

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

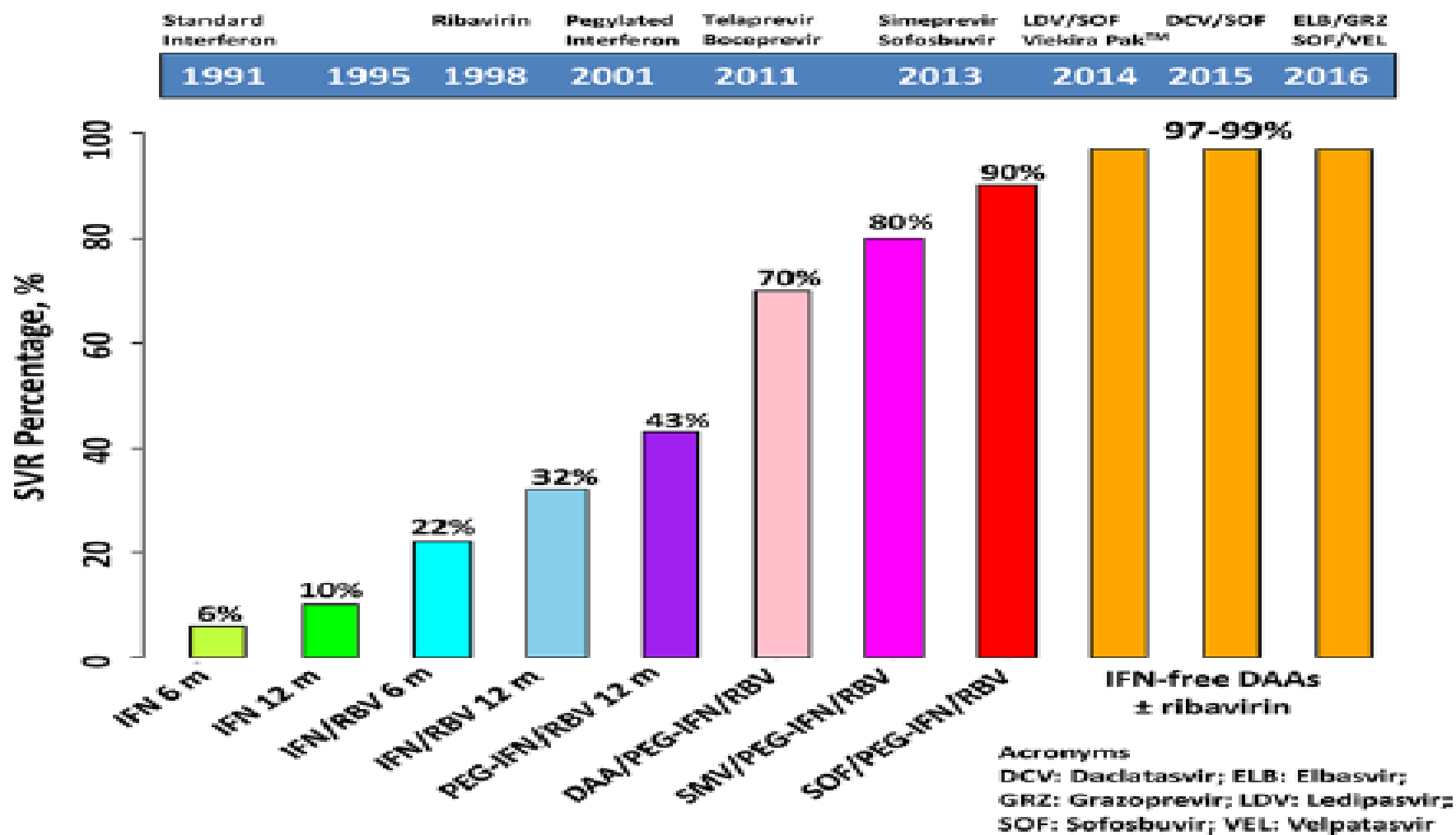
TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



Kronik Hepatit C Tedavisi

BAHAR ÖRMEN

İKÇÜ ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ



Kronik Hepatit C (KHC) Tedavisinin hedefleri neler?

- **HCV eradike etmek**
- **Siroz, dekompanse siroz**
- **Hepatosellüler kanser (HSK)**
- **Ekstrahepatik hastalıkların gelişimini önlenmek**
- **Mortaliteyi azaltmak**
- **HCV bulaşını önlenmek**

Kime tedavi verilmeli?



Tedavi naiv yada tedavi deneyimli

**KHC 'li tüm hastalar Direkt etkili antiviral (DEA) ajanlarla
tedavi için bir kontrendikasyon olmadıkça
tedavi adayıdır**

Kimlerin tedavi önceliği vardır?

- METAVİR F 2-3 ve sirozu olanlar (METAVİR 4)
- Dekompanse siroz (Child Pugh B ve C)
- HIV ve HBV koinfeksiyonu
- Dekompanse siroz (MELD $\geq$ 18-20) olup karaciğer nakil endikasyon olanlar, nakil için > 6ay bekleme süresi öngörülüyorsa önce tedavi edilmeli
- Karaciğer nakli sonrası HCV rekürrensi olan hastalar
- KHC'ye bağlı alkolik olmayan hepatosteatozu olanlar
- İlerlemiş ekstrahepatik bulguları olan hastalar
(esansiyel mikskriyoglobulinemi,HCV-immun kompleks ilişkili nefropati, B hücreli NHL)
- HCV bulaştırma riski olan hastalar ve sağlık personeli
(damar içi uyuşturucu bağımlıları, homoseksüeller, hamile kalmak isteyenler, hemodiyaliz hastaları ve mahkumlar)

Tedavi kimlere önerilmez?



Karaciğer dışı komorbiditelere bağlı sınırlı yaşam beklentisi olan hastalara da tedavi önerilmez

Tedavi öncesi değerlendirme

- Karaciğer hastalığının derecesi tedavi öncesi değerlendirilmelidir
- Fibrozis düzeyi **invaziv olmayan yöntemlerle** araştırılmalı
- Karaciğer sertlik ölçümü ve biyomarkerler sirozu belirlemede yeterli, ancak ara düzey fibrozisi derecelendirmede yetersiz
- **Karaciğer biyopsisi**; belirlenmemiş etiyoloji ve olası ek hastalıklar açısından yapılmalı
- Siroz olan hastalar dekompanseasyon açısından klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmeli

Tedavi öncesi değerlendirme

- Tüm hastalar **HBV, HAV ve HIV** açısından test edilmeli
- HBV ve HAV için seronegatif olan hastalar aşılanmalıdır
- **Komorbidity durumlar** araştırılmalı
(alkolizm, kardiyak hastalık, renal yetmezlik, otoimmün hastalıklar, genetik ve metabolik karaciğer hastalıkları)
- HCV viremi **kantitatif HCV RNA** ile test edilmeli
- Tedavi rejimi ve süresini belirlemek için **HCV genotip tayini**
genotip 1 ile enfekte hastalarda **subtip analizi** yapılmalı
- Tedavi öncesinde rutin olarak DEA ilaç direnci araştırılması önerilmez!

Karaciğer fibrozisini hızlandıran faktörler

•Değiştirilemeyen faktörler:

Fibrozis evresi

İnflamasyon derecesi

İnfeksiyonun edinilme yaşı

Erkek cinsiyet

Organ nakli

•Değiştirilebilen faktörler:

Alkol kullanımı

Nonalkolik yağlı karaciğer

Obesite

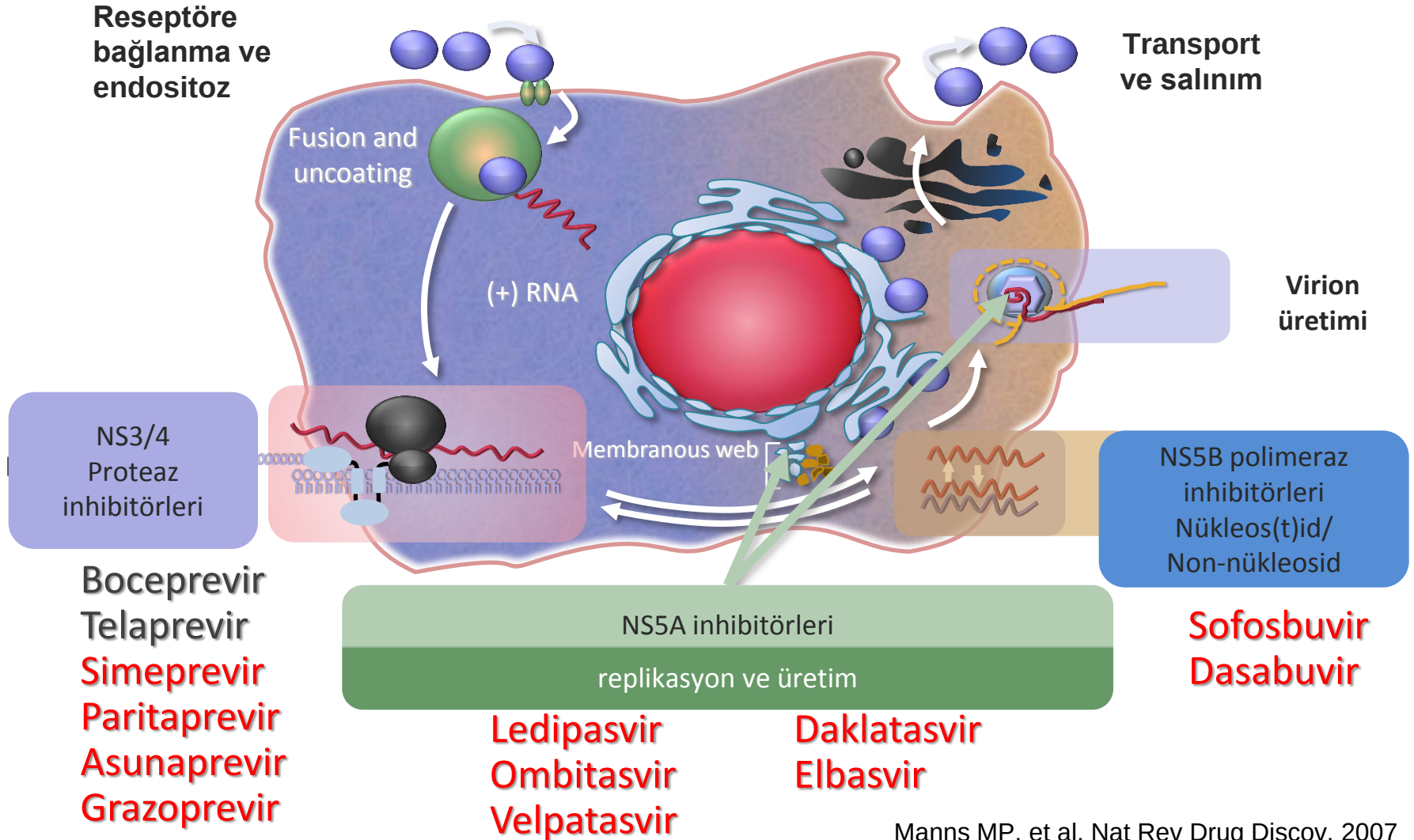
İnsülin direnci

•Viral faktörler:

Genotip 3

HBV,HIV koinfeksiyonu

DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER (DEA) İÇİN HEDEFLER



Direkt Etkili Antiviraller (DEA) UNUTMA!!!

- DEA asla tek başına kullanılmamalı
- En az 2 farklı genom bölgesine etkili DEA ajan kombinasyonu
- Direnç gelişimi en büyük sorun
- Naiv yada öncesinde pegIFN+RBV deneyimli hastalar için DEA tedavi öncesi rutin ilaç direnç analizi önerilmiyor
- DEA tedavi başarısızlığı olan hastalarda yeniden DEA tedavi rejimi uygulanacaksa direnç analizi yapılabilir
- Önceki DEA ilaçlarla çapraz direnç olasılığı olan ilaçlar kullanılmamalı
- Protez inhibitörleri arasında çapraz direnç söz konusu olabilir
- Genotip 1a Q80 K mutasyonu SMV e azalmış duyarlılık yol açar
- Genotip 1a da NS5A dirençli varyant DEA tedavisi öncesinde % 5-10

Direkt Etkili Antiviraller (DEA) UNUTMA!!!

- İlaç etkileşimi önemli!!! www.hep-druginteraction.org
- Tedavi öncesi hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulanmalı
 - Antasitler Kardiyak ilaçlar
 - Antiepileptikler Lipid düşürücüler
 - Antibiyotikler Antiretroviraller
 - Antitbc ilaç İmmunsupressifler
 - Antifungaller
- DEA tedaviler sırasında kompanze ve dekompanze karaciğer hastalığı olan hasta grubu ALT/AST ve Bilirubin düzeyleri yakından izlenmeli!!!

Avrupada HCV tedavisinde kullanımı onaylanmış DEA

Table 3. Approved HCV DAAs in Europe in 2016 and ribavirin.

Product	Presentation	Posology
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily (morning)
Paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily (morning)
Dasabuvir	Tablets containing 250 mg of dasabuvir	One tablet twice daily (morning and evening)
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily (morning)
Daclatasvir	Tablets containing 30 or 60 mg of daclatasvir	One tablet once daily (morning)
Simeprevir	Capsules containing 150 mg of simeprevir	One capsule once daily (morning)
Ribavirin	Capsules containing 200 mg of ribavirin	Two capsules in the morning and 3 in the evening if body weight <75 kg or Three capsules in the morning and 3 in the evening if body weight ≥75 kg (or less if dose reduction needed)

Sofosbuvir (SOF)

- **NS5B nükleozid polimeraz inhibitörü**
- **Pangenotipik etkili**
- **Yüksek genetik bariyerli**
- 400 mg tb 1x1/gün, PO aç/tok
- En sık yan etki ($\geq\%20$) halsizlik ve baş ağrısı (RBV ile kullanımda)
- %80 böbrekten,%15 dışkı yoluyla atılır
- Detoksifiye edilerek idrarla atılır
- Sofosbuvir içeren rejimlerde renal fonksiyonlar takip edilmeli
- **GFH<30 olan ciddi böbrek yetmezliği durumunda kullanılmamalı!!!**
- Diyaliz ihtiyacı olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda uygun doz tanımlanmamış
- **Hepatik yetmezlikte doz ayarı yok!!!**



Sofosbuvir (SOF)

- Sofosbuvir **Amiodorone** (antiaritmik) ile birlikte kullanımı kontrendike!!!!
- Amiodoron tedavisi kesildikten 3 ay sonra SOF bazlı rejimlerin başlanması tavsiye edilmekte
- SOF sitokrom P450 ile metabolize edilmez
- İntestinal P-gp tarafından taşınır
- P-gp indükleyicisi olarak bilinen **rifampisin,karbamezepin,fenitoin,sarı kantaron otu ile birlikte kullanılmamalı!!!**
- SOF ile antiretroviral ajanlar arasında önemli ilaç etkileşimleri tanımlanmamış
- Ritonovir yada cobisistat gibi farmokokinetik güçlendiricileri içeren antiretroviral rejimlerin tenofovir konsantrasyonu arttıracığından böbrek fonksiyonları yakın izlenmelidir

Ledipasvir (LDV) : SOF & LDV



- SOF/LDV (400 mg/90 mg) tek tablet 1x1/gün PO
- **LDV:**
- **NS5A inhibitörü**
- **Genotip 1,4,5,6 etkili** (genotip 2 ve 3 de etkinliği yok)
- %99 safra yoluyla atılır
- SOF/LDV intestinal **P-gp** ve göğüs kanseri rezistan protein (**BCRP**) tarafından taşınır
- **SOF/LDV GFH<30 doz tanımlanmamış, kullanılmamalı!!!**
- Karaciğer yetmezliğinde doz ayarı yok

Velpatasvir (VEL): SOF & VEL

- SOF/VEL : 400mg /100mg 1x1 tb/gün, aç/tok PO

VEL:

- **Pangenotipik NS5A inhibitörü**
- Temel olarak safra ile atılır
- **Karaciğer yetmezliğinde doz ayarı yok**
- **Böbrek yetmezliğinde doz ayarı yok**
- En sık yan etkiler; Baş ağrısı, halsizlik, bulantı
- Güçlü P-gp ve CYP indükleyicisi olan ilaçlarla (rifampisin,karbamezepin,fenitoin,sarı kantaron otu) kullanımı kontrendikedir!!



Ritonavirle güçlendirilmiş Paritaprevir & Ombitasvir ve Dasabuvir (PrOD)



Paritaprevir (PTV) ; NS3-4A proteaz inhibitörü (Pi)

- CYP3A4 tarafından metabolize edilir
- Farmakokinetik indükleyici olarak **düşük doz Ritonavir (r)** (güçlü CYP3A inhibitörü ile) birlikte verilir
- Ana atılım fekal yoldur

Ombitasvir (OBV) ; NS5A inhibitorüdür

- PTV-r /OBV sabit doz kombinasyonunda (75 mg-50 mg/12.5 mg),
- PO, sabah tok, **1X2tb / gün**
- Ana atılım yolu fekal yol

Dasabuvir (DSV); NS5B polimerazın non-nükleozid inhibitörüdür

- **Genotip 1** hastalarda kullanılır
- 600mg uzun salınımlı tb 1x1/gün yada **250 mg tb 2x1 tb/gün PO** PTV-r/OBV ile beraber
- Ana atılım yolu fekal yol
- CYP3A4, P-gp ve organik katyon transporter-1 molekülleri için substrattır ve karaciğerde metabolize olur

Ritonavirle güçlendirilmiş Paritaprevir & Ombitasvir ve Dasabuvir

- Child-Pugh A kompanze karaciğer sirozlu hastalarda kullanılabilir
- **Child-Pugh B kullanımı tavsiye edilmez**
- **Child-Pugh C (dekompanze karaciğer sirozunda)kontrendike!!!**
- **Böbrek yetmezliğinde doz ayarı yoktur**
- Gebelikte güvenilir (**kategori B**)
- Geriatrik hastalarda güvenli
- En önemli yan etkiler; baş ağrısı, yorgunluk, diyare, mide bulantısı
- CYP3A4 enzim inhibitörleri ve indüktörleri ile birlikte kullanımı kontrendike!!

Grazoprevir & Elbasvir (GRZ & EBV)



- **GRZ:** pangenotipik potent Pİ
- **EBV:** pangenotipik NS5A inhibitörü
- 100 mg/50 mg , 1x1/gün, tek tablet
- **genotip 1, 4 FDA onayı**
- genotip 5-6 için yeterli çalışma yok
- Siroz+/-, tedavi naiv/deneyimli
- Kullanım kolay, yan etki az (halsizlik, bulantı, uykusuzluk, baş ağrısı)
- Safra ve fekal yolla atılır

- Tedavi öncesi;

Genotip 1a : EBV için NS5A DV var ise etkinliği ↓

NS5A DV (+) → GZR/EBR + RBV ile 16 hafta

Genotip 1a: DV yok sa GZR/EBR 12 hf

Genotip 1b: GZR/EBR 12 hf

Grazoprevir & Elbasvir (GRZ & EBV)

- Orta ve ileri karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh B ve C) kontrendike!!!
- Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarı gerekmez!!!
- En sık görülen yan etkiler: halsizlik, baş ağrısı
- Nadiren (%0.8) **ciddi ALT yüksekliği**: Asyalı, yaşlı ve kadın
- Yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılması <%1
- GRZ/EBV: CYP 3A ve P-gp substratı, ilaç etkileşimi önemli!!!

Daclatasvir (DCV)



- **Pangenotipik etkili potent NS5A polimeraz inhibitörü**
- **60 mg ve 30 mg tb**
- **Günde tek doz, aç/tok**
- Atılım: % 90 fekal yol,%10 böbrek
- **Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarı yok**
- En sık yan etki: halsizlik, baş ağrısı ve bulantı
- CYP3A4 substratı, P-gp substrat ve inhibitörü, OATP1B1 ve BCRP inhibitörüdür
- Bu enzimlerin indüktörleri, inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontendikedir
- Asit azaltıcı ilaçlar, oral kontraseptifler emilimi etkilemez

Simeprevir (SMV)



- İkinci jenerasyon Pİ, 150mg kapsül , PO, tok
- **Q80 K mutasyonu** simeprevir ve asunaprevire azalmış duyarlılığa neden olmaktadır
- **Genotip 1a** ile infekte olan hastalarda bu **mutasyon %22-30** sıklıkta görülmektedir
- Atılım: safra yolu
- Hafif karaciğer yetmezliği (Child- Pugh A) doz ayarı yok
- Orta düzey karaciğer yetmezliği (**Child –Pugh B**) önerilmez!!
- **İleri düzey karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) kontrendike!!!**
- **Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarı yok !!!**
- En sık yan etki **%3 döküntü (fotosensitivite), kaşıntı, bulantı**
- %10 olguda hafif düzeyde **geçici indirekt bilirubin** artışı (ALT N)
- **İlaç etkileşimleri önemli!!!**

Ribavirin (RBV)

- 200mg tb, PO
- <75kg 1000mg/G , >75 kg 1200mg/G, iki dozda
- En sık yan etki: **döküntü, öksürük, hemolitik anemi**
- **Teratojenik etkili!!!**
- Doğurganlık çağındaki kadınlar ve eşleri RBV içeren rejimler sırasında ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca etkin doğum kontrolü uygulamalıdır
- **Ciddi böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması gerekir!!!**

HCV Genotiplere Göre Tedavi Seçenekleri

Table 5. IFN-free combination treatment regimens available as valuable options for each HCV genotype.

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + dadatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

Sirotik Olmayan Hastaların Tedavisi (Tedavi naiv /PegIFN+RBVdeneyimli)

Guidelines

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin ^a	12 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq$ 800,000 (5.9 log) IU/ml ^a 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml ^a	12 wk, no ribavirin 12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin						
Genotype 1b	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk, no ribavirin		12 wk, no ribavirin				
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	Genotip 3: NS5A direnciyle ilişkili Y93H mutasyonu varsa RBV eklenir			12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced		12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin				12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq$ 800,000 (5.9 log) IU/ml ^a 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml ^a	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin
Genotype 5 or 6	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	

AASLD
Naiv/deneyimli
12hf

^aAdd ribavirin only in patients with RASs that confer high-level resistance to NS5A inhibitors at baseline if RAS testing available.

^bProlong to 16 weeks and add ribavirin only in patients with RASs that confer resistance to elbasvir at baseline if RAS testing available.

^cAdd ribavirin only in patients with NS5A RAS Y93H at baseline if RAS testing available.

Kompanze Sirotik hastaların tedavisi (Tedavi naiv /deneyimli)

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	24 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq 800,000$ (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $> 800,000$ (5.9 log) IU/ml ^c	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced							
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	Genotip 3: NS5A direnciyle ilişkili Y93H mutasyonu varsa RBV eklenir			12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk with ribavirin ^c or 24 wk, no ribavirin				24 wk with ribavirin	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq 800,000$ (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $> 800,000$ (5.9 log) IU/ml	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin
Genotype 5 or 6	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	

AASLD
alternatif
Naiv
+/-RBV
24hf

^aAdd ribavirin only in patients with RASs that confer high-level resistance to NS5A inhibitors at baseline if RAS testing available.

^bProlong to 16 weeks and add ribavirin only in patients with RASs that confer resistance to elbasvir at baseline if RAS testing available.

^cAdd ribavirin only in patients with NS5A RAS Y93H at baseline if RAS testing available.

Tedavi yanıtı izlemi

- **HCV RNA** düzeyi **RT-PCR** bazlı yöntemlerle takip edilmeli
(Saptama alt sınırı ≤ 15 IU/mL)
- **HCV core Ag** düzeyinin EIA ile ölçümü, alternatif tanı yöntemi
- **HCV RNA /HCV core Ag;**
 - ✓ tedavi öncesi,
 - ✓ tedavinin 2., 4., haftalarında (uyum açısından)
 - ✓ tedavi sonu (8., 12., 16., 24. haftalarda)
 - ✓ tedavi sonrası 12. ve 24.haftalarda (KVY açısından)

Tedavinin sonlanım noktası nedir?

- **Kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde etmek**
- Tedavi bitiminden sonra 12.hafta (KVY 12) veya 24. hafta (KVY 24)da serumda **HCV RNA negatifliği**
- KVY elde edilen hastaların %99'undan fazlasında HCV eradike edilir

DEA tedavisinin 4. hf da kantitatif HCV RNA pozitif ise
6. hf da HCV RNA tekrarlanmalı, 1log artış saptanması halinde
tedavinin kesilmesi önerilir

AASLD 2017

Tedavi güvenliğinin izlemi

- DEA tedavi boyunca yan etki açısından hasta her vizitte değerlendirilmeli
- **Hematolojik yan etkiler** RBV alan hastalarda;
2. ve 4. hf ve sonrasında 4-8 hf aralarla takip edilmeli
- **ALT düzeyi** tedavinin: 4, 8, 12 ve 24. hf ve tedavi sonrası 12 ve 24.hf
- **SOF** alan hastalarda **renal fonksiyonlar** düzenli izlenmeli
- **SMV** alan hastalarda **indirekt bilirubin, döküntü** izlemi yapılmalı
- **PrOD** rejiminde **indirekt bilirubin** yüksekliği açısından izlem
- Hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği durumunda **SOF'in LDV, DCV, VEL, SMV** ile kombinasyonlarında doz ayarı gerekmez
- SOF GFH< 30mL/dk/1.73m² olan hastalarda önerilmez

Bu hastalarda uygun doz önerisi bulunmamaktadır

Eğer tedavi acil ve başka bir tedavi seçeneği yoksa yakın izlem altında verilebilir

Tedavi güvenliğinin izlemi

- **SOF ile LDV, VEL, DCV** kombinasyonlarının karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh A,B,C) doz ayarı yok
- **Proteaz inhibitörlü** rejimler;
orta düzey karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh B) önerilmemekte, dekompanze karaciğer sirozunda (Child-Pugh C) ise kontrendike!!!
- **RBV** içeren tedavi rejimi uygulanacak olan doğurganlık çağındaki kadınların ve erkek partnerlerinin tedavi boyunca ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasına dek **etkin bir doğum kontrol** yöntemi uygulamaları gereklidir
- Tedavi sırasında ALT yüksekliği saptanması durumunda **HBsAg ve HBV DNA** test edilmeli

İlaç-ilaç etkileşiminin yönetimi

- Tedavi sırasında hastaların komorbiditeleri nedeniyle eşzamanlı kullandıkları ilaçlar tedavi etkinliği ve toksisitesi açısından izlenmeli
- İlaç etkileşimine neden olan ilaç mümkünse HCV tedavisi sırasında kesilmeli yada etkileşim potansiyeli daha düşük olan bir başka ilaçla değiştirilmeli

Tedavi doz kısıtlamaları

- **RBV dozu** Hb<10g/dL ise 200mg lık dozlar şeklinde azaltılmalı
Hb<8.5g/dL ise kesilmeli!!
- **ALT>NÜSX10** tedavi acilen kesilmeli!!!
- Özellikle **dekompanze siroz** hastalarında **ciddi bakteriyel infeksiyon gelişmesi durumunda tedavi acilen kesilmeli!!!**
- Nedeni belirlenemeyen ciddi bir yan etki görülmesi halinde tedavi kesilmeli!!

Tedavi uyumunun arttırılması

- HCV tedavisi bu konuda deneyimli multidisipliner bir takım tarafından yönetilmelidir
- HCV hastalarında KVV ulaşmak için tedavi uyumunu arttırmak için hastalarla karşılıklı konuşulmalı, ikna edilmeli
- Sosyo-ekonomik dezavantajları olan hastalar ve göçmenler sosyal destek servislerince desteklenmeli
- Aktif intravenöz ilaç kullanıcıları için bağımlılıktan kurtulma programlarının uygulanması zorunludur
- Alkol bağımlısı olan hastalar HCV alkol yoksunluğuna yönelik tedavisi sırasında ek destek almalıdır
- Hastaların kullandıkları reçeteli yada reçetesiz ilaçlarla HCV ilaçları arasında ilaç etkileşimleri değerlendirilmeli

KVY alınan hastada tedavi sonrası izlem



- **Sirozu olmayan(F: 0-2) KVY alınan hastada:**
ALT ve HCV RNA izlemi tedavi sonrası **48. haftaya dek** devam
ALT normal ve HCV RNA negatif ise takipten çıkar
- **Sirotik ve F3 fibrozu olan hasta: KVY lı olsa bile**
HSK açısından **6 ayda bir USG** takibi
- Portal HT ve özafagus varisi olan hastalar bu konulardaki rehberler eşliğinde takip edilmeli
- IV ilaç kullanıcıları, eşcinseller; **reenfeksiyon** açısından **yıllık HCV RNA** takibine alınmalı

KVY Alınamayan Hastalarda Tedavi



- **PEGIFN + RBV yanıtızsız:** naiv hasta gibi, genotipe göre DEA tedavi
- **HCV genotip 1 PEGIFN+RBV+BOC/TEL/SMV yanıtızsız:**
IFN suz, proteaz inhibitörü içermeyen DEA tedaviler:
SOF + LED/VEL/DAC + RBV 12 hafta
- **DEA rejime yanıtızsız hastalarda:**
IFN suz tedavileri kiloya ayarlı RBV ile birlikte F0-2 da 12 hf,
F3 ve sirotik hastalarda 24 hf süre ile yeniden tedavi
Tedavi aciliyeti yoksa etkin yeni tedavileri beklemeli

Tedavi almayan ve tedaviye yanıtızsız hastaların izlemi

- Düzenli izlenmeli
- 1-2 yıl ara ile non-invaziv metotlarla fibrozis derecelendirilmesi yapılmalı
- $\geq$ F3 fibrozisi olanlar 6 ay ara ile HSK açısından takip edilmeli

SUT- Mart 2017

Kronik Hepatit C tedavisinde genel hükümler

- **HCV RNA , genotip ve subtipi** analizi
- Karaciğer biyopsisi ISHAK skoruna göre (~~fibrozis 3~~) **fibrozis ≥ 1**
- Karaciğer **kompanse sirozu (Child A)** olan hastalarda;
ISHAK skoruna göre **Fibrozis ≥ 4** olanlar veya
trombosit sayısı $100.000 <$ veya
protrombin zamanı kontrolün ≥ 3 saniye
- **Dekompanse sirotik (Child B ve C)** hastalarda;
asit sıvısının varlığı veya
hepatik ensefalopati veya
özofagus varis kanaması

SUT- Mart 2017

Kronik Hepatit C tedavisinde tedavi seçenekleri

**Tedavi naiv / Tedavi deneyimli
Nonsirotik / Kompaze sirotik/ dekompanze sirotik**



**PRT-r -OBV+ DSV +/- RBV (genotip 1) 12-24 hf
PRT-r-OBV + RBV (genotip 4) 12hf
SOF/LDV +/- RBV (genotip 1, 4) 12-24 hf
SOF + RBV (genotip 2, 3) 12-24 hf**

Sonuç olarak

HCV tedavisinde günümüzde DEA tedaviler ile

Başarı oranı yükseldi

Tedavi süre kısaldı

Günlük ilaç dozu azaldı

Yan etki azaldı

Tedavi alabilen hasta sayısı arttı



HCV Tedavisinde beklentiler???



- Daha da çok hastaya ulaşılabilsin
- Ucuzlasın
- Tedavi süresi kısalsın
- Yan etki azalsın (*ribavirin*)
- Tüm genotiplere etkili tedaviler (genotip 3)
- İlaç etkileşimi az olsun
- Direnç bariyeri yüksek olsun
- Komplike olgularda kullanılabilsin
(Dekompanze siroz, nakil hastaları, böbrek yetmezliğinde güvenilir)
- Tedaviye yanıtızsız hastalarda kullanılabilsin
- Temas öncesi/sonrası korusun

Deneme aşamasındaki DEA kombinasyonları

Table 4. Selected investigational trials evaluating all-oral DAA combination therapies

DAA's	Additional agents	Phase
Nucleoside NS5B inhibitor + NS5A inhibitor + NS3-4A inhibitor		
Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	–	III
Sofosbuvir + elbasvir + grazoprevir	+/- ribavirin	III
MK-3682 + ruzasvir + grazoprevir	+/- ribavirin	II
AL-335 + odalasvir + simeprevir	–	II
NS3/4A protease inhibitor + NS5A inhibitor		
Glecaprevir (ABT-493) + pibrentasvir (ABT-530)	+/- ribavirin	III
NS3/4A protease inhibitor + NS5A inhibitor + Non-nucleoside NS5B inhibitor		
Asunaprevir + daclatasvir + beclabuvir	+/- ribavirin	III

DEA ajanlar ve konağı hedef alan ajanlar

Table 1. Selected directly acting antiviral agents (DAAs) and host targeting agents (HTAs) in the pipeline

Drug name	Company	Target / Active site	Phase
NS3/4A protease inhibitors			
Vaniprevir (MK-7009)	Merck	Active site / macrocyclic	III
Voxilaprevir GS-9857	Gilead	Active site	III
Glecaprevir (ABT-493)	AbbVie	Active site	III
IDX21437	Idenix	Active site	II
Sovaprevir (ACH-1625)	Achillion	Active site / macrocyclic?	II
Nucleoside analogue NS5B polymerase inhibitors (NI)			
MK-3682 (formerly IDX20963)	Merck	Active site	II
ACH-3422	Achillion/Janssen	Active site	II
Non-nucleoside NS5B polymerase inhibitors (NNI)			
Beclabuvir (BMS-791325)	Bristol-Myers Squibb	NNI site 1 / thumb 1	III
Setrobuvir (ANA598)	Anadys / Roche	NNI site 4? / palm 1	II
NS5A inhibitor			
BMS-824393	Bristol-Myers Squibb	NS5A protein	II
Pibrentasvir (ABT-530)	AbbVie	NS5A protein	III
PPI-461	Presidio	NS5A protein	II
PPI-668	Presidio	NS5A protein	II
ACH-2928	Achillion	NS5A protein	I
Ruzasvir (MK-8408)	Merck	NS5A protein	II



Drug name	Company	Target / Active site	Phase
Host targeting agents			
SCY-635	Scynexis	Cyclophilin inhibitor	II
Miravirsen	Santaris	miRNA122 antisense RNA	II
RG-101-	Regulus	miRNA122 antisense RNA	II
TT-0034	Tacere Therapeutics	RNA interference with HCV	II



IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ