



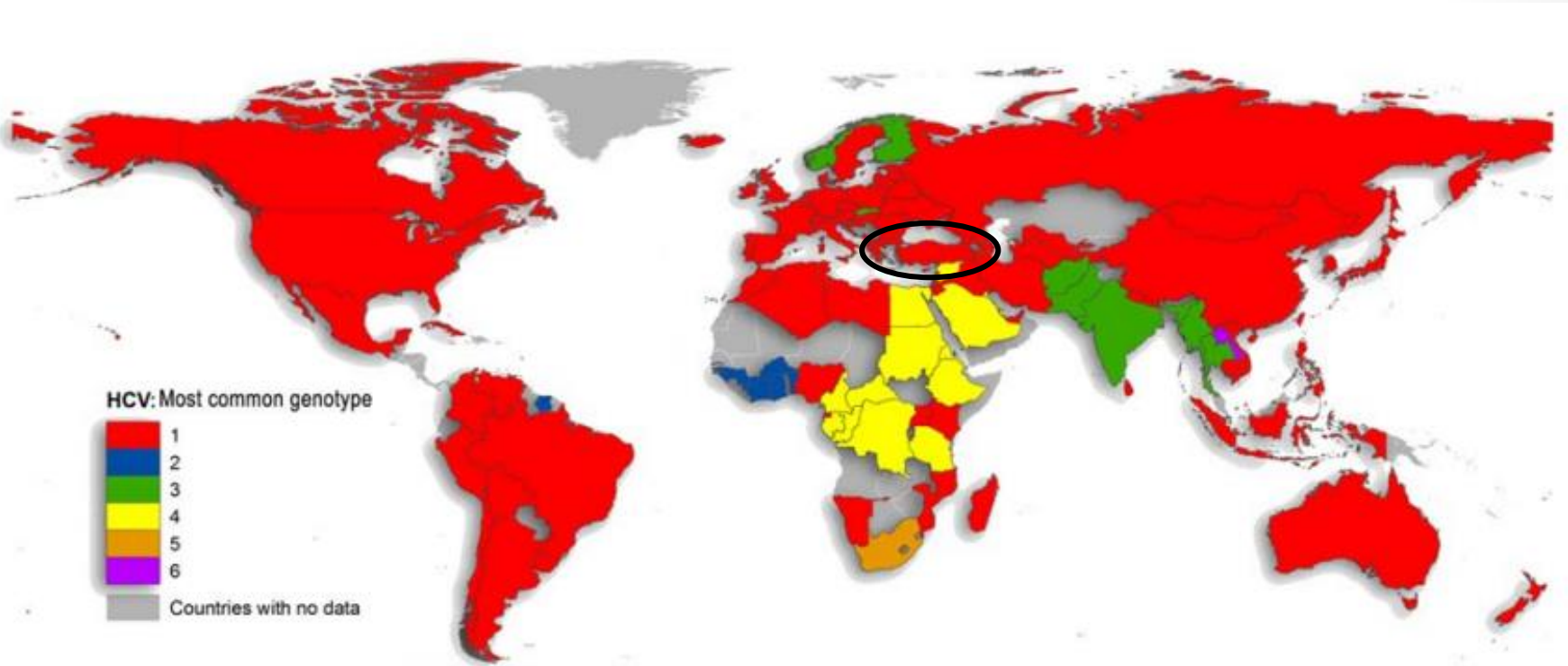
# **AKUT HEPATİT C'DE DÜNDEN BUGÜNE DEĞİŞENLER**

**Dr. Şua Sümer**  
**Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD**  
**suasumer@gmail.com**  
**11 Mayıs 2018**

# Genel Bakış

- HCV küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu
- HCV ile ilgili en önemli gelişmeler;
  - Yeni tedaviler (DEA)
  - Korunma yollarının önemi (güvenli enjeksiyon)
  - Taramaların artması → % 20
  - Etkili tedavi ulaşımı → % 7.4
- 2015 yılı küresel veri;
  - AntiHCV (+) **115 milyon** → 170 milyon
  - Global prevalans AntiHCV (+) **%1.6** → %3
  - HCVRNA (+) **71 milyon** → 80 milyon

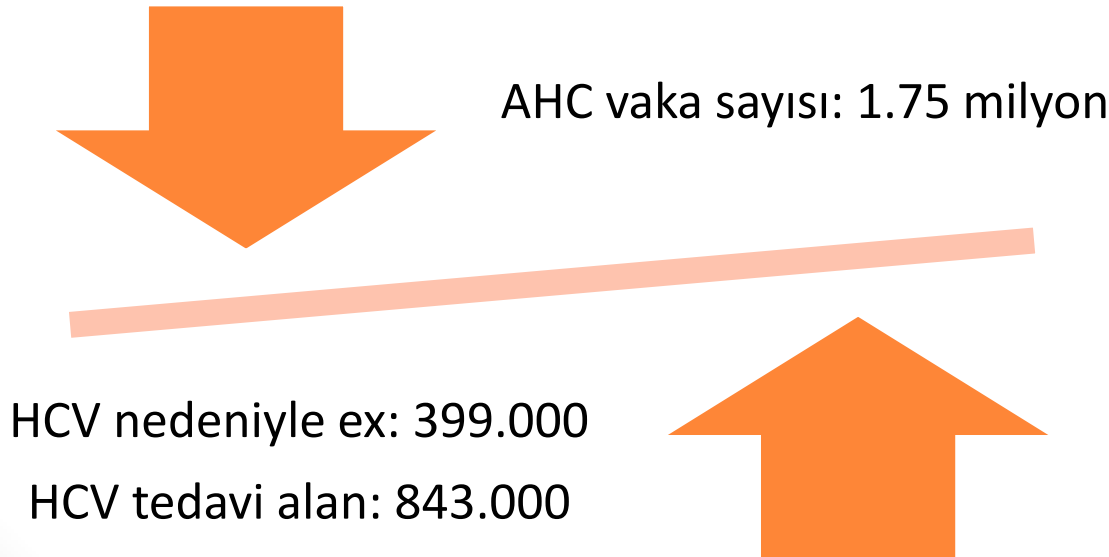
# Genotip Dağılımı



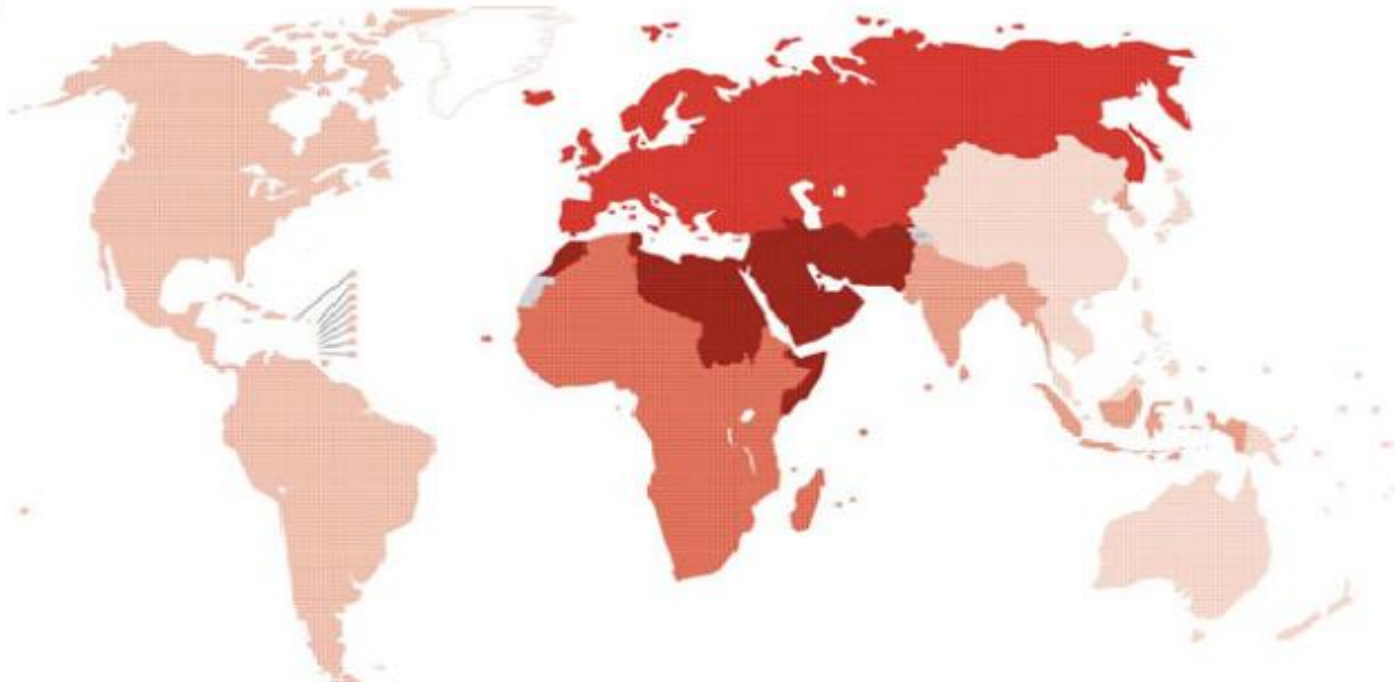
- Global olarak; genotip 1 ..... % 46  
genotip 3 ..... %30  
genotip 2, 4, 6 ..... %23  
genotip 5 ..... % 1

# AHC - Epidemiyoloji

- DSÖ verilerine göre;
  - 2015 yılında yaklaşık **1.75 milyon** yeni HCV infeksiyonu
- AHC global insidans ..... **100.000'de 23.7**
- Global olarak artış devam ediyor....



**Table 3 (with map). Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015:  
1.75 million new infections in 2015**



**Incidence of HCV infection**

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

# Ülkemiz Verileri

- Bildirim ve/veya kayıt sistemi yok ..... Lokal çalışmalar
- Toplum temelli çalışmalarda ..... AntiHCV (+) % 0.4 - 2.1
- Kan donörlerinde ..... AntiHCV (+) % 0.19 - 0.68
- Hemodiyaliz hastalarında ..... AntiHCV (+) % 18 - 28
- En baskın genotip 1 (%91.8 - 93.3) ..... 1b (%80)
- Bunu izleyen genotipler sırasıyla ..... 3,2,4

**GENEL ANTiHCV (+)'LİK ORANI %1**  
**EN SIK GENOTİP 1B**

Ashkani-Esfahani S, et al. World J Gastroenterol 2017;23(1):151-6

Gürbüz Y, et al. Balkan Med J 2016;33:18-26

Tözün N, et al. Clin Microbiol Infect 2015;21(11):1020-6

Gower E, et al.. J Hepatol 2014;61:45-57

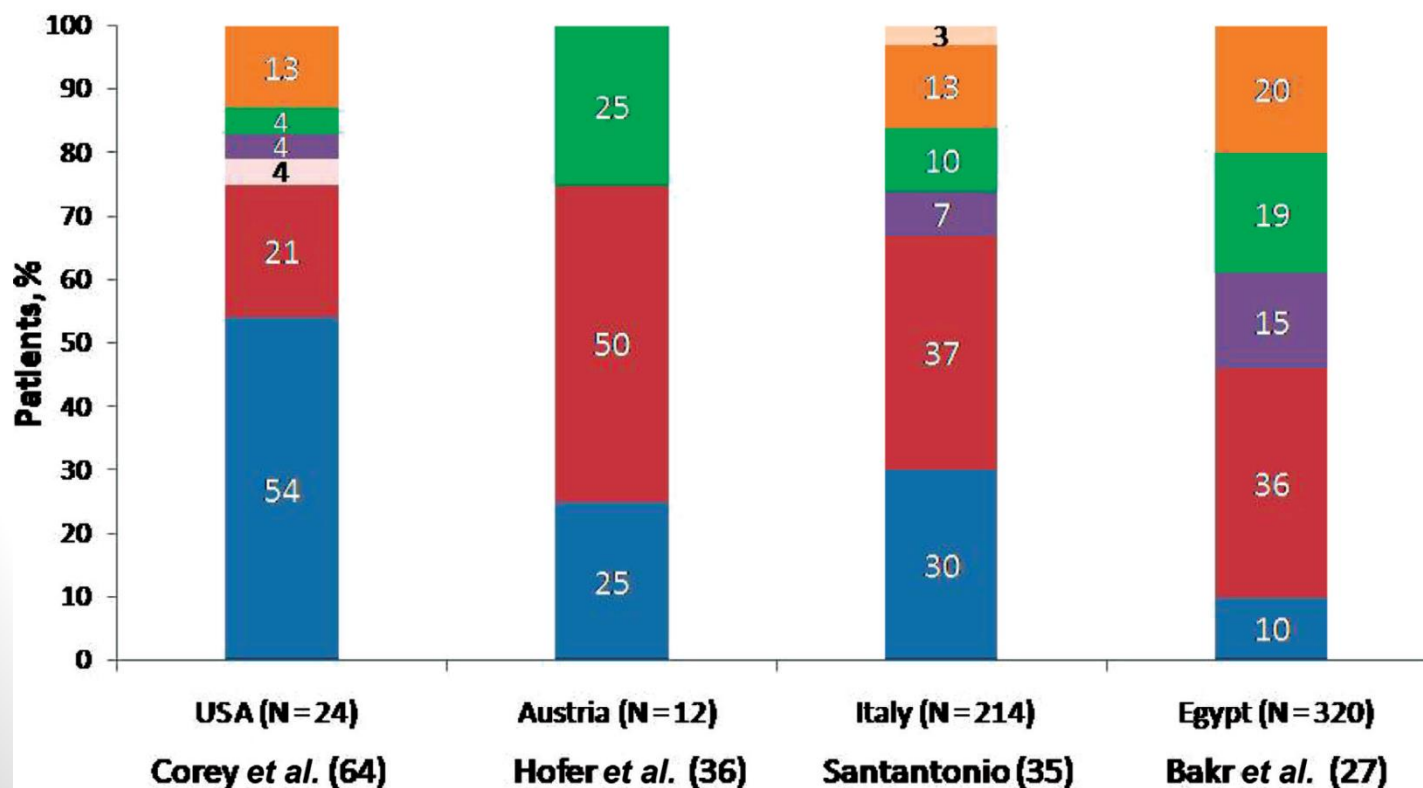
Akçam FZ, et al. Int J Infect Dis 2009;13:274-84

# HCV - Bulaş Yolları

- Temel bulaş yolu;
  - Gelişmiş ülkelerde
    - İntravenöz ilaç kullanımı
  - Gelişmekte olan ülkelerde
    - İnfekte kan/kan ürünleri
    - Güvenli olmayan tıbbi girişimler
- Diğer bulaş yolları;
  - Perinatal bulaş
  - Cinsel yolla bulaş (homoseksüel, çok eşli, seks çalışanları)
  - Mesleki temas - (yaklaşık % 3)

## CLINICAL REVIEWS

# Acute Hepatitis C: A Systematic Review





# AHC - Doğal Seyir

- İnkübasyon süresi 3-12 hafta
- Hastaların %70-90'ı asemptomatik
  - Klinikle bu hastaları tanımak zor, gözden kaçan grup
- Sadece %10-30'u semptomatik
  - Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma, sarılık
  - İlimli bir hepatit tablosu, semptomlar 2-12 haftada geriler
- Fulminan seyir çok nadir
- İyileşme ancak %15-25 vakada görülür

# AHC – Tanısal Yaklaşım

- AHC'nin kesin tanısı için tanımlanmış bir test yok...

## **AHC TANISI İÇİN;**

- Riskli temas öyküsü (mesleki temas, iv ilaç kullanımı, cerrahi geçirme, kan nakli, cinsel temas .....
- Kronik KC hastalığı öyküsünün olmaması
- ALT'nin normalin 10 katından fazla olması
- Akut hepatit yapacak diğer nedenlerin dışlanması
- HCVRNA pozitifliğinin olması (negatiflik durumunda testlerin tekrarı)

# AHC – Tanısal Yaklaşım

- **AntiHCV;**
- HCV ile karşılaşıldığının göstergesidir (akut?, kronik?, bağışık?)
- HCV ile karşılandıktan 4-10 hafta sonra pozitifleşir
- 2./3.kuşak EIA – duyarlılık %95-99
- 3.kuşak EIA – yalancı negatiflik < %2
- Enfeksiyon erken dönem ve immünsüpresyonda – yalancı negatiflik???

# AHC – Tanısal Yaklaşım

- **HCV Kor Antijen Testi;**
- HCV viremisinin saptanması
- Ucuz, kolay, uygulanabilir
- Tüm genotiplerde
- Duyarlılık HCVRNA'dan düşük
- AntiHCV'den 40 gün önce - HCVRNA'dan birkaç gün sonra
- HCVRNA'nın araştırılmadığı yerlerde kullanılabilir

# AHC – Tanısal Yaklaşım

- **HCVRNA;**
- En duyarlı yöntem
- HCV ile temastan 1-2 hafta sonra pozitifleşir
- Akut enfeksiyonda viremi dalgalanma gösterir
- İmmünsüpresyon durumlarında ilk tercih
- Kalitatif/kantitatif yöntemler
- Kalitatif test duyarlılığı yüksek (10 IU/ml veya 20 genom/ml)

# AHC – Tanısal Yaklaşım

- **KCFT;**
- Bulaştan sonra 1-4 hafta içinde artar
- 10 kat ve üzerinde artış
- Tipik ALT hakimiyeti
- ALT düzeyi semptomlardan bağımsız olarak dalgalanır

# AHC – Tedavi Yaklaşımı

- Amaç;
  - Akut infeksiyondan sonra oluşabilecek ciddi karaciğer komplikasyonlarını önlemek
  - Özellikle iv ilaç bağımlılarından diğer kişilere bulaşı önlemek
- Temel sorular;
  - Tedaviye başlama zamanı
  - Tedavi rejimi
  - Tedavi süresi



# AHC – Tedaviye Başlama Zamanı

- AHC - yaklaşık olarak %15-25'inde iyileşme
- İyileşme göstergesi - HCVRNA'nın negatifleşmesi (ilk 6 ay)

**!!!** AHC'de kronikleşmeye doğru ilerlerken HCVRNA'da geçici baskılanma olabilir. Bu nedenle HCVRNA negatifliği birkaç kez kontrol edilmeli **!!!**

- Spontan klirensi etkileyen temel faktörler;
  - Genetik faktörler
  - IL28B gen polimorfizmi
  - MHC sınıf 2 antijeni DQB1\*0301 alleli



# AHC – Tedaviye Başlama Zamanı

- Spontan klirens oranı;
  - Semptomatik hastalarda yüksek
  - Asemptomatik ve kan transfüzyonu ile bulaşta düşük
- Tedavi başlama zamanı ile ilgili 2 farklı görüş;
  - 12-16 hafta izlem sonrası tedavi
  - 6 ay takip sonrası tedavi

# Spontaneous Viral Clearance in Patients With Acute Hepatitis C Can Be Predicted by Repeated Measurements of Serum Viral Load

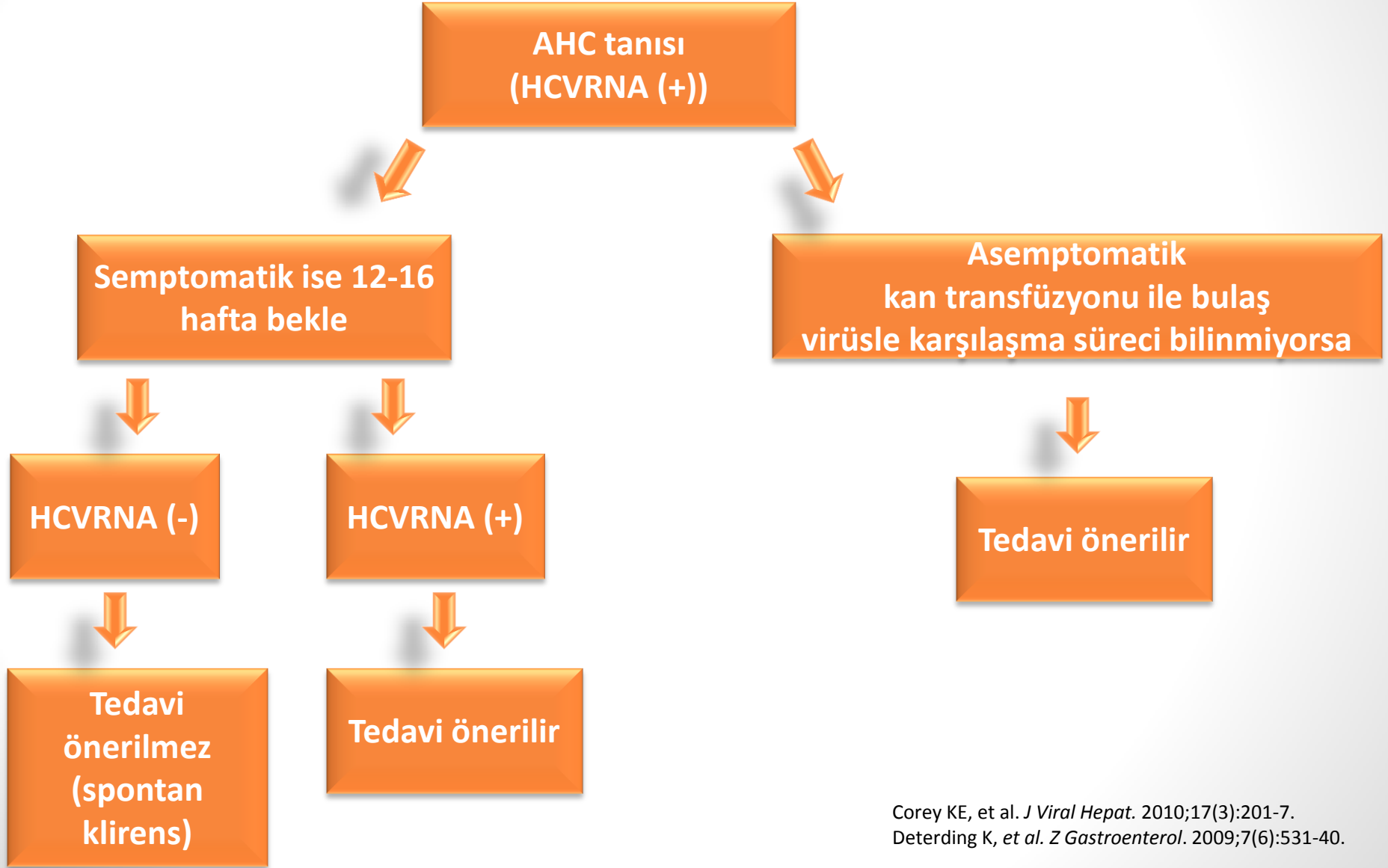
(HEPATOLOGY 2003;37:60-64.)

- AHC tanılı 12 hasta
- Semptomatik hastalarda spontan klirens; %67 (8/12 hasta)
- Temas - HCV RNA negatifleşmesi .....  $77 \pm 25$  gün
- İlk semptom - HCV RNA negatifleşmesi .....  $34 \pm 22$  gün
- Asemptomatik hastalarda spontan klirens saptanmamış
- Semptomatik AHC'li hastalarda acil antiviral tedavi gerekmez

## Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis

- 1075 hasta (22 çalışma)
- Tanı – spontan klirens arası ..... 9.7 hafta
- Tedavi alan hastalarda SVR %78 - tedavi almayan hastalarda SVR %55.1 ( $p < 0.0001$ )
- AHC tanı - tedavi başlama arası süre;
  - İlk 12 haftada %82.5
  - 12-24 haftada %66.9
  - 24 haftadan sonra çok düşük

# AHC – Tedaviye Başlama Zamanı



# AHC – Tedaviye Başlama Zamanı

- **ÖNEMLİ NOKTALAR!!!**
  - Semptomatik hastalarda 12 hafta beklemek KVV oranlarını azaltmaz.
  - AHC’de spontan klirens için tek bir HCVRNA negatifliği yeterli değil
  - AHC’de asemptomatik, kan transfüzyonu ile bulaşı olan, genotip 1 ve viral yükü çok yüksek hastalarda tedaviye daha erken başlanabilir.
  - 12-16. haftalar arasında tedavi yanıtı açısından fark yok

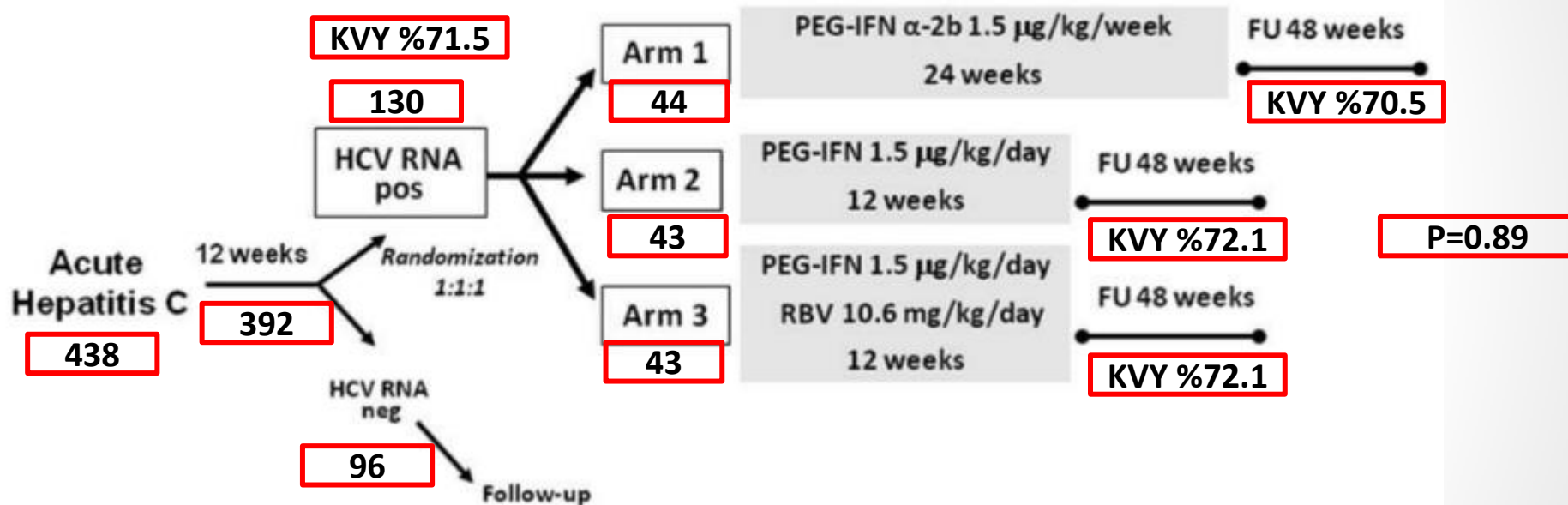
# AHC – Tedavi Rejimi ve Süresi

- **KLASİK YAKLAŞIM;**
  - Peg-IFN  $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g/hafta)
  - Peg-IFN  $\alpha$ 2b (1.5 $\mu$ g/kg/hafta)
  - Peg-IFN  $\alpha$ 2a veya Peg-IFN  $\alpha$ 2b + RBV (HIV+AHC)
- Peg-IFN tedavisi;
  - Genotipten bağımsız
  - KVY %70-90'ın üzerinde
  - Ribavirin eklemenin üstünlüğü yok (HIV hastaları hariç)
  - Kullanım zor, yan etki fazla

# AHC – Tedavi Rejimi ve Süresi

- Peg-IFN optimal tedavi süresiyle ilgili net bilgi yok
- 12-24 haftalık tedaviler öneriliyor;
  - Genotip 1 → 24 hf
  - Diğer genotiplerde → 12 hf
- Peg-IFN 12 haftalık tedaviyle KVY %70-90'ın üzerinde
- HIV+AHC hastalarında genotipe bakılmaksızın peg-IFN+RBV tedavisinin 4.haftasında HCVRNA değerlendirilir.  
(HCVRNA (-) ise 24 hf, HCVRNA (+) ise 48 hf)

# Acute Hepatitis C: A 24-Week Course of Pegylated Interferon Alpha-2b Versus a 12-Week Course of Pegylated Interferon Alpha-2b Alone or With Ribavirin



Peg-IFN; AHC tedavisinde yüksek KVV oranlarına sahip bir tedavidir. Cevap oranları tedavi süresi ve kombinasyon varlığı ile ilişkili bulunmamıştır.



# AHC – Tedavi Rejimi ve Süresi

- **YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMI;**
- DEA ilaçlarla küçük hasta gruplarında yapılan çalışmalar
- Rehberlerde yer alıyor
- Şuan kabul gören yaklaşım;
  - SOF + NS5A inh kombinasyonu (8 hf)
- Etkinliğin %90'ın üzerinde olması, kısa süreli kullanım, yan etkinin çok az olması avantajları
- HIV+AHC için DEA'lerle ilgili fazla çalışma yok, mevcut çalışmalar DEA verilebileceği yönünde



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Digestive and Liver Disease

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/dld](http://www.elsevier.com/locate/dld)

Review Article

Digestive and Liver Disease 50 (2018) 113–123

### Interferon-free direct-acting antiviral therapy for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals: A literature review

Temi Lampejo\*, Kosh Agarwal, Ivana Carey

*Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, United Kingdom*

#### A B S T R A C T

Dramatic rises in hepatitis C virus (HCV) coinfection rates in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals have been observed recently, largely attributable to increasing recreational drug use combined with increased testing for HCV. In the era of direct-acting antiviral (DAA) therapy, treatment of acute HCV infection in HIV-infected individuals with short durations of these drugs may potentially reduce the disease and economic burden associated with HCV infection as well as reducing the likelihood of onward HCV transmission. We performed an extensive literature search of PubMed, Embase and Google Scholar up to 05 September 2017 for clinical trials of acute HCV infection in HIV-infected individuals. In the studies identified, rates of sustained virologic response at 12 weeks post-treatment (SVR12) ranged from 21% with 6 weeks of therapy up to 92% with 12 weeks of therapy with sofosbuvir and ribavirin. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks achieved an SVR of 77%. No HIV-related events occurred regardless of whether patients were receiving antiretroviral therapy (ART) and DAAs were well tolerated. Data is currently limited with regards to optimal regimens and durations of therapy, which need to be tailored based on potential interactions with concurrent ART and consideration for the fact that patients with higher baseline HCV RNA levels may require an extended duration of treatment.

# AHC – Tedavi Rejimi ve Süresi

- **YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMI;**
- Genotip 1,4,5,6 → SOF + LDV (8 hf)
- Tüm genotiplerde → SOF + VEL veya SOF + DCV (8 hf)
- HIV+AHC veya HCVRNA > 1 milyon IU/ml → DEA süresi 12 hf

Ülkemizde DEA ilaçlar SUT'a göre AHC'de geri ödeme kapsamında olmadığı için kontraendikasyon olmadığı sürece **Peg-IFN** ile tedavi verilebilmektedir

# Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study

Lancet Infect Dis 2017;  
17: 215-22

## Summary

**Background** Early treatment of acute hepatitis C virus (HCV) infection with interferon alfa is highly effective, but can be associated with frequent side-effects. We investigated the safety and efficacy of an interferon-free regimen for treatment of acute HCV infection.

**Methods** In this prospective, open-label, multicentre, single-arm pilot study, we enrolled adults ( $\geq 18$  years) with acute HCV genotype 1 mono-infection from ten centres in Germany. Patients were given ledipasvir (90 mg) plus sofosbuvir (400 mg) as a fixed-dose combination tablet once daily for 6 weeks. The primary efficacy outcome was the proportion of patients with sustained virological response (defined as undetectable HCV RNA 12 weeks after the end of treatment; other primary outcomes were safety and tolerability of ledipasvir plus sofosbuvir. The primary analysis population consisted of all patients who received at least one dose of study drug. Safety was also assessed in all patients who received at least one dose of the study drug. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02309918.

**Findings** Between Nov 19, 2014, and Nov 10, 2015, we enrolled 20 patients. Median HCV RNA viral load at baseline was  $4.04 \log_{10}$  IU/mL ( $1.71-7.20$ ); 11 patients were infected with HCV genotype 1a and nine patients with genotype 1b. All patients achieved a sustained virological response 12 weeks after the end of treatment (20 [100%] of 20 patients). Treatment was well tolerated; there were no drug-related serious adverse events. Up to 12 weeks after treatment, 22 possible or probable drug-related adverse events were reported. There was one serious adverse event, which was judged unrelated to the study drug; one patient was admitted to hospital for surgery of a ruptured cruciate ligament.

**Interpretation** Treatment for 6 weeks with ledipasvir plus sofosbuvir was well tolerated and highly effective in patients with acute HCV genotype 1 mono-infection. Short-duration treatment of acute hepatitis C might prevent the spread of HCV in high-risk populations.

# AHC – Tedavi Verilen Hastalarda Takip

- AHC'de KVY;
  - Tedavi kesildikten 24 hafta sonra saptanamayan viral yük

- Pratikte uygulama tedavi kesildikten ;

• 12 hafta sonra viral yük ..... HCVRNA (-)

• 24 hafta sonra viral yük ..... HCVRNA (-)



# Should We Treat Acute Hepatitis C? A Decision and Cost-Effectiveness Analysis

Infection

<https://doi.org/10.1007/s15010-017-1107-z>

REVIEW

AHC tüm dünya için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ediyor...

AHC tedavisi hastalık yayılımının sınırlandırılması için çok önemli....

DEA ilaçlarla kısa süreli, yan etkisi az, kullanımı kolay tedaviler verilmeli...

NATIONAL CONSENSUS PRACTICE GUIDELINES

**Diagnosis, Management and Prevention of  
Hepatitis C in Pakistan 2017**

# Sonuç olarak;

- AHC halen tüm dünyada yaygın olarak görülmeye devam ediyor...
- AHC'li hastaların izlemi ve tedavisi bulaşların engellenmesi açısından önemli...
- AHC'de semptomatik hastalarda tedavi için acele edilmemeli...
- Tedavide DEA ilaçlar (8 hf) / Peg-IFN (12/24 hf)
- Zamanında ve uygun tedavi ile yüksek KVY oranları görmek mümkün...



*İlginiz için teşekkürler...*