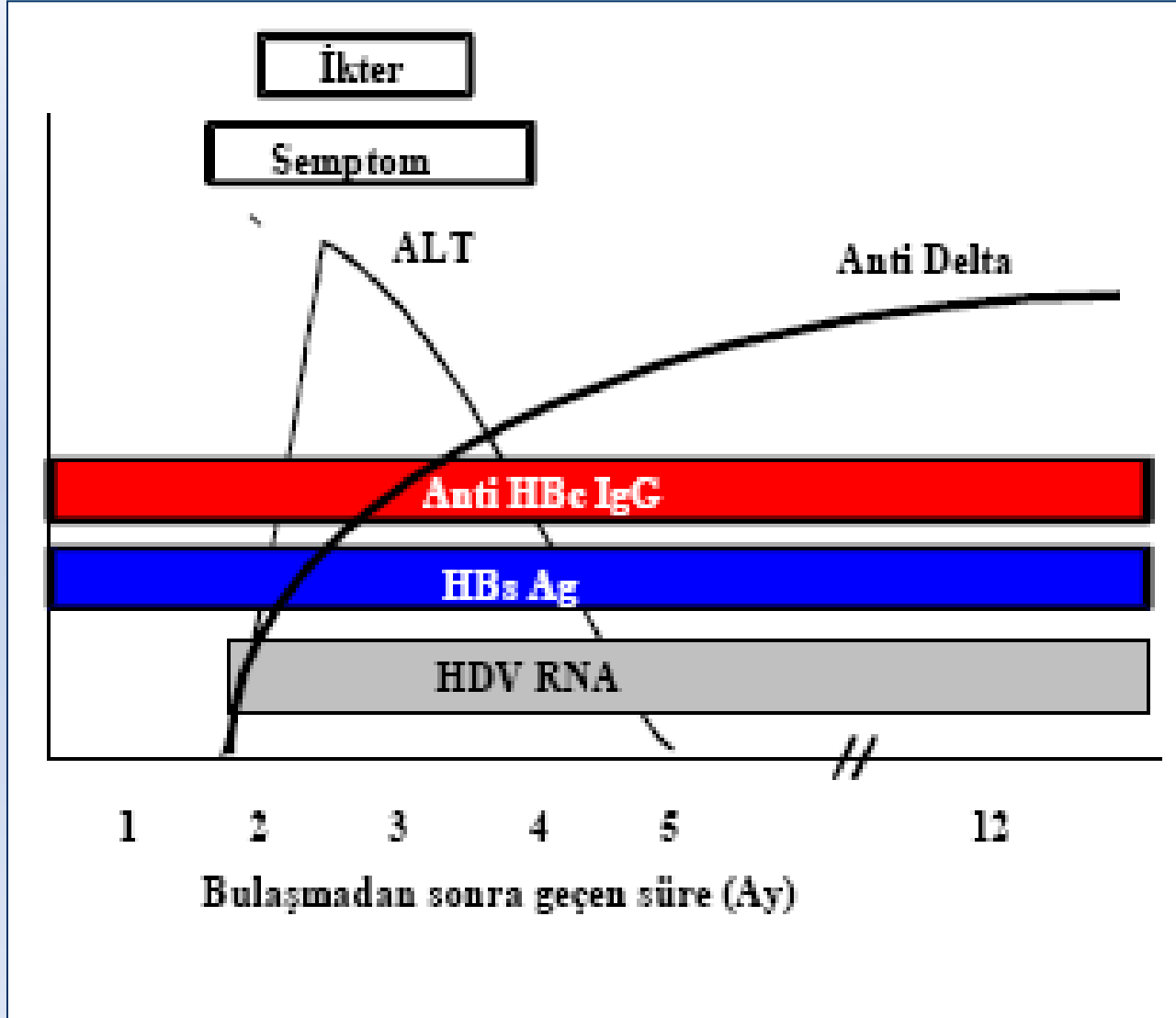
HDVAg pozitif (duyarlılığı düşük ve çoğunlukla negatif)

- Şüpheli durumlarda karaciğer biyopsisinde HDVAg

Hepatit D koinfeksiyonu



Hepatit D süperinfeksiyonu



**Klinik tanının
doğrulanması**

**Nekroinflamasyonun
derecelendirilmesi ve
fibrozun evrelendirilmesi**

Karaciğer biyopsisi*

**Eşlik eden diğer
karaciğer hastalıklarının
tanısı**

İzlem-tedavi kararı

*Genellikle Ishak ve METAVIR skorlaması
kullanılmaktadır

“Non”-invaziv ve radyolojik testler

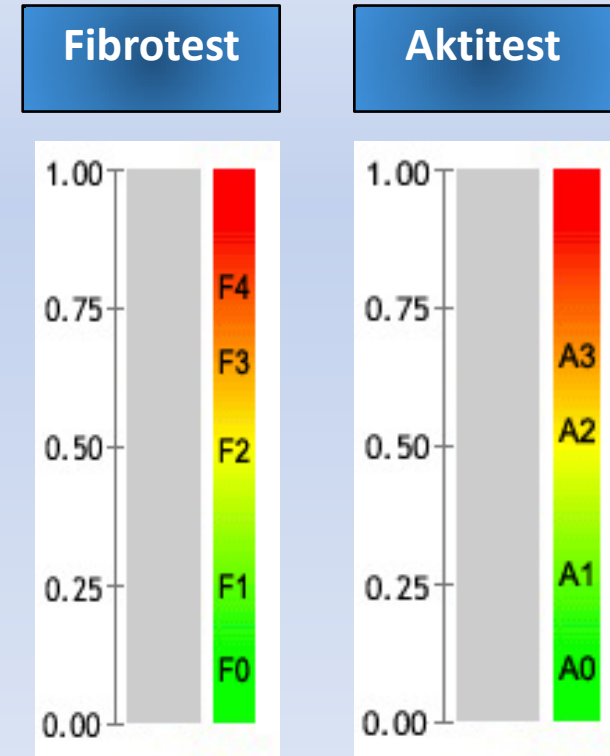
- Fibroscan (Elastografi)
- Biyolojik-göstergeler (Fibrotest, APRI, v.b.)
 - Karaciğer biyopsisinin yerini almazlar, tamamlayıcı testlerdir

Radyoloji

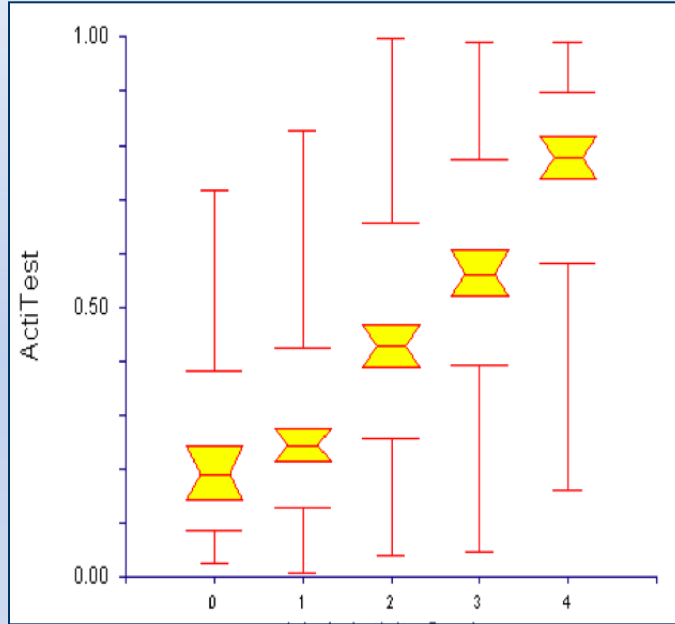
- Karın USG
- “Transient” elastografi, MR elastografi

Fibrotest-Aktitest

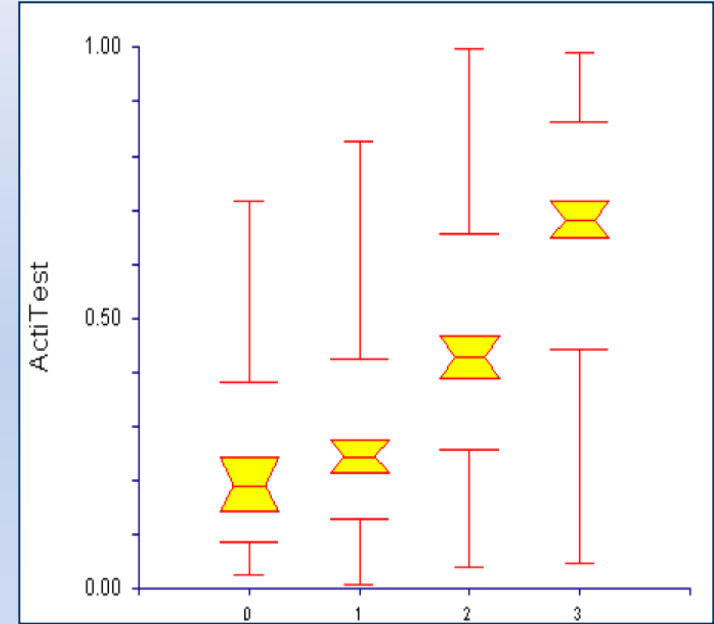
- KC'de fibroz ve nekroinflamatuvar aktiviteyi belirler
- Non-invaziv, 6 parametre
- Fibrotest → fibroz
 - Hastanın yaşı ve cinsiyeti
 - ALT, alfa2 makroglobulin, GGT,
 - T.bilirubin, apolipoprotein A1
 - Haptoglobulin
- Aktitest → nekroinflamatuvar aktivite
 - ALT ve fibrotestin kombinasyonu



Aktitest ve histolojik aktivite indeksi

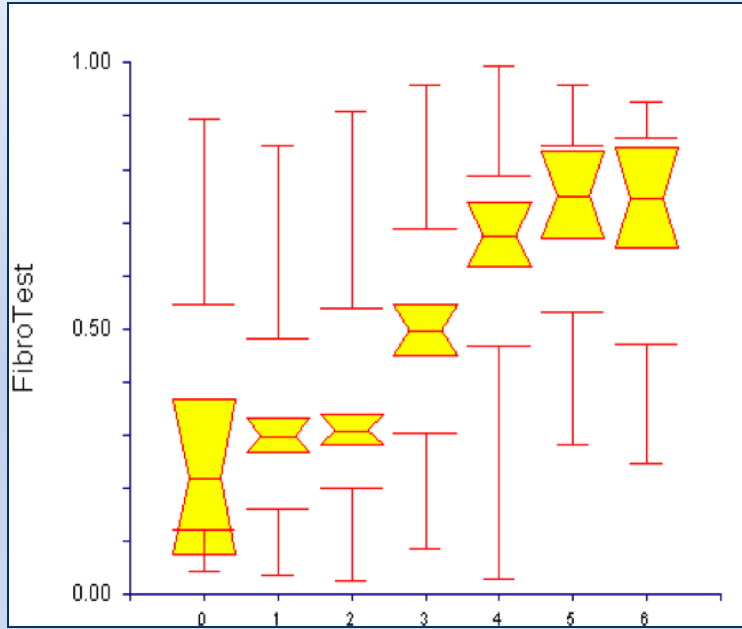


Ishak aktivite derecesi

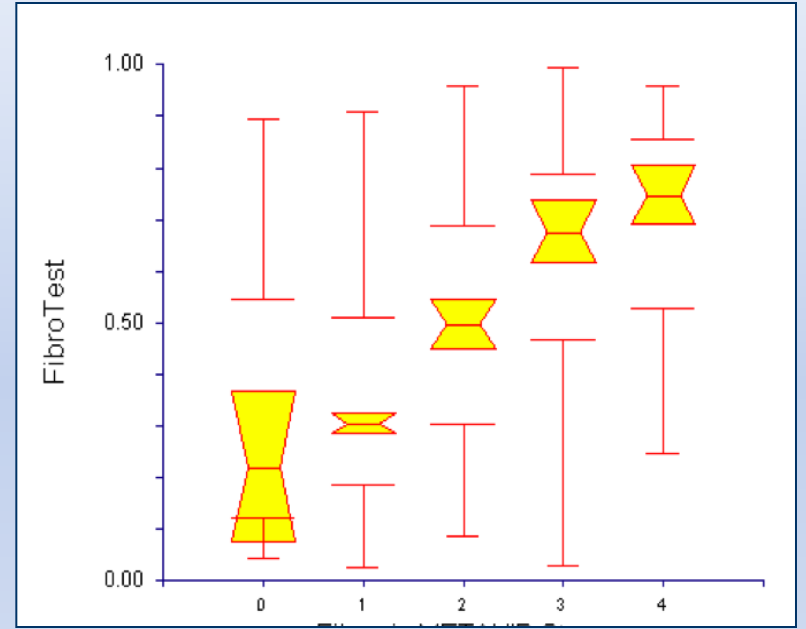


METAVIR aktivite derecesi

Fibrotest ve fibroz evreleri

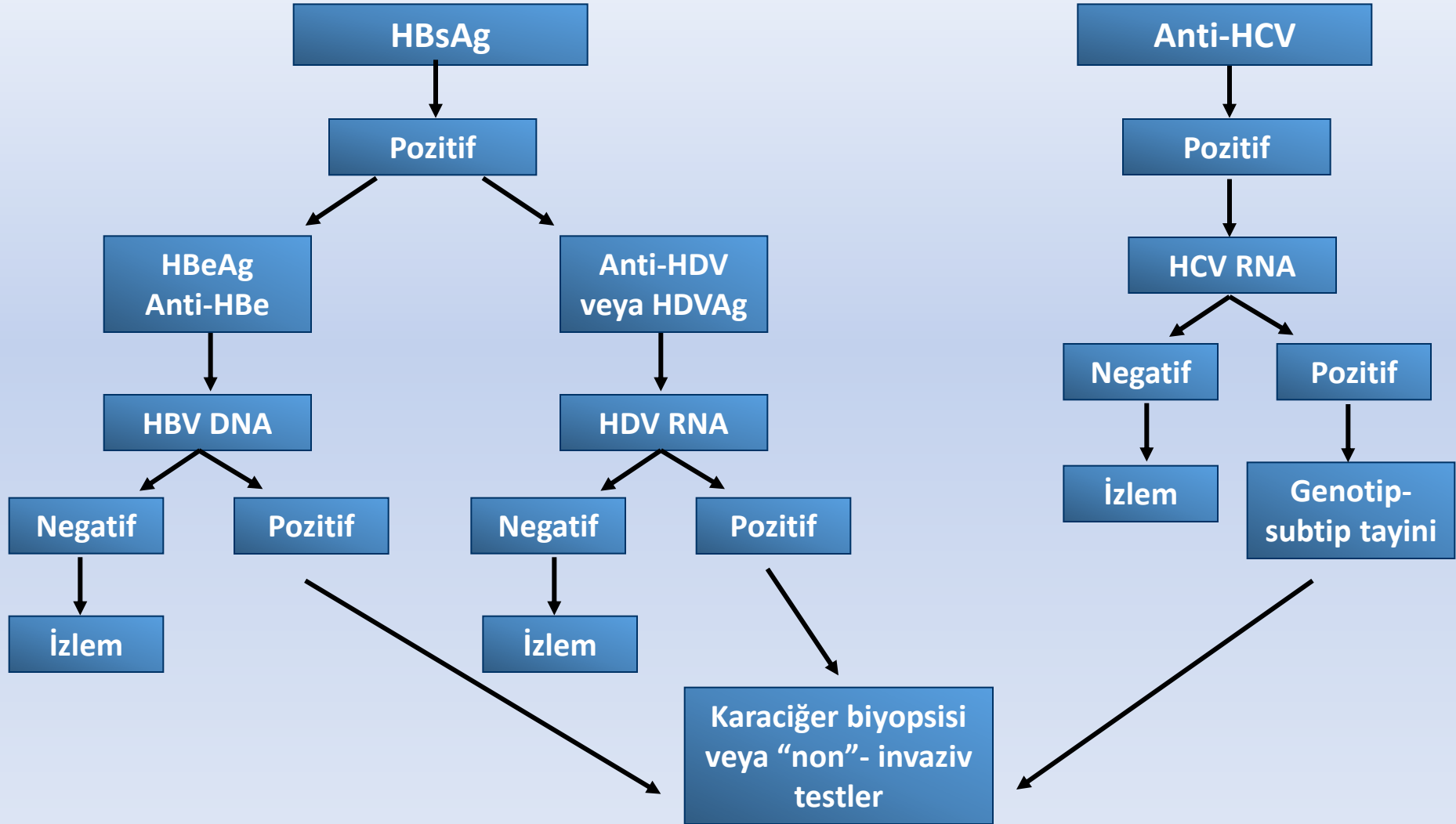


Ishak evresi



METAVIR evresi

Kronik viral hepatitlerde tanı algoritmi



Kronik hepatit B

- ALT/AST düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselme
- Altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği
- Serum HBV DNA düzeyi > 20.000 iÜ/ml (10^5 kop/ml)
 - HBeAg negatif olgularda sıklıkla 10^4 kop/ml, HBeAg pozitif olgularda 10^5 kop/ml
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ağır nekroinflamasyon ile karakterize kronik hepatit bulguları (“non”- invaziv testler kullanılabilir)

Kronik hepatit C

- ALT/AST düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselme
- En az 6 aydır anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ağır nekroinflamasyon ile karakterize kronik hepatit bulguları (“non”- invaziv testler kullanılabilir)

Kronik hepatit D

- ALT/AST düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselme
- HBsAg, anti-HBc IgG, total anti-HDV pozitif ve anti-HBc IgM negatif bir olguda 6 aydan fazla süren aşağıdaki belirteçlerden herhangi birinin pozitif bulunması
 - Serum HDV RNA-PCR
 - Serum HDVAg
- Karaciğer biyopsisinde orta veya ağır nekroinflamasyon ile karakterize kronik hepatit bulguları (“non”- invaziv testler kullanılabilir)



Siroz

- $AST > ALT$
- Trombosit sayısında kademeli düşüş
- Globulinlerde artış
 - Protein elektroforezinde poliklonal gamapati
- Yüksek ALP veya GGT
- Yüksek AFP
- Batın USG → portal ven çapı-parankim
- Üst GIS endoskopi → özofagus varisleri

Hepatik dekompanseasyon bulguları

- Kanamalar, ensefalopati, asit...
- Protrombin zamanı veya INR uzaması
- Hipoalbuminemi
- Direkt bilirubin artışı
- Kreatinin artışı

CHILD skorlaması

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	> 3.5 g	2.8-3.5	< 2.8g
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	> 6 saniye
A: 5-6	B: 7-9		C: 10-15

A painting of a misty forest lake. In the foreground, a large, gnarled tree trunk with moss and some red leaves is on the left. The lake is calm, reflecting the surrounding trees and the mist. The background is filled with trees, some with vibrant autumn foliage in shades of orange, yellow, and red, and others with green. The overall atmosphere is serene and somewhat melancholic due to the mist.

Kronik hepatit B

“Occult” infeksiyon

- Saptanamayan HBsAg
- Akut fazın pencere dönemi dışı
- HBV ile ilgili antikorlar pozitif veya negatif
- HBV DNA düşük titrede pozitif 

HBsAg (-)
Anti-HBs (-/+)
Anti-HBc total (-/+)
HBeAg (-/+)
Anti-HBe (-/+)

ve

HBV DNA pozitif ($< 10^4$ kopya/ml)

İzole anti-HBc pozitifliği (1)

KHB'de diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti-HBc'nin tek başına saptanması

- Akut HBV enfeksiyonu pencere dönemi
- Geçirilmiş HBV enfeksiyonu (anti-HBs titresi düşük)
 - DM, KBY, bulaş zamanı
- Kronik HBV enfeksiyonu
 - Düşük düzeyde HBsAg
 - Mutasyonlar, immün baskılanma veya immün kompleksler
 - Koinfeksiyonlara bağlı HBsAg baskılanması
- Yalancı anti-HBc pozitifliği

İzole anti-HBc pozitifliği (2)

- Yeni serum örneğinde test tekrarlanır
Testlerin özgüllük ve duyarlılıkları farklı!
- Tekrarlayan pozitiflikte HBV DNA
- HBsAg baskılanmasını araştırmak için HDV, HCV ve HIV

A painting of a misty forest lake. In the foreground, a large, gnarled tree trunk with moss and some red leaves is on the left. The lake is calm, reflecting the surrounding trees and the mist. The background is filled with trees, some with vibrant autumn foliage in shades of orange, yellow, and red, and others with green. The overall atmosphere is serene and ethereal, with a soft, hazy light filtering through the trees.

Kronik hepatit C

“Occult” infeksiyon

- Karaciğer fonksiyon testleri normal veya yüksek olan hastalarda kanda;
 - Anti-HCV negatif
 - HCV RNA negatifve
- Karaciğer veya PKMNH’de HCV RNA pozitifliğinin saptanmasıdır

“Occult” infeksiyon tanısı

- Karaciğer biyopsi örneğinde HCV RNA (%0-83 pozitiflik oranı)

Carreno V,. World J Gastroenterol 2006;12:2622-5.

- Alternatif Yöntemler:

- Duyarlılığı yüksek RT-PCR yöntemiyle PKMNH’de HCV RNA araştırılması (%60-70 pozitif sonuç)
- Ultrasantrifüj uygulanmış serum örneğinde HCV RNA araştırılması (%60 pozitif sonuç)
- EIA ile anti-HCV kor saptanması



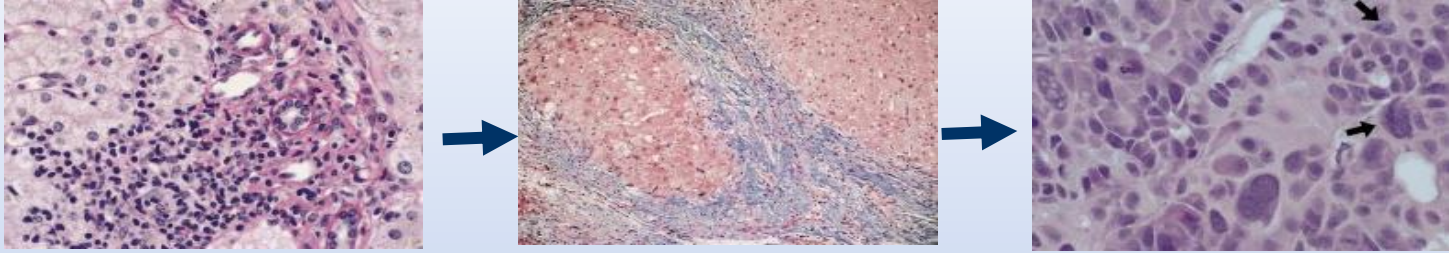
Üç yöntemin kombinasyonu ile tanı koyma olasılığı %90’ın üstünde

Carreno V, et al. World J Gastroenterol 2012;28:2887-94.



Tedavi

Kronik viral hepatitler

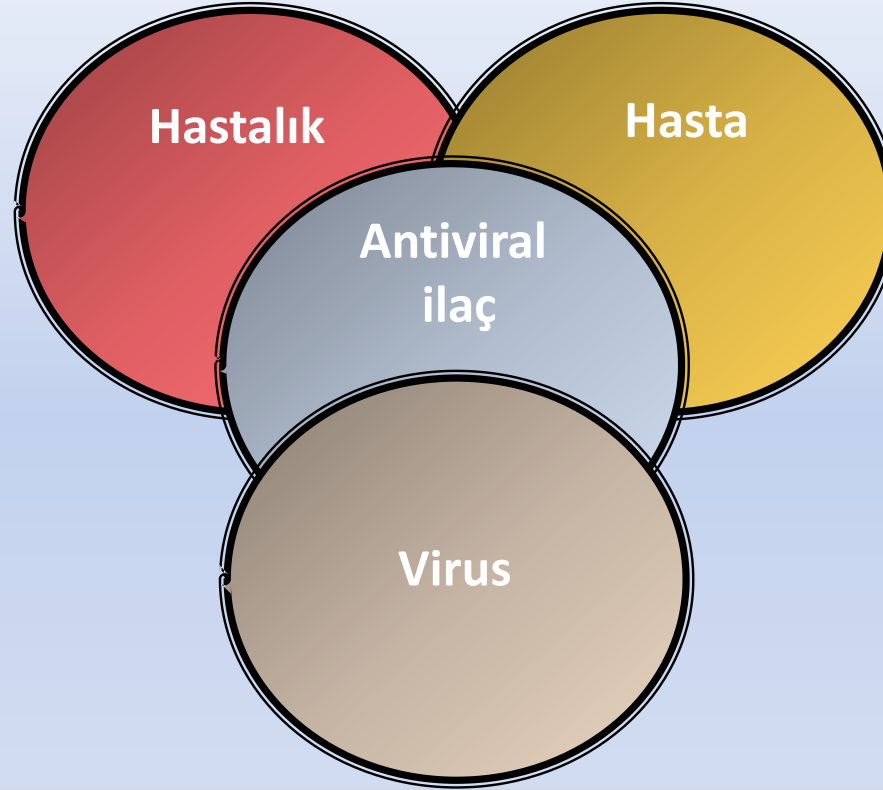


- Düşük spontan remisyon oranı
- Artmış siroz ve karaciğer kanseri riski



Uygun endikasyonu olan KHB, KHC ve KHD hastaları tedavi edilmelidir!

Tedavi öncesi dikkate alınması gerekenler



Koinfeksiyonlar dışlanmalı!

Amaç

- Siroz, dekompanse siroz ve son evre karaciğer hastalığına ilerlemeyi durdurmak
- Karaciğer kanseri gelişme riskini azaltmak
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak
- Sağkalımı uzatmak
- İş gücü kaybını önlemek
- Bulaşı engellemek

Tedavi başarısı



Kalıcı virolojik yanıt
Biyokimyasal iyileşme
Histolojik düzelme
Komplikasyonların önlenmesi

Kronik B hepatiti

İdeal sonlanım

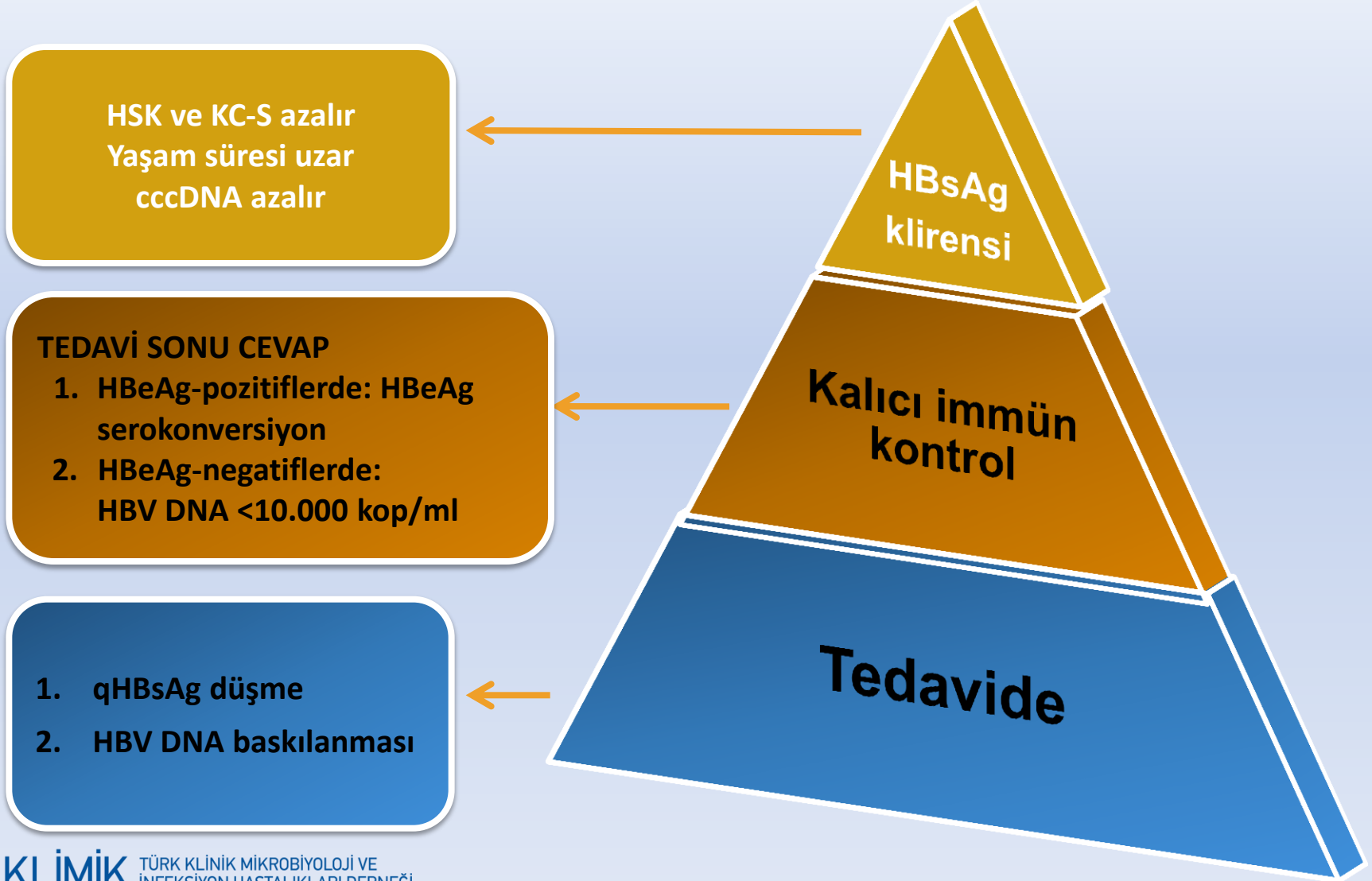
- Biyokimyasal yanıt alınması
- HBsAg kaybı $\pm$ anti-HBs oluşması
- Serumdan, karaciğerden HBV DNA'nın temizlenmesi
- Histolojik yanıt alınması

Ulaşılabilir sonlanım

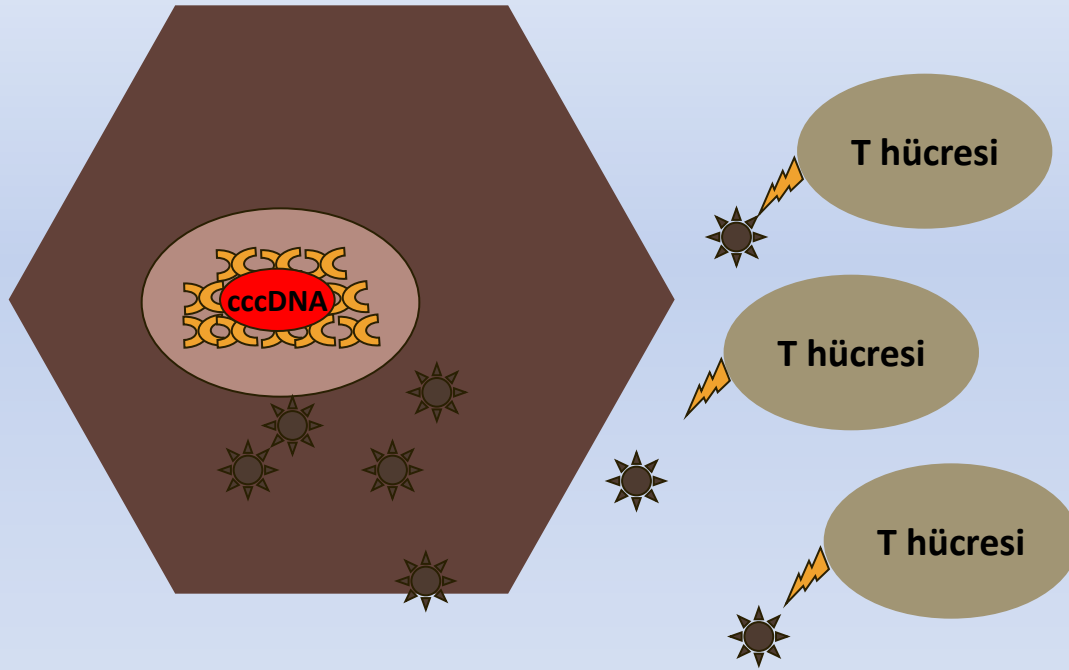
- HBeAg pozitif olgularda kalıcı HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA baskılanması (duyarlı PCR yöntemleriyle saptanmaması), ALT'nin normalleşmesi
- HBeAg negatif olgularda kalıcı HBV DNA baskılanması (duyarlı PCR yöntemleriyle saptanmaması), ALT'nin normalleşmesi

Kalıcı immün kontrol

“Tedavi hedefinde kritik basamak”



HBV infeksiyonundan kurtulmak gerçekten mümkün mü?

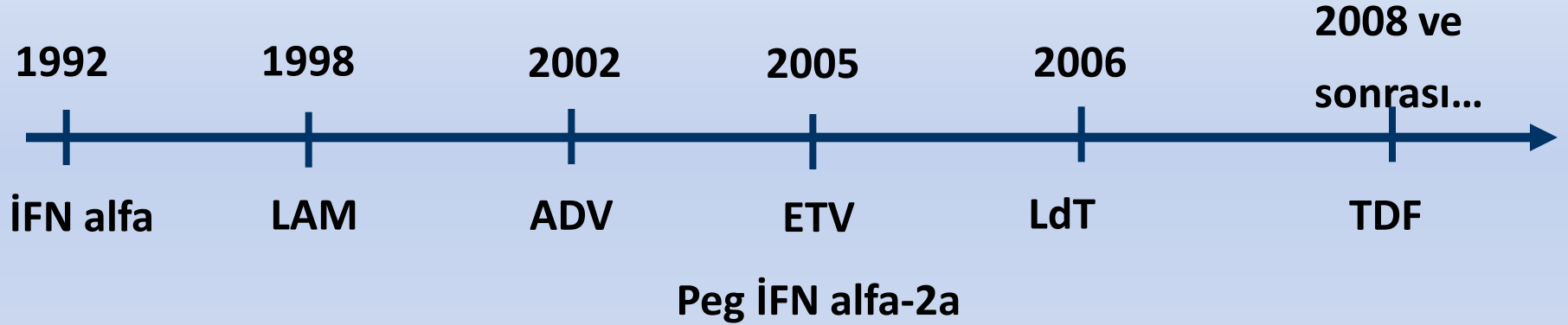


Werle-Lapostolle B, et al. Gastroenterology 2004;126:1750-8.

Hangi hastalar ve ne zaman tedavi?

- HBV ile infekte tüm hastalar tedavi açısından potansiyel adaydır!
- Tedavi zamanı
 - HBV replikasyonu
 - Karaciğer hastalığının aktivitesi

Tedavi seçenekleri



Yol haritamız?

Tanı
Tedavi
İzlem

Ulusal ve
uluslararası
rehberler



Sağlık uygulama
tebliği

AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE

Chronic Hepatitis B- Update 2009

Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu

Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Sıla Akhan¹, Aynur Aynioğlu², Atahan Çağatay³, İbak Gönen⁴, Özgür Günel⁵, Teoman Kaynar⁶, Ziya Kuruüzüm⁷, Murat Sayan⁸, Berivan Tunca⁹, Necla Tülek¹⁰, Hüseyin Uçkardeş¹¹, Ayşe Yavuz¹², Orhan Yıldız¹³, Nezih Yılmaz¹⁴, Esmâ Yüksel¹⁵

Special Conference

Klimik Dergisi 2014; 27 (Özel Sayı 1): 2-18

Pietro Lampertico¹, Mala Maini², George Papatheodoridis^{3,*}

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy; ²Division of Infection and Immunity, UCL, London, UK; ³Academic Department of Gastroenterology, Laiko General Hospital, Athens, Greece

Journal of Hepatology 2015 vol. 63 | 1238-1253

PRACTICE GUIDELINE

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Norah A. Terrault,¹ Natalie H. Bzowej,² Kyong-Mi Chang,³ Jessica P. Hwang,⁴ Maureen M. Jonas,⁵ and M. Hassan Murad⁶

Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Hepatol Int (2016) 10:1–98
DOI 10.1007/s12072-015-9675-4

GUIDELINES

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update

S. K. Sarin¹ · M. Kumar¹ · G. K. Lau^{2,27} · Z. Abbas³ · H. L. Y. Chan⁴ · C. J. Chen⁵ · D. S. Chen⁶ · H. L. Chen⁷ · P. J. Chen⁸ · R. N. Chien⁹ · A. K. Dokmeci¹⁰ · Ed Gane¹¹ · J. L. Hou¹² · W. Jafri¹³ · J. Jia¹⁴ · J. H. Kim¹⁵ · C. L. Lai¹⁶ · H. C. Lee¹⁷ · S. G. Lim¹⁸ · C. J. Liu⁷ · S. Locarnini¹⁹ · M. Al Mahtab²⁰ · R. Mohamed²¹ · M. Omata²² · J. Park²³ · T. Piratvisuth²⁴ · B. C. Sharma²⁵ · J. Sollano²⁶ · F. S. Wang²⁸ · L. Wei²⁹ · M. F. Yuen³⁰ · S. S. Zheng³¹ · J. H. Kao³²

Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu

Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Sıla Akhan¹, Aynur Aynioğlu², Atahan Çağatay³, İbak Gönen⁴, Özgür Günel⁵, Teoman Kaynar⁶, Ziya Kuruüzüm⁷, Murat Sayan⁸, Berivan Tunca⁹, Necla Tülek¹⁰, Hüseyin Üçkardeş¹¹, Ayşe Yavuz¹², Orhan Yıldız¹³, Neziha Yılmaz¹⁴, Esmâ Yüksel¹⁵

1B. The AASLD recommends Peg-IFN, entecavir, or tenofovir as preferred initial therapy for adults with immune-active CHB.

Quality/Certainty of Evidence: Low
Strength of Recommendation: Strong

Entecavir and tenofovir are potent HBV inhibitors with a high barrier to resistance [67,70,78,85,92,123] (Fig. 1). Thus, they can be confidently used as first-line monotherapies [1] (A1).

A 48-week course of PEG-IFN is mainly recommended for HBeAg-positive patients with the best chance of anti-HBe seroconversion.

3.6.1.1 Treatment-naïve patients can be treated with TDF 300 mg daily (A1), ETV 0.5 mg daily (A1), ADV 10 mg daily (A2), LdT 600 mg daily (A2) or LAM 100 mg daily (A2).

3.6.1.2 TDF or ETV are the preferred NAs and should be used as first-line therapy (A1).

3.6.2.1 Treatment-naïve patients can be treated with Peg-IFN-a2a 180 µg weekly or Peg-IFN-a2b 1–1.5 µg/kg weekly (A1).

Dirence karşı yüksek bariyeri olan ETV ve TDF'nin, gerek HBeAg-negatif, gerek HBeAg-pozitif hastalarda ilk seçenek olarak kullanılmaları düşünülmelidir.

PegIFN, seçilmiş özel hasta gruplarında ilk seçenek olabilir.

Tedavide ilk seçenekler

	EASL 2012	APASL 2016	AASLD 2016	VHÇG 2014
Peg İFN	✓	✓	✓	✓
Lamivudin				
Adefovir				
Entekavir	✓	✓	✓	✓
Telbivudin				
Tenofovir	✓	✓	✓	✓

AASLD

- HBeAg pozitif, sirozu olmayan ve oral antiviral tedavi altında anti-HBe serokonversiyonu gelişen hastalar
 - Konsolidasyon tedavisi (12 ay süreyle ALT normal, HBV DNA negatif) sonrası tedavi kesilebilir
 - Relapsı engelleyecek kesin süre bilinmediği için HBsAg kaybolana kadar tedaviyi sürdürmekalternatif yaklaşım
 - Riskler (relaps, dekompanseasyon, kanser, ölüm, maliyet, hasta uyumu, olası direnç ve hastanın tercihi) değerlendirilmeli....
 - Tedavi kesildikten sonra 1 yıl süresince 3 aylık aralıklarla kontrol
- HBeAg pozitif, sirotik ve oral antiviral tedavi altında anti-HBe serokonversiyonu gelişen hastalar da tedavinin kesilme süresi?
 - Klinik dekompanseasyon bulgularının olmaması önemli kriter!
 - HBsAg negatifleştikten sonra?
 - Tedavi kesildikten sonra ilk 6 ay aylık, sonrasında 3 aylık aralıklarla kontrol

AASLD

- HBeAg negatif hastalarda süre?
 - Sirozu olmayanlarda riskler (relaps, dekompanseasyon, kanser, ölüm, maliyet, hasta uyumu, olası direnç ve hastanın tercihi) değerlendirilmeli....
 - Sirotik olanlarda tedavinin kesilmesi önerilmiyor
 - Tedavi kesilmesinin yol açacağı dekompanseasyon, ölüm ile ilgili veriler yetersiz
 - Tedavi kesildikten sonra 1 yıl süresince 3 aylık aralıklarla kontrol
 - Sirotik ve düşük düzeyde viremi (< 2.000 İÜ/ml) olan hastalarda optimal tedavi süresi bilinmemektedir, ancak eğer tedavi kesilirse en az 1 yıl 3 ay aralıklarla izlem sürdürülmelidir

APASL

-Oral antiviral tedavi-

- Sirotik olmayan HBeAg pozitif olanlarda süre?
 - HBV DNA negatifliği, ALT'nin normal olması ve HBeAg serokonversiyonundan en 1 yıl (A1) tercihen **3 yıl** (C1) sonra kesilebilir (IA)
- Sirotik olmayan HBeAg negatif olanlarda süre?
 - HBsAg kaybolup anti-HBs oluşuncaya kadar (B1)
veya
 - HBs Ag kaybolduktan sonra en az 1 yıl (B1)
veya
 - HBV DNA kaybolduktan sonra en az 2 yıl (6 ay aralıklarla alınan üç testin de negatif olması koşuluyla) (B1)
- Kompanse veya dekompanse sirotik hastalarda oral antiviraller yaşam boyu verilmelidir (B1)

APASL

-Peg İFN tedavisi-

- Tedavi süresi 48 haftadır
 - HBeAg pozitif hastalarda
 - Genotip B ve C infeksiyonu: Tedavinin 12. haftasında HBsAg düzeyi 20.000 İÜ/ml'nin altına düşerse,
 - Genotip A ve D infeksiyonu: HBsAg düzeyinde tedavinin 12. haftasında azalma veya tedavinin 24. haftasında 20.000 İÜ/ml'nin altına düşme olursa**tedavinin kesilmesi düşünülebilir (B2)**
 - HBeAg negatif hastalarda (genellikle genotip D)
 - Tedavinin 3. ayında HBsAg düzeyinde azalma olmadan HBV DNA düzeyinde iki logaritmadan fazla düşme olursa tedavinin kesilmesi düşünülebilir (B2)

Kronik C hepatiti

İdeal sonlanım

- Biyokimyasal yanıt alınması
- Serumdan, dokulardan ve periferik kan hücrelerinden HCV RNA'nın temizlenmesi
- Histolojik yanıt alınması

Kabul edilebilir sonlanım

- HCV RNA'nın duyarlı PCR yöntemleriyle saptanmaması (sürekli virolojik iyileşme)

PDF version of www.hcvguidelines.org



Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Downloaded from <http://www.hcvguidelines.org>

Visit the HCV Guidance website to access the most up-to-date version

Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016

Tedavi seçenekleri

(Naiv veya pegile interferon + ribavirin deneyimli kronik hepatit veya kompanse sirotik hastalar) - 1

HCV genotip 1a enfeksiyonu

- Grazoprevir/Elbasvir - 12 hafta (Sirotik olan veya olmayan hastalarda + RBV, 16 hafta - alternatif -)
- Sofosbuvir/Ledipasvir - 12 hafta (Deneyimli, sirotik hastalarda 24 hafta veya + RBV 12 hafta)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin - 12 hafta (Sirotik hastalarda 24 hafta)
- Simeprevir + Sofosbuvir - 12 hafta (Sirotik hastalarda $\pm$ RBV, 24 hafta)
- Sofosbuvir/Velpatasvir - 12 hafta
- Daclatasvir + Sofosbuvir - 12 hafta (Sirotik hastalarda $\pm$ RBV, 24 hafta)

Tedavi seçenekleri

(Naiv veya pegile interferon + ribavirin deneyimli kronik hepatit veya kompanse sirotik hastalar) - 2

HCV genotip 1b enfeksiyonu

- Grazoprevir/Elbasvir - 12 hafta
- Sofosbuvir/Ledipasvir - 12 hafta (Deneyimli, sirotik hastalarda 24 hafta veya + RBV 12 hafta)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir - 12 hafta
- Simeprevir + Sofosbuvir - 12 hafta (Sirotik hastalarda $\pm$ RBV, 24 hafta)
- Sofosbuvir + Velpatasvir - 12 hafta
- Daclatasvir + Sofosbuvir - 12 hafta (Sirotik hastalarda $\pm$ RBV, 24 hafta)

Tedavi seçenekleri

(Naiv veya pegile interferon + ribavirin deneyimli kronik hepatit veya kompanse sirotik hastalar) - 3

HCV genotip 2 enfeksiyonu

- Sofosbuvir + Velpatasvir - 12 hafta
- Daclatasvir + Sofosbuvir - 12 hafta (Naiv veya deneyimli sirotik hastalarda 16-24 hafta)

Tedavi seçenekleri

(Naiv veya pegile interferon + ribavirin deneyimli kronik hepatit veya kompanse sirotik hastalar) - 4

HCV genotip 3 enfeksiyonu

- Daclatasvir + Sofosbuvir - 12 hafta (Naiv, sirotik hastalarda $\pm$ RBV, 24 hafta, deneyimli, sirotik hastalarda +RBV, 24 hafta)
- Sofosbuvir + Velpatasvir - 12 hafta - (Deneyimli, sirotik hastalarda +RBV)

Tedavi seçenekleri

(Naiv veya pegile interferon + ribavirin deneyimli kronik hepatit veya kompanse sirotik hastalar) - 5

HCV genotip 4 enfeksiyonu

- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin - 12 hafta
- Sofosbuvir/Velpatasvir - 12 hafta
- Grazoprevir/Elbasvir - 12 hafta (Relaps dışı hastalarda [virolojik “failure” varsa] + RBV, 16 hafta)
- Sofosbuvir/Ledipasvir - 12 hafta (Deneyimli sirotik hastalarda 24 hafta - alternatif -)

Tedavi seçenekleri

(Naiv veya pegile interferon + ribavirin deneyimli kronik hepatit veya kompanse sirotik hastalar) – 6

HCV genotip 5/6 infeksiyonu

- Sofosbuvir/Velpatasvir - 12 hafta (Sirotik olan veya olmayan, naiv veya deneyimli hastalar)
- Sofosbuvir/Ledipasvir - 12 hafta (Sirotik olan veya olmayan, naiv veya deneyimli hastalar)

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016[☆]

European Association for the Study of the Liver*

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide [1]. The long-term impact of HCV infection is highly variable, ranging from minimal histological changes to extensive fibrosis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma (HCC). The number of chronically infected persons worldwide is estimated to be about 180 million [2], but most are unaware of their infection. Clinical care for patients with HCV-related liver disease has advanced considerably during the last two decades, thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention.

The primary goal of HCV therapy is to cure the infection, i.e. to achieve a sustained virological response (SVR) defined as undetectable HCV RNA 12 weeks or 24 weeks after treatment completion. The infection is cured in more than 99% of patients who achieve an SVR. An SVR is generally associated with normalization of liver enzymes and improvement or disappearance of liver necroinflammation and fibrosis in patients without cirrhosis. Patients with severe liver disease remain at risk of life-threatening complications; however hepatic fibrosis may regress and the risk of complications such as hepatic failure and portal hypertension is reduced. Recent data suggest that the risk of HCC and all-cause mortality is significantly reduced, but not eliminated, in cirrhotic patients who clear HCV compared to untreated patients and non-sustained virological responders [3–5]. HCV is also associated with a number of extrahepatic manifestations and effective viral suppression induces reversal of most of them [6].

These EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C are intended to assist physicians and other healthcare providers, as well as patients and other interested individuals, in the clinical decision-making process by describing the current optimal management of patients with acute and chronic HCV infections. These recommendations apply to therapies that have been approved by the European Medicines Agency and other national European agencies at the time of their publication.

Methodology

These EASL recommendations have been prepared by a panel of experts chosen by the EASL Governing Board. The recommendations were approved by the EASL Governing Board. The recommendations have been based as far as possible on evidence from existing publications and presentations at international meetings, and, if evidence was unavailable, the experts' personal experiences and opinion. Wherever possible, the level of evidence and recommendation are cited. The evidence and recommendations have been graded according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. The strength of recommendations thus reflects the quality of underlying evidence. The principles of the GRADE system have been enunciated [7]. The quality of the evidence in the recommendations has been classified into one of three levels: high (A), moderate (B) or low (C). The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2) (Table 1). The recommendations thus consider the quality of evidence: the higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted; the greater the variability in values and preferences, or the greater the uncertainty, the more likely a weaker recommendation is warranted.

These recommendations are necessarily based on currently licensed drugs. They will be updated regularly, following approval of new drug regimens by the European Medicines Agency and other national European agencies.

Diagnosis of acute and chronic hepatitis C

The diagnosis of acute and chronic HCV infection is based on the detection of HCV RNA by a sensitive molecular method (lower limit of detection ≤ 15 international units [IU]/ml). Anti-HCV antibodies are detectable by enzyme immunoassay (EIA) in the vast majority of patients with HCV infection, but EIA results may be negative in early acute hepatitis C and in profoundly immunosuppressed patients. Following spontaneous or treatment-induced viral clearance, anti-HCV antibodies persist in the absence of HCV RNA but may decline and finally disappear in some individuals [8,9].

The diagnosis of acute hepatitis C can be confidently made only if seroconversion to anti-HCV antibodies can be documented, since there is no serological marker which proves that HCV infection is in the *de novo* acquired acute phase. Not all patients with acute hepatitis C will be anti-HCV positive at diagnosis. In these cases, acute hepatitis C can be suspected if the clinical signs and symptoms are compatible with acute hepatitis (alanine aminotransferase [ALT] >10 times the upper limit of normal, and jaundice) in the absence of a history of chronic liver disease or other causes of acute hepatitis, and/or if a likely recent

Received 9 September 2016; accepted 9 September 2016

[☆] **Coordinator:** Jean-Michel Pawlotsky; **Panel members:** Alessio Aghemo, David Back, Geoffrey Dusheiko, Xavier Forns, Francesco Negro, Massimo Puoti, Christoph Sarrazin.

* Correspondence: EASL Office, 7 rue Daublin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.
E-mail address: easloffice@easloffice.eu



Journal of Hepatology 2016 vol. xxx | xxx–xxx

Please cite this article in press as: . . EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>

SEPTEMBER 2016

JOURNAL OF HEPATOLOGY

**EASL Recommendations on
Treatment of Hepatitis C
2016**

SUMMARY

European Association for the Study of the Liver

Coordinator: Jean-Michel Pawlotsky

Panel members: Francesco Negro (EASL governing board)

Alessio Aghemo

David Back

Geoffrey Dusheiko

Xavier Forns

Massimo Puoti

Christoph Sarrazin

Kronik D hepatiti

İdeal sonlanım

- Biyokimyasal yanıt alınması
- HBsAg kaybı $\pm$ anti-HBs oluşması
- Serumdan, karaciğerden HDV RNA'nın temizlenmesi
- Histolojik yanıt alınması

Kabul edilebilir sonlanım

- HDV RNA'nın duyarlı PCR yöntemleriyle saptanmaması (sürekli virolojik iyileşme)

Tedavi seçenekleri

- İnterferon/pegile interfeeron en az 48 hafta
 - ALT alevlenmeleri açısından dikkat edilmeli!
- Kombine tedavilerin üstünlüğü gösterilmemiştir



Teşekkürler...