



Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi TÜRKİYE DENEYİMİ

Dr. Yunus GÜRBÜZ

SUNU PLANI

- Hepatit C ve renal yetmezlik ilişkisi
- Kronik renal yetmezlikli hastalarda HCV tedavisi
- Temel çalışmalar
- Rehber önerileri
- Gerçek yaşam verileri
- Türkiye gerçek Yaşam verileri

HEPATİT C VE RENAL YETMEZLİK

- Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında HCV infeksiyonu normal popülasyondan daha fazla görülür.
- Aynı zamanda HCV'de böbrek hastalığına yol açabilir.
 - Örn. Kriyoglobulinemik membrano-proliferatif glomerülopati ve nonkriyoglobulinemik nefropati gibi.

HEPATİT C VE RENAL YETMEZLİK

- ❖ Dünyada yaklaşık 170 milyon HCV infekte kişi olduğu ve bunların nüfusun %2.35 ini oluşturduğu tahmin edilmektedir*
- ❖ 2004 yılında yapılan geniş çaplı bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında HCV sıklığı 13.5 % (%2.6-%22.9) bulunmuştur (DOPPS Study **).
- ❖ Aynı çalışma 2013 yılında tekrar yapılmış ve prevalansın %9.5'e düştüğü gösterilmiştir (DOPPS Study***)

*Lavanchy D. Dig Liver Dis.2014.

**Fissell RB. Kidney Int.2004

***Goodkin DA. Am J Nephrol.2013

Referanslar	Anti-HCV(+)liđi	Diyalize Giren Toplam Hasta	Tetkik
Şencan İ. KLİMİK Kongresi, 2001	%51.6	64	Anti-HCV
Akçalı S. Türk Mirob. Kongresi,2002	%19	437	Anti-HCV
Karahocagil MK. Türk Mirob. Kongresi,2002	%28.5	151	Anti-HCV
Bozdayı G. Mikrobiol Bült,2002	%43.6	94	Anti-HCV
Köse Ş. VHSD Kongresi,2006	%28.4	292	Anti-HCV
Yakaryılmaz F. Ren Fail,2006	%44.7	76	Anti-HCV
Sit, et al. Intervirology,2007	%7	171	Anti-HCV

TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI
PUBLISHED BY THE TURKISH SOCIETY OF NEPHROLOGY



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE'DE NEFROLOJİ, DİYALİZ VE TRANSPLANTASYON

*REGISTRY OF THE NEPHROLOGY, DIALYSIS
AND
TRANSPLANTATION IN TURKEY*

REGISTRY 2014

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI VE TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ
ORTAK RAPORU
MINISTRY OF HEALTH AND TURKISH SOCIETY OF NEPHROLOGY
JOINT REPORT

YAYINA HAZIRLAYANLAR / EDITORS

Gültekin SÜLEYMANLAR
Başkan / Chairman

Kenan ATEŞ
Genel Koordinatör / General Coordinator

Nurhan SEYAHİ
Üye / Member

Hemodiyaliz Hastalarında Viral Seroloji

Viral Serology in Hemodialysis Patients

TABLO 37. 2014 yılı sonu itibarıyla prevalan HD hastalarında hepatit serolojisi.

TABLE 37. *Hepatitis serology in prevalent HD patients as of the end of 2014.*

	n	%
HBsAg (+)	2526	4.52
Anti-HCV (+)	3709	6.64
HBsAg (+), Anti-HCV (+)	475	0.85
HBsAg (-), Anti-HCV (-)	49180	87.99
Toplam / Total	55890	100.00

HEPATİT C VE RENAL YETMEZLİK

HCV sıklığı diyalize başlanan süreyle yakından ilişkilidir. Hemodiyaliz süresi arttıkça HCV sıklığı artmaktadır.

Buda diğer risk faktörlerinin yanı sıra nozokomiyal bulaşın önemini göstermektedir.

****Fissell RB. Kidney Int.2004**

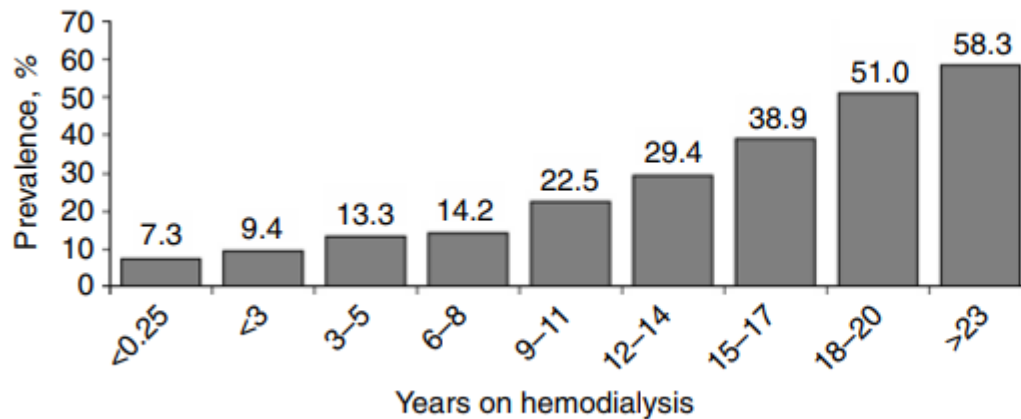


Fig. 1. Variation in hepatitis C virus (HCV) prevalence by patient's time with end-stage renal disease (ESRD). The mean time on ESRD was 4.9 years, with a standard deviation of 5.4 years.

HEPATİT C VE RENAL YETMEZLİK

Hemodiyaliz hastalarına HCV bulaşının engellenmesi için hastaların ve personelin eğitimi ve üniversal önlemlere uyum gereklidir.

HCV'li hemodiyaliz hastalarının tedavisi, diğer hastalara bulaşın engellenmesinde önemli bir role sahiptir.



Jadoul M, et all. Kidney Int. 1998

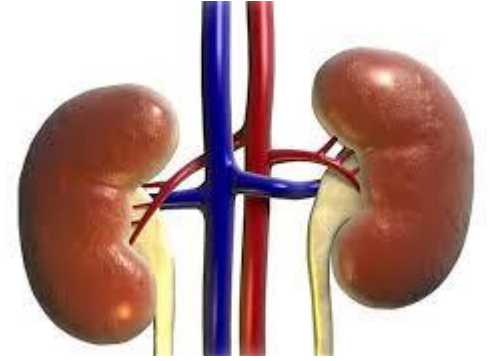
HEPATİT C VE RENAL YETMEZLİK

- HCV ile infekte olmayanlara kıyasla, HCV ile infekte hemodiyaliz hastalarının yaşam kaliteleri düşük, mortaliteleri artmıştır.

Fabrizi,F.,et al. Int J Artif Organs,2009

HEPATİT C VE RENAL YETMEZLİK

Böbrek nakli olan hastalarda HCV enfeksiyonu hastanın ve nakledilen böbreğin ömrünün kısalmasına neden olur.

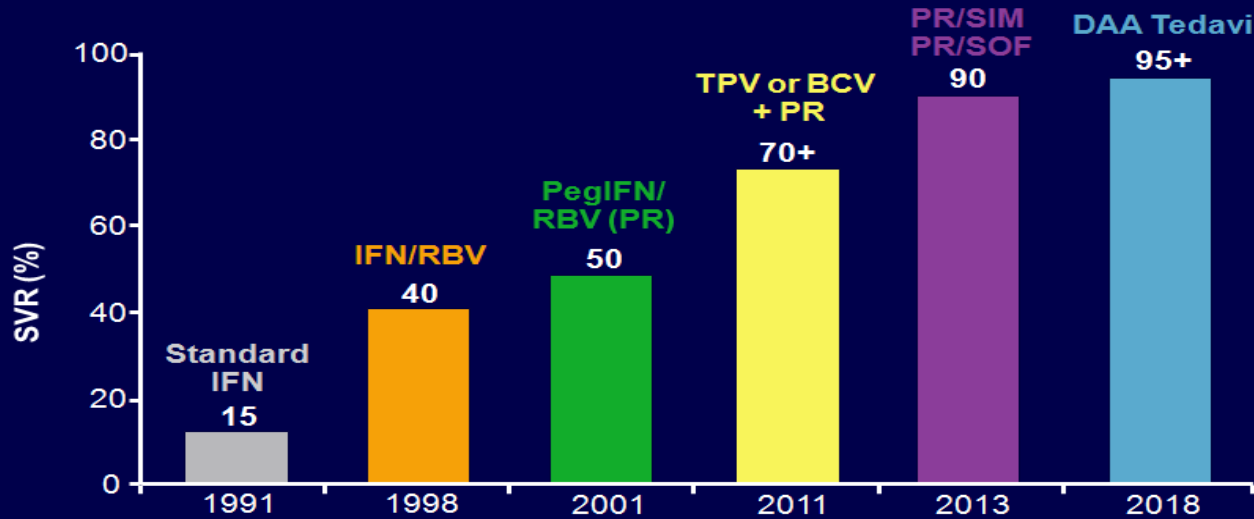


Fabrizi, F. et al. J Viral Hepat, 2014.

TEDAVİ

Günümüzde kullanılan DEA'lar HCV li hemodiyaliz hastalarının başarılı bir şekilde tedavisini olanaklı kılarak hem diğer hastalara bulaşın engellenmesinde hem de hastanın yaşam kalitesinin ve ömrünün artmasında etkilidirler.

Günümüzde Kullanılan Oral Tedaviler Oldukça Etkili



TEDAVİ

- KBY'li hastalarda transplantasyon öncesi veya sonrası HCV tedavisi düşünülmelidir.
- Tedavinin transplantasyon öncesi mi yoksa sonrası mı verilmesi gerektiği tartışmalıdır*
- Transplantasyondan sonra ilaç-ilaç etkileşimlerini yönetmek daha zordur**.
- Canlı donörden nakillerde önce DEA ile tedavi ve sonra transplantasyon mantıklı görülmektedir*.
- Canlı donör yoksa bekleme zamanını azaltmak için tedavi nakil sonrasına bırakılabilir*.

*Ladino M. et al. J Am Soc Nephrol. 2016

**Bhamidimarri KR, et al. J Hepatol, 2016

Kronik böbrek hastalığı evreleri

- 1 = Normal (eGFR >90 mL/dak)
- 2 = Hafif KBY (eGFR 60-89 mL/dak)
- 3 = Orta şiddette KBY (eGFR 30-59 mL/dak)
- 4 = Ciddi KBY (eGFR 15-29 mL/dak)
- 5 = Son dönem KBY (eGFR <15 mL/dak)

REFERANS ÇALIŞMALAR

- Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan iki büyük çalışma mevcuttur;
 - RUBY-1 : ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir (PROD)
 - C-SURFER: grazoprevir/elbasvir

RUBY-1 Faz 3b

Tedavi naif Genotip 1, Böbrek hastalarında

Ritonavir ile güçlendirilmiş
paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir
Ribavirinli veya ribavirinsiz

Pockros PJ, Gastroenterology. 2016;150:1590-8.

RUBY-I

➤ Giriş Kriterleri;

- ❖ Genotip 1 erişkin hastalarda
- ❖ KBY evre 4,5
- ❖ HCV RNA > 1000 IU/mL
- ❖ Siroz yok
- ❖ HBV, HIV koinfeksiyonu yok
- ❖ Hb $\geq$ 10 g/dL

➤ Primer Sonlanım Noktası: KVV 12.hafta

RUBY-I

Hafta 0

12

24

GT 1a
n = 13

ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir,
ombitasvir ve dasabuvir

KVY12

GT 1b
n = 7

ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir,
ombitasvir ve dasabuvir

KVY12

İlaç dozları

Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir (Günde bir kez 25/150/100 mg) + Dasabuvir: 250 mg günde 2 kez

Ribavirin, hemodiyalize girmeyen hastalar: 200 mg günde tek doz

Ribavirin, hemodiyaliz hastaları: 200 mg, her bir hemodiyalizden 4 saat önce

Kaynak: Pockros PJ, Gastroenterology. 2016;150:1590-8.

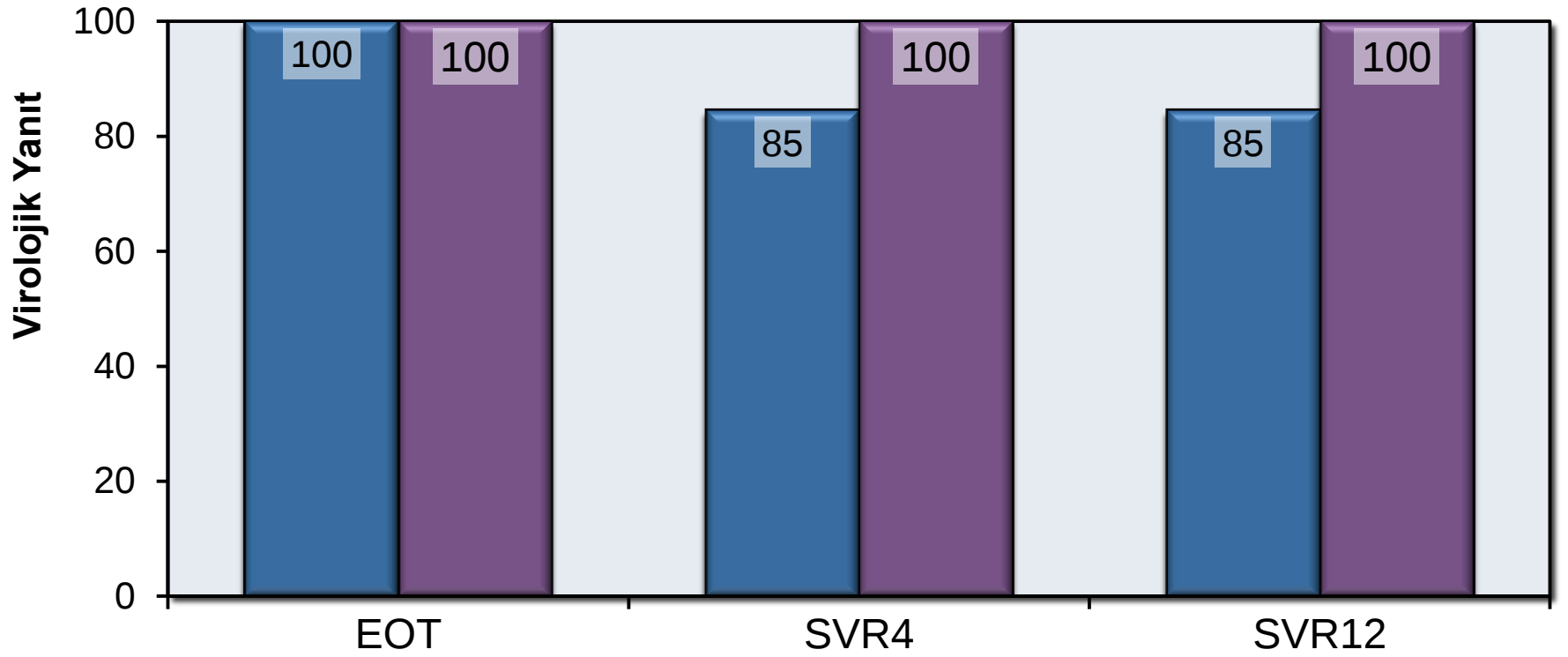
RUBY-I

Temel Özellikler	Hasta sayısı(n = 20)
Erkek, %	17 (85%)
Ortalama Yaş(range)	60 (49-69)
Irk	
Siyah	14 (70%)
Hispanik	3 (15%)
Medyan HCV RNA, log ₁₀ IU/ml (range)	6.6 (5.5-7.6)
Fibrozis, n (%)	
F0-F1	10 (50%)
F2	6 (30%)
F3	4 (20%)
KBY evresi; n (%)	
4 (eGFR 15-30 mL/min/1.73 m ²)	6 (30)
5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ² or requiring HD)	14 (70)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	10.9 (5.4-29.9)

Kaynak: Pockros PJ, Gastroenterology. 2016;150:1590-8.

RUBY-I

■ GT1a: OBV/PTV/r + DSV + RBV ■ GT1b: OBV/PTV/r + DSV



Kaynak: Pockros PJ, Gastroenterology. 2016;150:1590-8.

Sonuç: ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir kombinasyonu ile KBY'li hastaların %90'ında KVV elde edilmiştir. Ribavirinin yaptığı anemi dışında ciddi yan etki görülmemiştir.

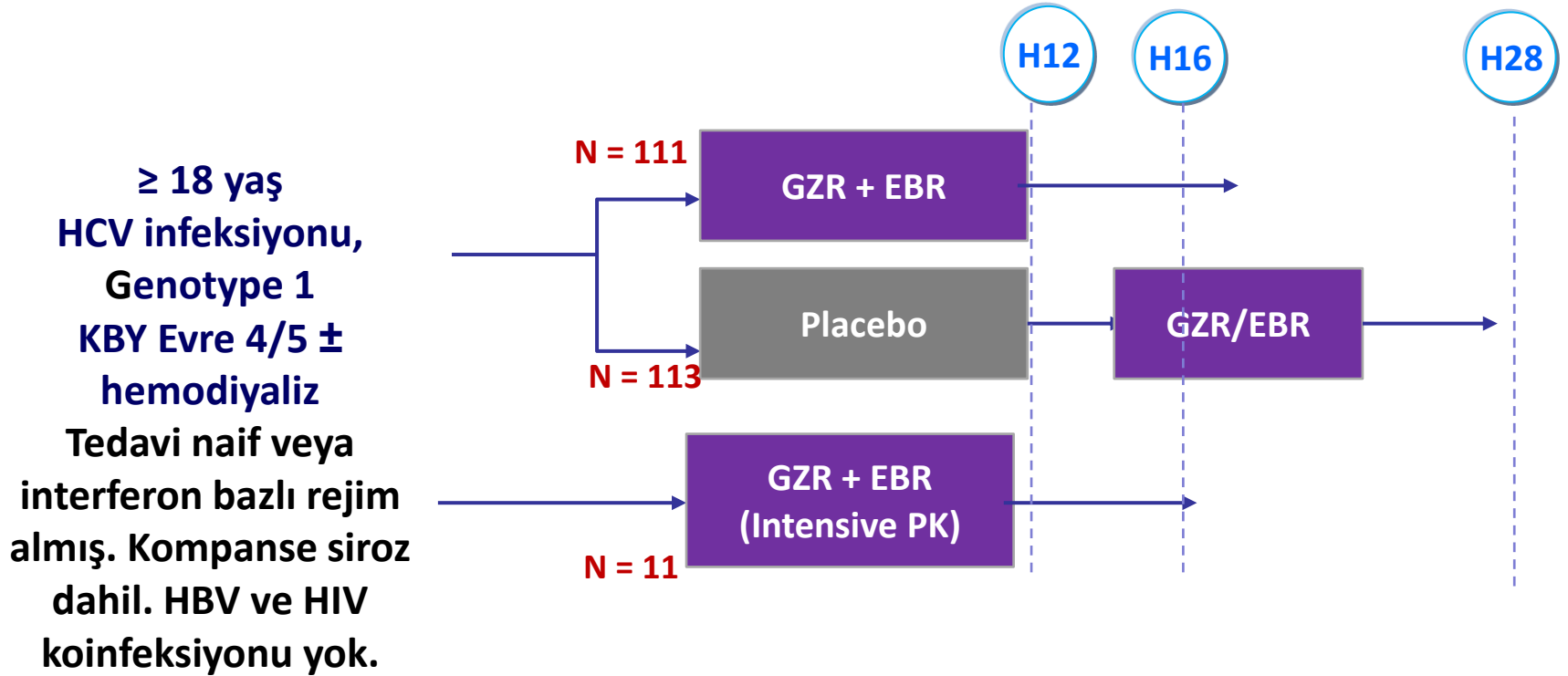
Faz 3

Tedavi naif veya tedavi deneyimli genotip 1 KBY'li
hastalarda Grazoprevir + Elbasvir

C-SURFER ÇALIŞMASI

Roth D, et al. Lancet 2015;386 : 1537-45

C-SURFER Çalışması: Genotip 1 KBY li hastalarda grazoprevir + elbasvir



C-SURFER Çalışması: Genotip 1 KBY li hastalarda grazoprevir + elbasvir

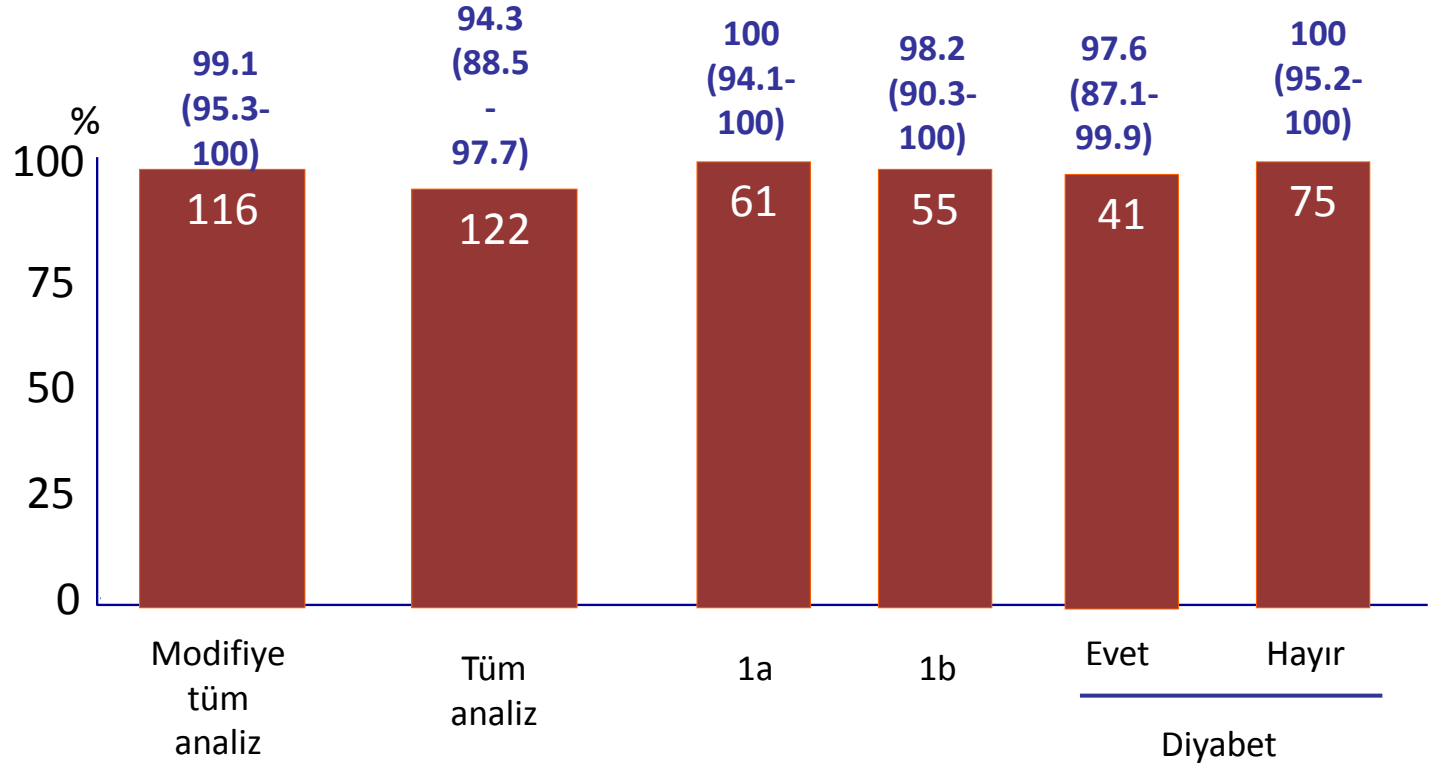
Temel Özellikler

	GZR + EBR (Immediate + PK groups) N = 122	Placebo N = 113
Mean age, years	57	55
Female	25%	29%
White / African-American	50% / 45%	43% / 47%
Genotype, n (%)		
1a	63 (52)	59 (52)
1b	59 (48)	53 (47)
1 other	0	1 (<1)
IL28B CC	26.2%	26.5%
HCV RNA > 800,000 IU/ml	56.6%	58.4%
Prior treatment history, n (%)		
Naïve	101 (83)	88 (78)
Experienced	21 (17)	25 (22)
Cirrhosis, n (%)	7 (6)	7 (6)
Diabetes, n (%)	44 (36)	36 (32)
Dialysis, n (%)	92 (75)	87 (77)
CKD stage, n (%)		
Stage 4	22 (18)	22 (19)
Stage 5	100 (82)	91 (81)

C-SURFER Çalışması: Genotip 1 KBY li hastalarda grazoprevir + elbasvir

KVY₁₂ (HCV RNA < 15 IU/ml), % (95% CI), mITT

Primer analiz



Rölaps	1*	1
Tedaviye bağlı olmayan ilaç kesimi	0	6

Modifiye tüm analize ölen ve tedaviyi bırakan hastalar dahil edilmemiştir

C-SURFER Çalışması: Genotip 1 KBY li hastalarda grazoprevir + elbasvir

Yan etki ve laboratuvar anomalileri (%)

	GZR + EBR N = 111	Placebo N = 113	p
Yan etki nedeniyle tedaviyi kesme	0	5 (4.4%)	0.026
Serious adverse event	14,4%	16,8%	-
İlaç ilişkili ciddi yan etki	0	1	-
Ölüm	1 (0.9%)	3 (2.7%)	-
Yan etki ≥ % 10%			-
Baş ağrısı	17.1%	16.8%	-
Kusma	15.3%	15.9%	-
Yorgunluk	9.9%	15.0%	-
Unutkanlık	6.3%	10.6%	-
Baş dönmesi	5.4%	15.9%	0.011
İshal	5.4%	13.3%	0.044
Hemoglobin < 10 g/dl*	28.8%	21.2%	-
ALT > 2.5 x baseline	0.8%	6.2%	-
ALT > 2.5 x baseline	0	4.6%	0.045
Total bilirubin > 2.5 -5 x baseline	0.9%	2.7%	-

C-SURFER Çalışması: Genotip 1 KBY li hastalarda grazoprevir + elbasvir

- Özetle;
 - KBY evre 4-5 HCV genotip 1 hastalarda günde tek doz 12 hafta süreyle grazoprevir + elbasvir tedavisiyle 99% KBY elde edilmiştir.
 - Tedavi naif hastalarda KBY 12 %100
 - Tedavi deneyimli hastalarda KBY 12 %95 bulunmuştur.
 - Genotip 1b li bir hastada relaps görülmüştür.
 - Günde tek doz GZR + EBR iyi tolere edilmiştir

Roth D. Lancet 2015; Oct 6; 386:1537-45

REHBERLER

EASL

- eGFR ≥ 30 ml/ min/1.73 m² olan HCV'li hastalar **genel hasta popülasyonu gibi** tedavi edilmelidir.
- Bu hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.Fakat yakından takip edilmelidir. **(A1)**.
- eGFR < 30 ml/min/1.73 m² olan hastalar bu konuda uzman merkezlerde ve **multidisipliner ekip tarafından** yakından takip edilmelidir. **(B1)**.

EASL

- eGFR <30 ml/min/1.73 m² olan hastalarda ve son dönem böbrek hastalığı olanlarda **Sofosbuvir dikkatli kullanılmalıdır.**
- Bu hastalarda sofosbuvirin hangi dozda kullanılması gerektiği bilinmemektedir(**B1**).

EASL –GT1a

- eGFR <30 ml/min/1.73 m² olan ve transplantasyon endikasyonu olmayan son dönem böbrek hastalığı olan genotip 1a hastalarda **ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir kombinasyonu** 12 hafta süreyle veya **grazoprevir ve elbasvir kombinasyonu** 12 hafta süreyle kullanılabilir.
- Hemogloblin düzeyi >10 g/dl ise günde 200 mg ribavirin eklenmelidir(**B1**).

EASL-GT1b

- eGFR <30 ml/min/1.73 m² olan ve transplantasyon endikasyonu olmayan son dönem böbrek hastalığı olan genotip 1b hastalarda **ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir kombinasyonu** 12 hafta süreyle veya **grazoprevir/elbasvir kombinasyonu** 12 hafta süreyle kullanılabilir.
- Bu hastalarda ribavirin kullanımına gerek yoktur(**B1**).

EASL-GT4

- eGFR <30 ml/min/1.73 m² olan ve transplantasyon endikasyonu olmayan son dönem böbrek hastalığı olan genotip 4 hastalarda **ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir** kombinasyonu 12 hafta süreyle veya **grazoprevir / elbasvir** kombinasyonu 12 hafta süreyle kullanılabilir.
- **ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir** tedavisi alanlara eğer hemoglobin düzeyi >10 g/dl ise günde 200 mg ribavirin eklenmelidir(**B1**). Grazoprevir ve elbasvir kombinasyonu alan hastalarda ribavirin eklenmesine gerek yoktur.

EASL

- Ribavirin kullanan hastalarda hemoglobin düzeyleri yakından takip edilmeli, **hemoglobin düzeyi 8.5 gram/dl nin altına düşünce ribavirin kesilmelidir.**
- Ribavirine bağlı anemi geliştiğinde eritropoetin kullanımı veya kan transfüzyonu düşünülmelidir.
- **Sirozlu hastalar veya ribavirini kullanamayan veya kontendike olan hastalar ribavirinsiz 24 hafta süreyle tedaviden fayda görebilirler(B2).**

EASL-GT2

- Ciddi böbrek hasarı olan (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) veya hemodiyalize giren ve tedavi ihtiyacı olan HCV genotip 2 hastalar ribavirinsiz 12 haftalık **sofosbuvir/velpatasvir** veya **sofosbuvir/daclatasvir** kombinasyonu ile tedavi edilebilirler.
- Tedavi esnasında böbrek fonksiyonları daha da bozulabileceğinden dikkatli olunmalı ve bu durumda tedavi kesilmelidir(**B1**).

EASL-GT3

- Ciddi böbrek hasarı olan (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) veya hemodiyalize giren ve tedavi ihtiyacı olan HCV genotip 3 hastalar ribavirinli 12 haftalık sofosbuvir/ velpatasvir veya sofosbuvir/daclatasvir kombinasyonu veya hemoglobin <10 gram/dl ise ribavirinsiz 24 hafta süreyle tedavi edilebilirler.

AASLD Önerileri

KBY 1,2,3 Doz ayarlaması gerekmeyen ilaçlar*

- Daclatasvir (60 mg)
- Günde tek doz elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) kombinasyonu
- Günde tek doz glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) kombinasyonu
- **Ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) kombinasyonu**
- Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) kombinasyonu
- Simeprevir (150 mg)
- Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/ voxilaprevir (100 mg) kombinasyonu
- **Sofosbuvir (400 mg)**

*Öneri Düzeyi 1A

AASLD ÖNERİLERİ

Evre 4 ve 5 KBY li hastalarda Tedavi önerileri (eGFR<30 mL/dak veya son dönem böbrek hastalığı)

Önerilen ilaçlar	Genotip	Süre	Öneri düzeyi
Günlük sabit doz elbasvir(50 mg)/grazoprevir (100 mg) kombinasyonu	1a,1b,4	12 hafta	1B
Günlük sabit doz glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir(120 mg) kombinasyonu	1,2,3,4,5,6	8-16 hafta	1B

AASLD ÖNERİLERİ

Genotip 1 veya 4 , tedavi naif veya deneyimli **böbrek nakilli** hastalarda Tedavi

Önerilen Tedavi	Süre	Öneri Düzeyi
Günlük sabit doz glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir(120 mg) kombinasyonu	12 hafta	I,A* IIa,C**
Günlük sabit doz ledipasvir(90 mg)/sofosbuvir(400 mg) kombinasyonu	12 Hafta	I,A
*Sirozu olmayan hastalarda **Kompanse sirozu olan hastalarda		

AASLD ÖNERİLERİ

Genotip 2,3,4,5 veya 6 , tedavi naif veya deneyimli böbrek nakilli hastalarda Tedavi

Önerilen Tedavi	Süre	Öneri Düzeyi
Günlük sabit doz glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir(120 mg) kombinasyonu	12 hafta	I,A* IIa,C**
Alternatif		
Günlük daclatasvir(60 mg) + Sofosbuvir(400 mg) + ribavirin(600 mg ile başlanır tolere ederse doz artırılır)	12 Hafta	II,A
*Genotip 2,3 ve 6 **Genotip 5		

Kronik Hepatit C Virusu Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update

Bilgehan Aygen¹, Neşe Demirtürk², Nesrin Türker³, Ali Asan⁴, Haluk Eraksoy⁵, Yunus Gürbüz⁶, Dilara İnan⁷, Derya Keten⁸, Safiye Koçulu⁹, Serkan Öncü¹⁰, Deniz Özkaya¹¹, Neşe Saltoğlu¹², Murat Sayan¹³, Kaya Süer¹⁴, Alper Şener¹⁵, Süda Tekin¹⁶, Nazan Tuna¹⁷, Saadet Yazıcı¹⁸

Glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dakika olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalardaki güvenilirliği bilinmediği için SOF içeren kombinasyon tedavilerinin kullanım onayının olmadığı ve bu hastalarda ülkemizde bulunan **PTV-RTV/OBV ± DSV** tedavisinin doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılabileceği bilinmelidir.

GERÇEK YAŞAM VERİLERİ



Safety and Efficacy of Treatment With Once-Daily Ledipasvir/Sofosbuvir (90/400 mg) for 12 Weeks in Genotype 1 HCV-Infected Patients With Severe Renal Impairment

Eric Lawitz,¹ Charles S. Landis,² Benedict J. Maliakkal,³ Maurizio Bonacini,⁴ Grisell Ortiz-Lasanta,⁵ Jie Zhang,⁶ Erik Mogalian,⁶ Shampa De-Oertel,⁶ Anu O. Osinusi,⁶ Diana M. Brainard,⁶ John G. McHutchison,⁶ Steven L. Flamm,⁷ Stuart C. Gordon,⁸ Edward J. Gane⁹

¹UT Health San Antonio, Texas Liver Institute, San Antonio, TX; ²UW Medical Center, Seattle, WA; ³The University of Tennessee, Memphis; ⁴Mexican Gastroenterology & Hepatology, University of California, San Francisco; ⁵Fundación de Investigación, San Juan, PR; ⁶Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA; ⁷Northwestern University, Chicago, IL; ⁸Henry Ford Health System, Detroit, MI; ⁹Auckland Clinical Studies Ltd, Auckland, New Zealand



Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404
800-445-3235

Introduction

Sofosbuvir and Ledipasvir

LDV
NS5A
inhibitor

♦ Ledipasvir
— Once-daily, oral, 90-mg NS5A inhibitor

LDV
NS5A
inhibitor

♦ LDV/SOF FDC
— Once-daily, oral, FDC
— Single-tablet regimen for HCV

FDC, fixed-dose combination; HCV, hepatitis C virus

♦ Despite higher concentrations of the primary circulating SOF metabolite GS-331007 in patients with severe renal impairment (RI), retrospective case series and claims database analyses have suggested substantial use of LDV/SOF in this population with no untoward effects¹⁻⁷

Objectives

♦ To evaluate the safety and efficacy of LDV/SOF for 12 weeks in patients with chronic HCV genotype (GT) 1 or 4 infection and severe RI not undergoing dialysis

Methods

Results

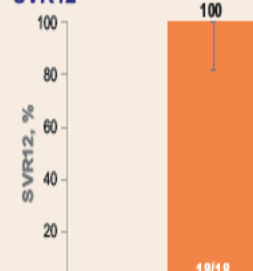
Demographics

LDV/SOF, 12 Weeks
n=18

Tedavi alan hasta sayısı:18
KVY oranı:%100
Yan etki: %72
Ciddi Yan etki:%22

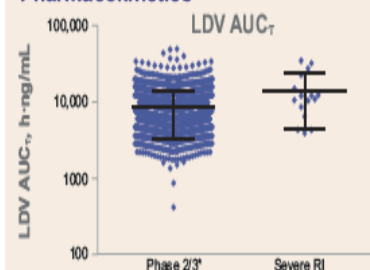
♦ All 18 patients completed treatment

SVR12



♦ All patients achieved SVR12
— Only 1 patient had a baseline resistance-associated substitution (RAS): NS5A RAS M28V

Pharmacokinetics



♦ Mean LDV exposure was 57% higher in patients with severe RI (n=17) than in the LDV/SOF Phase 2/3 population (N=1602)
— This result is consistent with the PK difference observed following administration of a single LDV dose to subjects with severe RI or normal renal function in a Phase 1 study

*Includes patients with normal renal function (CL_{CR} ≥ 30 mL/min).

Safety Summary

	Patients, n (%)	LDV/SOF, 12 Weeks	
		n=18	
Overall Safety	Any AE	13 (72)	
	AE in >15% of patients		
	Fatigue	4 (22)	
	Headache	4 (22)	
	Hyperkalemia	3 (17)	
	Grade 3-4 AE	5 (28)	
	Serious AE*	4 (22)	
	Treatment-related serious AE	0	
	Treatment D/C due to AE	0	
	Death	0	
Laboratory Abnormalities	Grades 3-4†	10 (56)	

*Acute kidney injury and noncardiac chest pain (n=1); dehydration and hypotension (n=1); acute renal failure (n=1); hypotension and syncope (n=1); †Treated overall (n=1; Grade 4, n=1); decreased hemoglobin (Grade 3, n=2; Grade 4, n=1); elevated glucose (Grade 3, n=2); decreased bicarbonate (Grade 3, n=2); decreased lymphocytes (Grade 3, n=3).

♦ AEs were consistent with those expected for this population
♦ There was no clinically meaningful change in eGFR: there was a 1.2-mL/min/1.73m²

Full dose, daily sofosbuvir treatment in end-stage renal disease: tolerability & safety of largest ESRD patient cohort

Hector E. Nazario¹, Apurva A. Modi², Milka Ndungu¹, Ruben Ramirez³, Lauren Tujague¹, Jeffrey S. Weinstein¹

¹The Liver Institute at Methodist-Dallas, Texas; ²Liver Consultants of Texas-Baylor All Saints, Fort Worth, Texas; ³Gastroenterology and Liver Consultants of the Southwest, El Paso, Texas, USA



Tedavi başlanan hasta sayısı:45
Tedaviyi tamamlayan hasta sayısı:43
Bir hasta tedavinin 4.haftasında şiddetli kusma nedeniyle tedaviyi bıraktı
Tedaviyi tamamlayanlarda KVV:%100
KVV(ITT): %95.5

Sofosbuvir (SOF) is used in the most common regimens that have been shown to have resistance-associated activity, and no data on clearance is available for CHC patients. Information on patients with ESRD on dialysis or with GFR<30 mL/min is scant. We present the *largest-to-date clinical experience* on the safety/tolerability of regimens containing daily, full-dose SOF in patients with ESRD.

OBJECTIVES

To determine the safety/tolerability of 12 and 24-week CHC treatment regimens that use full dose SOF and no ribavirin in patients with ESRD or GFR <30mL/min

- Labs were obtained at baseline, during treatment, end of treatment (EOT) and post treatment.
- SVR12 or cure was defined as undetectable viral load 12 weeks post EOT.
- Pre-treatment assessment was made of presence & severity of symptoms such as nausea, fatigue, headache, pruritus & insomnia which are commonly described in patients with ESRD, and are also common side effects of DAAs.
- SOF concentration levels were not obtained.

Fibrosis score 3 8 (18%)
Fibrosis score 0-2 15 (33%)
Treatment naïve 35 (78%)
Treatment experienced 10 (22%)
Peg-INF + RBV NR 9 (90%)
Mean baseline hemoglobin(range) 11.2 (8.9-13.8)

AE on Treatment	All Patients
None	34 (76%)

RESULTS (Continued)

Table 1.-

Regimen	Total # pts	# Patients AE on Rx	# Patients who D/C Rx
SOF/SIM	33	9	2
SOF/LED	9	2	None
SOF/DAC	2	None	None
SOF/VEL	1	None	None
OVERALL	45	11	2

-43 of 45 patients completed treatment of SOF-based, RBV-free combination therapy, and all 43 achieved cure. The patient who stopped therapy at week 4 due to severe nausea had relapse after being virus undetectable until week 4.

-There were no hepatic decompensation events while on 12 or 24 weeks of treatment.

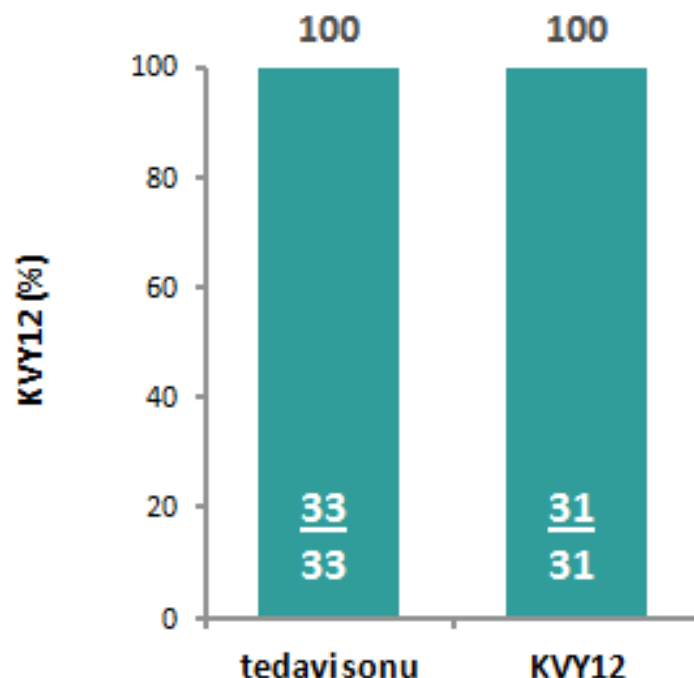
-There was no dose adjustment of SOF or any of the drugs of each regimen.

CONCLUSIONS

İspanya, Madrid Gerçek Yaşam Verileri: Non-sirotik veya kompanse sirotik KBY hastalarında V/E etkililiği

- Bu çalışmada RUBY I'den farklı olarak, **kompanse sirotik ve tedavi deneyimli** hastalar da bulunmaktadır.
- Tedavisonrası 12.haftaya ulaşan **tüm hastalar kür elde etmiştir.**

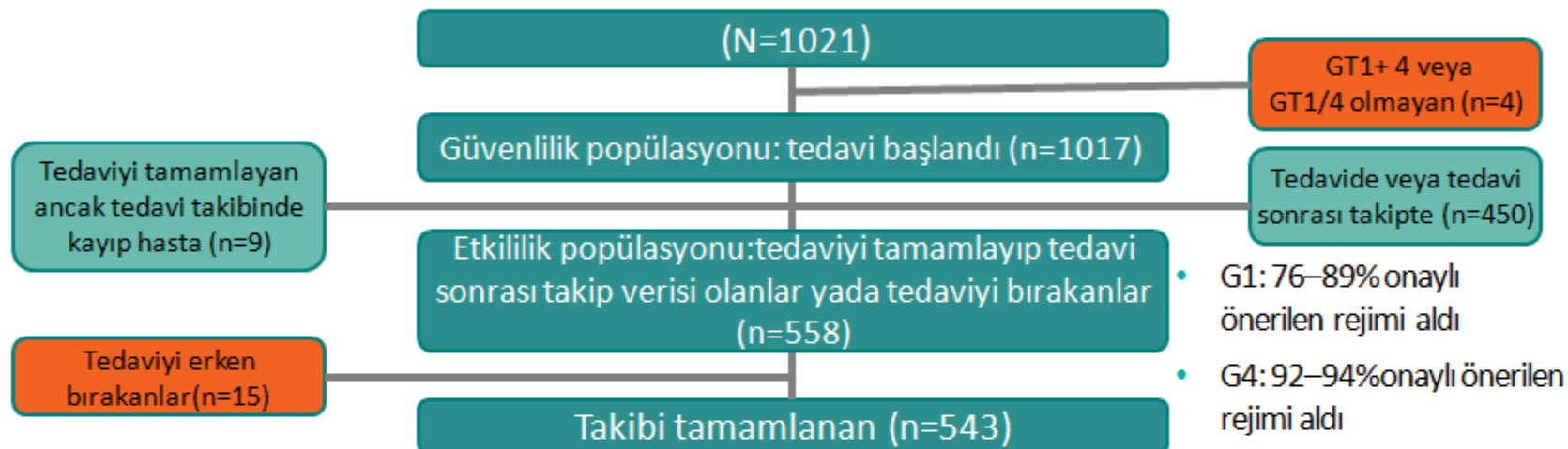
n (%)	Viekirax/Exviera ± RBV* (N=33)
Erkek, n (%)	23 (69)
Ortalama yaş (range)	57 (39–78)
HCV genotip, n (%)	
GT1a	6 (18)
GT1b	23 (70)
GT4	3 (9)
Mixed(1b ve 4)	1(3)
Child-Pugh A	13 (39)
Böbrek yetmezliği	
Evre 4 (CrCL 15–29 mL/dk)	7 (11)
Evre 5 (CrCl <15 mL/DK) veya diyaliz	26 (79)
Tedavi deneyimli (peg 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*

* 200 mg/gün

Almanya Gerçek Yaşam Verileri (254 Merkez)



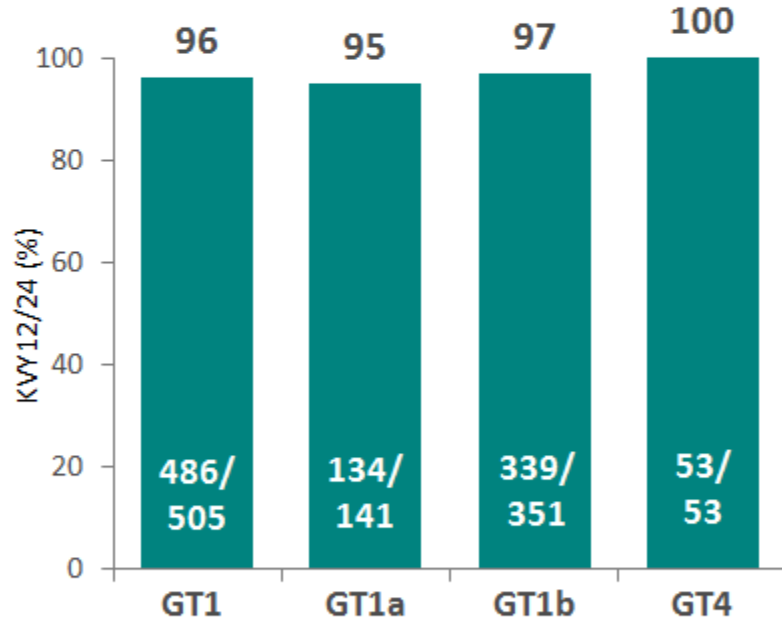
	Viekirax/Exviera ± RBV (n=1017)
Erkek, n (%)	660 (65)
Yaş, yıl, ortalama	54.3 ± 12.5
HCV Genotip, n (%)	
GT1	892 (88)
1a	261 (26)
1b	614 (60)
diğer	17 (2)
GT4	125 (12)
Siroz, n/N (%)	228/1017 (22)
Kompanse siroz (CP-A)	149/228 (65)
Dekompanse (CP-A/C)	16/228
Veri mevcut değil	63/228

Almanya Gerçek Yaşam Verileri –

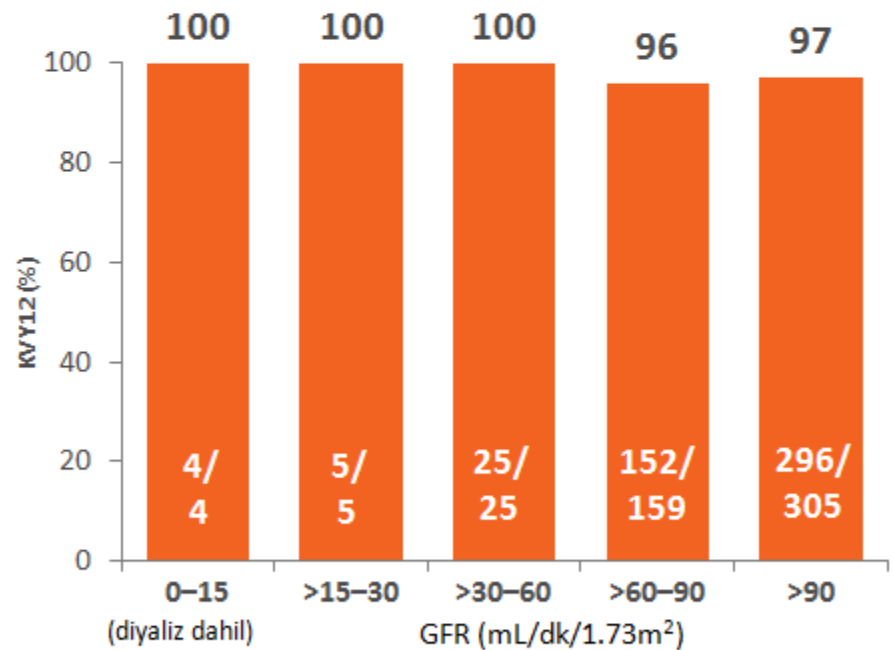
Genotip ve Renal Yetmezliğe Göre Kalıcı Virolojik Yanıt

- Çalışmaya dahil olan tüm genotip ve alt genotiplerde **yüksek KVV₁₂ oranları** gözlemlenmiştir.
- GFR<60 mL/dk** olan hastalarda **%100 KVV₁₂** elde edilmiştir.

Genotipe göre etkililik



Etkililik ve renal yetmezlik





TÜRKİYE VERİLERİ VHÇG

Sofosbuvir/ledipasvir alan hastalar

- Toplam 11 hastaya SOF/LDV
 - 9 hasta 24 hafta süreyle
 - 2 hasta 12 hafta süreyle
- 24 hafta süreyle SOF/LDV alan bir hasta aynı zamanda ribavirin kullanmış.

- Cinsiyet: 10 erkek, 1 kadın
- Yaş ortalaması: 54.5 (33-80)
- Fibrozis: 2 hasta F 3, 1 hasta F6, 8 hasta bilinmiyor
- Genotip: GT1a=5, GT1b=4 , GT4=2
- Hastaların 8 i KBY diyaliz hastası, 3 si böbrek nakilli
- HCV ortalaması: 2,309,316 IU/mL(93910-9940000 IU/mL)
- HCV RNA $\geq$ 800.000 IU/mL 8 hasta

SONUÇ

- 11 Hastada (%100) KVV elde edilmiş
- Ciddi yan etki yok
- Ribavirin alan 1 hastada doz modifikasyonu yapılmamış

Sofosbuvir + ribavirin, Genotip 2

- Sofosbuvir + ribavirin alan GT2 bir hastada yanıt elde edilmiş.
- Erkek, naif, KBY.

ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir $\pm$ dasabuvir

- 63 hastaya tedavi başlanmış.
- 33 erkek, 30 kadın
- Yaş ortalaması: 57 (35-87 /yıl)
- 49'si naif hasta, 14 tedavi deneyimli
- 60 hasta KBY, 3 hasta Böbrek nakilli
- 2 hastada HBV koinfeksiyonu var, 61 hastada koinfeksiyon yok
- 58 hastada fibroz belirtilmemiş. 1 hastada F1, 3 hastada F3, 1 hastada F6 olarak saptanmış.

ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir $\pm$ dasabuvir

- Ortalama HCV RNA :2.045.594 IU/ml
- HCV RNA $\geq$ 800.000 IU/ml 24 hasta
- Genotip 4 :10 hasta
- Genotip 1: 53 hasta
 - GT1a:8 hasta
 - GT1b:38 hasta
 - GT1(subtip belirtilmemiş):7 hasta

ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ± dasabuvir

- 1 naif-non sirotik: 46 hasta
- 2 Deneyimli-non sirotik: 15 hasta
- 3 naif kompanse sirotik :1 hasta
- 4 Deneyimli kompanse sirotik:1 hasta

ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir $\pm$ dasabuvir

- İki hastada ribavirin kullanımı var.
- Tedavi sonu yanıt:62
- KVY:62 (ITT %98)
- Bir hasta tedavinin 6. haftasında mide kanaması nedeniyle ölmüş.Tedavinin 4.haftasında HCV RNA negatif.
- Relaps:yok

ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ± dasabuvir-Yan etki

- **Halsizlik:** 4 hastada
- **Bulantı:** 4 hastada
- **Kaşıntı:** 4 hastada
- **İshal:** 4 hastada
- **Yorgunluk:** 2 hastada
- **Anemi:** 2 hastada
- **Baş ağrısı:** 2 hastada
- **Uykusuzluk:** 1 hastada
- **Dengesizlik:** 1 hastada
- **Nefes Darlığı:** 1 hastada

SONUÇ

- KBY'li ve böbrek nakilli hastalarda DEA ilaçlarla kronik HCV tedavisi oldukça başarılıdır.



KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

DİYALİZ MERKEZLERİ HAKKINDA YÖNETMELİK

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Merkezin bölümleri

MADDE 11 – (1) Hemodiyaliz uygulaması yapılacak merkezlerde, aşağıda belirtilen bölümler bulunur;

a) Toplam alanı en az yirmi metrekare olan hasta kabul ve dinlenme bölümü,

b) Kadın ve erkek hastalar için ayrı olmak üzere hasta giyinme ve soyunma bölümü ile cihaz sayısı kadar hasta dolapları ile personel giyinme dolapları,

c) Su sistemi odası,

ç) Yatak başına en az yedi metrekare düşecek şekilde diyaliz alanları; HBs Ag (+) hastalar için ayrı bir bölüm, HCV (+) hastalar için ayrı cihazlar,

d) Acil bakım ve tedavi odası,

e) İdarî oda ve büro,

f) Kadın ve erkek hastalar için ayrı olmak üzere özürliülerin de yararlanabileceği şekilde düzenlenmiş, kapısı dışarı doğru açılan en

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ -
ORGAN DOKU NAKLİ VE DİYALİZ HİZMETLERİ DAİRE
BAŞKANLIĞI
19/04/2017 17:13 - 56733164 - 204.99 - E.99-1207



00043758456

Sayı : 56733164/
Konu : Diyaliz Merkezlerinde Enfeksiyon
Kontrolüne Yönelik Tedbirler-2

GENELGE
2017/07

Anti HCV (+) olan her hastaya HCV RNA bakılması, HCV RNA negatif ise seronegatif cihazda hemodiyalize alınması, üç ay sonra HCV RNA negatifliğinin devam etmesi durumunda, yılda bir kez bakılmasının yeterli olduğu, HCV RNA pozitif ise seropozitif cihazda diyalize devam edilmesi, HCV RNA'nın altı ayda bir takip edilmesi, Anti HCV (+) olup tedavi gören hastalarda; tedavi bitiminden sonraki üçüncü ayda HCV RNA negatifliği gösterildiğinde yani kalıcı viral yanıt tanımlandığında hastanın seronegatif cihazda tedaviye alınması, bahse konu hastanın kalıcı viral yanıt oluşana kadarki süreçte seropozitif cihazda diyalize alınması,