

HCV PANGENOTİPİK TEDAVİLER

Nesrin Türker

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

- Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur
- HCV ile enfekte olan kişilerin çoğu enfekte olduklarını bilmemekte, tanı alanların çoğu da halen tedaviye ulaşamamaktadır
- HCV enfeksiyonu, tanısı tedavisi ve yeni bulaşmaların engellenmesine yönelik stratejiler sayesinde önümüzdeki 15-20 yıl içinde elimine edilebilecektir

Kronik Hepatit C Virusü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşi Raporu-2017 Güncellemesi

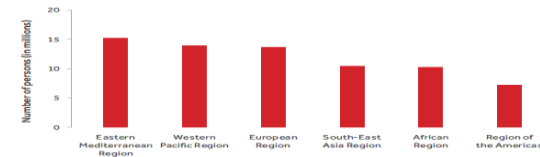
Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update

Bilgehan Aygen¹, Neşe Demirtürk², Nesrin Türker³, Ali Asan⁴, Haluk Eraksoy⁵, Yunus Gürbüz⁶, Dilara Inan⁷, Derya Ketten⁸, Safiye Koçulu⁹, Serkan Öncü¹⁰, Deniz Özkaya¹¹, Neşe Saltöglü¹², Murat Sayan¹³, Kaya Süer¹⁴, Alper Şener¹⁵, Süda Tekin¹⁶, Nazan Tuna¹⁷, Saadet Yazıcı¹⁸

HCV infeksiyonu prevalansı

- 2015 yılında 71 milyon kişi KHC infeksiyonu ile birlikte yaşamaktadır
- HCV infeksiyonunun global prevalansı % 1'dir
- 399 000 kişi siroz ya da HSK nedeni ölmektedir
- Doğu Akdeniz Bölgesi en yüksek prevalansa (%2,3) sahiptir
- Avrupa % 1,5'lık prevalans ile izlemektedir

Table 4 (with graph). Prevalence of HCV infection (HCV RNA positive) in the general population, by WHO region, with uncertainty intervals, 2015: 71 million persons living with HCV worldwide



WHO region	Estimates of the prevalence of HCV infection (%)			Estimated number of persons living with HCV (millions)		
	Best	Lower	Higher	Best	Lower	Higher
African Region	1.0	0.7	1.6	11	7	16
Region of the Americas	0.7	0.6	0.8	7	6	8
Eastern Mediterranean Region	2.3	1.9	2.4	15	13	15
European Region	1.5	1.2	1.5	14	11	14
South-East Asia Region	0.5	0.4	0.9	10	8	18
Western Pacific Region	0.7	0.6	0.8	14	10	15
Total	1.0	0.8	1.1	71	62	79

Source: WHO, work conducted by the Center for Disease Analysis. See Annex 2.

Global Hepatitis Report 2017

Table 3 (with map). Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015:
1.75 million new infections in 2015



Yüksek: >%3.5 (Orta-Doğu Asya, Kuzey Afrika, Orta Doğu)

Orta: %1.5-3.5 (Güney-G.Doğu Asya, Sahra altı Afrika, Hindistan, G. Latin Amerika, Avustralya, Orta-Kuzey-Güney Avrupa)

Düşük: <%1.5 (Asya-Pasifik, Tropikal Latin Amerika, Kuzey Amerika)

KRONİK HEPATİT C (KHC) TEDAVİSİNİN HEDEFLERİ NELER?

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



HCV'yi eradike etmek

KİME TEDAVİ VERİLMELİ?

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

KİMLERİN TEDAVİ ÖNCELİĞİ VARDIR?

- İleri derece fibrozu olan (METAVİR F 2-3)ve sirozu olanlar (METAVİR F4)
- Dekompanse siroz (Child Pugh B ve C)
- HIV ve HBV koinfeksiyonu
- Dekompanze 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 hastalarda tedavi önerilmez

KHC'DE TEDAVİNİN KONTRİNDİKASYONLARI

- KHC tedavisinde DEA'lerin mutlak kontrindike olduğu bir durum yoktur
- Belli bazı sitokrom P450'yi indükleyen ajanları (karbamazepin, fenitoin) kullananlarda DEA'lerin konsantrasyonlarında önemli düzeyde azalma olacağından bu ilaçların birlikte kullanımı kontrindikedir
- 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, voxilaprevir, glecaprevir) içeren DEA tedavi rejimleri, dekompanse sirozu olan hastalarda ve kompanse sirozu olmakla birlikte daha önce dekompanseasyona girmiş hastalarda kontrindikedir

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

- Karaciğer hastalığının progresyonuna neden olabilecek komorbid durumlar(alkolizm, genetik ve metabolik KC hastalıkları..vb) araştırılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır
- 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

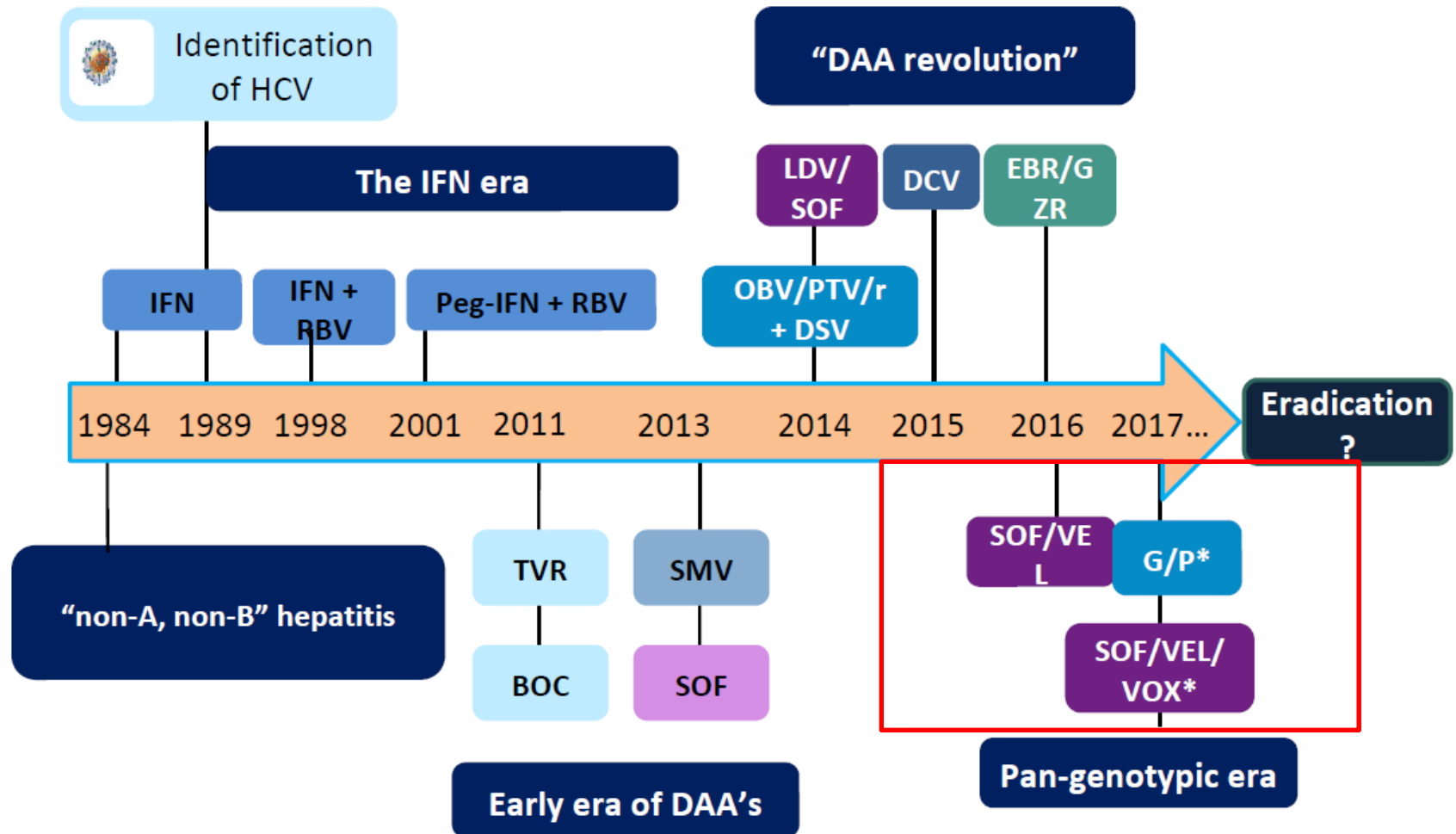
TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

- Tüm hastalar **HBV, HAV ve HIV** açısından test edilmeli
- HBV ve HAV için seronegatif olan hastalar aşılanmalıdır
- Renal fonksiyonlar (kreatin/tahmini glomeruler filtrasyon hızı {eGFR}) kontrol edilmeli
- **HCV RNA** düzeyi **RT-PCR** bazlı yöntemlerle takip edilmeli (alt saptama sınırı ≤ 15 IU/mL)
- **Düşük ve orta gelirli ülkelerde daha duyarlı yöntemlere ulaşamıyorsa alt saptama sınırı ≤ 1000 IU/mL olan kalitatif HCVRNA yöntemleri kullanılabilir**
- **HCV core Ag** düzeyinin EIA ile ölçümü, alternatif tanı yöntemi

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

- HCV genotip ve genotip 1 hastalarda subtip analizi yapılmalı
- **Yeni pangenotipik tedaviler ile genotip tayininin yapılamadığı yada karşılanamadığı bölgelerde genotip ve subtip analizi yapılmadan tedaviye erişim sağlanabilir**
- Tedavi öncesi direnç testi bakılması önerilmemekte

HCV Timeline



- * Regimen not currently approved

Pawlotsky JM, et al. J Hepatol 2016; 62: S87–99; Manns M, et al. Nat Rev Dis Primers 2017;3:1–19.

DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER (DEA) İÇİN HEDEFLER

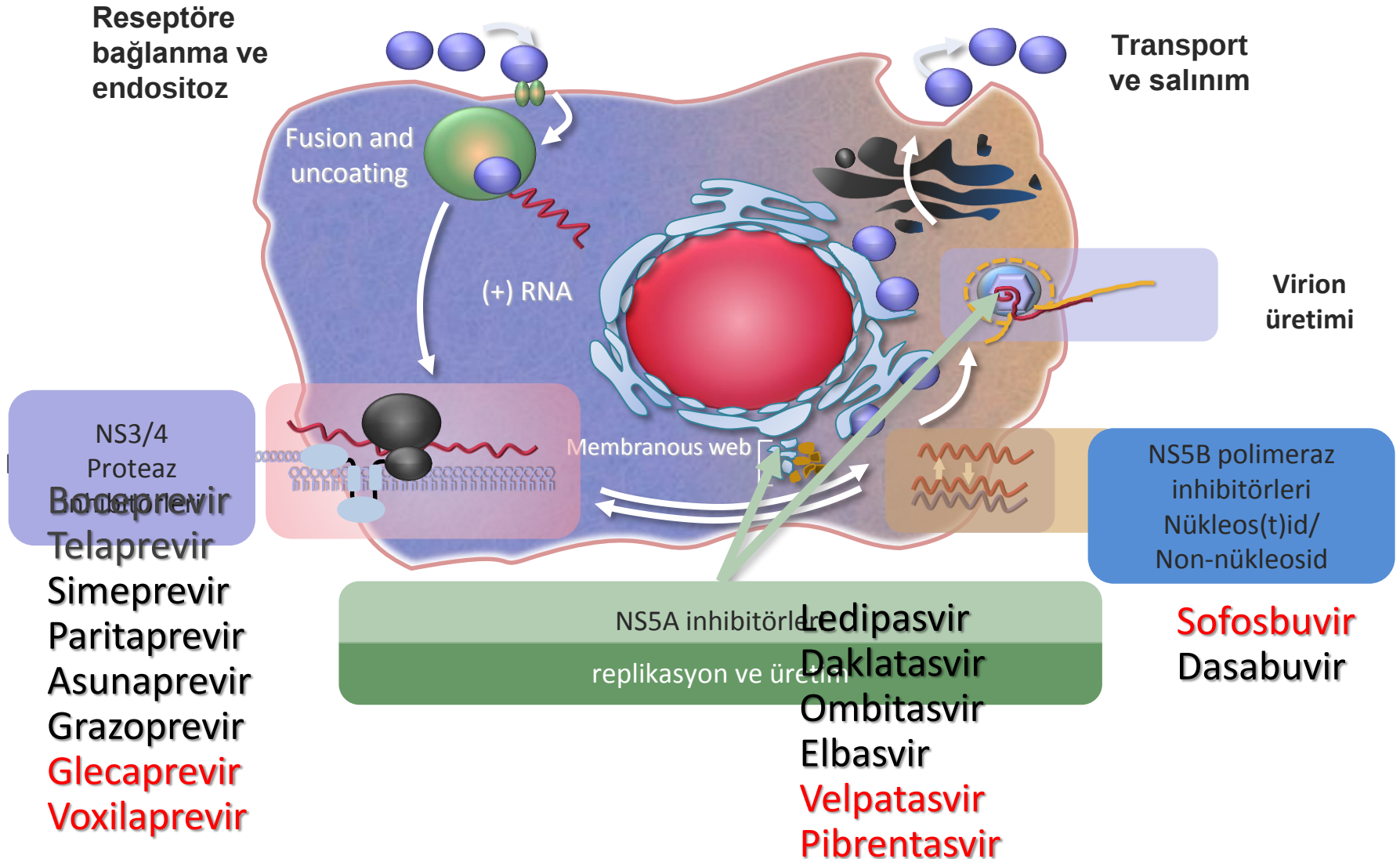


Table 3. HCV DAAs approved in Europe in 2018 and recommended in this document.

Product	Presentation	Posology
Pangenotypic drugs or drug combinations		
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir, 100 mg of velpatasvir and 100 mg of voxilaprevir	One tablet once daily
Glecaprevir/pibrentasvir	Tablets containing 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir	Three tablets once daily
Genotype-specific drugs or drug combinations		
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily
Paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily
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

DAA, direct-acting antiviral; HCV, hepatitis C virus.

SOFOSBUVİR

- 400mg/gün tek tablet, aç/tok
- %80 renal atılım, %15 feçes
- **Ciddi böbrek yetmezliği 'de (eGFR<30ml/dk/1.73m2) kullanımı kontraindike**
- Halsizlik,başağrısı en sık görülen yan etki
- Sitokrom P450 yolu ile metabolize olur, Pgp'yi indükleyen (rifampisin, karbamazepin, fenitoin, St.John wort) ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır
- Antiretroviral ile birlikte kullanılabilir
- Antiaritmik Amiodarone ile birlikte kullanımı kontraindike hayatı tehdit edici aritmiye neden olur



SOFOSBUVİR/VELPATASVİR



- Sofosbuvir 400mg+Velpatasvir 100mg tek tablet/gün, aç/tok
- Safra ile atılım major eliminasyon yolu
- **Ciddi karaciğer yetmezliği, kompanze ve dekompanze sirozda kullanılabilir**
- Baş ağrısı, halsizlik, bulantı en sık yan etkiler
- P-gp ve CYP'nin potent indükleyicileri (rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbütal,..vb) ile kullanımı kontraindikedir
- Yüksek PH'ta Velpatasvir'in çözünürlüğü azaldığı için antiasitler, H2-reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmez
- **ART'lerin çoğu ile kullanılabilir** (NNRTİ hariç ve TDF alan hastalarda böbrek yan etkileri açısından yakın takip gerekebilir)

SOFOSBUVİR/VELPATASVİR/ VOXİLAPREVİR



- SOF 400mg+ VEL 100mg+ VOX 100mg tek tablet/gün, tok
- **HCV eradikasyonu için önemli bir adımdır**
- **DEA başarısızlıklarından sonra dirençle ilişkili alt gruplar (resistant –associated substitutions RAS) ile infekte hastalarda etkili**
- Safra ile atılım major eliminasyon yolu
- **Ciddi karaciğer yetmezliği ve dekompanze sirozda kullanılmaz**
- GİS yan etkileri SOF/VEL'den daha sık
- VEL ve VOX her ikisi de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1'in inhibitörü olup bu yolların substratı olan ilaçlarla birlikte kullanımları kontraindikedir (Rosuvastatin, methotreksat, dabigatran..vb)
- Doğurganlık yaşında olan kadın hastalarda ethinylestradiol içeren OKS kullanımı kontraindikedir, progesteron içeren OKS kullanabilirler
- ART kullanan hastalarda ilaç etkileşimleri mevcut

GLECAPREVİR/PİBRENTASVİR



- Glecaprevir 100mg+ Pibrentasvir 40mg ,3 tablet/gün, tok
- Safra ile atılım major eliminasyon yolu
- **Ciddi karaciğer yetmezliği ve dekompanze sirozda(Child-Pugh BveC) kullanılmaz**
- **Orta, ciddi böbrek yetmezliğinde, diyaliz hastalarında kullanılabilir**
- Halsizlik,başağrısı en sık görülen yan etki
- P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1'in inhibitörü olup bu yolların substratı olan ilaçlarla birlikte kullanımları kontrindikedir (Rosuvastatin, methotreksat, dabigatran..vb)
- P-gp ve CYP'nin potent indükleyicileri(rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbütal,..vb) ile kullanımı kontrindikedir

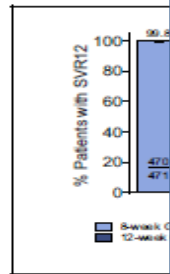
GLECAPREVİR/PİBRENTASVİR



- Doğurganlık yaşında olan kadın hastalarda ethinylestradiol içeren OKS kullanımı kontrindikedir, progesteron içeren OKS kullanabilirler
- Diğer DEA gibi yüksek Ph'ta glecaprevir'in çözünürlüğü azalıyor
- Glecaprevir/pibrentasvir ART alan hastalarda proteaz inhibitörü alan ve NNRTİ alan hastalarda önerilmez

High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1–6 patients without cirrhosis

Graphical Abstract



Highlights

- A short-course of glecaprevir/pibrentasvir (G/P) can help treat chronic HCV infection.
- Glecaprevir/pibrentasvir (G/P) demonstrated high overall efficacy and safety.
- The efficacy was significantly higher in the 12-week group compared to the 8-week group.
- Treatment with G/P was well-tolerated in all patients.
- G/P demonstrated a favourable safety profile regardless of treatment duration.

➤ Birleştirilmiş 9 klinik çalışmanın (Expedition, Endurance, Surveyor) analizi

➤ 2041 non-sirotik (Genotip1-6) hastasında gerçekleştirilmiş

* 8hf GLE/PIB → %98 KVV (943/968)

* 12hf GLE/PIB → %99.5 KVV (1995/2005)

➤ Aradaki fark anlamlı

➤ Tedavi yanıtları, +

➤ Tedavi süresinden bağımsız olarak

Ek 4 hafta daha tedavi verilmesi KVV 12 oranlarını anlamlı düzeyde artırmamıştır

Bu grup hastada optimal tedavi süresi 8 hf 'dır

profilli iyi

etkilenmemekte

the basis of baseline patient or viral characteristics. These results, along with a favourable safety profile, indicate that G/P is a highly efficacious and well-tolerated pangenotypic eight-week therapy for most patients with chronic HCV infection.

Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks

- GLE/PİB'in non sirotik HCV genotip 1/3, **nonsirotik hastalarda** etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği çalışma
- Genotip 1 hastalarda; 12 hf ted ile KVY→%99.1
8 hf ted ile KVY→%95.1
- Genotip 3 hastalarda; 12 hf ted ile KVY→%99.1
8 hf ted ile KVY→%95.1

SONUÇ

HCV genotip 1,3 **non-sirotik** hastalarda
GLE/PİB'in 8 hf'lık/ 12 hf'lık tedavileri ile
yüksek oranda KVY elde edilmiştir

patients) with glecaprevir–pibrentasvir for 8 weeks (n=111 of 115) or 12 weeks (n=111 of 115) with sofosbuvir–daclatasvir; 8 weeks yielded a rate of 95% (95% CI, 91 to 98) and 12 weeks yielded a rate of 99% (95% CI, 97 to 100). Adverse events led to discontinuation of treatment in no more than 1 patient in any treatment group.

CONCLUSIONS

Once-daily treatment with glecaprevir–pibrentasvir for either 8 weeks or 12 weeks achieved high rates of sustained virologic response among patients with HCV genotype 1 or 3 infection who did not have cirrhosis. (Funded by AbbVie; ENDURANCE-1 and ENDURANCE-3 ClinicalTrials.gov numbers, NCT02604017 and NCT02640157.)

•Asya'dan Genotip 1-6 hastalarda SOF/VEL'in güvenliği ve etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma

•Nisan2016 –Haziran 2017 tarihleri arasında toplam 375 hastada

•Çin, Tayland, Vietnam, Singapur, Malezya

•Genotip 1-6, tedavi

•375 hastanın 362'sinde (%)

•Genotip 3b olan 42

→ Non sirotik 28 hastanın 25'inde (%)

→Kompanse sirotik 14 hastanın 7'sinde (%)

•En sık görülen yan etkiler: ÜSYE %10, Baş ağrısı %5
Yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakan hasta yok

SONUÇ

•Faz 3 çalışmalara benzer şekilde
Asya'lı hastalarda SOF/VEL 12
haftalık tedavisi etkili ve güvenlidir

•Genotip 3 ve sirotik hastalarda
etkinlik kısıtlıdır (NS5A+)

- HCV infeksiyonu tedavisinde SOF/VEL/VOX'in etkinliği ve güvenirliliğini gözden geçirildiği bir derleme

- Pubmed'den Ağustos 2010-2017 tarihleri arasında GS-9857, voxilaprevir ve NS3/4A terimleri ile arama

- POLARİS-1:**Genotip1-6, öncesinde DEA'larla tedavi maruziyeti olan , ±kompanse sirotik hastalarda SOF/VEL/VOX 8 haftalık tedavisi oldukça etkin

- POLARİS-2:**Genotip 1-6, öncesinde DEA'larla tedavi maruziyeti olan , ±kompanse sirotik hastalarda SOF/VEL/VOX'in 8 haftalık tedavisi oldukça etkin olduğunu göstermiştir

- POLARİS-3:**Genotip 1-6, öncesinde DEA'larla tedavi maruziyeti olan , ±kompanse sirotik hastalarda SOF/VEL/VOX 8 haftalık tedavisi oldukça etkin olduğunu göstermiştir

- POLARİS-4:** Genotip 1-4 olup C hepatitisi maruziyeti olan , ±kompanse sirotik hastalarda SOF/VEL/VOX tedavisi en az SOF/VEL 12 hf tedavisi kadar etkin olduğunu göstermiştir

- Tüm çalışmalar irdelendiğinde en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, halsizlik, diare, bulantı

SONUÇ:
SOF/VEL/VOX tedavisi
öncesinde DEA'lerle tedavi
edilmiş hastalarda güvenli ve
etkindir

Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in

•Bu çalışmada SOF/VEL yada SOF/VEL/VOX alan tedavi naiv hasta gruplarında tedavi sırasında ortaya çıkan hasta tarafından bildirilen değişikliklerin (sağlıkla ilişkili hayat kalitesi , halsizlik, günlük aktivite vb) değerlendirildiği bir çalışma

•POLARIS-2 ve POLARIS-3 çalışmaları SOF/VEL/VOX alan 611 hasta dahil

•Bu çalışmalardan 18 hasta kronik hastalık yada sağlık sorunu, hepatik dekompansasyon, madde ve alkol bağımlılığı ve bir önceki çalışmaya dahil

•Hastalara (kronik hastalıklarının değerlendirilmesi, günlük yaşamı oluşturan işlevler) **dört adet anket** doldurtulmuş (tedavi başlangıcında, 4.hf, tedavi sonu 4.,12.,24. hf'larda)

SONUÇ:

Yeni pangenotipik tedavi rejimleri yüksek etkinlik ve güvenlik yanında hastalar tarafından bildirilen(sağlıkla ilişkili hayat kalitesi ,günlük aktivite ..vb) skorlarda da önemli düzelme sağlamaktadırlar



- SOF/VEL ve GLE/PIB her iki ilaçta 2017 yılında FDA onayı almış ve kullanıma girmiştir
- Her iki ilacı etkinlik ve güvenlik dataları açısından karşılaştıran bir derleme
- SOF/VEL/VOX** → Öncesinde NS5A inhibitörleri ile tedavi olmuş tedavi yanıtı Genotip 1a ve 3 hastalarda kurtarma tedavisinde önerilmekte
- GLE/PIB** → * Tedavi naiv /non-sirotik hastalarda 8 hf ilk pangenotipik ajan
* Tüm genotiplerde ileri düzey böbrek yetmezliği olan ve diyaliz hastalarında etkin

Rehberler Ne Diyor?

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES


Infectious Diseases Society of America


hiv medicine association


OXFORD

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA
Recommendations for Testing, Managing, and Treating
Hepatitis C Virus Infection

AASLD-IDSA HCV Guidance Panel¹

Nonsirotik HCV monoinfekte yada HCV/HIV koinfekte tedavi naiv yada tedavi deneyimli (PegIFN+Ribavirin±Sofosbuvir, Sofosbuvir+Ribavirin) hastalarda farklı genotiplere göre tedavi önerileri

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Kompanse sirotik HCV monoinfekte yada HCV/HIV koinfekte tedavi naiv yada tedavi deneyimli (PegIFN+Ribavirin±Sofosbuvir, Sofosbuvir+Ribavirin) hastalarda farklı genotiplere göre tedavi önerileri

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

Regimen	Patient Population	Duration (Weeks)	Caveats and Other Considerations
Genotype 1			
Dacatasvir + sofosbuvir	Decompensated cirrhosis regardless of subtype	12	Add dose-escalating RBV ^a
	HIV/HCV coinfection when antiretroviral regimen cannot be made to accommodate recommended regimens	12	
Elbasvir/grazoprevir	Treatment naive or PEG/RBV experienced regardless of cirrhosis	12	For GT1a, check RASs to NS5A; use a different recommended regimen if high-fold variants detected
	Severe renal impairment (CKD stage 4/5)	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		
Glecaprevir/pibrentasvir	Treatment naive or PEG/RBV experienced without cirrhosis	8	
	Treatment naive or PEG/RBV experienced with cirrhosis, and non-NS5A failures (including NS3) regardless of cirrhosis	12	
	Post liver transplant without cirrhosis	12	
	Severe renal impairment (CKD stage 4 or 5)	8–12	Treatment duration depends on presence of cirrhosis
	Post kidney transplant regardless of cirrhosis	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		
Ledipasvir/sofosbuvir	Treatment naive regardless of cirrhosis	12	
	Treatment naive, no cirrhosis, non-black, HIV negative, and HCV RNA <10 ⁶ IU/mL	8	
	PEG/RBV (± NS3 protease inhibitor) experienced without cirrhosis	12	
	Decompensated cirrhosis, treatment naive or PEG/RBV (± NS3 protease inhibitor) experienced	12	Add dose-escalating RBV ^a
	Decompensated cirrhosis, prior sofosbuvir failure only	24	Add RBV
	Post liver transplant regardless of cirrhosis or decompensation	12	Add dose-escalating RBV ^a
	Post kidney transplant regardless of cirrhosis	12	
Sofosbuvir/velpatasvir	Treatment naive or PEG/RBV ± NS3 protease inhibitor experienced regardless of cirrhosis	12	Same for GT1a and GT1b
	GT1b, non-NS5A DAA experienced regardless of cirrhosis	12	
	Decompensated cirrhosis, treatment naive or PEG/RBV (± NS3 protease inhibitor) experienced	12	Add dose-escalating RBV ^a
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Decompensated cirrhosis, DAA failure (including NS5A) ^b	24	Add RBV
	NS5A failures (including NS3 protease inhibitor) regardless of cirrhosis	12	Same for GT1a and GT1b
	GT1a, non-NS5A failures (including NS3 protease inhibitors) regardless of cirrhosis	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		

Genotype 2

Daclatasvir + sofosbuvir	Decompensated cirrhosis ^b	12	Add dose-escalating RBV ^a
	Post liver transplant regardless of cirrhosis or decompensation ^b	12	Add dose-escalating RBV ^a
Glecaprevir/pibrentasvir	Treatment naive or PEG/RBV experienced without cirrhosis	8	
	Treatment naive or PEG/RBV experienced with cirrhosis, and sofosbuvir failures regardless of cirrhosis	12	
	Post liver transplant without cirrhosis	12	
	Severe renal impairment (CKD stage 4 or 5)	8–12	Treatment duration depends on presence of cirrhosis
	Post kidney transplant regardless of cirrhosis	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		
Sofosbuvir/velpatasvir	Treatment naive, or PEG/RBV or non-NS5A experienced regardless of cirrhosis	12	
	Decompensated cirrhosis, treatment naive or PEG/RBV or non-NS5A experienced	12	Add weight-based RBV
	Decompensated cirrhosis, DAA failure (including sofosbuvir ± NS5A) ^b	24	Add dose-escalating RBV ^a
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Post liver transplant with decompensated cirrhosis	12	Add weight-based RBV
	NS5A failures	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		

Genotype 3

Dacatasvir + sofosbuvir	Decompensated cirrhosis	12	Add dose-escalating RBV ^a
	Post liver transplant regardless of cirrhosis or decompensation	12	Add dose-escalating RBV
Glecaprevir/pibrentasvir	Treatment naive without cirrhosis	8	
	Treatment naive with compensated cirrhosis	12	
	Post liver transplant without cirrhosis	12	
	Severe renal impairment (CKD stage 4 or 5)	8–12	Treatment duration depends on presence of cirrhosis
	Post kidney transplant regardless of cirrhosis	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		
Sofosbuvir + elbasvir/grazoprevir	PEG/RBV experienced with compensated cirrhosis ^b	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		
Sofosbuvir/velpatasvir	Treatment naive without cirrhosis	12	
	Treatment naive with cirrhosis or PEG/RBV experienced without cirrhosis	12	Check for Y93H RAS; if present, use a different recommended regimen when available or 12 weeks of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (an alternative regimen) ^b
	Decompensated cirrhosis, treatment naive or PEG/RBV experienced	12	Add weight-based RBV ^a
	Decompensated cirrhosis, previously exposed to DAA (including sofosbuvir ± NS5A) ^b	24	Add weight-based RBV
	Post liver transplant with decompensated cirrhosis	12	Add weight-based RBV
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	PEG/RBV experienced with cirrhosis, or DAA failure (including NS5A inhibitors) regardless of cirrhosis	12	Add RBV for prior NS5A inhibitor failure and cirrhosis ^b
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		

Genotype 4

Daclatasvir + sofosbuvir	Decompensated cirrhosis ^b	12	Add dose-escalating RBV ^a
	HIV/HCV coinfection when antiretroviral regimen cannot be made to accommodate recommended regimens	12	
Elbasvir/grazoprevir	Treatment naive or PEG/RBV experienced with prior relapse, regardless of cirrhosis	12	Not recommended for other treatment failures
	Severe renal impairment (CKD stage 4/5)	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		
Glecaprevir/pibrentasvir	Treatment naive or PEG/RBV experienced without cirrhosis	8	
	Treatment naive or PEG/RBV experienced with cirrhosis	12	
	Post liver transplant without cirrhosis	12	
	Severe renal impairment (CKD stage 4 or 5)	8–12	Treatment duration depends on presence of cirrhosis
	Post kidney transplant regardless of cirrhosis	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		
Ledipasvir/sofosbuvir	Treatment naive regardless of cirrhosis or PEG/RBV experienced without cirrhosis	12	
	Decompensated cirrhosis, treatment naive or PEG/RBV experienced	12	Add dose-escalating RBV ^a
	Decompensated cirrhosis, sofosbuvir failure ^b	24	Add weight-based RBV
	Post liver transplant regardless of cirrhosis or decompensation	12	Add dose-escalating RBV ^a
	Post kidney transplant regardless of cirrhosis	12	
Sofosbuvir/velpatasvir	Treatment naive or PEG/RBV experienced regardless of cirrhosis	12	
	Decompensated cirrhosis, treatment naive or PEG/RBV (± NS3 protease inhibitor) experienced	12	Add weight-based RBV ^a
	Decompensated cirrhosis, DAA failure (including NS5A) ^b	24	Add weight-based RBV
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	NS5A failures (including NS3 protease inhibitors) regardless of cirrhosis	12	
	<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		

Genotype 5 or 6

Glecaprevir/pibrentasvir

Treatment naive or PEG/RBV experienced without cirrhosis	8	
Treatment naive or PEG/RBV experienced with cirrhosis	12	
Post liver transplant without cirrhosis	12	
Severe renal impairment (CKD stage 4 or 5)	8–12	Treatment duration depends on presence of cirrhosis
Post kidney transplant regardless of cirrhosis	12	

Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis

Ledipasvir/sofosbuvir

Treatment naive or PEG/RBV experienced regardless of cirrhosis	12	
Decompensated cirrhosis, treatment naive or PEG/RBV experienced	12	Add dose-escalating RBV ^a
Decompensated cirrhosis, sofosbuvir failure ^b	24	Add dose-escalating RBV ^a
Post liver transplant regardless of cirrhosis or decompensation	12	Add weight-based RBV ^a ; use dose-escalating RBV if decompensated

Sofosbuvir/velpatasvir

Treatment naive or PEG/RBV experienced regardless of cirrhosis	12	
Decompensated cirrhosis, treatment naive or PEG/RBV ($\pm$ NS3 protease inhibitor) experienced	12	Add weight-based RBV ^a
Decompensated cirrhosis, DAA failure (including NS5A) ^b	24	Add weight-based RBV

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

NS5A failures (including NS3 protease inhibitors) regardless of cirrhosis	12	
<i>Not for decompensated cirrhosis or post liver transplant with cirrhosis</i>		

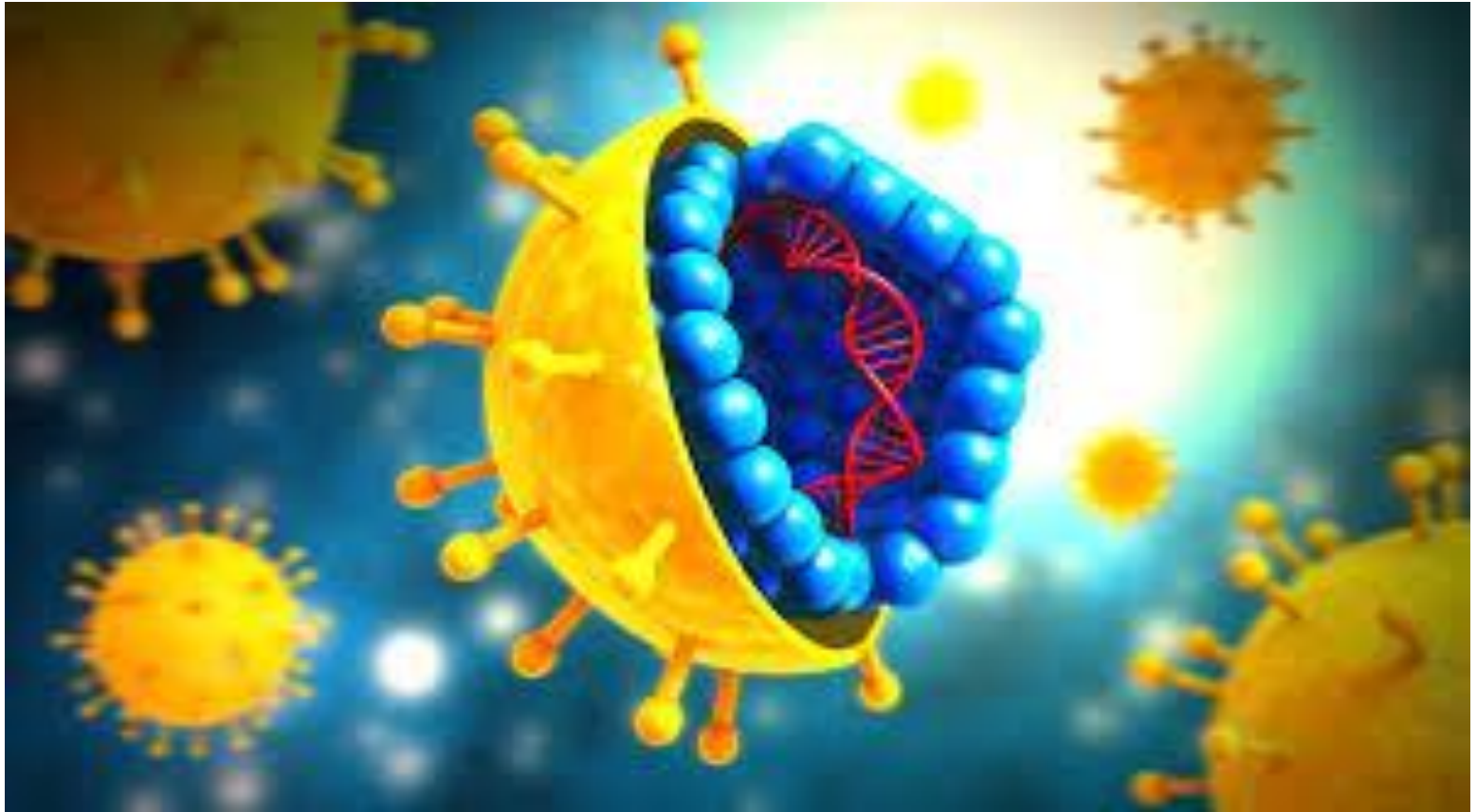
Non-sirotik /kompanse sirotik hastalarda pangenotipik ajanlarla **basitleştirilmiş** KHC tedavisi

- Günümüzde yüksek etkinliği olan, güvenli, iyi tolere edilen pangenotipik tedavi rejimleri ile basitleştirilmiş pangenotipik tedavi önerileri mümkündür
- **Tedavi öncesi değerlendirme HCV replikasyonunu (HCVRNA /HCV core antijen) gösteren testler ile sınırlandırılabilir**
- Siroz varlığı/yokluğu basit non-invaziv testler (FIB-4/APRI) ile değerlendirilebilir buna göre de tedavi sonrası izlem gerekliliği konusunda karar verilebilir
- Tedavi naiv/deneyimli, nonsirotik/kompense sirotik (Child-Pugh A) hastalar SOF/VEL yada GLE/PIB tedavileri ile 12 hf süre ile tedavi edilebilirler

Non-sirotik /kompanse sirotik hastalarda pangenotipik ajanlarla **basitleştirilmiş** KHC tedavisi

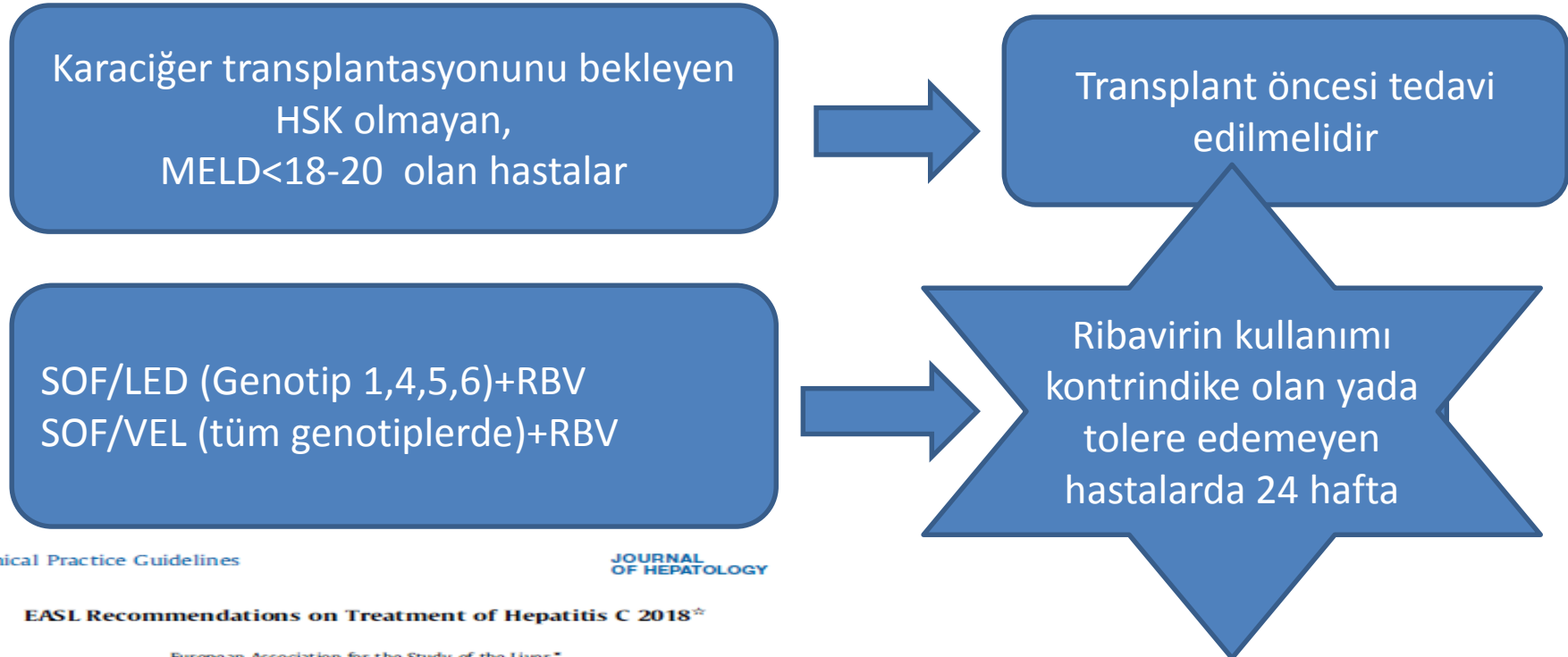
- Siroz varlığı non-invaziv yöntemlerle güvenilir bir şekilde ekarte edilebilirse GLE+PIB kombinasyonu 8 hf verilebilir
- **Kalite kontrolleri sağlanan, tedarikçi tarafından garanti verilen jenerik ilaçlarda tedavide kullanılabilirler**
- Uyum sağlandığı takdirde KVV12 oranları tüm grup hastalarda bu tedaviler ile çok yüksek olması nedeni ile **tedavi sonu KVV 12 kontrolü zorunlu değildir**
- Yüksek riskli davranışları nedeni ile reinfeksiyon riski olan hastalarda KVV12 bakılmalı ve yıllık HCVRNA kontrollerine devam edilmelidir
- İleri fibrozu/kompense sirozu olan hastalarda KVV elde edilse bile HSK açısından izlem devam etmelidir

Özel hasta gruplarında pangenotipik tedaviler



Ciddi karaciğer hastalığı olan /dekompanse sirotik hastalar

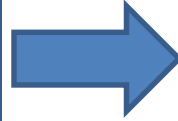
- Proteaz inhibitörü içeren rejimler dekompanse sirotik (Child-Pugh B/C) hastalarda kontraindikedir
- Bu grup hastalar karaciğer naklinin yapılabildiği deneyimli merkezlerde yakın takip yapılarak tedavi edilmelidirler



Ciddi karaciğer hastalığı olan /dekompanse sirotik hastalar

- Bu grup hastada tedavi sırasında yan etki gelişme riski daha yüksek olması nedeni ile yakın klinik ve labaratuvar izlem yapılmalıdır

Karaciğer transplantasyonunu bekleyen
HSK olmayan
MELD $\geq$ 18-20 olan hastalar



Transplant için bekleme
süresi 6 ayı geçeceği
düşünülyorsa transplant
öncesi tedavi verilebilir

Dekompanse karaciğer sirozu olup
transplant düşünölmeyen ve yaşam
beklentisini sınırölayan ek komorbid
hastalığı olmayan hastalar



Mömkün olan en kısa sürede
tedavi edilmeli

HCV/HBV koinfekte hastalar

- HCV monoinfekte hastalar gibi tedavi edilmelidirler

HBV açısından tedavi kriterlerini karşılayan hastalara



Nukleosid /nükleotid analogları klavuzların önerileri doğrultusunda başlanmalı

HBsAg pozitif ancak HBV açısından tedavi kriterlerini karşılamayan hastalarda



- HCV tedavisi tamamlanmasından sonraki 12. haftaya dek nukleosid /nükleotid analogları ile profilaksi
- HBV tedavisi sonlandırıldıktan sonra aylık takip yapılmalı

HBsAg negatif
AntiHBcIgG pozitif



- HCV tedavisi süresince aylık ALT takibi
- ALT'de yükselme durumunda HBsAg ve HBVDNA test edilmeli
- HBsAg/ HBVDNA pozitifliği gelişmesi durumunda nukleosid /nükleotid analogları ile tedavi başlanmalı

Ciddi renal yetmezlikli/hemodiyaliz hastalarında tedavi

- Ilımlı/orta düzey böbrek yetmezliği ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$) olan hastalarda genel öneriler doğrultusunda tedavi, DEA için doz ayarı gerekmez
- Ciddi böbrek yetmezliği ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$) olan/hemodiyaliz hastalarının tedavisi deneyimli merkezlerde yakın takip ile gerçekleştirilmeli
- Böbrek transplant endikasyonu olmayan tüm genotiplerdeki hastalar GLP/PIB ile genel öneriler doğrultusunda 8/12 hafta süre ile tedavi edilebilir
- SOF'li rejimler sadece alternatif tedavi seçeneği bulunmayan hastalarda dikkatli biçimde kullanılabilir

- Genotip 1-6 kompanse karaciğer hastalığı (sirotik/nonsirotik) olan ve ciddi böbrek yetmezliği /dializ hastalarında GLE/PIB'in etkinliği ve güvenliğini değerlendiren çok merkezli bir çalışma

- Hastalar 4.5. evre kronik böbrek hastalıkları

- HCV tedavi naif hastalar 104 hasta tedaviye

- %52 genotip 1, %16 genotip 2

- KVV oranı %98 (104 hasta)

- Tedavi sırasında 1 hasta hastada virolojik relap gözlenmemiştir

- Hastaların en az %10'unda kaşıntı, halsizlik, bulantı gibi yan etkiler gözlenmiştir

- %24 hastada ciddi yan etki raporlanmıştır, dört hasta ciddi yan etki nedeni ile tedaviyi erken bırakmak zorunda kalmıştır, bu hastaların üçünde KVV elde edilmiştir

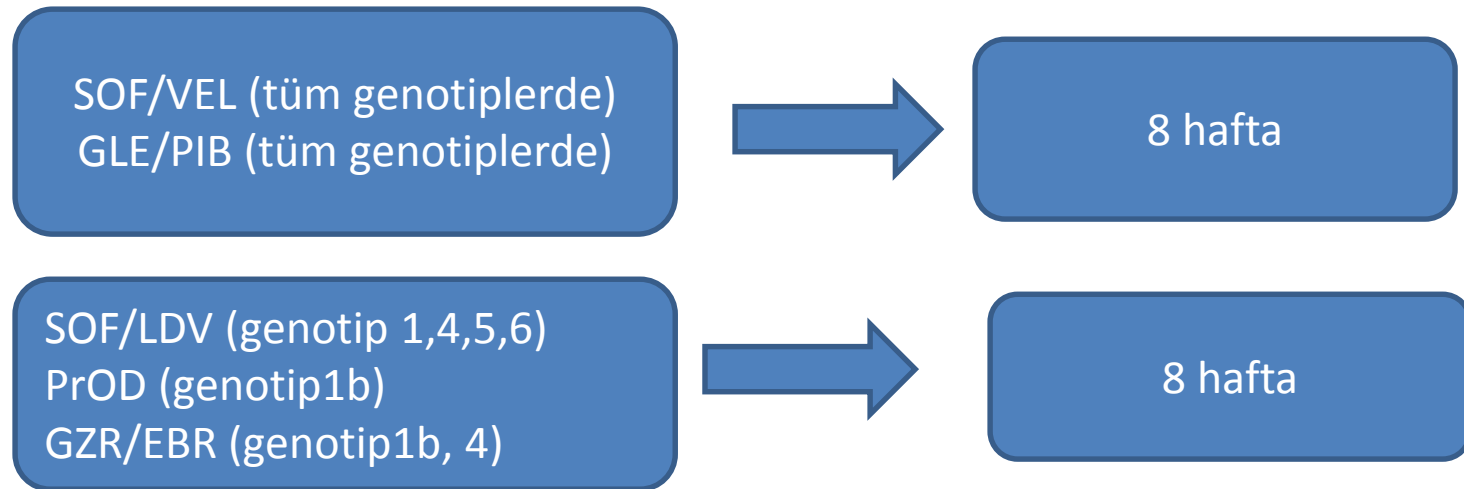
4.,5. derece böbrek hastalığı olan kronik HCV'li hastalarda GLE/PIB ile 12 haftalık tedavi sonucunda yüksek oranda KVV alınmıştır

5/6

Damar içi madde kullananlar /opioid yoksunluk tedavisi alan hastalarda tedavi

- Damar içi madde kullanıcılar (DİMK)'ında rutin olarak AntiHCV ve HCVRNA bakılmalı, negatif olgular yıllık takip edilmeli
- HCV ile infekte tüm DİMK'ları tedavi edilmelidir
- Tedavi öncesi bu grup hastaya eğitim verilmelidir
- Opiad yoksunluk tedavisi alan hastalarda methadone yada buprenorfin doz ayarı gerekmez

Akut Hepatit C tedavi



- KYY tedavi sonu 12.ve24. haftada bakılmalı, bildirilen geç relaps olguları nedeni ile
- Post-exposure profilaksi önerilmez

Tedavi izlemi

- HCVRNA / HCV kor antijen düzeyleri tedavi başlangıcında, tedavi sonu 12.ve 24.haftada ölçülmeli
- **Gelir düzeyi düşük bazı bölgelerde KVV12 yanıtları yeni tedaviler ile çok yüksek olması nedeni ile bakılmayabilir (reinfeksiyon riski yüksek olan riskli davranış sergileyen hastalar hariç)**
- Yan etki açısından her kontrolde hastalar sorgulanmalı
- ALT tedavi başlangıcında, tedavi sonu 12/24.haftalarda yada semptom olduğunda bakılmalı
- ALT>NÜSX10 yada ciddi yan etki görülmesi durumunda tedavi acilen kesilmeli!!!
- SOF alan hastalarda eGFR aylık takip edilmeli
- Hastaların eşlik eden diğer hastalıkları nedeni ile kullandıkları tedaviler tedavi öncesinde ve sırasında ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilmeli (<https://www.hep-druginteractions.org>)

Tedavi sonrası izlem

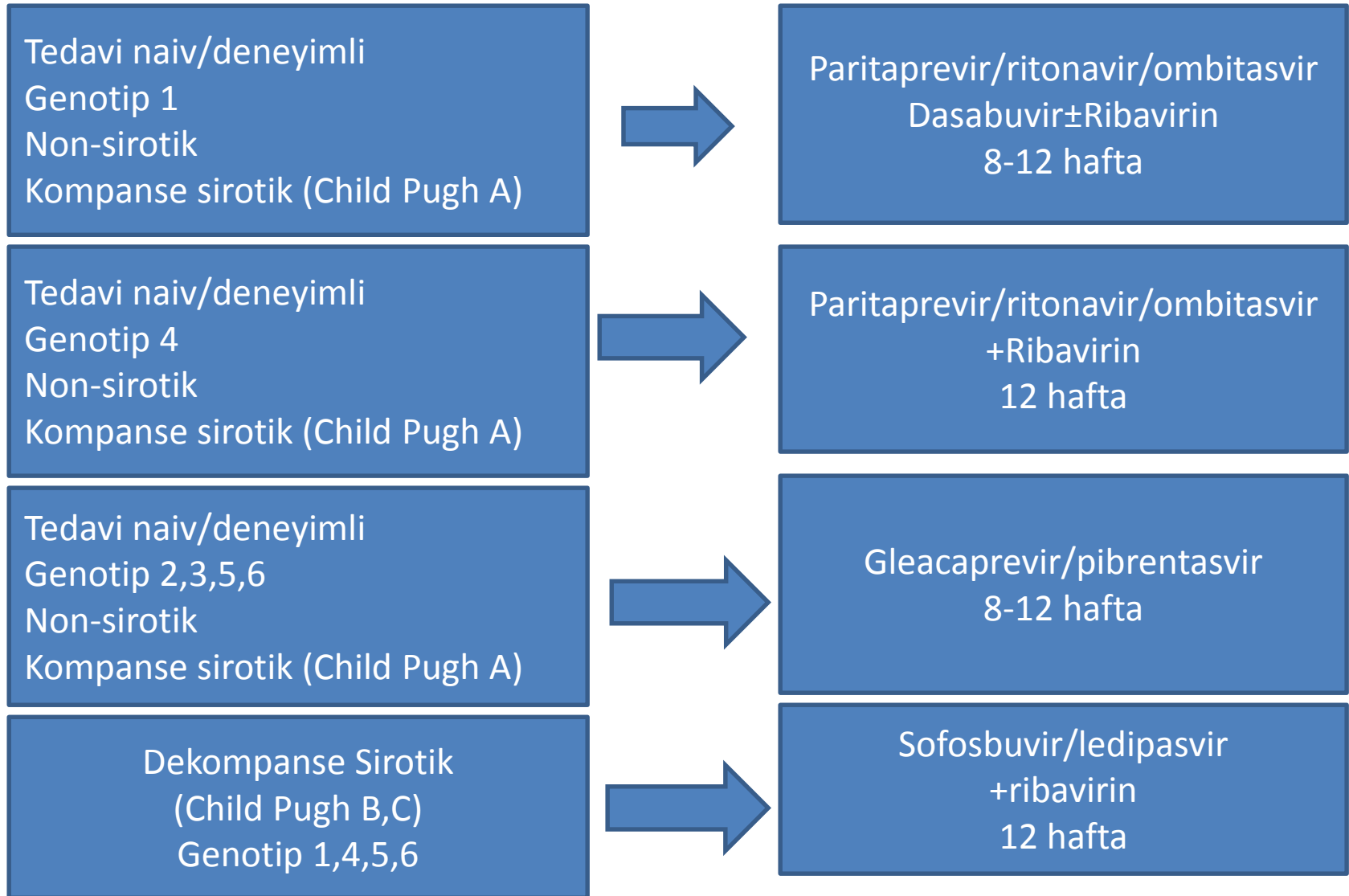
- **Sirozu olmayan (Metavir F 0-2) KVY alınan hastalar**
riskli davranış sergilemiyorsa takipten çıkarılabilir
- **İleri derece fibrozu (F3)/Sirotik (F4)olan hastalar**
KVY alınmış olsa bile HSK açısından 6 ayda bir USG takibi
- Portal HT ve özafagus varisi olan hastalar bu konulardaki rehberler eşliğinde takip edilmeli
- IV ilaç kullanıcıları, eşcinseller; reenfeksiyon açısından yıllık HCV RNA takibine alınmalı

28 Aralık 2018 SUT

- HCVRNA'sı pozitif hastalarda genotip ve subtip analizi (genotip 1 subtipi belirlenemeyen olgular 1a olarak kabul edilir)
- Child-Pugh A KCS olan hastalarda;
 - Trombosit sayısının $100000/\text{mm}^3$ altında
 - Protrombin zamanının 2 saniye olması koşulu aranır
- Child-Pugh B KCS olan hastalarda;
 - asit sıvısı
 - hepatik ensefalopati
 - özafagus varis kanamaları varlığı aranır

**Biopsi koşulu
aranmamaktadır**

28 Aralık 2018 SUT



Sabrınız için teşekkürler

