

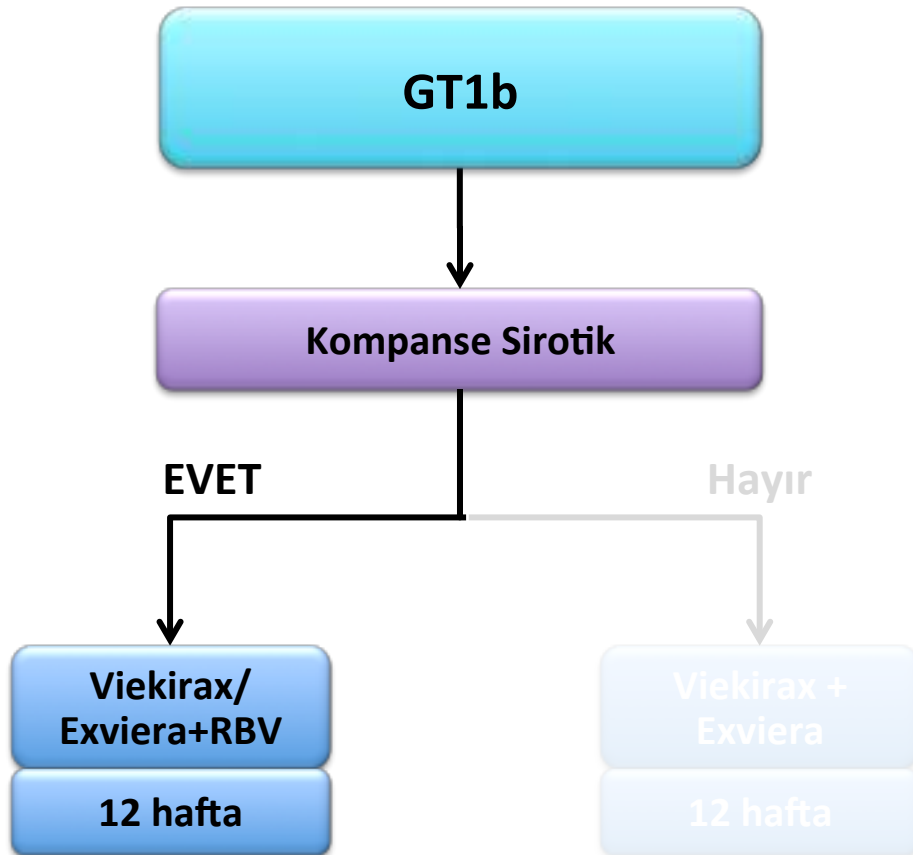
Hepatit C Tedavisinde Hastaya Özel Yaklaşımın Önemi

Prof. Dr. Reşat Özaras
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları AD

- Hastaya özel= Hastanın özelliklerine göre
 - Genotip
 - Siroz
 - Önceki tedavi
 - Renal yetmezlik
 - Transplantasyon-öncesi-sonrası-ilaç etkileşimi

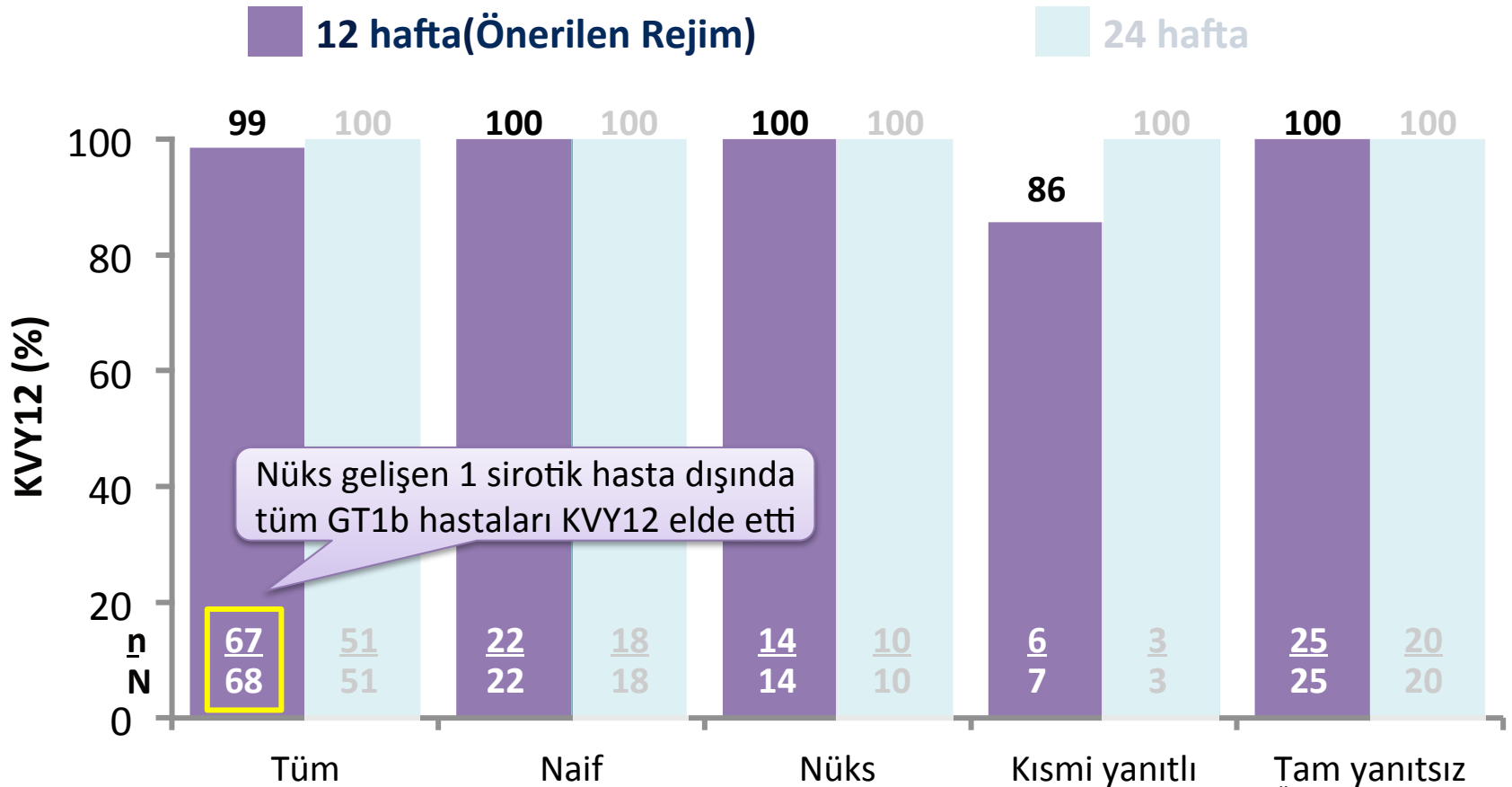
İLAÇ-DOZ-SÜRE

HCV GT1b Kompanse Sirotik Hastalarda Viekirax/Exviera



HCV GT1b Kompanse Sirotik Hastalarda Viekirax/Exviera

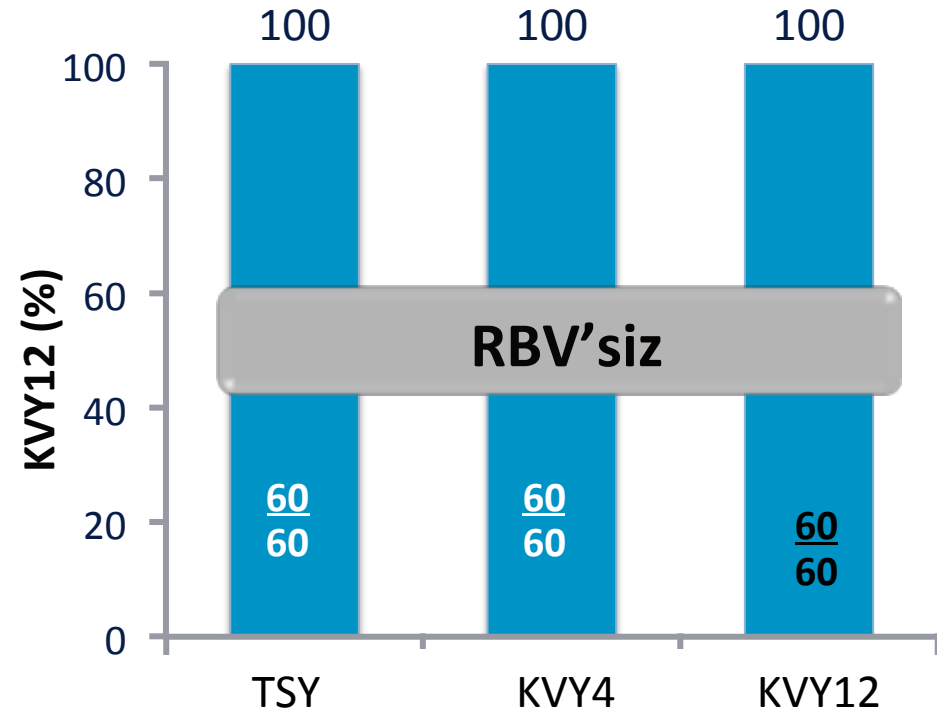
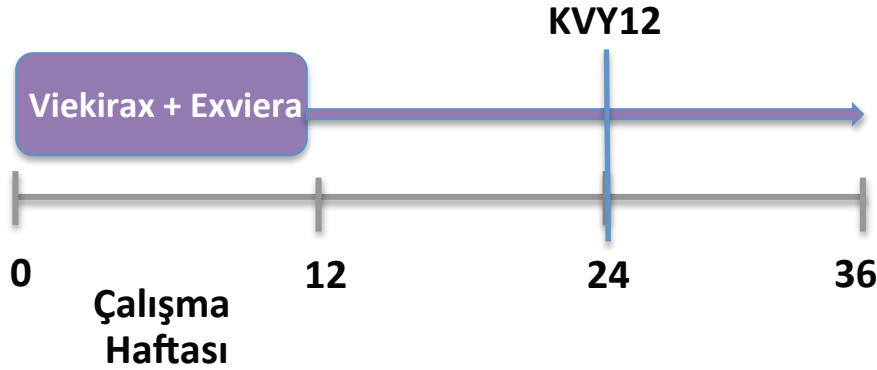
68 GT1b hastası 12 hafta Viekirax/ Exviera + RBV alarak %99 KVV12 oranı elde etti



TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi Naif veya Deneyimli* Kompanse Sirotik Hastalar

- Faz 3b, çok merkezli, tek kol, açık etiketli çalışma

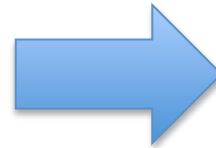
HCV GT1b,
tedavi naif veya
deneyimli, sirotik
(N=60)



- * Önceki PegIFN/RBV tedavisinde başarısızlar

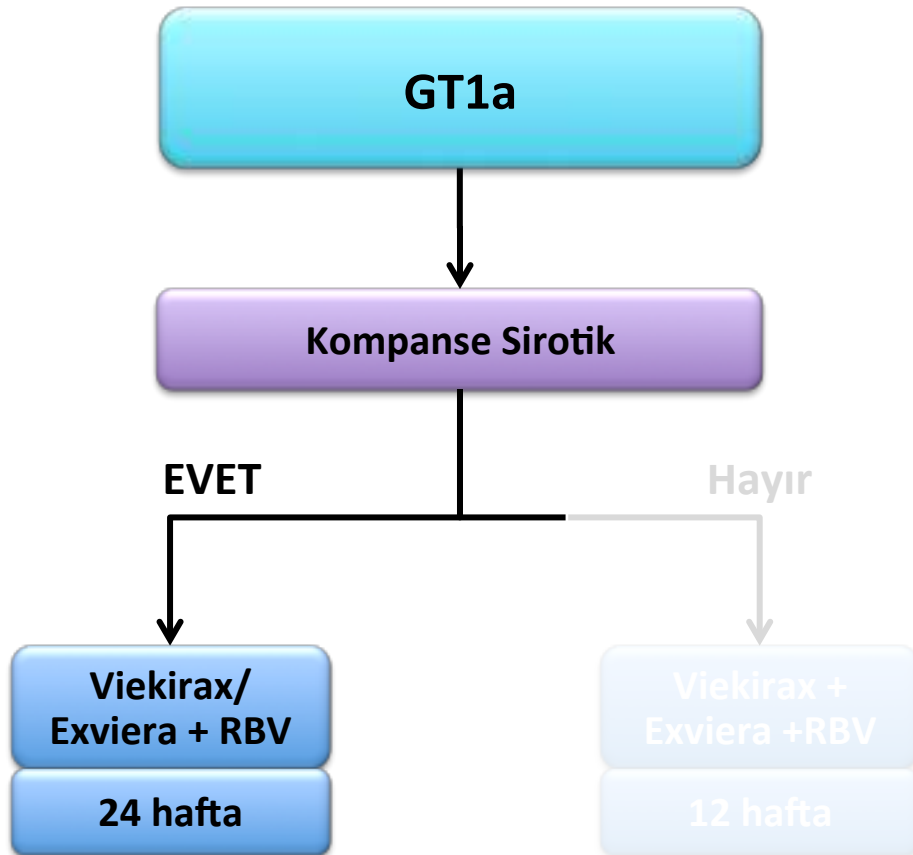
Genotip 1b

Sirotik ya da değil



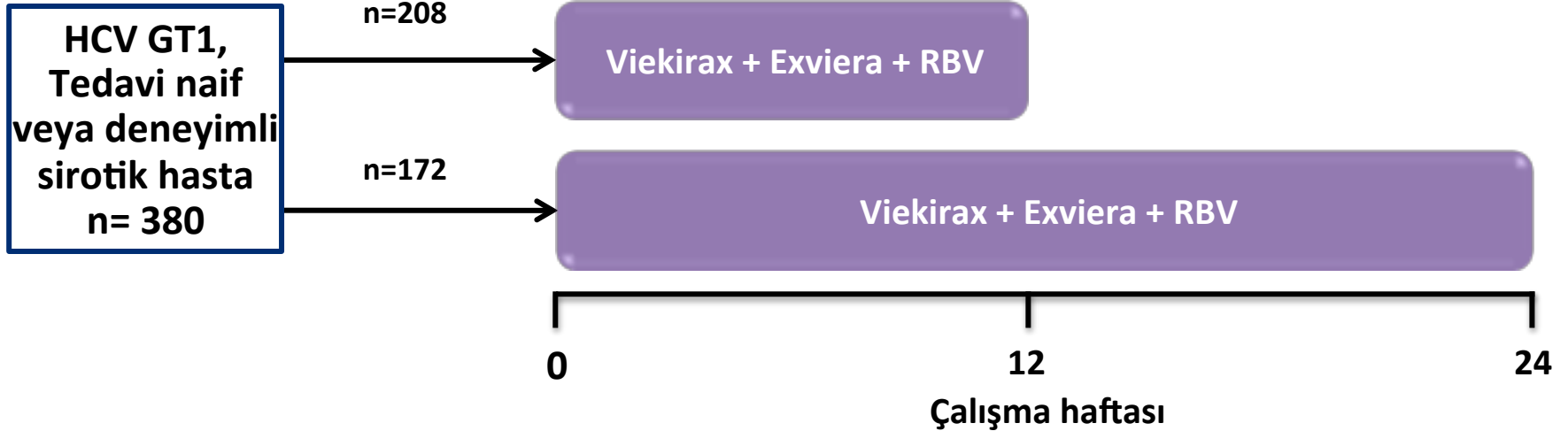
Viekirax+Exviera
(Ribavirinsiz-AASLD
ve Türkiye onayı)
(Ribavirinli –EASL*)
12 hafta

HCV GT1a* Kompanse Sirotik Hastalarda Viekirax/Exviera

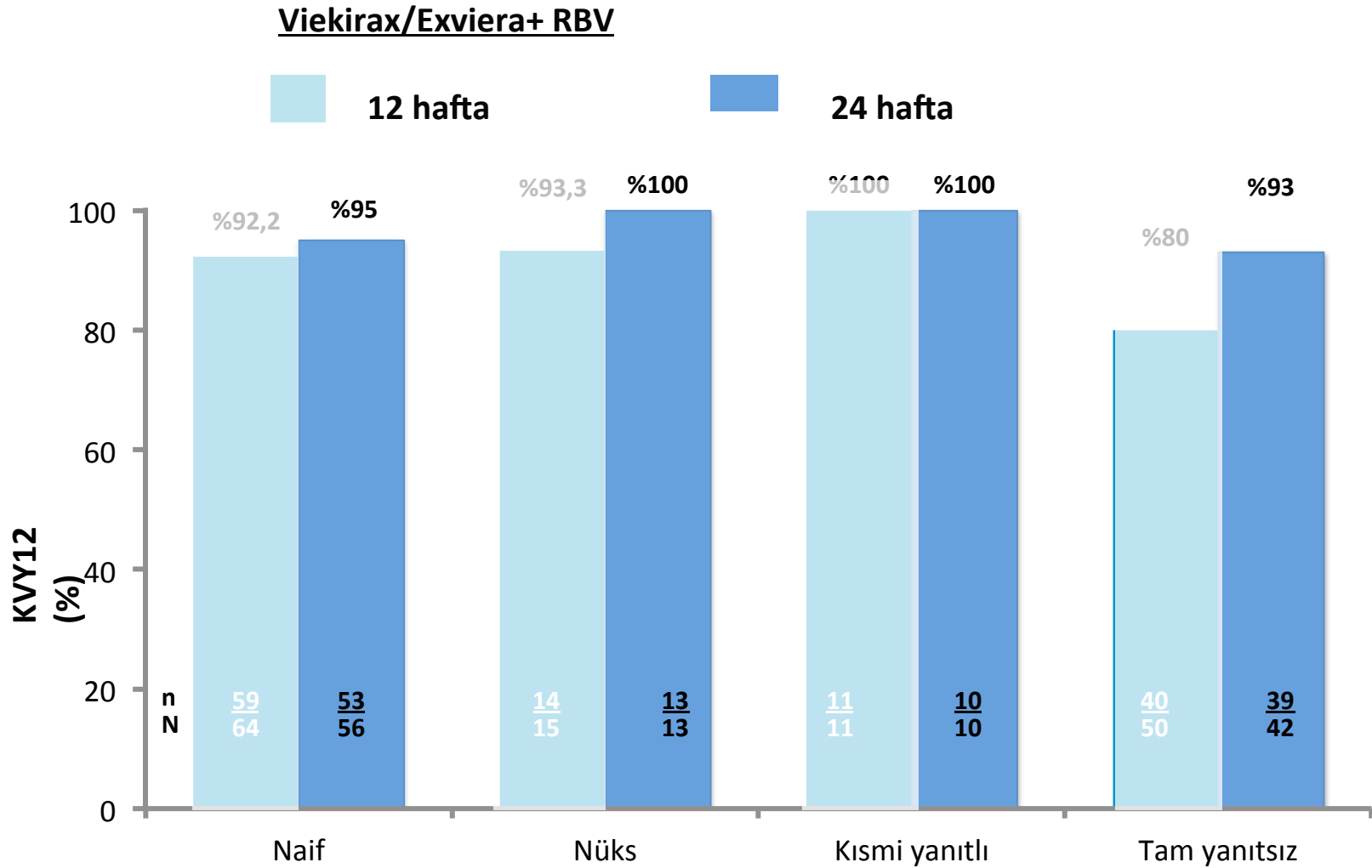


HCV GT1a Kompense Sirotik Hastalarda Viekirax/Exviera TURQUOISE-II

TURQUOISE-II: Kompense sirotik hastalara özel çalışma



HCV GT1a Kompanse Sirotik Hastalarda Viekirax/Exviera TURQUOISE-II



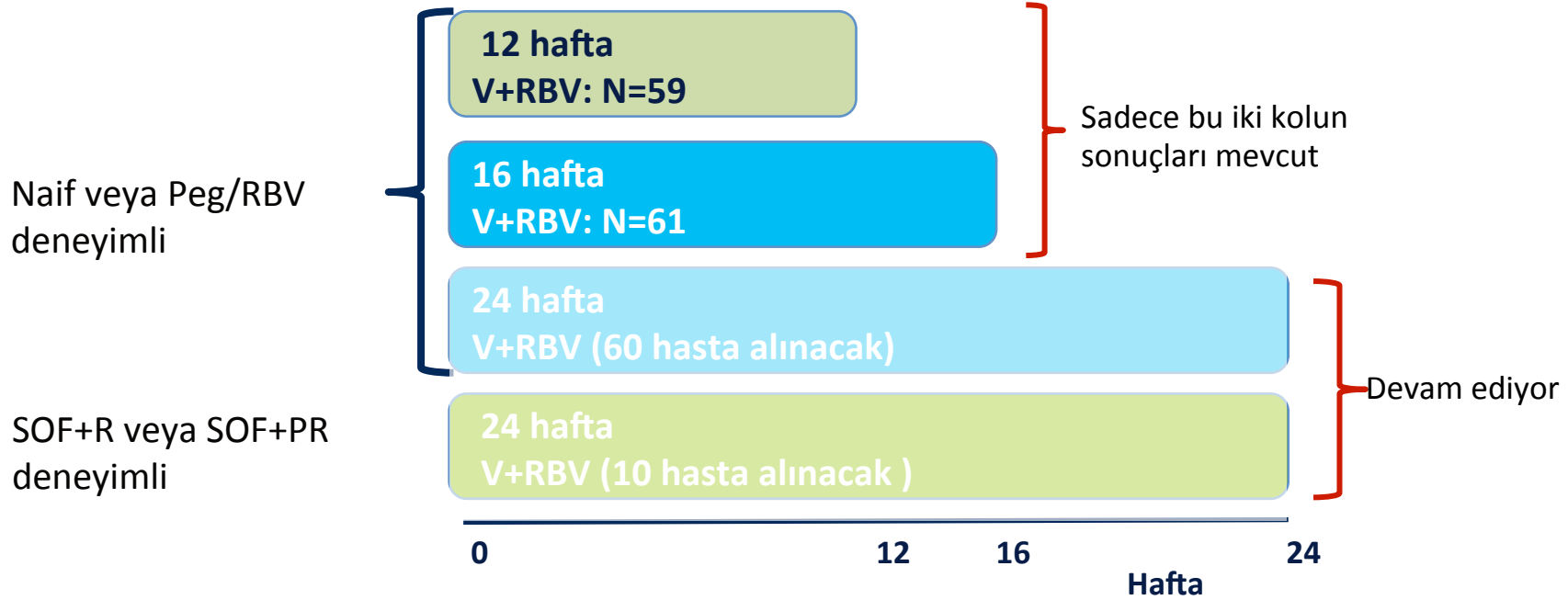
Genotip 1a sirotik

EASL: 24 hafta ribavirinli

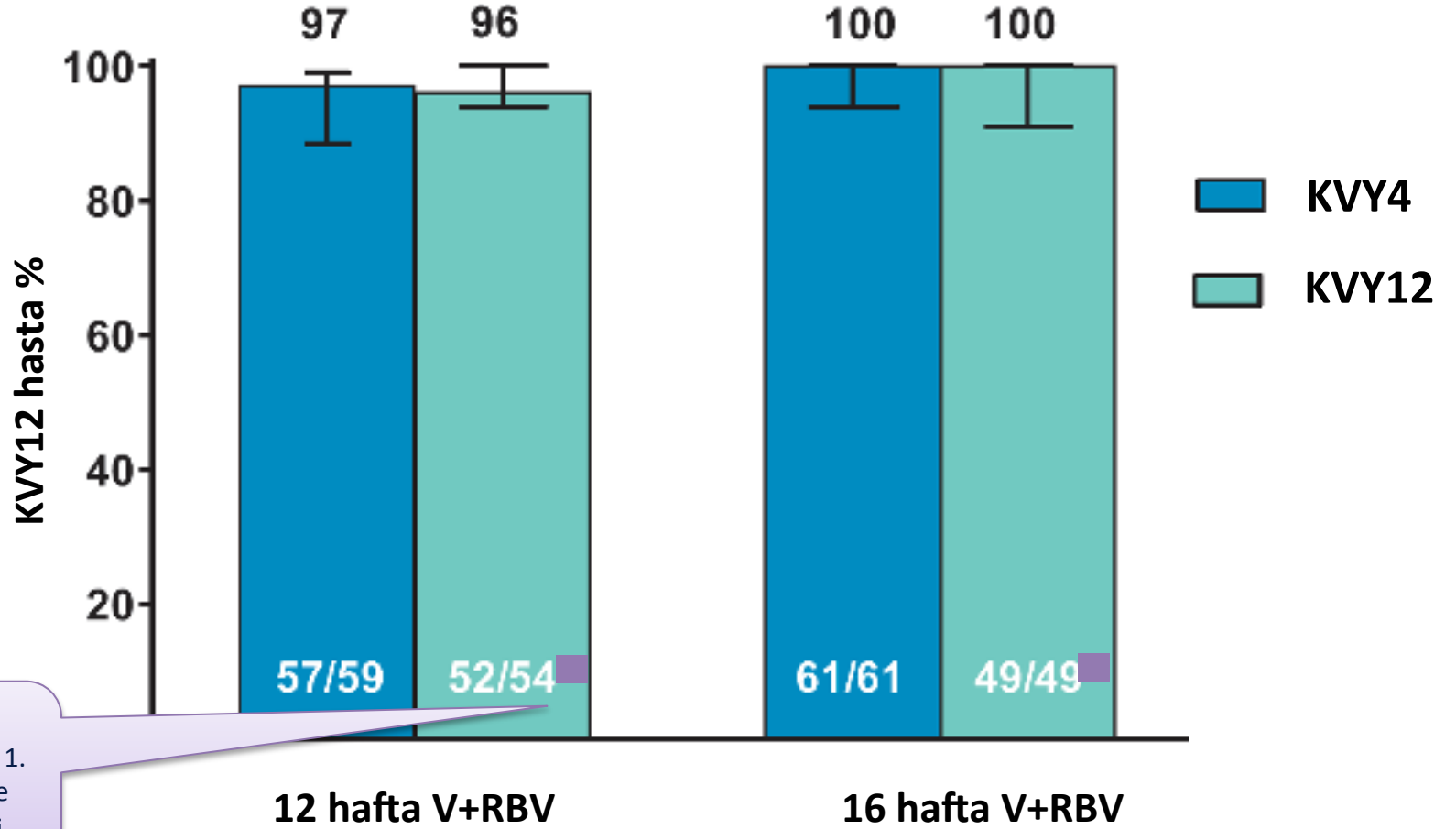
AASLD: 24 hafta ribavirinli

HCV GT 4 Kompanse Sirotik Hastalarda Viekirax AGATE-I

Faz 3 randomize açık etiketli çok merkezli çalışma



HCV GT 4 Kompanse Sirotik Hastalarda Viekirax AGATE-I



1 hasta
tedavinin 1.
gününde
tedaviyi
bıraktı

HCV GT 4 Kompanse Sirotik Hastalarda Viekirax AGATE-I

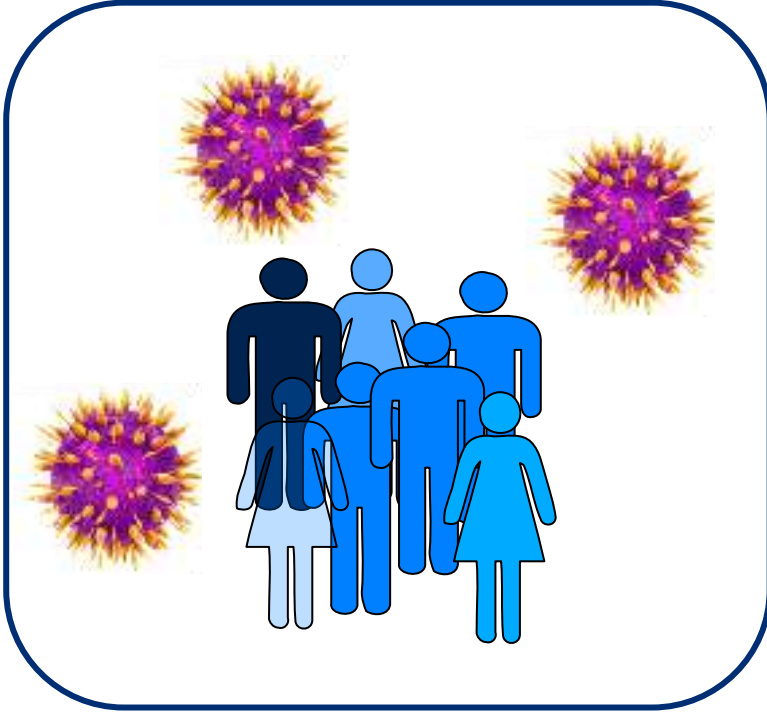
KVY elde edememe sebepleri	V+RBV 12 hafta (N=54)*	V+RBV 16 hafta (N=49)
Yanıtsız, n (%)	2/54 (3.7)	0/49
Tedavi altında virolojik başarısızlık	1/54 (1.9)	0/49
Nüks	0/52	0/49
İlacın erken kesilmesi	1/54 (1.9)	0/49
Eksik data	0/54	0/49

Tedavi altında virolojik başarısızlık olan hasta:

- HCV GT4a
- Fibroscan 15.6 kPa (siroz)
- Bazal polimorfizm veya tedaviyle ilişkili NS3 değişikliği mevcut değil
- Bazalde NS5A polimorfizmi (P58L), tedavi ile ilişkili değişiklik (L28L/M ve Y93Y/H)

- Genotip 4, kompanse sirotik
 - Viekirax+ribavirin
 - AASLD 12 hafta
 - EASL 24 hafta

HCV ile enfekte kronik böbrek yetmezliği hastaları



Prevalans:

Güncel analizlerde 20-64 yaşlarındaki HCV hastalarının %8,52'nin, ≥65 yaşındakilerin %26,5'inin ayrıca kronik böbrek hastalığı vardır¹



eGFR oranı



Albuminüri



Böbrek yetmezliğinin ilerlemesi



Böbrek hastalığına bağlı ölüm

HCV enfeksiyonu renal fonksiyonun düşüşü ile ilişkilidir²⁻⁵

1. Senaka P, et al. *Hepatology* 2015; **62**(suppl):1120A;

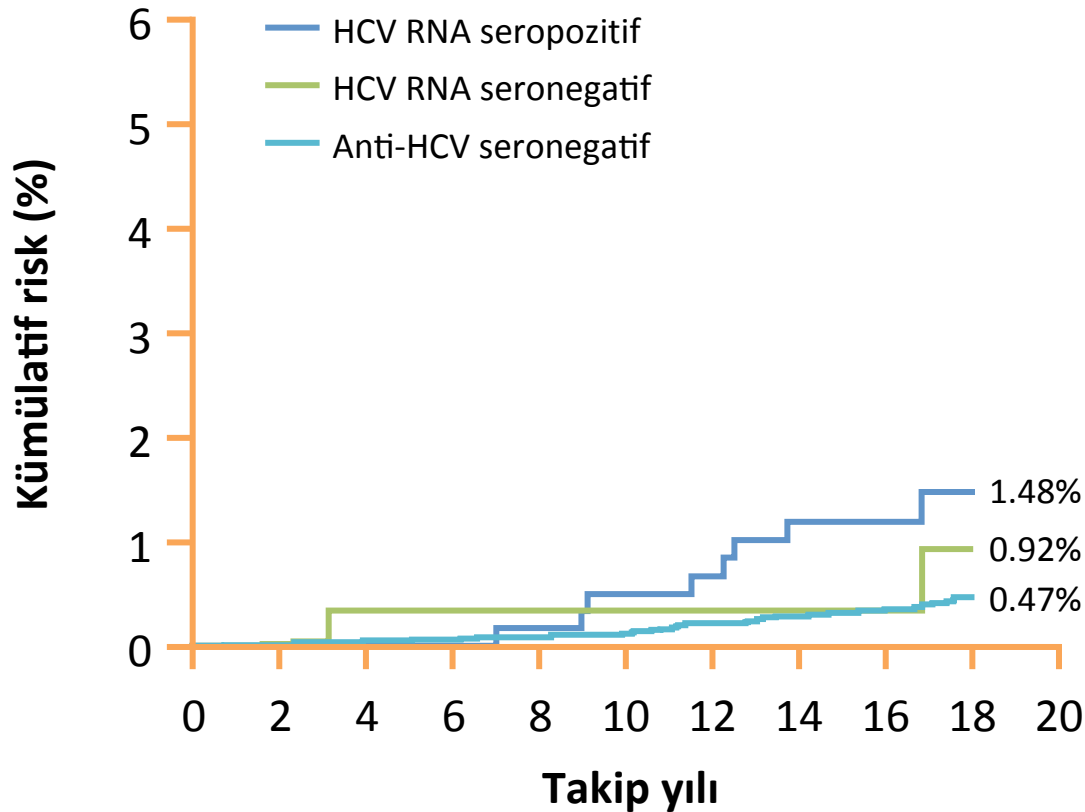
2. Fabrizi F, et al. *New Journal of Science* 2014. doi:10.1155/2014/180203;

3. Tsui JI, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2006; **17**:1168–1174;

4. Lucas GM, et al. *J Inf Dis* 2013; **208**:1240–1249; 5. Lee MH, et al. *J Inf Dis* 2012; **206**:469–477.

HCV enfeksiyonu renal hastalığa bağlı mortaliteyi artırır

Çalışma başlangıcında Anti-HCV /HCV RNA değerine göre kümülatif renal mortalite



Kümülatif renal mortalite sırasıyla:

- Anti-HCV negatif olanlar
- HCV RNA negatif ve anti-HCV pozitif olanlar
- HCV RNA pozitif ve anti-HCV pozitif olanlar

0,47%, 0,92% ve 1,48%
($p=0,008$)

Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu mortalite riskini artırır

Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun etkisini değerlendiren gözlemsel çalışmaların meta-analizi

HCV ile enfekte diyaliz hastalarında ölüm riski	Çalışma sayısı	Relatif risk (95% CI)
Tüm sebeplere bağlı ölüm	14	1,35 (1,25–1,47)
Karaciğere bağlı ölüm	4	3,82 (1,82–7,61)
Kardiyo-vasküler ölüm	3	1,26 (1,10–1,45)
Enfeksiyöz hastalığa bağlı ölüm	2	1,53 (1,11–2,12)

HCV ile enfekte hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler ve karaciğere bağlı ölümler en yaygın ölüm sebebidir

AASLD/EASL kılavuzları:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi önerileri

Ciddi komplikasyon riski olan durumlara en yüksek tedavi önceliği¹

Proteinuri, nefrotik sendrom veya membranoproliferatif glomerulonefrit

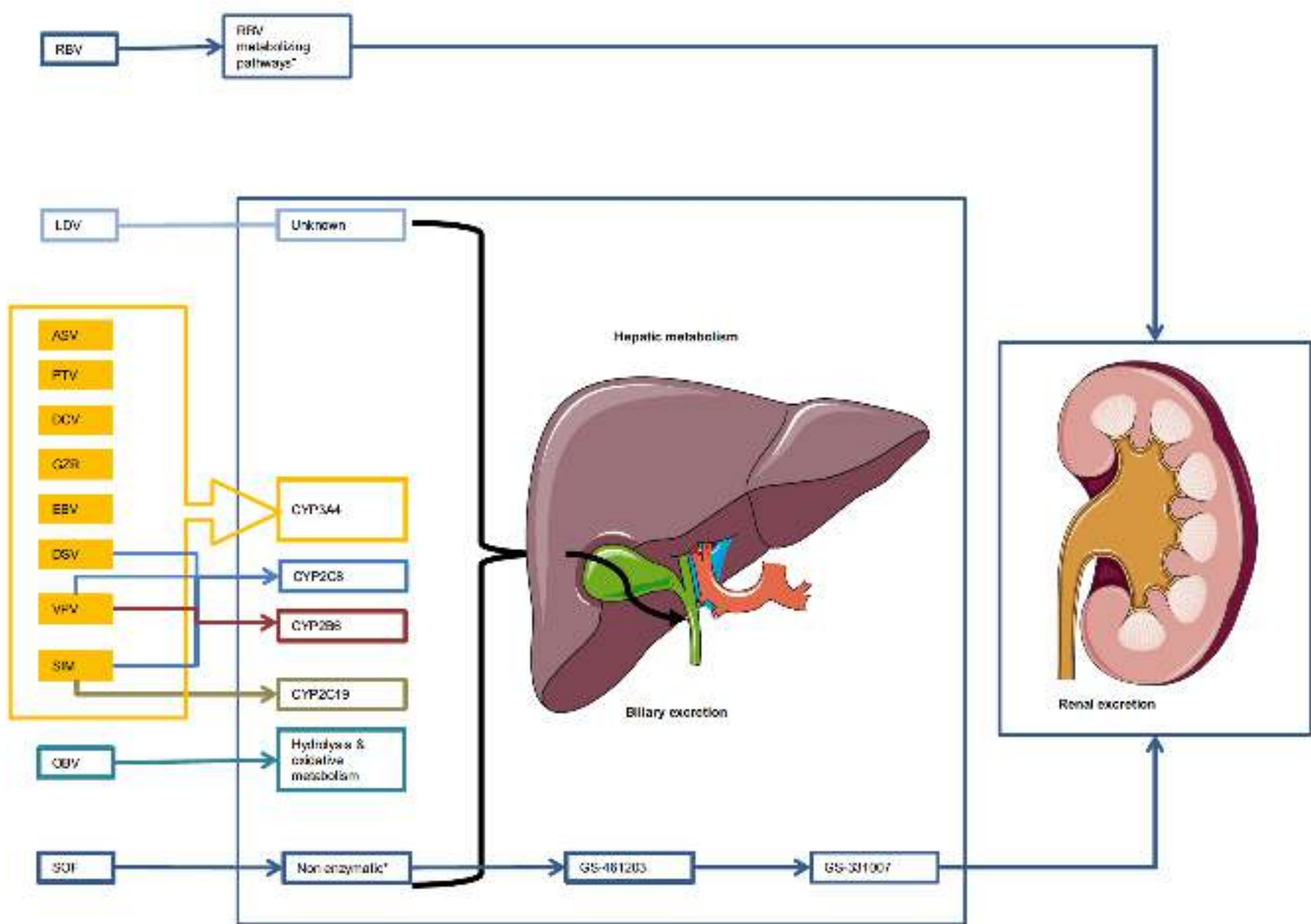
Tedavide öncelik verilmeli^{1,2}

Klinik olarak anlamlı ekstra hepatik manifestasyonları olan hastalar (örnek: HCV ye bağlı kriyoglobülinemi)

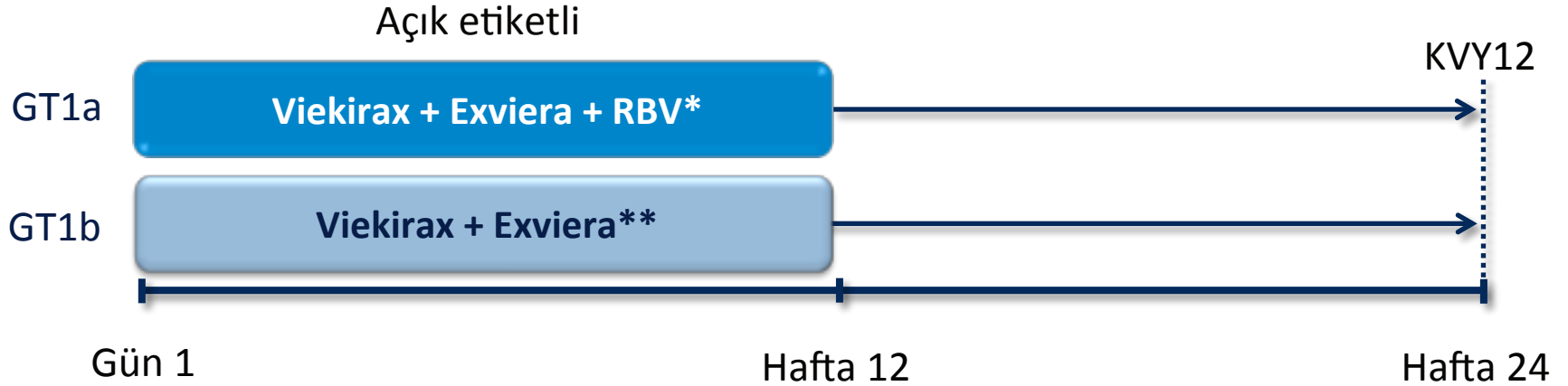
**HCV bulaş riski yüksek ve tedavi edilince bulaş riski düşecek kişiler:
Ör: uzun süreli hemodiyaliz hastaları^{1,2}**

1. AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C; <http://www.hcvguidelines.org/fullreport> (erişim 2016);

2. EASL Recommendations on tedavi of Hepatitis C. *J Hepatol* 2015, <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines> (erişim 2016).



RUBY-I: GT1, Tedavi naif, Non-sirotik Ciddi böbrek yetmezliği veya ESRD



Başlangıç renal parametreler

KBY evresi; n (%)

4 (eGFR 15-30 mL/dk/1.73m²)

6 (30)

5 (eGFR <15 mL/dk/1.73m² veya diyaliz)

14 (70)

eGFR, mL/dk/1.73m²; median (range)

10.9 (5.4–29.9)

Kreatinin, mg/dL; median (range)

6.2 (2.2–10.8)

* RBV = 200 mg QD.

**Güncellenen Türkiye ürün bilgisine göre renal yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

RUBY-I: HCV GT1a enfekte hastalarda RBV yönetimi

- Ribavirin: GT1a hastalarında, **200 mg/gün, hemodiyalizden 4 saat önce**
- Hemoglobin: ilk ay haftada bir, sonrasında 6., 8. haftalar ve tedavi sonu bakılmıştır
- Ribavirin hemoglobin değerlerinin <4 hafta içinde > 2g/dL düşmesi veya < 10g/dL olması durumunda ara verilmiştir

RUBY-I: Renal Yetmezliği Olan Hastalarda* Viekirax/Exviera Etkililik Sonuları

Hasta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
GT*	1a	1a	1a	1a	1b	1a	1a	1a	1a	1a	1b	1a	1a	1a	1b	1b	1b	1b	1b	1a
KRY evresi	4	4	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	4	4	5	4	5	5	5	5
H1	Yellow	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
H2	Green	Red	Yellow	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Red	Green	Red
H4	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green
H8	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
H12	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
TSH4	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	*	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
TSH12	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey
TSH24	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey

HCV RNA:

Red ≥ 25 IU/mL

Yellow <25 IU/mL

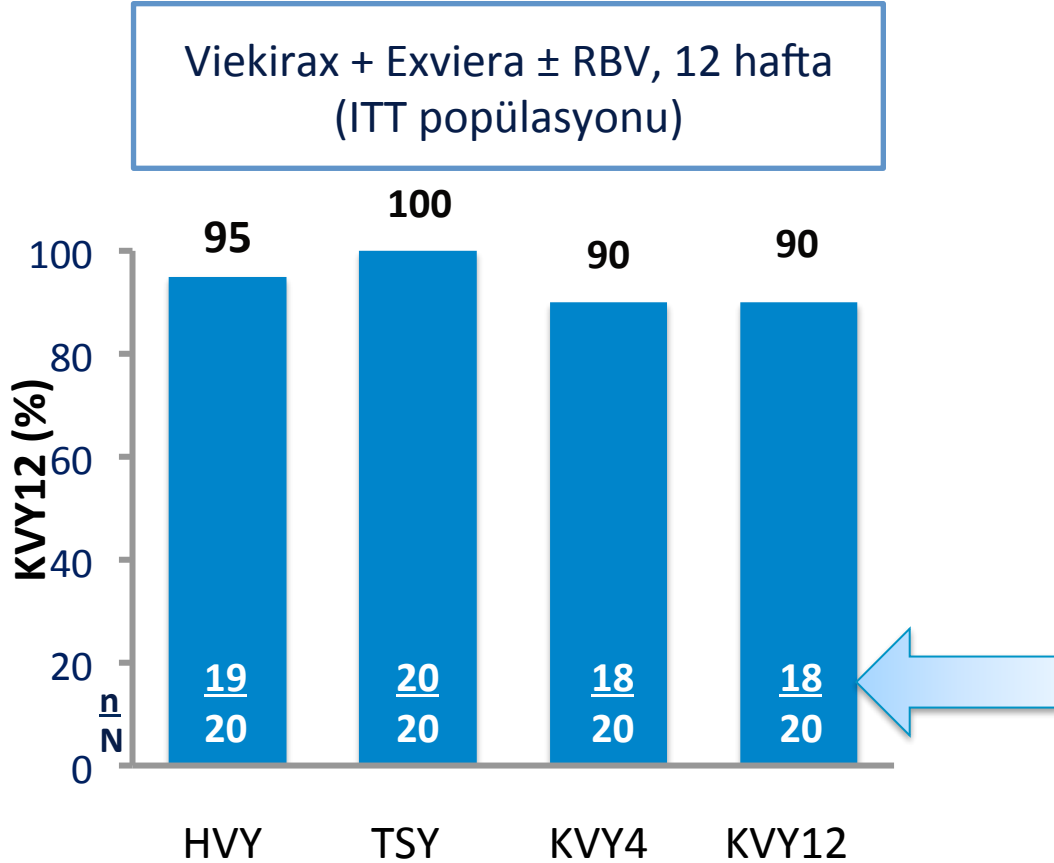
Green Tespit edilemeyen

H: Hafta, TSH: Tedavi sonrasında hafta, KRY: Kronik renal yetmezlik

* İlacaya bağlı olmayan ölüm

*Güncellenen Türkiye ürün bilgisine göre renal yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

RUBY-I: Renal Yetmezliği Olan Hastalarda* Viekirax/Exviera Etkililik Sonuđları

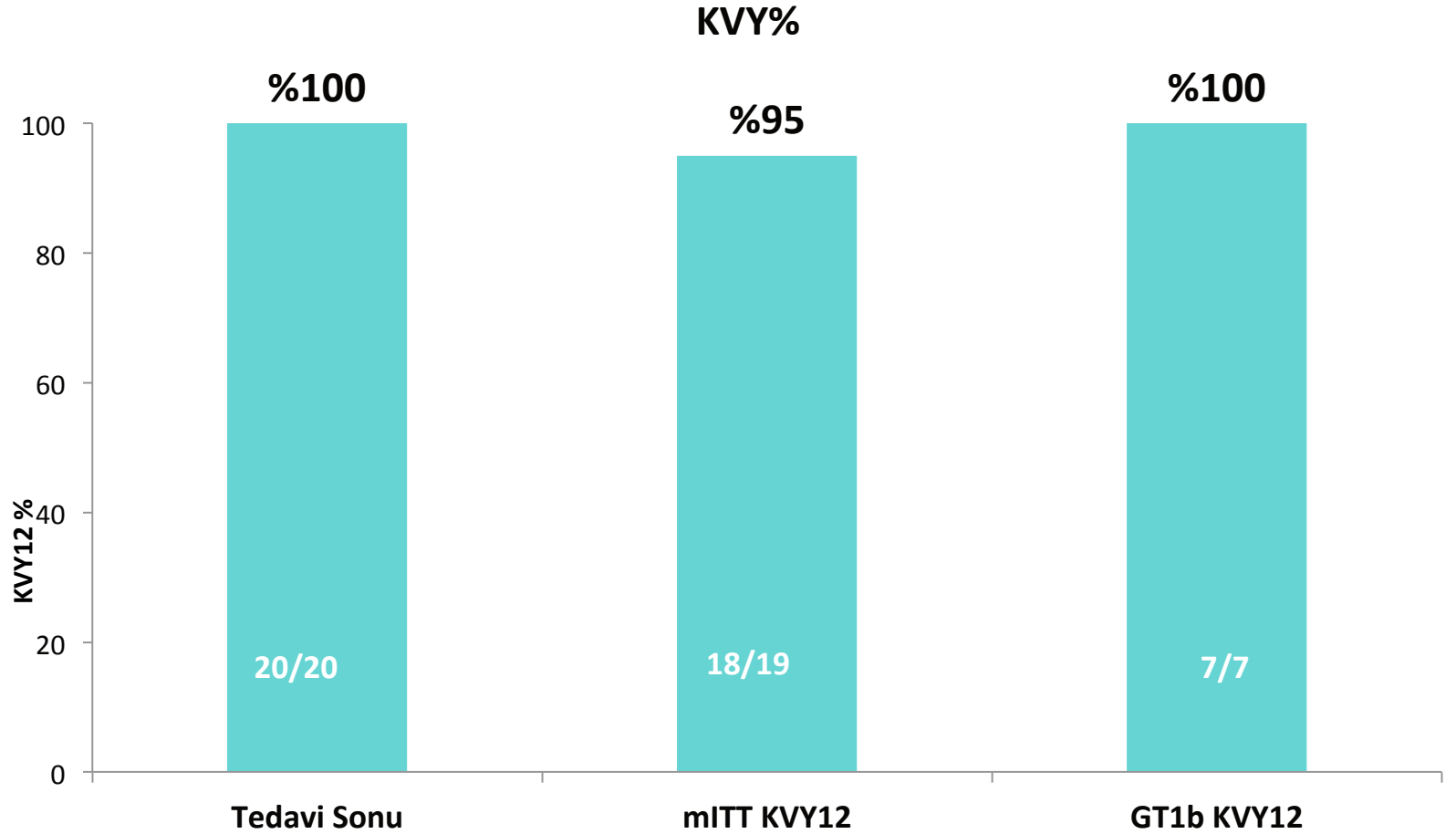


2 hasta KVV 12 elde edemedi
– 1 hasta tedavi sonu 12. günde **kardiyovasküler** sebepten öldü.
– 1 hastada tedavi sonu 4 haftada nüks:

- Hastada anemiden dolayı tedavinin 58. gününde RBV kesildi
- Tedavi uyumu düşük

*Güncellenen Türkiye ürün bilgisine göre renal yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

RUBY-I: Renal Yetmezliği Olan Hastalarda* Viekirax/Exviera Etkililik Sonuları



*Güncellenen Türkiye ürün bilgisine göre renal yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

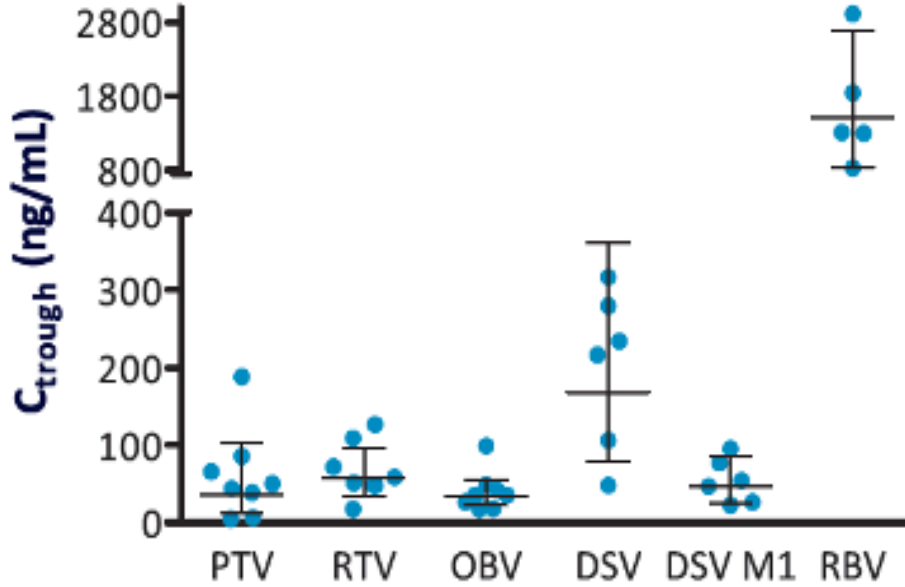
Pockros P., et al. #1039 AASLD 2015

Ruby-I Güvenlilik verileri

	GT1b Viekirax / Exviera (N=7)	GT1a Viekirax /Exviera + RBV (N=13)
Advers olay, n (%)		
Anemi	0	9 (69)
Halsizlik	2 (29)	5 (58)
Diyare	1 (14)	4 (31)
Bulantı	0	5 (38)
Baş ağrısı	0	3 (23)
Periferel ödem	2 (29)	1 (8)

- AO'lar hafif ya da orta derecede; **hiçbir hasta AO nedeniyle çalışmayı bırakmadı**
- 9 hastanın 4'ünde ciddi AO bildirildi (biri ölüm) hiçbiri ilaçlara veya RBV'ne bağlı bulunmadı
- Dört hasta anemi için eritropoetin ihtiyacı duydu; hiçbirine kan transfüsyonu yapılmadı
- 4. derecede laboratuvar anomalisi olmadı. Bir hasta 3. derece laboratuvar anomalisi yaşadı (hemogloblin < 8g/dL)

RUBY-I - Farmakokinetik veri*



RUBY-I N	8	8	8	6	6	5
Mean C_{trough}	36	57	35	168	47	1500
CV	97%	54%	65%	52%	53%	49%
Phase 3 Studies N	1277	1277	1277	1253	1253	897
C_{trough} range	16–36	40–57	24–33	175–269	55–75	2060–2330

CV= coefficient of variance; DSV M1 = dasabuvir metabolit.

Çalışma ilaçlarının konsantrasyonu KBY olmayan faz III çalışmalarındaki hastalarla karşılaştırılabilir düzeydedir

**Güncellenen Türkiye ürün bilgisine göre renal yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

Güncel AASLD Kılavuzu Viekirax/Exviera Tedavisini Böbrek Yetmezliği Olan Hastaların Tedavisinde Önerir

Recommendations for patients with renal impairment

Class I, Level A	<u>Mild-to-moderate renal impairment</u> (CrCl 30 mL/min–80 mL/min)	OBV/PTV/r + DSV(GT1) OBV/PTV/r (GT4)	<i>No dose adjustment is required</i>
Class IIb, Level B	<u>Severe renal impairment or ESRD</u> (CrCl <30 mL/min), non-cirrhotic patients in whom the urgency to treat or retreat is high and renal transplant is not an immediate option	OBV/PTV/r + DSV (GT1b) OBV/PTV/r (GT4) OBV/PTV/r + DSV + RBV (GT1a)	<i>Recommendation based on limited data on safety and efficacy. Caution is recommended when considering the use of RBV in patients with GT1a HCV, owing to the potential for hemolysis in this population and should be restricted to those with a baseline hemoglobin concentration above 10 g/dL. The recommended RBV dose is 200 mg thrice weekly to daily, with discontinuation if hemoglobin level declines by more than 2 g/dL despite the use of erythropoietin.</i>

Class IIb
Level C

Viekirax /Exviera hafif, orta, ciddi böbrek yetmezliğinde ve son dönem böbrek yetmezliğinde (ESRD) önerilir*

or ineligible

*Güncellenen Türkiye ürün bilgisine renal yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

AASLD Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C, 2014. at: <http://www.hcvguidelines.org>. (erişim tarihi 11 Mayıs 2016).

Güncel EASL Kılavuzu Viekirax / Exviera Tedavisini Böbrek Yetmezliği Olan Hastaların Tedavisinde Önerir

**Ciddi Böbrek
Yetmezliği**

**Öneri:
OBV/PTV/r + DSV (A1)**

*Güncellenen Türkiye ürün bilgisine göre renal yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

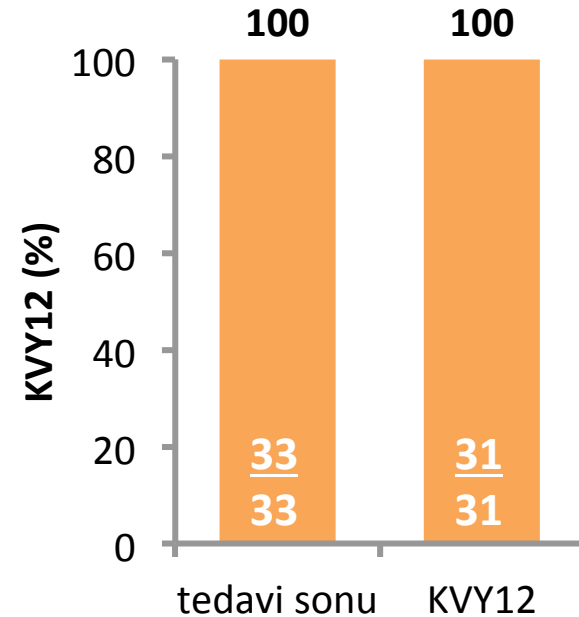
EASL Recommendations on tedavi of Hepatitis C. *J Hepatol* 2015,
<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines> (Erişim tarihi 11 Mayıs 2016).

İspanya Gerçek Yaşam Verileri: Kronik Böbrek Yetmezliği

Madrid

N=33 hasta, evre 4 (CrCl 15-29 mL/dk) , 5 KBY
(CrCl <15 ml/DK) veya diyaliz Viekirax ± Exviera ± RBV (200 mg/gün)

n (%)	OBV/PTV/r ± DSV ± RBV (N=33)
Erkek, n (%)	23 (69)
Ortalama yaş (range)	57 (39-78)
HCV genotip, n (%)	
GT1a	6 (18)
GT1b	23 (70)
GT4	3 (9)
Mixed(1b ve 4)	1(3)
Child-Pugh A	13 (39)
Böbrek yetmezliği	
Evre 4	7 (11)
Evre 5	26 (79)
Tedavi deneyimli (peg INF/RBV)	8 (25)



GT1a=F4 =Viekirax+Exviera+RBV 24 hafta
GT1a=F1-3=Viekirax+Exviera+RBV 12 hafta
GT1b=Viekirax+Exviera 12 hafta
GT4=F1-3=Viekirax+RBV 12 hafta
GT4=F4=Viekirax+RBV

Olgu

- 48 yaşında erkek hasta
- 2000 yılında anti-HCV pozitifliği ile başvurdu
- Bir böbreği atrofik
- Glokom ve kataraktı var
- 2001 yılında interferon+ribavirin verildi
 - Yanıtsız, görme yeteneği azaldı, tedavisi sonlandırıldı

- HCV-RNA 2 230 000 IU/mL
- Genotip 1b
- ALT 148-119-64-62-141 U/L
- Trombosit 150 000-130 000-131 000 /mm³

TARİH	6.2011	4/12	6/12	10.12	03.13
AST	89	77	56	45	82
ALT	148	119	64	62	141
T.B /D.B	1.2			1.1	
Albumin	3.6		4.1	4.7	4
Globulin	3.3		3.5	3.1	
Tkolesterol		167		134	
Trigliserid		167			
Üre /Krea.	28/0.7		17/0.9		
Şeker					
A.fosfataz	61				
GGT					
AFP					
Hct		52		47	47.2
Lökosit		7500		7800	6400
Trombosit		150 ⁰⁰⁰		130 ⁰⁰⁰	131 ⁰⁰⁰
ESR					
Pr.Zamanı			13.1	12.6	

TARİH

BULGU

6/2011

KC parankisi yer yer gürmele. Dışlı (A)

2.3.2013 r. USG: KC parankisinde heterojen. grade 2-yapılaşma
zihni. minimal splenomegali.

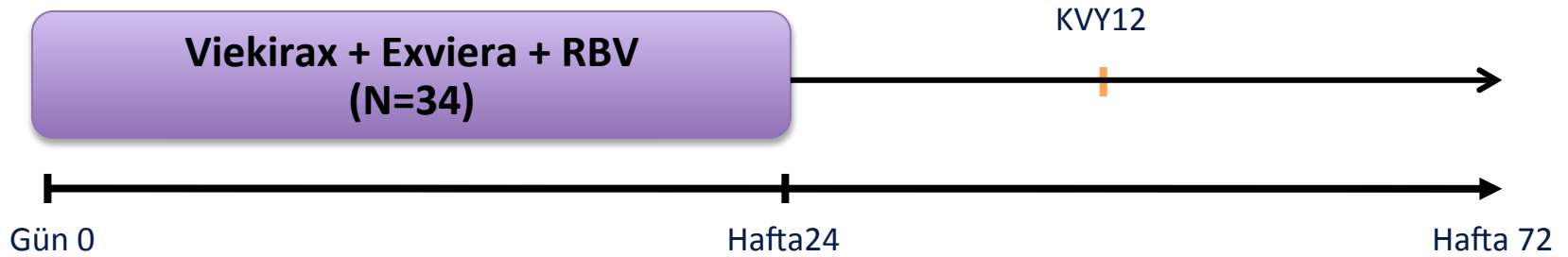
Hasta V/E \pm R (Topaz) Çalışmasına Alındı

- GFR 48 ml/dk
- APRI ve Fibrotest skoru F4 ile uyumlu

- Hasta ribavirinsiz kola düřtü
- 12 hafta V/E aldı
 - 4. hafta: HCV-RNA (-)
 - Tedavi sonu (-)

KALICI VİRAL YANIT

Post-transplant Hastalarda Viekirax/Exviera CORAL-I



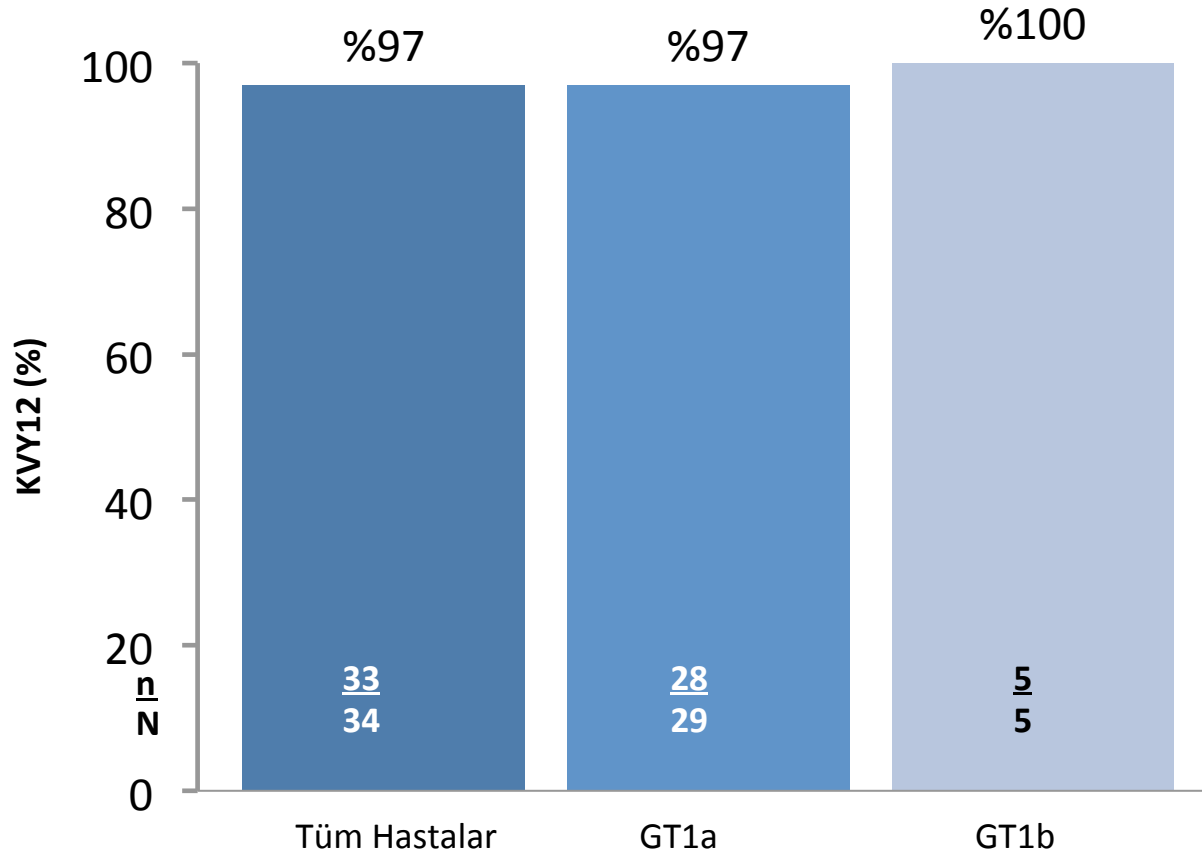
Kronik HCV GT1 ile enfekte, naif ya da Peg INF/RBV tedavi deneyimli,

Karaciğer veya böbrek transplantasyonu öncesinde veya sonrasında, takrolimus veya siklosporin kullanan,

≤F2 METAVIR skorlu hastalar

RBV dozlaması araştırmacının inisiyatifine göre ayarlanmıştır

Post-transplant Hastalarda Viekirax/Exviera CORAL-I



Post-transplant Hastalarda Viekirax/Exviera CORAL-I

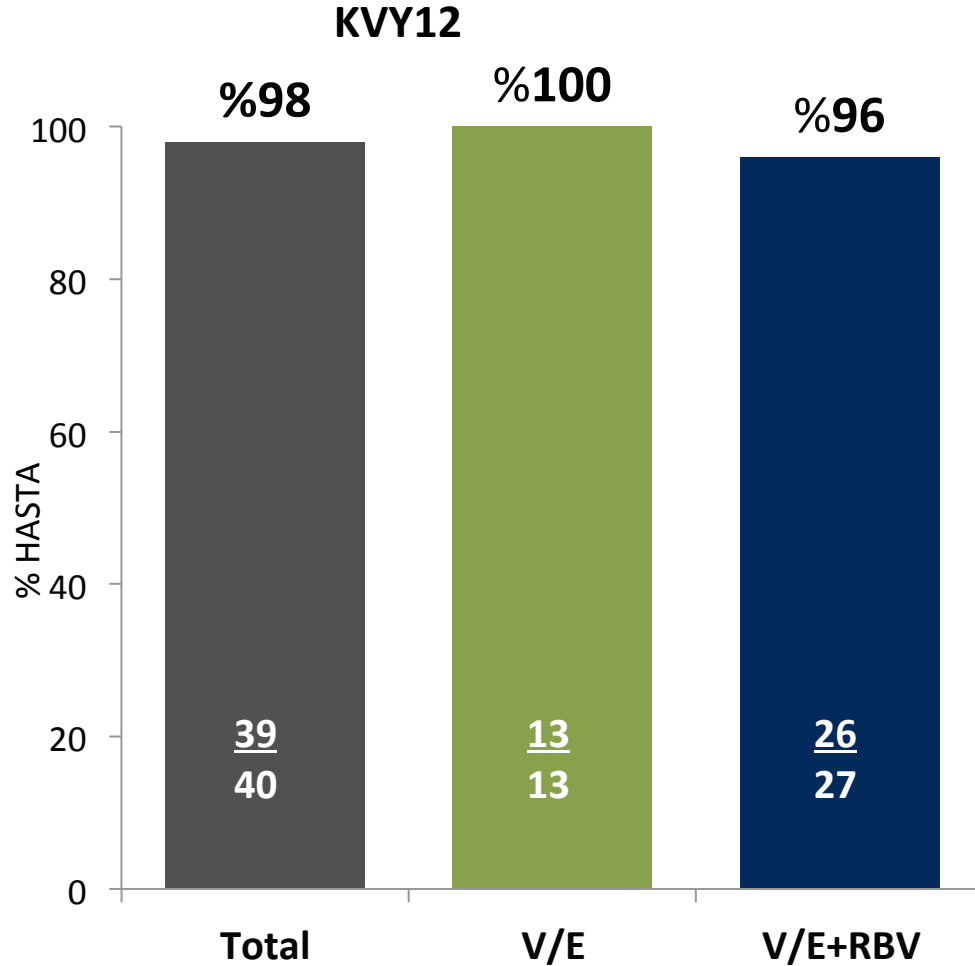
Viekirax + Exviera kullanırken Takrolimus dozu

Viekirax + Exviera kullanımında **takrolimus** dozu haftada 0,5 mg veya 3 günde bir 0,2 mg olmalı

Viekirax + Exviera kullanırken Sikrosporin dozu

Viekirax/ Exviera kullanımında **siklosporin** dozu, önceki dozlarının 1/5' i dozda olmalıdır

Post-transplant Hastalarda Viekirax/Exviera CORAL-I (Kohort 2)



- En yaygın AO'lar: halsizlik, bulantı, baş ağrısı, anemi ve asteni
- İlaça bağlı olmayan 2 Ciddi AO
- Hgb <10 g/dL: 5 (19%) V/E+RBV ; hiç bir hastada <8 g/dL
 - Kan transfüsyonu alan hasta olmadı. 1 EPO

Viekirax/Exviera KÜB, AASLD, EASL ve Türkiye Kılavuz Önerileri HCV GT1

	GT1a				GT1b			
	Non-sirotik		Kompense Sirotik (CPA)		Non-sirotik		Kompense Sirotik (CPA)	
	Tedavi naif	Tedavi deneyimli*	Tedavi naif	Tedavi deneyimli*	Tedavi naif	Tedavi deneyimli*	Tedavi naif	Tedavi deneyimli*
KÜB	V/E + RBV 12 hafta		V/E + RBV 24 hafta		V/E 12 hafta		V/E 12 hafta	
AASLD Kılavuzu	<u>KÜB ile aynı</u> [1,A]							
EASL Kılavuzu	<u>KÜB ile aynı</u> [A,1]						V/E +RBV 12 hafta	
Türkiye Kılavuzu	<u>KÜB ile aynı</u>						V/E +RBV 12 hafta	

AASLD Recommendations for Testing, Managing ve Treating Hepatitis C. : <http://www.hcvkılavuzus.org> (erişim tarihi Nisan 2016)

EASL Recommendations on tedavi of Hepatitis C 2015 (erişim tarihi Nisan 2016);

<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-kılavuzus>;

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015).

Viekirax/Exviera KÜB (erişim tarihi Nisan 2016).

*Peg-interferon/Ribavirin
deneyimli

KÜB: Kısa ürün bilgisi

Özet

Hasta profili	Rejim	Süre
Genotip 1b (kompanse sirotik veya non-sirotik)	Viekirax/ Exviera	12 hafta
Genotip 1a	Viekirax/ Exviera + RBV	12 hafta S--24
GT4	Viekirax + RBV	12 hafta S--24

Sonuç

- Genotip **1b** (kompanse sirotik hastalar dahil) **V/E 12 hafta** ile yüksek KVY elde edilir
- Genotip 1a hastalarda V/E/ribavirin ile 12 (S—24) hafta ile yüksek KVY elde edilir
- Renal yetmezlik----aynı (ribavirin dozunu ayarla)
- Post-transplant----aynı (takrolimus/siklosporin dozunu ayarla)