



HEPATİT C TEDAVİ KILAVUZU GÜNCELLEMESİ

NİSAN 2019

BİLİMSEL KURUL
(Alfabetik Sırayla)

Ulus S. AKARCA

Rahmet GÜNER

Ramazan İDİLMAN

Sabahattin KAYMAKOĞLU

İftihar KÖKSAL

Fehmi TABAK



HEPATİT C TEDAVİ KILAVUZU GÜNCELLEMESİ

NİSAN 2019



İÇİNDEKİLER

Önsöz-----	3
Tedavi öncesi değerlendirme -----	4
Tablo 1. Hepatit C tedavisinde dünyada onaylanmış tedaviler -----	5
Kısaltmalar -----	7
Genotip 1 ile enfekte hastalarda tedavi -----	8
Genotip 1a ile enfekte hastalarda tedavi-----	8
G1a, daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi-----	8
G1a daha önce Peginterferon+Ribavirin tedavisi kullanan ve tedaviye cevapsız olan hastalarda tedavi -----	9
Genotip 1b ile enfekte hastalarda tedavi -----	10
G1b, daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi -----	10
G1b, daha önce Peginterferon+Ribavirin tedavisi kullanan ve tedaviye cevapsız olan hastalarda tedavi -----	11
Genotip 1 ile enfekte DEA kullanmış olan hastaların tedavisi-----	12
Genotip 2 ile enfekte hastalarda tedavi -----	14
Genotip 3 ile enfekte hastalarda tedavi -----	15
Genotip 4 ile enfekte hastalarda tedavi -----	16
Genotip 5, 6 ile enfekte hastalarda tedavi -----	17
Özel hasta grupları-----	18
Dekompanse siroz hastalarının tedavisi -----	18
Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit C tedavisi -----	18
HBV koenfeksiyonu olan hastalar-----	19
Kronik böbrek hastaları -----	20
Solid organ transplant alıcıları (Böbrek nakilli hastalar dahil)-----	20
Madde bağımlılarında HCV tedavisi-----	20
HIV koenfeksiyonu olan hastalar-----	22
Akut hepatit C tedavisi-----	25
Tedavinin takibi-----	27
Tedavi sonrası takip -----	28
Kaynaklar -----	30 - 50



ÖNSÖZ

Hepatit C tedavisinde son yıllarda daha önce hayal edemeyeceğimiz büyük başarılar sağlanmıştır. Tedavi seçenekleri ve etkinlikleri baş döndürücü bir hızla artmış ve hemen hemen her hasta grubunda %95'i aşan kalıcı virolojik yanıtlar elde edilmiştir. Bu hızlı değişim konuyla ilgili kılavuzlarda da sıklıkla değiştirilme ihtiyacı doğurmaktadır. Bütün uluslararası dernekler hemen hemen her yıl kılavuzlarını yenilemektedirler.

Elbette evrensel kabul gören çalışmaların ışığında Türkiye’de farklı bir tedavi önerisinde bulunulması mümkün değildir. Ancak her ilaç seçeneğinin ülkemizde bulunmaması ve Sağlık Uygulama Tebliğinde ilaç geri ödemelerinin her zaman uluslar arası kılavuzlarla bire bir örtüşmemesi nedeniyle dünyadaki uygulamalardan bazı farklılıklar olmaktadır. Bu gerçekleri de dikkate alarak Türk Karaciğer Araştırma Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği ortak bir çalışmayla 2019 yılında “Hepatit C Kılavuzu”nu yenilemiştir. Uluslararası kılavuzları okurken ve onlardan yararlanırken sadece öneriler kısımlarına yoğunlaştığımız ve önerilerle ilgili yayın özetlerini okumadığımız için bu kılavuzda yayınlar sadece referanslarda başlık olarak meraklısının okuması için ayrılmış, kılavuz sadece önerilerle oluşturulmuştur. Böylece farklı hasta alt gruplarında hangi tedavi seçeneklerinin kullanılabileceği bilgisine kolayca ulaşılması amaçlanmıştır. Türkiye’de bulunmayan tedavi seçenekleri önerilerin sonlarında *italik* olarak yazılarak belirtilmiştir. Türkiye’de onaylı olan, ama SGK ödeme kapsamında olmayan ilaçlar gene de kılavuzda tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bunun amacı, bu seçeneklerin belki önümüzdeki SUT’larda geri ödeme kapsamına alınabilme olasılığı olması, hem de SUT oluşturulurken kılavuzun SGK’ya bir rehber olması düşüncesidir.

Hepatit C Kılavuzu oluşturulması dinamik bir süreçtir. Okuyucuların önerileri ve istekleri doğrultusunda da eklemeler ve değişiklikler yapılmasına her zaman açığız ve önerilerinizi bekliyoruz. Gelişen tedavi seçenekleriyle ve elde edilen bilgiler ışığında kılavuz güncellenmeye devam edilecektir.

Saygılarımızla

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

HEPATİT C TEDAVİ KILAVUZU GÜNCELLEMESİ

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Hepatit C virusu ile enfekte olan her hasta hepatit C tedavisi yönünden değerlendirilmelidir. Karaciğer dışı sebeplerle veya nakil dışı hepatosellüler kanser (HSK) nedeniyle yaşam beklentisi bir seneden az olan hastalar dışındaki bütün hastalar tedavi edilmelidir. MELD \geq 18 ve karaciğer nakli 6 aydan kısa sürede yapılabilecek hastaların tedavisi nakil sonrasına ertelenebilir.

-Tedaviden önce HCV genotipi ve genotip 1 olanlarda subtip tayini yapılmalıdır.

Tedavi şekli ve süresi genotip ve subtipe göre değişmektedir. Genotip ve subtip tayini için 5' translasyon olmayan bölge ve "core" kodlayan bölge veya NS5B kodlayan bölgeyi analiz eden bir test kullanılmalıdır. Genotip 1 olan hastalarda subtip tayini yapılamadığı takdirde hastalar G1a ile enfekte gibi tedavi edilmelidir. Nadiren mikst genotipler saptanabilir, bu durumlarda tedavide pangenotipik rejimler tercih edilmelidir.

-Karaciğer hastalığının evresi tayin edilmelidir.

İleri karaciğer hastalığının varlığı tedavi süresini ve rejimini ve tedavi sonrası prognoz ve takibi belirler. İleri karaciğer hastalığını belirlemede klinik belirteçler, laboratuvar bulguları ve invaziv olmayan yöntemler tercih edilmelidir. İnvaziv olmayan yöntemler kan değerlerinin ölçümlerine dayanan APRI, Fib-4 gibi testlerdir. Ayrıca görüntülemeye dayanan elastografi yöntemleri kullanılabilir. Bunlar arasında "strain" elastografi (*Acoustic Radiation Force Impulsion (ARFI)*), "transient" elastografi, MR elastografi sayılabilir. Eğer yöntemler arasında uyumsuzluk varsa veya klinikle bağdaşmayan bulgular elde edilirse; başka bir karaciğer hastalığının varlığının ayırt edilmesi gerekirse (otoimmün karaciğer hastalıkları veya steatohepatit gibi) karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Sirotik hastaların kompanse veya dekompanse olup olmadıkları belirlenir. Assit varlığı, hepatik ensefalopati, sarılık (Total bilirubin $>$ 3 mg/dl) ve özofagus varis kanamasının varlığı dekompanseasyonun belirtileridir. Hastaların Child-Pugh skorları ve MELD-Na skorlarının hesap edilmesi gerekir. Özellikle sirotik hastalarda uygun yöntemlerle HSK'nın varlığı sorgulanmalıdır

-Biyokimya testleri

Son 3 ay içinde tam kan sayımı, INR, açlık şekeri, kreatinin, eGFR, albümin, AST, ALT, alkalin fosfataz, GGT, bilirubin düzeyleri ölçülmelidir. Hastanın kliniğinin gerektirdiği diğer testler de yapılmalıdır.

-Eşlik eden hastalıklar araştırılmalıdır.

Hepatit B ve HIV koenfeksiyonu araştırılmalıdır. Alkol kullanımı sorgulanmalı, varsa kısıtlanmalıdır. Karaciğeri etkileyebilecek bütün durumlar gözden geçirilmelidir. Bu bağlamda, kalp yetmezliği, böbrek bozuklukları, ilaç kullanımı, diyabet ve obezite, otoimmünite ve karaciğeri ilgilendiren genetik bozukluklar araştırılmalıdır.



Eğer bazı hastalara tedavi için öncelik verilecekse ileri karaciğer hastalığı olanlar, ekstrahepatik tutulumu olanlar, hepatit C bulaştırma riski yüksek olanlara öncelik verilmelidir.

Hasta hepatit A ve hepatit B için bağışık değilse hepatit A ve hepatit B aşılımaları yapılmalıdır. Siroz ise pnömokok aşısı yapılmalıdır.

-Hastalara hastalıkları ile ilgili bilgi verilmelidir.

Hastalara hastalığın bulaşma şekilleri ve hijyen tedbirleri konusunda bilgi verilmelidir. Hastaların izolasyonu konusundaki yanlış inanışlar düzeltilmelidir. Kullanılacak antiviral ajanların gebelikte kullanımı net olarak ortaya konulmadığı için antiviral tedavi sırasında gebeliğin engellenmesi konusunda hasta bilinçlendirilmelidir.

-Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.

Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve ilaç etkileşimleri <http://www.hep-druginteractions.org> sitesinden araştırılmalıdır. Kullanılması zorunlu olmayan ilaçlar (PPI ve statinler gibi) kesilebilir. Kontrendike olan ilaçların yerine mutlak endikasyonları varsa benzer etkiye sahip diğer ilaçlar verilmelidir.

Böbrek yetmezliği, dekompanse olma gibi bazı ilaçlar için kontrendikasyon sayılan durumlar bilinmeli ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir.

-Bazal direnç mutasyonlarına bakılması önerilen durumlar:

Daha önce DEA tedavisi almamış hastalarda bazal direnç mutasyonlarına bakmaya gerek yoktur. AASLD bazı durumlarda bazal direnç bakılmasını önermektedir. Ancak böylesi durumlarda alternatif tedaviler var olduğu için **TKAD ve VHSD bazal direnç bakmak yerine dirençten etkilenmeyen alternatif tedavi yapılmasını önermektedir.** EASL da eldeki tek tedavi rejiminin direnç mutasyonunun varlığına göre optimize edilmesi gerektiği durumlar hariç, bazal direnç mutasyonlarının bakılmasını önermez.

AASLD'ye göre bazal direnç bakılması gereken durumlar şunlardır:

- G1a ile enfekte hastalarda
 - Daha önce tedavi almamış hastalarda Grazoprevir + Elbasvir verilecekse
 - Daha önce tedavi almış ve Sofosbuvir + Ledipasvir verilecekse
- G3 ile enfekte hastalarda
 - Daha önce tedavi almamış ve siroz,
 - Daha önce tedavi almış ve siroz olan/olmayan bütün hastalarda eğer Sofosbuvir+Daclatasvir veya Sofosbuvir+Velpatasvir verilecekse bazal Y93H bakılmalıdır.

-Tedavi verilemeyen hastalar izlenmelidir.

Tedavi almayan hastalar en geç 6 ayda bir karaciğer hastalığının durumu bakımından değerlendirilmelidir. Çok hafif fibrozisi olanlar senede bir değerlendirilebilir. Hastaların karaciğeri bozabilen diğer durumlar bakımından (alkol, diyabet, obezite) kontrolleri de yapılmalıdır.



Tablo 1. Hepatit C tedavisinde dünyada onaylanmış tedaviler

İlaç	İçeriği	Kullanım şekli	Türkiye'deki durumu
Sovaldi	Sofosbuvir 400 mg	Günde 1 (sabah)	*
Harvoni	Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg	Günde 1 (sabah)	*
Viekirax	Paritaprevir 75 mg+ritonavir 50 mg+Ombitasvir 12.5 mg	Günde 2 tablet birden (sabah)	*
Exviera	Dasabuvir 250 mg	Günde 2 (sabah 1, akşam 1)	*
Daklinza	Daclatasvir 30 mg veya 60 mg	Günde 1 (sabah)	†
Olysio	Simeprevir 150 mg	Günde 1 (sabah)	‡
Zepatier	Grazoprevir 100 mg+Elbasvir 50 mg	Günde 1 (sabah)	*
Epclusa	Sofosbuvir 400 mg+Velpatasvir 100 mg	Günde 1 (sabah)	§
Vosevi	Sofosbuvir 400 mg+Velpatasvir 100 mg + Voxilaprevir 100 mg	Günde 1	*
Maviret	Glecaprevir 100 mg+Pibrentasvir 40 mg	Günde 3 tablet 1 defada (yemekten sonra)	*
Rebetol, Copegus, Viron, Viranis	Ribavirin 200 mg	<75 kg olanlarda 1000 mg/gün ≥75 kg olanlarda 1200 mg/gün	*

*: Ruhsatları var; †: Ruhsatı iptal edildi; ‡: Ruhsatı askıda; §: Türkiye'de yok

HCV TEDAVİSİNDE ONAYLI İLAÇLAR

Aşağıdaki tedavi önerileri FDA ve EMEA'nın onay süreçlerinde dikkate aldıkları kayıt çalışmalarına ve AASLD'nin Mayıs 2018 hepatit C kılavuzuna ve EASL'in 2018 Hepatit C kılavuzuna dayanılarak oluşturulmuştur.

Türkiye'de ve dünyada hepatit C tedavisinde onaylı ilaçlar Tablo 1'de görülmektedir.

Okuyucular doğrudan önerilerle ilgilendikleri için önerilere kaynak olan çalışmaların sonuçlarından bahsedilmemiştir. Kılavuzda yer alan önerilerle ilgili referanslar metin sonunda yer almaktadır.

Tedavi kombinasyonlarındaki ribavirinler kiloya göre ayarlı dozlardır. Hastanın kilosu <75 kg ise 1000 mg, ≥75 kg ise 1200 mg ile başlanır. Dekompansé karaciğer sirozlu hastalarla transplantlı vakalarda ribavirinin başlangıç dozu 600 mg/gün olmalıdır. Ribavirinli tedavilerde tedavinin 2 ve 4'üncü haftalarında ve sonrasında her 4 haftada bir hemogram takibi yapılmalıdır. Hemogloblin düzeyine ve hastanın tolerans durumuna göre doz ayarlanması gerekebilir.



Önerilerdeki sıralamalar ilaçların etkinlik derecesine göre değildir. Türkiye’de geri ödemede olan kombinasyonlar öne konmuştur. Sofosbuvir+Velpatasvir Türkiye’de onaylı değildir. Türkiye’de halen ruhsatı olmayan kombinasyonlar italik yazıyla yazılmış ve önerilerde listelerin en sonuna konmuştur.

KISALTMALAR:

DEA: Doğrudan etkili antiviraller

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HBV: Hepatit B virusu

HCV: Hepatit C virusu

HIV: İnsan immün yetmezlik virusu



I. GENOTİP 1 İLE ENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

I.A. Genotip 1a ile enfekte hastalarda tedavi

I.A.1. G1a, daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi

I.A.1.a. Siroz olmayanlarda tedavi:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta (HCV RNA düzeyi <6 milyon IU/ml ise 8 hafta tedavi verilebilir)
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirin 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 16 hafta (HCV RNA \leq 800 000 IU/ml ise Ribavirin'siz 12 hafta)
- Sofosbuvir + *Daclatasvir* 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

I.A.1.b. Kompanse siroz olanlarda tedavi

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirin 24 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 16 hafta (HCV RNA \leq 800 000 IU/ml ise Ribavirin'siz 12 hafta)
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*



I.A.2. G1a daha önce Peginterferon+Ribavirin tedavisi kullanan ve tedaviye cevapsız olan hastalarda tedavi

I.A.2.a. Siroz olmayanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirin 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 16 hafta (HCV RNA \leq 800 000 IU/ml ise Ribavirin'siz 12 hafta)

- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta

- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

Kompanse siroz olanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta,
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirin 24 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 16 hafta (HCV RNA \leq 800 000 IU/ml ise Ribavirin'siz 12 hafta)



I.B. Genotip 1b ile enfekte hastalarda tedavi

I.B.1. G1b, daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi

I.B.1.a. Siroz olmayanlarda tedavi:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta (HCV RNA düzeyi <6 milyon IU/ml ise 8 hafta tedavi verilebilir)
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta (\leq F2 olanlarda 8 hafta kullanılabilir)
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

I.B.1.b. Kompanse siroz olanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*



I.B.2. G1b, daha önce Peginterferon+Ribavirin tedavisi kullanan ve tedaviye cevapsız olan hastalarda tedavi

I.B.2.a. Siroz olmayanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

I.B.2.b. Kompanse siroz olanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*



I.C. Genotip 1 ile enfekte DEA kullanmış olan hastaların tedavisi

DEA ile yeniden tedavi düşünülen hastalarda yeniden HCV genotip analizi ve NS5A kullanmış olan hastalarda RAS direnç testi yapılması tedavinin etkinliği için gereklidir. DEA ile yeniden tedavi, deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

I.C.1. Genotip 1 ile enfekte Sofosbuvir±Peginterferon±Ribavirin tedavisi başarısız olmuş hastaların tedavisi

I.C.1.a. Siroz olmayanlarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Grazoprevir + Elbasvir 12 hafta (Genotip 1a ile enfekte olanlarda HCV RNA \leq 800 000 IU/ml ise 12 hafta. HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml olanlarda ribavirinli 16 hafta)

I.C.1.b. Kompanse siroz olanlarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Grazoprevir + Elbasvir 12 hafta (Genotip 1a ile enfekte olanlarda HCV RNA \leq 800 000 IU/ml ise 12 hafta. HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml olanlarda ribavirinli 16 hafta)
- *Sofosbuvir + Velpatasvir 12 hafta (G1b ile enfekteyse)*

I.C.2. Genotip 1 ile enfekte Proteaz inhibitörü + Peginterferon+Ribavirin tedavi kombinasyonlarına cevap vermemiş olan hastalarda tedavi

I.C.2.a. Siroz olmayanlarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Grazoprevir + Elbasvir 12 hafta (G1a ile enfekte olanlarda tedavi süresi 16 hafta)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

I.C.2.b. Kompanse siroz olanlarda

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 12 hafta (G1a ile enfekte olanlarda tedavi süresi 16 hafta)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta



- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir* 12 hafta

I.C.3. NS5A inhibitörlü tedavi kullanıp cevapsız olan hastalarda tedavi

- Glecaprevir + Pibrentasvir 16 hafta (Proteaz inhibitörü kullanmamışsa) (Proteaz inhibitörü kullanmışsa Sofosbuvir ile beraber kullanılmalıdır)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta



II. GENOTİP 2 İLE ENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

II.A. Daha önce tedavi almamış veya Peginterferon+Ribavirin tedavisine cevapsız olmuş hastalarda tedavi

II.A.1.a. Siroz olmayan

- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta

II.A.1.b. Kompanse siroz olan

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta

II.B. DEA kullanmış olan hastalar

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir 12 hafta



III. GENOTİP 3 İLE ENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

III.A. Daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi

III.A.1. Siroz olmayan

- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir* 12 hafta

III.A.1.b. Kompanse siroz olan

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta

III.B. Peginterferon + Ribavirin kullanmış olan hastalar

III.B.1. Siroz olmayan

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir* 12 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 12 hafta

III.B.2. Kompanse siroz olan

- Glecaprevir + Pibrentasvir 16 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 24 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin* 12 hafta

III.C. DEA kullanmış olan hastalar

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta (Siroz ve NS5A kullanmış ise Ribavirinli 12 hafta)



IV. GENOTİP 4 İLE ENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

IV.A. Daha önce tedavi almamış hastalarda tedavi

IV.A.1. Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Ribavirin 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta (sirozlarda 12 hafta)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta (sirozlarda 12 hafta)
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

IV.B. Tedavi kullanmış olan hastalar

IV.B.1. Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Ribavirin 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir+Ribavirin 12 hafta (HCV RNA >800 000 IU/ml ise 16 hafta)
- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

IV.B.2. DEA kullanmış olan hastalar

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta



V. GENOTİP 5 ve 6 İLE ENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

V.A. Daha önce tedavi almamış hastalar

V.A.1. Siroz olmayan hastalar

- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta
- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

V.A.2. Kompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir + Ledipasvir 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta
- *Sofosbuvir + Velpatasvir 12 hafta*

V.B. Peginterferon + Ribavirin kullanmış olan hastalar

V.B.1. Siroz olmayan ve kompanse siroz olan hastalar

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta (siroz olanlarda 12 hafta)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta (siroz olanlarda 12 hafta)
- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta*

V.C. DEA kullanmış olan hastalar

V.C.1. Siroz olmayan ve kompanse sirozlu hastalar

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 12 hafta



VI. ÖZEL HASTA GRUPLARI

VI.A. Dekompanse siroz hastalarının tedavisi

VI.A.1. Dekompanse sirozda genel kurallar:

MELD \geq 18 olup 6 ay içinde karaciğer nakli olabileceklerde tedavinin nakil sonrasına ertelenmesi daha uygundur. Proteaz inhibitörleri ve içeren ilaçlar dekompanse sirozlarda kontrendikedir. Ribavirin 600 mg başlanması, tolere edildikçe yükseltilmesi tavsiye edilir.

Aşağıdaki ilaçlar kullanılmaz:

- Simeprevir (Olysio)
- Paritaprevir (Viekirax)
- Grazoprevir (Zepatier)
- Glecaprevir (Maviret)
- Voxilaprevir (Vosevi)

VI.A.2. Genotip 1, 4, 5, 6 ile enfekte hastaların tedavisi

- Sofosbuvir+Ledipasvir (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta)
- *Sofosbuvir+Velpatasvir (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta)*
- Sofosbuvir+*Daclatasvir* (Ribavirinle 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta) (Sadece G1 ve G4 ile enfekte olanlarda)

Daha önce sofosbuvirli veya NS5A inhibitörlü rejim kullanıp başarısız olanlarda tedavi

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 24 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 24 hafta*

VI.A.3. Genotip 2, 3 ile enfekte olanlarda tedavi

- *Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirin 12 hafta*
- Sofosbuvir + *Daclatasvir* + Ribavirin 12 hafta (Ribavirinsiz 24 hafta)

Daha önce sofosbuvirli veya NS5A inhibitörlü rejim kullanıp başarısız olanlarda tedavi

- *Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirin 24 hafta*
- Sofosbuvir + *Daclatasvir* + Ribavirin 24 hafta

VI.B. Karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit C tedavisi

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



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

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

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta (ribavirinsiz 24 hafta)
- *Sofosbuvir + Velpatasvir 12 hafta, siroz ise Ribavirinli 12 hafta*
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta (GFR <30 ml/dakika olanlarda) Takrolimus serum seviyeleri takip edilir, gerekirse doz ayarı yapılır, siklosporin >100 mg/günlük dozlarda kullanılmaz)
- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 12 hafta (ribavirinsiz 24 hafta)

VI.B.2. Genotip 2 hastalar (Siroz olmayan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta (dekompanse sirozlarda kullanılmaz)
- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta, siroz ise Ribavirinli 12 hafta*

VI.B.3. Genotip 3 ile enfekte hastalar (Siroz olan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta (Dekompanse sirozlarda kullanılmaz)
- Sofosbuvir+*Daclatasvir*+Ribavirin 24 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta (Dekompanse ise 24 hafta)*

VI.C. HBV koenfeksiyonu olan hastalar

Kronik B hepatiti için tedavi kriterlerini karşılayanlarda HBV için antiviral tedavi başlanır. HBV tedavisi endikasyonu olmayan HBsAg pozitif hastalarda HCV tedavisi sırasında ve tedavi bitiminden 3 ay sonrasına kadar HBV reaktivasyonu riskine karşı HBV DNA takibi yapılır. Yakından takip edilemeyecek hastalarda entekavir veya tenofovir başlanması ve hepatit C tedavisi bittikten 3 ay sonrasına kadar kullanılması uygundur. HBsAg negatif olan ve anti-HBs ve/veya anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyonu nadir olup DEA tedavi sırasında aralıklı olarak serum ALT takibi yapılmalıdır.



VI.D. Kronik böbrek hastaları

VI.D.1. GFR \geq 30 ml/dk/1.73 m² olan hastalar diğer hastalar gibi tedavi edilirler. Tedavi sırasında renal fonksiyonlar yakın izlenmelidir.

VI.D.2. GFR $<$ 30 ml/dk/1.73 m² olan veya hemodiyalize giren hastalarda zamanı belirlenebilen böbrek nakli planlanıyorsa, tedavi nakil sonrasına ertelenebilir. Bu tedaviler deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

- G1, 2, 3, 4, 5, 6 ile enfekte hastalarda Glecaprevir + Pibrentasvir 8-12 hafta
- G1a'da Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+Ribavirin (200 mg/gün) 12 hafta (Hb $<$ 10 g/dl veya tedavi sırasında $<$ 8.5 g/dl olursa ribavirin kullanılmamalı, tedavi 24 haftaya uzatılmalıdır.)
- G1b'de Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- G4'te Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Ribavirin (200 mg/gün) 12 hafta (Hb $<$ 10 g/dl veya tedavi sırasında $<$ 8.5 g/dl olursa ribavirin kullanılmamalı, tedavi 24 haftaya uzatılmalıdır.)
- G1 ve G4 ile enfekte olan hastalarda Grazoprevir + Elbasvir 12 hafta (G1a'da 16 hafta daha uygundur)

VI.E. Solid organ transplant alıcıları (Böbrek nakilli hastalar dahil)

Solid organ transplant alıcılarında DEA tedavi yaşam beklentilerine göre transplant öncesi ve sonrası uygulanabilir. Transplant öncesi antiviral tedavide yukarıda belirtilen genel kurallar geçerlidir. Transplantasyon sonrası dönemde ise;

Tüm genotiplerde,

- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta

Genotip 1,4, 5,6 ile enfekte olanlarda

- Sofosbuvir + Ledipasvir 12 hafta

Genotip 1, 2, 3, 4, 5, 6 ile enfekte hastalarda GFR $<$ 30 ml/dakika

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta

VI.F. Madde bağımlılarında HCV Tedavisi

Avrupa'da, HCV yükünün üçte ikisini damar içi madde bağımlıları oluşturmaktadır. Damar içi madde kullanan kişiler arasında kronik HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı yaklaşık % 40'tır. Ülkemizde de bağımlılık tedavi merkezlerinde tedavi gören hastalarda HCV prevalansı %45 olarak bildirilmiştir.

HCV enfeksiyonu olan madde bağımlılarının tedavisinin amacı, HCV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması yanında, ortak enjektör kullanımı nedeni ile oluşabilecek bulaşma riskini engellemektir. Damar içi madde bağımlılarında risk yüksek olduğundan HCV testi en az yılda bir kez yapılmalıdır.



OST (Opioid Substitüsyon Tedavisi) alan madde bağımlısı hastalar arasında, DEA tedavisinin güvenli ve etkili olduğu, metadon veya buprenorfin doz ayarlaması gerektirmediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, opioid toksisitesi veya yoksunluk belirtileri için yakın izlem yapılmalıdır.

VI.F.1. Öneriler:

- Damar içi madde bağımlıları, anti-HCV antikorları ve HCV RNA için rutin ve isteğe bağlı olarak test edilmelidir. HCV RNA negatif olan madde bağımlılarında yıllık olarak HCV RNA tayin edilmelidir.
- Damar içi madde bağımlılarının cezaevlerinde de dahil olmak üzere geniş kapsamlı zarar azaltma programlarının bir parçası olarak OST'ye ve temiz ilaç enjekte eden ekipmana uygun erişimi sağlanmalıdır.
- HCV ile enfekte olmuş bütün damar içi madde bağımlılarında ve OST alan HCV ile enfekte olmuş hastalarda DEA bazlı tedaviler güvenli ve etkilidir.
- HCV ile enfekte olmuş hastalara cezaevinde HCV tedavisi önerilmektedir.
- Tedavi öncesi eğitim ile HCV bulaşma yolları, fibrozisin ilerlemesi için risk faktörleri, tedavi, reenfeksiyon riski ve zarar azaltma stratejileri anlatılmalıdır.
- OST hastalarında DEA ile HCV enfeksiyonu tedavisi sırasında metadon veya buprenorfin dozu ayarlaması gerekmez.
- Başarılı bir HCV tedavisinden sonra HCV reenfeksiyonunu önlemek için zarar azaltma, eğitim ve danışmanlık sağlanmalıdır.
- Riskli davranışları devam eden damar içi madde bağımlılarında SVR'yi takiben HCV reenfeksiyonu için ideal olarak yılda iki kez olmak üzere, en az yıllık HCV RNA değerlendirmesi yapılmalıdır.
- SVR sonrası takip sırasında reenfeksiyon tanımlanırsa yeniden tedavi yapılabilir.

VI.F.2. Önerilen ilaçlar

- Elbasvir+Grazoprevir 12 hafta
- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- Glecaprevir + Pibrentasvir 8-12 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta



VI.F.3. DEA'lar ve madde bağımlılarında ilaç etkileşimleri

Tablo 2. DEA'lar ve bağımlılık yapan ilaçların etkileşimleri

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	PrOD	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Amphetamine	●	●	●	◆	●	●	●
Cannabis	●	●	●	◆	●	●	●
Cocaine	●	●	●	◆	●	●	●
Diamophine	●	●	●	◆	●	●	●
Diazepam	●	●	●	◆	●	●	●
Fentanyl	●	●	●	●	◆	●	◆
Gamma-hydroxybutyrate	●	●	●	◆	◆	●	◆
Ketamine	●	●	●	◆	●	●	●
MDMA (ecstasy)	●	●	●	◆	●	●	●
Mefedrone	●	●	●	◆	●	●	●
Methadone	●	●	●	●	●	●	●
Methamphetamine	●	●	●	◆	●	●	●
Oxycodone	●	●	●	◆	◆	●	◆
Phencyclidine (PCP)	●	●	●	◆	●	●	●
Temazepam	●	●	●	●	●	●	●

● : Klinik olarak önemli bir etkileşim beklenmez
◆ : Doz miktar ve aralığını değiştirmeyi gerektirecek etkileşim olabilir

SOF: Sofosbuvir; LDV: ledipasvir; VEL: Velpatasvir; PrOD: Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir; GZR: Grazoprevir; EBR: Elbasvir; VOX: Voxilaprevir; GLE: Glecaprevir; PIB: Pibrentasvir

VI.G. HIV koenfeksiyonu olanlarda hepatit C tedavisi

HIV koenfeksiyonu olan hastalarda karaciğer hastalığı ilişkili morbidite ve mortalite, HCV ile monoenfekte hastalara göre daha sıktır. HIV ile koenfekte HCV hastalarında ileri evre fibrozis ve siroz, karaciğer dışı organ disfonksiyonları ve mortalite, koenfeksiyonu olmayan hastalardan daha sıktır. Olası bu riskleri ortadan kaldırmak için HCV tedavisi önceliklendirilmelidir. Herhangi bir nedenle HCV enfeksiyonunun tedavisi ertelenirse, karaciğer hastalığı, kılavuzda önerildiği şekilde rutin aralıklarla izlenmelidir. HIV/HCV koenfekte hastalarda tedavi önerileri, tedavinin etkinliği ve yan etki oranları, HCV monoenfekte hastalardan farklı olmamakla birlikte DEA'lar ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşim için dikkatli olunmalıdır. Her ne kadar HIV ile enfekte tüm hastalara tedavinin geciktirilmeden başlanması önerilmekte ise de HIV/HCV koenfeksiyonunun varlığı ART başlamanın aciliyetini artıran durumlar arasındadır.



VI.G.1. Tedavi zamanlaması:

- **Antiretroviral tedavi (ART) başlanmamış hastalar:** CD4 hücre sayısından bağımsız olarak HIV ve HCV tedavisinin birlikte başlanması önerilmekle beraber, CD4 hücre sayısı $<200/\text{mm}^3$ olanlara öncelikli olarak ART başlanması, $>200/\text{mm}^3$ olan olgularda öncelikle DEA ile HCV tedavisinin yapılması önerilir.

ART naiv hastalarda ART'ye bağlı potansiyel ilaç toksisitesinin değerlendirilmesi, ART ile sağlanan immün restorasyon ve HIV RNA süpresyonunun teorik olarak HCV üzerindeki olumlu etkilerini artırma etkilerinden dolayı, genellikle ART başlandıktan 4-6 hafta sonra HCV'ye yönelik tedavi başlanması önerilmektedir. CD4 hücre sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan hastalarda ART, HCV tedavisi tamamlanana kadar ertelenebilir.

HIV/HCV koenfeksiyonunda HCV tedavisi verilecek hastalarda, ART'ye başlanırken veya değiştirilirken, ilaçlar arasındaki ciddi etkileşimler nedeniyle ilaç seçimleri dikkatli yapılmalı ve olası ilaç etkileşimleri mutlaka kontrol edilmelidir (<http://www.hep-druginteractions.org>).

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

ART alan ve viral süpresyon sağlanamayan hastalarda hastanın antiviral öyküsü ve direnç profiline göre en az iki ya da üç HIV'e etkili ajan içeren yeni ART seçilmeli ve tedaviye başlandıktan 4-6 hafta sonra ilaç tolerabilitesi ve yan etkileri gözlemlendikten sonra HCV tedavisi başlanmalıdır.

HCV tedavisi için önceden başlanmış olan ART'ye ara verilmemelidir.

ART alan ve viral süpresyon sağlanamayan hastalarda hastanın antiviral öyküsü ve direnç profiline göre HIV'e etkili en az iki ya da üç ajan içeren yeni ART seçilmeli ve tedaviye başlandıktan 4-6 hafta sonra ilaç tolerasyonu ve yan etkileri gözden geçirildikten sonra HCV tedavisi başlanmalıdır.

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

Tablo 1'de HCV tedavisi ile HIV antiretroviral ilaç etkileşimleri önerileri, Tablo 2'de HIV/HCV koenfeksiyonunda önerilmeyen durumlar yer almaktadır.



VI.G.2. HCV Tedavisi ile HIV Antiretroviral İlaç Etkileşimleri Önerileri

VI.G.2.a. Önerilenler

- **Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) kombinasyonu:** Glecaprevir / pibrentasvir, klinik olarak anlamlı etkileşime sahip olmayan antiretroviral ilaçlarla kullanılmalıdır: abakavir, emtrisitabin, enfuvirtid, lamivudin, raltegravir, dolutegravir, rilpivirin ve tenofovir. Glecaprevir / pibrentasvir ile elvitegravir / kobisistatin güvenliği hakkındaki sınırlı veriler göz önüne alındığında, HIV / HCV ile koenfekte edilmiş hastaların hepatotoksisite için izlenmesi önerilmektedir.
- **Elbasvir/grazoprevir kombinasyonu:** Abacavir, emtrisitabin, enfuvirtid, lamivudin, raltegravir, dolutegravir, rilpivirin ve tenofovir ART'leri ile birlikte belirgin klinik etkileşim olmaksızın kullanılabilir.
- **Sofosbuvir/velpatasvir kombinasyonu:** Çoğu ART ile birlikte sorunsuz bir şekilde kullanılabilir. Ancak efavirenz, etravirin veya nevirapin ile birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü velpatasvirin, TDF ile birlikte kullanımı durumunda tenofovir düzeyini artırma potansiyeli vardır ve böbrek fonksiyonlarının yakın izlenimi gerektirir, GFR <60 mL/dk olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Sofosbuvir/velpatasvir tedavisi alan hastalarda kobisistat veya ritonavir içeren ART rejimi birlikte kullanılacağı zaman, TAF, TDF'e alternatif oluşturabilir.

- **Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voksilaprevir (100 mg) kombinasyonu:** Önemli etkileşime sahip olmayan antiretroviral ilaçlarla kullanılmalıdır: dolutegravir, emtrisitabin, enfuvirtid, lamivudin, rilpivirin ve raltegravir gibi.

Darunavir / ritonavir veya elvitegravir / kobisistat birlikte uygulanması ve klinik güvenlik verilerinin bulunmamasıyla birlikte voksilaprevir AUC artışları göz önüne alındığında, HIV/HCV koenfekte hastalarda ilave güvenlik verileri elde edilinceye kadar hepatik toksisite izlenmesini gerekli kılar.

Bu tedavi, TDF olarak verildiğinde tenofovir seviyelerini artırma potansiyeline sahip olduğundan, birlikte kullanım renal fonksiyonun dikkate alınmasını zorunlu kılar ve eGFR <60 mL / dk olan kişilerde kaçınılmalıdır. Sofosbuvir /velpatasvir / voksilaprevir ve TDF alan hastalarda eşzamanlı olarak dozaj döneminde renal izleme önerilmektedir.

VI.G.2.b. ÖNERİLMİYEN DURUMLAR

- HCV tedavisi için antiretroviral tedavinin kesilmesi/ara verilmesi önerilmez.
- Elbasvir/grazoprevir kobisistat, efavirenz, etravirine, nevirapine veya herhangi bir HIV proteaz inhibitörü ile kullanılmamalıdır.
- Glecaprevir/pibrentasvir;atazanavir, ritonavir-içeren antiretroviral rejimlerle, efavirenz veya etravirin ile birlikte kullanılmaz.
- Sofosbuvir/velpatasvir;efavirenz, etravirin veya nevirapin içeren antiretroviral rejimlerle birlikte kullanılmaz.



- Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir; ritonavir-boostedatazanavir, efavirenz, etravirine veya nevirapinle birlikte kullanılmaz.
- Sofosbuvir-temelli rejimler tipranavir ile birlikte kullanılmaz.
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir ve dasabuvir; darunavir, efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir, ritonavir-boosted tipranavir, etravirin, nevirapin, kobisistat veya rilpivirin ile birlikte kullanılmaz.
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir±dasabuvir, antiretroviral tedavi almayan HIV/HCV-koenfekte bireylerde kullanılmaz.

VII. AKUT HEPATİT C TEDAVİSİ

Akut C hepatiti tanısı konduğunda hemen DEA tedavisi başlanmalıdır.

- Genotip 1, 4, 5, 6 ile enfekte olanlarda Sofosbuvir + Ledipasvir 8 hafta
- Genotip 1b ile enfekte olanlarda Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir 8 hafta kullanılabilir.
- Bütün genotiplerde
 - Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
 - Sofosbuvir + Velpatasvir 8 hafta
 - Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta



Akut C hepatiti tanısı nasıl konur?

- İmmün yetmezliği olmayan hastalarda
 - anti-HCV negatif, HCV RNA pozitif olması,
 - daha önce negatif olduğu bilinen anti-HCV'nin pozitif olması
- Şüpheli teması olan kişilerde 48 saat içinde anti-HCV ve HCV RNA düzeyi tayin edilmelidir.
 - Anti-HCV ve HCV RNA negatifse erken tedavi planlanıyorsa 2 hafta sonra HCV RNA bakılır, negatif ise 6 aya kadar 4 haftada bir anti-HCV, HCV RNA ölçümü yapılır.
 - Anti-HCV pozitif ve HCV RNA negatif olan kişilerde yeniden enfeksiyon ihtimaline karşılık 2 hafta sonra HCV RNA bakılır, negatif ise 6 aya kadar 4 haftada bir HCV RNA tayini yapılır.
 - Akut hepatitle uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularının (10 katın üzerinde ALT seviyesi ve/veya sarılık) varlığı tanıyı destekler.
- Şüpheli temas hikayesi olmayanlarda, hastalık genellikle asemptomatik seyrettiği için, akut C hepatiti teşhisi konması zordur.
 - ALT yüksekliği saptanan bir hastada diğer bütün sebepler ekarte edildiğinde HCV RNA pozitifliği varsa akut C hepatitinden kuşkulandırılabilir. Böyle bir durumda
 - >1 log'dan fazla dalgalanan HCV RNA düzeyi şiddetle akut C hepatitinden kuşkulandırır.
 - Anti-HCV düşük titrede olup HCV RNA pozitif olduğunda da akut C hepatiti olasılığı yüksektir.



VIII. TEDAVİNİN TAKİBİ

İlaçların etkinliğini, emniyet ve yan etkisini, ilaç-ilaç etkileşimini ve hastaların ilaç uyumunu izlemek için takip yapılması gerekmektedir.

Etkinlik takibi: Doğrudan etkili antivirallerin çok yüksek etkinlikleri olduğu için ve kısa süre kullanıldıkları için tedavi sırasında etkinliği önceden kestirecek ara değerlendirmeler yapılması gerekmemektedir. Erken HCV RNA değerlerinin cevapsızlığı öngördüğüne dair veri yoktur. Bu nedenle etkinlik takibi tavsiye edilmemektedir. Ancak hastaların tedavi uyumunu değerlendirmek için ve çok az oranda olabilecek *breakthrough*'yu yakalayabilmek için tedavinin 4'üncü haftası veya az öncesinde HCV RNA düzeyine bakılması uygun olabilir. HCV RNA pozitif olanlarda 6'ncı haftada ölçüm tekrarlanabilir. Etkinlik takibi tavsiye edilmediğine göre tedaviye başlamadan önce bakılan HCV RNA düzeyinden sonra sadece tedavi sonrası 12 veya 24 haftada HCV RNA bakılması yeterlidir.

Tedaviye cevap vermeyenlerde daha sonraki tedavi denemelerinin tam cevapsızlar ve nüksler bakımından fark edip etmediği de bilinmemektedir. Bu konudaki veriler elde edilene kadar TKAD ve VHSD tedavi sonunda HCV RNA bakılmasının uygun olacağı görüşündedir.

Yan etki yönünden takip: Etkinlik için takip edilmese bile ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri yönünden tedavi sırasında hastalar takip edilmelidir. DEA ilaçların en sık karşılaşılan yan etkileri halsizlik, baş ağrısı ve kaşıntıdır. Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir kombinasyonunda bilirubin ve ALT yükselmeleri görülebilir. Ama tedavide değişiklik yapacak düzeyde değildir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan ve Sofosbuvir kullanan hastalar bu yönden de takip edilmelidir.

Ribavirinli tedavi kullanan hastalarda 2, 4, 8 ve 12. haftalarda hemogloblin düzeyi bakılmalıdır. Eğer anemi geliştirse takip sıklığı artırılabilir.

Proteaz inhibitörleri karaciğer fonksiyonları bozuk olanlarda kullanılmamalıdır. Bu nedenle siroz hastalarında kullanıldıklarında karaciğer yetmezliği açısından dikkat edilmelidir. Dekompanse sirozlarda zaten kontrendikedirler.

DEA tedavisi sırasında gebelik kesinlikle engellenmelidir. Ribavirin kullananlarda tedavi bittikten 6 ay sonrasına kadar gebeliğe müsaade edilmemelidir.

Tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki takip önerileri Şekil 1'de görülmektedir.

Tedavi sırasında ilaç değişiklikleri: DEA için ilaç doz ayarlaması yoktur. Eğer ALT >10 kat yükselme, sepsis ya da açıklanamayan ciddi bir yan etki oluşursa tedavi tam olarak kesilmelidir. Ribavirin tedavisi sırasında gelişebilecek anemi için ribavirin doz ayarlaması yapılmalıdır.

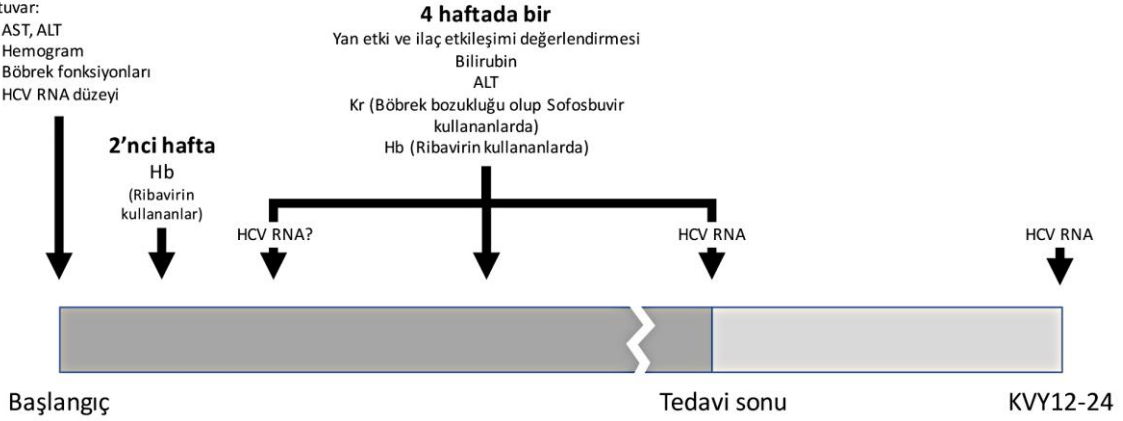
İlaç uyumu: Hastalar ilaçlarını düzenli kullanma konusunda ısrarla uyarılmalıdırlar. Hasta yakınlarından da yardım alınabilir. Alkol ve uyuşturucu kullananlarda psikiyatri desteği



alınabilir. Düzenli ilaç kullanılmaması breakthrough ve cevapsızlık ve ilaç direnç mutasyonlarının seçilmesine neden olabilir. Sonraki tedavileri de tehlikeye atabilir.

Tedavi öncesi değerlendirme

- Genotip-subtip tayini
- Karaciğer hastalığının derecesi
- Hepatit B ve A araştırması, aşılama
- İlaç kullanımı
- Karaciğeri etkileyecek eşlik eden durumlar
- Eşlik eden hastalıklar
- Gebelik önlenmesi bilgilendirmesi
- Laboratuvar:
 - AST, ALT
 - Hemogram
 - Böbrek fonksiyonları
 - HCV RNA düzeyi



Şekil 1. Tedavi sırasında takip önerileri

IX. TEDAVİ SONRASI TAKİP

IX.A. Tedavisi başarısız olan hastaların takibi

DEA ile tedavi edilip tedaviye cevap vermemiş hastalar için yeni tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Tedaviye cevapsız hastalar için yukarıda bahsedilen uygun tedavi seçeneklerinin varlığında hastalar yeniden tedavi edilmelidir.

Tekrar tedavi edilemeyen hastalar, hastalığın ilerlemesi yönünden 6 – 12 ayda bir takip edilmelidirler. Bu maksatla hastaların karaciğer fonksiyon testleri, hemogramları ve protrombin zamanı ölçümleri yapılmalıdır. İleri fibrozisi olmayan hastalar 1 – 2 senede bir invaziv olmayan yöntemlerle fibrozis açısından değerlendirilmelidir.

İleri fibrozisi olan hastalara HSK gelişmesi açısından 6 ayda bir karın ultrasonu yapılmalıdır.

Siroz olan hastalar özofagus varisleri açısından takip edilmelidir.



Tekrar tedavi seçenekleri var ve RAS varlığına göre seçilecekse RAS tayini yapılmalıdır. Aksi takdirde her tedavi cevapsız hastaya RAS bakılmasına gerek yoktur.

IX.B. Kalıcı virolojik cevap elde edilen hastaların takibi

Hastaların tekrar HCV enfeksiyonu riski yoksa, KVV elde edildikten sonra HCV RNA takibi yapılmasına gerek yoktur.

İntravenöz madde kullanan veya riskli cinsel davranışı olanların tekrar HCV enfeksiyonu yönünden 6 ayda bir HCV RNA ölçümleri yapılmaya devam edilmelidir. DEA tedavilerinden sonra, tedavinin kolay olmasından dolayı tekrar enfeksiyon oranında artış olduğu bildirilmiştir.

İleri fibrozisi olan hastalarda 6 ayda bir ultrason ile HSK taraması yapılmalıdır. Ishak skoruna göre F3 – 6 olan hastalar, metavire göre F3 ve F4 olan hastalar bu kapsamda değerlendirilmelidir.

Eğer hasta siroz ise özofagus varisleri açısından endoskopi yapılmalı ve varislerin derecesine göre takip endoskopilerinin sıklığı ayarlanmalıdır. Tedavi öncesi endoskopisi yapılmış ve varis bulunmamış olan hastaların bu açıdan takip edilmeleri gerektiğine dair bir delil yoktur. KVV elde edildikten sonra özofagus varisi geliştiği ve kanama olduğu bildirilmemiştir.

KVV elde edildiği halde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanan hastalar başta karaciğer yağlanması olmak üzere diğer karaciğer hastalıkları yönünden araştırılmalı ve takip ve tedavi edilmelidir.

Transaminaz yüksekliği olmasa bile alkol kullanımı, obesite, diyabetes mellitus, hepatotoksik olabilecek ilaç kullanımı olan hastalar karaciğer hastalığı yönünden takip ve tedavi edilmelidirler. Karaciğer yağlanması olan hastaların %80'inin transaminazlarının normal olabileceği unutulmamalıdır.

KVV elde edilen hastalar immün supressif kullandıklarında HCV alevlenmesi riskine sahip değildirler. Bu açıdan takip edilmeleri gerekmez.



KAYNAKLAR

Genotip 1 ile Enfekte Hastalardaki Klinik Çalışmalar

Sofosbuvir+Ledipasvir çalışmaları:

Tedavi almamış genotip 1 (subtip 1a ve 1b) %16 kompanse siroz

- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.

Tedavi almamış genotip 1 (subtip 1a ve 1b) siroz olmayan hastalar. Sekiz haftalık tedavinin denendiği çalışma

- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.

Tedavi almamış veya tedavi kullanmış olan genotip 1 siroz hastalarının yer aldığı çalışmaların topluca analizi (513 hasta)

- Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, Marcellin P, Welzel TM, Hyland R, Ding X, Yang J, Knox S, Pang P, Dvory-Sobol H, Subramanian GM, Symonds W, McHutchison JG, Mangia A, Gane E, Mizokami M, Pol S, Afdhal N. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):79-86.

Peginterferon+Ribavirin tedavisi başarısız olmuş genotip 1 (1a ve 1b) hastalar. Hastaların yarısı proeaz inhibitörlü kombinasyonlara cevapsızdır.

- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.

Siroz hastaları

- Curry M, Modi AA, Pungpapong S, Leise M, Aqel B, LLewellyn J, et al. Realworld effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in treatment-experienced cirrhotic genotype 1 patients with chronic hepatitis C: a comparative analysis of Gilead sponsored trials with 4 real-world cohorts. *J Hepatol* 2016;64:S797.



Proteaz inhibitörlü tedavilere cevapsız hastalarda tedavi

- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratziu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Marcellin P, Habersetzer F, Guyader D, Grangé JD, Loustaud-Ratti V, Serfaty L, Metivier S, Leroy V, Abergel A, Pol S. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015 Apr;15(4):397-404.
- Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourlière M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. *Liver Int*. 2016 Jan;36(1):42-8.

Sofosbuvir+Ribavirin±Peginterferon/Ribavirin tedavisi kullanmış olan 14 hastadaki Faz 2 çalışma.

- Osinusi A, Kohli A, Marti MM, Nelson A, Zhang X, Meissner EG, Silk R, Townsend K, Pang PS, Subramanian GM, McHutchison JG, Fauci AS, Masur H, Kottitil S. Re-treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after relapse: an open-label pilot study. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 4;161(9):634-8.

Sofosbuvirli rejimlere cevapsız hastalarda tedavi

- Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, Pang PS, Zhu Y, McHutchison JG, Flamm S, Lawitz E. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):1793-7.

Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir çalışmaları

Tedavi almamış genotip 1 hastalar (G1a %68; G1b %32), siroz yok. (SAPHIRE-I çalışması)

- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1594-603.

Tedavi almamış siroz olmayan G1a hastalar (PEARL-IV çalışması)

Tedavi almamış siroz olmayan G1b hastalar (PEARL-III çalışması)

- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR,



Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR; PEARL-III Study.; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-92.

Tedavi kullanmış siroz olmayan hastalar (%58 G1a; %42 G1b) (SAPHIRE-II çalışması)

- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14.

Tedavi kullanmış, siroz olmayan G1b hastaları (PEARL-II çalışması)

- Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksall I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L Jr, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):359-365.

Kompanse sirozlu G1 hastalar: %58 tedavi kullanmış olan; %68 G1a

- Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.

Sofosbuvir+Velpatasvir çalışmaları

Tedavi almamış ve tedavi kullanmış olan hastalarda yapılan çalışma. Tedavi kullanmış olan %32 hastanın %28'i proteaz inhibitörlü tedavi almış.

- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators.. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.



Tedavi kullanmış, siroz olmayan (kohort 1), siroz olan (kohort 2) genotip 3 ile enfekte hastalar.
Proteaz inhibitörlü üçlü tedavi kullanmış olan genotip 1 ile enfekte hastalar

- Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, Mogalian E, McHutchison JG, Rabinovitz M, Towner WJ, Gane EJ, Stedman CA, Reddy KR, Roberts SK. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015 Dec 1;163(11):809-17.

NS5A inhibitörü kullanmış olan hastalarda çalışma

- Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, Hinestroza F, Dvory-Sobol H, Huang KC, Osinusi A, McNally J, Brainard D, McHutchison J, Thompson A, Sulkowski M. Sofosbuvir/Velpatasvir in Combination With Ribavirin for 24 Weeks Is Effective Retreatment for Patients Who Failed Prior NS5A-Containing DAA Regimens: Results of the Retreatment Study. 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 13-17, 2016; Barcelona, Spain



Sofosbuvir+Daclatasvir çalışması

- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hiney M, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014 Jan 16;370(3):211-21.

Fransa kökenli çok merkezli gözlemsel çalışma. Çok sayıda tedavi kombinasyonları arasından Sofosbuvir+Daclatasvir kullanmış olan 768 hasta seçilmiş. Sirozlu hastalarda SVR daha düşük bulunmuş.

- Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Bronowicki JP, Ledinghen VD, Zoulim F, Tran A, Metivier S, Zarski JP, Samuel D, Guyader D, Marcellin P, Minello A, Alric L, Thabut D, Chazouilleres O, Riachi G, Bourcier V, Mathurin P, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Fouchard-Hubert I, Habersetzer F, Causse X, Geist C, Rosa I, Gournay J, Saillard E, Billaud E, Petrov-Sanchez V, Diallo A, Fontaine H, Carrat F; ANRS/AFEF HEPATHER study group.. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):39-47.

Garzoprevir+Elbasvir çalışmaları

Tedavi almamış hastalarda tedavi

- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, Wan S, DiNubile MJ, Nguyen BY, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Butterton JR. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jul 7;163(1):1-13.

Peginterferon+ribavirin tedavisine cevapsız hastalar

- Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, Shafran S, Stryszak P, Lin L, Gress J, Black S, Dutko FJ, Robertson M, Wahl J, Lupinacci L, Barr E, Haber B. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology.* 2017 Jan;152(1):164-175.

Proteaz inhibitörlü kombinasyonlara cevap vermeyen hastalar

- Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AY, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Forns X. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease



Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. Clin Infect Dis. 2016 Jan 1;62(1):32-6.

Doğrudan etkili antiviral kombinasyonlarına cevap vermeyenlerde tedavi

- Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AY, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Buti M. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. J Hepatol. 2015 Sep;63(3):564-72.

Sofosbuvir+Simeprevir çalışmaları

Tedavi kullanmış olan ve tedavi almamış olan hastalarda ribavirinli ve ribavirinsiz tedavi karşılaştırması (COSMOS çalışması) Faz Iıa çalışma

- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65.

Sirozlu hastalarda tedavi

- Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, Godofsky E, Herring RW, Poleynard G, Sheikh A, Tobias H, Kugelmas M, Kalmeijer R, Peeters M, Lenz O, Fevery B, De La Rosa G, Scott J, Sinha R, Witek J. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). Hepatology. 2016 Aug;64(2):360-9.

Gözlemsel, çok merkezli gerçek yaşam verisi

- Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, Morelli G, Darling JM, Feld JJ, Brown RS, Frazier LM, Stewart TG, Fried MW, Nelson DR, Jacobson IM; HCV-TARGET Study Group.. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. Gastroenterology. 2016 Feb;150(2):419-29.

Daclatasvirli kombinasyon tedavisine cevapsız hastalardaki tedavi

- Hézode C, Chevaliez S, Scoazec G, Soulier A, Varaut A, Bouvier-Alias M, Ruiz I, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Féray C, Pawlotsky JM. Retreatment with sofosbuvir



and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology*. 2016 Jun;63(6):1809-16.

Daclatasvir+Asunaprevir çalışması

Tedavi almamış ve tedavi kullanmış olan G1b hastalarda yapılan çok merkezli çalışma

- Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, Chang TT, Everson GT, Heo J, Gerken G, Yoffe B, Towner WJ, Bourliere M, Metivier S, Chu CJ, Sievert W, Bronowicki JP, Thabut D, Lee YJ, Kao JH, McPhee F, Kopit J, Mendez P, Linaberry M, Hughes E, Noviello S; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605.

Tedavi almamış veya tedavi kullanmış olan G1b ile enfekte hastalarda Japon çalışması

- Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2083-91.

Genotip 2 Hastalarda Klinik Çalışmalar

Sofosbuvir+Velpatasvir

- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators.; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2608-17.

Sofosbuvir+Daclatasvir: Toplam 211 hastanın 26'sı Genotip 2 ile enfekte %92 başarı.

- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinesrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):211-21.



Sofosbuvir+Ribavirin

- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1993-2001.
- Mangia A, Susser S, Piazzolla V, Agostinacchio E, DeStefano G, Palmieri V, Spinzi G, Carraturo I, Potenza D, Losappio R, Arleo A, Miscio M, Santoro R, Sarrazin C, Copetti M. Sofosbuvir and Ribavirin for genotype 2 HCV infected patients with cirrhosis: a real life experience. *J Hepatol*. 2016 Dec 10. pii: S0168-8278(16)30707-3. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.002.
- Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie A, Reddy RK, Kuo A, Lim JK, Darling J, Pockros P, Galati JS, Frazier LM, Alqahtani S, Sulkowski MS, Vainorius M, Akushevich L, Fried MW, Zeuzem S; HCV-TARGET Study Group. 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*. 2016 Jul 13. pii: gutjnl-2016-311609. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311609.
- Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsunami H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat*. 2014 Nov;21(11):762-8.

Genotip 3 ile Enfekte Hastalarda Klinik Çalışmalar

Sofosbuvir+Daclatasvir

- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1127-35.

İleri karaciğer hastalığı olanlarda tedavi

- Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, Pol S, Stuart K, Tse E, McPhee F, Bhore R, Jimenez-Exposito MJ, Thompson AJ. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016 May;63(5):1430-41.



Sofosbuvir +Velpatasvir

- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators.; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2608-17
- Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, Mogalian E, McHutchison JG, Rabinovitz M, Towner WJ, Gane EJ, Stedman CA, Reddy KR, Roberts SK. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015 Dec 1;163(11):809-17.

Genotip 4 ile Enfekte Hastalarda Klinik Çalışmalar

Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir

- Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P, Hall C, Schnell G, Pilot-Matias T, Mobashery N, Redman R, Vilchez RA, Pol S. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2015 Jun 20;385(9986):2502-9.
- Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:25-35.
- Waked I, Shiha G, Qaqish RB, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:36-44.

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, Silk R, Kotb C, Gross C, Teferi G, Sugarman K, Pang PS, Osinusi A, Polis MA, Rustgi V, Masur H, Kottlilil S. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015 Sep;15(9):1049-54.
- Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, Svarovskaia E, Knox SJ, Loustaud-Ratti V, Asselah T. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology.* 2016 Oct;64(4):1049-56.



Sofosbuvir+Velpatasvir

- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2599-607.

Grazoprevir+Elbasvir

- Asselah T, Hendrick W, Reesink, et al. High Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir with or without Ribavirin in 103 Treatment-Naïve and Experienced Patients with HCV Genotype 4 infection: A Pooled Analysis. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 13-17, 2015; San Francisco, CA

Genotip 5 veya 6 ile Enfekte Hastalardaki Klinik Çalışmalar

Sofosbuvir+Velpatasvir

- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2599-607.

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, Pang PS, Samuel D, Loustaud-Ratti V. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Apr;16(4):459-64.

Grazoprevir+Elbasvir

- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, Wan S, DiNubile MJ, Nguyen BY, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Butterton JR. 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 Jul 7;163(1):1-13.
- Brown A, Hezode C, Zuckerman E et al. C-SCAPE: Efficacy and Safety of 12 weeks of Grazoprevir +/- Elbasvir +/- Ribavirin in Patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 Infection [Abstract #P0771]. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 22-26, 2015; Vienna, Austria



Pangenotipik İlaç Çalışmaları

Glecaprevir + Pibrentasvir

- Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, Dore GJ, Lin CW, Liu R, Lovell SS, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263-271.
- Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, Hassanein T, Hinrichsen H, Rincon D, Morillas R, Zeuzem S, Horsmans Y, Nelson DR, Yu Y, Krishnan P, Lin CW, Kort JJ, Mensa FJ. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1062-1068.
- Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, Colombo M, Calinas F, Aguilar H, de Ledinghen V, Mantry PS, Hezode C, Marinho RT, Agarwal K, Nevens F, Elkhachab M, Kort J, Liu R, Ng TI, Krishnan P, Lin CW, Mensa FJ. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:417-426.
- Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, Felizarta F, Reindollar RW, Gordon SC, Pianko S, Fried MW, Bernstein DE, Gallant J, Lin CW, Lei Y, Ng TI, Krishnan P, Kopecky-Bromberg S, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253-1260.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, Asselah T, Bourlière M, Ruane PJ, Wedemeyer H, Pol S, Flisiak R, Poordad F, Chuang WL, Stedman CA, Flamm S, Kwo P, Dore GJ, Sepulveda-Arzola G, Roberts SK, Soto-Malave R, Kaita K, Puoti M, Vierling J, Tam E, Vargas HE, Bruck R, Fuster F, Paik SW, Felizarta F, Kort J, Fu B, Liu R, Ng TI, Pilot-Matias T, Lin CW, Trinh R, Mensa FJ. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med* 2018;378:354-369.
- Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, Chang TT, Lee SS, Marinho R, Dufour JF, Pol S, Hezode C, Gordon SC, Strasser SI, Thuluvath PJ, Zhang Z, Lovell S, Pilot-Matias T, Mensa FJ. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:293-300.
- Asselah T, Lee SS, Yao BB, Nguyen T, Wong F, Mahomed A, Lim SG, Abergel A, Sasadeusz J, Gane E, Zadeikis N, Schnell G, Zhang Z, Porcalla A, Mensa FJ, Nguyen K. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:45-51.



Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir

- Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, Vierling JM, Tran TT, Pianko S, Bansal MB, de Lédighen V, Hyland RH, Stamm LM, Dvory-Sobol H, Svarovskaia E, Zhang J, Huang KC, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Verna EC, Buggisch P, Landis CS, Younes ZH, Curry MP, Strasser SI, Schiff ER, Reddy KR, Manns MP, Kowdley KV, Zeuzem S; POLARIS-1 and POLARIS-4 Investigators. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134-2146.
- Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, Borgia SM, Shafran SD, Workowski KA, Pearlman B, Hyland RH, Stamm LM, Svarovskaia E, Dvory-Sobol H, Zhu Y, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Bräu N, Berg T, Agarwal K, Bhandari BR, Davis M, Feld JJ, Dore GJ, Stedman CAM, Thompson AJ, Asselah T, Roberts SK, Foster GR. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-122.
- Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Landaverde C, Gutierrez J. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology* 2017;65:1803-1809.
- Younossi ZM, Stepanova M, Jacobson IM, Asselah T, Gane EJ, Lawitz E, Foster GR, Roberts SK, Thompson AJ, Willems BE, Welzel TM, Pearlman B, Younossi I, Racila A, Henry L. Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naïve chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:259-267.
- Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, Hyland RH, Stamm LM, Zhang J, Dvory-Sobol H, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Serfaty L, Thompson AJ, Sepe TE, Curry MP, Reddy KR, Manns MP. Deferred treatment with sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:559-565.

Dekompanse Sirozda Tedavi

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):649-59.
- Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, Calleja JL, Peck-Radosavljevic M, Müllhaupt B, Agarwal K, Angus P, Yoshida EM, Colombo M, Rizzetto M, Dvory-Sobol H, Denning J, Arterburn S, Pang PS, Brainard D, McHutchison JG, Dufour JF, Van Vlierberghe H, van Hoek B, Forns X; SOLAR-2 investigators.



Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun;16(6):685-97.

- Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratziu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Marcellin P, Habersetzer F, Guyader D, Grangé JD, Loustaud-Ratti V, Serfaty L, Metivier S, Leroy V, Abergel A, Pol S. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015 Apr;15(4):397-404.

Sofosbuvir+Daclatasvir

- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016 May;63(5):1493-505.
- Leroy V, Hezode C, Metivier S, Tateo M, Conti F, Nguyen-Khac E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV infection and decompensated cirrhosis: interim analysis of a French multicentre compassionate use programme European association for the study of the liver. Barcelona, Spain: The International Liver Congress; 2016.
- Petersen J, Welzel T, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Cornberg M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic HCV infection in patients with decompensated cirrhosis: results of a European Multicentre Compassionate Use Programme. European Association for the Study of the Liver. Barcelona, Spain: The International Liver Congress;2016

Sofosbuvir+Velpatasvir

- Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, An D, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Brown RS Jr, Charlton M; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2618-28.

Farklı kombinasyonları erken erişim programlarında incelenmesi. İngiltere çalışması

- Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WT, MacDonald DC, Agarwal K, Foster GR, Irving WL; HCV Research UK. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):741-7.



Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Hepatit C Tedavisi

Sofosbuvir+Daclatasvir

- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016 May;63(5):1493-505.
- Fontana RJ, Brown RS Jr, Moreno-Zamora A, Prieto M, Joshi S, Londoño MC, Herzer K, Chacko KR, Stauber RE, Knop V, Jafri SM, Castells L, Ferenci P, Torti C, Durand CM, Loiacono L, Lionetti R, Bahirwani R, Weiland O, Mubarak A, ElSharkawy AM, Stadler B, Montalbano M, Berg C, Pellicelli AM, Stenmark S, Vekeman F, Ionescu-Ittu R, Emond B, Reddy KR. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2016 Apr;22(4):446-58.

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):649-59.
- Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Brandt-Sarif T, Chang P, Kivett V, Castells L, Prieto M, Fontana RJ, Baumert TF, Coilly A, Londoño MC, Habersetzer F. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1485-94.

Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir

- Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, Gordon F, Levitsky J, Terrault NA, Burton JR Jr, Xie W, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Forns X. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.

Sofosbuvir+Simeprevir

- O'Leary JG, Fontana RJ, Brown K, Burton JR Jr, Firpi-Morell R, Muir A, O'Brien C, Rabinovitz M, Reddy KR, Ryan R, Shprecher A, Villadiego S, Prabhakar A, Brown RS Jr. Efficacy and Safety of Simeprevir and Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Subjects With Recurrent Genotype 1 Hepatitis C Post-Orthotopic Liver Transplant: The Randomized GALAXY Study. *Transpl Int*. 2016 Nov 29. doi: 10.1111/tri.12896.



- Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, Ryland K, Chervenak AE, Watt KD, Vargas HE, Keaveny AP. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):1880-6.
- Brown RS Jr, O'Leary JG, Reddy KR, Kuo A, Morelli GJ, Burton JR Jr, Stravitz RT, Durand C, Di Bisceglie AM, Kwo P, Frenette CT, Stewart TG, Nelson DR, Fried MW, Terrault NA; Hepatitis C Therapeutic Registry Research Network Study Group. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver Transpl*. 2016 Jan;22(1):24-33.

Glecaprevir + Pibrentasvir

- Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS Jr, Agarwal K, Angus P, Gane E, Kao JH, Mantry PS, Mutimer D, Reddy KR, Tran TT, Hu YB, Gulati A, Krishnan P, Dumas EO, Porcella A, Shulman NS, Liu W, Samanta S, Trinh R, Fornis X. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2018;68: 1298-1307.

Madde Bağımlılarında Hepatit C Tedavisi

- Sulkowski MS, In Practice Hepatology, Hepatitis C Management in Special Populations, Persons Who Inject Drugs, Last Reviewed: 8/17/18

HIV Koenfeksiyonunda Tedaviler

Genel

- Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:658.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (Accessed on August 06, 2018).
- EACS European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 8.2, January 2016. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf (Accessed on .October 2017).
- Ryom L, Boesecke C, Gisler V, et al. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *HIV Med* 2016; 17:83.
- Rockstroh JK, Thomas DL, Bloom A. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the HIV-infected patient. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?/> (Accessed on February 24, 2019)



Sofosbuvir+Ledipasvir

Tedavi kullanmış olan veya tedavi kullanmayan, siroz olan veya olmayan HIV ile koenfekte G1 hastalar

- Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, Marks K, Luetkemeyer A, Baden RP, Sax PE, Gane E, Santana-Bagur J, Stamm LM, Yang JC, German P, Dvory-Sobol H, Ni L, Pang PS, McHutchison JG, Stedman CA, Morales-Ramirez JO, Bräu N, Jayaweera D, Colson AE, Tebas P, Wong DK, Dieterich D, Sulkowski M; ION-4 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):705-13.

Tek merkezli, açık, faz 2b çalışması. Tedavi almamış hastalar

- Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, Bon D, Silk R, Gross C, Price A, Sajadi M, Sidharthan S, Sims Z, Herrmann E, Hogan J, Teferi G, Talwani R, Proschan M, Jenkins V, Kleiner DE, Wood BJ, Subramanian GM, Pang PS, McHutchison JG, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottlilil S. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA.* 2015 Mar 24-31;313(12):1232-9.

Alman kohortu ara analizi. 35 HIV koenfeksiyonlu hastanın verisi var.

- İngiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, Busch H, Schmutz G, Wehmeyer MH, Boesecke C, Simon KG, Berger F, Rockstroh JK, Zur Wiesch JS, Baumgarten A, Mauss S. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis.* 2016 Nov 15;63(10):1320-1324.

Sofosbuvir+Daclatasvir

- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JC Jr, Henn S, Hinestrosa F, Huynh C, McDonald C, Mills A, Overton ET, Ramgopal M, Rashbaum B, Ray G, Scarsella A, Yozviak J, McPhee F, Liu Z, Hughes E, Yin PD, Noviello S, Ackerman P; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):714-25.
- Swallow E, Song J, Yuan Y, Kalsekar A, Kelley C, Peeples M, Mu F, Ackerman P, Signorovitch J. Daclatasvir and Sofosbuvir Versus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Coinfected with HIV: A Matching-adjusted Indirect Comparison. *Clin Ther.* 2016 Feb;38(2):404-12.
- 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 Jun 15;62(12):1489-96.

Yarıya yakını dekompanse siroz olan HIV koenfekte hasta tedavisi

- Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M, Zhao Y, Exposito MJ, Zeuzem S. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. Antivir Ther. 2016 Nov 15. doi: 10.3851/IMP3108.

Grazoprevir+Elbasvir

Faz 2 çalışma. 218 haftanın 59'u HIV koenfekte

- Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, Murillo A, Weis N, Nahass R, Shibolet O, Serfaty L, Bourliere M, DeJesus E, Zuckerman E, Dutko F, Shaughnessy M, Hwang P, Howe AY, Wahl J, Robertson M, Barr E, Haber B. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2015 Mar 21;385(9973):1087-97.

Sirozlu olan ve olmayan HIV koenfekte hastalarda kontrollü olmayan, açık etiketli faz 3 çalışma

- Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews GV, Saag MS, Zamor PJ, Orkin C, Gress J, Klopfer S, Shaughnessy M, Wahl J, Nguyen BY, Barr E, Platt HL, Robertson MN, Sulkowski M. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. Lancet HIV. 2015 Aug;2(8): e319-27.

Glecaprevir + Pibrentasvir

- Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, Soto-Malave R, Flisiak R, Bhagani S, Sherman KE, Shimonova T, Ruane P, Sasadeusz J, Slim J, Zhang Z, Samanta S, Ng TI, Gulati A, Kosloski MP, Shulman NS, Trinh R, Sulkowski M. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. Clin Infect Dis 2018;67:1010-1017.



Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalar

Grazoprevir+Elbasvir tedavisi

- Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, Martin P, Pol S, Londoño MC, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen BY, Robertson M, Barr E, Wahl J, Greaves W. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive 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 Oct 17;386(10003):1537-45.

Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir

- Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein DE, Cohen DE, Shulman NS, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Podsadecki T, Lawitz E. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1590-8.

Glecaprevir + Pibrentasvir

- Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, Pol S, Leroy V, Persico M, Moreno C, Colombo M, Yoshida EM, Nelson DR, Collins C, Lei Y, Kosloski M, Mensa FJ. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448-1455.
- Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, Atsukawa M, Ido A, Takaki A, Enomoto N, Kato K, Alves K, Burroughs M, Redman R, Pugatch D, Pilot-Matias TJ, Krishnan P, Oberoi RK, Xie W, Chayama K. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2018;53:566-575.

Sofosbuvir+Simeprevir

11'i hemodiyalize giren 15 vakanın sonucu.

- Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, Roth D, Schiff E, O'Brien C, Martin P. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):763-5.

17 vakanın 14'ü hemodiyaliz hastası, geri kalanlarda GFR <30 ml/dk

- Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver Int*. 2016 Jun;36(6):798-801.



Sofosbuvirli rejimler genel

- Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, Liapakis A, Nelson DR, Fried MW, Terrault NA; HCV-TARGET. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016 Jun;36(6):807-16.

Solid Organ Transplantasyonu Yapılan Hastalar

Böbrek nakilli hastalar

Çoğunluğu sofosbuvir+Simeprevir ile tedavi edilen 20 böbrek nakilli hasta

- Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, Goral S, Forde KA, Bloom RD. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant.* 2016 May;16(5):1588-95.

Sofosbuvirli kombinasyonlarla tedavi edilen hastalar

- Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, Chung RT, Curry MP, Hanifi JM, Gabardi S, Chandraker A, Heher EC, Elias N, Riella LV. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals in Kidney Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *PLoS One.* 2016 Jul 14;11(7): e0158431

Çoğunluğu sofosbuvir+ribavirin tedavisi alan 25 böbrek nakilli hasta

- Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, Esposito L, Del Bello A, Métivier S, Barange K, Izopet J, Alric L. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2016 May;16(5):1474-9.

Sofosbuvir+Ledipasvir

- Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, Yun C, Massetto B, Brainard DM, McHutchison JG, Bourlière M, Peck-Radosavljevic M, Manns M, Pol S. Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016 Nov 15. doi: 10.7326/M16-1205.



Akut C Hepatiti

- Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir vs. sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT (SLAM C study). *Hepatol Int* 2016;10: S14–S15.
- Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Zheng W, Brainard D, McHutchison JG, Ingiliz P, Lutz T, Nelson M. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22–25, Boston, Massachusetts.
- Deterding K, Spinner C, Schott E, Welzel T, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Schulze zur Wiesch J, Pathil A, Cornberg M, Umgelter A, Zöllner C, Zeuzem S, von der Leyen H, von Witzendorff D, Manns MP, Wedemeyer H, HepNet Acute HCV IV Study Group. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection: the HEPNET acute HCV IV study. *J Hepatol* 2016;64: S211.

Tedavi Sonrası Takip

- Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:46.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-1022.
- Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim HY, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;54:396-405.
- George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009;49:729-738.
- Morisco F, Granata R, Stroffolini T, Guarino M, Donnarumma L, Gaeta L, et al. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2793-2798.
- Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52:833-844.
- Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329-337.
- Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142–156,
- Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:280-8, 288.



- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- Torres HA, Hosry J, Mahale P, Economides MP, Jiang Y, Lok AS. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study. *Hepatology* 2018;67:36-47.
- Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204–1212.