

# Yeni Bir Genotiple İkinci Kez İnfekte Olan Hepatit C Olgusu



Doç. Dr. Yunus Gürbüz  
SB Etlik Şehir Hastanesi, Ankara

27.12.2018

Hasta Ü.A, 27 yaşında, Erkek.

Mahkum hasta , cezaevinde kalıyor

Anti-HCV pozitif

HCV RNA  $5,8 \times 10^5$  IU/mL.

Genotip 1a

ALT:36 U/L, AST:32 U/L

KC biyopsi de HAl:6, Fibroz 1

HBsAg Negatif

Anti-HIV Negatif

Cezaevine girmeden önce **İV madde kullanımı**  
var.

Artık kullanmadığını söylüyor!!!!

Babaanne Hepatit C



EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018<sup>☆</sup>

**Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin; pegylated IFN- $\alpha$ , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).**

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq$ 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

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

	SOF/LDV	PTV-RTV/ OBV+DSV	SOF/VEL	GRZ/EBV	SOF+DCV	SOF+SMV
<b>Tedavi Naif</b>						
Sirotik Olmayan	8-12 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta <sup>†</sup>	12 hafta	12 hafta
Sirotik	12 hafta	+RBV 24 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta <sup>†</sup>	12 hafta veya ±RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta <sup>‡</sup>
<b>Tedavi Deneyimli</b>						
Sirotik Olmayan	12 hafta veya +RBV12 hafta <sup>§</sup> veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 12 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta <sup>†</sup>	12 hafta veya +RBV 12 hafta <sup>§</sup> veya RBV'siz 24 hafta	12 hafta
Sirotik	+RBV12 hafta <sup>§</sup> veya RBV'siz 24 hafta	+RBV 24 hafta	12 hafta	12 hafta* veya +RBV 16 hafta <sup>†</sup>	+RBV 12 hafta <sup>§</sup> veya ± RBV 24 hafta	±RBV 24 hafta <sup>‡</sup>

\*HCV RNA  $\leq$ 800 000 IU/ml veya EBV direnciyle ilgili varyantlar yoksa, <sup>†</sup>HCV RNA  $>$ 800 000 IU/ml veya EBV direnci ile ilgili varyantlar saptanırsa,

<sup>‡</sup>Q80K mutasyonu yoksa, <sup>§</sup>Tedavi öncesi NS5A inhibitörlerine karşı dirençle ilgili aminoasid substitüsyonları gösterilirse.

# SUT

- a) Nonsirotik hastalarda;

**1-Genotip1a:** (Ombitasvir+Paritaprevir + Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

P-001

**Real-world efficacy, safety and clinical outcomes of ombitasvir/  
paritaprevir/ ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin combination therapy in  
patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: Turkey experience**

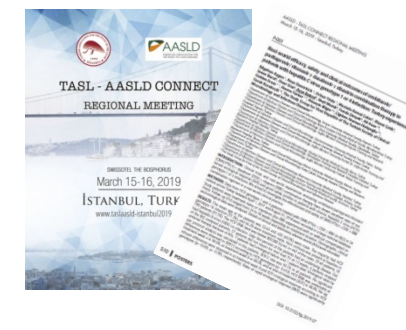
Bilgehan Aygen<sup>1</sup>, Neşe Demirtürk<sup>2</sup>, Orhan Yıldız<sup>1</sup>, Mustafa Kemal Çelen<sup>3</sup>, İlhami Çelik<sup>4</sup>,  
Şener Barut<sup>5</sup>, Onur Ural<sup>6</sup>, **Ayşe Batirel<sup>7</sup>**, Reşit Mısıtlık<sup>8</sup>, Funda Şimşek<sup>9</sup>, Ali Asan<sup>10</sup>,  
Gülden Ersöz<sup>11</sup>, Nesrin Türker<sup>12</sup>, Hüseyin Bilgin<sup>13</sup>, Çiğdem Ataman Hatipoğlu<sup>14</sup>,  
Faruk Karakeçili<sup>15</sup>, The Study Group for Viral Hepatitis of The Turkish Society of Clinical  
Microbiology and Infectious Diseases<sup>16</sup>

Ulusal, çok merkezli  
862 hasta

Hasta Özellikleri	GT1a (n:141)	GT1b (n:666)	GT4 (n:55)	Toplam (n:862)
Tedavi Naif, n (%)	94 (66,7)	439 (65,9)	38 (69,1)	571 (66,2)
Non-sirotik	88 (93,6)	406 (92,5)	29 (76,3)	523 (91,6)
Kompanse sirotik	6 (6,4)	33 (7,5)	9 (23,7)	48 (8,4)
Eşilk Eden Hastalık	62 (44)	452 (67,9)	43 (78,2)	557 (64,6)
1	46 (74,2)	310 (68,6)	28 (65,1)	384 (68,9)
>1	16 (25,8)	142 (31,4)	15 (34,9)	173 (31,1)
Eşlik Eden Tedavide Değişiklik	35 (24,8)	62 (9,3)	16 (29,1)	113 (13,1)

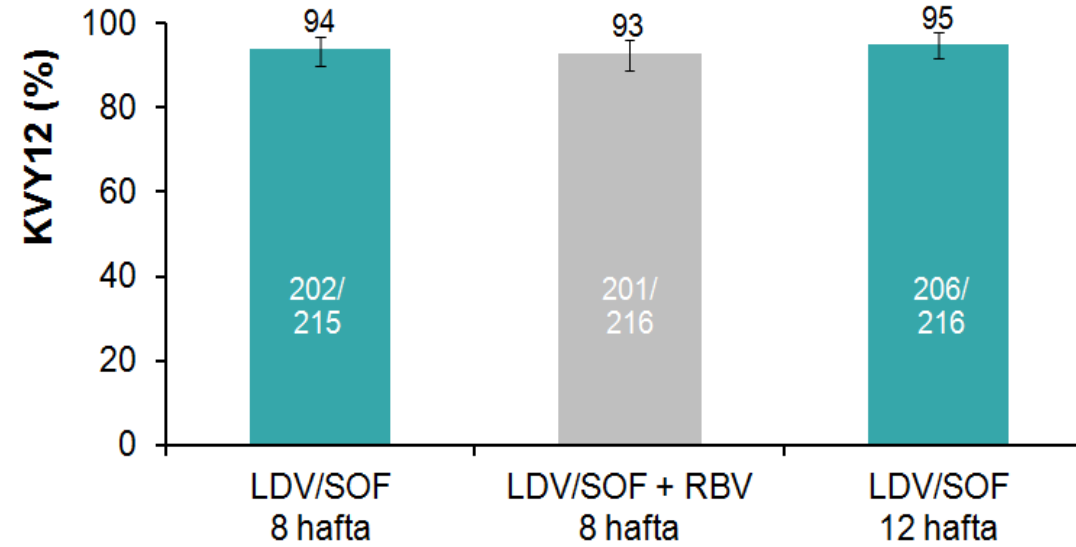
KVY12'si tamamlanmış 798 hastada

**KVY<sub>12</sub> %99,1**



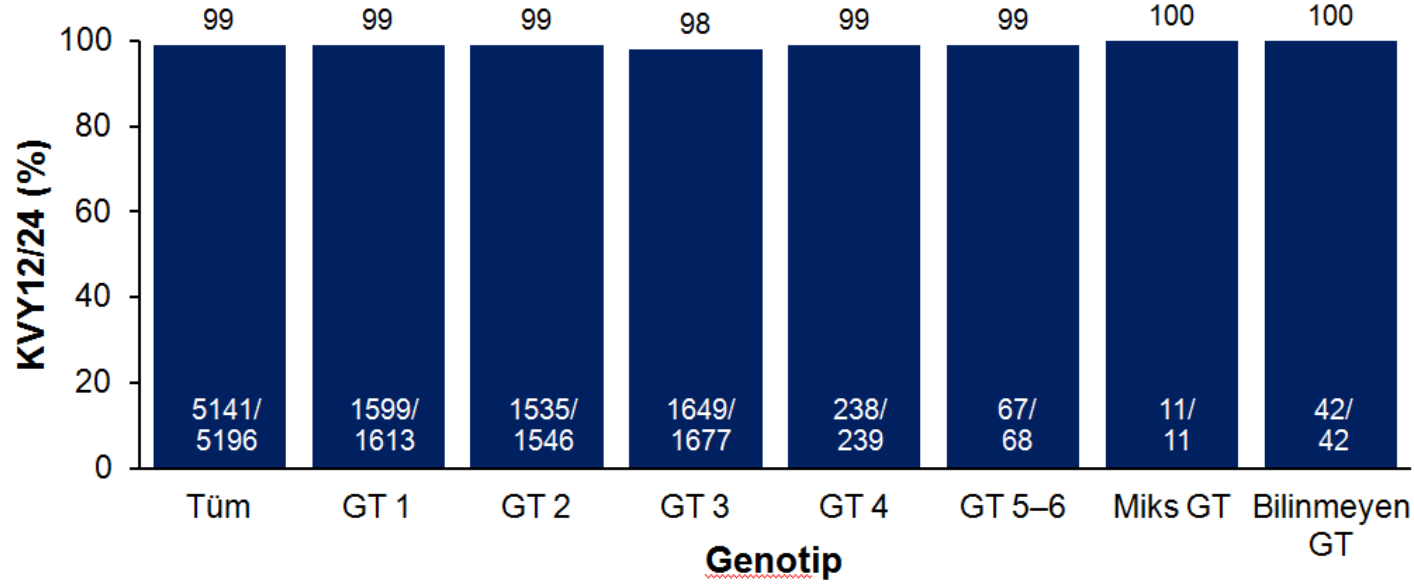
Tedavi almamış sirozu olmayan GT 1 hastalarında, 8 haftalık Ledipasvir / sofosbuvir,

### ION-3: Etkinlik



## 12 hafta süreyle SOF / VEL: genotipe göre KVV

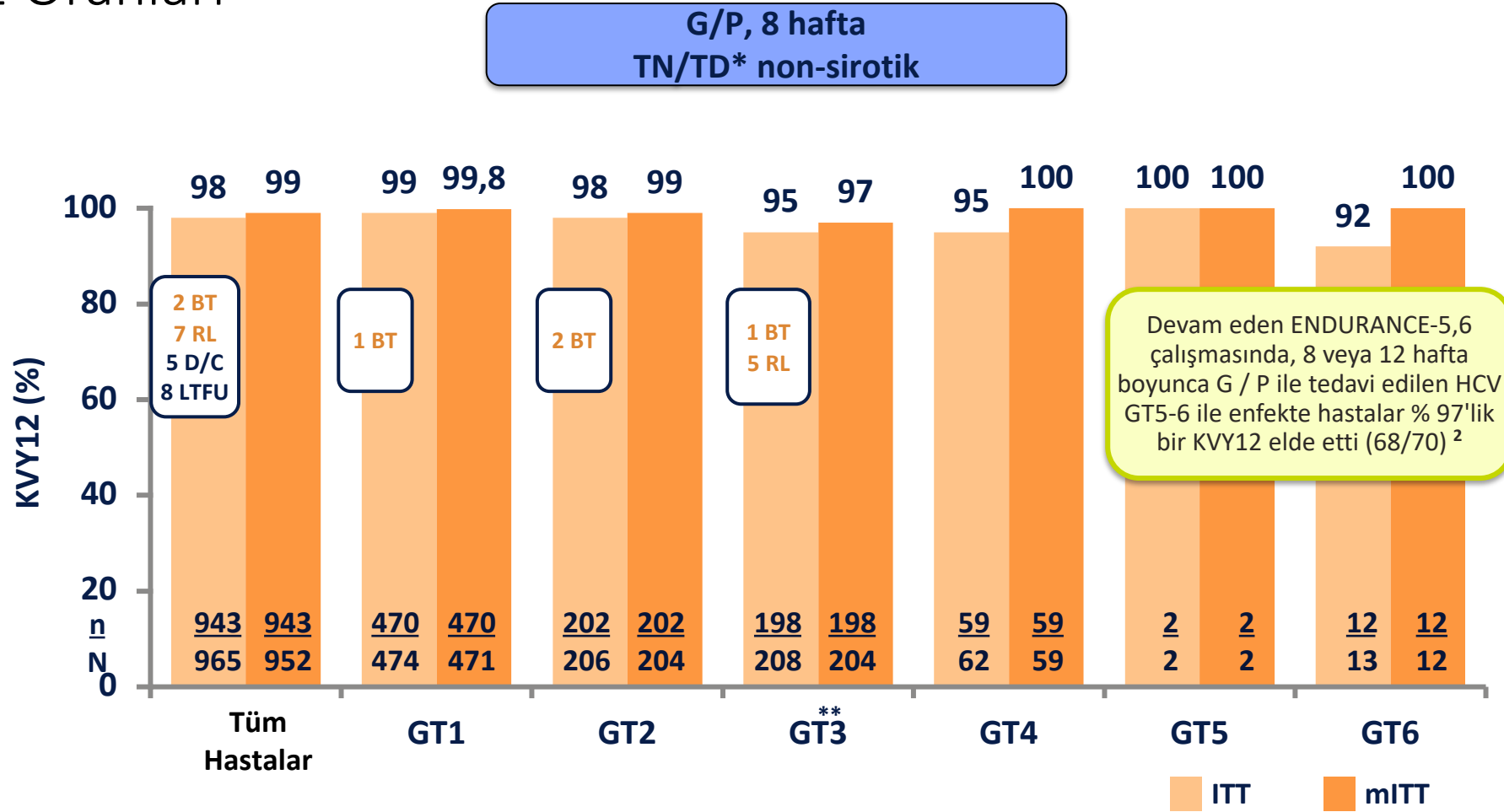
7 ülkeden 12 klinik uygulama kohortunun gerçek dünya analizi



**Tüm genotiplerde yüksek KVV**



# G/P ile 8 Haftada GT1–6 HCV ile Enfekte Non-Sirotik Hastalarda Yüksek KVV12 Oranları



BT, alevlenme; D/C, tedaviye devamsızlık; LTFU, takipte kayıp; RL, nüks  
\* Tedavi deneyimli hastalar IFN/pegIFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN; deneyimlileri kapsar  
\*\* Tüm GT3 hastalar tedavi naifdi.

Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni)

12 hafta başlandı.

- Tedavinin 1.ayında HCV RNA saptanmamış(EVY)
- Tedavi sonu HCV RNA saptanmamış(TSY)
- Tedaviden 3 ay sonra HCV RNA saptanmamış(KVY)

Bu hastanın bundan sonra takibi nasıl olmalıdır?

1. Takibi gerekmez,
2. 6 ayda bir ALT, AST bakılmalıdır,
3. 6 ayda bir HSK yönünden USG yapılmalı  
ve/veya AFP bakılmalıdır,
4. Yılda bir veya iki kez HCV RNA bakılmalıdır.

- Hasta damar içi uyuşturucu kullandığından ve cezaevinde kaldığından yılda bir veya iki kez HCV RNA bakılmalıdır.
- Damar içi uyuşturucu kullananlarda ve MSM' lerde reinfeksiyon sık görülür.

- Hastaya 02.06.2021 tarihinde yapılan kontrolde HCV RNA:  $2.4 \times 10^3$  IU/mL
- Genotip 3
- AST:28 U/L, ALT:32 U/L
- PLT: 300.000
- Hasta ısrarla madde kullanmadığını ifade ediyor!!!!

# Bu Hastada ne düşünelim?

1. Tedavi yanıtsızlığı

2. Breakthrough

3. Relaps

4. Reinfeksiyon

Reinfeksiyon, KVY elde edildikten 12 veya 24 hafta sonra HCV RNA yeniden ortaya çıkması

Enfeksiyona farklı bir genotipin veya aynı genotipin ilk enfeksiyondan uzak akraba bir suşunun neden olduğunun gösterilmesine (dizileme ve ardından filogenetik analizle) dayalı olarak teşhis edilir.

- Cezaevleri HCV enfeksiyonu kapma açısından yüksek riskli ortamlardır.
- Avustralya'da yapılan bir çalışmada damar içi uyuşturucu kullanan mahkumlarda yıllık HCV bulaşı % 6.3 bulunmuştur\*.

\*Cunningham et al., 2017



- Yapılan bir çalışmada genel olarak HIV/HCV ile ko-enfekte 2359 hastanın 17'sinde (%0,72) reinfeksiyon tesbit edilmiştir.
- Bu 17 hasta MSM veya Damar içi madde kullanıcılarıdır.
- 177 MSM'nin 12'sinde (%6,78) ve damar içi madde (PWID) kullanan 1459 kişiden beşinde (%0,34) reinfeksiyon tespit edilmiş.

- Avrupa'da cezaevlerinde uyuşturucu kullanımı artıyor.
- Avrupa'da hapsedilenlerin %30'u yakın zamanda uyuşturucu kullandığını bildirmiştir.
- Uyuşturucu kullanım öyküsü olan mahkumlar arasında HCV enfeksiyonu insidansının 100 kişi-yılı başına 16 (1-34 aralığında) olduğu tahmin edilmektedir.

- Genellikle Avrupa cezaevlerinde gönüllülük esasına göre test yapılır.
- Bununla birlikte, ABD cezaevlerindeki matematiksel modelleme, rutin testlerin en uygun maliyetli yaklaşım olduğunu öne sürmektedir.
- Kısa süreli cezaevi kalışları ve sık nakiller, cezaevinde tedavi görmenin önündeki önemli engellerdir.
- Mevcut DEA'larla daha kısa tedavi süreleri, cezaevi sürecinde HCV tedavisini IFN döneminde olduğundan daha daha uygun hale getirmiştir.

- Birçok ülkede OST, yalnızca cezaevine girmeden önce tedaviye başlayan kişiler için vardır.
- Avrupa'da sınırlı sayıda cezaevinde iğneli şırınga değişim programları mevcuttur.
- Cezaevi çalışanları, cezaevinde keskin aletler sağlamanın getirdiği bir risk algısı nedeniyle, cezaevindeki iğne-şırınga değişim programlarına genellikle karşı çıkarlar.
- İğne-şırınga değişim programları uygulanıyor olsa bile, katılım uyuşturucu kullanımının ifşa edilmesini gerektiriyorsa mahkumlar bu programı kullanmak istemeyebilirler.

GENOTİP 3,

Tedavi alternatifleri, Haziran 2021

Genotip	Siroz Durumu	Tedavi deneyimi	Sofosbuvir/velpatasvir	Glikaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir
Genotip 3	Siroz Yok	Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır?
		Deneyimli		12 hafta	
	Kompanse siroz (Child-Pugh A)	Naif	12 hafta, ribavirin ile birlikte	8-12 hafta	12 hafta
		Deneyimli		16 hafta	

## Sofosbuvir bazlı tedaviler ile yanıt alınamayan hastalarda (sirozu olmayan ve kompanse sirotik) yeniden tedavi önerileri

	Tedavi	Süre
Önerilen	Sofosbuvir/velpastasvir/voksilaprevir *	12 hafta
Alternatif	Glekaprevir/pibrentasvir <sup>β</sup>	16 hafta

\* Genotip 3 kompanse sirozu hastalarda kontrendikasyon yoksa tedaviye ribavirin eklenmesi önerilir.

<sup>β</sup>Daha önce NS5A inhibitörü ile NS3/4 proteaz inhibitörü kombine tedavi alanlarda önerilmez. Genotip 3 ile enfekte daha önce sofosbuvir/NS5A inhibitörü tedavisi alanlarda önerilmez.

## Glekaprevir/pibrentasvir tedavi yanıtı sonrası yeniden tedavi

	Tedavi	Süre
Önerilen	Sofosbuvir artı glekaprevir/pibrentasvir ve kiloya ayarlı ribavirin	16 hafta
	Sofosbuvir/velpastasvir/voksilaprevir*	12 hafta

\* Kompanse sirozu hastalarda tedaviye ribavirin eklenmesi önerilir.



# Bu hastada ařađıdakilerden hangisini dűőünelim?

1. Yakın Zamanda Edinilmiş Hepatit C tedavisi?
2. Naif Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi?
3. Direkt etkili antiviraller ile tedavi başarısızlığı durumunda yeniden tedavi?
4. Tedavi Deneyimli Hastalarda Kronik Hepatit C?

- Hastaya glekaprevir / pibrentasvir 8 hafta süreyle başlandı.
- Tedavinin 1. ayında HCV RNA saptanmadı
- Tedavi sonu HCV RNA saptanmadı
- Tedaviden 3 ay sonra yapılan HCV RNA saptanmadı
- Hasta KVV'lı kabul edildi

# Öneriler;

- Cezaevlerinde kalanlar, damari çi uyuşturucu ilaç kullananlar ve MSM'ler gibi risk gruplarında reinfeksiyon sık görülür.
- Bu nedenle bu kişilere tedavi olsalar bile yılda bir veya iki kez HCV RNA bakılmalıdır.
- HCV tedavisi, yukarıdaki genel tavsiyeler izlenerek, kronik hepatit C'li tüm mahkûm bireylere sunulmalıdır.
- OST, tüm uyuşturucu bağımlısı hapsedilmiş bireylere sunulmalıdır.