

KRONİK HEPATİT C ve KLAVUZLAR

Prof. Dr. Sıla Akhan

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD*

Dünyada HCV seroprevalansı

Bölgelere göre prevalans	(%)	Tahmini infekte kişi sayısı
Asya Pasifik	1.4	>2.4 milyon
Orta Asya	3.8	>2.9 milyon
Doğu Asya	3.7	>50 milyon
Güney Asya	3.4	>50 milyon
Güney-Doğu Asya	2.0	>11 milyon
Australasya	2.7	>0.6 milyon
Karayipler	2.1	>0.7 milyon
Orta Avrupa	2.4	>2.9 milyon
Doğu Avrupa	2.9	>6.2 milyon
Batı Avrupa	2.4	>10 milyon
Latin Amerika	2.0	>1.0 milyon
Orta Latin Amerika	1.6	>3.4 milyon
Güney Latin Amerika	1.6	>0.9 milyon
Tropikal Latin Amerika	1.2	>2.3 milyon
Kuzey Afrika/Orta-Doğu	3.6	>15 milyon
Kuzey Amerika	1.3	>4.4 milyon
Okyanusya	2.6	>0.2 milyon
Orta Sahra Çölü altı Afrika	2.3	1.9 milyon
Doğu Sahra Çölü altı Afrika	2.0	>6.1 milyon
Güney Sahra Çölü altı Afrika		>1.4 milyon
Batı Sahra Çölü altı Afrika	2.8	>8.4 milyon

Kaynak: Mohd Hanafiah et al., 2013 adapte edilmiş

HEPATİT C HASTALARININ ERKEN ÖLME RİSKİ YÜKSEK



*Hepatit C Hastalarının
Erken Ölme Riski Yüksek*

The median age of death among those with HCV monoinfection was 60 years, significantly younger than those with no infection, who died at a median age of 78 years. Adults with HIV/HCV coinfection died at a median age of 52 years, significantly younger than both those with HCV monoinfection and those with neither infection.

People with HCV monoinfection had higher odds of **dying of liver cancer (OR=9.2), drug-related causes (OR=4.3) or cirrhosis (OR=3.7) compared with people with no infection**. Those with HIV/HCV coinfection also had higher odds of dying of liver cancer (OR=2.2) or drug-related causes (OR=3.1), but 53.6% of people with HIV/HCV coinfection died of HIV/AIDS-related causes.

BEYOND THE HYPE:

What **sofosbuvir** means—
and **doesn't**—for global
hepatitis C treatment



Sofosbuvir: A Nucleotide NS5B Inhibitor for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection

Annals of Pharmacotherapy

1-11

© The Author(s) 2014

Reprints and permissions:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1060028014534194

aop.sagepub.com



Lucia Rose, PharmD, AAHIVP¹, Tiffany E. Bias, PharmD, AAHIVP, BCPS², Clinton B. Mathias, PhD¹, Stacey B. Trooskin, MD, PhD³, and Jeffrey J. Fong, PharmD, BCPS⁴

HCV; 6 genotip, 52 subtip

Sofosbuvir yüksek genetik bariyere sahip

Faz II ve III çalışmalarında ikili ve üçlü tedaviler başarılı

ELECTRON çalışmasında bir hastada tekli kullanımda S282T mutasyonu görülmüş; ancak ribavirin ya da diğer antivirallere çapraz direnç anlamına gelmiyor

En az ikili tedavi öneriliyor

Sofosbuvir

- Çeşitli varyantlara oldukça etkin
 - Ribavirin mutasyonu (T290I ve F415Y)
 - Proteaz inhibitörleri
 - Polimeraz 5B nükleozid ve nonnükleozid inhibitörleri (C316N ve L159F ile L320F)
 - NS5A inhibitörleri



Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral



Commentary

Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: Do we need resistance testing?



Maximilian David Schneider, Christoph Sarrazin *

J. W. Goethe University Hospital, Department of Internal Medicine I, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany

Q80K mutasyonu sadece önceden genotip 1a'da (Güney Amerika %9, Avrupa'da %19, Kuzey Amerika'da %48); nadiren genotip 1b'de (%0,5) bulunuyor

Simeprevir açısından önemli

Hangi hasta tedavi edilecek

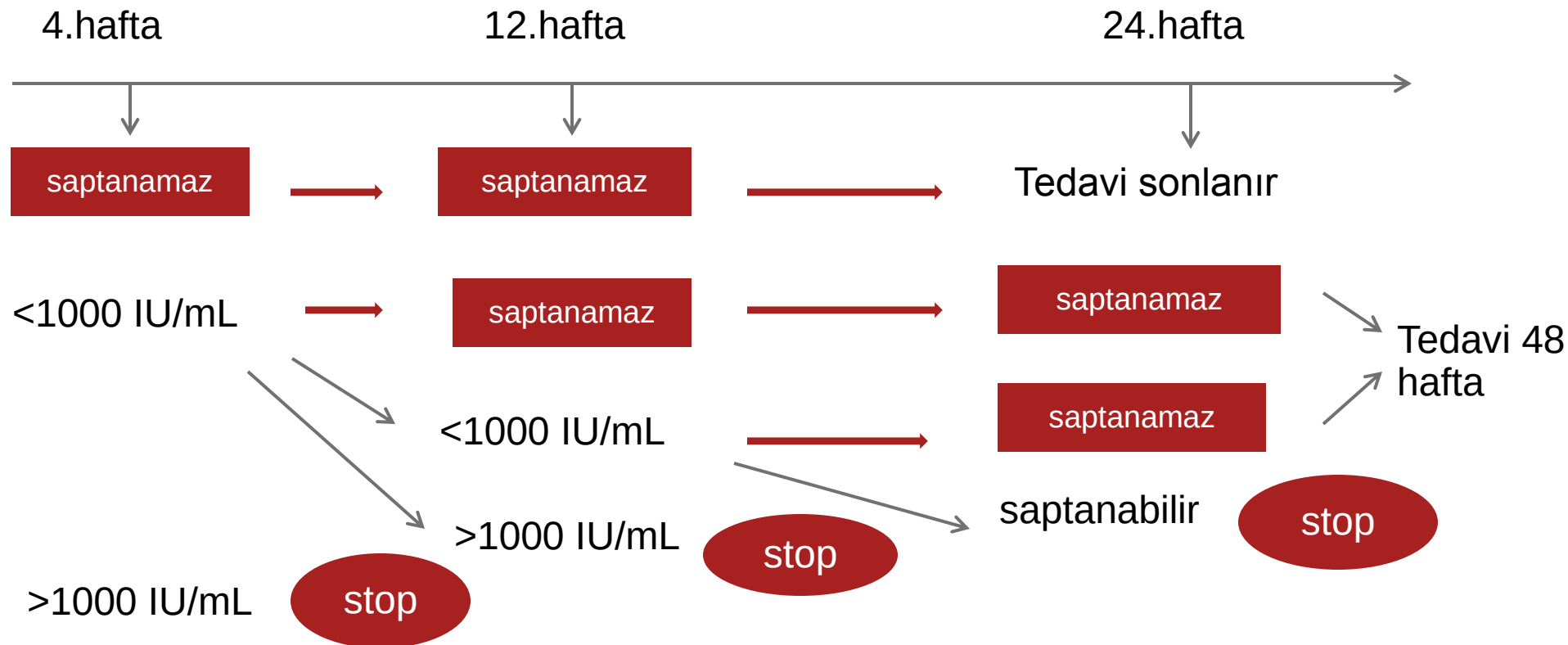
- Naif daha önce tedavi görmemiş hasta
- Pegile interferon +ribavirin ile başarısız
- Telaprevir/boseprevir ile başarısız

Genotip 1 için tedavi süresi

- Direkt etki eden antiviral ajanlar ile tedavi süresi kısaldı
- Hızlı uzamış virolojik yanıt varsa tedavi süresi telaprevir ile 24 hafta boseprevir ile 28 hafta
- Sofosbuvirli kombine rejimlerde tedavi 12 haftaya düşüyor

Telaprevir +pegile interferon+ribavirin

- HCV RNA düzeyi



Boseprevir+pegile interferon+ribavirin

- HCV RNA düzeyi

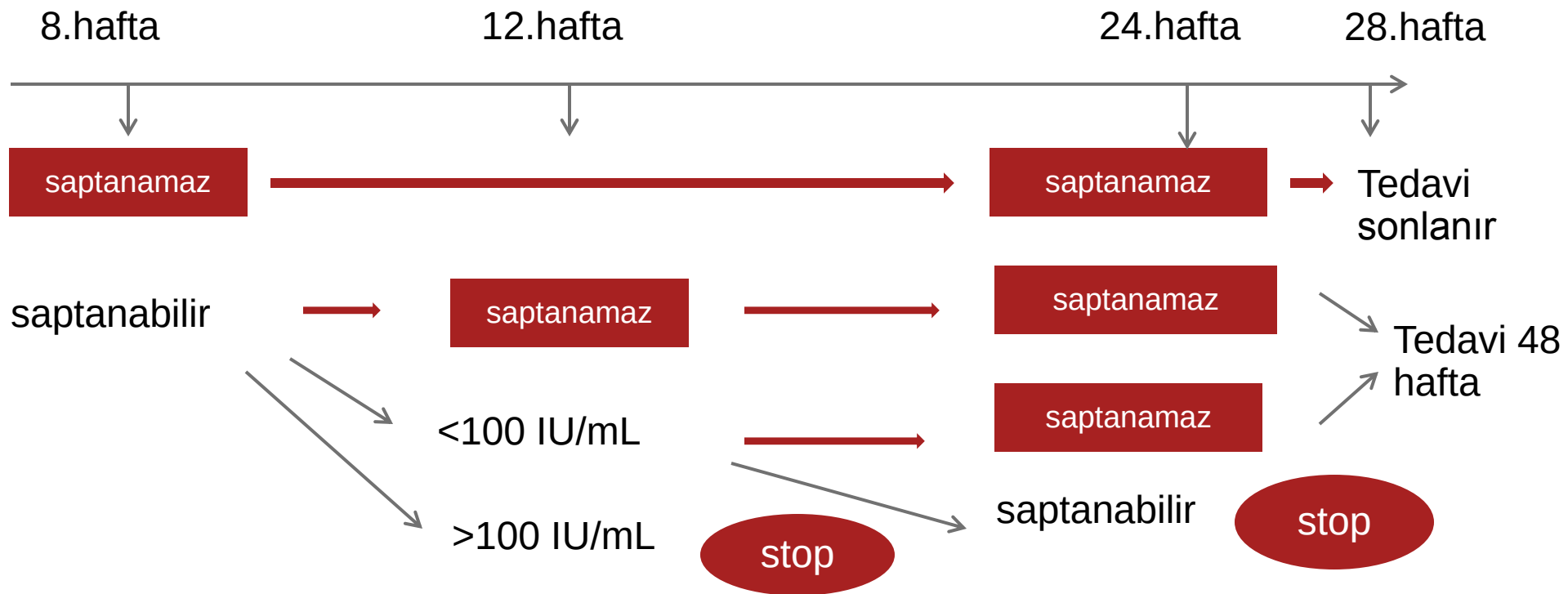


FIGURE 6.1 APRI and FIB4 formulas

APRI = [{AST (IU/L)/ AST_ULN (IU/L)}x100]/ platelet count (10⁹/L)

FIB4= age (yr) x AST(IU/L)/platelet count (10⁹/L x [ALT(IU/L)^{1/2}]

ALT - alanine aminotransferase
AST - aspartate aminotransferase

IU - international unit
ULN - upper limit of normal

TABLE 6.5 Summary of sensitivity and specificity of APRI, FIB4 and Fibroscan for the detection of advanced cirrhosis and fibrosis (all values are percentages)

		APRI (low cut-off)	APRI (high cut-off)	FIB4 (low cut-off)	FIB4 (high cut-off)	Transient elastography (Fibroscan)
Significant fibrosis (METAVIR ≥F2)	Sensitivity (95% CI)	82 (77–86)	39 (32–47)	89 (79–95)	59 (43–73)	79 (74–84)
	Specificity (95% CI)	57 (49–65)	92 (89–94)	42 (25–61)	74 (56–87)	83 (77–88)
Cirrhosis (METAVIR F4)	Sensitivity (95% CI)	77 (73–81)	48 (41–56)	–	–	89 (84–92)
	Specificity (95% CI)	78 (74–81)	94 (91–95)	–	–	91 (89–93)

APRI aminotransferase/platelet ratio index; kPa kilopascal

GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION

APRIL 2014

Sofosbuvir, given in combination with ribavirin with or without pegylated interferon (depending on the HCV genotype), is recommended in genotypes 1, 2, 3 and 4 HCV infection rather than pegylated interferon and ribavirin alone (or no treatment for persons who cannot tolerate interferon).

Strong recommendation, high quality of evidence. This recommendation was made without taking resource use into consideration, as pricing information was not available for any country other than the United States at the time this recommendation was formulated.

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

AASLD / IDSA HCV Rehberi

Genotip 1

Naif ve PegIFN + RBV ile relaps ($\pm$ Kompanse siroz)			
Popölasyon	Önerilen	Alternatif	Önerilmeyen
IFN alabilir	SOF + PegIFN + RBV x 12 hafta, subtipte bakmaksızın (I, A)	SMV 12 hafta + PegIFN + RBV x 24 hafta HCV GT 1a, eğer Q80K mutasyonu yoksa HCV GT 1b (IIa, A)	- PegIFN + RBV $\pm$ TVR veya BOC x 24-48 hafta (IIb, A) - Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A)
IFN kontrendike	SOF + SMV $\pm$ RBV x 12 hafta, subtipte bakmaksızın ^a (I B)	SOF + RBV x 24 hafta, subtipte bakmaksızın ^b (IIb, B)	

^a For genotype 1a, consider baseline resistance testing for Q80K.

^b Preliminary data suggest that this regimen may be less effective than daily SOF + SMV, particularly among patients with cirrhosis.

^c For genotype 1a, baseline resistance testing for Q80K should be performed and alternative treatments considered if this mutation is present.

AASLD / IDSA HCV Rehberi

Genotip 1

Önceki PegIFN + RBV tedavisi yetersiz (kısmi veya tam yanıtızsız PegIFN + RBV)

	Önerilen	Alternatif	• Önerilmeyen
	SOF + SMV ± RBV 12 hafta (IIa, B)	SOF x 12 hafta + PegIFN + RBV x 12-24 hafta (IIb, C) SMV x 12 hafta + PegIFN + RBV x 48 hafta^c (IIa, A)	• PegIFN + RBV ± TVR veya BOC • Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (IIb, A) • Dekompanse siroz PegIFN veya SMV ile tedavi edilmemeli (III, A)

AASLD / IDSA HCV Rehberi

Genotip 1

Önceki PI + PegIFN + RBV yetersiz

(kısmi veya tam yanıtsız PegIFN + RBV + TVR veya BOC)

Popülasyon	Önerilen	Alternatif	• Önerilmeyen
GT 1a	SOF x 12 hafta + PegIFN + RBV x 24 hafta (IIb, C)	SOF + RBV x 24 hafta	• PegIFN + RBV ± TVR veya BOC veya SMV • Monoterap PegIFN, RBV, veya bir DAA ile • Dekompanse siroz PegIFN veya SMV ile tedavi edilmemeli
GT 1b	SOF x 12 hafta + PegIFN + RBV x 12-24 hafta (IIb, C)	SOF + RBV x 24 hafta	

AASLD / IDSA HCV Rehberi

Genotip 1

İleri Evre Karaciğer Hastalığı

Popülasyon	Önerilen	Alternatif	• Önerilmeyen
Dekompanse siroz Child-Turcotte-Pugh Klas B veya C, karaciğer nakli için aday olmayan veya olamayan [$\pm$ HSK])	İdeal olan karaciğer nakil merkezinde takibi SOF + RBV 48 hafta (IIb, B)	Yok	- Herhangi bir IFN bazlı tedavi (III, A) - Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A) - TVR-, BOC-, veya SMV-bazlı tedaviler (III, A)
Karaciğer transplantasyon sonrası naif ($\pm$ kompanse siroz)	SOF + SMV $\pm$ RBV x 12-24 hafta (IIb, C)	SOF + RBV $\pm$ PegIFN x 24 hafta (IIb, C)	- Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A) - TVR veya BOC bazlı tedavi kompanse allograft HCV'li hasta için kullanılmamalı (III, A)

AASLD / IDSA HCV Rehberi

Genotip 2



Popölasyon	Önerilen	Alternatif	Önerilmeyen
Naif ve önceki PegIFN + RBV ile relaps (± kompanse siroz)	SOF + RBV x 12 hafta (I, A)	Yok	• PegIFN + RBV x 24 hafta (IIb, A) • TVR, BOC, veya SMV bazlı tedavi (III, A) • Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A)
Önceki PegIFN + RBV ile cevapsız (kısmi veya tam yanıtızsız)	SOF + RBV x 12 hafta (sirotik ise 16haftaya uzatılabilir) (I, A)	SOF + PegIFN + RBV x 12 hafta (IIa, B)	• PegIFN + RBV ± TVR veya BOC • Dekompanse siroz PegIFN ile tedavi edilmemeli (III, A) • Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A)

AASLD / IDSA HCV Rehberi

Genotip 2

İleri Evre Karaciğer Hastalığı

Popülasyon	Önerilen	Altern	Önerilmeyen
Dekompanse siroz Dekompanse siroz Child-Turcotte-Pugh Klas B veya C, karaciğer nakli için aday olmayan veya olamayan [± HSK])	İdeal olan karaciğer nakil merkezinde takibi SOF + RBV 48 hafta (IIb, B)	Yok	- Herhangi bir IFN bazlı tedavi (III, A) - TVR-, BOC-, veya SMV-bazlı tedavi (III, A) - Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A)
Karaciğer transplantasyon sonrası naif (± kompanse siroz)	SOF + RBV x 24 hafta (IIb, C)	Yok	- TVR veya BOC bazlı tedavi kompanse allograft HCV'li hasta için kullanılmamalı(III, A) - Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A)

AASLD / IDSA HCV Rehberi

Genotip 3



Popölasyon	Önerilen	Alternatif	Önerilmeyen
Naif ve önceki PegIFN + RBV ile relaps (± kompanse siroz)	SOF + RBV x 24 hafta (I, B)	SOF + PegIFN+ RBV x 12 hafta (IIa, A)	• PegIFN + RBV x 24-48 hafta (IIb, A) • TVR, BOC, veya SMV bazlı tedavi (III, A) • Monoterapi with PegIFN, RBV, veya bir DAA (III, A)
Önceki PegIFN + RBV ile cevapsız (kısmi veya tam yanıtsız)	SOF + RBV x 24 hafta (IIa, A)	SOF + PegIFN+ RBV x 12 hafta (IIa, B)	• PegIFN+ RBV ± herhangi bir PI (IIb, A) • Dekompense siroz PegIFN ile tedavi edilmemeli (III, A) • Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A)

Genotip 3

İleri Evre Karaciğer Hastalığı

Popülasyon	Önerilen	Alternatif	Önerilmeyen
Dekompanse siroz Dekompanse siroz Child-Turcotte-Pugh Klas B veya C, karaciğer nakli için aday olmayan veya olamayan [± HSK])	İdeal olan karaciğer nakil merkezinde takibi SOF + RBV 48 hafta (IIb, B)	Yok	- Herhangi bir IFN bazlı tedavi (III, A) - TVR-, BOC-, veya SMV-bazlı tedavi (III, A) - Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A)
Karaciğer transplantasyon sonrası naif (± kompanse siroz)	SOF + RBV x 24 hafta (IIb, C)	Yok	- TVR veya BOC bazlı tedavi kompanse allograft HCV'li hasta için kullanılmamalı(III, A) - Monoterapi PegIFN, RBV, veya bir DAA ile (III, A)

AASLD / IDSA HCV Rehberi

Genotip 1-6

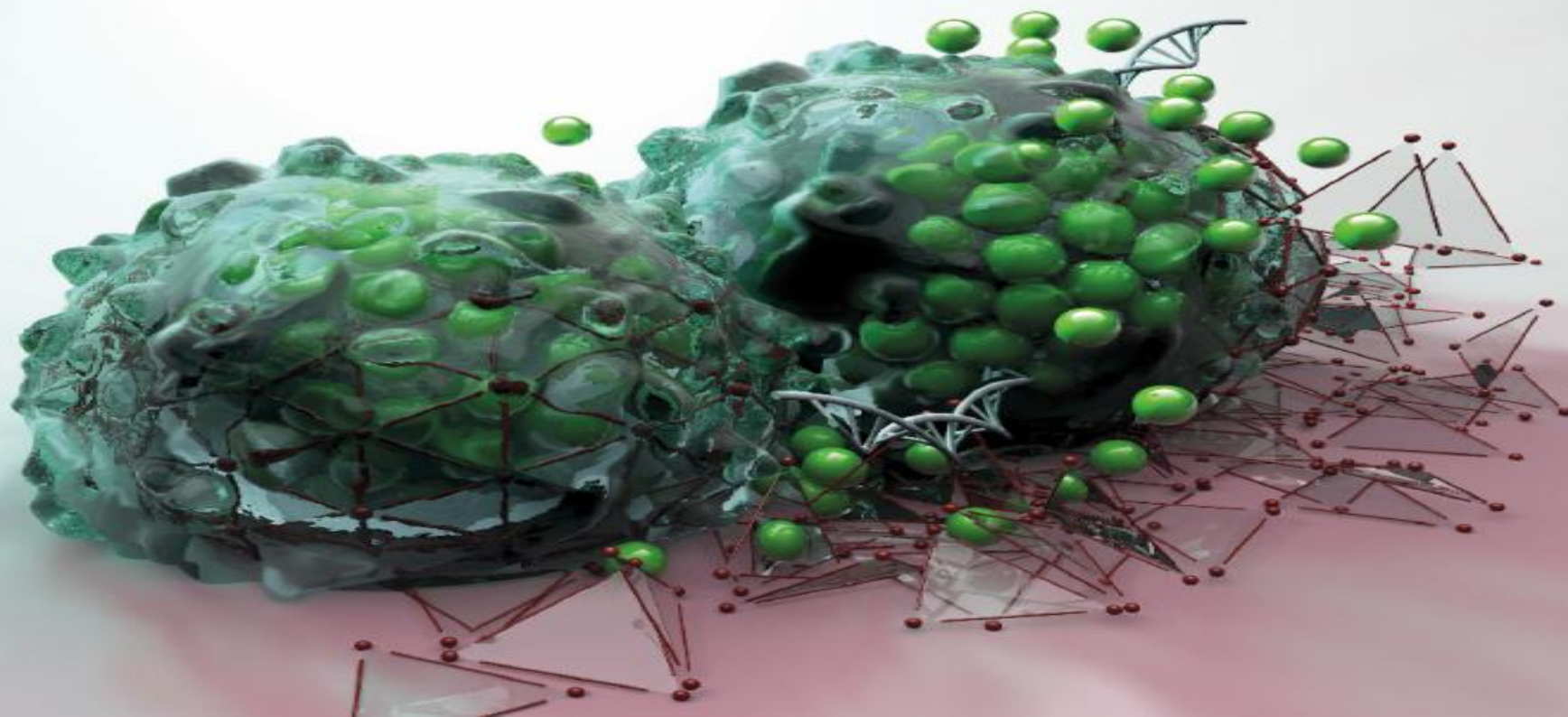
Popülasyon		Önerilen	IFN Alamayan	Alternatif
GT 1	TN ^b	SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta) SOF + SMV (12 hafta)	SMV + PegIFN + RBV (24 hafta)
	TE	SOF + SMV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SOF + PegIFN + RBV (12 hafta) SMV + PegIFN + RBV (24 hafta)
	PegIFN + RBV + PI başarısız	SOF (12 hafta) + PegIFN + RBV (12-24 hafta)		SOF + RBV (24 hafta)
GT 2	TN ^b	SOF + RBV (12 hafta)		
	TE	SOF + RBV (12 hafta)		SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)
GT 3	TN ^b	SOF + RBV (24 hafta)		SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)
	TE	SOF + RBV (24 wks hafta)		SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)
GT 4	TN ^b	SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SMV + PegIFN + RBV (24-48 hafta)
	TE	SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SMV + PegIFN + RBV (24-48 hafta)
GT 5	TN ^b	SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SOF + RBV (24 hafta) PegIFN + RBV (48 hafta)
	TE	SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	
GT 6	TN ^b	SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SOF + RBV (24 hafta) PegIFN + RBV (48 hafta)
	TE	SOF + PegIFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	

^a Recommended or Alternative regimens for IFN ineligible patients.

^b Treatment-naive patients with compensated cirrhosis, including those with hepatocellular carcinoma, should receive the same treatment as recommended for patients without cirrhosis.

APRIL 2014

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014



EASL 2014: GENOTİP 1 TEDAVİ OPSİYONLARI

PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Sofosbuvir (400mg/gün)	12 hafta
PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Simeprevir (150mg/gün) (genotip 1a dışı)	Üçlü 12 hafta+ 12 hafta PEG-İFN+RBV= 24 hafta
PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Daklatasvir (sadece genotip 1b) (60mg/gün)	Üçlü 12 hafta+ 12 hafta PEG-İFN+RBV= 24 hafta
<i>PEG-İFN kullanılamıyorsa ve başka bir interfonsuz tedavi opsiyonu yoksa</i>	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Sofosbuvir (400mg/gün)	24 hafta
Sofosbuvir (400mg/gün)	Simeprevir (150mg/gün) (genotip 1a dışı)	±Ribavirin (1000-1200mg/gün)	12 hafta
Sofosbuvir (400mg/gün)	Daklatasvir (sadece genotip 1b) (60mg/gün)	±Ribavirin (1000-1200mg/gün)	12 hafta naif hasta 24 hafta cevapsız hasta

G1

PegIFN+RBV+ SOF (400 mg) 12 hafta	Seçenek 1 (A1)
PegIFN+RBV+Simeprevir (150 mg) 12 hafta 3'lü + 12 hafta PegIFN+RBV Kısmi ya da tam cevapsız toplam 48 hafta	Seçenek 2 (A1) G1a Q80K varsa önerilmez
PegIFN+RBV+Daklatasvir (60 mg) 12 hafta 3'lü + 12 hafta PegIFN+RBV	Seçenek 3 (B1) G1a'da önerilmez
SOF+RBV	Seçenek 4 (B2) Başarı şansı düşük, diğer kombinasyonlar bulunamazsa
SOF+Simeprevir±RBV	Seçenek 5 (B1)
SOF+Daklatasvir±RBV 12 hafta naif, 24 hafta deneyimli (PI dahil)	Seçenek 6 (B1)

G2

SOF+RBV 12 hafta, 16-20 hafta sirozlu (öz. Tedavi deneyimli)	Seçenek 1 (A1)
PegIFN+RBV+ SOF (400 mg) 12 hafta Sirotik, tedavi deneyimli	Seçenek 2 (B1)

G3

PegIFN+RBV+ SOF (400 mg) 12 hafta	Seçenek 1 (A2)
SOF+RBV 12 hafta Tedavi deneyimli sirotiklerde önerilmez	Seçenek 1 (A2)
SOF+Daklatasvir±RBV 12 Hafta 24 Hafta deneyimli	Seçenek 3 (B1)

Sonuç

- Sofosbuvir tüm genotiplere etkili nükleotid analogudur
- Daha önceki tedavilerden bağımsız olarak yüksek etkinliktedir
- İleri evre karaciğer hastalığında da etkili
 - G1'de % 80 etkinlik
- IFN'suz tedavi seçeneği
 - G2 ve G3
 - G1 de alternatif
 - Yakın gelecekte G1 olgularında da SOF+Ledipasvir standart tedavi olma ihtimali vardır
- Klinik çalışmalarda direnç saptanmamıştır
- Yan etkileri minimaldir
- İlaç etkileşiminin az olması önemlidir

VHÇG 2014 HCV Konsensus

■ Öneriler

- KHC **genotip 1** hastalarında optimal tedavi seçeneği PegIFN α -2a+RBV tedavisinin BOC veya TVR ile birlikte kullanılmasıdır
- PegIFN α -2a 180 μ g/hafta, PegIFN α -2b 1.5 μ g/kg/hafta, RBV 1000–1200 mg/g vücut ağırlığına göre ayarlanarak verilmelidir
- BOC ve TVR, PegIFN α ve vücut ağırlığına bağlı dozu ayarlanan RBV olmadan tek başlarına kullanılmamalıdır

VHÇG 2014 HCV Konsensus

- BOC dozu 800 mg 7-9 saat arayla, yemeklerle birlikte (3x800 mg; 3x4 tb), ilk 4 hafta PegIFN α +RBV ile yapılacak olan öncü (“lead-in”) tedavisini takiben 24-44 hafta olmalıdır
- Sirozu olmayan hastalar ilk 4 haftası öncü tedavi olmak şartıyla, BOC, PegIFN α +RBV tedavisinin 8. ve 24. haftalarında HCV RNA tespit edilemeyecek düzeylere inerse tedavi süresi 28 haftaya kısaltılabilir
- BOC içeren tedavi rejiminde (BOC, PegIFN α +RBV) 12. hafta HCV RNA seviyesi >100 IU/ml veya 24. haftada herhangi bir değerde tespit edilirse üçlü tedavi kesilmelidir

VHÇG 2014 HCV Konsensus

- TVR dozu 750 mg 7-9 saat arayla, yemeklerle birlikte (30 g yağla, 3x750 mg; 3x2 tb) PegIFN α /RBV ile birlikte 12 hafta, daha sonrasında 12-36 hafta PegIFN α +RBV olacak şekilde önerilmektedir
- Sirozu olmayan hastalar, TVR, PegIFN α +RBV tedavisinin 4. ve 12. haftalarında HCV RNA tespit edilemeyecek düzeylere inerse tedavi 24 haftaya tamamlanır
- Siroz tanısı konulan hastalar PegIFN α +RBV ile birlikte BOC veya TVR tedavi kombinasyonunu en az 48 hafta kullanmalıdırlar
- TVR içeren tedavi rejiminde (TVR, PegIFN α +RBV) 4. ve 12. hafta HCV RNA seviyesi >1000 IU/ml veya 24. haftada herhangi bir seviyede tespit edilirse tedavi kesilmelidir

VHÇG 2014 HCV Konsensus

- HCV genotip 1 hastalarında, alt tipten bağımsız olarak günlük SOF (400 mg) ve vücut ağırlığına göre hesaplanmış RBV [1000 mg (<75 kg) ve 1200 mg ($\geq$ 75 kg)] ile PegIFN α /hafta toplam 12 hafta verilmelidir

Teşekkür ederim
