

**TÜRKİYE HEPATİT C  
TANI VE TEDAVİ  
KILAVUZU**

**2023**



**Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği**



**Viral Hepatitle Savaşım Derneği**

Bu kılavuz Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından ortaklaşa hazırlanmıştır.

## KISALTMALAR

AFP	: Alfa fetoprotein
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti-HBc	: Hepatit B kor antijenine karşı total antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
CDC	: Amerika Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
DEA	: Doğrudan etkili antiviraller
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSK	: Hepatosellüler karsinom
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KHB	: Kronik Hepatit B
MRE	: MR Elastografi
NA	: Nükleoz(t)id analogu
PegIFN	: Pegile interferon
PTZ	: Protrombin zamanı
TKAD	: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
USG	: Ultrasonografi
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Değerli Meslektaşlarımız,

Kılavuzlar; hastalıkların tanı ve tedavilerinin yönetiminde hem bizlere, hem de geri ödeme ve onaylanma süreçlerinde resmi otoritelere yol göstericidir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin iş birliği ile Viral Hepatit B, D ve C; Tanı ve Tedavi Rehberlerinin ilki 2015 yılında hazırlanmıştı. Takiben 2017'de ve 2019'da güncellemeler yapıldı. Ülkemizde karaciğer sağlığını tehdit eden en önemli risk faktörlerinden olan viral hepatitler, aynı zamanda bilim alanımızın en dinamik konularının başında gelmektedir. Dolayısı ile değişen tanı ve tedavi bilgilerine göre kılavuzların güncellenmesi ihtiyacı ortadadır.

Bu kılavuz, eski kılavuzlarımız esas alınarak, uluslararası derneklerin kılavuzları gözden geçirilerek, güncel kaliteli yayınları temel alarak oluşturulmuştur. Kılavuza esas alınan yayınlar ilaçların kayıt çalışmaları, A sınıf dergilerde yayınlanmış gerçek yaşam verileri, sistematik gözden geçirme ve meta-analizlerdir. Her iki derneğin temsilcileri ortak mesai ile bu kılavuzu geliştirmişlerdir.

"Türkiye Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023"ün hepimize yararlı olmasını dileriz.

Saygı ve sevgilerimizle

TKAD Yönetim Kurulu

VHSD Yönetim Kurulu

Prof.Dr. Ulus Akarca

Prof.Dr. Nurcan Baykam

Prof.Dr. Rahmet Güner

Prof.Dr. Fulya Günşar

Prof.Dr. Ramazan İdilman

Prof.Dr. Zeki Karasu

Prof.Dr. Sabahattin Kaymakoğlu

Prof.Dr. İftihar Köksal

Prof.Dr. Fehmi Tabak

Prof.Dr. Tansu Yamazhan

## İÇİNDEKİLER

Giriş	1
Hepatit C Prevelansı	2
Hepatit C tanı testlerinin kullanımı	2
HCV enfeksiyonunun taranması	3
Hepatit C tedavisi endikasyonları	3
Tedavi öncesi değerlendirme	4
Hepatit C tedavisi	
Tedavide kullanılan ilaçlar	6
Hepatit C tedavi önerileri	
Genotip bakılmadan yapılabilecek tedaviler	8
Sofosbuvir/Velpatasvir çalışmaları	8
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir çalışmaları	9
Glekaprevir/Pibrentasvir çalışmaları	11
Tedavi sırasında takip	12
Dekompanse siroz hastalarında tedavi	12
Akut hepatit C tedavisi	15
Gebelik ve hepatit C tedavisi	16
Hepatosellüler kanser ve HCV tedavisi	16
Çocuklarda hepatit C tedavisi	17
Karaciğer transplantasyonu sonrasında tedavi	18
HBV koenfeksiyonu olan hastalarda tedavi	19
Kronik böbrek hastalarının tedavisi	19
Madde bağımlılarında tedavi	20
HIV koenfeksiyonu olanlarda tedavi	21
Tedavi sonrası takip	23
Kaynaklar	24

## Giriş

Hepatit C tedavisi 2011 yılında doğrudan etkili antivirallerin (DEA) tedaviye girmesiyle beraber çok hızla değişmiştir. Çok sayıda ilaç klinik çalışmalara girmiş, onay almış ve kullanılmaya başlamıştır. Bütün benzer ilaçların olduğu gibi hepatit C tedavisinde kullanılan doğrudan etkili antivirallerin de yüksek direnç potansiyelleri olduğu için kombine edilerek kullanılmaları gerekmektedir. Kullanım ve uygulama kolaylığı olması için kombine edilen ilaçların da aynı üretici firma tarafından üretilmeleri uygun olmaktadır. Üretici firmanın kombine edilecek bir ilaç üretemediği bazı etkili moleküller (Daklatasvir ve Simeprevir gibi) pratik olarak kullanılmadıkları için giderek tedaviden çekilmişlerdir. Son 5 senedir yeni bir molekül tedaviye girmediği ve mevcut ilaçlar ihtiyaçları karşıladığı için hepatit C tedavisinde de büyük değişiklikler olmamaktadır. Bu nedenle 2019 yılında yayınlanan bir önceki kılavuzumuza nazaran bu kılavuzda daha ufak değişiklikler göreceksiniz. Önceki kılavuzda yer bulan Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir kombinasyonu, yerine kullanımı daha kolay, etkinliği daha yüksek ilaçların kullanıma girmesinden dolayı bu kılavuzdan kaldırılmıştır. Ülkemizde onaylı olmayan, ama antiviral spektrumu geniş ve etkinliği çok iyi olan Sofosbuvir/Velpatasvir kombinasyonu da önceki kılavuzda olduğu gibi bu kılavuzda da yer bulmuştur. Ancak endikasyonların sonunda ayrıca belirtilmiştir. Sofosbuvir/Velpatasvir kombinasyonu Türkiye’de bulunmadığı için uluslararası kılavuzların aksine Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir kombinasyonu Sofosbuvir/Velpatasvir yerine konuşlandırılmıştır.

## Hepatit C Prevelansı

Dünyada 2020 yılı itibariyle, hesaplanan 56.8 milyon viremik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu vardır (1). Toplam erişkin nüfusun %0.7'sinin HCV ile enfekte olduğu anlaşılmaktadır. Yılda yaklaşık 1.40 milyon yeni enfeksiyon olmaktadır. En azından 2030 yılına kadar bu rakamın azalmayacağı tahmin edilmektedir. Karaciğere bağlı ölümler, karaciğer kanseri ve dekompanse siroz gibi son dönem komplikasyonların 2030'a kadar %15 artması beklenmektedir. Hepatit C ile ilişkili karaciğere bağlı ölümlerin yıllık 257 000'den 290 000'e, yıllık hepatosellüler karsinoma (HSK) insidansının 190000'den 220000'e, dekompanse sirozun 148 000'den 174000'e çıkacağı tahmin edilmektedir (1).

Ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi ile ilgili yakın zamanda yapılan bir çalışma yoktur. Hastane temelli çalışmalarda anti-HCV prevalansı %1.5-2.5 civarında çıkarken (2, 3), sağlıklı genç populasyonlarda oran %0 – 0.1 arasında değişmektedir (4, 5). Genel olarak prevalansın %0.3'ün biraz altında olduğu tahmin edilmektedir (1). Eski çalışmalarda anti-HCV pozitif kişilerin %80'inin HCV RNA pozitif olduğu bildirilmişse de son yıllarda yapılan çalışmalar bu oranın %50-60 arasında olduğunu göstermektedir (3, 6, 7).

## Hepatit C tanı testlerinin kullanımı

Hepatit C taraması için kullanılan test anti-HCV ELISA testidir. Kemiilluminesans testleri de kullanılabilir. Üçüncü kuşak anti-HCV testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %99'un üzerindedir. Rekombinan HCV antijenlerine karşı antikor ölçümüne dayanır. Genellikle HCV'nin kısmen daha az değişken olan en az 3 farklı bölgesine karşı antikor ölçümü yapılır. Genotip değişikliklerinden çok az etkilenir. Anti-HCV pozitifliği, akut veya kronik aktif enfeksiyon veya geçirilmiş hepatit C enfeksiyonunu gösterir. Son testlerde yalancı pozitiflik çok nadirdir. Anti-HCV pozitif olduğu halde HCV RNA negatif olan kişilerde yalancı pozitiflik ekarte edilmek istenirse farklı bir anti-HCV testi yapılabilir. Bu test de pozitifse, bulgu geçirilmiş hepatit C lehinedir. Aktif enfeksiyonu tanımak için HCV RNA tetkikinin yanısıra HCV core antijeni de bakılabilir. Ama hassasiyeti daha düşük olduğu için bu kılavuzda tavsiye edilmemektedir. HCV RNA tayini için kantitatif real time PCR temelli testler önerilir. Bu testlerin hassasiyeti  $\leq 15$  IU/ml olmalıdır. Anti-HCV pozitif olan kişilerdeki HCV RNA pozitifliği, çalışılan populasyona göre değişir. Prevalansı  $< 2\%$  olan bölgelerde anti-HCV pozitiflerdeki HCV RNA pozitiflik oranı daha düşük olur. Nitekim ülkemizde oran giderek düşmektedir. Son yayınlar %50'nin bile altında pozitiflik göstermektedir. Anti-HCV pozitif olan bütün hastalarda HCV RNA bakılır. Pozitif olanlar tedaviye yönlendirilir. Negatif olanlar eğer son 6 ay içinde riskli davranış göstermişlerse, ya da şiddetle HCV enfeksiyonu düşündüren belirti ve bulguları varsa HCV RNA testi tekrar edilir. Riskli davranış devam edenlerde testin bir süre sonra tekrar edilmesi gerekmektedir.

Akut HCV enfeksiyonunun ilk haftalarında ve ağır immün suprese hastalarda aktif HCV enfeksiyonuna rağmen anti-HCV testinin negatif olabileceği de unutulmamalıdır. Böylesi durumlarda HCV enfeksiyonundan kuşkulandığında HCV RNA tayini yapılmalıdır.

## HCV enfeksiyonunun taranması

Tedavi başarısı %100'e yakın olan ve aşısı olmayan bu enfeksiyonun eliminasyonu ancak tanı almamış hastaların tanınması ile mümkün olabilecektir. Bunun için etkili bir tarama programı oluşturulmalıdır.

### Hepatit C için taranması gerekenler

1. Risk grupları taranmalıdır. Risk grupları şunlardır:
  - Damar içi madde kullananlar,
  - Hemodiyaliz hastaları,
  - Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.),
  - 1996'dan önce kan ve kan ürünü alanlar,
  - 2000 yılından önce ameliyat öyküsü olanlar
  - Aile içi temas riski olanlar,
  - Ko-enfeksiyon varlığı (HBV, HIV),
  - Anti-HCV pozitif annelerin çocukları,
  - Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu olanlar,
  - Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (Eşcinsel/biseksüel erkekler, çoklu cinsel partner, seks işçileri)
2. Karaciğer hastaları
  - Bütün kronik karaciğer hastaları
  - Transaminaz yüksekliği olanlar
3. Sağlık kuruluşlarına baş vuran bütün hastalara riskli davranışları yoksa en az bir kere anti-HCV tayini yapılmalıdır. Riskli davranışı devam eden hastalar daha önce tedavi alsalar bile hepatit C açısından 6 ayda bir değerlendirilmelidirler.

Daha önce tedavi verilmemiş ve tarama sonucu anti-HCV pozitif saptanan bütün hastalar hastalıkları hakkında bilgilendirilmeli ve enfeksiyon hastalıklarına veya gastroenteroloji kliniklerine yönlendirilmelidir. Bunun için reçetelerin hastanın telefonuna iletildiği gibi SGK tarafından uyarı sistemi oluşturulmalıdır.

### Hepatit C tedavisi endikasyonları

Terminal dönem kanser hastaları hariç HCV RNA pozitif saptanan herkes hepatit C tedavisi almalıdır. Beklenen yaşam süresi <1 yıl olan hastalara tedavi verilmesi uygun değildir. Dekompense siroz hastaları için; MELD  $\geq$ 18 ve karaciğer nakli 6 aydan kısa sürede yapılabilecek olanların tedavisi nakil sonrasına ertelenebilir.

Dekompanse hastalara proteaz inhibitörlü tedaviler verilmemelidir. Ciddi ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Gebelikte DEA tedavisi kontrendikedir. Tedavi verilen üretken çağdaki kadınlar hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdır.

12 yaşından küçük çocuklarda ruhsatlandırılmış DEA tedavisi yoksa tedavileri 12 yaşa kadar ertelenebilir. Ancak bulaştırıcılık riski göz önüne alınarak 12 yaştan küçük hastalarda DEA tedavisi için TC Sağlık Bakanlığına endikasyon dışı ilaç başvurusu yapılabilir.

## Tedavi öncesi değerlendirme

1. Eşlik eden hastalıklar araştırılmalıdır.
  - a. HBV serolojisi bakılmalıdır. HBV ile karşılaşmamış hastalar aşılanmalıdır
  - b. Anti-HAV bakılmalıdır. Hepatit A'ya bağışık olmayanlar aşılanmalıdır.
  - c. HIV enfeksiyonu araştırılmalıdır. Pozitif hastalar uygun tedaviye yönlendirilmelidir
  - d. Siroz olanlara pnömokok aşısı yapılmalıdır.
  - e. Alkol bağımlılarında bağımlılıkla mücadele edilmelidir. Alkol bağımlısı olmayanlarda alkol kullanımı makul ölçülere çekilmelidir. Makul ölçüler haftada 4 günü geçmemek üzere erkeklerde günde 2, kadınlarda günde 1 birim alkoldür.
  - f. Metabolik sendromu olan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri, uygun diyet ve egzersiz tavsiyelerinde bulunulmalı, gerekirse ilgili branş ve diyetisyene yönlendirilmelidir. Metabolik sendromu olanlarda kalıcı virolojik cevaptan sonra prognoz daha kötü seyretmektedir.
  - g. Böbrek fonksiyonlarına bakılmalıdır.
  - h. İlaç kullanımı sorgulanmalıdır. Kullanılacak ilaçlarla etkileşimi olan ilaçlar mümkünse başka ilaçlarla değiştirilmelidir. İlaç etkileşimleri konuyla ilgili web sayfalarında bulunabilir (Örn: <https://www.hep-druginteractions.org>). Velpatasvir ve voksilaprevir P-glikoprotein (P-gp), breast-cancer-resistance protein (BCRP) ve organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 ve OATP1B3 inhibisyonu yaparlar ve bu enzimlerin substratıdır. Bu enzimleri etkileyen veya bu enzimlerin üzerinden metabolize edilen ilaçlar velpatasvir ve voksilaprevir ile şiddetle etkileşirler. Önemli etkileşim olan diğer ilaçlar şunlardır:
    - Antikonvülzanlar: Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital, oxcarbazepine (P-gp ve CYP indüksiyonu yaparak)
    - Antiretroviraller: atazanavir, lopinavir, efavirenz
    - Statinler: Özellikle rosuvastatin kontrendikedir
    - Kantaron yağı veya şurubu
    - Rifampin, dabigatran gibi P-gp indükleyicileri
    - Edoxoban, digoksin ve tenofovir disoproksil fumarat kullanılmamalı veya çok yakından monitorize edilmeli
    - Ketokonazol: P-gp, BCRC ve OATP-1B1 inhibisyonu yaparak ilaçların düzeyini artırabilir.
    - OATP-1B inhibitörleri: Siklosporin, rifampisin, rifapentin, modafinil)
2. Karaciğer hastalığının evresi saptanmalıdır. İleri evre hastalarda tedaviyle kür sağlansa bile hepatosellüler kanser (HSK) riski devam etmektedir. Ayrıca ileri evre hastalar siroz komplikasyonları ve HSK gelişimi yönünden tarama programına alınmalıdır.



Karaciğer hastalığının evresinin saptanmasında öncelikle invaziv olmayan yöntemler kullanılmalıdır. En çok kabul gören serolojik yöntem FIB-4 skorudur. Çok kolayca hesaplanabilen ve sadece yaş, AST, ALT, ve trombosit sayısına dayanan bu yöntem her yerde kolayca uygulanabilir. Eğer transient elastografi yöntemlerine ulaşılabilirse mutlaka yapılmalıdır. Yöntemler arasında uyumsuzluk olduğunda, ileri evre karaciğer hastalığından kuşkulandığı, fakat doğrulanamadığında veya eşlik eden başka bir karaciğer hastalığının ayırt edilmesi gerektiğinde karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

3. Hastalara hastalığın bulaşma şekilleri ve hijyen tedbirleri konusunda bilgi verilmelidir. Hastaların izolasyonu konusundaki yanlış inanışlar düzeltilmelidir. Kullanılacak antiviral ajanların gebelikte kullanımı net olarak ortaya konulmadığı için antiviral tedavi sırasında gebeliğin engellenmesi konusunda hasta bilinçlendirilmelidir. Diyet ve egzersiz konusunda bilgi verilmelidir.
4. HCV genotipi bakılması: Hastaya pangenotipik rejimler verilecekse genotip bakılmasına gerek yoktur. Pangenotipik rejim verilmeyecek hastalarda mutlaka HCV genotip tayini, genotip 1 olanlarda subtip tayini yapılmalıdır. Genotip ve subtip tayini için 5' translyasyon olmayan bölge ve "core" kodlayan bölge veya NS5B kodlayan bölgeyi analiz eden bir test kullanılmalıdır. Genotip 1 olan hastalarda subtip tayini yapılamadığı takdirde hastalar G1a ile enfekte gibi tedavi edilmelidir. Nadiren mikst genotipler saptanabilir, bu durumlarda tedavide pangenotipik rejimler tercih edilmelidir.
5. HCV direnç mutasyonlarına bakılması: Bazal direnç bakmak yerine, dirençten etkilenmeyen tedavilerin uygulanması tavsiye edilir. Pangenotipik rejimlerde bazal direnç mutasyonlarının varlığının kalıcı virak yanıtı (KVY) etkisi yoktur. Bunun için aşağıdaki durumlarda, bahsedilen tedavilerin verilmemesi önerilir:
  - a. G1a ile enfekte hastalarda Grazoprevir/Elbasvir
  - b. Daha önce DEA ile tedavi edilmiş G1a hastalarda Sofosbuvir/Ledipasvir
6. Tedavi öncesi 6 ay içinde hemogram, karaciğer testleri (AST, ALT, albumin, bilirubin), eGFR tayini, HIV ve HBV taramaları yapılmalı, tedaviden hemen önce üretken çağıdaki kadınlara gebelik testi yapılmalıdır.

## Hepatit C tedavisi

### Tedavide kullanılan ilaçlar

**Sofosbuvir/Ledipasvir:** İçeriğinde tek tablette birleştirilmiş 400 mg Sofosbuvir + 90 mg Ledipasvir vardır. Günde tek doz yemekle veya aç olarak alınabilir. Kompense veya dekompanse sirozlarda doz değişikliği yapılmadan kullanılabilir. Böbrek yetmezliklerinde kan düzeyi yükselebilmesine rağmen bunun klinik olarak anlam taşımadığı ve her türlü böbrek yetmezliğinde doz değiştirmeden kullanılabileceği kabul edilir. Yan etki olarak en sık baş ağrısı ve halsizlik bildirilmiştir. Ama kullanımına engel olacak şiddette yan etki olmamaktadır.

**Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (PrOD):** Türkiye’de ruhsatlı bir ilaçtır. Ancak kılavuzda kullanılması önerilmeyecektir. Her tablet 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir ve 50 mg ritonavir içerir. Günde 2 tablet sabah yemekle beraber alınır. Ayrıca 250 mg Dasabuvir içeren tabletler sabah ve akşam birer tablet olarak alınır. Dekompense sirozlarda, kan düzeyleri çok yükseldiği için, kullanılmaz. Kompense sirozlarda bile ihtiyatla kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliklerinde doz ayarlaması gerekmez

**Grazoprevir/Elbasvir:** Türkiye’de ruhsatlıdır, ancak bugüne kadar geri ödeme kapsamına girmemiştir. İçeriğinde tek tablette birleştirilmiş 100 mg grazoprevir, 50 mg elbasvir vardır. Günde 1 tablet aç veya tok olarak kullanılır. Dekompense sirozlarda kullanılmaz. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez. En sık yan etkisi halsizlik ve baş ağrısıdır. Çok nadiren (<%1) ciddi ALT yüksekliği yapabilir.

**Sofosbuvir/Velpatasvir:** Türkiye’de onaylı bir ilaç değildir. İçeriğinde tek tablette birleştirilmiş 400 mg Sofosbuvir + 100 mg Velpatasvir vardır. Günde tek doz olarak kullanılır. Karaciğer fonksiyon bozukluklarından etkilenmez, dekompanse sirozlarda doz değişikliği yapılmadan kullanılabilir. Böbrek yetmezliğinde eGFR <30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olduğunda serum düzeyi yükselebilmekle beraber bu yükselişin emniyetli olduğu kabul edilir ve son dönem böbrek yetmezliklerinde bile doz değişikliği yapılmaz. Velpatasvir’in çözünürlüğü yüksek pH’larda azaldığı için antiasitlerle arasına 4 saat koymak gerekir. Yüksek doz PPI ve H<sub>2</sub> blokeri kullanımından kaçınılmalıdır.

**Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir:** İçeriğinde tek tablette birleştirilmiş 400 mg Sofosbuvir + 100 mg Velpatasvir + 100 mg Voksilaprevir vardır. Günde tek doz yemekle beraber alınır. Child-Pugh A sirozlarda doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir. Ancak Child-Pugh B ve C hastalarda serum düzeylerinde çok ciddi artışlar olduğu için dekompanse sirozlarda kullanılmaz. Böbrek yetmezliklerinde doz ayarlaması yapılması gerekmez. Baş ağrısı (%26), halsizlik (%22), ishal (%17) ve bulantı (%17) en sık yan etkileridir.

**Glekaprevir/Pibrentasvir:** İçeriğinde tek tablette birleştirilmiş 100 mg Glekaprevir + 40 mg Pibrentasvir vardır. Günde 3 tablet bir defada yemekle beraber alınır. Child-Pugh A sirozlarda doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir. Ancak Child-Pugh B ve C hastalarda serum düzeylerinde çok ciddi artışlar olduğu için dekompanse sirozlarda kullanılmaz. Son dönem böbrek yetmezlikleri de dahil böbrek yetmezliklerinde doz değiştirmeden kullanılabilir. Baş ağrısı ve halsizlik yapabilir.

**Nisan 2023 itibariyle ülkemizde ruhsatlı olan ilaçlar şunlardır:**

- Maviret: Glekaprevir 100 mg/Pibrentasvir 40 mg bileşik tablet (Günde 3)
- Vosevi: Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg/Voksilaprevir 100 mg bileşik tablet
- Harvoni: Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg bileşik tablet
- Zepatier: Grazoprevir 100 mg/Elbasvir 50 mg bileşik tablet (24.09.2022 tarihinde askıya alınmıştır)
- Viekirax: Ombitasvir 12,5 mg/Paritaprevir 75 mg/Ritonavir 50 mg bileşik tablet
- Exviera: Dasabuvir 250 mg

**Haziran 2022 itibariyle SGK Ödemesi yapılan ilaçlar şunlardır:**

- Maviret: Glekaprevir/Pibrentasvir
- Harvoni: Ledipasvir/Sofosbuvir
- Vosevi: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir

## HEPATİT C TEDAVİ ÖNERİLERİ

### GENOTİP BAKILMADAN YAPILABİLECEK TEDAVİLER

- Daha önce tedavi almamış veya interferonlu tedavi almış, siroz olmayan veya kompanse siroz olan hastalar
  - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 8 hafta (8) (Sirozlarda 12 hafta)
  - Glekaprevir/Pibrentasvir 8 hafta (9,10,11)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 hafta (8,12,13)
- Daha önce sadece NS3/4A polimeraz inhibitörü deneyimi olan hastalar
  - Glekaprevir/Pibrentasvir 12 hafta (14)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta (15)
- Daha önce NS5A inhibitörü tedavisi almış, siroz olmayan veya kompanse siroz olan hastalar
  - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta (14,15)
- Birden fazla NS5A inhibitörü tedavisi kullanmış ve cevapsız olan hastalar
  - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta (Polaris-1 ve -4 hst %40'ı) (15)
- Glecaprevir/Pibrentasvir'e cevapsız hastalar
  - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta (16)

---

#### Sofosbuvir/Velpatasvir Çalışmaları

Sofosbuvir/Velpatasvir Faz 3 kayıt çalışmalarının ilki genotip 3 dışı hastaların alındığı Astral 1 çalışmasıdır (13). 706 hasta 5:1 oranında Sofosbuvir/Velpatasvir ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Tedavi süresi 12 haftadır, hastaların %19'u siroz, %32'si daha önce tedavi almış hastalardır. Sofosbuvir/Velpatasvir tedavisi alan 624 hastanın sadece 2'sinde virolojik başarısızlık olmuştur. Bu hastaların 1'i G1a, diğeri G1b ile enfekte idi. İkisinde de bazalde Q30R mutasyonu vardı. Bir hastada ayrıca L31M mutasyonu da saptanmıştı. Virolojik başarısızlıktan sonra yapılan analizde bir hastada Y93N, diğeri Y93H, Q30R ve L31M mutasyonları saptandı. Bu çalışma 12 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir kombinasyonunun G3 dışı hepatit C hastalarında ister siroz olsun, isterse tedavi deneyimli olsun çok yüksek düzeyde başarılı olduğunu göstermiştir. Astral 2 ve Astral 3 çalışmaları sırasıyla genotip 2 ve genotip 3 ile enfekte hepatit C hastalarında yapılmış olan Faz 3 çalışmalarıdır (12). İlkinde 12 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir (134 hasta) ile 12 haftalık Sofosbuvir/Ribavirin (132 hasta) tedavileri, ikincisinde 12 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir (277 hasta) ve 24 haftalık Sofosbuvir/Ribavirin (275) tedavileri karşılaştırılmıştır. G2 hastalarda Sofosbuvir/Velpatasvir ile %99, Sofosbuvir/Ribavirin ile %94 KVV elde edilmiştir (p=0.02). G3 hastalarda Sofosbuvir/Velpatasvir grubunda %95, Sofosbuvir/Ribavirin grubunda %80 KVV elde edilmiştir (p<0.0001). G3 hastaların alt gruplarına bakıldığında erkeklerde %93.5, kadınlarda %98.1, siroz olanlarda %91.3, siroz olmayanlarda %97.0, tedavi deneyimlilerde %90.1, naive hastalarda %97.1 KVV elde edilmiştir. Tedavi deneyimliler içinde siroz olanlarda %89, olmayanlarda %91, tedavi naivelere siroz olanlarda %93, olmayanlarda %98 KVV elde edilmiştir. Tedaviden sonra relaps gelişen 11 hastanın 4'ünde bazalde Y93H (NS5A direnç mutasyonu) saptanmışken tedavi sonrası 10 hastada Y93H mutasyonu gelişmiştir. Bazalde Y93H mutasyonu olan 25 hastanın 21'inde (%84) KVV elde edilmiştir. Bu mutasyona sahip olmayan 249 hastanın 242'sinde (%97) KVV elde edilmiştir. Bu sonuca bakarak AASLD kılavuzunda G3 hastalara Sofosbuvir/Velpatasvir verilecekse Y93H mutasyonu bakılması gerektiği tavsiye edilmiştir. Hatta bu yüzden Sofosbuvir/Velpatasvir verilecek bütün hastalara genotip bakılması da önerilmiştir. Gene aynı nedenle AASLD'den geri kalmak istemeyen EASL da kılavuzunda G3 ile enfekte kompanse sirotik hastalarda Sofosbuvir/Velpatasvir tedavisine ribavirin eklenmesi gerektiğini belirtmektedir. Halbuki sirozlu G3 hastalarda yapılan Polaris 3 çalışmasında Sofosbuvir/Velpatasvir grubunda yer alan 107 hastanın sadece 2'sinde virolojik başarısızlık olmuştur ve bu 2 hasta bazal RAS bulunmayan hastalardır (8). İkisinde de sofosbuvirin metaboliti olan GS- 331007 düzeyi çok düşük bulunmuş ve hastalarda ilaç uyumsuzluğu olduğu anlaşılmıştır. Bu hastalarda virolojik başarısızlık anında Y93H mutasyonlarının seçildiği görülmüştür. Bazal direnç mutasyonu olan 23 hastada (19'u NS5A direnç

mutasyonu) KVV elde edilmiştir. Bu durumda bazalda Y93H mutasyonu olan sirozlu G3 hastalarda Y93H mutasyonunun varlığının araştırılması ve varsa farklı bir yaklaşım benimsenmesi için yeterli delil yoktur.

#### Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir Çalışmaları

Daha önce tedavi almamış veya interferon bazlı tedavilere cevapsız olan hastaların Sofosbuvir/ Velpatasvir ve Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir tedavisi verileri POLARIS-2 ve POLARIS-3 çalışmalarından gelmektedir (8). POLARIS-2 çalışma-sında genotip-3 ile enfekte olup siroz olan hastalar çalışmaya alınmamış, bunun dışındaki bütün genotipler, siroz olsun olmasın çalışmaya alınmış, siroz olmayan genotip-3'ler de çalışmaya alınmıştır. POLARIS-2 verilerine göre Sofosbuvir/Velpatasvir /Voksilaprevir ile 8 hafta tedavi edilen hastalarda KVV oranı %95, Sofosbuvir/Velpatasvir ile 12 hafta tedavi edilenlerdeki oran %98 bulunmuştur.

Polaris 2	Tedavi	KVV12	
Siroz olsun olmasın genotip 1-6 vakalar alınmıştır (sirozlu genotip 3'le enfekte hastalar hariç)	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 8 hafta (501 hasta)	Genel	%95
		G1a	%92
		Siroz	%91
	Sofosbuvir/Velpatasvir 12 hafta (440 hasta)	Genel	%98
		G1a	%99
		Siroz	%99

Sekiz haftalık üçlü kombinasyonun KVV oranı, 12 haftalık ikili kombinasyondan aşağı değildir hipotezi reddedilmiştir. Aradaki farkın esas sebebi genotip-1a hastalarındaki yüksek relaps oranından kaynaklanmaktadır. Genotip-1a hastalarındaki KVV oranı %92 olarak hesaplanmıştır. Esasen %95'lik genel KVV oranı çok iyi bir sonuç olmasına rağmen, daha önce tedavi almamış veya interferon bazlı tedavi almış olan hastalarda genotip bakılmadan tedavi verilecekse, 12 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir tedavisi 8 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir tedavisine tercih edilebilir. Eğer Sofosbuvir/Velpatasvir rejimi yoksa gene de 8 haftalık Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voksilaprevir %95'lik başarı ile kullanılabilir. Bu konuda elde delil olmamasına rağmen Vosevi KÜB'ünde daha önce tedavi almamış sirotik hastalarda Sofosbuvir/Velpatasvir /Voksilaprevir'in 12 hafta kullanılması önerilmiştir (17). Buna dair hiçbir çalışma yoktur. Sadece POLARIS-2 çalışmasındaki noninferioritenin reddedilmesine dayanılarak 12 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir tedavisinin daha iyi bulunmasından çıkarsama yaparak böylesi bir öneri ortaya konmuştur. Esasen genotip 1a ile enfekte hastalarda siroz olsun (46/51 (%90)) ya da olmasın (109/118 (%92)) KVV oranı diğer genotiplerden düşüktür. Bu durumda genotip bakılmaksızın sadece tedavi-naive sirozlarda 12 hafta tavsiyesi yeterli görünmemektedir. Eğer genotip bakılmayacaksa uygun olanı, tedavi-naive siroz olsun veya olmasın bütün genotiplerde 12 haftalık Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voksilaprevir kullanılmasıdır. Elde delil olmamasına rağmen bu yaklaşım daha etkin görünmektedir. Genotip-3 ile enfekte olup siroz olan hastalarda yapılan POLARIS-3 çalışmasında 8 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir /Voksilaprevir ve 12 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir tedavileri arasında KVV bakımından fark görülmemiştir. Her iki grupta da KVV oranları %96 bulunmuştur (106/100 ve 105/109).

DEA deneyimli hastalarda 12 haftalık Sofosbuvir /Velpatasvir/Voksilaprevir tedavisini deneyen iki Faz 3 çalışma vardır. Polaris 1 çalışmasına NS5A inhibitörü deneyimli hastalar alınmıştır (%55 ledipasvir, %23 daclatasvir, %13 ombitasvir). Genotip 1 ile enfekte hastalarda plasebo kontrollü randomizasyon uygulanmıştır. Diğer genotiplere doğrudan Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voksilaprevir verilmiştir. Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voksilaprevir verilen 263 hastanın %57'si G1, %30'u G3 ile enfektedir. Hastaların %46'sı siroz, %39'u birden fazla DEA tedavisi kullanmıştır. Hastaların %8'i önceki tedavilere cevapsız, %85'i relaps hastasıdır. KVV oranı genel olarak %96, G1a'da %96, G1b'de %100, G3'te %95 bulunmuştur. Virolojik başkaldırı (breakthrough) sadece 1 hastada (1/263), relaps 6 hastada (%2), takipten çıkma ve çalışma olurluunu çekme 3 hastada söz konusu olmuştur. Önemli bir kısmı birden fazla DEA tedavisi alan, NS5A inhibitörü deneyimli, yarıya yakını siroz olan bu zor hasta popülasyonunda Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voksilaprevir çok yüksek başarı oranına sahip bulunmuştur. Polaris 4 çalışmasında NS5A inhibitörü kullanılmamış DEA deneyimli G1, 2, 3 ile enfekte hastalar 12 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir /Voksilaprevir (163 hasta) veya Sofosbuvir/Velpatasvir (151) tedavilerine randomize edilmişlerdir. Ayrıca 19 G4 ile

enfekte hasta doğrudan Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir koluna alınmıştır. Hastaların genotip dağılımı: G1a %30-29, G1b: %13-15, G2: %17-22, G3: %30-34 idi. Siroz oranı %46, birden fazla DEA başarısızlığı %40 olarak bildirilmiştir. Hastaların %94-87'si önceki tedavilere cevap verip relaps olan hastalardan oluşmaktaydı. DEA deneyimli (NS5A inhibitörleri hariç) hastalarda Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir tedavisi Sofosbuvir/ Velpatasvir tedavisinden üstün bulunmuştur. KVY oranları genel olarak %98 ve %90 olarak hesaplandı. G3 ile enfekte hastalarda fark daha bariz olmuştur (%96'ya %85). Siroz hastalarında KVY oranları sırasıyla %98'e %86 olarak görülmüştür. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir grubunda KVY elde edilemeyen 4 hastanın sadece 1'i relaps olan hastadır. Diğer 3 hastadan 1'i ölmüş, 2'si takipten çıkmıştır. Hastalarda tedavi öncesi direnç mutasyonlarının olması KVY üzerine hiç olumsuz bir etki yapmamıştır.

Polaris 1	Tedavi	KVY12	
Siroz olsun olmasın genotip 1-6 vakalar, Daha önce 1 veya daha fazla DAE deneyimi var, en az biri NS5A inhibitörü	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta (263 hasta)	Genel G1a Siroz	%96 %96 %93
	Plasebo 12 hafta (152 hasta, G1 ile enfekte)	Genel	%0
Polaris 4	Tedavi	KVY12	
Siroz olsun olmasın genotip 1-4 vakalar, Daha önce 1 veya daha fazla NS5A içermeyen DAE deneyimi var,	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta (182 hasta)	Genel G1a Siroz	%98 %98 %98
	Sofosbuvir/Velpatasvir 12 hafta (151 hasta, G1-3 ile enfekte)	Genel G1a Siroz	%90 %89 %86

Bu durumda daha önce NS5A inhibitörü olsun olmasın, bir veya birden fazla DEA tedavisi alıp başarısız olmuş olan hastalarda 12 haftalık Sofosbuvir/Velpatasvir /Voksilaprevir tedavisi her hasta alt grubunda çok yüksek başarı oranına sahiptir. Daha önce DEA tedavisi almış hepatit C hastalarının genotip ve direnç mutasyonlarına bakılmaksızın 12 hafta Sofosbuvir/Velpatasvir /Voksilaprevir tedavisi almaları şiddetle tavsiye edilir.

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir faz çalışmaları Glekaprevir/Pibrentasvir kombinasyonunun kullanıma girmesinden önce yapıldığı için Glekaprevir/ Pibrentasvir deneyimi olan hastalarla ilgili veri sağlanamamaktadır. Pearlman ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletlerindeki 3 merkezde yaptıkları çalışma bu konuya açıklık getirmektedir (16). Daha önce Glekaprevir/Pibrentasvir tedavisi kullanan ve sadece virolojik başarısızlık olan 31 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 29'u, (%94) 12 haftalık Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voksilaprevir tedavisi ile KVY elde etmiştir. Bazal RAS olan 28 hastanın 26'sında KVY elde edilmiştir. Şu anda ülkemizde hemen hemen bütün hastaların kullandığı tek tedavi seçeneği olan Glekaprevir/ Pibrentasvir ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığı olursa Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voksilaprevir tedavisi iyi bir seçenek olarak görünmektedir.

### Glekaprevir/Pibrentasvir Çalışmaları

Glekaprevir/Pibrentasvir ile ilgili veriler iyi tasarlanmamış pek çok çalışmanın bir araya getirilmesiyle elde edilmektedir.

ENDURANCE-2, ENDURANCE-4 ve SURVEYOR-II (Part 4) isimli Faz 3 çalışmalarının sonuçları ortak bir yayında sunulmuştur (9). Bu çalışmalara siroz olmayan, çoğunluğu daha önce tedavi almamış, ya da interferon bazlı (bir kısmı sofosbuvirli) tedavi almış olan hastalar dahil edilmiştir. Sekiz haftalık ve 12 haftalık Glekaprevir/Pibrentasvir tedavilerinin kafa kafaya karşılaştırılmadığı veriler bir araya getirildiğinde G2 ile enfekte 145 hasta (%12'si tedavi deneyimli) 8 haftalık tedavi almış, 202 hasta (%30'u tedavi deneyimli) 12 haftalık tedavi almıştır. KVV oranları sırasıyla 142/145 (%98) ve 201/202 (%99,5) olarak bulunmuştur. G4-6 ile enfekte olan hastalarda bu oranlar sırasıyla 54/58 (%93) ve 120/121 (%99)'dur.

ENDURANCE-1 ve -3 isimli çalışmalarda genotip 1 ve 3 ile enfekte, siroz olmayan, naive hastalarda 8 veya 12 haftalık Glekaprevir/Pibrentasvir tedavisi denenmiştir (10). Gene tasarımı karmaşık olan bu çalışmada G1 ile enfekte olan hastalar 8 ve 12 haftalık tedavilere randomize edilmiştir. G3 ile enfekte olanlar Glekaprevir/Pibrentasvir ve sofosbuvir-daclatasvir kollarına randomize edilerek 12 haftalık tedavi almışlar, sonradan 8 haftalık bir randomize edilmeyen hasta grubu eklenmiştir. Hastaların %85'i F0-1 fibrozise sahiptir. Yüzde 38 hasta daha önce interferon temelli tedavi almıştır. G1 ile enfekte hastalarda KVV, 8 haftalık tedavide 332/335 (%99,1), 12 haftalık tedavide 331/332 (%99,79) bulunmuştur. G3 ile enfekte hastalarda bu oranlar sırasıyla 149/157 (%95) ve 222/233 (%95) olarak hesaplanmıştır.

Genotip 3'lerin dahil edilmediği açık etiketli, tek kollu bir çalışmada kompense sirozu olan hastalarda 12 haftalık Glekaprevir/Pibrentasvir tedavisi denenmiştir (18). Çalışmaya alınan 146 hastanın 36'sı tedavi deneyimli (25 interferonlu rejim, 11 sofosbuvirli rejim) hastalardı. Ne kadar hastaya biyopsi ile tanı konduğu belirtilmemiştir. Toplam 145 hastada KVV elde edilmiştir, G1a ile enfekte bir hastada relaps meydana gelmiştir.

Önceki çalışmaların alt sonuçlarından elde edilen sirotik hastalardaki 8 haftalık tedavi verileri, sadece bu popülasyonu hedef alan 8 haftalık Glekaprevir /Pibrentasvir çalışması için ilaç firmasını cesaretlendirmiştir. EXPEDITION-8 çalışmasında genotip 1'den 6'ya, daha önce tedavi almamış, 343 siroz tanılı hastaya 8 hafta Glekaprevir/Pibrentasvir açık etiketli olarak verilmiştir (11). Siroz tanısının %83'ünün Fibroscan ile konması dikkat çekicidir. Hastaların %50'sinin trombosit sayısı  $>150 \times 10^9/\mu\text{L}$ 'dir. Hastaların %8'i G2, %18'i G3 ile enfektedir. KVV 335/343 (%97,7) olarak elde edilmiştir. G3 ile enfekte hastalarda bu oran %95,2'dir.

Bu çalışmaların dışında Asya kökenli çalışmalar da vardır. Örneğin VOYAGE-1 ve -2 çalışmalarında sırasıyla siroz olmayan (362) ve siroz olan (160) hastalar ele alınmıştır. Siroz olmayanlara 8, olanlara 12 haftalık tedavi verilmiştir. Hastalar tedavi almamış veya interferon bazlı (çok azı sofosbuvirli) tedavi kullanmış olan hastalardır. KVV oranları siroz olmayanlarda %97,2, sirozlarda %99,4 bulunmuştur.

Glekaprevir/Pibrentasvir çalışmalarının en büyük eksikliği bütün genotiplerin ve siroz olan ve olmayan hastaların aynı çalışma kapsamına alındığı iyi tasarlanmış bir çalışmanın olmamasıdır. Bu nedenle ilacın etkinliği hakkında objektif bir sonuca ulaşılması mümkün olmamaktadır. Örneğin G4-6 ile enfekte siroz olmayan hastalarda yapılan 8 haftalık çalışmada KVV oranı %93 bulunmuşken, siroz olanlarda yapılan çalışmada bu oran %100'dür. Üstelik çalışmalara dahil edilen hasta sayısı da oldukça düşüktür (sırasıyla 58 ve 23). Çoğu çalışmada 8 ve 12 haftalık tedaviler de randomize olarak karşılaştırılmamıştır.

Bütün Glekaprevir/Pibrentasvir çalışmaları toplandığında 8 haftalık tedavi ile siroz olmayan veya kompense siroz olan hastalarda %97-99 oranlarında KVV elde edilmektedir.

DEA deneyimli hastalarda Glekaprevir/Pibrentasvir tedavisine dair çok az delil vardır. MAGELLAN-1 çalışmasında daha önce DEA tedavisi deneyimi olan, genotip 1 veya 4 ile enfekte 44 hasta Glekaprevir /Pibrentasvir ile 12 hafta, 47 hasta 16 hafta tedavi edilmiştir (14). Tablo'da görüldüğü gibi çalışmaya çok az sayıda hasta alınmıştır. Sadece genotip 1 ve 4 hastaları çalışılmıştır ve NS5A deneyimi olanlarda Glekaprevir/ Pibrentasvir 12 veya 16 hafta çok başarılı görünmemektedir. Bu durumda sadece NS3/4A polimeraz inhibitörü deneyimi olan genotip 1 veya 4 ile enfekte hastalarda 12 haftalık Glekaprevir/Pibrentasvir tedavisi önerilebilir. Ama bu tavsiyeyi diğer genotiplere veya NS5A inhibitörü deneyimlilere genişletmek mümkün görünmemektedir.

MAGELLAN-1 Çalışması	12 hafta		16 hafta	
	Sayı	KVY n (%)	Sayı	KVY n (%)
NS3/4A polimeraz inhibitörü deneyimli (NS5A naive)	14	14 (100)	13	13 (100)
NS5A inhibitörü deneyimli (NS3/4A naive)	16	14 (88)	18	17 (94)
NS3/4A ve NS5A inhibitörü deneyimli	14	11 (79)	16	13 (81)

## Tedavi Sırasında Takip

Tedaviler kısa süreli olduğu ve tedavi sonucunu erken predikte edecek bir gösterge tanımlanmadığı için KVY elde edilene kadar HCV RNA takibi yapılmasına gerek yoktur. Ancak hastaların tedavi uyumu son derecede önemlidir. Bu amaçla hastalarla sürekli irtibat halinde olunması gerekir. Hastaların ilaç uyumu konusunda telefonla aranması tavsiye edilir. Aşağıdaki durumlarda hastaların kontrol edilmesi ve gerekirse test yapılması gerekir:

1. İlaç uyumsuzluğundan şiddetle kuşkulandığında 2-4 hafta sonra görüşme sağlanmalıdır.
2. Ribavirin kullanan hastalar yaşlı ve anemikse tedavinin ikinci haftasında, değilse en geç dördüncü haftasında hemogram bakılmalıdır.
3. Hasta HBsAg pozitif olup antiviral tedavi verilmediyse 4 haftada bir ALT ve gerekirse HBV DNA bakılmalıdır.
4. Oral antidiyabetik kullanan hastalar yakın şeker takibinde olmalıdır.
5. Kumadin kullanan hastalarda INR takibi sıklaştırılmalıdır. Tercihan 2 haftada bir yapılmalıdır.

## Dekompanse siroz hastalarında tedavi

Ülkemizde kadavra nakil listesindeki hastaların <20'sinin nakil olabildiği ve bekleme süresinin uzunluğu dikkate alındığında dekompanse siroz olan hastaların ileri evre HSK olmadıkça tamamının DEA tedavisi almaları gerekmektedir. Avrupa ve Amerika kılavuzlarında MELD >20 olanların tedavisinin nakil sonrasına ertelenmesinin daha uygun olduğu belirtilmesine rağmen bu yaklaşım ülkemiz için uygun görünmemektedir. Bununla ilgili çalışmalarını aşağıdaki yazıda bulabilirsiniz.

Dekompanse sirozlu hastalarda genotip bakılmadan verilebilecek tedavi

- Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin 12 hafta
- Sofosbuvir/Velpatasvir 24 hafta

Sofosbuvir/Velpatasvir elde edilemediği durumda mutlaka genotip bakılmalıdır. Genotip 3 dışındaki hastalarda



- Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin 12 hafta
- Sofosbuvir/Ledipasvir 24 hafta

Hasta genotip 3 ile enfekte ise nakil olabilecek hastalarda tedavisinin nakil sonrasında ertelenmesi daha uygundur. Nakil olamayacak hastalarda elde delil olmamasına rağmen

- Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin 24 hafta (19,20)

Tedavisi denenebilir. Böylesi bir tedavi teklif edilmeden önce mutlaka hastaya Sofosbuvir/Velpatasvir tedavisi önerilmelidir. Ancak bu tedaviyi sağlayamayan hastalara Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisi verilmelidir.

Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisini genotip 3 ile enfekte dekompanse siroz hastalarında deneyen deneysel veya gözlemsel bir çalışma yoktur. Dekompense siroz kohortunda kullanılmış pek çok ilacın sonuçlarını kombine olarak sunan HCV-TARGET kohortunda 642 hastanın 359'u (%55,9) Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisi almıştır ve hastaların 118'i (%18,4) genotip 3 ile enfektedir (19). Ancak hangi genotiplere hangi ilaçların verildiğinden bahsedilmediği ve muhtemelen genotip 3'le enfekte olanlara Sofosbuvir/Ledipasvir verilmemiş olacağı için bu kohorttan da bir bilgi elde edilememektedir. Ancak kompanse sirozlu genotip 3 ile enfekte hastalarda Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisinin denendiği küçük bazı çalışmalar vardır. Örneğin Gane ve arkadaşlarının yayınladığı ELECTRON-2 çalışmasında yer alan 101 hastadan 51'i daha önce tedavi almamış hastadır (20). Bunların 25'i 12 haftalık Sofosbuvir/Ledipasvir, 26'sı Sofosbuvir/Ledipasvir ve ribavirin almıştır. Elli hasta daha önce interferon temelli tedaviler almış ve 12 haftalık ribavirinli tedavi verilmiştir. Bu gruplarda KVV oranları sırasıyla %64, 100 ve 82 olarak bulunmuştur. Feld ve arkadaşlarının açık etiketli bir çalışması sadece genotip 3 enfeksiyonunu hedef almıştır (21). Genotip 3 ile enfekte 111 hastanın 72'si siroz değil, 39'u (%35) siroz hastasıydı. Oniki haftalık Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin (1000-1200 mg/gün) tedavisi sonunda KVV oranları siroz olmayanlarda 68/72 (%94), sirozlarda 31/39 (%79) olarak bulunmuştur. Bu küçük çalışmalarda genotip 3 ile enfekte kompanse sirozlu hastalarda 12 haftalık Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin tedavisinin %80 civarında KVV sağladığı görülmektedir. Ancak 24 haftalık ribavirinli tedaviye dair bir veri yoktur. Üstelik dekompanse hastalarda hiç veri yoktur. Tedavi deneyimli hastaların tekrar tedavisinin yaratacağı güçlük hesaba katılarak transplantasyon yapılabilecek genotip 3 ile enfekte dekompanse sirozlu hastalarda Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin tedavisi verilmemelidir. Ancak transplantasyon yapılamayacak hastalara Sofosbuvir/Velpatasvir tedavisi önerilmeli ve hasta sağlayamıyorsa hasta ile konuşularak muhtemelen <%50 KVV olasılığını hesaba katarak Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin tedavisi verilmelidir.

#### **Dekompanse sirozlarla ilgili başlıca çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:**

DEA'ler emniyetli olduklarının gösterilmesiyle dekompanse sirozlarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bazı aleyhteki zayıf çalışmalara rağmen dekompanse siroz hastalarında proteaz inhibitörlerinin kullanılması kontrendikedir.

Henüz nakil listesine girmemiş olan dekompanse siroz hastalarında DEA tedavisinin amacı hastaları kompanse hale getirmek, yaşam kalitelerini düzeltmek ve yaşam sürelerini uzatmaktır. Bu grup hastalarda KVV oranı farklı kombinasyon denemelerinde %85-100 arasında değişmektedir (22, 23, 24). Child-Pugh C kategorisindeki hastalarda KVV oranları genellikle C-P B hastalardakinden düşüktür. Bazı çalışmalarda bu düşüklük CP-C hastalarındaki ölümlerden dolayı olurken (22) bazılarında virolojik başarısızlık bu hastalarda daha fazla bulunmuştur (24). Bu konuda geniş bir gerçek yaşam verisi yakın zamanda yayınlanmıştır. Fransa'daki ANRS CO22 HEPATHER kohortunda yapılan bir analizde bir dönem dekompanse olmuş veya halen dekompanse olan 559 hasta median 39.7 ay takip edilmiştir (25). Hastaların 483'ü DEA tedavisi almış, 76'sı almamış. Genel olarak çoklu regresyon analizinde değerlendirildiğinde bütün sebeplere bağlı ölümlerde ve karaciğere bağlı olmayan ölümlerde azalma olmasına rağmen, karaciğere bağlı ölümlerde, HCC gelişmesinde ve transplantasyon yapılmasında iki grup arasında fark saptanmamış. Eğer sadece KVV gelişen hastalar ele alınır ve diğerleriyle karşılaştırılırsa bütün sebeplere bağlı ölümlerde, karaciğere bağlı ölümlerde, karaciğer dışı sebeplerden ölümlerde, HCC gelişmesinde ve transplantasyon yapılmasında belirgin farklılık saptanmıştır. Dekompansasyon tecrübesi olan siroz hastalarında DEA ile KVV elde edilirse bütün parametreler bakımından avantaj sağlandığı görülmektedir. Bu çalışmada Child C hasta oranının çok

düşük olması (tedavi alan grupta %6), MELD>20 oranının çok düşük olması (tedavi alan grupta %5), hatta MELD >=13 oranının bile bu grupta %30 olması çalışmanın gücünü azaltmaktadır.

Bu konuda çok refere edilen ve önem verilen HCV-TARGET kohort çalışması son derecede kötü tasarlanması, çok fazla bias'a açık olması, ölümlerin tedavi cevapsızlığına dahil edilmemesi gibi sebeplerle bizim kılavuzumuzda hiç yer almayacaktır (26).

İtalya'dan yakın tarihte yayınlanmış PITER kohortuna KVV12 sağlanmış siroz hastaları dahil edilmiştir (27). HIV enfeksiyonu olmayan 1242 hastanın verileri incelendiğinde, 133 hastada tedaviden önce dekompanse olmuştur, 92 hasta CP-B veya -C kategorisinde bulunmuştur. CP-B olan 82 hastanın 53'ü (%64.6) CP-A'ya, 4'ü (%4.8) CP-C'ye değişmiştir. CP-C hasta olmadığı için daha ileri yetmezliği olan hastaların prognozuna dair fikir yürütülemez. Daha önce dekompanse tanımlanan 133 hastanın 61'inde (%45.8) yeni bir dekompanse belirtisi ortaya çıkmıştır. Dekompanse olmayan 1109 hastanın 53'ünde (%4.8) KVV sonrası dekompanse ortaya çıkmıştır. Trombosit <100 000/mm<sup>3</sup>, erkek cinsiyet ve INR'de uzama olması CP skorunda ilerleme ile ilişkili bulunmuştur.

Tayvan'dan yapılan bir yayında Sofosbuvir/ Velpatasvir±Ribavirin ile KVV elde edilen 96 dekompanse siroz hastasının %84.4'ünde CP skorunda iyileşme, %64.6'sının MELD skorunda iyileşme rapor edilmiştir (28).

Krassenburg ve arkadaşlarının yayınladığı retrospektif kohort bir çalışmada Almanya'dan 1, Kanada'dan 2 ve Hollanda'dan 1 merkezin katılımıyla 868 hasta değerlendirilmiştir (29). Hastaların sadece 149'u (%17) Child-Pugh B veya C kategorisindeydi. KVV olan ve olmayan hastaların klinik olarak hastalık ilerlemesi (karaciğer yetmezliğinin yeni belirti ve bulgularının eklenmesi, HCC gelişmesi, nakil veya ölüm olması) yönünden değerlendirildiği çalışmada C-P A olan hastalarda KVV elde edilmesi avantaj sağlarken, C-P B/C hastalarda KVV elde edilmesinin hastalık ilerlemesi ile ilişkisi bulunmamıştır (düzeltilmiş HR=1.23, p=0.51). Tedavi sonrası 12'nci haftadaki MELD puanı değişikliğinin hastalık ilerlemesi ile ilişkisi araştırıldığında MELD puanında ≥2 puan değişme olması, ≤2 puan değişme olması veya stabil kalması durumunun hastalık ilerlemesi ile ilişkisi bulunmamıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuç, dekompanse siroz hastalarında KVV elde etmek veya MELD puanında iyileşme elde etmenin dekompanse olmanın ilerlemesi, karaciğere bağlı ölüm, HCC gelişmesi veya transplantasyon yapılmasına etkisi olmamaktadır. Üstelik bir kısım hastaların MELD puanı düşürülerek nakil bekleme listelerindeki süreleri uzatılmaktadır. Çalışmanın retrospektif olması, MELD puanı değişme kategorilerine giren hastaların sayısının az olması bu çalışmanın etkisini zayıflatmaktadır. Kılavuzda bu önerilerin yer alabilmesi için başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Japonya'dan yapılan prospektif bir değerlendirmede dekompanse sirozlu 86 hasta Sofosbuvir/Velpatasvir ile tedavi edilmişler ve tedavi sonrası 48 hafta takip edilmişlerdir (30). Kesin bir tavsiye çıkartılmamakla beraber bilirubin değeri <1.4 mg/dL, albumin <2.9 g/dL, C-P skoru ≤8, ALBI <-1.88 olanların KVV sonrası C-P A'ya gerileme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma da karaciğer yetmezliği parametreleri ileri olmayanların DEA tedavisinden daha çok yarar gördüğünü göstermektedir.

Brezilya'dan retrospektif bir çalışmaya tamamı C-P B (%93) veya C (%7) olan 85 hasta dahil edilmiştir (31). DEA tedavisinden sonra KVV %87.4 bulunmuş ve C-P ve MELD skorunda iyileşmeyle ilişkili bulunmuştur. C-P B hastaların %46'sı C-P A'ya regrese olmuştur. C-P C olan 6 hastanın sadece 1'i C-P B'ye gerilemiş, hiç biri kompanse hale dönmemiştir. Çoklu regresyon analizinde sadece asit varlığı C-P A'ya gerileme olmamasıyla ilişkili saptanmıştır. Bu çalışma asitli hastalarda KVV'ye rağmen klinik bir iyileşme beklenmeyeceğini telkin etmektedir.

Bunun yanında HCC olan hastalarda tedavinin başarı oranının düştüğüne dair yayınlar vardır. Prenner ve arkadaşlarının retrospektif değerlendirmesinde tedavi verilen 421 hastanın 137'sinde geçirilmiş veya aktif HCC olduğu bildirilmiştir (32). Çeşitli DEA tedavileri alan hastalardan HCC olmayanların %12'sinde, HCC olanların %21'inde KVV elde edilememiştir. Ancak bu çalışmada verilen DEA tedavilerinin %63'ünün yetersiz tedaviler olduğu da hesaba katılmalıdır. Konuyla ilgili 49 yayının sistematik değerlendirme ve meta-analizinde HCC olmayan 35701 hastada DEA tedavisiyle elde edilen KVV %93.3 bulunmuşken HCC hastalarında bu oran %89.6 olarak hesaplanmıştır (33). Ancak aktif HCC hastaları ele alındığında KVV oranı %73.1'e düşmektedir. HCC hastaları içinde aktif hastalığa sahip olmayanlarda oran %92.6 olarak görülmektedir. Bu değerlendirmeden çıkan sonuç, tedavinin olabildiğince erken yapılması, aktif HCC olanlarda tedavinin yapılabilirliği küratif tedaviden sonraya ertelenmesi gerektiğidir.

Dekompanse siroz olup nakil listesinde olan hastalarda tedavinin amacı hastayı nakil listesinden çıkarabilmek olmalıdır. Ancak bu grup hastaların nakil öncesi mi, yoksa nakil sonrası mı tedavi edilmeleri konusunda tartışmalar devam etmektedir. DEA tedavisiyle hastaların klinik durumları düzelmeden MELD

skorlarının düşürülmesi bekleme listesinde geriye düşüp sağlıklı yaşamlarının uzaması ve HCC riski doğurabilmektedir. Tersine, tedavi edilmedikleri takdirde dekompansemanın ilerlemesi ve nakil olamadan ölmeye riski de söz konusudur. Konuyla ilgili çalışmalarda varılan ortak nokta ileri MELD olan hastaların nakilden sonra tedavilerinin daha iyi olacağı yönündedir. Ancak bu ileri MELD'in ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Belli ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif çalışması transplantasyon bekleme listesinde olup, DEA tedavisi alan hastaların seyriyle ilgili kıymetli bilgiler vermektedir (34). Gerçek hayat verilerinden oluşan bu çalışmaya 103 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 52'si sofosbuvir+ribavirin, 9'u sofosbuvir + ledipasvir ± ribavirin, 35'i sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirin, 7'si sofosbuvir + simeprevir ile tedavi edilmişlerdir. Ellibir hastanın MELD puanı <16, 38'inin 16-20, 14'ünün >20 idi. Child-Pugh skoru 46 hastada B, 57 hastada C kategorisindeydi. SOF+RBV grubundaki 52 hastanın 5'inde, diğer grupta 51 hastanın 1'inde relaps meydana gelmiştir. Tedaviye başladıktan sonraki 24'üncü haftada median MELD skoru 15.5'tan 14'e, Child-Pugh skoru 10'dan 8'e inmiştir. Çalışma boyunca 34 hasta listede inaktive edilmiş, bir süre izlendikten sonra 21 hasta nakil listesinden çıkartılmıştır. Bazal parametreler arasında MELD skoru, C-P skoru ve INR, inaktive edilebilme ile ilişkili bulunmuştur. Dinamik parametrelerden 12 haftada MELD değişimi, 12 haftada C-P değişimi, albumin değişimi, bilirubin değişimi ve INR değişimi inaktive edilme ile ilişkili saptanmıştır. Bütün parametreler bir arada değerlendirildiğinde Bazal MELD skoru, MELD skorundaki değişim ve albumindeki değişim inaktivasyonla ilişki göstermiştir. Bazal MELD <16 olup >4 puan azalma gösteren hastaların tamamı inaktive olmuştur. Halbuki bazal MELD >20 olan 13 hastanın sadece 2'si inaktive olabilmıştır. Bu 2 hasta DEA tedavisinden 4-6 hafta önce hızlı bir kötüleşme gösteren hastalardı. Bu nedenle MELD skoru >20 olan hastalarda MELD skoru düşse, biyokimyasal iyileşme sağlansa bile klinik iyilik hali elde edilmesi düşük olasılık olarak görünmektedir. Üstelik düzelen MELD skorları hastaları nakil listesinde daha aşağı seviyelere indirmekte, konforsuz ve HCC riski ile yaşamla baş başa bırakmaktadır. Bu nedenle MELD >20 olan hastaların tedavilerinin nakilden sonraya ertelenmesi daha uygun gibi görünmektedir.

İspanya'dan yapılan bir çalışmada nakil listesindeki HCC olmayan dekompanse sirozlu 122 hastanın 29'u (%24) DEA tedavisi sonrası listeden çıkmıştır. MELD skorundaki düşme ile listeden çıkma arasında ilişki vardır. Bazal MELD skoru >20 olan hiçbir hasta listeden çıkamamıştır. Listedenden çıktıktan sonra 6 hastanın 3'ünde HCC gelişmiş, 1 hafta varis kanaması olmuş, 2 hastada assit ortaya çıkmıştır.

Dekompanse sirozların nakil öncesi veya sonrası DEA tedavilerinin yaşam süresine etkisini matematik modelleme ile değerlendiren bir çalışmada MELD 25-27 üzerinde olan hastaların nakil sonrası tedavi edilmelerinin daha fazla yaşam avantajı sağladığı hesaplanmıştır (35).

Ülkemizde bekleme listesindeki hastaların ancak <%20'sinin nakil olabildiği (36) hesaba katıldığında ülkemiz için MELD sınırının 20'den daha yukarı çekilmesi veya nakil bekleme listesindeki her hastaya tedavi verilmesi daha uygun görünmektedir. Dekompanse sirozlardaki daha düşük tedavi yanıtı ve HCC olan nakil adaylarında daha da düşük yanıt göz önüne alındığında canlı nakiller için tedavinin nakil sonrasına ertelenmesi daha uygun görünmektedir.

## Akut hepatit C tedavisi

Akut C hepatiti olan hasta bulaştırıcılık riski yüksek bir hasta veya sağlık çalışanı ise mutlaka hemen tedavi edilmelidir. Bugün için 8 haftadan kısa tedavilerin etkisine dair yeterli delil olmadığı için kronik hepatitte olduğu gibi 8 haftalık tedavi tavsiye edilmektedir (37, 38).

- Sofosbuvir/Ledipasvir 8 hafta
- Sofosbuvir/Velpatasvir 8 hafta
- Glekaprevir/Pibrentasvir 8 hafta

Batı ülkelerinde akut C hepatiti hemen hemen daima hastalığı bulaştırma riski yüksek olan damar içi madde bağımlılarında ve erkek erkeğe cinsel ilişkiye girenlerde görüldüğü için akut C hepatitinin tanındığında hemen tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir. Ayrıca kendi kendine hastalığın iyileşmesinin beklendiği durumlarda hastaların bir kısmı takipten kaçabilmektedir. Bu

sebeple akut C hepatitli hastaların kendi kendine iyileşme beklenmeden tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.

## **Gebelik ve hepatit C tedavisi**

Hepatit C enfeksiyonu gebeliğin seyrini olumsuz etkileyebilir. Erken doğum insidansını, intrauterin fetal ölüm riskini, düşük doğum ağırlığı riskini artırır (39). Doğum öncesi ve sonrası kanama, erken membran rüptürü, gestasyonel diyabet artışı bildirilmiştir. Gebeliğin intrahepatik kolestazi ile de ilişkilendirilmiştir. Ayrıca HCV ile enfekte gebeler %4-5 olasılıkla virüsü bebeklerine bulaştırmaktadır. Bütün bunlara rağmen bugün için gebelikte DEA tedavilerinin emniyeti bilinmediği için gebelikte tedavi uygun görünmemektedir. Bu sebepten dolayı gebelerde universal HCV taraması önerilmemiştir. Ancak yakın zamanda yapılan bir simülasyon çalışması gebelerde HCV taramasının gebelerin ve fetusların komplikasyonlarının engellenmesinde yararlı olduğunu ve masrafa değen bir uygulama olduğunu göstermiştir (40).

Gebelerde hepatit C tedavisinin emniyeti konusunda yeterli delil ve çalışma yoktur. Küçük çaplı vaka bildirimlerinde gebelikte DEA tedavisinin olumsuz bir sonucu görülmemiştir. Halen hasta alımı devam eden, 100 hasta alınması planlanan, gebelerde ikinci veya üçüncü trimesterde Sofosbuvir/Velpatasvir 12 hafta kullanımının etkinliğini ve emniyetini araştıran bir Faz 4 çalışma devam etmektedir (41). Tedavi sırasında gebelik meydana gelirse, ya da bebeğe bulaşma bakımından bir gebe tedavi olmak isterse eldeki deliller ve bilgiler paylaşılmalı ve kişisel düzeyde karar verilmelidir.

Hepatit C'li bir annenin bebeğini emzirmesinde sakınca yoktur (42). Meme başının temizliğine azami dikkat edilmelidir. Kanama veya yara oluşursa iyi bir bakım yapıp bir süre emzirmeye ara verilebilir.

### **Öneriler:**

- Gebelerin HCV enfeksiyonu yönünden taranması uygundur
- Gebelikte DEA tedavisi verilmesi önerilmez.
- Ribavirinli tedavi alırken gebe kalındığında gebeliğin sonlandırılması uygundur.
- Ribavirinli kombinasyon ile tedavi edilen erkek hastaların tedavi kesildikten altı ay sonrasına kadar doğum kontrolü uygulaması gereklidir.
- DEA tedavisi alırken gebe kalan hastalarla mevcut sınırlı bilgiler tartışılmalı ve gebeliğin devamına birlikte karar verilmelidir.
- HCV ile enfekte anneler bebeklerini emzirebilir.

## **Hepatosellüler kanser ve HCV tedavisi**

Hepatit C sirozlarında yıllık kanser insidansı %2-8 arasında değişmektedir. DEA tedavisi bu riski siroz olanlarda ve olmayanlarda benzer oranda ve %70-80 civarında düşürür. Erken dönemde mantıklı patogenezi açıklamalarıyla (43) pek çok çalışma DEA tedavisinin HSK riskini artırdığını iddia etmişse (44, 45) de bunun doğru olmadığı gösterilmiştir. Ancak gene de DEA tedavisinden sonra KVV elde edilen siroz hastalarında yıllık HSK riski %1.8-2.5 civarında devam etmektedir.

Erken dönemde risk daha yüksek olmakla beraber hiçbir zaman ihmal edilebilir düzeylere inmemektedir.

Bir meta-analize göre erken evre, küratif tedavi yapılan HSK hastalarında DEA tedavisi almadıklarında 6 ayda %7.4, 1 yılda %20, 2 yılda %47 oranında HSK rekürrensi görülmektedir (46).

Aktif HSK varlığı DEA tedavilerinde KVY oranını düşürmektedir. HSK olan hastalarda KVY oranı %80 civarında düşmektedir. Çoğu çalışma küratif tedavi veya kısmi tedavinin KVY oranını artırdığını bildirmekle beraber (47,48), HCV TARGET çalışması tedavi olan ve olmayan HSK'lar arasında KVY bakımından fark olmadığını göstermiştir (49). Küratif tedavi olanlarda KVY oranının HSK olmayanlarla benzer olduğunu gösteren kuvvetli delillere dayanarak HCV tedavisinin yapılabiliriyorsa küratif tedavi sonrasına ertelenmesi daha uygun görünmektedir.

Küratif HSK tedavilerinden sonra DEA tedavisinin rekürrens riskini azalttığına dair deliller vardır. Hepatit C ile ilişkili HSK'ların rekürrensi ile DEA kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş bir meta-analizde DEA'ların interferonlu tedavilere (RR: 0.64) ve antiviral tedavi yapılmamasına (RR: 0.68) göre nüks oranını azalttığı ortaya konmuştur (50). Bu konuda coğrafi bir farklılık olabilir. Uzakdoğu yayınlarında daha çok nüks bildirilmiştir. Buna karşılık DEA tedavisinin rekürrens riskini değiştirmedigine dair de pek çok çalışma görünmektedir.

#### **Öneriler:**

- DEA tedavisi siroz olsun olmasın hepatit C hastalarında HSK riskini azaltır.
- DEA tedavisinden ve KVY elde edildikten sonra HSK riski azalsa da devam etmektedir. Bu hastalarda HSK taramasına devam edilmelidir.
- Aktif HSK varlığı KVY oranını hafifçe azaltmaktadır. Bu nedenle küratif tedavi yapılabilecek HSK hastalarında DEA tedavisi HSK tedavisinden sonraya ertelenmelidir.
- Nakil adayı olan HSK hastalarında, canlı vericileri varsa tedavi transplantasyon sonrasına ertelenebilir. Kadavra listesine girecek hastalarda beklemeden DEA tedavisi yapılmalıdır.
- Küratif tedavi şansı olmayan HSK hastalarında DEA tedavisinin yararı bilinmemektedir. Yaşam beklentisi kısa olmayan hastalarda DEA tedavisi yapılmalıdır.
- Küratif tedavi yapıldıktan sonra uygulanan DEA tedavisinin HSK rekürrens riskini azalttığına dair sağlam delil yoktur. Erken rekürrens riski olan hastalarda 3 ay gözlem sonrası DEA tedavisi uygun görünmektedir. Bu hastaların HSK takibinin ultrason ile değil BT veya MR ile yapılması daha uygundur.

#### **Çocuklarda hepatit C tedavisi**

Ülkemizde çocuk yaş grubunda hepatit C'nin hangi oranda olduğuna dair sağlıklı bir veri yoktur. Tanrıverdi ve arkadaşları Erzurum yöresinde gebelerde anti-HCV pozitifliğini 6/9709 (%0,06) gibi çok düşük düzeyde saptamışlardır (51). Yenidoğanlar için riskin oldukça düşük olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Son yıllarda ülkemizin büyük sorunlarından olan sığınmacıların ülkedeki HCV yükünü artırıp artırmadığı için yapılan çalışmalardan birinde 0-9 yaşta Türkiye'lilerde oran 4/1764 (%0,2), Suriyelilerde 2/304 (%0,7), 10-19 yaş grubunda sırasıyla 1/3002 (%0,0) ve 3/666 (%0,5) olarak bulunmuştur (52). Çocukluk yaş grubunda prevelansın

%0.1 civarında olduğu anlaşılmaktadır. Sivas'ta ilkokul çocuklarında yapılan bir araştırmada 607 çocuğun sadece 1'inde anti-HCV pozitif bulunmuş, onun da HCV RNA'sı negatif saptanmıştır (53). Hastaneye başvuran hasta grubunda bu oran %0 ila %0.5 civarında bildirilmiştir (54, 55). Sonuç olarak çocukluk yaş grubunda Türkiye'de hepatit C sıklığının <%0.01 olduğu söylenebilir.

Çocuklara hepatit C'nin en önemli bulaşma yolu anneden bebeğe perinatal bulaşmadır. HCV ile enfekte anneler bebeklerine %1-8 oranında HCV bulaştırır. Anne HIV pozitifse bu oran %15'e kadar çıkmaktadır. İnfantlar %40'a varan oranda enfeksiyonu spontan olarak temizlerler.

Çocuklarda hastalık son derecede sessiz ve yavaş seyredir. Genellikle ileri fibrozis gelişmesi için en az 30 sene geçmesi gerekir (56). HIV enfeksiyonu, eşlik eden başka karaciğer hastalığı, obezite, alkol kullanımı, kanser kemoterapiler hastalığın seyrini hızlandırabilir. Çocuklarda yapılan (>3 yaş) Sofosbuvir/Velpatasvir (57) ve Glekaprevir/Pibrentasvir (58, 59) çalışmalarında erişkinlerle benzer KVV oranları elde edilmiştir. Bu yaş grubunda en önemli sorun uyum sorunudur. Faz çalışmalarında bile önemli oranda hasta takipten çıkmış veya ilaç içmeyi reddetmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre çocuklarda aşağıdaki gibi bir uygulama tavsiye edilmektedir.

- 12-17 yaş arası çocuklar erişkinlerle aynı doz ve sürede tedavi edilmelidir.
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg tek doz 12 hafta
  - Glekaprevir/Pibrentasvir 300/120 mg tek doz 8 hafta
- 3-11 yaş çocuklar
  - Sofosbuvir/Velpatasvir (yurtdışında 150/37.5 oral pellet formu vardır)
    - ≥17 kg ise yarım tablet 12 hafta
    - <17 kg ise 150/37.5 mg (3/8 tablet) 12 hafta
  - Glekaprevir/Pibrentasvir (yurtdışında 50/20 mg şaşeleri vardır)
    - 30-44 kg ise 250/100 mg 8 hafta
    - 20-29 kg ise 200/80 mg 8 hafta
    - 12-19 kb ise 150/60 mg 8 hafta

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir için çocuklarda yapılmış bir çalışma olmadığı için kullanılması tavsiye edilmez. Ülkemizde 3 yaşa kadar olan çocuklarda Glekaprevir/Pibrentasvir tedavisi uygun görünmektedir. İnterferon yan etkileri ve düşük etkisi nedeniyle çocuklarda da kullanılmamalıdır.

## **Karaciğer transplantasyonu sonrasında tedavi**

HCV rekürrensi olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır. Hastalar stabil hale geldikten sonra, tercihen transplantasyon sonrası üçüncü aydan itibaren tedavi başlanmalıdır. Ribavirin kullanılacaksa tedavi süresi 12 haftadır, 600 mg dozda başlanmalı ve tolerans durumuna göre dozu ayarlanmalıdır. Antiviral tedavi sırasında immünosüpresif tedavi dozu düzenlenmeli ve kan düzeyleri yakından izlenmelidir.

Kadavra donör havuzunu genişletmek amacıyla anti-HCV pozitif ve HCV RNA pozitif kadavra karaciğer HCV RNA pozitif alıcılara kullanılabilir.

- Genotip 1, 4, 5, 6 hastalarda tedavi (Siroz olmayan veya kompanse siroz olan hastalar)

- Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin 12 hafta (ribavirinsiz 24 hafta)
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 hafta, siroz ise Ribavirinli 12 hafta
- Glekaprevir/Pibrentasvir 12 hafta (GFR <30 ml/dakika olanlarda) Takrolimus serum seviyeleri takip edilir, gerekirse doz ayarı yapılır, siklosporin >100 mg/günlük dozlarda kullanılmaz)
- Genotip 2 hastalar (Siroz olmayan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)
  - Glekaprevir/Pibrentasvir 12 hafta (dekompanse sirozlarda kullanılmaz)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 hafta, siroz ise Ribavirinli 12 hafta
- Genotip 3 ile enfekte hastalar (Siroz olan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)
  - Glekaprevir/Pibrentasvir 12 hafta (Dekompanse sirozlarda kullanılmaz)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta (Dekompanse ise 24 hafta)

## HBV koenfeksiyonu olan hastalarda tedavi

Kronik B hepatiti için tedavi kriterlerini karşılayanlarda HBV için antiviral tedavi başlanır.

Hepatit B tedavi endikasyonu olmayan HBsAg pozitif hastalarda hepatit B için antiviral profilaksi başlanır (entekavir veya tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid fumarat ile) ve DEA tedavisi bitiminden 12 hafta sonrasına kadar kullanılır (60). Hepatit B ilaçları kesildikten sonra da hastayı HBV alevlenmesi yönünden takip etmek gerekir.

HBsAg negatif olan ve anti-HBs ve/veya anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyonu nadir olup DEA tedavi sırasında aralıklı olarak serum ALT takibi yapılmalıdır. Hepatit C yönünden kalıcı cevap elde edildiği halde ALT normale inmeyen hastalarda HBV DNA tayini yapılmalıdır.

## Kronik böbrek hastalarının tedavisi

Geçmiş yıllarda hemodiyaliz hastalarının %40'ı HCV ile enfekteydi. Ancak hijyen tedbirlerine dikkat edilmesiyle bu oran <%5'e kadar inmiştir. Genel olarak kronik böbrek hastalarında HCV insidansı normal popülasyondan yüksektir. Prediyaliz kronik böbrek yetmezliğinde Tayvan'da HCV prevalansı %7.6 olarak bulunmuştur. Ayrıca HCV varlığı, kronik böbrek hastalarının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi olasılığını da artırmaktadır (61). Hepatit C hastalarında ekstrahepatik komplikasyonların başında kronik böbrek hastalıkları gelmektedir. Tayvan'dan yapılan bir çalışmada HCV ile enfekte bireylerin %16.5'unda kronik böbrek hastalığı görülmüştür (62). Hepatit C varlığı hemodiyaliz hastalarının karaciğere bağlı (RR: 3.82) ve tüm sebeplere bağlı (RR: 1.35) ölüm riskini artırmaktadır (63). Hem böbrek hastalığının ilerlemesini engellemek, hem de mortaliteyi azaltmak için HCV ile enfekte kronik böbrek hastalarının tedavisi önemlidir.

GFR≥30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan kronik böbrek yetmezliklerinde DEA tedavisi diğer hastalarla benzer şekilde yapılır. Önceleri, Sofosbuvirin eliminasyonu böbrek yoluyla olduğu için orta-ileri böbrek yetmezlikli hastalarda kullanılmaması gerektiği belirtilmişti. Ancak ilerleyen klinik çalışmalar Sofosbuvir metabolitlerinin kan düzeyi yükselmesine rağmen bunun klinik bir yansımalarının olmadığı anlaşıldığı için bugün ileri böbrek yetmezlikleri de dahil Sofosbuvirli rejimlerin kullanılması önerilmektedir. Gene de bütün evrelerdeki kronik böbrek yetmezliklerinde

Glekaprevir/Pibrentasvir kombinasyonu birinci tercih edilmesi gereken tedavidir. Doz ve süresi böbrek hastası olmayanlarla aynıdır. Dekompense siroz olan böbrek yetmezliklerinde eğer GFR  $\geq 30$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ise Sofosbuvir/Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta kullanılabilir. GFR daha düşükse ribavirinsiz 24 hafta tedavi tercih edilir. Glekaprevir/Pibrentasvir elde edilemediği durumlarda Sofosbuvir/Velpatasvir ve dekompanse sirozlar hariç Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir kombinasyonları standart dozlarında kullanılırlar.

- Glekaprevir/Pibrentasvir bütün evre böbrek yetmezliklerinde standart doz ve süresinde kullanılabilir.
- Glekaprevir/Pibrentasvir elde edilemediğinde Sofosbuvir/Velpatasvir ve Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir standart doz ve süresinde bütün evre böbrek yetmezliklerinde kullanılabilir.
- Dekompense siroz olan kronik böbrek yetmezliklerinde Sofosbuvir/Velpatasvir kullanılır.
  - GFR $\geq 30$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda ribavirinle 12 hafta
  - GFR $< 30$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda ribavirinsiz 24 hafta kullanılabilir
- Böbrek nakli endikasyonu olan ve yakın zamanda yapılacak olanlarda tedavi nakil sonrasına ertelenebilir.

## Madde bağımlılarında tedavi

Avrupa'da, HCV yükünün üçte ikisini damar içi madde bağımlıları oluşturmaktadır. Damar içi madde kullanan kişiler arasında kronik HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı yaklaşık % 40'tır. Ülkemizde de bağımlılık tedavi merkezlerinde tedavi gören hastalarda HCV prevalansı %50 civarındadır (64).

HCV enfeksiyonu olan madde bağımlılarının tedavisinin amacı, HCV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması yanında, ortak enjektör kullanımı nedeni ile oluşabilecek bulaşma riskini engellemektir. Damar içi madde bağımlılarında risk yüksek olduğundan HCV testi en az yılda bir kez yapılmalıdır. OST (Opioid Substitüsyon Tedavisi) alan madde bağımlısı hastalar arasında, DEA tedavisinin güvenli ve etkili olduğu, metadon veya buprenorfin doz ayarlaması gerektirmediği gösterilmiştir (65). Bununla birlikte, opioid toksisitesi veya yoksunluk belirtileri için yakın izlem yapılmalıdır. HCV ile enfekte madde bağımlıları aşağıdaki tedbir ve önerilere dikkat edilerek diğer hastalar gibi tedavi edilirler.

### Öneriler:

- Damar içi madde bağımlıları, anti-HCV antikorları ve HCV RNA için rutin ve isteğe bağlı olarak test edilmelidir. HCV RNA negatif olan madde bağımlılarında yıllık olarak HCV RNA tayin edilmelidir.
- Damar içi madde bağımlılarının cezaevlerinde de dahil olmak üzere geniş kapsamlı zarar azaltma programlarının bir parçası olarak OST'ye ve temiz ilaç enjekte eden ekipmana uygun erişimi sağlanmalıdır.
- HCV ile enfekte olmuş bütün damar içi madde bağımlılarında ve OST alan HCV ile enfekte olmuş hastalarda DEA bazlı tedaviler güvenli ve etkilidir.
- HCV ile enfekte olmuş hastalara cezaevinde HCV tedavisi önerilmektedir.



- Tedavi öncesi eğitim ile HCV bulaşma yolları, fibrozisin ilerlemesi için risk faktörleri, tedavi, reenfeksiyon riski ve zarar azaltma stratejileri anlatılmalıdır.
- OST hastalarında DEA ile HCV enfeksiyonu tedavisi sırasında metadon veya buprenorfin dozu ayarlaması gerekmez.
- Başarılı bir HCV tedavisinden sonra HCV reenfeksiyonunu önlemek için zarar azaltma, eğitim ve danışmanlık sağlanmalıdır.
- Riskli davranışları devam eden damar içi madde bağımlılarında SVR'yi takiben HCV reenfeksiyonu için ideal olarak yılda iki kez olmak üzere, en az yıllık HCV RNA değerlendirmesi yapılmalıdır.
- SVR sonrası takip sırasında reenfeksiyon tanımlanırsa yeniden tedavi planlanmalıdır.

Tablo 2. DEA'lar ve bağımlılık yapan maddelerin etkileşimleri

	SOF	SOF/LDV	SOV/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Amphetamine	●	●	●	●	●
Cannabis	●	●	●	●	●
Cocaine	●	●	●	●	●
Diamorphine	●	●	●	●	●
Diazepam	●	●	●	●	●
Fentanyl	●	●	●	●	■
Gamma -hydroxybutyrate	●	●	●	●	■
Ketamine	●	●	●	●	●
MDMA (ecstasy)	●	●	●	●	●
Mephedrone	●	●	●	●	●
Methadone	●	●	●	●	●
Methamphetamine	●	●	●	●	●
Oxycodone	●	●	●	●	■
Phencyclidine (PCP)	●	●	●	●	●
Temazepam	●	●	●	●	●

●: klinik olarak önemli etkileşim beklenmez

■: doz miktar ve aralığını değiştirmeyi gerektirecek etkileşim olabilir

## HIV koenfeksiyonu olanlarda tedavi

HIV koenfeksiyonu olan hastalarda karaciğer hastalığı ilişkili morbidite ve mortalite, HCV ile monoenfekte hastalara göre daha yüksektir ve daha hızlı progresse olur. HIV/HCV koenfeksiyonunda ileri evre fibrozis ve siroz, karaciğer dışı organ disfonksiyonları ve mortalite artmıştır. HIV zemininde HCV daha hızlı ileri karaciğer hastalığına progresse olduğu için HCV tedavisi önceliklendirilmelidir. Herhangi bir nedenle HCV enfeksiyonunun tedavisi ertelenirse, karaciğer hastalığı, kılavuzda önerildiği şekilde rutin aralıklarla izlenmelidir. HIV/HCV koenfekte hastalarda tedavi önerileri, tedavinin etkinliği ve yan etki oranları, HCV monoenfekte hastalardan farklı olmamakla birlikte DEA'lar ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşim için dikkatli olunmalıdır. Her ne kadar HIV ile enfekte tüm hastalara antiretroviral tedavinin (ART)

geciktirilmeden başlanması önerilmekte ise de HIV/HCV koenfeksiyonunun varlığı ART başlamanın aciliyetini artıran durumlar arasındadır.

### **Tedavi zamanlaması:**

**ART başlanmamış hastalar:** CD4 hücre sayısından bağımsız olarak HIV ve HCV tedavisinin birlikte başlanması önerilmekle beraber, çoğu durumda ART'nin önce başlanması ve HCV tedavisinin daha sonra başlanması önerilmektedir.

ART naiv hastalarda ART'ye bağlı potansiyel ilaç toksisitesinin gözlenebilmesi; ART ile immün restorasyon ve viral süpresyon sağlanmasının teorik olarak HCV enfeksiyonunun kontrolü üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı, HCV'ye yönelik tedavinin genellikle ART başlandıktan 4-6 hafta sonra (en az 2 hafta) başlanması önerilmektedir.

HIV/HCV koenfeksiyonunda HCV tedavisi verilecek hastalarda ART başlanırken veya ART değişikliği yapılırken HCV için verilen ilaçlar ile ART arasında ciddi etkileşimler olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve hastaya verilecek tüm ilaçlar, ilaç etkileşimleri açısından mutlaka kontrol edilmelidir (<http://www.hep-druginteractions.org>).

**ART deneyimli hasta:** ART önce başlanan HIV RNA negatif olan hastalarda DEA başlanmadan önce potansiyel ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak gerekli ise ART değiştirilir. ART değişikliği sonrası yeni tedavi rejiminin etkinliğini görmek amacıyla 2-8. haftada HIV RNA kontrolü yapılmalıdır. HCV tedavisi tamamlandıktan sonra olası ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için en az 2 hafta süreyle daha değiştirilmiş ART'ye devam edilmesi önemlidir.

ART alan ve viral süpresyon sağlanamayan hastalarda hastanın antiviral öyküsü ve direnç profiline göre HIV'e etkili en az iki ya da üç ajan içeren yeni ART seçilmelidir. Tedaviye başlandıktan 4-6 hafta sonra ilacın tolere edildiği ve yan etki gelişmediği gözlemlendikten sonra HCV tedavisi başlanmalıdır. HCV tedavisi için önceden başlanmış olan ART'ye ara verilmemelidir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, HIV/HCV koenfekte hastalarda tedavi önerileri monoenfekte hastalardan farklı olmamakla birlikte, değerlendirilmesi gereken en önemli parametre ilaç etkileşimleridir. Genel olarak abakavir+lamivudin+dolutegravir kombinasyonu, etkileşimde olmadığı tüm DEA'larla güvenle kullanılabilir.

### **HCV Tedavisi ile HIV Antiretroviral İlaç Etkileşimleri Önerileri**

#### **Önerilenler**

- Glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) kombinasyonu: Glekaprevir/pibrentasvir, klinik olarak anlamlı etkileşime sahip olmayan antiretroviral ilaçlarla kullanılmalıdır: abakavir, emtrisitabin, enfuvirtid, lamivudin, raltegravir, dolutegravir, rilpivirin ve tenofovir. Glekaprevir/pibrentasvir ile elvitegravir/kobisistatin güvenliği hakkındaki sınırlı veriler göz önüne alındığında, HIV/HCV ile koenfekte edilmiş hastaların hepatotoksisite için izlenmesi önerilmektedir.
- Sofosbuvir/velpatasvir kombinasyonu: Çoğu ART ile birlikte sorunsuz bir şekilde kullanılabilir. Ancak efavirenz, etravirin veya nevirapin ile birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü velpatasvirin, TDF ile birlikte kullanımı durumunda tenofovir düzeyini artırma potansiyeli vardır ve böbrek fonksiyonlarının yakın izlenimi gerektirir, GFR <60 mL/dk olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Sofosbuvir/velpatasvir

tedavisi alan hastalarda kobisistat veya ritonavir içeren ART rejimi birlikte kullanılacağı zaman, TAF, TDF'e tercih edilmelidir.

- Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voksilaprevir (100 mg) kombinasyonu: Ciddi ilaç etkileşimi olmayan antiretroviral ilaçlarla kullanılmalıdır: dolutegravir, emtrisitabin, enfuvirtid, lamivudin, rilpivirin ve raltegravir gibi. Darunavir / ritonavir veya elvitegravir / kobisistat ile birlikte uygulanması klinik güvenlik verilerinin bulunmamasıyla nedeniyle, voksilaprevirin AUC artışları da göz önüne alındığında, HIV/HCV koenfekte hastalarda ilave güvenlik verileri elde edilinceye kadar hasta hepatik toksisite açısından izlenmelidir. Bu tedavi, TDF olarak verildiğinde tenofovir seviyelerini arttırma potansiyeline sahip olduğundan, birlikte kullanım renal fonksiyonun dikkate alınmasını zorunlu kılar ve eGFR <60 mL / dk olan kişilerde kaçınılmalıdır. Sofosbuvir /velpatasvir / voksilaprevir ve TDF alan hastalarda eşzamanlı olarak dozaj döneminde renal izleme önerilmektedir.

## **Tedavi sonrası takip**

Tedaviler tamamlandıktan 12 – 24 hafta sonra HCV RNA bakılmalıdır. HCV RNA negatif saptandığında kalıcı cevaptan bahsedilir. Hastaların riskli davranışları yoksa tekrar HCV RNA bakılmasına gerek yoktur.

Kalıcı cevaba rağmen ALT yüksekliği devam eden hastalarda başta karaciğer yağlanması olmak üzere diğer karaciğer hastalıkları araştırılmalıdır.

Damar içi madde bağımlıları veya erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunanlarda tekrar enfeksiyon riski olduğu için bu hastalar KVV'den sonra 6 ayda bir takip edilmelidir ve gerekli koruyucu tedbirlere dair eğitim verilmelidir.

Bütün hastalar alkol kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

KVV elde edilmeyen hastalar, tekrar tedavi için hepatit C tedavisi konusunda deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir. Tekrar tedavi başlanmayan hastalar karaciğer hastalığının ilerlemesi ve komplikasyonlar yönünden 6 ayda bir değerlendirilmelidir.

İleri karaciğer fibrozisi olan hastalar (Tedavi öncesi noninvaziv yöntemlerle F3-F4 fibrozis saptananlar veya karaciğer biyopsisinde İshak skoruna göre F4-6 fibrozis saptanan hastalar) 6 ayda bir ultrason ve AFP tayiniyle HSK taraması yapılmalıdır. Özofagus varislerinin takibi varislerin derecesine göre kılavuzlarda belirtildiği şekilde yapılmalıdır. Hastalar karaciğer yağlanması bakımından uyarılmalı, yaşam tarzı değişiklikleri sağlanmalıdır. KVV elde edildikten sonra HSK gelişen hastalar için MAFLD'nin çok önemli bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır (66, 67, 68). Çin'den yapılan bir çalışmada tedavi öncesi NAFLD varlığı ve diyabet mellit, KVV sonrası HSK gelişimi için önemli risk faktörleridir (sırasıyla HR: 2.4, 4.2) (67).

## KAYNAKLAR

---

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:396-415.
2. Taskin MH, Gunal O, Arslan S, Kaya B, Kilic SS, Akkoyunlu GK, et al. Epidemiological findings on Hepatitis C infection in a tertiary level hospital in mid-northern Anatolia in Turkey: A four-year analysis. *Trop Biomed* 2020;37:227-236.
3. Suntur BM, Kaya H, Eker HBŞ, Kara B, Bozok T, Unal N. A cross-sectional study of real life data of HCV from Turkey south region. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:380-386.
4. Acikgoz A, Cimrin D, Kizildag S, Esen N, Balci P, Sayiner AA. Hepatitis A, B and C seropositivity among first-year healthcare students in western Turkey: a seroprevalence study. *BMC Infect Dis* 2020 Jul;20:529.
5. Çınar Tanrıverdi E, Özkurt Z, Göktuğ Kadioğlu B, Alay H, Çalikoğlu O, Koca Ö, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in pregnant women from Eastern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:260-265.
6. Balaban HY, Dağ O, Alp A, Tseveldorj N, Vahabov C, Gökteş MA, et al. Retrospective Evaluation of Hepatitis C Awareness in Turkey Through Two Decades. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:88-96.
7. Sirin MC, Cicioglu Aridogan B, Sesli Cetin E, Sirin FB. Evaluation of biochemical, hematological, RIBA and PCR assays in predicting viremia in anti-HCV positive patients. *J Infect Dev Ctries* 2019;13:736-743.
8. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-122.
9. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glekaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:417-426.
10. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glekaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med* 2018;378:354-369.
11. Brown RS Jr, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, et al. Glekaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* 2020;72:441-449.
12. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-17.
13. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-607.
14. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. Glekaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253-1260.
15. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al; POLARIS-1 and POLARIS-4 Investigators. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134-2146.
16. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glekaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1550-1552.

---

17. [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/kubKtAttachments/ek21311temizkub\\_3aa17221-7d58-4310-a089-3e45d30b7a01.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/kubKtAttachments/ek21311temizkub_3aa17221-7d58-4310-a089-3e45d30b7a01.pdf)

18. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glekaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-1068.

19. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, et al. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol* 2020;73:540-548..

20. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1454-1461.

21. Feld JJ, Ramji A, Shafran SD, Willems B, Marotta P, Huchet E, et al. Ledipasvir-Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: An Open-Label Study. *Clin Infect Dis* 2017;65:13-19.

22. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al.; SOLAR-2 investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-697.

23. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut* 2016;65:1861-1870.

24. Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, Ikeda F, Tatsumi T, Ueno Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol* 2019;54:87-95.

25. Pageaux GP, Nzinga CL, Ganne N, Samuel D, Dorival C, Zoulim F, et al; French ANRS CO22 Hepather Cohort. Clinical outcomes after treatment with direct antiviral agents: beyond the virological response in patients with previous HCV-related decompensated cirrhosis. *BMC Infect Dis* 2022;22:94.

26. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, et al. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol* 2020;73:540-548.

27. Quaranta MG, Ferrigno L, Tata X, D'Angelo F, Coppola C, Ciancio A, et al. Liver function following hepatitis C virus eradication by direct acting antivirals in patients with liver cirrhosis: data from the PITER cohort. *BMC Infect Dis* 2021;21:413.

28. Liu CH, Chen CY, Su WW, Liu CJ, Lo CC, Huang KJ, et al. Sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin for Child-Pugh B and Child-Pugh C hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:575-588.

29. Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol* 2021;74:1053-1063.

30. Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Toyoda H, Nakamuta M, Takaguchi K, et al. Time-course changes in liver functional reserve after successful sofosbuvir/velpatasvir treatment in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 2022;52:235-246.

- 
31. Lourenço MS, Zitelli PMY, Cunha-Silva M, Oliveira AIN, Lima RGR, Souza EO, et al. Early liver function improvement following successful treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis: a real-life study. *Clinics (Sao Paulo)* 2021;76:e3186.
32. Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2017;66:1173-1181.
33. Ji F, Yeo YH, Wei MT, Ogawa E, Enomoto M, Lee DH, et al. Sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:473-485.
34. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al; European Liver and Intestine Association (ELITA). Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524-31.
35. Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology* 2017;65:777-788.
36. Kilic M, Aydin U, Noyan A, Arıkan C, Aydogdu S, Akyıldız M, et al. Live donor liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 2007;84:475-9.
37. Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Dvory-Sobol H, Zheng W, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:347-353.
38. Matthews GV, Bhagani S, Van der Valk M, Rockstroh J, Feld JJ, Rauch A, et al.; REACT study group; Protocol Steering Committee; Coordinating Centre; Site Principal Investigators. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 vs. 6 weeks for the treatment of recently acquired hepatitis C infection. *J Hepatol* 2021;75:829-839.
39. Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in Pregnancy: Review of Current Knowledge and Updated Recommendations for Management. *Obstet Gynecol Surv* 2017;72:347-355.
40. Tasillo A, Eftekhari Yazdi G, Nolen S, Schillie S, Vellozzi C, Epstein R, et al. Short-Term Effects and Long-Term Cost-Effectiveness of Universal Hepatitis C Testing in Prenatal Care. *Obstetrics & Gynecology* 2019;133:289-300.
41. Chappel C. Sofosbuvir/Velpatasvir Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy (STORC). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT05140941. Updated April 13, 2022, Accessed June 18, 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05140941>
42. Mast EE. Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:211-6.
43. Meissner EG, Wu D, Osinusi A, Bon D, Virtaneva K, Sturdevant D, et al. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome. *J Clin Invest* 2014;124:3352-63.
44. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
45. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-726.
46. Cabibbo G, Petta S, Barbàra M, Missale G, Virdone R, Caturelli E, et al; ITA.LI.CA study group. A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017;37:1157-1166.

- 
47. Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2017;66:1173-1181.
48. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;67:32-39.
49. Radhakrishnan K, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Lim JK, Levitsky J, Hassan MA, et al. Treatment Status of Hepatocellular Carcinoma Does Not Influence Rates of Sustained Virologic Response: An HCV-TARGET Analysis. *Hepatol Commun* 2019;3:1388-1399.
50. Frazzoni L, Sikandar U, Metelli F, Sadalla S, Mazzella G, Bazzoli F, et al. Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Hepatitis C Virus Therapy with Direct-Acting Antivirals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10:1694.
51. Çınar Tanrıverdi E, Özkurt Z, Göktuğ Kadioğlu B, Alay H, Çalıkoglu O, Koca Ö, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in pregnant women from Eastern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:260-265.
52. Karadağ Gencer S. Comparison of Hepatitis B and Hepatitis C Seropositivity of the Syrian Immigrant and Turkish Local People. *Viral Hepat J* 2022;28:32-37.
53. Ayvaz A, Nur N, Engin A, Cetinkaya S. Prevalence of hepatitis B and C in first grade primary school children living in Sivas, Turkey. *Turk Arch Pediatr* 2010;45:132-136.
54. Deveci U, Acar U. Seroprevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus in Children Undergoing Endoscopy in Our Pediatric Gastroenterology Clinic. *J Pediatr Inf* 2020;14:e5-e8.
55. Bayırlı Turan D, Kuruoğlu T, Gümüş D, Kalaycı F, Şerefhanoglu K. Seroprevalence of HBsAg and anti-HCV for patients who admitted to third step hospital: Six-year retrospective data. *Ege Tıp Dergisi* 2019;58:149-153.
56. Casiraghi MA, De Paschale M, Romanò L, Biffi R, Assi A, Binelli G, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology* 2004;39:90-6.
57. Jonas MM, Romero R, Sokal EM, Rosenthal P, Verucchi G, Lin CH, et al. The Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Pediatric Patients 6 to < 18 years old with Chronic Hepatitis C Infection [Abstract]. AASLD; 2019 08-12 November; Boston, Massachusetts.
58. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glekaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology* 2020;71:456-462.
59. Jonas MM, Rhee S, Kelly DA, Del Valle-Segarra A, Feiterna-Sperling C, Gilmour S, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glekaprevir/Pibrentasvir in Children With Chronic HCV: Part 2 of the DORA Study. *Hepatology* 2021;74:19-27.
60. Shih YF, Liu CJ. Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Co-Infection. *Viruses* 2020;12:741-750..
61. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, Hung CC, Chang JM, Chen HC, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One* 2014;9:e100790.
62. Chen YC, Lin HY, Li CY, Lee MS, Su YC. A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;85:1200-7.
63. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat* 2012;19:601-7.

- 
64. Alaei A, Alaei K, Wayne K, Tracy M, Nalbandyan M, Mutlu E, et al. Hepatitis C infection and other drug-related harms among inpatients who injected drugs in Turkey. *J Viral Hepat* 2017;24:496-505.
65. Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clin Infect Dis* 2016;63:1479-1481.
66. Degasperi E, Galmozzi E, Pelusi S, D'Ambrosio R, Soffredini R, Borghi M, et al. Hepatic Fat-Genetic Risk Score Predicts Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhotic HCV Treated With DAAs. *Hepatology* 2020;72:1912-1923.
67. Ji D, Chen GF, Niu XX, Zhang M, Wang C, Shao Q, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in chronic hepatitis C patients: A prospective four-years follow-up study. *Metabol Open* 2021;10:100090.
68. Vánca S, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Farkas Á, Kiss S, et al. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma After Direct-Acting Antiviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:744512.