

Kronik Viral Hepatit Tedavisi

DOÇ. DR. YUNUS GÜRBÜZ

SB Etlik Şehir Hastanesi

- Kronikleşebilen viral hepatitler;

- Hepatit B

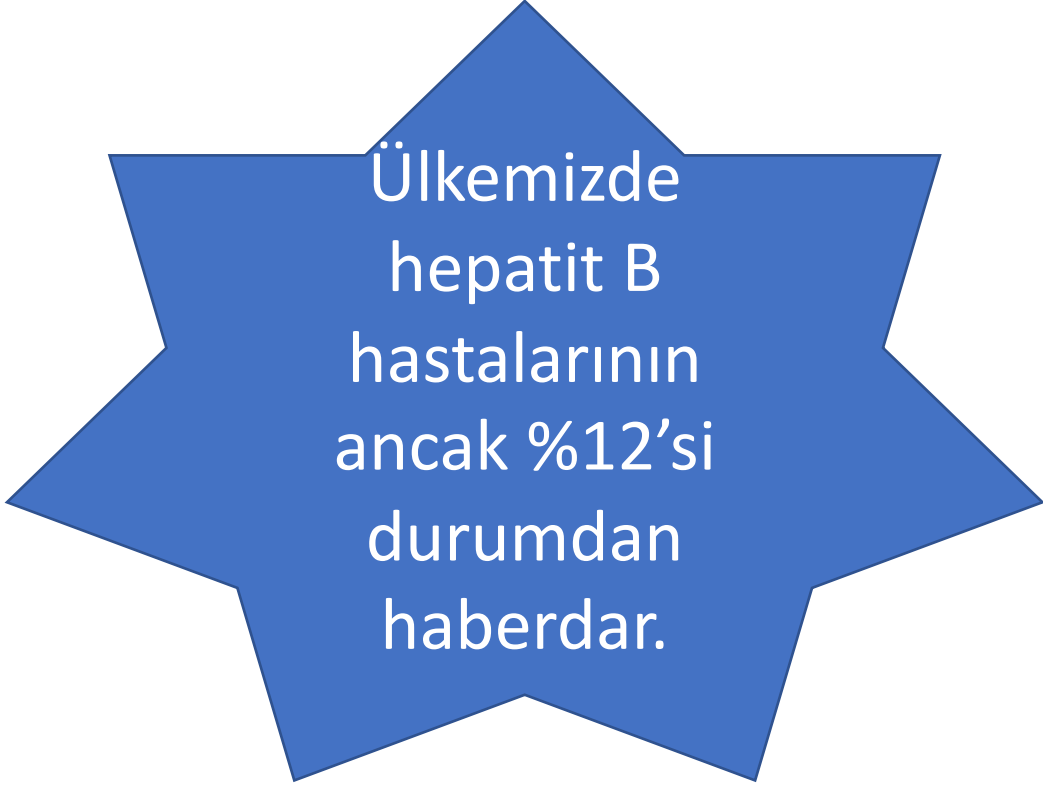
- Hepatit C

- Hepatit D

- Hepatit E

Kronik Hepatit B

2009'da 18 yaş üstü kişilerde yapılan bir çalışmada, Ülkemizde HBsAg pozitifliği %4 ve antiHBc pozitifliği %30,6 saptanmıştır (*).



Ülkemizde
hepatit B
hastalarının
ancak %12'si
durumdan
haberdar.

Hepatit B infeksiyonu için kimlere tarama yapılmalı

- Damar içi madde kullanım öyküsü olanlar
- Erkeklerle seks yapan erkekler, riskli cinsel davranışı olanlar ve seks işçileri
- Kemoterapi, organ nakli ile ilgili immünosupresyon ve immünosupresif tedavi verilen romatolojik veya gastroenterolojik hastalıkları olan kişiler
- Nedeni bilinmeyen ALT ve AST yüksekliği olan kişiler
- Kan, plazma, organ, doku veya semen donörler
- Prediyaliz, hemodiyaliz, periton diyalizi ve evde diyaliz hastaları dahil olmak üzere son dönem böbrek hastalığı olan kişiler
- Tüm gebeler
- HBsAg pozitif anneden doğan bebekler
- Herhangi bir kronik karaciğer hastalığı olan kişiler (Ör: Kronik HCV infeksiyonu)

Hepatit B infeksiyonu için kimlere test yapılmalı

- HIV ile infekte kişiler
- HBsAg pozitif kişilerle aynı evde yaşayanlar, ortak iğne kullanımı veya cinsel temas öyküsü olanlar
- Cinsel yolla bulaşan bir hastalık için değerlendirilen veya tedavi edilen kişiler
- Kan veya kan bulaşmış vücut sıvılarına mesleki olarak maruz kalma riski taşıyan sağlık ve kamu güvenliği çalışanları
- Gelişimsel engelli insanlara bakım veren merkezlerde kalanlar ve çalışanlar
- Orta veya yüksek HBV infeksiyonu prevalansı olan ülkelere seyahat edenler
- Kan veya vücut sıvısı maruziyeti sonrasında profilaksi yapılmasını gerektiren durumlarda maruziyete sebep olan kaynak kişiler
- Cezaevinde kalanlar
- Diyabetes mellitusu olan 19-59 yaş arasındaki yetişkinler
- Ülkemizde 1996 yılından önce kan transfüzyonu yapılmış olanlar

Kronik Hepatit B Değerlendirme

Biyokimyasal testler;

Alanin aminotransferaz (ALT)
Aspartat aminotransferaz (AST)
Gama glutamil transferaz (GGT)
Alkalen fosfataz (ALP)
Bilirubin,
Serum albümin ve globülin,
Trombosit sayımı,
Protrombin zamanı (PT)

Serolojik testler;

HBsAg
Anti-HBc IgG
HBeAg
Anti-HBe
HBV DNA
HBsAg Genotip
HBsAg kantitasyonu
Anti-Delta
Anti-HCV
Anti-HAV IgG
Anti-HIV

Fibroz markırları;

Non invazif testler

Elastografi
Biyomarkırlar

Karaciğer biyopsisi

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif		Evre 5. İyileşmiş HBV İnfeksiyonu
	Evre 1. Kronik İnfeksiyon	Evre 2. Kronik Hepatit	Evre 3. Kronik İnfeksiyon	Evre 4. Kronik Hepatit	
HBsAg	Yüksek	Yüksek/Orta	Düşük	Ara düzeyde	Negatif
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
HBV DNA	> 10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	< 2000 IU/mL	> 2000 IU/mL	Tespit edilemez
ALT	Normal	Yükselmiş	Normal	Yüksek	Normal
Karaciğer Hastalığı	Yok yada Hafif	Orta/Şiddetli	Yok	Orta/Şiddetli	Yok
Hastalık Seyri	Düşük	Orta/Yüksek	Düşük	Orta/Yüksek	Yok(HSK!)
Eski Terminoloji	İmmün Toleran	HBeAg Pozitif İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcılık	HBeAg Negatif Kronik Hepatit	HBsAg negative, anti-HBc pozitif
Tedavi	Endike değil	Endike	Endike değil	Endike	Endike değil

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Kronik Hepatit B de tedavinin amacı

- Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar için tedavinin ana amacı;
 - Hastalığın ilerlemesini ve HSK gelişimini engelleyerek hastanın hayatta kalma şansını ve yaşam kalitesini artırmaktır.
- Ek olarak antiviral tedavinin amaçları;
 - Anneden çocuğa bulaşın engellenmesi
 - Hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi
 - HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların önlenmesi ve tedavisi.

Serum HBV DNA düşmesi

ALT normalizasyonu

**Serokonversiyon
(HBeAg kaybı, anti-HBe oluşumu, HBsAg kaybı)**

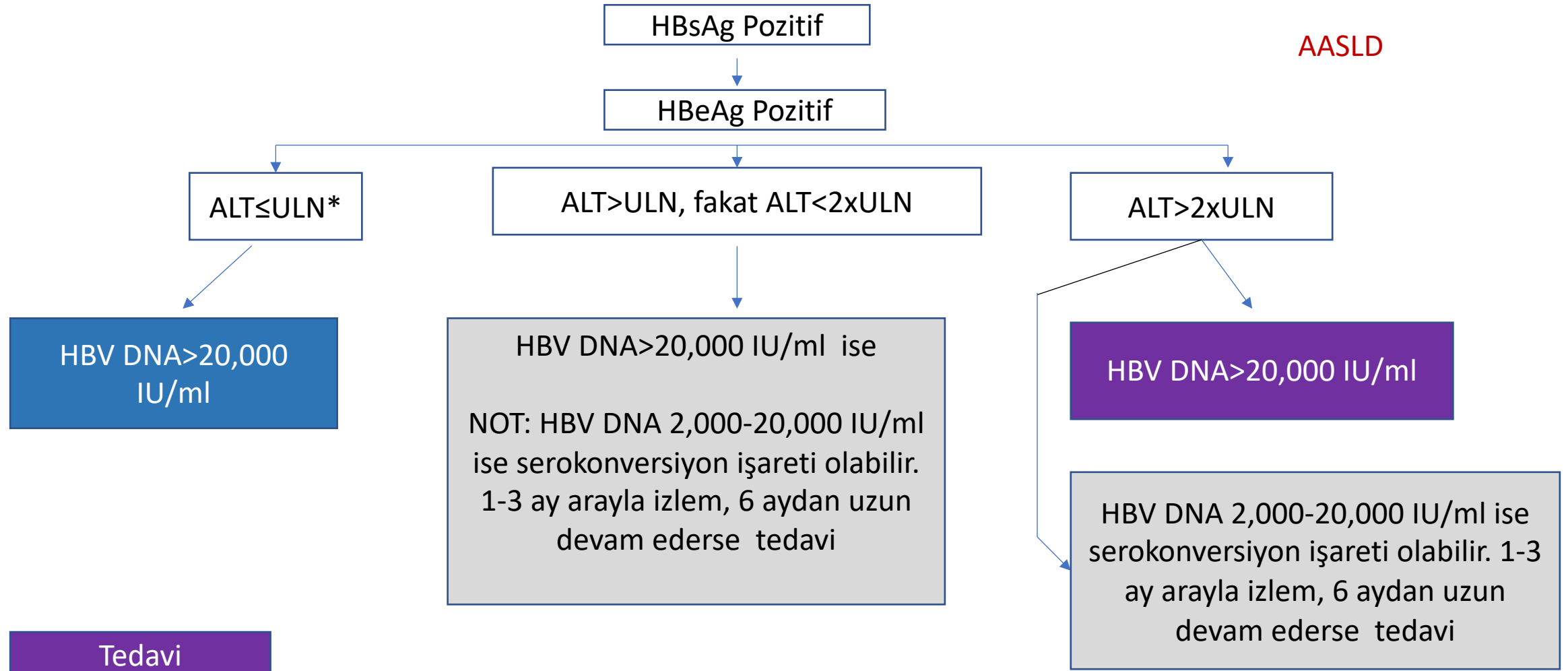
Karaciğer histolojisinde düzelme



**Sirozun, HSK'nın ve
Ölümün Önlenmesi**

Ek olarak antiviral tedavinin amaçları;
Anneden çocuğa bulaşın engellenmesi
Hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi
HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların önlenmesi
ve tedavisi.

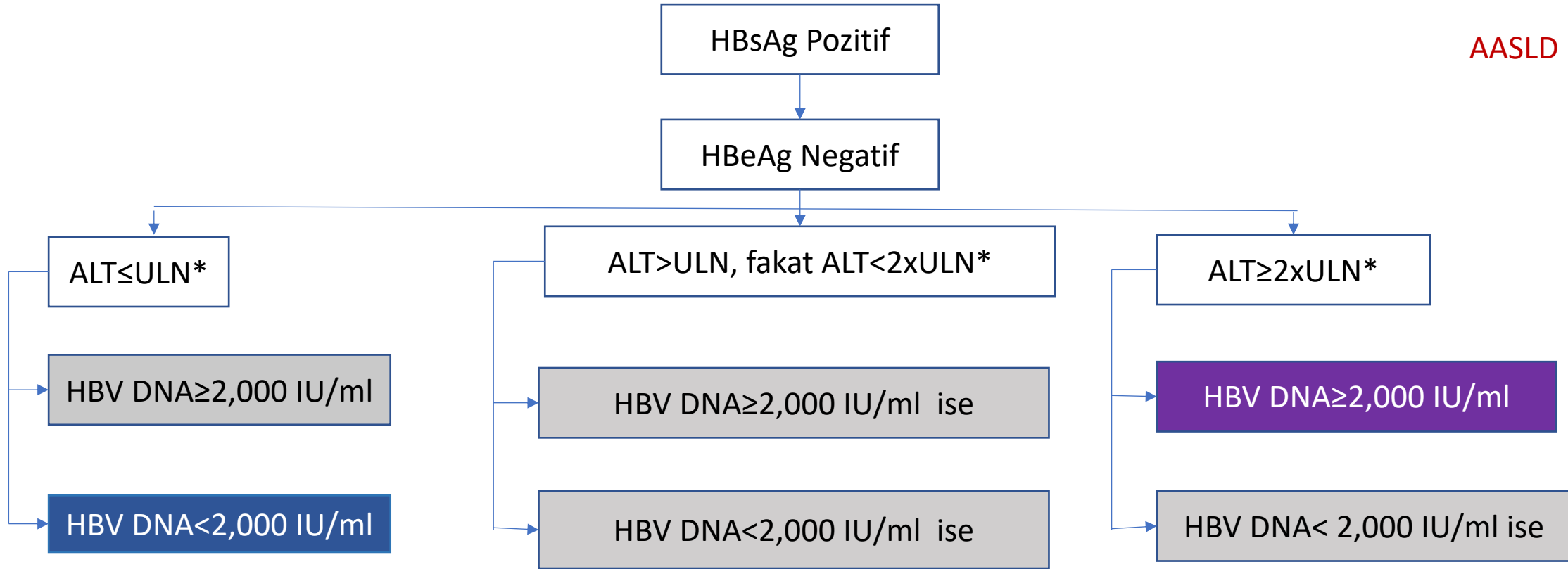
AASLD



Tedavi

Tedavi etme. 3-6 ay arayla ALT ve HBV DNA düzeyleri, 6-12 ay arayla HBeAg takibi

ALT yüksekliğinin diğer sebeplerini dışla, noninvazif testlerle veya karaciğer biyopsisiyle hastalığın şiddetini belirle. $\geq F2$ veya $\geq A3$ ise tedavi et. ALT yüksekliğinin diğer sebepleri dışlandıysa ve yükseklik kalıcıysa özellikle 40 yaşının üzerini tedavi et.



Tedavi

Tedavi etme. 3-6 ay arayla ALT ve HBV DNA düzeyleri, 6-12 ay arayla HBeAg takibi

ALT ≤ ULN ise ALT ve HBV DNA yı 1 yıl süreyle 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir izle.
ALT yüksek ise, ALT yüksekliğinin diğer sebeplerini dışla, noninvazif testlerle veya karaciğer biyopsisiyle hastalığın şiddetini belirle. ≥F2 veya ≥A3 ise tedavi et. Eğer kalıcı olarak ALT > ULN ve HBV DNA ≥ 2000 IU/mL ise, özellikle 40 yaşının üzerini tedavi et.

SUT

HBV DNA ≥ 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml)

Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2
(Erişkin Hastalar İçin)

Kronik hepatit B hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlı olan ajanlar;

- PegIFNa 2a/b
- Nükleoz(t)id analogları
 - Yüksek Bariyerli olanlar
 - Entekavir (ETV),
 - Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve
 - Tenofovir alafenamid (TAF)
 - Düşük Bariyerli olanlar
 - Lamivudin (LAM),
 - Telbivudin (LdT),
 - Adefovir (ADF),

Pegile interferon tedavisi önerilen hastalar

Hasta	Genç Kadın Yandaş Hastalığı olmayan
Karaciğer	ALT seviyesi yüksek (ALT>2XNÜS) Kc biyopsisinde yüksek aktivite Karaciğer biyopsisinde presirotik evre
Virüs	Düşük viral yük ((HBV DNA <2x10 ⁶ IU/m) HBeAg pozitif Genotip A

ETV vs TAF vs TDF Seçme kriterleri

Karşılaştırma	ETV (Entekavir)	TAF (Tenofovir alafenamid)	TDF (Tenofovir disoproksil fumarat)
Doz	0,5 mg/gün	25 mg/gün	300 mg/gün
Lamivudin direnci	Doz artımı	Etkin	Etkin
Gebelik	Gebelik katagorisi C	İnsan verisi yok	Gebelik katagorisi B
Böbrek Hastalığı	Kreatinin klirensi < 50 mL/dak ise doz azaltımı	Kreatinin klirensi < 15 mL/dak altında , hemodiyalize girmeyen hastalarda doz önerisi yok. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz günlerinde diyaliz sonrası.	Kreatinin klirensi < 50 mL/dak ise doz azaltımı
HIV Koinfeksiyonu	ART rejimine ilaveten önerilir	ART rejiminin içinde önerilir	ART rejiminin içinde önerilir

TDF yerine TAF veya ETV'in tercih edilebileceği durumlar *

1. Yaş >60 yaş

2. Kemik hastalığı

Kronik steroid kullanımı ya da kemik yoğunluğunu olumsuz etkileyen diğer ilaçların kullanımı

Frajlite kırıkları öyküsü

Osteoporoz

3. Renal bozukluk**

eGFR <60 ml/dk/1.73 m²

Albuminüri >30 mg/24 saat veya batırma çubuğu ile orta dereceli proteinüri

Düşük fosfat (<2,5 mg/dl)

Hemodiyaliz

* Hastanın önceden lamivudin deneyimi varsa entekavir yerine TAF seçilebilir.

** Eğer eGFR <50 ml/dak ise ETV doz ayarı gerekir.

Tedavi Ne Zaman Kesilmeli?

- PegIFNa tedavisi 48 hafta boyunca kullanılır.
- NA başlanan hastalarda tedavi süresi tam olarak belli değildir ve klinik pratikte genelde ilaçlara devam edilir.

Tedavi Ne Zaman Kesilmeli?

- Son çalışmalar antiviral tedavi esnasında oluşan HBsAg kaybı ve HBV DNA baskılanmasının tedavi bırakıldıktan sonra da devam ettiğini göstermektedir.
- Dolayısıyla tedavinin kesilmesi HBsAg ve HBV DNA negatifleştikten 6-12 ay sonra düşünülebilir.

HBeAg-Pozitif KHB

- Sirozlu hastalarda HBV tedavisi asla kesilmemeli
- Anti-HBe serokonversiyonu olduğu andan itibaren 12 ay sonra sonlandırma düşünülebilir. Alternatif yaklaşım HBsAg negatif oluncaya kadar tedaviye devam etmektir.
- NA tedavisi kesildikten sonra
 - En az 12 ay süreyle her 3 ayda bir vireminin rekürrensı, ALT alevlenmesi, seroreversiyon ve dekompanseasyon açısından takip

HBeAg-Negatif KHB

- Eğer siroz varsa tedavi kesilmemeli
- Eğer siroz yoksa tedaviyi sonlandırma için güçlü kanıtlar olmadığı ya da HBsAg kaybolmadığı sürece süresiz tedavi edilmeli.
- HBsAg kaybı olan hastalarda 12 aylık bir konsolidasyon süresi sonrası tedavinin kesilmesi düşünülebilir.
- Seçilmiş sirozu olmayan hastalarda en az 3 yıl süreyle tedavi edilmiş ve virolojik yanıt alınmış ise yakın takip edilerek tedavinin kesilmesi düşünülebilir.

GEBELİK

Gebelikle ilgili durum	Öneriler
Doğurganlık çağında kadın, Çocuk planlıyor	İleri derecede fibroz yoksa tedaviyi doğum sonrasını ertele, İleri derecede fibroz varsa pegileinterferon ile tedavi düşün
İlk Trimestir	HBsAg taraması yap
NA alan gebe kadın Kronik Hepatit B li gebe kadın, ileri fibroz/siroz	TDF alıyorsa TDF ye devam et ETV veya diğer NA alıyorsa TDF ye geç
Gebe kadın, HBV DNA düzeyi > 200,000 IU/mL veya HBsAg düzeyi > 4 log ₁₀ IU/mL	24-28 hafta arasında TDF profilaksisine başla, doğumdan sonra 12 haftaya kadar kes.
Anne Sütü	Tedavi almayan veya TDF tedavisi yada profilaksisi alan HBsAg pozitif kadınlarda kontendike değildir.

HBV REAKTİVASYONU

Reaktivasyon tanısı

- HBsAg-pozitif, anti-HBc-pozitif hastalarda

(i) HBV DNA'da ≥ 2 log (100 kat) artış (mevcut seviyeden)

(ii) HBV DNA ≥ 3 log (1.000) IU/mL düzeyi önceden saptanamayan bir hastada

(iii) HBV DNA ≥ 4 log (10.000) IU/mL eğer başlangıç seviye bilinmiyorsa

Reaktivasyon tanısı

- HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif hastalarda
 - (i) HBV DNA saptanabilir olması
 - (ii) HBsAg'nin yeniden pozitifleşmesi
- Hepatit alevlenmesi: ALT $\geq$ 3 katına artışı ve >100 U/L'ye olarak tanımlanır.

HBV Reaktivasyonunun Tedavisi

- HBV reaktivasyonu gelişen tüm hastalara **antiviral tedavi** önerilir.
- Asemptomatik olanlarda amaç, hastalıklarının **alevlenmesini** önlemektir.
- HBV reaktivasyonu olan hastaların yüzde 25 ila 50'sine kadarında **şiddetli hepatit ve/veya karaciğer yetmezliği** gelişebilir ve sınırlı veriler bu riskin **hematolojik malignitesi olan hastalarda ve/veya rituksimab** alan hastalarda daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

İmmünosupresyonun yönetimi

- HBV reaktivasyonu olan hastalarda **antiviral tedaviye mümkün olan en kısa sürede** başlanmalıdır.
- Bununla birlikte, immünosupresif tedavinin kesilmesi ihtiyacı **vaka bazında değerlendirilmelidir.**
- Hafif hepatit alevlenmesi olan hastalarda, özellikle altta yatan durum yaşamı tehdit edici veya şiddetli ise, immünosupresif tedaviye devam edilebilir.
- Buna karşılık, **orta veya şiddetli hepatit alevlenmesi** olan hastalarda, immünosupresif veya kanser kemoterapisinin **geçici olarak azaltılması** veya HBV DNA ve ALT düşük seviyelere düşene kadar tutulması gerekebilir.

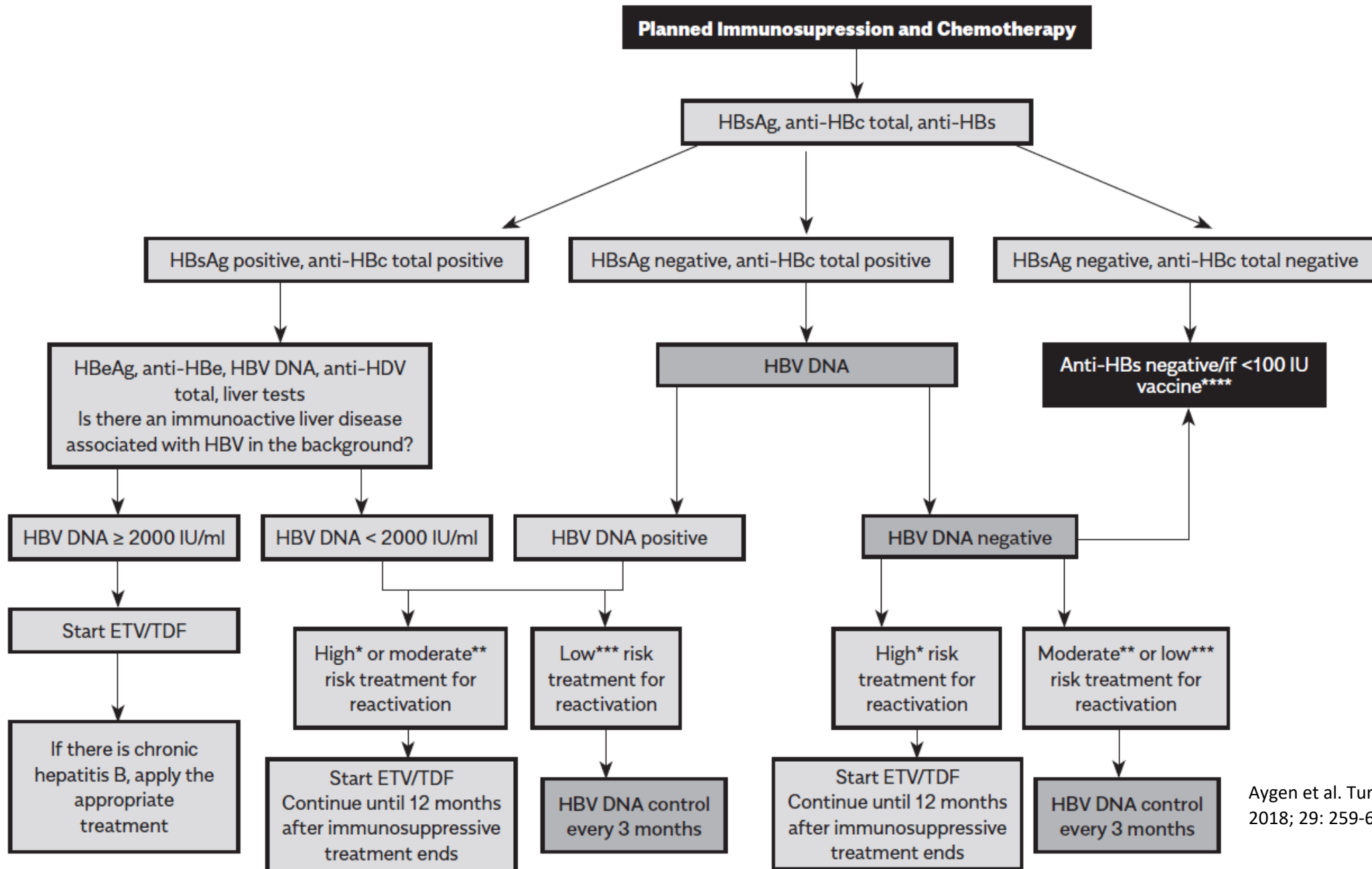
Hepatit B Profilaksisi

Kimler antiviral tedavi almalı?

Seçilmiş gruplarda, eşzamanlı veya immünosupresif tedaviden önce başlatılan **antiviral tedavi**, HBV reaktivasyonu riskini azaltabilir.

- HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtı olan kişiler arasında, koruyucu tedavinin uygulanıp uygulanmayacağını belirlemek için **HBV reaktivasyonu riski** değerlendirilmelidir.
- HBV reaktivasyon riski, kullanılan immünosupresif ajanlara bağlıdır.

Reaktivasyon riski	İlaç grubu	İlaç
Yüksek Risk (>%10)	Anti-CD20 antikor	Rituximab
		Ofatumumab
	Antrasiklin deriveleri	Doxorubicin
		Epirubicin (HBsA pozitif)
	Kortikosteroidler	HBsAg pozitif bireylerde >10 mg/gün >4 hafta kullanım
Orta Risk (%1-10)	TNF- α inhibitörleri	İnfiliximab
		Etanercept
		Adalimumab
		Certolizumab
	Diğer sitokin inhibitörleri ve sitokin inhibitörleri	Abatecept
		Ustekinumab
		Natalizumab
		Vedolizumab
	Tirozin Kinaz İnhibitörleri	İmatinib
		Nilotinib
		Doxorubicin
		Epirubicin (HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif)
	Kortikosteroid	HBsAg pozitif bireylerde <10 mg/gün $\geq$ 4 hafta kullanım veya HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif bireylerde >10 mg/gün $\geq$ 4 hafta kullanım
Düşük Risk (<%1)	Klasik İmmünosüpresifler	Azathioprine
		6-mercaptopurine
		Methotrexate
	İntraartiküler kortikosteroid	$\leq$ 1 hafta
	Kortikosteroid	HBsAg negatif, Anti- HBc IgG pozitif bireylerde <10 mg/gün $\geq$ 4 hafta kullanım



Tedavi süresi

- **Reaktivasyon ve korunma** için tedavi süresi aynıdır.
 - Tedavi, immünosupresyonun kesilmesinden sonra **en az 6 ay** sürdürülmelidir (anti-CD20 tedavisi hariç).
 - Eğer hasta anti-CD20 ajanları kullanıyor ise, bu süre tedavi sonrası **en az 12 ay** olmalıdır.

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ



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.

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,

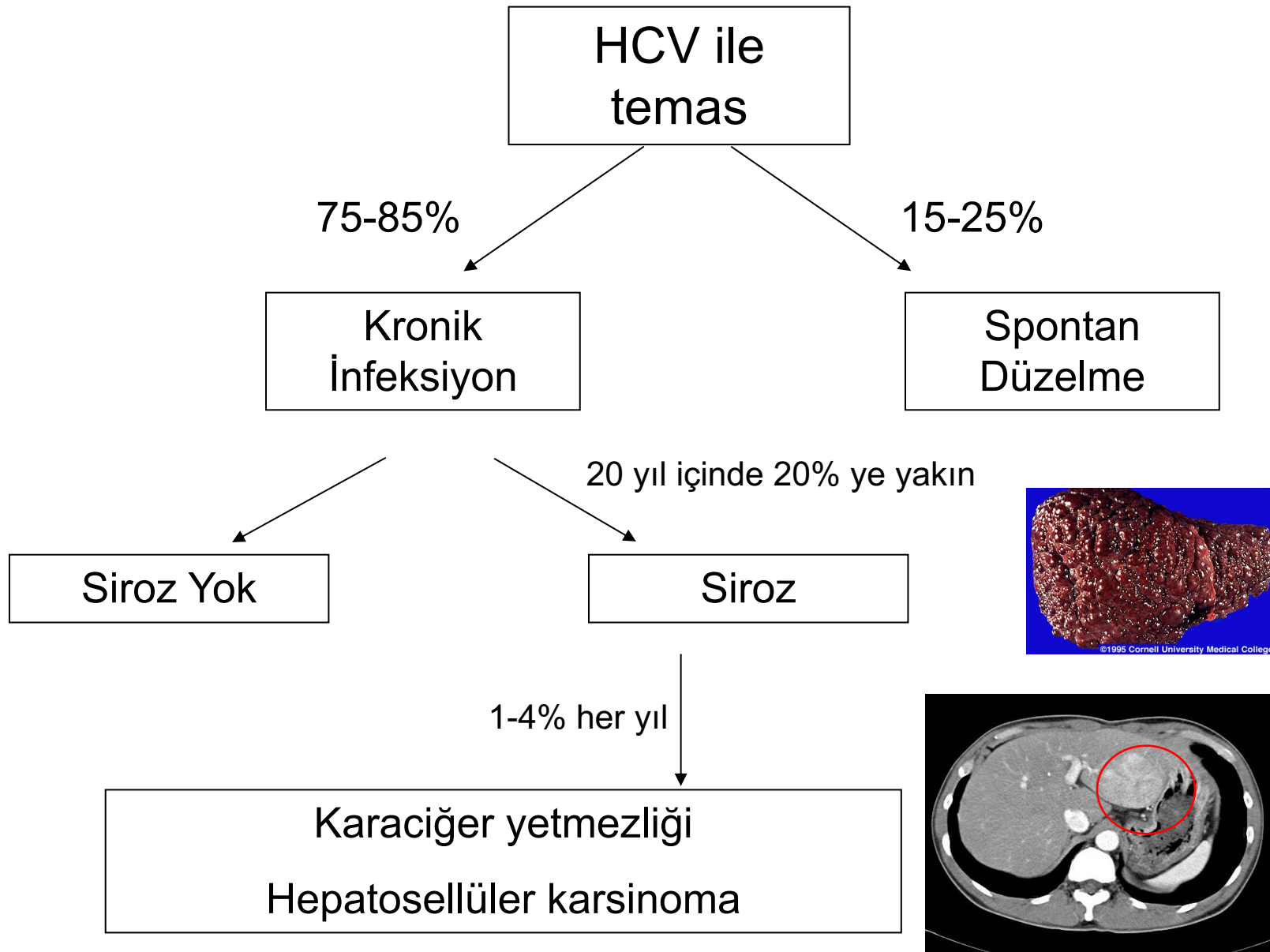
Albümin, bilirubin,

Tam kan sayımı, INR

Serum fibrozis belirteç panelleri(Fibrotest)

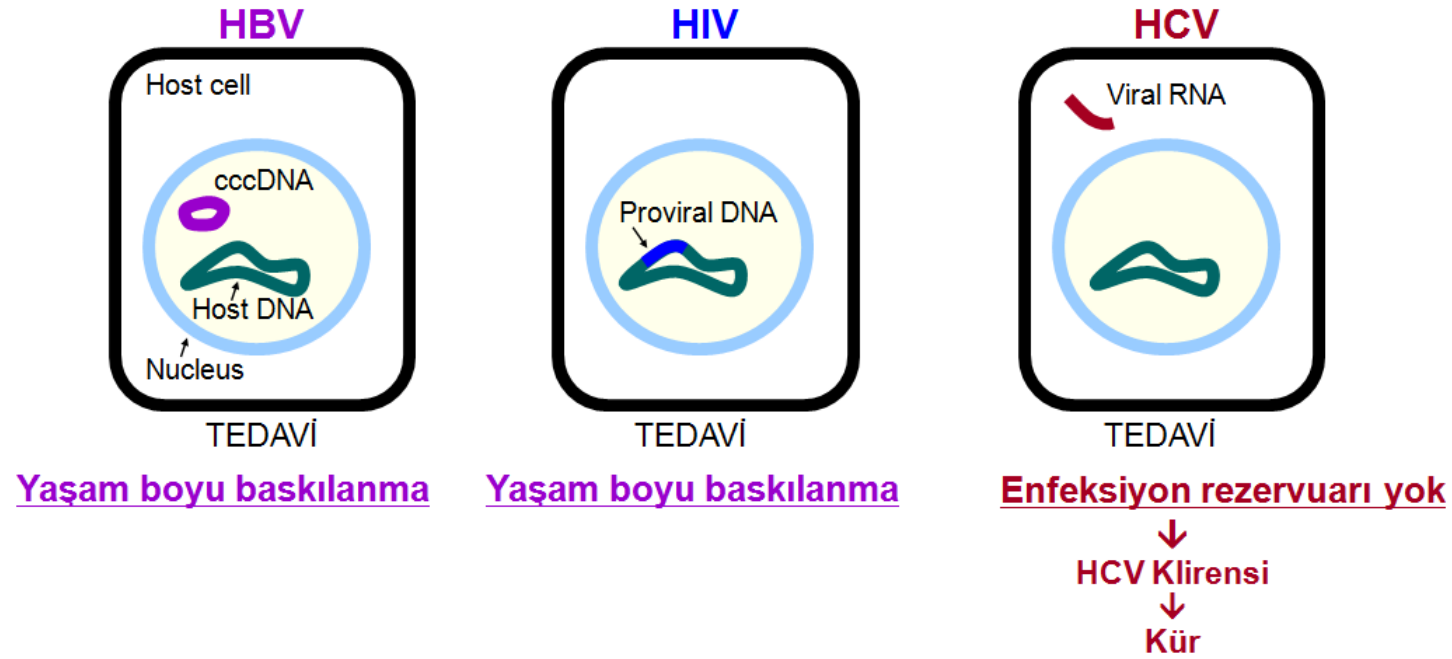
Transient elastography (Fibroscan)

Karaciğer görüntüleme (Ultrason veya CT taraması)

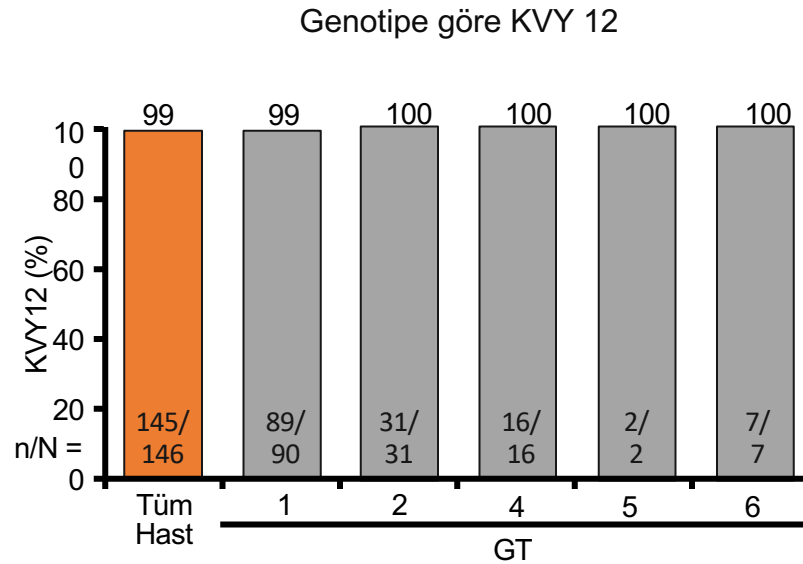


Bazı kronik durumların aksine, HCV enfeksiyonu tedavi edilebilir

- 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)

Kimler Tedavi edilmelidir?

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



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

Tedavinin Amacı

Tedavinin amacı HCV enfeksiyonu kürü sağlamaktır

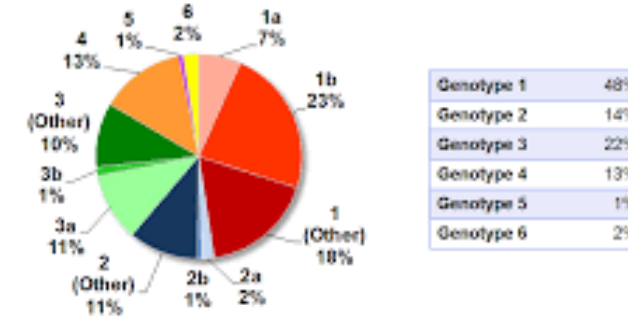
KÜR

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

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. Hensman, S. Fournier, H. K. Fournier, H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus, *Journal of Hepatology* (2014)

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.

HEP Drugs	Co-medications	Drug Interactions
Search HEP drugs...	Search co-medications...	☐ Check HEP/HEP drug interactions
☒ A-Z ☐ Indication ☐ Trade	☒ A-Z ☐ Class	Switch to table view
☐ Daclatasvir	☐ Aluminium hydroxide	Do Not Coadminister
☐ Elbasvir/Grazoprevir	☐ Alverine citrate	Ledipasvir/Sofosbuvir
☐ Entecavir	☐ Amantadine	Amiodarone
☒ Glecaprevir/Pibrentasvir	☐ Ambrisentan	Look for alternatives
☐ Lamivudine (HBV)	☐ Amikacin	More Info
☒ Ledipasvir/Sofosbuvir	☐ Amiloride	Potential Interaction
☐ Lenvatinib	☒ Amiodarone	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

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(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 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				
	Kompanse(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.



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.

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

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 .

DEA Başarısızlıklarında Yeniden Tedavi

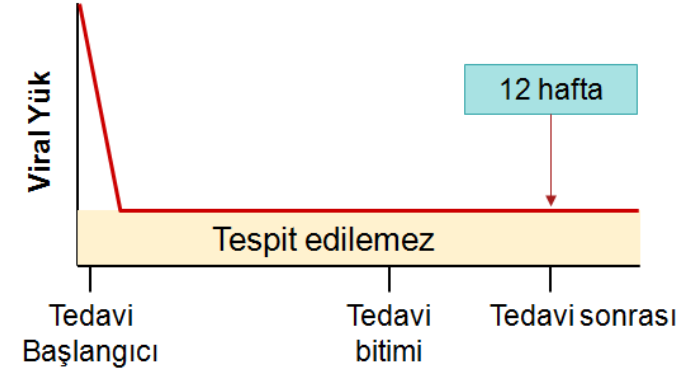
- DEA içeren tedavi rejimlerinin herhangi birinden sonra başarısız olan hastalar, deneyimli tedavi uzmanları ve virologları içeren **multidisipliner bir ekip** bağlamında yeniden tedavi edilmelidir.
- DEA içeren tedavi rejimlerinin herhangi birinden sonra başarısız olan hastalarda yeniden tedavi öncesinde **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 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.



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.

HDV-HBV KOİNFEKSİYONU OLAN HASTALAR

- Kompanse karaciğer hastalığı olan HDV-HBV ko-enfekte hastalarda mevcut tedavi seçeneği en az 48 haftalık PegIFNa'dır.
- Bu tedavilerin başarı oranı düşüktür.
- Son yıllarda prenilasyon inhibitörleri, hepatosit giriş inhibitörleri ve nükleik asit polimerleri ile yapılan çalışmalar ümit vermektedir.
- Devam eden HBV DNA replikasyonu olan HDV-HBV ko-enfekte hastalarda, HBV için NA tedavisi düşünülmelidir.

KRONİK HEPATİT E ENFEKSİYONU

- HEV RNA'nın serumda veya feçeste 6 aydan uzun süre saptanması olarak tanımlanır.
- Hemen hemen daima immun sistemi baskılanmış hastalarda görülür.
- Tedavide ilk aşama immunosupresyonun azaltılması veya kesilmesidir.
- İmmunosupresyonun azaltılması veya kesilmesi ile bazı hastalarda viral klirens sağlanabilir.
- Yanıt alınmayan hastalarda 12 haftalık ribavirin tedavisi kullanılır(günlük 600-1000 mg, iki dozda).

*Katılımınız için
teşekkürler*