

Hepatit C Eliminasyonu İçin Özel Hasta Gruplarının (DİİK) Önemi

Hepatit C Tedavisinde Mersin Deneyimi

Prof Dr Özlem Kandemir

MeÜ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Epidemiyoloji

- ✓ 71.1 milyon insan HCV ile kronik olarak enfekte (popülasyonun %1' i)
- ✓ Her yıl >400.000 kişi kaybediliyor (çoğu S ve HCC gibi komplikasyonlardan)
- ✓ 3-4 milyon/yıl yeni olgu

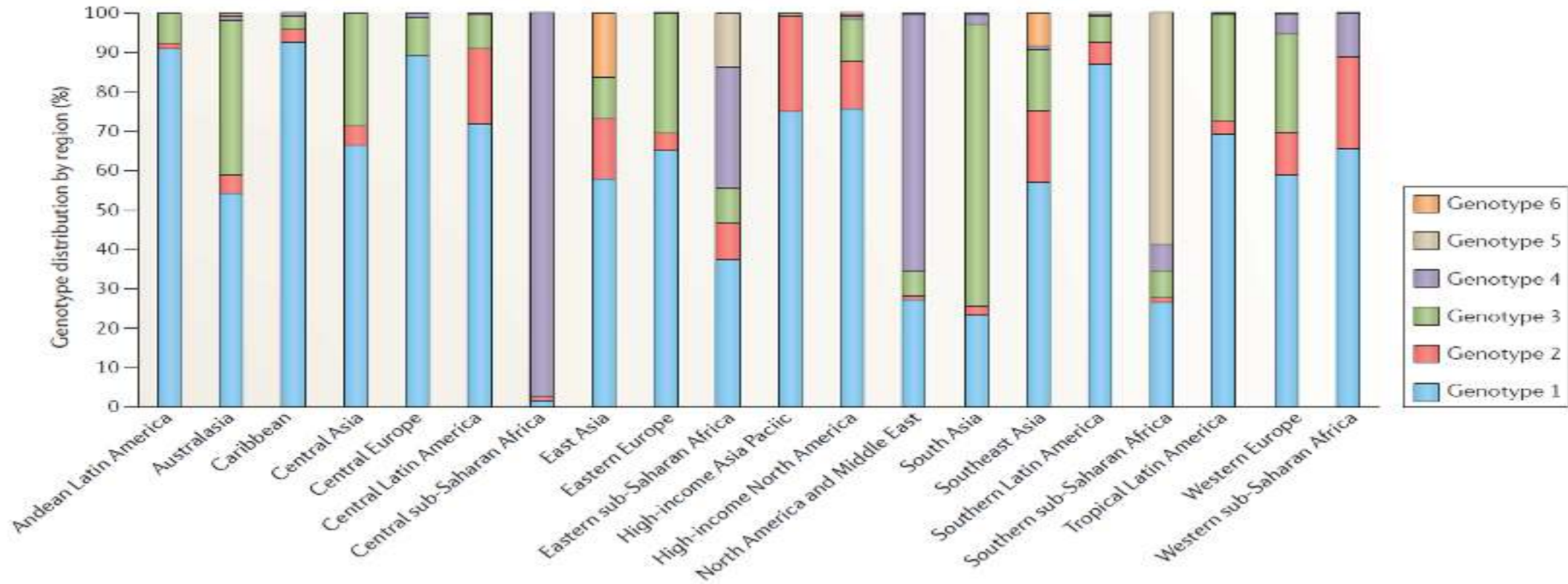
Dünyada infeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri	
Hastalık	Ölüm/yıl
HIV/AIDS	~ 1.470.000
Tüberküloz	~ 1.120.000
Malarya	~ 1.170.000
Hepatit B	~ 786.000
Hepatit C	~ 499.000

Region	Prevalence % (95% Uncertainty Interval)	Estimated numbers of persons with anti-HCV antibodies in 2005 (all estimates are conservative)
High-income Asia Pacific	1.4 (1.2–1.5)	2.4 million
Central Asia	3.8 (3.0–4.5)	2.9 million
East Asia	3.7 (3.1–4.5)	50.0 million
South Asia	3.4 (2.6–4.4)	50.0 million
Southeast Asia	2.0 (1.7–2.3)	11.0 million
Australasia	2.7 (2.2–3.2)	0.6 million
Caribbean	2.1 (1.6–2.6)	0.7 million
Central Europe	2.4 (2.0–2.8)	2.9 million
Eastern Europe	2.9 (2.3–3.5)	6.2 million
Western Europe	2.4 (2.2–2.7)	10 million
Andean Latin America	2.0 (1.4–2.7)	1.0 million
Central Latin America	1.6 (1.3–1.9)	3.4 million
Southern Latin America	1.6 (1.1–2.2)	0.9 million
Tropical Latin America	1.2 (1.0–1.4)	2.3 million
North Africa/Middle East	3.6 (3.2–4.1)	15 million
High-income North America	1.3 (1.1–1.6)	4.4 million
Oceania	2.6 (2.1–3.1)	0.1 million
Central sub-Saharan Africa	2.3 (1.6–3.1)	1.9 million
East sub-Saharan Africa	2.0 (1.6–2.4)	6.1 million
South sub-Saharan Africa	2.1 (1.7–2.5)	1.4 million
West sub-Saharan Africa	2.8 (2.4–3.3)	8.4 million
World	2.8 (2.6–3.1)	184.0 million

- ✓ **Prevalans** coğrafik alanlara göre değişir
- ✓ Santral ve Doğu Asya, Kuzey Afrika, Orta Doğu’ da **yüksek prevalans (>%3.5)**
- ✓ Güneydoğu Asya, Santral ve Güney Amerika, Avustralya, Karayipler, Avrupa ve Sahra altı Afrika **orta prevalanslı (%1.5–3.5)**
- ✓ Asya-Pasifik, tropikal latin Amerika ve Kuzey Amerika’ da **<%1,5**
- ✓ Bazı Batı Avrupa ülkelerinde **<%1**

GLOBAL
Anti- HCV pozitifliği prevalansı **%1,6** (110-130 milyon)
HCV RNA pozitifliği **%1,1** (80 milyon)

Genotip dağılımı



Türkiye' de HCV Prevalansı

DSÖ: %1.9

TKAD: %0.95, VHSD: %0.9, TURHEP %1



Her yıl yeni **5500 viremik** hasta tanı alıyor

Bruggmann P, et al. J Viral Hepat 2014;21 (Suppl. 1):5-33.

Tosun S. ANKEM Derg 2013;27(Ek 2):128-34.

Balik I, et al. Hepatol Int 2014; 1-405.

Dayan S, et al. J Infect Dev Ctries 2013;7:665-9

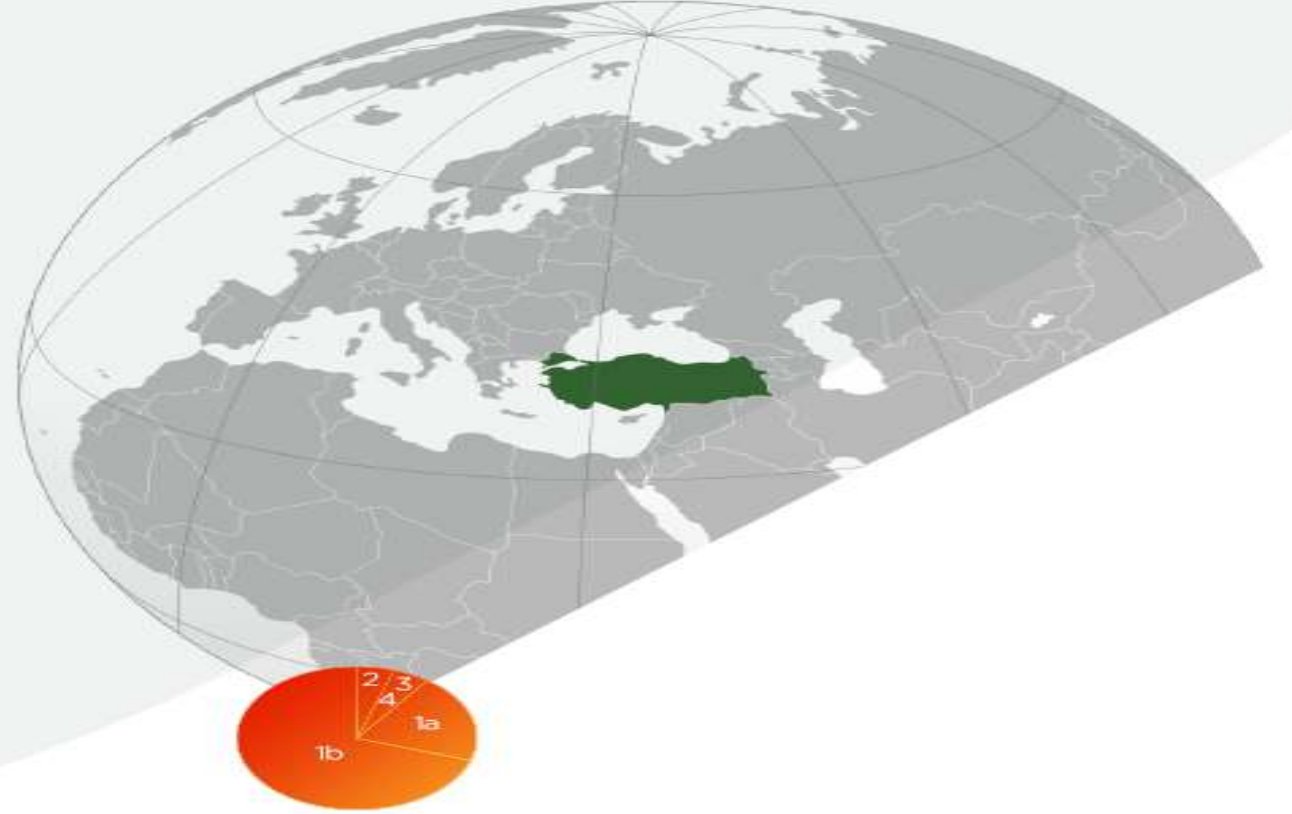
Tozun N, et al. Clin Microbiol Infect 2015;21(11):1020-6.

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

Türkiye'de HCV epidemiyolojisi

Ülkemizde en sık görülen HCV genotipi **Gt 1b' dir** (%90).

Türkiye'de
HCV pozitifliği
ortalama %0.5-0.9
civarındadır.
400.000 - 720.000



2030 yılında

HCV nedenli kompanse sirozda %40,

Dekompanse sirozda %60,

Ölümlerde %70 artış olacağı ön görülmekte!

✓ HCV enfeksiyonunun **küresel yükü**

✓ Kür oranı >% 90 olan, HCV enfeksiyonu için basit ve tolere edilebilir **DEA tedavilerin** kullanılabilirliği nedeniyle

✓ DSÖ, büyük bir halk sağlığı tehdidi olarak gördüğü HCV'yi **2030 yılına** kadar ortadan kaldırmak için iddialı bir hedef belirledi

DSÖ küresel HCV eliminasyonu için 2030 yılı hedefleri

Yeni HCV enfeksiyonlarını %80
HCV nedenli ölümleri %65



HCV tanısını koyma %5' den → %80
Tedavi alacak uygun hasta sayısını %1 → %80' e



HCV hastalığının ve enfeksiyonunun küresel eliminasyonu

- ✓ Sadece **terapötik müdahalelerle** mümkün değil, oldukça etkili **HCV aşısı** ve yıllar gerektiren **çaba** lazım

DSÖ küresel eliminasyon HCV

✓ Zor



✓ Maliyetli

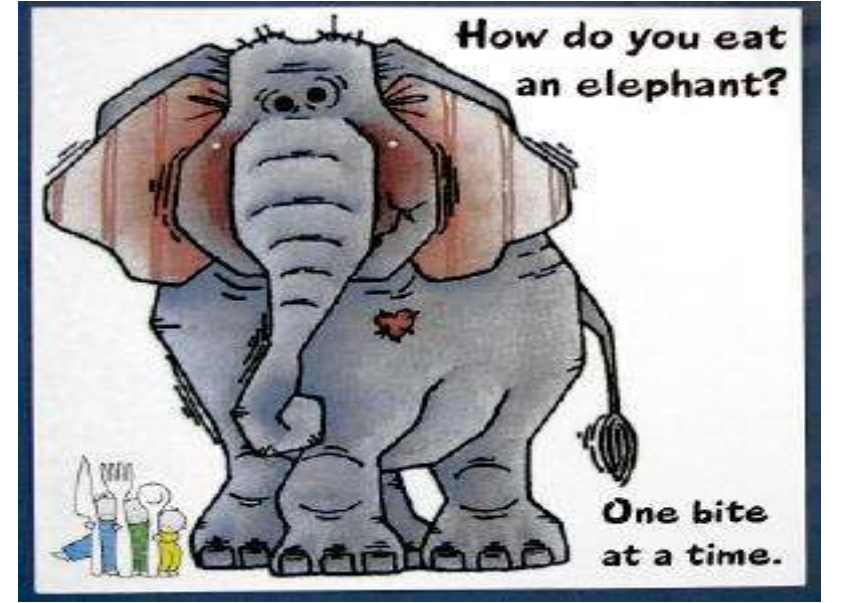


✓ Karışık

Durumlar
Hedefler
Uygulamalar
HCV
Eliminasyon
Paydaşlar
Araçlar
Stratejiler
Microeliminasyon

Mikro -eliminasyon

✓ Yeni bir tanım



“When eating an elephant, take one bite at a time”

Creighton Abrams 1914-74 (US-General)

- ✓ Eliminasyon hedeflerini **daha küçük gruplarda daha küçük hedeflere ayırmak**
- ✓ **Tedavi ve önleme** müdahalelerini daha hızlı ve verimli hale getirecektir

Spesifik popülasyonlar: HIV hastaları, DiİK, mahkumlar, hemofili hastaları vb

Merkezler: Hastaneler, bağımlı merkezleri

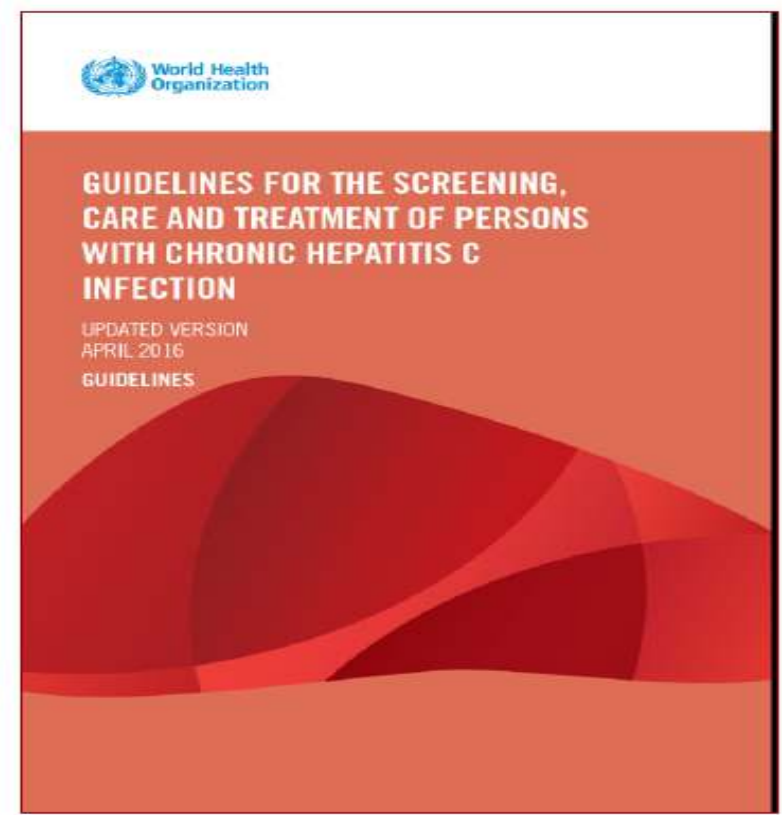
Genel kohort: Belirli yıllar arasında belirli risklere maruz kalanlar

Coğrafik alanlar: **Prevalansın yüksek olduğu** şehir veya bölge

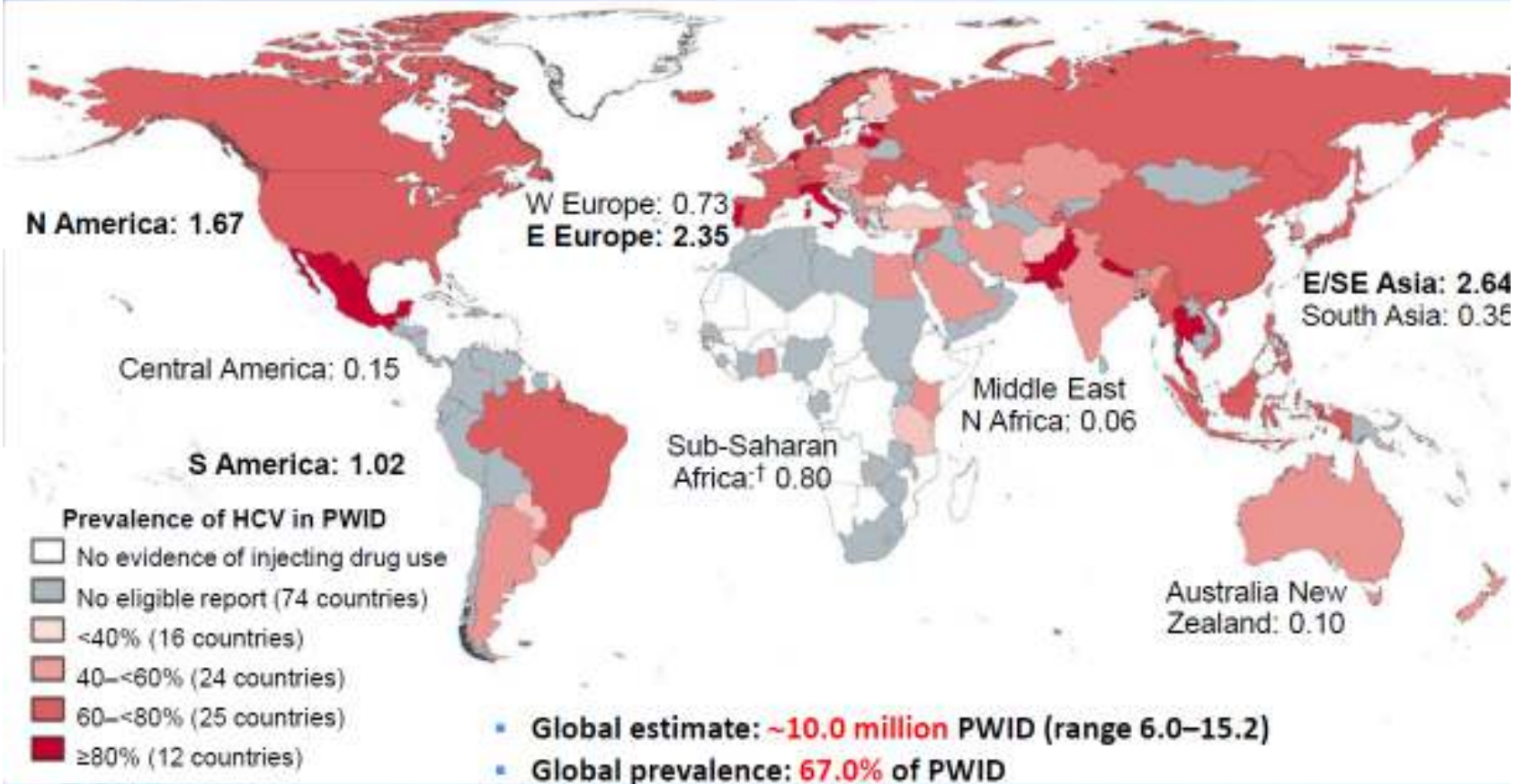
TABLE 5.1 Populations with a high HCV prevalence or who have a history of exposure/behaviour

• Persons who have received medical or dental interventions where infection control practices are substandard
• Persons who have received blood transfusions or organ transplants where screening of blood donors for HCV was inadequate or where blood donations for HCV is not routinely performed
• People who have shared needles, syringes or other injecting equipment
• People who have received tattoo or body piercing procedures done where infection control practices are substandard
• People who have used intranasal drugs
• People who have been in contact with and previously incarcerated persons

✓DIİK



Estimated HCV Prevalence in PWID Worldwide (millions)



✓ Sıklıkla HCV genotip 1a,1b ve 3 sorumlu

Grebely J, et al. Int J Drug Pol 2015;26:1028-38

ORJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH DOI: 10.5339/medsci.2016.541.8
Türkiye Klinikleri J Med Sci 2017;37(1):21-6

Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Damar İçi Uyuşturucu Madde Kullanıcılarında Hepatit C Virüs Genotiplerinin Dağılımı Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Injection Drug Users with Chronic Hepatitis C

Özlem KANDEMİR,¹
Onur GÜLTEKİN²

¹Yeni Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 06.12.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 20.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özlem KANDEMİR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Klinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları AD, Mersin,
TÜRKİYE/TURKEY
kandemir19@gmail.com

ÖZET Amaç: Hepatit C virüsü çeşitli yollarla bulaşabilmektedir ve ülkemizde gerek tütün dumanında gerekse belirli bölgelerde HCV enfeksiyonunun yaygınlaşması en önemli risk faktörleri damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarıdır (DİUMK). Ülkemizde HCV ile kronik enfeksiyonlu DİUMK'larda yapılan çalışmaya uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarında HCV genotiplerinin dağılımını saptamak amaçlanmıştır. **Genç ve Yöntemler:** Çalışma grubuna Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Bölümüne başvuran HCV ile enfeksiyonlu DİUMK'lar dahil edildi. Serolojik testler ELISA yöntemi ile yapıldı. HCV enfeksiyonu HCV RNA saptanması ile doğrulandı. HCV RNA izolasyonu Magna Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit, Roche) sonra viral yük tayini COBAS TaqMan 48 (Roche Diagnostics, ABD) prosedürüne göre "real time" polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği ile gerçekleştirildi. HCV genotiplerinin belirlenmesi AMPLIQUALITY HCV-TS (AB Analitik) test kitini kullanılarak yapıldı. **Bulgular:** Kronik HCV enfeksiyonlu 238 DİUMK'ın 129'ünün (%54,6) genotip 1 ile enfeksiyon olduğu görüldü. Bunların 124'ü (%95,3) subtip 1a ve 5'i (%6,7) subtip 1b ile enfeksiyöydü. Genotip 3, olguların 81'inde (büyük olguların %47,6), genotip 2, 22'sinde (büyük olguların %49,3) ve genotip 4, olguların 15'inde (büyük olguların %6,3) saptandı. Genotip 5 ve 6'ya çıkma grubunda matlaştı. Çalışmada HCV genotipi ve hastaların yaşı ve serum HCV RNA düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda genotip subtip 1a ve genotip 3'ün bu soru başta grubunda saptanan genotip olduğu görülmüştür.

TABLO 1: HCV genotiplerinin dağılımı, genotiplere göre HCV RNA düzeyleri ve hastaların yaş ortalamaları.

Genotip	Sayı (%)	HCV RNA (IU/mL)	Yaş (yıl)
1a	112 (47.1)	2.10x10 ⁶	26.9
1b	8 (3.4)	1.98x10 ⁶	29.2
2	22(9.2)	8.21x10 ⁵	30.5
3	81 (34)	2.28x10 ⁶	27.8
4	15 (6.3)	1.37x10 ⁶	28.9
Toplam	238 (100)	P=0.48	P=0.77

HCV eliminasyonunda Dİİ kullanıcıları neden önemli?

- ✓ Küresel olarak yaklaşık **13 milyon** insan **Dİİ kullanıcı**sı
- ✓ **5.6 milyon** Dİİ kullanıcısının **KHCV** enf olduğu düşünülür
- ✓ Yıllık HCV insidansı **%2-66**

✓ 2015 yılında **1.7 milyon** yeni HCV olgusunun %23' ü yeni Diİ kullanıcıları

WHO. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization;2017

✓ Matematiksel modellemelerde HCV yükünün **%39' u** (%31-43) **Diİ kullanıcıları**

✓ Asya bölgesi global HCV yükünün **%50**, Kuzey Amerika **%11**, Doğu Avrupa **%9** DiİK

Lancet Infect Dis. 2016;16(12):1385–98.

Hastanede Yatan Madde Bağımlılarında

Anti HCV Pozitifliği % 45'tir

HCV	2009	2010	2011	2012	2013
Test edilen hasta (n)	709	666	722	1.821	2.676
Negatif sonuç (n)	504	447	371	909	1.470
Pozitif sonuç (n)	205	219	351	912	1.206
Pozitif sonuç (%)	28,91	32,88	48,61	50,1	45,07

- Yatarak tedavi bağımlılık merkezlerinde tedavi edilen damar içi madde kullanıcılarının HCV test sonuçlarının yıllara göre dağılımı

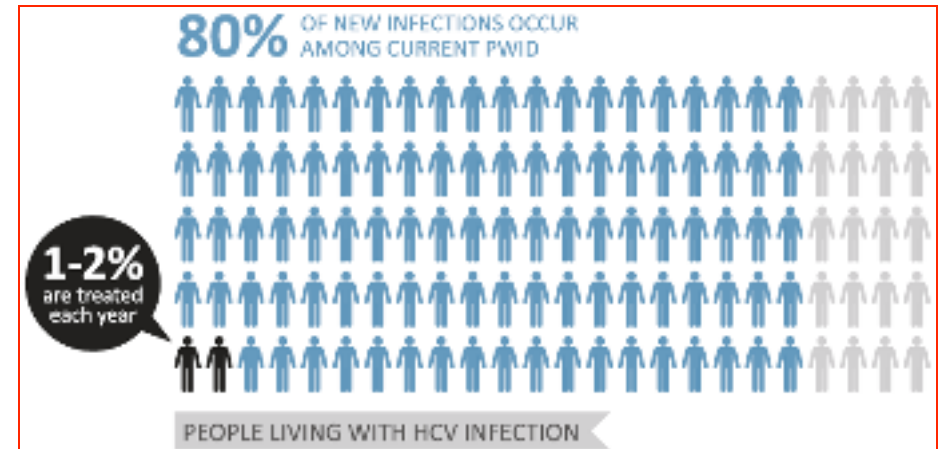
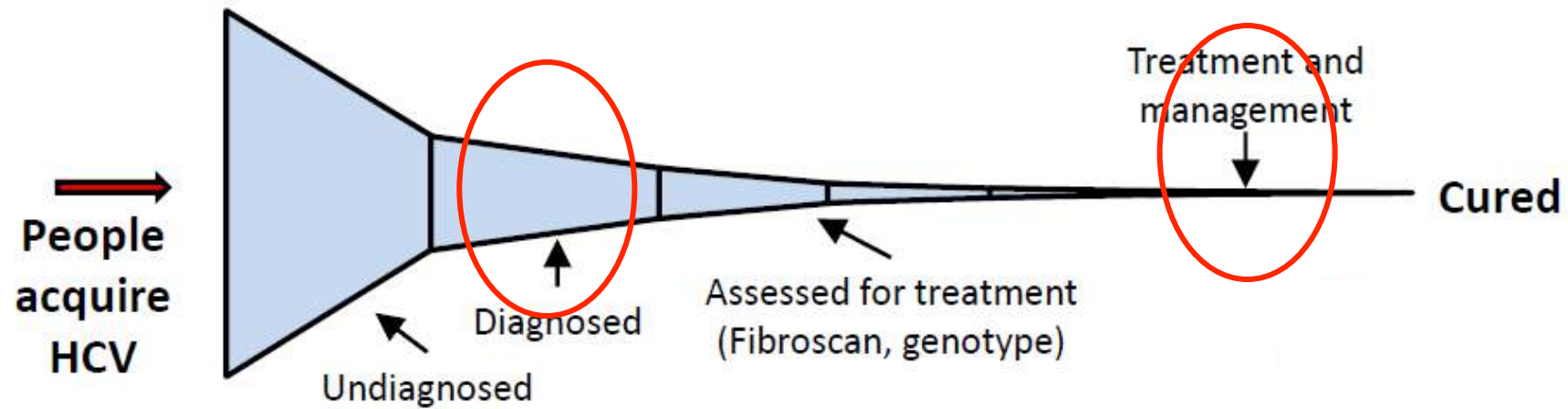
Ayakta Tedavi Gören Hastaların %25'i

Yatarak Tedavi Gören Hastaların %66'sı Opioid Bağımlısıdır

ICD kodları	1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2013 Ayakta tedavi gören hasta sayısı (ICD F10-F19)	1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2013 Yatarak tedavi gören hasta sayısı (ICD F10-F19)
F11 (Opioid Bağımlılığı)	62.462	5.287
F12 (Kannabinoid Bağımlılığı)	125.680	789
F13 (Sedatif-hipnotik ilaçlar Bağımlılığı)	33,66	51,08
F14 (Kokain Bağımlılığı)	878	59
F15 (Kafein ve Diğer Uyarıcı Madde Bağımlılığı)	678	5
F16 (Halüsinojen Bağımlılığı)	215	16
F18 (İnhalan [uçucu çözücü] Bağımlılığı)	2.401	168
F19 (Birden Fazla Uyuşturucu ve Diğer Psikoaktif Madde Bağımlılığı)	22.733	1.526
Toplam	218.574	7.897

*Küresel HCV yükünün büyük kısmının ve yeni enfeksiyonların çoğunun **DiİK'leri** arasında olduğu düşünüldüğünden, tedavide **önceliği** olmalı*

Global olarak HCV ile enfekte olguların **%20' sine tanı konulabilmekte** ve sadece **%1,5 olgu tedavi** alabilmektedir



Hedeflere ulaşmak için yapılması gerekenler

- ✓ Farkındalığın artırılması
- ✓ Tarama programlarını genişletmek
- ✓ Tanı ve tedaviye ulaşma oranını artırma
- ✓ Tedavi oranını artırma

Ülkemizde farkındalık çok düşük...

- ✓ Anti HCV pozitifliği %1 (600-800 bin hasta var)
- ✓ %75' i RNA pozitif (400-600 bin)
- ✓ Ülkemizde **14 bin hasta** tedavi edildi

Türkiye viral hepatit önleme ve kontrol programı (2018-2023)

İlk bölüm

- ✓ Ülkedeki hastalık yükünün bilinmesi
- ✓ Genel popülasyonun farkındalığı
- ✓ Risk gruplarının farkındalığı
- ✓ Aile hekimlerinin farkındalığı



Güncel durum

Bütün gruplarda farkındalık düşük

Farkındalığı arttırmak için işbirliği ve eğitim

✓ Aile hekimleri

✓ Hemşireler

✓ Diğer hekimler 

✓ Hasta eğitimleri

✓ Halk eğitimleri

cerrahlar
anestezi uzmanları
psikiyatristler
hapisane hekimleri
nefrologlar

Bilgilendirme programları

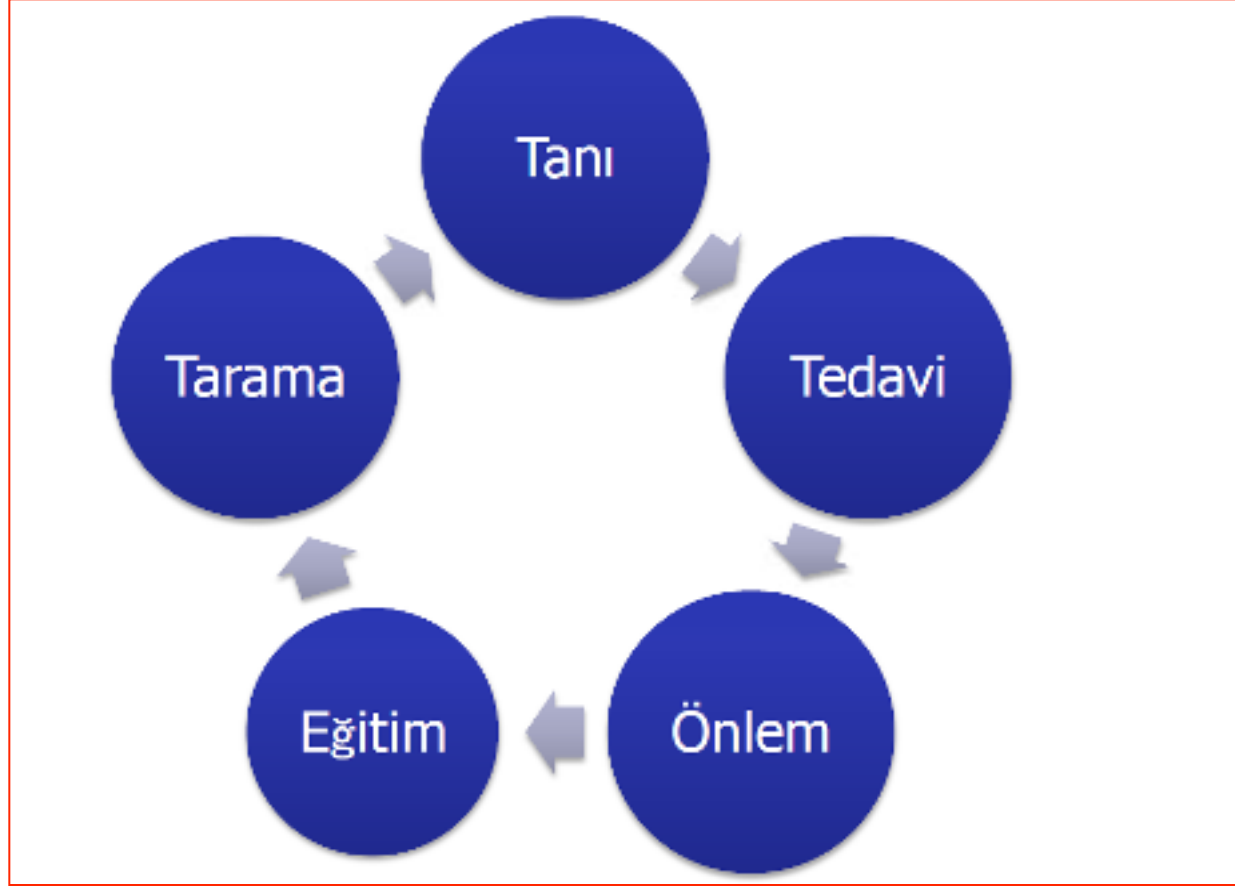


✓ HCV hakkında pozitif kamu spotları

(tedavi edilebilir bir hastalık, ülkemizde tedaviye erişilebilir ve geri ödeme kapsamında)

Ülkemizde HCV için ulusal kayıt sistemi yok, merkezi kayıt sistemi kurulmalı!!!

Ulusal aksiyon planı



Tarama

- ✓ Tüm Dİİ kullanıcılarında **anti-HCV** bakılmalı, pozitif ise **HCV RNA** araştırılmalı
- ✓ Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olanlarda HCV RNA testi **12 ay** aralıklarla/**yüksek riskli enjeksiyon epizodlarını** takiben tekrarlanmalı

Hızlı tanı testleri

- ✓ Tek kullanımlık yöntemler
- ✓ Basit, ucuz ve hızlı geri dönüşü nedeniyle tercih edilir
- ✓ Parmak ucundan **kapiller tam kandan ve tükürükten** bakılabilir

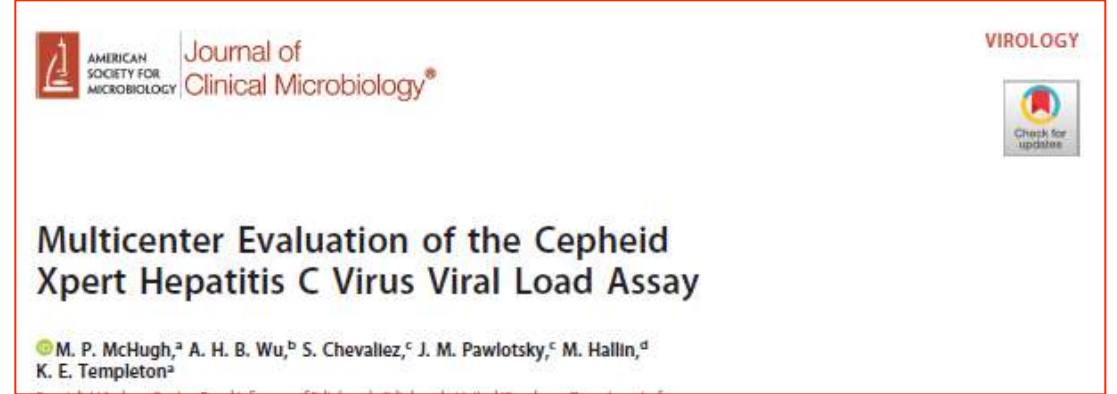


Avantajları

✓ Hızlı tanı testleri laboratuvar sağlık hizmetlerinin olmadığı (hapishane/ Dii kullanıcıları tedavi ve önleme merkezleri) yerlerde de tarama fırsatı sunar

✓ Hızlı testlerle HCV RNA da saptanabilir ve tek vizitte aktif enfeksiyon tanısı koydurur →

✓ Test aynı gün içinde sonuçlanır, hastaların takipten kaybolma olasılıkları azalır



Tanı ve tedaviye ulaşım oranlarını artırma

Tarama sonrası tanı ve tedavi merkezlerine ulaşımda engellerin azaltılması



HCV tanısı almış olanların uygun merkezlere gönderilmesi sorun

Healthcare avoidance by people who inject drugs in Bangkok, Thailand

A.J. Heath¹, T. Kerr^{2,3}, L. Ti^{2,3}, K. Kaplan⁴, P. Suwannawong⁵, E. Wood^{2,3}, K. Hayashi^{2,3}

ABSTRACT

Background Although people who inject drugs (IDU) often contend with various health-related harms, timely access to health care among this population remains low. We sought to identify specific individual, social and structural factors constraining healthcare access among IDU in Bangkok, Thailand.

Methods Data were derived from a community-recruited sample of IDU participating in the Mitsampan Community Research Project between July and October 2011. We assessed the prevalence and correlates of healthcare avoidance due to one's drug use using multivariate logistic regression.

Results Among 437 participants, 112 (25.6%) reported avoiding health care because they were IDU. In multivariate analyses, factors independently associated with avoiding health care included having ever been drug tested by police (adjusted odds ratio (AOR) = 1.80), experienced verbal abuse (AOR = 3.15), been discouraged from engaging in usual family activities (AOR = 3.27), been refused medical care (AOR = 10.90), experienced any barriers to health care (AOR = 4.87) and received healthcare information and support at a drop-in centre (AOR = 1.92) (all $P < 0.05$).

Conclusions These findings highlight the need to address the broader policy environment, which perpetuates the criminalization and stigmatization of IDU, and to expand peer-based interventions to facilitate access to health care for IDU in this setting.

Keywords health services utilization, injection drug use, peer-based interventions, stigma and discrimination, Thailand

DİİK' larının %26' sı sağlık hizmetlerinden kaçıyor

-Medikal bakımı reddetme

-Sözlü taciz

-Hizmete ulaşmada önceki olumsuz deneyimler

-Stigma ve suçlama olmadan sağlanan sağlık bakımında bile DİİK' ları işbirliği yapmayabilir

(randevuyu unutma, kan testi yaptırmayı unutma)

Tedaviye ulaşmada sorunlar

Enfeksiyonu kabul etmeme

Alkol bağımlıları/DİİK' nın tedaviye direnci

Psikiatrik bozukluklar

Sosyal olarak stabil olmama (evsiz/ cezaevi)

Uzmana ulaşamama(uzakta olma)

Yüksek maliyet

Birinci basamak hekimlerinin deneyimlerinin sınırlı olması

Tanı ve tedaviye ulaşımı bu grupta arttırmak için

- ✓ Hastanın ulaşabildiği yerlerde hizmet verilmeli (uyumu kolaylaştırır)
- ✓ İlaç kullanımının suç olmaktan çıkarılması
- ✓ Toplum temelli DiİK' larını kapsayan organizasyonların planlanması ve uygulanması stigma ve suçlamayı azaltır
- ✓ **Multidisipliner** yaklaşım;
 - Destek sunan sosyal ve psikolojik hizmetler
 - Medikal bakım, hemşire bakımı ve **akranların** kullanımı

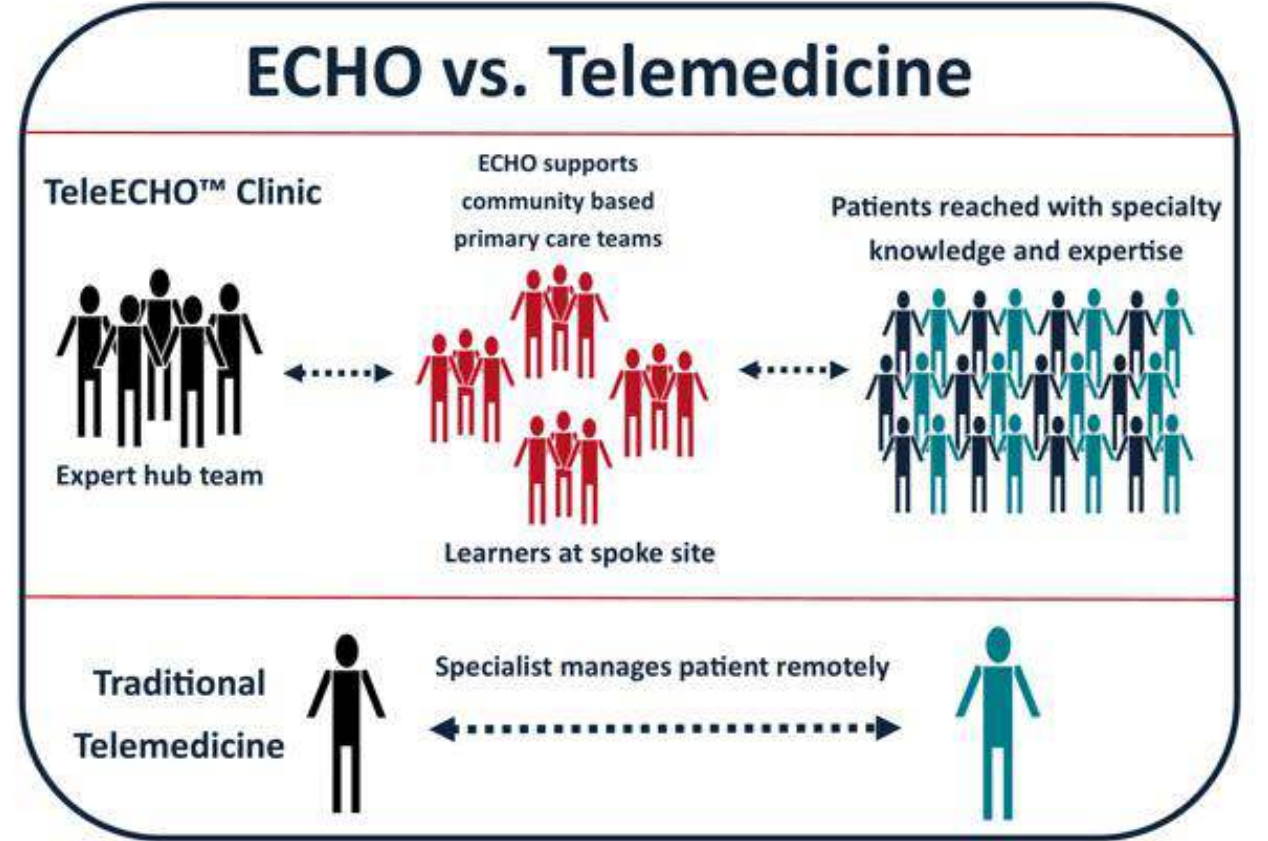
Birinci basamak hekimleri ve uzman işbirliği

✓ Multidisipliner iletişim ağları ve telemedicine (ECHO ve HepCure programı gibi)

-birinci basamak hekimlerle uzmanları birbirine bağlayan network

-uzmanın hastayı uzaktan yönetmesi

✓ Hasta katılımı ve tedavi kapasitesini arttırmak amaçlanır



Hepatit mobil ekip uygulaması

- ❖ Hepatit mobil ekip yüksek riskli popülasyonları (uyuşturucu kullanıcıları, tutuklular, riskli davranışları olanlar, göçmenler ve psikiyatrik hastalar) hedefleyerek, bu grupların sağlık bakımını iyileştirmeye yönelik bir yaklaşım

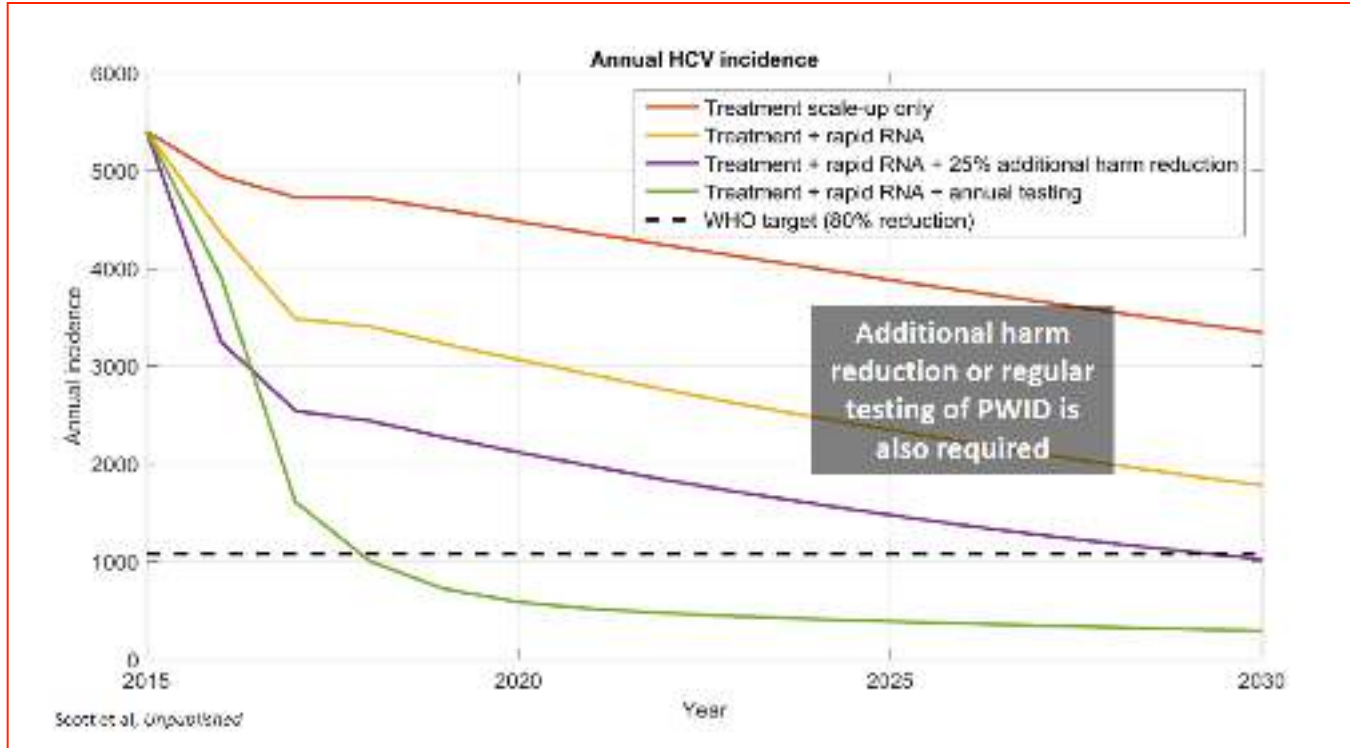


Ekip: 1 hepatolog, 1 hemşire koordinatörü, 3 hemşire, 1 sekreter, 2 sosyal hizmet görevlisi, 2 sağlık çalışanı, 3 araba ve 3 FibroScan ünitesi, bakım odası testi (POCT)/kurumuş kan damlası (DBS) - HIV/HCV/HBV-

DiİK' larında HCV bulaş riski ve prevalansı nasıl azaltılır?

- ✓ Zarar azaltıcı programlar (opioid substitution therapy) ve merkezlerin artması
- ✓ Steril enjeksiyon ekipmanlarının (SEE) temini
- ✓ ANTİVİRAL TEDAVİ

- ✓ HCV **tedavisi** insidans ve bulaşta önemli azalmaya neden olsa da en iyi **OST ve SEE kombinasyonu** ile birlikte gözlenmekte
- ✓ **OST** ve kapsamlı **SEE'nin** kombinasyonu (bütün enjeksiyon epizodunu kapsamak için yeterli iğne/şırınga) HCV insidansını **%80** azaltabilir.



Clini Infect Dis. 2013;57(Suppl 2):S39–45
Hepatol. 2011;54(6):1137–44
Addiction. 2015;110:975–83

✓ 2016' da DİİK bildiren ülkeler ve bölgelerden sadece %57' si SEE ve %51' i OST uygulamakta

DSÖ hedefi;

✓ 200 iğne/şırınga her DİİK için /yıl

✓ OST batı Avrupada en yüksek (her 100 DİİK' nın 61' i)

✓ Santral Asya, Latin Amerika ve Sahra altı Afrika' da düşük düzeyde gözlenir (Her 100 DİİK için 1)

DiİK' larında ilaç ilişkili mortalite

+

KC hastalığı ilişkili mortalite de var

Mortalite aynı yaş grubundakilerden **14 kat fazla**

HCV' ye bağlı **morbidite, mortalite ve etkeni bulaştırma** riskleri yüksek olduğu için
ANTİVİRAL TEDAVİ için öncelikli grup

J Viral Hepat. 2014;21(6):e10–8

J Viral Hepat. 2011;18 (1):32–41

DEA tedavi bu grup için uygun mu?

Tedavi ile ilişkili en önemli sorun

-Uyum

-Re enfeksiyon

Uyum



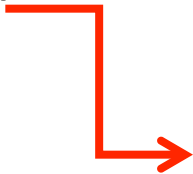
Sınırlı yan etkileri
Kolay kullanılabilirliği (oral tek tb)
Tedavi süresi kısa (8-12 hafta)

DEA



OST alan DiİK
Diİ kullanımı öyküsü olan
Yeni DiİK' larında etkili

Re-enfeksiyon

- ✓ HCV re-enfeksiyon insidansı DiİK' larında düşük  (0,0-5,3 /100 hasta yıl)
- ✓ En yüksek orana sahip olanlar enjeksiyonu devam edenlerdir (4,9-6,4/100 hasta/yıl)

“Re-infeksiyon olasılığı hastaların tedavi edilmemesi için bir neden olmamalı”

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(4):218–30.

Clini Infect Dis. 2013;57(Suppl 2):80–9

Drug Alcohol Depend. 2016;165:53–60

Tedavi planlanırken...

- ✓ Hastanın tedaviye **istekli ve uyumlu** olması
 - ✓ Diğer sorunların ve komorbid durumların göz önüne alınması
 - HIV/tüberküloz infeksiyonları, alkol bağımlılığı ve zarar-azaltıcı destek tedavileri, beslenme, eğitim ve sosyal destek programları
 - ✓ **Multidisipliner** yaklaşım
 - ✓ DEA kullanımı sırasında metadon ve buprenorfin **doz ayarlaması gerekmez**
- DİKKAT....**
- ✓ **Opiat toksisitesi ve çekilme sendromu olabilir**

Table 5. IFN-free combination treatment regimens available as valuable options for each HCV genotype.

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

EASL. J Hepatol 2017;66:153-94.

Tedavi etkinliği ve güvenilirliği DİİK' da diğer popülasyonlara benzer

Llerena S, et al. EASL Özel Konferansı 2016; Poster 138, Llerena S, et al. AASLD 2016, Poster 916, Soler MM, et al. AASLD 2016; Poster 1916
Conway B, et al. AASLD 2016; Poster 1992.

Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: Still a concern in clinical practice?

Stefan Christensen¹, Peter Buggisch², Stefan Mauss³, Klaus H. W. Böker⁴, Eckart Schott⁵, Hartwig Klinker⁶, Tim Zimmermann⁷, Bernd Weber⁸, Jens Reimer⁹, Yvonne Serfert¹⁰ & Heiner Wedemeyer¹¹

ABSTRACT

2018 *Addiction*, 113, 868–882

Background and aims There is limited real-world information on the effectiveness of antiviral treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection with direct-acting antivirals (DAA) in people on opioid substitution therapy (OST). This study compared sustained virological response (SVR) rates and proportion of lost to follow-up (LTFU) between OST and non-OST

Design National multi-centre prospective real-world registry
Setting A total of 254 medical centres in Germany, including
Participants Chronic HCV patients started DAA therapy (739 OST and 7008 non-OST). Five hundred and twenty-eight OST and 5582 non-OST

patients had completed antiviral therapy and at least one follow-up documentation [intention-to-treat (ITT) population].

Measurements Study outcomes were SVR, proportion of LTFU and safety of treatment. **Findings** SVR (ITT) was documented in 85% (450 of 528) OST patients versus 86% (969 of 1126) in non-OST/DU ($P = 0.651$) and 92% (4113 of 4456) non-OST/NDU ($P < 0.001$) patients. Independent predictors for SVR ($P < 0.01$ in multivariate analysis) included HCV genotype non-3 [adjusted odds ratio (aOR) = 1.11; 95% confidence interval (CI) = 1.07–1.15], female sex (aOR = 1.59; CI = 1.30–1.94), platelet counts $>90 \times 10^9/l$ (aOR = 1.51; CI = 1.14–2.01), cirrhosis (aOR = 0.77; CI = 0.62–0.96) and patient group (OST/DU (aOR = 0.58; CI = 0.42–0.78); non-OST/DU (OR: 0.63; CI = 0.50–0.78).

In per-protocol analysis (PP), SVR rates were $\geq 94\%$ in all patient groups. In OST the proportion of LTFU was higher (10.2%) than in non-OST/DU (8.5%) and non-OST/NDU (3.2%, $P < 0.001$) patients. Independent factors for LTFU ($P < 0.01$) were HCV genotype non-3 (aOR = 0.92; CI = 0.88–0.96), female sex (aOR: 0.7; CI = 0.53–0.92), pre-treatment (aOR = 0.64; CI = 0.50–0.82), OST/DU (aOR = 3.35; CI = 2.35–4.78) and non-OST/DU (aOR = 2.38; CI = 1.80–3.14).

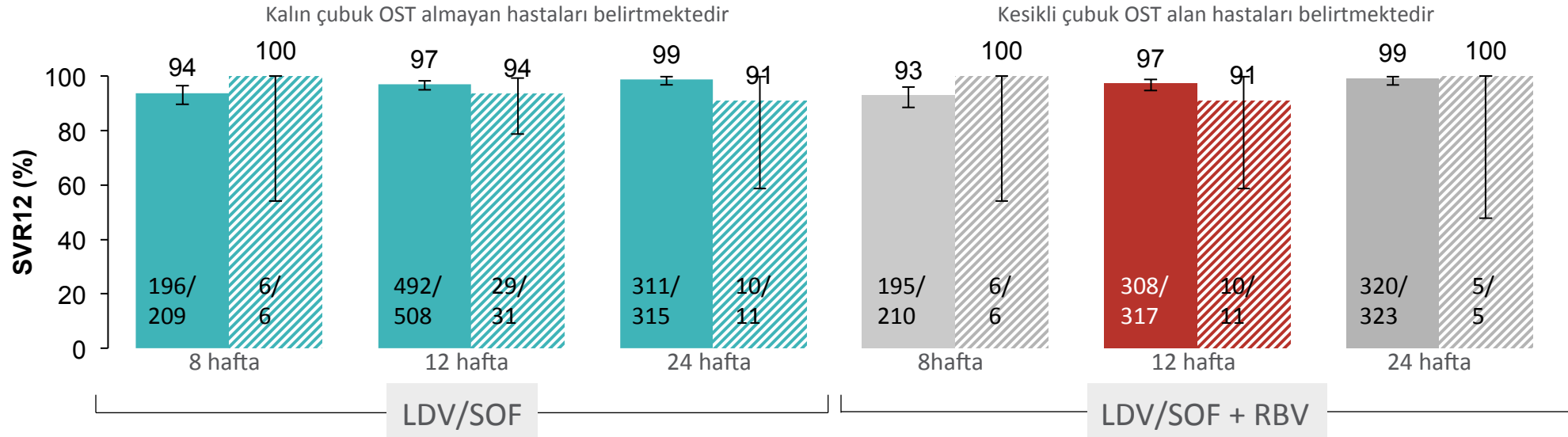
Conclusions In Germany, direct-acting antiviral treatment of former or current drug users with or without opioid substitution therapy can achieve equally high sustained virological response rates as in patients with no history of drug use.

OST alan ve almayan KHC hastalarında
DEA tedavinin karşılaştırılması

OST alan ve almayan eski ve yeni ilaç kullanıcılarının
tedavisinde DEA, DiİK olmayanlarla benzer KVV

DiİK' da HCV tedavisi

Harvoni ile ION Faz 3 çalışmalarında OST alımına göre yanıt oranı



DİİK' larında HCV tedavisi

- ✓ OST alan/ almayanlar arasında anlamlı farklar tanımlanmamış
 - Genel **KVY12** (%94'e karşı %97, p=0.29)
 - Tek başına LDV/SOF'a **uyum $\geq 80\%$** (%94'e karşı %96, p=0.33)
- ✓ **Advers olay** görülme oranı (p=0.07)
- ✓ **KVY24'e** kadar hiçbir HCV **re-enfeksiyon** vakası gözlenmemiş



Hepatitis C in injection drug users: It is time to treat

Alberto Grassi, Giorgio Ballardini

Core tip: It is well demonstrated that injection drug users (IDUs) on maintenance treatment with methadone/buprenorphine can be treated for hepatitis C virus (HCV) with response rate, tolerability and side effects similar to those reported in non-IDUs. European Association for the Study of the Liver Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 confirm that HCV treatment for IDUs should be considered on an individualized basis and delivered within a multidisciplinary team setting; a history of intravenous drug use and recent drug use at treatment initiation are not associated with reduced sustained viral response and decisions to treat must be made on a case-by-case basis.

Methadon /buprenorfin alan DiİK 'da HCV tedavisine cevap, tolerabilite, yan etkiler DiİK olmayanlara benzer

EASL *multidisipliner* bir yaklaşımla *bireyselleştirilmiş* tedaviyi bu grupta önermekte

Madde bağımlılarında hepatit C tedavisi

OST/yasa dışı keyif verici maddeler ve DEA'lar arasındaki ilaç etkileşimleri potansiyeli

	SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	SOF/VEL/VOX	OMV/PTV/RTV + DSV	GZR/EBV	GLE/PIB	DCV
Buprenorfin	◆	■	◆	◆	■	◆	◆	◆
Metadon	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Amfetamin	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Esrar	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Kokain	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Diamorfin	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Diazepam	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
GHB	◆	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
Ketamin	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
MDMA (ekstazi)	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Metamfetamin	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Fensiklidin (PCP)	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Temazepan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

◆ Etkileşim beklenmemektedir ▲ Potansiyel zayıf etkileşim ■ Potansiyel etkileşim

Antidepresanlar ve DEA'lar arasındaki ilaç etkileşimleri potansiyeli

	SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	SOF/VEL/VOX	OMV/PTV/RTV + DSV	GZR/EBV	GLE/PIB	DCV
Amitriptilin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Duloksetin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Essitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluoksetin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paroksetin	◆	◆	◆	◆	△	◆	◆	◆
Sertralin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trazodon	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Trimipramin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Venlafaksin	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

◆ Etkileşim beklenmemektedir

△ Potansiyel zayıf etkileşim

■ Potansiyel etkileşim

Antipsikotikler ve DEA'lar arasındaki ilaç etkileşimleri potansiyeli

	SOF	LDV/ SOF	SOF/ VEL	SOF/VEL/VOX	OMV/PTV/RTV + DSV	GZR/EBV	GLE/PIB	DCV
Amisülpirid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Aripirazol	◆	◆	◆	◆	■	■	■	◆
Klorpromazin	◆	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆
Klozapin	◆	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
Flupentiksol	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Haloperidol	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Olanzapin	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Paliperidon	◆	■	◆	■	◆	◆	◆	◆
Ketiapin	◆	◆	◆	◆	●	◆	■	■
Risperidon	◆	◆	◆	◆	■	■	■	◆
Zuklopentiksol	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

◆ Etkileşim beklenmemektedir

▲ Potansiyel zayıf etkileşim

■ Potansiyel etkileşim

DEA tedavisine ulaşmada kısıtlamaların kaldırılması

✓ Yüksek fiyatlı DEA tedavilerinin bütçeye etkilerini azaltmak için birçok ÷lkede tedaviye ulaşım kısıtlanmıştır

-Fibrozis

-Reçeteleyen kişi temelinde

CMAJ Open. 2016;(4):605–14.

Int J Drug Policy. 2015;26(10):1028–38

AASLD/IDSA. 2017 Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>

J Hepatol. 2017;66(1):153–94.

Halk Sağlığ Ağısından Tedavide Öncelik

Öncelikli olarak ileri karacięer fibrozisli olgular
Ciddi karacięer morbiditesine etkili,
Fakat bulaş insidansı azalmaz



Öncelikli olarak
Yüksek insidanslı popülasyonda
(örn.İViA)
Enfeksiyon insidansına etkili
fakat ciddi karaciğer hastalığı gelişmesini önlemede yetersiz

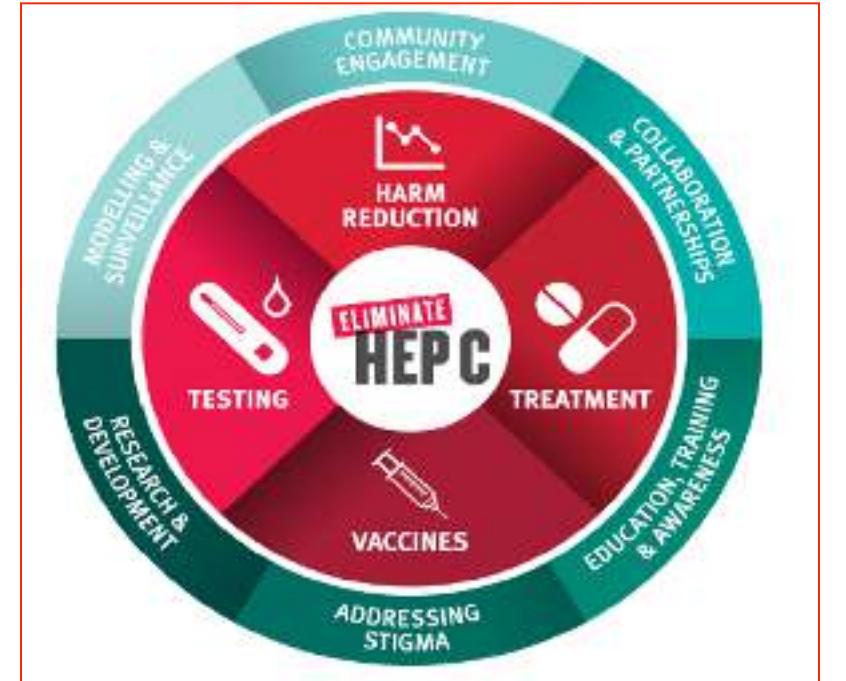
- Prevalans üzerine optimal etki için her ikisini ele alan programlara ihtiyacı vardır

J Hepatol. 2015;63 (4):779–82.
Hepatology. 2013;58(5):1598–609

- ✓ DEA reçeteleme yetisini **uzmanlarla sınırlama** eliminasyonda majör bariyer
- ✓ Buna yönelik yaklaşım daha geniş reçeteleme yapmaktır

Avustralya' da

- ✓ Birinci basamak hekimlere reçeteleme izni verilmiş



Geri ödeme sorunu aşılmalı

- ✓ Tedavi maliyetinin düşürülmesi gerekir
- ✓ Bazı ülkelerde (Avustralya, Brezilya, Kanada, Fransa, İzlanda, Portekiz, İspanya) ilaç endüstrisi ile **toplu alım** gibi sözleşmeler kısıtlamaları kaldırılmış
- ✓ Düşük gelirli ülkelerde düşük maliyet ile ilaç dağıtımı için **gönüllü lisans anlaşmaları**
- ✓ **Jenerik ilaçlara** daha fazla erişim

DiİK' larında HCV eliminasyonunda aktivasyon için öneriler

- ✓ İlaç politikalarında reform
- ✓ Zararı azaltan hizmetleri artırma
- ✓ Sağlık hizmetleri ulaşılabilir olmalı
- ✓ Stigma , suçlama ve şiddeti elimine etmek için birlikte çalışmalı
- ✓ Toplum temelli ve akran temelli programları desteklemeli



Uygun maliyetli tanı ve ilaca erişimi iyileştirmek için **multidisipliner** çalışılmalı

Tedavinin basitleşmesinden –HCV eliminasyonuna

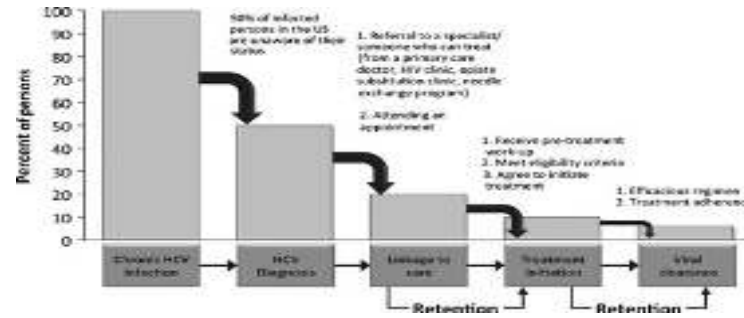
Tedavi daha kolay

Tedavi naive ve deneyimlilerde
8 hf kısa süreli tedavi
Yüksek etkinlik
İyi tolerabilite
Daha az bazal değerlendirme
Tedavi sırasında nadiren veya
hiç takip gerekmemesi



DSÖ eliminasyon hedefleri
aynı zamanda
HCV bakım kaskadının
iyileşmesini gerektirir

Taramalarla tanıyı artırır
Bakım hizmeti ile tedavi
başlanması bağlantısını
iyileştirir



Yaklaşıyoruz
ama gidilecek çok yol var

HCV eliminasyonu
çok paydaşlı
yaklaşım gerektirir



Hepatit C Tedavisinde Mersin Deneyimi

- ✓ 01/01/2016 ve 31/12/2017 tarihleri arasında takipli KHC
- ✓ DEA tedavi başlanan, ≥ 18 yaş
- ✓ Toplam 113 hasta

Retrospektif

- ✓ Sosyodemografik özellikleri
- ✓ Naiv /deneyimli (nüks/ yanıtızsız)
- ✓ Komorbiditeler, ek ilaç kullanımı
- ✓ HCV genotip
- ✓ KC biyopsi varsa İshak skoruna göre grade ve stage skorları
- ✓ Tedavi öncesi HCV-RNA düzeyi

- ✓ ALT, AST, AFP, INR, albumin, kreatin, total bilirubin
- ✓ Tedavi öncesi ve sonrası Hb, trombosit, MPV değeri
- ✓ APRI (AST/platelet oranı indeksi), FİB4 skorları
- ✓ Tedavinin 1. ayında , tedavi sonunda ve tedaviden sonraki 3. 6. ve 12. aylarda HCV RNA ve ALT değerleri

Bulgular

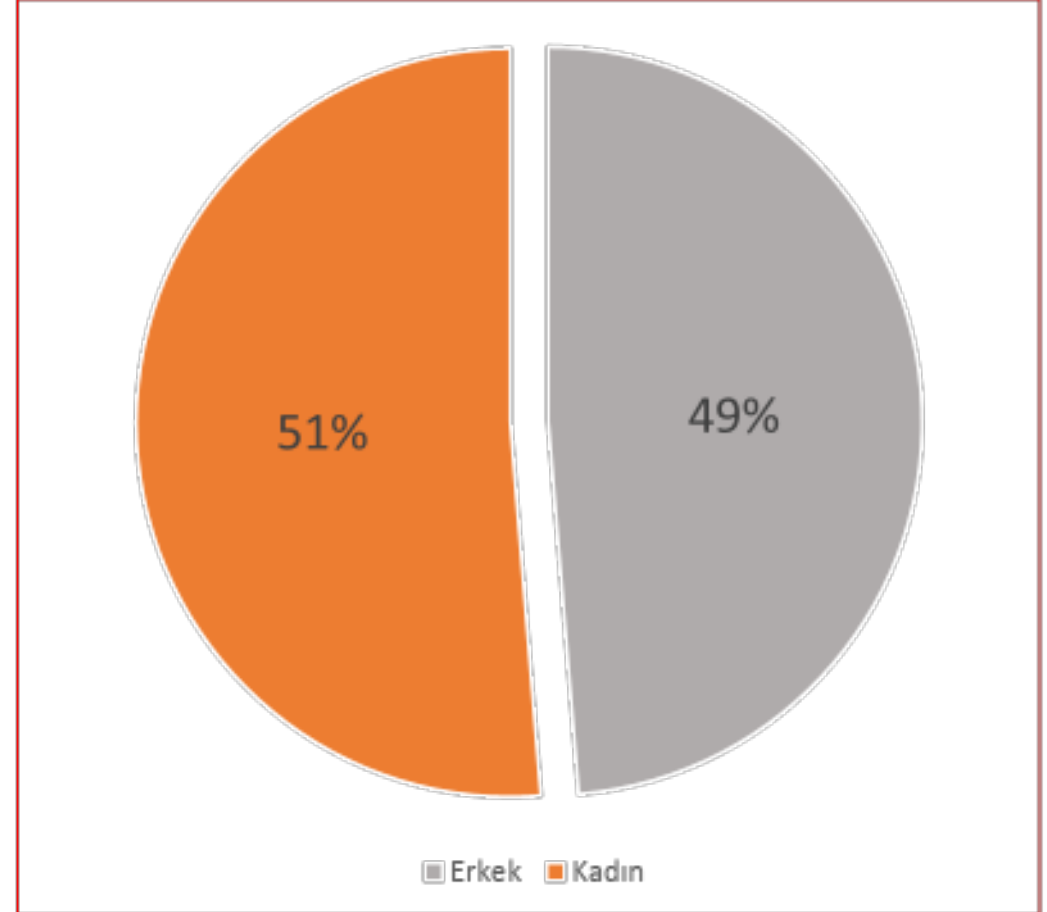
113 hasta

✓ 58 kadın (%51,3)

✓ 55 erkek (%48,7)

✓ Yaş aralıkları 18-85

✓ Ortalama yaş $52 \pm 19,1$



✓ Naiv hasta sayısı 60 (%53,1)

✓ Deneyimli hasta sayısı 53 (%46,9)

-49 ikili tedavi deneyimi (peg IFN-RBV)

-4 hasta 3' lü tedavi deneyimi (TVR/BOC-RBV-pegIFN)

-Yanıtsız 8(%7,1)

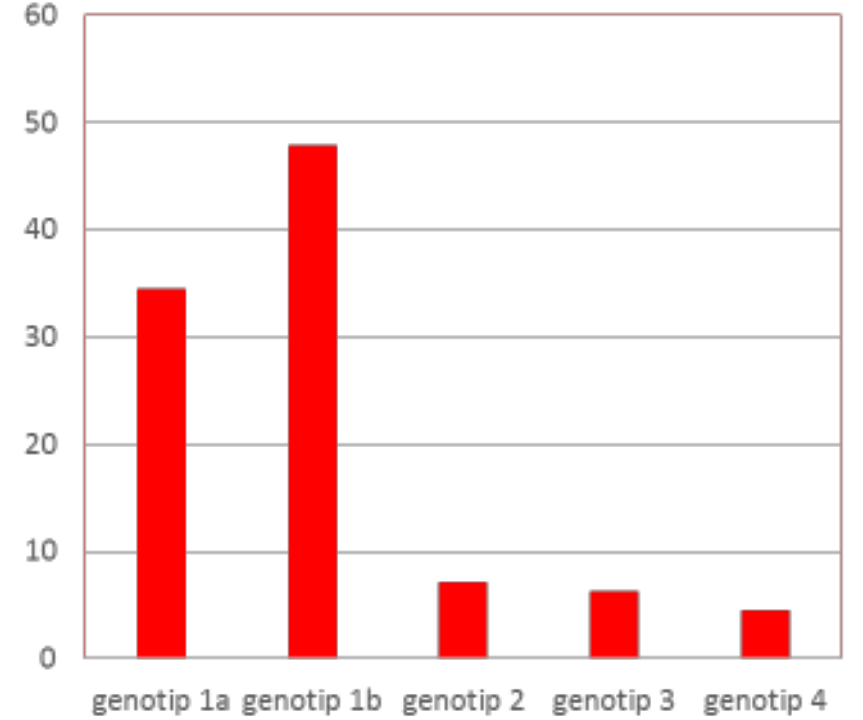
-Nüks 45 (%39.8)

Tablo 2. Çalışma grubunun demografik özellikleri

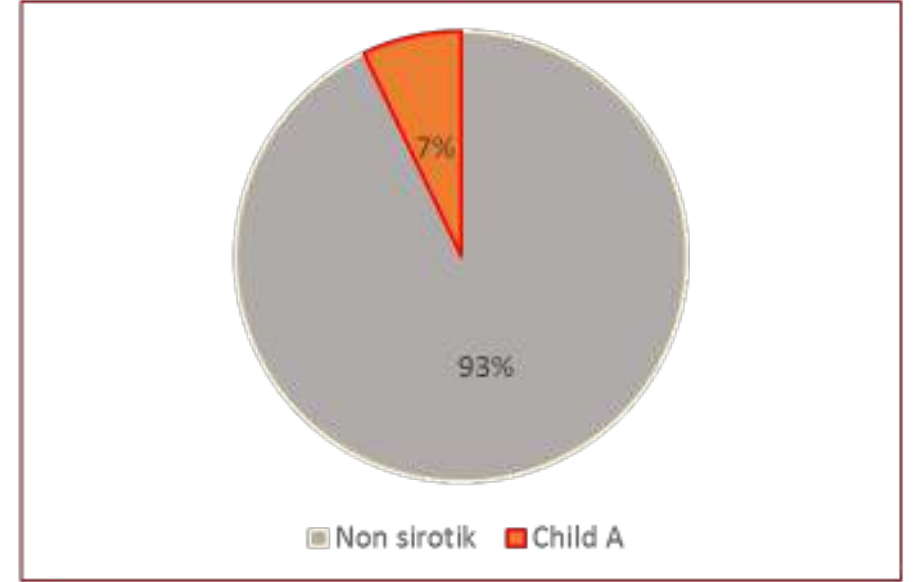
Temel özellikler	N (%)
Cins	
Kadın	58 (%51,3)
Erkek	55 (%48,7)
Yaş(ort)	51.9(15-85)
Genotip	
1a	39 (%34,5)
1b	54 (%47,8)
2	8 (%7,1)
3	7 (%6,2)
4	5 (%4,4)
Siroz	
Nonsirotik	105 (%92,9)
Kompanse sirotik child pugh A	8 (%7,1)
Tedavi deneyimli- Nüks	45 (%39,8)
Yanıtsız	8 (%7,1)
Naiv	60 (%53,1)
Ribavirin kullanımı	42 (%37,2)
Tedavi süresi	
12 hafta	66 (%58,4)
24 hafta	47 (%41,6)
Komorbidite	25 (%21,4)
Ek ilaç kullanımı	14 (%12,4)

Genotip dağılımı

- ✓ Genotip 1 hasta sayısı 93 (%82,3)
 - genotip 1b 54 (%47,8)
 - genotip 1a 39 (%34,5)
- ✓ Genotip 2 hasta sayısı 8(%7,1)
- ✓ Genotip 3 hasta sayısı 7(%6,2)
- ✓ Genotip 4 hasta sayısı 5(%4,4)



- ✓ Non sirotik 105(%92,9) hasta
- ✓ Child A sirozlu 8(%7,1) hasta
- ✓ Komorbidite 25 (%21) hasta
- ✓ Ek ilaç 14 hasta(%12,4)
- ✓ Koinfeksiyonu olan yoktu



Komorbidite

	N(%)
Yok	88(%78,6)
HT	14(%12,4)
DM	4(%3,5)
KBH	4(%3,5)
Hematolojik hastalık	2(%1,8)
KOAH	1(%0,9)
Hipotroidi	1(%0,9)
Osteoporoz	1(%0,9)

Çalışma grubunun laboratuvar değerleri

Temel özellikler	N (%)
HCV RNA (ort)	1661716 (605-29360000)
600000>	70 (%61,9)
600000<	43 (%38,1)
APRİ(ort)	0,8 (0,05-9,5)
0,5>	61 (%54)
0,5<	52 (%46)
Platelet(x10 ³ / µL)(ort)	222 (14-626)
100000>	6 (%6,9)
100000<	107 (%93,1)
MPV(ort)	10,5 (7,9-13,3)
AST(U/L) (ort)	57 (10-605)
ALT(U/L) (ort)	65 (11-508)
AFP(IU/mL)(ort)	4,5(0,7-76)
Total bilirubin(mg/dl) (ort)	0,6 (0,2-2,2)
INR(ort)	1,0 (0,8-4,2)
Hemoglobin(g/dL)(ort)	13,4 (8,2-18,3)
Albümin(g/dl) (ort)	4,1 (2,7-6,0)
Kreatinin(mg/dl)(ort)	0,6 (0,2-2,1)

Tedavi

	N (%)
Naiv	60 (%53,1)
Tedavi deneyimli Peg IFN+ RBV	49 (%43,4)
Tedavi deneyimli Peg IFN + RBV + BOC/TVR	4 (%3,5)
Tedavi deneyimli Nüks	45 (%39,8)
Tedavi deneyimli Yanıtsız	8 (%7,1)
Ribavirin kullanımı	42 (%37,2)
Genotip 1a SOF/ledipasvir ± RBV	24 (%21,2)
Genotip 1a OBV/PTV/r/DSV ± RBV	15 (%13,3)
Genotip 1b SOF/ledipasvir ± RBV	30 (%26,5)
Genotip 1b OBV/PTV/r/DSV ± RBV	24 (%21,2)
Genotip 2 SOF+RBV	8 (%7,1)
Genotip 3 SOF + RBV	7 (%6,2)
Genotip 4 OBV/PTV/r + RBV	2 (%1,8)
Genotip 4 SOF/ledipasvir ± RBV	3 (%2,7)
Tedavi süresi	
12 hafta	66 (%58,4)
24 hafta	47 (%41,6)

Hızlı virolojik yanıt üzerine etkili faktörler

	HVY Veren	HVY Vermeyen	P Değeri
Cins			
Kadın	40(%46)	18(%69,2)	0,037
Erkek	47(%54)	8(%30,8)	
Genotip			
1a	31(%35,6)	8(%30,8)	0,893
1b	40(%44)	14(%53,8)	
2	7(%8)	1(%3,8)	
3	5(%5,7)	2(%7,7)	
4	4(%4,6)	1(%3,8)	
HCV RNA			
600000>	58(%66,7)	12(%46,2)	0,059
600000<	29(%33,3)	14(%53,8)	
Tedavi deneyimi			
Naiv	51(%58,6)	9(%34,6)	0,031
Deneyimli	36(%41,4)	17(%65,4)	
Tedavi deneyimli/nüks	29(%80,6)	16(%94,1)	0,167
Tedavi deneyimli/yanıtsız	7(%19,4)	1(%5,9)	
Sirotik			
Nonsirotik	81(%93,1)	24(%92,3)	0,891
Kompanse sirotik child pugh A	6(%6,9)	2(%7,7)	
Tedavi rejimi			
SOF/ledipasvir ± RBV	42(%48,3)	15(%57,7)	0,636
OBV/PTV/r/DSV± RBV	32(%36,8)	7(%26,9)	
OBV/PTV/r +RBV	1(%1,1)	1(%3,8)	
SOF ± RBV	12(%13,8)	3(%11,5)	
Tedavi süresi			
12 hafta	53(%60,9)	13(%50)	0,322
24 hafta	34(%39,1)	13(%50)	
Ribavirin kullanan	35(%40,2)	7(%26,9)	0,218
Ribavirin kullanmayan	52(%59,8)	19(%73,1)	



Tedavi yanıtı ve takibinin değerlendirilmesi

	HVY	TSY	KVY12	RELAPS	YANITSIZ
SOF/ledipasvir± RBV	%74	%100	%100	0	0
OBV/PTV/r/DSV± RBV	%82	%100	%100	0	0
SOF± RBV	%80	%100	%100	0	0
OBV/PTV/r+RBV	%50	%100	%100	0	0

	Başlangıç (ort)	Tedavi sonu (ort)	P değeri
AST(U/L)	57	19	<0,0001*
ALT(U/L)	65	15	<0,0001*
Platelet(x10 ³ / μL)	222	234	0,064
Hemoglobin(g/dL)	13,4	13,1	0,012*
MPV	10,5	10,5	0,813
APRI	0,8	0,2	<0,0001*
FİB-4	2,17	1,54	<0,0001*

Yan etki

- ✓ 4 hastada hafif/orta düzeyde
 - halsizlik ,anemi ve kaşıntı

- ✓ Çalışmamız 3 hasta tedavisini tamamlayamadı
- ✓ İkisinde düzensiz kullanımdan dolayı rapor süreleri 4. ve 5.ayda dolmuştu, HCV RNA' ları negatifleştiği için tedavi kesildi
- ✓ Diğerinde ise RBV yan etkisinden dolayı 2,5 ay sonra RBV kesildi

Çalışmanın eksikleri

- ✓ >200 olan hasta sayımız, hastaların tedavi sonrası düzenli kontrollere gelmemeleri ve takipte aksamaların olması nedeniyle sadece 113 hastanın çalışmaya alınması
- ✓ Sirotik hasta sayımızın az olmasıydı, bu nedenle daha çok non sirotik hasta popülasyonuna ait veriler elde edilebildi

Sonuç

- ✓ Çalışma popülasyonumuzda tedavi edilen tüm genotiplerde (genotip 5 ve 6 hariç) DEA' ler oldukça etkili bulunmuş
- ✓ Çalışmaya katılan hastalarda yan etkiler az, hafif ve yönetilebilir olduğundan DEA' ler güvenli ve tolere edilebilir ilaçlar olarak değerlendirilmiştir

TEŞEKKÜRLER.....