

HEPATİT C

**Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi
Edilmeli?**

Dr. Yunus GÜRBÜZ

SBÜ Dışkapı YBEAH

DSÖ Vizyonu: 2030'a Kadar Başlıca Sağlık Tehdidi Olarak Viral Hepatiti Ortadan Kaldırmak



"Viral hepatit bulaşmasının durdurulduğu ve hepatitle yaşayan herkesin güvenli, uygun maliyetli ve etkili bakım ve tedavi hizmetlerine erişebildiği bir dünya"

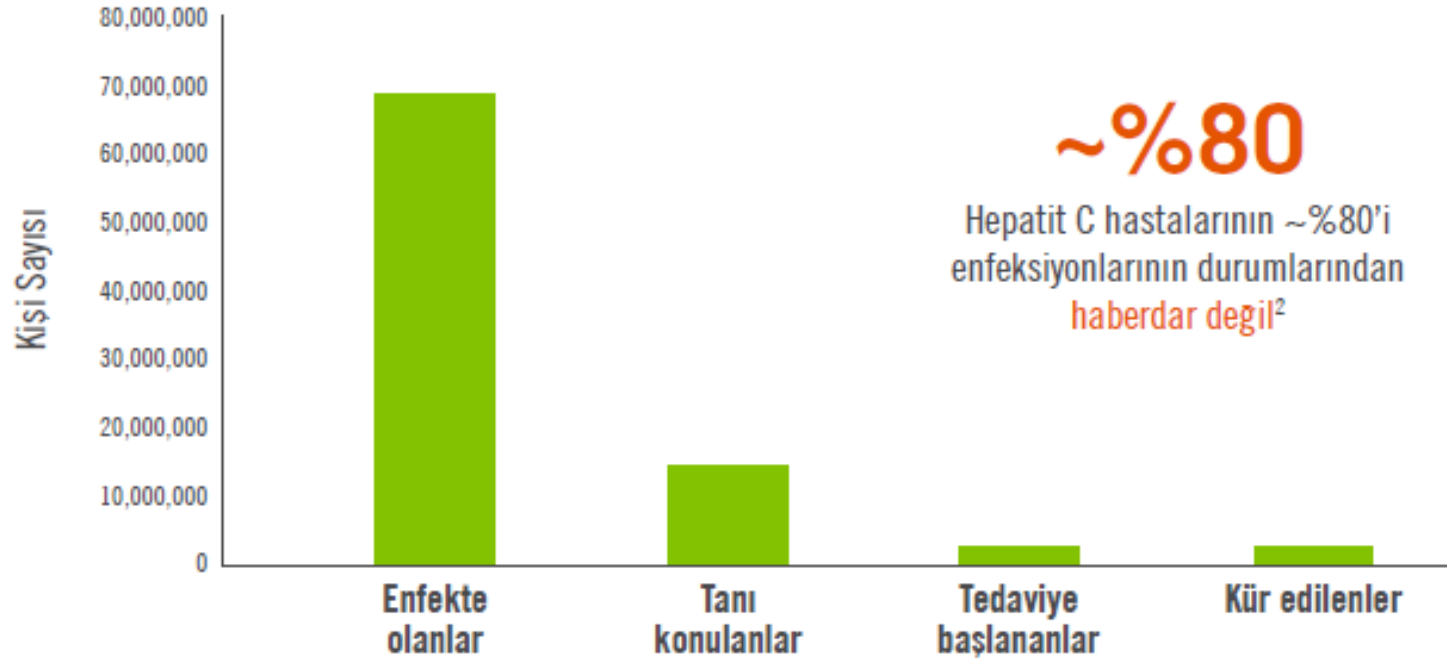
Yeni kronik HCV enfeksiyonların da %90 azalma

Kronik HCV enfeksiyonu olan uygun kişilerin %80'inin tedavisi

Ölüm oranlarında %65 azalma

HCV HASTALARININ ÇOĞUNUN TANISI KONULMAMIŞ DURUMDADIR.¹

Global Hepatit C Bakım Basamakları¹

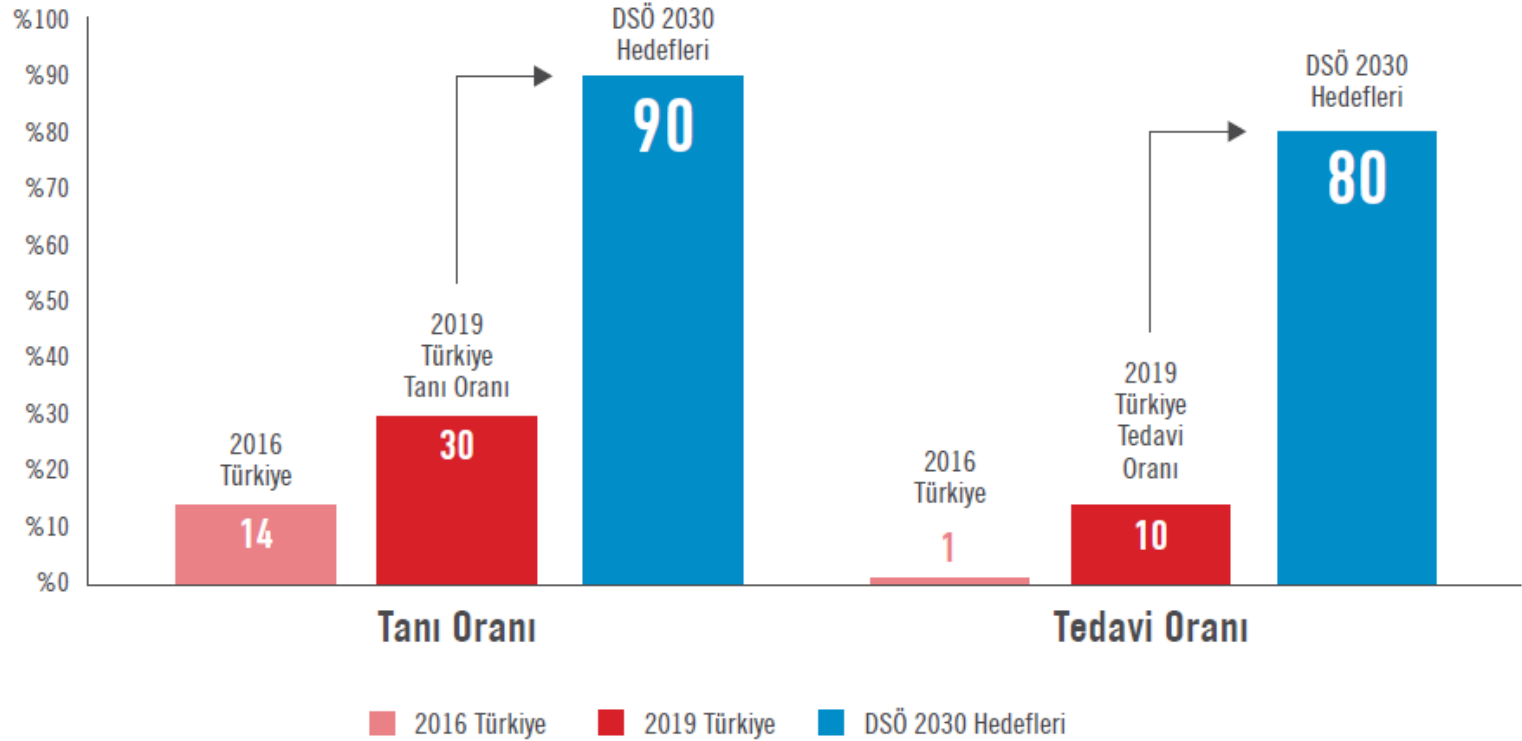


Tablo 1 no'lu referanslardan uyarlanmıştır.

1. Buttery M. WHO symposium: Global progress towards hepatitis elimination. EASL 2019.

2. WHO Global Hepatitis Report, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>

ÜLKEMİZDEKİ TANI VE TEDAVİ ORANLARI¹, DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ HEDEFLERİNE² GÖRE DÜŞÜKTÜR



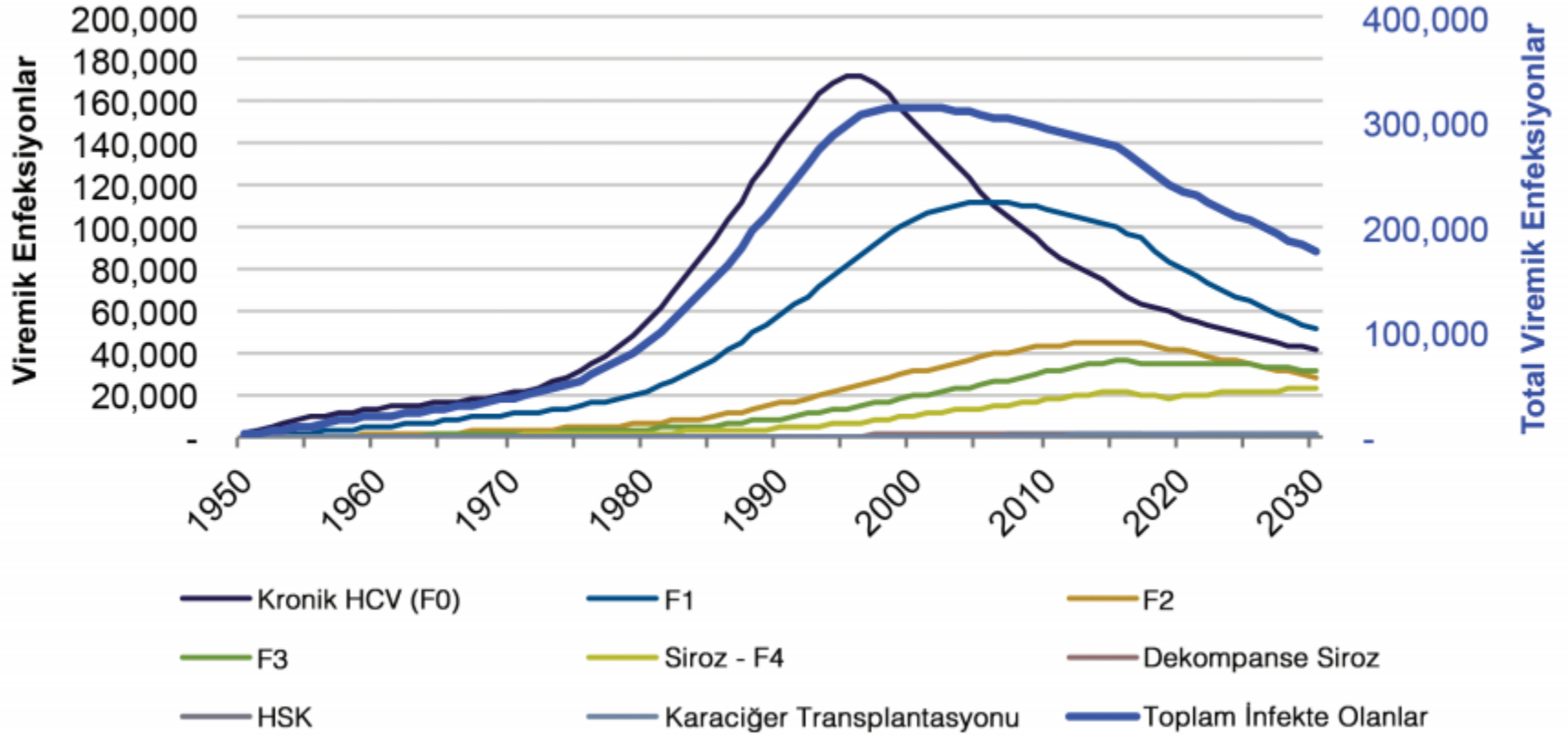
Tablo 1 ve 2 no'lu referanslardan uyarlanmıştır.

REFERANSLAR

1. <https://cdafound.org/dashboard/polaris/dashboard.html> (16.04.2021)
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (27.10.2020)



Türkiye



2030'da yaklaşık 80.000 kişinin HCV'ye bağlı siroz, 3.770 kişinin HSK olabileceği ve 3.420 kişinin de HCV enfeksiyonu nedeniyle kaybedileceği tahmin edilmektedir

TÜRKİYE

VİRAL HEPATİT

ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI

2018-2023

HCV Enfeksiyonu Yönünden Risk Altındaki Gruplar

- 1996'dan önce kan ve kan ürünü alanlar,
- Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu olanlar,
- Damar içi madde kullananlar,
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (Eşcinsel/biseksüel erkekler, çoklu cinsel partner, seks işçileri),
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim geçirenler,
- Hemodiyaliz hastaları,
- Organ nakli olan hastalar,
 - Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.),
- Aile içi temas riski olanlar,
- Ortak 'kişisel hijyenik eşya' kullanım öyküsü olanlar,
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berber, beden işçileri, kuaförler vb.),
- Ko-enfeksiyon varlığı (HBV, HIV),
- Dövme, piercing, toplu sünnet öyküsü olanlar,
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları,
- İmmunosüpresif hastalar.

CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults — United States, 2020

Recommendations and Reports / April 10, 2020 / 69(2);1–17

Sarah Schillie, MD¹; Carolyn Wester, MD¹; Melissa Osborne, PhD¹; Laura Wesolowski, PhD¹; A. Blythe Ryerson, PhD¹ ([View author affiliations](#))

CDC Önerisi;

HCV enfeksiyonu (HCV RNA pozitifliği) prevalansının <%0,1 olduğu durumlar haricinde, ≥18 yaşındaki tüm yetişkinler için ömür boyu en az bir kez Hepatit C taraması.



Anti-HCV pozitifliği ile gelen bir hastada ilk yapılacak olan HCV RNA testi istemektir.

HCV RNA testi negatif ise 3-6 ay sonra tekrarlanmalıdır.

Anti-HCV testi pozitif, HCV RNA testi negatif olan hastalara aktif enfeksiyona sahip olmadıkları, ancak antikorların yeni bir enfeksiyona karşı korumayacağı yönünden bilgilendirme yapılmalıdır.

Tarama test kiti adı	retici	Deney Formatı	Sinyal-cut-off oranı ≥% 95 fazla doęrulukla gerçek pozitiflik habercisi
Ortho HCV Version 3.0 ELISA Test System	Ortho	EIA (Enzyme Immunoassay)	≥ 3.8
Abbott HCV EIA 2.0	Abbott	EIA (Enzyme Immunoassay)	≥ 3.8
VITROS Anti-HCV	Ortho	CIA (Chemiluminescent Immunoassay)	≥ 8.0
AxSYM Anti-HCV	Abbott	MEIA (Microparticle Immunoassay)	≥ 10.0
Architect Anti-HCV	Abbott	CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)	≥ 5.0
Advia Centaur HCV	Bayer	CIA (Chemiluminescent Immunoassay)	≥ 11.0

**ANTI-HCV SCREENING BEFORE SURGICAL
PROCEDURES, TO PROTECT THE SURGICAL TEAM
OR TO DETECT NEW TREATABLE PATIENTS**

U.S. Akarca², N. Danis², I. Altuglu¹, A. Arslan¹, M. Buyruk²,
F. Gunsar², A. Zeytinoglu¹

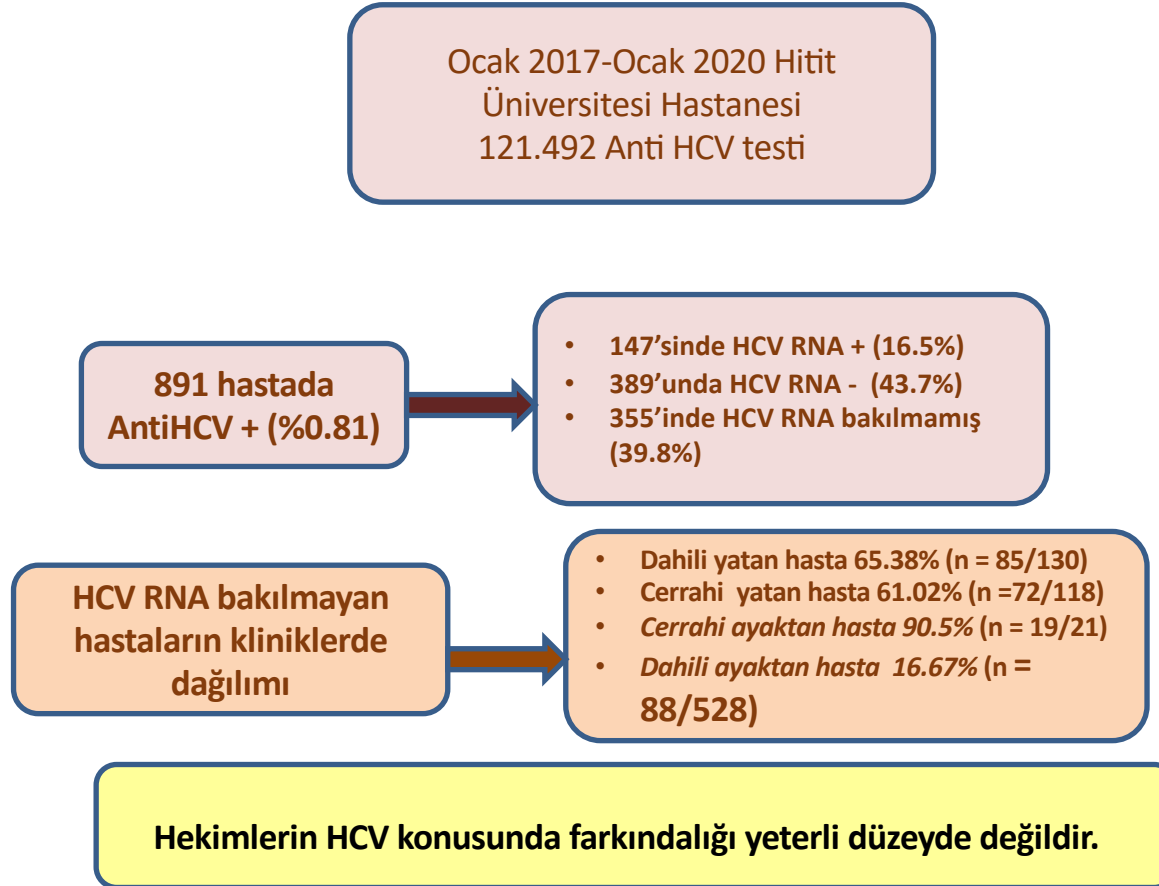
¹Ege University, Medical Faculty, Department of Medical
Microbiology

²Ege University, Medical Faculty, Division of
Gastroenterology

- Hastane kayıtlarından son 4 yılda 19627 hastanın HCV yönünden tarandığı belirlenmiş.
- 158 hastanın anti-HCV'si pozitif bulunmuş (0.8%)
- Bu hastaların 75'inin HCV RNA sonucu bilinmiyor.
- Bu hastalar telefonla aranmış, 58'ine ulaşılmış.
- Sadece 6'sı anti-HCV pozitif olduğunu biliyor.

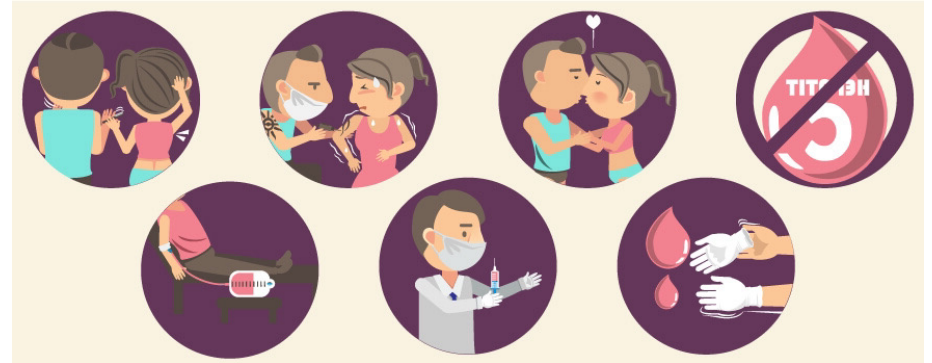
Ülkemizdeki Hepatit C Farkındalığı: Hitit Üniversitesi Verileri

“FARKLI UZMANLIKLARDAKİ HEKİMLERİN HEPATİT C FARKINDALIĞI”



HCV Enfeksiyonlu Hastaların Bilgilendirilmesi

- Tedavi konusunda bilgilendirilmeli
- Alkol tüketiminden kaçınılması
- Aşırı kilolu [BMI] $\geq 25\text{kg/m}^2$ veya obez hastaların [BMI] $\geq 30\text{kg/m}^2$ zayıflamaları
- Kan bağışçısı olmamaları
- Bulaş yolları konusunda bilgilendirilmeli



HCV Enfeksiyonlu Hastaların Bilgilendirilmesi

- **Hepatit A ve hepatit B'ye karşı aşı**, HCV enfeksiyonu olan tüm duyarlı kişiler için önerilir.
- **Sirozlu** tüm kişilere **pnömokok** enfeksiyonuna karşı aşı yapılması önerilir.



Karaciğer Hastalığı Şiddetinin Değerlendirilmesi

- Karaciğere yönelik fizik muayene (çoğu hastada normal)
- Rutin kan testleri
 - ALT, AST,
 - Albümin, bilirubin,
 - Tam kan sayımı, INR
- Serum fibrozis belirteç panelleri(Fibrotest)
- Transient elastography (Fibroscan)
- Karaciğer görüntüleme (Ultrason veya CT taraması)

Hızla İlerleyen Fibrozis ve Siroz Riski Artmış Kişiler

- HIV/HCV koinfeksiyonu
- HBV/HCV koinfeksiyonu
- Birlikte var olan diğer karaciğer hastalıkları

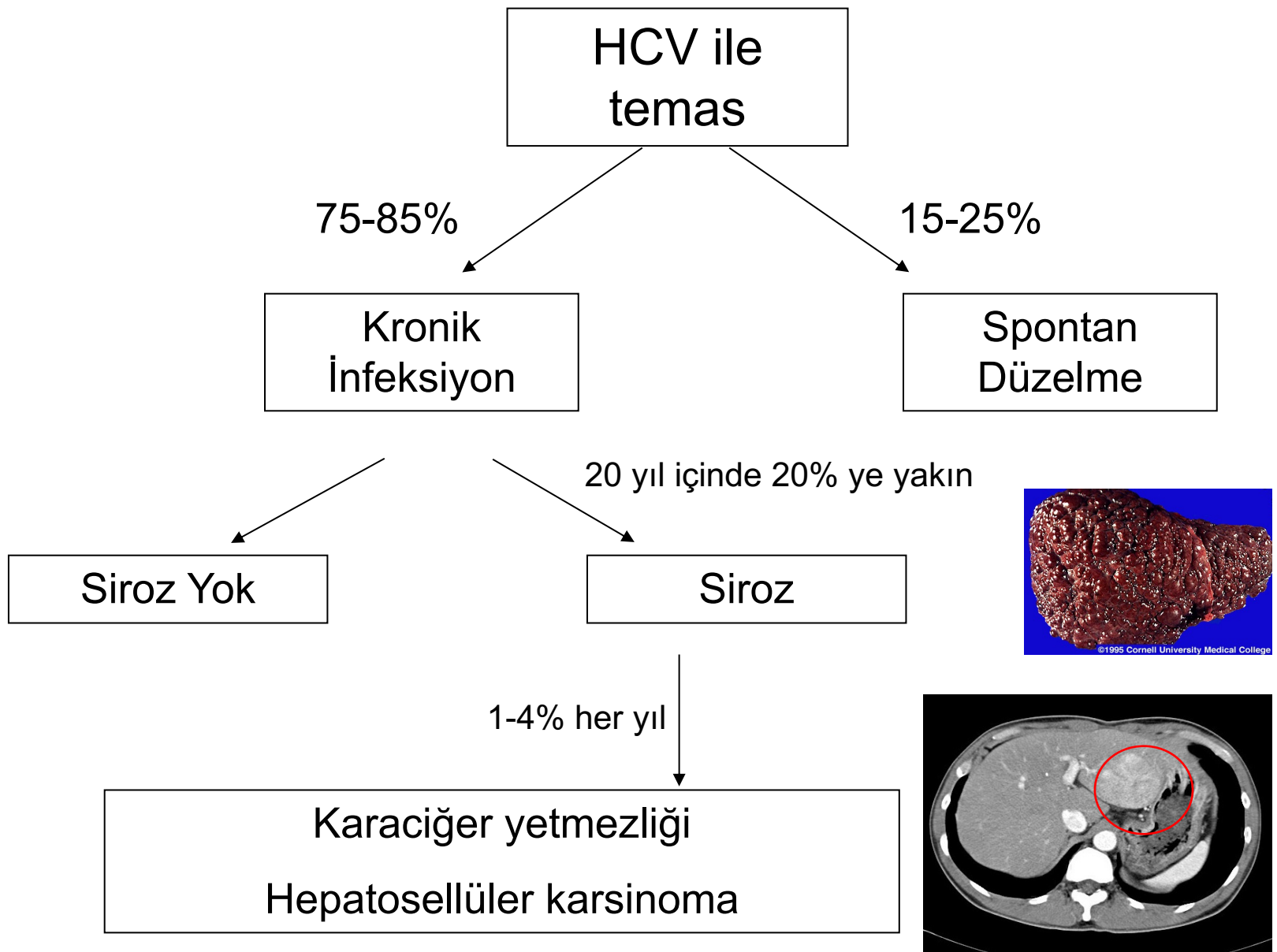
Kronik HCV Enfeksiyonunun Ekstrahepatik Belirtileri

- Kriyoglobulinemi
- Diyabet
- Tükenmişlik
- Dermatolojik Belirtiler
 - Porfiri kutanea tarda
 - Liken planus

Hepatit C'li kişilerin belirli mesleklerde veya ortamlarda çalışması kısıtlanmalı mı?

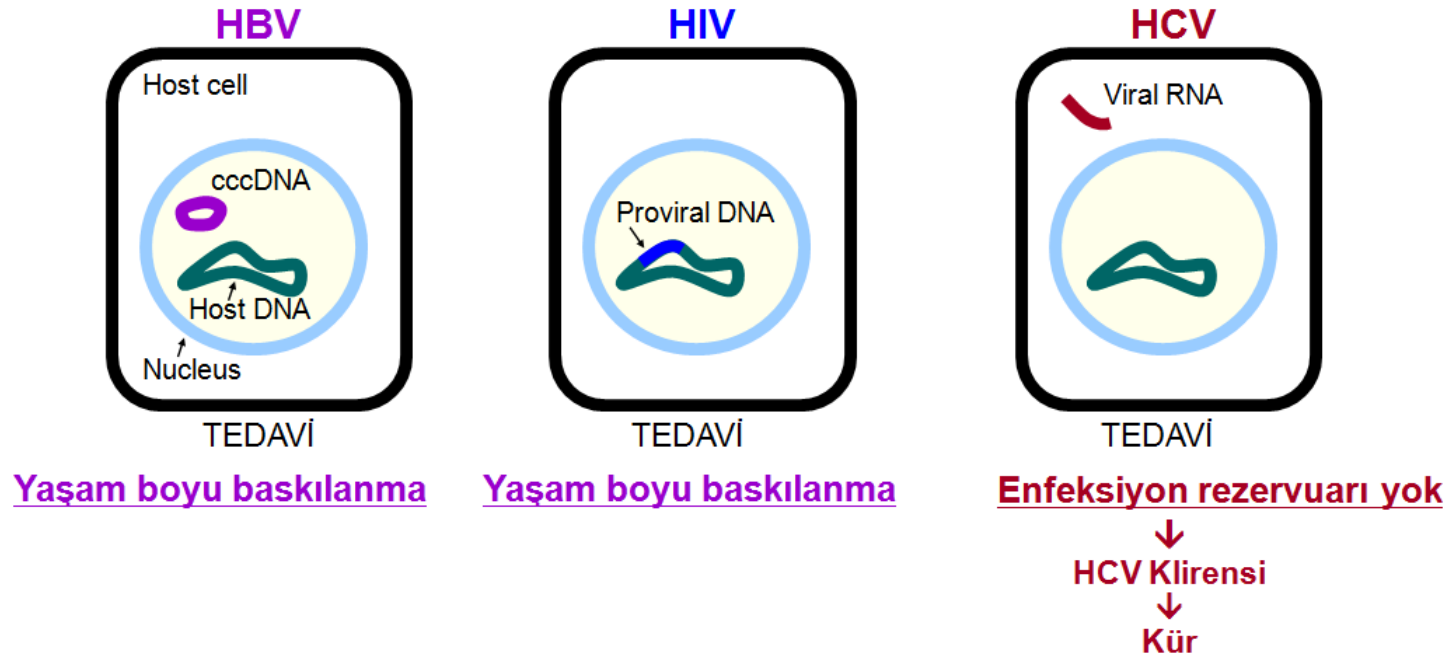


- Hiç kimse enfeksiyon durumuna göre işten, okuldan, oyundan, ocuk bakımından veya diğerk ortamlardan dışlanmamalıdır.
- Hepatit C'nin kandan kana temas olmadığında gıda ile uğraşanlardan, öğretmenlerden veya diğerk hizmet sağlayıcılardan bulaşabileceğine dair bir kanıt yoktur.

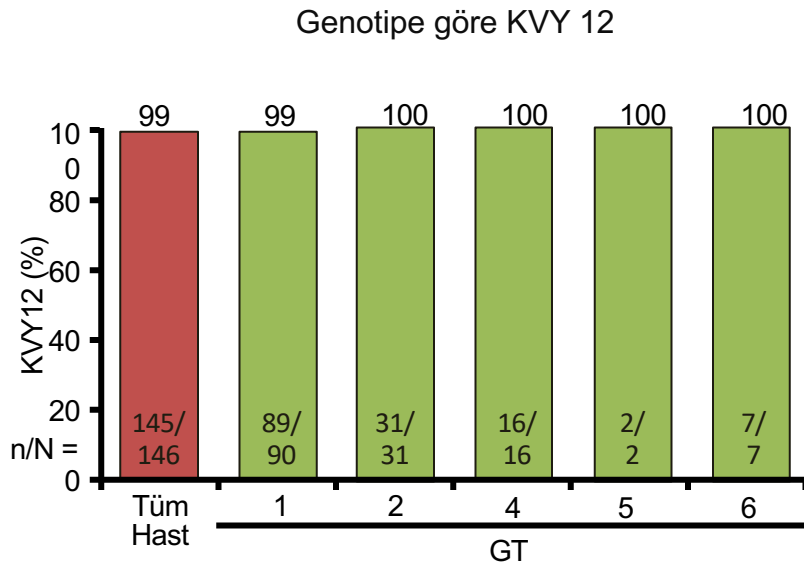


Bazı kronik durumların aksine, HCV enfeksiyonu tedavi edilebilir

- Kalıcı virolojik yanıt (KVV) olarak da bilinen kür mümkündür çünkü HCV RNA sitoplazmada kalırken, HBV ve HIV DNA hücre çekirdeğinin içindedir.



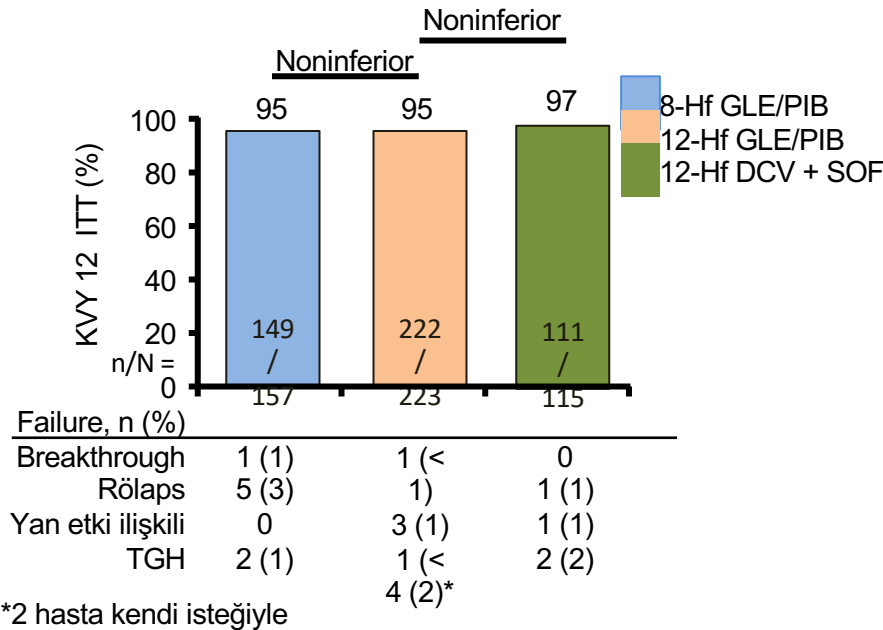
EXPEDITION-1: Glecaprevir/Pibrentasvir, GT1, 2, 4, 5, veya 6 HCV ve kompanse siroz, Faz 3



- Tedavi kesilmesini gerektiren yan etki veya ciddi yan etki yok.
 - Kullanılan ilaçla ilgili olmayan bir ölüm mevcut. Hasta serebral hemorajiden eks, hemofili hastası

YE, n (%)	Hast (N = 146)
Herhangi YE	101 (69)
Any serious AE	11 (8)
10% üzerinde gelişen yan etki	
▪ Yorgunluk	28 (19)
▪ Baş ağrısı	20 (14)
▪ Kaşıntı	14 (10)
HCC	2 (1)

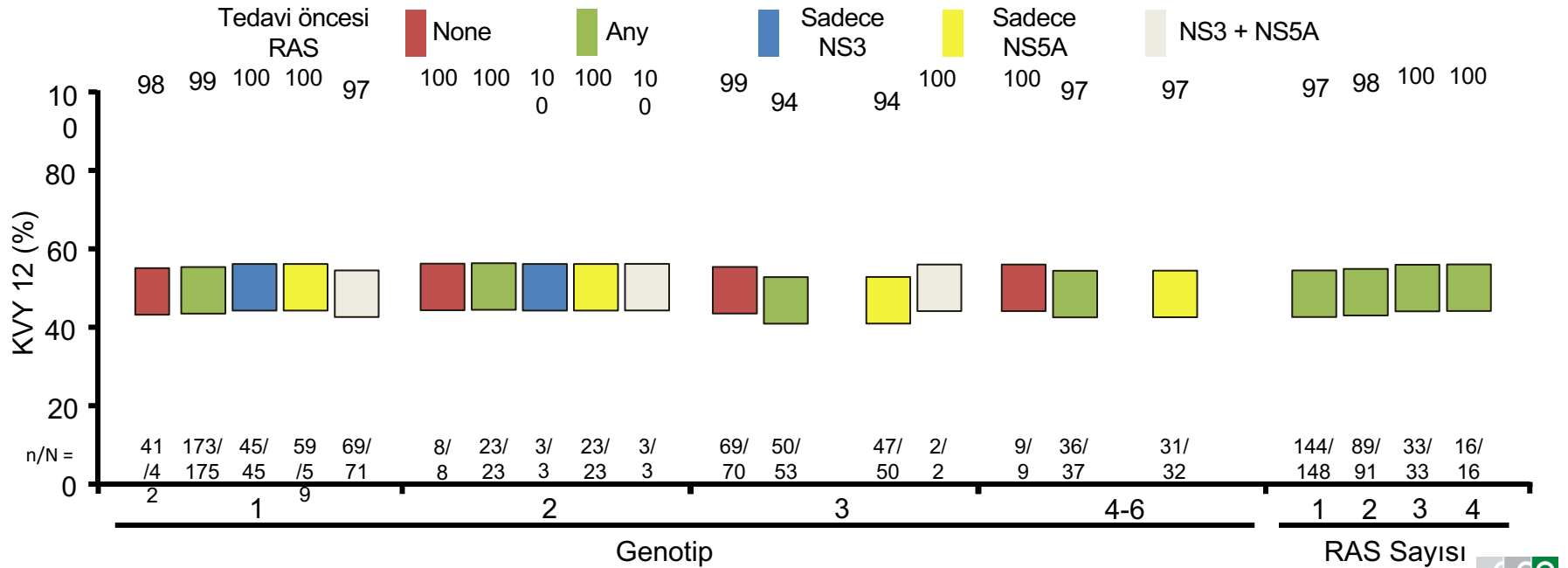
ENDURANCE-3: Sirozu olmayan GT3 Hastalarda Glecaprevir/Pibrentasvir



- Çalışma ilacıyla ilgili ciddi yan etki görülmedi.

YE, n (%)	G/P 8 Hf (n = 157)	G/P 12 Hf (n = 233)	SOF + DCV (n = 115)
Any AE			
▪ Olası	98 (62)	177 (76)	80 (70)
▪ DEA ilişkili	63 (40)	112 (48)	50 (43)
Serious AE	3 (2)	5 (2)	2 (2)
Hastaların 10% fazlasında görülen			
▪ Baş ağrısı	31 (20)	60 (26)	23 (20)
▪ Yorgunluk	20 (13)	44 (19)	16 (14)
▪ Bulantı	19 (12)	32 (14)	15 (13)

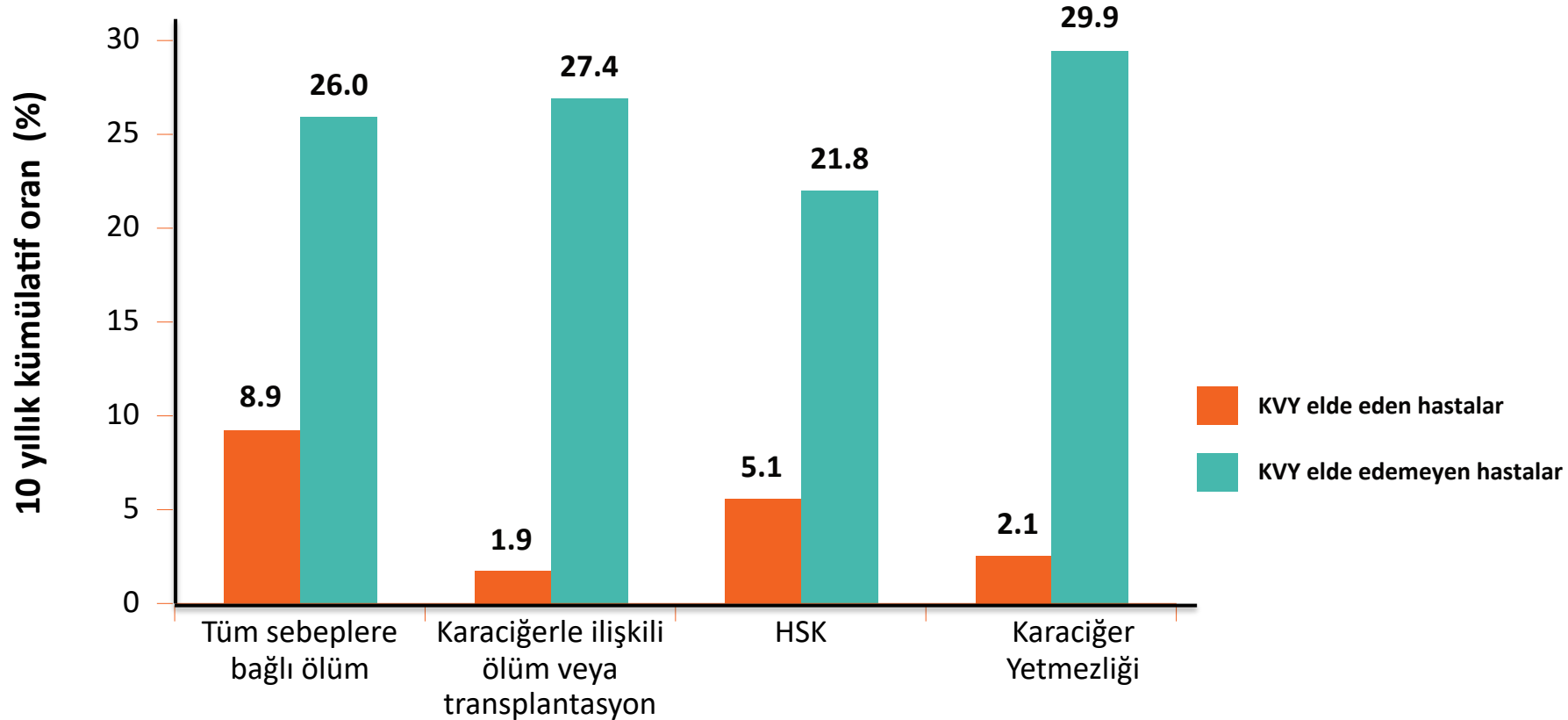
POLARIS-1 ve -4: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir DEA deneyimli hastalarda



Sarrazin C, et al. EASL 2017. Abstract THU-248.

Kalıcı Virolojik Yanıta (KVY) Ulaşan Hastalarda Mortalite ve Karaciğer Sorunları Daha Az Görülür*

Ortalama 8.4 yıl takip edilen ileri derece sirotik 530 hasta (% 68 HCV GT1)



* IFN temelli tedavilerle ilgili sonuçlardır.

Kimler Tedavi edilmelidir?

- Yakın zamanda edinilmiş veya kronik HCV enfeksiyonu olan,
- Tedavi naiv veya tedavi deneyimli tüm hastalar gecikmeden tedavi edilmelidir.

- Aşağıda belirtilen hastalar öncelikle tedavi edilmelidir;
 - Fibrozu yüksek hastalar
 - Siroz ve dekompanse sirozu olanlar
 - Ekstra hepatik bulguları olanlar(HCV-related mixed cryoglobulinaemia, HCV immune complex-related nephropathy ve non-Hodgkin B cell lymphoma)
 - Karaciğer nakli sonrası nüks edenler
 - HBV ve HIV koinfeksiyonu olanlar
 - Diyabetik hastalar
 - Bulaştırma riski yüksek hastalar(MSM vb.)



Karaciğerle ilgili olmayan komorbiditeler nedeniyle yaşam beklentisi sınırlı(<12 ay) olan hastalarda tedavi genellikle önerilmez.

Tedavinin Amacı

Tedavinin amacı HCV enfeksiyonu kürü sağlamaktır

KÜR

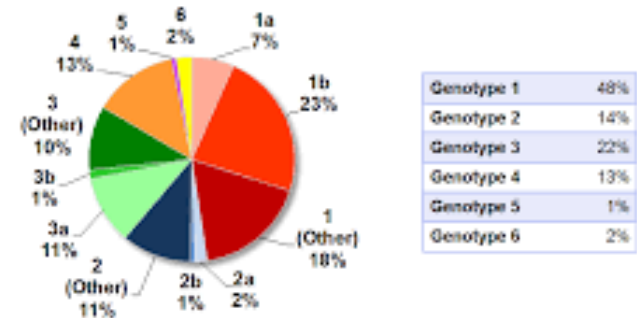
12. haftada (veya 24. haftada veya 48. haftada, vb.) HCV RNA negatifliği ile tanımlanan kalıcı virolojik yanıt

- HCV ilişkili karaciğer ve karaciğer dışı komplikasyonlar önlenir.
 - Karaciğer nekroenflamasyonu
 - Fibroz
 - Siroz
 - Dekompanse siroz
 - HSK
 - Ciddi ekstrahepatik bulgular
 - Ölüm
- Yaşam kalitesini artırmak ve Hepatit C li olma baskısından kurtulmak
- HCV bulaşının engellenmesi hedeflenir.

Hepatit C'li bir kişiyi yönetirken rutin HCV genotiplemesi gerekli midir?

- Genellikle değil.
- Birçok genotipe karşı etkili olan hepatit C tedavilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, tedaviye başlamadan önce genotiplendirmeye artık gerek yoktur.
- Bununla birlikte, siroz kanıtı olan ve/veya geçmişte başarısız hepatit C tedavisi gören hastalar için tedavi öncesi genotiplendirme önerilmeye devam etmektedir, çünkü bu bilgi tedavi rejimlerini uyarlamaya ve hasta sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir.

HCV Genotype Distribution Globally



Source: E. Etkin C, Hindman S, Fagan D, Fagan H, Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus, *Journal of Hepatology* (2014)



FibroScan®



Kronik hepatit C'de, tedaviden önce karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yerine invaziv olmayan yöntemler kullanılmalıdır.

HCV direnci testi

- Birinci basamak tedaviden önce HCV direnci testi yapılması önerilmez.

Klinik pratikte RAS testi önerilen durumlar (AASLD)

Öneriler	Öneri Düzeyi
Elbasvir/grazoprevir Genotip 1a ile infekte hastalarda NS5A RAS testi önerilir. Eğer RAS varsa tedavi süresi 16 haftaya uzatılır ve ribavirin tedaviye eklenir. Yada alternatif bir tedaviye geçilir.	I,A
Ledipasvir/sofosbuvir Genotip 1a ile infekte sirozu olmayan hastalarda NS5A RAS testi önerilir. Eğer >100 kat dirençli RAS varsa tedavi süresi 12 haftaya uzatılır ve ribavirin tedaviye eklenir. Sirozu olan hastalarda ribavirinle birlikte 24 haftalık tedavi önerilir. Yada alternatif bir tedaviye geçilir.	I,A
Sofosbuvir/velpatasvir Genotip 3 ile infekte sirozu olan veya olmayan tedavi deneyimli hastalarda NS5A RAS testi önerilir. Eğer Y93H varsa 12 haftalık tedaviye ribavirin eklenmelidir.	I,A
Sofosbuvir ve daclatasvir Genotip 3 ile infekte sirozu olmayan tedavi deneyimli hastalarda NS5A RAS testi önerilir. Eğer Y93H varsa tedaviye ribavirin eklenmelidir.	I,B

DEA'lara karşı oluşan klinik olarak önemli RAS'lar

DEA	GT1a				GT1b		GT3a
	M28T	Q30R	L31M/V	Y93H/N	L31V/I	Y93H/N	Y93H
Ledipasvir	20x	> 100x	> 100x / > 100x	> 1000x / > 10,000x	> 100x > 50x	> 100x / --	NR
Ombitasvir	> 1000x	> 100x	< 3x > 100x	> 10,000x / > 10,000x	< 10 x	20x / 50x	NR
Daclatasvir	> 100x	> 1000x	> 100x / > 1000x	> 1000x / > 10,000x	< 10 x	20x / 50x	> 1000x
Elbasvir	20x	> 100x	> 10x > 100x	> 1000x / > 1000x	< 10 x	> 100x / --	NR
Velpatasvir	< 10x	< 3x	20x / 50x	> 100x / > 1000x	< 3x	< 3x / --	> 100x
Pibrentasvir	< 3x	< 3x	< 3x	< 10 x	< 3x	< 3x / --	< 3x

AASLD/IDSA. HCV guidance. September 2017. Ng TI, et al.

Chemother. 2017;61:e02558-16. FDA

 < 3-kat değişim
  10< kat değişim
  < 10- to 100- kat değişim
  > 100- kat değişim

Hepatit C takip ve tedavisini hangi hekimler yapmalı?



SUT'a göre

4.2.13.3.2- Kronik Hepatit C tedavisinde genel hükümler

(5) Tedavide kullanılan ilaçlar, **üçüncü basamak** sağlık kurumlarında **gastroenteroloji veya enfeksiyon** hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen, ekinde Child-Pugh sınıflamasını kanıtlayıcı bilgi/belgelerin yer aldığı ve tedavi şemasının belirtildiği uzman hekim raporuna dayanılarak, bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi tarafından reçete edilir.

Tedaviye başlamadan önce ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi

- DEA ile tedaviye başlamak için, tüm reçeteli ilaçlar, reçetesiz satılan ilaçlar, bitkisel ve vitamin preparatları ve tartışılan ve belgelenen herhangi bir yasa dışı uyuşturucu kullanımı dahil olmak üzere tam ve ayrıntılı bir ilaç öyküsü alınmalıdır.

Table 4C. Drug-drug interactions between HCV DAAs and lipid-lowering drugs.

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Atorvastatin	◆	■	●	●	■
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	■	■	◆
Fenofibrate	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	■	●	■	■
Gemfibrozil	◆	◆	◆	■	■
Lovastatin	◆	■	●	●	■
Pitavastatin	◆	■	●	■	◆
Pravastatin	◆	◆	■	■	◆
Rosuvastatin	◆	■	●	■	■
Simvastatin	◆	■	●	●	■

DAAs, direct-acting antivirals; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; PIB, pibrentasvir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir.

Colour Legend



No clinically significant interaction expected.



Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.



These drugs should not be co-administered.

HEP Drugs



☒ A-Z
 ☐ Indication
 ☐ Trade

☐ Daclatasvir 

☐ Elbasvir/Grazoprevir 

☐ Entecavir 

☒ Glecaprevir/Pibrentasvir 

☐ Lamivudine (HBV) 

☒ Ledipasvir/Sofosbuvir 

☐ Lenvatinib 

Co-medications



☒ A-Z
 ☐ Class

☐ Aluminium hydroxide 

☐ Alverine citrate 

☐ Amantadine 

☐ Ambrisentan 

☐ Amikacin 

☐ Amiloride 

☒ Amiodarone 

Drug Interactions

☐ Check HEP/HEP drug interactions

Switch to table view

Reset Checker

Do Not Coadminister

Ledipasvir/Sofosbuvir

Amiodarone

Look for alternatives →

More Info ▼

Potential Interaction

Glecaprevir/Pibrentasvir



Hepatit C tedavisinde kullanılan ilaçlar nelerdir?

NS3/4A proteaz inhibitörleri	NS5A inhibitörleri	NS5B polimeraz inhibitörleri
Boceprevir	Daclatasvir	Dasabuvir
Glecaprevir	Elbasvir	Sofosbuvir
Grazoprevir	Iedipasvir	
Paritaprevir	Ombitasvir	
Simeprevir	Pibrentasvir	
Telaprevir	Velpatasvir	
Voxilaprevir		

HCV TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Nükleotid bazlı rejimler

Ledipasvir/sofosbuvir
± ribavirin
Genotip 1, 3, 4, 5, 6

Sofosbuvir/velpatasvir
± ribavirin
Genotip 1, 2, 3, 4, 5, 6

Sofosbuvir/velpatasvir
/voxilaprevir
Genotip 1, 2, 3, 4, 5, 6



8-24 hafta tedavi



KÜR

Proteaz inhibitörlü rejimler

Ombitasvir/paritaprevir/
ritonavir + dasabuvir
± ribavirin
Genotip 1

Ombitasvir/paritaprevir/
ritonavir + ribavirin
Genotip 4

Grazoprevir/elbasvir
± ribavirin
Genotip 1, 4

Glecaprevir/pibrentasvir
Genotip 1, 2, 3, 4, 5, 6

Antiviral ilaç	Doz	Uygulama	Etki Mekanizması
Sofosbuvir	400 mg tablet	1x1 sabah	NS5B polimeraz inhibitörü
Sofosbuvir/ledipasvir	400 mg/90 mg tablet	1x1 sabah	NS5B polimeraz inhibitörü/ NS5A inhibitörü
Sofosbuvir/velpatasvir	400 mg/100 mg tablet	1x1 sabah	NS5B polimeraz inhibitörü/ NS5A inhibitörü
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	400 mg/100 mg /100 mg tablet	1x1 tablet	NS5B polimeraz inhibitörü/ NS5A inhibitörü/NS3/4 proteaz inhibitörü
Glecaprevir/pibrentasvir	100 mg/40 mg	1x3 tablet	NS3/4 proteaz inhibitörü/NS5A inhibitörü
Grazoprevir/elbasvir	100 mg/50 mg tablet	1x1 sabah	NS3/4 proteaz inhibitörü/NS5A inhibitörü
PTV-RTV/OMV	75 mg/50 mg/ 12,5 mg tablet	1x2 sabah	NS3/4 proteaz inhibitörü/booster/NS5A inhibitörü
DSV	250 mg tablet	2x1 sabah- akşam	NS5B polimeraz inhibitörü

DAA'lar, PEG-IFN ile karşılaştırıldığında iyi bir tolerans profiline sahiptir.

Sık görülen yan etkiler ($\geq 1/10$)	
LDV/SOF	Yorgunluk, baş ağrısı
SOF/VEL	Yorgunluk, baş ağrısı, bulantı
SOF/VEL/VOX	Baş ağrısı, ishal, bulantı
OBV/PTV/r + DSV + RBV	Asteni, yorgunluk, uykusuzluk, bulantı, kaşıntı
GRZ/EBR	Yorgunluk, baş ağrısı
GLE/PIB	Yorgunluk, baş ağrısı
PEG-IFN	Anoreksi, depresyon, anksiyete, uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, konsantrasyon bozukluğu, dispne, öksürük, ishal, mide bulantısı, karın ağrısı, alopesi, dermatit, kaşıntı, kuru cilt, miyalji, artralji, pireksi, rigor, ağrı, asteni, yorgunluk, enjeksiyon yerinde reaksiyon, sinirlilik

HCV ile monoenfekte veya HCV-HIV koenfekte yetişkinlerin basitleştirilmiş, genotipleme/alt tiplendirmesiz tedavisi için öneriler (>18 yaş) ve ergen (12-17 yaş) sirozu olmayan kronik hepatit C veya kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalar, daha önce tedavi görmemiş hastalar (HCV enfeksiyonu için hiç tedavi görmemiş hastalar olarak tanımlanır) ve tedavi -deneyimli hastalar (daha önce pegile IFN-a ve ribavirin; pegile IFN-a, ribavirin ve sofosbuvir veya sofosbuvir ve ribavirin ile tedavi edilmiş hastalar olarak tanımlanır).

Tedavi Tipi	Genotip	Siroz Durumu	Tedavi Deneyimi	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir
Basitleştirilmiş Tedavi. Genotip bakmaya gerek olmadan	Bütün Genotipler	Siroz Yok	Tedavi Naiv	12 Hafta	8 Hafta
			Tedavi Deneyimli		
		Kompanse(Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv		12 Hafta
			Tedavi Deneyimli		

HCV ile monoenfekte veya HCV-HIV koenfekte yetişkinlerin basitleştirilmiş, genotipleme/alt tiplendirmesiz tedavisi için öneriler (>18 yaş) ve ergen (12-17 yaş) sirozu olmayan kronik hepatit C veya kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalar, daha önce tedavi görmemiş hastalar (HCV enfeksiyonu için hiç tedavi görmemiş hastalar olarak tanımlanır) ve tedavi -deneyimli hastalar (daha önce pegile IFN-a ve ribavirin; pegile IFN-a, ribavirin ve sofosbuvir veya sofosbuvir ve ribavirin ile tedavi edilmiş hastalar olarak tanımlanır).

Genotip	Siroz Durumu	Tedavi Deneyimi	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	Grazoprevir/ elbasvir
Genotip 1a,1b,2,4,5 ve 6	Siroz Yok	Tedavi Naiv	12 Hafta	8 Hafta	Hayır	12 hafta Sadece genotip 1 için
		Tedavi Deneyimli				
	Kompanse(C hild-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv		12 Hafta		
		Tedavi Deneyimli				

HCV ile monoenfekte veya HCV-HIV koenfekte yetişkinlerin basitleştirilmiş, genotipleme/alt tiplendirmesiz tedavisi için öneriler (>18 yaş) ve ergen (12-17 yaş) sirozu olmayan kronik hepatit C veya kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalar, daha önce tedavi görmemiş hastalar (HCV enfeksiyonu için hiç tedavi görmemiş hastalar olarak tanımlanır) ve tedavi -deneyimli hastalar (daha önce pegile IFN-a ve ribavirin; pegile IFN-a, ribavirin ve sofosbuvir veya sofosbuvir ve ribavirin ile tedavi edilmiş hastalar olarak tanımlanır).

Genotip	Siroz Durumu	Tedavi Deneyimi	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	Grazoprevir/ elbasvir
Genotip 3	Siroz Yok	Tedavi Naiv	12 Hafta	8 Hafta	Hayır	Hayır
		Tedavi Deneyimli		12 Hafta		Hayır
	Kompanse(C hild-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv	12 hafta Ribavirinle birlikte	8-12 Hafta	12 Hafta	Hayır
		Tedavi Deneyimli		16 Hafta		Hayır

HCV ile monoenfekte veya HCV-HIV koenfekte yetişkinlerin basitleştirilmiş, genotipleme/alt tiplendirmesiz tedavisi için öneriler (>18 yaş) ve ergen (12-17 yaş) sirozu olmayan kronik hepatit C veya kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalar, daha önce tedavi görmemiş hastalar (HCV enfeksiyonu için hiç tedavi görmemiş hastalar olarak tanımlanır) ve tedavi -deneyimli hastalar (daha önce pegile IFN-a ve ribavirin; pegile IFN-a, ribavirin ve sofosbuvir veya sofosbuvir ve ribavirin ile tedavi edilmiş hastalar olarak tanımlanır).

Genotip	Siroz Durumu	Tedavi Deneyimi	Sofosbuvir/velpatasvir	Glecaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Grazoprevir/elbasvir
Alt tip 1l, 4r,3b, 3g, 6u, 6v veya bir veya birkaç NS5A RASsc'yi doğal olarak barındıran başka herhangi bir alt tip	Siroz Yok	Tedavi Naiv	Bilinmiyor	Bilinmiyor	12 Hafta	Hayır
		Tedavi Deneyimli				
	Kompense(C hild-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv				
		Tedavi Deneyimli				

Dekompanse Siroz Child-Pugh B veya C

- Karaciğer transplantasyonu yapılabilen, **deneyimli merkezlerde** tedavi edilmelidir.
- Dekompanse Sirozik hastalarda **proteaz inhibitörü** içeren kombinasyonlar kontendikedir.
- Dekompanse siroz(Child-Pugh B veya C) ve sirozu (Child-Pugh A) olan hastalar **sofosbuvir/velpatasvir** ve kiloya göre ayarlanmış **ribavirin** ile 12 hafta süreyle tedavi edilmelidir(1000 mg<75 kg veya 1200 mg > 75 kg)
- Ribavirini tolere edemeyen sirozlu hastalarda tedavi süresi **sofosbuvir/velpatasvir ile 24** hafta olmalıdır.

Solid Organ Nakli Yapılan Hastalarda Hepatit C Tedavisi

- Solid organ nakli sonrası hepatit C nüksü gelişen tüm hastalar tedavi edilmelidir.
- Solid organ nakli sonrası 3.aydan sonra mümkün olduğu kadar kısa zamanda tedaviye başlanmalıdır.
- **Sirozu olmayan veya kompanse sirozu** olan hastalarda (Child-Pugh A) karaciğer nakilli hastalarda **sofosbuvir/velpatasvir 12 hafta** süreyle verilir. (İmmüsupresif ajanların doz ayarlamasına gerek yoktur) veya **glikaprevir/pibrentasvir 12** hafta süreyle önerilir(İmmüsupresif ajanların doz ayarlamasına ihtiyaç vardır) (B1).
- Dekompense sirozu olan hastalar (Child-Pugh B or C) **sofosbuvir/velpatasvir** + kiloya göre **ribavirin** 12 hafta süreyle önerilir. Dekompense siroz(Child-Pugh B veya C) olan hastalarda ribavirin 600 mg dozda başlanmalı ve hasta tolere edebiliyorsa doz artırılmalıdır.

Karaciğer Dışı Solid Organ Nakli Yapılan Hastalar

- Karaciğer dışı solid organ nakli yapılan hastalarda hepatit C nakil öncesi veya sonrası tedavi edilebilir.
- Nakil öncesi hepatit C tedavi genel kurallara göre yapılır.
- Nakil sonrası hastalara **sofosbuvir/velpatasvir 12 hafta** süreyle verilir. İmmunsupresif ajanların doz ayarlamasına gerek yoktur.
- Nakil sonrası hastalara **glikaprevir/pibrentasvir 12 hafta** süreyle verilir. İmmunsupresif ajanların doz ayarlamasına ihtiyaç vardır.

HSK'lı Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi

- Sirozu olmayan veya kompanse sirozlu HSK'lı hastalarda DEA tedavisi, karaciğer **rezeksiyonu veya ablasyonu** gibi küratif olabilecek tedavilerin sonrasına bırakılmalıdır.
- Karaciğer nakli bekleyen HSK'lı hastalarda HCV tedavisine başlama zamanı(preop/postop) hasta bazında düşünülmelidir.



Güvenlik ve etkinlik verilerinin yokluğunda hamilelik sırasında HCV tedavisi önerilmemektedir.

kanama veya meme uçlarında çatlak olma durumu dışında, HCV'li kadınlarda emzirme kontrendike değildir .



Damar İçi Uyuşturucu Kullananlar(PWID) ve 'Opioid Substitution' Tedavisi Alanlar

- Damar içi uyuşturucu kullananlar HCV yönünden rutin olarak taranmalıdır.
- Pozitif hastalar genel önerilere göre tedavi edilmelidir.
- Tedavi sonrası uyuşturucu kullanımı devam edenlerde yıllık izleme devam edilmelidir.
- Yeniden infekte olanlar yeniden tedavi edilmelidir.
- Bu grubun tedavisinin, hastalığın yayılımının engellenmesinde de önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

Mahkümlarda Kronik Hepatit C Tedavisi

- Cezaevlerindeki tüm mahkumlara **HCV taraması** yapılmalıdır.
- Cezaevlerinde kronik hepatit C'li tüm mahkumlara **HCV tedavisi verilmelidir.**

İmmün Kompleks Aracılı HCV Enfeksiyonu Belirtileri Olan Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi

- Kronik HCV enfeksiyonu ile ilişkili Miks kriyoglobulinemi ve böbrek hastalığı, **genel önerilere** göre pangenotipik DEA kombinasyonları ile tedavi edilmelidir.

Hemodiyaliz Hastaları Dahil, Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi

Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 ml / dak / 1.73 m²) ve hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda tercih edilen seçeneklerdir (B1).

- Glekaprevir ve pibrentasvirin tüm genotipler için
- Grazoprevir ve elbasvir sadece HCV genotip 1b ile enfekte hastalar için

Hemodiyaliz Hastaları Dahil, Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi

- Dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozu ve hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR > - 30 ml / dak / 1.73 m²) olan hastalar, 12 hafta boyunca sabit doz sofosbuvir ve velpatasvir'in ve ribavirin ile tedavi edilmelidir.
- Dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozu ve şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 ml / dak / 1.73 m²) olan hastalar, 24 hafta boyunca ribavirin içermeyen sabit doz sofosbuvir ve velpatasvir kombinasyonu ile tedavi edilmelidir (B1).

HBV koenfeksiyonlu hastalarda kronik hepatit C tedavisi

- HCV ve HBV ile koenfekte olan hastalar, HCV ile mono enfekte hastalarla aynı kurallar izlenerek aynı anti-HCV rejimleriyle tedavi edilmelidir .
- HBV tedavisi için standart kriterleri karşılayan HCV ve HBV ile koenfekte olan hastalar, hepatit B virüsü için uygun nükleozid / nükleotid analog tedavisi almalıdır.
- **HBs antijen pozitif olan hastalar**, anti-HCV tedavisinden sonra en az 12. haftaya kadar **nükleozid / nükleotid analog profilaksisi almalı** ve HBV tedavisi durdurulursa aylık olarak izlenmelidir .
- **HBs antijen negatif ancak anti-HBc antikoru pozitif hastalarda**, olası reaktivasyonu saptamak için serum ALT seviyeleri aylık olarak izlenmelidir.

Yakın zamanda edinilen hepatit C'nin tedavisi (Treatment of recently acquired hepatitis C)

- Yeni edinilmiş de novo hepatit C'si olan hastalar, **sofosbuvir/velpatasvir** kombinasyonu ile veya **glecaprevir/pibrentasvir** kombinasyonu ile **8 hafta** süreyle tedavi edilmelidir .
- KYY, tedaviden 12 ve **24 hafta** sonra değerlendirilmelidir, çünkü geç relapslar bildirilmiştir .

Kemoterapi ve İmmünosupresyon Sırasında HCV Enfeksiyonu İzleme

- SVR'ye ulaşan ve immünosupresif ilaç tedavisi (örn., sistemik kortikosteroidler, antimetabolitler, kemoterapi, biyolojik ajanlar, vb.) alan hastalarda HCV nüksü için ileriye dönük izleme rutin olarak önerilmez.

DEA Başarısızlıklarında Yeniden Tedavi

- DEA içeren tedavi rejimlerinin herhangi birinden sonra başarısız olan hastalar, deneyimli tedavi uzmanları ve virologları içeren **multidisipliner bir ekip** bağlamında yeniden tedavi edilmelidir.
- DEA içeren tedavi rejimlerinin herhangi birinden sonra başarısız olan hastalarda yeniden tedavi öncesinde **HCV direnç testi**, gözlemlenen direnç profiline göre yanıt olasılıklarına göre yeniden tedaviye rehberlik etmek için yararlıdır.

DEA Başarısızlıklarında Yeniden Tedavi

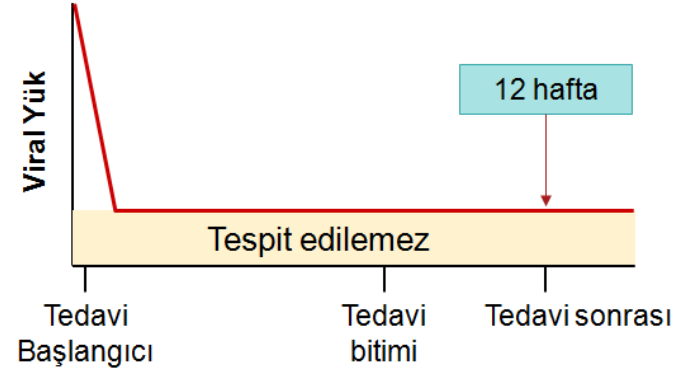
	SOF/VEL/VOX	SOF + GLE/PIB	SOF/VEL/VOX + RBV*	SOF + GLE/PIB + RBV*	SOF/VEL + RBV*
Sirozu olmayan veya kompanse (CTP A) sirozu olan hastalar	12 hafta				
Sirozu olmayan veya kompanse (CTP A) sirozu olan hastalar, kötü prognostik bulguları olanlar; ileri karaciğer hastalığı, çok sayıda DEA tabanlı tedavi kürü, karmaşık NS5A RAS profili		12 hafta			
İyileştirilmesi çok zor hastalar (bir proteaz ve / veya NS5A inhibitörü içeren bir kombinasyon rejiminden sonra iki kez KVV'ye ulaşmada başarısız olan NS5A RAS profiline sahip hastalar)			12 hafta (16-24 haftaya uzatılabilir)	12 hafta (16-24 haftaya uzatılabilir)	
SOF/VEL/VOX başarısız hastalar				24 hafta	
DEA rejiminden sonra başarısız olan dekompanse sirozlu hastalar					24 hafta

Tedavi İzleme

- Tedavi etkinliği
- Yan etki
- İlaç ilaç etkileşimleri takip edilmelidir

Tedavi EtkinliĐinin Değerlendirilmesi

- HCV RNA veya HCV kor antijen tespiti, tedavinin başarılı olup olmadığını değerlendirmek iÇin tedavi sonrası **12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) yapılmalıdır** .
- Pangenotipik DEA tabanlı rejimlerle beklenen yüksek KVY12 oranları göz önüne alındığında, yüksek riskli davranışları olan hastalar ve yeniden enfeksiyon riski altındaki hastalar dışında, KVY'nin kontrol edilmesi gereksizdir.



Tedavi Güvenliğinin Değerlendirilmesi

- DEA içeren bir rejim alan hastalar, her ziyarette klinik **yan etkiler açısından** değerlendirilmelidir.
- **ALT seviyeleri en azından başlangıçta ve tedaviden 12- (veya 24-) hafta sonra** ve düşündürücü semptomlar durumunda değerlendirilmelidir.
- **Düşük eGFR'li** hastalarda **böbrek fonksiyonu** aylık olarak kontrol edilmelidir.

İlaç-İlaç Etkileşiminin Takibi

- Komorbiditeler ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri için verilen eşzamanlı ilaçların etkililiği ve toksisitesi **tedavi sırasında** izlenmelidir.
- Mümkün olduğunda, etkileşim halindeki bir ortak ilaç, HCV tedavisi süresince durdurulmalı veya etkileşimli ortak ilaç, daha az etkileşim potansiyeli olan alternatif bir ilaca geçirilmelidir.

Tedavi dozunun azaltılması

- Ciddi yan etkiler veya ALT normal değerlerin üst sınırının > 10 katı alevlenmesi durumunda tedavi durdurulmalıdır.
- Ribavirin alan hastalarda,
 - Hemoglobin düzeyi 10 g / dl'nin altına düşerse ribavirin dozu azaltılmalı,
 - Hemoglobin düzeyi 8,5 g / dl'nin altına düşerse ribavirin uygulaması durdurulmalıdır .

KVY'ye ulaşan hastaların tedavi sonrası takibi

- Fibrozu olmayan veya hafif -orta fibrozu (METAVIR skoru F0 – F2) olan ve devam eden risk davranışı olmayan hastalar, başka komorbiditeleri olmaması koşuluyla **takipten çıkarılır** .
- Fibrozlu (F3) veya sirozlu (F4) hastalar, HSK riski KVY ile azalmasına rağmen, tamamiyle ortadan ortadan kaldırılmadığından, ultrason aracılığıyla her 6 ayda bir **HSK** için gözetimden geçmelidir .
- Riskli gruplara **yeniden enfeksiyon riski** anlatılmalıdır .
- PWID'ler veya erkeklerle seks yapan erkeklerde KVY'yi takiben, **iki yılda bir veya yıllık HCV RNA** değerlendirmeleri yoluyla HCV yeniden enfeksiyonunun izlenmelidir.

Tedavi edilmeyen hastaların ve kesin tedavi başarısızlığı olan hastaların takibi

- **Tedavi edilmeyen** kronik hepatit C hastaları ve önceki birkaç tedavi kursundan kesin olarak başarısız olanlar (tedavi edilemeyen hastalar) **düzenli olarak izlenmelidir**.
- Fibrozu evrelemeye yönelik invazif olmayan yöntemler, 1 ila 2 yıllık aralıklarla takip değerlendirmesi için en uygun yöntemdir.
- İlerlemiş fibroz (F3) ve sirozu (F4) olan hastalarda **her 6 ayda bir HSK gözetimi** süresiz olarak sürdürülmelidir.

**KATILIMINIZ İÇİN
TEŞEKKÜRLER**