

Kronik Hepatit C Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update

Bilgehan Aygen¹, Neşe Demirtürk², Nesrin Türker³, Ali Asan⁴, Haluk Eraksoy⁵, Yunus Gürbüz⁶, Dilara İnan⁷, Derya Ketten⁸, Safiye Koçulu⁹, Serkan Öncü¹⁰, Deniz Özkaya¹¹, Neşe Saltoğlu¹², Murat Sayan¹³, Kaya Süer¹⁴, Alper Şener¹⁵, Süda Tekin¹⁶, Nazan Tuna¹⁷, Saadet Yazıcı¹⁸

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁷Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Ankara, Türkiye

⁹İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹⁰Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

¹¹Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

¹²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹³Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

¹⁴Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

¹⁵Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

¹⁶Koç Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹⁷Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

¹⁸İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu tarafından, ilk olarak 2014 yılında tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan hepatit C virusu (HCV) infeksiyonunun yönetimine ilişkin bir uzlaş raporu hazırlanmış ve *Klinik Dergisi*'nde yayımlanmıştır. Kronik hepatit

Abstract

Previously a consensus report about management of hepatitis C virus (HCV) infection, a major health problem all over the world had been prepared by Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. It was first published in the *Klinik Journal* in 2014.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Bilgehan Aygen, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

E-posta/E-mail: baygen@erciyes.edu.tr

(Geliş / Received: 15 Mart / March 2017; Kabul / Accepted: 20 Mart / March 2017)

DOI: 10.5152/kd.2017.12



C (KHC) tedavisindeki yeni gelişmeler göz önüne alındığında, bu ilk raporun güncellenmesi gereksinimi doğmuştur. Bu raporda HCV enfeksiyonu ile ilgili literatür ve uluslararası kılavuzlar temel alınarak; HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve doğal seyri, akut hepatit C (AHC) ve KHC tanısı, AHC tedavisi, KHC’de tedavinin hedefleri, tedavi öncesi yapılması gerekenler, tedavi indikasyonları, KHC tedavisinin kontraindikasyonları, KHC tedavisinde kullanılan doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaçlar ve DEA tedavisinde ilaç-ilaç etkileşimleri, DEA tedavisinde direnç sorunu ve direncin klinik yönetimi, ilaç yan etkilerinin izlemi ve yönetimi, kalıcı virolojik yanıt (KVV) alınan hastaların izlemi, KVV alınmayan hastaların izlemi ve HCV enfeksiyonundan korunma konuları yeniden gözden geçirilmiş ve uzlaşılı raporu güncel bilgilerle yeniden düzenlenmiştir. Raporda üzerinde uzlaşılan öneriler her bölümün sonunda özet olarak da sunulmuştur.

Klinik Dergisi 2017; 30(Özel Sayı 1): 2-36.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit C, antiviral ilaçlar, tedavi.

Recently, we needed to update this report considering the new developments in treatment of chronic hepatitis C (CHC). This new consensus report is based on review of current literature and international guidelines. Agreed recommendations are presented at the end of each section such as epidemiology and natural history of HCV infection, diagnosis of acute hepatitis C (AHC) and CHC, treatment of AHC, goals of CHC therapy and pre-therapeutic assessment of CHC therapy, indications for treatment, contraindications to therapy, direct-acting antivirals (DAA) in the treatment of CHC and drug-drug interactions in the treatment of DAA, resistance problem in DAA treatment and clinical assessment of resistance, monitoring and managing treatment safety and side effects, post-treatment follow-up of patients who achieve a sustained virological response (SVR), follow-up of patients who didn’t achieve an SVR and prevention of HCV infection. *Klinik Dergisi 2017; 30(Suppl. 1): 2-36.*

Key Words: Chronic hepatitis C, antiviral agents, therapy.

Epidemiyoloji

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık politikalarını kanıta bağlı olarak oluşturmak ve kaynakları akılcı olarak kullanmak için HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisinin ve hastalık yükünün bilinmesi çok önemlidir (1). Daha kısa süreli, daha etkin ve yan etkileri tolere edilebilir yeni oral tedavi seçeneklerinin önümüzdeki yıllarda HCV enfeksiyonunun seyrinde önemli değişikliklere yol açması beklenmektedir. Doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaç tedavileriyle yüksek kalıcı virolojik yanıt (KVV) oranları elde edilebilmekte ve HCV enfeksiyonu neredeyse tüm hastalarda tedavi edilebilmektedir. Yapılmış olan yeni çalışmalar göstermiştir ki, HCV enfeksiyonu, tanısı tedavisi ve yeni bulaşmaların engellenmesine yönelik stratejiler sayesinde, önümüzdeki 15-20 yıl içinde elimine edilebilecektir. Ancak HCV enfeksiyonunu elimine edecek stratejileri geliştirmek için HCV enfeksiyonu epidemiyolojisinin iyi anlaşılması gerekmektedir (2,3).

Dünya Sağlık Örgütü’nün en son tahminlerine göre, tüm dünya genelinde 185 milyon kişi HCV ile kronik olarak enfekte. Bu hastaların her yıl 350 000’i kronik hepatit C (KHC) ile ilişkili siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlarla yaşamını yitirmektedir. HCV ile enfekte olan kişilerin çoğu enfekte olduklarını bilmemekte, tanı alanların çoğu da halen tedaviye ulaşamamaktadır (4).

Bulaşma Yolları

HCV’nin yayılması hemen daima enfekte kan ve kan ürünleri aracılığıyla olmaktadır. HCV enfeksiyonu enfekte vericilerden organ transplantasyonu yapılan alıcılarda da gelişir. HCV’nin duyarlı kişilere bulaşabilmesi için, enfekte kişinin saptanabilir düzeyde viremişi olmalıdır. Diğer vücut sıvılarının HCV yönünden infektivite potansiyeli sınırlıdır (5,6). HCV’nin perinatal ve heteroseksüel bulaşma riski düşüktür. Viremik annelerin çocuklarında vertikal bulaşma sonucunda karşılaşılan enfeksiyon sıklığı %5’in altındadır. Viral yükün yüksek olması bulaşma riskini artırır. Kronik HCV enfeksiyonu olan gebelerde şu anki tedavi seçeneklerinin kullanılması fetus açısından güvenli değildir. Membran rüptürünün süresi 6 saati geçtiğinde vertikal bulaşma riski artar. Fetusun mo-

nitörizasyonu için saçlı deri elektrodları ve intrauterin basınç kateteri kullanılması vertikal bulaşma riskini artırabilir. Doğumun vaginal ya da sezaryenle olması bulaşma olasılığını etkilemez. Doğum anındaki gestasyonel yaş ya da koryoamniyonit varlığı vertikal geçişi etkilemez. HCV bulaşması açısından anne sütüyle ya da biberonla besleme arasında bir fark yoktur. Meme ucunda çatlak, kanama ya da travma olması bulaşma riskini artırabilir (7).

Çok eşli bireylerde ve seks işçilerindeki HCV prevalansı nispeten yüksektir. Buna karşılık uzun süreli tek eşlilikte kronik hepatiti olan eşten HCV bulaşması riski %5’in altındadır. Akut hepatit C (AHC) sırasında etkenin seksüel yolla bulaşma riski daha yüksektir. "Human immunodeficiency virus" (HIV) koinfeksiyonu olanlarda HCV’nin seksüel ve vertikal bulaşma riski, muhtemelen HCV RNA düzeylerinin yüksek olmasından dolayı daha fazla olabilir. Antiretroviral tedavinin bu riski büyük ölçüde azaltması olasıdır. Erkeklerle seks yapan erkekler arasında HCV bulaşma riski, HIV, hepatit B virüsü (HBV) ve sifilise oranla daha düşük olsa da, bu yolla bulaşma özellikle Batı ülkelerinde giderek önem kazanmaktadır (8).

Toplum içinde HCV bulaşmasında, güvenli olmayan gereçlerle yapılan dövme, "piercing", akupunktur ya da hacamat gibi işlemlerin, diş tedavilerinin, kan kardeşliği gibi ritüellerin ve berberlerin de rolü olabilir (5). Güvenli enjeksiyon uygulamaları da dahil olmak üzere, kuşkuyla kullanılan ya da doğrulanmış bir enfeksiyon durumu olsun olmasın, sağlık bakımının sunulduğu her ortamda, tüm hastalara uygulanması gereken standard önlemlere uyulduğu sürece nozokomiyal HCV bulaşması riski düşüktür (9).

HCV enfeksiyonunun 1990’lardan önce başlıca bulaşma yolları kan transfüzyonu, güvenli olmayan enjeksiyonlar ve damar içi ilaç bağımlılığıydı. Geliştirilen immünoesseyler ve nükleik asid testleriyle kan ürünlerinin HCV antikorları yönünden taranması, transfüzyonla ilişkili HCV bulaşmasının neredeyse ortadan kalkmasını sağlamıştır. Örneğin bağışlanan kanlarda HCV RNA’nın da tarandığı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde HCV bulaşma riski 1: 100 000’in altına inmiştir. Solvent-deterjan ve diğer virus inaktivasyon işlemleri, HCV’nin immün globülin gibi kan ürünleriyle bulaşma riskini de etkin bir biçimde ortadan kaldırmıştır (6). Güven-

li olmayan tıbbi ya da cerrahi işlemlerle ilişkili HCV enfeksiyonu oranı çok az sayıdadır ve genellikle enfeksiyon kontrol protokollerine uyulmamasından kaynaklanır. Bulaşmadan sorumlu vektör olarak multi-doz serum solüsyonları, kateter yıkamakta kullanılan heparin flakonları, radyofarmasötik preparatları ve kolonoskopun saptandığı durumlar bildirilmiştir. Hemodiyaliz ünitelerindeki nozokomiyal HCV bulaşmasının başlıca nedenleri yüzeylerin kontaminasyonu, el hijyenine uyulmaması ve eldiven kullanılmamasıdır. Sağlık çalışanlarının karşılaştığı tüm iğne kazalarının HCV ile enfekte hastalara ait olanları %1-2 kadardır. Bu hastalardan kazayla HCV bulaşması riski (~%3), HIV (~%0.3) ve HBV (~%30) bulaşma riski arasındadır. Belgelenmiş HCV bulaşmalarından çoğu kez lümenli iğneler sorumlu olmakla birlikte, HCV, konjunktivaya sıçramış kanla ve lümensiz iğneyle de bulaşabilir. Bu risklere karşın diş hekimleri de dahil olmak üzere sağlık çalışanları arasındaki HCV enfeksiyonu prevalansı genel toplumdakin-den fazla değildir. HCV sağlık çalışanlarından hastalara da bulaşabilir (5). Günümüzde HCV enfeksiyonlarının çoğundan madde bağımlılarınca kullanılan kontamine iğne ve diğer malzemeler sorumludur. Bu grupta yılda %5-25'lik bir HCV enfeksiyonu insidansı söz konusudur. KHC olgularının tedavi edilmesi, HCV'nin madde bağımlıları arasında yayılmasını azaltacak bir yaklaşım olabilir (10).

Prevalans

Dünya genelinde HCV enfeksiyonunun prevalansı değişiklik gösterir. HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı açısından ülkeler bölgelere göre gruplandırıldığında Orta ve Güney Asya'yla Kuzey Afrika/Ortadoğu en yüksek HCV prevalansına sahip bölgelerdir (4). Dünya genelinde 4901 çalışmanın incelendiği bir derlemede tahmini anti-HCV pozitiflik oranının %1.6 olduğu ve bunun yaklaşık olarak 115 milyon kişiye karşılık geldiği ve bu enfeksiyonların çoğunluğunun (yaklaşık 104 milyon kişi) erişkin yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada HCV RNA-pozitif viremik hasta oranı ise %1.1 (%0.9-1.4) olarak belirtilmiş ve bunun da yaklaşık 80 milyon kişiye karşılık geldiği bildirilmiştir (2).

Dünyada en sık rastlanan HCV genotipi, genotip 1'dir ve tüm HCV enfeksiyonlarının %46'sından sorumludur. HCV genotip 3 enfeksiyonları tüm dünya genelinde %30 oranında görülürken, genotip 2, 4 ve 6 tüm olguların %23'ünden sorumludur. Kalan %1'lik bölümden ise HCV genotip 5 enfeksiyonu sorumludur. HCV genotip 1, Avustralya, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da baskın iken; HCV genotip 3, Asya'daki tüm HCV enfeksiyonlarının %40'ından sorumludur. Genotip 4 ise en sık Kuzey Afrika ve Ortadoğu'da görülmektedir (2,11).

Ülkemizde HCV enfeksiyonunun kesin rakamlarını ortaya koyan bir bildirim ve kayıt sistemi yoktur. Epidemiyolojik veriler çoğunlukla lokal çalışmalardan alınmaktadır. Toplum temelli çalışmalarda anti-HCV pozitiflik oranı %0.4-2.1 arasında bulunurken, kan donörlerinde bu oran %0.19-0.68 olarak belirtilmektedir (2,12-14). Güncel bir meta-analiz çalışmasında, ülkemizde hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu prevalansı ortalama %23 (%18-28) gibi yüksek bir oranda bulunmuş ve bu hasta grubundaki prevalans artışının dikkat çekici olduğu vurgulanmıştır (15). Ülkemizde viral hepatit seroprevalansı ve risk faktörlerini inceleyen, 23 şehirde 5460 gönül-

lü üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, anti-HCV pozitifliği %1 oranında bulunmuştur ve 50 yaşın üzerinde olmanın HCV pozitifliği için tek risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada en sık enfeksiyona neden olan HCV genotipinin (%92.1) genotip 1b olduğu bulunmuştur (14). Benzer şekilde, ülkemizdeki HCV genotip dağılımlarını inceleyen diğer çalışmalar da incelendiğinde genotip 1 (%91.8-93.3) en baskın genotip olarak görülmektedir. Bunu HCV genotip 3 (%3.7-4.9), HCV genotip 2 (%1.5-2.2) ve HCV genotip 4 (%1.1-2.5) izlemektedir. HCV genotip 1 olgularının %80'ini genotip 1b oluşturmaktadır (2,16,17).

Ülkemizde ne yazık ki HCV enfeksiyonunda tanı ve tedaviye erişim oranları çok düşüktür. Uluslararası bir matematiksel modelleme çalışmasında, ülkemizde HCV enfeksiyonu için tahmini tanı oranının %16, tahmini tedavi oranının ise %0.8 olduğu bildirilmiştir (18).

Hepatit C Virusu Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HCV enfeksiyonu yavaş seyirli sinsi bir hastalıktır. HCV ile oluşan akut ve kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarından sorumlu mekanizma halen net olarak anlaşılamamış, hastalığın doğal seyri de tam olarak çözülememiştir. Konağın savunmasıyla virus arasında ilk bir hafta içindeki etkileşimin enfeksiyonun daha sonrasındaki seyrinde önemli olduğu düşünülmektedir (19). Doğal bağışıklık sistemi, enfeksiyonun başlangıç evresindeki kontrolü ve sonraki adaptif immün yanıtın aktivasyonu için son derece önemlidir. Viral iyileşme şiddetli ve yaygın hücrel immün yanıtla ilişkilidir. HCV enfeksiyonundaki yüksek kronikleşme oranı, HCV'nin hızlı mutasyona eğilimi nedeniyle oluşan genetik çeşitlilik sonucu immün sistemden kaçmasına bağlanmaktadır (20). KHC hastalarında periferik kanda CD4 T lenfosit yanıtının, CD8 T lenfosit yanıtına göre daha az olduğu bildirilmiştir (19). HCV enfeksiyonunun doğal seyrini, konağa ve virusa ait birçok değişken etkilemektedir (Tablo 1) (21).

Erkek cinsiyet, viral yükün yüksek olması, HCV genotip 1b enfeksiyonu, türümsü ("quasispecies") sıklığının artması ve karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması, hastalığın ağırlığıyla daha fazla oranda birliktelik göstermektedir (22). Kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda siroz madde bağımlılarına göre daha sık görülmektedir (5). Enfeksiyon etkenini erken yaşlarda alanlarda (<25 yaş) kronik enfeksiyon gelişmesi ve siroza ilerleme olasılığı, etkeni ileri yaşlarda alanlara göre daha düşüktür (23,24). Alkol kullanımı veya karaciğer yağlanması da siroza ilerlemeye yol açan faktörlerdir (25,26). Enfekte eden HCV genotipi de doğal seyre etki göstermektedir ve HCV genotip 3a ile enfekte olan hastalarda karaciğer yağlanması ve dolayısıyla hızla siroz gelişmesi daha sıktır (27,28).

AHC geçirenlerin ortalama %15-40'ında iyileşme olup kronik karaciğer hastalığı gelişmez. HCV'nin spontan klirensi genetik faktörlerle, özellikle de interlökin (IL) 28B gen polimorfizmi ve sınıf II ana doku uyumluluk antijenleri ("major histocompatibility complex", MHC) ile önemli ölçüde ilişkilidir. MHC sınıf II DQB1*0301 alelini taşıyanlarda ve IL28B gen polimorfizmi CC olanlarda spontan klirensin daha fazla olduğu gösterilmiştir (29,30).

Kronik olarak enfekte olguların %25'inde karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalır ve önemli bir ilerleme göster-

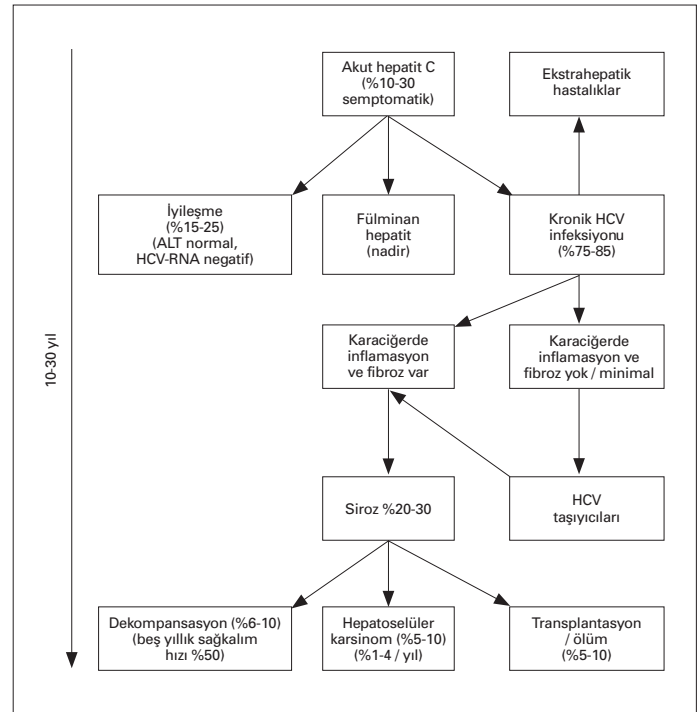
mez. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastalarda serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlara inmektedir (31). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlarda olmasına karşın histolojik olarak progresyon görülmektedir. İnfeksiyonun 3-12 haftalık bir inkübasyon dönemi vardır (32-34). AHC'li hastaların sadece %10-30 kadarı semptomatik seyirlidir. Semptomatik olgularda halsizlik, iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadrın ağrısı, idrar renginde koyulaşma ve ardından sarılık görülebilir. ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanır; ancak HCV RNA düzeyleri genellikle aynı düzeylerde sürer. Temastan sonraki 1-2 hafta içinde plazmada HCV RNA saptanabilir ve 1-4 hafta içinde de karaciğer enzim düzeyleri yükselir. Anti-HCV antikorları ise inokülasyondan sonraki 4-12 haftalar arasında saptanabilir. Viremi, infeksiyonun 8-12. haftalarında doruğa çıkar; ardından daha düşük düzeylere geriler. Bazı hastalarda plazma HCV RNA düzeyi ilk birkaç ayda saptanamaz düzeye inerse de hastaların %75-85'inde viremi ortadan kalkmaz. Vireminin altı aydan uzun sürmesi, HCV infeksiyonunun kronikleşmesi olarak tanımlanır. HCV infeksiyonunda akut formdan kronikleşmeye geçiş genellikle subklinik olarak gerçekleşir (29). Başlangıç belirtilerinin silik olması nedeniyle AHC klirensi sürecinin anlaşılması zordur. Semptomatik seyreden özellikle sarılık görülen hastalarda infeksiyonun kronikleşmesi daha nadirdir ve bu durum daha şiddetli bir immün yanıtla ilişkilidir (35). Fülminan seyir ise son derece nadir gözlenir (36). HCV infeksiyonunda etkene maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar geçen süre ortalama 20 yıl ve HSK gelişmesine kadar geçen süre ise ortalama 30 yıldır (24-26,31). HCV infeksiyonunun doğal seyri, uzun dönem sonuçları ve ilişkili hastalıklar Şekil 1'de gösterilmiştir. KHC birçok karaciğer dışı bulguyla seyredebilir. HCV ile infekte hastaların %40-74'ünde hastalığın seyri sırasında en az bir ekstrahepatik bulgu gelişmektedir (29,36,37). KHC olan hastaların %15-35'inde dolaşımda kriyoglobülinler saptanır. Bunların da %5-15'inde mikst esansiyel kriyoglobülinemi, sistemik vaskülit, periferik nöropati, Raynaud fenomeni ve membranoproliferatif glomerülonefrit gibi aktif klinik tablolar görülür. KHC hastalarında uzun süreli B hücreli Hodgkin dışı lenfoma riskinin de arttığı bildirilmektedir (38).

Daha önceden iyi bilinen HCV ile ilişkili ekstrahepatik hastalıklara ek olarak, son yıllarda birçok kardiyovasküler, renal, metabolik ve santral sinir sistemi hastalığının HCV ile ilişkisi tanımlanmıştır. KHC hastalarında ekstrahepatik komplikasyonlar nedeniyle mortalite, KHC hastası olmayanlara göre iki kat artmıştır. Yeni DEA ilaç tedavilerinin kullanılmasıyla ekstrahepatik hastalıklara bağlı ölüm oranlarında azalma beklendiği bildirilmektedir (38).

HCV infeksiyonu ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş olan ekstrahepatik hastalıklar Tablo 2'de görülmektedir.

Öneriler

1. AHC'nin %70-90 oranında asemptomatik seyrettiği, nadiren fülminan hepatite de neden olabileceği unutulmamalıdır.
2. AHC'de %15-40 oranında görülen spontan klirensin, çocuklarda, gençlerde, kadınlarda, IL28B CC gen polimor-



Şekil 1. Hepatit C virusu infeksiyonunun doğal seyri (Kaynak 20-23'ten uyarlanmıştır).

Tablo 1. Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler

Konak Faktörleri	Viral Faktörler	Çevresel Faktörler
İnfekte olunan yaş	İnokulum miktarı	Alkol kullanımı
İnfeksiyonun geçiş şekli ve süresi	Viral yük	Sigara kullanımı
Cinsiyet/ırk	Viral genotip	Uyuşturucu kullanımı
HIV ve HBV koinfeksiyonu		Kafein tüketimi
Alkol ve sigara kullanımı		
Hemokromatoz		
Nonalkolik steatohepatit ve obezite		
Şistozomiyaz		
Genetik faktörler (IL-28B gen polimorfizmi, MHC haplotipi)		

Tablo 2. Kronik Hepatit C'yle Doğrudan İlişkili Ekstrahepatik Hastalıklar

Hematolojik Hastalıklar	Otoimmün Hastalıklar	Dermatolojik Hastalıklar	Diğer
Esansiyel mikst kriyoglobülinemi	Subklinik otoantikor oluşumu	Lichen planus	Diabetes mellitus
Kriyoglobülinemik vaskülit	Tiroid hastalıkları	Lökositoklastik vaskülit	İnsülin direnci
Non-Hodgkin lenfoma	İmmün trombositopeni	Porphyria cutanea tarda	Fibromyalji
Monoklonal gammopatiler			Membranoproliferatif glomerülonefrit

fizmi olanlarda ve semptomatik AHC geçirenlerde daha yüksek olduğu akıld tutulmalıdır.

3. HCV enfeksiyonu olan hastaların %75-85'inde kronik karaciğer hastalığının; kronik karaciğer hastalarının %20'sinde 20 yıl içinde sirozun ve sirotik olguların yılda %1-4'ünde HSK gelişme riskinin söz konusu olduğu bilinmelidir.
4. Hastalığın ilerlemesinde yaş, cinsiyet, ırk, HCV'ye karşı özgül hücrel immün yanıt, alkol ve uyuşturucu kullanımı, karaciğer yağlanması, insülin direnci ve viral (HIV/ HBV) koinfeksiyonlar gibi birçok faktör rol oynadığından, hastalar bu ek durumların varlığına göre bireysel olarak değerlendirilmelidir.
5. HCV enfeksiyonu sırasında ekstrahepatik hastalıkların gelişebileceği ve bu komplikasyonlar sonucu mortalite ve morbitenin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır.
6. Ekstrahepatik bulgular saptanan hastalarda HCV enfeksiyonunun, HCV enfeksiyonu saptanan kişilerde ise sık görülen ve güçlü ilişkisi olduğu kanıtlanmış ekstrahepatik hastalıkların varlığı araştırılmalıdır.

Akut Hepatit C ve Kronik Hepatit C Tanısı

Anti-HCV: Enzim immünoessey (EIA) yöntemiyle anti-HCV antikorlarının saptanması, HCV enfeksiyonu tanısında en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Anti-HCV, etken alındıktan 4-10 hafta sonra pozitifleşmektedir. Bu test, akut, kronik ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt ettirmez. Saptanan antikorlar HCV ile karşılaştıldığını göstermektedir. Bağışıklık göstergesi değildir. Spontan olarak iyileşen veya KHC tedavisine yanıt alınan olgularda anti-HCV pozitifliği devam edebilmektedir (39,40). Anti-HCV testi için ikinci veya üçüncü kuşak EIA testleri kullanılmaktadır. Bağışıklığı normal kişilerde testlerin duyarlılıkları %95-99'a kadar ulaşmaktadır (41-43). Özellikle üçüncü kuşak EIA testleriyle KHC'deki yalancı negatiflik oranları %2'nin altındadır (43). AHC'nin erken döneminde ve immüno-suprese hastalarda yalancı negatiflik olabilir; bu nedenle kuşkulu durumlarda HCV RNA araştırılmalıdır (39). Myelom ya da romatoid faktör pozitifliği gösteren hastalıklar gibi gamma globülinleri artıran hastalıklarda, otoimmün hastalıklarda ve aşılamalardan sonra da anti-HCV testinde yalancı pozitiflik saptanabilir. Özellikle anti-HCV pozitifliği saptanan düşük riskli kişilerde, HCV enfeksiyonu tanısı kesinleştirilmeden önce HCV RNA testiyle doğrulama yapılmalıdır (43).

Toplumda HCV tarama stratejilerinin epidemiyolojik verilere göre belirlenmesi gerekir (39). Ülkemizde HCV prevalansı düşük olduğu için rutin HCV taramasına gerek yoktur. Anti-HCV sadece risk gruplarında araştırılabilir.

HCV kor antijeni testi: Bu test, HCV viremisinin saptanması amacıyla kullanılır. Özgül monoklonal antikorlar kulla-

nılarak HCV kor antijenlerinin saptanmasına dayanır. Ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Tüm genotiplerde kullanılır. HCV ile infekte hastalarda anti-HCV pozitifliği saptanmadan 30-40 gün önce pozitifleşir. AHC'li hastalarda da HCV RNA'dan birkaç gün sonra saptanabilir. Akut ve kronik HCV enfeksiyonlarının tanısında kantitatif HCV RNA araştırılması yorsa, onun yerine kullanılabilir. Bu yöntemin duyarlılığı HCV RNA testlerine göre azdır (39,44,45).

Nükleik asid testleri: HCV RNA, HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan en duyarlı yöntemdir ve altın standard olarak kabul edilmektedir. HCV ile temastan 1-2 hafta sonra pozitifleşmektedir (46). HCV RNA, AHC tanısında, KHC tanısının ve perinatal bulaşmanın doğrulanmasında, antiviral tedavi yanıtının izlenmesinde, HCV ile mesleki bulaşmanın erken dönemde saptanmasında, antikor üretiminin yetersiz olduğu durumlarda (HIV enfeksiyonu, hemodiyaliz hastaları vb.) ve klinik olarak kuşkulu anti-HCV-negatif olguların tanısında kullanılmaktadır (47,48). Hemodiyaliz hastaları, immüno-suprese hastalar ve HIV ile infekte olanlarda anti-HCV pozitifliği saptanamayabilir. Bu durumda tanı için HCV RNA araştırılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında 6-12 aylık aralıklarla HCV RNA yinelenmelidir. HCV RNA kantitatif veya kalitatif testlerle saptanabilir. Kalitatif testlerle kantitatif testlere göre çok daha düşük düzeylere (10 İÜ/ml veya 20 genom/ml) kadar HCV RNA saptanabilmektedir. AHC ve KHC tanısı için kullanılan kantitatif testlerin ise ölçekbildiği alt HCV RNA düzeyinin ≤15 İÜ/ml olması önerilmektedir (39).

KHC varlığında HCV RNA, plazma ve serumda bulunmaktadır. Bazı hastalarda zaman zaman saptanabilir konsantrasyonun altına inebileceği için, HCV RNA negatif çıksa da kuşkulu durumlarda testin birkaç kez yinelenmesi gerekir (48). HCV RNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), "real time" PZR ve "transcription-mediated amplification" gibi farklı yöntemlerle saptanmaktadır. Sonuçların standard ve karşılaştırılabilir olması için uluslararası ünite (İÜ) olarak bildirilmesi gerekmektedir (47).

Hastalara AHC tanısı koyabilmek için kuşkulu bir temas öyküsünün olması, kronik karaciğer hastalığı öyküsünün olmaması, ALT değerinin normalin üst sınırının on katından fazla saptanması, sarılığın bulunması, akut hepatit yapacak başka nedenlerin dışlanmış olması ve HCV RNA pozitifliğinin saptanması gerekir. Bu hastaların HCV RNA değerlerinde dalgalanmalar olabileceği akıld tutulmalıdır. HCV RNA negatif olarak saptansa bile vireminin dışlanması için testlerin birkaç kez yinelenmesi gerekmektedir (39,48).

Viral genotip tayini: KHC tanısı almış hastalarda tedavi seçeneklerinin ve süresinin belirlenmesi için tedavi öncesinde mutlaka HCV genotip tayini yapılmalıdır (39).

Biyokimyasal testler: Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transami-

nazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozla uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermemektedir (40).

Karaciğer biyopsisi: HCV varlığı saptanan kişilerde karaciğer biyopsisi, karaciğerde nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozun evrelendirilmesi ve diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması için gereklidir (49).

İnvazif olmayan testler: Tedavi öncesinde karaciğer hastalığının şiddetinin belirlenmesinde, karaciğer biyopsisi yerine karaciğer elastikiyetinin ultrasonografik olarak değerlendirildiği "transient" elastografi yöntemi ya da serumda araştırılan bazı biyobelirteçler de kullanılabilir. Bu yöntemler, özellikle ileri derecede fibroz veya sirozun varlığını göstermekte oldukça etkin, ancak düşük derecede fibrozu göstermekte yetersiz olabilir. Bu nedenle böyle invazif olmayan yöntemlerle karaciğer hastalığının şiddeti belirlenemezse, yine de karaciğer biyopsisine başvurulması kaçınılmaz olabilir (39,50).

Öneriler

1. Ülkemizde toplum içinde rutin olarak anti-HCV taraması yapılması gerekmemekle birlikte riskli gruplara anti-HCV testi yapılmalıdır.
2. Anti-HCV pozitifliği saptanan düşük riskli kişilerde ve otoimmün hastalığı bulunanlarda tanıyı kesinleştirmeden önce, doğrulama amacıyla HCV RNA testi de yapılmalıdır.
3. İmmünosüpresyon altındaki ve/veya erken AHC olgularında anti-HCV negatif çıkabileceği için gerektiğinde HCV RNA da araştırılmalıdır.
4. Anti-HCV pozitif HCV RNA negatif olarak saptananlarda test üç ay sonra yinelenmelidir.
5. Akut veya kronik HCV enfeksiyonu tanısı için HCV RNA testinin yapılmadığı durumlarda onun yerine HCV kor anti-jeni testinin kullanılabileceği anımsanmalıdır.
6. Hemodiyaliz hastalarında HCV RNA 6-12 aylık aralıklarla yinelenmelidir.
7. HCV enfeksiyonunda tedavi seçeneği ve süresinin belirlenmesi için, tedavi öncesinde genotip tayini yapılmalıdır.
8. Serum transaminazlarının yüksek olması, genellikle inflamasyon ve fibrozla uyumlu olmakla birlikte, normal olduğunda karaciğer hasarı olmadığını göstermeyeceği bilinmelidir.
9. Karaciğerdeki nekrozla inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozun evrelendirilmesi ve diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.
10. Karaciğer biyopsisi yapılamayan hastalarda karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmek için invazif olmayan yöntemlere de başvurulabileceği anımsanmalıdır.

Kronik Hepatit C'de Tedavinin Amaçları

KHC'de tedavinin amaçları, HCV'yi eradike ederek siroz, dekompanse siroz, HSK ve ekstrahepatik hastalıklar gibi komplikasyonların önlenmesi, mortalitenin azaltılması ve bulaşmanın önlenmesidir. Tedavideki son nokta, tedavi sonlandırıldıktan 12 veya 24 hafta sonra duyarlı moleküler yöntemlerle kanda HCV RNA'nın (alt saptama limiti ≤ 15 Ü/ml) saptanmamasıdır. Tedavi öncesi HCV kor anti-jeni saptanmış olanlardaki son nokta ise tedavi bitiminden 12 veya 24 hafta sonra bu anti-jenin saptanmamasıdır. KVV elde edilen hastaların %99'undan fazlasında HCV eradike edilir (51,52).

Öneriler

1. KHC tedavisinde HCV'yi eradike ederek kronik hepatit komplikasyonları, ölüm ve bulaşmanın önlenmesi amaçlanmalıdır.
2. Tedavi bittikten sonra HCV RNA'nın saptanamaz olması hedeflenmelidir.

Kronik Hepatit C'de Tedavi Öncesi Yapılması Gerekenler

KHC tanısı almış ve tedavi planlanacak olan hastaların, tedaviye başlanmadan önce iki açıdan değerlendirilmesi gerekir: [1] olası diğer karaciğer hastalıkları; [2] tedavi yanıtını öngörmek ve HSK gelişme olasılığını belirleyip izlem algoritmi oluşturmak için karaciğer hastalığının şiddetinin belirlenmesi ve bazal virolojik parametrelerin değerlendirilmesi (51).

Olası Diğer Karaciğer Hastalıkları

Tüm hastalar eşlik edebilecek ve KHC'nin doğal seyrini etkileyebilecek diğer karaciğer hastalıkları açısından taranmalıdır. Bunun için öncelikle HBV (HBsAg, anti-HBs) ve hepatit A virüsü (HAV) yönünden (anti-HAV IgG) tanı testleri yapılmalı, seronegatif bulunan hastalar aşılanmalıdır (53). Bunun yanı sıra alkol kullanımı ve miktarı, HIV koinfeksiyonu, otoimmünite, genetik ya da metabolik hastalıklar (hemokromatoz, diabetes mellitus, obezite), olası ilaç toksisiteleri araştırılmalıdır (51). Otoantikörler (anti-nükleer antikor, ANA; "anti-smooth muscle" antikor, ASMA; "anti-liver kidney microsomal" antikor, anti-LKM), serum demir ve demir bağlama kapasitesiyle ferritin düzeyleri ölçülmelidir (54). HCV enfeksiyonu olan hastalarda insülin direnci ve tip 2 diyabetle karşılaşılabilir; bu nedenle tedavi öncesi açlık kan şekeri kontrol edilmelidir (55).

Karaciğer Hastalığının Şiddeti ve Bazal Virolojik Parametreler

Tedavi seçeneğiyle süresini belirlemek ve tedavi sonrası prognozu öngörebilmek için mutlaka karaciğer hastalığının şiddeti ve özellikle fibroz derecesi belirlenmelidir (51,56). Fibrozun belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standard olmakla birlikte yapılması her zaman gerekmez. Fibroz invazif olmayan yöntemlerle de belirlenebilir. Bu amaçla birtakım biyokimyasal parametreler ve karaciğer elastikiyetini gösteren görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu testlerin büyük bir kısmı fibrozun varlığını ya da yokluğunu göstermekte, ancak derecelendirmesini yapamamakla birlikte son yıllarda kullanılan aspartat aminotransferaz (AST)/trombosit oranı indeksi (APRI), AST/ALT oranı (AAR) gibi testlerle fibroz evrelemesi de kısmen yapılabilmektedir. Ciddi fibrozu olan hastalar da siroz açısından klinik (splenomegali, karında asit, portal hipertansiyon, özofagus varisi, palmar eritem, periferik telanjiektaziler) ve laboratuvar (serum bilirübin ve albümin değerleri, protrombin zamanı) olarak değerlendirilmelidir (57-59). İleri derecede fibrozu (METAVIR skoru F3/4 evresinde) olan sirotik hastalar HSK gelişmesi açısından 6 ayda bir izlenmelidir (51,60).

Sirotik hastalar Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflandırmasıyla hastalığın şiddetine göre üç sınıfa ayrılır: Sınıf A (≤ 6 puan): kompanse siroz; sınıf B (7-9 puan): ciddi fonksiyonel bozukluk; sınıf C (≥ 10): dekompanse siroz. CTP sınıflandır-

Tablo 3. Child-Turcotte-Pugh Sınıflandırması (59)

Klinik ve Laboratuvar Bulguları	Puan		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Serum bilirübini (mg/dl)	<2	2-3	>3
Serum albümini (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı	Saniye	4-6	>6
	INR	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Derece 1-2	Derece 3-4

INR: International normalized ratio.

ması Tablo 3'te verilmiştir. Sirotik hastalarda DEA ilaç tedavisi rejimleri bu sınıflara göre değiştiği için, tedavi öncesinde hastalar mutlaka sınıflandırılmalıdır (51,59).

Tedavide kullanılacak DEA tedavi rejiminin ve tedavi süresinin belirlenmesi için HCV genotip tayini ve HCV RNA yükü değerlendirilmelidir. HCV RNA tayini için kantitatif ve duyarlılığı yüksek testler tercih edilmeli, kantitasyon uluslararası rehberlerde ve literatürde önerilen şekilde IU/ml birimiyle yapılmalıdır. Tedavi için seçilecek olan DEA ilaçlar ve tedavi süreleri, HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda subtiplere göre de değiştiği için subtip tayini de yapılmalıdır (51,52).

KHC tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılacak olan DEA ilaçlara tedavi sırasında direnç gelişebilir. Bununla birlikte HCV suşlarında tedaviden önce de doğal olarak direnç bulunabilir. Ancak HCV ilaç direncini araştırarak, rutin kullanımda ve standardize bir test henüz yoktur. Ayrıca doğal dirençlerin KVV üzerine önemli bir etkisi de gösterilmemiştir. Bu nedenle tedavi öncesinde rutin direnç analizi yapılması bugün için önerilmemektedir (51,60,61).

Öneriler

1. Komorbiditeleri dışlamak için otoantikörler (ANA, ASMA, anti-LKM), açlık kan şekeri düzeyi, demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyiyle birlikte, HBV, HAV ve HIV enfeksiyonunun serolojik göstergeleri araştırılmalıdır.
2. HBV ve HAV için seronegatif olan hastalar aşılanmalıdır.
3. Karaciğer hastalığının şiddeti ve fibroz düzeyi, karaciğer biyopsisi yapılarak ya da invazif olmayan yöntemlerle araştırılmalıdır. Sirotik hastalar dekompanseasyon açısından klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir.
4. Duyarlı bir yöntemle HCV RNA kantitasyonu yapılmalıdır.
5. Tedavi rejimi ve süresini belirlemek için HCV genotip tayini ve genotip 1 ile enfekte hastalarda subtip tayini yapılmalıdır.
6. Tedavi öncesinde DEA ilaç direncinin araştırılması rutin olarak düşünülmemelidir.

Kronik Hepatit C'de Tedavinin Kontrindikasyonları

KHC tedavisinde DEA ilaç tedavisinin, günümüz verileri ışığında mutlak kontrindike olduğu bir durum yoktur. Ancak ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi <30 ml/dakika) hastalarda atılımı böbrek yoluyla olan sofosbuvir (SOF)

içeren tedavi rejimleri, alternatif bir seçenek varsa önerilmemektedir. Bu hastalarda eğer tedaviye ribavirin (RBV) de eklenecekse dozu 200 mg/gün olmalıdır. Amiyodaron kullanım zorunluluğu olan hastalarda, ilaç etkileşimi nedeniyle SOF kullanımı kontraindikedir (51,52).

Proteaz inhibitörü (simeprevir, SMV; paritaprevir, PTV; asunaprevir, ASV; grazoprevir, GRZ) içeren DEA tedavi rejimleri, dekompanse sirozu olan hastalarda ve kompanse sirozu olmakla birlikte daha önce dekompanseasyona girmiş hastalarda kontraindikedir. Bu grup hastalarda ilaç dozları değişerek karaciğer toksisitesine neden olabilir (51,52,62).

Öneriler

1. SOF içeren DEA tedavi rejimleri kreatinin klirensi <30 ml/dakika olan ciddi böbrek yetmezlikli hastalarda kullanılmamalıdır.
2. Proteaz inhibitörü içeren kombinasyon tedavilerinin dekompanse sirozlu hastalarda kontrindike olduğu unutulmamalıdır.

Kronik Hepatit C'de Tedavi İndikasyonları

Tedavi deneyimi olmayan (tedavi naif) ya da tedavi deneyimli tüm KHC hastaları, bir kontrindikasyon olmadığı sürece DEA ilaç tedavisi için adaydır (39,51). Tedavi için öncelikli hasta grubunu, METAVIR skoru F3/4 evresinde olan hastalar, dekompanse sirozu olanlar, HIV ve HBV koinfeksiyonu olanlar, karaciğer transplantasyonu indikasyonu olanlar, karaciğer transplantasyonundan sonra HCV enfeksiyonu rekürans gösterenler, KHC'ye bağlı alkolik olmayan hepatosteatozu olanlar, ilerlemiş ekstrahepatik bulguları olanlar, HCV bulaştırma riski olanlar (damar içi uyuşturucu bağımlıları, homoseksüeller, hamile kalmak isteyenler, hemodiyaliz hastaları ve mahkumlar) ve gerçekleştirdiği işlemler nedeniyle bulaştırma eğilimi olan sağlık çalışanları oluşturur (39,51,63). METAVIR skoru F2 evresinde olan hastalarda tedavi kararı bireyselleştirilmelidir. METAVIR skoru F0/1 evresinde olan ve ekstrahepatik bulguları olmayan hastalarda tedavi geciktirilebilir. Karaciğer dışı komorbiditelere bağlı sınırlı ömür beklentisi olan hastalara da tedavi önerilmez (39).

Öneriler

1. Tüm KHC hastaları antiviral tedavi için aday olarak düşünülmelidir.
2. Ağır fibrozu olan hastalarda tedavinin acil olduğu bilinmelidir.
3. Tedavi kararı, hastalığın şiddeti ve karaciğer fibroz skoru-na göre bireyselleştirilmelidir.

Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Doğrudan Etkili Antiviral İlaç Tedavisinde İlaç-İlaç Etkileşimleri

DEA ilaçlar HCV'nin replikasyon siklusunu farklı basamaklarda inhibe eden ilaçlardır. Genel olarak etki ettikleri genom bölgesine göre [1] NS3/4 gen bölgesi proteinlerini etkileyen proteaz inhibitörleri, [2] NS5A gen bölgesi inhibitörleri ve [3] NS5B gen bölgesinde kodlanan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz ("reverse" transkriptaz) enzim inhibitörleri olmak üzere üç grupta toplanırlar (64). KHC tedavisinde kullanılan

SOF, SOF/ledipasvir (SOF/LDV), SOF/velpatasvir (SOF/VEL), PTV-ritonavir/ombitasvir (PTV-RTV/OBV), dasabuvir (DSV), GRZ/elbasvir (GRZ/EBV), ASV, daklatasvir (DCV), SMV, RBV ve pegile interferon (PegIFN)'ların uygulama şekilleri ve etki mekanizmaları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Sofosbuvir

SOF, HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin pan-genotipik inhibitörüdür. Oral yoldan 400 mg/gün dozunda kullanılır. Emilimi yiyeceklerden etkilenmez. Büyük çoğunluğu vücutta defosforile edilerek GS-331007 nükleozid metaboliti şeklinde atılır. Atılımı %80 oranında böbreklerden, %15 dışkı yoluyla (65,66). Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Ancak ağır böbrek yetmezliği olan, glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dakika ya da son dönem böbrek yetmezliğinde olan hastalarda kullanılmaz. Bu durumda serumda SOF düzeyi çok yüksek düzeylere çıkabilir. Diyaliz gereksinimi olan böbrek yetmezlikli hastalarda güvenilirliği ve uygun dozu belirlenmemiştir (65). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan düzeyi değişmezken, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda serum düzeyi 2.3 kat artmaktadır (67). SOF 12 ve 24 haftalık tedavilerde oldukça iyi tolere edilir. En yaygın gözlenen yan etkisi özellikle RBV ile kombine kullanımlarda belirgin olan yorgunluk ve baş ağrısı olup %20 oranında gözlenir. Kullanımı sırasında, klinik semptom vermeyen kreatin kinaz, amilaz ve lipaz enzimlerinde hafif yükselmeler de gözlenmiştir (39,67). SOF sitokrom p450 ile metabolize edilmez; ancak

P-gp tarafından taşınır. Güçlü P-gp indükleyici ilaçlar SOF'un plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürür ve tedavi edici etkinliğinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle SOF, rifampisin, karbamazepin, fenitoin veya sarı kantaron otu gibi P-gp'nin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanılmamalıdır. Diğer potansiyel etkileşimler rifabutin, rifapentin ve modafinille de ortaya çıkabilir. Antiretroviral ilaçlardan emtrisitabin, tenofovir, rilpivirin, efavirenz, darunavir/RTV ve raltegravirle yapılan çalışmalarda önemli ilaç-ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir (39).

SOF içeren tedavi rejimleri aritmi tedavisi için amiyodaron kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden aritmilere neden olabileceği için kontrindikedir. DEA tedavisi başlanan KHC hastalarında sıklıkla tedavinin ikinci haftasından sonra gözlenmekle birlikte, tedavi başladıktan saatler veya günler sonra, mekanizması net olarak açıklanamayan ciddi bradikardi görülebilir. Amiyodaron yarı ömrü uzun bir antiaritmiktir. Bu nedenle kalp pili olmayan hastalarda, amiyodaron kesilerek SOF içeren bir tedavi rejimi başlanacaksa üç ay beklenmesi önerilir. Amiyodaron dışı antiaritmiklerle birlikte kullanımda da kardiyak toksisite görülebileceği unutulmamalıdır (39,67). SOF narkotik ilaçlarla da etkileşime girer (39,68).

Sofosbuvir ve Ledipasvir

SOF/LDV, 400 mg SOF ve 90 mg LDV sabit doz kombinasyonunu içeren ilaçtır. Tek tablet şeklinde günde bir kez kullanılmaktadır. Yemeklerle alınması konusunda özel bir kullanımı bulunmamaktadır (39,65). LDV, NS5A replikasyon kompleksi

Tablo 4. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviraller

Antiviral ilaç	Doz	Uygulama	Etki Mekanizması
SOF	400 mg tablet	1x1 (sabah)	NS5B polimeraz inhibitörü
SOF/LDV	400 mg/90 mg tablet	1x1 (sabah)	NS5B polimeraz inhibitörü /NS5A inhibitörü
SOF/VEL	400 mg/100 mg tablet	1x1 (sabah)	NS5B polimeraz inhibitörü /NS5A inhibitörü
PTV-RTV/OBV	75 mg-50 mg/12.5 mg tablet	1x2 (sabah)	NS3/4 proteaz inhibitörü-farmakokinetik güçlendirici /NS5A inhibitörü
DSV	250 mg tablet	2x1 (sabah-akşam)	NS5B polimeraz inhibitörü
ASV	100 mg tablet	2x1 (sabah-akşam)	NS3/4 proteaz inhibitörü
DCV	30 veya 60 mg tablet	1x1 (sabah)	NS5A inhibitörü
GRZ/EBV	100 mg/50 mg tablet	1x1 (sabah)	NS3/4 proteaz inhibitörü/NS5A inhibitörü
SMV	150 mg kapsül	1x1 (sabah)	NS3/4 proteaz inhibitörü
RBV	200 mg kapsül	<75 kg: sabah 2, akşam 3 kapsül (1000 mg) ≥75 kg: sabah 3, akşam 3 kapsül (1200 mg)*	DEA ilaç sınıfında değildir, viral replikasyonun baskılanması (hücre içi guanozin trifosfat azalması, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu)
PegIFN α-2a†	90-135-180 µg/0.5 ml, kullanıma hazır şırınga	Haftada bir 180 µg subkutan	DEA ilaç sınıfında değildir; antiviral, immün modülatör ve antiproliferatif etki
PegIFN α-2b†	50 µg-80 µg-120 µg-150 µg/0.5 ml, enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü	Haftada bir 1.5 µg /kg subkutan	DEA ilaç sınıfında değildir; antiviral, immün modülatör ve antiproliferatif etki

*Kilo verilmesi durumunda doz ayarlaması yapılır.

†HCV genotip 2, 3, 5 veya 6 infeksiyonlarında alternatif tedavi kombinasyonları içinde kullanılmaktadır.

inhibitörüdür. SOF'un başlıca atılım yolu böbrekler olması-na karşın, LDV'nin temel atılım yolu safra olup böbreklerden yaklaşık %1'i atılmaktadır. SOF/LDV uygulanmasını izleyerek SOF'un yarı ömrü 0.5 saat, başlıca metaboliti GS-331007'nin yarı ömrü ise 27 saattir. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmemektedir. Ağır böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dakika/1.73 m²) olanlarda veya hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda doz güvenirliliği değerlendirilmemiştir (67).

Ağır karaciğer yetmezliği olan ve normal karaciğer fonksiyonları olan hastalarda, LDV plazma konsantrasyonları benzerdir. Dekompense sirozlu hastalarda bile LDV farmakokinetiğinde değişiklik görülmemiştir. SOF/LDV kombinasyon tedavisinde en sık bildirilen yan etki de yorgunluk ve baş ağrısıdır (39).

SOF/LDV intestinal P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) tarafından taşınırlar. KHC tedavisi sırasında eşzamanlı olarak uygulanan P-gp indükleyici diğer ilaçlar sadece SOF plazma konsantrasyonu azaltmakla kalmaz, LDV plazma düzeyini de düşürerek tedavi etkinliğinin azalmasına yol açabilir. Ek olarak LDV P-gp ve BCRP inhibisyonu yaptığı için, eşzamanlı olarak alınacak olan P-gp ile bağlanan ilaçların intestinal emilimlerini artırarak serum düzeylerini yükseltebilir. Bu nedenle P-gp substratı olan digoksin, dabigatran başta olmak üzere aliskiren, amlodipin, buprenorfin, karvedilol, siklosporin gibi bu proteinlerle kısmen taşınan ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (39,68,69).

SOF/LDV'nin amiodaronla birlikte kullanılması semptomatik, ölümcül seyreden bradikardi veya asistoli tablosuna neden olabileceği için kontraindikedir (39). LDV ile hepatik organik anyon taşıyan protein (OATP)'in inhibe edildiği düşünüldüğü için, SOF/LDV ile rosuvastatin başta olmak üzere statin grubu antilipemik ilaçların kullanımı önerilmez (39). LDV'nin çözünürlüğü pH arttıkça azaldığından gastrik pH'yi artıran ilaçların (antasidler, H₂ reseptör antagonistleri, proton pompası inhibitörleri) birlikte kullanımı, LDV serum konsantrasyonunu düşürebilir. Bu nedenle, birlikte verilmesi gerekiyorsa eşzamanlı olarak veya 12 saat arayla verilmelidir. Gerçek yaşam verilerine göre, yüksek doz proton pompası inhibitörü (>20 mg omeprazol ve eşdeğer dozlar) alan hastalarda KVV oranlarının azaldığı ve SOF/LDV ile tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmasının gerekli olduğu ileri sürülmektedir (39,70,71).

SOF/LDV tüm antivirallerle birlikte verilebilir. Ancak antiretroviral rejim, farmakokinetik tetikleyici (RTV veya kobicistat) içeriyorsa tenofovir konsantrasyonu artacağından bu kombinasyonlar dikkatli kullanılmalı ve böbrek fonksiyon testleri sıkı bir biçimde kontrol edilmelidir (39).

Sofosbuvir ve Velpatasvir

SOF 400 mg ve VEL 100 mg içeren tek tablet formundaki ilaç, günde bir kez yiyeceklerle veya yiyeceklerden bağımsız olarak alınabilmektedir. VEL de, P-gp, BCRP ve OATP1B1 ile taşınır. Başlıca safra yoluyla atılır. Ortalama yarı ömrü yaklaşık 15 saattir. Baş ağrısı, yorgunluk ve bulantı en sık bildirilen yan etkilerdir (72-75). Güçlü P-gp veya CYP indükleyicisi olan ilaçlar (rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital, fe-

nitoin, sarı kantaron) ile VEL kullanımı kontraindikedir. Buna karşın P-gp veya CYP yi orta düzeyde indükleyen modfinil gibi ilaçlar da VEL düzeyini düşürebilir. Bu nedenle bu grup ilaçlarla SOF/VEL birlikte kullanılmaz (39,65,67).

VEL'in çözünürlüğü LDV'de olduğu gibi pH arttıkça azalır. Bu nedenle birlikte antasid, H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri kullanırken dikkatli olunmalıdır. Mümkünse SOF/VEL ile proton pompası inhibitörleri kullanılmamalı, eğer kullanımı gerekiyorsa yemeklerle birlikte alınmalıdır. Alınan en yüksek doz 20 mg omeprazole eşdeğer olmalı ve bu ilaçlar alınmadan en az 4 saat önce SOF/VEL alınmış olmalıdır (39). SOF/VEL, HIV-HCV koinfeksiyonu olan hastalarda efavirenz, etravirin ve nevirapin dışında çoğu antiretrovirallerle birlikte kullanılabilir. Efavirenz, VEL düzeyinde %50 azalmaya neden olur. SOF/VEL P-gp inhibisyonu yaparak tenofovir disoproksil fumarat düzeyini artırır. Bu nedenle tenofovir disoproksil içeren tedavi rejimi alan hastalar böbrek fonksiyonları açısından yakın izlenmelidir (39).

Paritaprevir-Ritonavir, Ombitasvir ve Dasabuvir

PTV, CYP3A4 tarafından metabolize olan NS3/4 proteaz inhibitörüdür. Farmakokinetik indükleyici olarak düşük doz CYP3A inhibitörü RTV ile birlikte verilir. OBV PTV-RTV ile kombine kullanılan bir NS5A inhibitörüdür. PTV-RTV/OBV sabit doz kombinasyonunda (75 mg-50 mg/12.5 mg) günde bir kez, iki tablet şeklinde yiyeceklerle birlikte oral olarak kullanılır. DSV ise HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin nonnükleozid inhibitörüdür. DSV CYP3A4, P-gp ve organik katyon transporter-1 molekülleri için substrattır ve karaciğerde metabolize olur (72). Genotip 1 hastalarda PTV-RTV/OBV kombinasyonu ile birlikte, günde iki kez 250 mg'lık tablet şeklinde kullanılır (76).

PTV, çoğunluğu karaciğerde metabolize olarak, ağırlıklı olarak safra ile atılır. OBV lineer kinetik göstererek dışkıyla atılır. DSV karaciğerde metabolize olur. Çoğunluğu safra yoluyla olmak üzere, dışkıyla ve bir miktar da böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılır. Hafif karaciğer yetmezliği (CTP-A) olan hastalarda PTV-RTV/OBV±DSV kombinasyonu için doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak orta derecede karaciğer yetmezliği (CTP-B) olan hastalarda bu kombinasyonun kullanılması önerilmemektedir. Ağır karaciğer yetmezliği olan (CTP-C) dekompanse sirozlu hastalarda PTV-RTV/OBV±DSV kullanımı kontraindikedir (76,77).

Ağır böbrek yetmezlikli hastalarda normal böbrek fonksiyonları olan kontrollere göre, PTV serum konsantrasyonunun %45, RTV konsantrasyonunun %114 ve DSV konsantrasyonunun %50 arttığı, ancak OBV konsantrasyonunun değişmediği bildirilmektedir (72). Yine de hafif, orta veya ağır böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmemektedir. Diyalizle kısmen de olsa PTV, OBV ve DSV'nin uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı da bilinmemektedir (66). PTV-RTV/OBV ± DSV kombinasyonunda gözlenen en önemli yan etkiler baş ağrısı, yorgunluk, ishal ve mide bulantısıdır (76,78-80).

Güçlü bir CYP3A4 enzim inhibitörü olan RTV bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte alındığında plazma konsantrasyonu belirgin olarak artabilir. Bazı ilaçlarla (alfuzosin, amiodaron, astemizol, terfenadin, sisaprid, ergot türevleri, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, oral midazo-

lam, triazolam, ketiapin, kinidin, salmeterol, arteriyel hipertansiyon için kullanıldığında sildenafil) birlikte kullanımı plazma salınımının artması nedeniyle kontraindikedir (39,67,76). Ayrıca karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampisin, sarı kantaron, enzalutamid gibi virolojik etkinliği baskılayacak enzim indükleyiciler ve azol türevi antifungaller, bazı makrolid antibiyotikler gibi PRV düzeyini artırabilecek enzim inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanımı da kontraindikedir (39).

HIV ile koinfekte hastalarda atazanavir ve darunavirin RTV'siz olarak kullanılması yeğlenmelidir. Diğer proteaz inhibitörleriyle efavirenz, etravirin ve nevirapinin PTV-RTV/OBV±DSV kombinasyonu ile birlikte kullanımı kontraindikedir. Rilpivirin, EKG monitörizasyonu ile birlikte dikkatli olarak kullanılmalıdır (39,81).

Grazoprevir ve Elbasvir

GRZ, dirençli varyantlar da dahil olmak üzere tüm HCV genotipleri üzerine etkili, NS3/4 proteaz inhibitörüdür. EBV, NS5A inhibitörü olup pangenotipik etkilidir (72). GZR 100 mg ve EBV 50 mg olmak üzere sabit dozda, tek tablet olarak, günde bir kez kullanılır. Yemeklerle özel bir kullanım koşulu yoktur. GRZ/EBV, CYP3A4, P-gp ve OATP için substrat olup karaciğerde metabolize edilirler. Atılımları temel olarak safra ve dışkı yoluyla; %1'den az kısmı idrarla atılır. EBV %99.9, GRZ %98.8 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yarılma ömürleri yaklaşık olarak sırasıyla 24 ve 31 saattir (72,82).

HCV enfeksiyonu olmayan, başka bir nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda örneğin CTB-A (%40), CTB-B (%28) ve CTB-C (%12) siroz olgularında EBV'nin eğri altında kalan alan ("area under curve", AUC) değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Buna karşın GRZ serum düzeyleri CTB-A sirozlu olgularda %70, CTB-B sirozlu olgularda 5 kat ve CTB-C sirozlu olgularda 12 kat artmaktadır. Bu verilere dayanarak orta (CTB-B) veya ciddi (CTB-C) karaciğer bozukluğu olan hastalarda GRZ/EBV kullanımının kontraindike olduğu kabul edilmiştir. Farmakokinetik çalışmalarda AUC, hemodiyaliz hastalarında EBV için %25, GRZ için %10 artarken ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda AUC, EBV için %46, GRZ için %40 artmaktadır. Her iki ilaç da hemodiyalizle serumdan uzaklaştırılmamaktadır (72). Yine de KHC'si olan hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği bulunan hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında GRZ/EBV kombinasyonu doz ayarlamasına gerek olmadan güvenli ve etkili bulunmuştur (83,84).

GRZ/EBV'nin güvenilirliği faz II ve faz III çalışmalarına dayanır ve en sık bildirilen yan etkiler halsizlik, bulantı, uykusuzluk ve baş ağrısıdır. ALT düzeyinde önemli ölçüde yükselmeler %2.3 gibi çok düşük bir oranda görülmektedir. Bu yükselme kadınlarda, Asyalılarda ve yaşlılarda daha fazla görülmektedir. GRZ/EBV±RBV ile tedavi edilen olgularda yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %1'den azdır (39,85,86).

GRZ/EBV tedavisinin CYP3A ve P-gp indükleyicileri olan efavirenz, etravirin, fenitoin, karbamazepin, bosentan, modafinil, sarı kantaronla birlikte kullanımlarında her iki DEA ilacın da plazma düzeyinde azalma olabilir ve bu nedenle birlikte kullanımları kontraindikedir. GRZ ve EBV'nin plazma konsantrasyonlarını belirgin olarak artıran, CYP3A'nın güçlü inhibitörleriyle (güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri, azol türe-

vi antifungaller gibi) birlikte kullanımı da önerilmez. CYP3A inhibisyonuna ek olarak GRZ plazma konsantrasyonu, OA-TO1B1 inhibitörleriyle (güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri, kobisistat, siklosporin, tek doz rifampisin) de belirgin olarak artabilir. GRZ ve EBV'nin emilimlerinde antasidlerin etkisi yoktur (39,85).

GRZ zayıf CYP3A inhibitörü, EBV ise zayıf P-gp inhibitörüdür. Ancak bu moleküller üzerinden metabolize olan ilaçların farmakokinetiklerini etkileme potansiyelleri düşüktür. Yine de takrolimus, bazı statinler, dabigatran, tikagrelor gibi ilaçlarla birlikte kullanımlarında dikkatli olunmalıdır.

GRZ/EBV ile birlikte uygulanacak antiretroviral ilaçlar konusunda kısıtlamalar vardır. Günümüzde birlikte kullanımı önerilen antiretroviral ilaçlar, abakavir, lamivudin, tenofovir (tenofovir disoproksil fumarat ya da tenofovir alafenamid), emtrisitabin, rilpivirin, raltegravir, dolutegravir ve maraviroktur (39,67,85).

Asunaprevir ve Daklatasvir

ASV, ikinci kuşak NS3/4 proteaz inhibitörüdür. DCV ise pangenotipik etkili potent NS5A gen bölgesi inhibitörü bir DEA ilaçtır (72). DCV 60 mg/gün tek tablet şeklinde, ASV ise 100 mg tek tablet günde iki kez kullanılır. ASV CYP3A ile metabolize edilerek çoğunlukla dışkıyla, DCV yarısı metabolize edilmeden yaklaşık %90'ı dışkıyla, %10'dan azı ise idrarla değişmeden atılır (39,72).

Karaciğer yetmezliğinin DCV serum serbest ilaç konsantrasyonları üzerinde anlamlı etkisi yoktur. Bu nedenle hafif (CTP-A), orta (CTP-A) ve ağır (CTP-A) karaciğer yetmezliği olan hastalarda DCV için doz ayarlamasına gerek yoktur. Günde 60 mg DCV kullanımıyla, AUC oranlarının, glomerüler filtrasyon hızı 60, 30 ve 15 ml/dakika olan olgularda böbrek fonksiyonları normal olan olgulara göre, sırasıyla %18, %39 ve %51 olduğu tahmin edilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ise aynı dozda DCV ile AUC'de %27 artış görülmektedir. Önerilen dozda ASV ile hemodiyaliz hastalarında, böbrek fonksiyonları normal kontrollere göre maksimum serum konsantrasyonunun %28.6 arttığı, AUC'nin ise %10 azaldığı bildirilmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda her iki ilaç için de doz ayarlaması önerilmemekte ve bu hastalardaki kullanımın etkin ve güvenli olduğu bildirilmektedir (39,66,72,83).

DCV bir CYP3A substratı ve P-gp substratı ve inhibitörüdür. Ek olarak OATP1B1 ve BCRP inhibitörüdür. CYP3A4 ve P-gp'yi güçlü bir şekilde indükleyen ve böylece DCV düzeyini azaltan ilaçlarla DCV'nin birlikte uygulanması kontraindikedir. Bunlar antikonvülzanlar (karmazepin, fenitoin, okskarbazepin, fenobarbital), antimikobakteriyeller (rifampisin, rifabutin, rifapentin), sistemik deksametazon ve sarı kantaronu içermektedir. CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri DCV'nin plazma düzeyini yükseltir. Bu nedenle DCV için doz ayarlaması önerilmektedir (39,67,87). Atazanavir/RTV ve kobisistat içeren antiretroviral-lerle kullanıldığında DCV dozunun günde tek doz 30 mg'a düşürülmesi önerilmektedir. Ancak son veriler, darunavir/RTV, darunavir/kobisistat veya lopinavir/RTV kullanılmasıyla doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermektedir. SOF ve DCV kullanan HIV ile koinfekte hastalarda yapılan ALLY-2 çalışmasında, DCV dozunun 30 mg'a azaltılmasıyla (orijinal atazanavir/RTV çalışması verilerine dayanarak) darunavir temelli

Tablo 5. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarla Antiretroviral İlaçlar Arasındaki Etkileşimler*

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	GRZ/EBV	DCV	SMV
NRTI'ler	Abakavir							
	Emtrisitabin							
	Lamivudin							
	Tenofovir							
NNRTI'ler	Efavirenz							
	Etravirin							
	Nevirapin							
	Rilpivirin		†	†				
Proteaz inhibitörleri	Atazanavir; atazanavir/RTV; atazanavir/kobisistat		†	†	‡			
	Darunavir/RTV; darunavir/kobisistat		†	†	‡			
	Lopinavir/RTV		†	†				
Füzyon/integraz inhibitörleri	Dolutegravir							
	Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat		†	†				
	Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid							
	Maravirok							
	Raltegravir							



Klinik olarak anlamlı etkileşim yok.

Etkileşim potansiyeli var. Doz ayarlanması, zamanlama değişimi veya ek monitörizasyon gerekebilir.

Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

Not: Bazı ilaçlarda hepatik fonksiyonlara bağlı olarak doz ayarlanması gerekebilir. Bu nedenle ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşiminde kullanılan renkler (yeşil, sarı, kırmızı) için www.hep-druginteractions.org temel alınmıştır.

*Kaynak 39'dan uyarlanmıştır.

†Tenofovir disoproksil fumarat içeren rejimlerde tenofovir konsantrasyonlarında artış olabileceği bilinmekte ya da öngörülmektedir. Bu nedenle dikkat edilmeli ve sık sık böbrek fonksiyonları izlemi yapılmalıdır.

‡Atazanavir/kobisistat ve darunavir/kobisistat ile PTV-RTV/OBV+DSV kombinasyonunun birlikte kullanımı kontraindikedir.

rejim alan hastalarda, özellikle 8 haftalık tedavi kolunda KVV oranlarının düştüğü gösterilmiştir. Bu sonuç güçlendirilmiş proteaz inhibitörü kullanan hastalarda DCV'nin standard dozda kullanılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Efavirenzle (bir enzim indükleyici) birlikte kullanıldığında DCV dozunun 90 mg'a çıkarılması önerilmektedir. Verilerin eksikliği nedeniyle her ikisi de enzim indükleyici olan etravirin ve nevirapin için aynı şey önerilmemektedir. Tenofovir, emtrisitabin, abakavir, lamivudin, zidovudin, stavudin, rilpivirin, raltegravir, dolutegravir ve maravirokla ilaç etkileşimi yoktur (39,67,87-89).

Antibakteriyellerden klaritromisin, telitromisin, eritromisin ve antifungallerden ketokonazol, itrakonazol, posakonazol ve vorikonazolla birlikte kullanıldığında DCV dozu 30 mg'a düşürülmelidir. DCV'nin mide asiditesini baskılayan ilaçlar (famotidin, omeprazol), essitalopram ve bir oral kontraseptifle kullanımında doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlik-

te DCV bazı taşıyıcı proteinleri inhibe ettiği için dabitatran, digoksin ve diğer P-gp substratlarıyla kullanıldığında dikkatli izlem gerekir (39,67,87).

DCV ile en sık bildirilen yan etkiler halsizlik, baş ağrısı ve bulantıdır (39). DCV/ASV kombinasyon tedavisinin değerlendirildiği, gerçek yaşam verilerini içeren çalışmalarda ALT yükselmesi nedeniyle tedavinin %2.9 oranında sonlandırılması gerektiği bildirilmektedir (90).

Simeprevir

SMV günde bir kez yiyeceklerle birlikte 150 mg (1 kapsül) dozda alınmalıdır. SMV başta albümin olmak üzere büyük ölçüde (>%99.9) plazma proteinlerine bağlanır, esas olarak hepatik CYP3A sistemiyle oksidatif metabolizmaya girer. Eliminasyonu safra yoluyla olur; böbrek yoluyla atılımı ihmal edilebilir düzeydedir. SMV'nin ortalama kararlı durum AUC

Tablo 6. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarla Narkotik İlaçlar Arasındaki Etkileşimler*

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	GRZ/EBV	DCV	SMV
Amfetamin							
Esrar							
Kokain							
Diamorfin							
Diazepam							
Gamma-hidroksibütirat							
Ketamin							
MDMA ("ecstasy")							
Metamfetamin							
Fenilsiklidin (PCP)							
Temazepam							

	Klinik olarak anlamlı etkileşim yok.
	Etkileşim potansiyeli var. Doz ayarlanması, zamanlama değişimi veya ek monitörizasyon gerekebilir.
	Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

Not: Bazı ilaçlarda hepatik fonksiyonlara bağlı olarak doz ayarlanması gerekebilir. Bu nedenle ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşiminde kullanılan renkler (yeşil, kırmızı, sarı) için www.hep-druginteractions.org temel alınmıştır.

*Kaynak 39'dan uyarlanmıştır.

değeri HCV ile enfekte olmayan, orta derecede karaciğer yetmezliği olan CTP-B sınıfı hastalarda 2.4 kat, ağır düzeyde karaciğer yetmezliği olan CTP-C sınıfı hastalarda ise 5.2 kat artmaktadır. Bu nedenle SMV orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda önerilmez; ağır karaciğer yetmezliği durumunda ise kontraindikedir. Hafif derecede karaciğer yetmezliklerinde doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmektedir (39,83).

Hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda SMV için doz ayarlamasına gerek yoktur. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dakika'nın altında olan hastalarda ve diyalizi de içeren son dönem böbrek yetmezliği olanlarda SMV'nin güvenilirlik ve etkinliğiyle ilgili çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte SMV yüksek oranda proteine bağlı olması nedeniyle diyalizle anlamlı düzeyde uzaklaştırılmaz (39,66,83).

SMV ile PegIFN+RBV kombinasyon tedavisi alan hastalarda daha sık olmak üzere görülen yan etkiler döküntü, fotosensitivite, kaşıntı ve bulantıdır. SMV'nin OATP1B1 ve MRP2 inhibitörü olması nedeniyle yaklaşık olguların %10'unda diğer karaciğer parametrelerinde değişiklik olmaksızın hafif, geçici hiperbilirubinemi görülebilir. SMV metabolizmasında görev alan primer enzim CYP3A4 olduğundan, SMV'nin CYP3A4'ü güçlü veya orta derecede indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir. Antikonvülanlar (karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin), antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin, telitromisin), antimikobakteriyeller (rifampin, rifabutin, rifapentin), sistemik antifungaller (itakonazol, ketokonazol, posakonazol, flukonazol, vorikonazol), sistemik uygulanan deksametazon, sisaprid, bitkisel ürünler (devediken sütü, sarı kantaron) ve kobisistat temelli rejimler, efavirenz, etravirin, nevirapin, RTV,

RTV ile güçlendirilmiş veya güçlendirilmemiş tüm proteaz inhibitörlerini içeren antiretroviral ilaçların kullanımı, SMV alan hastalarda kontraindikedir. Raltegravir, maravirok, rilpivirin, tenofovir, emtrisitabin, lamivudin ve abakavirin SMV ile etkileşimi yoktur; dolayısıyla SMV alan hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilirler. SMV ile birlikte alınan bazı antiaritmikler, varfarin, kalsiyum kanal blokerleri, HMG KoA-redüktaz inhibitörleri ve sedatif/anksiyolitiklerde doz ayarlaması gerekmektedir (39,67,89,91).

İmmünoşüpresiflerden takrolimus ve sirolimusla birlikte kullanıldığında doz değişikliği gerekmezken, immünoşüpresiflerin kan konsantrasyonlarının rutin izlemi önerilmektedir. Buna karşılık siklosporinle birlikte kullanımı SMV'nin plazma konsantrasyonunda anlamlı artışla ("hepatic uptake transporter" inhibisyonu nedeniyle) sonuçlanmaktadır ve bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanımı önerilmemektedir (39,67,92,93). DEA ilaçlarla antiretroviral (Tablo 5), narkotik (Tablo 6), kardiyovasküler (Tablo 7), lipid metabolizmasını etkileyen (Tablo 8), santral sinir sistemine etkili (Tablo 9) ve immünoşüpresif (Tablo 10) ilaçlar arasındaki etkileşimler ilgili tablolarda özetlenmiştir.

Ribavirin

RBV, 200 mg tablet formunda olup, vücut ağırlığına göre, <75 kg olan hastalarda 1000 mg/gün, >75 kg olan hastalarda ise 1200 mg/gün dozunda kullanılır. Günlük toplam doz ikiye bölünerek verilir. RBV kullanımında görülebilecek başlıca yan etkiler, döküntü, öksürük ve hemolitik anemi olup, bunlar basamaklı doz azaltılmasıyla yönetilebilir.

KHC tedavisinde DEA ilaçlar RBV ile kombine kullanıldığında RBV eklenmeyen tedavilere göre daha sık hemoglo-

Tablo 7. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarla Kardiyovasküler İlaçlar Arasındaki Etkileşimler*

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	GRZ/EBV	DCV	SMV
Antiaritmikler	Amiyodaron							
	Digoksin							
	Flekainid							
	Vernakalant							
Antiağregan ve antikoagulan	Klopidogrel							
	Dabigatran							
	Tikagrelor							
	Varfarin							
Beta-blokerler	Atenolol							
	Bisoprolol							
	Karvedilol							
	Propranolol							
Kalsiyum kanal blokerleri	Amlodipin							
	Diltiazem							
	Nifedipin							
Kalp yetmezliği ve hipertansiyon ilaçları	Aliskiren							
	Kandesartan							
	Dokazosin							
	Enalapril							



Klinik olarak anlamlı etkileşim yok.

Etkileşim potansiyeli var. Doz ayarlanması, zamanlama değişimi veya ek monitörizasyon gerekebilir.

Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

Not: Bazı ilaçlarda hepatik fonksiyonlara bağlı olarak doz ayarlanması gerekebilir. Bu nedenle ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşiminde kullanılan renkler (yeşil, sarı, kırmızı) için www.hep-druginteractions.org temel alınmıştır.

*Kaynak 39'dan uyarlanmıştır.

bin düşüşü görülmektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında RBV'nin belirgin teratojenik ve/veya embriyositoksik etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle fertil dönemdeki kadın ve erkek hastalar tedavi süresince ve tedavinin bitimini izleyen altı ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları yönünde uyarılmalıdır. RBV ilaç-ilaç etkileşimleri yönünden düşük bir potansiyele sahiptir ve ağır böbrek yetmezliğinde veya son dönem böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir (39,66,67,83).

Öneriler

1. Antibiyotikler, kardiyak ilaçlar, lipid metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve antiretroviral ilaçlar gibi birçok ilaçla etkileşime girebileceği için DEA ilaçlar başlanmadan önce KHC hastalarının kullandığı diğer ilaçlar mutlaka sorgu-

lanmalı ve olası ilaç-ilaç etkileşimleri (örneğin elektronik ortamda www.druginteractions.org adresinden) gözden geçirilmelidir.

2. Olası ilaç etkileşimlerine göre tedavileri düzenlenen çoklu ilaç kullanan hastalara tedavi iyi anlatılmalı ve ilaç kullanma talimatlarına tam uyum göstermeleri sağlanmalıdır.
3. Glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dakika olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalardaki güvenilirliği bilinmediği için SOF içeren kombinasyon tedavilerinin kullanım onayının olmadığı ve bu hastalarda ülkemizde bulunan PTV-RTV/OBV ± DSV tedavisinin doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılabileceği bilinmelidir.
4. DEA ilaçların bugün için bilinen önemli bir yan etkileri olmamakla birlikte, özellikle kompanse ve dekompanse

Tablo 8. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarla Lipid Metabolizmasını Etkileyen İlaçlar Arasındaki Etkileşimler*

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	GRZ/EBV	DCV	SMV
Atorvastatin							
Bezafibrat							
Ezetimib							
Fenofibrat							
Fluvastatin							
Gemfibrozil							
Lovastatin							
Pitavastatin							
Pravastatin							
Rosuvastatin							
Simvastatin							



Klinik olarak anlamlı etkileşim yok.

Etkileşim potansiyeli var. Doz ayarlanması, zamanlama değişimi veya ek monitörizasyon gerekebilir.

Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

Not: Bazı ilaçlarda hepatik fonksiyonlara bağlı olarak doz ayarlanması gerekebilir. Bu nedenle ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşiminde kullanılan renkler (yeşil, sarı, kırmızı) için www.hep-druginteractions.org temel alınmıştır.

*Kaynak 39'dan alınmıştır.

sirozu olan hastalarda dikkatli olunmalı, AST, ALT ve bilirubin değerleri yakından izlenmelidir.

Kronik Hepatit C Tedavisi

KHC tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve uygulama şekilleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN + RBV) Deneyimli, Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi

HCV Genotip 1'le İnfekte Hastalarda Tedavi: SOF/LDV, PTV-RTV/OBV/DSV, SOF/VEL, GRZ/EBV, SOF+DCV ve SOF+SMV kombinasyonları HCV genotip 1a ve 1b infeksiyonlarının tedavisinde önerilen tedavi seçenekleridir (39,51). HCV genotip 1a ve 1b ile infekte hastaların tedavisindeki öneriler Tablo 11 ve 12'de özetlenmiştir.

Öneriler

HCV Genotip 1a İnfeksiyonu

1. Naif, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV 8-12 hafta, PTV-RTV/OBV+DSV+RBV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta (HCV RNA $\leq 800\ 000$ IU/ml olan veya EBV direnci saptanmayan hastalarda), GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA $> 800\ 000$ IU/ml veya EBV direnci saptanırsa), SOF+DCV 12 hafta veya SOF+SMV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
2. Naif, sirotik hastalarda SOF/LDV 12 hafta, PTV-RTV/OBV+DSV+RBV 24 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12

3. Tedavi deneyimli, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV 12 hafta, SOF/LDV+RBV 12 hafta (tedavi öncesi direnç gösterilirse), SOF/LDV 24 hafta, PTV-RTV/OBV+DSV+RBV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta (HCV RNA $\leq 800\ 000$ IU/ml olan veya EBV direnci saptanmayan hastalarda), GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA $> 800\ 000$ IU/ml veya EBV direnci saptanırsa), SOF+DCV 12 hafta, SOF+DCV+RBV 12 hafta (tedavi öncesi direnç gösterilirse), SOF+DCV 24 hafta veya SOF+SMV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
4. Tedavi deneyimli, kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV 12 hafta (tedavi öncesi direnç gösterilirse), SOF/LDV 24 hafta, PTV-RTV/OBV+DSV+RBV 24 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta (HCV RNA $\leq 800\ 000$ IU/ml olan veya EBV direnci saptanmayan hastalarda), GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA $> 800\ 000$ IU/ml veya EBV direnci saptanırsa), SOF+DCV+RBV 12 hafta (tedavi öncesi direnç gösterilirse), SOF+DCV+RBV 24 hafta veya SOF+SMV+RBV 24 hafta (Q80K mutasyonu yoksa) süreyle kullanılmalıdır.

HCV Genotip 1b İnfeksiyonu

1. Naif, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV 8-12 hafta, PTV-RTV/OBV+DSV 8-12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta veya SOF+DCV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.

Tablo 9. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarla Santral Sinir Sistemine Etkili İlaçlar Arasındaki Etkileşimler*

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	GRZ/EBV	DCV	SMV
Antidepresanlar	Amitriptilin							
	Sitalopram							
	Duloksetin							
	Essitalopram							
	Fluoksetin							
	Paroksetin							
	Setralin							
	Trazodon							
	Trimipramin							
	Venlafaksin							
Antipsikotikler	Amisülpirid							
	Aripiprazol							
	Klorpromazin							
	Klozapin							
	Flupentiksol							
	Haloperidol							
	Olanzapin							
	Paliperidon							
	Ketiapin							
	Risperidon							
	Zuklopentiksol							



Klinik olarak anlamlı etkileşim yok.

Etkileşim potansiyeli var. Doz ayarlanması, zamanlama değişimi veya ek monitörizasyon gerekebilir.

Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

Not: Bazı ilaçlarda hepatik fonksiyonlara bağlı olarak doz ayarlanması gerekebilir. Bu nedenle ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşiminde kullanılan renkler (yeşil, kehribar, kırmızı) için www.hep-druginteractions.org temel alınmıştır.

*Kaynak 39'dan uyarlanmıştır.

- Naif, sirotik hastalarda SOF/LDV, PTV-RTV/OBV+DSV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta, SOF+DCV 12 hafta, SOF+DCV±RBV 24 hafta veya SOF+SMV±RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- Tedavi deneyimli, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV, PTV-RTV/OBV+DSV, SOF/VEL, GRZ/EBV, SOF+DCV veya SOF+SMV kombinasyonlarından birisi 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- Tedavi deneyimli, sirotik hastalarda SOF/LDV±RBV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta PTV-RTV/OBV+DSV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta, SOF+DCV 12 hafta,

SOF+DCV±RBV 24 hafta veya SOF+SMV±RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.

HCV Genotip 2'yle İnfekte Hastalarda Tedavi: HCV genotip 2 enfeksiyonunda SOF'un VEL veya DCV ile kombinasyonu öncelikli önerilen tedavi rejimleridir. Bu ilaç kombinasyonlarıyla 12 haftalık tedavi sonrası KVV oranı naif veya tedavi deneyimli, kompanse sirotik hastalarda %100'e yakın düzeylerdedir (39,51,74). Tedavi başarısının yüksek olmasından dolayı bu seçenekler dışındaki tedaviler yeğlenmemelidir. Buna karşın SOF ile VEL ya da SOF ile DCV kombinasyonları

Tablo 10. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Doğrudan Etkili Antiviral İlaçlarla İmmünoşüpresif İlaçlar Arasındaki Etkileşimler*

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	GRZ/EBV	DCV	SMV
Azatioprin							
Siklosporin							
Etanersept							
Everolimus							
Mikofenolat							
Sirolimus							
Takrolimus							

Klinik olarak anlamlı etkileşim yok.

Etkileşim potansiyeli var. Doz ayarlanması, zamanlama değişimi veya ek monitörizasyon gerekebilir.

Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

Not: Bazı ilaçlarda hepatik fonksiyonlara bağlı olarak doz ayarlanması gerekebilir. Bu nedenle ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşiminde kullanılan renkler (yeşil, kehribar, kırmızı) için www.hep-druginteractions.org temel alınmıştır.

*Kaynak 39'dan uyarlanmıştır.

nın sağlanamadığı durumlarda SOF ile RBV veya PegIFN ile RBV kombinasyon tedavileri, sonuçları suboptimal olmakla birlikte kullanılabilir (94,95). SOF ile RBV kombinasyonu KVV oranlarının daha yüksek olması nedeniyle öncelikli alternatif tedavi seçeneği olmalıdır (96). Tedavi önerileri Tablo 13'te özetlenmiştir.

Öneriler

1. Naif veya tedavi deneyimli, sirotik veya sirotik olmayan hastalarda SOF/VEL ya da SOF+DCV kombinasyon tedavileri günde tek doz olarak 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
2. Alternatif olarak SOF+RBV kombinasyonunun 12 hafta süreyle kullanılabileceği bilinmelidir.

HCV Genotip 3'le İnfekte Hastalarda Tedavi: SOF'un VEL veya DCV ile kombinasyonu öncelikli olarak önerilen tedavi rejimleridir (39,51). Bu kombinasyonlara RBV eklenmesinin tedavi deneyimli ve NS5A Y93H direncinin saptandığı tüm hasta gruplarında KVV oranlarını artırdığı saptanmıştır (97). Önerilen ilaç kombinasyonlarının sağlanamadığı durumlarda, sonuçları suboptimal olmakla birlikte, PegIFN+RBV, SOF+RBV, PegIFN+RBV+SOF kombinasyonlarından birisi, yeğlenebilecek tedavi rejimleridir (94,98). Tedavi önerileri Tablo 14'te özetlenmiştir.

Öneriler

1. Naif, sirotik olmayan hastalarda SOF/VEL veya SOF+DCV kombinasyon tedavileri 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
2. Naif, sirotik hastalarda SOF/VEL 12 veya 24 hafta, SOF/VEL+RBV 12 hafta (NS5A Y93H direnci saptanırsa) veya SOF+DCV±RBV kombinasyonu 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.

3. Tedavi deneyimli, sirotik olmayan hastalarda SOF/VEL 12 veya 24 hafta, SOF/VEL+RBV 12 hafta (NS5A Y93H direnci saptanırsa), SOF+DCV 12 veya 24 hafta veya SOF+DCV+RBV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
4. Tedavi deneyimli, sirotik hastalarda SOF/VEL+RBV 12 hafta, SOF/VEL 24 hafta veya SOF+DCV+RBV kombinasyonu 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
5. Alternatif olarak PegIFN+RBV, SOF+RBV, PegIFN+RBV+SOF kombinasyonlarından birisinin 12 hafta süreyle kullanılabileceği bilinmelidir.

HCV Genotip 4'le İnfekte Hastalarda Tedavi: Günümüzde bu hasta grubunda kullanılabilecek oral antiviral ilaç seçenekleri arasında SOF/LDV, PTV-RTV/OBV, SOF/VEL, GRZ/EBV, SOF+DCV ve SOF+SMV olmak üzere altı ilaç kombinasyonu ön plana çıkmaktadır. DSV'nin HCV genotip 4'e karşı etkinliği yoktur (39,51). Yapılan çeşitli faz çalışmalarında bu kombinasyon tedavilerinin gerek tedavi naif, gerekse tedavi deneyimli sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda çok yüksek KVV oranları elde edildiği kanıtlanmıştır (51,82,99-107). Tablo 15'te HCV genotip 4 ile infekte hastalarda önerilen tedavi kombinasyonları özetlenmiştir.

Öneriler

1. Naif, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV, PTV-RTV/OBV+RBV, SOF/VEL, GRZ/EBV, SOF+DCV veya SOF+SMV kombinasyon tedavilerinden birisi 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
2. Tedavi deneyimli, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta, PTV-RTV/OBV+RBV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta (HCV RNA ≤800 000 IU/ml veya önceki tedaviye nüks gelişen hastalarda), GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA

Tablo 11. HCV Genotip 1a'yla İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	PTV-RTV/ OBV+DSV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
Tedavi Naif						
Sirotik Olmayan	8-12 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	+RBV 24 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta [‡]
Tedavi Deneyimli						
Sirotik Olmayan	12 hafta veya +RBV 12 hafta [§] veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	12 hafta veya +RBV 12 hafta [§] veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta
Sirotik	+RBV 12 hafta [§] veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 24 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta [†]	+RBV 12 hafta [§] veya ± RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta [‡]

*HCV RNA ≤800 000 IU/ml veya EBV direnciyle ilgili varyantlar yoksa, [†]HCV RNA >800 000 IU/ml veya EBV direnci ile ilgili varyantlar saptanırsa,

[‡]Q80K mutasyonu yoksa, [§]Tedavi öncesi NS5A inhibitörlerine karşı dirençle ilgili aminoasid substitüsyonları gösterilirse.

Tablo 12. HCV Genotip 1b'yle İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	PTV-RTV/ OBV+DSV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
Tedavi Naif						
Sirotik Olmayan	8-12 hafta	8-12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta
Tedavi Deneyimli						
Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	±RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta

Tablo 13. HCV Genotip 2'yle İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/VEL	SOF+DCV*
Tedavi Naif	12 hafta	12 hafta
Tedavi Deneyimli	12 hafta	12 hafta

*Tedavi naif veya deneyimli kompanse sirotik hastalarda 16-24 hafta verilebilir.

>800 000 IU/ml veya önceki tedaviye yanıtız veya alevlenme gelişen hastalarda), SOF+DCV+RBV 12 hafta, SOF+DCV 24 hafta, SOF+SMV+RBV 12 hafta veya SOF+SMV 24 hafta tedavi seçeneklerinden birisi kullanılmalıdır.

HCV Genotip 5 veya 6'yla İnfekte Hastalarda Tedavi:

HCV genotip 5 veya 6 infeksiyonlarının tedavisinde SOF'un LDV, DCV veya VEL ile kombinasyonu öncelikli önerilen tedavi rejimlerdir. Bu kombinasyonların sağlanamadığı durumlarda PegIFN+RBV veya PegIFN+RBV+SOF kombinasyonları yeğlenebilir (39,51). Tedavi önerileri Tablo 16'da özetlenmiştir.

Öneriler

1. Naif, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV veya SOF/VEL veya SOF+DCV kombinasyon tedavileri 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
2. Tedavi deneyimli, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta, SOF/VEL 12 hafta, SOF+DCV+RBV 12 hafta veya SOF+DCV 24 hafta tedavi seçeneklerinden birisi kullanılmalıdır.
3. Alternatif olarak PegIFN+RBV veya PegIFN+RBV+SOF kombinasyonlarından birisi 12 hafta süreyle kullanılabilir.

Dekompense Sirotik Hastalarda Tedavi

Dekompense sirozu olan (CTP-B ve CTP-C) tüm hastalar deneyimli bir merkez tarafından izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Dekompense sirozu olan (CTP-B ve CTP-C 12 puana kadar), karaciğer transplantasyon listesinde olmayan ve eşlik eden hastalıkları bulunmayan hastalar hemen tedavi edilmelidir (108,109). MELD skoru <18-20 olan, HSK gelişmemiş ve karaciğer transplantasyonunu bekleyen hastalar operasyon öncesi tedavi edilmelidir. Tedaviye viral klirensi sağlama amaçlı

Tablo 14. HCV Genotip 3'le İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/VEL	SOF+DCV
Tedavi Naif		
Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta veya 24 hafta veya +RBV 12 hafta*	±RBV 24 hafta
Tedavi Deneyimli		
Sirotik Olmayan	12 hafta veya 24 hafta veya +RBV 12 hafta*	12 hafta veya 24 hafta veya +RBV 12 hafta*
Sirotik	+RBV 12 hafta* veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 24 hafta

*NS5A Y93H direnci saptanırsa.

Tablo 15. HCV Genotip 4'le İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	PTV-RTV/OBV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
Tedavi Naif						
Sirotik Olmayan	12 hafta	+RBV12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	+RBV12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Tedavi Deneyimli						
Sirotik Olmayan	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	+RBV12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta†	+RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta veya RBV'siz 24 hafta
Sirotik	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	+RBV12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta†	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta

*HCV RNA ≤800 000 IU/ml veya önceki tedaviye nüks varsa, †HCV RNA >800 000 IU/ml veya önceki tedaviye yanıtız/alevlenme.

mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır. MELD skoru ≥18-20 olan ve HSK gelişmemiş hastalarda öncelikle transplantasyon yapılmalı, sonrasında HCV enfeksiyonu için tedavi verilmelidir. Ancak, bu hastalarda transplantasyon için bekleme süresi 6 aydan uzun olarsa öncelikle antiviral tedavi yapılmalıdır (110).

Dekompanse sirotik hastalarda hepatik dekompanasyon da kötüleşmeye neden olacağı için interferon (IFN) içermeyen rejimler yeğlenmelidir. Proteaz inhibitörleri kullanılmamalıdır (111). Orta ya da şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda SMV, PTV, GRZ/EBV bazlı rejimler kullanılmamalıdır (51). Allograft HCV enfeksiyonu olan dekompanse sirozlu hastalarda SMV bazlı rejimler, RBV ile veya DSV ile birlikte PTV-RTV/OBV veya GRZ/EBV kombinasyonlarının kullanımı önerilmemektedir (51). HCV genotip 1, 4, 5 ve 6 enfeksiyonlarında SOF/LDV+RBV, SOF/VEL+RBV veya SOF/DCV+RBV yeğlenen tedavi seçenekleridir. HCV genotip 2 ve 3 enfeksiyonları için SOF/VEL+RBV veya SOF/DCV+RBV önerilir. Tedavi süresi 12 haftadır. CTP-C hastalar için düşük doz RBV ile tedaviye başlanması önerilir. Hasta tolere ederse RBV dozu artırılır. RBV'nin kullanılmadığı durumlarda diğer ilaçlarla tedavi süresi 24 haftaya uzatılır. Güvenlik verileri sınırlı olduğundan transplantasyon bekleyen hastanın klinik ve laboratuvar sonuçları yakından izlenmelidir. İlaç-ilaç etkileşimlerine özellikle dikkat edilmelidir. DCV'nin sitokrom p450 inhibitörleri / indükleyicileriyle birlikte kulla-

nımında doz ayarlaması yapılmalıdır (39,51). Dekompanse hastalarda önerilen tedavi seçenekleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Öneriler

1. HCV genotip 1 hastalarda SOF/LDV+RBV, veya SOF/VEL+RBV veya SOF+DCV+RBV kombinasyon tedavileri 12 hafta süreyle kullanılmalıdır (39,51,112-117).
2. HCV genotip 2, MELD skoru <18-20 ve HSK'sı olmayan hastalarda SOF/VEL+RBV ya da SOF+DCV+RBV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır (39).
3. HCV genotip 3, MELD skoru <18-20 ve HSK'sı olmayan hastalarda SOF/VEL+RBV ya da SOF+DCV+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır (39,118).
4. HCV genotip 2 veya 3, HSK'lı hastalarda dahil SOF/VEL+RBV 12 hafta veya SOF+DCV+RBV (600 mg) 12 hafta süreyle kullanılmalıdır (51,119-121).
5. HCV genotip 4, 5, 6 MELD skoru <18-20, HSK'sı olmayan hastalarda SOF/LDV+RBV (600 mg) 12 hafta, SOF/VEL+RBV 12 hafta veya SOF+DCV+RBV (600 mg) 12 hafta süreyle kullanılmalıdır (39,93,122,123).
6. RBV kullanımının kontraindike olduğu durumlarda ya da hasta RBV'yi tolere edemiyorsa SOF/LDV, SOF/VEL veya SOF+DCV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır. HCV genotip 3 enfeksiyonu için SOF+DCV kombinasyonu öncelikli olarak yeğlenmelidir (39,51,101,112,124-126).

Tablo 16. HCV Genotip 5 veya 6'yla İnfekte Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN+RBV) Deneyimli Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF/LDV	SOF+VEL	SOF+DCV
Tedavi Naif			
Sirotik Olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Tedavi Deneyimli			
Sirotik Olmayan	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta
Sirotik	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta	+RBV12 hafta veya RBV'siz 24 hafta

Tablo 17. Dekompanse Sirozlu Hastalarda HCV Genotiplerine Göre Tedavi Seçenekleri

HCV Genotipi	Tedavi Önerileri
Genotip 1	SOF/LDV+RBV SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 2	SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 3	SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 4	SOF/LDV+RBV SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 5	SOF/LDV+RBV SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV
Genotip 6	SOF/LDV+RBV SOF/VEL+RBV SOF/DCV+RBV

7. HCV genotip 1 veya 4 ile infekte ve önceki SOF tedavisi başarısız olan hastalarda SOF/LDV+RBV (600 mg) veya SOF/VEL+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır (51).

Genotip 1'le İnfekte Üçlü Tedavi Kombinasyonu (PegIFN+RBV+Telaprevir veya Boseprevir veya SMV) Deneyimli Hastalarda Yeniden Tedavi

Daha önceden PegIFN+RBV birlikte telaprevir (TVR) veya boseprevir (BOC) veya SMV tedavisi almış ve KVV sağlanamamış, sirotik veya sirotik olmayan hastalarda SOF ile LDV, VEL, DCV veya GRZ/EBV kombinasyonlarından biri yeğlenmelidir (39,51).

Öneriler

- Üçlü tedavi deneyimli, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, SOF+DCV 12 hafta, GRZ/EBV+RBV 12 hafta veya GRZ/EBV+RBV 16 hafta (genotip 1a infeksiyonu ve EBV için NS5A direnç mutasyonları varsa) kombinasyonlarından birisi yeğlenmelidir.

- Üçlü tedavi deneyimli, sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta, SOF/VEL 12 hafta, SOF+DCV±RBV 24 hafta, GRZ/EBV+RBV 12 hafta veya GRZ/EBV+RBV 16 hafta (genotip 1a infeksiyonu ve EBV için NS5A direnç mutasyonları varsa) kombinasyonlarından birisi kullanılmalıdır.

Doğrudan Etkili Antiviral Deneyimli Hastalarda Yeniden Tedavi

Daha önce SOF almış hastalarla ilgili klinik deneyim ve çalışma verileri son derece kısıtlıdır. SOF içeren tedavi başarısızlıklarında yeniden tedavide SOF ile birlikte yeni ilaçlar veya aynı SOF bazlı rejimin daha uzun süre verilmesi önerilmektedir. Yeniden tedavi planlanan hastalarda genel yaklaşım, planlanan antiviral ilaçların RBV ile birlikte sirotik olmayan hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta olarak kullanılması şeklinde olmalıdır (39,51). Daha önce DEA almış hastalarda, daha önce aldığı ilaç rejimine ve HCV genotipine göre yeniden tedavi önerileri Tablo 18'de özetlenmiştir.

Öneriler

HCV Genotip 1 İnfeksiyonu

- Daha önce SOF+RBV tedavisini pegIFN ile birlikte veya birlikte olmadan almış sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV+RBV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- Daha önce SOF+RBV tedavisini pegIFN ile birlikte veya birlikte olmadan almış sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- Daha önce SOF+SMV almış hastalar için aşağıdaki seçeneklerden birisi yeğlenmelidir:
 - Sirotik olmayan, yeniden tedavi için acil nedeni bulunmayan hastalarda tedavi ertelenir.
 - Sirotik veya yeniden tedavi için acil nedeni bulunan hastalarda, NS3 proteaz inhibitörlerine ve NS5A inhibitörlerine duyarlılığın azalıp azalmadığının araştırılması için direnç testi yapılması uygun olur. Tedavi bu direnç testi sonuçlarına göre uygun ilaçlar kullanılarak aşağıdaki şekillerde yapılmalıdır:
 - Nükleotid bazlı (örneğin SOF) ikili DEA, RBV ile birlikte 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
 - Nükleotid bazlı (örneğin SOF) üçlü veya dördü DEA tedavi kombinasyonu kullanılabilir. Bu durumda tedavi 12 veya 24 hafta süreyle ve RBV ile birlikte verilmelidir.
- Daha önce herhangi bir NS5A inhibitörü almış ve KVV sağlanamamış hastalarda aşağıdaki seçeneklerden birisi yeğlenmelidir:

Tablo 18. Daha Önce Kullanılan İlaç Rejimine ve HCV Genotipine Göre Yeniden Tedavi Önerileri

Daha Önceki Tedavi	Genotip	SOF/LDV	SOF/VEL	PTV-RTV/ OBV+DSV	PTV-RTV/ OBV	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+ SMV	SOF+PTV- RTV/OBV+ DSV	SOF+PTV- RTV/OBV	SOF+ GRZ/EBV	SOF+ DCV+ SMV
SOF+RBV veya SOF+ PegIFN+ RBV	1	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	+RBV sirotik olmayan ve HCV RNA ≤800 000 İÜ/ ml olan 12 hafta; sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	2	Hayır	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	3	Hayır	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	4	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan ve HCV RNA ≤800 000 İÜ/ ml olan 12 hafta; sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
5 veya 6		+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	+RBV sirotik olmayan 12 hafta, sirotik 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

Tablo 18. Daha Önce Kullanılan İlaç Rejimine ve HCV Genotipine Göre Yeniden Tedavi Önerileri (Devamı)

[illegible]

- a. Sirotik olmayan ve yeniden tedavi için acil nedeni bulunmayan hastalarda tedavi ertelenir.
- b. Sirotik veya yeniden tedavi için acil nedeni bulunan hastalarda, NS3 proteaz inhibitörlerine ve NS5A inhibitörlerine azalıp azalmadığının araştırılması için direnç testi yapılması uygun olur. Tedavi bu direnç testi sonuçlarına göre uygun ilaçlar kullanılarak aşağıdaki şekillerde yapılmalıdır:
 - i. Nükleotid bazlı (örneğin SOF) ikili DEA, RBV ile birlikte 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
 - ii. Nükleotid bazlı (örneğin SOF) üçlü veya dördü DEA kombinasyonu kullanılabilir. Bu durumda tedavi 12 veya 24 hafta süreyle ve RBV ile birlikte verilmelidir.
- c. Eğer NS5A inhibitörü direnç varyasyonu saptanmadıysa;
 - i. SOF/LDV+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
 - ii. SOF/VEL+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- d. Eğer NS5A inhibitörü direnç varyasyonu saptandıysa ve NS3 inhibitörü direnç varyasyonu saptanmadıysa SOF+SMV+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- e. Eğer hem NS5A inhibitörü hem de NS3 inhibitörü direnç varyasyonu saptandıysa, bu konuda çok az deneyim olmakla birlikte;
 - i. SOF+GRZ/EBV+RBV kombinasyonu sirotik olmayan hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta kullanılmalıdır.
 - ii. Alternatif olarak SOF+PTV-RTV/OBV+DSV+RBV HCV genotip 1b enfeksiyonu için 12 hafta, HCV genotip 1a enfeksiyonu için 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
 - iii. Eğer bu ilaçlar yoksa hasta yeniden tedavi için klinik çalışmalara alınmalıdır.
- f. Eğer SOF/VEL rejimiyle KVV sağlanmadıysa SOF/VEL+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.

HCV Genotip 2 İnfeksiyonu

1. Daha önce SOF+RBV almış hastalarda yeniden tedavi için aşağıdaki rejimler kullanılmalıdır:
 - a. Siroz durumundan bağımsız olarak SOF+DCV±RBV 24 hafta süreyle kullanılır.
 - b. SOF/VEL+RBV sirotik olmayan hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta süreyle kullanılır.

HCV Genotip 3 İnfeksiyonu

1. Daha önce SOF+RBV almış hastalarda yeniden tedavi için aşağıdaki rejimler kullanılmalıdır:
 - a. Siroz durumundan bağımsız olarak SOF+DCV+RBV 24 hafta süreyle kullanılır.
 - b. SOF/VEL+RBV sirotik olmayan hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta süreyle kullanılır.
2. Daha önce SOF+DCV almış ve KVV sağlanamamış hastalarda yeniden tedavi için verilerin çok sınırlı olduğu bilinmelidir.
 - a. Yeniden tedavi için acil nedeni bulunmayan hastalarda genotip 3 ve NS5A inhibitörüne dirençli varyantlar açısından gelecekteki yeni tedavi seçeneklerini beklemek amacıyla tedavinin ertelenmesi düşünülmelidir.

- b. Yeniden tedavi için acil nedeni bulunan hastalarda, SOF/VEL+RBV 24 hafta süreyle kullanılır.

Doğrudan Etkili Antiviraller ve Direnç Sorunu

HCV, pozitif polariteli, tek iplikli, *Flaviviridae* ailesinin *Hepacivirus* cinsinden bir RNA virusudur (127). Yüksek replikasyon kapasitesine sahiptir (10^{10-12} viriyon/gün) ve NS5B polimeraz aktivitesinin ters transkripsiyon hata düzeltme yeteneğinden yoksun olması nedeniyle viral replikasyon, mutant varyantların oluşumuna yol açmaktadır (20,128). HCV replikasyonu için gerekli olan "yapısal olmayan" NS proteinlerinden NS3/4A serin proteaz, NS5A ve NS5B RNA'ya bağımlı RNA polimerazlar DEA'lar için hedef bölgeleridir (40,129). NS3/4 inhibitörleri (TVR, BOC, SMV, ASV, GZR, PTV) diğer sınıftaki antivirallere göre genetik bariyeri düşük olarak sınıflandırılmaktadır. Diğer yandan NS5B inhibitörleri (SOF, DSV) nükleotid inhibitörleridir ve genetik bariyerleri yüksek ilaç sınıfını oluşturmaktadır (127,130,131).

KHC'nin DEA tedavilerinde ilaca yanıtızlığa yol açan mutasyonlar (primer direnç) ve bunun yanı sıra HCV'nin replikasyon kapasitesini onaran mutasyonlar (kompensatuar/sekonder direnç) gelişebilmektedir. Diğer yandan ilaca dirençli varyantlar doğal olarak da meydana gelebilir ve bu varyantlar DEA tedavileri öncesinde bulunabilirler (130). Dirençten sorumlu mutasyonların oluşum süreçleri HCV genotip ve subtiplerine göre farklılık gösterebilir. Ayrıca söz konusu dinamik, ilaç sınıfına ve ilacın genetik bariyerine göre de değişkenlik gösterebilir (127). Tedavi sırasında ya da doğal olarak gelişen NS3/4 mutasyonlarına örnek olarak 36., 54., 55., 80., 155., 156., 168. ve 170. aminoasid pozisyonları verilebilir (132,133). NS5A'nın birinci kangalında yer alan 28., 30., 31., 32., 92. ve 93. aminoasid pozisyonları NS5A inhibitörleri için, NS5B bölgesindeki 282., 321., 419.- 499. ve 556. aminoasid pozisyonları ise NS5B inhibitörleri için anahtar mutasyon bölgeleridir (134,135).

HCV DEA ilaç direnci hakkında ülke verilerimiz kısıtlıdır. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu'nun (VHÇG) 2013 yılında ulusal düzeyde yaptığı bir çalışmada Türkiye'de doğal TVR, BOC, SMV ve faldaprevir (FDV) direnci mutasyonları sırasıyla %15, %14, %6 ve %7 olarak tanımlanmıştır (60). Ülkemizde yapılan güncel bir olgu sunumuna göre PegIFN ve RBV tedavisine yanıtızsız ve TVR'li kombinasyon tedavisinin 12. haftasında viral "rebound" gelişen bir KHC'li hastada T54S, Q80L, A156T ve N174S mutasyonlarıyla PTV'ye duyarlılık, TVR, BOC ve SMV'ye çapraz direnç tanımlanmıştır (136). Kocaali ve Celal Bayar Üniversitelerinin ortak yürüttükleri NS3/4 ilaç direnci mutasyonlarının araştırıldığı güncel bir çalışmada, antiviral tedavi almamış HCV genotip 1 ile infekte hastalarda T54S ve R109K mutasyonlarına bağlı olarak TVR, BOC, SMV ve FDV'ye çapraz dirençli varyantlar saptanmış; ancak ASV ve GRZ'ye yönelik mutasyonlar saptanmamıştır (137).

KHC'nin DEA tedavileri öncesinde HCV ilaç direnci testlerinin yapılması önerilmemektedir (127). Ancak, HCV genotip 1a'nın SMV ile tedavisinde Q80K mutasyonunun tedavi öncesinde bulunması mümkündür. Bu durumda SMV, SOF+SMV ya da SOF+SMV+RBV rejimlerine hiç başlanmaması önerilmektedir (4). Güncel veriler HCV genotip 1a ile infekte has-

talarda Q80K mutasyonu yaygınlığını %22-30, subtip 1b ile infekte hastalarda %0.5 -1 olarak vermektedir (138,139).

KHC'de DEA tedavileri sırasında gelişen viral kırılma ya da tedavi sonrası gelişen viral relaplarda HCV ilaç direnci analizleri gerekli olabilir (127). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin ortak kılavuzuna göre yeniden DEA tedavisi gereksinimi bulunan ve NS5A inhibitörü içerikli tedavilerin başarısız kaldığı sirotik ya da diğer hastalarda ilaç direnci analizi önerilmektedir (67).

Sonuç olarak, KHC'nin DEA tedavilerinde ilaç direnci mutasyonlarının monitörize edilmesi gerekliliği HCV'nin genotipine/subtipine, seçilen ilacın genetik bariyerine ve daha önceki başarısız DEA tedavisi deneyimine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Öneriler

1. DEA tedavileri öncesinde HCV ilaç direnci analizlerinin önerilmediği bilinmelidir.
2. HCV genotip 1a enfeksiyonlarının SMV'li tedavilerinde Q80K mutasyonunun tedavi öncesinde bulunması durumunda, SMV'li rejimlerle tedaviye hiç başlanmamalıdır.
3. KHC'de yeniden DEA tedavisi gereksinimi olduğunda dirençten sorumlu mutasyonlar izlenmelidir.

Doğrudan Etkili Antiviral Direncinin Klinik Yönetimi

HCV, HBV'den farklı olarak, replikasyon siklusunun tamamını sitoplazmada geçirmekte, konak genomuna integre olmamaktadır. Bu nedenle replikasyona farklı basamaklarda etki eden DEA ilaçların kombinasyon tedavileri, IFN bazlı tedavilere yanıtız hastalarda bile, hem tedavi süresini kısaltmakta hem de hastalarda tam bir şifa şansı oluşturmaktadır. Buradaki tek kaygı kaynağı ilaçlara direnç gelişmesi olasılığıdır (140).

DEA kombinasyon tedavileri sırasında yabancı HCV suşları hızla elimine olmaktadır. Buna karşılık, HCV genomunun farklı bölgelerinde yer alan aminoasidlerde mutasyonla değişiklikler oluşarak, bu ilaçlara dirençli hale gelen suşlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu dirençli suşlar seçilerek hızla replike olabilir. HCV genomunda dirence yol açan mutasyonun bulunduğu aminoasid bölgesi "resistance-associated substitution (RAS)", bu mutasyonları içeren dirençli suşlar da dirençli varyantlar olarak adlandırılmaktadır (65).

Kullanılan DEA'ler içinde direnç gelişme olasılığı en düşük olan yüksek genetik bariyerli ilaç ve NS5B bölgesi inhibitörü SOF'dur. Proteaz inhibitörlerinin ise genetik bariyerleri düşüktür ve tedavi sırasında bu ilaçlara direnç gelişebileceği gibi, tedaviden önce de proteaz inhibitörüne doğal olarak dirençli suşlar bulunabildiği bildirilmektedir (61,129). Proteaz inhibitörü ilaçlara tedavi sırasında direnç geliştirerek seçilen suşlar, tedavi kesildikten sonra birkaç haftayla birkaç ay arasında değişen sürelerde tamamen kaybolmaktadır. NS5A bölgesini inhibe eden ilaçlara dirençli suşlar ise tedavi kesildikten sonra kaybolmayıp muhtemelen uzun süre varlıklarını korumaktadır (39,65). DEA ilaçlara direnç gelişiminde önemli olan faktörlerden biri de maruz kalınan ilacın dozu ve süresidir (65).

Birinci kuşak NS3/4 proteaz inhibitörlerinin (TVR ve BOC) PegIFN ile kombinasyon tedavilerinde hastaların %20'sinde tedavi yetersizliği saptanmış olup, bu hastalarda dirençle ilişkili aminoasid mutasyonu taşıyan HCV varyantları izole edilmiştir. Bu suşların TVR ve BOC arasında çapraz dirence neden olduğu da bildirilmiştir. Dirençli varyantların sıklığı ve çeşitliliğinin infekte eden HCV subtipiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (141). SMV gibi ikinci kuşak proteaz inhibitörlerinin antiviral etkinliği birinci kuşak proteaz inhibitörlerine göre daha güçlü olmakla birlikte, bu ilaçların genetik bariyerleri de düşüktür. Tüm proteaz inhibitörleri arasında çapraz direnç gelişme olasılığı vardır. Özellikle Q80K mutasyonu SMV ve ASV'ye duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır. Ancak bu mutasyonu taşıyan suşlar, kombinasyon rejimlerindeki diğer ilaçlara duyarlı oldukları için direnç durumunun tedavi öncesinde rutin olarak araştırılması önerilmemektedir (61).

Literatürde HCV genotip 1a ile infekte kişilerde, proteaz inhibitörü DEA ilaç direnci olasılığının HCV genotip 1b ile infekte hastalara göre daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (129). Yine HCV genotip 1a suşlarında tek bir aminoasid mutasyonu DCV'ye önemli düzeyde duyarlılık azalmasına neden olmaktadır (142). Ancak bu mutasyonların KVV ya da tedavi sırasında olası viral kırılmayla doğrudan ilişkili olmadığı, yanıtızlığın özellikle HCV genotip 1b ile infekte hastalarda, daha çok yüksek HCV RNA viral yüküyle ilişkilendirildiği bildirilmektedir. Sirotik, tedavi öncesinde NS5A direnci olan varyantların saptandığı, genotip 1 ile infekte hastalarda, 24 haftaya uzatılan tedaviye RBV eklemenin KVV'yi artırmak için en uygun strateji olduğu bildirilmektedir (140). DEA ilaçlara karşı gelişen RAS'lar ve saptandıkları genotipler Tablo 19'da gösterilmiştir (61,65).

DEA ilaçlar içeren tedavi rejimleriyle KVV elde edilemeyip yeniden tedavi verilecek hastalarda, tedaviden önce direnç analizi yapmak gerekebilir (61,140). Özellikle SMV içeren bir rejimle ikinci tedavi verilecekse, Q80K mutasyonu araştırılmalı; önceki tedavide kullanılan ilaçlarla çapraz direnci olan bir ilaç yeniden tedavide yeğlenmemelidir (141). Yine de literatürde bu konudaki öneriler kesinlik kazanmamış olup, DEA ilaçlarla tedavi deneyimleri arttıkça daha net veriler oluşacaktır.

DEA ilaçlar tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişmesi gözlenir. Bu nedenle IFN'siz tedavilerde en az iki farklı genom bölgesine etki eden DEA ilaç, kombine olarak kullanılmalıdır (65). DEA kombinasyon rejimleriyle başarısızlık, tedavi deneyimli ve genotip 1a ve genotip 3 HCV enfeksiyonlu sirotik hastalarda, ilaca dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle görülmekteyken, sirotik olmayan hastalardaki başarısızlık daha çok 12 haftadan kısa tedavi süreleriyle ilişkilidir. Bu tedavilerle virolojik kırılma hemen hemen hiç görülmemekte olup, varsa tedavi uyumsuzluğu nedeniyle olmaktadır (141). DEA tedavi rejimleri verilen hastalarla ilgili gerçek yaşam verileri gelecekte uygulanacak stratejilerin belirlenmesinde esas olacaktır.

Öneriler

1. DEA ilaçlar asla tek başına kullanılmamalıdır.
2. Günümüzdeki verilere göre tedavi başlamadan önce rutin direnç analizi önerilmediği bilinmelidir.

Tablo 19. En Yaygın RAS Mutasyonları ve Saptandıkları Genotipler

İlaç Sınıfı	Yaygın Görülen RAS'lar	Direnç Derecesi	Saptandıkları Genotipler
NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (TVR, BOC, SMV, ASV, FDV)	V36A/C/G/L/MM	Düşük	1a, 1b
	Q41R		1a, 1b
	F43I/S/L/V		1a, 1b
	T54A/C/G/S	Düşük	1a, 1b
	Q80H/K/Q/L/R	Düşük	1a, 1b, 4
	V55A/I	Düşük	1a, 1b
	Y56H/L		1a, 1b, 2, 4, 6
	R155C/G/I/K/Q/M/S/T/W	Yüksek	1a, 1b
	S122D/G/I/N/K/Q/R/T		1a, 1b, 4
	V158I		1a, 1b
	D/Q168A/C/E/GH/I/K/L/NT/R/V/Y		1a, 1b, 3, 4, 6
	I/V170F/T/N		1a, 1b, 6
	M175L		1b
NS5A İnhibitörleri (DCV, OBV, LDV)	L/F/M28A/G/T/S/V	Yüksek	Tüm genotipler
	Q/R/L/A30C/D/E/G/H/K/S	Yüksek	1a, 1b, 2, 3, 4
	L31F/I/M/P/V	Yüksek	Tüm genotipler
	S38F		1a
	H/P/T58A/D/L/R/S/N		1a, 1b, 4, 6
	Q/E62D		1b
	A92K/T		1a, 1b
	Y93C/F/H/L/N/R/ST/W	Yüksek	1a, 1b, 2, 3, 4
NS5B Nükleozid Polimeraz İnhibitörleri (SOF)	L159F	Veri yok	1a, 1b, 2, 3
	V321A	Veri yok	1a, 3
	S282R	Düşük	1a, 1b, 2, 3, 4
NS5B Nonnükleozid Polimeraz İnhibitörleri (DSV)	L314H		1a
	C316H/N/Y/W	Düşük	1a, 1b
	S368T ve N411S		1b
	M414I/T/V		1a, 1b
	C445F/Y		1b
	E446K/Q; C451R; Y555H; G557R; Y561H/N		1a
	Y448C/H; A553V; G554S; S556G/R; G558R; D559G/N		1a, 1b

RAS: NS5A direnci gösteren varyant.

3. DEA tedavisine yanıt alınamayan hastalarda yeniden bir DEA tedavi rejimi verilecekse, ilk tedavideki ilaçlarla çapraz direnç olasılığı olan ilaçlar yeğlenmemelidir. Bu durumda tedavi öncesinde direnç analizi yapılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi Verilen Hastalarda Tedavi Sürecinde İzlem

Tedavinin Etkinliği

Tedavi etkinliğinin izlemi, yinelenen HCV RNA ölçümleriyle yapılır. HCV RNA ölçümünde duyarlı (alt saptama sınırı ≤ 15 IU/ml), geniş dinamik saptama aralığı olan bir yöntem yeğlenmelidir.

Sonuçların tutarlı olması için hasta izleminde farklı zamanlarda yapılacak HCV RNA ölçümlerinde mümkün olduğunca aynı yöntem kullanılmalıdır (143-145). EIA ile HCV kor antijeni ölçümleri, HCV RNA ölçümlerinin yapılamadığı durumlarda alternatif olarak kullanılabilir. Tedavi etkinliğini izlemek için aralıklı HCV RNA düzey ölçümleriyle birlikte hastanın tedaviye uyumu da dikkatle değerlendirilmelidir. Tüm olgularda HCV RNA düzeyleri tedavinin başarılı olup olmadığını göstermektedir (146-148).

Öneriler

1. Tedavi süresince veya tedaviden sonra HCV RNA düzeylerinin izlenmesinde kantitatif yöntemler kullanılmalı ve

kullanılan yöntemin alt saptama sınırı ≤ 15 İÜ/ml olmalıdır.

2. HCV RNA'nın araştırılmadığı durumlarda alternatif olarak EIA ile HCV kor antijeni ölçümünün de kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
3. IFN içermeyen tedavi alan hastalarda HCV RNA (veya HCV kor antijeni) düzey ölçümleri tedavi başlangıcında, tedavi uyumunu değerlendirmek için tedavinin 2-4. haftaları arasında (opsiyonel), tedavi bitiminde ve tedavi bittikten 12 ve 24 hafta sonra (KVY12 ve KVY24) kontrol edilmelidir.

Yan Etkiler

DEA ilaçlar genel olarak iyi tolere edilir. Tedavinin kesilmesine neden olabilecek ciddi yan etkilerin görülme sıklığı düşüktür. Dekompanse siroz hastalarında veya karaciğer nakil alıcılarında veriler yetersizdir.

Sofosbuvir/ledipasvir: SOF/LDV tedavisini 8, 12, 24 hafta kullananlarda tedaviyi yan etki nedeniyle kesme oranları sırasıyla %0, <%1 ve %1; SOF/LDV+RBV kombinasyonunda ise sırasıyla <%1, %0 ve %2 olarak bildirilmektedir. Klinik çalışmalarda plaseboyla karşılaştırıldığında yorgunluk ve baş ağrısının daha sık olduğu bildirilmektedir. SOF/LDV'nin RBV ile kombinasyonunda yan etkiler tek başına RBV kullanımıyla benzerdir. SOF alan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon SOF bazlı tedavi alan az sayıda hastada bildirilmiştir; ancak nedensel bağlantı kesin olarak kanıtlanamamıştır (149).

Sofosbuvir/veltapasvir: SOF/VEL tedavisini 12 hafta kullananlarda tedaviyi yan etki nedeniyle kesme oranı <%1 olarak bildirilmektedir. Klinik çalışmalarda plaseboyla benzer yan etkiler görülmüştür. SOF/VEL alan hastalarda en sık görülen yan etkiler, yorgunluk ve baş ağrısıdır. SOF/VEL, RBV ile kombine kullanıldığında görülen yan etkiler RBV monoterapisine benzerdir. SOF kullanan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (39).

Ritonavirle güçlendirilmiş paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir: Klinik çalışmaların güvenlik analizlerinde en sık yan etkilerin, kaşıntı, yorgunluk, bulantı, asteni ve uykusuzluk olduğu bildirilmektedir. Daha sık görülen yan etkiler RBV ile ilişkilidir; ancak kaşıntı üç DEA kombinasyonu tedavisinde de görülebilir. Yapılan araştırmalarda ciddi yan etkilerin oranı <%2.5 ve yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesi oranı %1-2 olarak bildirilmektedir. Hemoglobin düzeyinde azalma RBV ile ilişkilidir ve tedaviden sonra dördüncü haftada daha sık saptanmaktadır. Hemoglobin düzeyindeki azalmalar RBV doz ayarlaması gerektirebilir (39).

Asemptomatik serum ALT yükselmeleri genellikle tedaviden sonra ilk dört haftada görülür; ancak tedavinin sürdürülmesine karşın müdahale edilmeden geriler ve bu tabloya eşzamanlı bilirubin artışları eşlik etmez. Üçlü tedaviye RBV eklenen veya eklenmeyen hastalarda hemolizle ilişkili ve PTV'nin bilirubin transportunu inhibe etmesine bağlı geçici indirekt bilirubin artışları bildirilmektedir. Sirotik hastalarda total bilirubin artışı daha sık görülmektedir. Östrojen içeren tedavi kullanan hastalarda ALT düzeylerinde yükselme riski daha yüksektir (39).

Grazoprevir/elbasvir: GRZ/EBV alan hastalarda ciddi yan etki oranları bu kombinasyonun RBV'le birlikte kullanımında %2.6 ve RBV'siz kullanımında %2.4 ve tedaviye ara verme oranları ise sırasıyla %0.3 ve %0.1 olarak bildirilmektedir. GRZ/EBV'nin RBV'siz kombinasyonu genel olarak daha iyi tolere edilmektedir. En sık görülen yan etkiler, halsizlik, baş ağrısı ve bulantıdır; ancak oranlar plasebo kollarından daha farklı değildir. Faz II ve III çalışmalarında tedavi başladıktan ortalama 10 hafta sonra normal değerlerin beş katını aşan asemptomatik ALT yükselmeleri saptanmıştır. Bu yan etkiler, tedavi sürerken veya tedavi sona erdiğinde kendiliğinden gerilemiştir. Üç hastada (%0.18) ALT yükselmesi nedeniyle tedavi kesilmiştir (39).

Daklatasvir: DCV'in SOF ile kombinasyonunda yorgunluk, baş ağrısı ve bulantı görülebilir. DCV+SOF'un RBV ile birlikte kullanıldığında görülen yan etkiler RBV'nin bilinen güvenlik profiline uygundur. SOF kullanan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (39).

Simeprevir: SMV'nin SOF ile birlikte 12 haftalık kombinasyon tedavisinde bildirilen yan etkiler, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk ve kaşıntıdır. SMV alan hastalarda döküntü ve fotosensitivite görülebilir. Bu nedenle güneşten koruma önlemleri ve güneşe maruz kalmanın sınırlandırılması gereklidir. İndirekt hiperbilirubinemi olabilir; ancak RBV almayan hastalarda bilirubin düzeyindeki artış daha azdır. SMV kullanımı sonrası döküntü ve fotosensitivite gibi yan etkiler görülebilir (39). SMV'nin güvenilirliği ve etkinliği, ağır böbrek yetmezliği olan ya da diyaliz gerektiren hastalar da dahil olmak üzere HCV ile enfekte olan hastalarda çalışılmamıştır.

Ribavirin: RBV içeren IFN içermeyen tedavilerde hafif anemi ortaya çıkabilir. Hemoglobin düzeylerinde azalma RBV ile kombine DEA alan hastalarda RBV'siz rejimlere göre daha sık ve fazladır. RBV'ye maruz kalan tüm hayvanlarda ciddi teratojenik ve embriyosidal etkiler gösterilmiştir. Doğurganlık döneminde olan tüm kadınlara ve cinsel partnerlerine tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir (39).

Öneriler

1. IFN'siz tedavi alan hastalar her vizitte yan etkiler açısından değerlendirilmelidir.
2. Hematolojik yan etkiler 2. ve 4. haftalarda ve takiben RBV alanlarda 4-8 hafta aralıklarla kontrol edilmelidir.
3. ALT düzeyleri tedavinin 4., 8. ve 12. haftalarında ve 24 hafta süreyle tedavi alanlarda 24. haftada kontrol edilmelidir. Tedavi bittikten sonra da 12. ve 24. haftalarda yeniden değerlendirme yapılmalıdır.
4. SOF kullanan ve özellikle glomerüler filtrasyon hızı azalmış olan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir.
5. SMV kullanan hastalarda ALT yükselmesi olmadan görülebilen döküntü ve indirekt bilirubin artışı izlenmelidir.
6. PTV-RTV/OBV/DSV kullanan hastalarda indirekt bilirubin artışı izlenmelidir.
7. SOF/LDV, SOF/VEL, SOF+DCV veya SOF+SMV kullanan hastalarda hafif, orta ya da ağır böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmediği bilinmelidir.

8. Glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dakika/1.73 m² olan hastalarda SOF kullanımı önerilmemekle birlikte, tedaviye acilen gereksinim duyulduğu ve başka seçenek olmadığı için SOF kullanılacaksa, uygun dozun henüz tam olarak belirlenememiş olması nedeniyle, böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Böbrek fonksiyonları bozulursa tedaviye ara verilmelidir.
9. SOF/LDV, SOF/VEL veya SOF+DCV kombinasyonlarının hafif (CTB-A), orta (CTB-B) veya ağır (CTB-C) karaciğer yetmezliği olan olgularda doz ayarlaması gerekmeden kullanılabileceği bilinmelidir.
10. CTB-B olan hastalar için önerilmeyen proteaz inhibitörlerinin, CTB-C dekompanse sirozlu hastalarda kontraindike olduğu unutulmamalıdır.
11. Doğurganlık döneminde olan kadınlara ve cinsel partnerlerine RBV içeren tedavi aldıkları süre boyunca ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir.
12. ALT düzeylerinde artış olursa, hastalar HBV koinfeksiyonu açısından değerlendirilmeli ve HBsAg ve/veya HBV DNA testleri yapılmalıdır.

İlaç-İlaç Etkileşimlerinin İzlenmesi

Tedavi süresince olası ilaç-ilaç etkileşimleri, ek hastalıklar nedeniyle verilen ilaçların toksik etkileri ve etkinlikleri izlenmelidir. Hasta tarafından kullanılan ve reçetesiz alınan ilaçlarla uyuşturucu maddeler dahil tüm ilaçların bilinmesi önemlidir. KHC tedavisi süresince hastaların başka nedenlerle kullandıkları ilaçların gerekliliği değerlendirilmelidir. Mümkünse ara verilebilecek ilaçlar (statinler gibi) 8-12 hafta süreyle kesilebilir. Hastanın mutlaka kullanması gereken ilaçlar, aynı tedavi grubunda olan ve ilaç etkileşim riski olmayan bir alternatifi varsa onunla değiştirilmelidir. Bunların hiçbirini yapılamıyorsa, ilaç etkileşimlerinin doz değişikliği yapılarak veya yakın bir izlem planıyla yönetilebilirliği değerlendirilmelidir (39).

Öneriler

1. Tedavi sırasında ek hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçların etkinliği, toksisitesi ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri izlenmelidir.
2. KHC tedavisi süresince etkileşimi olan ilaçlar mümkünse durdurulmalı veya daha az etkileşim potansiyeli olan alternatif bir ilaçla değiştirilmelidir.

Doz Modifikasyonları

Tedavi sırasında ağır anemi (hemoglobin <10 gr/dl), gelişirse RBV dozu kademeli olarak azaltılmalıdır. Erişkinlerde ilk RBV doz azaltımı 200 mg/gün'dür. Eğer ikinci kez doz azaltmak gerekirse ek olarak 200 mg/gün daha azaltılır. Hemoglobinin düzeyleri hızlı düşen hastalarda, özellikle başlangıçtaki hemoglobin düzeyi düşükse, dozun daha hızlı bir şekilde azaltılması gerekebilir. Hemoglobin 8.5 gr/dl'nin altına düştüğünde RBV tedavisi sonlandırılmalıdır (150,151).

Hepatik alevlenme durumunda (ALT düzeyleri normalin 10 katı ve üstü) ya da nötrofil sayımına bakılmaksızın herhangi bir bölgede ciddi bir bakteriyel infeksiyonun ortaya çıkması durumunda tedavi hemen durdurulmalıdır (39).

SOF/LDV, SOF/VEL, SOF+DCV, SOF+SMV, PTV-RTV/OBV/DSV veya GRZ/EBV kombinasyonları için doz ayarlaması önerilmemektedir. Dekompanse sirozlu hastalarda sepsis gibi ciddi yan etkiler geliştiğinde tedavinin durdurulması gerekir. IFN içermeyen tedavinin kesilmesinden sonra yeniden başlatılmasının ve hastaların tedavi almadıkları gün sayılarının tedavinin etkinliği üzerine etkisinin nasıl olacağı bilinmemektedir (39).

Öneriler

1. Hemoglobinin düzeyi 10 gr/dl'nin altına inerse RBV dozu kademeli olarak 200 mg azaltılmalıdır. Hemoglobin 8.5 gr/dl'nin altına düştüğünde RBV tedavisi sonlandırılmalıdır.
2. ALT alevlenmelerinde (normal değerlerin üst sınırının 10 katı veya daha fazla artış) tedavi hemen kesilmelidir.
3. Özellikle dekompanse sirozlu hastalarda nötrofil sayımına bakılmaksızın, herhangi bir bölgede ciddi bakteriyel infeksiyon olması durumunda tedavi hemen durdurulmalıdır.
4. Nedeni belli olmayan yan etkilerin gelişmesi durumunda tedavi kesilmelidir.

Kalıcı Virolojik Yanıt Elde Edilen Hastalarda Tedavi Sonrası İzlem

Sirotik olmayan (METAVIR skoru en çok F2 evresinde olan) ve KVV elde edilen hastalarda tedavi sonrası 48.haftada HCV RNA kontrolü yapılmalıdır. Eğer HCV RNA halen negatifse infeksiyonun şifa bulunduğu kabul edilmelidir ve yeniden HCV RNA kontrolü yapılması gerekmez. Ancak karaciğerle ilgili eşlik eden komorbid durumları olan hastaların (alkol kullanımı öyküsü, obezite, diyabet) periyodik olarak dikkatli klinik değerlendirme altına alınmaları önerilir (39).

İleri derecede fibrozu (METAVIR skoru F3/4 evresinde) olan hastalarda ise KVV elde edilmiş olsa bile HSK açısından 6 ayda bir ultrasonografi kontrolü yapılmalıdır. İzlem süresi net değildir. Eğer hastada tedavi öncesi özofagus varisleri varsa, KVV elde edildikten sonra kanama nadiren görülmesine karşın 6 ayda bir üst gastrointestinal sistem endoskopiyle kontrol yapılmalıdır. Karaciğerle ilgili eşlik eden komorbid durumları olan hastalarda ek değerlendirmeler gerekli olabilir. KVV elde edilmiş sirotik hastalarda, tedavi almamış ya da KVV elde edilmemiş hastalara göre çok daha düşük oranlarda olmasına karşın, HSK gelişme riski vardır ve izlem sürdürülmelidir (39,152,153).

Riskli davranışların sürdüğü yüksek risk grubundaki hastalarda (intravenöz ilaç kullananlar, riskli cinsel davranışları bulunanlar) reinfeksiyon açısından bilgilendirme yapılmalı ve bu grup hastada nedeni açıklanamayan karaciğer enzim düzeylerinde yükselmeler olması durumunda HCV RNA kontrolü yapılmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda başarılı KHC tedavisi sonrası bildirilmiş olan reinfeksiyon oranları sırasıyla intravenöz ilaç bağımlılarında %1, riskli cinsel davranışları sürenlerde %8'dir (39,50).

Öneriler

1. KVV elde edilmiş sirotik olmayan hastalarda tedavi sonrası 48. haftada ALT ve HCV RNA düzeyi ölçülmeli; ALT düzeyi normal, HCV RNA negatifse hasta kontrolden çıkarılmalıdır.

2. KVV alınmış ileri derecede fibrozu (METAVIR skoru F3/4 evresinde) olan hastalar HSK açısından her 6 ayda bir ultrasonografiyle izlenmelidir.
3. Riskli davranışların sürdüğü yüksek risk grubundaki hastalar tedavi edilmeli ve reinfeksiyon riskleri açısından mutlaka uyarılmalıdır.

Tedavi Verilemeyen ve Tedaviyle Kalıcı Virolojik Yanıt Alınamayan Hastaların İzlemi

Tedavi verilemeyen ve önceki tedavilerde KVV alınmayan hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Tedavi verilmeme nedenleri ve tedavi yanıtıslığının olası nedenleri açık bir şekilde kayıt altına alınmalıdır. Tedavi edilmeyen hastalar 1-2 yıl arayla invazif olmayan yöntemlerle izlenebilir (39). İleri derecede fibrozu (METAVIR skoru F3/4 evresinde) olan sirotik hastalara 6 ayda bir karın ultrasonografisi yapılmalıdır.

Öneriler

1. Tedavi verilemeyen ve önceki tedaviyle KVV elde edilemeyen hastalar düzenli olarak izlenmelidir.
2. Fibroz düzeyinin saptanmasında hastalar 1-2 yıl arayla invazif olmayan yöntemlerle izlenmelidir.
3. İleri derecede fibrozu (METAVIR skoru F3/4 evresinde) olan sirotik hastalara HSK izlemi için her 6 ayda bir karın ultrasonografisi yaptırılmalıdır.

Akut Hepatit C Tedavisi

AHC'nin tedavisinin amacı akut enfeksiyondan sonra oluşabilecek ciddi karaciğer komplikasyonlarını önlemek ve özellikle damar içi uyuşturucu kullanan kişilerden diğer kişilere HCV bulaşmasını önlemektir. Bu hastaların tedavisinde iki şekilde yaklaşım önerilmektedir. Bunlardan birincisi AHC'li hastanın 12-16 hafta izlenmesi ve sonrasında tedavi açısından değerlendirilmesi, ikincisi ise tedavinin 6 ay sonrasında ertelenmesidir (51).

Özellikle semptomatik hastalarda spontan viral klirens olasılığının daha fazla olması nedeniyle tedaviye başlamadan önce belirli bir süre beklenmesi önerilmektedir (154). Tanı konmasından sonra 12 hafta beklenmeli ve bu süre sonunda HCV RNA testi yinelenmelidir. HCV RNA-negatif olanlarda spontan klirens olasılığı yüksektir ve tedavi önerilmez. HCV RNA testi yinelleme sıklığı tedavi kararlarına bağlıdır. Virüsle karşılaşma süreci bilinmiyorsa ve HCV RNA pozitif bulunursa tedaviye başlanabilir. Yapılan çalışmalarda, tedavi için hepatitin akut başlangıcından sonra 8-12 hafta beklemenin uygun olduğu ve bu süre sonunda başlanan tedaviyle KVV oranlarının azaldığı gösterilmiştir (155,156). Eğer akut HCV tedavisi ertelenirse, hasta 6-12 aya kadar spontan klirens yönünden izlenmelidir. Tedavi 6 ay sonraya ertelenirse tedavi KHC'de olduğu gibi planlanır (51). AHC geçiren bazı olgularda hastalık kronikleşmeye doğru ilerlerken viremide geçici bir baskılanma olabilir. Bu durumda viral klirensin tam olup olmadığını göstermek için tek bir negatif HCV RNA değeri yetersiz kalabilir (51).

Genotip 1 ile enfekte ve viral yükü yüksek olan hastalarda tedaviye daha erken başlanabilir. On altı hafta veya 12 hafta beklenerek başlanan tedavilere alınan yanıt oranları benzerdir (157). Asemptomatik AHC'li hastalarda ve kan transfüzyonuyla HCV bulaşmasının olduğu, kronik karaciğer hastalığı

gelişme riski yüksek olan hastalarda zaman kaybetmeden tedavi başlanmalıdır (155,156).

HCV genotip 1 ile enfekte KHC hastalarında SOF/LDV kombinasyon tedavisinin 4 hafta süreyle kullanıldığı intra-venöz ilaç bağımlılarında KVV oranları %93, 6 hafta süreyle kullanıldığı HIV-pozitif bireylerde %77, 6 hafta süreyle kullanıldığı HIV-negatif ve intravenöz ilaç kullanımı öyküsü olmayan bireylerde %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar-daki hasta sayılarının az olması ve farklı KVV oranları elde edilmesi nedeniyle 8 haftalık tedavi süresinin gerekli olduğu öngörülmüştür. AHC'li hastalar SOF ve bir NS5A inhibitörüyle kombine olarak 8 hafta boyunca tedavi edilmelidir. İdeal tedavi rejimini ve süresini yeni çalışmalar belirleyecektir (39).

AHC'de PegIFN monoterapisiyle genotipten bağımsız olarak %90'ların üzerinde KVV oranları bildirilmektedir. PegIFN'ye RBV eklenmesinin üstünlüğü gösterilememiştir (158-160). Optimal tedavi süresiyle ilgili net bir bilgi olmamakla birlikte, PegIFN ile 12-24 haftalık tedaviler önerilmektedir. PegIFN α -2a (180 µg/hafta) veya PegIFN α -2b (1.5 µg/kg/hafta) monoterapilerinin 12 hafta uygulanmasıyla hastaların %90'dan fazlasında viral temizlenme gösterilmiştir (160).

HIV ile koinfekte hastalarda DEA ilaçlarla randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için, PegIFN+RBV tedavisinin yan etkileri ve tedavi süresinin uzun olması nedeniyle özellikle bulaşma riski yüksek olan hastalarda tedavi kararının bireysel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (161). DEA ilaçları sağlayamayan HIV-pozitif hastalara PegIFN ve kiloya ayarlı RBV kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Tedavi süresi genotipe bakılmaksızın tedavinin 4. haftasındaki HCV RNA negatifleşmesine göre değerlendirilmelidir. Tedavinin 4. haftasında HCV RNA negatifliği sağlanan hastalarda tedavi süresi 24 hafta olmalı, sağlanamayan hastalarda tedavi 48 haftaya kadar uzatılmalıdır (162).

AHC tedavi yanıtının değerlendirilmesi tedavinin kesilmesinden sonraki 12 hafta içinde viral yükün kontrol edilmesiyle yapılır. KVV geleneksel olarak tedaviden 24 hafta sonra saptanamayan viral yük olarak tanımlansa da, tedaviden sonraki 12. haftada saptanamayan HCV RNA düzeyi, genellikle 24. haftada negatif olarak elde edilir. IFN tedavisine yanıt alınamayan hastalarda KHC tedavisi uygulanır (39,51).

Öneriler

1. AHC tanısı olan hastaların tedavi için 12 hafta bekletilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
2. AHC tedavisinde DEA ilaçların kullanılabileceği bilinmelidir.
3. HCV genotip 1, 4, 5 ve 6 enfeksiyonlarının tedavisinde SOF/LDV tedavisinin 8 hafta süreyle kullanılabileceği bilinmelidir.
4. Tüm genotiplerde SOF/VEL ya da SOF+DCV tedavilerinin 8 hafta süreyle verilebileceği bilinmelidir.
5. AHC ve HIV koinfeksiyonu ve/veya HCV RNA düzeyi >1 milyon IU/ml olan hastalarda DEA ilaçlarla tedavi süresi 12 haftaya uzatılabilir.
6. Ülkemizde DEA'lar yürürlükteki Sağlık Uygulama Tebliği'nde geri ödeme kapsamında olmadıkları için, AHC tedavisinde bir kontrindikasyon olmadığı sürece, PegIFN kullanılabileceği akıld tutulmalıdır.

Tablo 20. Hepatit C Virusü Yönünden Taranması Önerilenler*

HCV'nin taranmaya başlanmasından önce (1996) kan ve kan ürünleri almış ya da organ nakli yapılmış kişiler
Halen ya da eskiden damar içi madde ve intranazal kokain bağımlısı olanlar
HCV-pozitif kanla temas eden sağlık çalışanları
HIV-pozitif olanlar
Karaciğer testlerinde açıklanamayan anormallikleri (ya da karaciğer hastalığı) olanlar
HCV-pozitif anneden doğan çocuklar
Uzun süredir hemodiyalize girenler
HCV-pozitif kişilerin şu andaki cinsel partnerleri

*Kaynak 47'den uyarlanmıştır.

Tablo 21. HCV-Pozitif Hastaların İnfeksiyon Bulaştırmaktan Kaçınma Yolları*

HCV ile infekte kişilerin dış fırçaları ve diş ve tıraş donanımlarını paylaşmaktan kaçınmaları ve herhangi bir kanamalı yaralarını kendi kanlarının başkalarına temas etmesini önleyecek biçimde kapatmaya dikkat etmeleri öğütlenmelidir.
Yasa dışı madde kullananların bundan vazgeçmeleri öğütlenmelidir. İnjesiyonlarına devam edenlere şırınga, iğne, su, pamuk ve diğer donanımlarını yeniden kullanmaktan ve başkalarıyla paylaşmaktan kaçınmaları; injesiyon yerlerini yeni bir alkollü pamukla temizlemeleri; şırınga ve iğnelerini bir kez kullandıktan sonra güvenli bir atık kutusuna atmaları öğütlenmelidir.
HCV ile infekte kişilerin kan, organ, doku ya da semen bağışlamaları salık verilmelidir.
İnfekte bireyle uzun süredir tek eşli olarak yaşayanlara ileride düşük de olsa HCV bulaşma riskinin olduğu bildirilmeli ve bariyer önlemleriyle korunması özendirilmelidir.

*Kaynak 47'den uyarlanmıştır.

- HIV ile koinfekte hastalara 24 hafta süreyle PegIFN+RBV kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır.
- Tedaviye verilen virolojik yanıt, tedavinin kesilmesinden sonraki 12 ve 24 hafta sonra viral yükün kontrol edilmesiyle değerlendirilmelidir.
- HCV enfeksiyonu açısından taranması önerilen kişilerin (Tablo 20) test yaptırmaları özendirilmelidir.
- HCV ile infekte hastalar, başkalarına HCV bulaştırmaktan kaçınma yolları (Tablo 21) konusunda eğitilmelidir.
- HCV'nin bulaşma yolları ve HCV enfeksiyonundan korunma konusunda toplumda farkındalık yaratacak eğitimlere önem verilmelidir.
- HCV-pozitif anneden vertikal bulaşmayı önlemek için invazif obstetrik işlemlerden kaçınılmalıdır.
- Meme ucunda çatlak, kanama ya da travma söz konusu olan HCV-pozitif annenin, emzirmeye ara vermesi öğütlenmelidir.
- İlgili risk grupları, madde bağımlılığının ve injesiyon malzemelerini paylaşmanın riskleri konusunda eğitilmelidir.
- Madde bağımlılarına gerektiğinde replasman tedavileri yapılmalı ve iğne değişim programlarının uygulanmasına olanak verecek yasal düzenlemeler düşünülmelidir.

Hepatit C'den Korunma

Temas öncesi korunma açısından HCV enfeksiyonuna karşı geliştirilmiş bir aşı henüz yoktur. Doğal olarak geçirilen enfeksiyondan sonra tam bir bağışıklık gelişmemektedir. Farklı genotipler arasındaki büyük genetik ve antijenik farklılıklar da bir HCV aşısı geliştirilmesi çabalarını güçleştirmektedir. Benzer biçimde HCV için temas sonrası profilaksi de yoktur. İmmün globülin ve antiviral ilaçlar önerilmez. IFN'nin profilaktik kullanımının da enfeksiyon hızını azaltmadığı gösterilmiştir (163). HCV yönünden taranması önerilenler Tablo 20'de, HCV-pozitif hastaların enfeksiyon bulaştırmaktan kaçınma yolları Tablo 21'de gösterilmiştir (47).

Öneriler

- Kan ve kan ürünleri en duyarlı yöntemlerle HCV antikorları (ve HCV RNA) yönünden taranmalıdır.
- Tıbbi, cerrahi ya da dişle ilgili sağlık bakımının sunulduğu her ortamda, standard önlemlere uyulmalıdır.
- HCV ile infekte olabilecek kişilere bakım veren sağlık çalışanları, HCV enfeksiyonu riski, danışmanlık alınması, test yaptırma ve tıbbi izlem konularında bilgi sahibi olmalıdır.
- İğne batan, kesici aletle yaralanan ve HCV-pozitif kanla mukoza ya da bütünlüğü bozulmuş deri teması olan sağlık çalışanlarına, HCV yönünden test yapılmalıdır.
- Ayrıntılı bir sağlık değerlendirmesi geçiren herkese HCV enfeksiyonu açısından yüksek risk yaratabilecek davranışları da sorulmalıdır.

Hepatit C Virusuyla Temas Sonrasında Yapılması Gerekenler

Temas sonrası profilakside standard immün globülinler etkili değildir. Bu nedenle temas eden kişinin iyi bir izlem protokolüne alınması gerekir. Temas sonrası ilk değerlendirmede temasın şekli, infekte sıvı veya materyalin ne olduğu, kaynağın ve temas eden kişinin viral göstergelerinin nasıl olduğu değerlendirilmelidir (164).

Temas sonrası anti-HCV 54-192 gün, HCV RNA 7-14 gün içinde pozitifleşir. ALT düzeyi ise temastan ortalama 46 gün sonra yükselir. Temastan bir ay sonra üçüncü kuşak EIA yöntemiyle yapılan anti-HCV testinin duyarlılığı %10.2, polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle yapılan HCV RNA testinin

duyarlılığı %100, ALT düzeyinin yükselmesinin duyarlılığı ise %36.8 bulunmuştur. Bu testlerin temas sonrası altıncı ayda yapılmalarının duyarlılıkları ise sırasıyla %100, %100 ve %93.6 olarak bildirilmiştir (165). Anti-HCV ve HCV RNA testlerinin özgüllükleri %100 olarak kabul edilmektedir (43,166,167). Bu nedenlerle HCV'nin bulaşma olasılığı olan sağlık çalışanlarının izleminde ALT düzeyleri, anti-HCV ve HCV RNA testleri birlikte değerlendirilmelidir.

Farklı ülkelere ait kılavuzlarda, virusla karşılaşan sağlık çalışanlarında periyodik olarak ALT ve anti-HCV testlerinin yapılması ve özel indikasyonlarda da HCV RNA testinin yapılması genel bir öneridir (165,168-172). ABD'de temastan sonra dört ve altıncı aylarda ALT ve anti-HCV testlerinin yapılması, anti-HCV pozitifleşirse HCV RNA düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Erken tanı konulması isteniyorsa, temastan 4-6 hafta sonra HCV RNA testinin yapılabileceği vurgulanmaktadır (168). Avrupa ülkeleri için öneri, dört ay süreyle ayda bir ALT düzeyinin ölçülmesi, altıncı ayda anti-HCV testinin yapılması ve ALT yükselirse veya anti-HCV pozitifleşirse HCV RNA testinin yapılması şeklindedir (169). Fransa'da 1, 3 ve 6. aylarda ALT ve anti-HCV testlerinin yapılması, ALT düzeylerinde yükselme ve/veya anti-HCV'de pozitifleşme saptanırsa HCV RNA testinin yapılması önerilmektedir (165). Bu ülkeye ilişkin bir diğer öneri ise HCV RNA testinin temastan iki hafta sonra yapılmasıdır (170). Ülkelerin HCV ile temas sonrası periyodik izlem önerileri değerlendirilmiş ve HCV RNA testinin kullanılmasının erken tanı ve zamanında tedavi olanağı sağladığı, kronik karaciğer hastalığı gelişme riskini azalttığı, daha iyi yaşam kalitesi sağladığı ve maliyet-etkin bir yöntem olduğu bulunmuştur (165).

ABD'de Centers for Disease Control and Prevention (173), sağlık çalışanlarının HCV ile teması sonrasında yapılması gerekenleri 2017 yılında güncellemiştir. Temas sonrasında ilk 48 saat içinde anti-HCV'nin araştırılması, anti-HCV pozitif saptanırsa, HCV RNA testinin yapılması önerilmektedir. HCV RNA pozitif bulunursa, kişinin kronik enfeksiyon açısından araştırılması; negatif bulunursa temastan ≥ 3 hafta sonra HCV RNA testinin yinelenmesi gerektiğine vurgu yapılmıştır. Temastan ≥ 6 ay sonra anti-HCV testinin yapılmasının ise opsiyonel olduğu belirtilmiştir.

Öneriler

1. Temas sonrası ilk değerlendirmede temasın şekli, enfeksiyon sızı veya materyalin ne olduğu, kaynağın ve temas eden kişinin viral göstergeleri değerlendirilmelidir.
2. HCV'nin bulaşma olasılığı olan sağlık çalışanlarının izleminde ALT düzeyleri, anti-HCV ve HCV RNA testleri birlikte değerlendirilmelidir.
3. HCV ile temas sonrası ilk 48 saat içinde anti-HCV araştırılmalıdır. Anti-HCV pozitif bulunursa, HCV RNA testi yapılmalıdır. Anti-HCV negatif saptanırsa, temastan 6 ay sonra yeniden anti-HCV testi yapılması opsiyonel olmakla birlikte, temastan ≥ 3 hafta sonra mutlaka HCV RNA araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-42.

2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 61(Suppl. 1): S45-57.
3. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*. 2014; 21(Suppl. 1): 60-89.
4. World Health Organization. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection*. April 2014. Geneva: WHO, 2014.
5. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2015: 1904-27.
6. Quer J, Mur JIE. Hepatitis C virus: epidemiology and prevention. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ. *Viral Hepatitis*. 4th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2014: 246-65.
7. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2013; 30(2): 149-59.
8. Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*. 2010; 24(12): 1799-812.
9. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control*. 2007; 35(10 Suppl. 2): S65-164.
10. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Research*. 2014; 104: 62-72.
11. Messina PJ, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2013; 61: 77-87.
12. Akçam FZ, Uskun E, Avşar K, Songur Y. Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in rural areas of the southwestern region of Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009; 13: 274-84.
13. Braggmann P, Berg T, Qurehus ALH, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014; 21(Suppl. 1): 5-33.
14. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(11): 1020-6.
15. Ashkani-Esfahani S, Alavian SM, Salahi-Marzjafari M. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in the Middle-East: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(1): 151-6.
16. Gürbüz Y, Tülek N, Tütüncü EE, et al. Evaluation of dual therapy in real life setting in treatment naive Turkish patients with HCV infection: A multicenter, retrospective study. *Balkan Med J*. 2016; 33: 18-26.
17. Altuğlu İ, Sertöz R, Aksoy A, Gürsel D, Tüzüner U, Günşar F. Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2013; 24(4): 349-55.
18. Dore GJ, Ward J, Thursz M, et al. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden. *J Viral Hepat*. 2014; 21(Suppl. 1): 1-4.
19. Bertoletti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology*. 2013; 38(1): 4-13.
20. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*. 2000; 288(5464): 339-44.
21. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C-natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22 (Suppl. 2): 74-8.

22. Celen MK, Tekin Koruk S, Aygen B, et al. The characteristics of patients with chronic hepatitis B in Turkey. *Medicinski Glasnik*. 2014; 11(1): 94-8.
23. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3(2): 47-52.
24. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol*. 2001; 35(4): 531-7.
25. Lieber CS. Hepatitis C and alcohol. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36(2): 100-2.
26. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*. 2002; 36(3): 729-36.
27. Bouchud P-Y, Cai T, Overbeck K, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009; 51(4): 655-66.
28. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol*. 2002; 37(6): 837-42.
29. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014; 61(Suppl. 1): 58-68.
30. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461(7265): 798-801.
31. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis laboratory findings and treatment outcomes clinical presentation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(5): 559-65.
32. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis*. 2000; 20(1): 17-35.
33. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*. 2001; 194(10): 1395-406.
34. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, et al. Association of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis*. 2000; 181(5): 1528-36.
35. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1996; 335(9): 631-4.
36. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(10): 2204-12.
37. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007; 16(1): 65-73.
38. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Sadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3(1): 3-14.
39. European Association for the Study of Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66(1): 153-94.
40. European Association for the Study of Liver. Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 60(2): 392-420.
41. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(Suppl. 1): 43-8.
42. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci*. 2006; 3(2): 35-40.
43. Colin C, Lanoir D, Touzat S, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assay: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001; 8(2): 87-95.
44. Hadziyannis E, Minopetrou M, Georgiou A, Spanou F, Koskinas J. Is HCV core antigen a reliable marker of viral load? An evaluation of HCV core antigen automated immunoassay. *Ann Gastroenterol*. 2013; 26(2): 146-9.
45. Lorenza J. Total HCV core antigen assay. A new marker of HCV viremia and its application during treatment of chronic hepatitis C. *J Virol Methods*. 2004; 120(2): 173-7.
46. Caruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006; 15(3): 249-56.
47. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49(4): 1335-74.
48. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2010: 2157-85.
49. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54(4): 1433-44.
50. Taneja S, Tohra S, Duseja A, Dhiman RK, Chawla YK. Noninvasive assessment of liver fibrosis by transient elastography and FIB4/APRI for prediction of treatment response in chronic hepatitis C-an experience from tertiary care hospital *J Clin Exp Hepatol*. 2016; 6(4): 282-90.
51. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. Alexandria and Arlington, VA: AASLD and IDSA [erişim 15 Mart 2017]. <http://www.hcvguidelines.org>.
52. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010; 51(4): 1122-6.
53. Shanta S, Thyagarajan SP, Premavathy RK, et al. Correlation of autoimmune reactivity with hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infection in histologically proven chronic liver diseases. *Indian J Med Microbiol*. 2002; 20(1): 12-5.
54. Naing C, Mark JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(14): 1642-51.
55. Lin CY, Sheen IS, Chen YJ, et al. Various predictors of sustained virologic response in different age groups of patients with genotype-1 chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(9): 794-9.
56. Holmber SD, Lu M, Rupp LB, et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(2): 240-6.
57. Attallah AM, El-Far M, Omran MM, Farid K, Albannan MS, El-Dosoky I. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *J Clin Lab Anal*. 2013; 27(2): 121-9.
58. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, et al. Comparison of the liver stiffness measurement by transient elastography with the liver biopsy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(42): 6513-7.
59. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: overview of complications, general management, and prognosis. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 15 Mart 2017]. <https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis#H52738331>.

60. Altunok ES, Sayan M, Akhan S, *et al.* Protease inhibitors drug resistance mutations in Turkish patients with chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis.* 2016; 50: 1-5.
61. Ahmed A, Felmle DJ. Mechanisms of hepatitis C viral resistance to direct acting antivirals. *Viruses.* 2015; 7(12): 6716-29.
62. Ferenci P. Treatment of hepatitis C in difficult-to treat patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(5): 284-92.
63. World Health Organization. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection.* Updated version. April 2016. Geneva: WHO, 2016.
64. Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, Fazel Y, Younossi ZM. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Ther Adv Gastroenterol.* 2015; 8(5): 298-312.
65. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology.* 2016; 151(1): 70-86.
66. Carrier P, Essig M, DeBette-Gratien M, *et al.* Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. *World J Hepatol.* 2016; 8(32): 1343-53.
67. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America/ Infectious Disease Society of America. HCV guidance panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015; 62(3): 932-54.
68. Smolders EJ, Kanter CT, Knecht RJ, *et al.* Drug-drug interactions between direct-acting antivirals and psychoactive medications. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55(12): 1471-94.
69. Jensen CM, Holle LM. Ledipasvir-sofosbuvir: a once-daily oral treatment option for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Pharmacotherapy.* 2016; 36(5): 562-74.
70. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(16): 1483-93.
71. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, *et al.* Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated of sustained virologic response. *Gastroenterology.* 2016; 151(6): 1131-40.
72. Suda G, Ogawa K, Kimura M, *et al.* Novel treatment of hepatitis C virus infection for patients with renal impairment. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(4): 320-7.
73. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(27): 2608-17.
74. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, *et al.* Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2016; 65(1): 33-9.
75. Bonaventura A, Montecucco F. Sofosbuvir/velpatasvir: A promising combination. *World J Hepatol.* 2016; 8(19): 785-9.
76. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Pharmacother.* 2015; 49(5): 566-81.
77. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014; 370(17): 1594-603.
78. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014; 370(21): 1983-992.
79. Dore GJ, Conway B, Luo Y, *et al.* Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol.* 2016; 64(1): 19-28.
80. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014; 370(17): 1604-14.
81. Kaur K, Gandhi MA, Slish J. Drug-drug Interactions among hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Infect Dis Ther.* 2015; 4(2): 159-72.
82. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, *et al.* Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015; 163(1): 1-13.
83. Smolders EJ, de Kanter CT, van Hoek B, Arends JE, Drenth JP, Burger DM. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of hepatitis C virus drugs in patients with liver and/or renal impairment. *Drug Saf.* 2016; 39(7): 589-611.
84. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet.* 2015; 386(10003): 1537-45.
85. Bell AM, Wagner JL, Barber KE, Stover KR. Elbasvir/grazoprevir: a review of the latest agent in the fight against hepatitis C. *Int J Hepatol.* 2016; 2016: 3852126.
86. Jacobson IM, Lawitz E, Kwo PY, *et al.* Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis. *Gastroenterology.* (Baskıda).
87. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(3): 211-21.
88. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 1489-96.
89. Jennifer J. Kiser. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(10): 596-606.
90. Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, *et al.* The efficacy and safety of dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for genotype 1b in Japanese real-life settings. *Liver Int.* (Baskıda).
91. Childs-Kean LM, Hand EO. Simeprevir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther.* 2015; 37(2): 243-67.
92. Modi AA, Nazario H, Trotter JF, *et al.* Safety and efficacy of simeprevir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver Transpl.* 2016; 22(3): 281-6.
93. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, *et al.* Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016; 63(5): 1493-505.
94. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014; 370(21): 1993-2001.
95. Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, *et al.* Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. *Gut.* (Baskıda).
96. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014; 21(11): 762-8.
97. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, *et al.* Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology.* 2016; 63(5): 1430-41.
98. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, *et al.* Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic,

- treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5): 401-8.
99. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Tarek, *et al.* Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2015; 385(9986): 2502-9.
 100. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof of concept phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(9): 1049-54.
 101. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(27): 2599-607.
 102. Pol S, Reddy KR, Baykal T, *et al.* Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results [Abstract]. *Hepatology.* 2014; 60(Suppl. 1): 1129-30A.
 103. Asselah T, Hezode C, Qaqish RB, *et al.* High SVR rates in patients with genotype 4 chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin (AGATE-I) [Abstract]. *J Hepatol.* 2016; 64(Suppl. 2): S827.
 104. Buti M, Calleja JL, Fornis X, *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir for hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase 3, open-label study [Abstract]. *J Hepatol.* 2016; 64(Suppl. 2): S220-1.
 105. Asselah T, Bourliere M. Hepatitis C virus: current and evolving treatments for genotype 4. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44(4): 859-70.
 106. Abergel A, Metivier S, Samuel D, *et al.* Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology.* 2016; 64(4): 1049-56.
 107. Kwo P, Gane E, Peng CY, *et al.* Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir plus or minus RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE treatment-experienced trial [Abstract]. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl. 2): S674-5.
 108. Reddy R, Lim JK, Kuo A, *et al.* All-oral HCV therapy is safe and effective in patients with decompensated cirrhosis: interim report from the HCV target real world experience [Abstract]. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl. 2): S193.
 109. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, *et al.* Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016; 65(4): 741-7.
 110. Gambato M, Lens S, Navasa M, Fornis X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol.* 2014; 61(Suppl. 1): S120-31.
 111. Deterding K, Höner zu Siederdisen C, Port K, *et al.* Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(7): 889-901.
 112. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, *et al.* APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int.* 2016; 10(5): 702-26.
 113. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study [Abstract]. *Hepatology.* 2014; 60(Suppl. 1): 320A.
 114. Manns M, Samuel D, Gane EJ, *et al.* 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(6): 685-97.
 115. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2015; 149(3): 649-59.
 116. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015; 373(27): 2618-28.
 117. Fontana RJ, Poordad F, Schiff ER, *et al.* Improvement in liver disease parameters following treatment with daclatasvir + sofosbuvir and ribavirin in patients with chronic HCV infection and advanced cirrhosis [Abstract]. *Hepatology.* 2015; 62(Suppl. 1): 558-9A.
 118. Foster GR, McLauchlan J, Irving W, *et al.* Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/ without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3 [Abstract]. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl. 2): S190-1.
 119. Samuel D, Manns M, Fornis X, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe in >600 decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: an integrated safety analysis of the SOLAR 1 and SOLAR 2 trials [Abstract]. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl. 2): S620-1.
 120. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, *et al.* All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in patients infected with HCV genotype (GT) 3: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology.* 2015; 61(4): 1127-35.
 121. Verna EC, O'Leary JG. Hepatitis C treatment in patients on the liver transplant waiting list. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015; 20(3): 242-50.
 122. Abergel A, Loustaud-Ratti V, Metivier S, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir treatment results in high SVR rates in patients with chronic genotype 4 and 5 HCV infection [Abstract]. *J Hepatol.* 2015; 62(Suppl. 2): S219-20.
 123. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, *et al.* All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial [Abstract]. *Hepatology.* 2014; 60(Suppl. 1): 321A.
 124. Gane EJ, Hyland RH, An D, *et al.* High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection [Abstract]. *Hepatology.* 2014; 60(6): 1274-5A.
 125. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014; 383(9916): 515-23.
 126. Mangia A, Arleo A, Copetti M, *et al.* The combination of daclatasvir and sofosbuvir for curing genotype 2 patients who cannot tolerate ribavirin. *Liver Int.* 2016; 36(7): 971-6.
 127. Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic tools for HCV drug resistance testing. *Viruses.* 2015; 7(12): 6346-59.
 128. Martell M, Esteban JI, Quer J, *et al.* Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol.* 1992; 66(5): 3225-9.
 129. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2010; 138(2): 447-62.
 130. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014; 34(Suppl. 1): 69-78.
 131. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(4): 487-503.
 132. Palanisamy N, Danielsson A, Kokkula C, *et al.* Implications of baseline polymorphisms for potential resistance to NS3 pro-

- tease inhibitors in hepatitis C virus genotypes 1a, 2b and 3a. *Antiviral Res.* 2013; 99(1): 12-7.
133. Kuntzen T, Timm J, Berical A, *et al.* Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology.* 2008; 48(6): 1769-78.
 134. Poveda E, Wyles DL, Mena A, Pedreira JD, Castro-Iglesias A, Cachay E. Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. *Antiviral Res.* 2014; 108: 181-91.
 135. Nakamoto S, Kanda T, Wu S, Shirasawa H, Yokosuka O. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(11): 2902-12.
 136. Ertem GT, Sayan M, Hekimoğlu Ş, Tülek N. Pegile interferon, ribavirin ve telaprevir tedavisi altında gelişen HCV NS3 inhibitörü çapraz direnci. *Klimik Derg.* 2015; 28(2): 92-4.
 137. Şanlıdağ T, Sayan M, Akçalı S, Kasap E, Buran T, Arıkan A. Genotip 1 ile infekte kronik hepatit C hastalarında NS3 inhibitörleri ilaç direnci mutasyonlarının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bül.* (Baskıda).
 138. Fried MW, Buti M, Dore GJ, *et al.* Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013; 58(6): 1918-29.
 139. Izquierdo L, Helle F, François C, Castelain S, Duverlie G, Brochot E. Simeprevir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014; 14(7): 241-9.
 140. Chayama K, Hayes NC. HCV drug resistance challenges in Japan: The role of pre-existing variants and emerging resistant strains in direct acting antiviral therapy. *Viruses.* 2015; 7(10): 5328-42.
 141. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol.* 2015; 63(6): 1511-22.
 142. Fridell RA, Wang C, Sun JH, *et al.* Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus nonstructural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in humans: in vitro and in vivo correlations. *Hepatology.* 2011; 54(6): 1924-35.
 143. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology.* 2007; 46(1): 22-31.
 144. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, *et al.* Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response guided therapy. *J Hepatol.* 2010; 52(6): 832-8.
 145. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(12): 3880-91.
 146. Chevaliez S, Feld J, Cheng K, *et al.* Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther.* (Baskıda).
 147. Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol.* 2014; 61(1): 145-8.
 148. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, *et al.* Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 165(5): 345-55.
 149. Renard S, Borentain P, Salaun E, *et al.* Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. *Chest.* 2016; 149(3): e69-73.
 150. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 975-82.
 151. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, *et al.* Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology.* 2013; 57(3): 974-84.
 151. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012; 308(24): 2584-93.
 152. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, *et al.* Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol.* 2016; 64(6): 1217-23.
 153. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet.* 2008; 372(9635): 321-32.
 154. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatology.* 2003; 39(6): 1056-62.
 155. Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, Zheng H, Chung RT. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2010; 17(3): 201-7.
 156. Deterding K, Wiegand J, Gruner N, *et al.* The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol.* 2009; 7(6): 531-40.
 157. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, *et al.* Acute hepatitis C: a 24-week course of pegylated interferon α -2b versus a 12-week course of pegylated interferon α -2b alone or with ribavirin. *Hepatology.* 2014; 59(6): 2101-9.
 158. Wiegand J, Jäckel E, Cornberg M, *et al.* Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology.* 2004; 40(1): 98-107.
 159. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236.
 160. European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 8.1. October 2016 [Internet]. Brussels: EACS [erişim 15 Mart 2017]. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.
 161. The European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS.* 2011; 25(4): 399-409.
 162. Corey KE, Servoss JC, Casson DR, *et al.* Pilot study of postexposure prophylaxis for hepatitis C virus in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(10): 1000-5.
 163. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55(2): 245-64.
 164. Aygen B. Yoğun bakım biriminde çalışanlarda kan ve vücut sıvıları ile bulaşan enfeksiyonlardan korunma. In: Akalın H, Aygen B, Yalçın AN, eds. *İnfeksiyon Hastalıklarında Güncel Durum*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları, 2009: 141-51.
 165. Deuffic-Burban S, Abiteboul D, Lot F, Branger M, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut.* 2009; 58(1): 105-10.

166. Lavanchy D, Steinmann J, Moritz A, Frei PC. Evaluation of a new automated third- generation anti-HCV enzyme immuno-assay. *J Clin Lab Anal.* 1996; 10(5): 269-76.
167. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Lunel F, *et al.* Expertise of French laboratories in detection, genotyping, and quantification of hepatitis C virus RNA in serum. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(5): 2027-30.
168. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2001; 50(RR-11): 1-52.
169. Puro V, De Carli G, Cicalini S, *et al.* European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Euro Surveill.* 2005; 10(10): 260-4.
170. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *J Clin Virol.* 2011; 52(1): 4-10.
171. Ramsay ME. Guidance on the investigation and management of occupational exposure to hepatitis C. PHLS Advisory Committee on Blood Borne Viruses. *Commun Dis Public Health.* 1999; 2(4): 258-62.
172. Charles PG, Angus PW, Sasadeusz JJ, Grayson ML. Management of healthcare workers after occupational exposure to hepatitis C virus. *Med J Aust.* 2003; 179(3): 153-7.
173. Information for Healthcare Personnel Potentially Exposed to Hepatitis C Virus (HCV) February 2017 [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention [erişim 15 Mart 2017]. <https://www.cdc.gov/hepatitis/pdfs/testing-followup-exposed-hc-personnel-3d.pdf>.

Kısaltmalar

AAR: Aspartat/alanin aminotransferaz oranı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AHC: Akut hepatit C

ALT: Alanin aminotransferaz

ANA: Anti-nükleer antikor

Anti-LKM: "Anti-liver kidney microsomal" antikor

APRI: Aspartat aminotransferaz/trombosit oranı indeksi

ASMA: "Anti-smooth muscle" antikor

AST: Aspartat aminotransferaz

ASV: Asunaprevir

AUC: "Area under curve"

BCRP: Meme kanseri direnç proteini

BOC: Boseprevir

CTP: Child-Turcotte-Pugh

DCV: Daklatasvir

DEA: Doğrudan etkili antiviral

DSV: Dasabuvir

EBV: Elbasvir

EIA: Enzim immünoessey

FDV: Faldaprevir

GRZ: Grazoprevir

HAV: Hepatit A virusu

HBV: Hepatit B virusu

HCV: Hepatit C virusu

HIV: "Human immunodeficiency virus"

HSK: Hepatoselüler karsinom

IL: İnterlökin

IFN: İnterferon

IÜ: Uluslararası ünite

KHC: Kronik hepatit C

KVY: Kalıcı virolojik yanıt

LDV: Ledipasvir

MHC: "Major histocompatibility complex"

NRTI: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

NNRTI: Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

OATP: Organik anyon taşıyan protein

OBV: Ombitasvir

PegIFN: Pegile interferon

PTV: Paritaprevir

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RAS: "Resistant associated substitution"

RBV: Ribavirin

RTV: Ritonavir

SMV: Simeprevir

SOF: Sofosbuvir

TVR: Telaprevir

VEL: Velpatasvir

VHÇG: Viral Hepatit Çalışma Grubu