



# Zor Hepatit Olguları “HCV”

**ARZU ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM**

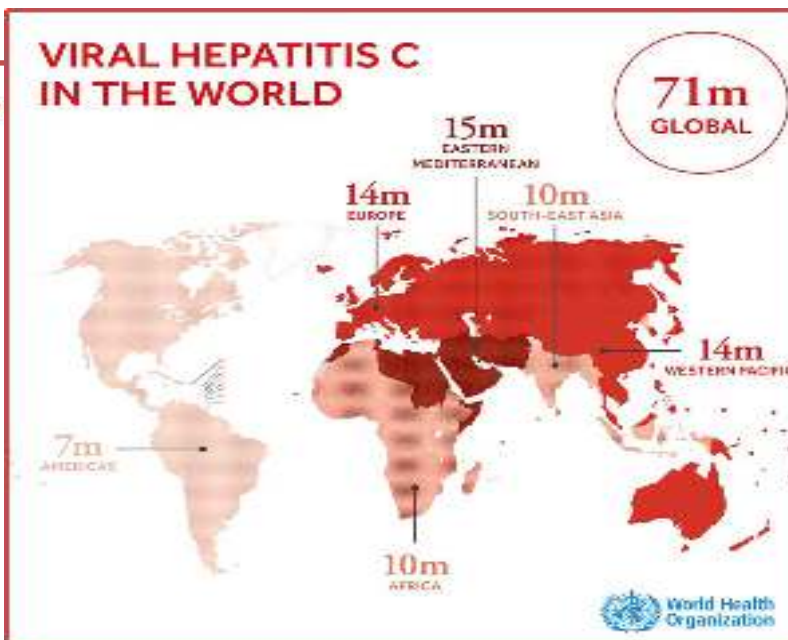
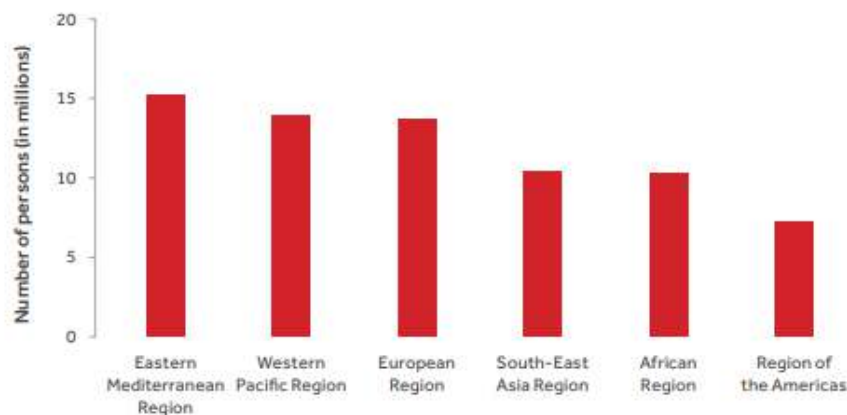


# SUNUM İÇERİK

- Epidemiyoloji özeti/Global hepatit raporu
- Hepatit C'yi anlamak; neden zor?
- Güncel tedavi önerileri
- Tedavisi zor vakalar
  - **Sirotik hastalar**
  - **Genotip 3; tedavisi zor mu?**
  - **Tedavi başarısızlığı**
  - **Koinfekte vakalar**
  - **Tedaviyi zorlaştıran diğer durumlar**
- Gelecekte bizi ne bekliyor?

# GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017

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



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

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

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

- ✓ 2015 yılında dünya çapında hala 1,75 milyon yeni HCV enfeksiyonu
- ✓ Küresel insidans oranı: 100.000'de 23,7
- ✓ Güvenli olmayan sağlık bakımı enjeksiyonları
- ✓ Uyuşturucu kullanımı (ivdu)

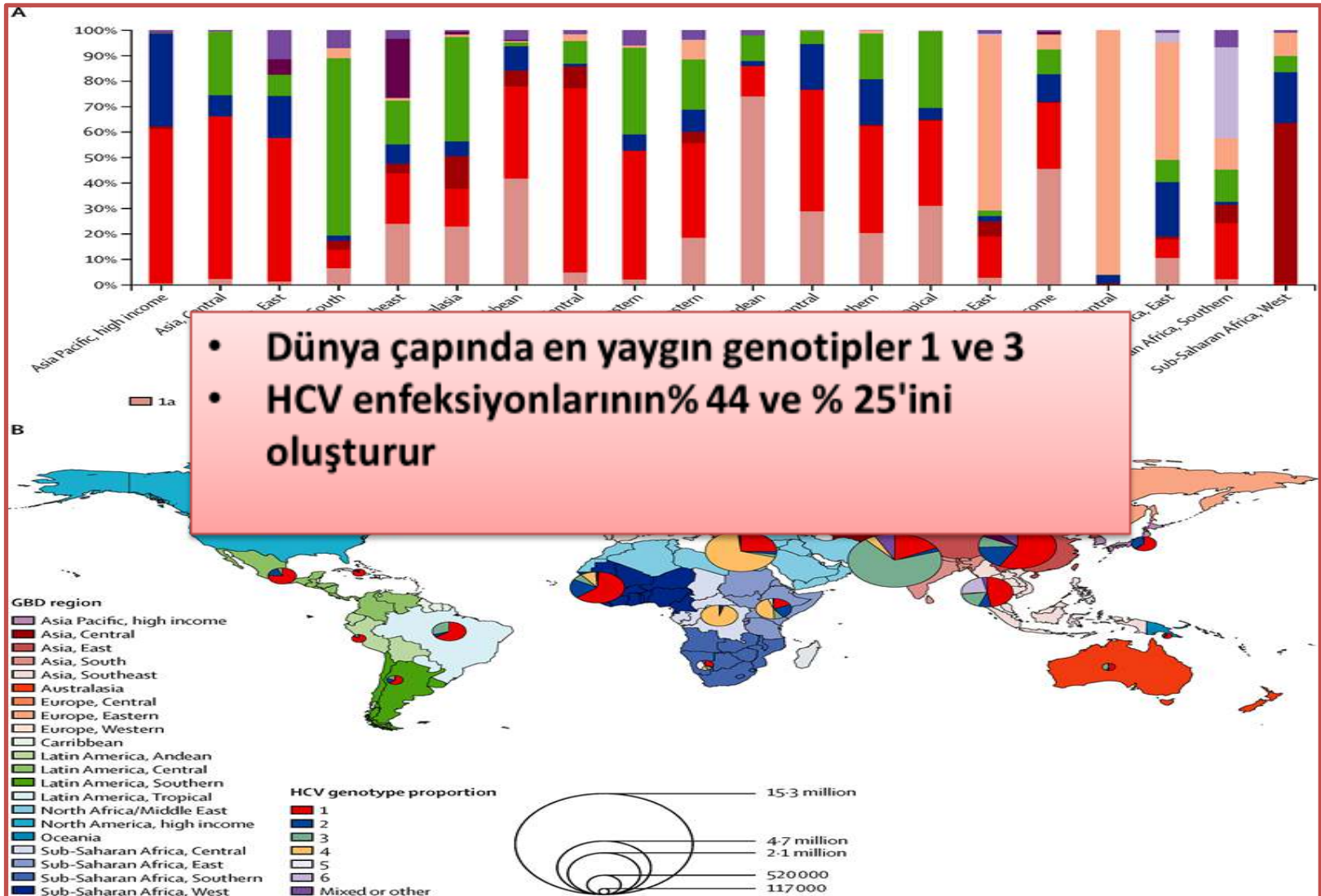
2017 yılında 580.000 HCV ilişkili ölüm\*

WHO region	Map key	Incidence of HCV infection			
		Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

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

\* These deaths exclude those from the extrahepatic complications of HCV infection and background mortality from other causes among HCV-infected patients.

# Global genotip dağılımı

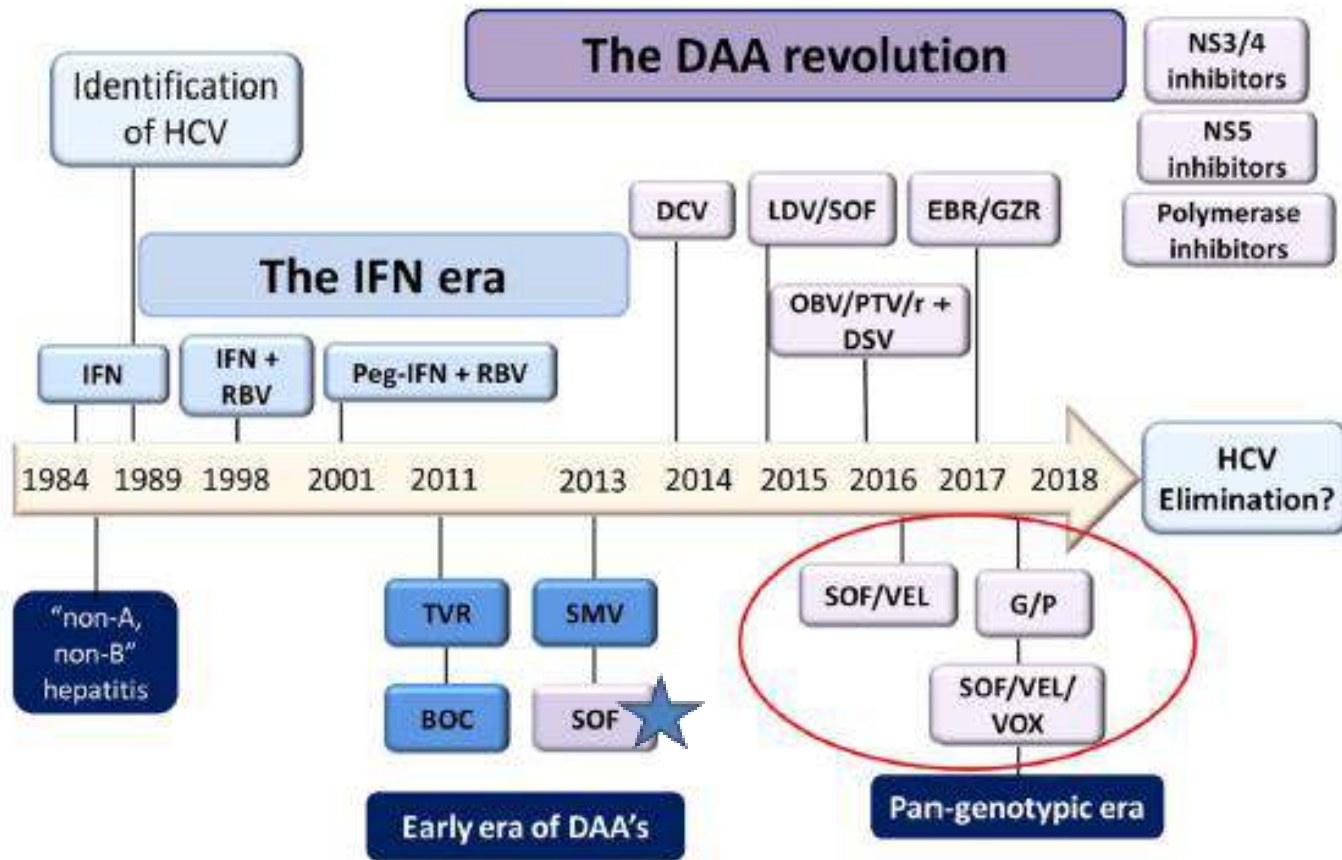


# Global genotip dağılımı

- **8 genotip** , 105 alt tip
  - **Genotip 7**; Demokratik Kongo Cumhuriyeti'ndeki yedi enfekte kişide tanımlandı
  - **Genotip 8**; Pencap'tan (Hindistan) dört enfekte kişide bulundu
- İvdu, MSM, hemofili epidemiyolojine göre genotip dağılımı değişir
- Örn; genotip 4 Orta Doğu, Mısır ve Orta Afrika'da baskın
  - Avrupa'da ivdu'larda yaygın

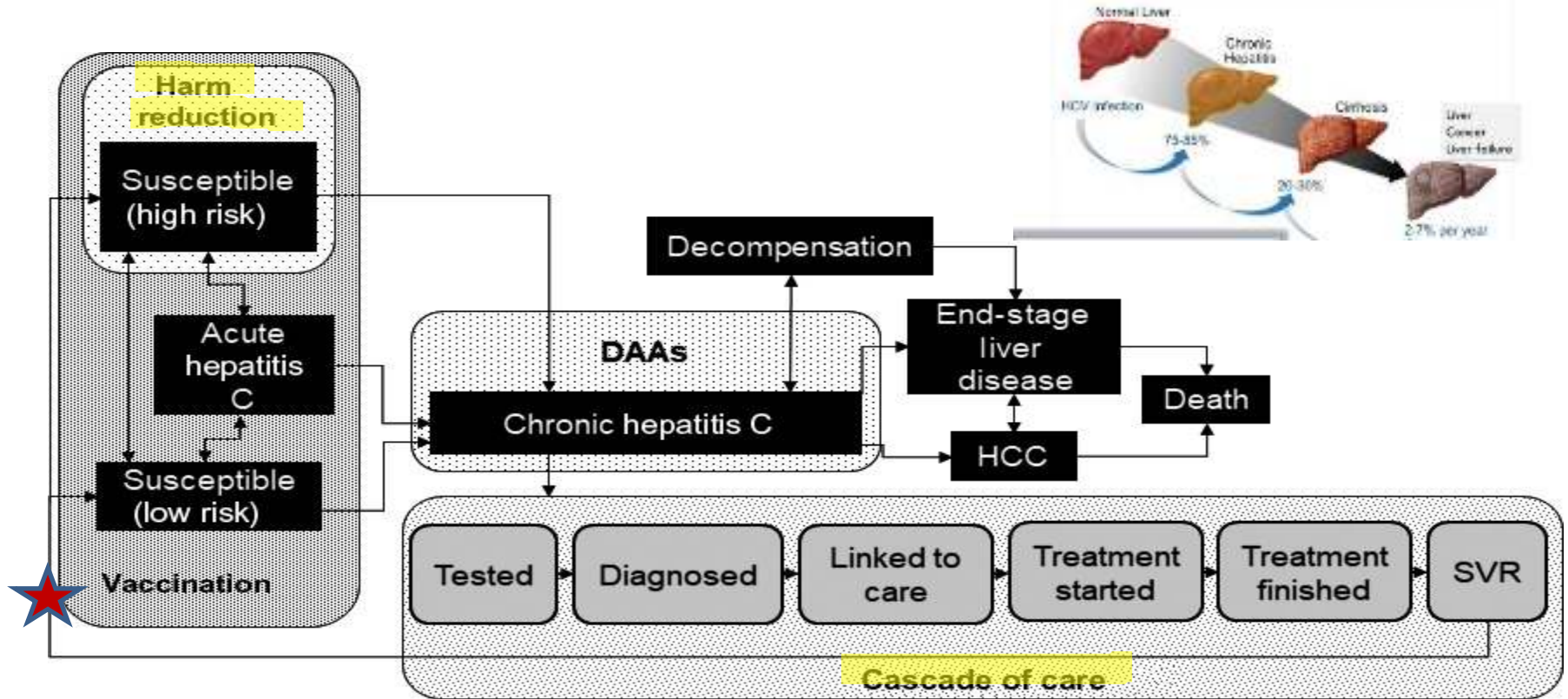


# HCV tedavisinin dikkat çekici tarihi..



- Parlati L, et al. Treatment of hepatitis C virus infection. Clin Res Hepatol Gastroenterol.2020

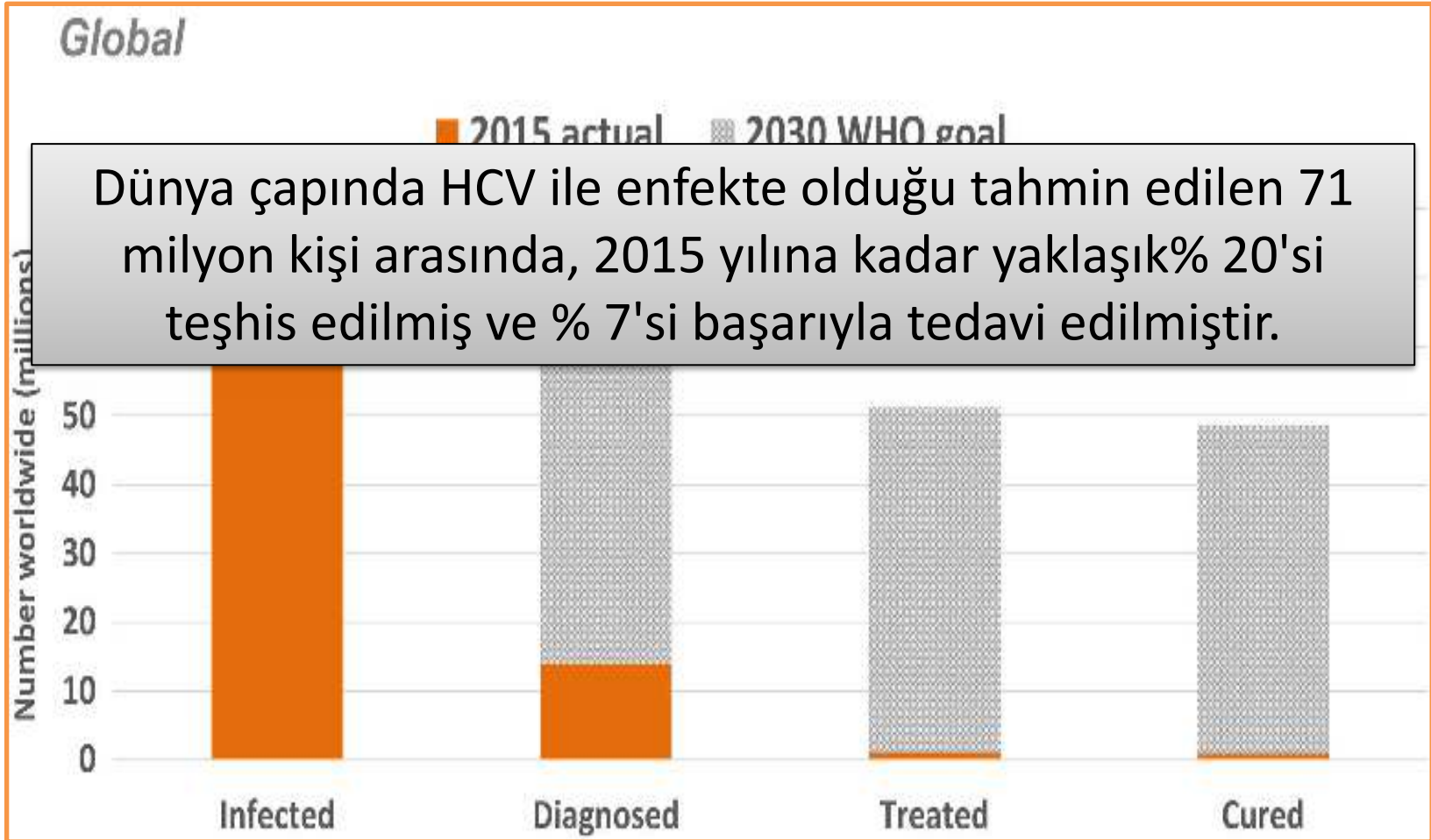
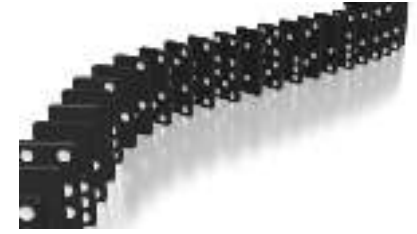
# HCV süreci ve olası müdahaleler



Lombardi A, et al; Hepatitis C: Is eradication possible? Liver Int, 2019



# Global HCV kaskadı



# NEDEN ZOR VAKALARIMIZ VAR?



- **Virüs ile ilgili nedenler**

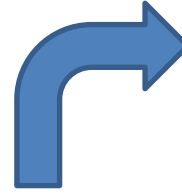
- HCV biyolojik, patolojik özellikleri
- Genetik çeşitlilik

- **Konak ile ilgili nedenler**

- Hasta ve hastalığa ait faktörler
- Özel popülasyonlarda artan sıklık

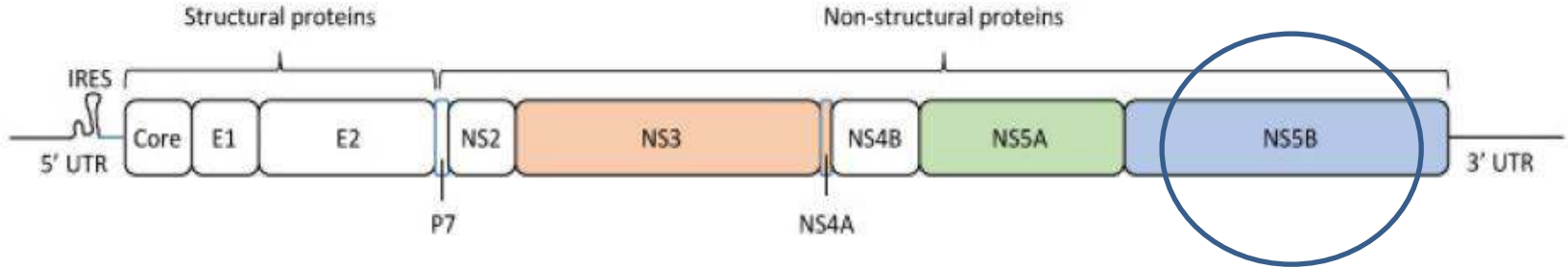
- **Tedavi ile ilgili nedenler**

- Direnç



**Tedavisi zor popülasyonlar**  
Koinfeksiyonlar  
Reenfeksiyon  
SVR sonrası dönem

# VİRÜS İLE İLGİLİ NEDENLER



- 10 viral **protein**; 3 yapısal, 7 yapısal olmayan
- **NS5B**; yeni viral genomlar üretmek için viral RNA'yı sentezleyen ve kopyalayan RNA'ya bağımlı bir **RNA polimerazdır (RdRP)**
- HCV NS5B RdRP, yeniden okuma aktivitesinden yoksundur
- **HCV replikasyonu sırasında yüksek hata oranı**
  - Replikasyon döngüsünde nükleotid başına  $10^3$ -  $10^5$  mutasyon tahmini hata

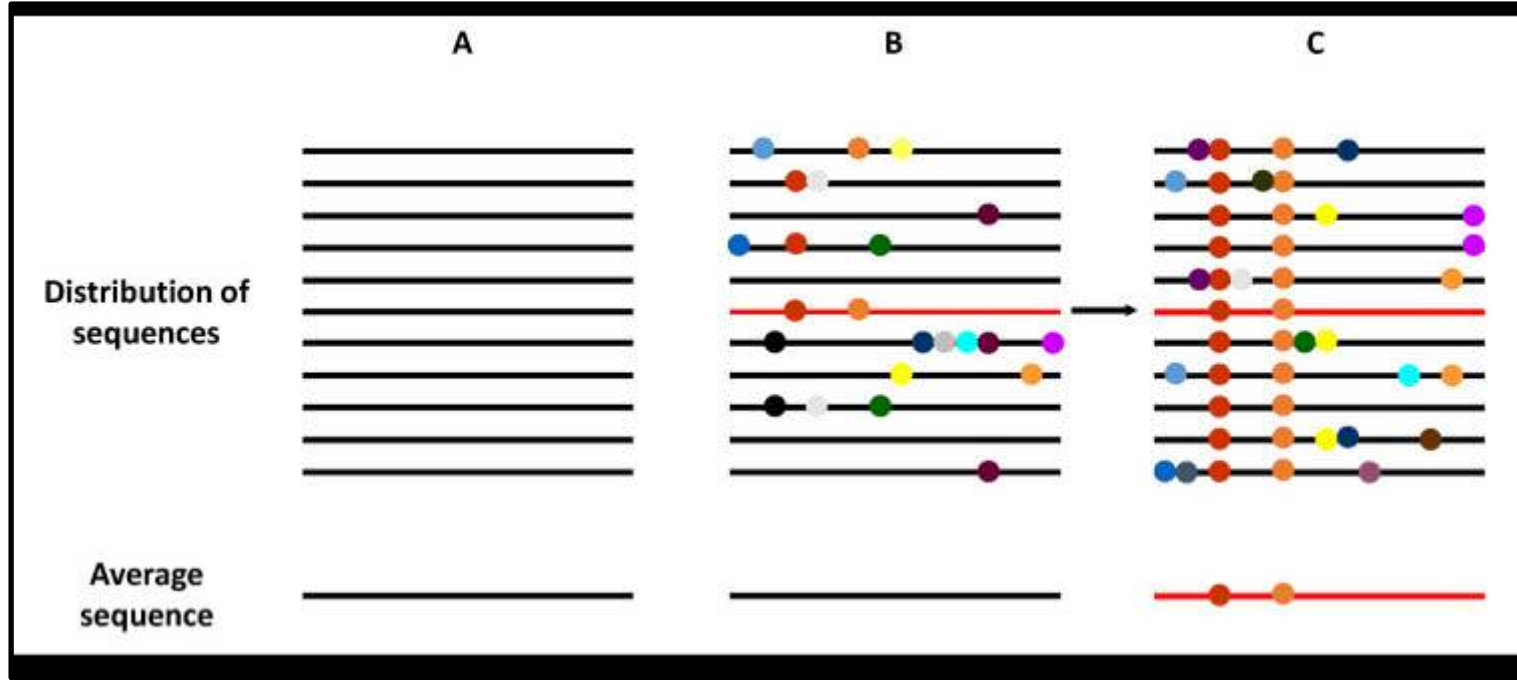
Review

## Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity

Miguel Angel Martinez \*<sup>1b</sup> and Sandra Franco <sup>1b</sup>

- HCV, yüksek mutasyon oranı ve zaman içindeki evrimsel etkiler ile yüksek bir genetik değişkenlik oranına sahip (seçici baskı, rekombinasyon ve genetik drift)
- HCV'deki genetik değişkenlik;
  - **Konak içi değişkenlik** (viral quasispecies);
    - Enfekte bir bireyde mevcut HCV mutant genomlarının dağılımı
  - **Konakçı arası değişkenlik**; farklı HCV genotipleri ve alt tipleri
    - Nükleotid seviyesinde %30-35 farklılık; genotip
    - % 20-25 farklılık; alt tip ( alt türdeki izolatlar %10 farklılık gösterebilir)

# VİRÜS İLE İLGİLİ NEDENLER



- Bir virüs popülasyonunun genom bileşiminin şematik temsili.
- Yatay çizgiler; viral genom ve çizgilerdeki semboller; mutasyonlar

**A:** Hiçbir mutasyonun üretilmediği homojen bir virüs popülasyonu, bu popülasyondaki tüm genomlar aynı

**B:** Genomların çoğu genetik olarak farklı olacak şekilde, mutantların yüksek bir frekansta üretildiği heterojen bir virüs popülasyonu. Bu popülasyonun ortalama konsensüs sekansı, homojen popülasyondaki (**A**) ile aynıdır .

**C:** Genetik drift veya seçilme yoluyla bireysel genomların seçilmesi

# VİRÜS İLE İLGİLİ NEDENLER

- Akut enfeksiyon sırasında  $10^9$ - $10^{12}$  viral partikül üretimi
- Kronik süreçte  $10^5$ - $10^7$  virion/ml gb yüksek viral yük izlenebilir
- **Yüksek replikasyon kinetiği + RdRP'NİN düşük uyumu**
  - $10^4$  nükleotidlik bir genom uzunluğunda tek veya pek çok çift mutant ortaya çıkması muhtemel
- Viral çeşitlilikte hızlı dalgalanmalar ve viral suşların ilk tespitlerinden yıllar sonra yeniden ortaya çıkması HCV evrimsel tarihini iyice zorlaştırır
  - Sahra Altı Afrika; geniş konakçı arası heterojenliği
  - **100-200 yıl önce burada endemik miydi?**





pISSN 2287-2728  
eISSN 2287-285X

**Review**

**CLINICAL and MOLECULAR  
HEPATOLOGY**  
<https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0018>  
Clinical and Molecular Hepatology 2020;26:251-260

## **Unmet needs of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antiviral therapy**

Chung-Feng Huang<sup>1,2,3</sup> and Ming-Lung Yu<sup>1,2,3</sup>

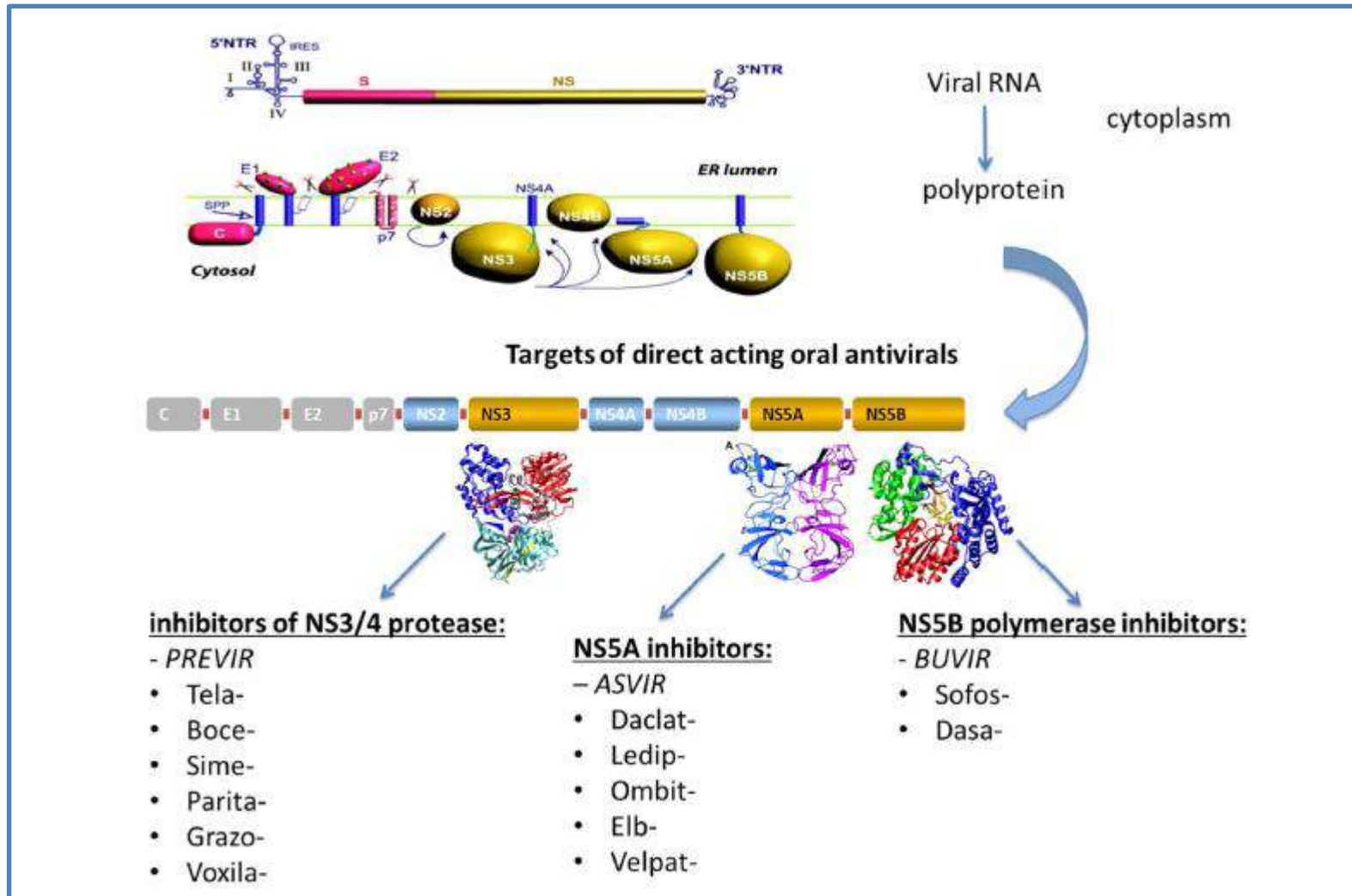
- Teşhisten tedaviye kadar olan zorluklar
- **Tedavi etmesi zor popülasyonlar**
  - ✓ Dekompanse hastalar
  - ✓ Sirozlu genotip 3 hastalar
  - ✓ Aktif HCC; tedavi zamanlaması dahil
  - ✓ RAS testinin gerekliliği dahil birden fazla DAA tedavi başarısız hastalar
- **Profilaktik anti-HBV tedavisi:** Hangi hastalara başlanmalı ve ne zaman kesilmeli?
- **SVR sonrası dönem**
  - ✓ Yüksek riskli popülasyonlarda reenfeksiyon
  - ✓ Devam eden HCC riski
  - ✓ Ekstrahepatik belirtilere etki

# Tedavi yaklaşımları



Ulusal/Uluslararası Kılavuzlar

# Oral antivirallerin spesifik hedefleri



# Onaylı hepatit C ilaçları

## FDA Onaylı

<b>Elbasvir-Grazoprevir</b> <i>Zepatier</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	 <b>Glekaprevir-Pibrentasvir</b> <i>Mavyret</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	 <b>Ledipasvir-Sofosbuvir</b> <i>Harvoni</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	<b>Peginterferon alfa-2a</b> <i>Pegasys</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 
<b>Peginterferon alfa-2b</b> <i>Pegintron</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	<b>Ribavirin</b> <i>Copegus, Rebetol, Ribasphere</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	 <b>Sofosbuvir</b> <i>Sovaldi</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	<b>Sofosbuvir-Velpatasvir</b> <i>Eplclusa</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 
<b>Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir</b> <i>Vosevi</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 			

Windows'u Et  
Windows'u etkinleştirin

## Üretimden kaldırdı

<b>Boceprevir</b> <i>Victrelis</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	<b>Dasatasvir</b> <i>Dasypin</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	<b>Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir</b> <i>Tecovier</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	 <b>Ombitasvir-Paritaprevir-Illoravir ve Dasabuvir</b> <i>Vasivra-Fajk</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 
<b>Simeprevir</b> <i>Glyxos</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 	<b>Telaprevir</b> <i>Incivek</i> Özet » Reçete Bilgileri » Klinik denemeler » Referanslar » 		

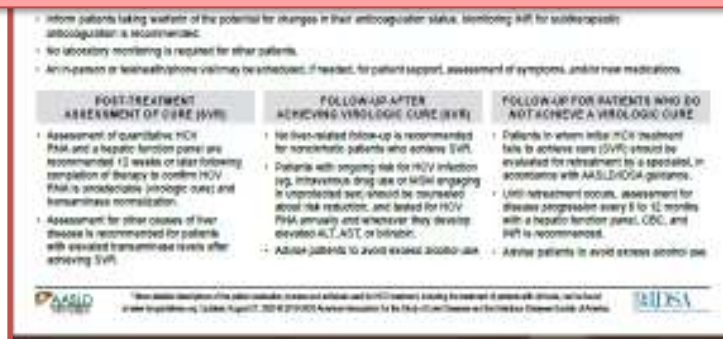
<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs>

# Basitleştirilmiş tedavi



## ÖNERİLEN REJİMLER

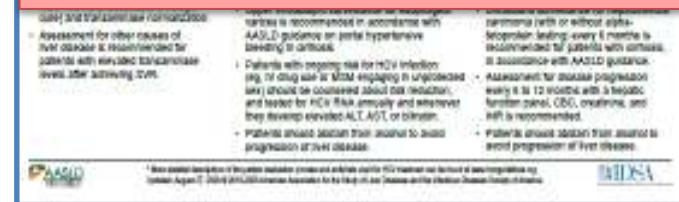
- Glecaprevir/pibrentasvir;  
8 hafta
- Sofosbuvir /velpatasvir  
12 hafta



## ÖNERİLEN REJİMLER

- **Genotip 1-6:**  
Glecaprevir/ pibrentasvir; 8 hafta
- **Genotip 1, 2, 4, 5 veya 6:**  
Sofosbuvir /velpatasvir; 12 hafta

**NOT :** SOF/VEL kullanılacak ise genotip tayini. Genotip 3 hastalara, bazal NS5A direnci ile ilişkili (RAS) testi yapılmalı; Y93H saptanmaz ise sofosbuvir / velpatasvir 12 haftalık tedavi edilebilir.







## EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series<sup>☆</sup>

European Association for the Study of the Liver\*

**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- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , 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 <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup>Whenever HCV genotype and subtype determination is not available, not affordable and/or limits access to care.





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

# Genotipe özgü öneriler

**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- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).**

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

IFN, interferon; RASs, resistance-associated substitutions.

<sup>a</sup>If 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.

<sup>b</sup>In 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.

<sup>c</sup>As determined by sequence analysis of the NS5A region by means of population sequencing or deep sequencing (cutoff 15%).

# SUT( 28/04/2021); nonsirotik hastalar

Genotip	Deneyim	OBV/PTV/r/DSV	GLE/PIB
Genotip 1a	Tedavi naif	12 hf (+RBV)	8 hf
	Tedavi deneyimli	12 hf (+RBV)	8/16 hf*
Genotip 1b	Tedavi naif	8/12 hf	8 hf
	Tedavi deneyimli	12 hf	8/16 hf*
Genotip 2	Tedavi naif		8 hf
	Tedavi deneyimli		8/16 hf*
Genotip 3	Tedavi naif		8 hf
	Tedavi deneyimli		16 hf
Genotip 4	Tedavi naif	12 hf (+RBV)	8 hf
	Tedavi deneyimli	12 hf (+RBV)	8/16 hf*
Genotip 5	Tedavi naif		8 hf
	Tedavi deneyimli		8/16 hf*
Genotip 6	Tedavi naif		8 hf
	Tedavi deneyimli		8/16 hf*

\*NS5A inhibitörü deneyimli olan hastalar için (Glekaprevir+Pibrentasvir) ile tedavi süresi toplam 16 haftadır

# SUT; sirotik hastalar

Genotip	Sirotik durum	OBV/PTV/r/DSV	GLE/PIB	SOF/LDV
Genotip 1a				
Tedavi naiv	Child A	24 hf (+RBV)	12 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
Tedavi deneyimli	Child A	24 hf (+RBV)	12/16 hf*	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
Genotip 1b				
Tedavi naiv	Child A	8/12 hf	12 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
Tedavi deneyimli	Child A	12 hf	12/16 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
Genotip 2				
Tedavi naif/	Child A*		12 hf	
	Tedavi deneyimli/Child A		12/16 hf	
Genotip 3				
Tedavi naif/Child A			12 hf	
	Tedavi deneyimli/Child A		16 hf	

Genotip 2 ve 3 için Child B ve C önerisi yok

# SUT; sirotik hastalar

Genotip	Sirotik durum	OBV/PTV/r/DSV	GLE/PIB	SOF/LDV
<b>Genotip 4</b>				
Tedavi naif	Child A	12 hf (+RBV)	12 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
Tedavi deneyimli	Child A	12 hf (+RBV)	12/16 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
<b>Genotip 5</b>				
Tedavi naif	Child A		12 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
Tedavi deneyimli	Child A		12/16 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
<b>Genotip 6</b>				
Tedavi naif	Child A		12 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)
Tedavi deneyimli	Child A		12/16 hf	
	Child B/C			12 hf (+RBV)

# OLGU-1

- 68 yaş, bayan hasta, ev hanımı
- Genotip 1b, tedavi deneyimli (PEG INF+RBV)
- CTP skoru;7 ( Child B)
- DM, Depresif bozukluk (insülin, amitriptilin)

Tarih	26/07/2016	.../.../...	.../.../...
Laboratuvar	0.Hafta	4.Hafta	12.Hafta
Hemoglobin (mg/dl)	13,6	12,5	12
Lökosit (1000/mm <sup>3</sup> )	4190	3600	3700
Trombosit (1000/mm <sup>3</sup> )	98,100	92,900	84,800
PT (sn)	13,7	15,9	17,9
aPTT (sn)	33,6	32,2	34
INR	1,01	1,21	1,36
AKŞ (mg/dl)	163	126	
ALT (U/L)	32	14	18
AST (U/L)	51	28	27

**Tedavi öncesi USG:** KC parankimi granüler.  
Hafif-orta derecede asit

**SOF/LDV+ RBV: 12 HAFTA**

Son başvuru;Ekim 2019  
HCV RNA NEGATİF

**Mayıs 2020 COVID 19 tanısı ile kaybedilmiş**

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST Seviyesi (U/L)}}{\text{Trombosit Sayısı (10}^9 \text{/L)}} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}} = 6.26$$

AFP (ng/mL)	10,62	6,99	6,35
HCV RNA (IU/ml)	1911266	NEGATİF	NEGATİF
FIB-4	6,26		5,10

FIB-4 skoru < 1.45 fibroz yok (NPD: %90)  
>3.25 belirgin fibroz (duyarlılığı %97, PPD: %65)

# HCV'ye bağlı sirozlu hastalar

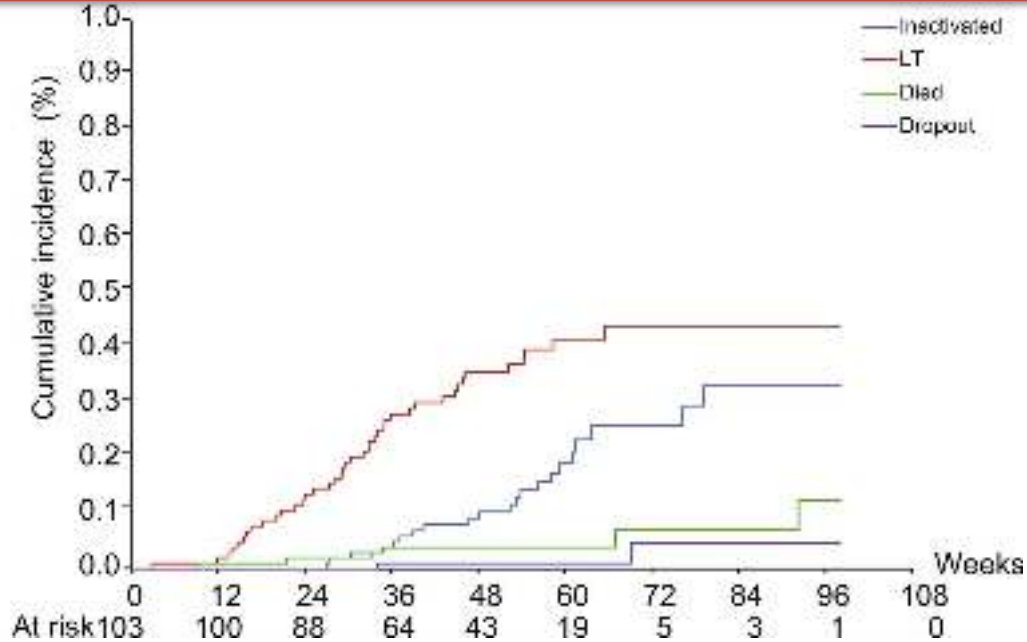
- **Kompanse/dekompanse ayrımı önemli**
- CTP skoru  $\geq 7$  ve/veya aşağıdaki komplikasyonlardan birinin varlığı
  - Asit, sarılık, varis kanaması veya hepatik ensefalopati
- **Dekompanse sirozlu kişilerde tedavi hedefleri**
  - Acil tedavi hedefi, karaciğer nakli adaylığına göre farklılık gösterir
    - **Karaciğer transplantasyonu için aday olmayan** hastalarda tedavinin kısa vadeli hedef; dekompanseasyonu azaltmak ve klinik durumu stabilize edebilecek SVR elde etmektir
    - **Karaciğer transplantasyonu için aday olan** hastalarda tedavinin **ara hedefi**; nakil öncesi virolojik klirensin saęlanması



# HCV'ye bağlı sirozlu hastalar

- **Proteaz inhibitörü içeren rejimler;**
  - Dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozlu hastalarda, daha önce dekompanse (Child-Pugh A) sirozlu hastalarda kontrendikedir
- **Önerilen rejim; SOF +NS5A inhibitörü bazlı tedaviler tavsiye edilir**
  - **Öne çıkan rejim ; SOF/VEL**
- Ribavirin eklenmesi?
  - DAA etkinliğini artırmada rolü tam olarak anlaşılamamış ancak rehber önerileri verilmesi yönünde..

# Dekompanse sirozu olan bazı pretransplant bireylerde HCV tedavisi karaciğer nakli ihtiyacını önleyebilir..



- HCC olmayan, farklı DAA'lar ile tedavi almış 11 merkezden 103 hasta;
- 60. hafta sonunda hastaların % 19'u nakil listesinden çıkarıldı
- 1/3 hastada inaktivasyon, 1/5 hastada liste dışı çıkabilme şansı
- İnaktivasyon sağlanan 34 hasta;
  - MELD puanında 3.4 puan (delta MELD,  $p < 0.0001$ )
  - Child-Pugh (CP) için 2 puanlık medyan iyileşme (delta-CP,  $p < 0.0001$ )

# Dekompanse sirozlu hastalarda klinik çalışmaların özeti

Clinical trials	Intervention	n	Patients	Outcomes SVR12
ALLY-1 (Phase 3) <sup>12</sup>	SOF + DCV + RBV for 12 wk	113	Decompensated cirrhosis (CTP B/C) and post-LT, G1-6	-Advanced cirrhosis (n = 60): 83% (G1a 76%; G1b 100%; G3 83%) -Overall SVR12: 94% in CTP B, 56% in CTP C -Post-LT (n = 53): 94% (G1a 97%; G1b 90%; G3 91%)
IMPACT (Phase 2) <sup>13</sup>	SOF + DCV	40	Compensated and	CTP A (n = 19): 100% CTP B (n = 21): 100%
SOLA (Phase 2) <sup>11</sup>				
ASTRAL-4 (Phase 3) <sup>4</sup>	SOF/VEL ± RBV for 12 or 24 wk	267	Decompensated cirrhosis (CTP B), G1-6	12-wk SOF/VEL (n = 90): 83% (G1a 88%; G1b 89%; G3 50%) 12-wk SOF/VEL+RBV (n = 87): 94% (G1a 94%; G1b 100%; G3 85%) 24-wk SOF/VEL (n = 90): 86% (G1a 93%; G1b 88%; G3 50%)
C-SALT (Phase 2) <sup>14</sup>	GRZ/EBV for 12 wk	30	Decompensated cirrhosis (CTP B), G1	CTP B (n = 30): 90% Noncirrhotic controls in PK analyses arm (n = 10): 100% Remark: Lower doses of GRZ 50 mg/EBV 50 mg were used in this trial in CTP B cirrhosis. This regimen is not recommended for use in patients with decompensated cirrhosis because of a protease inhibitor in this combination.

- Dekompanse sirozlu hastalarda önerilen DEA rejimlerinde genel KVV oranı, tüm genotipler için % **87-94** arasında
- Child C hastalarda veri sınırlı; KVV 12 düşük ( yaklaşık %50)

CTP: Child–Turcotte–Pugh; DCV: daclatasvir; EBV: elbasvir; FCH: fibrosing cholestatic hepatitis; G: genotype; GRZ: grazoprevir; LDV: ledipasvir; LT: liver transplantation; PK: pharmacokinetic; RBV: ribavirin; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; SVR: sustained virologic response; VEL: velpatasvir.

# Dekompanse sirozlu hastalarda gerçek yaşam verileri

Ders çalıtıma	Müdahale	n	Hastalar	Sonuçlar SVR12
İngiltere- EAP <sup>15</sup>	12 hafta boyunca SOF + DCV = RBV veya SOF + LDV = RBV	467	Dekompanse siroz (CTP B / C), LT sonrası ve ekstrahepatik hastalar; G1, G3, diğer genotipler	Dekompanse siroz (n = 409): SOF + DCV: G1 (n = 4)% 50, G3 (n = 5)% 60, diğer (n = 3)% 100 SOF + DCV + RBV: G1 (n = 34) % 88, G3 (n = 105) % 71, diğer (n = 11) % 82 SOF + LDV: G1 (n = 13) % 85, G3 (n = 5) % 40, diğer (n = 0) SOF + LDV + RBV: G1 (n = 149) % 91, G3 (n = 57) % 65, diğer (n = 23) % 91 Post-LT (n = 44): SOF + DCV: G1 (n = 1) % 100, G3 (n = 0), diğer (n = 0) SOF + DCV + RBV: G1 (n = 6) % 83, G3 (n = 10) % 80, diğer (n = 1) % 100 SOF + LDV: G1 (n = 5) % 100, G3 (n = 2) % 0, diğer (n = 0) SOF + LDV + RBV: G1 (n = 14) % 100, G3 (n = 2) % 50, diğer (n = 3) % 100 Ekstrahepatik endikasyon hastaları (n = 14): SOF + DCV: G1 (n = 0), G3 (n = 2) % 100, diğer (n = 0) SOF + DCV + RBV: G1 (n = 1) % 100, G3 (n = 3) % 100, diğer (n = 1) % 100 SOF + LDV: G1 (n = 0), G3 (n = 0), diğer (n = 0) SOF + LDV + RBV: G1 (n = 4) % 100, G3 (n = 1) % 100, diğer (n = 2) % 100
Wëlzel TM <sup>16</sup>	12-24 hafta için SOF + DCV = RBV	389	Siroz (CTP A% 57, CTP B% 37, CTP C% 6); G1a (% 33), G1b (% 36), G3 (% 21) (Avrupa CUP kohortundan)	CTP A, B, C: SVR12% 94, % 86, % 76 MELD <10, 10-15, ≥ 16: SVR12% 92, % 93, % 61 G3 CTP A (n = 38): SOF + DCV (n = 22) % 100, SOF + DCV + RBV (n = 16) % 88 CTP B (n = 30): SOF + DCV (n = 15) % 80, SOF + DCV + RBV (n = 15) % 87 CTP C (n = 11): SOF + DCV (n = 9) % 78, SOF + DCV + RBV (n = 2) % 100
Hezode C <sup>17</sup>	12-24 hafta için SOF + DCV = RBV	256	Kompanse ve dekompanse siroz (CTP A% 82, CTP B% 15, CTP	CTP A (n = 187): 12 haftalık SOF + DCV (n = 32) % 69, 12 haftalık SOF + DCV + RBV (n = 8) % 50 24 haftalık SOF + DCV (n = 111) % 89, 24 haftalık SOF + DCV + RBV (n = 36) % 83 CTP B (n = 35): 12 haftalık SOF + DCV (n = 7) % 14, 12 haftalık SOF + DCV + RBV (n = 0) 24 haftalık SOF + DCV (n = 17) % 76, 24 haftalık SOF + DCV + RBV (n = 11) % 73 CTP C (n = 6): 12 haftalık SOF + DCV (n = 3) % 67, 12 haftalık SOF + DCV + RBV (n = 0) 24 haftalık SOF + DCV (n = 2) % 50, 24 haftalık
<b>SVR ORANLARI KLİNİK ARAŞTIRMALARA BENZER ŞEKİLDE</b>				
Saxena V <sup>18</sup>	12 hafta boyunca SMV = RBV			
Reddy KR <sup>19</sup>	12 hafta (G1) veya SOF + RBV 12-24 hafta (G2,3) için SOF + SMV = RBV	220	İleri karaciğer hastalığı olan hastalar (MELD skoru 10) G1; n = 157 G2; n = 26 G3; n = 31 G4; n = 5 Belirtilmedi; n = 1	SOF + SMV = RBV: G1 (n = 131) % 66-74 (G1a% 64, G1b% 84) SOF + RBV: G1 (n = 26) % 54, G2 (n = 25) % 72, G3 (n = 31) % 35 Not: SMV dekompanse sirozlu hastalarda kontrendikedir.
Sanai FM <sup>20</sup>	12-24 hafta için SOF / LDV = RBV	213	İleri fibroz, kompanse ve dekompanse siroz; G4	İleri fibroz (n = 30): SOF / LDV (n = 21) % 95, SOF / LDV + RBV (n = 9) % 89 CTP A (n = 135): SOF / LDV (n = 33) % 94, SOF / LDV + RBV (n = 102) % 93 CTP B / C (n = 48): SOF / LDV (n = 13) % 92, SOF / LDV + RBV (n = 35) % 89 %
Backus LJ <sup>21</sup>	SOF / LDV = RBV; 8 veya 12 hafta	133	Dekompanse siroz; G1, tedavi görmemiş (VA kohortundan)	SOF / LDV (n = 74) % 89 SOF / LDV + RBV (n = 59) % 86
Lim JK <sup>22</sup>	SOF / LDV = RBV; 12 veya 24 hafta	231	Dekompanse siroz; G1, tedavi görmüş (HCV hedefinden)	12 haftalık SOF / LDV (n = 8) % 88, 12 haftalık SOF / LDV + RBV (n = 19) % 100 24 haftalık SOF / LDV (n = 166) % 90, 24 hafta SOF / LDV + RBV (n = 38) % 97
Belperio PS <sup>23</sup>	DCV + SOF = RBV (G2 16-24 hafta, G3 12-24 hafta) ve SOF / VEL = RBV 12 veya 24 hafta	537	Dekompanse siroz G2; n = 172 G3; n = 365 (VA kohortundan)	DCV + SOF: G2 (n = 25) % 88, G3 (n = 41) % 81 DCV + SOF + RBV: G2 (n = 12) % 83, G3 (n = 130) % 82 SOF / VEL: G2 (n = 68) % 91, G3 (n = 60) % 83 SOF / VEL + RBV: G2 (n = 59) % 90, G3 (n = 112) % 80
ATU: Otorisation Temporaire d'Utilisation; CTP: Child - Turcotte - Pugh; CUP: Şefkatli Kullanım Programı; DCV: daklatasvir; EAP: Genişletilmiş Erişim Programı; G: genotip; HCV: hepatit C virüsü; LDV: ledipasvir; LT: karaciğer nakli; MELD: Son Aşama Karaciğer Hastalığı Modeli; RBV: ribavirin; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; SVR: sürekli virolojik yanıt; VA: Department of Veterans Affairs; VEL: velpatasvir.				

## Dekompanse sirozlu hastalar

- Dekompans (Child-Pugh B veya C) sirozu olan ve karaciğer nakli için bekleme listesinde olmayan ve sağkalımlarını etkileyebilecek eşlik eden komorbiditeleri olmayan hastalar acilen tedavi edilmelidir **(A1)**.
- HCC'siz dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozu olan ve **MELD skoru <18–20** olan karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar, karaciğer transplantasyonundan önce tedavi edilmelidir **(A1)**
- Tedavi endikasyonu olan dekompanse (Child-Pugh B veya C) sirozu olan hastalar, **sofosbuvir ve velpatasvir kombinasyonu + ribavirin** ile 12 hafta tedavi edilmelidir.
- Ribavirin günlük 600 mg dozunda başlanabilir ve daha sonra doz toleransa bağlı olarak ayarlanabilir **(A1)**
- Ribavirin kontrendikasyonu varsa tedavi süresi 24 haftaya uzatılmalı



## Dekompanse sirozlu hastalar

- **Genotip 1, 4, 5, 6 ile enfekte hastalar**
  - **Sofosbuvir+Ledipasvir (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta)**
  - Sofosbuvir+Velpatasvir (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta)
  - Sofosbuvir+Daclatasvir (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta) (Sadece G1 ve G4 ile enfekte olanlarda)
- Daha önce sofosbuvirli veya NS5A inhibitörlü rejim kullanıp başarısız olanlar
  - **Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 24 hafta**
  - Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 24 hafta
- **Genotip 2, 3 ile enfekte olanlar**
  - Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirin 12 hafta
  - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)
- Daha önce sofosbuvirli veya NS5A inhibitörlü rejim kullanıp başarısız olanlar
  - Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirin 24 hafta
  - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin 24 hafta



## Dekompanse sirozlu hastalar

- **Genotip 1, 4, 5 veya 6:** SOF/LDV+ RBV (600 mg, tolere edildikçe artış); 12 hafta
- **Genotip 1-6:** SOF/VEL; 12 hafta
- Ribavirin kullanılmayan hastalarda 24 haftaya uzatılmalı

### SOF veya NS5A inhibitör bazlı tedavi başarısız Dekompansé Hastalar (II,C)

- **Genotip 1,4,5 veya 6:** SOF/LDV+ RBV (600mg ile başlayarak); 24 hafta
- **Genotip 1-6:** SOF/VEL; 24 hafta

## Efficacy and safety of sofosbuvir–velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial

Tetsuo Takehara<sup>1</sup> · Naoya Sakamoto<sup>2</sup> · Shuhei Nishiguchi<sup>3</sup> · Fusao Ikeda<sup>4</sup> · Tomohide Tatsumi<sup>1</sup> · Yoshiyuki Ueno<sup>5</sup> · Hiroshi Yatsuhashi<sup>6</sup> · Yasuhiro Takikawa<sup>7</sup> · Tatsuo Kanda<sup>8</sup> · Minoru Sakamoto<sup>9</sup> · Akihiro Tamori<sup>10</sup> · Eiji Mita<sup>11</sup> · Kazuaki Chayama<sup>12</sup> · Gulan Zhang<sup>13</sup> · Shampa De-Oertel<sup>13</sup> · Hadas Dvory-Sobol<sup>13</sup> · Takuma Matsuda<sup>14</sup> · Luisa M. Stamm<sup>13</sup> · Diana M. Brainard<sup>13</sup> · Yasuhito Tanaka<sup>15</sup> · Masayuki Kurosaki<sup>16</sup>

**Table 2** Virologic response during and after treatment

	Sofosbuvir–velpatasvir 12 weeks N = 51	Sofosbuvir–velpatasvir plus ribavirin 12 weeks N = 51
HCV RNA < 15 IU/mL, n/n (%)		
On treatment		
Week 2	23/51 (45)	26/51 (51)
Week 4	49/51 (96)	46/51 (90)
Week 8	51/51 (100)	49/51 (96)
Week 12	51/51 (100)	49/49 (100)
After treatment		
Week 4 (SVR4)	48/51 (94)	49/51 (96)
Week 12 (SVR12)	47/51 (92)	47/51 (92)
95% CI	81–98	81–98
Relapse after the end of treatment	4 (8)	2 (4)

**Table 3** Rates of SVR12 by subgroup

	Sofosbuvir–velpatasvir 12 weeks N = 51	Sofosbuvir–velpatasvir plus ribavirin 12 weeks N = 51
Overall	47/51 (92)	47/51 (92)
SVR12		
Genotype		
1a	0/1 (0)	–
1b	39/40 (98)	35/39 (90)
2	8/9 (89)	12/12 (100) <sup>a</sup>
3	0/1 (0)	–
Baseline		
CPT class		
A	1/1 (100)	2/2 (100)
B	38/40 (95)	38/39 (97)
C	8/10 (80)	7/10 (70)

<sup>a</sup>Includes 1 patient who was initially categorized as missing HCV genotype, and subsequently determined to have genotype 2a by BLAST analysis

- 12 haftalık Sofosbuvir-velpatasvir, dekompanse sirozlu hastalar için etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi
- Ribavirin etkinliği iyileştirmede, toksisiteyi artırdı.



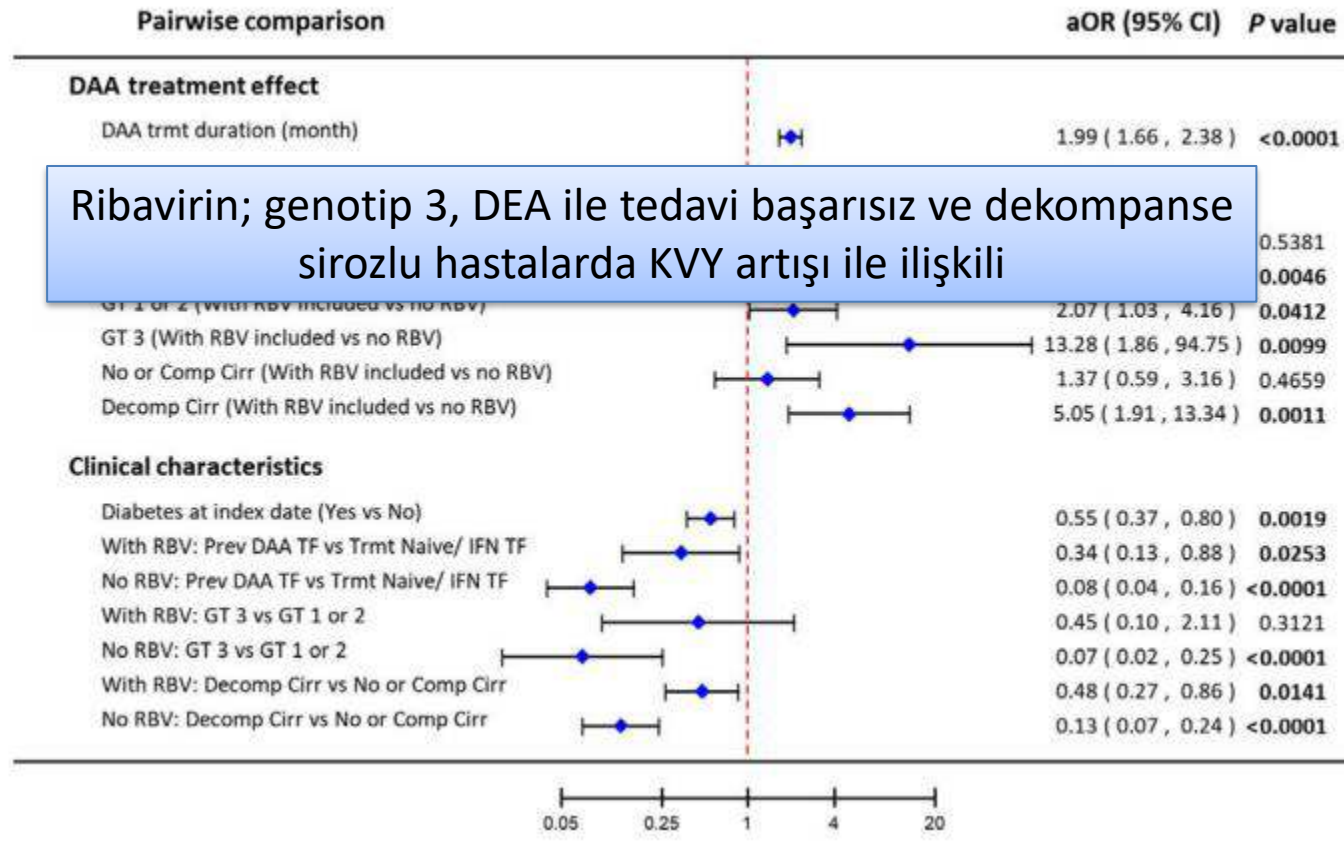
Published in final edited form as:

*J Viral Hepat.* 2019 October ; 26(10): 1210–1217. doi:10.1111/jvh.13162.

## Adjuvant ribavirin and longer direct-acting antiviral treatment

Lu et al.

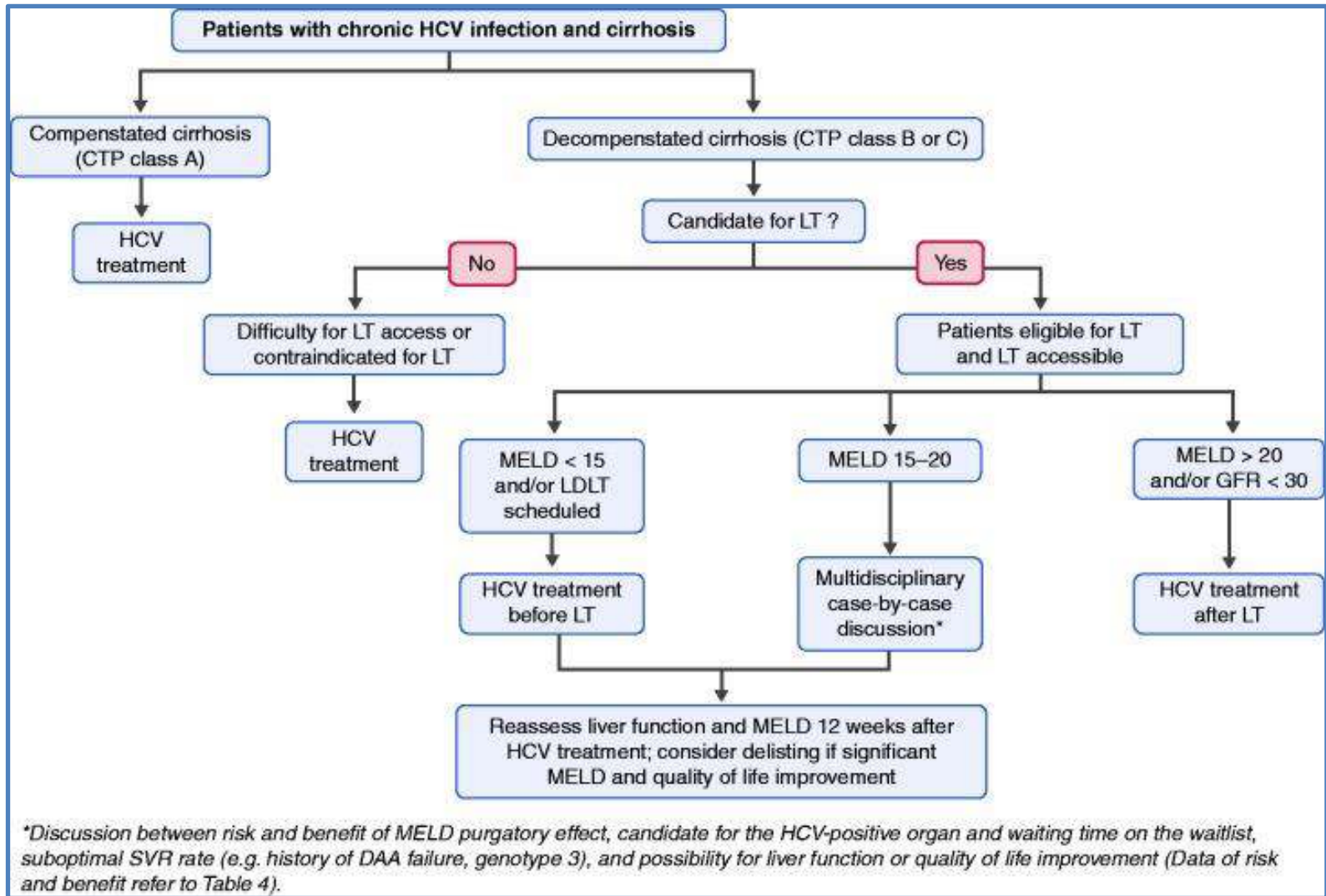
Page 11



Ribavirin; genotip 3, DEA ile tedavi başarısız ve dekompanse sirozlu hastalarda KVV artışı ile ilişkili



# Dekompanse hastalarda zamanlama önemli





# Dekompanse sirozda DEA'lar



- İyi KVY oranı > % 80 KVY oranları
- İyileştirilmiş karaciğer fonksiyonu
- Bazı hastalarda yaşam kalitesini ve KC komplikasyonlarını iyileştirebilir
- MELD ve CTP skorlarında iyileşme
- Hastanın KC nakli listesinden çıkmasını sağlayabilir
- Nakil bekleme listelerinde yükü azaltır
- Nakil sonrası HCV nüksünün önlenmesi
- Nakil için aday olmayan veya mevcut olmadığı hastalarda tek seçenek olabilir

- İyileşmiş MELD skorları ve KC nakli listesinden çıkarılsa bile yaşam kalitesi hala düşüktür
- HCC riski devam etmektedir
- (MELD > 20, CTP C), daha düşük KVY oranları, daha fazla yan etki ve KC fonksiyonunda daha az iyileşme olasılığı ile ilişkilidir
- KVY sonrası MELD skorunda kötüleşme izlenmeli
  - CP-B hastaların % 17-43'ünde;
  - CP-C hastaların % 11-18'inde

## OLGU-2

Tarih	24/03/2018	28/05/2018	15/01/2019... /.../...
Laboratuvar	0.Hafta		12.Hafta
Hemoglobin (mg/dl)	16.7	13.9	12
Lökosit	9100	8500	5700
Trombosit (1000/mm <sup>3</sup> )	217.000	230000	250.000
PT (sn)	10.6		17,9
aPTT (sn)	31		
INR	0.96		1
AKŞ (mg/dl)	96	106	
ALT (U/L)	30	22	17
AST (U/L)	60	31	18
Total Bilirubin (mg/dL)	0.29		
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,11		
Total Protein (g/dL)	7,6		
Albumin (g/dL)	5,3		5.1
BUN (mg/dL)	16	12.4	20.4
Kreatinin (mg/dL)	0,93	0.87	0.95
GGT (U/L)	45		
ALP (U/L)	68		
AFP (ng/mL)	4.7	5.6	4.9
HCV RNA (IU/ml)	232400	NEGATİF	NEGATİF
FIB-4	1.77		

- 35 yaş, erkek hasta
- Mahkum, uyuşturucu bağımlısı (hap ve iv)
- 10 yıldır kullandığını, 2 yıldır bıraktığını ifade ediyor
- 5 ay önce cezaevinde yapılan tetkiklerde HCV + saptanıyor; tedavi öyküsü yok
- Anti HBs (+), Anti HIV(-)
- **Genotip 3**

- Mart 2018;
  - Sofosbuvir+Ribavirin 24 hf
- Son tetkik Haziran 2019
  - HCV RNA negatif
  - ALT/AST NORMAL



## Genotip 3

### «Genotype 3-hepatitis C virus' last line of defense\*»

- Önceki antiviraller ile başarısız olan KC sirozlu hastalarda nispeten **daha düşük bir SVR** oranı izlenebilir
- Daha hızlı fibroz progresyonuna, daha şiddetli steatoz prevalansına ve daha yüksek HCC insidansına sahiptir
- Damar içi madde kullanıcıları arasında daha da yüksek oranda HCV genotip 3 bulunur



# Genotip 3'e etkili DAA'ların ilk adımları..

- NS3 Proteaz inhibitörleri; Boseprevir, Telaprevir; genotip 3 için potensi düşük antiviraller
- **Sofosbuvir (SOF)**, genotipler arasında karşılaştırılabilir in vitro potens sergiledi;
  - GT2 ve GT3 ile enfekte tedavi deneyimsiz hastalarda **ribavirin** ile kombinasyon
- **SOF /DCV**: 12 veya 24 hafta süreyle günlük, GT1 ila GT3, nonsirotik hastalarda umut verici etkinlik (% 98 KVV) gösteren ilk oral DAA rejimiydi
  - **ALLY3, ALLY 3+**: SOF / DCV; nonsirotiklerde ve sirotiklerde RBV'li çalışmalar
  - **ALLY-2**: HIV / HCV ko-enfeksiyon çalışması..

# Genotip 3 klinik alıřmalar

- **ASTRAL-3** : Genotip 3'te **SOF / VEL** - SOF + RBV
  - SOF+VEL ile tedavi edilen nonsirotik, naiv hastalarda **KVY12; % 98**
- **POLARIS-3**: Genotip 3 ve sirozlu hastalarda **SOF / VEL / VOX 8 hf**- SOF / VEL 12 hf
  - **KVY 12; % 96,**
  - Bazal RAS; %22 ve %23
  - Her iki kolda da tedavi sonucunu etkilemedi
- **ENDURANCE-3**: Nonsirotik genotip 3'te SOF + DCV'ye karşı **GLE/PIB 8 hafta**
  - **KVY 12; % 95**
- **EXPEDITION-8**: Sirozlu hastalarda 8 hafta **GLE/PIB**
  - **KVY 12; %98.7**
  - Genotip 3 hastaların %18'i
  - 1 Genotip 3a hasta nüks
  - Bazal polimorfizmi saptanmamıř
  - Tedavi başarısızlığı sonrası NS5A;A30K ve Y93H mutasyon tespiti

ARTICLES | VOLUME 4, ISSUE 2, P127-134, FEBRUARY 01, 2019

## Sofosbuvir–velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial

Prof Lai Wei, MD <sup>†</sup> • Prof Seng Gee Lim, MD <sup>✉</sup> <sup>†</sup> • Qing Xie, MD • Prof Kinh Nguyen Văn, MD •

- 38 bölgeden 375 hasta
- Genotip 1-6 tedavi deneyimsiz/deneyimli, nonsirotik /kompanse sirotik
- SOF/VEL 12 hafta süre ile; KVY% 97
- Genotip 3b, 42 hastanın tümünde NS5A direnç substitüsyonları
  - KVY : %76
  - Sirotik grupta: %50

Tedavi başarısızlığı genotip 3 alt tipleri ile ilişkili olabilir

**Table S9. SVR12 in Genotype 3-infected Patients by Baseline Polymorphisms in NS3 or NS5A**

	G/P 12 weeks N=221/222*	SOF + DCV 12 weeks N=110	G/P 8 weeks N=153
<b>NS3 polymorphisms</b>			
With any	32/33 (97)	ND	19/22 (86)
Without any	185/188 (98)	ND	128/131 (98)
<b>NS5A polymorphisms</b>			
With any	41/43 (95)	20/21 (95)	39/43 (91)
Without any	177/179 (99)	89/89 (100)	108/110 (98)
With A30K	9/10 (90) <sup>†</sup>	5/5 (100)	12/16 (75)
Without A30K	209/212 (99)	104/105 (99)	135/137 (99)
With Y93H	10/11 (91) <sup>†</sup>	7/8 (88)	5/5 (100)
Without Y93H	208/211 (99)	102/102 (100)	142/148 (96)
<b>NS3+NS5A polymorphisms</b>	6/7 (86)	ND	5/7 (71)

- A30K ve Y93H gibi NS5A polimorfizmleri, genotip 3 ile enfekte hastalarda önemli klinik sonuçlara neden olabilir
- **Mevcut NS5A inhibitörlerine yüksek derecede direnç ve tedaviye daha düşük yanıt oranları ile ilişkilendirilmiştir.**

# Genotip 3 tedavi; gerçek yaşam verileri

Table 2. HCV GT3 real-world SVR data.

Regimen	SVR, % (n/N)							Ref
	SOF/R/P	SOF/R	SOF/DCV	SOF/DCV/R	SOF/VEL	SOF/VEL/R	PIB/GLE	
Total Patients, n	131		61	9				[87,90]
Without Cirrhosis	93		96 (22/23)	100 (2/2)				
12-WK trt								
With Cirrhosis	81			57 (4/7)				
12-WK trt								
Total Patients, n								[87,90]
Without Cirrhosis								
24-WK treatment								
With Cirrhosis								
24-WK trt								
Total Patients								[89]
Treatment-naive <sup>b</sup>								
Treatment-experienced <sup>b</sup>								
Total Patients, n								[88,91]
Without Cirrhosis								
With Cirrhosis								
Trt-naive								
Trt-experienced								
12-WK trt	96 (171/184)		94 (276/295)	90 (158/176)	95 (1099/1153)	90 (287/318)		
24-WK trt		84 (159/189)	91 (50/55)	95 (141/149)	80 (4/5)	90 (34/38)		
Total Patients, n			71	1029	1412	280	900	[92]
Trt-naive without Cirrhosis <sup>c</sup>			94 (32/34)	96 (50/52)	98 (1158/1184)	96 (44/46)	97 (709/731)*	
8-WK <sup>a</sup> or 12-WK trt								
With comp Cirrhosis <sup>c</sup>			90 (27/30)	92(800/868)	92 (200/218)	98 (192/196)	96 (161/167)	
12-WK trt								
With decomp cirrhosis <sup>c</sup>			86 (6/7)	86 (94/109)	90 (9/10)	90 (34/38)	[93] (2/2)	
12-WK trt								

Klinik çalışmalar ile uyumlu sonuçlar

- Viral süşun coğrafyası
- Metodolojiye bağlı farklılıklar

<sup>a</sup> represents the regimen administered for 8 weeks; Comp/decomp, compensated/decompensated; P: pegylated interferon; R: ribavirin; Ref: reference; Trt: treatment; WK: week.

<sup>b</sup> Patients with more advanced cirrhosis were treated with SOF/DCV±R than in the study assessing efficacy of SOF/R and SOF/R/P.

<sup>c</sup> SOF/R/P was administered for 12 weeks while SOF/R was administered for 24 weeks. The fibrosis and cirrhosis status of patients in this study were not described.

<sup>c</sup> Number of SVR patients was estimated from the EASL oral presentation slides although %SVR and total number of treated patients was noted on the presented graphs. In this study, a few patients with cirrhosis and/or decompensated were not treated with the recommended regimens: SOF/DCV (cirrhosis) and PIB/GLE (decompensated cirrhosis).

- **Nonsirotik;**

- **tedavi denevimsiz hastalar:**

- ✓ NS5A bölgesinin sekans analizinin mevcut ve uygun maliyetli olduğu ortamlarda, NS5A inhibitörlerine direnç sağladığı bilinen alt tipler 1l, 4r, **3b, 3g**, 6u ve 6v ile enfekte hastalar ve  $\geq 1$  RAS barındıran diğer seyrek alt tiplerle enfekte hastalar, **12 hafta süreyle sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir** ile tedavi düşünülmelidir

- SOF+ VEL+RBV 12 hafta
- SOF/VEL/VOX 12 hafta
- GLE/PIB 12 hafta\*

- **tedavi deneyimli hastalar**

- SOF+ VEL+RBV 12 hafta
- SOF/VEL/VOX 12 hafta
- GLE/PIB 16 hafta

Direnç testi yapıldı ise;  
Y93H olmayan hastalarda  
SOF/VEL 12 hafta tek başına  
verilebilir

\*8 haftaya kısaltılabilir; daha fazla veri gerekli (B1)

- **Kronik hepatit C tanılı ve DEA tedavisi başlanan 159 hasta;**
  - Kadın; 91 (%57,2), Erkek; 68 (%42,8), Yaş ortalaması 65 ±11 (min 30;max 86)
  - Genotip 1B; 151 (%95), non1B; 8 (%5)
    - G1A; 2 (%1,3),G3; 5 (%3,1),G3+G4; 1 (%0,6)
  - Tedavi deneyimsiz; 90 (%56,6), tedavi deneyimli; 63 (%39,6), Pİ deneyimli; 6 (%3,8)
  - Nonsirotik; 113 (%71,1), sirotik; 46 (%28,9)
    - Child skoru A; 36 (%22,6),B; 5 (%3,1), C; 5 (%3,1)
  - Tedavi seçeneği;
    - SOF/24 Hafta; 52 (%37), SOF+ RBV; 39 (%24,5)
    - PROD; 65 (%40.9), PROD+RBV; 1 (%0,6)
    - GLE/PIB;2(1.3)

**3 hastada tedavi başarısızlığı**

- **%1,8 (3/159)**

Kriter	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Yaş/cinsiyet (E/K)	61/K	64/E	69/K
Tedavi /süre (hf)	Sofosbuvir/Ledipasvir 24 hf	Sofosbuvir/Ledipasvir 24 hf	Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin 12 hf
Tedavi deneyimi	PegInf alfa 2a+ Rbv PegInf alfa 2a+ Rbv+PI (6 ay)*	Deneyimsiz	PegInf alfa 2a+ Rbv (3 ay)*
Ek hastalık/ilac	Astım	-/-	DM/insülin
Bazal ALT/AST/Trombosit	86/72/121000	27/62/76000	12/51/71000
Siroz durumu	Hasta 1; Child A sirotik Ağustos 2020 GLE/PIB+RBV başlandı		
Bazal HCV RNA, (IU/ml)	Hasta 2; HCC açısından ileri merkeze yönlendirildi		
4. hafta HCV RNA,(IU/ml)	Hasta 3; KC nakli ve sonrasında 12 hafta GLE/PIB		
12. hafta HCV RNA, (IU/ml)	<b>PANDEMİ SIRASINDA TAKİPLER AKSADI</b>		
24. hafta HCV RNA, (IU/ml)	<1,50	Negatif	-
Tdv sonu 12. hf HCV RNA, (IU/ml)	3,16x10 <sup>5</sup>	8.47x10 <sup>5</sup>	Bilinmiyor
Tdv sonu 24. hf HCV RNA, (IU/ml)	8,69x10 <sup>5</sup>	4.04x10 <sup>5</sup>	Bilinmiyor/48. hf, 168000
Biyopsi (HAI/F)	Yok	7/5	Yok
HCV genotip	1b	1b	1b
AFP	1,92	11	13
HCV ilaç direnç analizi	NS5A/L31V mutasyonu	Saptanmadı	Saptanmadı
Hasta takibi	Takipte sirotik	HCC#	HCC#

\*Yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmış

# Hepatoselüler kanser gelişimi



# DEA başarısızlığı ve yeniden tedavi

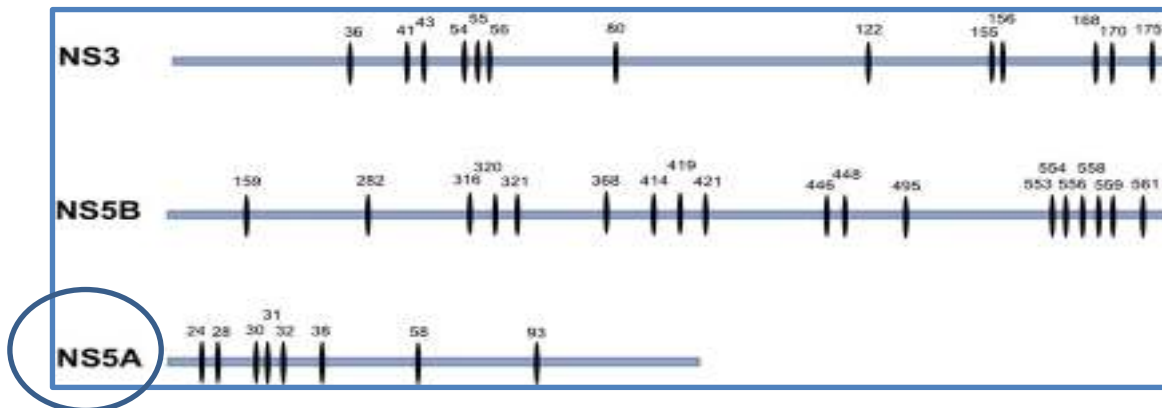
- **Viral direnç, DEA'lar ile virolojik başarısızlığın ana nedenidir**
- Direncin ortaya çıkışı; RAS'ların (*resistance-associated substitutions*)
  - başlangıçta varlığı/ tedavi sırasında seçilmesi ile ilişkili
- DEA bazlı kombinasyon rejimlerinin genetik bariyeri yüksek olmalı
- **Şu an için klinik olarak en önemli RAS'lar; genotip 1a ve 3 için NS5A konumundadır**
- KVV'nin etkilenebilmesi için virüslerin en az %15'inde bulunmalı\*

**Dirençle başetme yolları**

- Riskli popülasyonu belirlemek
  - Fibroz düzeyi, önceki tedavi rejimi
- Tedavi süresi optimizasyonu
- RBV eklenmesi
- Üçlü veya dördü rejimler

# DEA Rejimi ve Genotipe göre Klinik Olarak Önemli RAS'lar

DAA Rejimi	Genotip		
	1a	1b	3
Ledipasvir/sofosbuvir	Q30H/R L31M/V Y93C/H/N	L31V Y93H	-
Elbasvir/grazoprevir	M28A/T Q30H/R L31M/V Y93C/H/N	Y93H	-
Sofosbuvir/velpatasvir	-	-	Y93H



# Klinik uygulamada NS5A RAS testinin kullanımına yönelik rejime özgü öneriler (I,A)

- **Elbasvir / grazoprevir**
  - ✓ Genotip 1a-enfekte, tedavi deneyimli veya deneyimsiz hastalar. Mümkünse farklı bir rejim düşünülmelidir.
- **Ledipasvir / sofosbuvir**
  - ✓ Genotip 1a-enfekte, sirozu olan ve olmayan, tedavi deneyimli hastalar
  - ✓ Klinik olarak önemli direnç varsa, farklı bir tedavi kullanılmalıdır<sup>#</sup>
- **Sofosbuvir / velpatasvir**
  - ✓ Genotip 3-enfekte, tedavi deneyimsiz sirozlu hastalar ve tedavi deneyimli nonsirotik hastalar
  - ✓ Y93H mevcutsa, ribavirin eklenmeli veya başka bir rejim kullanılmalıdır

# invitro ledipasvir EC<sub>50</sub> ≥100 kat değişiklik

## Nonsirotik veya kompanse sirozlu hastalarda

### SOF bazlı başarısızlık

- SOF/VEL/VOX; 12 hf ( genotip 3 ve sirotik ise +RBV)
- Alternatif; GLE/PIB; 16 hf\*

\*NS5A+NS3/4 PI veya SOF+NS5A inh deneyimli genotip 3 için önerilmez

### Elbasvir-Grazoprevir ile başarısızlık

- SOF/VEL/VOX; 12 hf ( genotip 3 ve sirotik ise +RBV)

### GLE/PIB ile başarısızlık

- GLE/PIB + SOF + RBV; 16 hf
- Nonsirotik ise; SOF/VEL/VOX; 12 hf
- Kompanse sirotik; SOF/VEL/VOX + RBV; 12 hf

### SOF/VEL/VOX veya SOF + GLE/PIB dahil çoklu başarısızlık

- GLE/PIB + SOF + RBV ; 16 hf ( zor vakalarda 24 hf)
- SOF/VEL/VOX + RBV; 24 hf

## DEA başarısızlığı ve yeniden tedavi

- **PI ve / veya NS5A inhibitörü içeren rejim;**
  - Nonsirotik veya kompanse sirozlu hastalar;
    - **SOF/VEL/VOX; 12 hafta (A1) .**
    - Daha düşük yanıt göstergelerine sahip (ilerlemiş karaciğer

- **Birinci basamak tedaviden önce HCV direncinin test edilmesi önerilmez (A1) .**
- **Tedavi öncesinde HCV direnç testi, direnç profiline göre yanıt olasılıklarını belirleyerek yeniden tedaviye rehberlik etmesi açısından yararlıdır (B1)**

- **SOF+ GLE/PIB +RBV; 24 hafta (B1)**

- **PI ve / veya NS5A inhibitörü içeren rejim; dekompanse (Child B/C) siroz\*;**
  - **SOF/VEL +RBV ; 24 hafta(B1)**

\*tedavi bireyselleştirilmeli ve multidisipliner karar verilmeli

## Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance

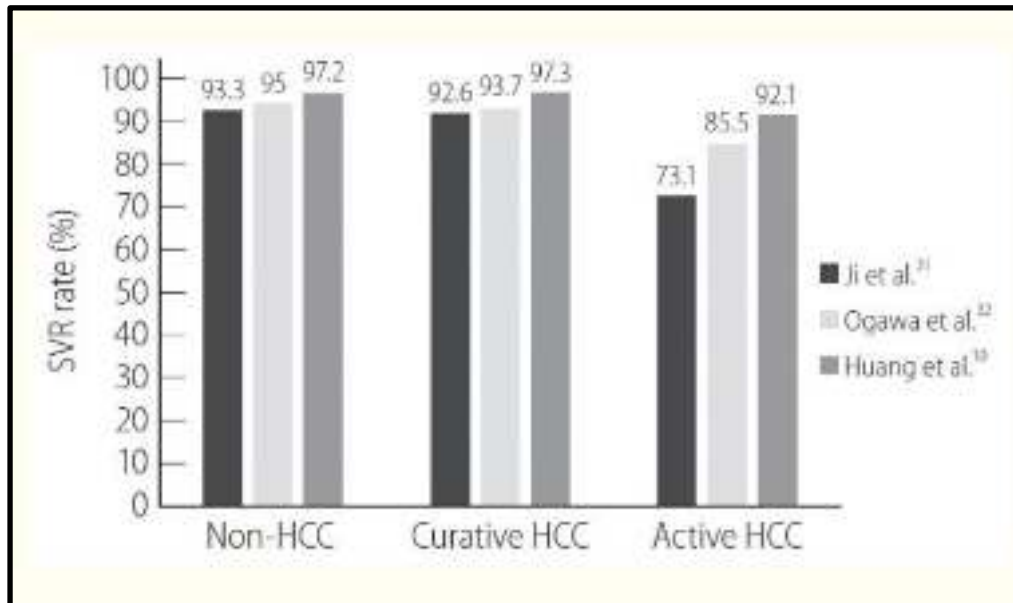
Christoph Sarrazin<sup>1,2,\*</sup>

March 2021

- **GLE/PIB, SOV/VEL** birinci basamak tedavi için, yüksek antiviral aktivite ve dirence karşı yüksek bariyer nedeniyle genel temel direnç analizi gerekli değildir
  - HCV genotip 3 ve diğer nadir HCV geno / alt tiplerine sahip belirli hasta alt gruplarında tedaviyi optimize etmeye yardımcı olabilir
- **VOX / VEL / SOF**; RAS varlığından bağımsız olarak % 90'ın üzerinde viral eradikasyon oranlarıyla, önceki bir DAA başarısızlığını takiben hastaların ikinci basamak tedavisi için ilk tercihtir
- VOX / VEL / SOF mevcut değilse kurtarma tedavisi düşük etkinlik gösterebilir; yeni bir DAA sınıfını içeren bir rejime geçiş, yeniden tedavinin etkinliğini optimize etmek için önemlidir

# Aktif HCC'li hastalar

- Aktif HCC'li hastaların daha kötü tedavi yanıtına sahip olup olmadığı tartışmalıdır
- Küratif HCC tedavi şansı olan, nonsirotik veya kompanse hastalarda HCV tedavisi; HCC tedavisi tamamlanana kadar ertelenmelidir
- Nakil bekleyen hastalarda vaka bazlı karar verilmelidir





## OLGU-3

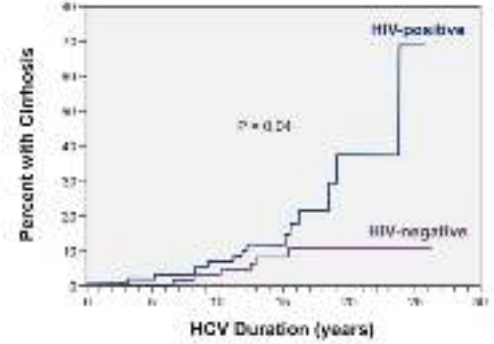
- 59 Yaş, Erkek hasta, din görevlisi
- 10 yıldır hepatit B ve C hastası
- 2012 yılında pegile interferon + ribavirin tedavisi
- Nüks nedeniyle proteaz inhibitörü tedavisi
- Yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmış
- KC Biyopsi: HAI 15/16, Fibroz 4/6
- Genotip 3+4 ( 4 baskın)
- HbsAg pozitif, HBV DNA negatif
- HIV negatif

- HCV RNA;  $1.23 \times 10^7$  U/ml, PLT:270000/mm<sup>3</sup>, ALT: 24 AST: 18, T.bil: 0.64, Albümin: 4.8, AFP:4, INR:0.99
- Nonsirotik, tedavi deneyimli olarak 16 haftalık GLE/PIB başlandı
- Tedavi sonu HCV RNA negatif
- HBV DNA 315 IU/ML
- Takip planlandı..

# Koenfeksiyonlu Hastaların Tedavisi

## HCV&HIV

- HIV enfeksiyonu fibrozis ve siroza gidişi hızlandırır
- DAA'lar HCV monoenfeksiyonu ile benzer KVV oranları sağladı
- HCV tedavisi ile aynı tedavi yaklaşımları kullanılabilir
- HIV ilaçları ile potansiyel etkileşime dikkat edilmeli ★
- SOF/LDV ve GLE/PIB tedavi süresi 12 haftaya uzatılmalıdır
- Tüm HIV pozitifler antiretroviral tedavi almalıdır
  - <CD4 200 hücre/mm ise; önce antiretroviral tedavi başlanmalı
  - ✓ HIV RNA baskılanana kadar HCV tedavisinin ertelenmesi önerilir



# DEA'lar ve Antiretroviral İlaçlar Arasındaki İlaç Etkileşimleri - Önerilen Rejimler

		Ledipasvir/ Sofosbuvir (LDV/SOF)	Sofosbuvir/ Velpatasvir (SOF/VEL)	Elbasvir/ Grazoprevir (ELB/GRZ)	Glecaprevir/ Pibrentasvir (GLE/PIB)	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX)
Protease Inhibitors	Boosted Atazanavir	A	A			
	Boosted Darunavir	A	A			
	Boosted Lopinavir	ND, A	A			ND
NNRTIs	Doravirine		ND		ND	ND
	Efavirenz				ND	ND
	Rilpivirine					
	Etravirine	ND	ND	ND	ND	ND
Integrase Inhibitors	Bictegravir			ND	ND	
	Cobicistat-boosted elvitegravir	C	C			C
	Dolutegravir					ND
	Raltegravir					ND
	Maraviroc	ND	ND	ND	ND	ND
NRTIs	Abacavir		ND	ND		ND
	Emtricitabine					
	Lamivudine		ND	ND		ND
	Tenofovir disoproxil fumarate	B, C	B, C			C, D
	Tenofovir alafenamide	D	D	ND		D

**A:**TDF ile dikkatli olunmalı  
**B:** Kullanılan ART'ye göre TNF de artış  
**C:**GFR <60mL/dak;  
TDF'den kaçının  
**D:** Sabit dozlarda çalışıldı  
**ND:** Veri yok

 Güvenli  
 Kontrol et; izle  
 Kaçın

RBV; didanozin ile kontrendike, stavudin ve zidovudin ile kullanımı tavsiye edilmez

# Koenfeksiyonlu Hastaların Tedavisi

## HCV&HBV

- Koinfekte kişilerde HCV'nin HBV replikasyonunu baskıladığı bilinmektedir
- HCV'nin kaybı HBV immünolojik kontrolünün potansiyel kaybına ve HBV reaktivasyonuna neden olabilir

- Tedavi kriterlerine uygun hastalarda Hepatit B tedavisi başlanmalıdır
- HBV tedavisi endike ise, bu, HCV DAA tedavisine başlanırken (veya öncesinde) yapılmalıdır. ( AASLD/IDSA ÖNERİSİ)
  - Uzman önerisi; 4 hafta önce başlamalıdır.

Hbsag+ tedavi endikasyonu olmayan hastalar; Reaktivasyon riski

### EASL

- ✓ HCV tedavisinden sonra en az 12. haftaya kadar PROFİLAKSİ
- ✓ Sonrasında aylık izlem
- ✓ Anti HBc pozitif hastalarda aylık ALT izlemi yapılmalı

### SUT ??

- ✓ Profilaksi başlanması veya HBV DNA izlemi
- ✓ 10 kat artış veya >1000 IU/ml HBV tedavisi
- ✓ HCV tdv sonrası en az 3 ay devam edilmeli
- ✓ Anti HBc +; aylık ALT/AST > 2 kat; HBV DNA
- ✓ Anti HBs+; izlem önerilmiyor

### AASLD/IDSA

# Renal fonksiyonları bozuk hastalar

- Elbasvir-Grazoprevir
- Glekaprevir-Pibrentasvir
- Ledipasvir-Sofosbuvir
- Sofosbuvir-Velpatasvir
- Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir

HD hastaları  
dahil renal  
yetmezlikte doz  
ayarına gerek  
yok

**\*Ribavirin eklenecek ise;**

**EASL;** GFR  $\geq$  30 ml/dk ise; 600 mg ile başlayarak artırılabilir  
< 30 ml/dk ; önermiyor

**AASLD;** 30-50 mL / dk; 2 günde bir 200 ve 400  
< 30 ml/dk veya HD hastası; günlük 200 mg

## *Efficacy of Direct-acting Antivirals in Hemodialysis Patients with Chronic Hepatitis C: A Real-life Retrospective Study*

Kronik Hepatit C'li Hemodiyaliz Hastalarında Doğrudan Etkili Antivirallerin Etkinliği: Gerçek Hayatta Retrospektif Bir Çalışma

© Nurten Nur Aydın<sup>1</sup>, © Firdevs Aksoy<sup>1</sup>, © Ilknur Yavuz<sup>2</sup>, © Serap Iskender<sup>3</sup>, © Arzu Altunçekiç Yıldırım<sup>4</sup>, © Ilknur Esen Yıldız<sup>5</sup>, © İftihar Köksal<sup>1</sup>

- 20 hasta;
- 18 hasta genotip 1b; 12 hafta boyunca paritaprevir-ritonavir-ombitasvir-dasabuvir (PrOD) ile tedavi edildi
  - 1 hasta genotip 4; 12 hafta boyunca PrOD + ribavirin (RBV)
  - 1 hasta genotip 3; 24 hafta boyunca sofosbuvir + RBV ile tedavi edildi.
  - Tedavi sonunda tüm hastalarda HCV-RNA negatifliği sağlandı ve SVR12 oranı %100 idi.
- Bir hastada uykusuzluk, diğerinde kaşıntı dışında hiçbir hastada önemli yan etkiler gözlenmedi.

# Mixt genotip

- Ülkemizde çok merkezli bir çalışmada % 1.8
- Pangenotipik rejimler ile etkisinin az olacağı düşünülmekte
- Chen ve ark; 116 hasta;
  - SOF/LDV VE GLE/PIB İLE %96.6 ve %100
  - SOF/LDV grubunda 2 hastada (1b + 6 ve 1b + 2) relaps
- Ding ve ark; 108 karma genotipli hasta; genotip 1,2 3 ve 6 ikili veya üçlü kombine
  - GLE/PIB ve SOF/VEL ile KVY %100

Külah C, et al.Clin Lab 2019

Chen WN, et al. J Viral Hepat,2020

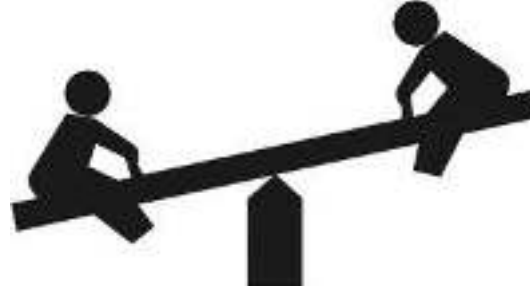
Ding YJ, et al. J Gastroenterol Hepatol, 2021





# ilaç-ilaç etkileşimleri

ilaç yan etkileri



ilaç-ilaç etkileşimleri

- DEA tedavisi alan hastaların% 30-60'ının klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri için risk altında olduğu tahmin edilmektedir
- Çoğu DAA hepatik biyotransformasyona uğrar ve CYP450 izoenzimlerinin ve/veya taşıyıcı proteinlerin substratları veya inhibitörleridir; klinik olarak önemli ilaç etkileşimi
- Her iki grubunda kinetiği değişebilir
  - Doza bağlı toksisite, daha yüksek kanama riski, advers kardiyak olaylar veya rabdomiyoliz artışı gibi advers olay riskinde artış
  - DEA etkinliği azalabilir



## İlaç-ilaç etkileşimleri

- Etkileşimin kapsamı ve ciddiyeti DEA sınıfına bağlı önemli ölçüde değişir
- Yeni nesil DAA rejimleri, komedikasyonlarla daha fazla etkileşime neden olabilecek içeriklere sahip
- Tedavi öncesi mutlaka kontrol edilmeli; öngörülemez etkileşimler açısından yakın takip edilmeli



- ✓ Amiodaron
- ✓ Sarı kantaron
- ✓ Rifampisin
- ✓ Antiepileptik ilaçlar
- ✓ Antiretroviral ilaçlar
- ✓ Psikotropik ilaçlar



# Gelecekte zorluklar??

- Başarılı HCV taramalarına ihtiyacımız var
- Tedavi sunmada zorluklar ve maliyet
- Geleneksel hasta grubu azalırken özel gruplarda artış ve sonuçları
- Direnç ve viral sürprizlerle başetmek
- Aşı beklentisi...





**TEŞEKKÜR EDERİM...**