



Celali Kurt



Arzu Altunçekiç Yıldırım

OTURUM: Hepatit B ve C'de Zorluklar

Hepatit C



Küresel hastalık yükü

Global hepatitis report 2024

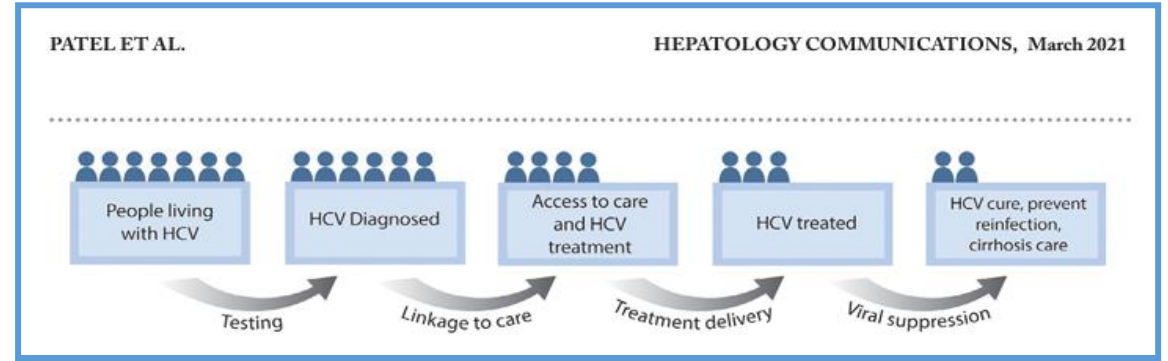
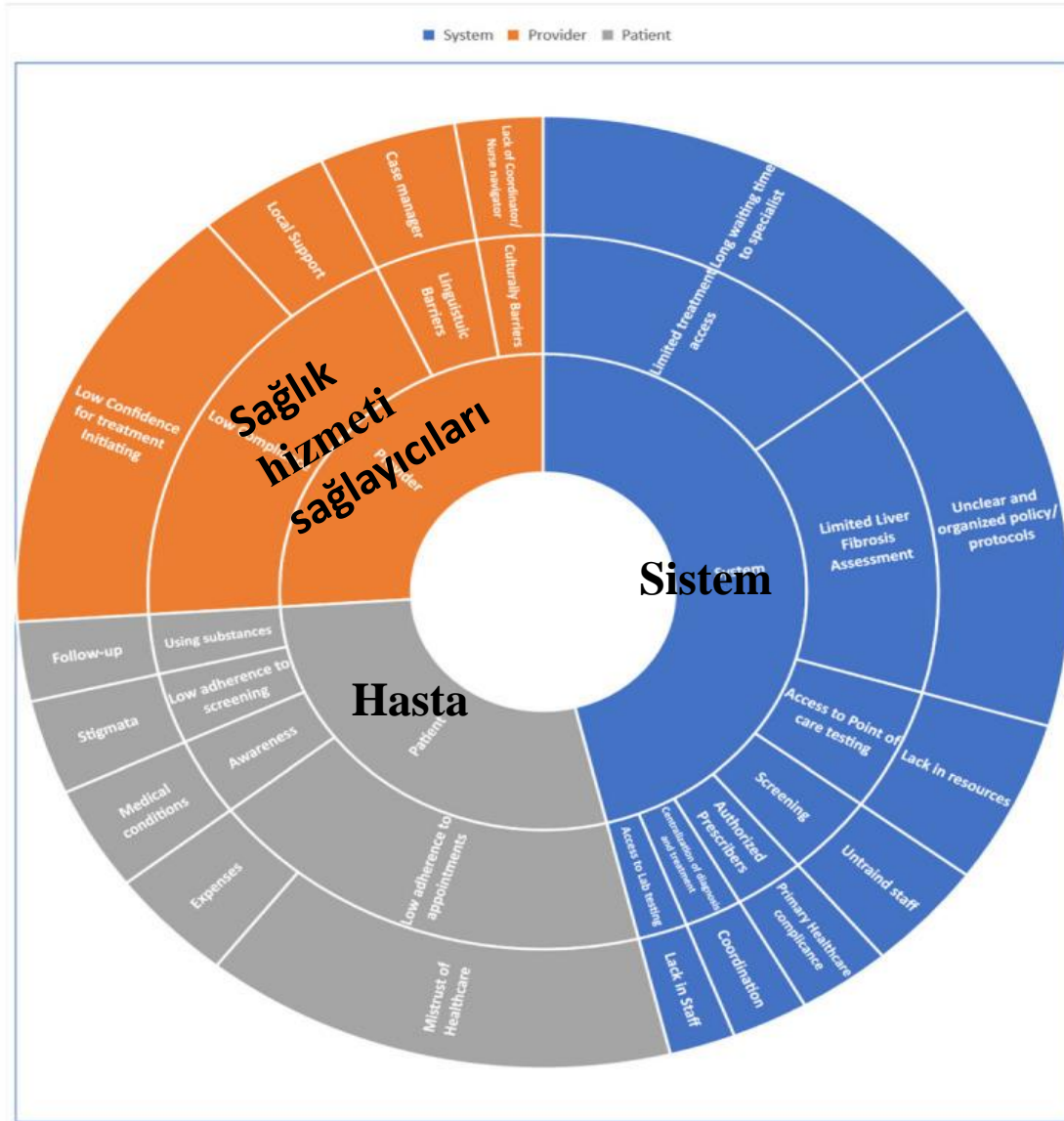
Action for access in low- and middle-income countries



- 187 ülke verileri (2022);
 - 1,3 milyon viral hepatit kaynaklı ölüm
 - **%17 Hepatit C ilişkili**
 - Tahmini 1 milyon yeni hepatit C enfeksiyonu
 - 50 milyon hepatit C ile yaşayan kişi
- **2030 hedeflerinden uzaklaşmış durumda**

Viral hepatit önlenmesinin güçlendirilmesi ve tedavinin daha yaygın hale getirilmesi, sürdürülebilir yanıt için önemli

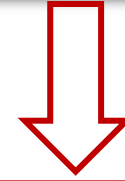
HCV'nin ortadan kaldırılmasına yönelik engeller ve zorluklar



HCV ile yaşayan daha fazla insan bir adımdan diğerine başarılı bir şekilde taşınmalı..

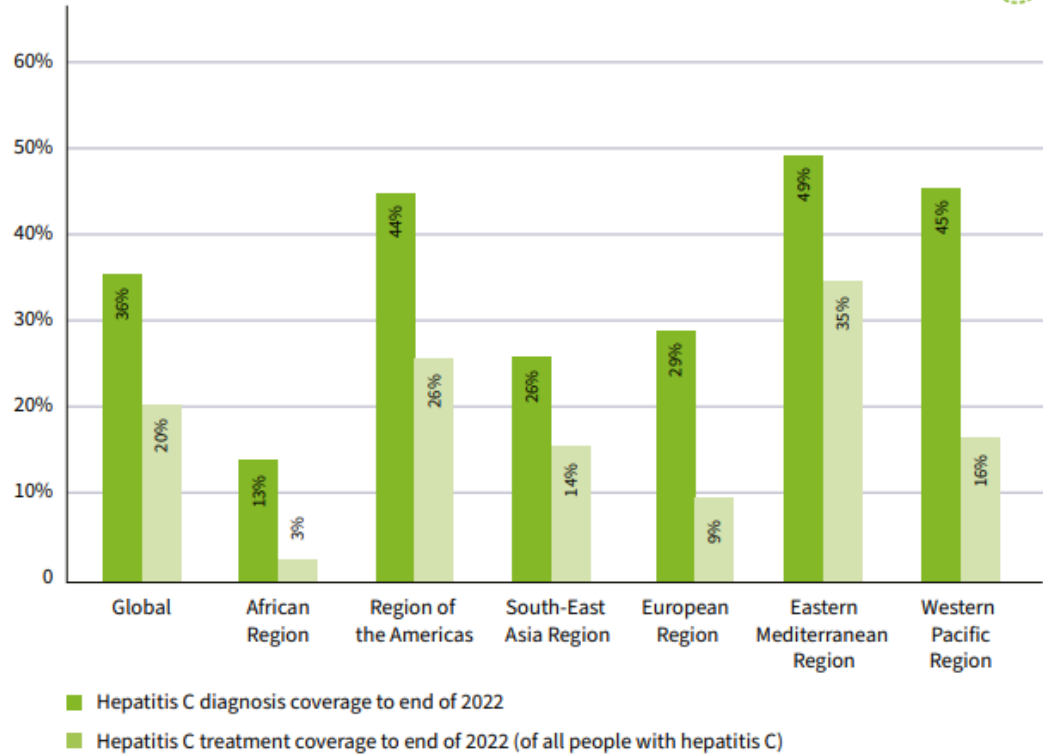
- **Tedavi kapsamı önündeki engeller;**
- ✓ Teşhis ve izlem testlerine erişim
- ✓ Sağlık hizmeti altyapısı ve tedavi sırasında sık ziyaret gerekliliği

COVID 19 etkisi



- Anti HCV ve HCV RNA test sayısında Mart 2020'nin ortasından itibaren hızlı düşüş
- HCV RNA pozitif test sonuçlarında Mart 2020'de %62 azalma
- DAA reçetelerinde azalma

Fig. 2.6. Coverage of hepatitis C testing and treatment by WHO region, 2022



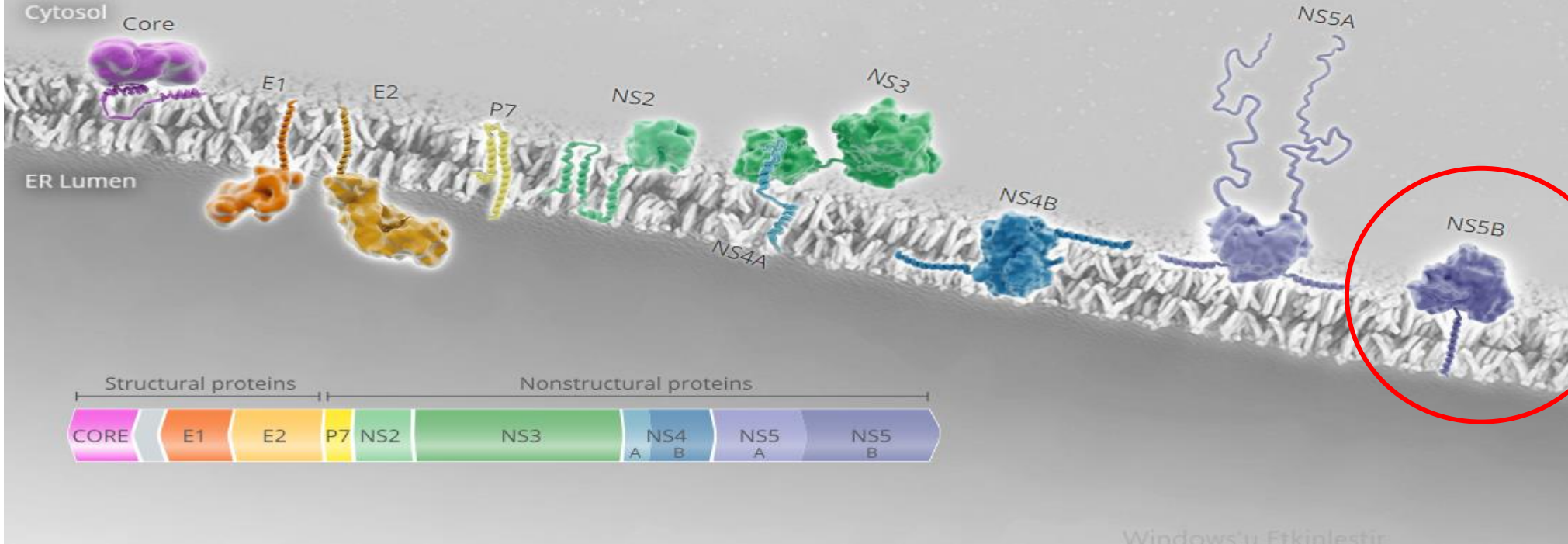
Source: Global Hepatitis Reporting System, WHO.

- 2015 – 2022; Hepatit C ile yaşayan kişilerde tanı oranı %36, tedavi oranı %20
- 2026 yılı sonuna kadar tedavi alması gereken tahmini 30 milyon kişi

Virüsün doğası...

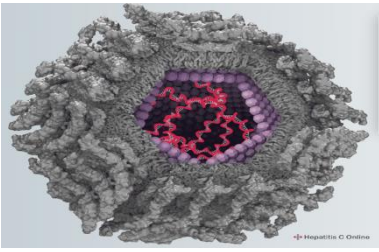
- Akut enfeksiyonda 10^9 - 10^{12}
- Kronik süreçte 10^5 - 10^7 virion/ml viral partikül

- HCV replikasyonu sırasında yüksek hata oranı



➤ Yüksek replikasyon kinetiği + RdRP'nin düşük uyumu

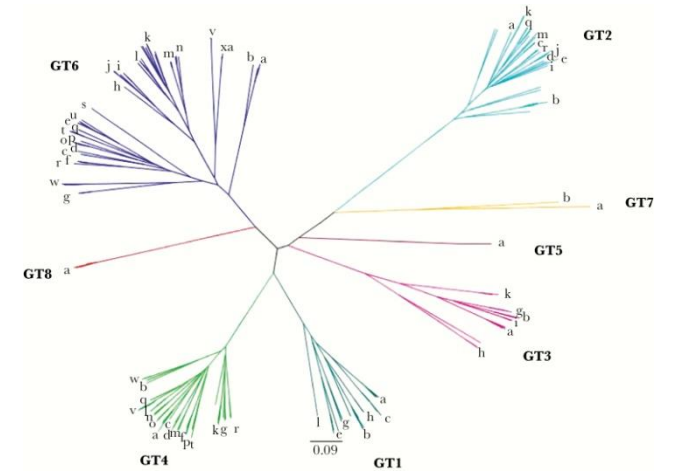
10^4 nükleotid bir genomda tek veya pek çok çift mutant ortaya çıkma ihtimali yüksek



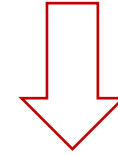
HCV'nin genetik çeşitliliği

Doğrulanmış 8 genotip, 93 alt tip

- **Konak içi değişkenlik** (viral quasispecies);
 - Enfekte bireyde mutant genomların dağılımı
 - Virüse adaptif bir potansiyel sağlar
- **Konakçı arası değişkenlik**; HCV genotipleri ve alt tipler
 - Nükleotid seviyesinde %30-35 farklılık; **genotip**
 - % 20-25 farklılık; alt tip



- Yüksek mutasyon oranları
- Konakçı bağışıklığı seçici baskısı

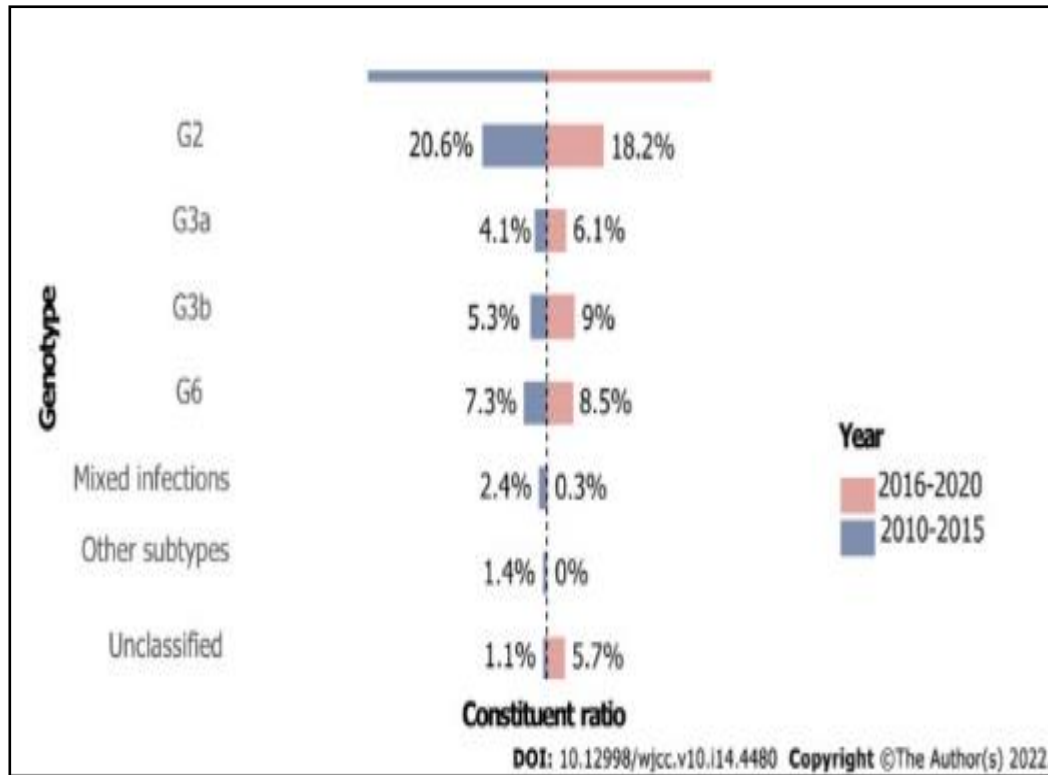


Enfekte bireylerde dinamik bir "viral popülasyon"

Epidemiyolojik ve tedavi yanıtı farklılıkları

Distribution and changes in hepatitis C virus genotype in China from 2010 to 2020

Jia Yang, Hui-Xin Liu, Ying-Ying Su, Zhi-Sheng Liang, Hui-Ying Rao



Son on yıl hemen hemen tüm bölgelerde

- G1 ve G2'de düşüş
- **G3 ve G6'da artış**
- Uyuşturucu kullanan popülasyon;
 - G6 (%33,3)
 - G1 ve G3b (%23,4, %18,5)

Changes on Hepatitis C virus genotype distribution in Western Turkey: Evaluation of twelve-year data

Alev Çetin Duran¹, Özgül Kaya Çetinkaya², Ayça Arzu Sayiner³, Gülşah Şeydaoğlu⁴, Emre Özkarataş³, Hakan Abacıoğlu⁵

¹Clinic of Medical Microbiology and Basic Immunology, Aydın State Hospital, Aydın, Turkey

²Department of Medical Microbiology, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey

³Department of Medical Microbiology, Dokuz Eylül University School of Medicine, İzmir, Turkey

⁴Department of Biostatistics, Çukurova University School of Medicine, Adana, Turkey

⁵İzmir University of Economics School of Medicine, İzmir, Turkey

Yıllara göre HCV genotiplerinin dağılımı (2005-2016)

Yıl	Genotip 1 n (%)	Genotip 2 n (%)	Genotip 3 n (%)	Genotip 4 n (%)	Genotip 5 n (%)	Diğer genotipler n (%)	Toplam n (%)
2005	16 (80.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	-	-	-	19 (85.0)
2006	19 (86.4)	1 (4.5)	2 (9.1)	-	-	-	22 (80.0)
2007	25 (92.6)	-	1 (3.8)	-	-	-	26 (88.4)
2008	26 (86.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	-	-	-	29 (86.7)
2009	41 (100.0)	-	-	-	-	-	41 (100.0)
2010	29 (96.7)	-	1 (3.3)	-	-	-	30 (96.7)
2011	19 (79.1)	3 (12.5)	1 (4.2)	-	-	-	23 (79.1)
2012	24 (80.0)	-	5 (16.7)	-	-	-	29 (80.0)
2013	42 (97.7)	-	1 (2.3)	-	-	-	43 (97.7)
2014	31 (93.9)	-	1 (3.0)	-	-	-	32 (93.9)
2015	58 (84.1)	2 (2.9)	3 (4.3)	4 (5.8)	-	2 (Genotip 1a+2) (2.9)	69 (84.1)
2016	163 (86.2)	2 (1.1)	12 (6.3)	9 (4.8)	2 (1.1)	1 (Genotip 2+3) (0.5)	189 (86.2)
Toplam	493 (88.4)	12 (2.1)	29 (5.2)	16 (2.9)	2 (0.3)	6 (1.1)	558 (100.0)

Genotip 1 n(%) p

	1 A	1b	Alt tip belirlenemiyor	P
2013 (n: 42)	1 (2.4)	36 (85.7)	5 (11.9)	<0,001
2014 (n: 31)	3 (9.7)	26 (83.9)	2 (6.4)	
2015 (n: 58)	8 (13.8)	50 (86.2)	-	
2016 (n: 163)	29 (17.8)	134 (82.2)	-	

• İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2005-2016 yılları arasında 558 hasta

✓ GT 1 a prevalansında artış

✓ Daha önce bildirilmeyen GT 5 enfeksiyonu Suriyeli göçmen 2 kadın; Göç!

✓ 19 hasta yabancı uyruk veya yurt dışı öyküsü;

▪ GT3 (7/19, %36,9) ve GT4 (5/19, %26,3)

✓ Genotip çeşitliliğinde artış

✓ Genotip 1 b dışı hastalar daha genç

✓ 6 hasta ivdu (4GT 3; GT2 VE 1a)

Determination of hepatitis C virus viremia and genotype distribution in Turkish citizens and immigrants from 2018 to 2022

Murat Yaman¹, Salih Hazar², Ayfer Bakir³

¹Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Istanbul-Turkey;

²Mersin City Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Mersin-Turkey;

³University of Health Science Gulhane Training and Research Hospital, Clinical Microbiology, Ankara-Turkey

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection is an important public health problem with potential risk for Turkey. In order to contribute to the epidemiological data, we aimed to investigate the changes in seroprevalence, viremia rates, and genotypes in the last five years in HCV patients in the southern region of Turkey, which has received heavy migration in recent years, according to demographic criteria. In our study, we analyzed the results retrospectively with demographic data. Conducted at a single center, the study involved 259,875 anti-HCV antibody tests administered between January 2018 and July 2022.

The study revealed a prevalence of 0.5% for HCV antibody positivity and a viremia prevalence of 0.1%. Among Turkish nationals, the most common genotypes were GT1 (65.1%), while foreign nationals, mainly of Syrian and Ukrainian origin, showed GT4 (52.3%) as the predominant genotype ($p < 0.001$ for both). Although GT2 (7.4% vs. 4.5%) and GT3 (23.3% vs. 13.6%) were relatively higher in Turkish nationals compared to foreign nationals, the difference was not statistically significant ($p = 0.750$ and $p = 0.154$, respectively).

This highlights the importance of continuous monitoring and public health efforts to address the potential impact of these demographic shifts on HCV epidemiology in the region.

Received March 26, 2023

Accepted July 23, 2023

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) is a significant contributor to liver disease on a global scale. Roughly 85% of individuals with acute HCV infection progress to chronic HCV infection. The World Health Organization (WHO) estimates that approximately 58 million people worldwide are affected by chronic HCV infection, and around 1.5 million new infections emerge each year (Guntipalli P., 2021; WHO 2023).

HCV genotype distribution in a geographical area may change with an increase in cultural diversity (Fourati, Slim, *et al.*, 2019). Turkey's historical significance as a crossroads between the East and the West, coupled with its role as a major transit and migration route, has contributed to a diverse population in the region. In addition, especially in re-

cent years, the settlement of foreign nationals in the region has been increasing. This suggests that HCV infection may be genotypically diverse in the region. Due to the high mutation potential of the HCV, the phenotype can change in a short period of time. The biological effects of this may be the formation of mutations that evade host defense, changes in cell tropism and virulence, and resistance to antiviral agents (Smith, David *et al.*, 2019). These immune escape mutations can make it challenging for the body to mount an effective immune response against the virus, leading to persistent infection. Although it is possible to treat individuals without identifying the HCV genotype and subtype with pangenotypic HCV drug regimens, it is still important to determine the genotype and subtype before treatment in centers where genotype-specific treatment regimens are used (EASL, 2020).

Currently, four HCV indicators, consisting of total anti-HCV antibody, HCV core antigen, HCV-RNA level determination, and HCV genotyping, are used in the viral diagnosis of HCV infection and in determining the duration of treatment (Manee, Narathon *et al.*, 2017; Hedskog, Charlotte *et al.*, 2019;

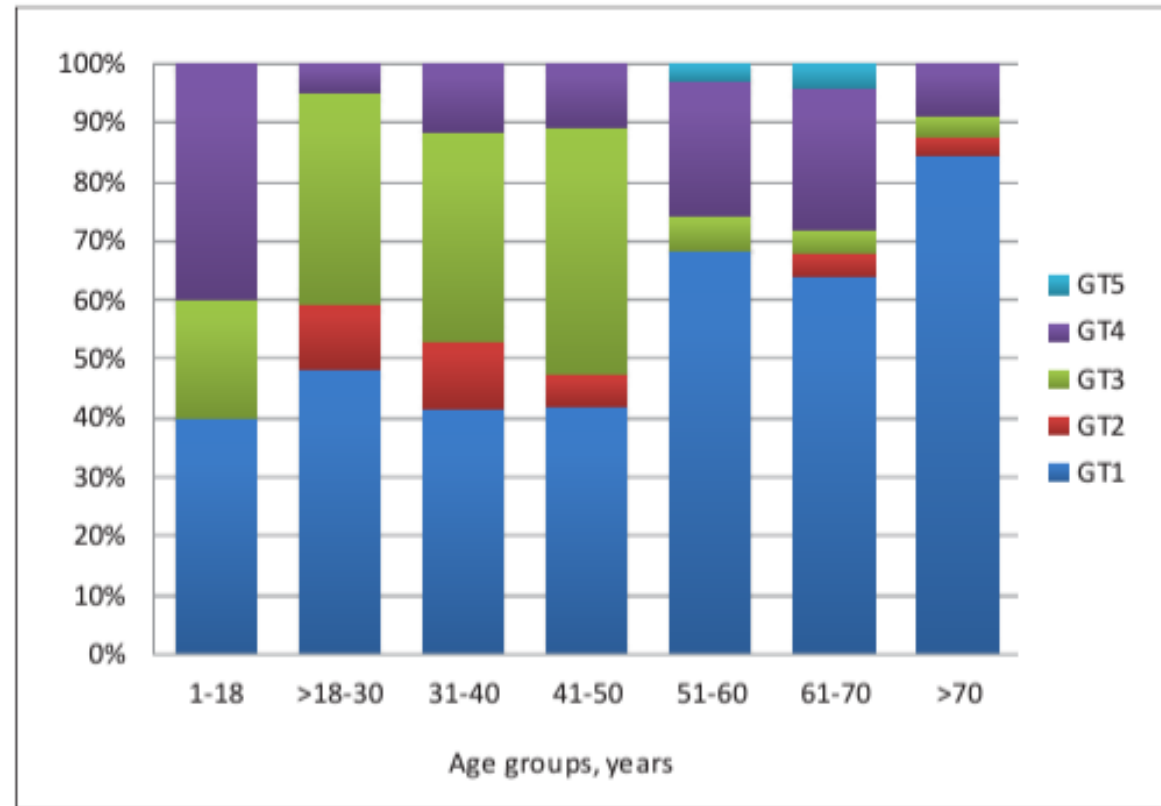
Key words:

Hepatitis C virus, prevalence, HCV viremia, HCV genotype, Immigrants.

Corresponding author:

Dr. Murat Yaman

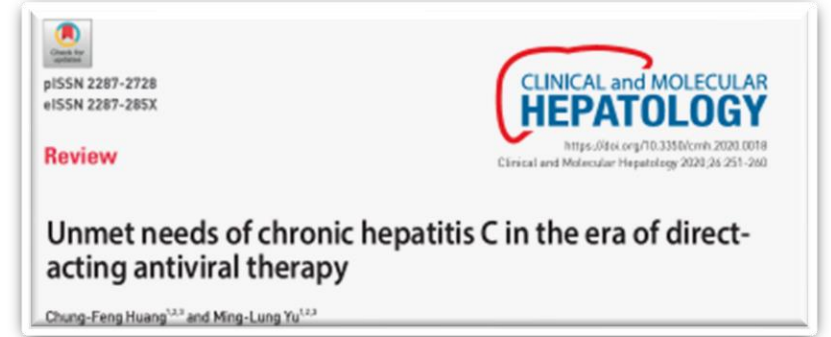
E-mail: demriyaman@gmail.com



- Türk vatandaşları arasında en yaygın genotip GT1 (%65,1)
- Başta Suriye ve Ukrayna kökenli olmak üzere yabancı uyruklularda GT4 (%52,3) hakim genotip
- Türk vatandaşlarında GT2 (%7,4 vs. %4,5) ve GT3 (%23,3 vs. %13,6) yabancı uyruklulara göre nispeten yüksek

Doğrudan Etkili Antiviraller Çağında Tedavisi Zor Hastalar

- Teşhisten tedaviye kadar olan zorluklar...
- **Tedavi etmesi zor popülasyonlar**
 - ✓ Dekompanse hastalar
 - ✓ Genotip 3, sirozlu hastalar
 - ✓ Aktif HCC; tedavi zamanlaması dahil
 - ✓ RAS testinin gerekliliği dahil DAA tedavi başarısız hastalar



- **Profilaktik anti-HBV tedavisi**
- **SVR sonrası dönem**
 - ✓ Yüksek riskli popülasyonlarda re-enfeksiyon
 - ✓ Devam eden HCC riski
 - ✓ Ekstrahepatik belirtilere etki

Olgu-1; Tedavi deneyimsiz, nonsirotik, genotip 1 b; SOF/VEL/VOX

Olgu-2; Tedavi deneyimsiz, nonsirotik, genotip 1 b; GLE/PIB

iki hastada basitleştirilmiş tedavi için uygun

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		12 weeks				
		Compensated (Child-Pugh A) cirrhosis)	Treatment-naïve		12 weeks			No	No
			Treatment-experienced						

IFN, interferon.

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



Basitleştirilmiş tedavi algoritmaları

UYGUN

- **HIV ile yaşayanlar dahil** kronik HCV enfeksiyonlu yetişkinler
- Herhangi bir genotiple enfekte
- Tedavi deneyimsiz
- Sirozsuz veya kompanse sirozlu (Child-Pugh A)

- Tedavi deneyimli
- HBsAg pozitif
- Kompanse siroz (Child-Pugh A) ile son dönem böbrek hastalığı (eGFR <30 mL/dak/m²)
- Mevcut veya önceden dekompanse siroz (Child-Pugh skoruna göre ≥ 7)
- Gebelik
- Bilinen veya şüphelenilen HCC
- Daha önce karaciğer nakli

UYGUN DEĞİL!

Dekompanse sirozlu hastalarda DEA tedavisinin zorlukları

Clinical trials	Intervention	n	Patients	Outcomes SVR12
ALLY-1 (Phase 3) ¹²	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%)
IMPA (Phase 2) ¹³				
SOLA (Phase 2) ¹¹				
ASTR (Phase 3) ⁴	RBV for 12 or 24 wk		cirrhosis (CTP B), G1-6	12 wk SOF/VEL (n = 90): 86% (G1a 93%; G1b 88%; G3 50%)
C-SALT (Phase 2) ¹⁴	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 tüm DEA rejimlerinde SVR oranı, tüm genotipler için % **87-94** arasında
- Child C hastalarda veri sınırlı; SVR 12 düşük (yaklaşık %50)
- Gerçek yaşam verilerini içeren çalışmalarda benzer SVR oranları

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 DEA tedavisinin zorlukları

- **KC nakli seçeneđi mevcut ise; tedavi bireyselleřtirilmeli ve zamanlamasına karar verilmeli!**
 - Başarılı HCV tedavisi %20-60 karaciğer fonksiyonunda iyileşme ile ilişkili
 - Bazı hastalar nakil listesinden çıkabilir
 - Siroz ve kötü yaşam kalitesi kaynaklı komplikasyonlar; **MELD-araf..**
 - Child C ve MELD >20 hastalarda daha sık
 - Devam eden hepatosellüler kanser riski



Dekompanse hastalarda zamanlama önemli



- Nakil bekleme süreleri uzun
- Kadavradan nakil oranı düşük

Dekompanse sirozlu hastalarda DEA tedavisinin zorlukları

- **Güncel tedavi önerileri; SOF** + ledipasvir /velpatasvir \pm ribavirin
- PI ve NS5A inhibitörü kombinasyonu bu popülasyonda etkilidir
 - Güvenlik endişeleri nedeniyle AASLD kılavuzlarında önerilmemektedir
- Ribavirin etkisi çalışmalarda tartışmalı
 - Anemi görülme sıklığı ve ciddiyeti artabilir
- MELD>14, Genotip 3; tedavi sırasında dekompensasyon riski daha yüksek
- KVY sağlanması ile; mortalite riskinde düşüş kompanse hastalara göre daha az...



01.06.2022

Kronik hepatit C için tedavi kurallarına değişiklikler getirildi. Bu konu ile ilgili 4.2.13.3.2.A.1 ve 4.2.13.3.2.A.2 bentlerindeki değişiklikler aşağıda özetlenmiştir.

1. Tedavi deneyimsiz, naif nonsirotik hastalar için genotip bakılmadan Glekaprevir/Pibrentasvir ya da Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voksilaprevir 8 hafta verilir.
2. Tedavi deneyimsiz, naif kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalar için Glekaprevir/Pibrentasvir 8 hafta ya da Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta verilir.
3. Tedavi deneyimsiz naif dekompanse sirotik hastalarda (Child-Pugh B veya C) genotip bakılarak; GT1a, Gt1b, GT 4, 5 ve 6 olan hastalara Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin 12 hafta verilir.
4. Tedavi deneyimli hastalarda;
 - a. Daha önce NS5 A inhibitörü olan ilaçlar haricindeki ilaçlar ile tedavi deneyimli, nonsirotik hastalarda tedavi süresi Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ile toplam 12 hafta ya da Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 8 haftadır.
 - b. Daha önce NS5A inhibitörü olan ilaçlar haricindeki ilaçlar ile tedavi deneyimli, kompanse sirotik hastalarda tedavi süresi Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ile toplam 12 hafta ya da Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 12 haftadır.
 - c. Daha önce NS5A inhibitörü veya proteaz inhibitörü olan ilaçlar ile tedavi deneyimi olan, nonsirotik veya kompanse sirotik hastalarda tedavi süresi Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ile toplam 12 hafta ya da Sağlık Bakanlığınca hasta bazında verilen ilaç kullanım onayı ile mümkün olacak şekilde Glekaprevir/Pibrentasvir+Ribavirin veya Glekaprevir/Pibrentasvir ile toplam 16 haftadır.
 - d. Daha önce NS5A inhibitörü veya proteaz inhibitörü olan ilaçlar ile tedavi deneyimi olan dekompanse sirotik genotip 1a,1b, 4, 5, 6 hastalarda Sofosbuvir/Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

Genotip 2, 3 dekompanse için öneri ?

TÜRKİYE HEPATİT C
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

2023

- ✓ Sofosbuvir/Velpatasvir verilemeyecek ise genotip bakılmalı
- ✓ Hasta genotip 3 ile enfekte ise nakil olabilecek hastalarda tedavinin nakil sonrasında ertelenmesi daha uygundur
- ✓ Nakil olamayacak hastalarda delil olmamasına rağmen
 - Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin 24 hafta

Olgu-3; Tedavi deneyimsiz, nonsirotik, genotip 3, ivdu; GLE/PIB

Genotip 3

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

- Tedavi deneyimli ve sirozlu hastalarda **daha düşük KVY** oranları
- **NS5A polimorfizmleri** (A30K ve Y93H);
 - Mevcut NS5A inhibitörlerine direnç ve tedaviye daha düşük yanıt oranları ile ilişkili
- Hızlı fibroz progresyonu, şiddetli steatoz prevalansı ve daha yüksek HCC insidansı
- Damar içi madde kullanıcılarında yüksek oranda

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

Prof Lai Wei, MD [†] • Prof Seng Gee Lim, MD [†] • Qing Xie, MD • Prof K nh Nguyen V n, MD •

- 38 bölgeden; 375 hasta
- Genotip 1-6 tedavi deneyimsiz/deneyimli, nonsirotik /kompanse sirotik
- SOF/VEL 12 hafta süre ile; KVV % 97
- **Genotip 3b, 42 hastanın tümünde NS5A direnç substit syonları**
 - KVV : %76
 - Sirotik olmayan grupta % 89; sirotiklerde % 50

Tedavi yetersizliđi genotip 3 alt tipleri ile ilişkili olabilir

ENDURANCE-3: Tedavi deneyimsiz, sirozsuz genotip 3 GLE/PIB etkinlik, güvenlik çalışması

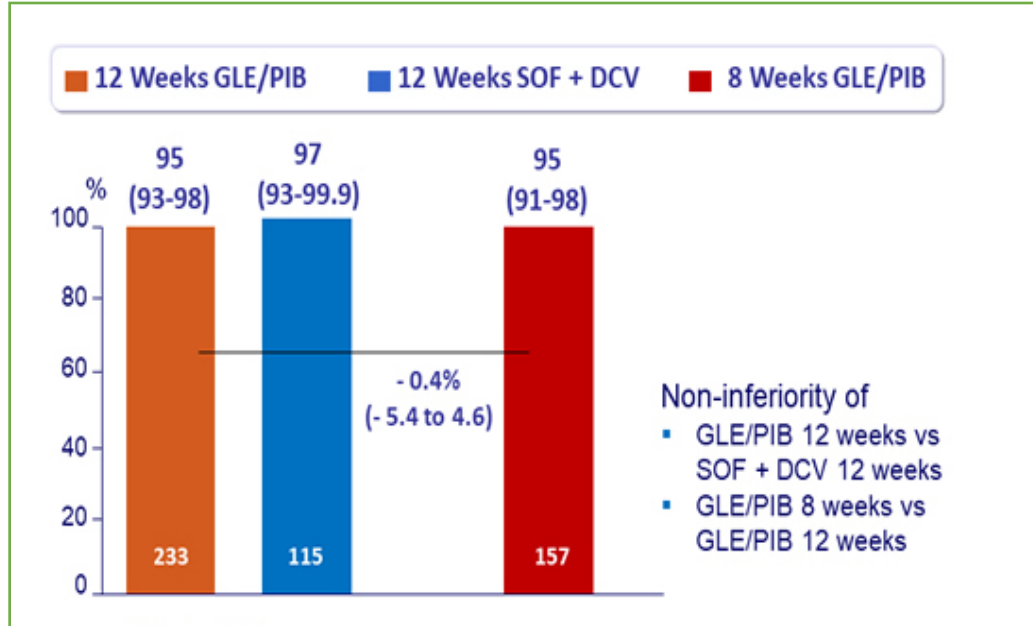


Table S9. SVR12 in Genotype 3-infected Patients by Baseline Polymorphisms in NS3 or NS5A

SVR12, n/N (%)	G/P 12 weeks N=221/222*	SOF + DCV 12 weeks N=110	G/P 8 weeks N=153
NS3 polymorphisms			
With any	32/33 (97)	ND	19/22 (86)
Without any	185/188 (98)	ND	128/131 (98)
NS5A polymorphisms			
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)†	5/5 (100)	12/16 (75)
Without A30K	209/212 (99)	104/105 (99)	135/137 (99)
With Y93H	10/11 (91)†	7/8 (88)	5/5 (100)
Without Y93H	208/211 (99)	102/102 (100)	142/148 (96)
NS3+NS5A polymorphisms	6/7 (86)	ND	5/7 (71)

n = number of patients with SVR12 with the indicated polymorphism relative to subtype-specific reference sequence; N = total number of patients with sequence data available (patients that prematurely discontinued treatment or were lost to follow-up not included in analysis); DCV, daclatasvir; G/P, coformulated glecaprevir and pibrentasvir; SOF, sofosbuvir; ND, sequence not determined

Amino acid positions included in the analysis: 155, 156, 166, 168 in NS3; 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93 in NS5A

*221 or 222 sequences were available for NS3 or NS5A, respectively

†Single patient with virologic breakthrough had A30K and Y93H at baseline

- NS5A; A30K mutasyonlu hastalarda KVV12; % 75 (12/16)
- Mutasyon olmayanlarda; % 99 (135/137)

Genotip 3 tedavi önerileri

- **Tedavi deneyimsiz, siroz olmayan/kompanse siroz**
 - Glekaprevir/pibrentasvir; 8 hafta
 - Sofosbuvir/velpatasvir; 12 hafta
- **Kompanse sirozlu genotip 3 enfeksiyonu için NS5A RAS testi önerilir**
 - **NS5A RAS Y93H olan hastalar için;**
 - Sofosbuvir/velpatasvir +RBV; 12 hafta
 - **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ; 12 hafta**
- **Tedavi başarısızlıklarında yeniden tedavi**
 - **SOF/VEL/VOX** (POLARIS-1; (NS5A deneyimli) yeniden tedavi çalışması)
 - **Genotip 3a; %5 (4/83) SOF/VEL/VOX ile nüks (sirotik, bazal RAS mevcut)**

Olgu-4-5; Tedavi deneyimsiz, nonsirotik, genotip 1a; GLE/PIB – SOF/VEL/VOX

- Genotip 1a (3, ve 4); erkek cinsiyet, parenteral bulaş, HIV, HBV koenfeksiyonu
- Proteaz inhibitörleri direnciyle ilişkili NS3 polimorfizmleri taşıyan varyantlar
- POLARIS-2 çalışması (tedavi naiv; genotip 3 siroz hariç)
 - Non sirotik /sirozlu hastalarda KYY oranları diğer genotiplerden düşük (%92/% 90)
 - Genotip 1 a etkisi
- Pangenotipik rejimlerle sorun görünmüyor
 - Basitleştirilmiş tedavi; SOF/VEL/VOX 8 hafta???



Olgu 6,7; Mikst genotip

- Genel populusyonda sıklık %5-10
 - Ülkemizde çok merkezli bir çalışmada % 1.8; GT 1b+4; GT1a+ 1b
 - Damar içi uyuşturucu kullananlarda % 14-39
 - Pangenotipik rejimlerle başarılı tedavi
-
- Çalışmalarda hasta gruplarında tedavi deneyimli hasta sayısı az!
 - **Tedavi deneyimli, minör genotip 3'e sahip ve kompanse sirozlu hastalarda tedavi sonuçları üzerindeki etkisi anlamlı olabilir**

Mevcut genotipleme yöntemleri, karışık enfeksiyonların saptanmasında bazı sınırlılıklara sahip olabilir!

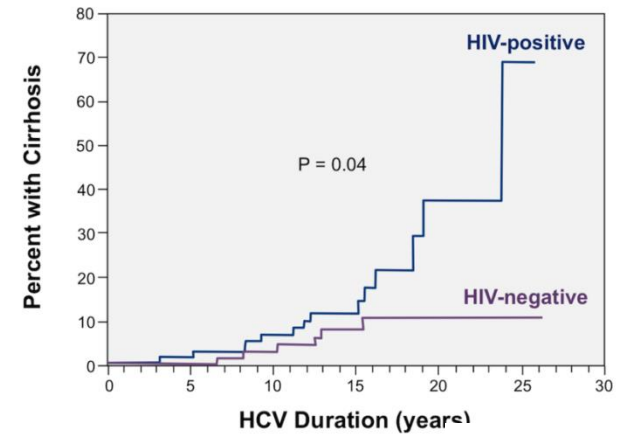
Olgu 8; Ko-enfeksiyonlu Hasta

HCV&HIV

- HIV enfeksiyonu fibrozis ve siroza gidişi hızlandırır
- HCV monoenfeksiyonu ile benzer KVV oranları; tedavi yaklaşımı aynı
- **HIV ilaçları ile potansiyel etkileşim sorunu!**
- Minimal izlem yaklaşımı güvenli (MINMON çalışması)



- Uyum sorunu olmayan
- HIV RNA baskılı hastalar
- Genç hasta ve ivdu sayısı yeterli değil!!



Hepatik toksisite

- **GLE/PIB; Elvitegravir/Kobisistat**
- **SOF/VEL/VOX; Darunavir / Ritonavir**
Elvitegravir/Kobisistat
- **TDF'li rejimlerde renal izlem!**

HCV&HBV

HCV'nin kaybı ile HBV reaktivasyonu gelişebilir (%25 ile %87,5)

- Tedavi kriterlerine uygun hastalarda Hepatit B tedavisi başlanmalıdır
- DEA tedavisine başlanırken (veya öncesinde) yapılmalıdır
 - Uzman önerisi; 4 hafta önce başlamalıdır

Hbsag+ tedavi endikasyonu olmayan hastalar; Reaktivasyon riski

EASL

- ✓ HCV tedavisinden sonra en az 12 hafta profilaksi
- ✓ Anti HBc pozitif hastalarda aylık ALT izlemi

SUT ??

AASLD/IDSA

- ✓ Profilaksi başlanması veya HBV DNA izlemi
 - ✓ HCV tdv sonrası en az 12 hafta devamı
- ✓ Anti HBc +; aylık ALT/AST > 2 kat; HBV DNA
- ✓ 10 kat artış veya >1000 IU/ml HBV tedavisi

Tedavi başarısızlığı / Reenfeksiyon

- **Önceki rejimde tedavi başarısızlığı ; KVV12 sağlanamayan hastalar**
- KVV12 elde edilen virolojik nüks gelişen hastalar
- HCV ile yeniden enfekte olan hastalar

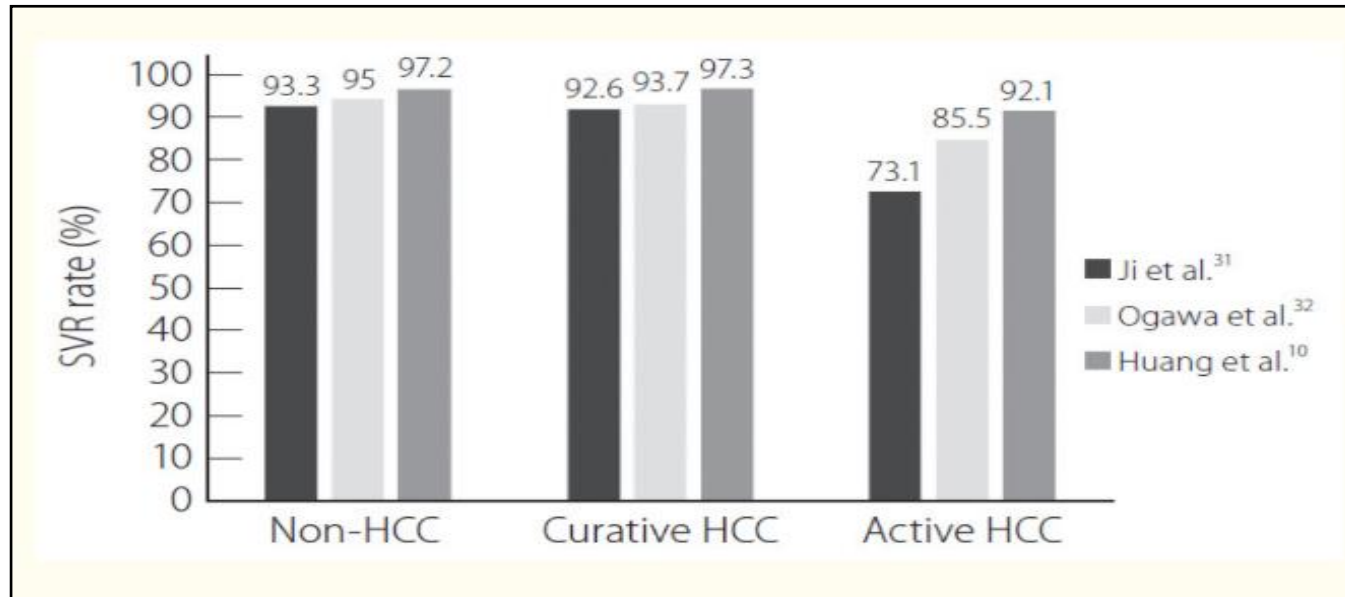
➤ **Daha önce sofosbuvir içeren DAA rejimi ile veya başarısız hastalarda;**

- Genotipleme (Genotip 3 etkisi)
- Tedaviye rehberlik etmesi için direnç testi öner

- **Fibroz düzeyi, önceki tedavi rejimi**
- **Tedavi süresi optimizasyonu**
- **RBV eklenmesi**
- **Üçlü veya dördü rejimler...**
- **Tedavinin bireyselleştirilmesi..**

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 HCC tedavisi tamamlanana kadar ertelenmelidir
- Nakil bekleyen hastalarda vaka bazlı karar verilmelidir



Yüksek riskli popülasyonlarda re-enfeksiyon

- ✓ **Damar içi uyuşturucu kullanımı**
- ✓ **Erkeklerle Seks Yapan Erkekler**
- ✓ **Ceza İnfaz Kurumundaki Kişiler**
- ✓ **Diyaliz hastaları**
- ✓ **Hiperendemik bölgeler**
- ✓ **HIV ile yaşayanlar..**

- Etkin mikroeliminasyon programları gerekli
- Teşhis, tedavi , tedavi uyumu, gelecekteki enfeksiyonları önleyecek eğitim ve zarar azaltma gibi stratejilerinin uygulanabilmesi eliminasyon hedefi için önemli
- Tedavi sonrası yıllık izlem gerekliliği

HCC sürveyansı

Received: 22 June 2022 | Revised: 7 October 2022 | Accepted: 26 November 2022

DOI: 10.1111/jvh.13778

REVIEW ARTICLE

JVH WILEY

Hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus treatments: The bold and the beautiful

Wala Abdelhamed¹ | Mohamed El-Kassas²

- Hepatit C ilişkili sirotik hastalarda HCC gelişimi; %1-4 /yıl
- DEA tedavinin faydalı ve koruyucu etkisi kanıtlandı
- Virolojik baskılama/tedaviye rağmen karaciğer sirozu olan kişiler HCC riski altındadır ve izlenmelidir

Riski artıran faktörler

- İlerlemiş fibrozis veya siroz
- Diyabet
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Etanol kullanımı
- Yüksek GGT, AFP

- Sirozlu hastalarda erken evre tespit ve tedavi; hayatta kalmanın iyileşmesiyle ilişkili

HCV Elimination

HCV Cure

Negotiate lower drug prices
Remove prescriber restrictions
Broaden insurance coverage

Patient navigation
Point of care diagnostics
Co-located services

Task sharing
Primary care HCV treatment
Telehealth

Access to
HCV specialists

High drug cost

Integrated behavioral &
medical models of care

Engagement

Mental health
issues

Screening in harm
reduction settings
Community &
peer support

Stigma

Walter
©2020 Mount Sinai
Health System

Taha G; *Viruses* 2023

Sabırımız için teşekkürler...

