



Sirotik KHC Hastalarında Tanı ve Tedavi Yönetimi

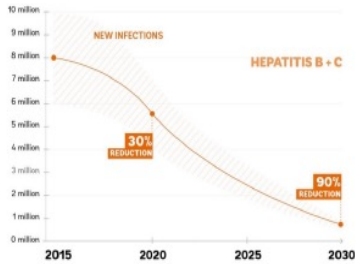
DR. ESRA TANYEL

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

- Tüm dünyada HCV ile infekte kişi sayısı; **58 milyon**
 - **%21'i (15,2 milyon)** tanısını biliyor
 - Tanı alanların yaklaşık %62'si (9,4 milyon) DEA ile tedavi edilmiş
- Her yıl yaklaşık **1,5 milyon yeni enfeksiyon**
- 2019 yılında, HCV'ye bağlı siroz ve HCC'den **290.000** kişi kaybedildi

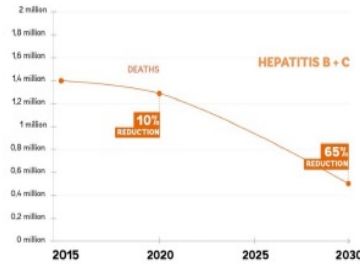
Impact targets for elimination

90% reduction in new cases of
of chronic HBV and HCV infection

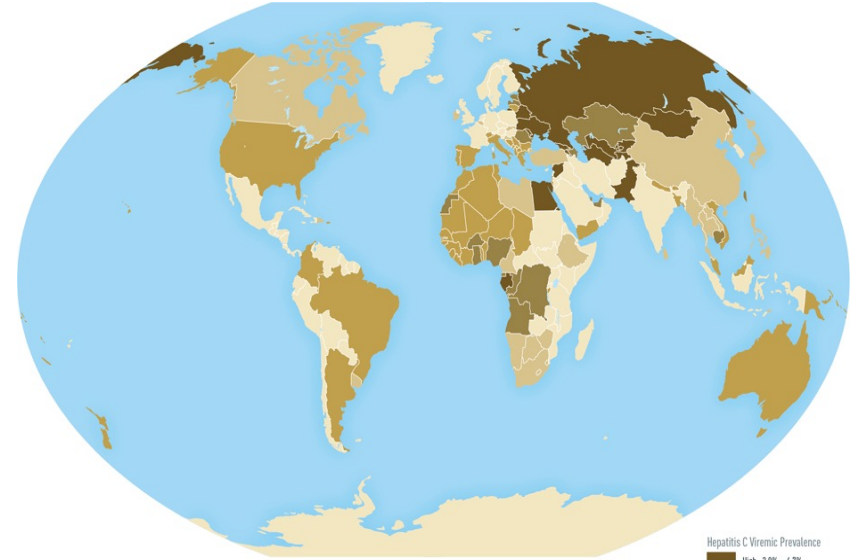


6-10 million infections (in 2015) to
900,000 infections (by 2030)

65% reduction in deaths from
chronic HBV and HCV



1.4 million deaths (in 2015) to under
500,000 deaths (by 2030)



Hepatitis C Prevalence

- High: 2.9% - 6.7%
- High Moderate: 1.3% - 2.9%
- Low Moderate: 0.8% - 1.3%
- Low: 0.6% - 0.8%
- Very Low: 0% - 0.6%

Kronik hepatit C

- Kronik hepatit C;
 - Hücre dışı matris proteinlerinin (kollajen, laminin, elastin, fibronektin, vb.) aşırı birikimi sonucu karaciğer fibrozuna yol açar
 - Viral proteinler;
 - doğrudan metabolik yolları aktive ederek
 - dolaylı olarak konakçının antiviral immün yanıtını indükleyerek kronik inflamasyona yol açar
- 20-30 yıllık HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %10-20'sinde siroz gelişir
 - Siroz geliştiğinde,
 - HSK riski yıllık; %1-5
 - Hepatik dekompanseasyon riski yıllık %3-6
- Fibrozis progresyonunda risk faktörleri
 - Fibrozis evresi
 - İnflamasyonun derecesi
 - İleri yaşta HCV ile infekte olma
 - Erkek cinsiyet
 - Organ nakli
 - Alkol tüketimi
 - Non-alkolik yağlı karaciğer (NASH) varlığı
 - Genotip 3
 - Obesite
 - İnsülin direnci
 - HBV veya HIV ile koinfeksiyon

HCV'ye bağlı siroz

- HCV enfeksiyonu olan tüm kişilerde **noninvaziv belirteçler** (veya **gerekirse karaciğer biyopsisi**) ile ileri fibrozisin değerlendirilmesi gerekir
 - Tedavi, siroz yönetimi ve HSK açısından
- Ciddi fibrozu olan hastalarda siroz açısından
 - **klinik**; splenomegali, karında asit, portal hipertansiyon, özofagus varisi, palmar eritem, periferik telanjiyektaziler
 - **laboratuvar**; serum bilirubin, aminotransferaz yüksekliği, ALP/GGT yüksekliği, PT uzaması, INR artışı, hiponatremi, trombositopeni



Siroz varlığını araştırırken Child-Turcotte-Pugh (CTP) skarlama sistemi

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilürubin (mg/dl)	<2	2 - 3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7 – 2,2	>2,2
Ascites	Yok	Hafif	Yoğun
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Puan	Sınıflama	1 yıllık yaşam	2 yıllık yaşam
5 - 6	A	%100	%85
7 - 9	B	%80	%55-60
10 - 15	C	%45	%35
Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit gibi kolestatik hastalıklarda bilüribinin üst sınır değeri 1 puan için 4mg/dl, 2 puan için 10mg/dl olarak hesaplanır.			

sınıf A (≤ 6 puan): kompanse siroz;
sınıf B (7-9 puan): ciddi fonksiyonel bozukluk;
sınıf C (≥ 10): dekompanse siroz.

Siroz varlığını araştırırken MELD SKORU (Model for End Stage Liver Disease)

- Kısa dönem prognoz için önemli
- Karaciğer transplantasyonu yapılmazsa kaybedilecek hastaların tespitinde

$$\text{MELD Skoru} = 10 [0.957 \text{ Log(Serum kreatinin) } + 0.378 \text{ Log(Total bilirubin) } + 1.12 \text{ Log (INR) } + 0.643]$$

MELD skoru	Mortalite
< 9	%2
10 - 19	%5
20 - 29	%20
30 - 39	%50
≥ 40	%70

Her parametre için minimum kabul edilebilir değer 1, serum kreatinin için maksimum kabul edilebilir değer 4 dür. Maksimum MELD skoru 40 olabilir.

Kronik HCV'ye bağlı siroz tanısında radyolojik yöntemler

Ultrasonografi (USG):

- Karaciğer boyutları, parankimde kabalaşma, yüzeyde nodülerite, dalak boyutları, asit, portosistemik venöz kollateraller
- KONTRASTLI USG

Bilgisayarlı tomografi:

- Diffüz karaciğer hasarından çok fokal lezyonları ayırt etmede değerli

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)

- karaciğer morfolojisi ve fonksiyonunu ,fokal lezyonları deęerlendirir
- MRI ile siroz tanımlanabilir ancak erken fibrozis evresinde faydalı değil

ÖNERİ

Erken dönem siroz tanısı için geleneksel ultrason tek başına yeterli değil (C1).

Kontrastlı ultrason, hepatik fibrozisin (C2) evrelenmesinde kullanılabilir

Siroz tanısı için konvansiyonel BT ve MRG, konvansiyonel ultrasona göre daha yüksek özgüllüğe ve duyarlılığa sahip (A1)

APASL, consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update, 2017

Siroz tanısı

- Siroz tanısında altın standart; **karaciğer biyopsisi**
 - Avantaj:
 - fibrozis ve inflamasyon evrelemesi yapılabilir
 - diğer karaciğer patolojileri dışlanabilir
 - Dezavantaj:
 - koagülopati riski, kanamaya eğilim ve girişime bağlı komplikasyonlar
 - yetersiz materyal
 - karaciğer biyopsi numunesi en az 11 tam portal yol içermeli ve uzunluğu 20 mm'den az olmamalıdır.

METAVIR skoru;

- F0, fibrozis yok
- F1, hafif fibrozis
- F2, klinik olarak anlamlı fibrozis
- F3, ileri fibrozis
- F4 ,siroz

APASL, consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update, 2017

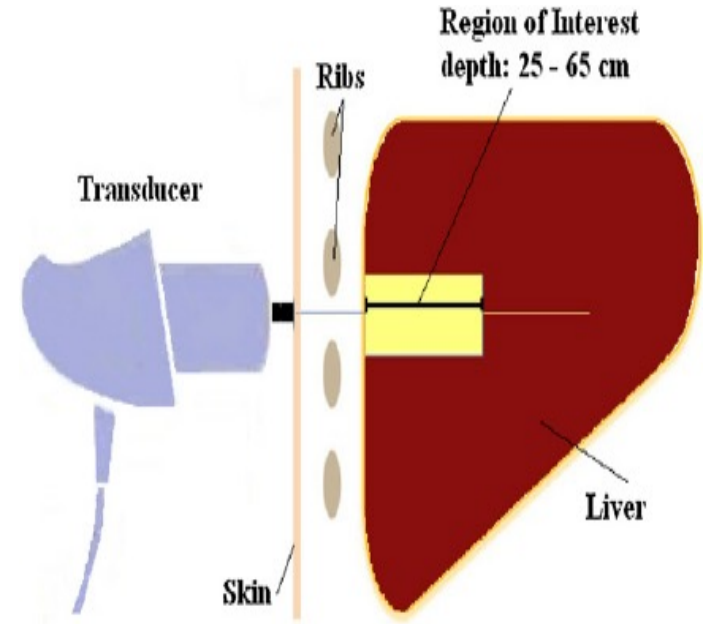
Karaciğer biyopsisine alternatif yöntemler

- **Ultrasona dayalı olarak karaciğer elastikiyetinin değerlendirildiği elastografik yöntemler;**
 - Geçici elastografi (TE veya FibroScan[®])
 - Akustik radyasyon kuvveti darbesi (ARFI) (Virtual Touch[®])
 - 2D real-time shear wave elastography—supersonic shear imaging (SSI)
- **Serumda araştırılan biyobelirteçler**

Karaciğer elastografi teknikleri

- **Transient elastografi (TE veya FibroScan®)**

- transvers yayımlı dalgaların hız ölçümüne dayalı yöntem
- daha sert ve elastisitesi daha düşük dokularda dalgalar daha hızlı yayılmaktadır
- 1 cm çapX5 cm uzunluktaki sert kc bölgesini ölçer
- Standart kc biyopsisinden 100 kat daha büyük bir alan değerlendirilir
- Ölçüm kPa olarak raporlanır
 - **<7 kPa=karaciğer fibrozisini dışlar**
 - **>9 kPa= ≥F2 (anlamlı fibrozis)**
 - **>12 kPa= F4 (siroz)**
- Ancak obezite, sağ kalp yetmezliği, dar interkostal aralık ve asit varlığında ölçüm **düşük**
- Aşırı alkol, amiloidoz, kolestaz'a yol açan komorbid durumlarda da kc sertliği **artar**



Karaciğer elastografi teknikleri

ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse-akustik radyasyon kuvveti darbesi)-Virtual Touch®

- probtan yollanan güçlü bir ses dalgasının hedef dokuda oluşturduğu sonografik beneklenmelerin zaman içindeki yer değişiklikleri ölçülür
- Sonuçları m/s olarak rapor edilir
- Uygulanan güçle daha az yer değiştiren yapıların, daha sert oldukları kabul edilmekte ve buna göre doku sertlik ve elastikiyet haritaları oluşturulmaktadır

Supersonic shear imaging (SSI)-Süpersonik kesme görüntüleme

- Fibrozis evresini öngörmede TE ve ARFI kadar duyarlı(B2).

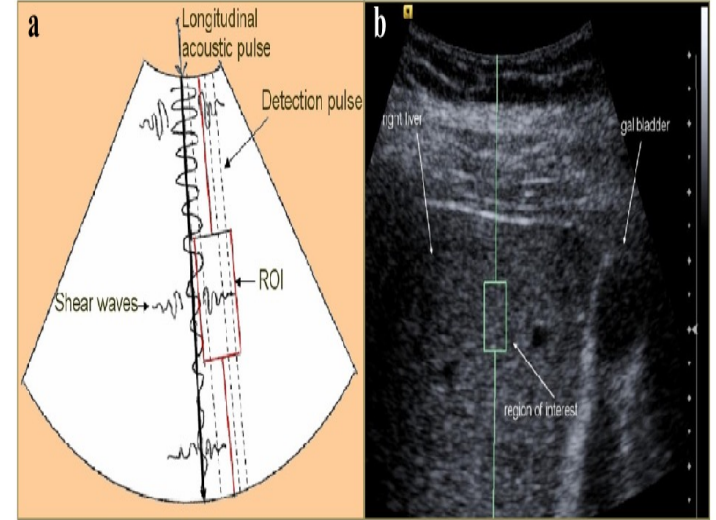


Figure 1. ARFI quantitative measurement. a) Schematic of principles of ARFI imaging in virtual touch quantification

Karaciğer fibrozu teşhisi için non-invaziv yöntemler

APRI	AST, PLT
AAR	AST, ALT
Nisan	AST, trombositler
ELF	Yaş, TIMP-1, hyaluronan, prokollajen tip III
FIB-4	Yaş, ALT, AST, trombositler
Fibrometre	Trombositler, protrombin indeksi, AST, α 2-makroglobulin, hyaluronan, üre, yaş
Fibrospect®	Hyaluronan, TIMP-1, α 2-makroglobulin
Fibrotest (FT)	γ GT, toplam bilirubin, haptoglobin, α 2-makroglobulin, apolipo-protein A1, yaş, cinsiyet
Forns' dizini	Yaş, γ GT, kolesterol, trombositler
Hepaskor	Yaş, cinsiyet, bilirubin, γ GT, hyaluronan, α 2-makroglobulin
Hyaluronan	Hiyalüronik asit
Lok indeksi	AST, ALT, trombositler
<u>Fibroscan</u>	<u>Karaciğer sertliği ölçümü</u>

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

APRI

karaciğer fibrozu (0.5-1.5)

karaciğer sirozu (1-2)

AST/ALT oranı (AAR)

viral hepatit < 1

siroz > 1

FIB-4 skoru =

{[yaş (yıl) x AST (U/L)] / [trombosit
sayısı (10⁹ /L) x ALT (U/L)]}

APRI > 0.77 = ileri fibrozis

APRI > 0.84 = siroz

FIB-4 > 1.45 = ileri fibrozis

FIB-4 > 3.25 = siroz

EASL, 2020

İdeal biyobelirteçlerin özellikleri

- Kolay uygulanabilir
- Maliyet etkin
- Erken tanı sağlamalı
- Yüksek tanı değeri
- Doku spesifik olmalı
- Farklı karaciğer hastalıklarında doğrulanmış olmalı
- Fibrozis progresyon/regresyonunda olan değişiklikleri takip edebilmeli
- Fizyolojik değişikliklerden etkilenmemeli (yaş, cinsiyet, diyet, egzersiz..)
- Çok ırklı popülasyonlar arasında minimum değişiklik göstermeli

Serum biyobelirteçleri

- Fibroz ve karaciğer sirozunun teşhisinde veya dışlanmasında orta dereceli tahminler verebilir (A2)
- Görüntüleme veya elastografi gibi diğer invaziv olmayan testlerle birlikte veya aşamalı olarak kullanılmalı (C2)
- Siroz varlığını değerlendirmek için tercih edilen non-invaziv testler **FT ve APRI (sınırlı kaynaklarda APRI tercih edilir) (A1).**

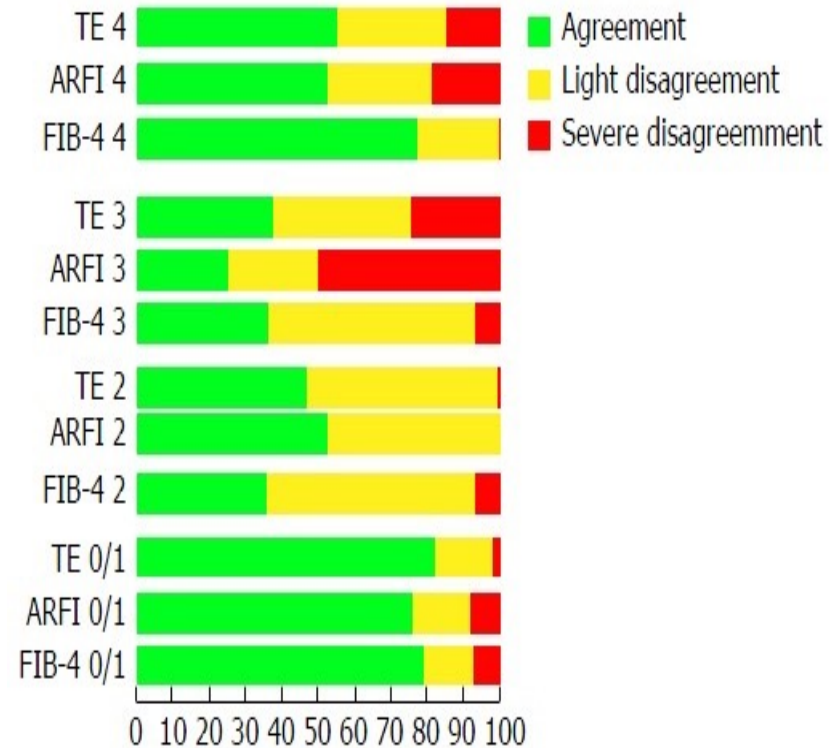
APASL consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update, 2017

- Tedavi sonrası KYY elde edilen hastalarda hem TE hem de serum biyobelirteçlerindeki düzelme fibrozisin gerilediği anlamına gelmez.

Jacqueline A. Bachofner, et al. Liver Int. 2017 Mar;37(3):369-376.
Prezekop D, et al. J. Clin. Med. 2021, 10(17), 3951

Kronik hepatit C'de karaciğer fibrozu değerlendirmesi için non-invaziv mekanik ve serum testlerinin uyumu

- Karaciğer biyopsisi yapılan HCV hastalarında METAVİR skoru ile
 - fibrozis ($F \geq 2$), ileri fibrozis ($F \geq 3$) ve siroz ($F = 4$)
- TE, ARFI, APRI ve FIB-4 karşılaştırılmış
- TE ve ARFI ile birlikte kullanılan FIB-4'ün karaciğer fibrozisini tahmin etmede daha uyumlu



Kronik HCV tedavisinde karaciğer biyopsisi ve noninvaziv yöntem önerileri

AASLD-IDSA, 2020

- Kc biyopsisi **şart değil**,
- TE (>12.5 kPa), FIB-4 (>3.25) , APRI veya diğer noninvaziv serolojik testler

APASL, 2016

- Kc biyopsisi her zaman **şart değil**
- TE, MR elastografi/spektroskopi ve APRI, FIB-4, FibroTest, FIBROSpect II, Hepascore, FibroMeter, FibroFast (ileri fibrozis>0.7, siroz>0.8)

EASL, 2020

- Tedavi öncesi ;APRI veya FIB-4, karaciğer sertliği ölçümü ile fibrozis evresi belirlenmeli
- Kc biyopsisi, testlerde belirsizlik veya ek patolojiler varlığında önerilir
- Tedaviden sonrası non-invaziv yöntemler kullanılmamalıdır

Tedavi

- Tedavinin birincil amacı – HCV enfeksiyonunu tedavi etmek (KVY 12-KVY 24)
 - Karaciğer nekroenflamasyonu ve fibrozisin iyileşmesi/kaybolması
 - İlerlemiş karaciğer fibrozu (F3) veya sirozun (F4) gerilemesi
 - Ekstrahepatik bulgularda iyileşme
 - HSK, hepatik dekompanseasyon, karaciğerle ilgili olan/olmayan mortalite ve karaciğer transplantasyonu riskinde azalma
 - HCV'nin bulaşmasını önlemek

Tedavi planlarken

- Fibrozis değerlendirmesi: Tüm hastalarda gerekli
- Sirotik ise kompanse mi ?-dekompanse mi?
- İleri fibrozu veya sirozu olan hastalarda **acil tedavi** dşnlmeli

Tedavi planlarken

- Karaciğer dışı sebeplerle veya nakil dışı hepatosellüler kanser (HSK) nedeniyle yaşam beklentisi bir seneden az olan hastalar **hariç** bütün hastalar tedavi edilmeli
- MELD ≥ 18 olup 6 ay içinde karaciğer nakli olabileceklerde tedavi nakil sonrasına ertelenmeli
- MELD skoru < 18 -20 olan, HSK gelişmemiş ve karaciğer transplantasyonunu bekleyen hastalar operasyon öncesi tedavi edilmeli

Tedavi planlarken

- Sofosbuvir/velpatasvir veya glecaprevir/pibrentasvir gibi pangenotipik rejimlerde genotip ve alt tip bakılmadan tedavi başlanabilir (A1)
- Genotip ve alt tip tayini;
 - Tedavi değişikliği planlanacak hastalarda (A1)
 - Tedaviye daha az duyarlı HCV alt tiplerinin yaygın olduğu bilinen ülkelerden gelen göçmenlerde (B1)
 - NS5A inhibitörlerine doğal dirençli HCV alt tiplerinin (alt tipler 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v..) bulunduğu bölgelerde (B2)

Tedavi

- **Basitleştirilmiş tedavi uygulanamayacak hastalar**
 - Dekompanse siroz veya önceden dekompanse siroz epizodu olması
 - $CTP \geq 7$ (asit, hepatik ensefalopati, total bilirubin > 2 mg/dL, albumin ≤ 3.5 gr/dL veya INR ≥ 1.7) = **dekompanse**
 - Önceki HCV tedavisi
 - Son dönem böbrek hastalığı (GFR < 30 mL/min/m²)
 - HIV veya HBV koenfeksiyonu
 - Gebelik
 - Hepatosellüler karsinom
 - Kc transplantasyonu yapılmış olması

Tedavi öncesi

- Tam kan sayımı
 - INR
 - KCFT
 - eGFR
 - Kantitatif HCV-RNA
 - Anti-HIV
 - HBV ve HAV taramalı
- AASLD-IDSA, 2020
- Tedavi öncesi hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulanmalı
 - Antiasitler
 - Kardiyak ilaçlar
 - Antiepileptikler
 - Lipid düşürücüler
 - Antibiyotikler
 - Antiretroviraller
 - Antitbc ilaç
 - İmmunsupressifler
 - Antifungaller
 - ilaç etkileşimi için
 - www.hep-druginteraction.org

ilaç etkileşimine neden olan ilaç mümkünse HCV tedavisi sırasında kesilmeli yada etkileşim potansiyeli daha düşük olan bir başka ilaçla değiştirilmeli

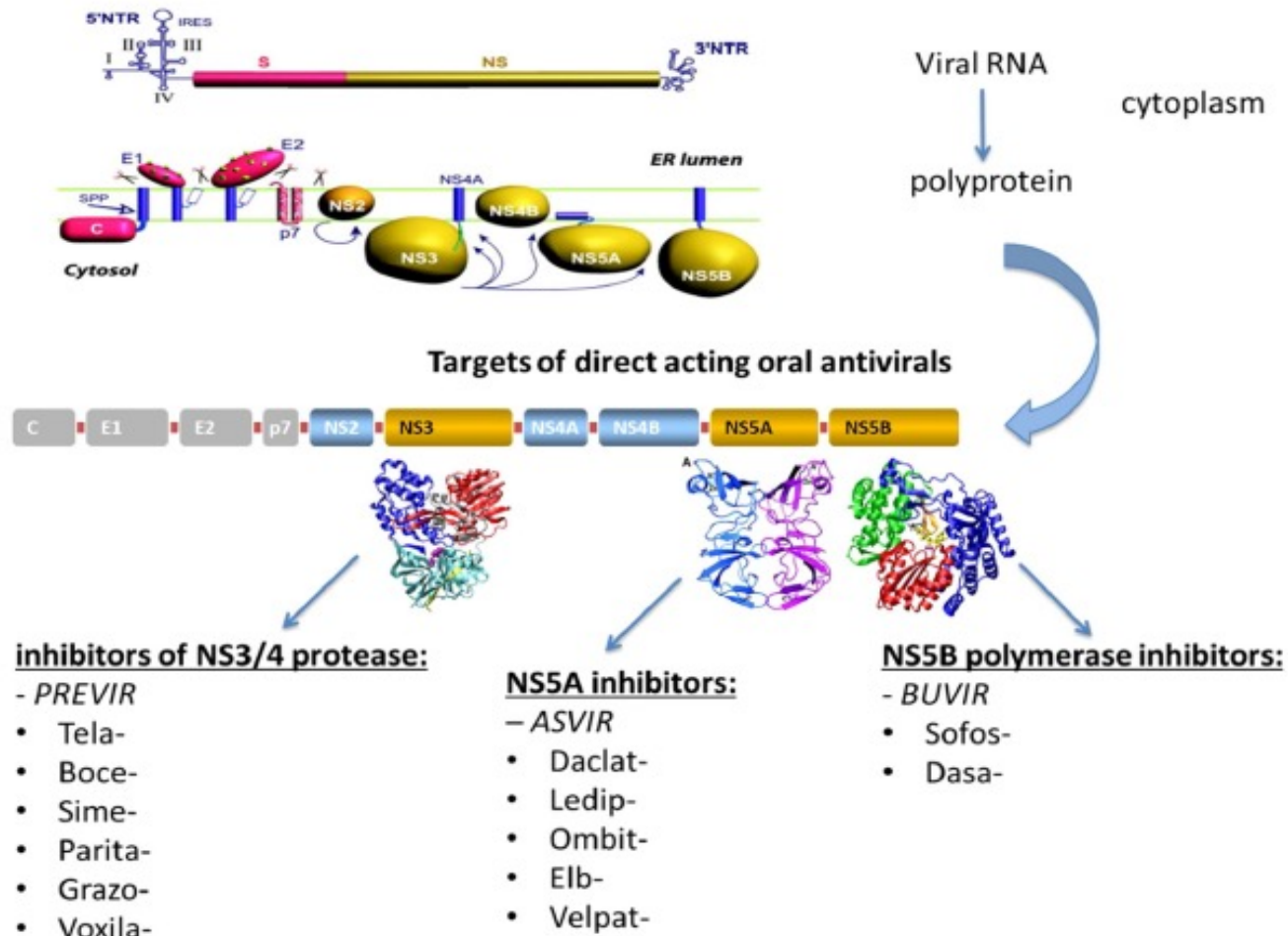


Figure 3 Summary of the biology of the hepatitis C virus: HCV RNA replication is dependent on RNA polymerase. HCV RNA is translated into a polyprotein split into structural (envelope and capsid) and non-structural proteins, some of which are the specific targets of oral antivirals, inhibitors of the NS3/4 protease, of the NS5A replication complex or of the NS5B polymerase.

Tablo 1. Hepatit C tedavisinde dünyada onaylanmış tedaviler

İlaç	İçeriği	Kullanım şekli	Türkiye'deki durumu
Sovaldi	Sofosbuvir 400 mg	Günde 1 (sabah)	*
Harvoni	Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg	Günde 1 (sabah)	*
Viekirax	Paritaprevir 75 mg+ritonavir 50 mg+Ombitasvir 12.5 mg	Günde 2 tablet birden (sabah)	*
Exviera	Dasabuvir 250 mg	Günde 2 (sabah 1, akşam 1)	*
Daklinza	Daclatasvir 30 mg veya 60 mg	Günde 1 (sabah)	†
Olysio	Simeprevir 150 mg	Günde 1 (sabah)	‡
Zepatier	Grazoprevir 100 mg+Elbasvir 50 mg	Günde 1 (sabah)	*
Epclusa	Sofosbuvir 400 mg+Velpatasvir 100 mg	Günde 1 (sabah)	§
Vosevi	Sofosbuvir 400 mg+Velpatasvir 100 mg + Voxilaprevir 100 mg	Günde 1	*
Maviret	Glecaprevir 100 mg+Pibrentasvir 40 mg	Günde 3 tablet 1 defada (yemekten sonra)	*
Rebetol, Copegus, Viron, Viranis	Ribavirin 200 mg	<75 kg olanlarda 1000 mg/gün ≥75 kg olanlarda 1200 mg/gün	*

*: Ruhsatları var; †: Ruhsatı iptal edildi; ‡: Ruhsatı askıda; §: Türkiye'de yok

Kompanse siroz- naif hastada tedavi

RECOMMENDED REGIMENS*	ON-TREATMENT MONITORING	
Genotype 1-6: Glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120 mg) taken with food for a duration of 8 weeks Genotype 1, 2, 4, 5, or 6: Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) for a duration of 12 weeks NOTE: Patients with genotype 3 require baseline NS5A resistance-associated substitution (RAS) testing. Those <u>without</u> Y93H can be treated with 12 weeks of sofosbuvir/velpatasvir. If Y93H is present, see HCV guidance for treatment recommendations.	- Providers should monitor for decompensation and antiviral treatment-related adverse events. - Patients should be monitored for ALT, etc); - Inform patient of the importance of monitoring. - Inform patient of the importance of monitoring. - An in-person assessment of symptoms and signs of liver disease progression is recommended.	ÖNERİLEN REJİMLER • Genotip 1-6: Glecaprevir/ pibrentasvir; 8 hafta • Genotip 1, 2, 4, 5 veya 6: Sofosbuvir /velpatasvir; 12 hafta
POST-TREATMENT ASSESSMENT OF CURE (SVR)	FOLLOW-UP AFTER ACHIEVING VIROLOGIC CURE (SVR)	FOLLOW-UP FOR PATIENTS WHO DO NOT ACHIEVE A VIROLOGIC CURE
Assessment of quantitative HCV RNA and a hepatic function panel are recommended 12 weeks or later following completion of therapy to confirm HCV RNA is undetectable (virologic cure) and transaminase normalization.	- Ultrasound surveillance for HCC (with or without alpha-fetoprotein testing) every 6 months is recommended for patients with cirrhosis in accordance with AASLD guidance. - Upper endoscopic surveillance for esophageal	- Patients in whom initial HCV treatment fails to achieve cure (SVR) should be evaluated for retreatment by a specialist, in accordance with AASLD/IDSA guidance. - Ultrasound surveillance for hepatocellular carcinoma (with or without alpha-fetoprotein testing) every 6 months is recommended for patients with cirrhosis, in accordance with AASLD guidance. - Assessment for disease progression every 6 to 12 months with a hepatic function panel, CBC, and INR is recommended. - Patients should abstain from alcohol to avoid progression of liver disease.

SOF/VEL kullanılacaksa genotip tayini.

Genotip 3 hastalara, bazal NS5A direnci ile ilişkili (RAS) testi yapılmalı; Y93H saptanmaz ise sofosbuvir / velpatasvir 12 haftalık tedavi verilebilir

Table 6A. Recommendations for simplified, genotyping/subtyping-free treatment of HCV-monoinfected or HCV-HIV coinfecting adult (≥18 years) and adolescent (12–17 years) patients with chronic hepatitis C without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN-α and ribavirin; pegylated IFN-α, ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Simplified treatment, no genotype/subtype determination ^a	All genotypes	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	No
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis	Treatment-naïve		12 weeks		
			Treatment-experienced				

IFN, interferon.

^aWhenever HCV genotype and subtype determination is not available, not affordable and/or limits access to care.

Table 6B. Recommendations for genotype/subtype-based treatment of HCV-monoinfected or HCV-HIV coinfecting adult (≥18 years) and adolescent (12–17 years) patients with chronic hepatitis C without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN-α and ribavirin; pegylated IFN-α, ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Type of treatment	Genotype	Cirrhosis status	Prior treatment experience	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Genotype/subtype determination-based treatment	Genotype 1a, 1b, 2, 4, 5 and 6	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	12 weeks (genotype 1b only)
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis	Treatment-naïve		12 weeks		
			Treatment-experienced				
	Genotype 3	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks	8 weeks	No	No
			Treatment-experienced		12 weeks		No
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks with weight-based ribavirin ^a	8–12 weeks ^b	12 weeks ^c	No
			Treatment-experienced		16 weeks		No
	Subtype 11, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v or any other subtype naturally harbouring one or several NS5A RASs ^c	No cirrhosis	Treatment-naïve	Unknown	Unknown	12 weeks	No
			Treatment-experienced				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis	Treatment-naïve				
			Treatment-experienced				

Genotip 3

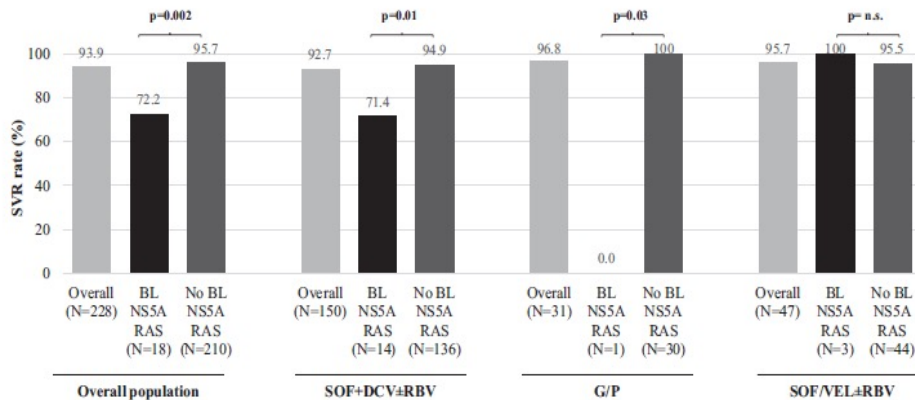
- Dünya çapında en yaygın ikinci genotip (%30.1)
 - Daha fazla karaciğer steatozu gelişir
 - Fibrozisin daha hızlı ilerler
 - HSK için daha yüksek riskli
- Damar içi madde kullanıcıları arasında yüksek oranda
- A30K ve Y93H gibi NS5A polimorfizmleri, NS5A inhibitörlerine yüksek derecede direnç ve tedaviye yanıtın azalmasına neden olur
- GT3 ve sirotik hastalarda SOF/DCV veya SOF/VEL ile tedavi planlanıyorsa Y93H varlığını değerlendirmek için temel NS5A direnç testi yapılması önerilmektedir.

Resistance analysis and treatment outcomes in hepatitis C virus genotype 3-infected patients within the Italian network VIRONET- C

Velia Chiara Di Maio et al. Liver International. 2021

TABLE 1 Baseline demographic and clinical characteristics of the study population

Patients, N		539
Males, N (%)		428 (79.4)
Age, Median (IQR)		52 (46-56)
HCV genotype/subtype, N (%)		
	3a	530 (98.3)
	3b	2 (0.4)
	3g	1 (0.2)
	3h	6 (1.1)
HIV co-infection, N (%) ^a	HIV	72 (13.9)
Risk factor, N (%) ^b		
	Drug addiction	264 (91.4)
	Sexual	10 (3.5)
	Transfusion	9 (3.1)
	Parenteral	5 (1.7)
	Iatrogenic	1 (0.3)
Liver transplant, N (%) ^c		16 (4.1)
HCC, N (%) ^d		24 (4.9)
Cirrhosis, N (%) ^e		263 (49.3)
Liver Stiffness (Kpa), Median (IQR) ^f		11.7 (7.1-20.9)
Fibrosis score, N (%) ^g		
	F0-F1	34 (9.9)
	F2	21 (6.1)
	F3	49 (14.3)
	F4	238 (69.6)
Pre-treatment HCV-RNA (log ₁₀ IU/mL), Median (IQR)		5.9 (5.3-6.4)
ALT (IU/mL), Median (IQR)		88 (60-147)
Naïve to treatment, N ^h		270
DAA naïve patients, N		417
DAA-failing patients, N ⁱ		135



- Hem DEA-naif hem de DEA-başarısızlığı olan 539 GT3 ile enfekte hasta
 - Naif hastalarda RAS prevalansı %15.8
 - Tedavi deneyimlilerde RAS prevalansı %81.5
- NS5A başarısızlıklarında, en yaygın RAS Y93H daha sonra A30K

- Başlangıç NS5A-RAS tespit edilen hastalarda genel KVV: **%72.2**
- NS5A-RAS olmayan hastalarda KVV: **%95.7**
- Tedaviden önce doğal NS5A-RAS'ların varlığı ile birlikte yüksek viral yük, siroz, tedavi deneyimi olması KVV düşürüyor

FIGURE 2 Virological outcome according to baseline presence of NS5A-RASs in GT3-infected patients treated with recommended DAA regimens. BL, baseline; DCV, Daclatasvir; G/P, Glecaprevir/Pibrentasvir; n.s., not significant; RAS, resistance-associated substitution; RBV, Ribavirin; SOF, Sofosbuvir; SVR, sustained virological response; VEL, Velpatasvir. Baseline NS5A-RASs analysed: Y93H and/or A30K

GT1–6 ile Enfekte Tedavi Naif Kompanse Sirotik Kronik Hepatit C Hastalarında 8 Haftalık G/P Tedavisinin Etkililik ve Güvenliliği: Expedition-8 Çalışması

EXPEDITION-8: Klinik Çalışma Dizaynı

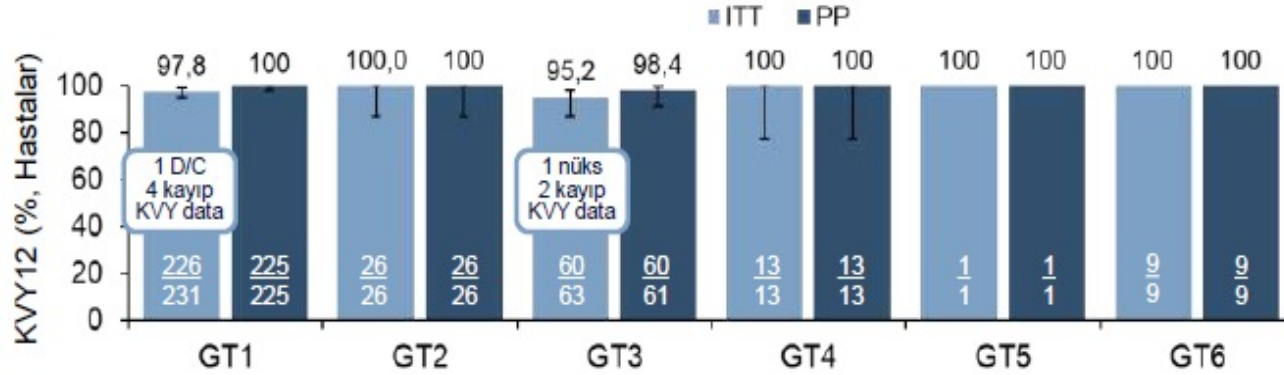


	N=343
HCV RNA (Log ₁₀ IU/mL), median (aralık)	6.3 (3.4–7.5)
FibroScan skoru kPa, median (aralık)	20.2 (2.5–75.0)
Başlangıç Child-Pugh skoru, n (%)	
5	307 (90)
6	33 (10)
>6	3 (<1)
Trombosit sayımı (× 10 ⁹ /L), median (aralık)<100 × 10 ⁹ /L, n (%)	151 (42–788) 63 (18)
Total bilirubin (μmol/dL), median (aralık)	12.0 (3.4–45.0)
Albumin (g/dL), median (aralık)	4.2 (2.7–5.2)

	N=343
Erkek, n (%)	217 (63)
Beyaz, n (%)	285 (83)
HCV genotip, n (%)	
1	231 (67)
2	26 (8)
3	63 (18)
4	13 (4)
5	1 (<1)
6	9 (3)
Fibrozis Değerlendirmesi:	
Histoloji (Metavir F4 veya eq), n (%)	32 (9)
FibroScan ≥14.6 kPa, n (%)	285 (83)
FibroTest ≥0.75 and APRI >2, n (%)	26 (8)
Damardan ilaç, n (%)	92 (27)
Stabil ORT'de olan hasta, n (%)	27 (8)

GT1–6 ile Enfekte Tedavi Naif Kompanse Sirotik Kronik Hepatit C Hastalarında 8 Haftalık G/P Tedavisinin Etkililik ve Güvenliliği: Expedition-8 Çalışması

Tüm analizlerde yüksek KVV12 değerleri görülmüştür.; tedavi sırasında virolojik başarısızlık yaşanmamıştır, 1 hastada TSH4'te nüks yaşanmıştır. 1 hastada 8. hafta öncesi G/P devamsızlığı olmuştur. 6 hastanın KVV12 datasına ulaşamamıştır.



Güvenlilik

- 158 (46%) AO; 6 (2%) Ciddi AO
- G/P ilişkili ciddi AO yaşanmamıştır.
- AO'a bağlı devamsızlık yaşanmamıştır.
- En sık AO'lar: Halsizlik, kaşıntı, baş ağrısı, bulantı – tümü <%10'dır.
- G/P'ye bağlı KC ilişkili toksikite veya ilaç ilişkili KC hasarı yaşanmamıştır.

- 8-hafta G/P tedavisi yeni bir güvenlik sinyali olmaksızın iyi tolere edilmiş ve yüksek KVV12 sağlamıştır.
- Bu sonuçlara göre, FDA 8 haftalık G/P tedavisini tedavi naif kompanse sirotik hastalar için onaylamıştır.
- HCV enfeksiyonu olan tüm TN hastalar için 8 haftalık pangenotipik rejimin mevcudiyeti, HCV tedavi sürecini kolaylaştırabilir.

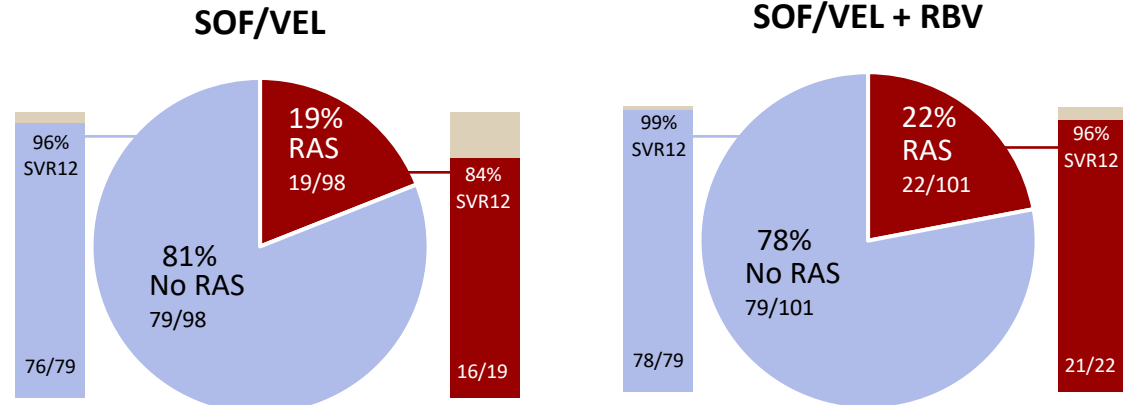
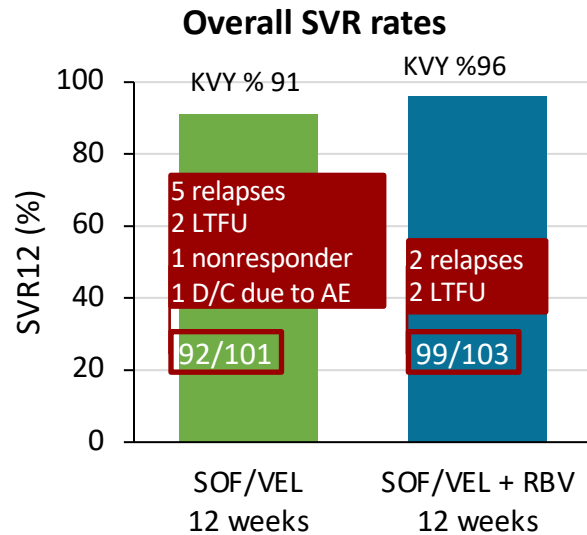
Kompanse sirozu olan tedavi naif hastalarda 8 haftalık GLE/PIB tedavisi **%99.7 virolojik** başarı sağlamıştır

Sofosbuvir/ Velpatasvir'in Ribavirinli ve Ribavirinsiz GT-3 HCV –infekte sirozlu Hastalarda Etkinliği

Açık uçlu, GT-3 **kompanse** siroz 204 hasta randomize edilmiş, SOF/VEL ve SOF/VEL+RBV-12 hafta

Tedaviye RBV eklenmesinin KVV'a etkisi araştırılmış

SVR rates and presence of NS5A RAS



- SVR12 in patients with Y93H
 - SOF/VEL: 50% (2/4)
 - SOF/VEL + RBV: 89% (8/9)

This study was not powered to assess noninferiority of the two treatment arms, and the numeric difference in relapse rate between the two treatment arms does not suggest a clinically meaningful difference in outcome

- Esteban R, et al. Gastroenterology 2018;155:1120–7.e4.

Dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozda hepatit C tedavisi

- Karaciğer transplantasyonuna kolay erişimi olan deneyimli merkezlerde tedavi edilmelidir (A1)
- Grazoprevir, glecaprevir veya voxilaprevir gibi bir **NS3-4A proteaz inhibitörü** içeren tedavi rejimleri sirozlu hastalarda **kontrendikedir**.

Dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozda hepatit C tedavisi

- **Sofosbuvir + velpatasvir+ ribavirin 12 hafta (A1).**
 - Ribavirin kullanılamıyorsa
 - Sofosbuvir+ velpatasvir -24 hafta
- Dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozu olan hastalarda, ribavirin günde 600 mg dozunda başlatılabilir ve daha sonra toleransa bağlı olarak doz ayarlanabilir **(B1)**
- **Ribavirin**, genotip 3, DEA tedavi ile başarısız ve dekompanse sirozlu hastalarda KVV artışı ile ilişkili

EASL recommendations on treatment of hepatitis C:Final update of the series, 2020

Dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozda hepatit C tedavisi



- **Genotip 1, 4, 5 veya 6: SOF/LDV+ RBV** (600 mg, tolere edildikçe artış); 12 hafta
 - Ribavirin kullanılmıyorsa tedavi süresi 24 hafta
 - **Genotip 1-6: SOF/VEL; 12 hafta**
-
- **SOF veya NS5A inhibitör bazlı tedavide başarısız olan hastalar**
 - Genotip 1,4,5 veya 6: SOF/LDV+ RBV (600mg ile başlayarak; 24 hafta
 - Genotip 1-6: SOF/VEL; 24 hafta

SUT

(Değişik: RG- 28/12/2018- 30639/ 18 md. Yürürlük: 08/01/2019)

4.2.13.3.2- Kronik Hepatit C tedavisinde genel hükümler

	Sirotik	
	CTP A	CTP B-C
GT 1a	PROD + RBV 24 Hafta GLE-PIB 12 Hafta	SOF/LED + RBV 12 Hafta
GT 1b	PROD 8 /12 Hafta GLE-PIB 12 Hafta	SOF/LED + RBV 12 Hafta
GT 2	GLE-PIB 12 Hafta	
GT 3	GLE-PIB 12 Hafta	
GT 4	PROD + RBV 12 Hafta GLE-PIB 12 Hafta	SOF/LED +RBV 12 Hafta
GT 5-6	GLE-PIB 12 Hafta	SOF/LED +RBV 12 Hafta

Genotip 2 ve 3 için Child B ve C önerisi yok

SUT

(Değişik: RG- 28/12/2018- 30639/ 18 md. Yürürlük: 08/01/2019)

4.2.13.3.2- Kronik Hepatit C tedavisinde genel hükümler

İkinci defaya mahsus olarak düzenlenecek Kronik Hepatit C hastalığının tedavisinde

a) Nonsirotik veya Child-Pugh A;

Glekaprevir+Pibrentasvir+Ribavirin 16 hafta

b) Child-Pugh B veya Child-Pugh C;

Genotip 1, 4, 5 veya 6 Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 24 hafta

Kronik Hepatit C Virusü Infeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2017 Güncellemesi

Tablo 17. Dekompanse Sirozlu Hastalarda HCV Genotiplerine Göre Tedavi Seçenekleri

HCV Genotipi	Tedavi Önerileri
Genotip 1	SOF/LDV+RBV SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 2	SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 3	SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 4	SOF/LDV+RBV SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 5	SOF/LDV+RBV SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 6	SOF/LDV+RBV SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV

- Tedavi süresi **12 hafta**
- RBV kullanılamıyorsa **24 hafta**
- HCV genotip 3 enfeksiyonu için SOF+DCV kombinasyonu öncelikli

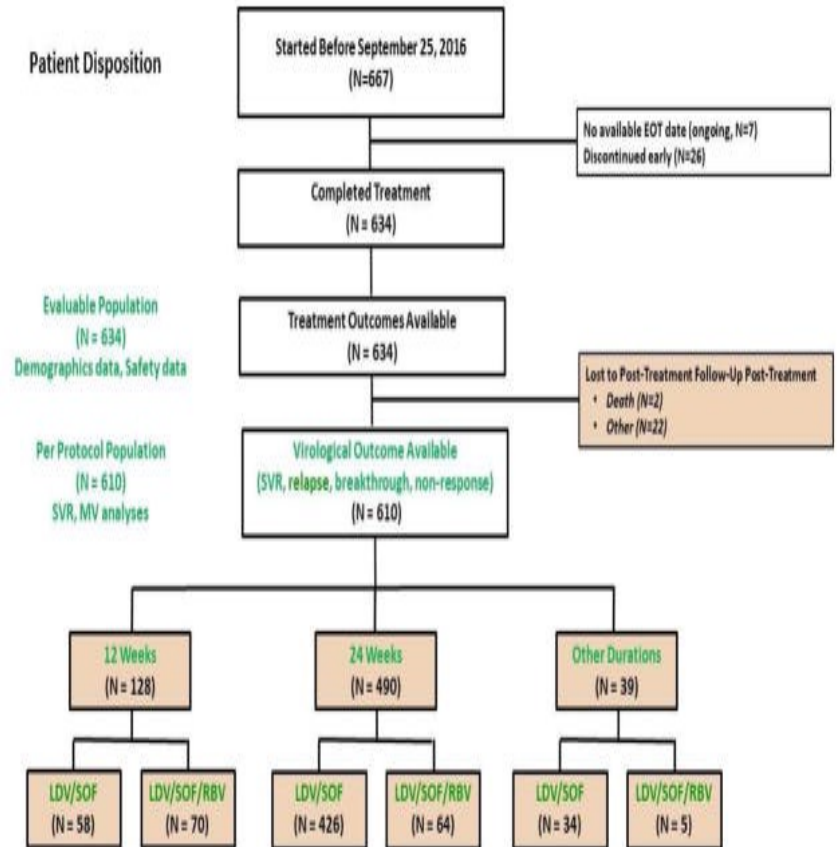
Safety and Effectiveness of Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection and Cirrhosis, [HCV-TARGET Study Group](#). Clin Gastroenterol Hepatol. 2018

HCV GTP 1 sirotik ,tedavi deneyimli hastalarda
ribavirinli veya ribavirinsiz;
Ledipasvir+sofosbuvir 12 veya 24 haftalık
rejimlerin karşılaştırılması

Çok merkezli, prospektif, gözlemsel kohort
çalışması (HCV-TARGET)

SONUÇ;

- Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan 12 veya 24 hafta boyunca ledipasvir ve sofosbuvir ile tedavi edilen hastalar arasında KYY12 oranında anlamlı bir farklılık yok
- **Dekompanse sirozlu hastalarda, ribavirin eklenmesi veya ledipasvir ve sofosbuvir tedavisinin 24 haftaya uzatılması DAHA FAYDALI**



Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: results from an Italian real-life cohort (Liver Network Activity—LINA cohort)

Ivan Gentile¹ · Riccardo Scotto¹  · Carmine Coppola² · Laura Staiano² · Daniela Caterina Amoruso² · Teresa De Simone² · Federica Portunato³ · Stefania De Pascalis³ · Salvatore Martini³ · Margherita Macera³ · Giulio Viceconte¹ · Grazia Tosone¹ · Antonio Riccardo Buonomo¹ · Guglielmo Borgia¹ · Nicola Coppola³

CTP-B olan 89 hasta

En sık SOF+LDV-24 hafta kullanılmış, GTP-2 olan 12 hasta: SOF+RBV, 6 hasta: SOF+DCV

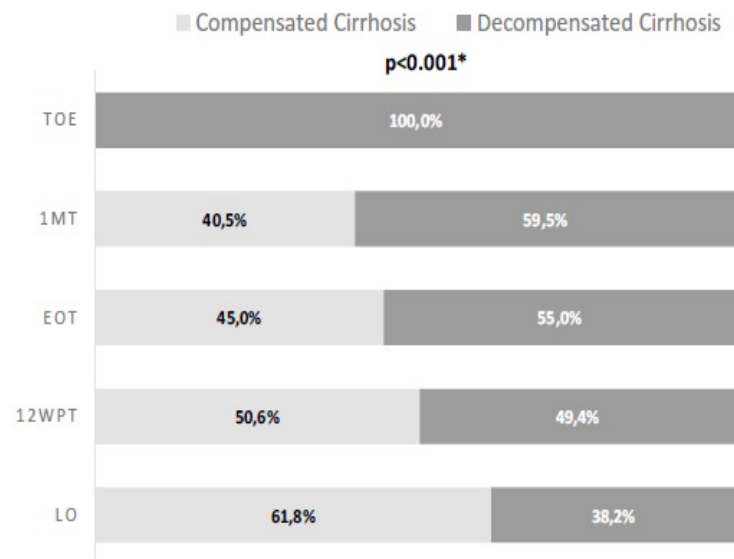
Sonuç; CTP-B hastalarda tedavi etkili ve güvenli

Tedavi sonu 12. haftada KVV:%95.5

Tedavi ile KCFT, fibrozisin serolojik markerlerinde , dekompanzasyonda anlamlı oranda iyileşme

Table 1 Clinical parameters of the enrolled patients (*N* = 89)

Age (years; median, IQR)	72 (67–76)
Male sex (<i>n</i> , %)	41 (46.1)
HCV-RNA (IU/ml; median, IQR)	466,400 (90,682– 1,519,730)
HCV genotype (<i>n</i> , %)	
1a	10 (11.2)
1b	55 (61.8)
2	20 (22.5)
3	1 (1.1)
4	3 (3.4)
MELD (median, IQR)	11 (9–14)
Treatment experienced (<i>n</i> , %)	37 (41.6)
HIV co-infection (<i>n</i> , %)	2 (2.2)
HBV co-infection (<i>n</i> , %)	1 (1.1)
Cryoglobulinemic syndrome (<i>n</i> , %)	3 (3.4)



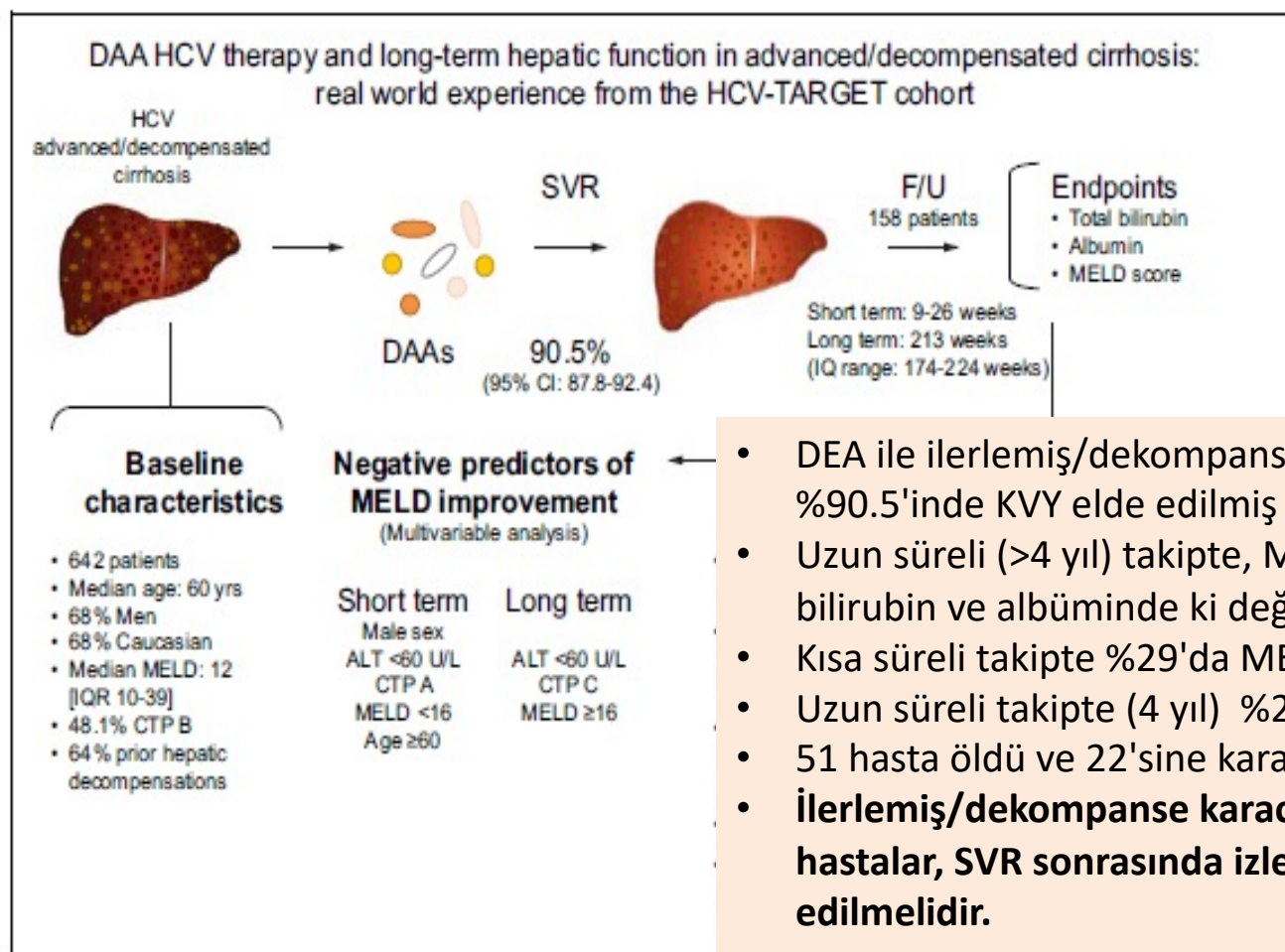
*Cochrane Q test

TOE: time of enrolment. 1MT: one month of treatment. EOT: end of treatment. 12WPT: twelve weeks post treatment. LO: last observation

DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort

Elizabeth C. Verna¹, Giuseppe Morelli², Norah A. Terrault³, Anna S. Lok⁴, Joseph K. Lim⁵, Adrian M. Di Bisceglie⁶, Stefan Zeuzem⁷, Charles S. Landis⁸, Paul Kwo⁹, Mohamed Hassan¹⁰, Michael P. Manns¹¹, Monika Vainorius¹², Lucy Akushevich¹³, David R. Nelson¹⁴, Michael W. Fried¹⁵, K. Rajender Reddy^{16,*}

Journal of Hepatology 2020



- DEA ile ilerlemiş/dekompanse sirozu olan hastaların %90.5'inde KVV elde edilmiş
- Uzun süreli (>4 yıl) takipte, MELD skoru, toplam bilirubin ve albüminde ki değişiklikler anlamlı.
- Kısa süreli takipte %29'da MELD'de ≥3 puan azalma
- Uzun süreli takipte (4 yıl) %25'inde MELD skoru<10
- 51 hasta öldü ve 22'sine karaciğer nakli yapıldı.
- İlerlemiş/dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar, SVR sonrasında izlenmeye devam edilmelidir.

Tedavi takibi

ÖNERİLER

İlaç etkinliğinin değerlendirilmesi

- HCV RNA (serum or plasma):
 - ≤ 15 IU/mL
 - Düşük/orta gelirli ülkelerde, $\leq 1,000$ IU/mL*
- HCV core antijen (serum or plasma) alternatif olarak bakılabilir
- **HCV RNA; başlangıç ve 12. VE 24. HAFTALARDA**

A

1

B

1

A

1

A

1

Tedavi takibi

- Her vizitte yan etki sorgulanmalı
- ALT; başlangıç, 12 ve 24. haftalarda , semptom gelişmesi durumunda daha erken bakılmalı
- OBV/PTV/r + DSV alan hastalarda bilirubin düzeyi bakılmalı
- SOF alan eGFR'si azalmış hastalarda böbrek fonksiyonunu aylık olarak kontrol edilmeli
- PI içeren rejimlerin kullanımı dekompanse sirozda kontrendikedir.

A

1

B

1

A

1

A

1

B

1

İlaç etkileşimleri

- Komorbiditeler için ek ilaçlar ve ilaç etkileşimleri izlenmeli
- Gerekli durumlarda tedavi kesilmeli veya değiştirilmeli

A

1

B

1

*When sensitive molecular HCV RNA assays are not available/affordable to give broad affordable access to diagnosis and care;

†In some parts of the world; exception is patients with high-risk behaviours and risk of reinfection

EASL CPG HCV. J Hepatol 2018;69:461–511.

Tedavi sonrası takip

ÖNERİLER

KVY ELDE EDİLEN HASTALAR

- Orta dereceli fibrosis (F0–F2) olan ve riskli davranışı olmayan hastalar takipten çıkarılabilir
- İleri fibrozis (F3) ve sirozu (F4) olan hastalar **her 6 ayda bir takip-USG (ve alfa-FP)**
 - Sirozlu hastalarda, tedavi öncesi endoskopide varisler varsa endoskopi ile özofagus varisleri için sürveyans yapılmalı
- Riskli davranışları devam edenlerde yeniden enfeksiyon riski olduğu açıklanmalı
- Riskli davranışları devam edenler yılda 1 veya 2 kez takip edilmeli
- KVY sonrası takip sırasında yeniden enfeksiyon tespit edilirse yeniden tedavideğerlendirilmeli

TEDAVİ EDİLMEYEN VEYA TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI OLAN HASTALAR

- Tedavi görmemiş hastaları ve önceki tedavileri başarısız olanları düzenli aralıklarla takip edilmeli
- 1 ila 2 yıllık aralıklarla fibrozis evrelemesi için non-invaziv yöntemleri kullanılmalı
- İlerlemiş fibroz ve sirozu olan hastalarda her 6 ayda bir HSK takibi yapılmalı (süresiz)

TEŞEKKÜR EDERİM....