

XII.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonuna Pandemi Etkisi

06-09 EKİM 2022

Hilton Garden Inn, Erzincan



Dünyada ve Ülkemizde Güncel Hepatit C Tedavisi

Dr. Bahar Örmen

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği





TC Sağlık Bakanlığı Viral Hepatitleri önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 ,Ankara 2018,
ISBN : 978-975-590-688-1 Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1102

İçerik

- Güncel kronik HCV tedavi önerileri
 - Basitleştirilmiş DEA tedavi
 - Genotipe göre DEA tedavi
- Tedavi öncesi değerlendirme
- Tedavi sırasında hasta izlemi
- Tedavi sonrası hasta izlemi
- Özel hasta gruplarında tedavi
- RAS(direnç ilişkili dizilimler)'ların önemi
- DEA yanıtızsız hastada yeniden DEA tedavi seçenekleri

1 Haziran 2022 ÇARŞAMBA

Resmî Gazete

Sayı : 31853

TEBLİĞ

Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığından:SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİNDE
DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR TEBLİĞ

MADDE 9- Aynı Tebliğin 4.2.13.3.2 numaralı maddesi aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir. “
4.2.13.3.2- Kronik Hepatit C tedavisinde genel hükümler

CARE
PERSONS
ONIC

COMMENDATIONS ON

MENT OF ADOLESCENTS
CHILDREN WITH
IC HCV INFECTION

2022



Kronik Hepatit C Virusü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma 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 İnan⁷, Derya Keten⁸, Safiye Koçulu⁹, Serkan Öncü¹⁰, Deniz Özkaya¹¹, Neşe Saltoğlu¹², Murat Sayan¹³, Kaya Süer¹⁴, Alper Şener¹⁵, Süda Tekin¹⁶, Nazan Tuna¹⁷, Saadet Yazıcı¹⁸

Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (June 2020)

The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America Present

HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Last Updated: October 5, 2021
www.hcvguidelines.org



HEPATİT C TEDAVİ KLAVUZU GÜNCELLEMESİ
NİSAN- 2019

Günümüzde KHC tedavisi hedefleri

HCV infeksiyonu tedavisi
KVY sağlamak
KÜR

- Siroz, dekompanse siroz
- Hepatosellüler kanser (HSK)
- Ekstrahepatik hastalıkların gelişimini önlenmek
- Mortaliteyi azaltmak
- HCV bulaşını önlenmek
- Yaşam kalitesini arttırmak
- Toplumsal ayrımcılığı önlemek



Kimlere Tedavi verilmeli?

- Tedavi naiv ve tedavi deneyimli KHC
 - Yeni kazanılmış HCV infeksiyonlu
- tüm hastalar Direkt Etkili Antiviral (DEA) ajanlarla tedavi için bir kontrendikasyon olmadıkça gecikmeden tedavi edilmelidir

2020, EASL HCV tedavisi son güncellemesi
Akut hepatit C tanımı yerine yeni kazanılmış hepatit C tanımının kullanılması öneriliyor

Tedavi için öncelikli hasta grubu var mı?

- İleri derecede fibrozis (Metavir F2, F3) ve Siroz (Metavir F4) kompanse siroz (Child-Turcotte-Pugh – C-P A) yada dekompanse siroz (C-P B ve C)
- Klinik olarak önemli ekstrahepatik tutulumu olanlar
- Karaciğer (KC) nakli sonrası HCV rekürrensi
- KC hastalığının hızlı ilerleme riski olan komorbiditeli hastalar
- HCV bulaşı açısından riskli davranışı olan bireyler

Tedavi kontrendike olan durumlar nelerdir?

- CYT-P450 P-gp enzim indüksiyonu yapan ilaçlar (karbamezepin, fenitoin, fenobarbital) DEA lerin tümü ile kullanımı kontrendike!!!
- HCV proteaz inhibitörleri (örn: grazoprevir, glekaprevir or voxilaprevir)

Dekompanse (C-P B or C) sirozda yada dekompanseasyon atağı öyküsü olan hastalarda kontrendike!!!

- KC hastalığı dışı komorbid durumlar nedeniyle kısıtlı **yaşam beklentisi (<12ay)** olan hasta grubuna tedavi önerilmez
- **Gebelik ve emzirme** döneminde tedavi önerilmemektedir

Tedavi öncesi hastanın değerlendirilmesi

- Tedavi öncesi vireminin varlığı HCV RNA yada HCV kor Ag
- Fizik bakı
- ALT, AST, albümin, total ve direkt bilirubin, ALP, eGFR, tam kan sayımı, INR
- Fibrozisi değerlendirmek için KC sertlik ölçümü Transient elastography (Fibroscan)
- Karaciğer görüntüle
- Serum fibrozis biyomarkerleri (APRI ve FIB-4) gibi non-invaziv metodlar kullanılmalı
- KC biyopsisi etiyolojisi belirlenemeyen durumlar ve ek patolojileri tanımlamak için uygulanmalı
- <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/ctp>

İleri fibrozis ve siroz göstergesi:
FIB4 >3.25, Fibroscan >12.5 kPa

Tedavi öncesi hastanın değerlendirilmesi

- Komorbid durumların KC hastalığının ilerlemesine katkısı değerlendirilmeli
- HBV, HAV, HIV testleri yapılmalı
- HBV ve HAV'a bağışık olmayanlara aşılama yapılmalı

İlaç- ilaç etkileşimi

The screenshot shows the HEP Drug Interactions web application interface. The header is dark red with the HEP Drug Interactions logo on the left and the University of Liverpool logo on the right. The main content area is divided into three columns: HEP Drugs, Co-medications, and Drug Interactions. The HEP Drugs column has a search bar and filters for A-Z, Indication, and Trade. The Co-medications column has a search bar and filters for A-Z and Class. The Drug Interactions column has a checkbox for 'Check HEP/HEP drug interactions', a 'Switch to table view' button, and a 'Reset Checker' button. The top right corner has 'Interaction Checker' and 'Apps' buttons.

DEA ile tedaviye başlamadan önce;

- Hastanın tüm reçeteli yada reçetesiz kullandığı ilaçlar, bitkisel ve vitamin preparatları
- Uyuşturucu madde kullanımını ayrıntı bir ilaç öyküsü alınmalıdır
- Tedavi sırasında ilaç etkileşimleri takip edilmeli

Tedavi öncesi Genotip tayini gerekli mi?

- Birinci basamak pangenotipik rejimli tedavilerinden önce (sofosbuvir/velpatasvir yada glecaprevir/pibrentasvir) genotip ve alt tip analizi yapmaya gerek yoktur
- **Siroz ve/veya tedavi başarısızlığı** öyküsü olan hastalar için tedavi öncesi genotiplendirme önerilir (tedavi rejimi seçimi ve süresi açısından önemli)
- **Azalmış tedavi duyarlılığı olan HCV alt tipleri,**
- **NS5A inhibitörlerine doğal olarak dirençli HCV alt tiplerinin** (alt tipler 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v ve diğer belirlenmemiş alt tipler gibi) bulunduğu Afrika, Asya ve Güney Amerika'da genotip analizi yapılması önerilir

Mayıs 2018’de FDA ve EMA

HCV tedavisinde dört sınıftan 13 DEA ve yedi fiks doz DEA kombinasyonuna kullanım onayı verdi

TABLE 2.1 Direct-acting antivirals (DAAs) according to class

NS3/4A (protease) inhibitors	NS5A inhibitors	NS5B polymerase inhibitor (nucleotide analogue)	NS5B polymerase inhibitor (non-nucleoside analogue)
Glecaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Voxilaprevir	Velpatasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir		
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
	Elbasvir		

WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosis with CHC infection July 2018

Listed in **alphabetical** order.

Elbasvir-Grazoprevir Zepatier	
Glecaprevir-Pibrentasvir Mavyret	
Ledipasvir-Sofosbuvir Harvoni	
Ribavirin Copegus, Rebetol, Ribasphere	
Sofosbuvir Sovaldi	
Sofosbuvir-Velpatasvir Epclusa	
Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir Vosevi	

Table 2. HCV DAAs approved in Europe recommended in this document and yet unapproved paediatric formulations (information provided by Abbvie and Gilead on request from the panel).

Product	Presentation	Posology
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily
	Half-strength tablets containing 200 mg of sofosbuvir ^a	One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily
	Half-strength tablets containing 200 mg of sofosbuvir and 50 mg of velpatasvir ^{a,b}	One tablet once daily
	Granules containing 50 mg of sofosbuvir and 12.5 mg of velpatasvir ^{a,b}	Three or four granules once daily, according to body weight
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir, 100 mg of velpatasvir and 100 mg of voxilaprevir	One tablet once daily with food
Glecaprevir/pibrentasvir	Tablets containing 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir	Three tablets once daily with food
	Film-coated granules of glecaprevir and pibrentasvir in sachets containing 50 mg of glecaprevir and 20 mg of pibrentasvir mixed together in a small amount of food ^{a,b}	Three to five sachets once daily, according to body weight
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily

DAAs, direct-acting antivirals.

^aPaediatric formulation.

^bApproval pending.

DSÖ 2018 KHC tedavi rehberi

HCV-infected persons without cirrhosis

glecaprevir/
pibrentasvir

8 weeks¹

sofosbuvir/
daclatasvir

12 weeks

sofosbuvir/
velpatasvir

12 weeks

¹ Persons with HCV genotype 3 infection who have received interferon and/or ribavirin in the past should be treated for 16 weeks.

HCV-infected persons with compensated cirrhosis

glecaprevir/
pibrentasvir

12 weeks¹

sofosbuvir/
daclatasvir

24 weeks

sofosbuvir/
daclatasvir

12 weeks may be considered
in countries where genotype
3 distribution is known and
prevalence is <5%²

sofosbuvir/
velpatasvir

12 weeks

¹ Persons with HCV genotype 3 infection who have received interferon and/or ribavirin in the past should be treated for 16 weeks.

² In a population of persons with cirrhosis where 5% of persons would be infected with genotype 3 HCV, the SVR would be 80% in the 5% infected with genotype 3 and 93% in the 95% infected with other genotypes, leading to an overall SVR rate of $(0.05 \times 0.80) + (0.93 \times 0.95) = 92\%$.

Genotip 3
Non- sirotik/kompanse sirotik
PegIFN+RBV tedavi deneyimli
GLE/PIB 16 hafta

EASL 2020, Erişkin (≥ 18 yaş) ve Adolesan (12-17 yaş) Basitleştirilmiş Pangenotipik KHC Tedavisi

- Sirozu olmayan veya kompanse (C-P A) sirozu olan
- Tedavi naiv yada
- Tedavi deneyimli: daha önce
 - Pegile IFN-a + RBV
 - Pegile IFN-a +RBV + SOF
 - SOF+RBV almış
- HCV ile monoenfekte veya **HCV/HIV** koenfekte yetişkinlerin

Genotip /alt tip bakılmaksızın basitleştirilmiş pangenotipik tedavi

EASL 2020, Erişkin (≥ 18 yaş) ve Adolesan (12-17 yaş) Genotip/subtip Belirlenmeksizin Basitleştirilmiş Pangenotipik KHC Tedavisi

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

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.

EASL 2020

≥18 yaş Erişkin ve 12-17 yaş Adolesan Genotip/subtipe Göre KHC Tedavisi

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	Treatment-naïve					
	Genotype 3	Subtype 3b, 3g, 6 and any other subtype harbouring several NS5A RASs ^c	No cirrhosis	Treatment-naïve	12 weeks ^a	8 weeks	No	No
				Treatment-experienced	12 weeks ^a	8 weeks	No	No
				Compensated	12 weeks	8 weeks	No	No

GENOTİP 3
 Kompanze sirotik ve NS5A Y93H RAS taşıyan

- SOF/VEL/VOX 12 hf
- SOF/VEL+ RBV 12 hf

IFN, interferon; RASs, resistance-associated substitutions.

^aIf resistance testing is performed, only patients with the NS5A Y93H RAS at baseline should be treated with sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin or with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, whereas patients without the Y93H RAS should be treated with sofosbuvir/velpatasvir alone.

^bIn treatment-naïve patients infected with genotype 3 with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, treatment with glecaprevir/pibrentasvir can be shortened to 8 weeks, but more data are needed to consolidate this recommendation.

^cAs determined by sequence analysis of the NS5A region by means of population sequencing or deep sequencing (cutoff 15%).

AASLD Basitleştirilmiş HCV Tedavi

Tedavi naiv sirozu olmayan / kompanse sirotik

- GLE/PIB 8 hafta
- SOF/VEL 12 hafta

• Tedavi naiv kompanse sirotik genotip 3

NS5A RAS Y93H yoksa;

- GLE/PIB 8 hafta (HIV koinfekte 12 hafta)
- SOF/VEL 12 hafta

NS5A RAS Y93H mevcut ise;

- SOF/VEL+RBV 12 hafta
- yada
- SOF/VEL/VOX 12 hafta

AASLD 2021, basitleştirilmiş tedavinin uygun olmadığı hasta grubu

Dekompanse sirotik

HCV tedavi öyküsü

Son dönem böbrek yetmezliği

(GFR < 30ml/dk)

HIV /HBV koinfeksiyonu

Mevcut gebelik

HSK (şüphesi/kesin tanısı)

Karaciğer nakli öncesi

Özel hasta gruplarında kronik HCV tedavisi



Sakaltutan (Ergan)Kayak merkezi

Dekompanse sirozlu (C-P B ve C) Hastalarda HCV tedavi önerisi

KC nakli açısından deneyimli merkezlerde tedavi edilmeli

Proteaz inhibitörlü DEA rejimlerin dekompanse (C-P skoru ≥ 7) sirozda kullanımı kontendike!!!

- **SOF/VEL + RBV 12 hf**
RBV 600 mg/gün dozunda başlanır
(<75 kg 1000 mg veya ≥ 75 kg 1200 mg)
- **SOF/VEL 24 hf**
(RBV tolere edemeyen sirozlu hastalarda)

Dekompanse sirozlu (C-P B ve C) Hastalarda HCV tedavi önerisi

- Dekompanse sirozlu olup KC nakil bekleme listesinde olmayan ve komorbiditesi bulunmayan hastalar acilen tedavi edilmelidir
- **Dekompanse sirozlu, HSK olmayan, nakil bekleme listesinde olan hastalar:**
 - MELD skoru $<18-20$ olan hastalar nakil öncesi tedavi
 - MELD skoru $\geq 18-20$ olan hastalar ise nakil sonrasında HCV tedavisi
- Ancak bu hastalarda nakil bekleme süresi > 6 ayı önce tedavi alıp, sonrasında nakil yapılması önerilir

Karaciğer nakilli hastada HCV tedavisi

- Nakil sonrası hepatit C nüksü gelişen tüm hastalar tedavi edilmelidir
- **KC nakli sonrası 3.aydan sonra** mümkün olduğu kadar kısa zamanda tedaviye başlanmalıdır
Çünkü süre uzadıkça tedavi yanıtı azalır
- **Kolestatik hepatit, orta yada ileri fibrozis, portal hipertansiyon** acil antiviral tedavi gerektiren tablolardır

Sirozu olmayan veya kompanse sirozlu (C-P A);

- SOF/VEL 12 hf (İS doz ayarı yok)
- GLE/PIB 12 hf (İS doz ayarı gerekir)

Dekompanse sirozlu (C-P B yada C);

- SOF/VEL + RBV (kiloya göre) 12 hf
(RBV 600 mg dozda başlanmalı)
- SOF/VEL 24 hf
(RBV kullanamayan hastalar)

Karaciğer dışı solid organ nakillerinde HCV tedavisi

- Böbrek, kalp, akciğer, pankreas ve ince barsak nakil alıcılarında nakil öncesi veya sonrası tedavi mümkün
- Nakil öncesi HCV tedavi genel kurallara göre yapılır.
- Nakil sonrası hastalara;
SOF/VEL 12 hf (İS doz ayarı yok) veya GLE/PIB 12 hf (İS doz ayarı gerekir)

HSK li KHC hastasının tedavisi

- Sirozu olmayan veya kompanse sirozlu HSK'lı hastalar, karaciğer rezeksiyonu veya ablasyonu gibi küratif tedavilerden sonra DEA tedavi almalı
- Karaciğer nakli bekleyen HSK'lı hastalarda HCV tedavisine başlama zamanı (preop/postop) hasta bazında düşünülmelidir
- HSK ya tam yanıtli hastalar HSK olmayan kronik HCV hastaları gibi genel öneriler doğrultusunda tedavi almalıdır

Gebelikte Kronik HCV tedavisi

- Gebelikte HCV tedavisi etkinlik ve güvenilirlik verileri olmadığı için önerilmemektedir
- HCV tedavisi sırasında kazara gelişen gebelik durumunda hepatolog ve kadın doğum hekimlerince hasta için potansiyel yarar ve riskler değerlendirilerek karar verilmelidir.
- HCV'li kadınlar meme ucu çatlakları ve kanaması olmadığı takdirde emzirmesi kontrendike değildir

Damar İçi Uyuşturucu Kullananlar (DİUK) ve Opiyat yerine koyma (OYK) tedavisi alanlarda kronik HCV tedavisi

- DİUK HCV yönünden rutin olarak **antiHCV** ve **HCV RNA** ile takip edilmeli
- DİUK, HCV RNA negatif olanlar **yıllık** olarak test edilmeli
- İzlemede yüksek riskli bir enjeksiyon durumunda test tekrarlanmalı
- DİUK ve OYK tedavisi alan HCV li hastalar genel öneriler doğrultusunda tedavi edilmeli
- KVY sonrası reenfeksiyon açısından **iki yılda bir**,
- KVY sonrası uyuşturucu kullanımı devam edenlerde **yıllık HCV RNA** izlemi
- Reenfeksiyon durumunda tekrar tedavi önerilir

Mahkumları Kronik HCV tedavisi

- DİUK bireyler potansiyel suçlu olma eğiliminde olup, mahkumiyet riskleri yüksek grupta yer almaktadır
- Cezaevlerindeki tüm mahkumlara HCV yönünden taramalı
- Kronik hepatit C' li tüm mahkumlara HCV tedavisi verilmelidir
- Opiyat yerine koyma tedavisi cezaevlerindeki tüm opiyat bağımlısı mahkumlara sunulmalıdır

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda HCV tedavisi

- Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 ml / dk) ve
- Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalar
- **Tedavi deneyimli merkezde ve multidisipliner ekip tarafından izlenmeli**
- Hafif ,orta ve ciddi böbrek yetmezliği (hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği dahil) olan hastalar ;

doz ayarı gerekmeksizin DEA ile genel öneriler doğrultusunda HCV tedavisi

- **GLE/PIB (tüm genotipler)**
- **GRZ/EBV (genotip 1b)**

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda HCV tedavisi

- Dekompanze sirotik ve eGFR \geq 30ml/dk;

SOF/VEL + RBV ile 12 hf

(RBV 600mg/gün başlanır, tolere edebilirse ve Hb düzeyi göre doz ayarlanır)

- Dekompanze sirotik ve eGFR $<$ 30ml/dk;

SOF/VEL 24 hf (RBV verilmez)

- Son dönem böbrek yetmezlikli böbrek nakil adayı HCV li hastalar için HCV tedavi zamanlaması (nakil öncesi/sonrası) yarar / risk oranı hasta bazında karar verilmelidir

Kronik HCV/HBV koenfeksiyonu

- HIV açısından da test edilmelidir
- HCV monoenfekte hastalar gibi aynı rejimlerle ve kurallara göre tedavi edilir
- HCV/HBV koenfekte hastalar HBV tedavi koşullarını karşılıyorsa HBV ye yönelik Nükleozid/nükleotid bazlı tedavi almalıdır
- HBV açısından tedavi endikasyonu olmayan HBs Ag pozitif hastalar

HCV tedavisi boyunca ve tedavi bitiminden sonraki 12 hafta boyunca Nükleozid/nükleotid analogları ile proflaktik tedavi almalı ve HBV tedavisi bittikten sonra aylık izlenmelidir

- HBsAg negatif/ antiHBc pozitif hastalar ise HBV reaktivasyon olasılığına yönelik aylık serum ALT düzeyleri ile takip edilmeli

DEA tedavilere yanıtıız kronik HCV tedavisi



DEA' lere yanıtız hasta grubunda HCV tedavi önerileri

- Proteaz inhibitörü ve/veya NS5A inhibitörü içeren DEA'lerle herhangi bir tedavi rejimine yanıtız olan hasta grubu

HCV tedavisi konusunda deneyimli merkezlerde multidisipliner bir ekip tarafından yeniden tedavi edilmelidir

- DEA rejimlerle yeniden tedavi öncesinde, HCV direnç testi yapılması, mevcut direnç profiline göre uygun ve başarılı tedavi rejimi seçilmesi için yararlı olacaktır

DEA' lerle tedavi başarısızlığı olan HCV hastalarında yeniden tedavi seçenekleri

	SOF/VEL/VOX	SOF + GLE/PIB	SOF/VEL/VOX + RBV*	SOF+ GLE/PIB + RBV*	SOF/VEL + RBV*
Sirozu olmayan veya kompanse (C-P A)siroz	12 hafta				
Sirozu olmayan veya kompanse (C-P A) Siroz olup tedaviye düşük yanıt göstergeleri; • İleri karaciğer hastalığı, • Çok sayıda DEA tabanlı tedavi, • Karmaşık NS5A RAS profili		12 hafta			
Tedavisi çok zor hasta grubu: • Bir Proteaz ve / veya bir NS5A inhibitörü içeren kombinasyon rejimleri ile ≥2 tedavi başarısızlığı olan NS5A RAS profiline sahip hastalar			12 hafta (16-24 hafta uzatılabilir)	12 hafta (16-24 hafta uzatılabilir)	
SOF/VEL/VOX başarısız hastalar				24 hafta	
DEA rejiminden sonra başarısız olan Dekompanse (C-P B ve C) sirozlu hastalar					24 hafta

DEA' lerle ilişkili en yaygın görülen ve klinik önemi olan RAS'lar

Table 1. Most Common, Clinically Important RASs by DAA, Genotype, and Fold Change

DAA	Genotype 1a				Genotype 1b		Genotype 3a	
	M28T	Q30R	L31M/V	Y93H/N	L31V/I	Y93H/N	A30K	Y93H
Ledipasvir	20x	>100x	>100x / >100x	>1000x / >10,000x	>100x >50x	>100x / --	NA	NA
Elbasvir	20x	>100x	>10x >100x	>1000x / >1000x	<10x	>100x / --	50x	>100x
Velpatasvir	<10x	<3x	20x / 50x	>100x / >1000x	<3x	<3x / --	50x	>100x
Pibrentasvir	<3x	<3x	<3x	<10x	<3x	<3x	<3x	<3x

Color Key: light green = <3-fold change; dark green = <10-fold change; orange = >10- to 100-fold change; pink = >100-fold change

Kimlere RAS testi önerilir? (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

Yakın zamanda edinilen hepatit C'nin tedavisi

- Yeni edinilmiş yeni HCV infeksiyonu
SOF/VEL veya GLE/PIB ile 8 hf süre ile tedavi önerilir
Geç relapslar bildirildiği için;
- KVV tedaviden 12 ve 24 hafta sonra değerlendirilmelidir
- HCV geçişine ilişkin kanıt olmadığından maruziyet sonrası profilaktik antiviral tedavi endikasyonu yoktur

Tedavi izlemi, ilaç doz kısıtlaması

- Tedavi sırasında **ciddi yan etki** ortaya çıkması halinde tedavi kesilir
- **ALT NÜS ≥ 10 kat** artış gelişmesi halinde tedavi kesilir!!
- **ALT NÜS < 10 kat** artışa **linik bulguların** (halsizlik, bulantı, kusma, sarılık, BİL, INR artışı) eşlik etmesi halinde tedavi kesilmelidir !!!
- **ALT NÜS < 10 kat** olan **asemptomatik** hastalarda **2 hafta ara ile ALT takibi** önerilir
- Dekompanse (CP B ve C) sirozlu hastalarda RBV kullanıldığı durumlarda
Hg < 10 gr/dL düşerse RBV dozu 200 mg'lık dozlar halinde azaltılır
Hg < 8.5 g/dL düşerse RBV tedavisi kesilir!!
- HCV tedavisi sırasında DM yönelik **antidiyabetik ilaç tedavisi** alan hastalarda **hipoglisemiye** yönelik izlem!
- HCV tedavisi sırasında antikoagülan olarak **warfarin** tedavisi altında olanlara **INR takibi!**

DEA Tedavi izlemi

- **Tedavi başarısı:** KVY değerlendirilir
 - Tedavi bitimi sonrası 12.haftada (KVY12) ve 24.haftada (KVY24)
 - HCV RNA ve HCV kor Ag ile değerlendirilir
- HCV reenfeksiyonu açısından yüksek riskli davranışı olan hastalar dışında KVY takibi gerekmebilir
- **Tedavi güvenliği, yan etki takibi:**
 - ALT düzeyi en azından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12.ve 24. hf ve hastanın semptomları olması halinde görülmelidir
 - eGFR düşük olan, böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyon testleri aylık olarak kontrol edilmelidir
 - İlaç ilaç etkileşimleri takip edilmelidir

KVY alınan hastaların tedavi sonrası İzlemi

- İleri fibrozlu (F3) / sirozlu (F4) hastalar 6 ayda bir USG (AFP+/-) HSK açısından takip
- Sirozlu hastalarda özafagus varislerine yönelik endoskopik takip
- Riskli gruplara yeniden enfeksiyon riski anlatılmalıdır
- DİUK veya erkeklerle seks yapan erkekler KVY'yi takiben, iki yılda bir veya yıllık HCV RNA ile reenfeksiyon açısından izlenmelidir
- KVY sonrası KT yada immunsupresif tedavi alan hastalarda HCV'ye yönelik rutin izlem önerilmiyor

Tedavi edilmeyen hastaların ve kesin tedavi başarısızlığı olan hastaların takibi

- Tedavi edilmeyen kronik HCV hastaları ve önceki birkaç tedavi küründe tedavisi başarısız olanlar düzenli olarak izlenmelidir
- Fibrozu evrelemeye yönelik invazif olmayan yöntemler
1-2 yıllık aralıklarla takip değerlendirmesi için en uygun yöntemdir
- İlerlemiş fibroz (F3) ve sirozu (F4) olan hastalarda her 6 ayda USG bakısı (+/- AFP) HSK açısından izlenmeli
- Sirotik hastalar özafagus varislerine yönelik endoskopik takip
- 6-12 ay ara ile karaciğer fonksiyon testleri, hemogram, INR takibi önerilir



Ülkemizde Güncel Kronik HCV Tedavisi

1 Haziran 2022 ÇARŞAMBA

Resmî Gazete

Sayı : 31853

TEBLİĞ

Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığından:

SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR TEBLİĞ

MADDE 9- Aynı Tebliğin 4.2.13.3.2 numaralı maddesi aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir. “

4.2.13.3.2- Kronik Hepatit C tedavisinde genel hükümler

01.06.2022 SUT Kronik Hepatit C tedavisi Genel hükümleri

- HCV RNA pozitifliğine bakılır
- Kronik Hepatit C'ye bağlı **kompanse (C-P A) karaciğer sirozu** olan hastalarda;
Karaciğer biyopsisi (histopatolojik tanı) olmadığı durumda
 - Trombosit sayısı $<150.000/mm^3$ veya
 - Protrombin zamanının ≥ 3 saniye uzamış olması koşulu aranır
- Kronik Hepatit C'ye bağlı **dekompanse (C-P B veya C) karaciğer sirozu** olan hastalarda;
 - Asit sıvısı veya
 - Hepatik ensefalopati veya
 - Sarılık (TBil >3 mg/dL) veya
 - Özefagus varis kanaması olma
- Dekompansé karaciğer sirozu olan hastalarda tedavi yapıılır.
- Bunun dışındaki erişkin hastalar için tedavi öncesi genotip tayini gerekmez!!

**HCV RNA (+) yeterli,
Dekompanse sirozda ise
genotip tayini**

01.06.2022 SUT Kronik Hepatit C tedavisi Genel hükümleri

- Tedavide kullanılan ilaçlar, üçüncü basamak sağlık kurumlarında gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak, bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi tarafından reçete edilir
- Düzenlenecek uzman hekim raporunda;
 - HCV RNA pozitifliği,
 - Hastanın nonsirotik veya sirotik olma durumu,
 - Hastanın siroz olduğu belirtiliyorsa siroz varlığını kanıtlayan bilgi
 - Dekompanse sirozda ve tedavi deneyimli çocuk hastada genotip sonucu,
 - Hastanın daha önce HCV tedavisi alıp almadığı,
 - Daha önce HCV tedavisi almış ise aldığı tedavi, NS5A inhibitörü ilaç kullanıp kullanmadığı belirterekhasta için planlanan tedavi şeması belirtilecektir

Tedavi naiv Kronin HCV hastalarında tedavi

	Non-Sirotik	Kompanse sirotik (Child Pugh A)
Glekapravir/Pibrentasvir	8 HAFTA	8 HAFTA
Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir	8 HAFTA	12 HAFTA

	Dekompanse sirotik (Child Pugh B,C)
Sofosbuvir/Ledipasvir+Ribavirin	GT1a,1b, 4, 5, 6 hastalarda 12 HAFTA

Tedavi deneyimli Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

NS5A harici tedavi deneyimli hastalarda	Non-Sirotik	Kompanse (Child Pugh A)
Glekaprevir/Pibrentasvir[#]	8 HAFTA	12 HAFTA
Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir	12 HAFTA	12 HAFTA
NS5A veya proteaz inhibitörü tedavi deneyimli hastalarda	Non-Sirotik	Kompanse (Child Pugh A)
Glekaprevir/Pibrentasvir +/- Ribavirin	Hasta bazlı kullanım onayı ile 16 hafta	
Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir	12 HAFTA	
Daha önce NS5A veya proteaz inhibitörü tedavi deneyimli Genotip 1a,1b, 4,5,6	Dekompanse sirotik (Child Pugh Bve C)	
Sofosbuvir/Ledipasvir+ Ribavirin	24 HAFTA	





GLE/PIB gerçek yaşam verileri

Research Article
Viral Hepatitis

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis

Pietro Lampertico^{1,2,3}, Jose A. Carrion², Michael Curry³, Juan Turnes⁴, Markus Cornberg⁵, Francesco Negro⁶, Ashley Brown⁷, Marcello Persico^{8,1}, Nicole Wick⁹, Ariel Porcella¹⁰, Andreas Pangerl¹⁰, Eric Crown¹⁰, Lois Larsen¹⁰, Yao Yu¹⁰, Heiner Wedemeyer¹¹

¹CRC "A. M. and A. Miglione" Center for the Study of Liver Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy ²Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), HepaC cohort, UAB (Universitat Autònoma de Barcelona), Barcelona, Spain; ³Beth

Meta- analiz
12,583 hasta GLE/PIB
KVY %96.7
Yan etki %17
ciddi yan etki %1.

Observational Study > Aliment Pharmacol Ther. 2019 Apr;49(8):1052-1059.
doi: 10.1111/apt.15222. Epub 2019 Mar 15.

Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry

Thomas Berg¹, Uwe Naumann², Albrecht Stoehr³, Christoph Sick⁴, Christine John⁵, Gerlinde Teuber⁶, Willibald Schifflholz⁷, Stefan Mauss⁸, Kristina Lohmann⁹, Bettina König⁹, Andreas Pangerl⁹, Claus Niederau¹⁰

586 hasta, prospektif, kohort
KVY %99.4
1 virolojik başarısızlık, 2 nüks
Yan etki % 26
Ciddi yan etki %2

Research Article
Viral Hepatitis

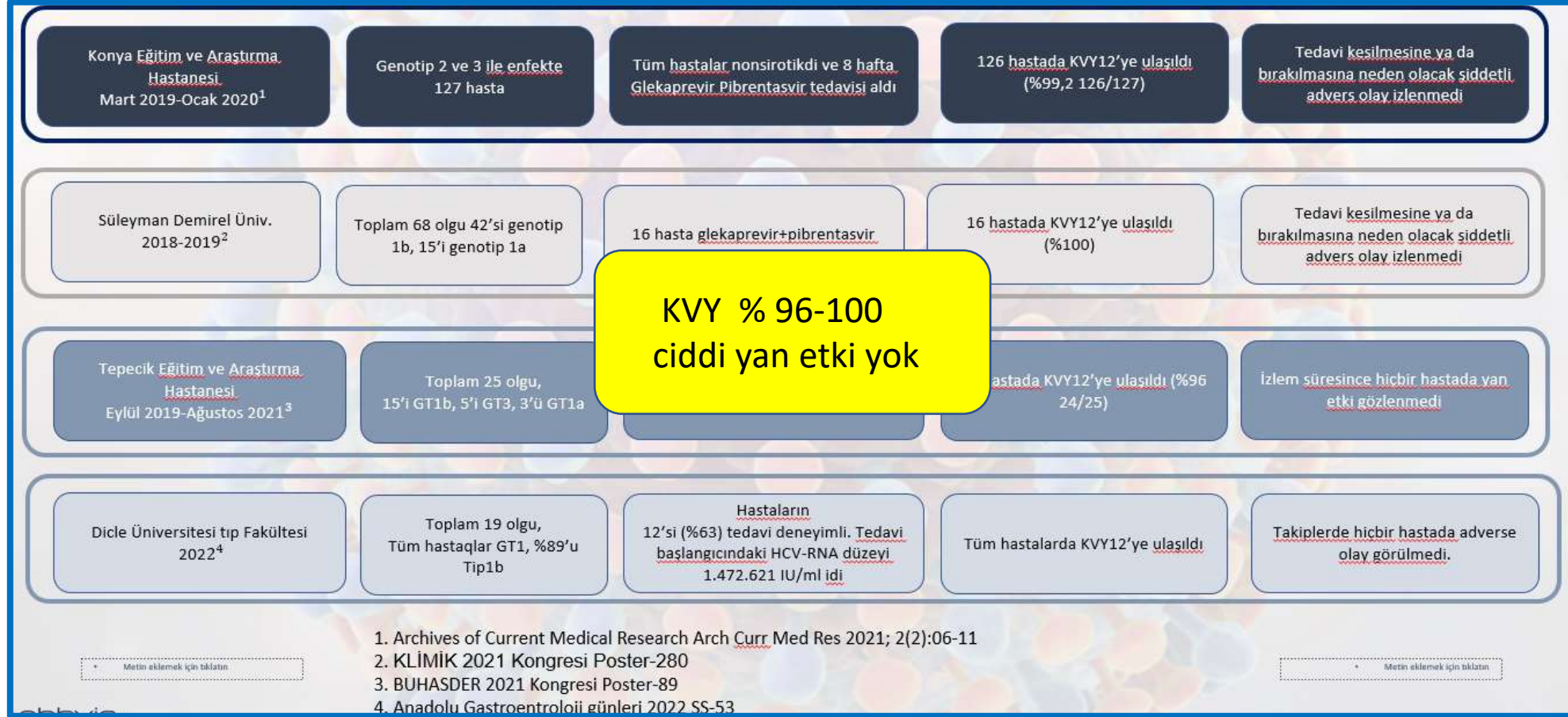
JOURNAL OF HEPATOLOGY

Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C

Roberta D'Ambrosio^{1,8}, Luisa Pasulo², Massimo Puoti³, Maria Vinci⁴, Monica Schiavini⁵, Sergio Lazzaroni², Alessandro Soria⁶, Federico Gatti⁷, Barbara Menzaghi⁸

İtalya, 23 merkez
723 hasta DEA naif,
%15 IFN deneyimli
KVY %99.3
Nüks %0.7 (genotip2,3)
Bir hastada RAS saptanmış

GLE/PIB ülkemizden gerçek yaşam verileri



DEA tedavi yanıtız hastalarda SOF/VEL/VOX gerçek yaşam verileri

Research Article
Viral Hepatitis



JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
in hepatitis C patients with previous DAA failure

Elisabetta Degaspero^{1,*}, Angiola Spinetti², Andrea Lombardi³, Simona Landonio⁴.

İtalyada 27 merkez, 179 hasta

%74 erkek, F4 %44

%58'de genotip 1 (1b %33, 1a %24, 1nc %1),

%10 genotip 2

%23 genotip 3

%9 genotip 4

%82 hastada NS3, N

RAS taşıyorlardı

SOF/VEL/VOX 12 haf

RBV %22 eklenmiş

Herbir protokolde KVV 12 % 96

6 relaps ve 1 virolojik yanıtız, tümü sirotik

SOF/VEL/VOX yanıtız 3 hastanın tedavi öncesi

179 DEA yanıtız hasta, %44 sirotik
%82 hastada NS3, NS5A or NS5B bölgelerinde

RAS

SOF/VEL/VOX 12 hf

KVV % 96

6 relaps, 1 virolojik yanıtızlık

Siroz ve HSK

Tedavi başarısızlığı için öngördürücüleri

%16 ilaç ilişkili hafif orta yan etki

ptanmadı, 1 hastada NS3
da NS5A bölgesinde)

yanıtızlığının

n yan etki %16, hafif ve

iç biri ilaç ilişkili değildi

Article

The European Prevalence of Resistance Associated Substitutions among Direct Acting Antiviral Failures

Stephanie Popping ^{1,*}, Valeria Cento ², Carole Seguin-Devaux ^{3,4}, Charles A. B. Boucher ^{1,4,†}, Adolfo de Salazar ⁵, Eva Heger ⁶, Orna Mor ^{7,8}, Murat Sayan ^{9,10}, Dominique Salmon-Ceron ^{11,12}, Nina Weis ^{13,14}, Henrik B. Krarup ^{15,16}, Robert J. de Knecht ¹⁷, Oana Săndulescu ^{18,19}, Vladimir Chulanov ^{20,21,22}, David A. M. C. van de Vijver ^{1,†}, Federico Garcia ^{4,5,†} and Francesca Ceccherini-Silberstein ^{4,23,†}
on behalf of the HepCare as Part of the European Society for Translational Antiviral Research (ESAR)

- Avrupa Hep-Care kohortundan 10 farklı Avrupa ülkesinden
- DAA tedavisi başarısızlığı olan 938 hasta:
- 239 genotip (GT) 1a,
- 380 GT1b,
- 19 GT2c,
- 205 GT3a,
- 14 GT4a ve
- 68 GT4d enfeksiyonu vardı.
- olağandışı alt tip (n = 15) (GT1b/g/l, GT3b, GT4k/n/r/t)

**Avrupa Hep-Care
kohortundan
DEA yanıtı olmayan 938 hasta
Hastaların >%80 RAS
RAS genel prevalansı <%5**

**Hastaların >%80 RAS saptanmış
>%25 üç veya daha fazla RAS**

Çok sınıflı RAS, hedef bölgeye ve genotipler arasında % 0-48

GT1a: Q30R + L31M ve Q30R + Y93H gibi RAS

GT1b: L31V + Y93H

GT3a: A30K + L31M ve A30K/V + Y93H RAS ların genel prevalansı <%5

Prevalence of HCV resistance-associated substitutions among treatment-failure patients receiving direct-acting antiviral agents

Zhenqiu Liu^{1,2,3} | Xianhua Mao^{1,3} | Kangkang Yu⁴ | Chen Suo^{3,5,6} | Li Jin^{1,2,3} |
Tiejun Zhang^{3,5,6} | Xingdong Chen^{1,2,3}

- Çin'den bir metanaliz;
- DEA tedavi yanıtı olmadığı olan HCV hastalarında RAS prevalansını araştıran 23 çalışma

DEA naif

2932 hasta
%82 Av
genotip

Y93H
NS5A inhibitörleri için
(genotipten ve DEA'den bağımsız)
en yaygın RAS
DEA tedavi yanıtı/breakthrough
daha fazla RAS

%25 yanıtı/alevlenme (RAS lar belirgin olarak daha fazla)

- Çoğu NS3 PI için R155 ve D168'deki dizilimler baskındı.
- Y93H, NS5A inhibitörleri için (genotipten ve DEA'den bağımsız) en yaygın RAS idi



NS5A resistance – associated substitutions in chronic hepatitis C patients with direct acting antiviral treatment failure in Turkey



Murat Sayan^{a,b,*}, Figen Sarıg l Yıldırım^c, Sıla Akhan^d, Arzu Altunçekiç Yıldırım^e, Göktuğ Şirin^f, Mehmet Cabalak^g, Mehmet Demir^h, Selver Canⁱ, G lden Ers z^j, Engin Altıntaş^k, Fatih Ensaroğlu^l, Ayhan Akbulut^m, Alper Şenerⁿ, Aydın Devenci^o

- DEA yanıtız Kronik HCV hastalarında klinikle ilişkili NS5A gen bölgesindeki RASlar araştırılmış
- **53** DEA yanıtız Kronik HCV hastası 2017-2019
- %88 relaps, % 12 yanıtız
- **%36** hastada **NS5A b lgesinde RAS** saptandı
- **Genotip 1b (%89)** hastalarında en sık saptanan RAS **Y93H** idi
- DEA yanıtızlığı olan hastalarda RAS ların değerlendirilmesi sonrası yeniden tedavi planlanması virolojik başarısızlığı  nlemede  nemlidir.

Key Viral Hepatitis Studies Influencing My Practice Following EASL 2022

CCO Independent Conference Coverage*
of the *International Liver Congress™ (EASL)*,
June 22-26, 2022; London & Online

*CCO is an independent medical education company that provides state-of-the-art medical information to healthcare professionals through conference coverage and other educational programs.

**EASL 2022 KONFERANSI
HCV TEDAVİSİ
2 ÇALIŞMA**

Provided by Clinical Care Options, LLC

Supported by educational grants from AbbVie Inc. and Gilead Sciences, Inc.



DEA başarısızlığında Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir ile Yeniden tedavi

- Yetişkin HCV hastalarının Avrupa direnç veri tabanından geriye dönük, uzun süreli gözlemsel, çok merkezli gerçek yaşam çalışması

12 hf



Yetişkin (2 /3 DEA başarısızlığı),
± Siroz (CTP A or B)
(N=458)*



VOX/VEL/SOF
± RBV (12 hf)



KVY 24. hf da
bakılmış

*tedavi öncesi var olan ve tedavi ile ilişkili ortaya çıkan RAS lar direnç testi ile değerlendirilmiş

- Retrospektif olarak demografik, virolojik parametreler ve klinik özellikler tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi bitiminde değerlendirilmiş

DEA başarısızlığı olan HCV'li hastaların VOX/VEL/SOF ile Yeniden tedavisinde: KVY oranları

KVY ile önemli derecede ilişkili faktörler		
Faktör	KVY 12 , %	P değeri
önceki HCC		
▪ Ev		
▪ H		
Kar		
▪ E		
▪ H		
siro		
▪ E		
▪ H		
CTP		
▪ A		
▪ B		

Önceki DEA başarısızlığı olan HCV' li hastalarda VOX/VEL/SOF 12 hafta tedavisi etkili
Tedavi yetmezliğinin en güçlü öngörücüleri nonvirolojik:
Önceki HSK
Siroz (CTP B)
KVY RAS ların varlığına ve / veya nadir genotiplere ve kimera ya rağmen başarılı

• Her bir protokol KVY 94% (401/427)

KVY 12 oranı RBV (+/-) eşit

KVY 12 , ≥ 3 NS5A RASs olanlarda: 15 (18/19)

KVY 12, 2 DEA başarısızlığında: (21/22)

DEA başarısız olan HCV' li hastalarda Glecaprevir /Pibrentasvir + Sofosbuvir ile yeniden tedavi

- YeniZelanda'dan açık etiketli, tek kollu araştırma, 66 hasta
 - RBV kötü tolerabilite nedeniyle ihmal edildi



- Sonlanım noktası:
 - KVY 12 (tedaviye başlananlar ve her bir protokol)
 - Güvenlik (ciddi yan etkiler, tedavi ilişkili yan etkiler, gebelik)

DEA başarısızlığında GLE/PIB + SOF ile yeniden tedavi: Geçici sonuçlar

- **Doğrulanmış NS5A direnci olan ve öncesinde DEA başarısızlığı olan HCV'li hastalarda KVY 12hf %98 GLE/PIB + SOF kombinasyonu ile 16 hf tedavi güvenli ve etkilidir**
- **Bu hastalarda RBV kullanılmaması tedavi etkinliğini değiştirmedir**
- **GLE/PIB + SOF 12 haftalık tedavinin etkili olup olmayacağı belirsiz**
- **Tedavi başarısızlığının en yaygın nedeni nonvirolojik**
- **Tedavi uyumunu desteklemek için altyapıya ihtiyaç var!!!**
- **Ciddi yan etki:**
- **dozu**
- **(en)**
- **= 4):**
- **başarısızlık**
- **K**
- **önemli noktalar**
- **biyolojik yanıtızsızlık**
- **SOF + RBV tedavisi**



TEŞEKKÜRLER

Aygır Gölü