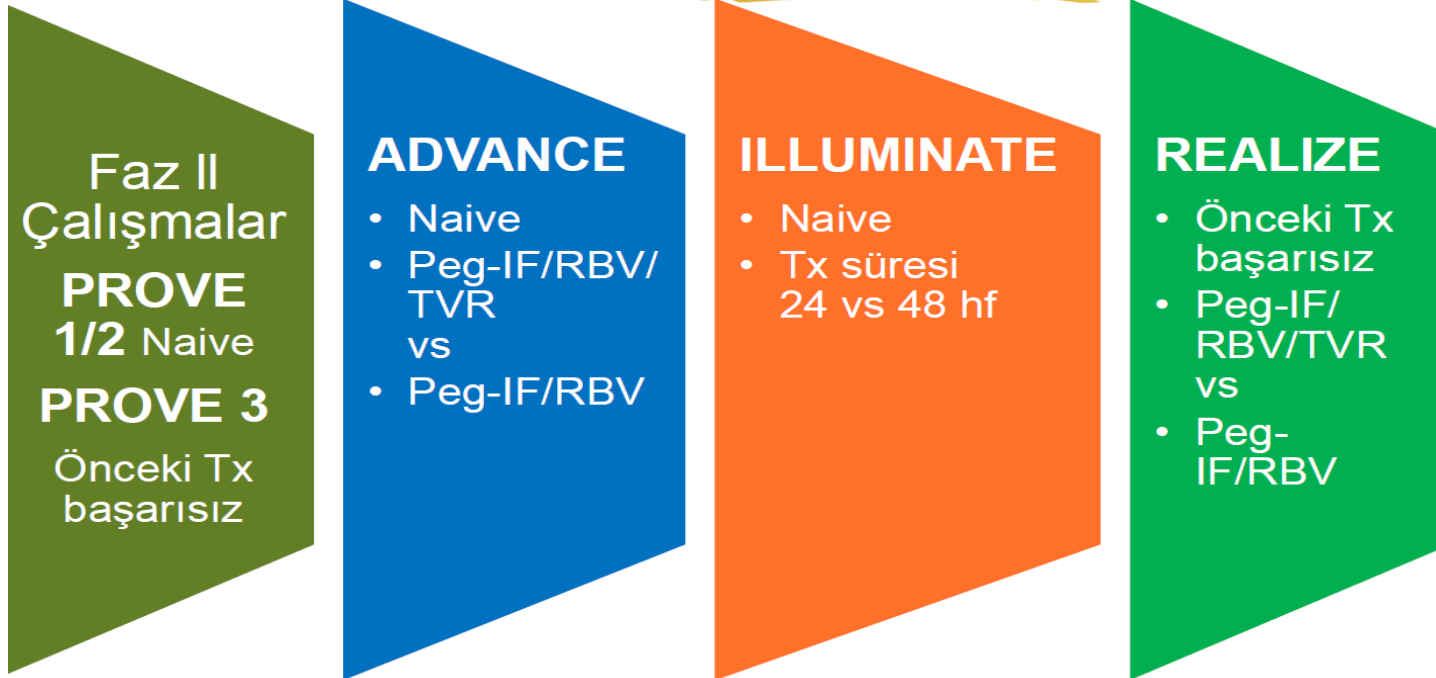


**Proteaz İnhibitörü İçeren Üçlü Tedaviye  
YANITSIZ  
Kronik Hepatit C Olguları**

**Dr. Zerrin AŐCI**

# KHCV Tedavi Klavuzları

- Dünya
- Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği EASL
- Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği AASLD
- Asya - Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği



# Türkiye' de KHC tedavisi

- Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulamaları Tebliği (SUT) hükümleri çerçevesinde uygulanmaktadır.
- <http://www.sgk.tr>
- Son deęişiklik. 25.07.2014

# Tedavi yetersizliğinin tanımı

- Tedavi süresinin herhangi bir noktasında HCV RNA'nın temizlenmemesi durumuna tedavi cevapsız hasta denir
- Onikinci haftanın sonunda tedaviye yanıt vermeyen hastalar tedaviye yanıtssız olarak düşünölmeli

- Tedavi cevapsız hastalar 4 grupta sınıflandırılır
- a- Null-response
- b-Parsiyel response
- c-Relaps
- d-Breakthrough

- **Primer cevapsızlık** ("null responders"): Tedavinin 12 haftası sonunda HCV RNA'da 2 log dan daha az azalma olması.
- **Kısmi cevapsızlık** ("partial nonresponse"): 12.haftada HCV RNA'da >2 log azalma olması, ancak 12 ve 24. haftada HCV RNA'nın pozitif bulunması
- **Nüks** ("relapse"): Başarılı bir tedaviden sonra ilk 6 aylık takip döneminde HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi.
- **Kırılma** ("Breakthrough"): Erken veya yavaş viral cevap geliştikten sonra tedavinin devam ettiği sırada (12/24-48 hafta arası) HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi

# OLGU 1

- H.Y. 59 yaşında kadın hasta
- Ev Hanımı
- Bilinen kronik HCV hastası
- Yakınması: Halsizlik

# OLGU 1

## Öykü:

- 4 yıldır bilinen Kronik hepatit C tanısı
- 2 yıl önce Pegile IFN a2b 150 µgr ve Ribavirin 1200 mgr tedavi
- 28. haftada **yanıtsızlık** nedeni ile tedavi sonlandırıldı.



# OLGU 1

- Özgeçmiş: hemoroid op.
- Soygeçmiş: Özellik yok
- Kullandığı ilaçlar: SSRI

# OLGU 1

- FM: Sistem muayeneleri doğal.
- Lab:

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Plt	Anti-HCV	HCV RNA IU/ml	Genotip
05.06.13	27	20	83	29	0,4/0,1	5 560	12	171 000	+	1 100 000	1b

- Batın USG: Karaciğer boyutları normal. Parankim ekosu **Grade 1 steatoz** ile uyumlu artmıştır.

# OLGU 1

- Üçlü tedavi için Endikasyon dışı ilaç kullanım talebi yapıldı SB' den onay alındı.
- Hastaya **üçlü** tedavi başlandı.
- Pegile IFN  $\alpha 2a$  180  $\mu\text{gr/hf}$  ,
- Ribavirin 1200 mgr/gün ve
- Telaprevir 3x750 mg/gün başlanması planlandı.

# OLGU 1

## 4. Hafta kontrolü:

- Şikayet: Makatta ağrı
- FM: Sistem muayeneleri doğal.
- Lab:

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Hct	Plt	HCV RNA
<b>5.6.13</b>	27	20	83	29	0,4/0,1	5560	12	39	171000	1.100.000 IU/ml
<b>4. hafta</b>	15	10	70	21	1,3/0,6	5100	<b>9.5</b>	30	209000	<b>24 IU/ml</b>

- İlk 4 haftada hastanın tedaviye uyumu iyi.
- Ribavirin dozu azaltıldı 1000 mg/gün kullanması önerildi.

# OLGU 1

## 8. hafta kontrolü:

- Şikayet: makatta ağrı, kanama
- FM: Anal fissür (saat 6 ve 12 hizasında)
- Lab:

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Hct	Plt	HCV RNA IU/ml
5.6.2013	27	20	83	29	0,4/0,1	5560	12	39	171000	1.100.000
4. Hafta	15	10	70	21	1,3/0,6	5100	9.5	30	209000	24
8. hafta	15	9.5	67	17	1/0,3	6000	9.8		227000	

- Anal fissür için medikal tedavi planlandı.
- Enfeksiyon hastalıkları servisine yatış planlandı.

# OLGU 1

## 12. hafta kontrolü:

- Hasta 4 haftadır telapravir kullanmayı kesmiş.
- Anal semptomlar gerilemiş.
- Lab:

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Hct	Plt	HCV RNA IU/ml
5.6.2013	27	20	83	29	0,4/0,1	5560	12	39	171000	1 100 000
4. hafta	15	10	70	21	1,3/0,6	5100	9.5	30	209000	24
8. hafta	15	9.5	67	17	1/0,3	6000	9.8		227000	
12. hafta	15.5	10.7	68	16	0.5/0.3	6200	10.4	33	261000	negatif

- Ribavirin 1200 mg/gün doz **artırıldı**.

# OLGU 1

## 16. hafta kontrolü:

•**Şikayet:** eklem ağrısı, halsizlik

•**Lab:**

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Hct	Plt	HCV RNA IU/ml
5.6.13	27	20	83	29	0,4/0,1	5560	12	39	171000	<b>1.100.000</b>
4. Hafta	15	10	70	21	1,3/0,6	5100	9.5	30	209000	<b>24</b>
8. Hafta	15	9.5	67	17	1/0,3	6000	9.8		227000	
12. Hafta	15.5	10.7	68	16	0.5/0.3	6200	10.4	33	261000	<b>Negatif</b>
16. Hafta	12.4	6.6	76	13	0.6/0.3	7900	9	28	256000	


•Ribavirin 800mg/gün devamı planlandı

# OLGU 1

## 24. hafta kontrolü:

•**Şikayet:** eklem ağrısı, iç sıkıntısı, ağız kuruluğu

•**Lab:**

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Hct	Plt	HCV RNA IU/ml
5.6.13	27	20	83	29	0,4/0,1	5560	12	39	171000	1.100.000
4. Hafta	15	10	70	21	1,3/0,6	5100	9.5	30	209000	24
8. Hafta	15	9.5	67	17	1/0,3	6000	9.8		227000	
12. Hafta	15.5	10.7	68	16	0.5/0.3	6200	10.4	33	261000	Negatif
16. Hafta	12.4	6.6	76	13	0.6/0.3	7900	9	28.1	256000	
24. Hafta	13	8	86	15	0.4/0.2	6800	9.2	29	242000	63.000 

•Hasta tedaviye **yanıtsız** kabul edildi.



# OLGU 2

- Z.B.
- 60 yaş kadın
- Ev Hanımı
- Bilinen KHC hastası
  
- Özgeçmiş: Astım
- Soygeçmiş: Özellik yok
- Kullandığı ilaçlar: Teofilin po.

# OLGU 2

## Öykü:

- 11 yıldır Kronik hepatit C tanısı
- 4 yıl önce Pegile IFN  $\alpha 2a$  180  $\mu\text{gr/hf}$  ve Ribavirin 1000 mgr/gün tedavi başlanmış.
- Tedavinin 3. ve 6. aylarında HCV RNA negatif
- 7. ayda gelişen ani bilinç kaybı nedeniyle Nöroloji Servisinde takip edildi.
- Hastanın tedavisi kesildi.
- Tedavi sonrası **1. ayda relaps** gelişti.

# OLGU 2

- **FM:** Sistem muayeneleri doğal.
- **Lab:**

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Plt	Anti HCV	HCV RNA IU/ml	Genotip
16.04.13	29	29	120	42	0.4/0.1	8200	14	229000	+	210.000	1

# OLGU 2

- **Batın USG:** Karaciğer boyutları normal. **Parankim kaba** ve **heterojen** izlenmiştir (kronik karaciğer hastalığına sekonder)
- **Batın BT:** Karaciğer **mikrolobuler** konturludur. Sol lob görece hipertrofik izlenmiştir (kronik parankimal hastalık?)
- **Karaciğer biyopsisi:** Fibrosis :1  
Knodell Skoru:4

## OLGU 2

•Üçlü tedavi için Endikasyon dışı ilaç kullanım talebi yapıldı SB' den onay alındı.

•Pegile IFN  $\alpha 2a$  180  $\mu\text{gr/hf}$  ,

•Ribavirin 1000 mgr/gün ve

•Telaprevir 3x750 mg/gün başlanması planlandı.

# OLGU 2

4. Hafta kontrolü:

•**FM:** Sistem muayeneleri doğal.

•**Lab:**

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Hct	Plt	HCV RNA IU/ml
	29	29	120	42	0,4/0,1	8.200	14	44	229.000	210.000
<b>4. hafta</b>	18	13	110	52	0.5/0.2	9.500	13.3	41	218.000	76.000

# OLGU 2

- 8. ve 12. hafta kontrolü:
- Lab:

	AST	ALT	ALP	GGT	TB/DB	WBC	Hb	Hct	Plt	HCV RNA IU/ml
	29	29	120	42	0,4/0,1	8200	14	44	229000	210.000
4. hafta	18	13	110	52	0.5/0.2	9500	13.3	41	218000	76.000
8. hafta	22	23	113	80	0.5/0.2	10600	13	41	236000	91.000
12.hafta	25	19	101	107	0.4/0.2	8700	13.7	41	222000	380.000

Hastanın tedavisi sonlandırıldı.

# Kronik C Hepatiti Tedavisini Etkileyen Faktörler

## Hastaya ait

- Irk/cinsiyet
- Yaş/Ağırlık
- Obesite/Insulin Resistansı
- Yağlı kc hastalığı
- Madde bağımlılığı
- Koinfeksiyon (HIV, HBV vb)
- Hasta uyumsuzluğu
- IL28B genotipi
- Fibrozis/Siroz

## Virusa ait

- İlaç resistansı
- Genotip
- Viral yük

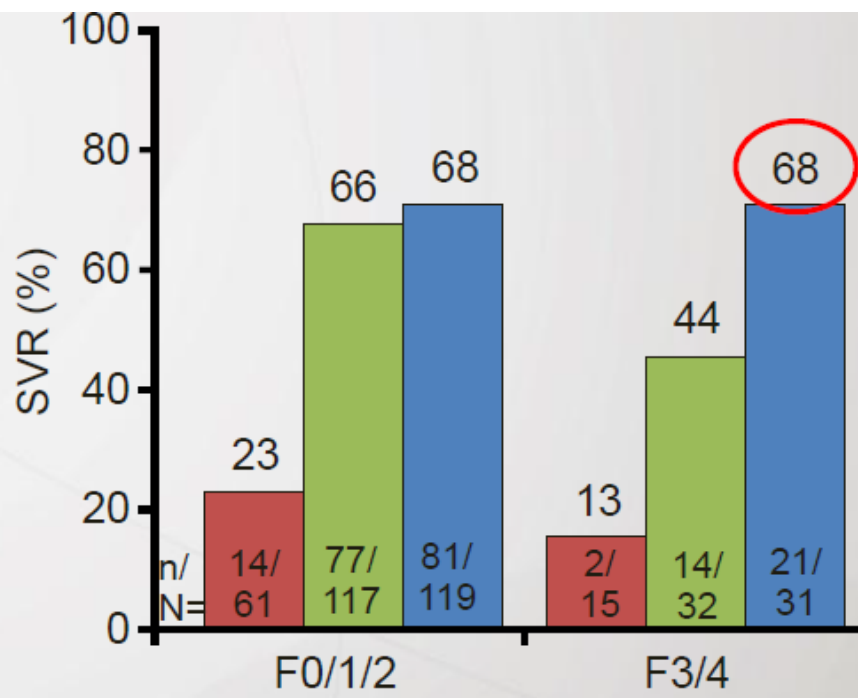
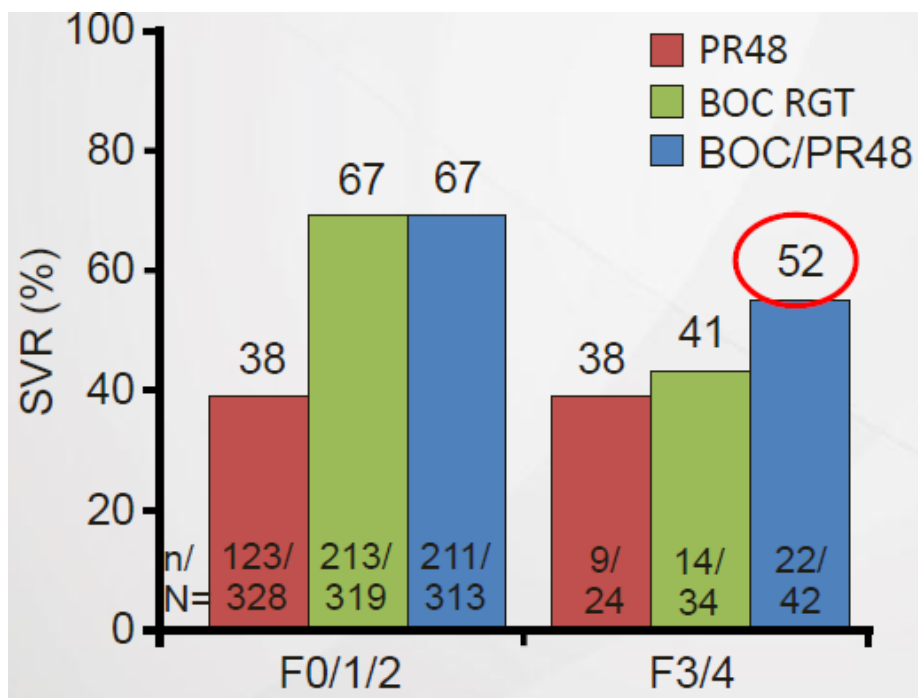
## Tedavi rejimi

- Yan etkiler
- İlaç etkileşimleri



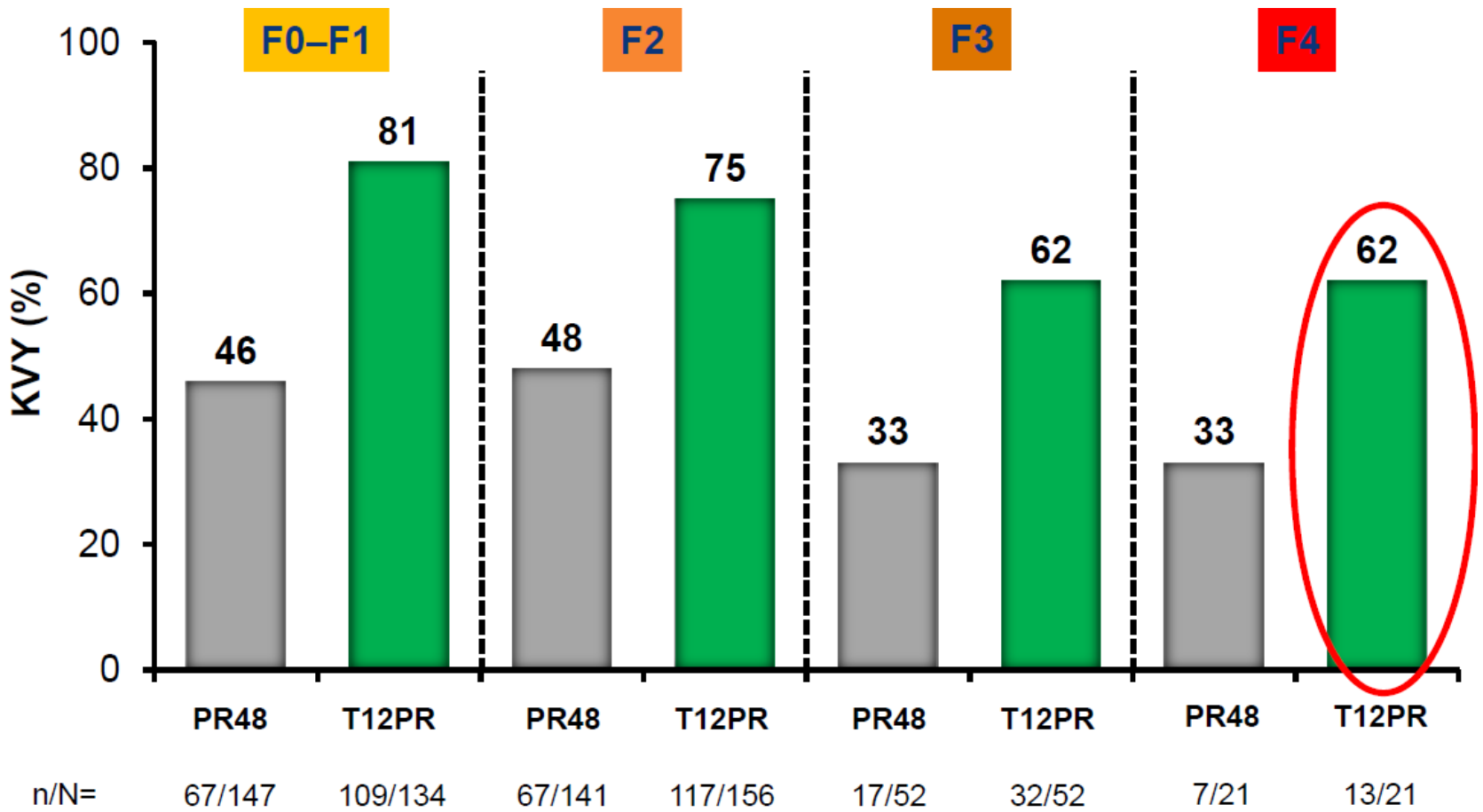
## Subgroup Analysis of SPRINT-2

## Subgroup Analysis of RESPOND-2



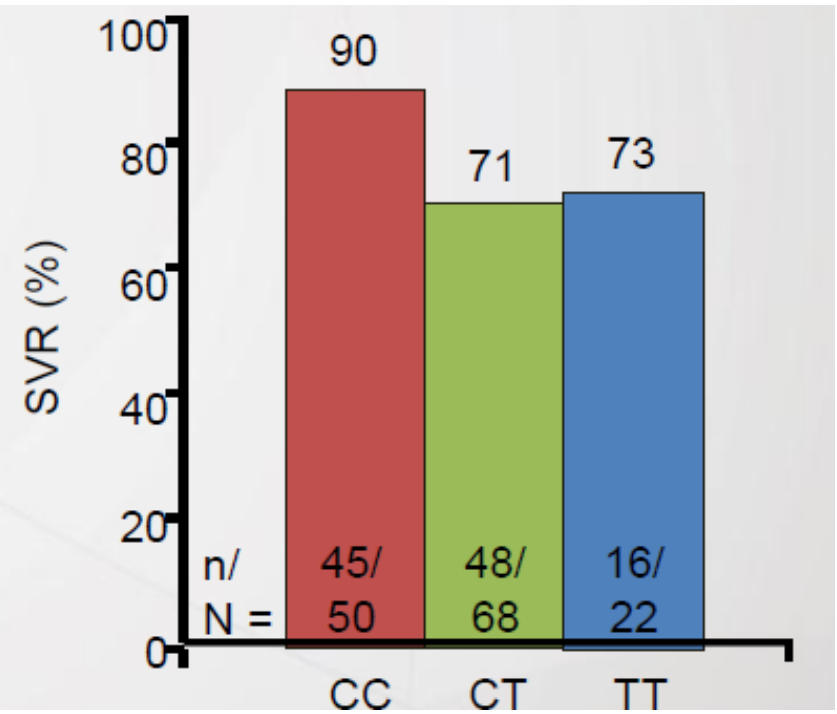
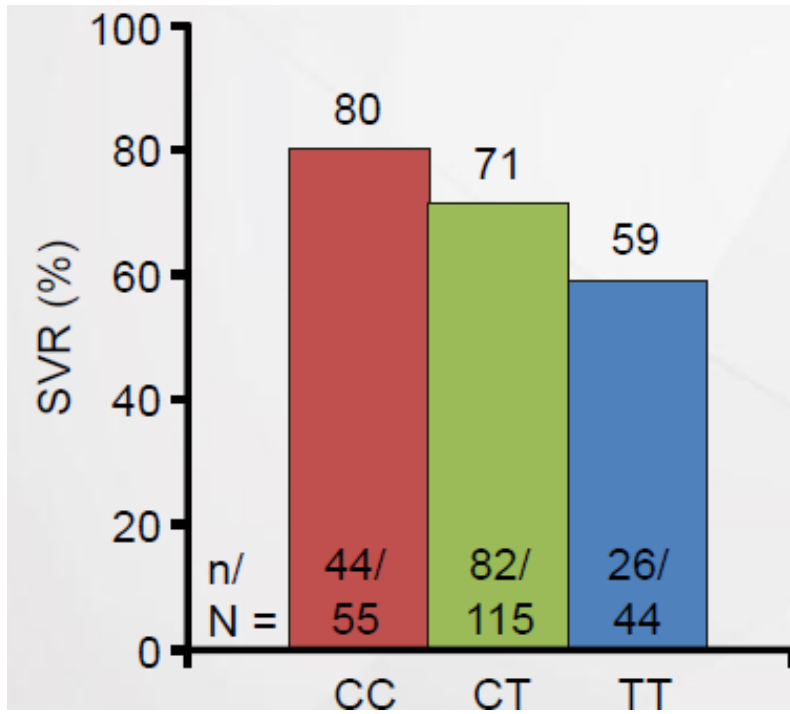
1. Boceprevir [package insert]. May 2011.
2. Ghany MG, et al. Hepatology. 2011;54:1433-1444.
3. Poordad F, et al. NEJM. 2011;364:1195-1206.
4. Bacon BR, et al. NEJM. 2011;364:1207-1217.

# ADVANCE



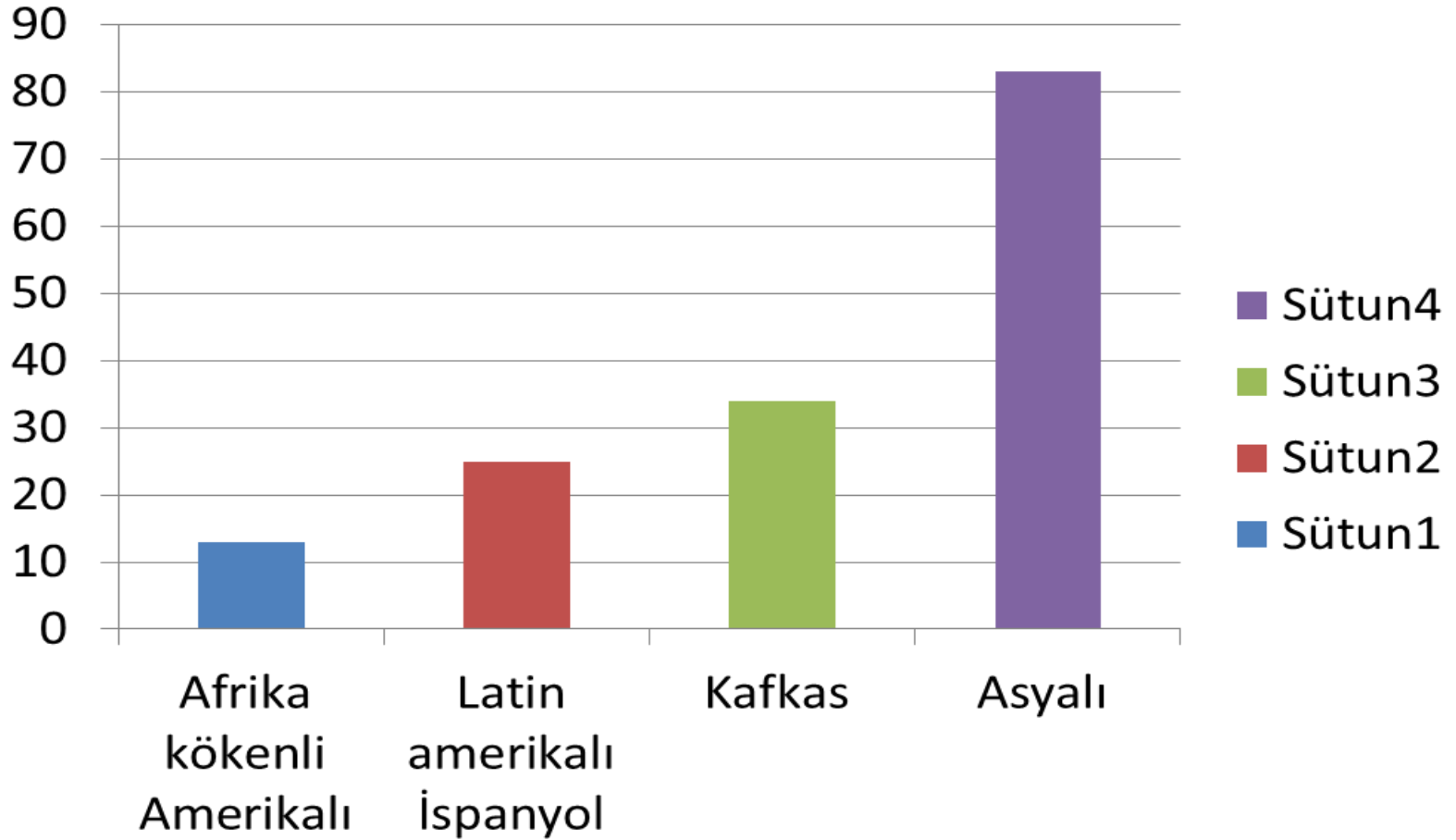
## Sprint 2: BOC+PR48

## ADVANCE: T12PR48



1. Poordad F, et al. EASL 2011. Abstract 12.
2. Jacobson IM, et al. EASL 2011. Abstract 1369.

# CC genotip sıklığı



Ge D, et al. Nature 2009; 461: 3399-401;

Jiménez-Sousa MA, et al. BMC Medicine 2013; 11: 6

- **Hasta uyumu:**
- **İlacın kullanım şekli:** Telaprevirin yemeklerle birlikte alınmaması veya ilaç alma zamanlarına uyulmaması telaprevirin plazma konsantrasyonunda azalmaya, sonucunda terapötik etkisinin azalmasına yol açacağından tok alınması önerilmelidir.

Van Heeswijk R, Boogaerts G, De Paepe E, et al. Poster PK\_19 presented at the 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, Cambridge, MA, USA , June 22-23 2011

INCIVO Kısa Ürün Bilgisi

# Kronik C Hepatiti Tedavisini Etkileyen Faktörler

## Hastaya ait

- Irk/cinsiyet
- Yaş/Ağırlık
- Obesite/Insulin Resistansı
- Yağlı kc hastalığı
- Madde bağımlılığı
- Koinfeksiyon (HIV, HBV vb)
- Hasta uyumsuzluğu
- IL28B genotipi
- Fibrozis/Siroz

## Virusa ait

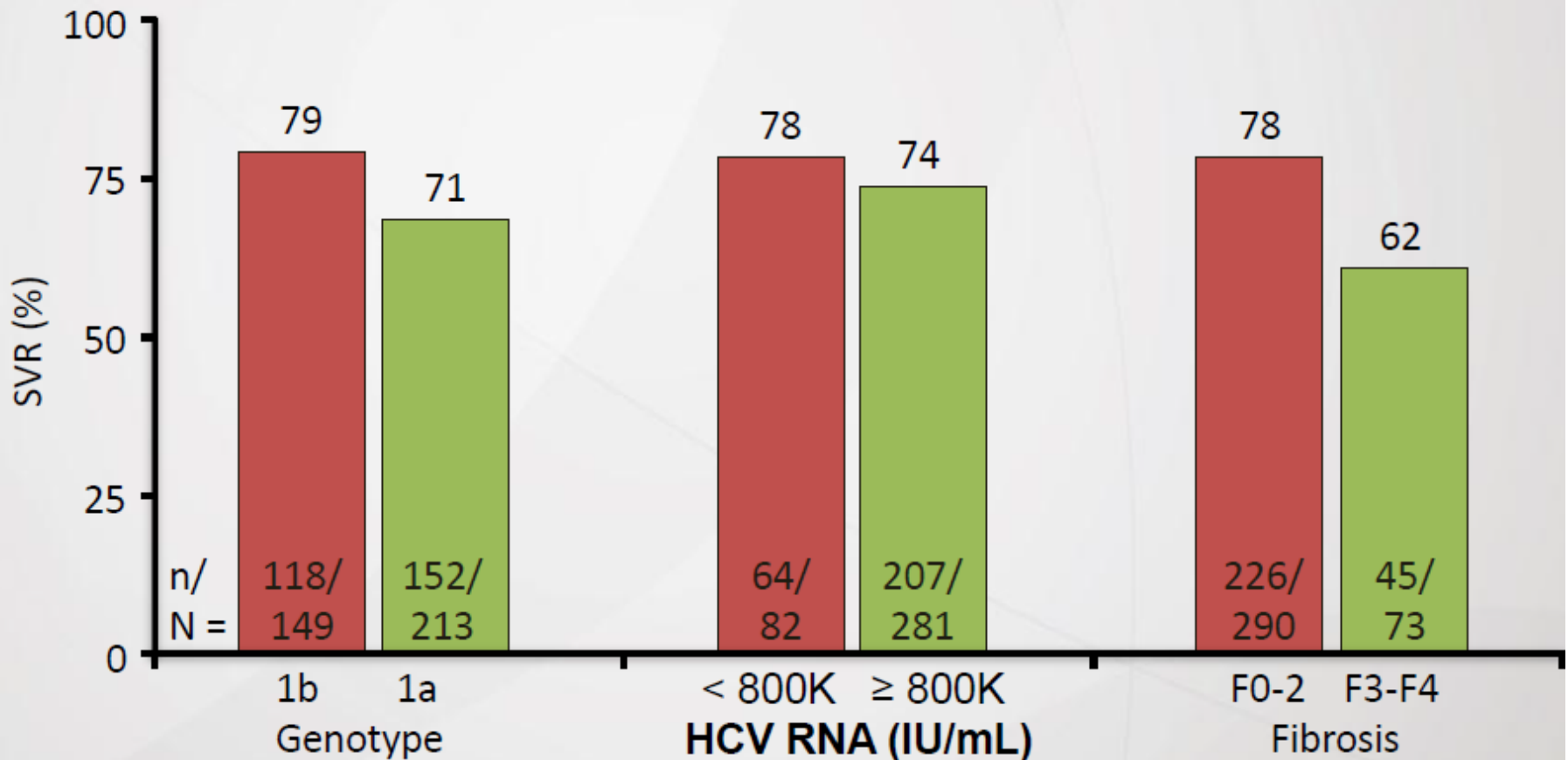
- İlaç resistansı
- Genotip
- Viral yük

## Tedavi rejimi

- Yan etkiler
- İlaç etkileşimleri

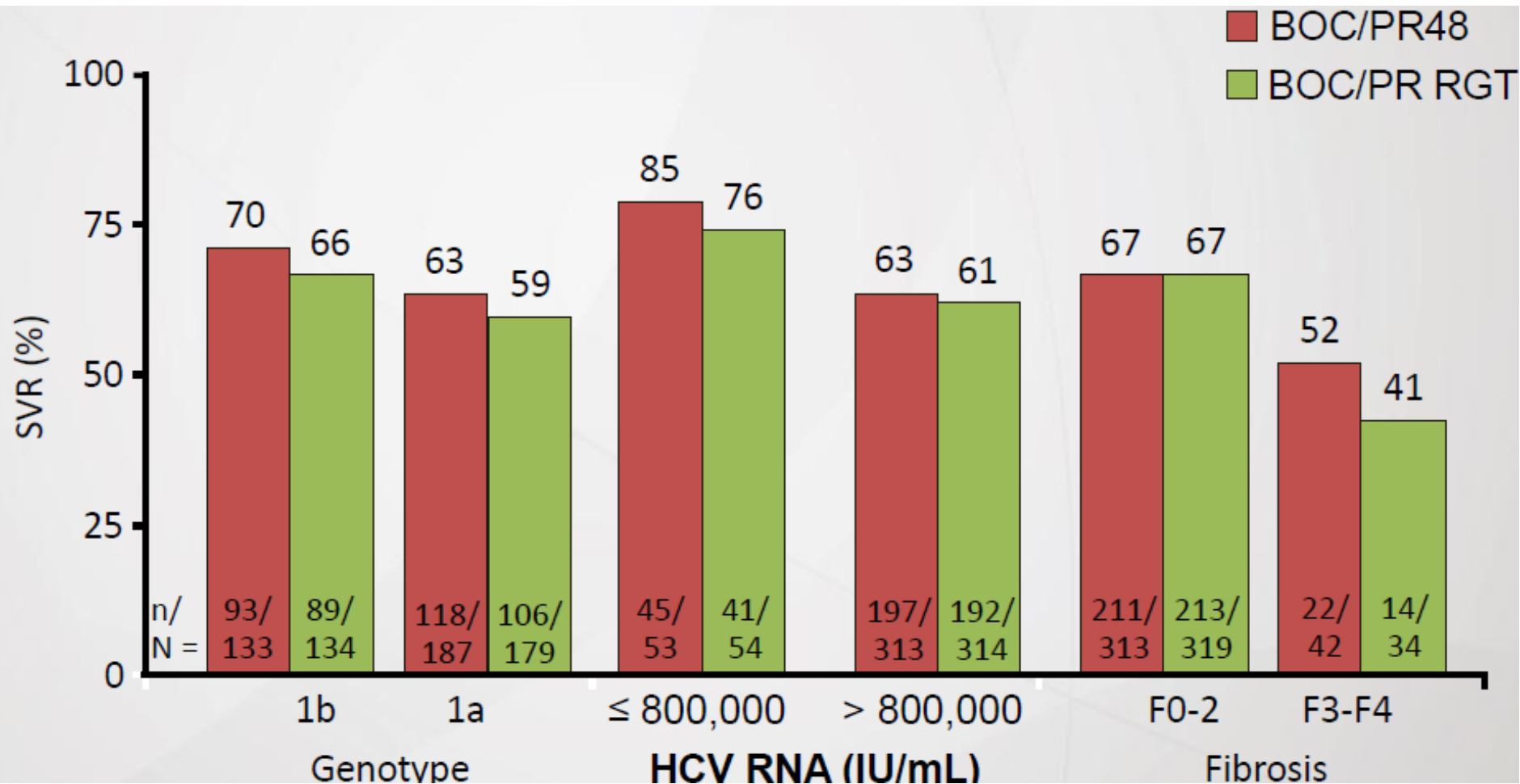
# ADVANCE

Genotip 1 naiv T12PR kolundan TVR + PegIFN/RBV



Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.

# SPRINT-2



- Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206.
- Reddy KR, et al. EASL 2011. Abstract 466.



*Perspective*

## **Beyond Telaprevir and Boceprevir: Resistance and New Agents for Hepatitis C Virus Infection**

*The addition of the hepatitis C virus (HCV) protease inhibitors telaprevir and boceprevir to peginterferon alfa with ribavirin therapy has increased cure rates in HCV infection. Numerous other direct-acting antivirals (DAAs) are in advanced stages of development, including next-generation protease inhibitors, nonstructural protein (NS)5A inhibitors, and nonnucleoside and nucleos(t)ide NS5B polymerase inhibitors. The classes have different potencies, different resistance mutation profiles, and different barriers to the emergence of resistance. A comprehensive table of resistance mutations for classes of DAAs is presented. Numerous combinations of DAAs with or without ribavirin have been evaluated in early studies of interferon alfa-free regimens, with results indicating that cure is indeed possible with such therapy and suggesting that identification of regimens that could produce cure in the majority of patients may occur within the foreseeable future. This article summarizes a presentation by David L. Wyles, MD, at the IAS-USA live continuing medical education activity held in New York in June 2012.*

associated with larger changes in antiviral 50% effective concentration ( $EC_{50}$ ).

In the PROVE (Protease Inhibitor for Viral Evaluation) 1 and 2<sup>1,2</sup> clinical trials with telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin, viral breakthrough occurred in approximately 7% of patients with HCV genotype 1a infection, compared with about 2% of those with genotype 1b infection; approximately 10% of patients with either genotype had relapse after cessation of HCV PI treatment. And, as shown in the boceprevir SPRINT-2 (Serine Protease Inhibitor

# FDA-APPROVED HEPATITIS C VIRUS (HCV) DRUGS

## MUTATIONS IN THE HCV PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO NONSTRUCTURAL PROTEIN 3 (NS3) PROTEASE INHIBITORS

Drug	Position	Wild Type	Mutations
Boceprevir	36	V	A, M
	54	T	A, S, G, C
	55	V	A, I
	155	R	K, T
Telaprevir	36	V	A, M, G, L
	54	T	A, S
	132	I	V**
	155	R	K, T, G, M

Position	Mutations
156	A, S, T, V
158	V, I
170	I*V, F*A, T*T
175	M, L

Position	Mutations
156	A, S, T, V
168	D, N**

# Kronik C Hepatiti Tedavisini Etkileyen Faktörler

## Hastaya ait

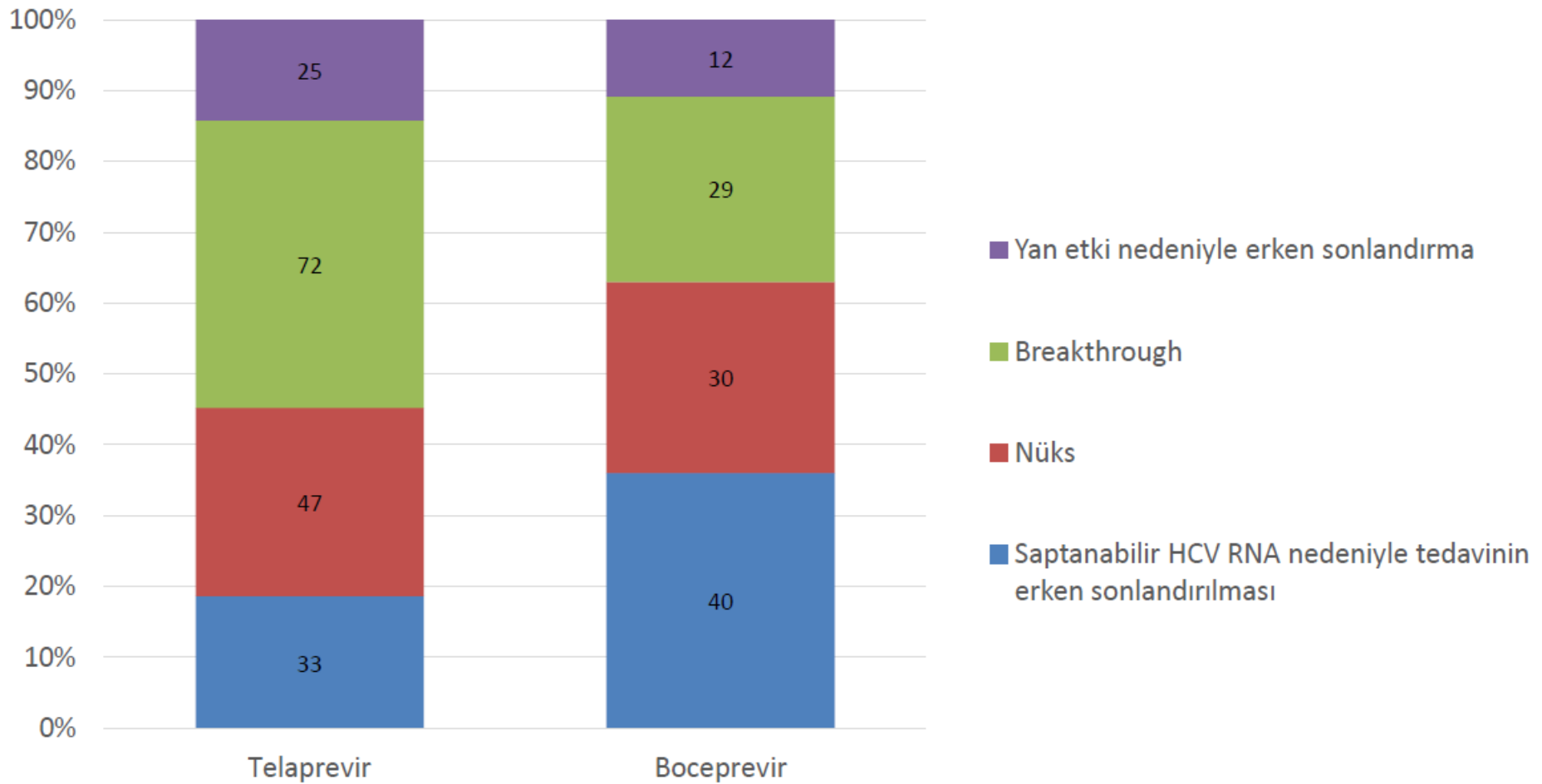
- Irk/cinsiyet
- Yaş/Ağırlık
- Obesite/Insulin Resistansı
- Yağlı kc hastalığı
- Madde bağımlılığı
- Koinfeksiyon (HIV, HBV vb)
- Hasta uyumsuzluğu
- IL28B genotipi
- Fibrozis/Siroz

## Virusa ait

- İlaç resistansı
- Genotip
- Viral yük

## Tedavi rejimi

- Yan etkiler
- İlaç etkileşimleri



SVR12 Rates and Safety of Triple Therapy Including Telaprevir or Boceprevir in 485 Cirrhotic Non-Responders Treated in the French Early Access Program (ANRS CO20-CUPIC)

Drug Class	Contraindicated With BOC <sup>[1]</sup>	Contraindicated With TVR <sup>[2]</sup>
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Alfuzosin
Anticonvulsants	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	N/A
Antimycobacterials	Rifampin	Rifampin
Ergot derivatives	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
GI motility agents	Cisapride	Cisapride
Herbal products	<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)	<i>Hypericum perforatum</i>
HMG CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Oral contraceptives	Drospirenone	N/A
Neuroleptic	Pimozide	Pimozide
PDE5 inhibitor	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial hypertension	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial hypertension
Sedatives/hypnotics	Triazolam; orally administered midazolam	Orally administered midazolam, triazolam

1. Boceprevir [package insert]. May 2011. 2. Telaprevir [package insert]. May 2011.

Teşekkür ederim....