



KHC İNFEKSİYONUNU NASIL TAKİP EDELİM? NE ZAMAN TEDAVİ EDELİM?

Nesrin Türker

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1997-1998

- IFN α (12-18 ay)
- IFN α + ribavirin(RBV) (6-12 ay)

%15

2001-2003

- Peg IFN α + RBV (6-12 ay)

%50-60

2011

- Peg IFN α + RBV +
- Proteaz İnhibitörleri (BOC/TVR) (6-12 ay)

%70-80

2012

- Peg IFN α + RBV +
- Bir Direkt Etkili Antiviraller (DEA) (3-6-12ay)

%83-96

2014

- IFN suz rejimler
- DEA kombinasyonları $\pm$ RBV (2-6 ay)

%97-100

DSÖ 2030 YILI HEDEFLERİ

- 2016 yılında 6-10 milyon olan kronik hepatit olgu sayısını 1 milyonun altına indirmek
- Kronik viral hepatite bağlı yıllık ölüm sayısını 1.4 milyondan 0.5 milyona düşürmek
- 2030 yılına dek viral hepatitlerin major bir halk sağlığı sorunu olmaktan çıkarılması hedeflenmekte
- Bunu sağlamak içinde KHC hastalarının %80'nin tedaviye erişmesinin sağlanması hedeflenmekte



KRONİK HEPATİT C (KHC) TEDAVİSİNİN HEDEFLERİ NELER?

Siroz, dekompanse siroz
Hepatosellüler kanser (HSK)
Ekstrahepatik hastalıkların gelişimini önlenmek
Mortaliteyi azaltmak
HCV bulaşını önlemek

HCV'yi eradike etmek



KİME TEDAVİ VERİLMELİ?

Tedavi naiv yada tedavi deneyimli KHC'li tüm hastalar
Direkt Etkili Antiviral (DEA) ajanlarla tedavi için bir
kontrindikasyon olmadıkça tedavi adayıdır



KİMLERİN TEDAVİ ÖNCELİĞİ VARDIR?

- 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)



TEDAVİ KİMLERE ÖNERİLMEZ

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



TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

- 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



TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

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

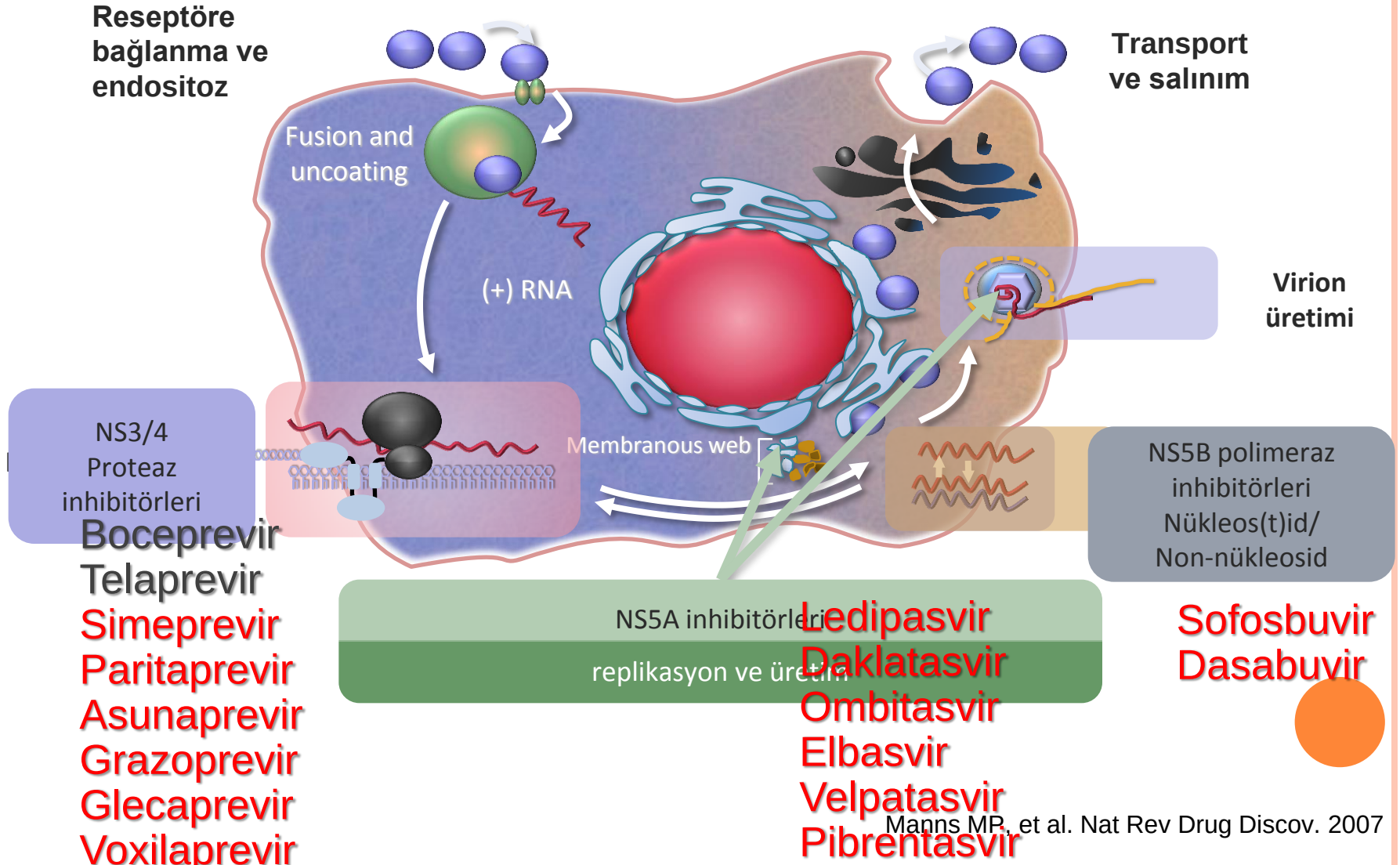


KHC'DE TEDAVİNİN KONTRİNDİKASYONLARI

- KHC tedavisinde DEA'lerin mutlak kontrindike olduğu bir durum yoktur
- Ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi <30 ml/dakika) hastalarda atılımı böbrek yoluyla olan sofosbuvir (SOF) içeren tedavi rejimleri, alternatif bir seçenek varsa önerilmemektedir
- Amiyodaron kullanım zorunluluğu olan hastalarda, ilaç etkileşimi nedeniyle SOF kullanımı kontrindikedir
- Proteaz inhibitörü (simeprevir, paritaprevir, asunaprevir, grazoprevir, glecaprevir) içeren DEA tedavi rejimleri, dekompanse sirozu olan hastalarda ve kompanse sirozu olmakla birlikte daha önce dekompensasyona girmiş hastalarda kontrindikedir



DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER (DEA) İÇİN HEDEFLER



DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER (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
- Proteaz 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



DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER (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!!!



KRONİK HCV TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

Tablo 4. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviraller

Antiviral İlaç	Doz	Uygulama	Etki Mekanizması
SOF	400 mg tablet	1×1 (sabah)	NS5B polimeraz inhibitörü
SOF/LDV	400 mg/90 mg tablet	1×1 (sabah)	NS5B polimeraz inhibitörü /NS5A inhibitörü
SOF/VEL	400 mg/100 mg tablet	1×1 (sabah)	NS5B polimeraz inhibitörü /NS5A inhibitörü
PTV-RTV/OBV	75 mg-50 mg/12.5 mg tablet	1×2 (sabah)	NS3/4 proteaz inhibitörü- farmakokinetik güçlendirici /NS5A inhibitörü
DSV	250 mg tablet	2×1 (sabah-akşam)	NS5B polimeraz inhibitörü
ASV	100 mg tablet	2×1 (sabah-akşam)	NS3/4 proteaz inhibitörü
DCV	30 veya 60 mg tablet	1×1 (sabah)	NS5A inhibitörü
GRZ/EBV	100 mg/50 mg tablet	1×1 (sabah)	NS3/4 proteaz inhibitörü/NS5A inhibitörü
SMV	150 mg kapsül	1×1 (sabah)	NS3/4 proteaz inhibitörü
RBV	200 mg kapsül	<75 kg: sabah 2, akşam 3 kapsül (1000 mg) ≥75 kg: sabah 3, akşam 3 kapsül (1200 mg)*	DEA ilaç sınıfında değildir, viral replikasyonun baskılanması (hücre içi guanozin trifosfat azalması, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu)
PegIFN α-2a†	90-135-180 µg/0.5 ml, kullanıma hazır şırınga	Haftada bir 180 µg subkutan	DEA ilaç sınıfında değildir; antiviral, immün modülatör ve antiproliferatif etki
PegIFN α-2b†	50 µg-80 µg-120 µg-150 µg/0.5 ml, enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü	Haftada bir 1.5 µg /kg subkutan	DEA ilaç sınıfında değildir; antiviral, immün modülatör ve antiproliferatif etki

*Kilo verilmesi durumunda doz ayarlaması yapılır.

†HCV genotip 2, 3, 5 veya 6 enfeksiyonlarında alternatif tedavi kombinasyonları içinde kullanılmaktadır.



HCV GENOTİPLERE GÖRE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

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

GENOTİP 1 HASTALARDA TEDAVİ



Tablo 11. HCV Genotip 1a'yla İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	PTV-RTV/ OBV+DSV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
Tedavi Naif						
Sirotik Olmayan	8-12 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	+RBV 24 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta [†]
Tedavi Deneyimli						
Sirotik Olmayan	12 hafta veya +RBV 12 hafta [‡] veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta veya +RBV 12 hafta [‡] veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta
Sirotik	+RBV 12 hafta [‡] veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 24 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	+RBV 12 hafta [‡] veya ± RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta [†]

*HCV RNA ≤800 000 IU/ml veya EBV direnciyle ilgili varyantlar yoksa, †HCV RNA >800 000 IU/ml veya EBV direnci ile ilgili varyantlar saptanırsa,

[‡]Q80K mutasyonu yoksa, †Tedavi öncesi NS5A inhibitörlerine karşı dirençle ilgili aminoasid substitüsyonları gösterilirse.



Treatment-Naive Genotype 1a Without Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for: Treatment-Naive Genotype 1a Patients Without Cirrhosis		
RECOMMENDED	DURATION	RATING ⁱ
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) for patients without baseline NS5A RASs ^a for elbasvir	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b	8 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) for patients who are non-black, HIV-uninfected, and whose HCV RNA level is <6 million IU/mL	8 weeks	I, B
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
ALTERNATIVE	DURATION	RATING ⁱ
Daily fixed-dose combination of paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) with dasabuvir (600 mg) as part of an extended-release regimen or plus twice-daily dosed dasabuvir (250 mg), with weight-based ribavirin	12 weeks	I, A
Daily simeprevir (150 mg) plus sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, A
Daily daclatasvir (60 mg) ^c plus sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, B
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) with weight-based ribavirin for patients with baseline NS5A RASs ^a for elbasvir	16 weeks	IIa, B
^a Includes genotype 1a resistance-associated substitutions at amino acid positions 28, 30, 31, or 93 known to <u>confer antiviral resistance</u> . ^b This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information. ^c The dose of daclatasvir may need to increase or decrease when used concomitantly with cytochrome P450 3A/4 inducers and inhibitors, respectively. Please refer to the prescribing information and the section on <u>HIV/HCV coinfection</u> for patients on antiretroviral therapy.		

Treatment-Naive Genotype 1a With Compensated Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for: Treatment-Naive Genotype 1a Patients With Compensated Cirrhosis^a 		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) for patients without baseline NS5A RASs ^b for elbasvir	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^c	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
ALTERNATIVE	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) with weight-based ribavirin for patients with baseline NS5A RASs ^b for elbasvir	16 weeks	Ila, B
^a For decompensated cirrhosis, please refer to the appropriate section. ^b Includes genotype 1a resistance-associated substitutions at amino acid positions 28, 30, 31, or 93 known to confer antiviral resistance. ^c This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information.		



Tablo 12. HCV Genotip 1b'yle Enfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	PTV-RTV/ OBV+DSV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
Tedavi Naif						
Sirotik Olmayan	8-12 hafta	8-12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta
Tedavi Deneyimli						
Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	±RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta



Treatment-Naive Genotype 1b Without Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for: Treatment-Naive Patients Genotype 1b Without Cirrhosis		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^a	8 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) for patients who are non-black, HIV-uninfected, and whose HCV RNA level is <6 million IU/mL	8 weeks	I, B
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
ALTERNATIVE	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) with dasabuvir (600 mg) as part of an extended-release regimen or plus twice-daily dosed dasabuvir (250 mg)	12 weeks	I, A
Daily simeprevir (150 mg) plus sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, A
Daily daclatasvir (60 mg) ^b plus sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, B
^a This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information. ^b The dose of daclatasvir may need to increase or decrease when used concomitantly with cytochrome P450 3A/4 inducers and inhibitors, respectively. Please refer to the prescribing information and the section on HIV/HCV coinfection for patients on antiretroviral therapy.		

Treatment-Naive Genotype 1b With Compensated Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for:		
Treatment-Naive Genotype 1b Patients With Compensated Cirrhosis ^a 		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
ALTERNATIVE	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) with dasabuvir (600 mg) as part of an extended-release regimen or plus twice-daily dosed dasabuvir (250 mg) ^c	12 weeks	I, A
^a For decompensated cirrhosis , please refer to the appropriate section. ^b This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information. ^c Please see statement on FDA warning regarding the use of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir ± dasabuvir in patients with cirrhosis.		

For genotype 1b-infected, treatment-naive patients with compensated cirrhosis, there are 4 recommended regimens with comparable efficacy. The alternative regimen is classified as such because, compared to the recommended regimens, it requires a longer duration of treatment, involves greater prescribing complexity, is potentially less efficacious, and/or there are limited supporting data.

GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ



Tablo 13. HCV Genotip 2'yle İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/VEL	SOF+DCV*
Tedavi Naif	12 hafta	12 hafta
Tedavi Deneyimli	12 hafta	12 hafta

***Tedavi naif veya deneyimli kompanse sirotik hastalarda 16-24 hafta verilebilir.**



Treatment-Naive Genotype 2 Without Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for: Treatment-Naive Genotype 2 Patients Without Cirrhosis		
RECOMMENDED	DURATION	RATING ⓘ
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^a	8 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
ALTERNATIVE	DURATION	RATING ⓘ
Daily daclatasvir (60 mg) ^b plus sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	IIa, B

Treatment-Naive Genotype 2 With Compensated Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for: Treatment-Naive Genotype 2 Patients With Compensated Cirrhosis^a		
RECOMMENDED	DURATION	RATING ⓘ
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b	12 weeks	I, B
ALTERNATIVE	DURATION	RATING ⓘ
Daily daclatasvir (60 mg) ^c plus sofosbuvir (400 mg)	16 to 24 weeks	IIa, B

GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ



Tablo 14. HCV Genotip 3'le Infekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/VEL	SOF+DCV
Tedavi Naif		
Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta veya 24 hafta veya +RBV 12 hafta*	+RBV 24 hafta
Tedavi Deneyimli		
Sirotik Olmayan	12 hafta veya 24 hafta veya +RBV 12 hafta*	12 hafta veya 24 hafta veya +RBV 12 hafta*
Sirotik	+RBV 12 hafta* veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 24 hafta

*NS5A Y93H direnci saptanırsa.



Treatment-Naive Genotype 3 Without Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed alphabetically for:

Treatment-Naive Genotype 3 Patients Without Cirrhosis

RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^a	8 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
ALTERNATIVE	DURATION	RATING 
Daily daclatasvir (60 mg) ^b plus sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	I, A

Treatment-Naive Genotype 3 With Compensated Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for:

Treatment-Naive Genotype 3 Patients With Compensated Cirrhosis^a

RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) ^c	12 weeks	I, A
ALTERNATIVE	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voxilaprevir (100 mg) when Y93H is present	12 weeks	IIa, B
Daily daclatasvir (60 mg) ^d plus sofosbuvir (400 mg) with or without weight-based ribavirin ^c	24 weeks	IIa, B

GENOTİP 4 HASTALARDA TEDAVİ



Tablo 15. HCV Genotip 4'le İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	PTV-RTV/OBV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
Tedavi Naif						
Sirotik Olmayan	12 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Tedavi Deneyimli						
Sirotik Olmayan	+RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	+RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta
Sirotik	+RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	+RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta

*HCV RNA ≤800 000 IU/ml veya önceki tedaviye nüks varsa, [†]HCV RNA >800 000 IU/ml veya önceki tedaviye yanıtız/alevlenme.



Treatment-Naive Genotype 4 Without Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for: Treatment-Naive Genotype 4 Patients Without Cirrhosis		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^a	8 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg)	12 weeks	IIa, B
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	IIa, B
ALTERNATIVE	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) and weight-based ribavirin	12 weeks	I, A

Treatment-Naive Genotype 4 With Compensated Cirrhosis

Recommended and alternative regimens listed by evidence level and alphabetically for: Treatment-Naive Genotype 4 Patients With Compensated Cirrhosis^a 		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, A
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^u	12 weeks	I, B
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg)	12 weeks	IIa, B
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	IIa, B
ALTERNATIVE	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) and weight-based ribavirin ^c	12 weeks	I, A

GENOTİP 5,6 HASTALARDA TEDAVİ



Tablo 16. HCV Genotip 5 veya 6'yla İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	SOF+VEL	SOF+DCV
Tedavi Naif			
Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Tedavi Deneyimli			
Sirotik Olmayan	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta
Sirotik	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta



Treatment-Naive Genotype 5 or 6

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:

Treatment-Naive Genotype 5 or 6 Patients With and Without Compensated Cirrhosis^a ⓘ

RECOMMENDED	DURATION	RATING ⓘ
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b	8 weeks (no cirrhosis)	I, A
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b	12 weeks (cirrhosis)	I, A
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 weeks	I, B
Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg)	12 weeks	Ila, B

AASLD, Published on Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. September 2017,
<http://hcvguidelines.org>



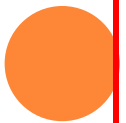
DEKOMPANZE KARACİĞER SİROZLU HCV'LI HASTALARIN TEDAVİSİ

AMAÇ:

- Nakil öncesi viral klirensi sağlayarak greftin HCV ile enfeksiyonunu önlemek
 - Nakil öncesi karaciğer fonksiyonlarını düzeltmek
 - HSK olmayan
 - Dekompanza KCS
 - Nakil listesinde
 - MELD skoru < 18-20
- Nakil Öncesi Tedavi**

MELD skoru $\geq$ 18-20 olan hastalar için:

- Önce nakil, sonrasında tedavi önerilir
- Nakil için beklenen süre > 6ay ise önce tedavi olabilir



Dekompanze Karaciğer Sirozlu HCV li hastaların tedavisi

Proteaz inh rejimler
Child-Pugh B ve C de



Kontrendike!!!

GENOTİP 1,4,5,6

SOF+LDV
SOF+VEL
SOF+DCV



RBV (kiloya ayarlı)
600mg/G düşük dozla
başlanabilir



12 hafta
*24 hafta

GENOTİP 2,3

SOF+VEL
SOF+DCV



RBV (kiloya ayarlı)
600mg/G düşük
dozla başlanabilir



Genotip 2'de 12
hafta,
Genotip 3'de 24
hafta

*RBV kullanamayan hastalarda 24 hafta



TEDAVİ YANITI İZLEMİ

- **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)



TEDAVİNİN SONLANIM NOKTASI NEDİR?

- 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



TEDAVİ GÜVENLİĞİ İZLEMİ

- 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 düzey 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



TEDAVİ GÜVENLİĞİ İZLEMİ

- **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- İLAÇ ETKİLEŞİMİNİN YÖNETİMİ

- 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



TEDAVİ DOZ KISITLAMALARI

- **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!!



TEDAVİ UYUMUNUN ARTIRILMASI

- 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 ALINAN HASTADA TEDAVİ SONRASI İZLEM



- **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 ALINAMAYAN HASTALARDA TEDAVİ



- **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

TEDAVİ ALMAYAN VE TEDAVİYE YANITSIZ HASTALARIN İZLEMİ

- 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



ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ

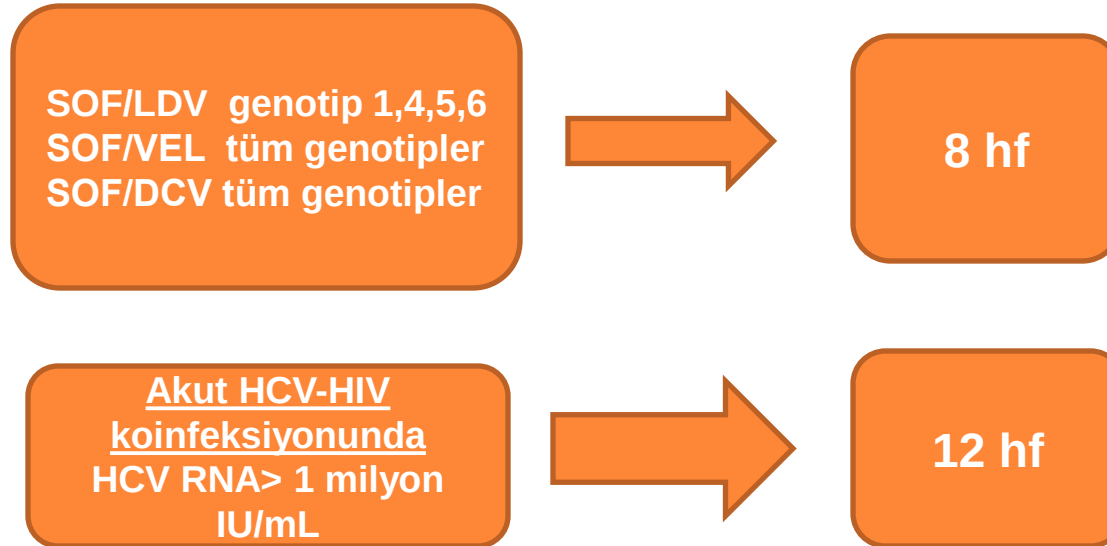


HEMOGLOBİNOPATİLERDE HCV TEDAVİSİ

- HCV tedavi endikasyonu normal hastalarla aynı
- IFN suz ve RBV siz tedaviler verilmeli
- Tedavi süreleri aynı
- RBV ile verilmesi gerekli ise yakın izlem ve gereğinde kan transfüzyonu ile verilmeli



AKUT HCV TEDAVİSİ



- KVVY tedavi sonrası 12. ve 24. hf değerlendirilmelidir (geç relaplar!!)
- Maruziyet sonrası profilaksi endikasyonu yoktur!!!
(HCV bulaşı gösterilmedikçe)



HEMODİYALİZ HASTALARINDA HCV TEDAVİSİ:

- Özellikle renal transplant adayları HCV tedavisi açısından değerlendirilmelidir
- IFN suz rejimler, mümkünse RBV siz rejimler tercih edilmeli
Sirotik hastalarda RBV kontrindike ise tedavi 24 hf
RBV kullanılabiliriyorsa 12 hf yeterli
- **RBV tedaviye 200mg/gün dozunda eklenmeli**

GRZ/EBV
PrOD



Genotip 1,4 kompanze sirotik
Hepatik atılım gösterirler
Ciddi renal yetmezlikte kullanılabilir

- SOF: GFH <30mL/dk olan son dönem böbrek hastalarında kullanılmamalı!!!DEA lerin diyaliz hastalarında doz ayarı bilinmiyor...
- Genotip 2,3 için SOF/VEL ve SOF/DCV yakın klinik takip altında başlanmalı



SUT- MART KRONİK HEPATİT C HASTALIKLARINDA 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

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE SEÇENEKLER

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 TEDAVİSİNDE BEKLENTİLER?



- 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 AŞAMASINDAKİ DEA KOMBİNASYONLARI

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

DAAs	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



SOFOSBUVİR / VELPATASVİR / VOXİLAPREVİR

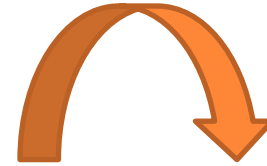
- 8 haftalık kombinasyon tedavisi ile kompanse sirotik hastalar dahil, naiv ya da tedavi deneyimli G1 ve G3 hastalarda KVV sağlanmış
- Bu kombinasyonun dirence karşı yüksek bariyeri, DEA deneyimli hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanıma olanak sağlamaktadır

*Tedavi başlangıcında RAS varlığı

*Siroz varlığı

*Öncesinde NS5A inhibitörü ya da diğer DEA sınıflarının kullanımından bağımsız olarak

*Ribavirin kullanmadan



ETKİN

SOFOBUBİR / VELPATASVİR / VOİLAPREVİR

- 12 haftalık SOF/VEL/VOX tedavisi daha önceden NS5A inhibitörleri dahil DEA kullanmış ve KVV elde edilmemiş, sirotik ya da sirotik olmayan tüm HCV genotiplerinden hastalarda yüksek etkinliğe sahiptir
- Temmuz 2017’de KHC tedavisinde **yeniden tedavi** seçeneği olarak onay almıştır



GLECAPREVİR / PİBRENTASVİR

- Genotip 1a ve 3 hasta grubunda yapılmış çalışmaları mevcut
- Ağustos 2017'de FDA onayı almış
- Orta /ağır renal hastalığı olan ve HD programındakiler dahil, sirotik olmayan ya da hafif sirotik G1,2,3,4,5,6 KHC infeksiyonu olan yetişkinlerin tedavisinde
- Önceden NS5A inhibitörü ya da NS3 / 4A inhibitörü ile tedavi edilmiş kronik G1 HCV infeksiyonu olan yetişkinlerin yeniden tedavisinde
- Naiv sirotik olmayan G1,2,3,4,5,6 HCV infeksiyonu olan yetişkinlerin tedavisinde 8 hf süreyle FDA onayı almıştır





Teşekkürler...

