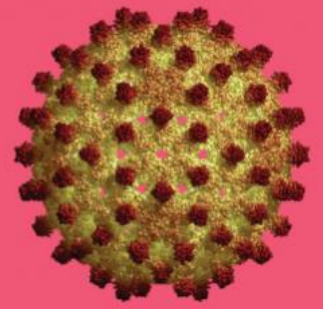
KLİMİK

UVHS VIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

3-5 HAZİRAN 2016 /BARİDA HOTEL, ISPARTA



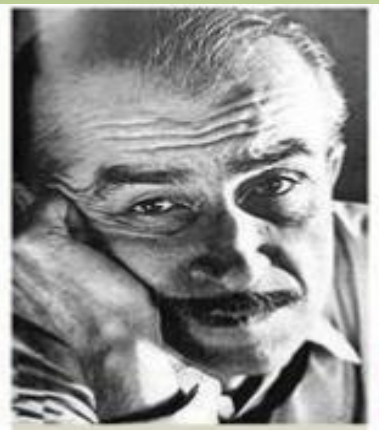
Sirotik Hastalarda Tedavi

Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Nâzım Hikmet



Orhan Kemal

Ahmet Arif

3 Haziran ′63- ∞

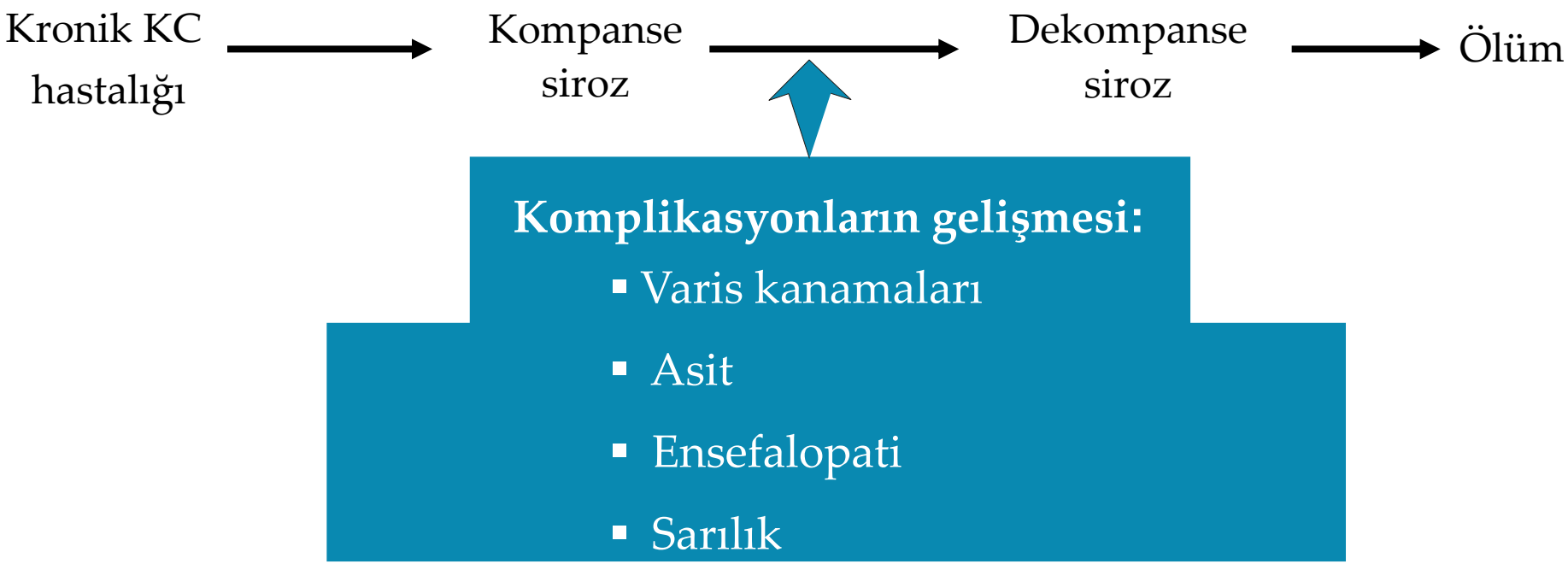
3-6 Haziran ′16

Antik Yunan'da Pisidya'nın başkenti
Sagalasos
Burdur/Ağlasun

İçerik

- Kronik HBV infeksiyonu
  - ✓ Siroz tedavisi
- Kronik HCV infeksiyonu
  - ✓ Siroz tedavisi
  - ✓ Yeni tedaviler ve yönetimi

Kronik Karaciğer Hastalığının Doğal Seyri



- Hepatik dekompansasyonun klinik deliller ortaya çıkmadan biyokimyasal olarak saptanabilir
- Erken tanı, transplantasyon gereksiniminin ve mortalitenin azaltılması ve tedavi seçenekleri açısından önemlidir

AASLD/IDSA. HCV Management. http://www.hcvguidelines.org..
http://www.liverfoundation.org/abouttheliver/info/progression/

Sirotik Hastaların Değerlendirilmesi: Child-Pugh Skoru

Değişkenler	1	2	3
Ensefalopati derecesi	yok	Hafif,1-2	Şiddetli,3-4
Asit	yok	Hafif-orta	Şiddetli-dirençli
Serum albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Protrombin zamanı (saniye) veya INR	< 4 <1.7	4-6 1.7-2.3	> 6 >2.3
Serum bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3

- Child-Pugh A: 5-6 Child-Pugh B: 7-9 Child-Pugh C: ≥ 10 puan

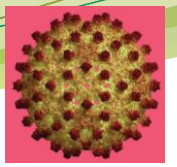
Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Skoru

MELD skoru = 0.957 x Log_e (kreatinin mg/dL) + 0.378 x Log_e (bilirubin mg/dL) + 1.120 x Log_e (INR) > 14= dekompanse ???

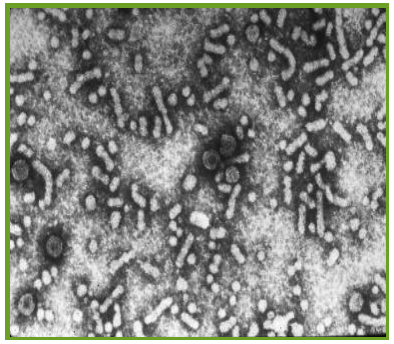
Pugh RN, et al. Br J Surg. 1973; 60: 646-9.

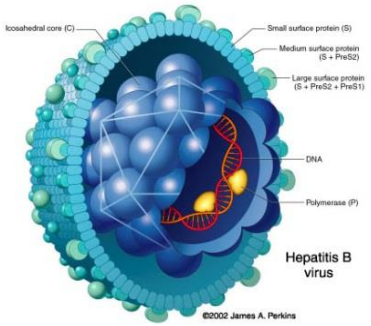
KLİMİK

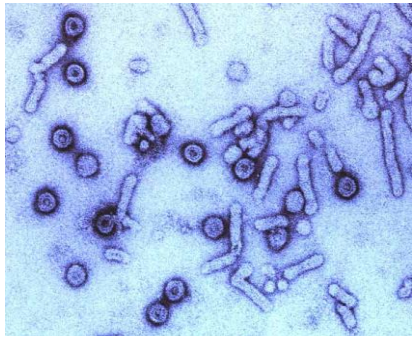
İlk Yerli Hepatit B Aşısı Üretildi

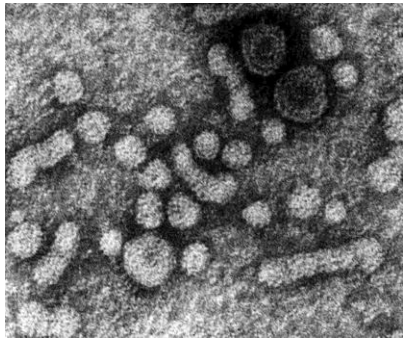


Kronik Hepatit B İnfeksiyonu









Kronik HBV Tedavisi: Rehberler

Clinical Practice Guidelines

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

European Association for the Study of the Liver*

Entecavir and tenofovir are potent HBV inhibitors with a high barrier to resistance [67,70,78,85,92,123] (Fig. 1). Thus, they can be confidently used as first-line monotherapies [1] (**A1**).

The other three NAs may only be used in the treatment of CHB if more potent drugs with high barrier to resistance are not available or appropriate (**A1**).

Hepatol Int (2012) 6:531–561
DOI 10.1007/s12072-012-9365-4

GUIDELINES

Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update

Yun-Fan Liaw · Jia-Horng Kao · Teerha Piratvisuth · Henry Lik Yuen Chan · Rong-Nan Chien · Chun-Jen Liu · Ed Gane · Stephen Locarnini · Seng-Gee Lim · Kwang-Hyub Han · Deepak Amarapurkar · Graham Cooksley · Wasim Jafri · Rosmawati Mohamed · Jin-Lin Hou · Wan-Long Chuang · Laurentius A. Lesmana · Jose D. Sollano · Dong-Jin Suh · Masao Omata

Recommendation 5 Treatment-naïve patients can be treated with conventional IFN 5–10 MU 3 times per week (IB) or Peg-IFN-α_{2a} 180 µg weekly or Peg-IFN-α_{2b} 1–1.5 µg/kg weekly (IA), ETV 0.5 mg daily (IA), TDF 300 mg daily (IA), ADV 10 mg daily (IB), LdT 600 mg daily (IB), or LAM 100 mg daily (IB). Thymosin α 1.6 mg 2 times per week can also be used (IB). ETV or TDF is the preferred nuc.

HEPATOLOGY
Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases
AASLD

PRACTICE GUIDELINE

HEPATOLOGY, Month 2015

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Norah A. Terrault,[1] Natalie H. Bzowej,[2] Kyong-Mi Chang,[3] Jessica P. Hwang,[4] Maureen M. Jonas,[5] and M. Hassan Murad[6]

1B. The AASLD recommends Peg-IFN, entecavir, or tenofovir as preferred initial therapy for adults with immune-active CHB.

Siroz

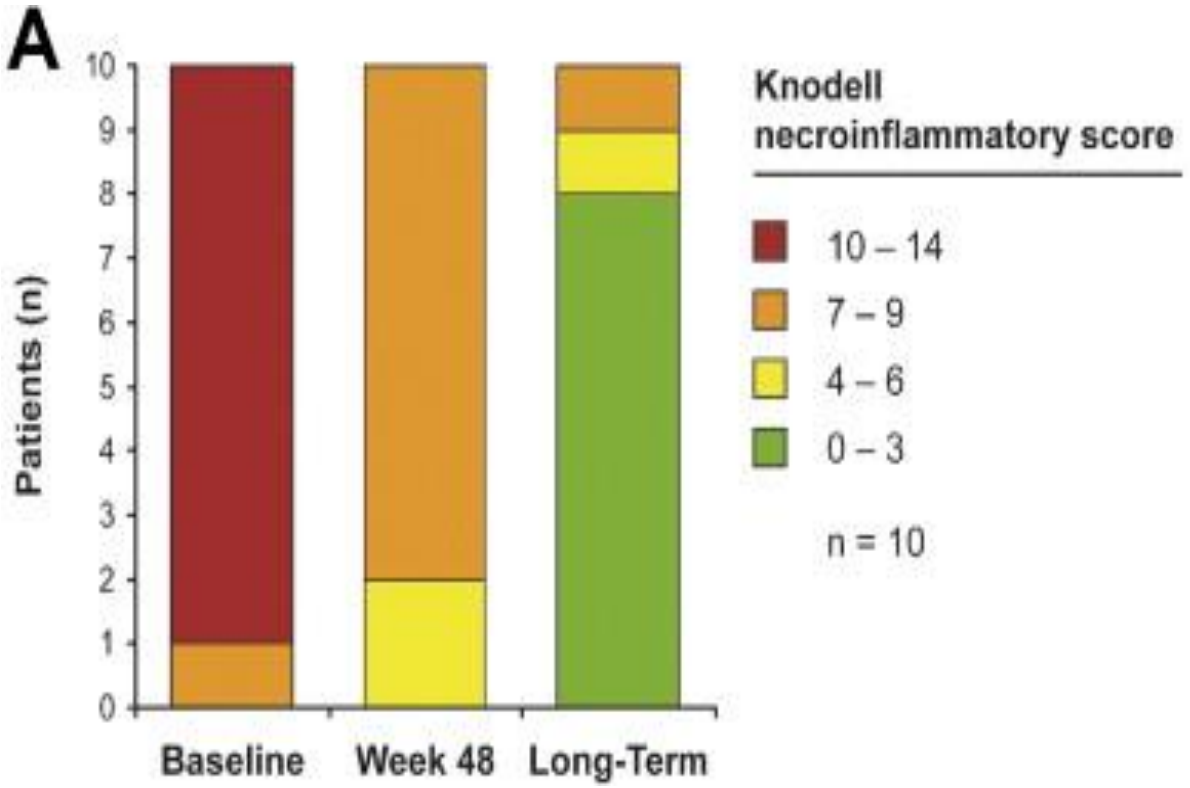
HBeAg (+) veya (-), HBV DNA tespit edilebilir

Kompanse;

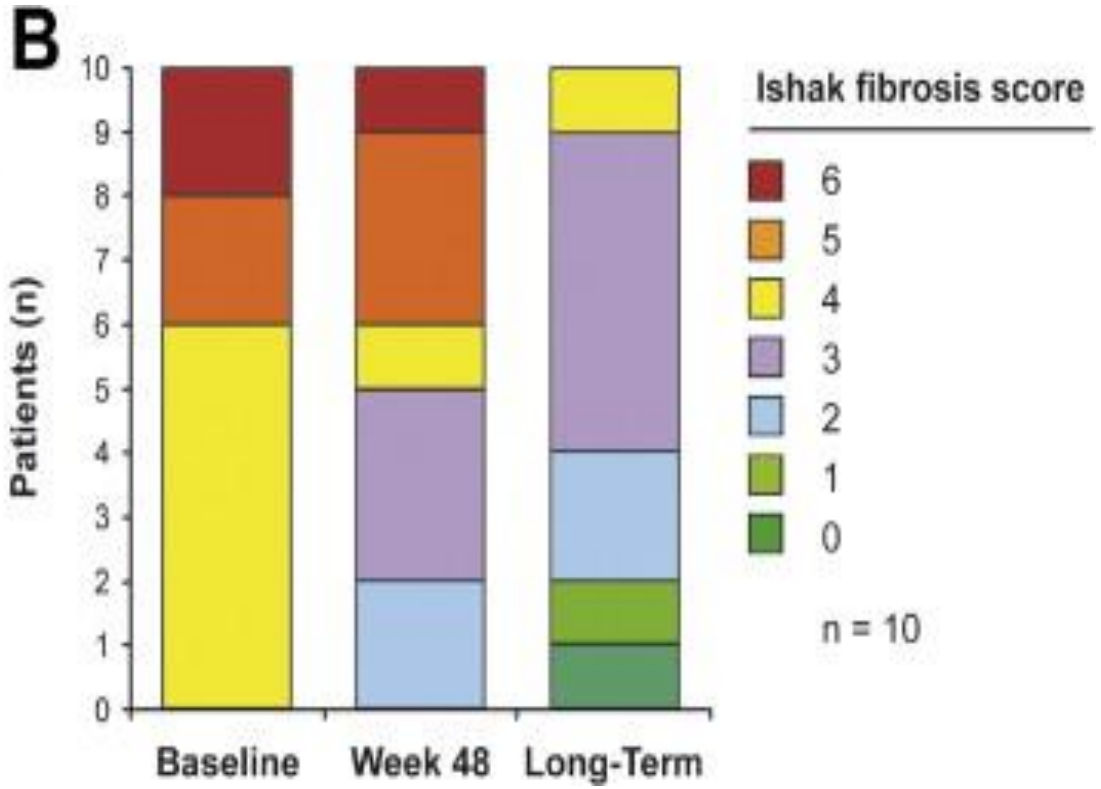
- HBV DNA tespit edilebilir düzeyde ise ALT normal olsa bile tedavi düşünülmeli
- Sirozlu hastalarda direnç potansiyeli düşük ve potent ilaçlar **entekavir** ve **tenofovir** tercih edilmektedir.

✓ Bu hasta grubunda lamivudin tercih **edilmemelidir**.

Long-Term Treatment with Entecavir Induces Reversal of Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B



Knodel Skorunda ortalama 7.6 puan azalma

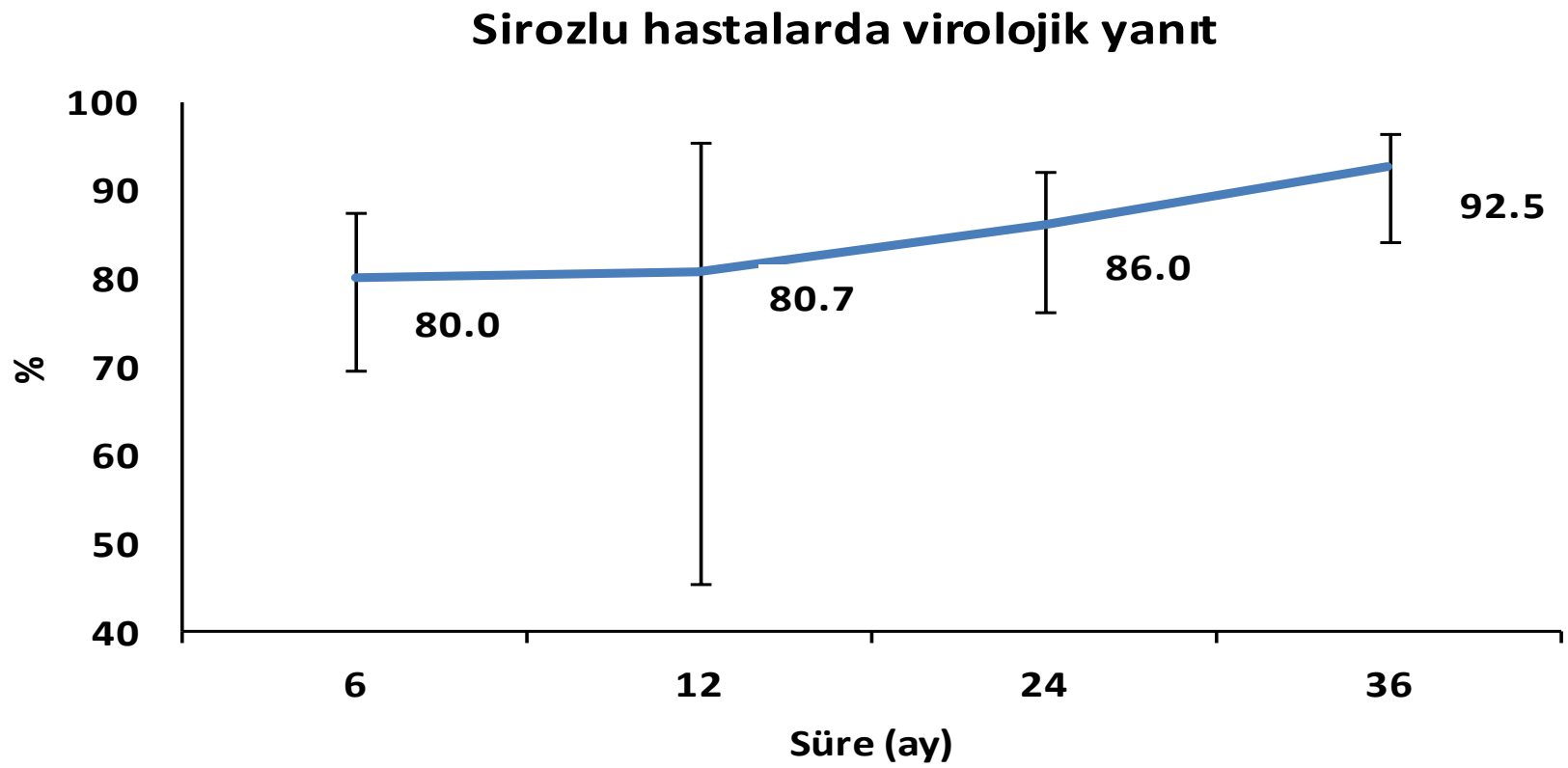


Ishak fibroz skorunda ortalama 2.2 puan azalma

Sonuç: Uzun dönem entekavir kullanımı, ileri evre fibroz ve sirozu geri döndürebilir

Schiff, Eugene R et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011

ETV ile Türkiye'den Gerçek Yaşam Çalışmalarının analizi ETV sirozlu hasta popülasyonunda çok etkilidir



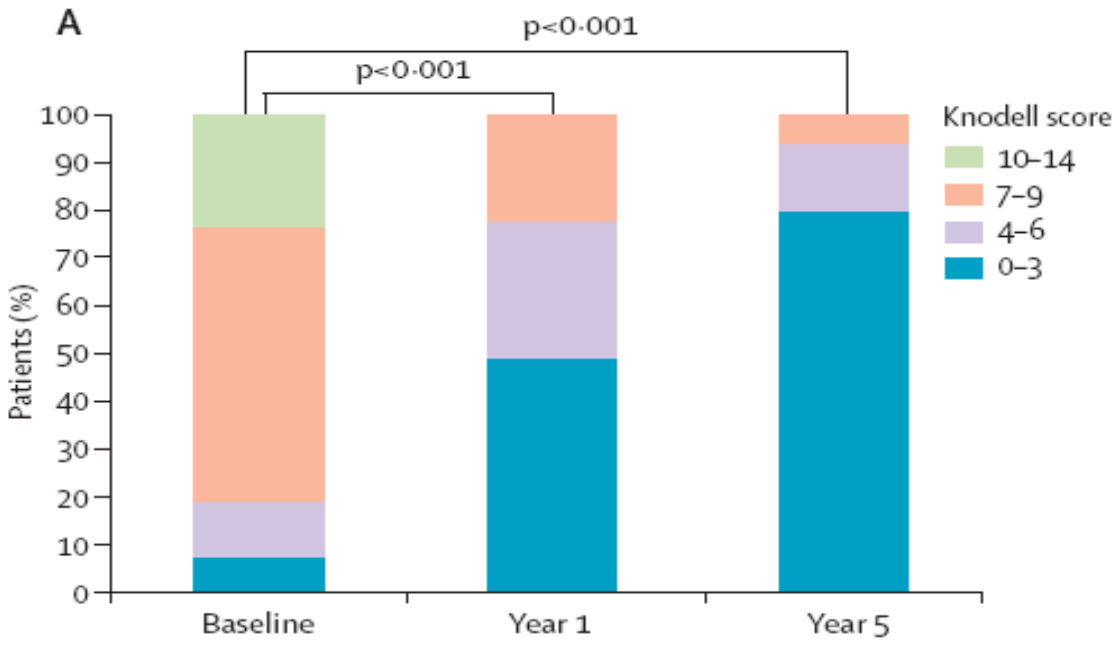
Akarca U ve ark, KHBV Entekavir Kullanımının Etkinliği Meta-Analizi, 9. Ulusal Hepatoloji Kongresi 2013; PS 109.

Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study

Patrick Marcellin, Edward Gane, Maria Buti, Nezam Afdhal, Willi
John F Flaherty, Raul Aguilar Schall, Jeffrey D Bornstein, Kathryn

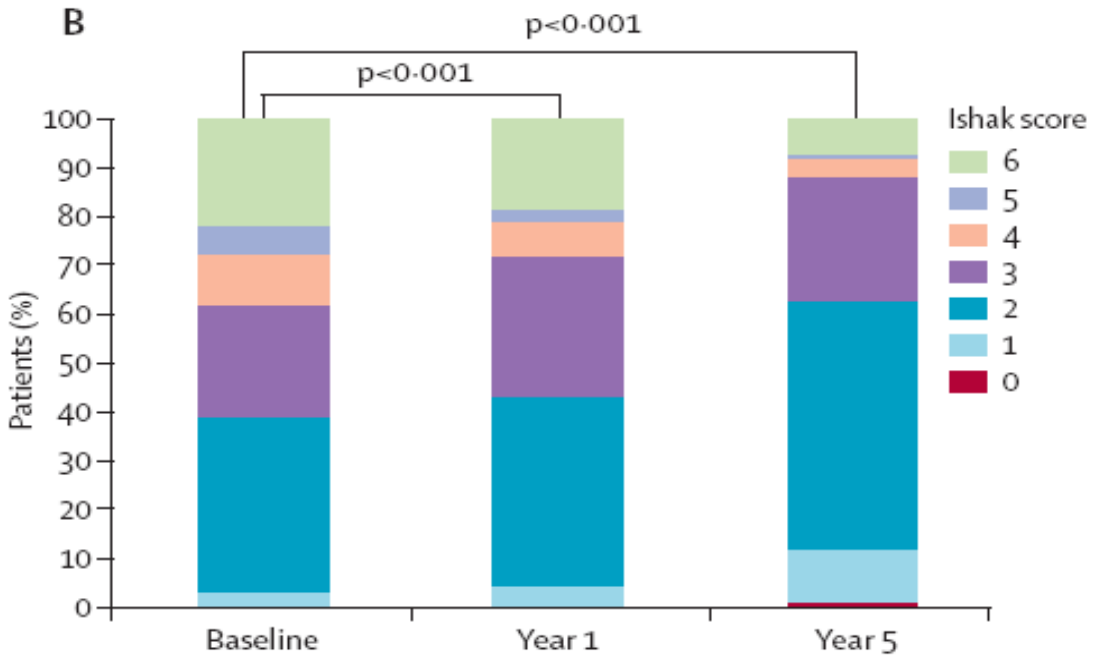
www.thelancet.com Published online December 10, 2012 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1

334 hastanın Knodell nekroinflamatuar skorlarının dağılımı



Histolojik düzelme **%87**

334 hastanın İshak fibroz skorlarının dağılımı



176 olguda fibrozda gerileme saptanmış
Bazalde siroz olan 96 hastanın 71'inde (**%74**) fibroz gerilemiş

Siroz

Kompanse;

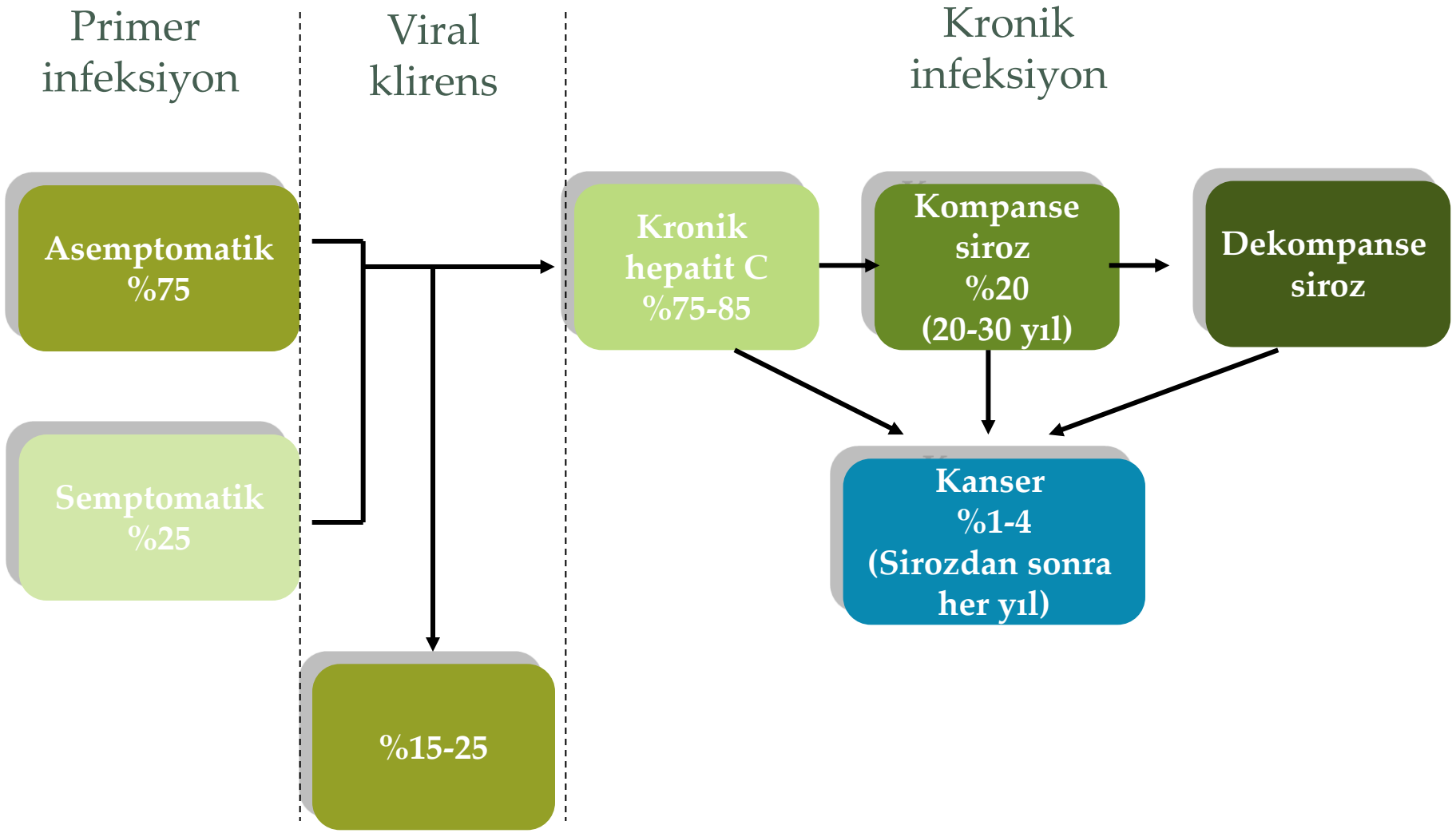
- Yüksek potensli ilaçlar olan **entekavir** ve **tenofovir**
- Bu iki ilacın sağlanamadığı durumlarda lamivudin de verilebilir??? mi

- **Dekompanse;**
- HBV DNA, HBeAg ve ALT düzeylerine bakılmaksızın tedavi yönünden değerlendirilmelidir.
- Dekompanse sirozu olan hastaların tedavisinde de yüksek potensli antiviraller yeğlenir.
- **IFN kullanılmamalıdır**.

Mıstık R, et al. VHÇG Uzlaşı Raporu. *Klimik Dergisi*. 2014; 27(S1): 48-68.

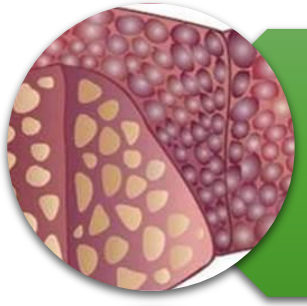
Kronik Hepatit C İnfeksiyonu

KHC'de Sirozun Doğal Seyri



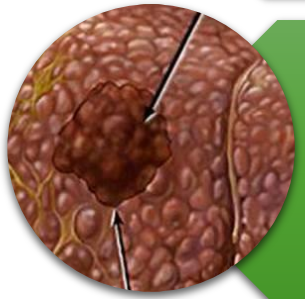
Chen SL, et al. Int J Med Sci 2006;3:47–52.

HCV, KC Hastalığının Önde Gele



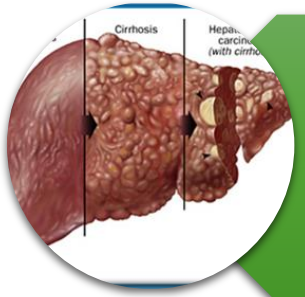
Siroz

- ≈Dünyada siroz vakalarının %27'si HCV 'y
- Siroz vakalarının%2–4'ünde HSK gelişir.[2]



HSK

- Primer KC kanserinin %85–90'ında neden
- HSK , ABD 'de kanser ölümlerinin en hız
- ≈Global HSK'lerin %25'inden HCV soru



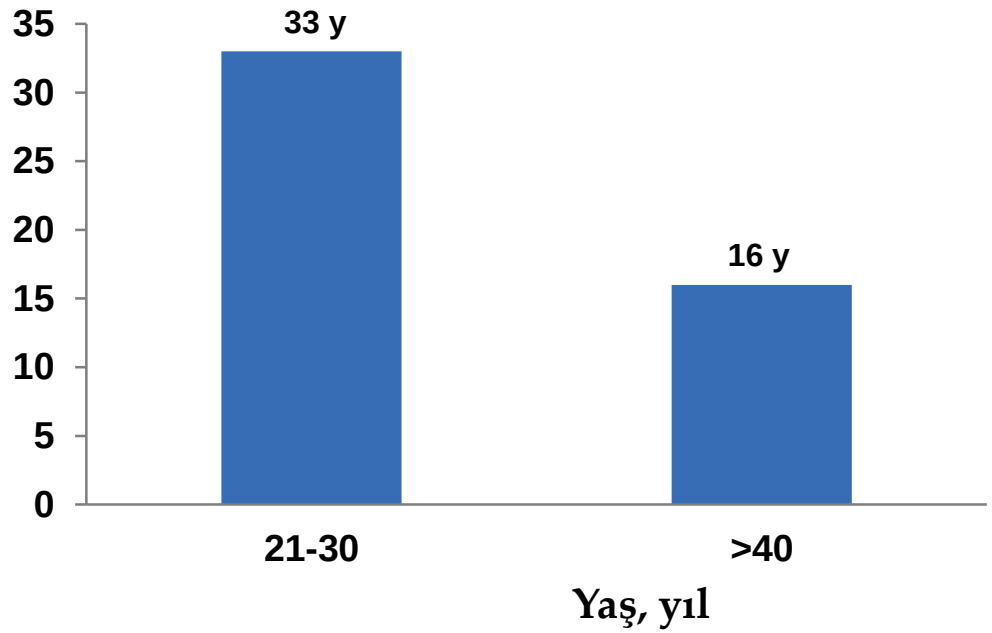
KC Nakli

- ≈Avrupa'da karaciğer nakillerinin %23'ün
- ≈Sadece Amerikada yılda 13,000 HCV has

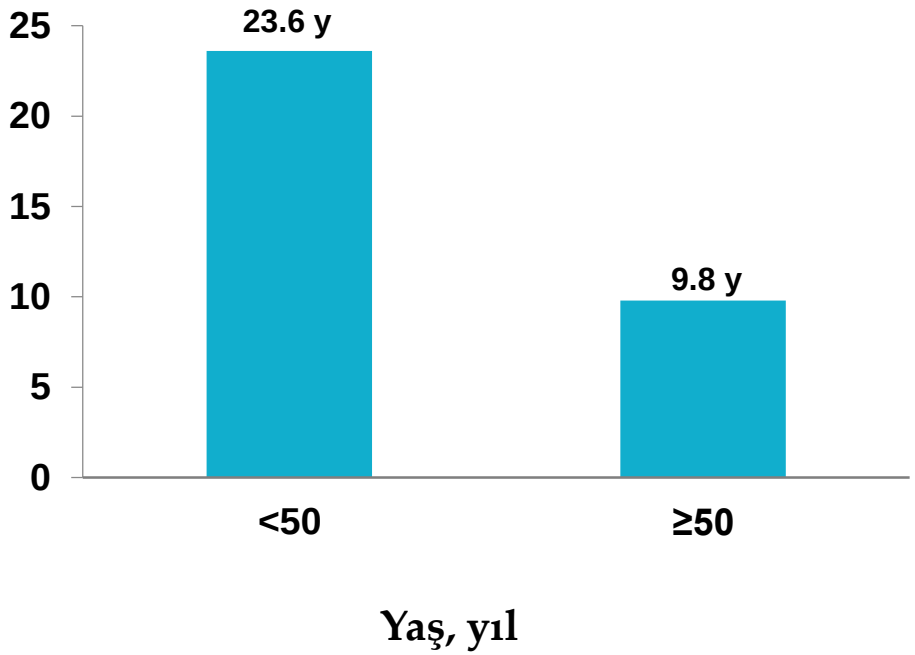
1. Averhoff et al. *Clin Infect Dis.* 2012;55(S1)
3. Louie et al. *BMC Infect Dis*. 2012;12:86. 4. Clark and Muir. *N Engl J Med*. 2012;366:2436.
5. US Department of Health and Human Services. *OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report.* 2012;1.

ABD ve Avrupada ileri yaşta infekte olan hastalar daha hızlı siroz geliştirir

Italyan Çalışması[a]



ABD Çalışması[2b]



- Hastalığın alındığı yaş ile siroza ilerleme arasında ters orantı vardır. [1]

[a]Italian study of 392 patients with infusion-associated HCV infection.
[b]US study of 131 patients with chronic post-transfusion HCV infection.

1. Minola et al. *Blood*. 2002;99:4588.
2. Tong et al. *N Engl J Med*. 1995;332:1463.

Mevcut HCV Tedavilerinde Sonucu Etkileyen Faktörler

HCV genotipi[12-16]	**GT 2**	**GT 3**	**GT 6**	**GT 4**	**GT 1b**	**GT 1a**
HCV viral yük[12-16]	**Düşük**				**Yüksek**	
Hastalık Evresi[12,15-18]	**F0 – F2**			**F3**	**F4**	**Dekompanse F4**
Önceki Tx Yanıtı[19,20]	**Nüks**				**Kısmi**	**Null**
***IL28B* genotipi[16,21]**	**CC**				**CT or TT**	
Etnik Köken[22,23]	**Doğu Asya**	**Caucasian**	**Latin**		**Siyah/Afr American**	
Cinsiyet[12]		**Kadın**		**Erkek**		
BMI[12,24]		**Düşük**			**Yüksek**	

12.McHutchison JG, et al. NEJM 2009;361:580–593 13. Ferenci P, et al. Hepatology 2008;47:1816–1823. 14. Kamal SM, et al. Gut 2005;54:858–866 15. Legrand-Abravanel 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;364:2417–1428. 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.

Direkt Etkili Antiviraller ve Özellikleri

Proteaz — **Polimeraz**

Ribavirin	NS3 Proteaz Inhibitorleri	NS5A Replikasyon Kompleks Inhibitörleri	NS5B NUC Inhibitorleri	NS5B Non-NUC Inhibitorleri
	Telaprevir **Boceprevir** **Simeprevir** **Asunaprevir** **Paritaprevir** **MK-5172** **Faldaprevir** **Sovaprevir** **ACH-2684**	**Daclatasvir** **Ledipasvir** **Ombitasvir** **MK-8742** **GS-5885** **GS-5816** **ACH-3102** **PPI-668** **GSK2336805** **Samatasvir**	**Sofosbuvir** **VX-135** **IDX21437** **ACH-3422**	**Dasabuvir** **BMS-791325** **PPI-383** **GS-9669** **TMC647055**
Yüksek potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük	**Yüksek potent Multigenotipik Direnç bariyeri düşük**	**Orta potent Pangenotipik Direnç bariyeri yüksek**	**Orta potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük**	

Kompanse Siroz Hastaları

Direkt Etkili Antiviraller ve Özellikleri

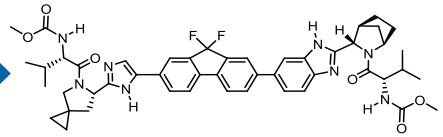
Proteaz — **Polimeraz**

Ribavirin	NS3 Proteaz Inhibitorleri	NS5A Replikasyon Kompleks Inhibitörleri	NS5B NUC Inhibitorleri	NS5B Non-NUC Inhibitorleri
	Telaprevir	**Daclatasvir**	**Sofosbuvir**	**Dasabuvir**
	Boceprevir	**Ledipasvir**	**VX-135**	**BMS-791325**
	Simeprevir	**Ombitasvir**	**IDX21437**	**PPI-383**
	Asunaprevir	**MK-8742**	**ACH-3422**	**GS-9669**
	Paritaprevir	**GS-5885**		**TMC647055**
	MK-5172	**GS-5816**		
	Faldaprevir	**ACH-3102**		
	Sovaprevir	**PPI-668**		
	ACH-2684	**GSK2336805**		
		Samatasvir		
Yüksek potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük		**Yüksek potent Multigenotipik Direnç bariyeri düşük**	**Orta potent Pangenotipik Direnç bariyeri yüksek**	**Orta potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük**

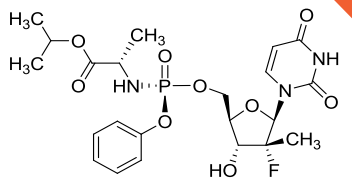
Ledipasvir/SOF: Tek tablet rejimi

- Ledipasvir (LDV)
  - Günde bir kez, oral, 90-mg NS5A inhibitörü

LDV
NS5A
inhibitörü



- Sofosbuvir
  - Günde bir kez, oral, 400-mg NS5B inhibitörü



SOF
nükleotid
polimeraz
inhibitörü

- Ledipasvir/Sofosbuvir FDC
  - Günde bir kez, oral, sabit-doz (90/400 mg) kombinasyon tableti
  - Hepatit C için tek tablet rejimi (STR)

LDV
NS5A
inhibitörü

SOF
nükleotid
polimeraz
inhibitörü

Genotip 1 infeksiyonunda FDA Onayı 10/10/14

ION Çalışmaları

Açık etiketli, faz III, randomize çalışmalar

- ION-1: Genotip 1 ile infekte naif hastalarda LDV + SOF ± RBV kombinasyonu
- Fiks doz kombinasyon, 12 veya 24 hafta süreyle
  - Olguların **%20'den fazlası kompanse siroz**
  - Sonlanım noktası KVY12
- ION-2: Genotip 1 ile infekte tedavi deneyimli (PEG-İFN + RBV veya PEG-İFN + 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 KVY12
- ION-3: Genotip 1 ile naif, **sirozu olmayan** hastalarda LDV + SOF ± RBV

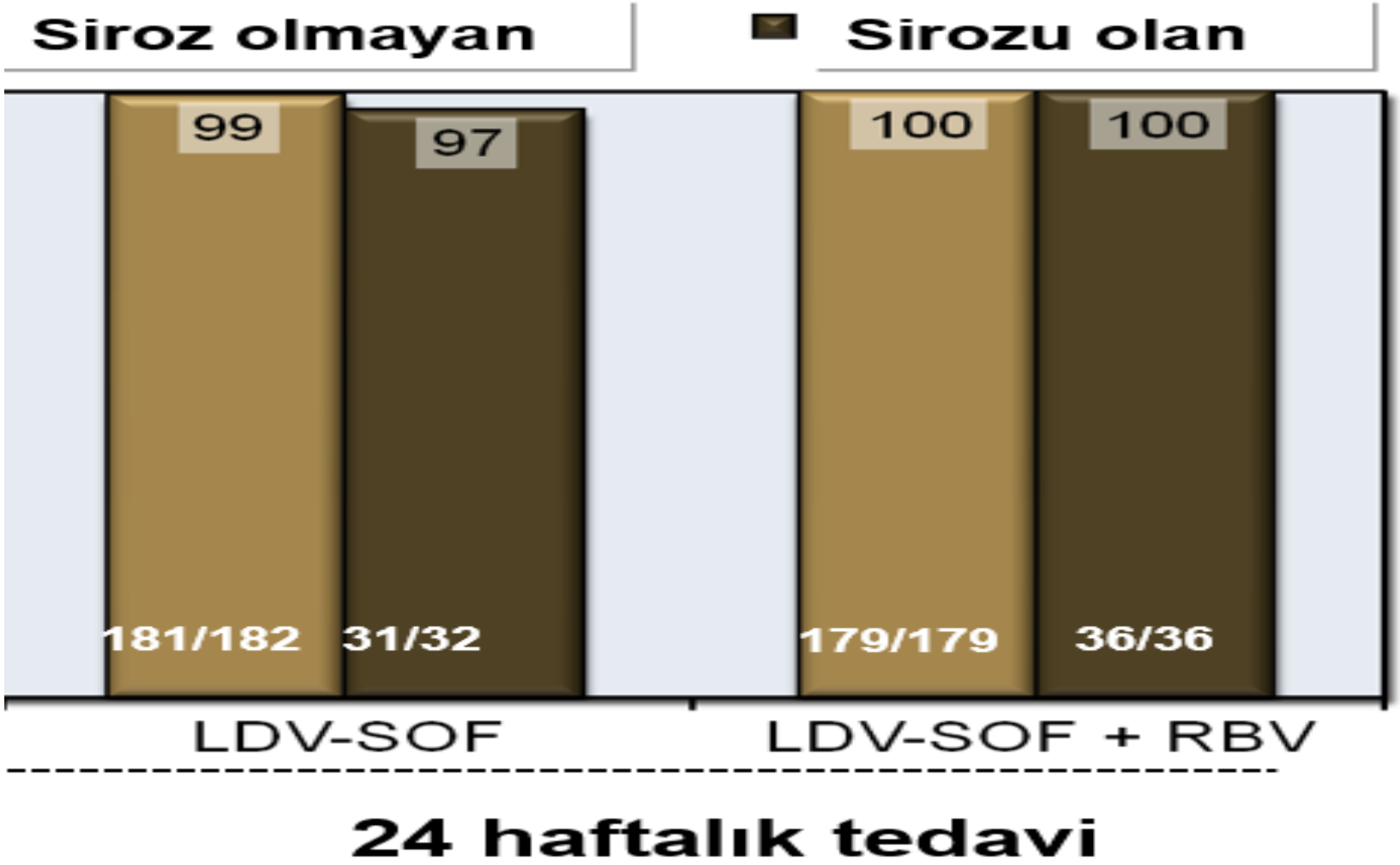
8 hafta ile LDV + SOF 12 hafta süreli tedavilerin karşılaştırılması

Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-98.
Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1483-93.
Kowdley, K, et al. N Engl J Med. 2014;370:1879-88.

ION Çalışmaları

Açık etiketli, faz III, randomize çalışmalar

- ION-1: Genotip 1 ile infekte naif hastalarda LDV + SOF ± RBV kombinasyonu



veya PEG-İFN +
nasyon tedavisi

F ± RBV

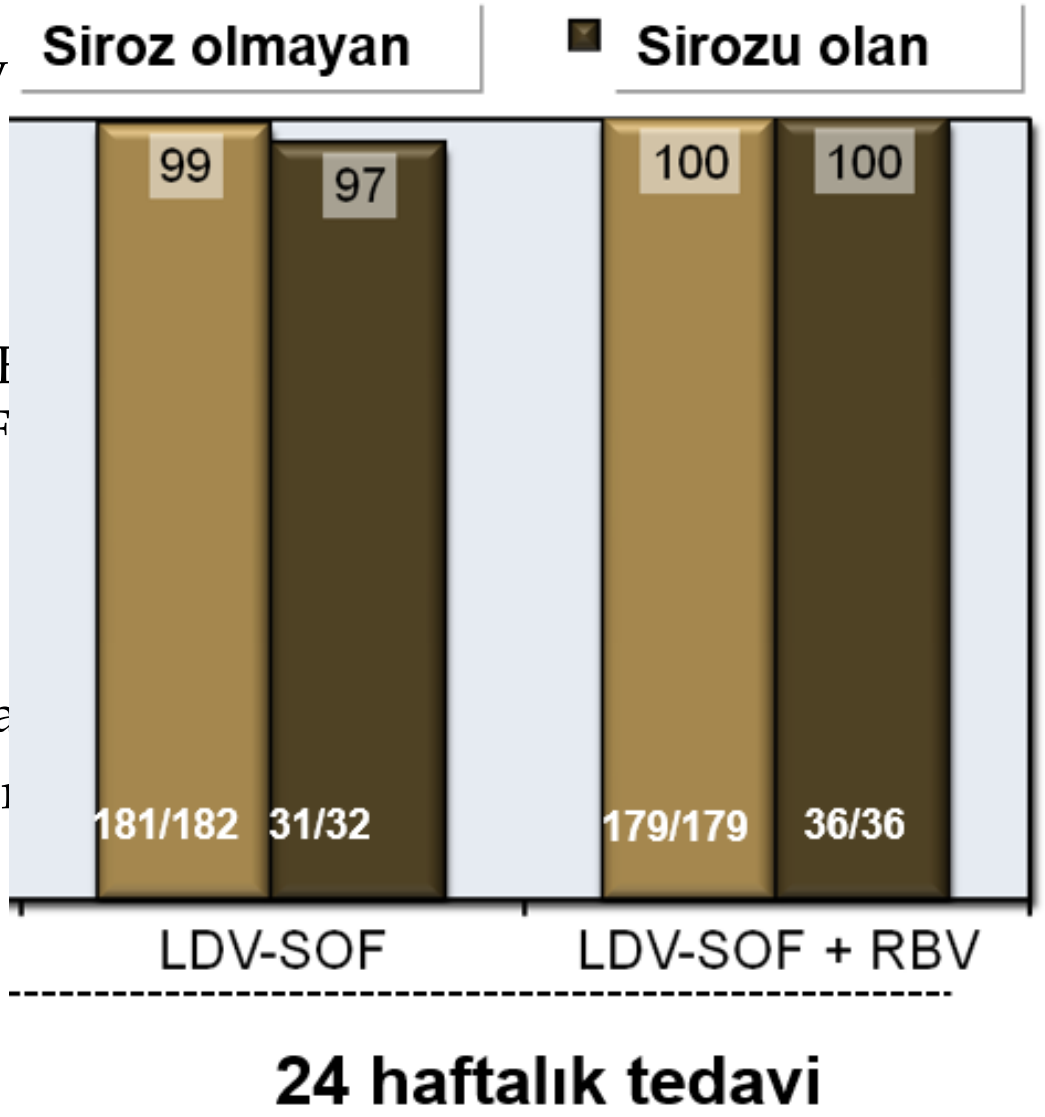
Engl J Med. 2014;370:1889-98.
Engl J Med. 2014;370:1483-93.
N Engl J Med. 2014;370:1879-88.

ION Çalışmaları

Açık etiketli, faz III, randomize çalışmalar

- ION-1: Genotip 1 ile infekte naif hastalarda LDV
- Fiks doz kombinasyon, 12 veya 24 hafta süreyle
  - Olguların **%20'den fazlası kompanse siroz**
  - Sonlanım noktası KVY12
- ION-2: Genotip 1 ile infekte tedavi deneyimli (P
  RBV + proteaz inhibitörü) hastalarda LDV + SOF
  - Fiks doz kombinasyon, 12 veya 24 hafta süreyle
  - Olguların **%20'den fazlası kompanse siroz**
  - Sonlanım noktası KVY12
- ION-3: Genotip 1 ile naif, sirozu olmayan hastala

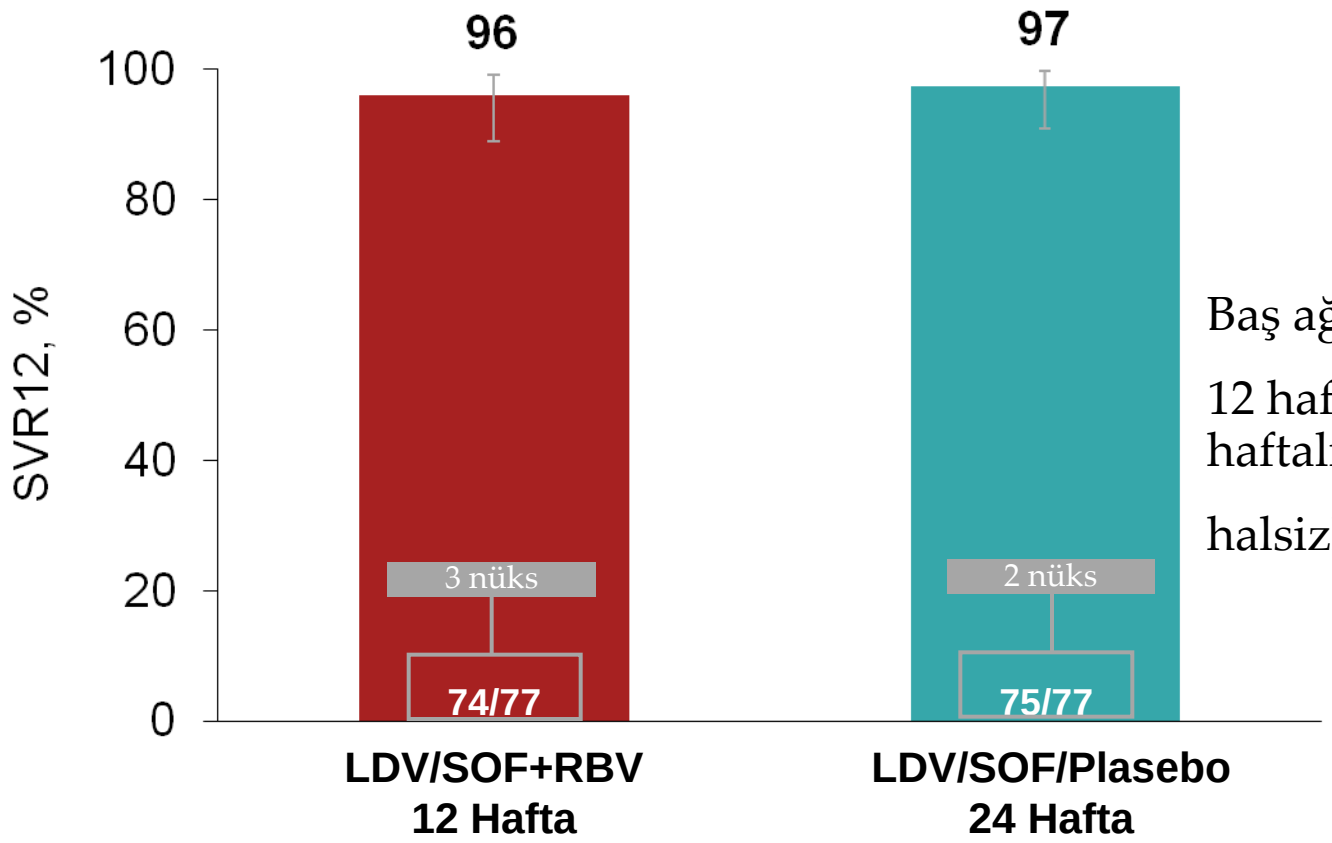
8 hafta ile LDV + SOF 12 hafta süreli tedavilerin ka



SIRIUS (CUPIC Tekrar tedavi çalışması)

PEG-İFN+RBV ± PI ile sonuç alınmayan GT 1 siroz hastalarında LDV/SOF tedavisi

Çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışma (%30 CUPIC'ten)



Baş ağrısı

12 haftalık tedavide %27, 24 haftalık tedavide %40,

halsizlik sırasıyla %9 ve %19

Geçmişte PI etkisiz olan siroz hastalarının %97'sinde KVY12 sağlanmıştır!

Bourliere M, et al. AASLD 2014. Abstract LB-6.
Lancet Infect Dis. 2015;15:397-404.

Direkt Etkili Antiviraller ve Özellikleri

Proteaz — **Polimeraz**

Ribavirin	NS3 Proteaz Inhibitorleri	NS5A Replikasyon Kompleks Inhibitörleri	NS5B NUC Inhibitorleri	NS5B Non-NUC Inhibitorleri
	Telaprevir	**Daclatasvir**	**Sofosbuvir**	**Dasabuvir**
	Boceprevir	**Ledipasvir**	**VX-135**	**BMS-791325**
	Simeprevir	**Ombitasvir**	**IDX21437**	**PPI-383**
	Asunaprevir	**MK-8742**	**ACH-3422**	**GS-9669**
	Paritaprevir	**GS-5885**		**TMC647055**
	MK-5172	**GS-5816**		
	Faldaprevir	**ACH-3102**		
	Sovaprevir	**PPI-668**		
	ACH-2684	**GSK2336805**		
		Samatasvir		
Yüksek potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük		**Yüksek potent Multigenotipik Direnç bariyeri düşük**	**Orta potent Pangenotipik Direnç bariyeri yüksek**	**Orta potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük**

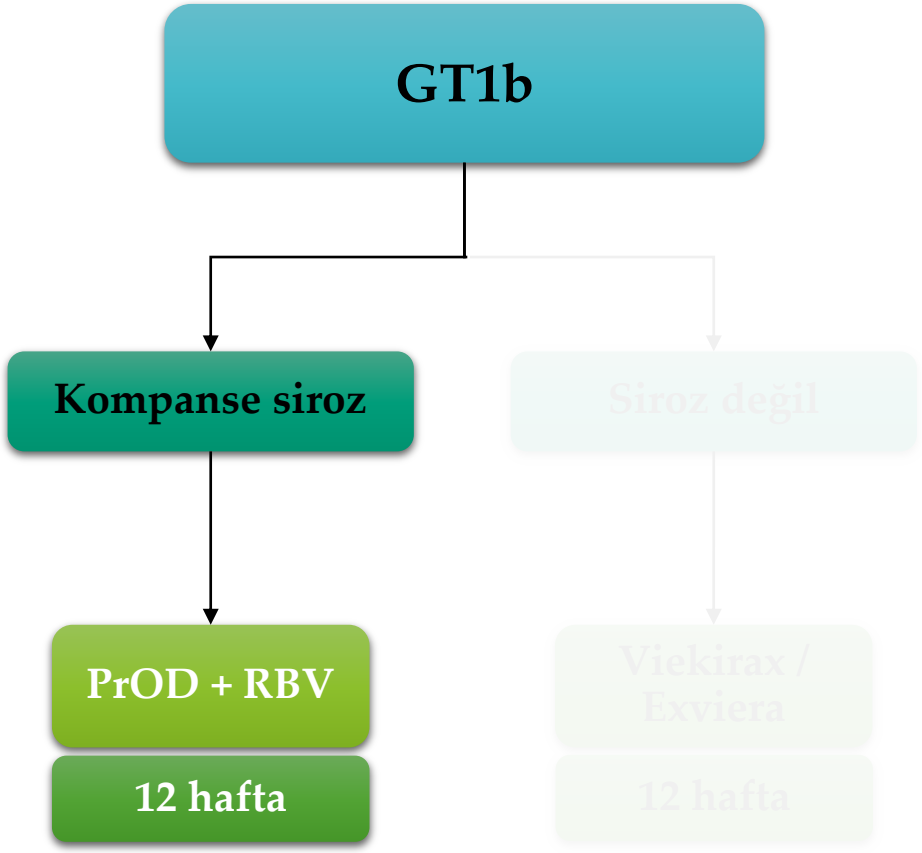
Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir + Dasabuvir (PrOD)

- Paritaprevir 150 mg:
  - Potent NS3/4A proteaz inhibitörü
- Ritonavir 100 mg:
  - Paritapirevir 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 1x2 tb OMV/PTV/RTV +
2. Günde 2x1 tb DSV ±
3. Genotipe ve siroz durumuna göre kiloya ayarlı RBV
4. **GT1a-1b** ve **4** HCV'de önerilmekte

AASLD 2015, Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir

HCV GT1b sirotik Hastalarda **PrOD**



SAPPHIRE-I

SAPPHIRE-II

PrOD+ RBV
vs. plasebo
12 hafta

PEARL-II

PEARL-III

PrOD + RBV
vs. PrOD
12 hafta

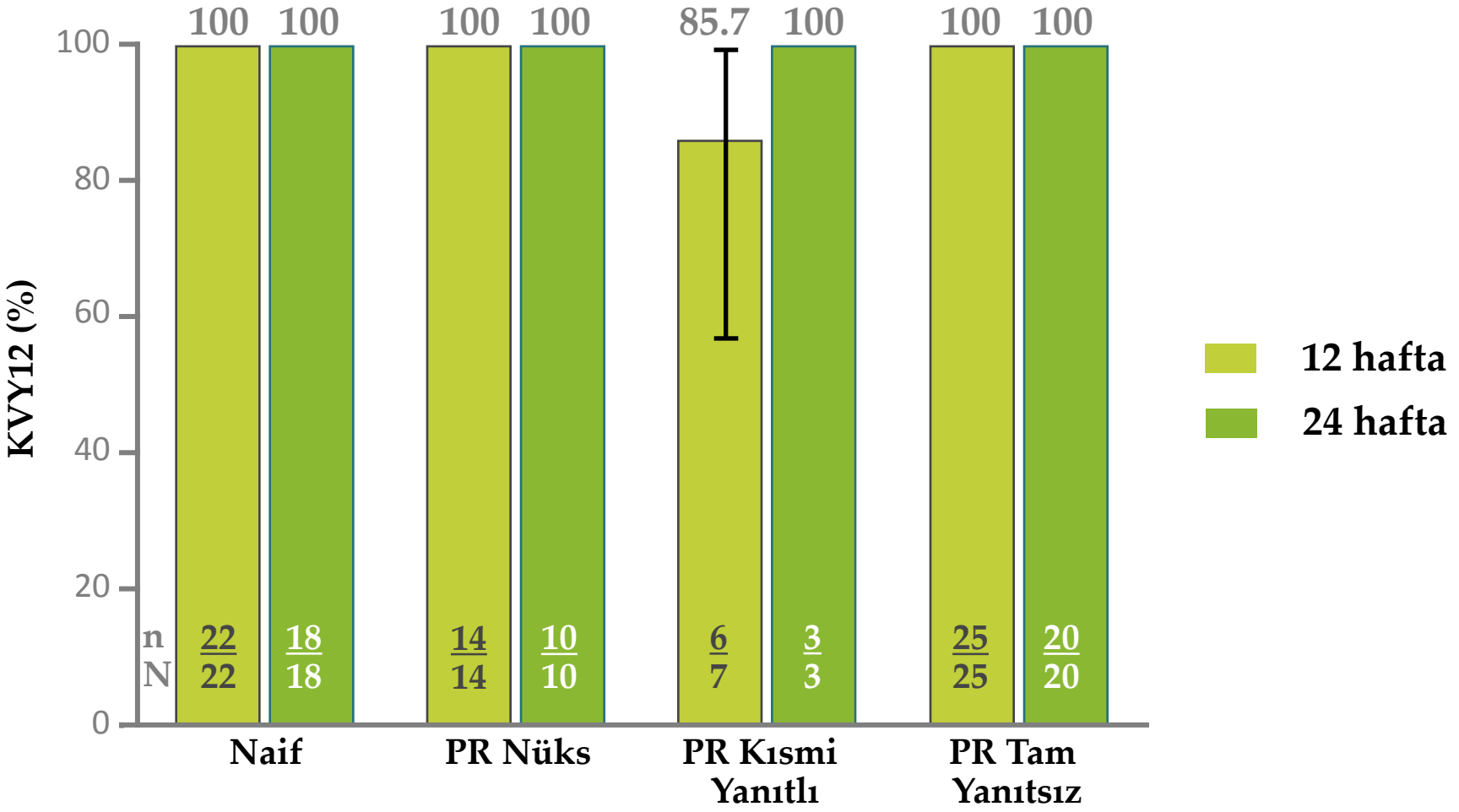
TURQUOISE-II

PrOD + RBV
12 vs. 24 hafta

Andreone P et al. Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):359-365.
Ferenci P et al. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-1992.

TURQUOISE-II: Önceki Tedavi Yanıtına Göre GT1b Hastalarda KVY12 Oranları

PTV/r/OBV/DSV + RBV 12 veya 24 hafta



Poordad F, et al. N Engl J Med. 2014;370:1973–1982.

Kontrindike İlaçlar

Sınıf	Kontraindike İlaçlar
Alfa-1-adrenoreseptör antagonistleri	Alfuzosin HCL
Antiepileptik	Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
Antihiperlipidemik ilaçlar	Gemfibrozil
Anti-tbc	Rifampin
Ergo deriveleri	Ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin
Etinil estradiol-içeren ilaçlar	Oral kontraseptifler
Bitkisel ürünler	Sarı kantaron
HMG CoA redüktaz inhibitörleri	Lovastatin, simvastatin
Nöroleptikler	Pimozid
NNRTI	Efavirenz
PDE5 inhibitörleri	Sildenafil
Sedatif/hipnotik	Triazolam, oral midazolam

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir .

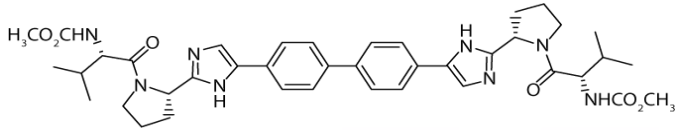
Direkt Etkili Antiviraller ve Özellikleri

Proteaz — **Polimeraz**

Ribavirin	NS3 Proteaz Inhibitorleri	NS5A Replikasyon Kompleks Inhibitörleri	NS5B NUC Inhibitorleri	NS5B Non-NUC Inhibitorleri
	Telaprevir	**Daclatasvir**	**Sofosbuvir**	**Dasabuvir**
	Boceprevir	**Ledipasvir**	**VX-135**	**BMS-791325**
	Simeprevir	**Ombitasvir**	**IDX21437**	**PPI-383**
	Asunaprevir	**MK-8742**	**ACH-3422**	**GS-9669**
	Paritaprevir	**GS-5885**		**TMC647055**
	MK-5172	**GS-5816**		
	Faldaprevir	**ACH-3102**		
	Sovaprevir	**PPI-668**		
	ACH-2684	**GSK2336805**		
		Samatasvir		
Yüksek potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük		**Yüksek potent Multigenotipik Direnç bariyeri düşük**	**Orta potent Pangenotipik Direnç bariyeri yüksek**	**Orta potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük**

Daclatasvir ve Asunaprevir

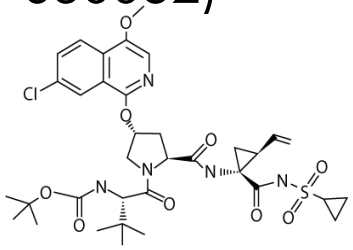
Daclatasvir (DCV, BMS-790052)



Daklinza®
60 mg

- HCV NS5A replikasyon kompleksi inhibitörü[1]
- İn vitro pangenotipik potent inhibitör
- Günde tek doz uygulama;
- Hepatik ve renal yetmezlikte doz azaltmayı gerektirmez[4]
- İlaç etkileşimi önemsizdir.[3,5–7]

Asunaprevir (ASV, BMS-650032)

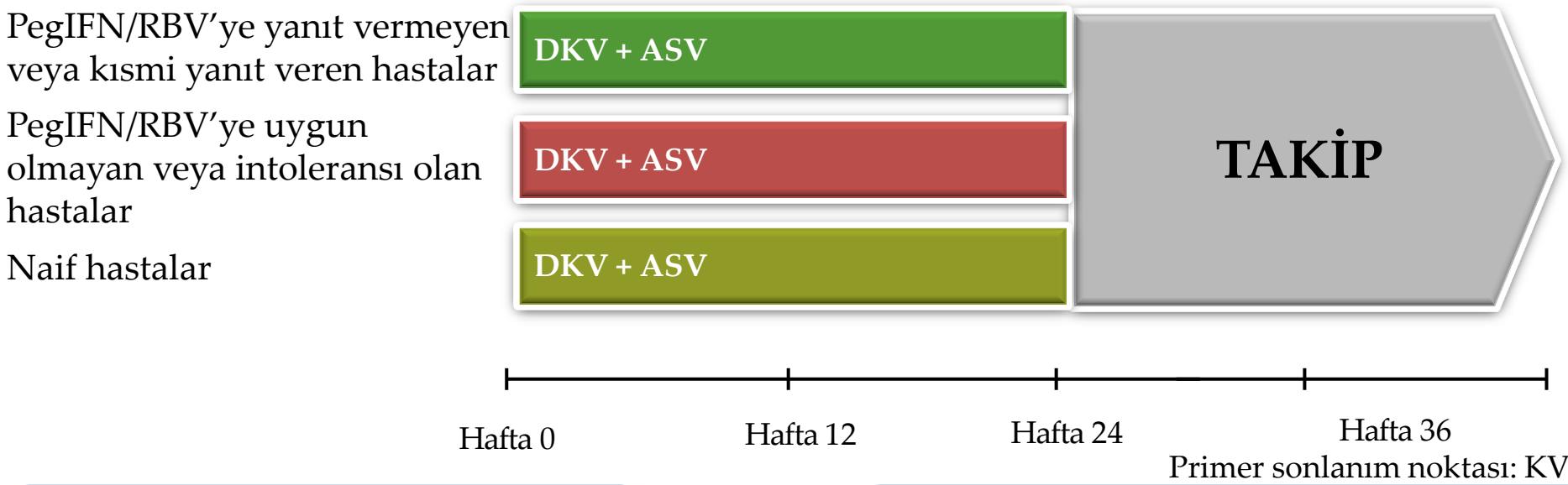


Sunvepra ®
100 mg

- İn vitro yüksek seçici HCV NS3 proteaz inhibitorü[10]
- İn vitro HCV GT-1 ve 4 antiviral aktivite [10]
- Potent (nanomolar EC_{50})[10]
- Günde 2 doz uygulama ve renal yetmezlikte doz azaltımı gerektirmez [a]

1.Gao et al. Nature. 2010;465:96. 2. Nettles et al. Hepatology 2011;54:1956. 3. Bifano et al. AASLD 2010; abstract 827. 4. Garimella et al. Antivir Ther. 2015;20:535-543. 5. Bifano et al. Antivir Ther. 2013;18:931. 6. Bifano et al. AASLD 2013; P1081. 7. Bifano et al. EASL 2013; P794. 8. Sulkowski et al. N Engl J Med. 2014;370:211. 9. Nelson et al. Hepatology. 2015;61:1127. 10. McPhee et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:5387. 11. Everson et al. AASLD 2012; Oral LB-3. 12. Pasquinelli et al. AASLD 2009; Oral 225. 13. Garimella et al. AASLD 2013; poster 463. 14. Asunaprevir Japan Label. October 2015.

HALLMARK : GT1b'li hastalarda Faz 3 DCV + ASV çalışması



Hastalar N = 645

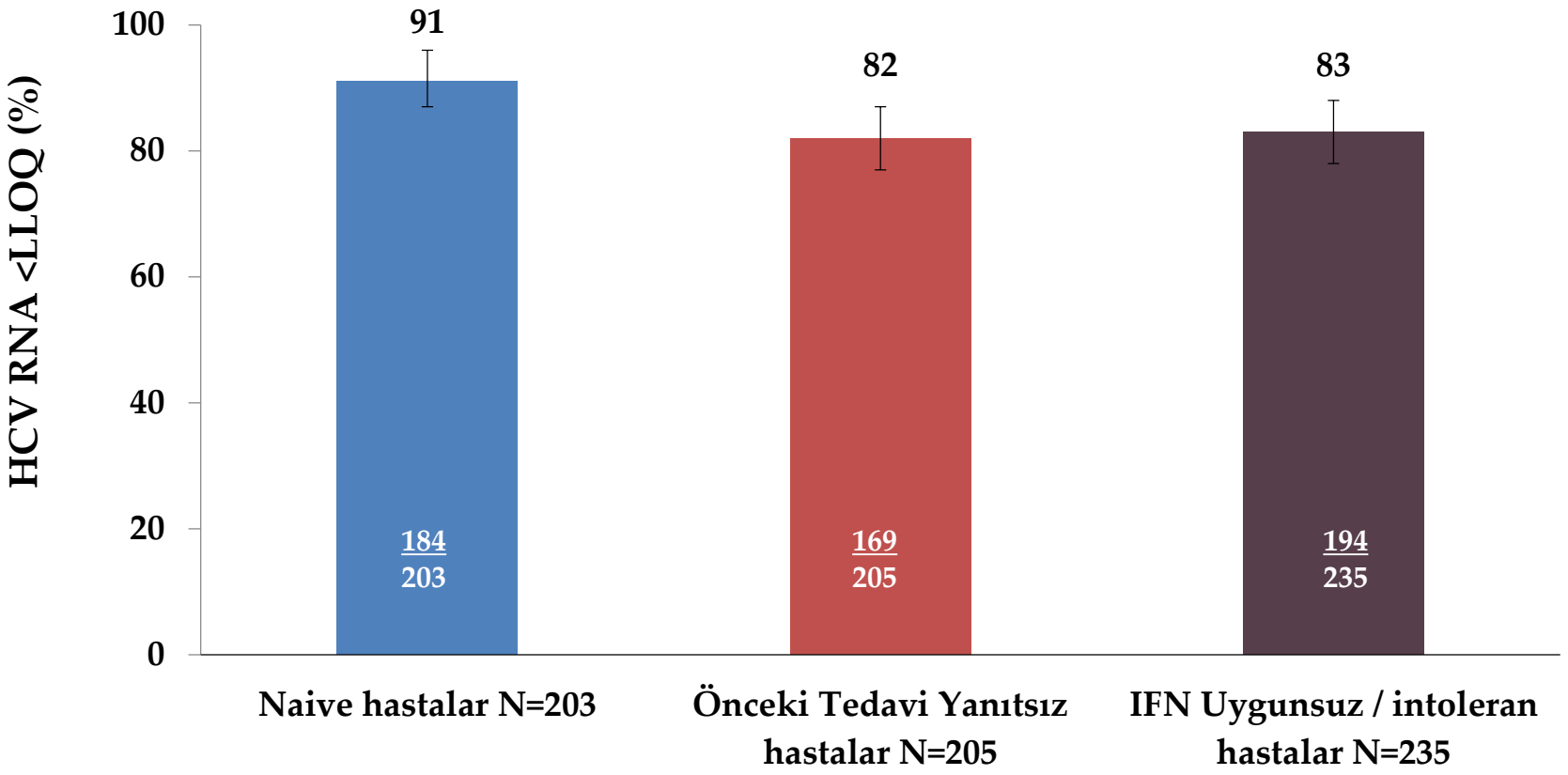
- GT1b infeksiyonu, ≈ **%30 'u sirotik**
- Tedavi edilmemiş hastalar, randomize 2:1
  - DKV + ASV (N = 203)
  - Plasebo (N = 102)
- Tedaviye yanıt vermeyenler (N = 205)
- Ineligible/intolerant (N = 235)

- Tedavi edilmemiş (çift kör)
  - DCV 60 mg günde bir kere + ASV 100 mg günde iki kere, 24 hafta
    VEYA
  - 12 hafta plasebo ardından hastalar çalışmaya alındı
- Tedaviye yanıt vermeyen hastalar ve tedaviye uygun olmayan / intoleranslı hastalar
- DCV + ASV, 24 hafta

www.clinicaltrials.gov NCT01581203.

Manns M, et al. Lancet 2014, in press; Kao J-H, et al. EASL 2014, Poster LB-1300.

DCV + ASV Faz 3 Çalışma Sonuçları KVY12



Tedavi sonrası 12. haftada SVR_{12} durumları bilinmeyen hastalar bir sonraki ölçüme alındı.

Michael Manns, Stanislas Pol, Ira M Jacobson, et al. onbehalf of the HALLMARK-DUAL Study Team2014 **Hepatit C genotip 1b için tamamı oral Daklatasvir + Asunaprevirtedavisini içeren çok uluslu, faz 3, çok kohortlu çalışma .** Lancet. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605.

DCV + ASV Faz 3 Çalışma Sonuçları

- Başlangıç NS5A RAP dışlandığında **DCV + ASV** tedavisi ile Genotip **1b** ;

  Naif Hastalarda: % 97.3
  Tedavi Deneyimli Hastalarda;
  Önceki PR yanıtsız: %91.3
  Önceki PR nüks: %100
  Kompanse Sirotik: %92,4
  Non sirotik : %94.3

- Yaş, Cinsiyet, Irk, IL28B genotipi ve önceki PR tedavi deneyimi sonucu etkilememiştir.
- DCV + ASV güvenli ve tolere edilebilir bulunmuştur.
- AO dan dolayı hastaların sadece %2'si tedaviyi sonlandırmıştır.

Olgu;
Kocaeli, Dr. Akhan-Üçüncü Teda

Daklatasvir + Asunaprevir 24 hafta

Daklinza® 1x 60 mg /gün

Sunvepra® 2x 100 mg /gün

	Başlangıç	1.ay	3.ay		
HCV RNA (IU/mL)	580 000	negatif	negatif		
ALT	41	16	16		
AST	44	22	20		
Albümin/globulin	1.04	1.06	1.2	1.19	1.53
Alfa feto protein	11.5	11.6	7	8.4	9.9

Direkt Etkili Antiviraller ve Özellikleri

Proteaz | **Polimeraz**

NS3 Proteaz Inhibitorleri

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Asunaprevir
Paritaprevir
MK-5172
Faldaprevir
Sovaprevir
ACH-2684

NS5A Replikasyon Kompleks Inhibitörleri

Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
MK-8742
GS-5885
GS-5816
ACH-3102
PPI-668
GSK2336805
Samatasvir

Grazoprevir

Elbasvir

ACH-3422

BMS-791325
PPI-383
GS-9669
TMC647055

Yüksek potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük

Yüksek potent Multigenotipik Direnç bariyeri düşük

Orta potent Pangenotipik Direnç bariyeri yüksek

Orta potent Multigenotipik değil Direnç bariyeri düşük

NCT02105467 Clinical Trial

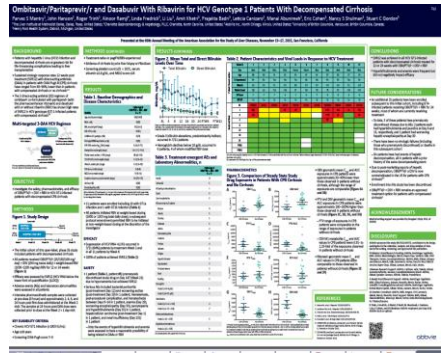
- 60 ülkeden
- Naif tedavi deneyimsiz sirotik ve non-sirotik
- 421 hasta **genotip 1, 4** ve **6**
- Hastaların **%22'si sirotik**
- Genotip 1b' de KVY %97
- **Sirotik hastalarda %92**
- SAE %2.8

.

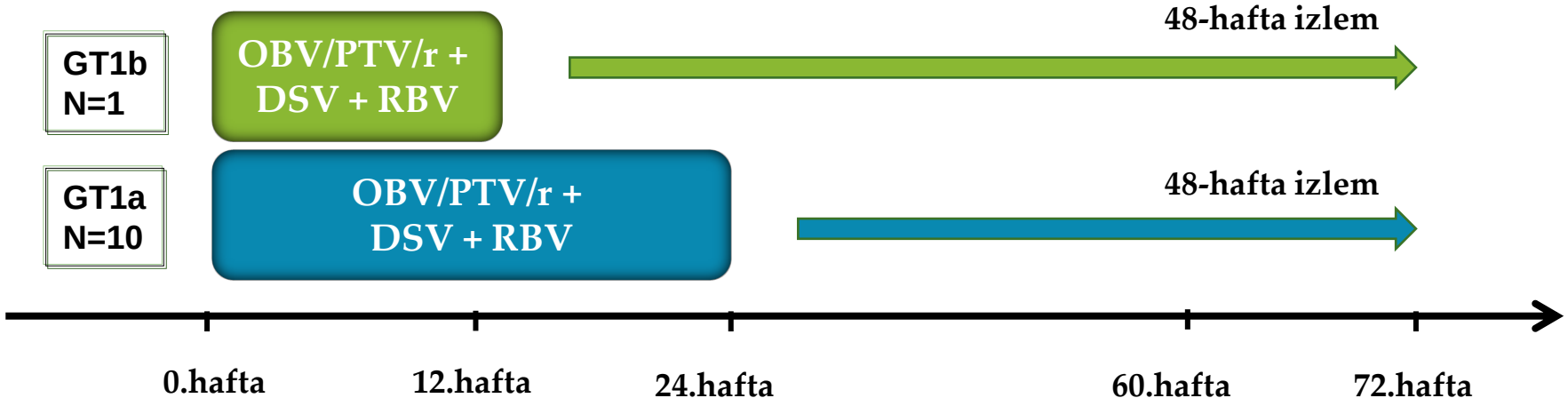
Zeuzem S, **Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial.** Ann Intern Med. 2015

Dekompanse Siroz Hastaları

PTV/RTV/OMV + DSV + **RBV**: GT1, Dekompanse Siroz, 12-24 Hafta



- OBV/PTV/r (25/150/100 mg/gün) + DSV (250 mg günde iki kez) + kiloya ayarlı RBV(1000–1200 mg/gün) RBV → 12 veya 24 hafta
- Tedavi naif veya PR deneyimli,
- Trombosit ≥25 × 10^9/L, albumin ≥2.8 g/dL,
- MELD skoru ≤18 Child-Pugh skoru B: 7–9



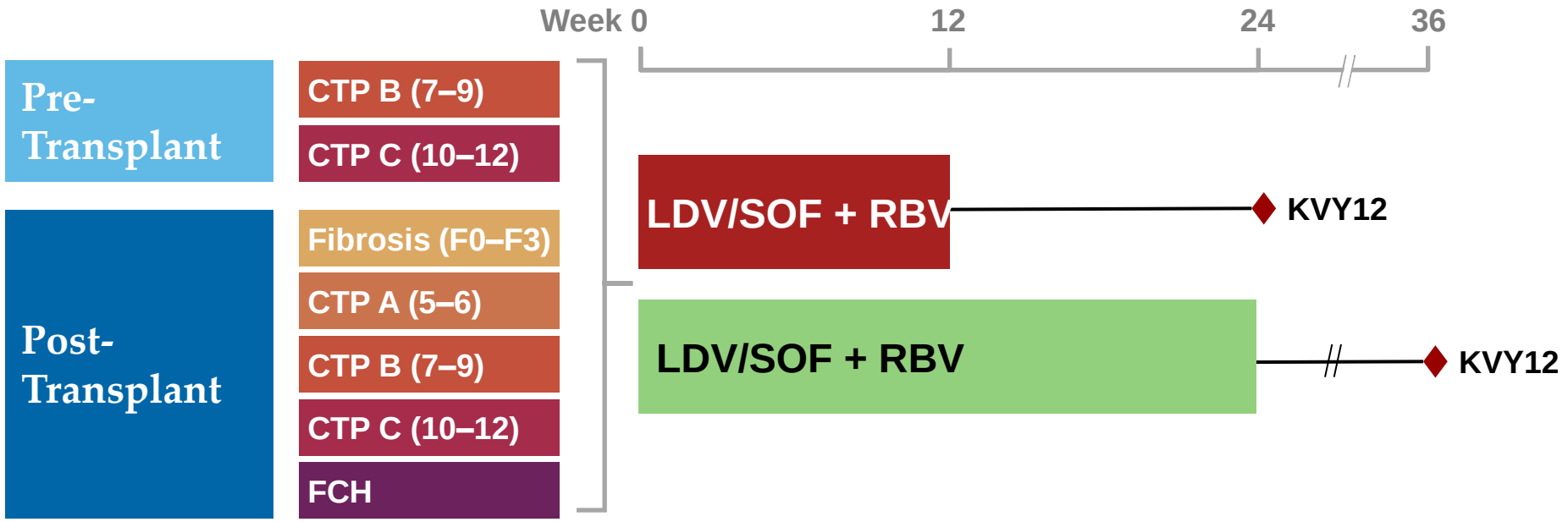
http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_35.htm
Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir With Ribavirin for HCV Genotype 1 Patients With Decompensated Cirrhosis AASLD 2015 Nov 13-17 San Francisco, CA

SONUÇ

- Dekompanse sirozlu tüm HCV GT1 hastalarında 12-24 hafta OBV/PTV/r + DSV + RBV tedavisiyle **KVY12** elde edildi
- **Hiperbilirubinemi** ve **anemi** oranları yüksek ancak tedavi üzerinde olumsuz etkileri yok

http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_35.htm
Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir With Ribavirin for HCV Genotype 1 Patients With Decompensated Cirrhosis AASLD 2015 Nov 13-17 San Francisco, CA

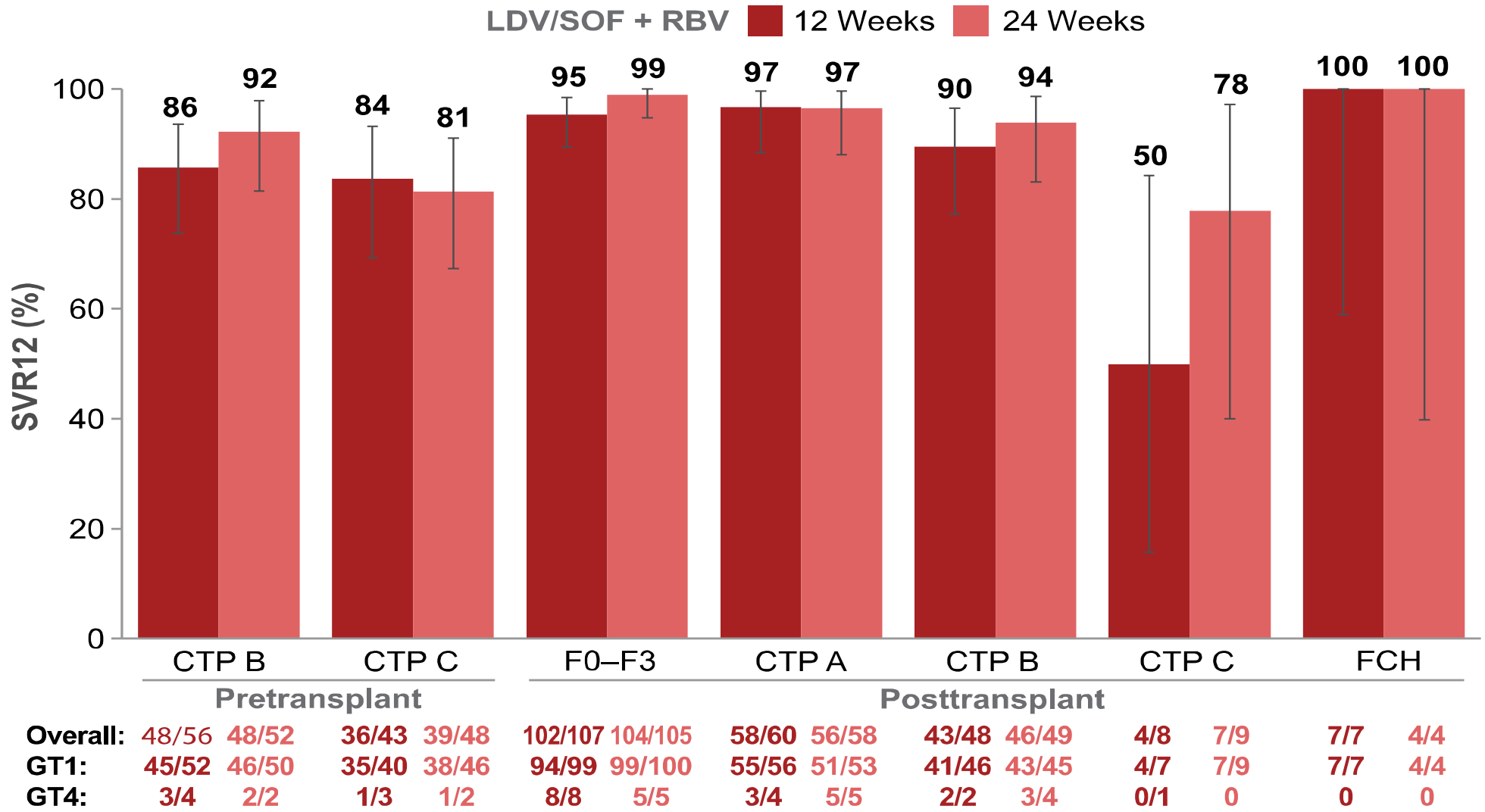
GT1/4, 667 Dekompanse sirotik ve karaciğer transplantlı hastada LDV/SOF+RBV etkinliği



- Dahil olma ölçütleri:
  - HSK yok
  - T. bilirubin ≤ 10 mg/dL, Hemoglobin ≥ 10 g/dL
  - GFR ≥ 40 mL/min, trombosit > 30,000/mL
- RBV dozu:
  - FCH, Metavir F0–F3 ve CTP A siroz: ağırlığa dayalı, 1000-1200 mg/g
  - CTP B/C siroz (pre- ve post-transplant: doz arttırma, 600–1200 mg/g

Gane EJ, et al, AASLD, 2015, 1049.

Sonuçlar – KVY Oranları 12. hafta



Overall:	48/56	48/52	36/43	39/48	102/107	104/105	58/60	56/58	43/48	46/49	4/8	7/9	7/7	4/4
GT1:	45/52	46/50	35/40	38/46	94/99	99/100	55/56	51/53	41/46	43/45	4/7	7/9	7/7	4/4
GT4:	3/4	2/2	1/3	1/2	8/8	5/5	3/4	5/5	2/2	3/4	0/1	0	0	0

Gane EJ, et al, AASLD, 2015, 1049.

Guidelines

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

European Association for the Study of the Liver*

Journal of Hepatology **2015** vol. 63 | 199–236

HEPATOLOGY
Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases

PRACTICE GUIDANCE

Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel*

HEPATOLOGY, Vol. 62, No. 3, 2015

Genotip 1 HCV ile infekte naif hastalar

	LDV/ SOF	OBV/PTV/RTV + DSV	SOF + SMV
Genotip 1a, sirotik olmayan	12 hafta	12 hafta + RBV	12 hafta ± RBV*
Genotip 1a, kompanse sirotik	12 hafta	24 hafta + RBV	24 hafta ± RBV*
Genotip 1b, sirotik olmayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta ± RBV
Genotip 1b, kompanse sirotik	12 hafta	12 hafta	24 hafta ± RBV

Tekin S, Aygen B, Aydın M, et al. Hepatölye. Klimik Dergisi 2016; 29(1): 51-4

Genotip 1 HCV ile infekte PEG-İFN/RBV **deneyimli** hastalar

	LDV/ SOF	OBV/PTV/RTV + DSV	SOF + SMV
Genotype 1a, sirotik olamayan	12 hafta	12 hafta + RBV	12 hafta
Genotype 1a, kompanse sirotik	24 hafta 12 hafta + RBV	24 hafta + RBV	24 hafta ± RBV
Genotype 1b, sirotik olamayan	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Genotype 1b, kompanse sirotik	24 hafta 12 hafta + RBV	12 hafta	24 hafta ± RBV

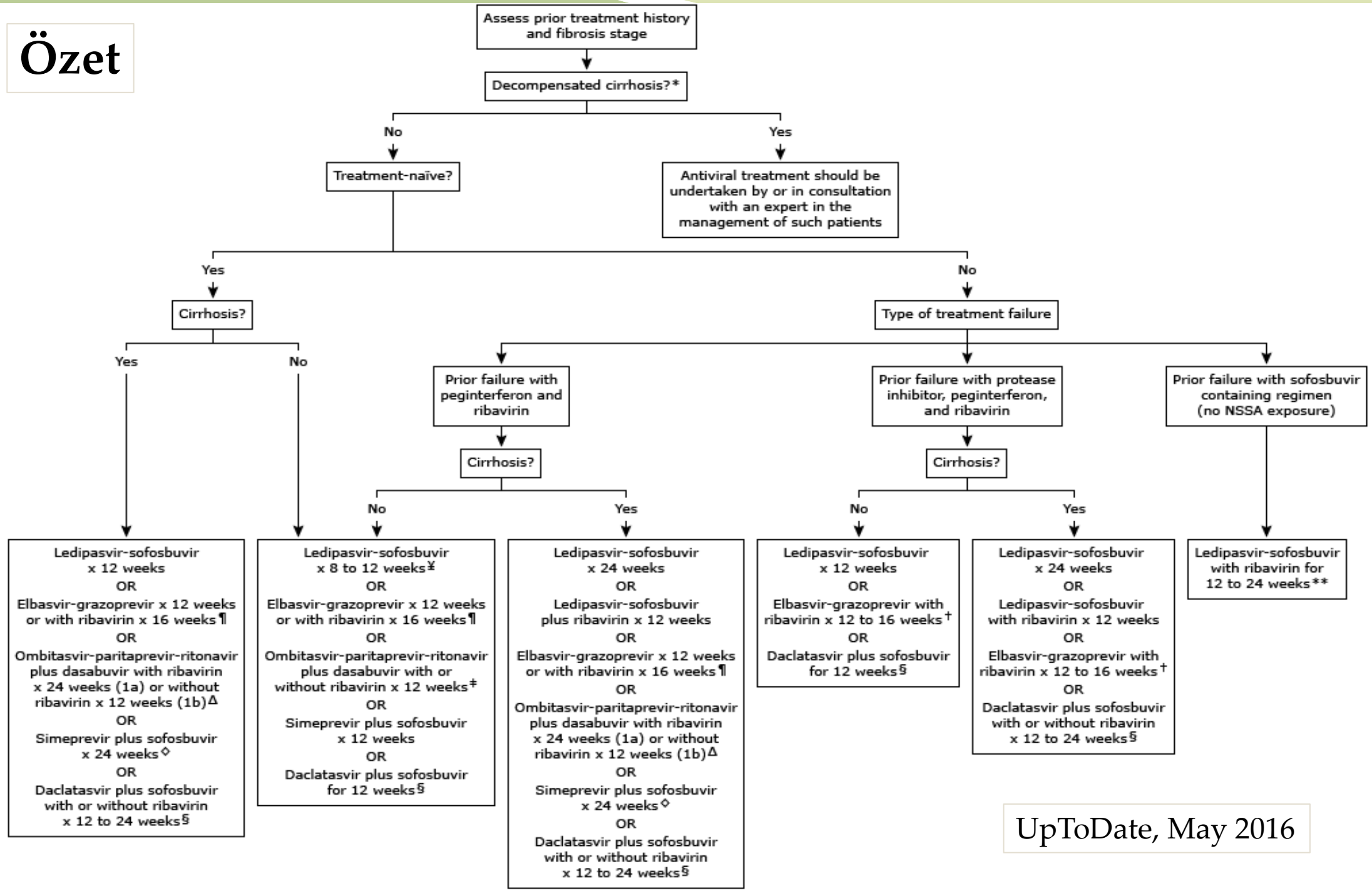
Tekin S, Aygen B, Aydın M, et al. Hepatölye. Klimik Dergisi 2016; 29(1): 51-4

HCV Genotip 2 veya 3 İnfeksiyonu Olan Kompanse Sirotik Tedavi Naif veya PegIFN + RBV Deneyimli Hastalarda Tedavi Önerileri

	SOF + PegIFN/RBV	SOF + RBV	SOF + DCV
Genotip 2	12 hafta	16-20 hafta	12 hafta
Genotip 3	12 hafta	Önerilmiyor	24 hafta (+ RBV)

Tekin S, Aygen B, Aydın M, et al. Hepatölye. Klimik Dergisi 2016; 29(1): 51-4

Özet



UpToDate, May 2016

Son söz olarak;

- Kronik hepatitte istenmeyen sonuç siroz gelişimidir
- **Hastaların etkin ve uygun zamanda tedavi edilmeleri gereklidir**

- **HepAtölye III** katılımcılarının ortak dileği

"Geri ödeme formalitelerinin bir an önce tamamlanması ve Türkiye'deki hastaların da kısa süreli ve oral olarak kullanılan DEA'larla tedavi olma olanağına kavuşması acil bir gereksinimdir".

Ürkek bir serçe gibi eğme başını.
Kaldır başını ve dimdik dur.
Bu senin değil, ülkemin ayıbı.
Hırpalanmış yerlerinden öperim çocuk.

Nazım Hikmet

Güzel Haziranlara...