

Kronik Hepatit C İnfeksiyonunda Güncel Tedavi



Dr. Orhan YILDIZ

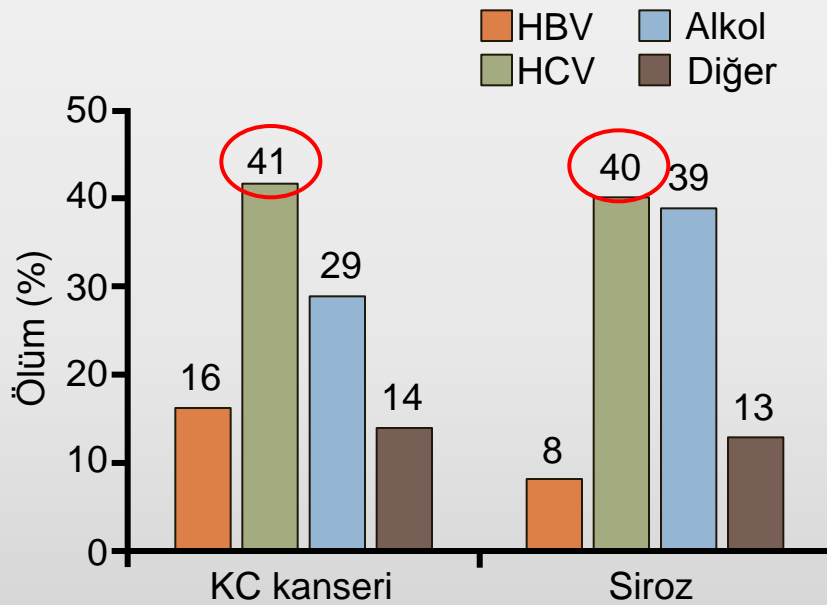
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

e-mail: oyildiz@erciyes.edu.tr

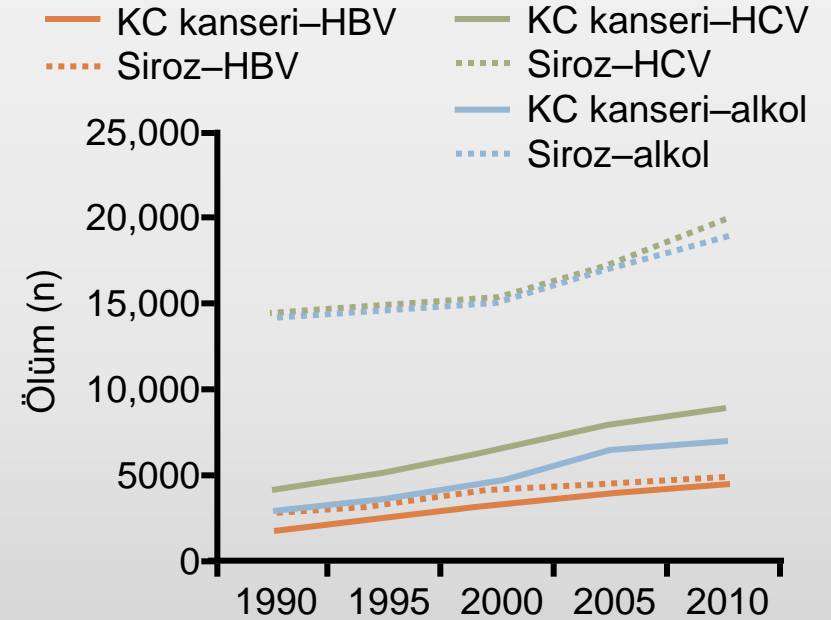
HCV'ye Bağlı Siroz, Hepatosellüler Kanser ve Ölüm Oranları

- ▶ ABD'de 2010 yılında 19.500 KC kanseri ve 49.500 siroza bağlı ölüm
- ▶ KC ilişkili ölümler 20 yılda 45.000'den 70.000'e çıkmıştır

2010 yılında KHC'ye bağlı ölüm oranları

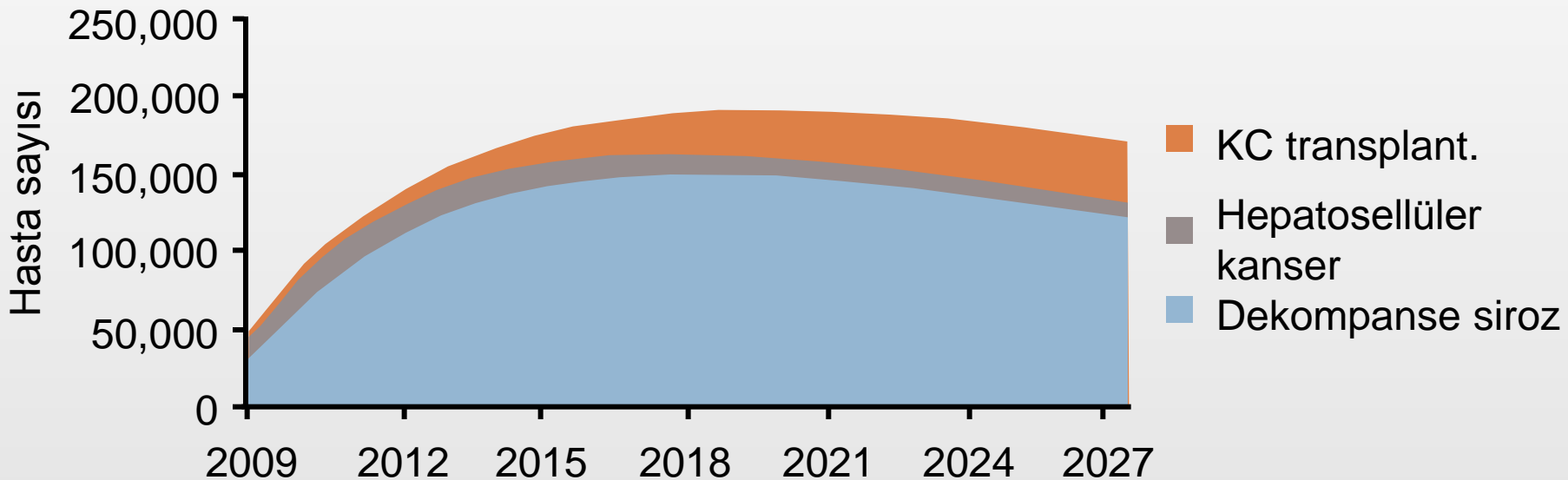


Kronik KC hast. Bağlı ölümler



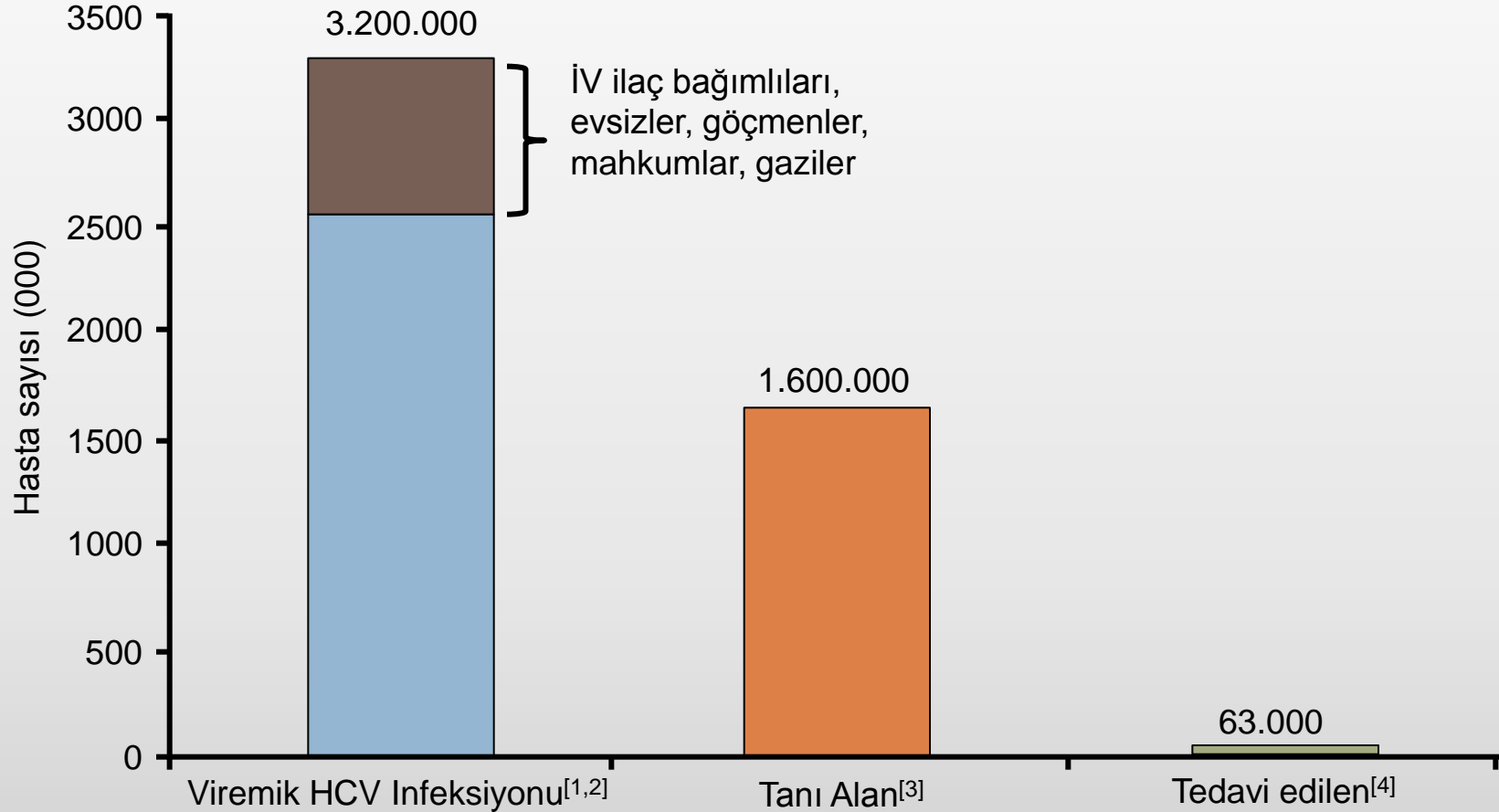
Kronik HCV'de İleri Evre KC Hastalığı: 2009-2028, ABD

Standart tedavilerde değişiklik olmayacağı varsayımıyla



- İleri karaciğer hasta sayısı 20 yıl sonra günümüzden dört kat veya daha fazla artacaktır

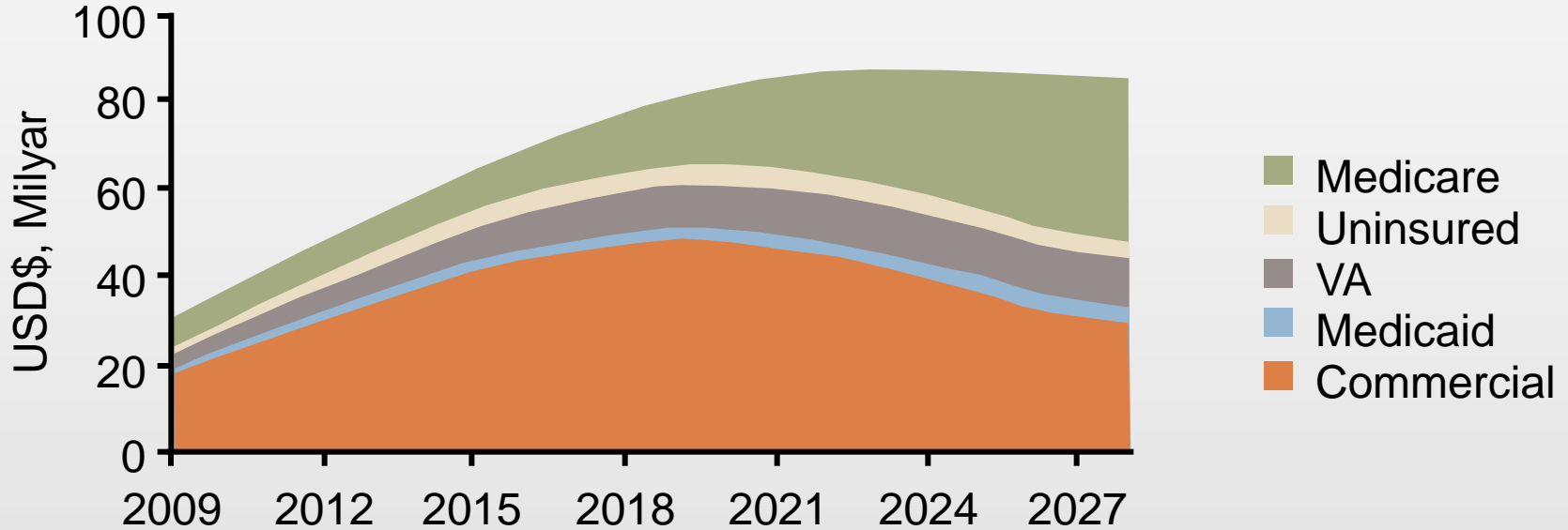
HCV ile İnfekte Populasyon: 2013,ABD



- ▶ 1. Denniston MM, et al. Ann Intern Med. 2014;160:293-300. 2. Chak E, et al. Liver Int. 2011;31
3. Denniston MM, et al. Hepatology. 2012;55:1652-1661. 4. Razavir H, et al. Hepatology. 2013;57

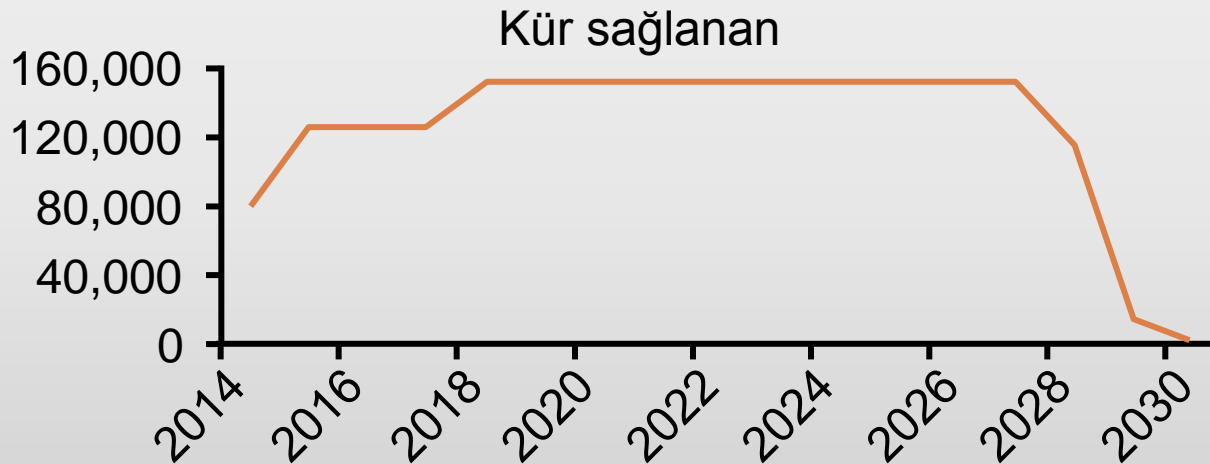
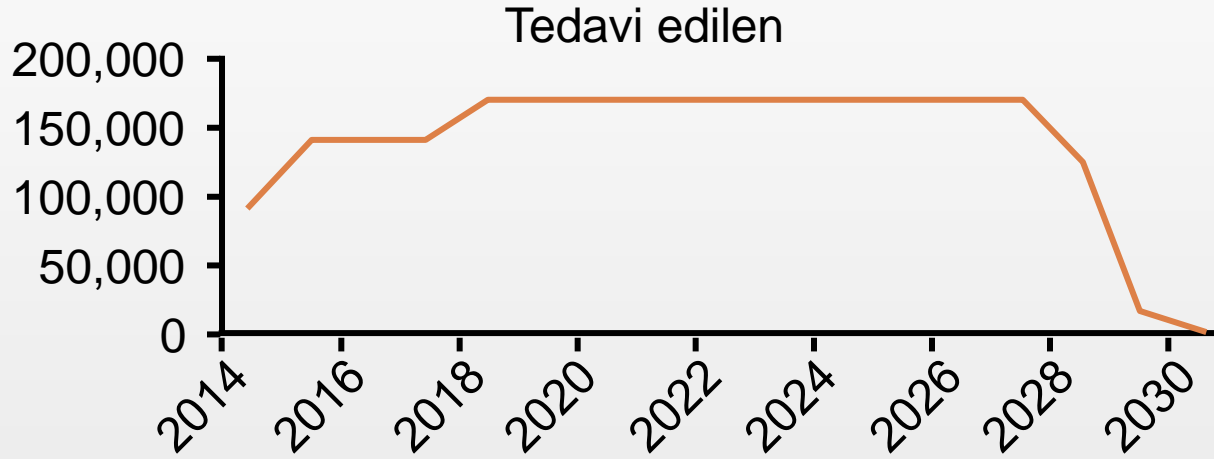
Kronik HCV İnfeksiyonunda Yıllık Tedavi Maliyeti: 2009-2028, ABD

Standart tedavilerde değişiklik olmayacağı varsayımıyla

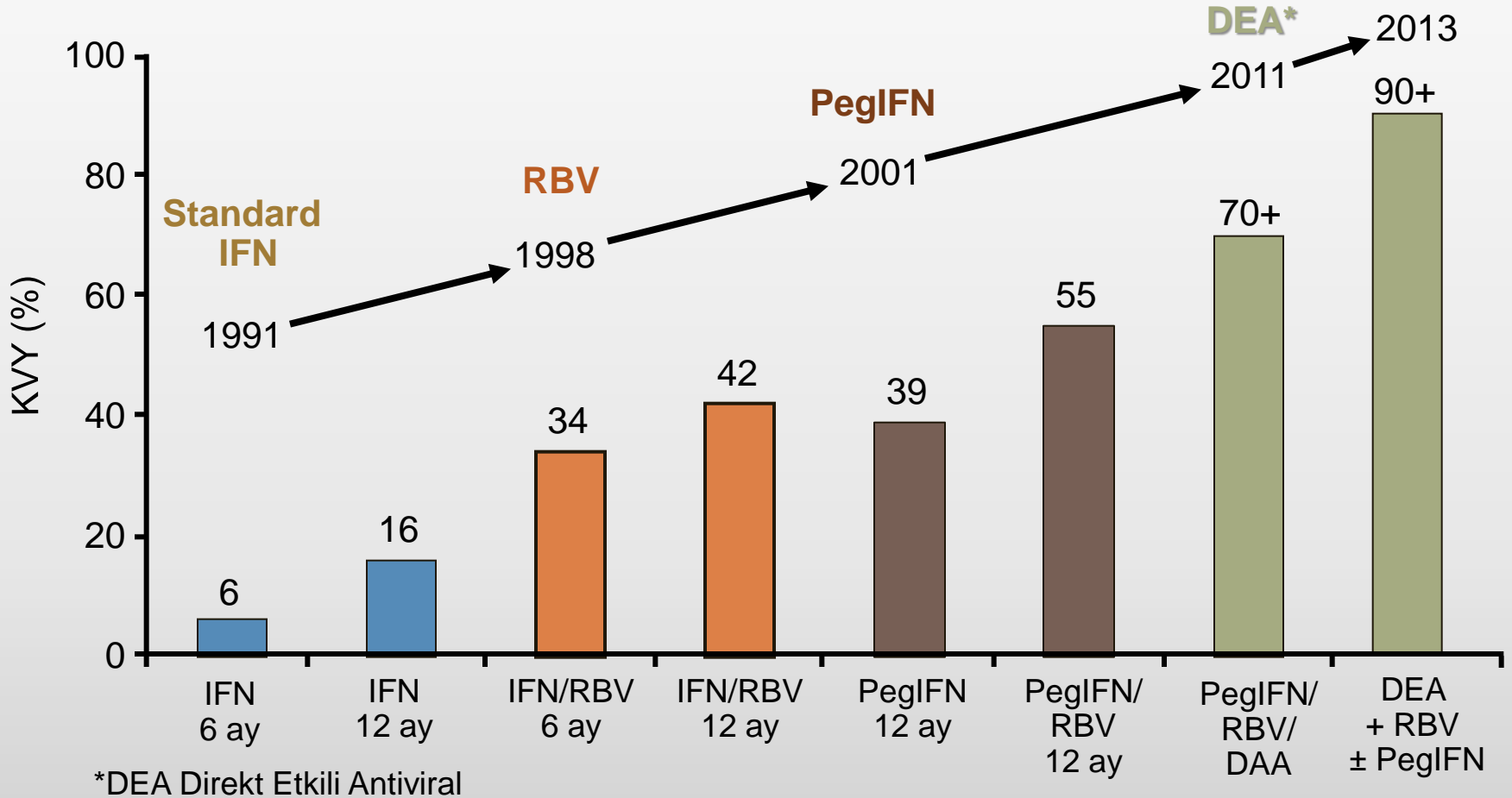


- Kronik HCV infeksiyonunda toplam tedavi maliyeti önümüzdeki 20 yılda en az \$30 veya > \$85 milyar USD olması bekleniyor

Yüksek KVY Oranlı Tedavilerin Kullanılmasındaki Artış(~ %90) → 2029'a Kadar HCV Eradikasyonu



KHC Tedavisindeki Gelişmeler

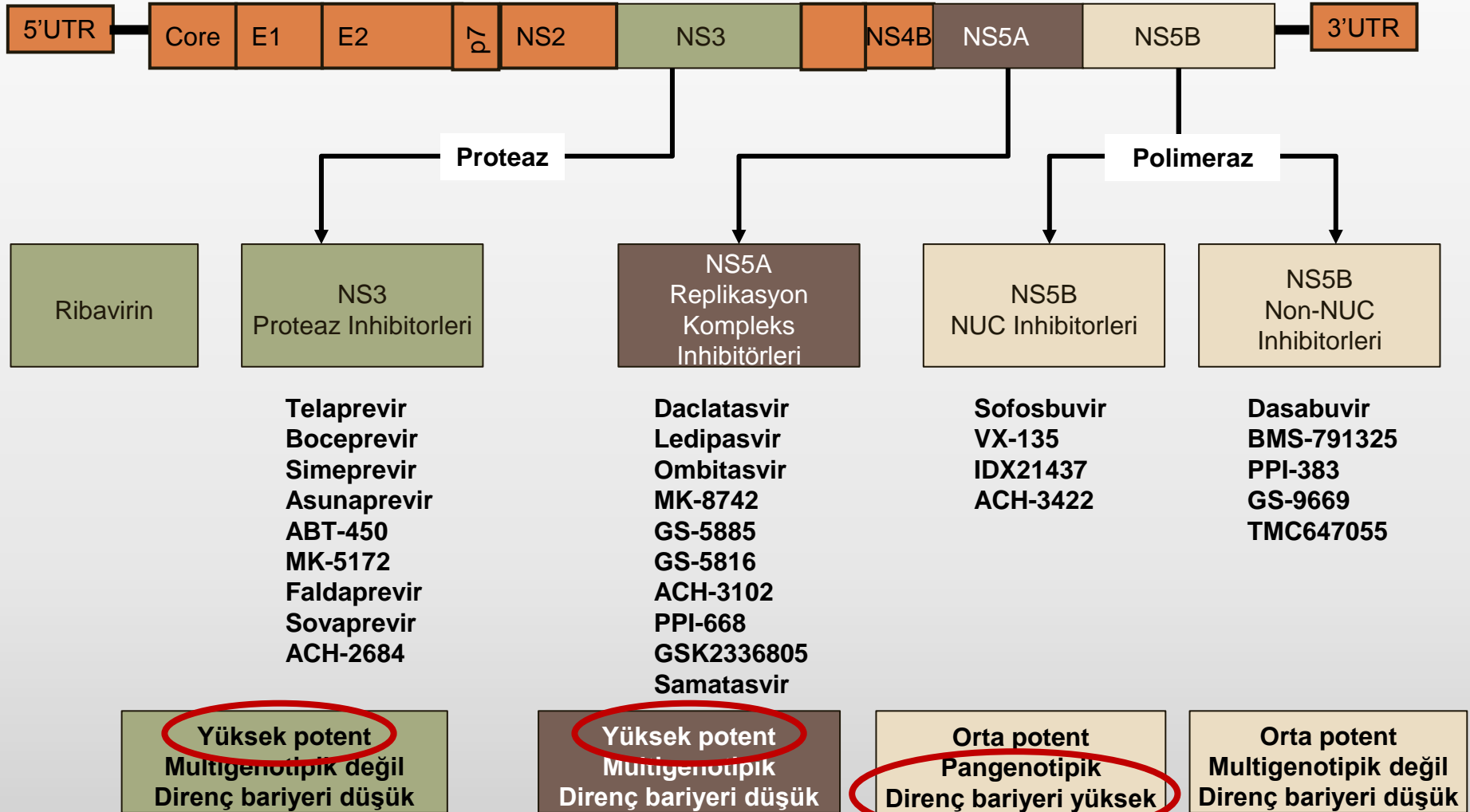


KHC'de İnterferon Çağı Kapanıyor

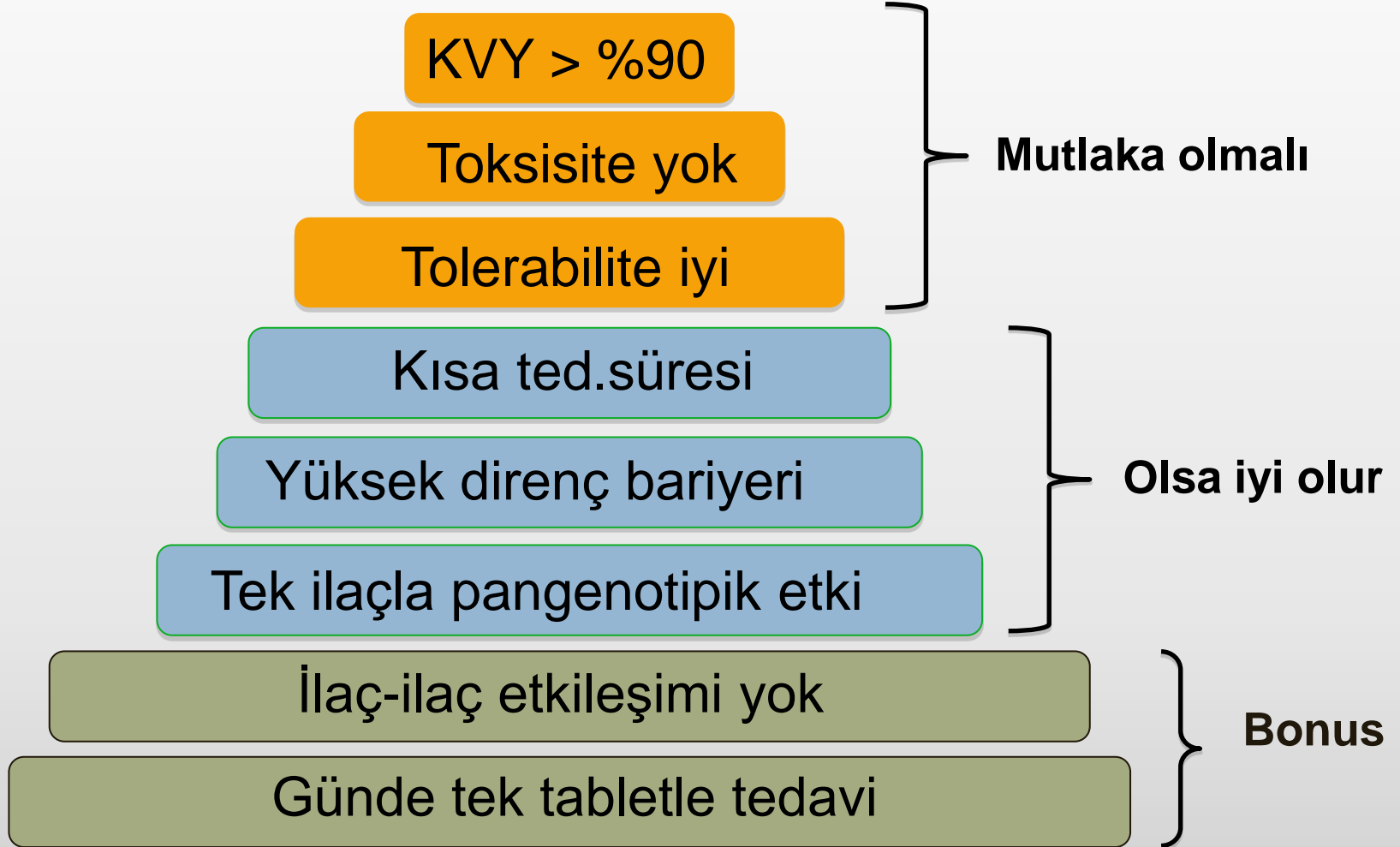
- ▶ Tedavi süresi uzun
- ▶ Yan etkiler sık
- ▶ KVY oranları düşük



Direkt Etkili Antiviraller ve Özellikleri



KHC Tedavisinde Deęişen Beklentiler



KHC'de Tedavi Hedefleri

- ▶ Tüm HCV infekte hastalar potansiyel hedeftir
- ▶ Acil tedavi önerisi:
 - ▶ İleri fibrozis (Metavir F3)
 - ▶ Kompanse siroz (Metavir F4)
 - ▶ KC transplantasyonu
 - ▶ Ciddi ekstrahepatik HCV
- ▶ HCV bulaş riskinin düşürülmesi:
 - ▶ Gebe kalmak isteyen kadınlar
 - ▶ Uzun dönem hemodiyaliz hastaları
 - ▶ Yüksek riskli erkek eşcinseller
 - ▶ İV ilaç bağımlıları
 - ▶ Mahkumlar

KHC'de Hasta İzlemi

▶ Tedavi öncesi

- ▶ Biyopsi veya noninvaziv testlerle hepatik fibrozisin belirlenmesi
- ▶ Olası ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi (hep-druginteractions.org)

▶ Tedavi sırasında

- ▶ Tedavi öncesi ve tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA
 - ▶ 4.hafta pozitifse → 6.hafta tekrar
- ▶ Tedavi öncesi ve tedavinin dördüncü haftasında ALT
 - ▶ 4.hafta yüksekse → 6.ve 8.hafta tekrar

▶ Tedavi sonrası

- ▶ Eğer tedavi öncesi Metavir \geq F3 ise HSK açısından her altı ayda bir batın USG
-



KHC'de Güncel Tedavi Yaklaşımı

- ▶ 2013: oral tedavilerin başlangıcı
 - ▶ Sofosbuvir
 - ▶ Simeprevir
- ▶ 2014 ve 2015: oral DEA komb. seçenekleri
 - ▶ Sofosbuvir/ledipasvir
 - ▶ Sofosbuvir + simeprevir
 - ▶ Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir
 - ▶ Kullanım
 - Ribavirin ile kombine edilebilir
 - İlaça, genotipe veya hastaya göre tedavi süresi 12 veya 24 hafta
- ▶ 2016 ve sonrası:
 - ▶ Çok sayıda ikili veya üçlü DEA kombinasyon seçenekleri
 - ▶ Tedavi süresi 12 hafta veya daha kısa
 - ▶ Zor hasta gruplarının (PI yanıtı, sirotik, GT1,3,4) tedavisi



AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



Collaborating Partner



www.hcvguidelines.org

Naiv Genotip-1 Hastalarında Önerilen Rejimler

Seçenekler önceliğe göre değil, alfabetik olarak sıralanmıştır

- ▶ LDV/SOF (QD) ± RBV → 12-24 hafta
- ▶ OMV/PTV/RTV (QD) + DSV (BID) ± RBV → 12-24 hafta
 - Proteaz inhibitörlerine yanıtızsız hastalarda önerilmez
- ▶ SMV (QD) + SOF (QD) ± RBV → 12-24 hafta
 - SOF veya proteaz inhibitörlerine yanıtızsız hastalarda önerilmez
- ▶ Genotip-1 hastalarında artık önerilmeyen rejimler
 - SOF + RBV, pegIFN, boceprevir, telaprevir

BID, twice daily; DSV, dasabuvir;; LDV, ledipasvir; OMV, ombitasvir; pegIFN, peginterferon; PTV, paritaprevir; QD, günde tek doz; RBV, ribavirin; RTV, ritonavir; SMV, simepravir; SOF, sofosbuvir.

Naive Genotip-1 Hastalarında Önerilen Rejimler

Seçenekler önceliğe göre değil, alfabetik olarak sıralanmıştır

Subtip	Nonsirotik		Kompanse siroz	
	Öneri	Süre, hf	Öneri	Süre, hf
GT1a veya 1b	LDV/SOF	12*	LDV/SOF	12
GT1a	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	24
GT1b	OMV/PTV/RTV + DSV	12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12
GT1a	SMV + SOF ± RBV	12	SMV + SOF ± RBV	24
GT1b	SMV + SOF	12	SMV + SOF	24

*HCV RNA < 6 milyon IU/mL ise daha kısa süreli tedavi verilebilir (8 hafta)

CrCl < 30 mL/dk → nefroloji konsültasyonu; güvenilirlik ve etkinlik verileri kısıtlı

BID, twice daily; DSV, dasabuvir; GT, genotype; LDV, ledipasvir; OMV, ombitasvir; pegIFN, peginterferon; PTV, paritaprevir; QD, once daily; RBV, ribavirin; RTV, ritonavir; SMV, simepravir; SOF, sofosbuvir.

▶ AASLD/IDSA HCV Guidelines.

Tedavi deneyimli Genotip-1 Hastalarında Önerilen Rejimler

		Nonsirotik		Kompanse siroz	
		Öneri	Süre, hf	Öneri	Süre, hf
PegIFN/RBV deneyimli					
▪ GT1a -1b		LDV/SOF	12	LDV/SOF	24
▪ GT1a -1b				LDV/SOF + RBV	12
▪ GT1a	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV		12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	24
▪ GT1b	OMV/PTV/RTV + DSV		12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12
▪ GT1a -1b	SMV + SOF ± RBV		12	SMV + SOF ± RBV	24
SOF deneyimli					
▪ GT1a -1b	Tedavi ertelenmelidir*			LDV/SOF ± RBV	24
PI. deneyimli					
▪ GT1a -1b		LDV/SOF	12	LDV/SOF	24
▪ GT1a -1b				LDV/SOF + RBV	12

*Mevcut kısıtlı verilere göre ileri fibrozisi veya acil tedavi ihtiyacı olmayan HCV hastalarının tedavisi yeni veriler elde edilinceye kadar ertelenmelidir

Genotip-2-3 Hastalarında Önerilen Rejimler

	Öneri	Süre
GT2	SOF + RBV ^[1]	12 hf
GT3	SOF + RBV ^[1]	24 hf
GT1/2/3/4 HSK pre-transplant	SOF + RBV ^[1]	48 hf*
GT1, post-transplant (Metavir \leq 2)	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV ^[2]	24 hf
GT1/4 dekompanse siroz	SOF/LDV + RBV ^{†[3]}	12 hf‡
GT2/3 dekompanse siroz	SOF + RBV ^{†[3]}	48 hf.ya kadar

*48 hf.ya veya transplantasyona kadar,

†FDA onaylamadı ancak AASLD/IDSA öneriyor,

‡Anemi gelişir veya ribavirin tolere edilemezse 24 hafta SOF/LDV, eğer SOF yanıtızsız ise; 24 hafta SOF/LDV + RBV (600 mg/gün veya daha yüksek)

- ▶ 1. Sofosbuvir [package insert]. 2. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir [package insert].
3. AASLD/IDSA HCV Guidelines

Genotip-4 Hastalarında Önerilen Rejimler*

- ▶ LDV/SOF →12 hafta
- ▶ OMV/PTV/RTV + RBV →12 hafta
- ▶ SOF + RBV →24 hafta
 - ▶ Tedavi deneyimli hastalarda veya naive hastaların tedavisinde alternatif olarak önerilir: SOF + RBV + pegIFN →12 hafta
 - ▶ Naive hastaların tedavisinde alternatif: SOF + SMV ± RBV →12 hf.

*Bu hasta grubunda öneriler kısıtlı verilere göre yapılmıştır

Sofosbuvir/Ledipasvir Çalışmaları

- ▶ Oral, günde tek doz, tek tablet, sabit doz komb.
 - ▶ NS5B polimeraz inh.+ NS5A inhibitörü
- ▶ Sofosbuvir, 400mg: Orta potent, pangenotipik, yüksek direnç bariyeri, önemli ilaç etkileşimi yok
- ▶ Ledipasvir, 90 mg: Yüksek potent →GT1a,1b,4a,5a,6a.
- ▶ Kombinasyonun direnç bariyeri yüksek
- ▶ GT1 HCV'de FDA onaylı

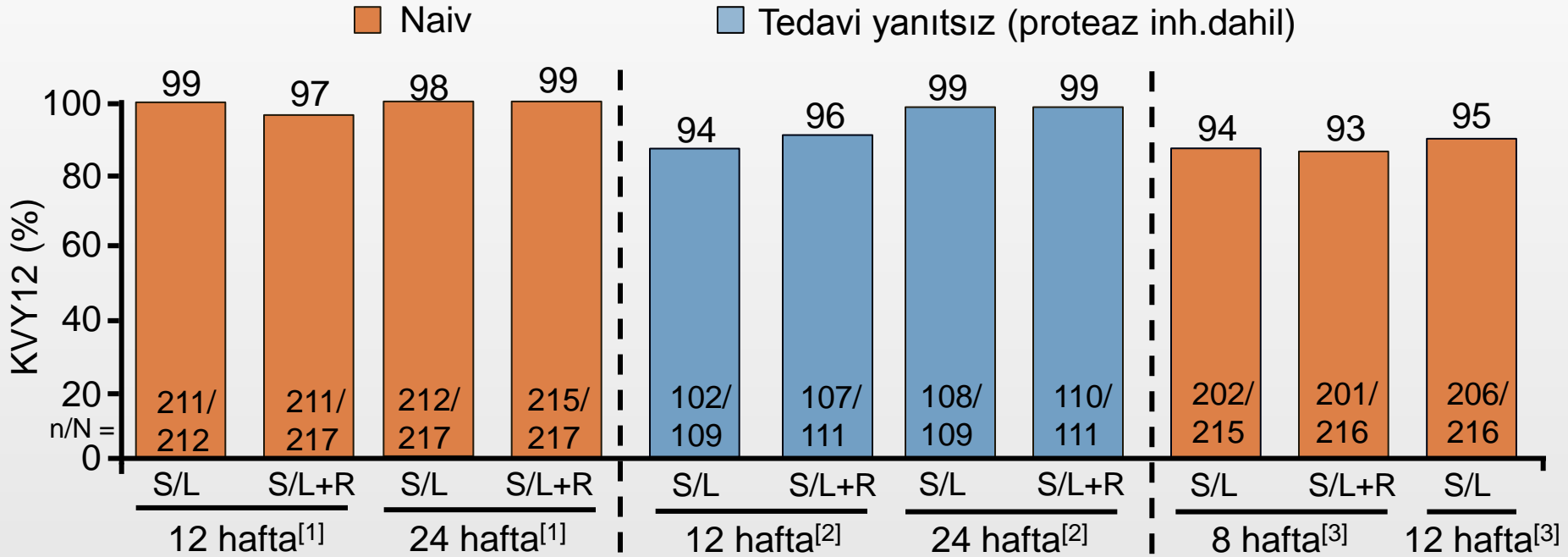


ION alışmaları

Açık etiketli, faz 3, randomize alışmalar

- ▶ ION-1: Genotip 1 ile infekte naiv hastalarda LDV + SOF ± RBV kombinasyon tedavisi
- ▶ ION-2: Genotip 1 ile infekte tedavi deneyimli (PEG-IFN + RBV veya PEG-IFN + RBV + proteaz inhibitörü) hastalarda LDV + SOF ± RBV kombinasyon tedavisi
 - ▶ Fiks doz kombinasyon, 12 veya 24 hafta süreyle
 - ▶ Olguların %20 den fazlası kompanse siroz
 - ▶ Sonlanım noktası KVV12
- ▶ ION-3: Genotip 1, naiv, sirozu olmayan hastalarda LDV + SOF ± RBV 8 hafta ile LDV + SOF 12 hafta süreli tedavilerin karşılaştırılması

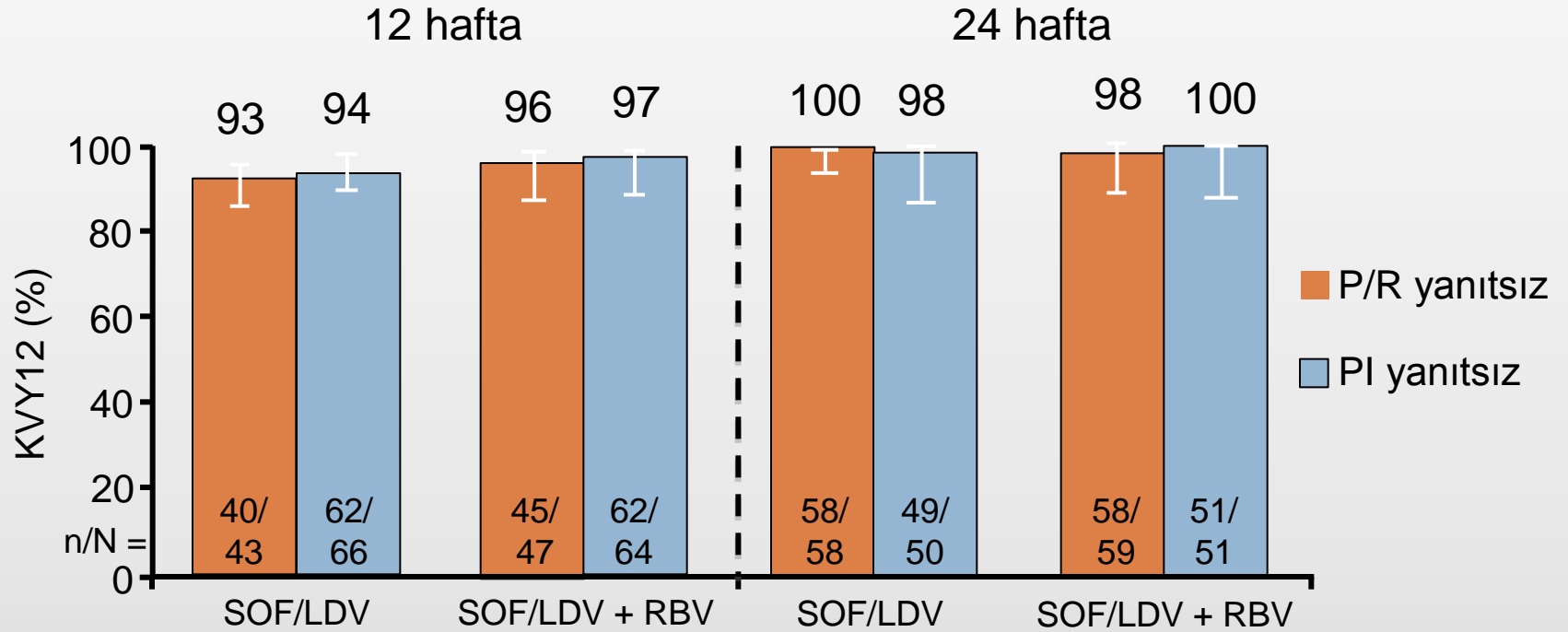
ION 1, 2, ve 3: Sofosbuvir/Ledipasvir ± RBV, Tedavi Naive veya deneyimli Hastalar



- ▶ Naiv, sirotik olmayan hastalar için 8 hafta yeterli
- ▶ Ribavirin ek katkı sağlamıyor
- ▶ SOF direnci yok, virolojik yanıtızsızlığın çoğundan LDV direnci sorumlu

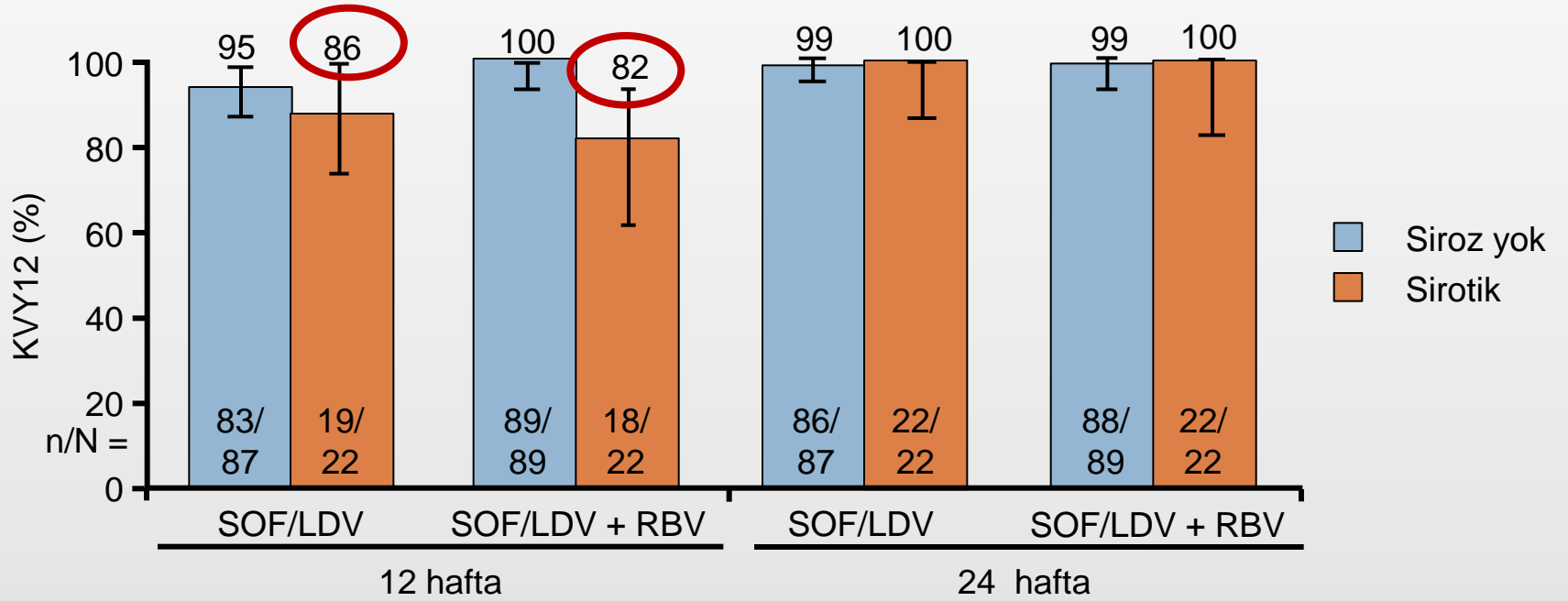
▶ 1. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898. 2. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1483-1493. 3. Kowdley KV, et al. N Engl J Med. 2014;370:1879-1888.

ION 2: Proteaz İnh. Yanıtsız Hastalarda KVV



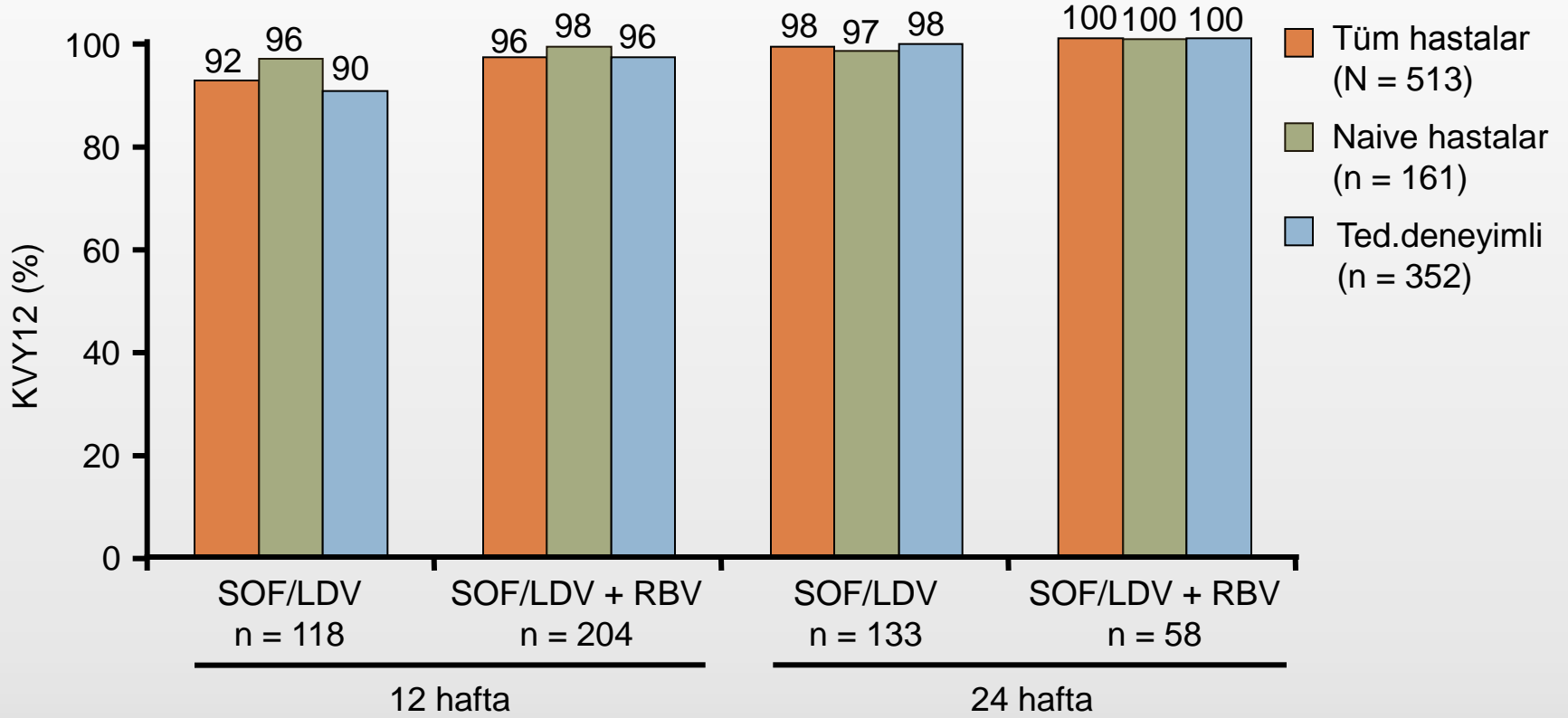
► SOF veya LDV ile proteaz inhibitörleri arasında çapraz direnç yok

ION-2: Siroz Durumuna Göre KVV



- ▶ Siroz olmaması ve KVV arasında anlamlı bir ilişki var (OR: 5.1;p= .012)

SOF/LDV ± RBV: Kompanse Sirozlu olgular



- ▶ SOF/LDV güvenli ve iyi tolere edildi
 - ▶ Anemi dahil yan etkilerin çoğu RBV kolunda

SOF/LDV: Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

▶ Güvenlik/tolerabilite^[1]

- ▶ Tedavi ilişkili yan etkiler:
SOF/LDV %45
SOF/LDV + RBV % 71
- ▶ Ribavirinsiz:
 - ▶ Tedavi kesilme <%1
 - ▶ Ciddi yan etkiler <%1
 - ▶ Baş ağrısı ~ %20
 - ▶ Diyare, bulantı ~ %8-10
 - ▶ Anemi yok

▶ İlaç etkileşimleri^[2]

- ▶ Sarı kantaron otu
- ▶ Rifampin
- ▶ Anti-ülser ilaçlar
- ▶ Statinler
- ▶ Antiepileptikler
- ▶ Digoksin

▶ 1. Alqahtani S, et al. AASLD 2014. Abstract 1944.
2. Sofosbuvir/ledipasvir [package insert]. October 2014.

Sofosbuvir + Simeprevir Çalışmaları

- ▶ Sofosbuvir, 400mg:
 - ▶ Oral, günde tek doz
 - ▶ Nükleotid NS5B polimeraz inhibitörü
 - ▶ Orta potent, pangenotipik, yüksek direnç bariyeri
 - ▶ Önemli ilaç etkileşimi yok
- ▶ Simeprevir, 150 mg:
 - ▶ Oral, günde tek doz,
 - ▶ NS3 proteaz inhibitörü, yüksek potent
 - ▶ 1.kuşak PI'ne göre yan etkileri minimal, anemi ve ilaç etkileşimi yok
 - ▶ GT1 HCV' nin kombinasyon tedavisinde onaylı
 - ▶ GT1a'da Q80K gen polimorfizmi çalışılmalı



COSMOS: Simeprevir + Sofosbuvir ± RBV, GT1

Randomize faz Ila çalışma



SMV: 150 mg /gün (1 kapsül)

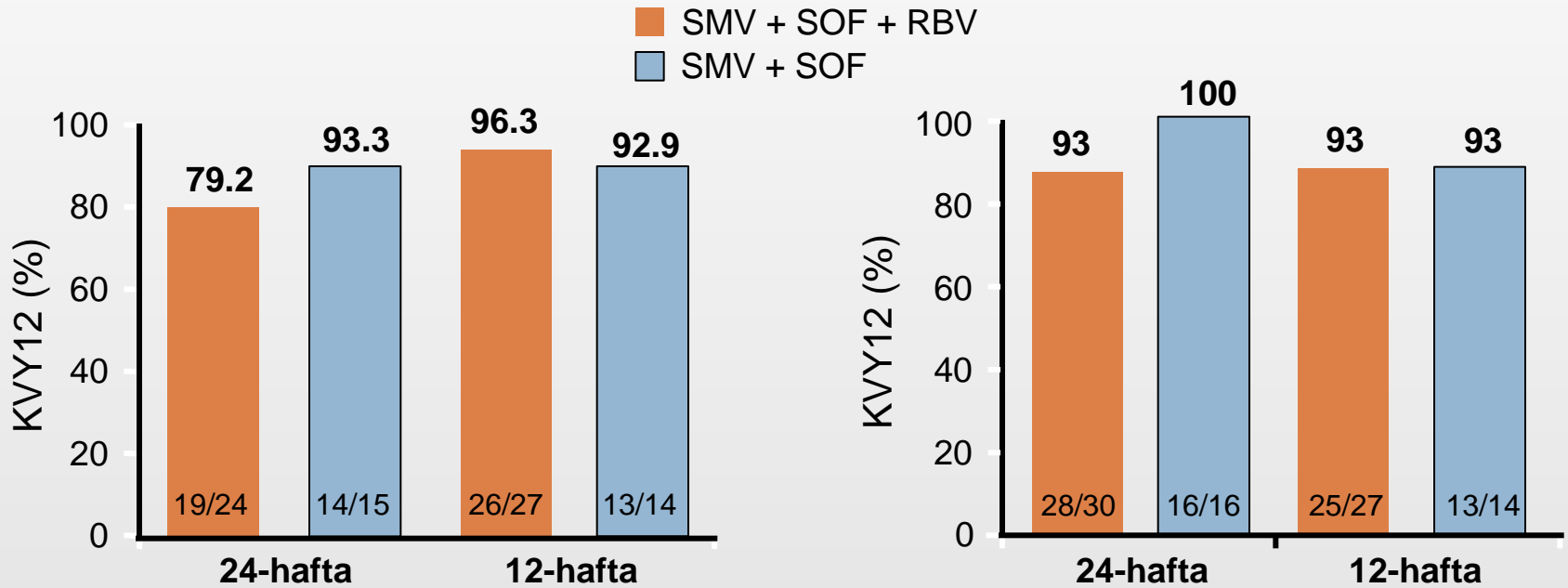
SOF: 400 mg/gün

RBV: 1000-1200 mg/gün

COSMOS: Simeprevir + Sofosbuvir ± RBV, GT1

Kohort 1 (F0-F2 yanitsız): KVV12
(N = 80)

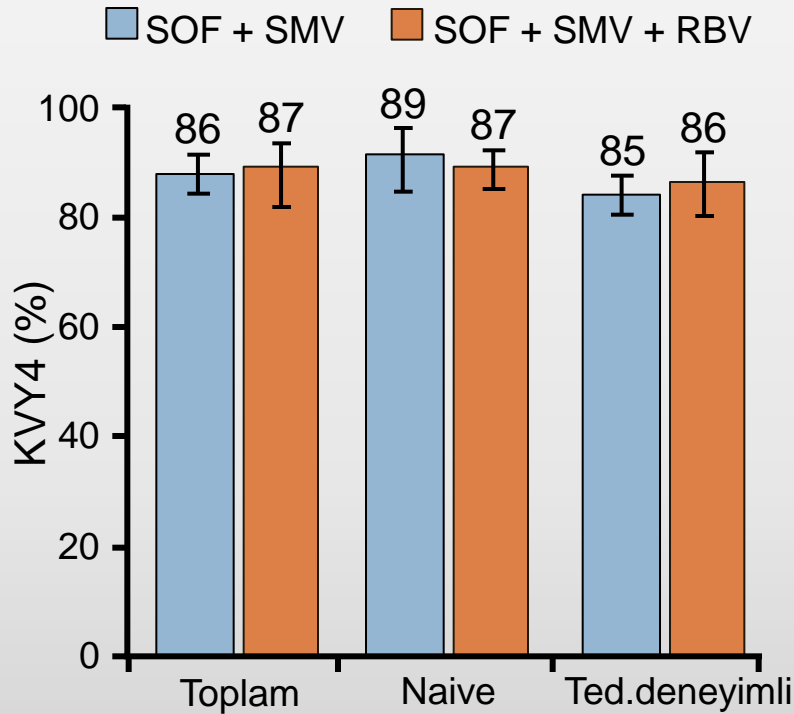
Kohort 2 (F3-F4 Naive/yanitsız): KVV12
(N = 87)



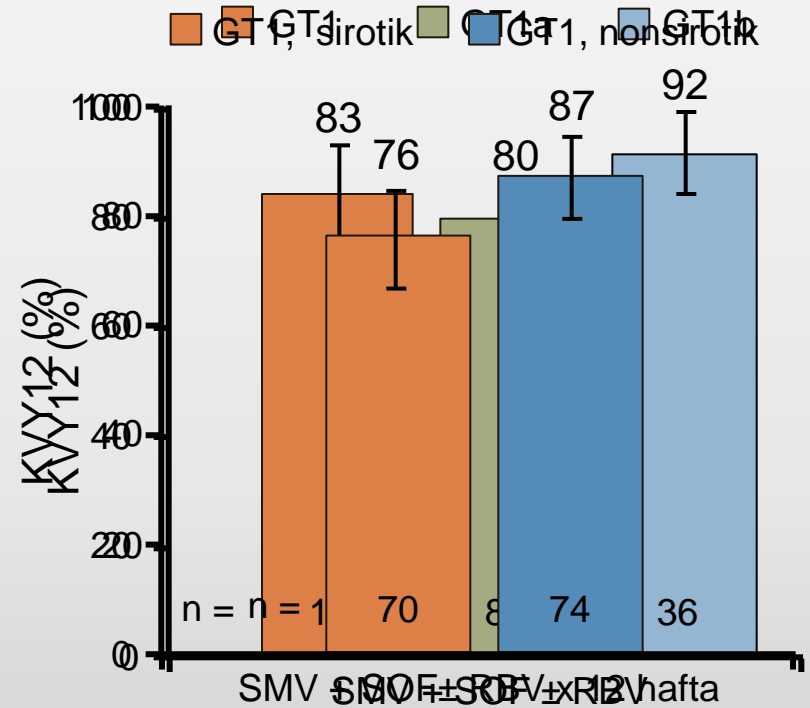
- ▶ Relaps: kohort 1'de 3 hasta: kohort 2'de 3 hasta; Tüm olgular Q80K polimorfizmi + ve GT1a veya GT2
- ▶ Ribavirin kollarında anemi ve direkt bilirubin artışı
- ▶ FDA onayı: ribavirinsiz olarak nonsirotiklerde 12 hafta; sirotiklerde 24 hafta

SOF+SMV±RBV, Gerçek Dünya Deneyimleri

HCV-TARGET: Prospektif, gözlemsel, kohort çalışma: GT1 HCV de KVV4^[1]



TRIO: Prospektif, gözlemsel, kohort çalışma: Naive, GT1 HCV de KVV12^[2]



1. Jensen DM, et al. AASLD 2014. Abstract 45. 2. Dieterich D, et al. AASLD 2014. Abstract 46.

SOF+SMV±RBV, Gerçek Dünya Deneyimleri

HCV-TARGET: Yan etkiler

- ▶ Kuzey Amerika ve Avrupa'da direkt etkili antiviral kullanan HCV hastalarının uzun dönem gözlemsel analizi
 - ▶ GT1 HCV hastalarının %60'ına sofosbuvir + simeprevir ± RBV başlanmakta

%	Sofosbuvir + Simeprevir (n = 347)	Sofosbuvir + Simeprevir + RBV (n = 92)
Tedavi deneyimli	49	42
Sirotik	50	63
GT1a/1b	61/30	78/12
Post- transplant	10	10

- ▶ En sık karşılaşılan yan etkiler: Yorgunluk, baş ağrısı ve bulantı
 - ▶ Yan etki ya da yanıtızlık nedeniyle üç olguda tedavi kesilmiş,
 - ▶ Sekiz hastada ciddi yan etki
 - ▶ Bir hasta hepatik dekompanseasyon nedeniyle kaybedilmiş
- ▶ Sulkowski MS, et al. AASLD 2014. Abstract 955.

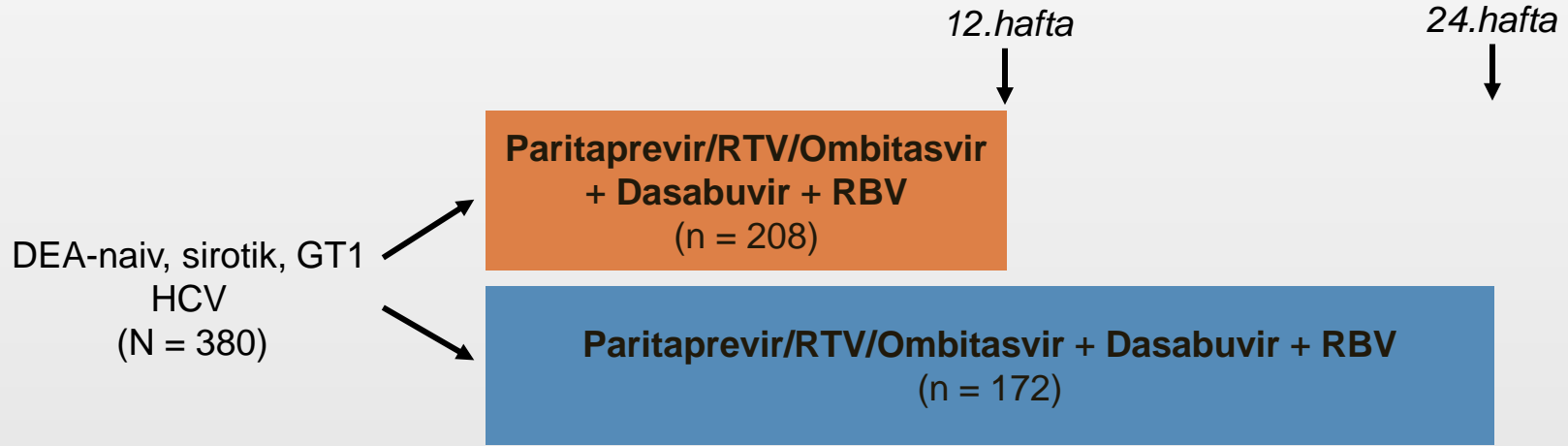
Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir + Dasabuvir Çalışmaları

- ▶ Paritaprevir 150 mg:
 - ▶ Potent NS3/4A proteaz inhibitörü
 - ▶ Ritonavir 100 mg:
 - ▶ Paritaprevir düzeylerini artırır (CYP3A inhibe eder)
 - ▶ Günde tek doz kullanımını sağlar
 - ▶ Ombitasvir 25 mg:
 - ▶ Potent NS5A inhibitörü
 - ▶ Dasabuvir 250 mg:
 - ▶ Nonnükleozid NS5B polimeraz inhibitörü
1. Günde bir kez iki tablet sabit doz OMV/PTV/RTV +
 2. Günde iki kez bir tablet DSV ±
 3. Genotipe, siroz durumuna ve kiloya göre RBV
 4. GT1 HCV'de onaylı



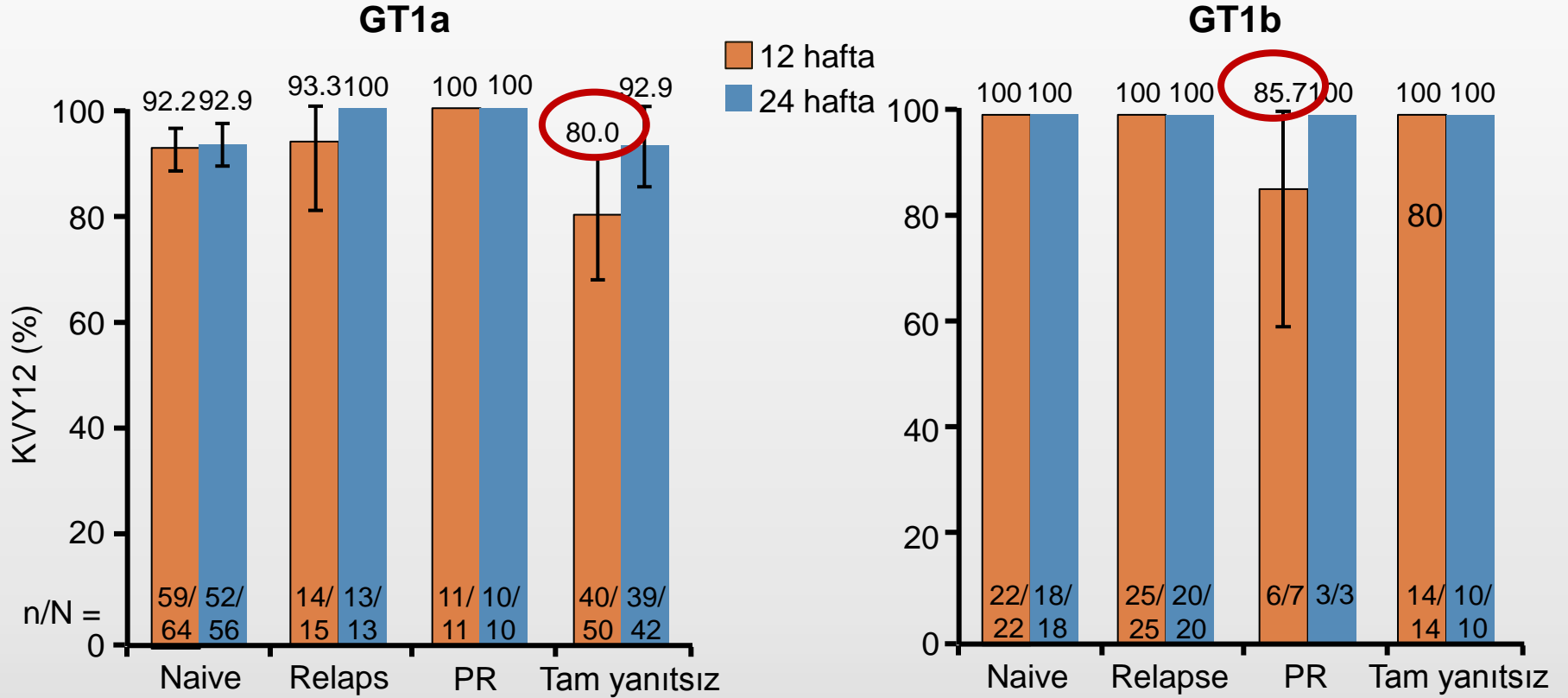
TURQUOISE II: Paritaprevir/RTV/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV, Sirotik GT1 Hastalar

- ▶ Açık etiketli faz III çalışma, %58 tedavi deneyimli (DEA naiv)



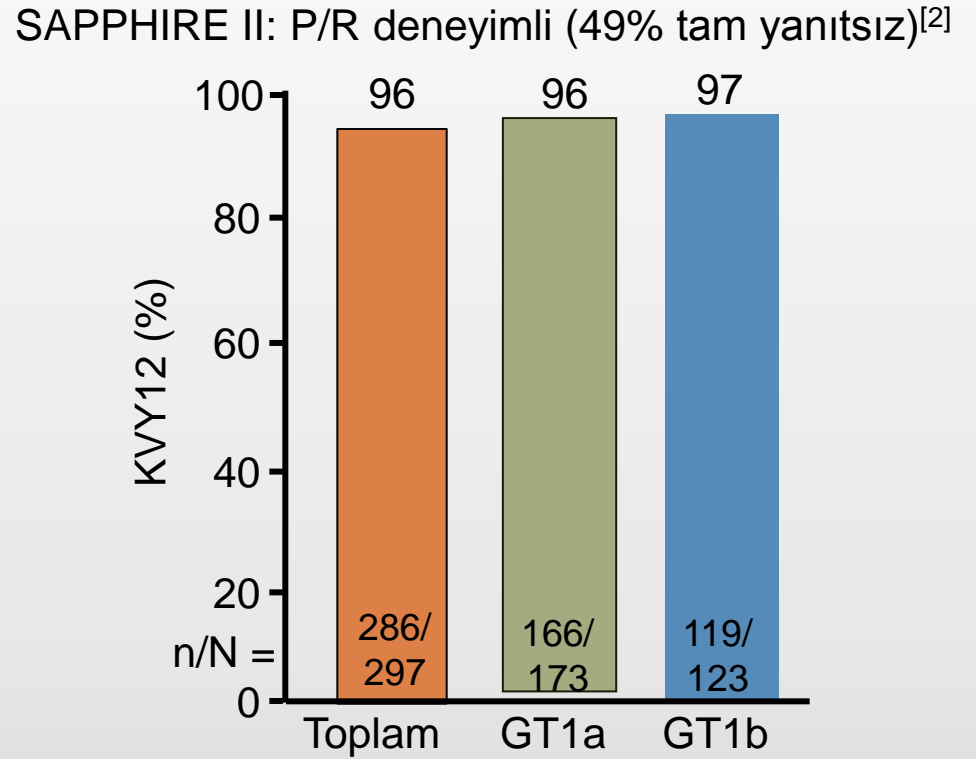
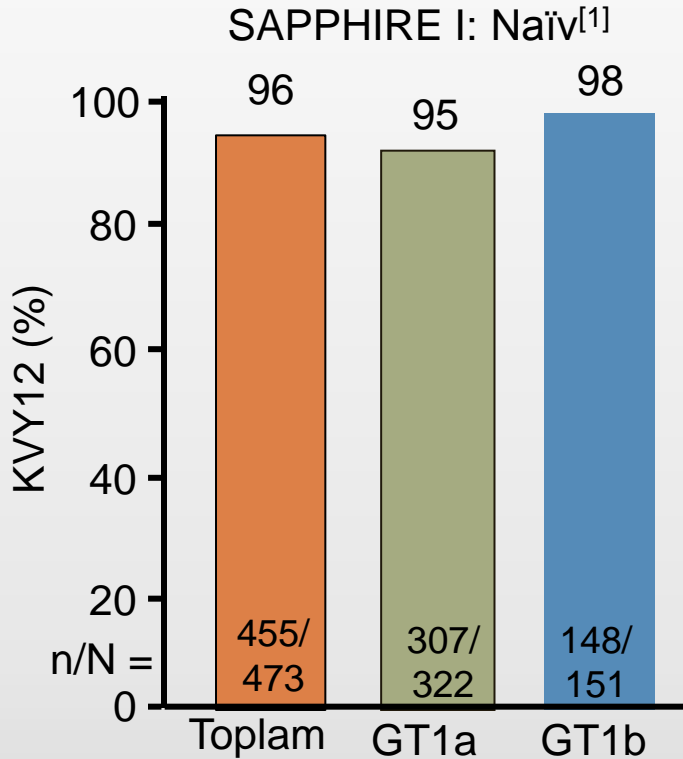
Paritaprevir/RTV/ombitasvir 150/100/25 mg , günde tek doz; dasabuvir 250 mg günde iki kez;
RBV 1000-1200 mg/gün

TURQUOISE II: GT1 Subtip ve Tedavi Deneyimine Göre KVVY Oranları



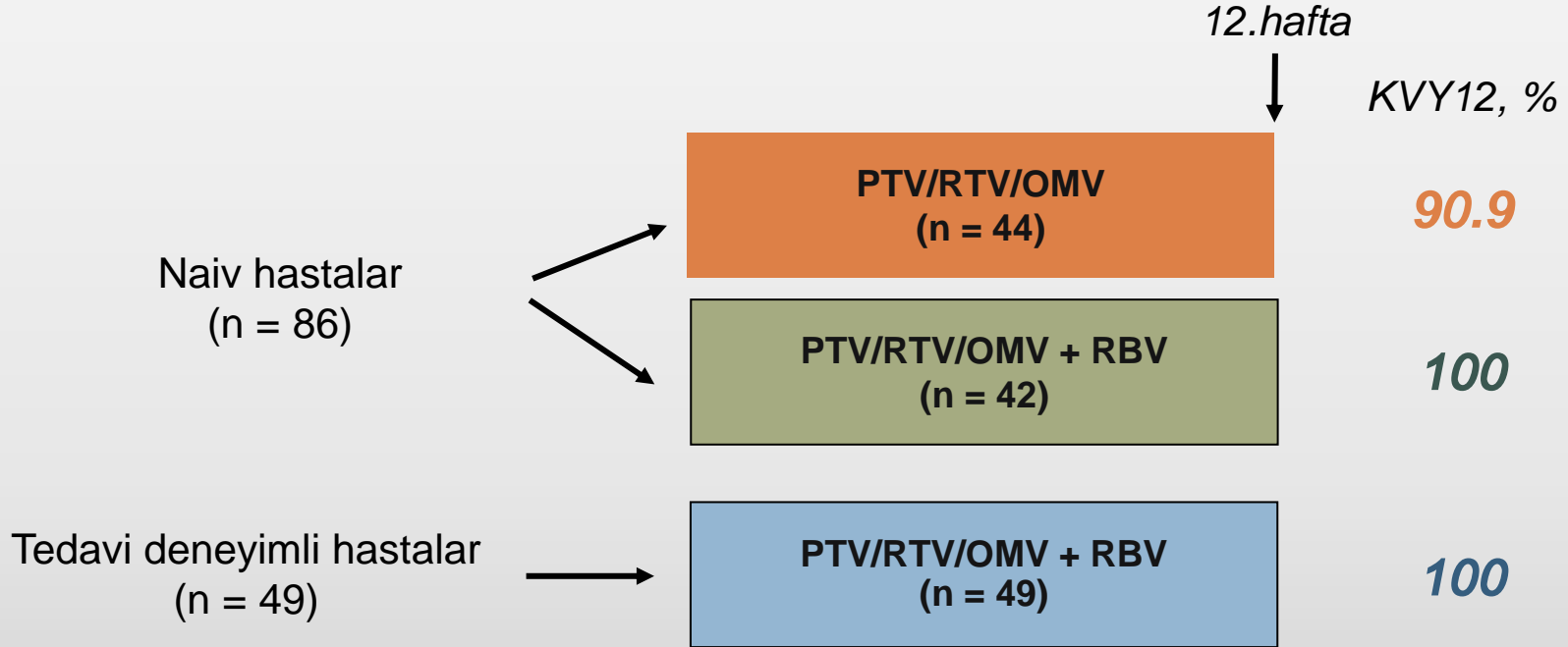
- ▶ Virolojik başarısızlık %4.5
- ▶ Relaps 12 hafta kolunda sık (12 hf→12 hasta, 24 hf→ 1 hasta)

SAPPHIRE I ve II: PTV/RTV/OBV + DSV + RBV: GT1, Nonsirotik, 12 Hafta



PEARL-I: PTV/RTV/OMV ± RBV, 12 Hafta: GT4 HCV Hastaları

- ▶ Randomize, açık etiketli faz IIb çalışma
- ▶ Sirotik olgular dahil edildi
- ▶ Ölüm yok, 4 lab.anormallik veya tedavi sonlandırma, 1 ciddi yan etki



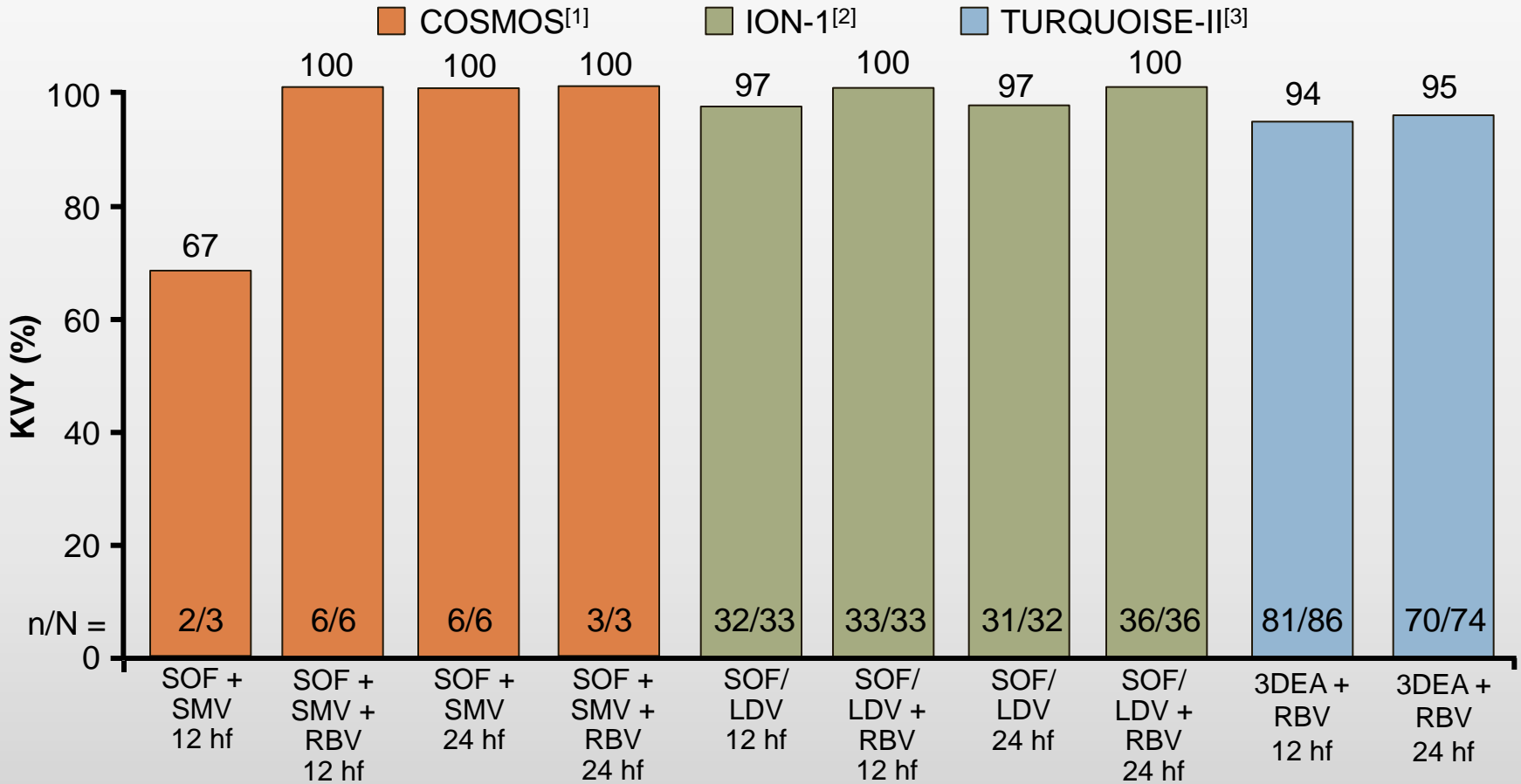
OMV/PTV/RTV + DSV + RBV : Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

- ▶ En sık görülen yan etkiler (hastaların >%10)
 - ▶ Halsizlik, bulantı, kaşıntı, uykusuzluk, zayıflama
- ▶ Laboratuvar anormallikler:
 - ▶ ALT yüksekliği (hastaların ~ %1'inde beş kattan fazla artar)
 - ▶ Kadın hastalarda ve östrojen kullanımıyla..
 - ▶ Bilirubin yüksekliği (RBV kullanılırsa %15, kullanılmazsa %2 olguda iki kat veya daha fazla artar)
 - ▶ Hemoglobin RBV kullananlarda 2.4 g/dL, kullanmayanlarda 0.5 g/dL azalır
- ▶ Kontrendike durumlar
 - ▶ Dekompanse siroz
 - ▶ HCV/HIV koinfeksiyonu (HIV→PI direnci riski)
 - ▶ CYP3A ile elimine edilen ilaçlarla

▶ Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir [package insert].

Özet:

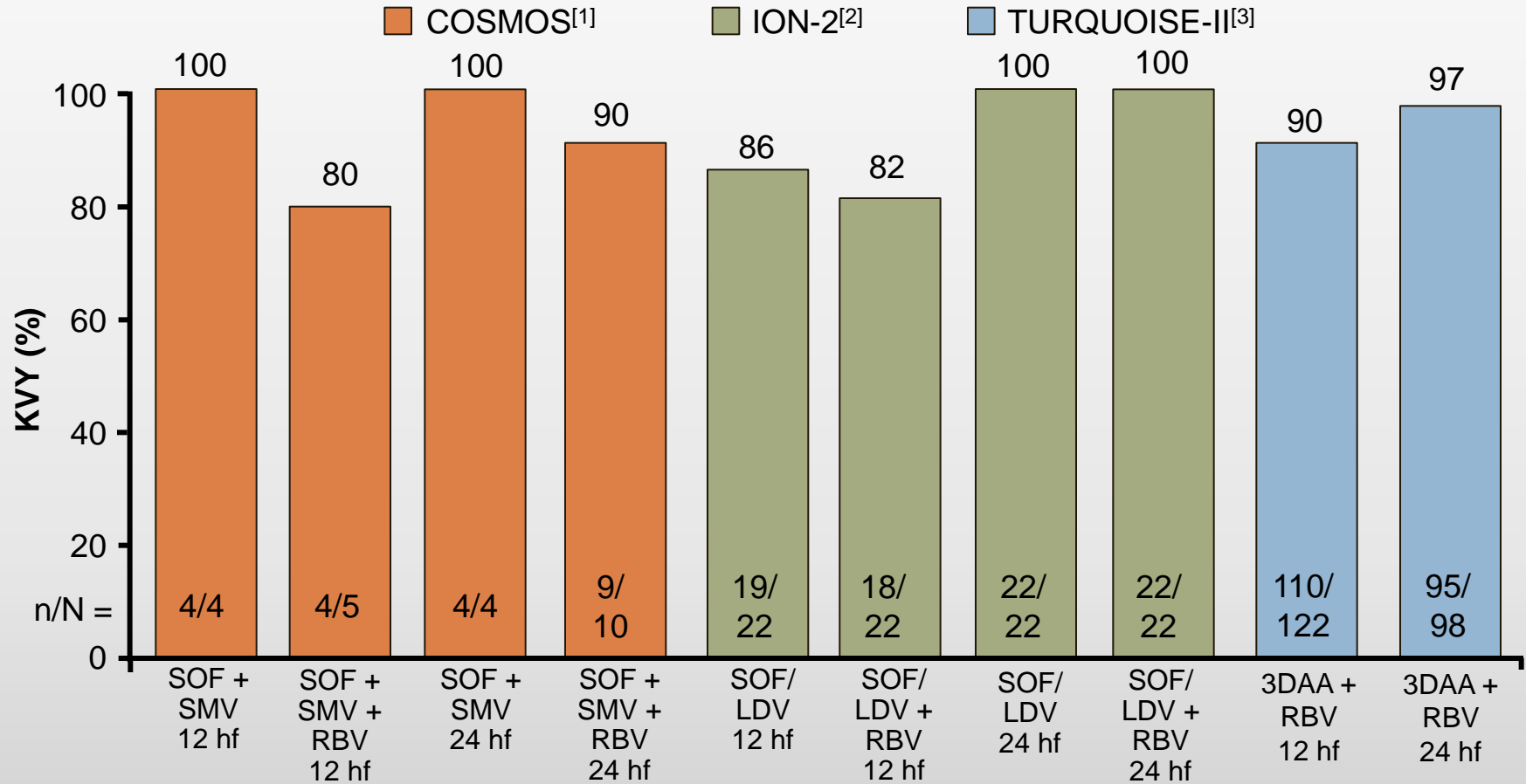
Naiv, Sirotik, GT1 HCV Hastaları



► 1. Lawitz E, et al. Lancet. 2014. 2. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898. 3. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2014;370:1973-1982.

Özet:

Tedavi Deneyimli, Sirotik, GT1 HCV Hastaları



▶ 1. Lawitz E, et al. Lancet. 2014. 2. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898. 3. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2014;370:1973-1982.

ÖZET

- ▶ HCV tedavisi hızla dönüşüyor
- ▶ Genotip 1,2,3 ve 4 için interferonsuz seçenekler artık mevcut
- ▶ Ribavirinli kombinasyonlar önemini yitirmeye başlıyor
- ▶ Genotip 5/6'da yeni DEA ile klinik çalışmalar sürüyor
- ▶ **Çözüm bekleyen sorunlar**
 - ▶ Yanıtsız (pegIFN/RBV ± DEA) genotip 3 HCV
 - ▶ Dekompanse siroz
 - ▶ Sirotik zeminde hepatosellüler kanser
 - ▶ HCV/HIV koinfeksiyonu
 - ▶ Posttransplant HCV



