

Kronik HCV Enfeksiyonunda karşılanmamış İhtiyaçlar

Prof.Dr. DİLARA İNAN
Çeřme Sheraton - İzmir
4 Nisan 2015

Türkiye HCV Epidemiyolojisi

Türkiye Nüfusu

77.695.904 (2014 sonu TÜİK Verileri)

Anti HCV Pozitifliği %

1.0 (776.950 enfekte vaka sayısı)

HCV RNA Pozitifliği %

82.0 (637.099 tahmini hasta sayısı)

Genotip 1 b %

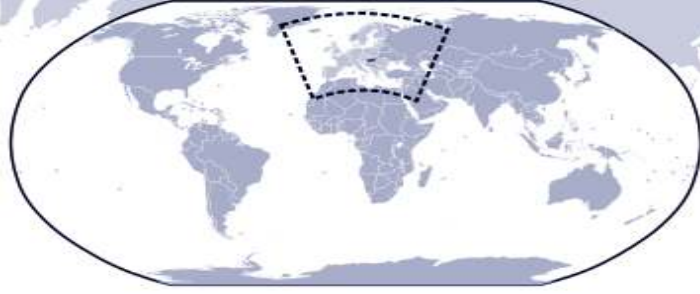
91.0 (579.960 tahmini hasta sayısı)

Kompanse Siroz %

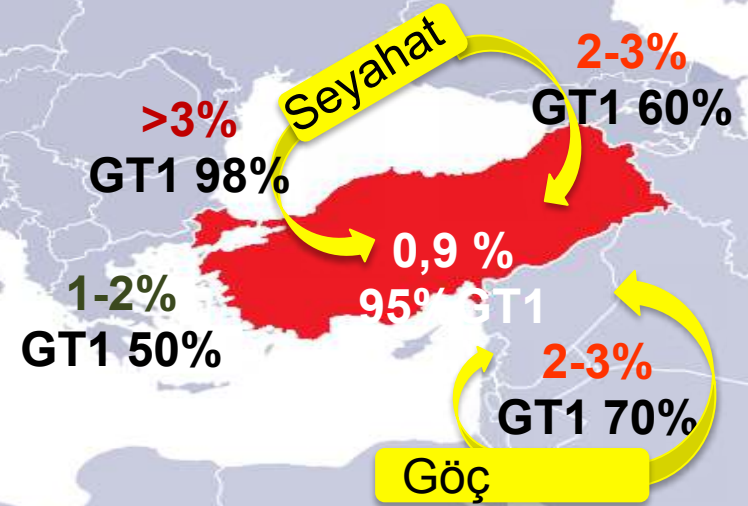
16.0 (92.762 tahmini hasta sayısı)

- 1.H. Wedemeyer et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 60–89.
2. Hla-Hla Thein. Et al. Estimation of Stage-Specific Fibrosis Progression Rates in Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis and Meta-Regression. **HEPATOLOGY** 2008;48:418-431.
3. Erin Gower et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014 vol. 61 j S45–S57
4. 5-Kabakçı Alagöz et al. Phylogenetic analysis of HCV in Turkey; Turk J Gastroenterol 2014; 25: 405-10

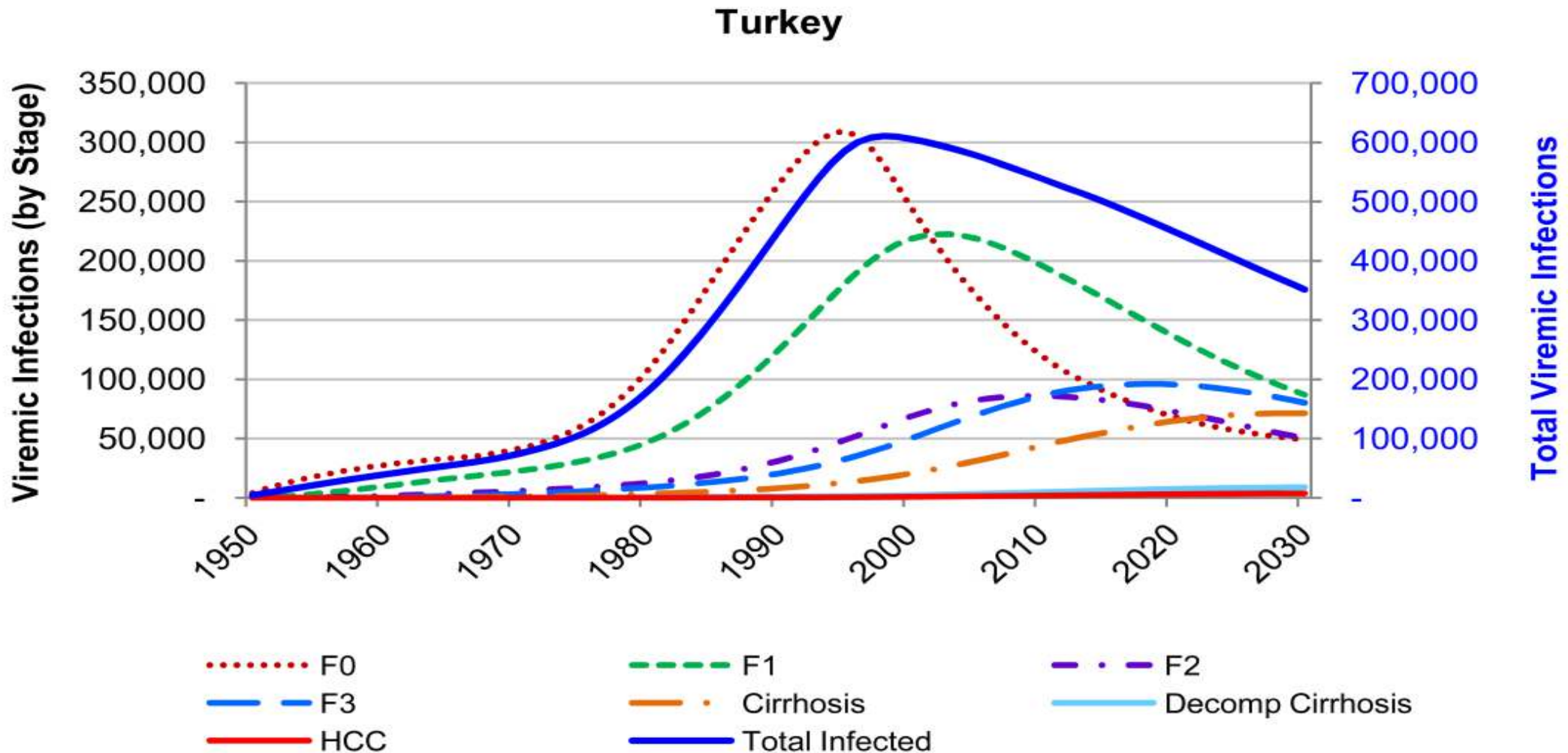
HCV Epidemiyolojisi Değişmektedir



- TKAD ve Global verilere toplam Anti HCV prevalansı %1
- Son 10 yılda 60.000 hastanın tedavi edildiği tahmin edilmektedir.
- GT 1b Türkiyede ki baskın HCV genotipidir.
- Genotip dağılımı değişiklikleri göç ve sık seyahatlere bağlı olarak değişim göstermeye başlamıştır.

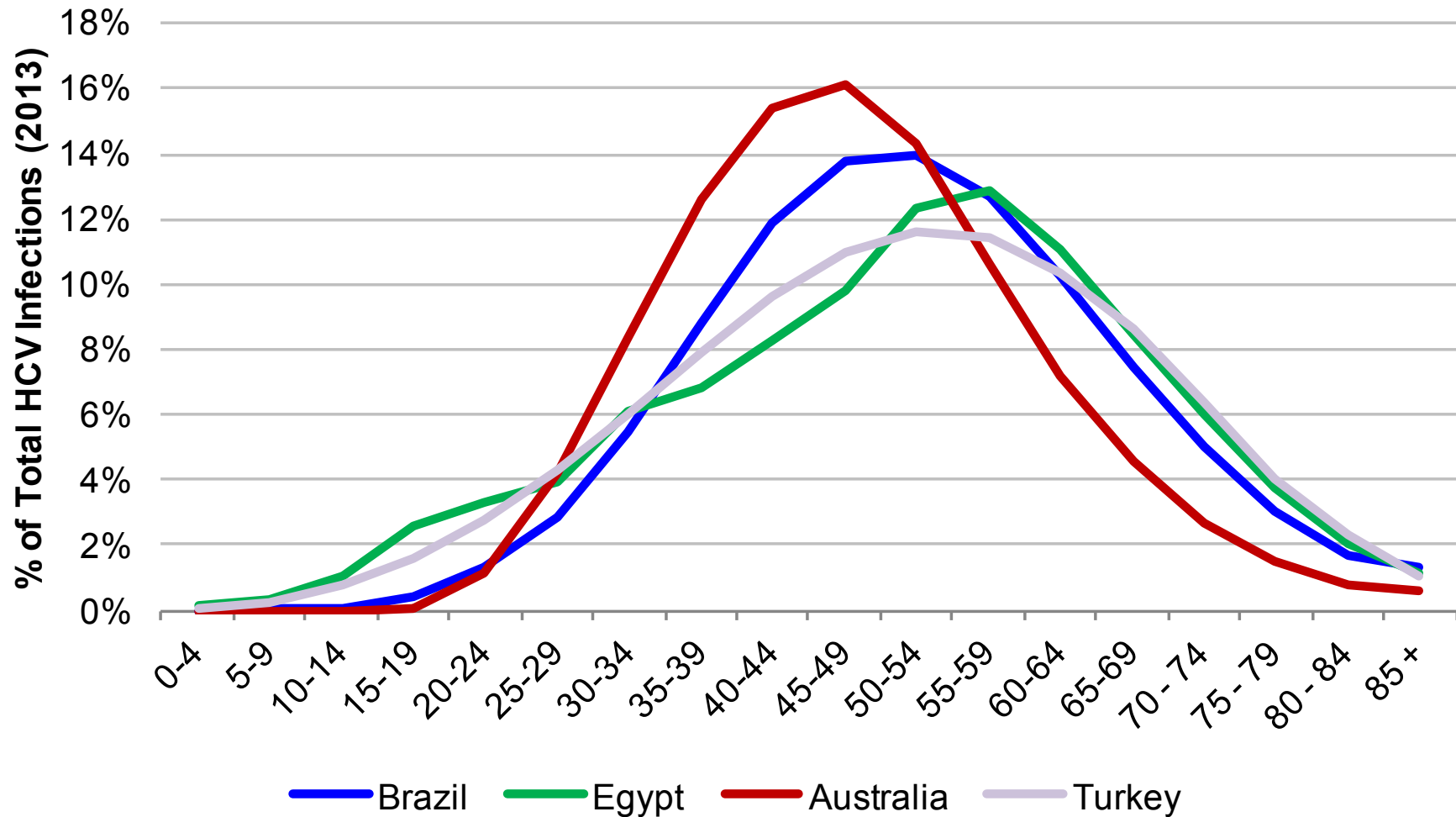


Viremik HCV Prevalansı, 1950-2030

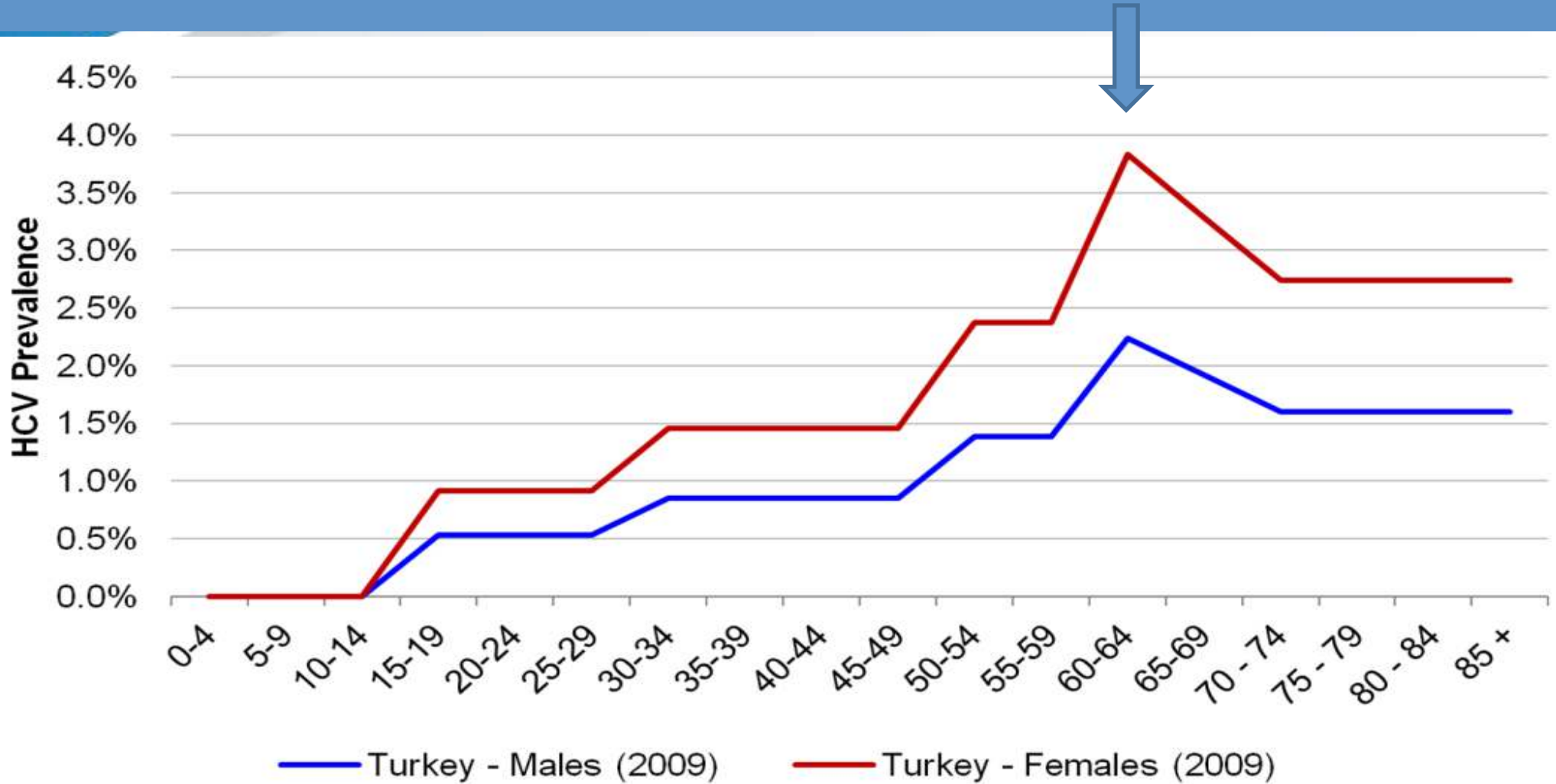


Yaş Dağılımı, 2013

Brezilya, Mısır, Avustralya ve Türkiye



Yaş ve Cinsiyete Göre Tarihsel Dağılım



HCV, KC Hastalığının Önde Gelen Nedenidir



Siroz

- ≈Dünyada siroz vakalarının 27%'si HCV 'ye bağlıdır.
- Siroz vakalarının 2%–4% 'ünde HSK gelişir.²



HSK

- Primer KC kanserinin 85%–90% 'ında neden HCV veya HBV dir.¹
- HSK , ABD 'de kanser ölümlerinin en hızlı büyüyen nedenidir.
- ≈Global HSK'lerin 25% 'inden HCV sorumludur.¹



KC Nakli

- ≈Avrupa'da Karaciğer Nakillerinin 23%'ünde neden HCVdir.⁴
- ≈Sadece Amerikada yılda 13,000 HCV hastasına nakil yapılmaktadır.⁵

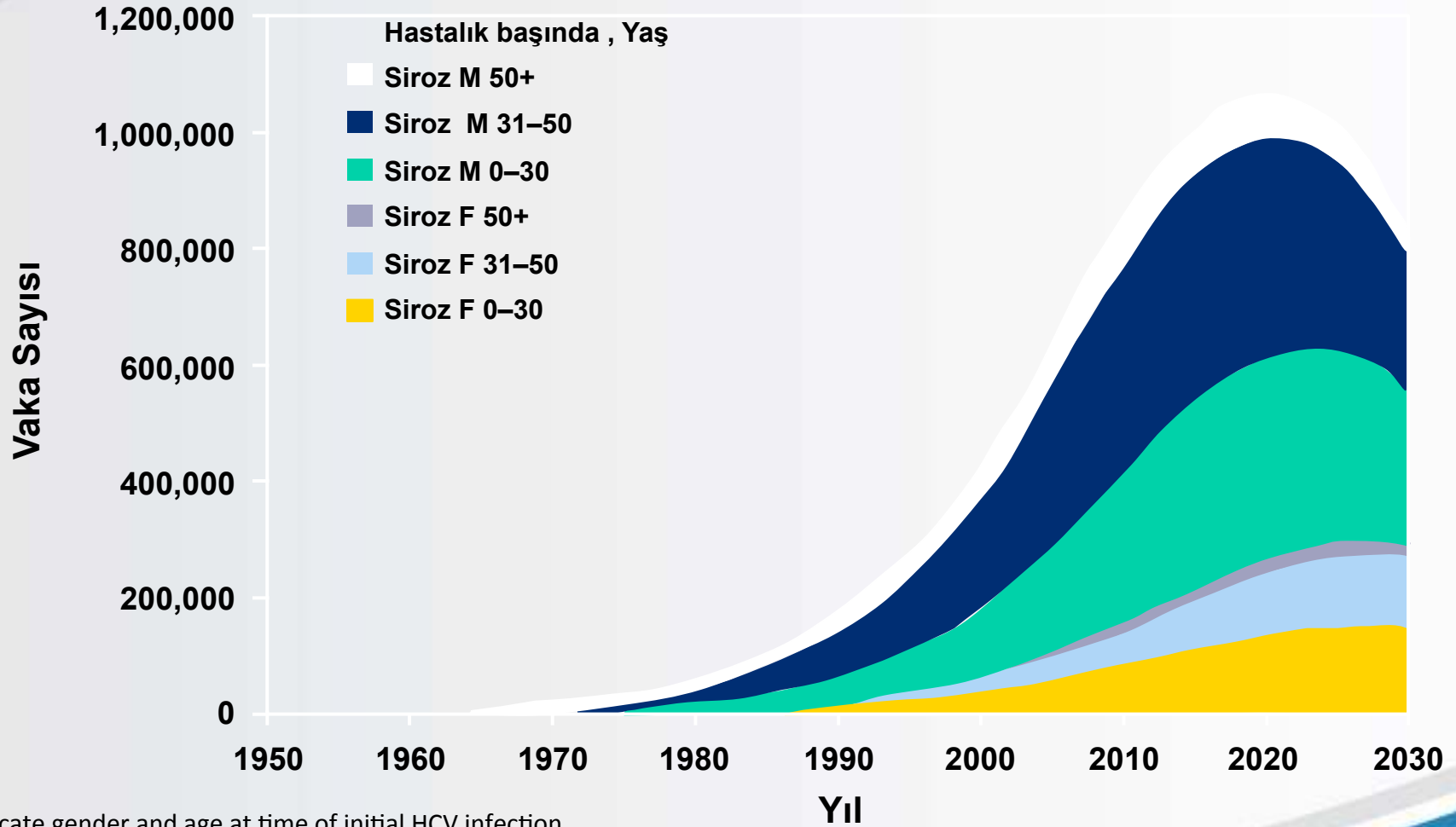
HCC = hepatocellular carcinoma; HBV = hepatitis B virus.

1. Averhoff et al. *Clin Infect Dis*. 2012;55(suppl 1):S10. 2. Simin et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1153.

3. Louie et al. *BMC Infect Dis*. 2012;12:86. 4. Clark and Muir. *N Engl J Med*. 2012;366:2436.

5. US Department of Health and Human Services. *OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report*. 2012;1.

HCV'ye Bağlı Komplikasyonlar Artmaktadır



Curves indicate gender and age at time of initial HCV infection.
Data are for the US.
Davis et al. *Gastroenterology*. 2010;138:513.

Neredeyiz ?

Etkililik

- Kür oranlarında artış (KVY)
- Genotipik aktivitede genişleme

Güvenlilik ve tolerabilite

- Advers olaylarda azalma
- Daha az sayıda doz azaltımı
- Daha az ilaç-ilaç etkileşimi
- İlacı kesmelerde azalma

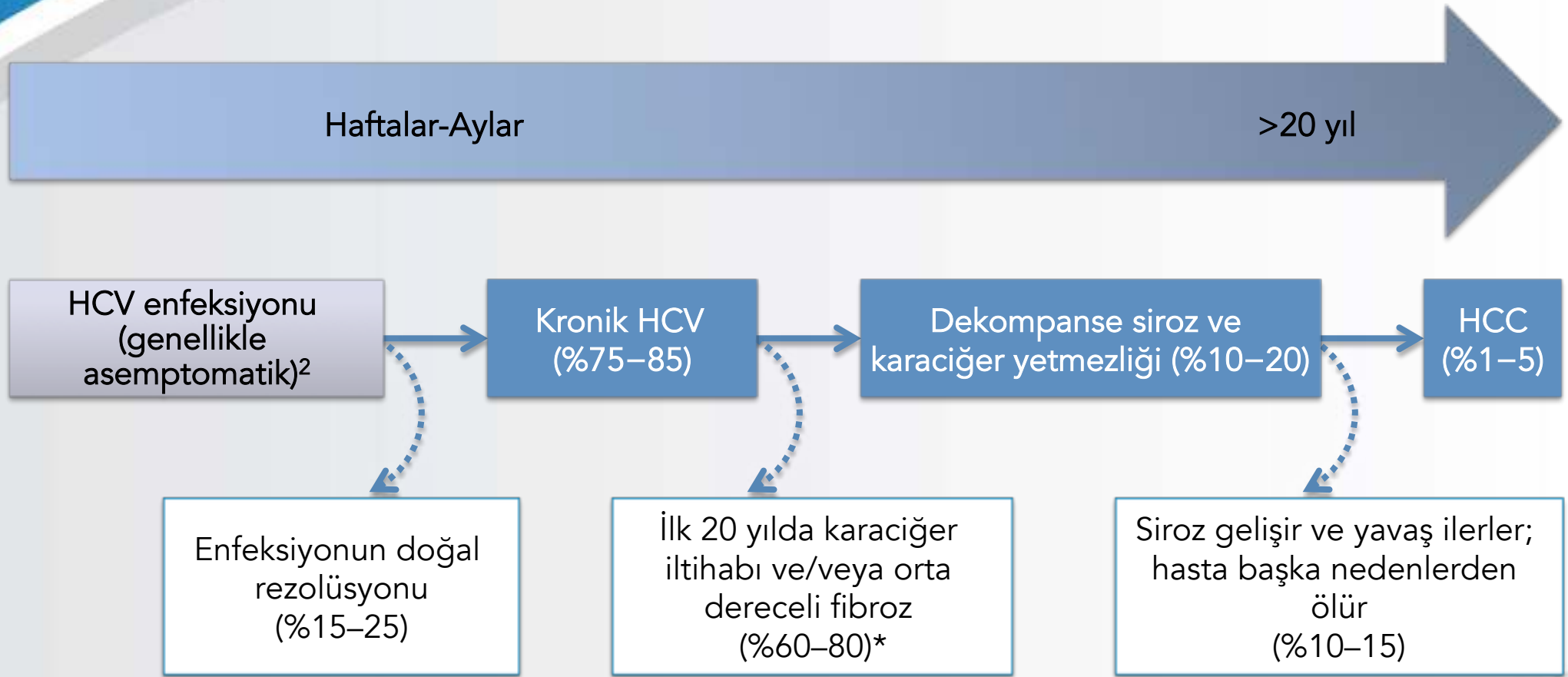
Tedavi uyumu

- Terapi süresinde kısalma
- Terapi kolaylığında artış

Hasta uygunluğu

- Terapiye uygun olmayan hasta oranında artış (IFN için uygun olmayan / -tolere edemeyen, yanıt vermeyen, karaciğer fibrozu, yaşlılar, ko-enfekte hastalar)

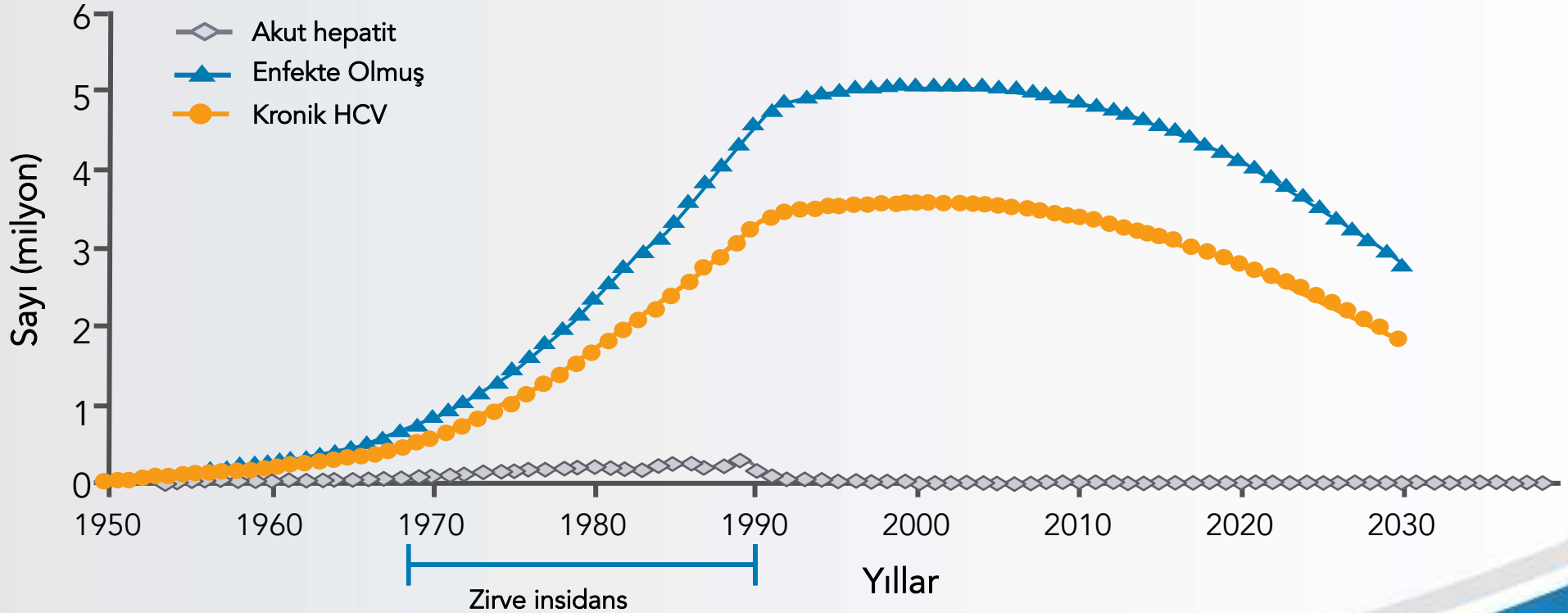
HCV Hastalarının %5 kadarı Siroz veya HCC'den hayatını Kaybedecek !



*Orta dereceli hastalığa progresyon gösteren ve başka nedenlerden ölen hastaları içermektedir.

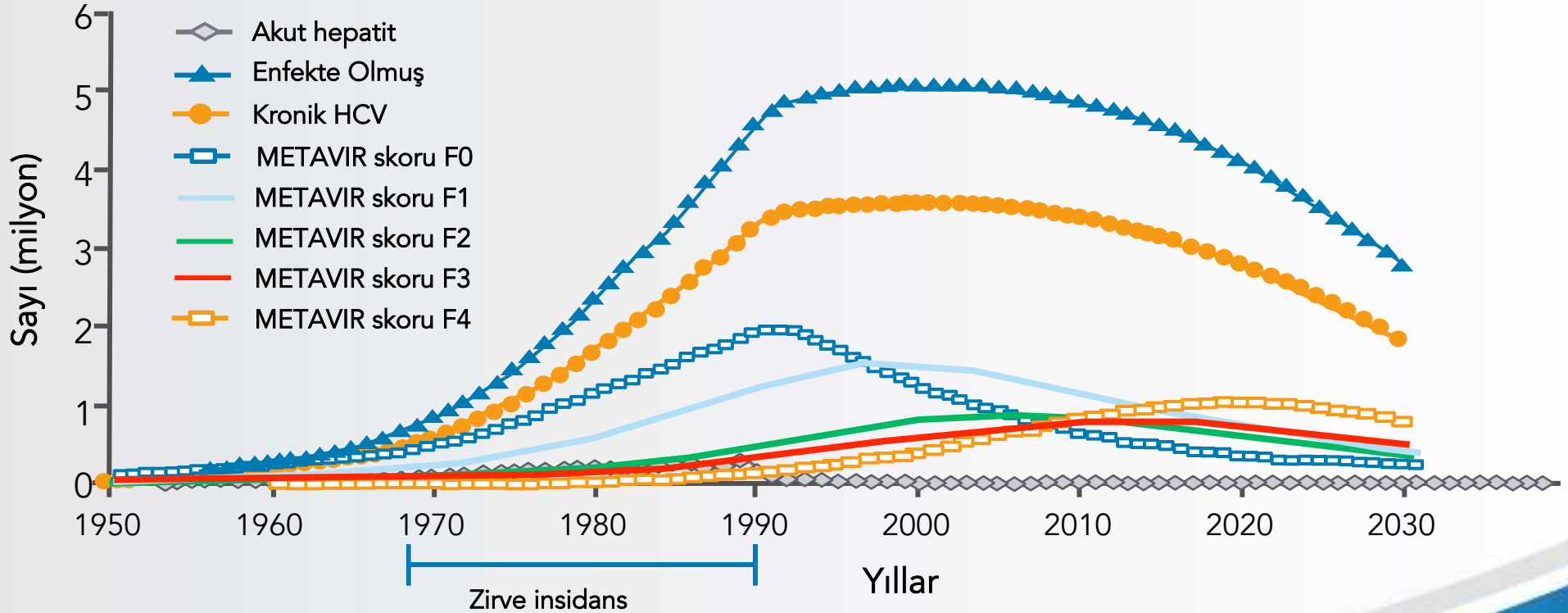
HCV Enfeksiyonu Prevalansı 2001'de Zirve Yaptı

- Mevcut asemptomatik hastalar kohortunun önemli bir bölümünde gelecek yıllarda HCV-ilişkili morbidite ve mortalite gelişmeye başlayacaktır



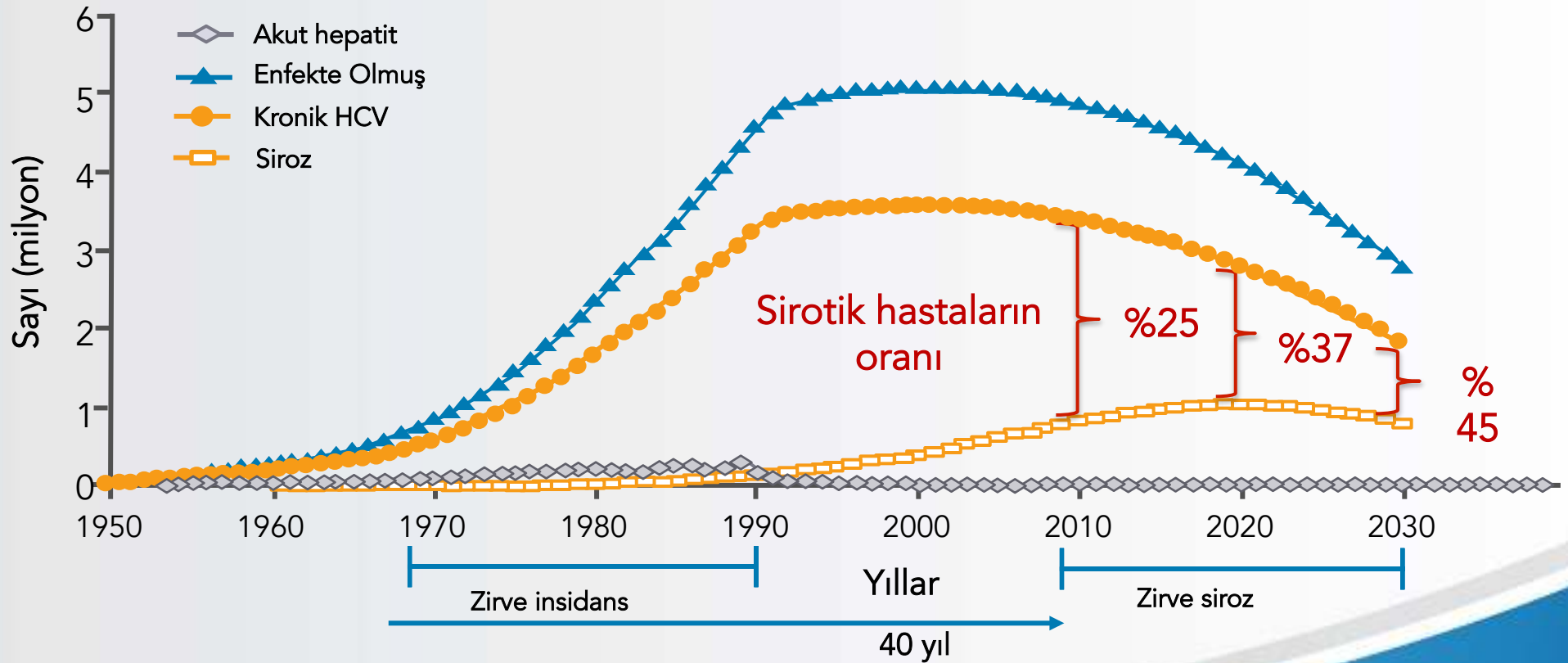
Hastalığın Şiddeti Artmaktadır

- Orta dereceli-şiddetli hastalık oranı (METAVIR skoru \geq F2) artmaktadır



Önümüzdeki 20 Yılda HCV İlişkili Komplikasyonu Yüküyle Karşılaşılacak

- 2030 itibariyle ABD'deki bütün kronik HCV hastalarının %45'inin siroz olması beklenmektedir



Hastalık Progresyonu için Öngörü Nedir?

REVEAL-HCV Çalışması

- Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease / Cancer – HCV (REVEAL-HCV) Çalışması [Viral Yük Artışı ve Bağlantılı Karaciğer Hastalığı / Kanseri Risk Değerlendirmesi]: HCC'nin uzun-dönemli prediktörlerini değerlendirmek için **toplum bazlı, doğal öykü kohortu**

23,820 katılımcı

30 ve 65 yaşları arasında olan, Tayvan'daki yedi şehirde yaşayan 1991–1992 arasında çalışmaya alınmış olan kişiler

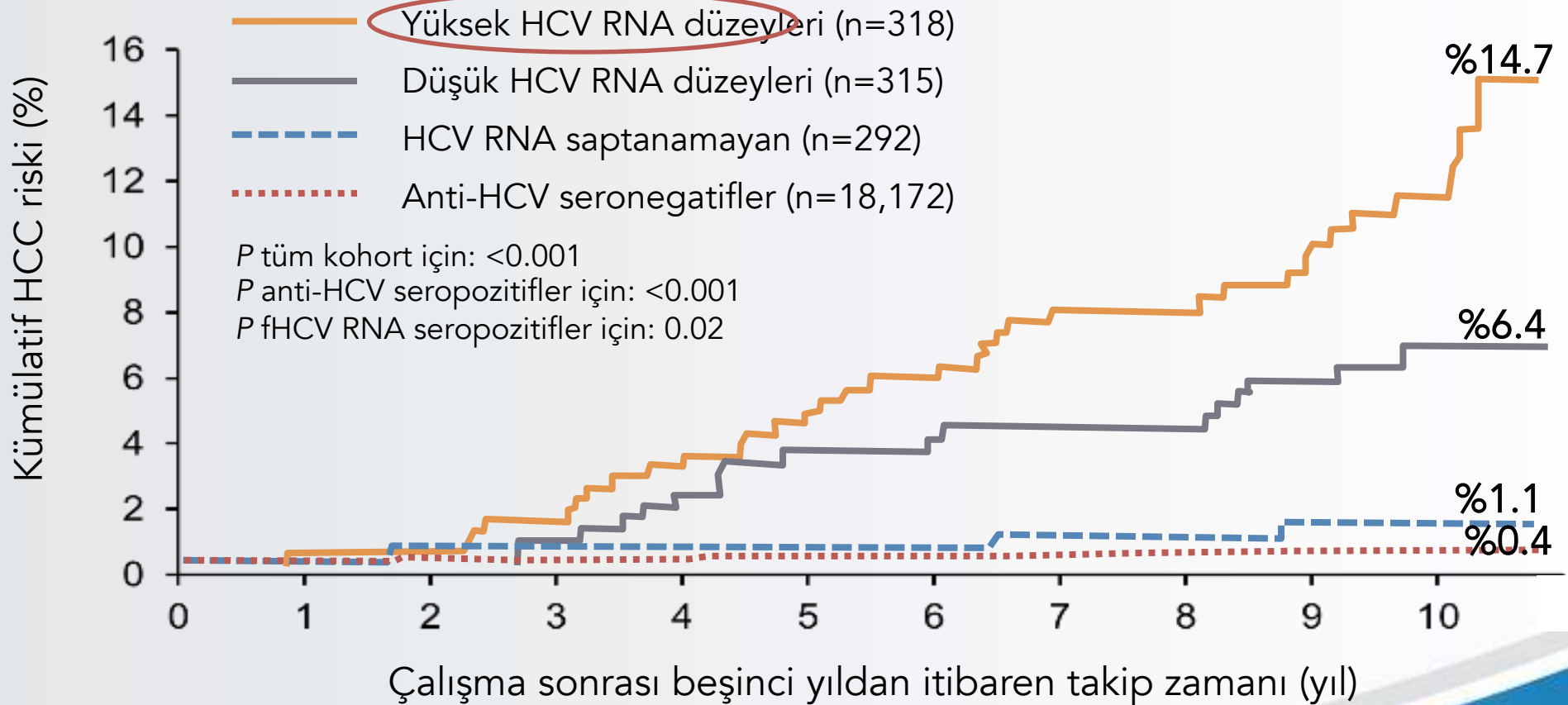
1095'inde anti-HCV pozitif ve HBsAg negatif

Takip süresi ≥ 5 yıl (abdominal ultrason ve serolojik testler)

HBsAg, hepatiti B yüzey antijeni

Serum HCV RNA Yüksekliği ve HCC Riski Artışı

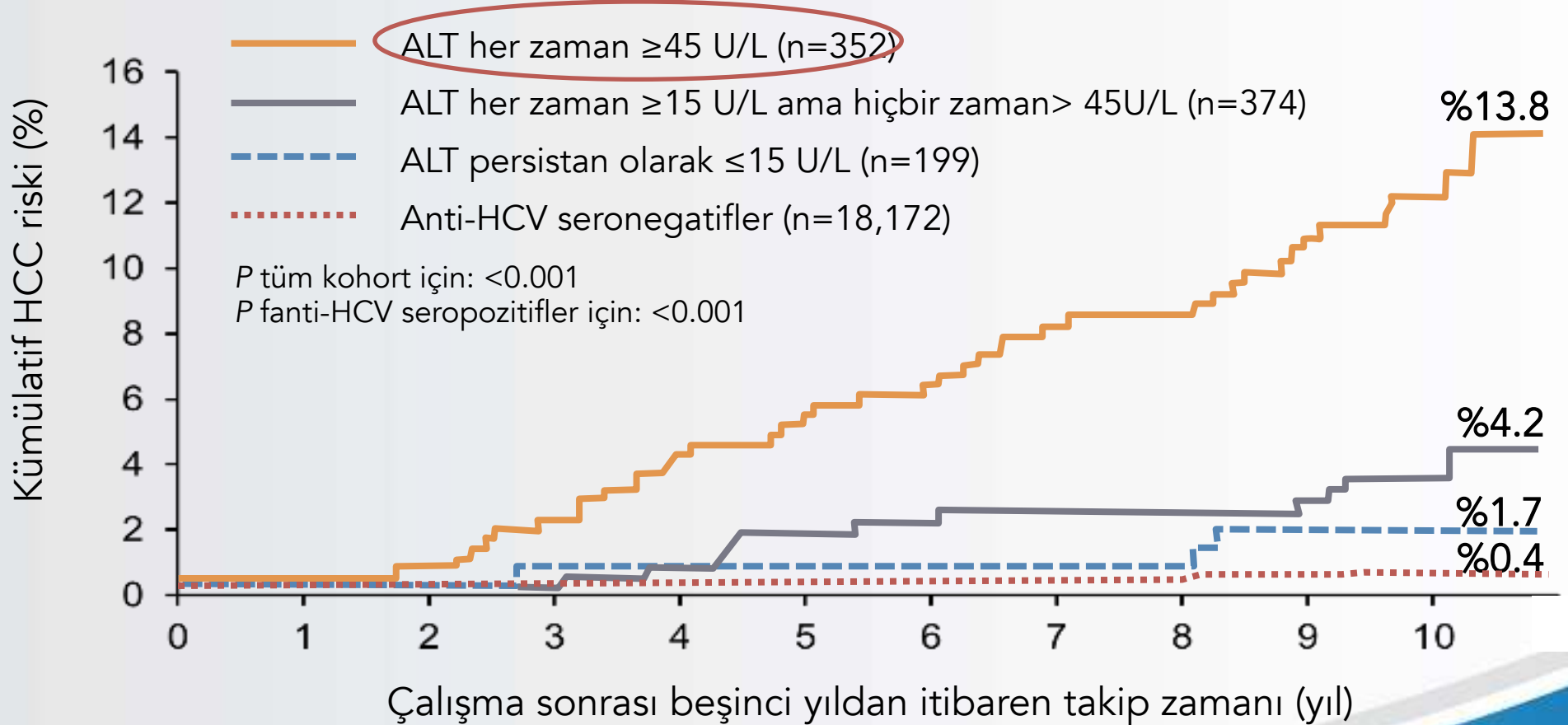
REVEAL-HCV: HCV RNA düzeyine göre kümülatif HCC insidansı



ALT, alanin aminotransferaz; RNA, ribonükleik asit

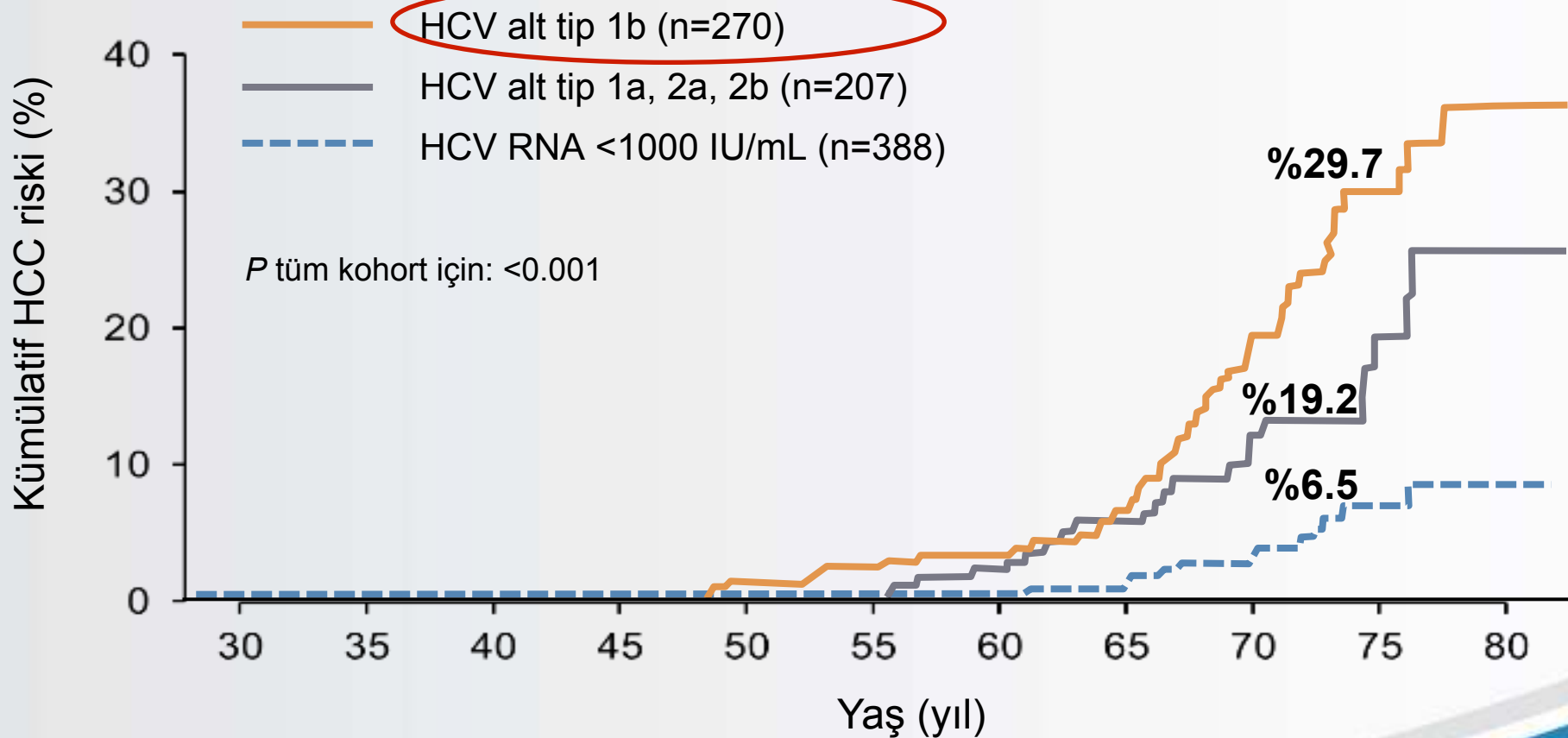
Serum ALT Düzeyleri ile HCC Riski İlişkisi

REVEAL-HCV: ALT düzeyine göre kümülatif HCC insidansı



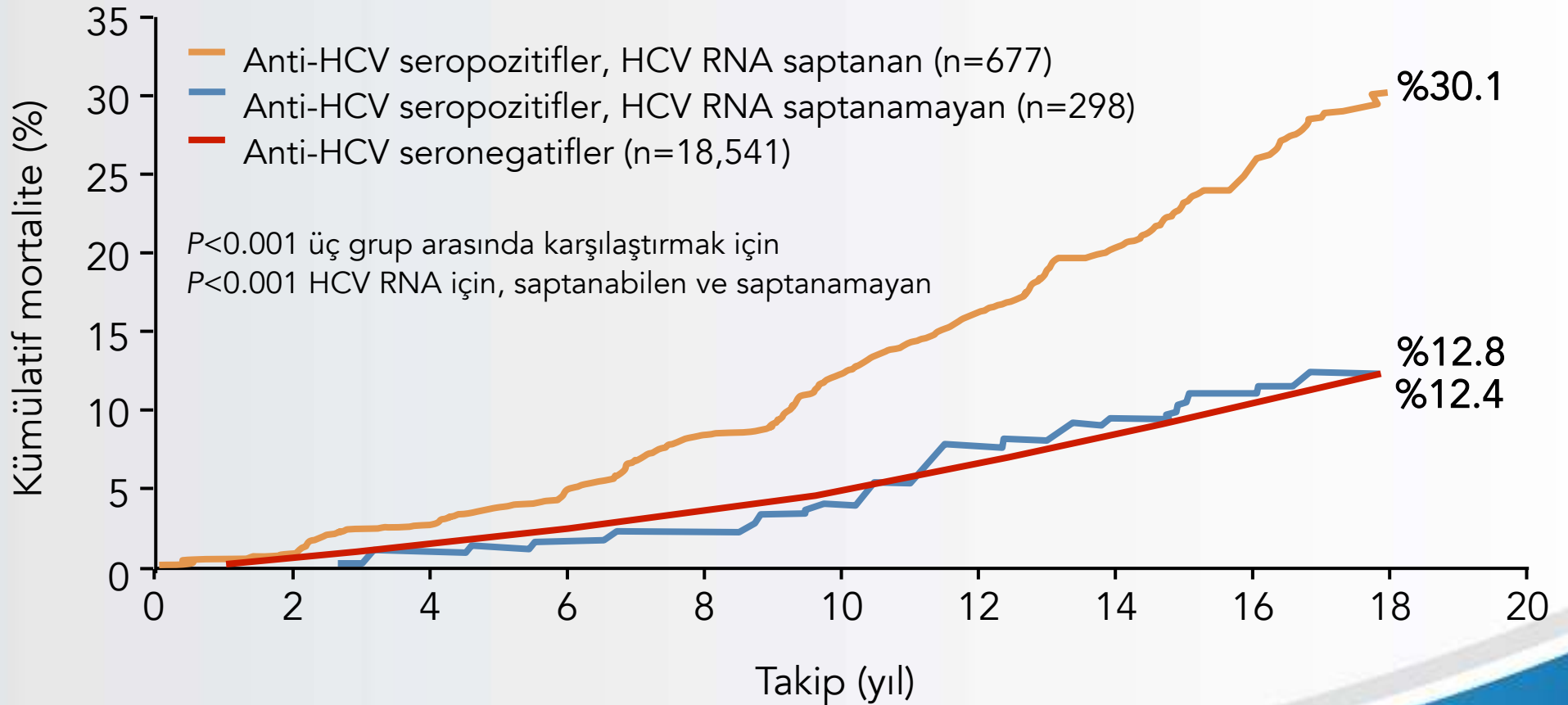
HCV GT1b Enfekte Hastalarda HCC Riski Yüktür

REVEAL-HCV: HCV alt tipine göre kümülatif HCC insidansı



Yüksek HCV RNA Tüm Nedenlere Bağlı Mortalitede Artışla Bağlantılıdır

REVEAL-HCV: Bütün nedenlere bağlı mortalite (n=2394)



HCV Enfeksiyonu Dikkate Değer bir Global Yükü Temsil Eder

20 farklı yaş grubunda 235 farklı ölüm nedeni 1990-2010 :
Global Hastalık Yükü Çalışmasından 2010

Dünya da 2010 Yılında HCV'ye bağlı yaklaşık 500,000 ölüm gerçekleşmiştir.

	Ölümler(95% güven aralığı) tüm yaş gruplarında x 1000	
	1990	2010
Akut Hepatit C	8.1 (4.9–11.6)	16.0 (11.6–21.4)
HCV 'ye ikincil Karaciğer Kanseri	113.0 (96.6–129.3)	195.7 (165.2–222.0)
HCV'ye ikinci Siroz	211.9 (181.1–240.7)	287.4 (245.4–330.5)

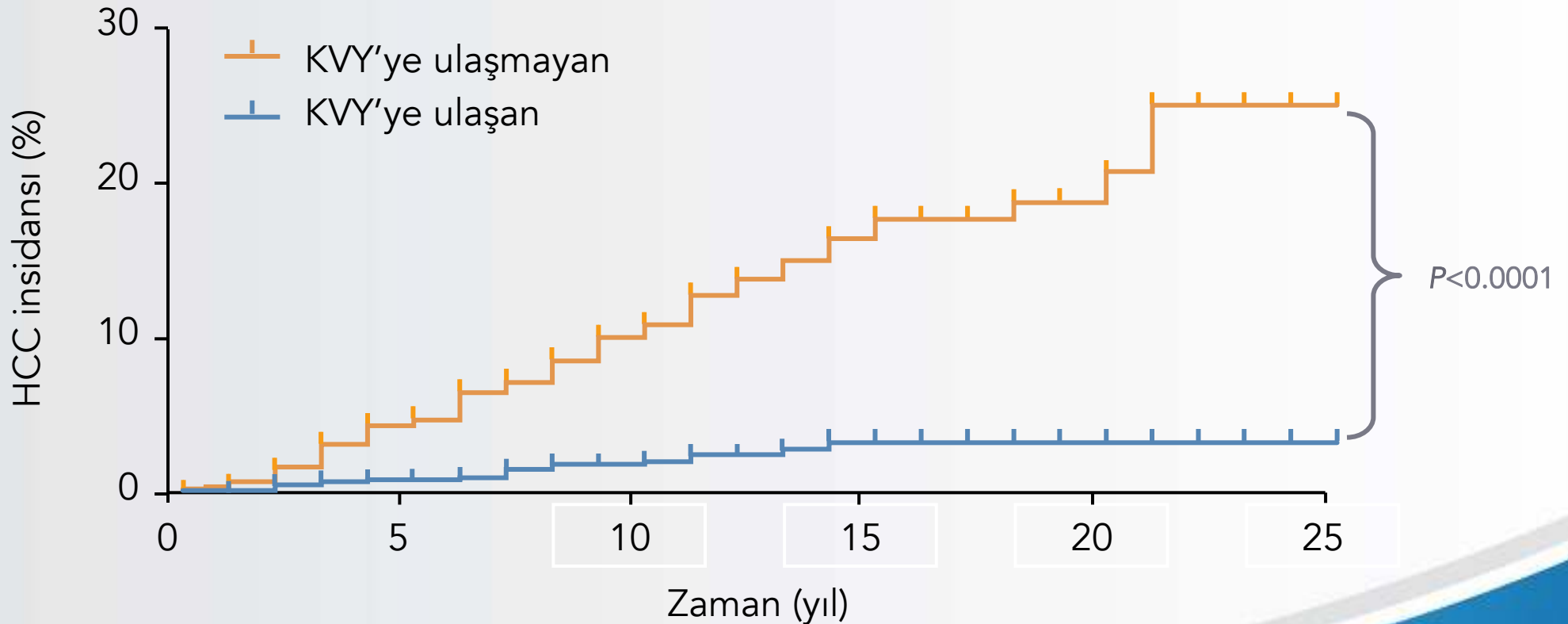


1990 ve 2010 arasında: HCV'ye bağlı ölümler ~150,000 artmıştır

TEDAVİ NEYİ DEĞİŞTİRİR?

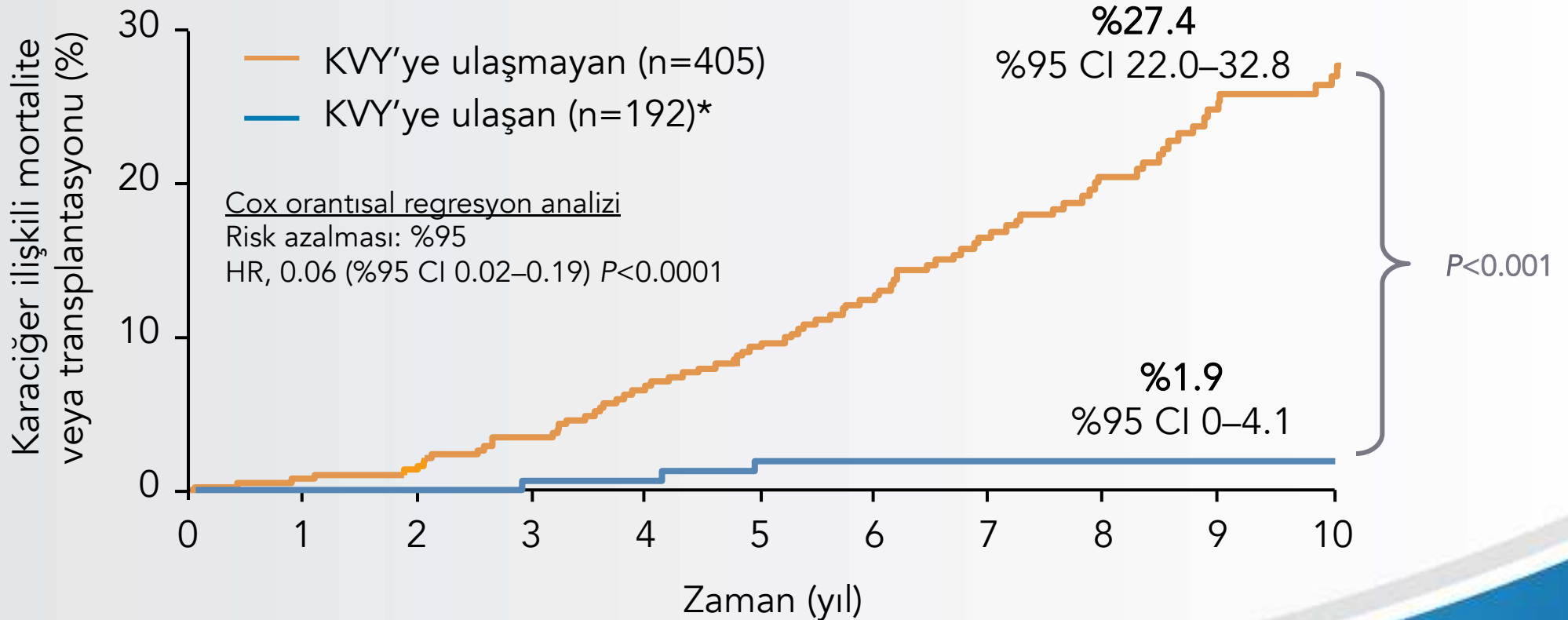
KVY'ye Ulaşmak HCC'ye Karşı Koruyucudur

HCV tedavisi almış olan ve medyan 10 yıl süreyle takip edilen 1371 hastanın retrospektif analizi: bütün hastalar



KVY Karaciğer İlişkili Mortalite ve Transplantasyonda %95'lik Risk Azalmasıyla Bağlantılıdır

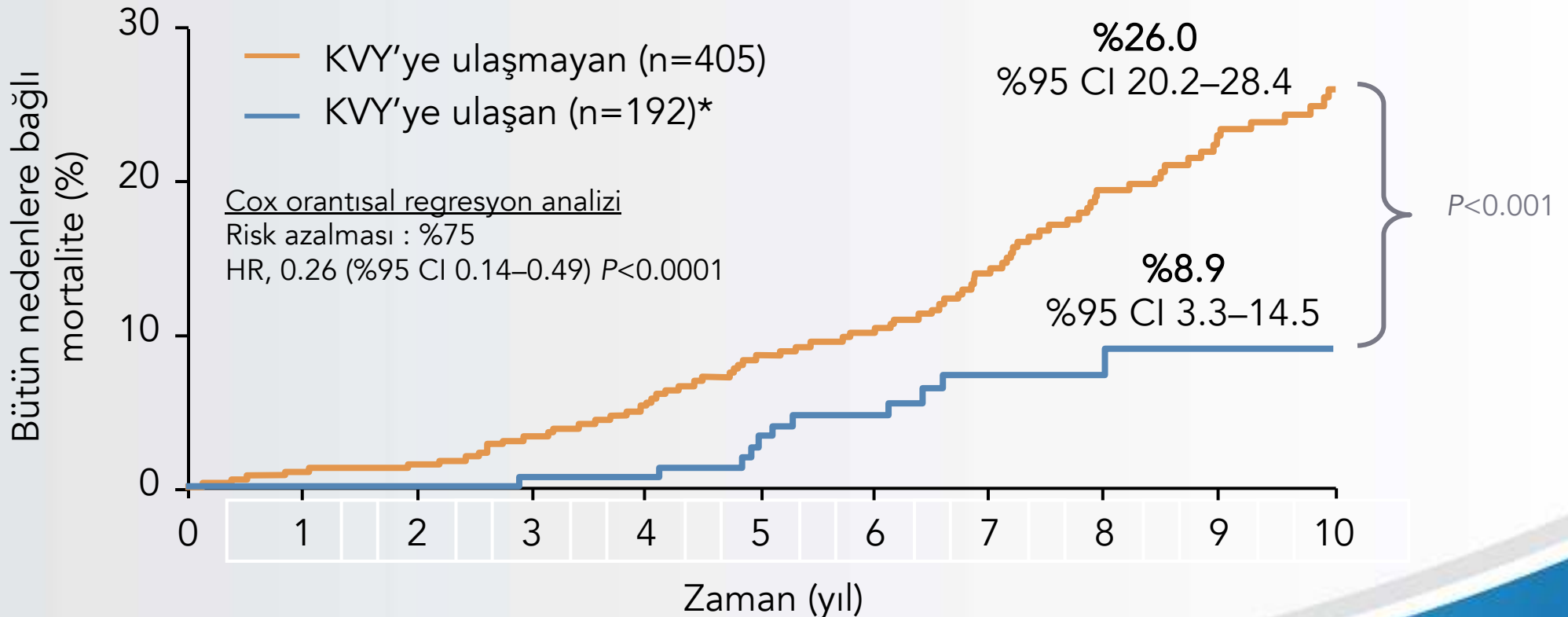
Medyan 8.4 yıl takip edilen ve ileri fibrozu / sirozu olan IFN ile tedavi edilmiş 530 hastadaki kümülatif olay oranları



* Başlangıçta non-KVT olan 204 hasta tekrar tedavi edilmiş ve bunlardan 67'si, medyan 5.8 yıl takipten sonra KVT'ye ulaşmıştır.

KVY'ye Ulaşan Hastalarda Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Riski Dört Kat Azalmaktadır

Medyan 8.4 yıl takip edilen ve ileri fibrozu / sirozu olan IFN ile tedavi edilmiş 530 hastadaki kümülatif olay oranları

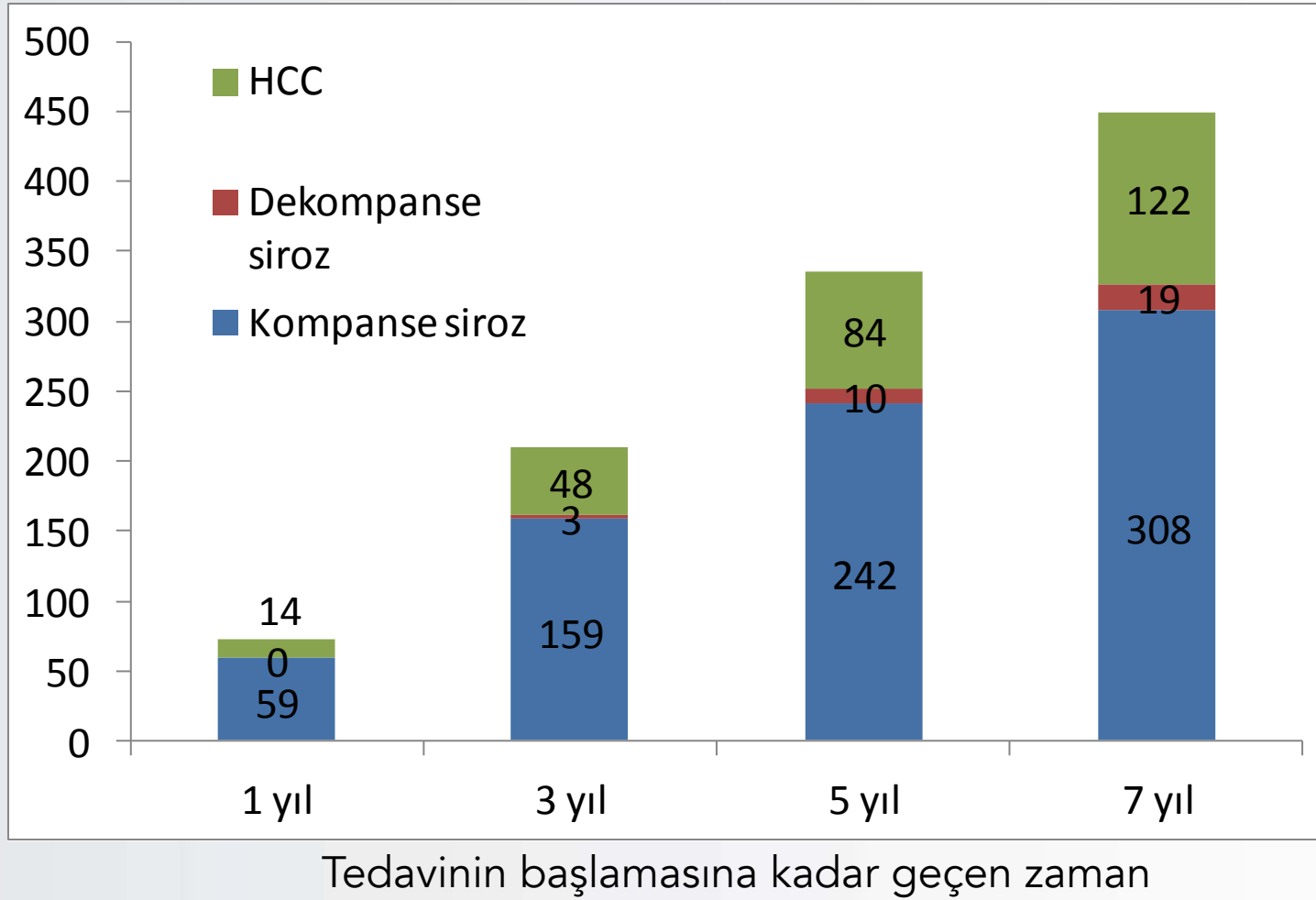


* Başlangıçta non-KVV olan 204 hasta tekrar tedavi edilmiş ve bunlardan 67'si, medyan 5.8 yıl takipten sonra KVV'ye ulaşmıştır.

NE ZAMAN Ve KİMİ TEDAVİ EDELİM ?

Hemen Tedavi Karaciğer Komplikasyonlarını Azaltmaktadır

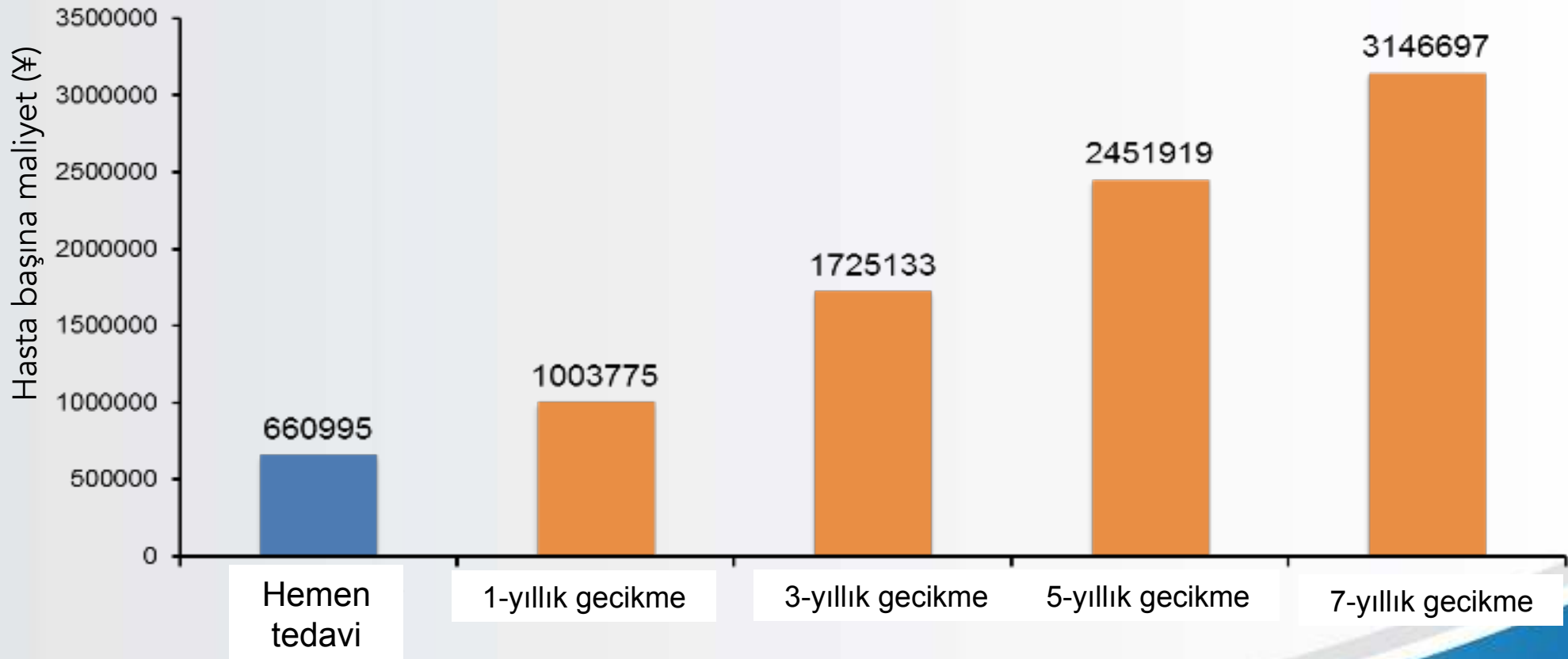
İvedi tedaviyle karşılaştırıldığında olgu sayısındaki artış*



*Projeksiyon MONARCH maliyet-etkinliği modeline dayanmaktadır

Tedavinin Gecikmesi Maliyeti Artırmaktadır

Japonya'da İvedi tedavi ile hipotetik olarak terapinin 7 yıla kadar geciktirilmesinin MONARCH modeline göre karşılaştırılması (%90 KVV)



Antiviral Tedavinin Önündeki Engeller

Hasta seviyesi

- Bilgi/ farkındalık eksikliği
- Yan etkilerden korku
- Uyum eksikliği
- Komorbid durumlar
- Ekonomik ve sosyal baskılar

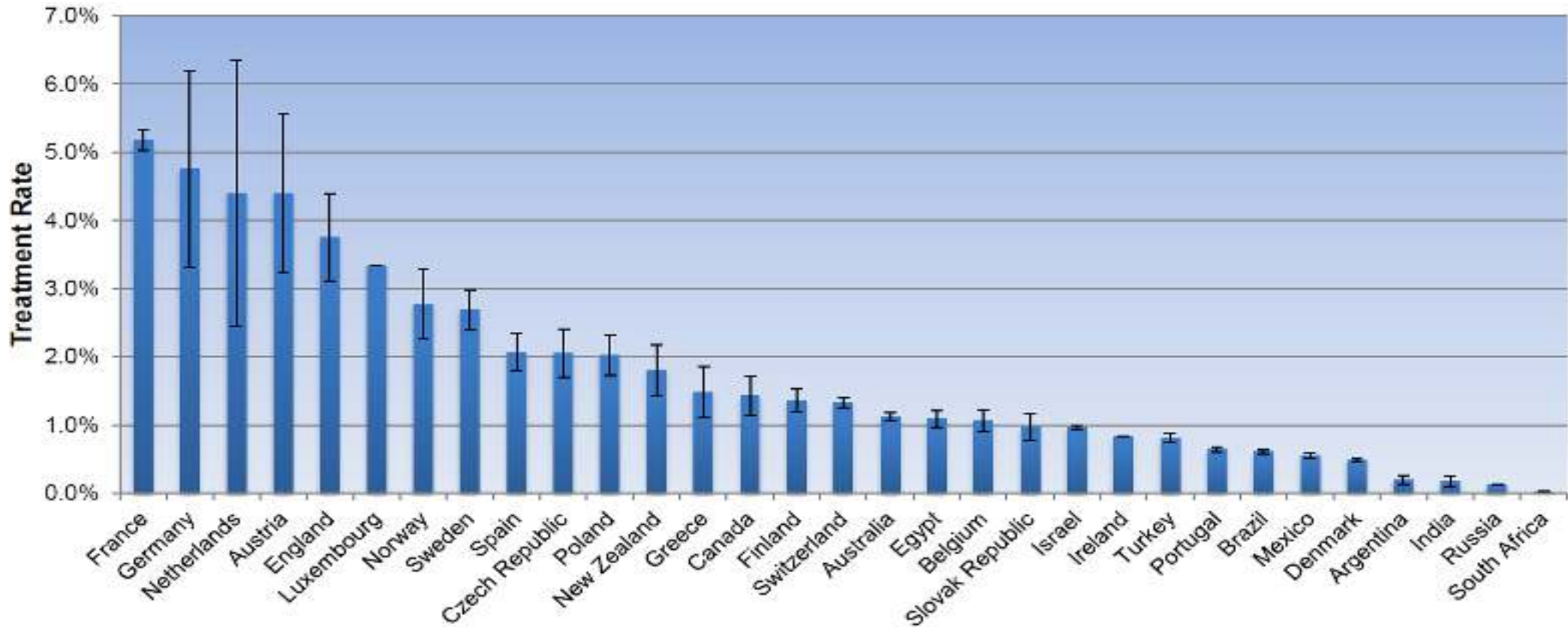
Hekim ve İlaç Endüstrisi

- Sınırlı bilgi sahibi olma
- Bulunabilirlik güçlüğü
- İletişimi güçlükleri
- Düşük tanı oranları
- Mevcut terapinin kısıtları

Hükümet & ödeyici seviyesi

- Teşvik eksikliği
- İzlem eksikliği
- Fonlama eksikliği

Ülkelerde Tedavi Oranları 2013



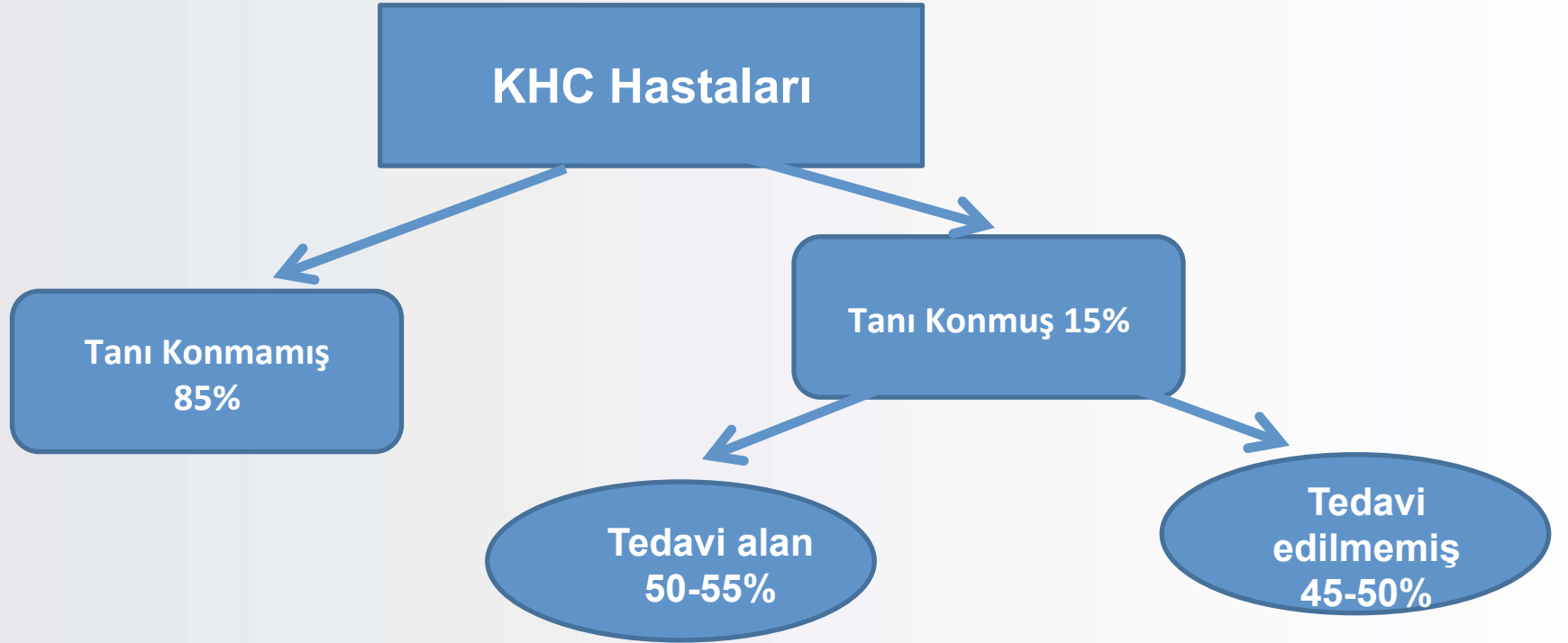
Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21 Suppl 1:34-59.

Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, Bergin C, Ben-Ari Z, Mossong J, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm – *J Viral Hepat* 2014. Submitted for publication 30 July 2014.

HCV Enfeksiyonu Tedavi Edilmeli

- ✓ Sık görülen bir enfeksiyon
 - ✓ 170 milyon enfekte
- ✓ Kronikleşme olasılığı yüksek
 - ✓ %50-90
- ✓ İlerleyici hastalık
- ✓ Tedavi başarı oranı yüksek
- ✓ Kür şansı mevcut
- ✓ Klinik düzelme
- ✓ Histolojik düzelme

Türkiye 'de Tanı



Kronik HCV Enfeksiyonunda Karşılanmamış İhtiyaçlar

Mevcut Tedavilerde Engeller

- Zor hasta gruplarında yetersiz etkinlik
- PegIFN α /Ribavirin ve mevcut PI'lar için uygun olmayan hasta grupları
- Tedaviyi tolere edemeyenler
- Uzun tedavi rejimleri
- Uygulaması zor tedavi şemaları
- Yönetilemeyen yan etkiler
- Sık görülen ilaç-ilaç etkileşimleri
- Yanıta bağlı tedavi şeması nedeni ile yoğun takip

Kronik HCV Enfeksiyonunda Karşılanmamış İhtiyaçlar

Uygun Tedavi
sunulamayan Hasta
Grubu

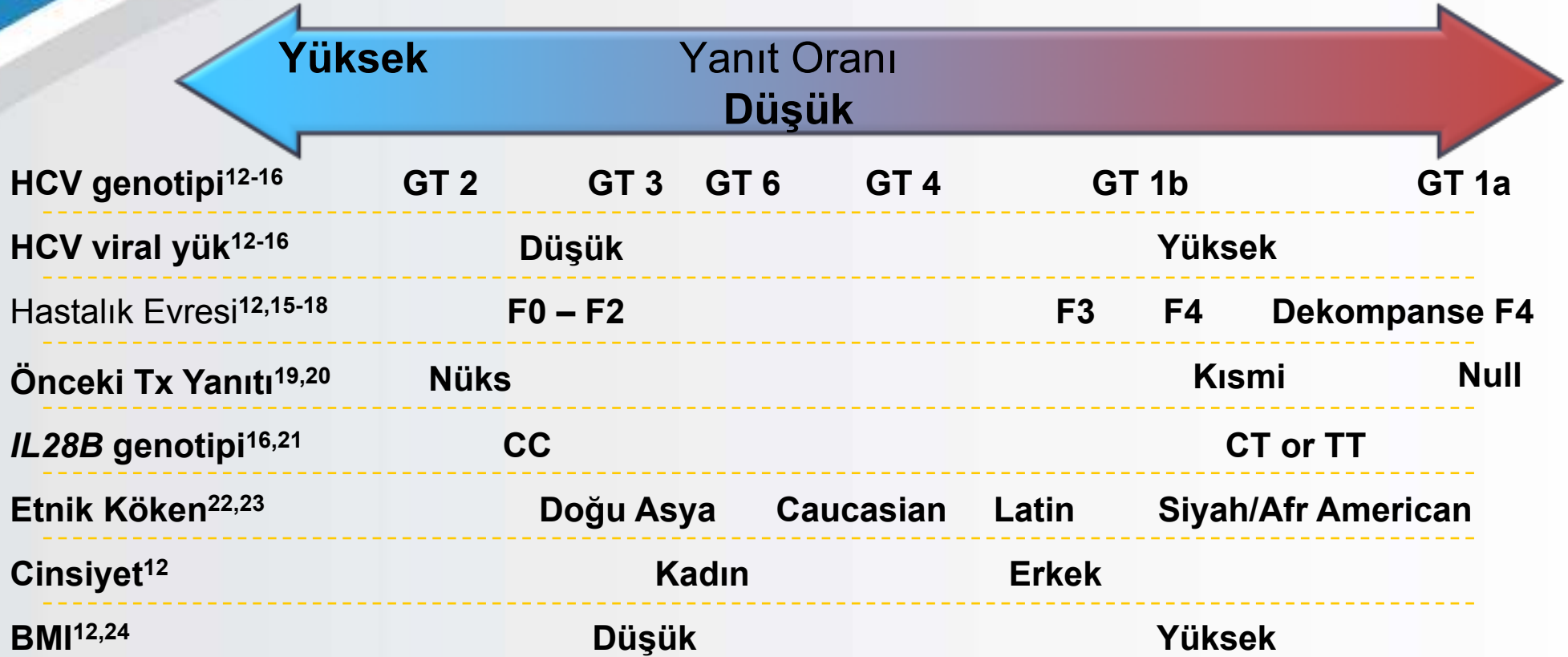
- Naive ve Tedavi deneyimli Sirotik hastalar
- Transplant öncesi ve sonrası (Seçenek sınırlı-Deneyim az)
- HIV- HBV ko-enfeksiyonu (Sınırlı tecrübe)
- Dekompense siroz hastaları (Seçenek yok)
- PR ve PR/PI Başarısız hastalar

Kronik HCV Enfeksiyonunda Karşılanmamış İhtiyaçlar

Tolerabilite

- IFN'bağlı yan etkiler; kemik iliği baskılanması, grip benzeri sendrom, nöropsikiyatrik hastalıklar ve otoimmün durumlar
- PI-spesifik toksisite; ağır anemi ve döküntü
- Çoklu ilaç ilaç etkileşimi

Mevcut HCV Tedavilerinde, Sonucu Etkileyen Faktörler



12. [McHutchison JG. et al. NEJM 2009;361:580–593.](#)

13. [Ferenc P. et al. Hepatology 2008;47:1816–1823.](#)

14. [Kamal SM. et al. Gut 2005;54:858–866](#)

15. [Legrand-Abrevanel F. et al. J Med Virol 2009;2029–2035.](#)

16. [Poordad F. et al. Gastroenterology 2012;143:608–618.](#)

17. [Bourliere M. et al. Liver Int 2013;33 Suppl 1:46–55.](#)

18. [Somasundaram A. et al. Singapore Med J 2012;53:231–235.](#)

19. [Bacon BR. et al. NEJM 2011;364:1207–1217.](#)

20. [Zeuzem S. et al. NEJM 2011;364:2417–2428.](#)

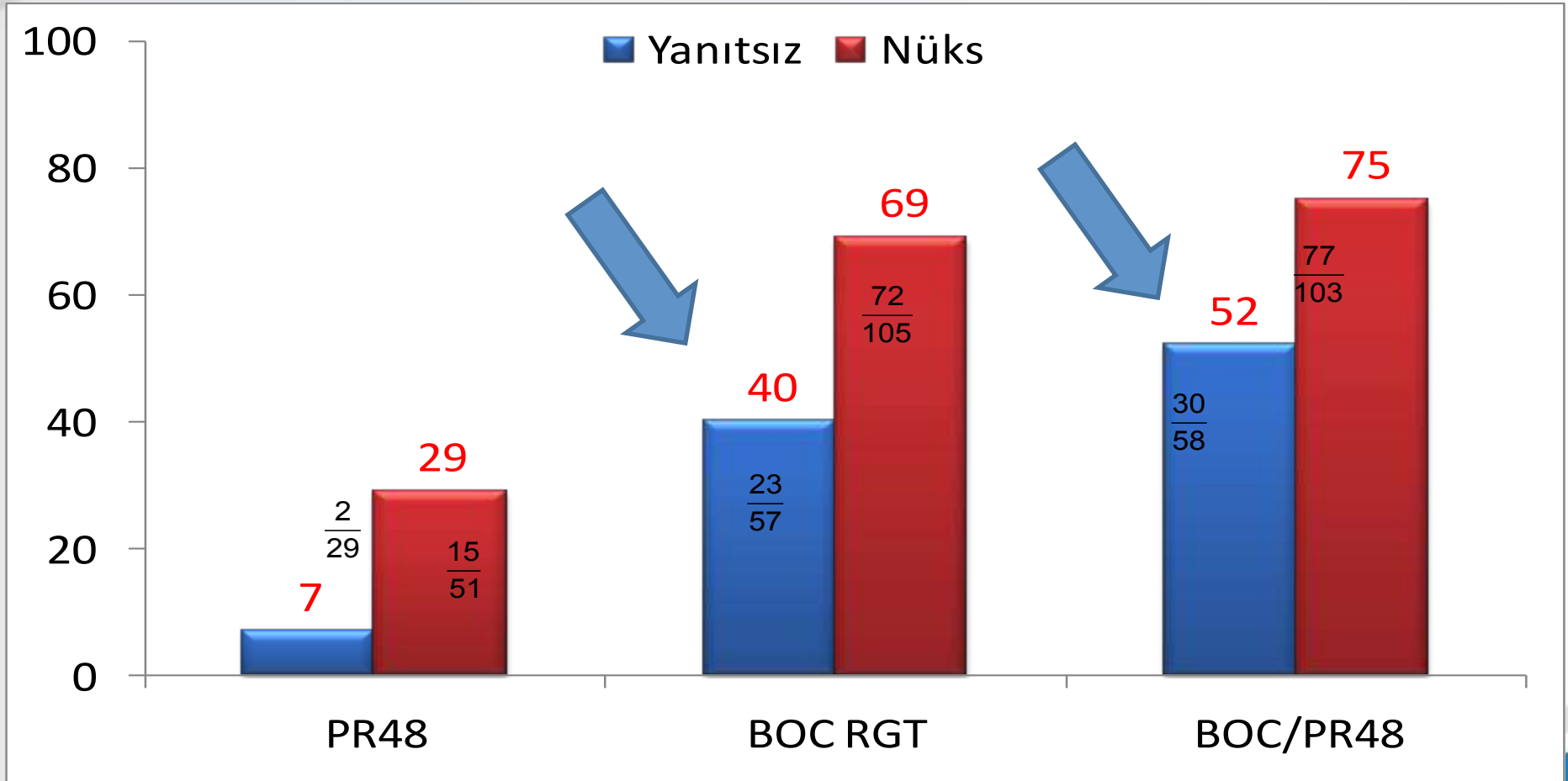
21. [Thompson AJ. et al. Gastroenterology 2010;139:120–129.](#)

22. [Muir AJ. et al. NEJM 2004;350:2265–2271.](#)

23. [Rodriguez-Torres M. et al. NEJM 2009;360:257–267.](#)

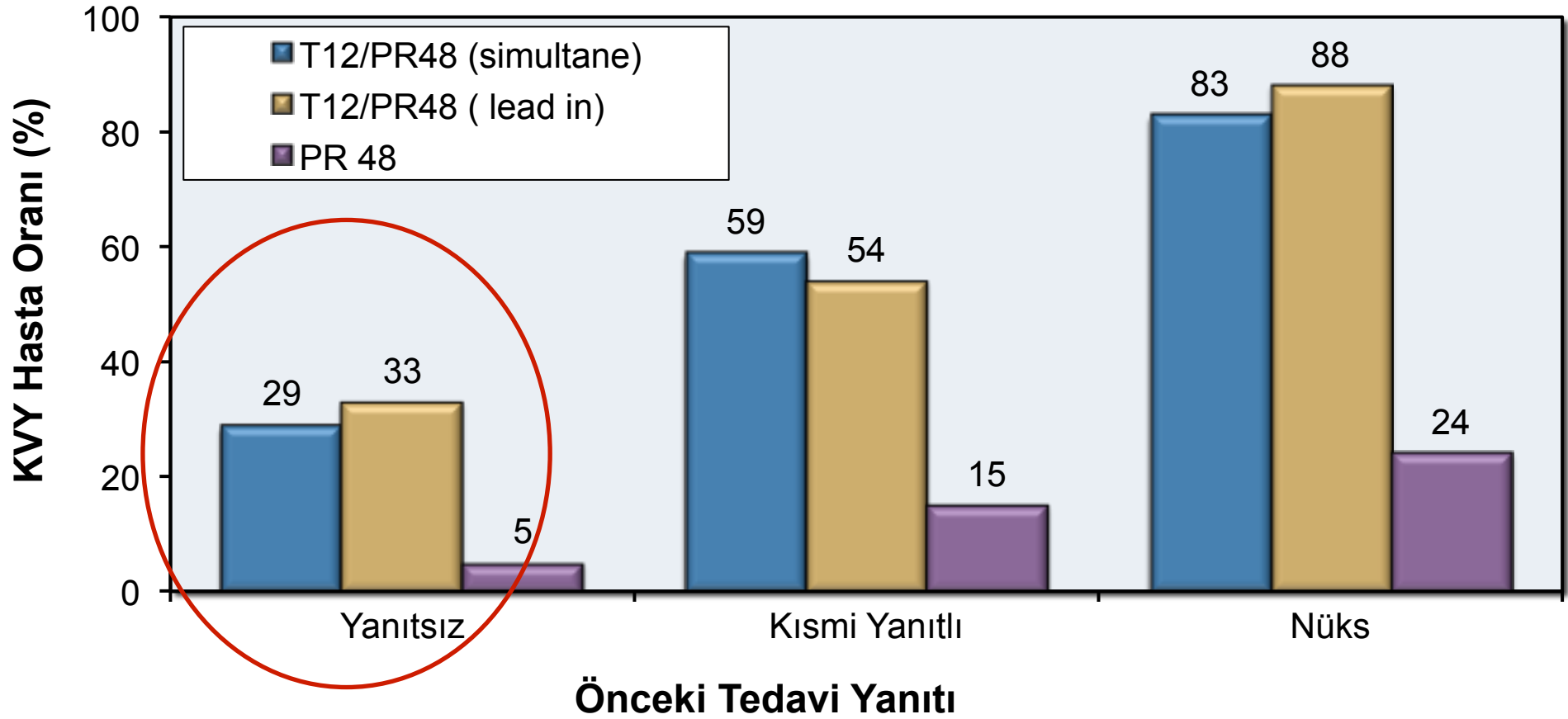
24. [Pattullo V. et al. Hepatol Int 2010;4:723–731.](#)

PR/ PI ile Nüks ve Yanıtsız Hastalarda KVY Düşük



REALIZE: Telaprevir ile PR Tedavi Deneyimli Hastalarda KVV

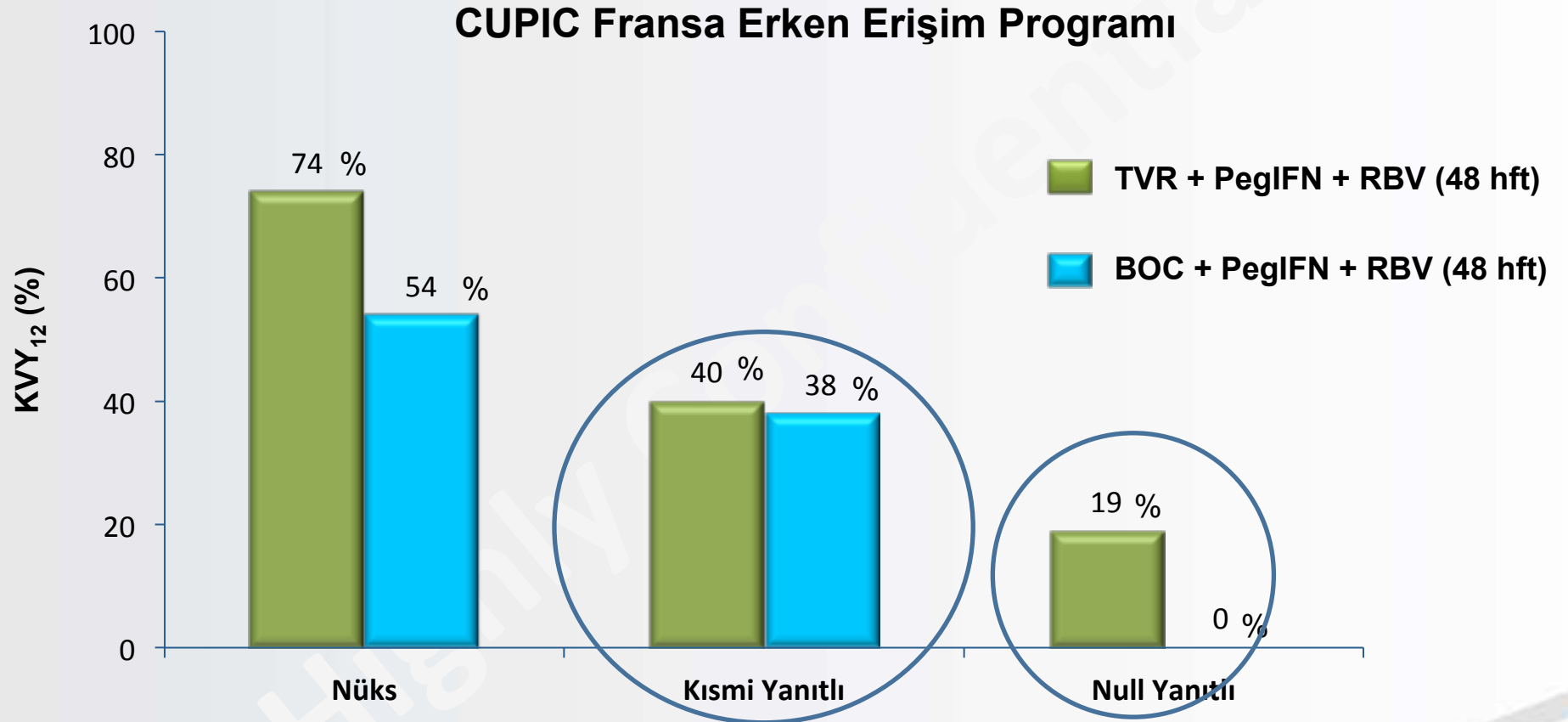
KVV 'ye Ulaşan Hasta Yüzdesi



SVR = Sustained Virologic Response; T = Telaprevir; PR = Peginterferon + Ribavirin

Source: Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-28.

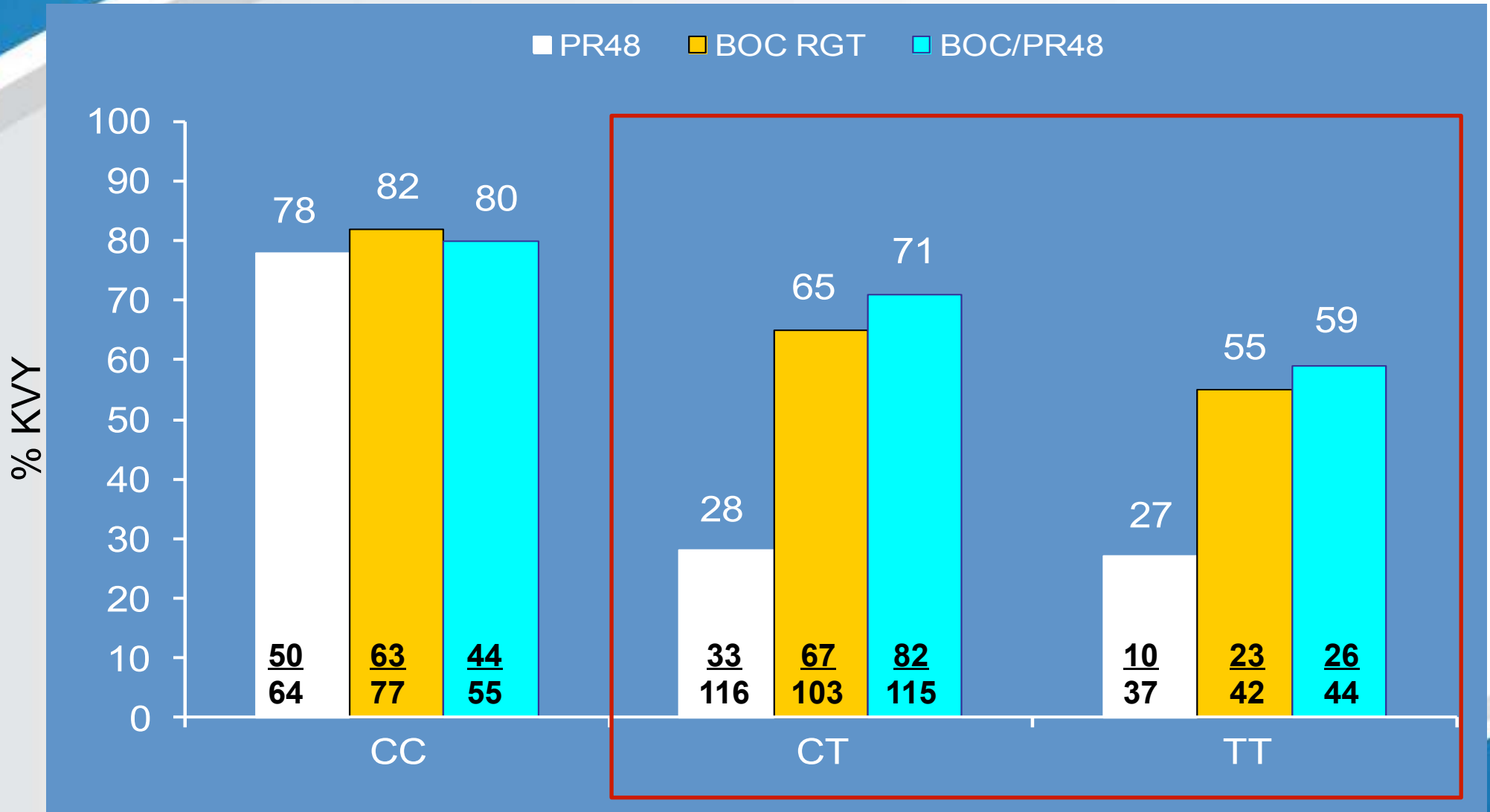
Gerçek Yaşam Deneyiminde PR/ Proteaz İnh. Tedavilerinde Tedavi Deneyimli Sirotik Hastalarda Düşük KVV



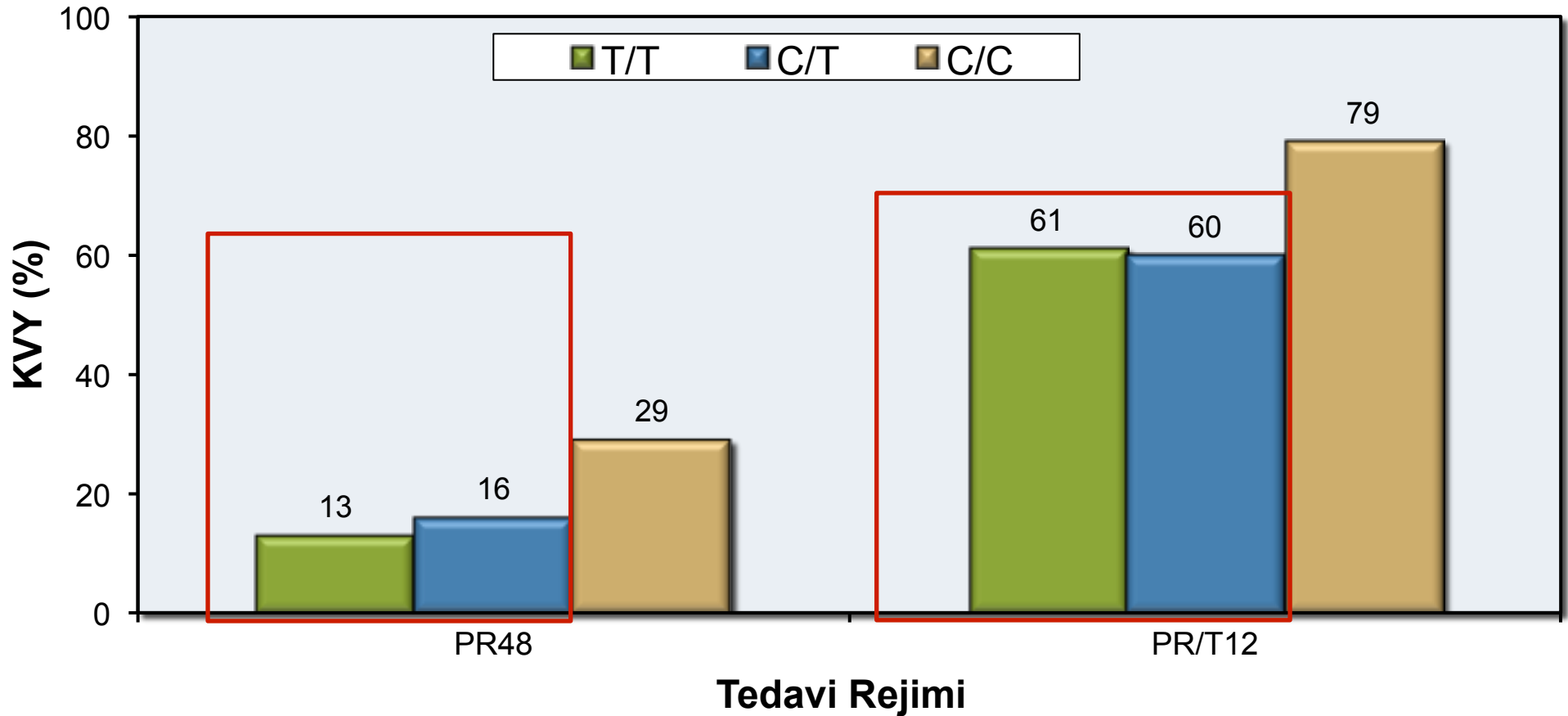
511 patients with HCV genotype 1 infection and compensated cirrhosis who did not respond to a prior course of peginterferon and ribavirin
CUPIC, Compassionate Use of Protease Inhibitors in Viral C Cirrhosis study

IL28B Polimorfizmi Varlığında Mevcut Tedaviler

KVY 'yi Etkiler SPRINT-2



IL28B Polimorfizmi C/T ve T/T KVY- REALIZE



PR48 = Peginteron/Ribavirin x 48 weeks

PR/T12 = Peginteron/Ribavirin + Telaprevir x 12 weeks

ÖZET

- Hepatit C ilişkili hastalık yükünün önümüzdeki birkaç on yıl içinde artacağı öngörülmektedir
- Kür elde etme, HCC riskinin ve karaciğerle ilişkili veya bütün nedenlere bağlı mortalitenin ivedi olarak düşürülmesiyle bağlantılıdır
- Tedavinin gecikmesi uzun dönemde maliyetleri artırmaktadır
- Mevcut tedavi seçenekleri , zor hasta gruplarında ihtiyacı karşılamamaktadır.
- Kılavuzlar; hastalık şiddetinden bağımsız olarak bütün hastalarda tedavi önermektedir

Teşekkürler...