



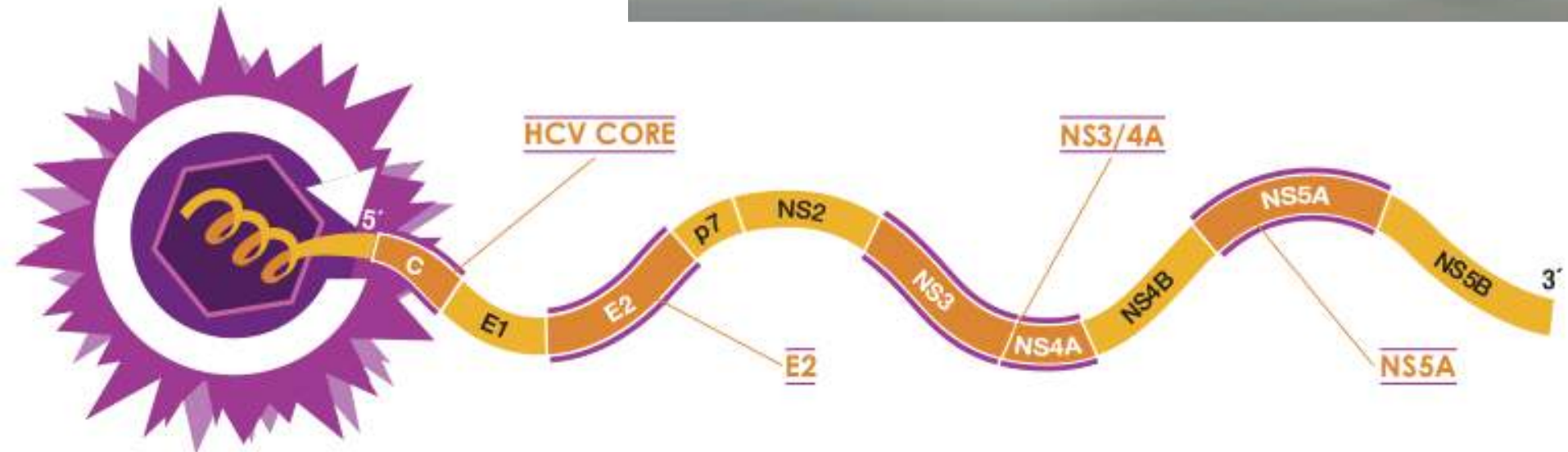
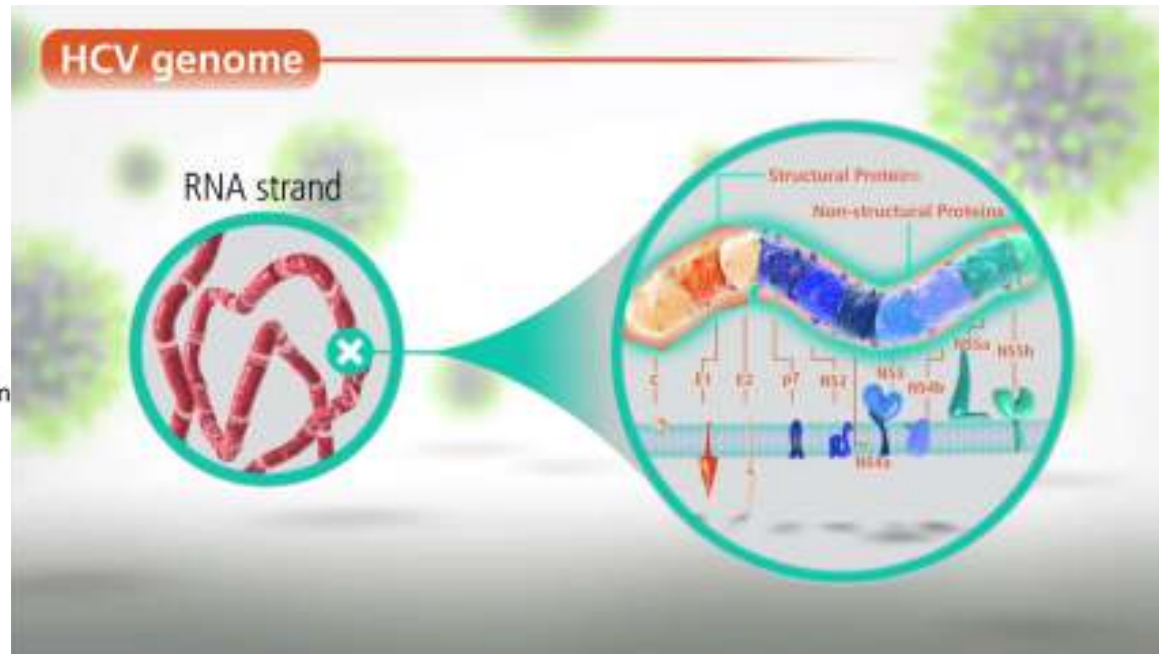
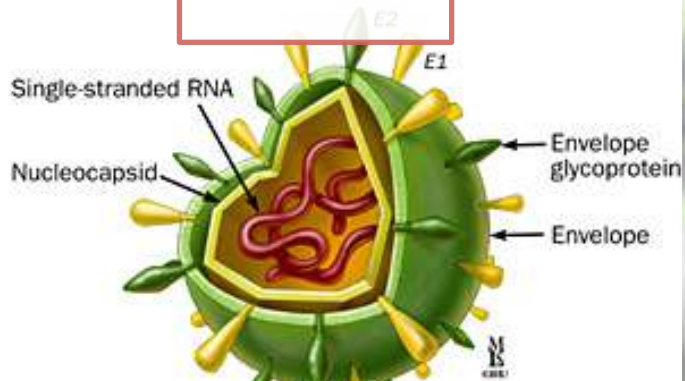
# Hepatit C ile M¼cadelede Neredeyiz?

**Prof. Dr. Nurcan BAYKAM**

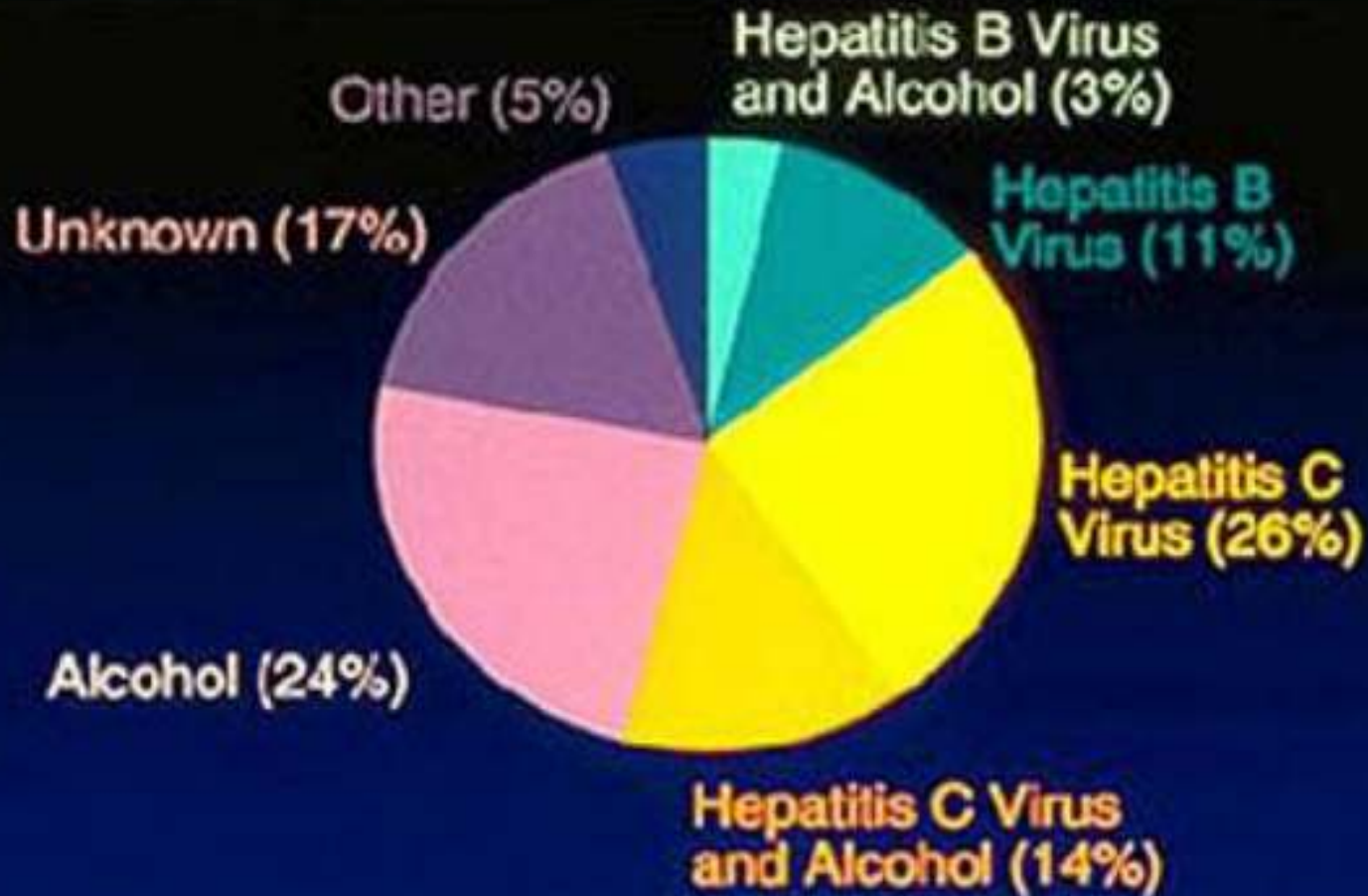
# Hepatit C Virusu

## Klinik Tablolar:

- Akut Hepatit
- Kronik Hepatit
- Siroz
- HCC



# Kronik Karaciğer Hastalığının Primer Nedenleri

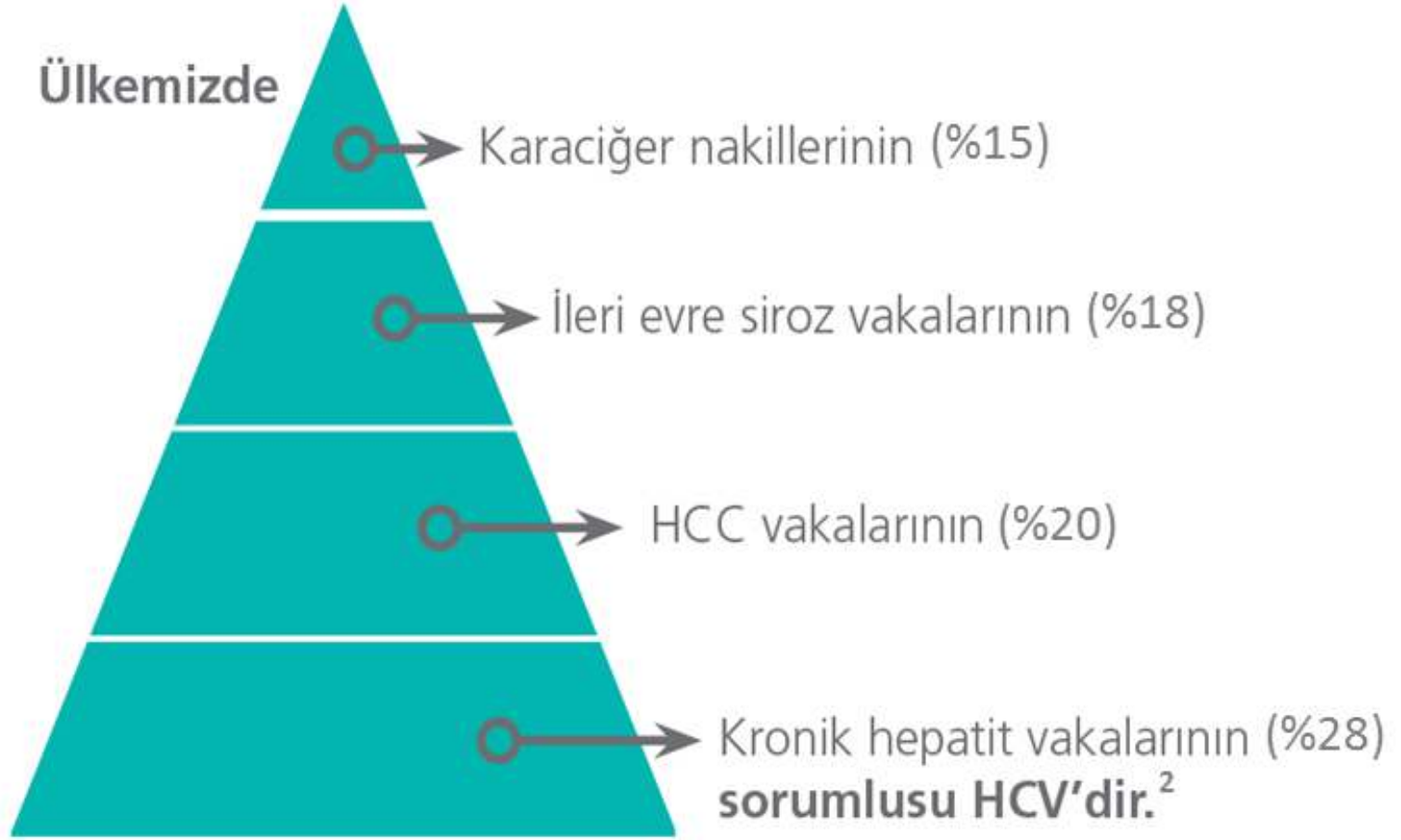


## Dünyada enfeksiyona bağlı ölüm nedenleri

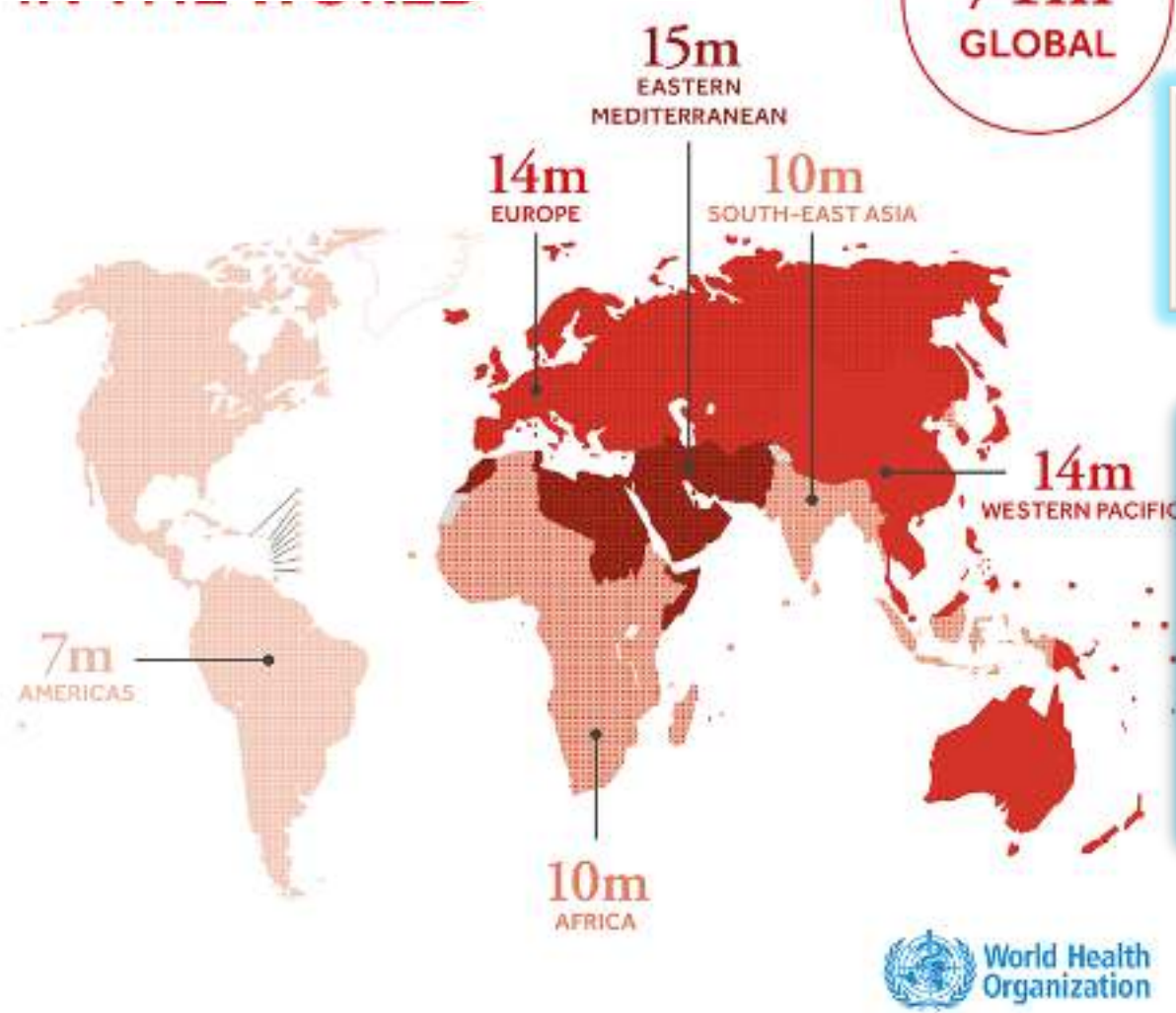
Hastalık	Ölüm/Yıl
HIV/AIDS	~ 1.470.000
Tüberküloz	~ 1.120.000
Malarya	~ 1.170.000
Hepatit B	~ 786.000
Hepatit C	~ 499.000

2015 yılında Viral Hepatitlere Bağlı Mortalitede  2000 yılından beri %22 artış

## Ülkemizde



# DÜNYADA HEPATİT C



- Dünyada 2015 yılında
- 1 750 000 den fazla yeni olgu

En yüksek prevalans %3-5

- Doğu Akdeniz Bölgesi
- Orta ve Güney Asya
- Kuzey Afrika
- Orta Doğu

Anti-HCV prevalansı: 170 milyon üstünde (%2.5)  
Viremik olgu sayısı (KHC): ≈ 71 milyon olgu

# HCV Prevalansı

Regions	Anti-HCV prevalence (%)	Viraemic rate (%)
Central Sub-Saharan Africa	6.0	68.5
EastSub-Saharan Africa	2.4	65.0
Southern Sub-Saharan Africa	0.9	69.0
WestSub-Saharan Africa	2.4	79.6
North Africa and Middle East	2.7	68.8
North America, High Income	1.2	75.7
Caribbean	1.5	70.0
Andean Latin America	1.2	70.0
Central Latin America	1.4	75.8
Southern Latin America	1.5	79.5
Tropical Latin America	1.6	80.2
Central Asia	5.8	48.7
East Asia	2.8	63.6
Pacific Asia, High-income	1.1	70.5
South Asia	2.5	78.5
Southeast Asia	1.6	60.5
Australasia	1.8	74.8
Europe, Central	1.3	76.6
Europe, Eastern	3.1	69.6
Europe, Western	0.9	71.0

**Dünyada: %2.5**

•**Afrika da %2.9**

•**Amerika' da %1.3**

•**Batı Avrupa: %0.9**

•**Güney Avrupa: %1-%1.5**

•**Afrika Ekvator da bazı Bölgeler: %6.5**

•**Mısır' da %22 lere ulaşıyor**

*Petruzzello A. World J Gastroenterol 2016, 14; 22(34): 7824-7840*

*Hanafiah MK, Hepatology 2013; 57:1333.*

*Yousra A Mohamoud et al.BMC Infect Dis. 2013; 13: 288.*

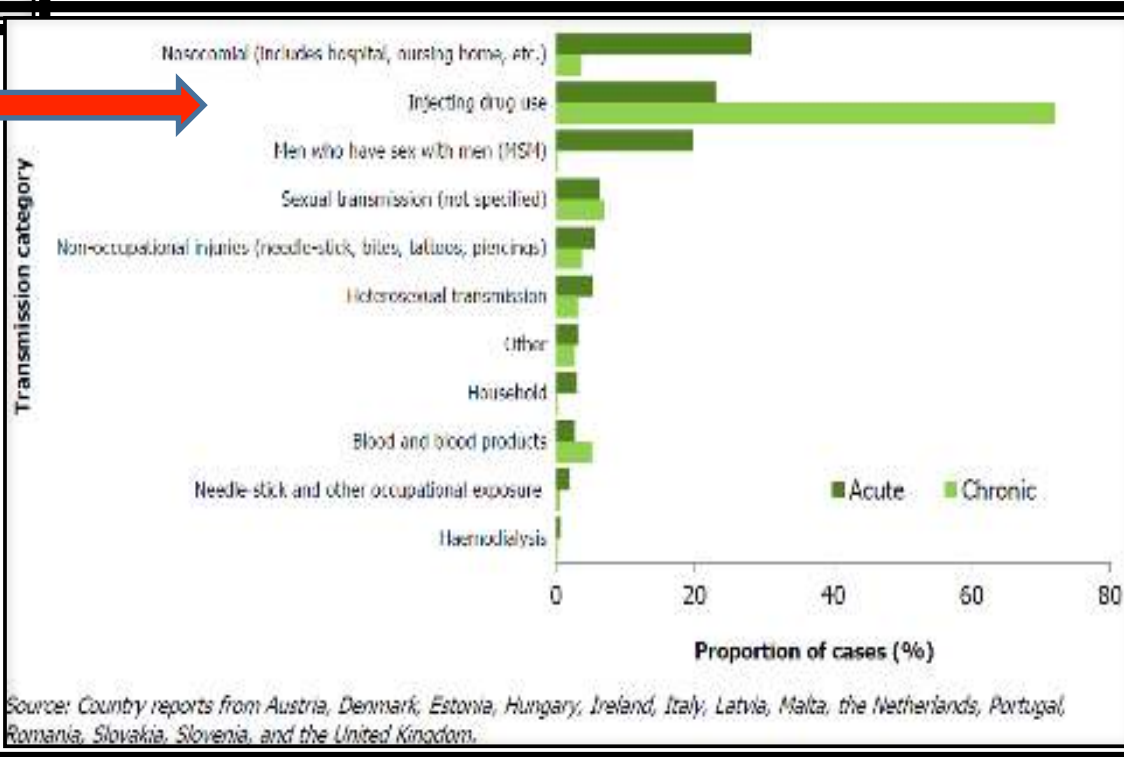
Figure 2. Rate of hepatitis C cases per 100 000 population, EU/EEA, 2015



SURVEILLANCE REPORT

Annual Epidemiological Report for 2015

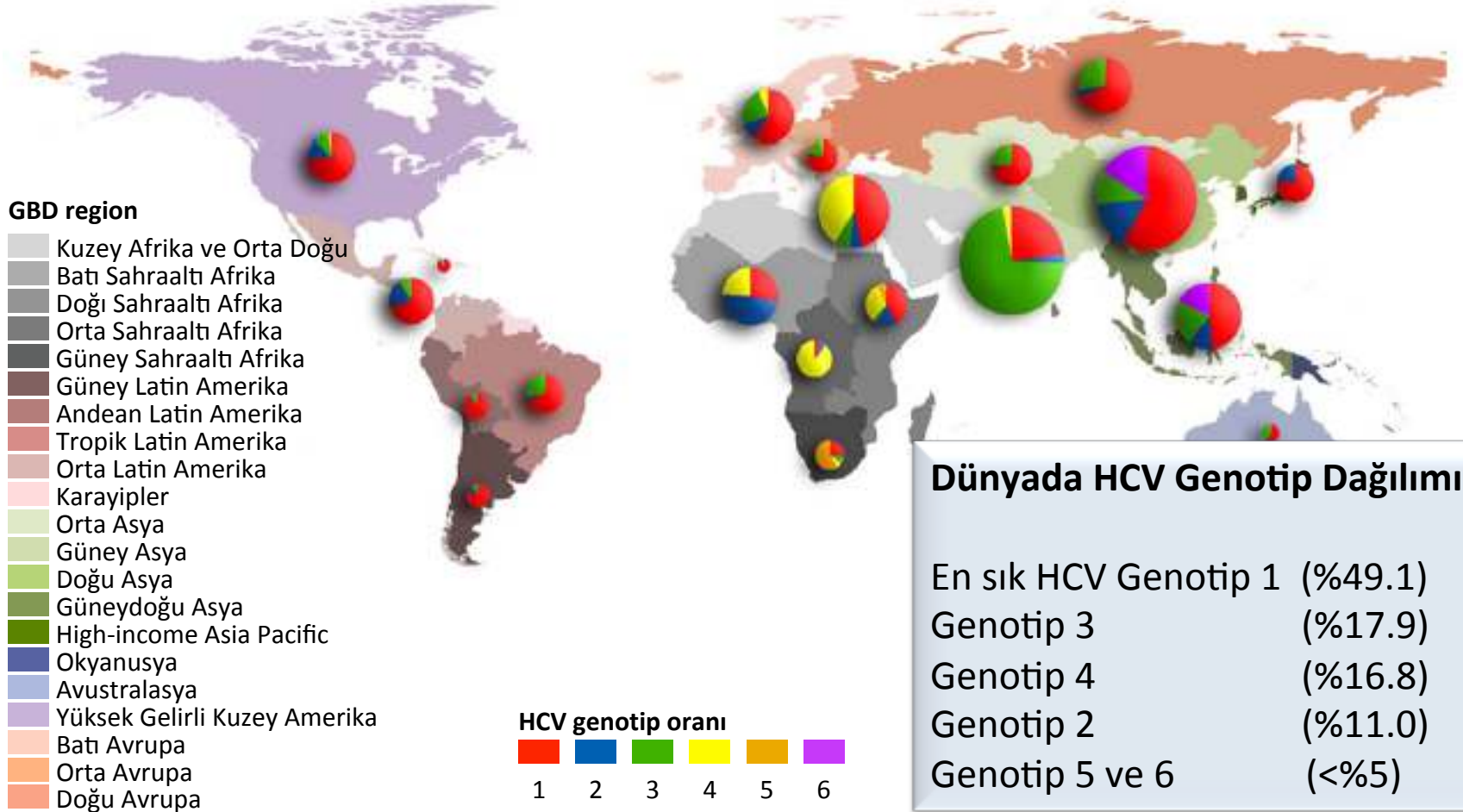
Hepatitis C





# Bölgelere Göre HCV Genotipleri

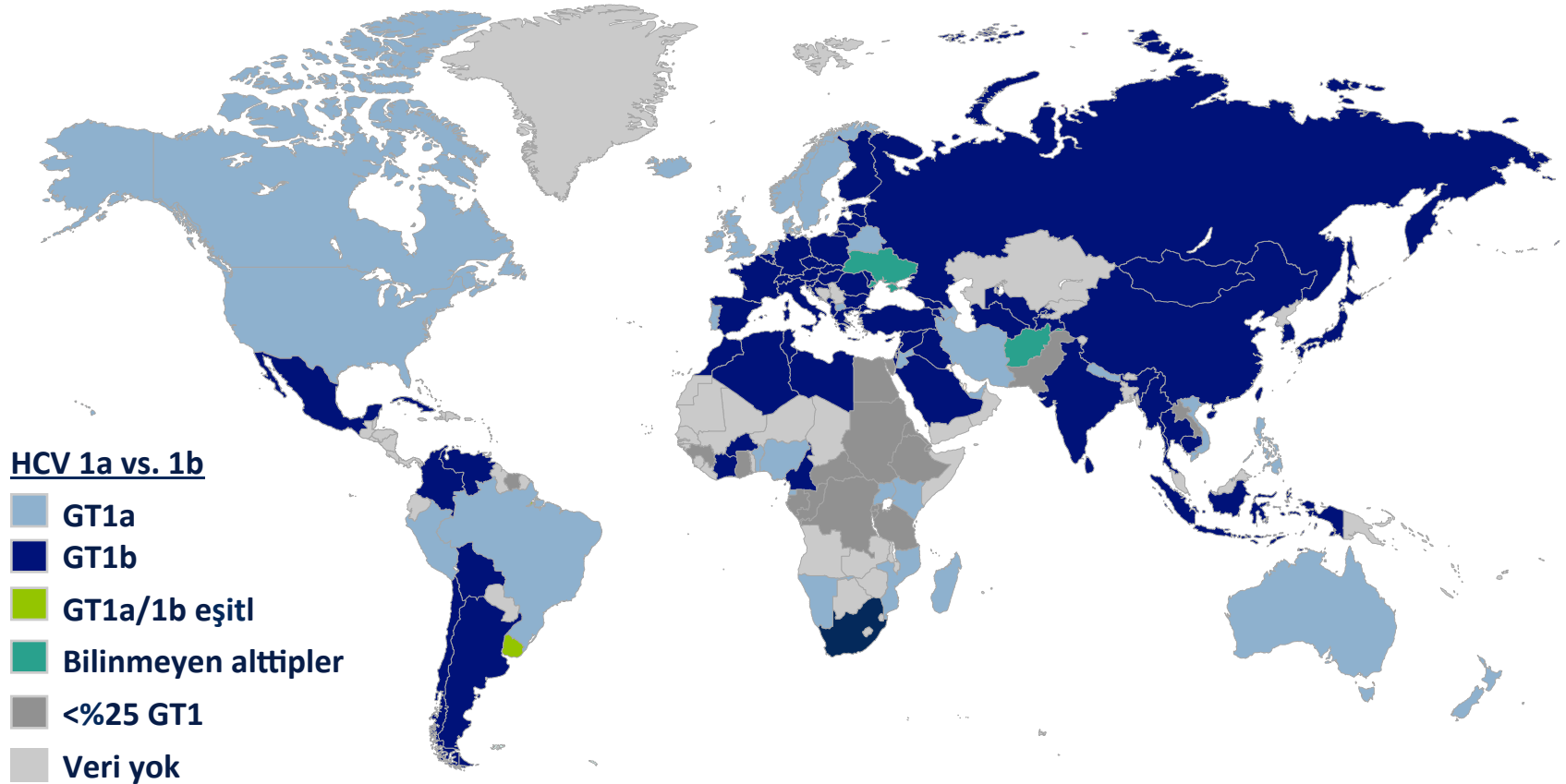
Global olarak GT1, en baskın HCV genotipidir ve HCV vakalarının %49.1' ini oluşturmaktadır.



- Yuvarlak diyagramların boyutu, Hanafiah M, et al. tarafından belirlenen seroprevalant vaka sayısına orantılıdır.

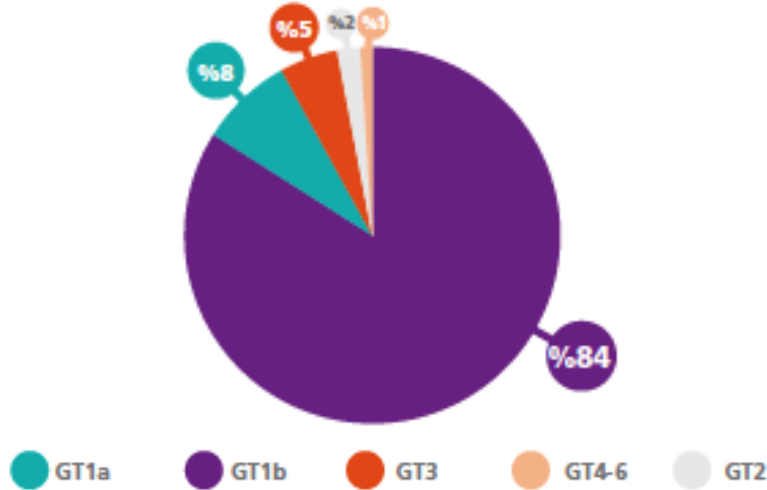
# Bölgelere Göre HCV GT1 Dağılımı

Avrupa, Güney Amerika ve Asya' nın çoğu ülkesinde GT1 vakalarının çoğunu GT1b oluşturur ve en sık gözlenen genotiptir.



# Ülkemizdeki Prevalans ve Genotip Dağılımı

## Ülkemizdeki genotip dağılımı



## HCV Prevalansı

DSÖ: %1.9

TKAD: %0.95

VHSD: %0.9

Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara göre 16 160 kişideki anti-HCV pozitifliği

**%1.15**

HCV genotipi terapötik açıdan önemlidir:

- IFN/RBV kombinasyonuna genotip 1 hastaları genotip 2 ve 3' e göre çok daha az yanıt vermektedir.

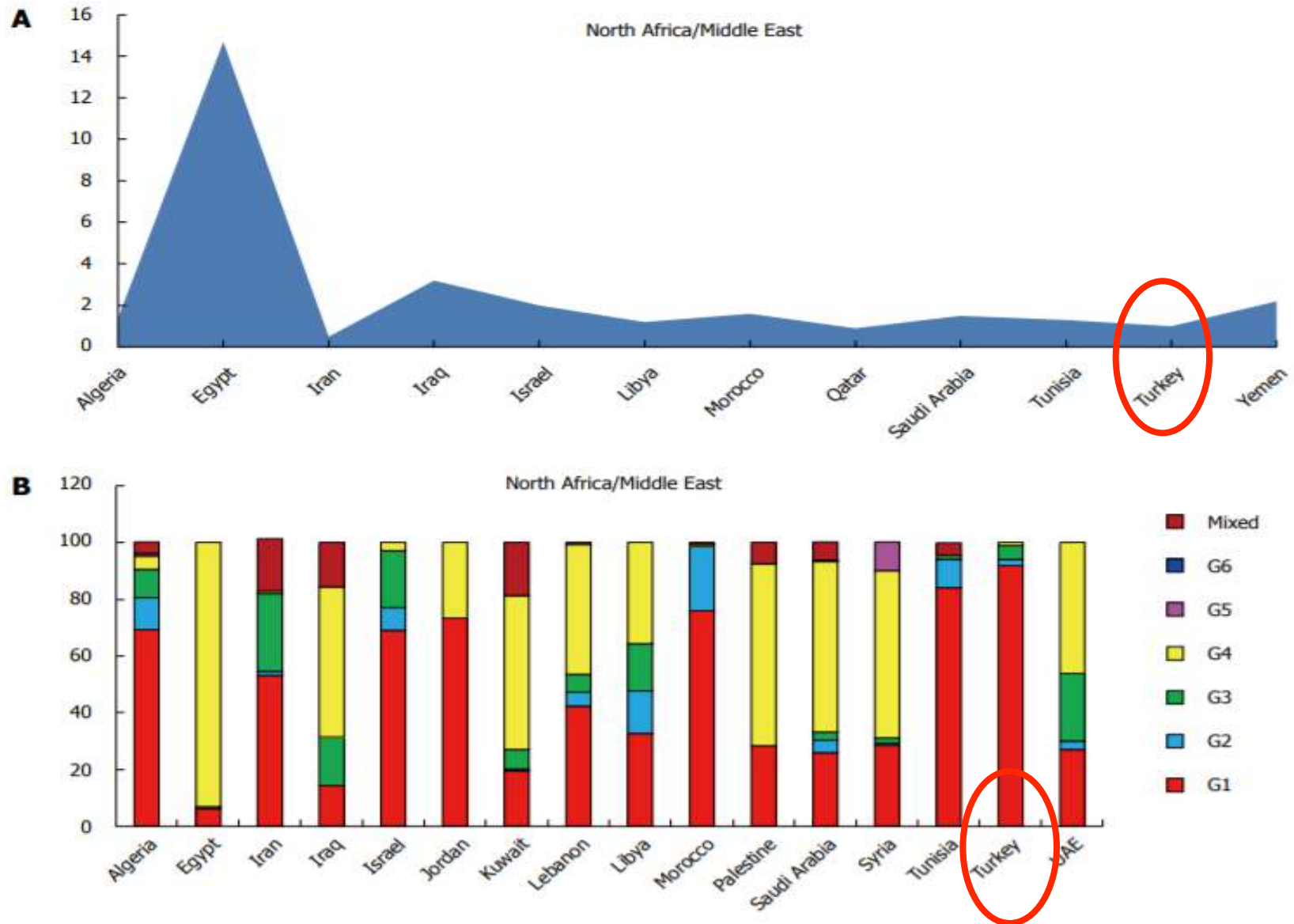
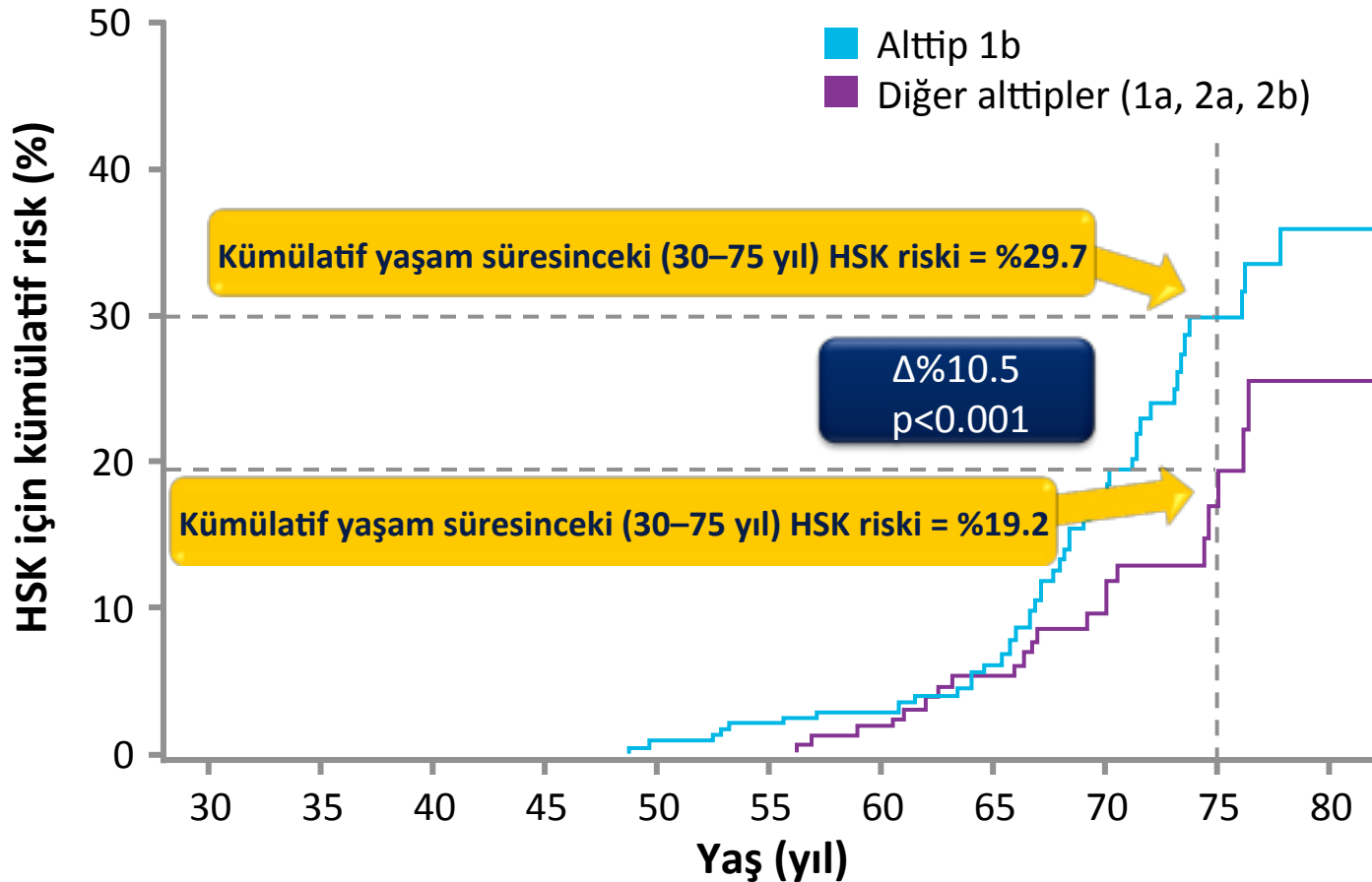


Figure 2 Anti-hepatitis C virus prevalence (A) and genotype distribution (B) in North Africa/Middle Eastern Area.

# HCV Genotip ve Alttipine Göre Kümülatif HSK Riski

Kümülatif yaşam süresinceki (30–75 yıl) HSK riski, HCV GT1b (%29.7) ile enfekte hastalarda GT1a, 2a ve 2b (%19.2) hastalarına göre daha yüksektir.

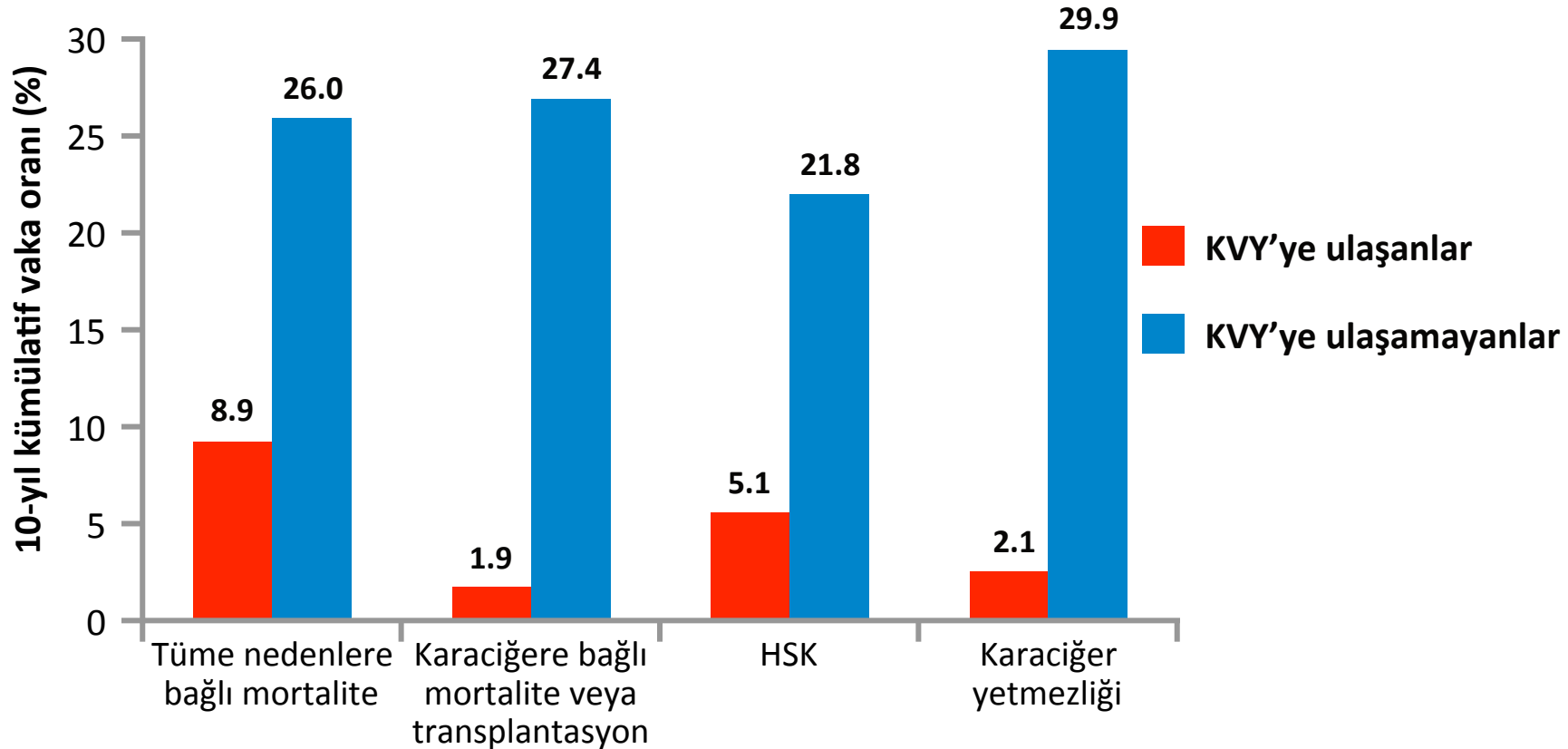


# Kronik HCV Tedavi edilmeli!

Hedef: Kalıcı Viral Yanıt

Bu hastaların çoğunda morbidite ve mortaliteyi azaltıcı tedavi gerektiren ileri karaciğer rahatsızlığı vardır.

*İleri fibrozu veya sirozu olan 530 hasta, 8.4 yıl boyunca takip edilmiştir.*



# Hepatit C için İdeal Tedavi



Daha etkili

Daha iyi tolere edilebilen

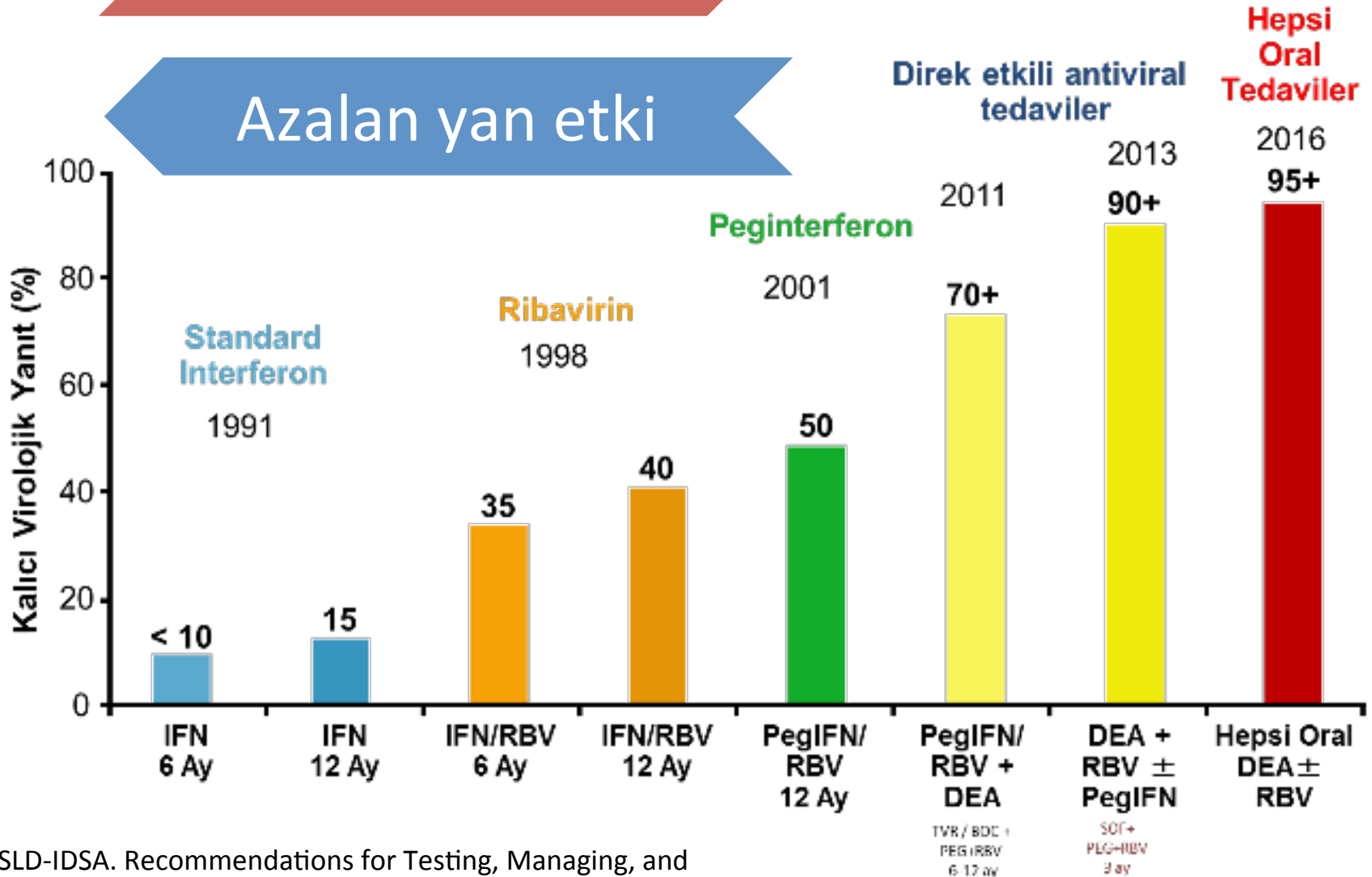
Daha kısa tedavi süresi olan

Daha kolay kullanılabilen

# Hepatit C Tedavisinin Gelişimi

Artan etkinlik

Azalan yan etki





# HCV Tedavisinin Gelişimi ve DEA Ajanlar

1990s

- Interferon
- Ribavirin

2011

- Boceprevir
- Telaprevir

2013

- Simeprevir
- Sofosbuvir

2014

- Ledipasvir/sofosbuvir
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir

2015

- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
- Daclatasvir

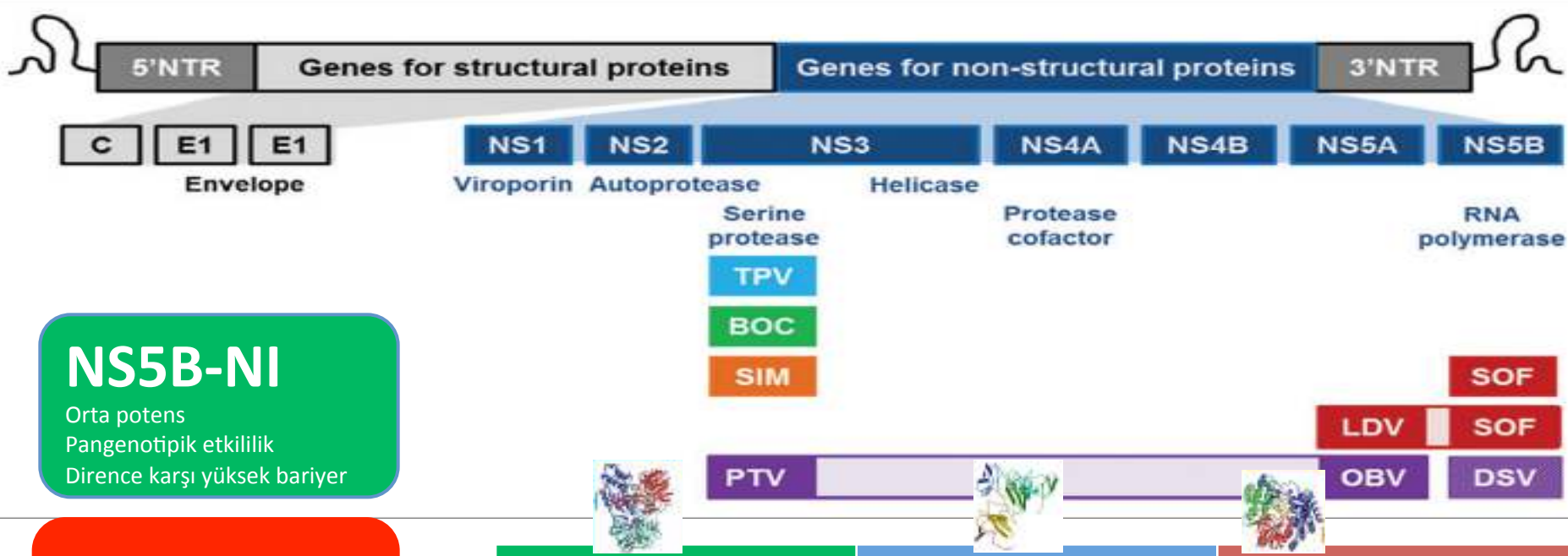
2016

- Elbasvir/grazoprevir
- Sofosbuvir/velpatasvir)

2017

- Glecaprevir/pibrentasvir
- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir





## NS5B-NI

Orta potens  
Pangenotipik etkililik  
Dirence karşı yüksek bariyer

## NS5B-NNI

Orta potens  
Sınırlı genotipik etkililik  
Dirence karşı düşük bariyer

## NS3/4A Inhibitörleri

Yüksek potens  
Sınırlı genotipik etkililik  
Dirence karşı düşük bariyer

## NS5A Inhibitorleri

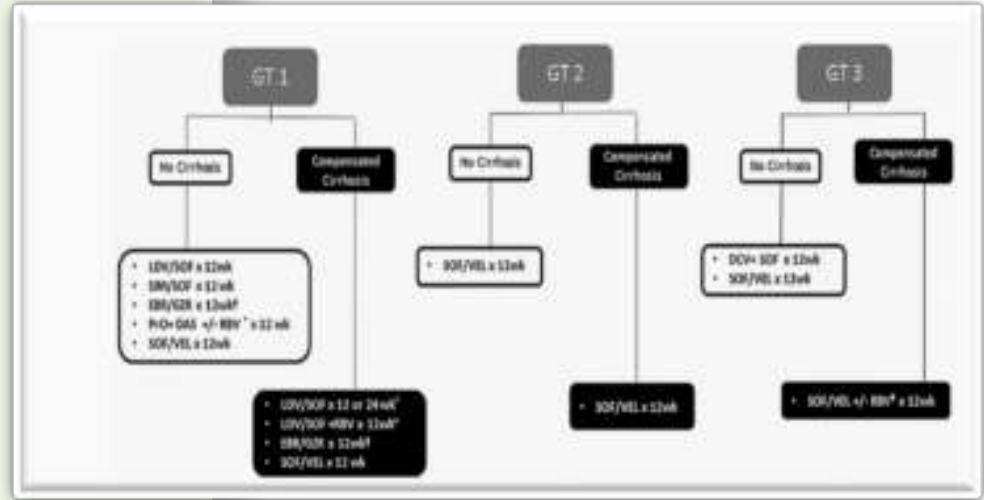
Yüksek potens  
Multi genotipik etkililik  
Orta derecede direnç bariyeri

NS3 proteaz inh (-previr)	NS5A protein (-asvir)	NS5B polimeraz (-buvir)
Simeprevir Sovaprevir	Odalasvir Pibrentasvir	ACH-3422
Grazoprevir Vaniprevir	Elbasvir MK-8408	MK-3682
Asunaprevir	Daclatasvir	Beclabuvir
GS-5897 Glecaprevir	Ledipasvir Velpatasir	Sofosbuvir
Paritaprevir AST-493	Ombitasvir ABT-530	Dasabuvir

# Yeni DEA ler

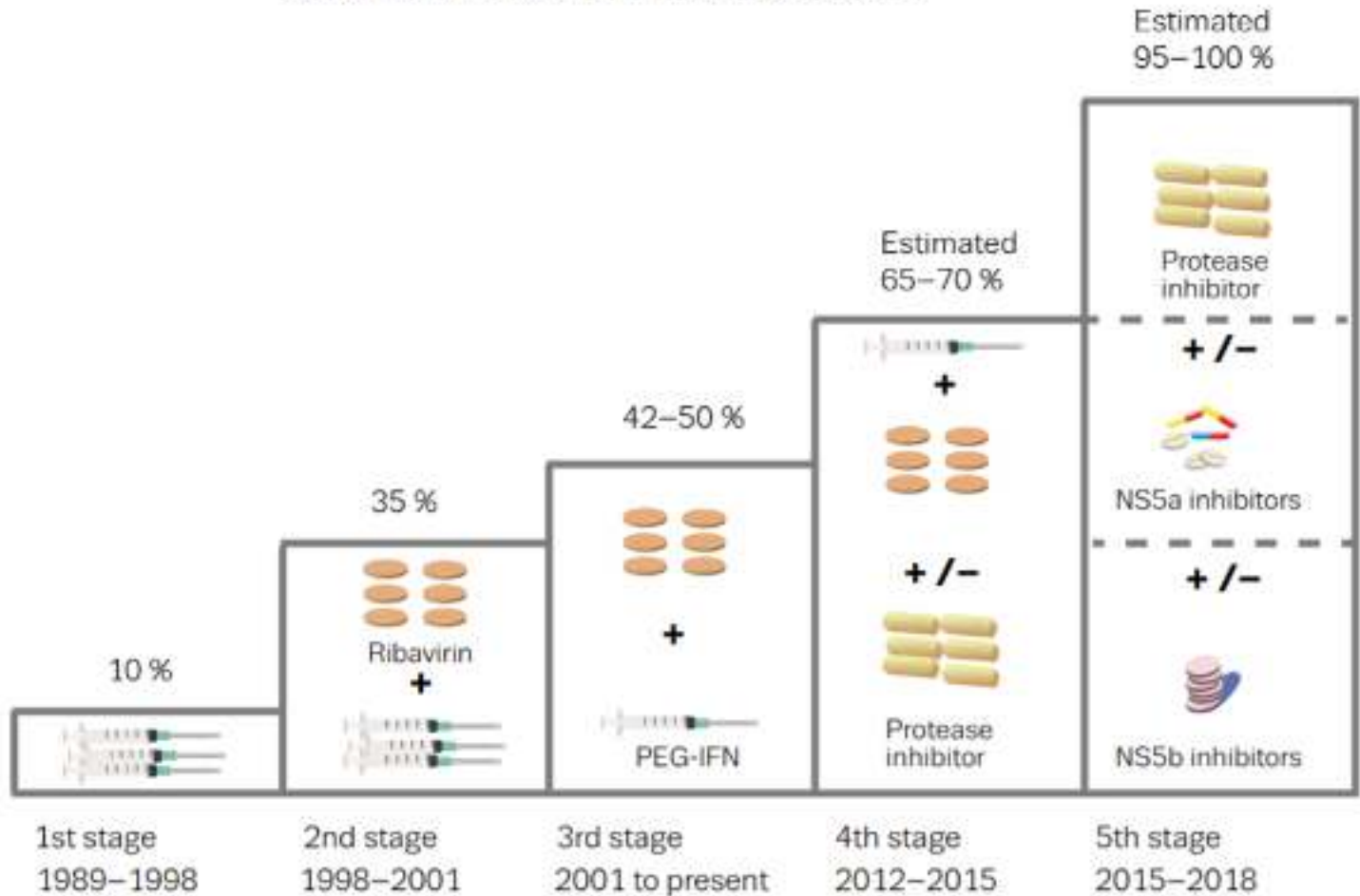
## Tedavi seçimini etkileyen faktörler

- HCV genotipi
- Subtip (1a veya 1b)
- Siroz varlığı veya yokluğu
- Öncesinde tedavi öyküsü
- HCV RNA düzeyi
- Sirozlu hastalarda dekompanzasyon olup olmadığı
- Böbrek fonksiyon durumu
- İlaç etkileşimi açısından eş zamanlı kullanılan ilaçlar



# Revolution in HCV treatment

## Sustained virologic response in genotype 1



Adapted from presentation by Esther Croes.

## DEA lar Tedavi de Yeterince Etkili mi?

Controlled setting



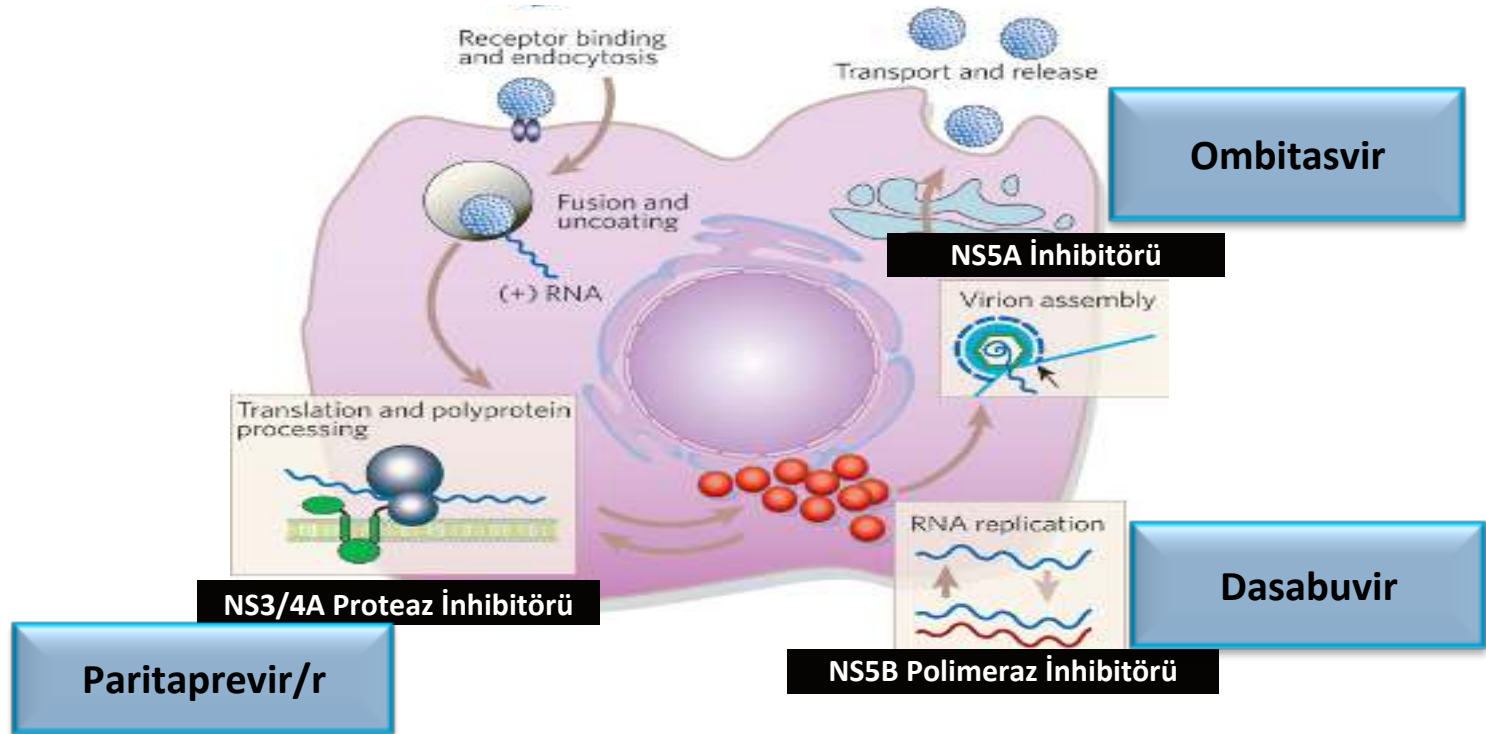
Real world



# Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir/Dasabuvir

\*Hepatit C virüsünün viral replikasyonunu 3 farklı noktadan engelleyerek kalıcı virolojik yanıt sağlamaya yönelik tasarlanmış 3 direkt etkili antiviral

\*Örtüşmeyen direnç profilleri sayesinde direnç gelişimine karşı daha yüksek bariyer ve maksimize edilmiş etkililik profili

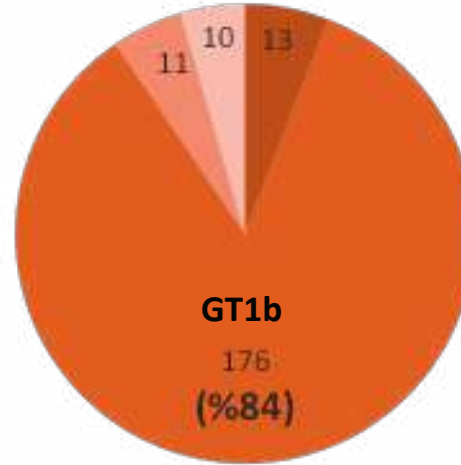


# AMBER: Hasta Özellikleri

## Genotipler

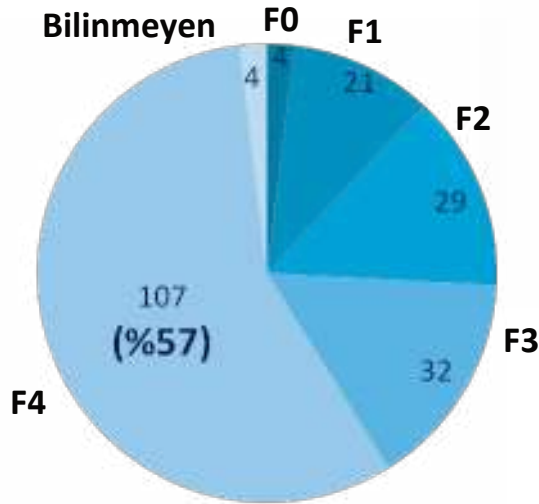
n= 209

GT1 GT4 GT1a



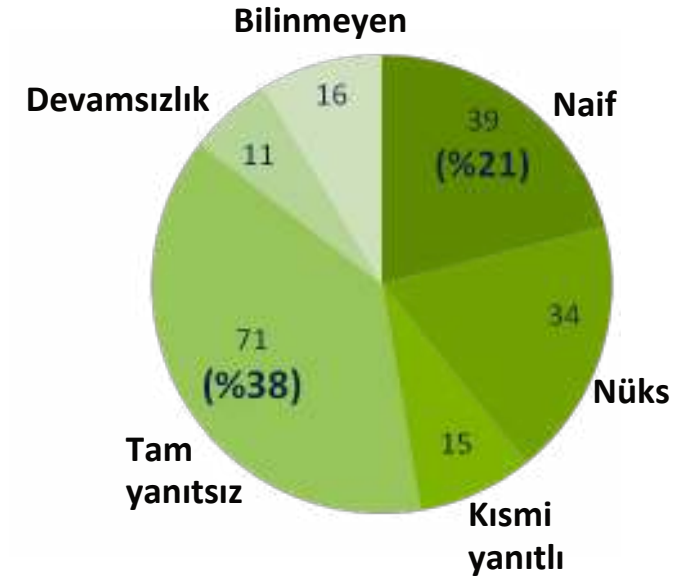
## Fibroz düzeyi

GT1 n=200, GT4 n= 9



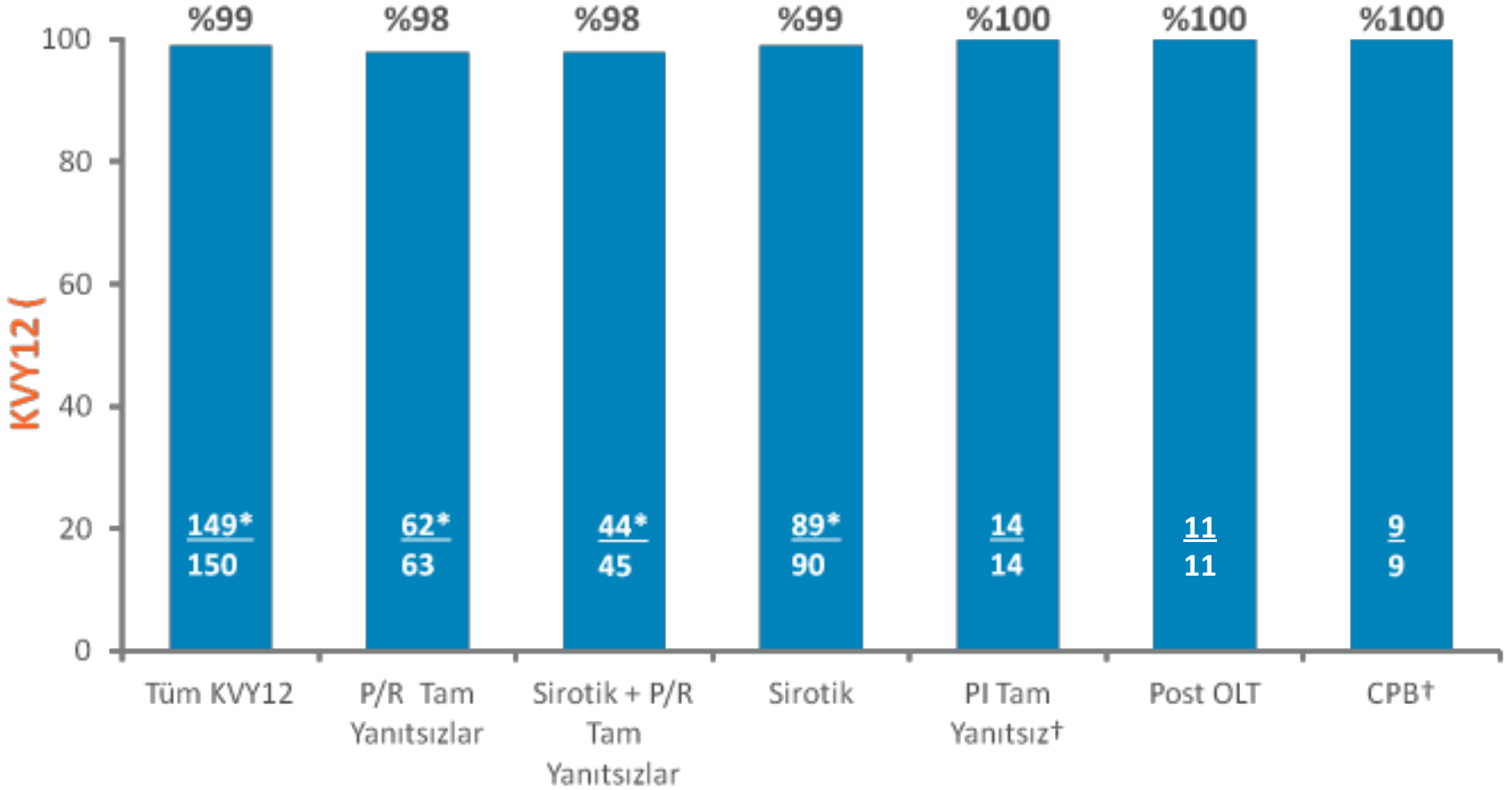
## Tedavi geçmişi

n= 209



- post OLTx: n= 21 (%10)
- sirotik + tam yanıtı: n= 56 (%27)
- CPB n= 14 (%)

# AMBER: Sonuçlar



\*1 hasta KVV12 elde edemedi.  
(Sirotik, nceki P/R deneyimine tam yanıtsız)

P/R =nceki Peg/IFN tedavisi CPB:Child Pugh B

†Türkiye rn bilgisine göre V/E; PI deneyimli ve CPB olan hastalarda kullanılmamalıdır.

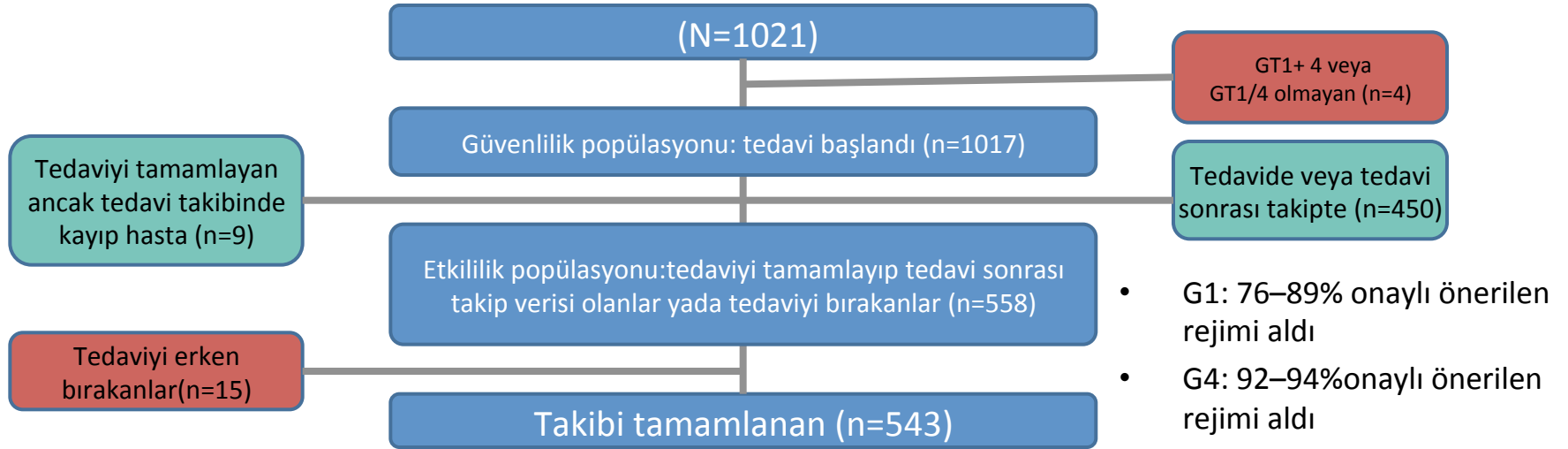


# AMBER: Gerçek Yaşam Verileri – Güvenlilik Verileri

	+ RBV n=137	- RBV n=49	Tüm n=186
Herhangi advers olay (AO)	76 (%56)	25 (%51)	101 (%55)
Ciddi AO*	7 (%5)	0	7 (%4)
Çalışma ilacını bırakmaya sebep olan AO	1 (<%1)	0	1 (<%1)
AO ≥%5 hasta			
Halsizlik	55 (%40)	6 (%12)	61 (%33)
Bulantı	21 (%15)	3 (%6)	24 (%13)
Baş ağrısı	14 (%10)	6 (%12)	20 (%11)
Pruritus	12 (%9)	2 (%4)	14 (%8)
Sarılık	11 (%8)	1 (%2)	12 (%6)
Döküntü	11 (%8)	1 (%2)	12 (%6)
Uykusuzluk	9 (%7)	2 (%4)	11 (%6)



# Almanya gerçek yaşam verileri - 254 merkez

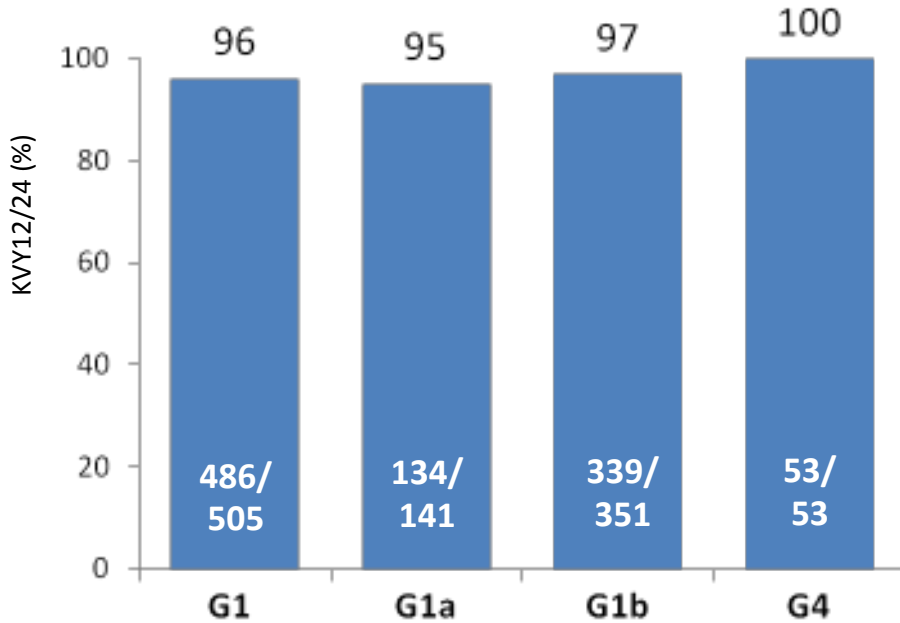


	<b>OBV/PTV/r±DSV ±RBV (n=1017)</b>
Erkek ,n (%)	660 (65)
Yaş , yıl ,ortalama	54.3 ± 12.5
HCV Genotip , n (%)	
1	892 (88)
1a	261(26)
1b	614 (60)
diğer	17(2)
4	125(12)
Siroz, n/N(%)	228/1017(22)
Kompanse siroz (CP-A)	149/228(65)
Dekompanse (CP-A/C)	16/228
Veri mevcut değil	63/228

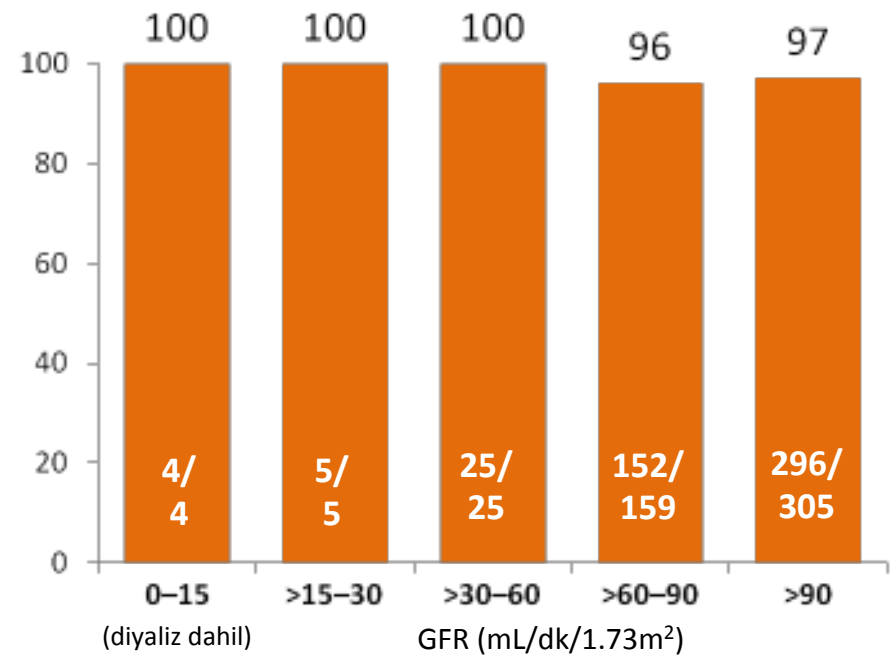


# Almanya gerçek yaşam verileri - 254 merkez

## Genotipe göre etkililik



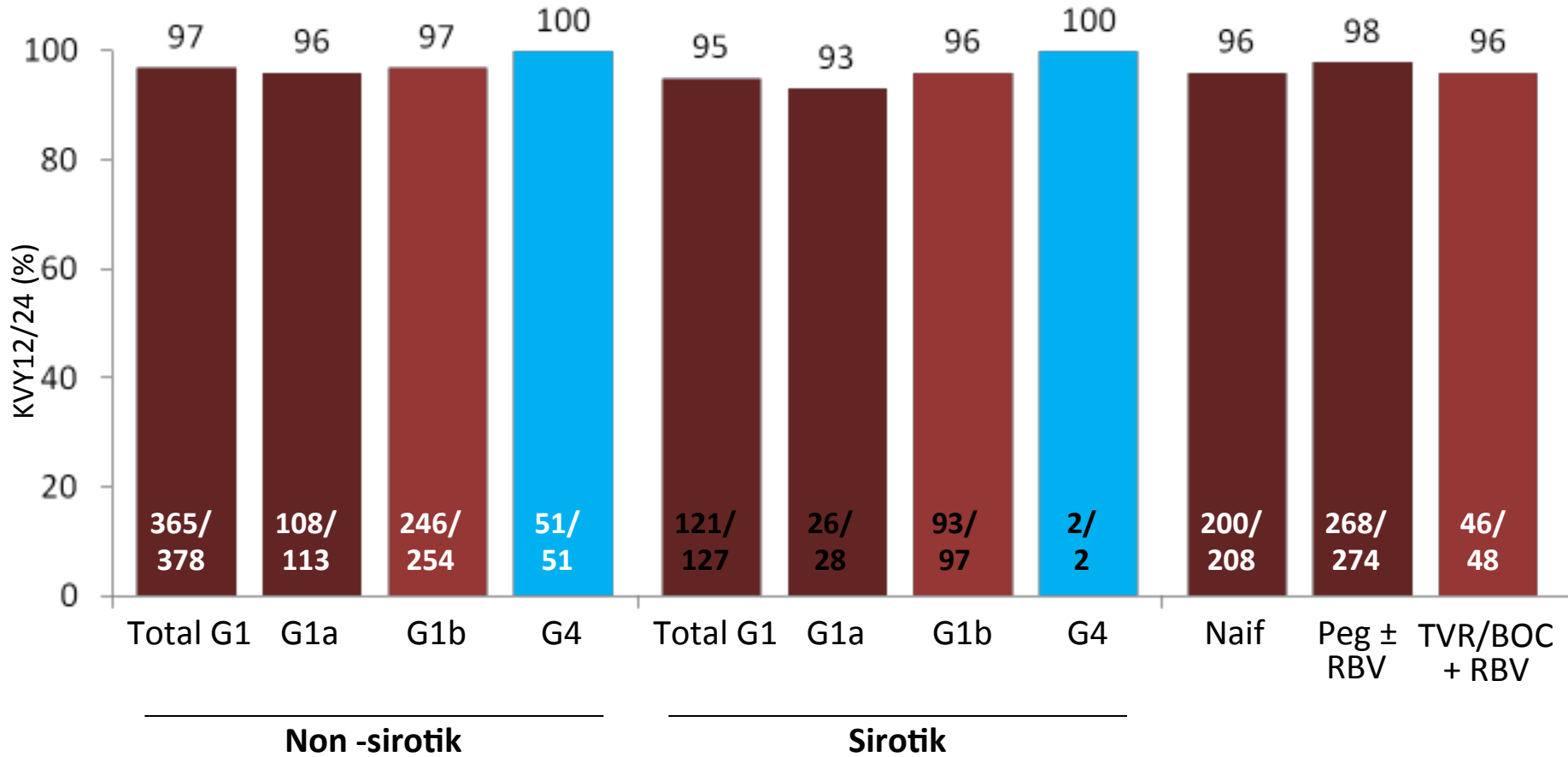
## Etkililik ve renal yetmezlik





# Almanya gerçek yaşam verileri - 254 merkez

## Siroz durumu veya tedavi hikayesine göre etkililik



≥5%AO:halsizlik, pruritus, başağrısı, insomniya, bulantı, anemi

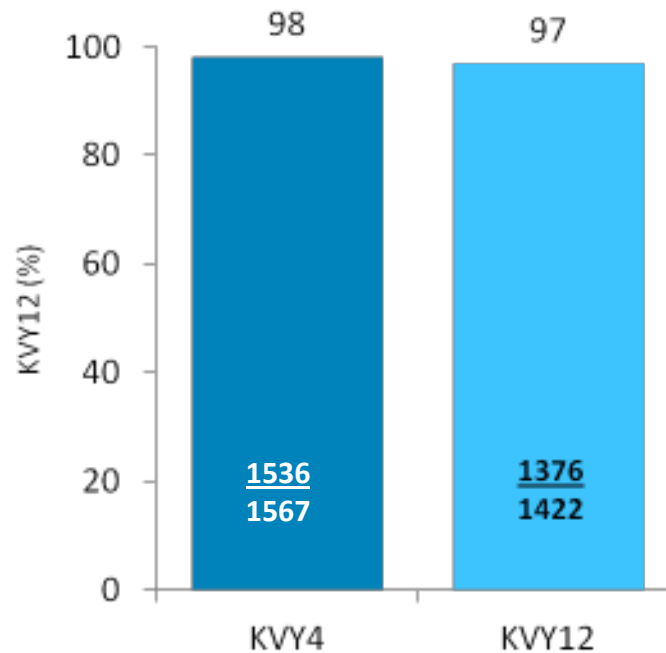


# İspanya gerçek yaşam verileri: GT1 HCV hastalarda etkililik ve güvenlilik

OBV/PTVr/DSV ± RBV kullanan tedavi naif veya deneyimli hastalarda gerçek yaşam etkililiği çalışması (n=1746)  
37 merkez

Hastaların % 92 si 12 haftalık tedavi aldı ve %53 RBV kullandı. Analize KVV4' e ulaşan hastalar alındı n=156.  
KVV12 'ye ulaşan hasta sayısı n=1422

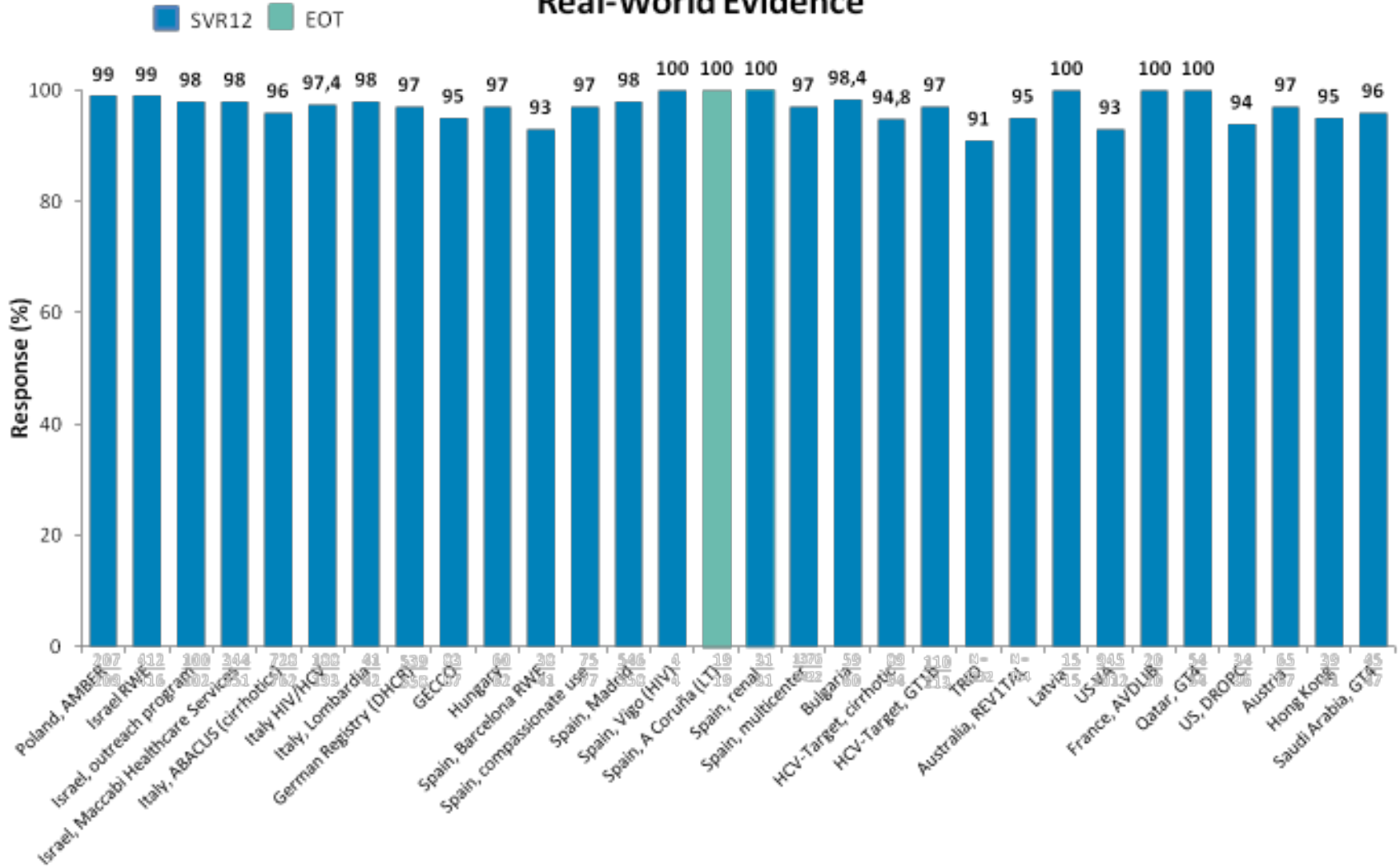
Başlangıç özellikleri	N=1567
Yaş, ortalama (yıl)	59.5
Erkek (%)	53.7
F4 (%)	46.7
Tedavi naif (%)	51
HCV GT1b (%)	84
Esofagus varisi %	25.5



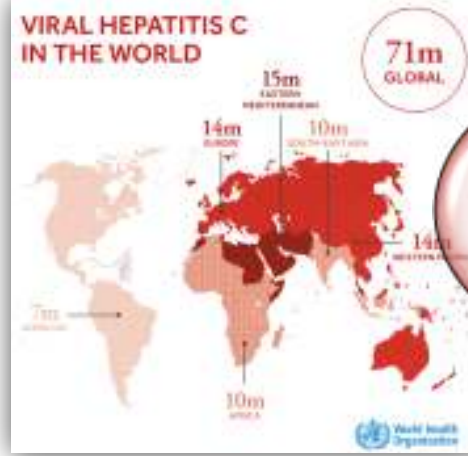
- En sık advers olaylar: anemi, deri ile ilgili sorunlar ve enfeksiyon
- KVV12 GT1a %98.3
- KVV12 GT1b %97

Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir ve Dasabuvir+/- Ribavirin  
ile tedavi edilen GT1 ve GT4 HCV hastaları  
Gerçek Yaşam Verileri Meta- Analizi

Real-World Evidence



**Hasta Var!**



**71  
Milyon**

**Etkin ilaç Var!**



**Tanı alan hasta sayısı (%20)**

**14  
Milyon**

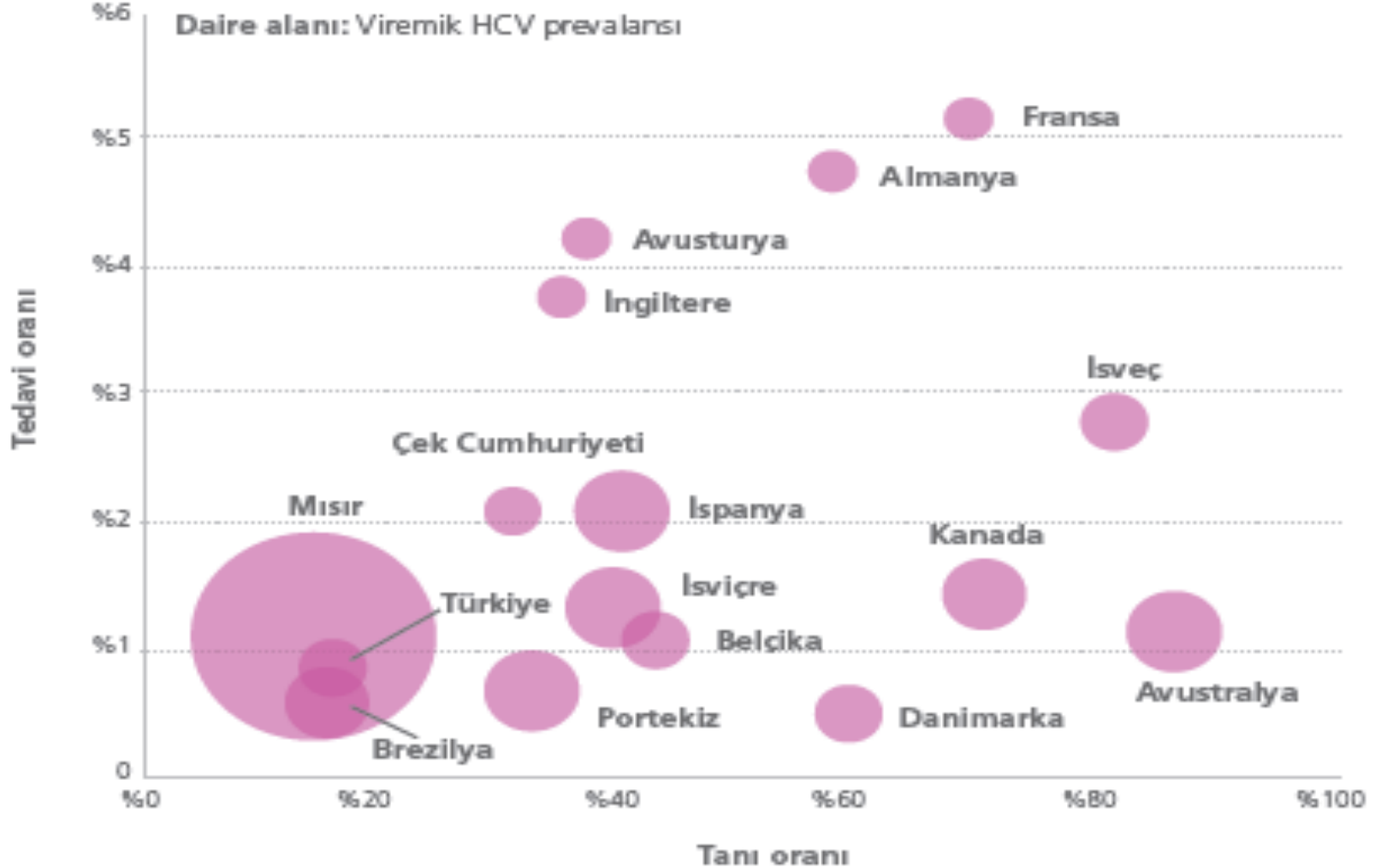
HCV testine ulaşım zor

**Tedavi alan hasta sayısı**

**5.5  
Milyon**

# Dünyada Tanı ve Tedavi Oranları

Ükelere göre tanı ve tedavi oranları da büyük farklılıklar göstermektedir. 2013 yılındaki verilere göre ülkemizde tanı oranı %20'nin, tedavi oranı ise %1'in altında kalmıştır.





# Hepatit C Tedavisinde Engeller ve Çözüm Önerileri

## Engeller

Tedavi Etkinliği  
Viral ve Konak Faktörleri

DEA maliyeti, sosyal  
güvence kapsamı

Farkındalık eksikliği

Tarama eksikliği,  
Konfirmasyon test eksikliği

Re-infeksiyon



iyileşen



Tedavi başlananlar



Takibe alınanlar



Tanı Alanlar



Kronik Hepatit C

## Çözüm Önerileri

Klinik Araştırmalar

Maliyet tartışmaları,  
Tedarikçilerin eğitimi

Aile hekimlerinin  
HCV konusunda  
yeğitimi

Elektronik Medikal verilere  
bağlı tarama programları  
Mikroeliminasyon  
programları

Dü bağımlılarına  
müdaheleler



# WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021



**28 May 2016: The first of its kind, WHO publishes a global strategy aiming for elimination of viral hepatitis as a public health threat by 2030**

**Source:** WHO Global Health Sector Strategy on viral hepatitis. Available at: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_32-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-en.pdf?ua=1) (Accessed August 2016)

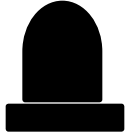
# Global Health Sector Strategy

## *HCV HEDEFLERİ*



### İnsidans Hedefleri

- **%30** 2020 de yeni HCV infeksiyonlarında azalma oranı
- **%90** 2030 da yeni HCV infeksiyonlarında azalma oranı



### Mortalite Hedefleri

- **%10** 2020 de mortalitede azalma oranı
- **%65** 2030 da mortalitede azalma oranı



### Zarar azaltma

- Dii kullananlara steril iğne ve şırınga temini, bir kişi için yılda 20 den (2015)
  - **200** e çıkarılacak (2020)
  - **300** e çıkarılacak (2030)



### HCV test hedefleri

- **%90**, 2030 da İnsanların %90 ı HCV ile infekte olduğundan haberdar olacak



### Tedavi Hedefleri

- **%80**, 2030 da Kronik HCV hastalarının %80i tedavi alacak



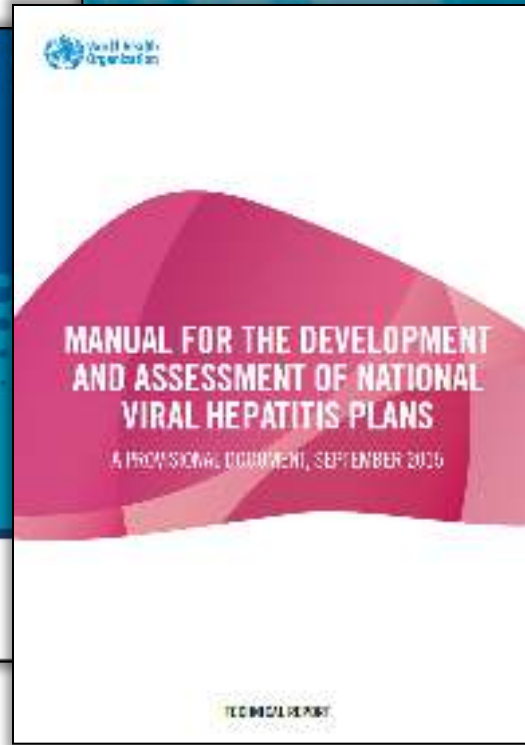
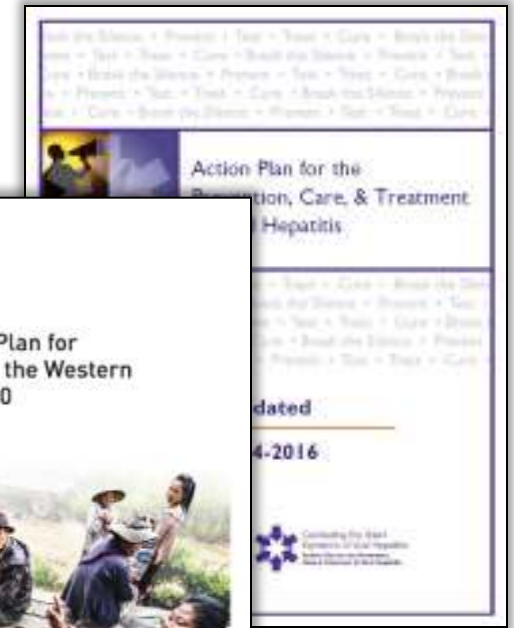
# Eliminating HCV requires national strategies/ plans

The viral hepatitis resolution approved by the World Health Assembly in 2014 *called on all countries to develop and implement national strategies* for preventing, diagnosing and treating viral hepatitis.





# Ülkeler Ulusal Hepatit Planlarını Hazırlamaya Başladılar



82 Ülke Kendi Planlarını Geliştirdi

# Kimler Tedavi Edilmelidir?

**Karaciğer hastalığının derecesine bakılmaksızın 1 yıldan fazla yaşam beklentisi olan tüm Kronik Hepatit C Hastaları tedavi edilmelidir!**

## **En kısa zamanda tedavi başlanması gereken hastalar**

- İleri fibrozu olan hastalar (Metavir F2 ya da F3) / sirotik hastalar**
- Nakil sonrası nüks yaşayan hastalar**
- Komorbid hastalığı bulunanlar**
- Bulaştırma riski yüksek olan hastalar**
- Damar içi madde kullanıcıları**
- Eşcinsel erkekler**
- Gebe kalmak isteyen kadınlar**
- Hemodiyaliz hastaları**
- Mahkum hastalar**

# CDC ve AASLD/IDSA HCV Tarama Önerileri

Populasyon	Öneri
Yaş	1945 - 1965, arasında doğan kişilere risk olup olmadığına bakmaksızın bir kere tarama yapılmalıdır
Risk	<b>Aşağıdaki risk faktörlerinden biri olan hastalar ise başvurusunda taranmalıdır:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪İV veya İN illegal ilaç kullanımı</li><li>▪Hemodiyaliz hastaları</li><li>▪Dövme yaptırmış olanlar</li><li>▪Kazai yaralanma sonrası sağlık personeli</li><li>▪Anti HCV pozitif anne bebekleri</li><li>▪Kan tranfüzyonu veya organ nakli durumları</li><li>▪Mahkumlar</li><li>▪HIV enfeksiyonu</li><li>▪Sebebi bilinmeyen kronik kc hastalığı veya KCFT yüksekliği</li></ul> <b>Yıllık tarama Diİ kullananlar ve HIV enfekte MSM lere önerilmektedir</b>

## Damar İçi İlaç Kullanımı Özellikleri

**Bir Dii Kullanan kişi, aşağıdakilerden birini yapmış olabilen kişidir:**

- Bir kez enjeksiyon yapmış
- Düzenli olarak enjeksiyon yapıyor
- Nadiren enjeksiyon yapıyor
- Sabit OST alıyor ve artık enjeksiyon yapmıyor
- **En son 35 yıl önce enjeksiyon yapmış**

OST: Opioid substitüsyon tedavisi



# Dünyada

- 71 milyon viremik HCV (%50 si kronik)
- ≈ 5.6 milyon Dİİ kullanıcısı Kronik HCV (71 milyonun %8 i)
- Dİİ kullanan HCV li olgularda morbidite ve mortalite hızla artıyor
- 2015 yılında yeni HCV tanısı alan 1.7 milyon kişinin %23 ünde bulaş nedeni Dİİ kullanımı

# Dii Kullananlarda HCV Epidemiyolojisi

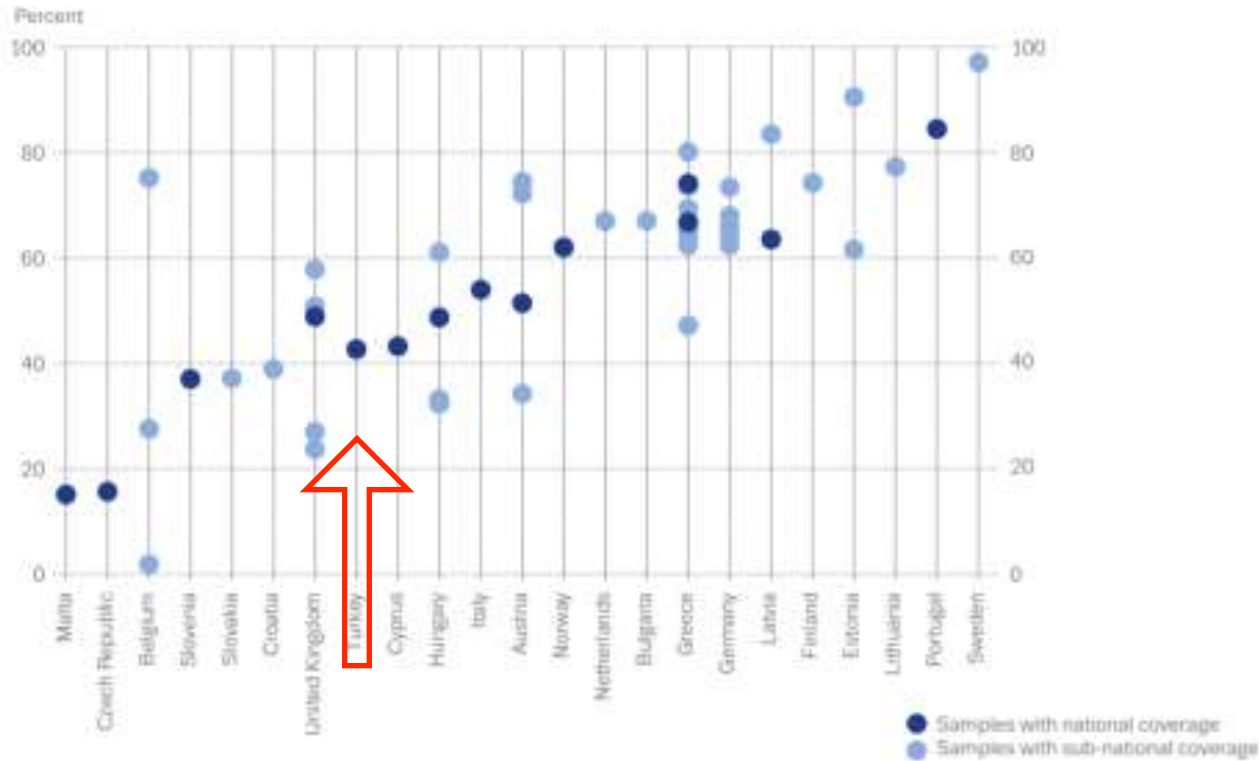
**2005 - 2010 döneminde Avrupa'da Dii kullananlarda HCV enfeksiyonu prevalansı artmaktadır.**



# Dii Kullananlarda HCV Epidemiyolojisi

## Avrupa'da Dii Bağımlılarında HCV antikoru prevalansı 2013-2014

HCV antibody prevalence among people who inject drugs in the European Union, Norway and Turkey, from national and local studies, 2013–14



# Hastanede Yatan Dii Bağımlılarında Anti HCV Pozitifliği %45'tir

## Hepatit C insidansı

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	<b>45,07</b>

# Mahkumlarda HCV Epidemiyolojisi

ABD'de mahkumlardaki anti-HCV pozitifliği oranı;

**% 16-41**

Kronik HCV oranı

**% 12-35**

# Mahkumlarda HCV Epidemiyolojisi

Jundishapur J Microbiol. 2016 February; 9(2): e31598.

doi:10.5812/jjm.31598

Published online 2016 February 13.

Research Article

## The Prevalence of Hepatitis B and C Among Prisoners in Kahramanmaras, Turkey

Derya Keten,<sup>1</sup> Mehmet Emin Ova,<sup>2</sup> Hamit Sirri Keten,<sup>3\*</sup> Alper Keten,<sup>4</sup> Evrim Gulderen,<sup>1</sup> Seray Tumer,<sup>5</sup> Ahmet Caliskan,<sup>5</sup> and Suleyman Kulotu<sup>1</sup>

### 266 Mahkum

HCV	Sayı	Oran
Anti HCV	49	% 17.7
HBsAg	7	%2.6

## Ulusal HCV Eliminasyon Planı

**Türkiye' ye özgü,**

**Hızlıca uygulanabilir**

**Başarısı, sonuçları ölçülebilir**

**Zaman çizelgeleri belli olan**

**Bir ulusal komite tarafından takip edilen**

# Ulusal HCV Eliminasyon Planı



- Toplumun Farkındalığı
- Hekimlerin Farkındalığı
  - Aile Hekimlerinin eğitimi
- Tanı testlerinin yerinde taramaya uygun olarak geliştirilmesi
- Tarama programları
  - Riskli gruplar
    - Diil kullananlar
    - Mahkumlar
    - Hemodiyaliz hastaları
    - MSM ler vb
- Tedavi verebilecek hekim sayısının artırılması
- Geri ödeme sistemleri
- İlaç reçeteleme ve erişiminde zorlukların olmaması



# Ulusal HCV Eliminasyon Planı

## İşbirliği İçinde Bir Çalışma

### 1. Tedaviye erişim ile ilgili işbirliğini arttırmak

- Sürekli Tıp Eğitimlerinin artırılması
- Tedavi edicilerin artırılması

### 2. Tanı ve tedaviye erişim ile ilgili işbirliğini arttırmak

- Yeni sevk sistemi kurulması
- Uyarı sistemlerinin kurulması
- AMATEM merkezlerinde kısa süreli (haftada 1 gün gibi) uzman görevlendirilmesi

### 3. Tarama için işbirliğini arttırmak

- Spesifik yüksek riskli gruplara ulaşmak
- Yeni hızlı tanı testlerinin kullanımı
- Mikroeliminasyon için lobi yapmak: tamamen cost-effective bir yaklaşım

# HCV değerlendirilmesi için öncelikli hasta grupları

HCV açısından prevalansı orta- yüksek olan bölgelerde (%2-%5) yaşayan riskli popülasyonlarda odaklı veya genel tarama programı başlatılabilir



Diş Kullananlar



**Sağlık Bakanlığı, kamu ve HCV alanında faaliyet gösteren uzmanlık dernekleri ile işbirliği şart**



Mahkumlar



Hemodiyaliz üniteleri



Toplu aşılama



Toplu sünnet



Diş operasyonu



1996 öncesi OP geçmişi olanlar

# Mikroeliminasyon Modelleri

Dii Kullananlar

Mahkumlar

Hemodiyaliz  
Hastaları

# Mikroeliminasyon için Öneriler

- **AMATEM lerde yatan hastalarda ve poliklinik hastalarında hepatit ve HIV taraması yapılmalı**
- **Denetimli serbestlikle takip edilen tüm madde bağımlıları sistematik bir biçimde hepatit/HIV açısından taranmalı**
- **Hapishanelerde mahkumlardan sorumlu Aile hekimleri, hepatit/HIV taraması için bilgilendirilmeli ve yetkilendirilmeli**
- **Hemodiyaliz hastalarının rutin taramaları aksatılmamalı**
- **Dii kullananlara, mahkumlara ve diyaliz hastalarına bulaşıcı hastalıklar konusunda eğitim programları düzenlenmeli**

# HCV için Daha Güzel Günlere

