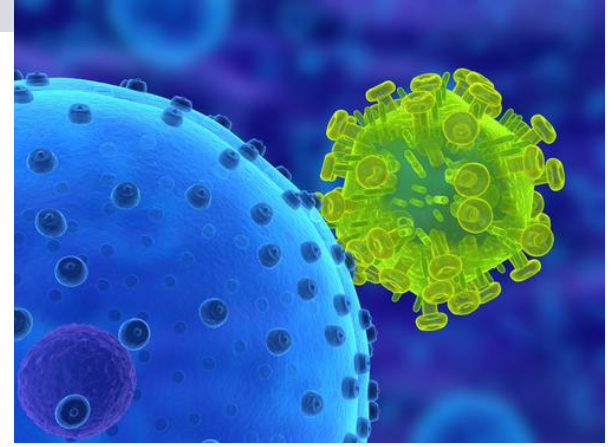




Kronik Hepatit C de Yeniden Tedavide Başarı Ribavirin Dozu Önemi

Dr Saadet Yazıcı

Tedavinin amacı

- HCV nin eradikasyonu veya kalıcı viral cevabı oluşturmak(KVC)
- Günümüzde direk etkili antiviral ajanların (DAA) bulunmadığı ülkelerde kronik C hepatit standart olarak PegIFN ve RBV kombinasyonu ile tedavi edilir

Kalıcı viral cevap (KVC): Tedavi bittikten 6 ay sonra HCV RNA'nın negatif olması durumudur.

KVC -12 Tedaviden sonraki 12 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif ve tedavi sonlandıktan sonra negatif devam etmesi

- KHC li hastalarda KVC oranları ve virolojik eradikasyon düşüktür
- Genotip 1 ile olan KHC li hastalarda
48 haftalık tedavi sonrası naiv hastalarda KVC oranları %42-50,
Genotip 2 veya 3 hastalarda ise KVC %80

Tedavi sonu cevap: Tedavi bittiği anda HCV RNA negatif, ALT normal olması hali.

Uzun süreli cevap (“long-term response”)/ Kür: Kalıcı viral cevap halinin devamı (>12 ay ve sonrası). Bu hastalarda nüks ihtimali yok denecek kadar azdır (% 1-2).

Author (yr)	IFN α type	IFN α	IFN α	IFN α	IFN α	IFN α	Peg IFN	Peg IFN & RBV	Peg IFN & RBV
		24 wks	48 wks	24 wks	48 wks	48 wks	48 wks	24 wks	48 wks
McHutchison (1998)	alpha- 2b	1.8%	6.8%	15.9%	27.7%	-	-	-	-
Poynard (1998)	alpha- 2b	-	11.2%	18.1%	31.1%	-	-	-	-
Lindsay (2001)	alpha- 2b	-	6.5%	-	-	14.0%	-	-	-
Heathcote (2000)	alpha- 2a	-	2.1%	-	-	12.5%	-	-	-
Manns (2001)	alpha- 2b	-	-	-	33.2%	-	-	-	41.7%
Fried (2002)	alpha- 2a	-	-	-	36.1%	20.7%	-	-	46.3%
Hadziyannis (2004)	alpha- 2a	-	-	-	-	-	42.4%	-	52.0%
Average		1.8%	7.6%	17%	32.8%	15.4%	42.4%	42.4%	49.2%

Table 1: Sustained virological response rates in large trials in chronic hepatitis C, genotype 1.

IFN α = interferon-alpha, RBV = ribavirin.

Author (yr)	IFN α type	IFN α	IFN α	IFN α	IFN α	Peg	Peg.	Peg.
		24 wks	48 wks	24 wks	48 wks	IFN	IFN & RBV	IFN & RBV
McHutchison ^a (1998)	alpha -2b	15.6%	28.6%	68.8%	67.2%	-	-	-
Poynard ^b (1998)	alpha -2b	-	33.3%	64.0%	63.9%	-	-	-
Lindsay ^b (2001)	alpha -2b	-	28.4%	-	-	48.1%	-	-
Heathcote ^a (2000)	alpha -2a	-	14.6%	-	-	51.3%	-	-
Manns ^b (2001)	alpha -2b	-	-	-	78.8%	-	-	81.0%
Fried ^b (2002)	alpha -2a	-	-	-	60.7%	44.9%	-	75.7%
Hadziyannis ^b (2004)	alpha -2a	-	-	-	-	-	82.5%	79.4%
Average		15.6%	28.2%	65.9%	68.2%	47.7%	82.5%	79.5%

Table 2: Sustained virological response rates in large trials in chronic hepatitis C, genotype 2 & 3 or non-1.

^a Non-1 genotype (thus genotypes 2, 3, 4, 5 and 6), ^b Genotypes 2 and 3

IFN α = interferon-alpha, RBV = ribavirin.

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 yanıtızsız olarak düşünülmeli
- Onikinci haftada virolojik yanıt verenlerin %65inde, yanıt vermeyenlerin sadece %3 ünde KVC gözlenmiştir

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 $<2 \log_{10}$ azalma olması.

Kısmi cevapsızlık (“**partial nonresponse**”): 12.haftada HCV RNA’da >2 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

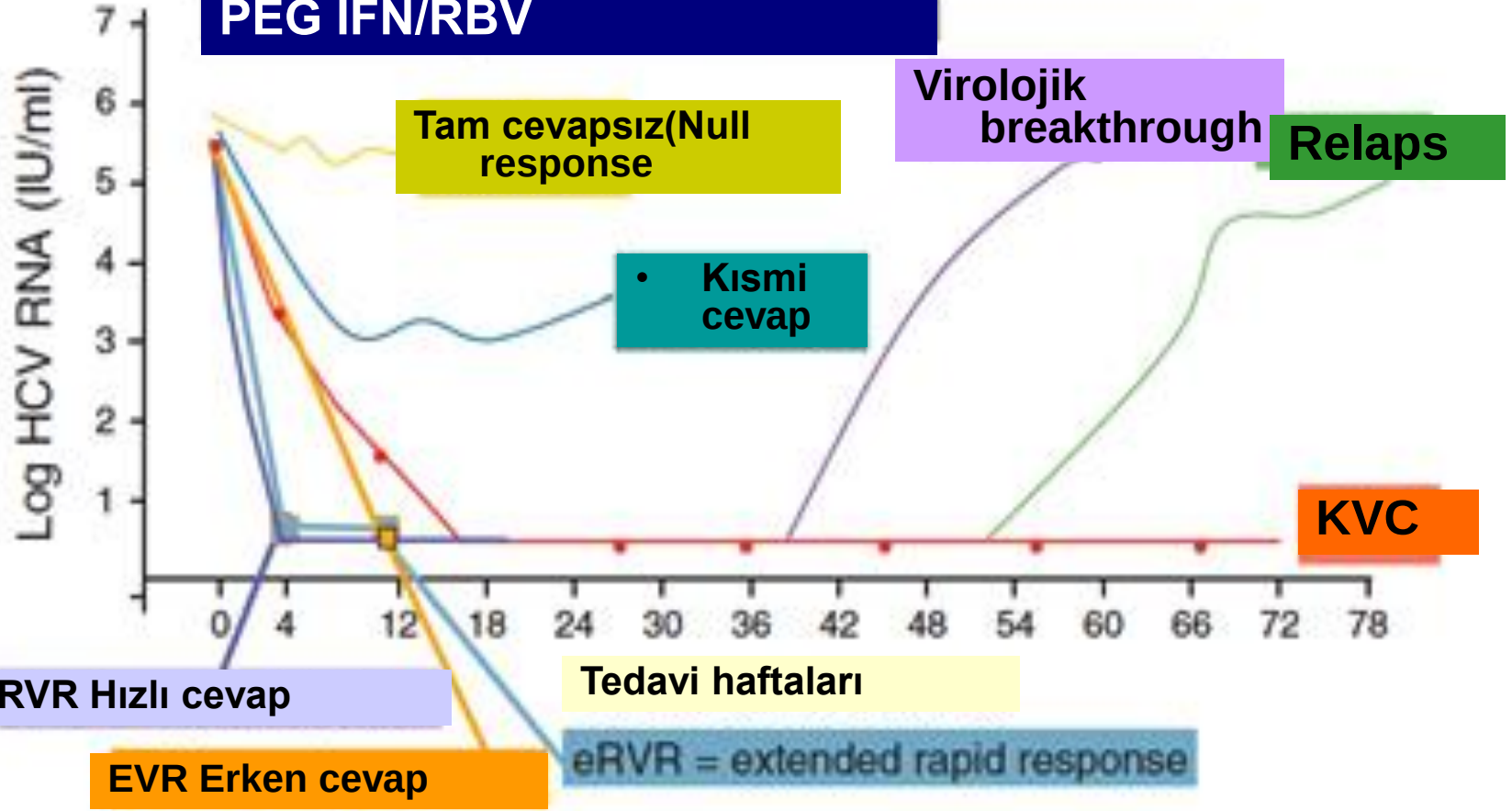


Virolojik Yanıt Paternleri

Tedavi

Tedaviyi takiben

PEG İFN/RBV



Viral kinetikler

- HVC
- EVC
- YVC

Hızlı viral cevap (HVC): (RVR “rapid virologic response”): Tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA’nın kalitatif olarak negatif bulunması (<50 IU/ml, hatta daha hassas testler tercih edilir). Kalıcı viral cevap açısından pozitif prediktif değeri en yüksek testtir. Tedavi süresini belirler.

Erken viral cevap (EVC): Tedavinin 12.haftası sonunda HCV RNA negatif (tam EVC) veya ≥ 2 log₁₀ (100 kat) azalma olması (kısmi EVC). Kalıcı viral cevap açısından negatif prediktif değeri en yüksek olan testtir

Yavaş viral cevap (YVC): Geç viral cevap (GVC) da denir. Tedavinin 12.haftasında HCV RNA pozitif ancak ≥ 2 log₁₀ azalmış olan hastalarda, 24.haftada HCV RNA’nın negatif olması hali.

Viral kinetikler

- Tedavide önemli
- Belirli zaman dilimlerindeki HCV RNA sonuçları tedaviyi yönlendirmekte
- Yanıta dayalı tedavi ("response-guided treatment" RGT) uygulaması tedaviye cevap veya cevapsızlığın daha erken belirlenmesini ve esnek bir tedavi şemasının oluşturulmasını sağlar
- Yeni tedavi yaklaşımı olarak EVC yetersizliği genellikle tedavi cevapsız hasta tanımı olarak kullanılır

Kalıcı Virolojik cevabı başarmak için aşama noktaları

- **Virolojik cevap:** Hastalarda tedavi başlangıcından sonra 24 hafta içinde HCV RNA negatifleşmeli
- **Breakthrough' yu önlemek;** Hastalar tedavi süresince HCV RNA negatif kalmalı
- **Relapsı önlemek:** Hastalarda tedavi tamamlandıktan sonra HCV RNA negatif kalmalı

Kronik C hepatiti tedavisine yanıtızsız hastalarda tedavi sonucuna etkili faktörler

■ Sabit faktörler

Viral yük

Genotip

Siroz

Yaş

Cinsiyet

İrk

IL28B genotipi

■ Değiştirilebilir faktörler

Hasta uyumu

İlaç dozu

Yan etkilerle mücadele

Alkol kullanımı

Obesite/insülin direnci

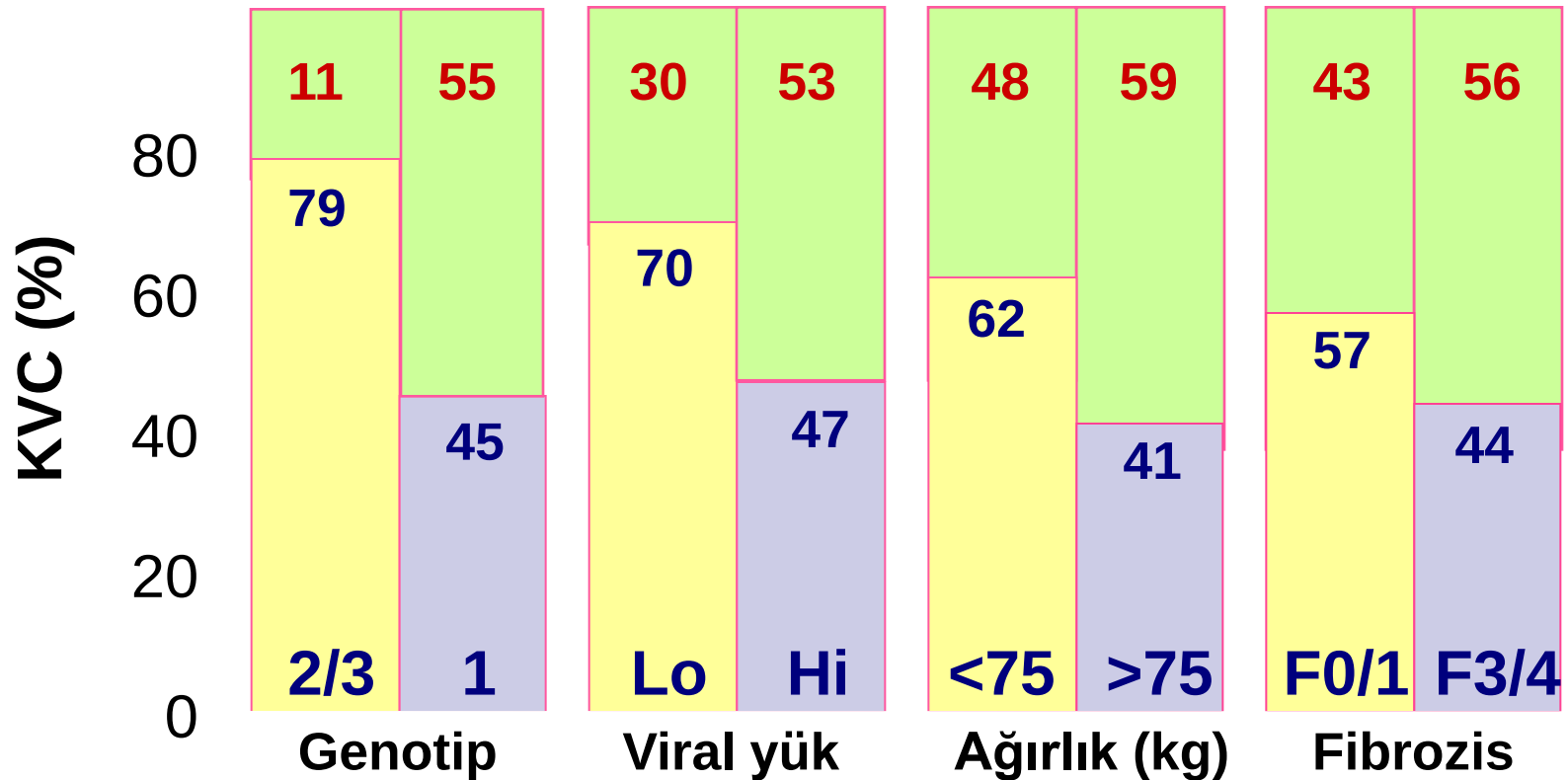
Doktor uyumu

Eşlik eden infeksiyonlar

Diğer ilaçlar (statinler vb).

- 
- IL28B genotipi PegIFN/RBV tedavisine cevapta çok önemli bir faktördür.

HCV tedavisine cevapsızlıkta virüs ve konağa ait faktörlerin beraber ilişkisi:

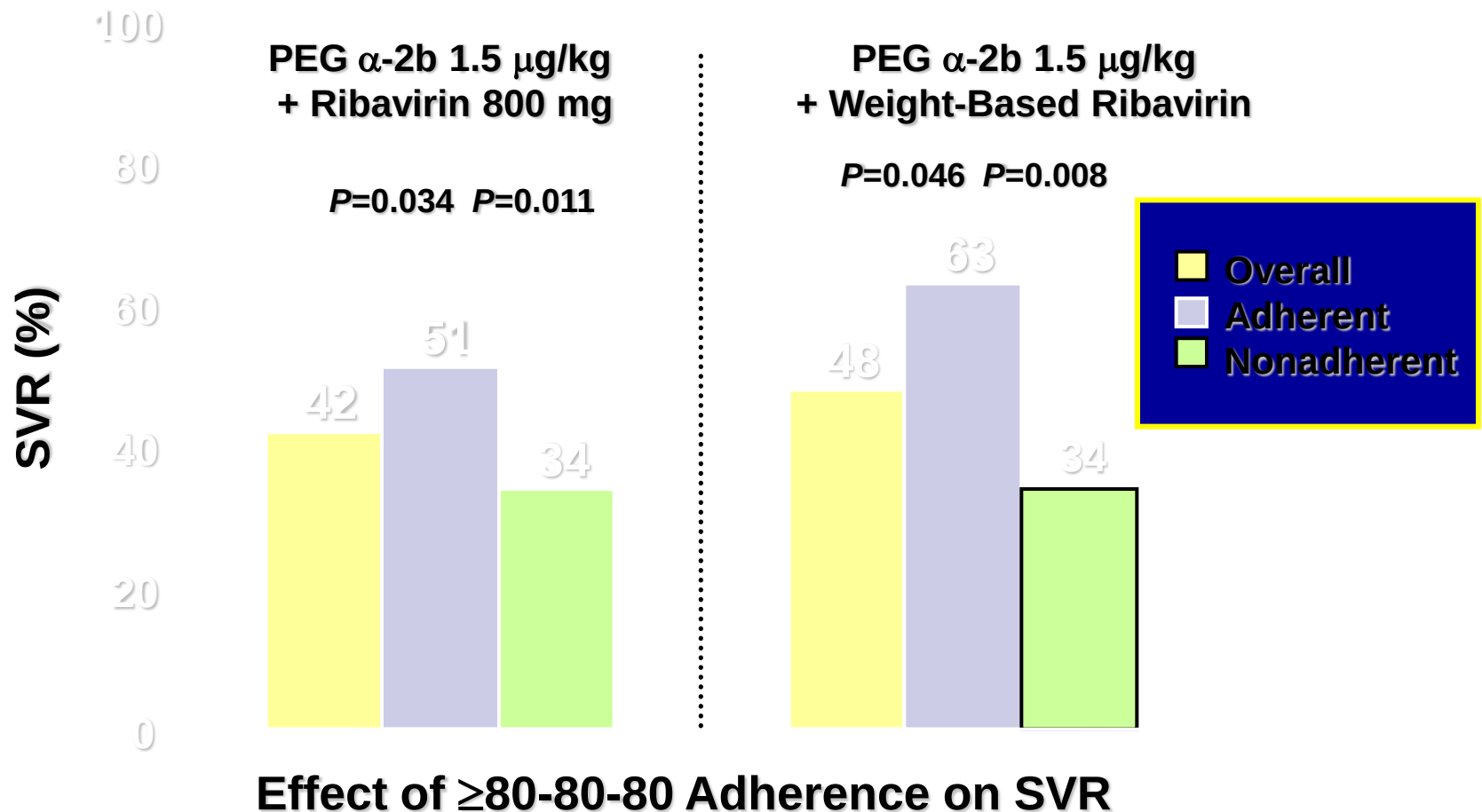


Manns MP et al. Lancet. 2001;358:958.
Fried MW et al. N Engl J Med. 2002;347:975.
FDA Antiviral Drug Products Advisory Committee, 2002.



Cevapsız (ITT)

KHCV infeksiyonu tedavisinde uyuma bağlı cevap göstergeleri





Retreatment(Yeniden tedavi)

Yeniden tedavi

- KVC sağlanamayan hastalarda yeniden tedavi düşünülüyorsa öncelikle dikkatli bir inceleme yapılmalı,
- Önceki tedavide kullanılan ilaçlar
- Önceki tedavinin süresi
- Tedaviye başlamadan önce;

Önceki yanıtın tipi

Yeni tedavinin etkinliği ile önceki tedaviler arasındaki farklılıklar

Karaciğer hastalığının şiddeti

Viral genotip

İnsan immün yetmezlikvirüsü (HIV)

Hepatit B virüsü (HBV) ile koinfeksiyon

Diğer faktörler

Önceki tedaviye tolerans

Hasta uyumu

değerlendirilmelidir

- Tedavinin sonunda klinisyen için ana problem



tedavi bitimindeki virolojik cevap

- Yeniden tedavideki başarı

Nüks hastaların(relapserların) yeniden tedavisi

Cevapsızların(nonresponderların) yeniden tedavisi



- Genotip 1 olmayan

- Hafif ve orta derecede sirozu olanlarda

- Başlangıçtaki viral yükleri düşük olan hastalarda



Tedavi daha başarılı

Re-treatment of patients

Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C

S Zeuzem et all J Viral Hepat. 2009

Yeniden tedavi süresinde cevapla ilgili faktörler

- Önceki relaps
- Önceki tedavi sırasında parsiyel virolojik cevap
- Önceki tedavinin sadece interferon ile olması
- HCV genotip 2 ve 3
- Irk

Önceki tedavileri İFN alfa+ribavirin olan hastalarda tedavi

- Seçilmiş olan hastalar PEGİFN alfa+RBV tedavisinden yarar görebilir.
- Özellikle IFN monoterapisi alanlar yeniden tedavi açısından değerlendirilmeli.
- Karaciğer hastalığının şiddeti yeniden tedavi kararında önemlidir
Orta şiddette fibrozisi olan hastalarda diğer faktörleri de değerlendirmeye almalıdır

PegİFN +RBV ile yeniden tedavi,konvansiyonel İFN bazlı rejimlere cevap veren ve takiben relaps gelişen hastalarda düşünülmelidir

İndüksiyon tedavisi

- Önceki tedavi cevapsız olmuş hastalarda standart IFN alfa dozu yerine IFN ile indüksiyon tedavisi (haftada üç kez 10 milyon Ü) +RBV kombinasyonu uygulaması ve 12 ay uzamış tedavi ile isonuçlar daha iyi

Ribavirin ile indüksiyon tedavisi

- Ribavirin ile 6 haftalık indüksiyon
- Önce 6 hafta 13.3 mg/kg/gün ribavirin
- Takiben PEGİFN alfa 2a 180 µg /hafta + 13.3 mg/kg/gün ribavirin 24 hafta
- Ribavirine karşı uyum iyi
- Ribavirin indüksiyon tedavisinin etkisi standart tedavi ile karşılaştırıldı
- Relapslı hastada tedavi öncesi RBV etkin bulundu

Case Report

Induction with ribavirin in a relapsing patient with chronic HCV hepatitis

BRAZ J INFECT DIS. 2012;Claudio Ucciferria,b,

Konsensus İnterferon ile yeniden tedavi

- Çok merkezli ucu açık 337 hastalık tedavi cevapsız ve relapslı hastalar faz III çalışması
- 1. grup hastaya 15 mg konsensus İFN SC haftada 3 kez 24 veya 48 hafta
- 2. gruba 9 mg konsensus İFN SC haftada 3 kez 24 hafta
- KVC oranı tedaviye cevapsızlarda
48 hafta tedavi ile %13
24 hafta tedavi görenlerde %5

Re-treatment of Chronic Hepatitis C with Consensus Interferon
E. JENNY L. HEPATOLOGY 1998

Standart İFN alfa + ribavirin alan hastalarda yeniden tedavi:

- PEG-IFN alfa + RBV kombinasyonu ile yeniden tedavi önerilir

Standart İFN monoterapisi ile yanıtı olmayan hastalarda PEGİFN ve RBV ile yeniden tedavilerde KVC oranları %4-26

- Önceki IFN alfa monoterapisine yanıtızsız hastaların yeniden IFN alfa+ RBV ile tedaviye
Kalıcı viral yanıtları %13-15
Peg-IFN+RBV kombinasyon tedavisine yanıtları
%25-40

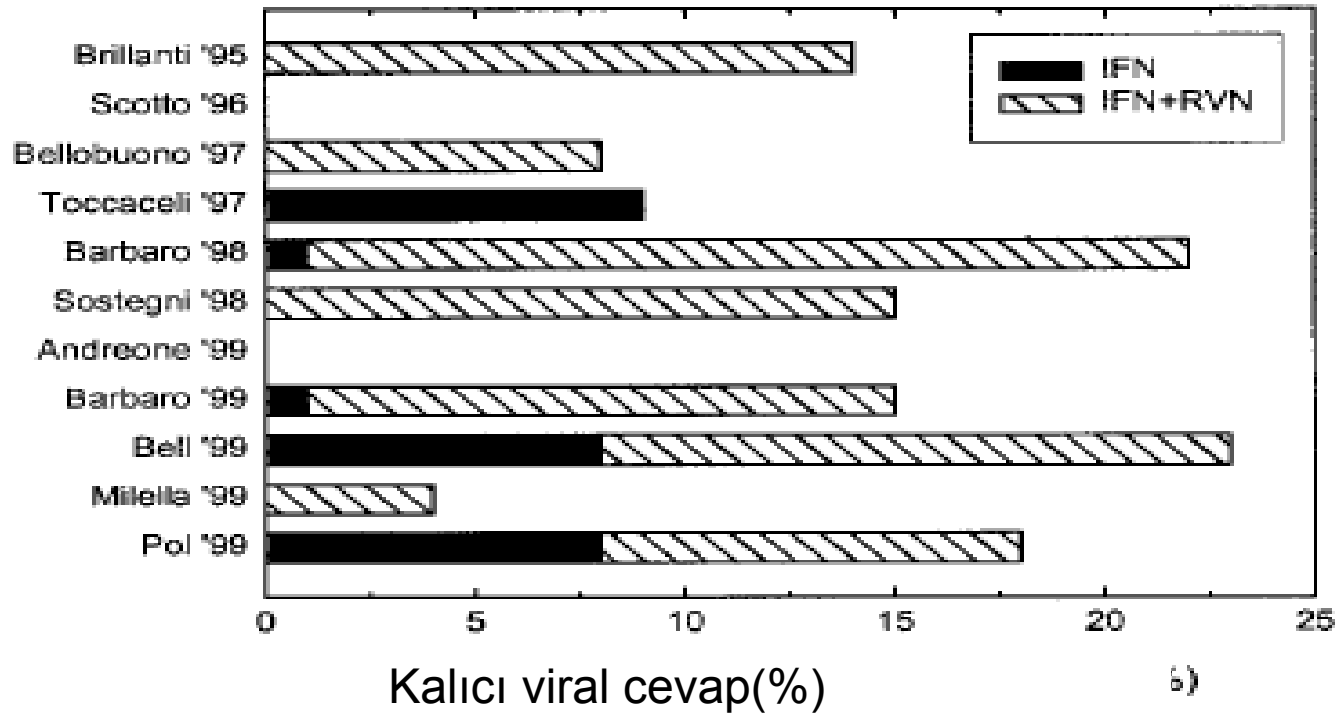
Lim JK, Imperial JC, Keeffe EB. Retreatment of chronic hepatitis C virus infection. Rev Gastroenterol Disord 2004:

Amantadin

- Önceki IFN monoterapisine yanıtızsız hastalarda
IFN alfa + ribavirinle
IFN alfa + amantadin tedavi sonuçlarının karşılaştırılmış
- İki grup arasında önemli bir fark bulunmamış.
- Buna karşın, IFN-alfa + ribavirin tedavisi kullanan yanıtızsız hastalarda IFN alfa+ribavirin+ amantadinle 48-52 hafta süre ile üçlü kombinasyon tedavi sonucunda kalıcı viral yanıtın artabileceği bildirilmiş
- Amantadin ucuz ve iyi tolere edilen bir antiviral

Cevapsız hastalarda kombinasyon tedaviye amantadin ek olarak kullanımının kalıcı viral yanıt oranlarının artmasında yararlı olabileceği bildirilmiştir

Önceki tedavisinde İFN a cevapsız olup ya İFN monoterapisi yada İFN+RBV tedavisi olan hastalarla ilgili birçok çalışmadaki KVC oranları



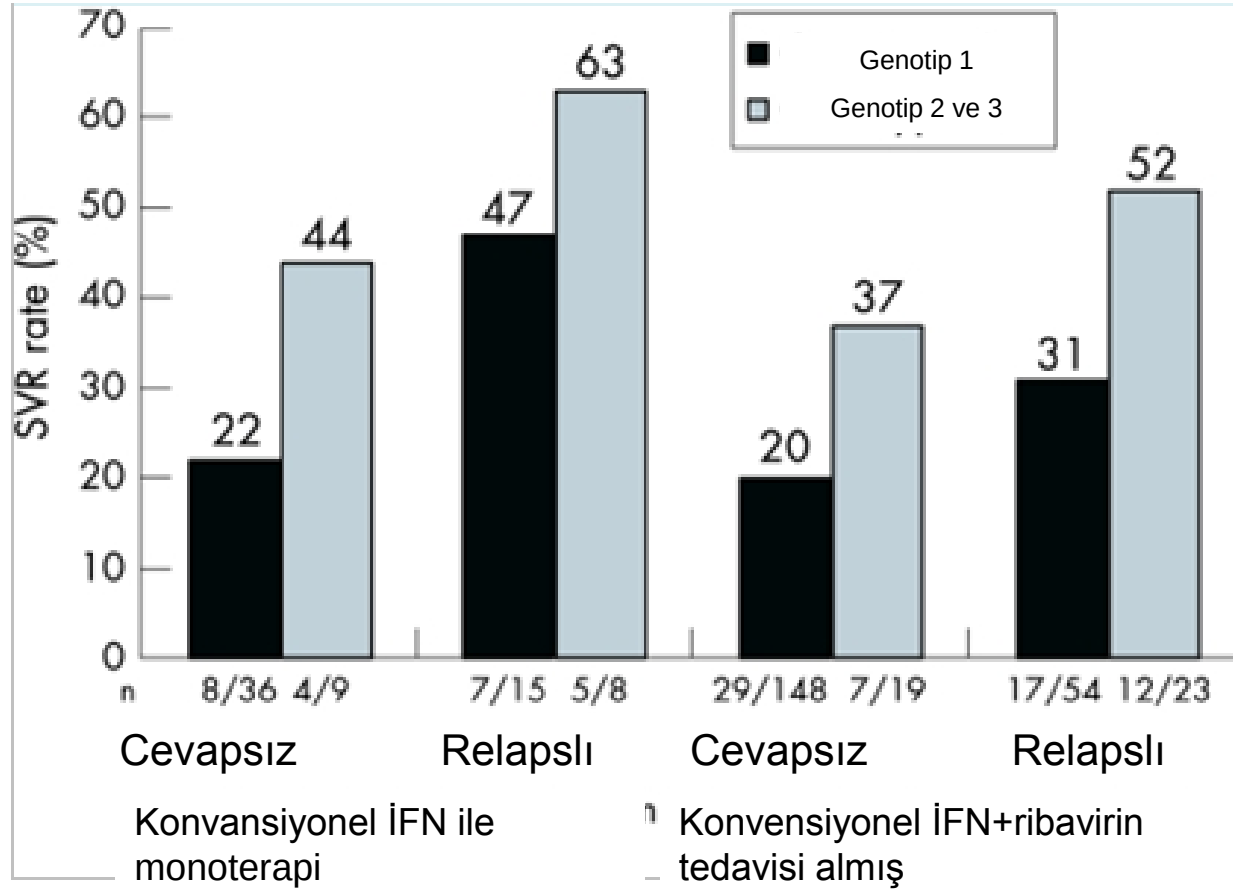
Tedavi cevapsız hastalarda yeniden tedavi sonrası cevap oranları

Önceki tedavi süresi

Yeniden tedavi süresi

Tedavi	Virolojik cevap(%)	Tedavi	virolojik cevap(%)	KVC(%)
Standart İFN	24-29	İFN+RBV	21-37	11-19
		PEG İFN+RBV	36-54	29-43
StandartİFN+RBV	50-61	PEG İFN +RBV	3-18	2-14
PEG İFN+RBV	65-68			

İFN tedavisine cevapsız KHC li hastalarda Peginterferon alfa 2a + ribavirin



Önceki tedaviye cevapsız ve relapslı hastalarda
genotiplere göre KVC

Sherman M. Peginterferon alfa 2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy Gut. 2006

- 
- Karaciğer patolojisini iyileştirmek amacı ile yapılan 3 büyük çalışmada (EPIC, HALT-C ve COPİLOT) PEG IFN un güvenilirlik, etkinliği ve hepatik fibrozun histolojik progresyonuna etkisi araştırılmıştır

- Önceki tedavilerinde İFN+RBV ne cevapsız veya relapslı olan hastalarda PEG-IFN α -2a/2b + RBV ile yeniden tedavi yapılan uluslararası katılımlı 2 büyük çalışmada (HALT-C ve EPIC3) KVC oranları :

Tedavi cevapsızlarda %18

Relapslı hastalarda %43

HALT C çalışması 1:

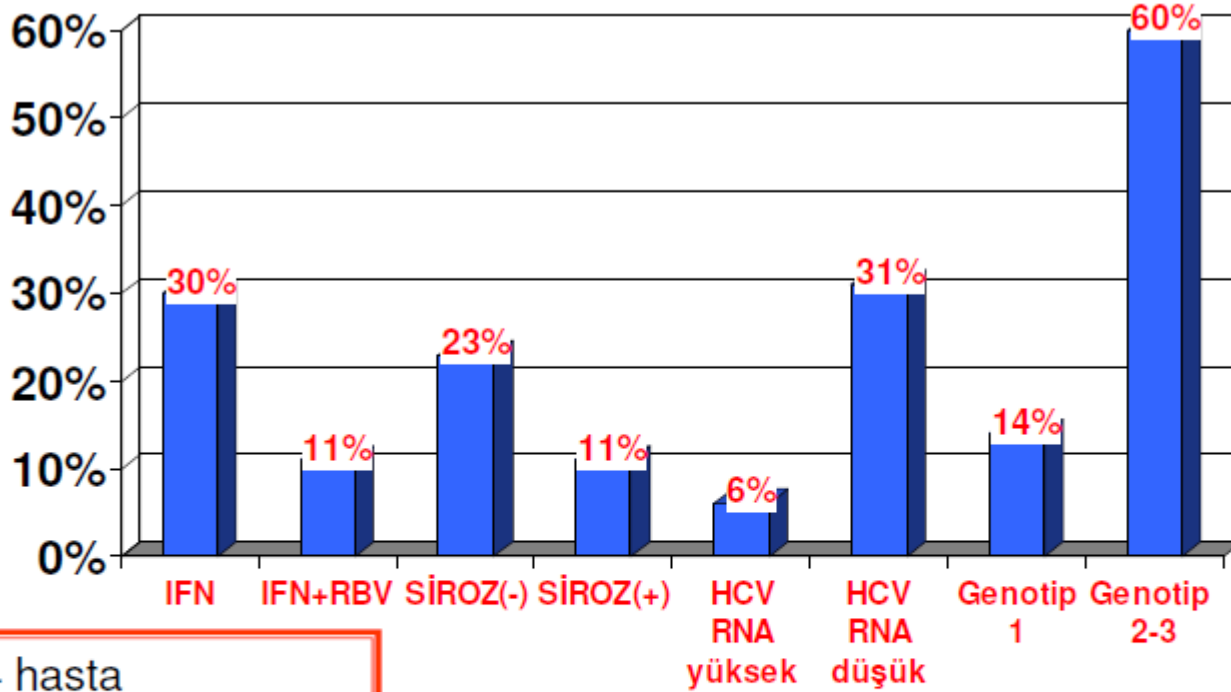
Prospektif, randomize kontrollü, 1145 hasta

- PEGİFN/RBV tedavisine cevapsız, İSAK skor >1, child-pough <6
- PEG İFN alfa 2a 90µgr/haftada
- 3.5 yıl tedavi
- Karaciğer biyopsisi 1.5 yıl ve 3.5 yıl
- Yirminci haftada HCV RNA'sı negatif saptananlar tedaviyi 48 hafta kullanmışlardır

HALT C çalışması 2:

- **Sonuç:**
- **HALT-C** çalışması köprüleşme nekrozu veya sirozu olan önceki IFN tedavisine rağmen viremisi persiste eden hastalarda düşük doz PEG-INF'un etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak üzere yapılan 3.5 yıldır süren çalışmadır.
- Bunun sonuçları kronik hepatitli tedavisi zor hastalarda uzun süre IFN tedavisinin sonuçlarını ortaya koyabilecektir

Primer cevapsız hastalarda PegIFN alfa-2a ve Ribavirin kombine tedavisi-Genel kalıcı viral cevap oranı %18



604 hasta
-%64 IFN+RBV
-%89 genotip 1
-%75 yüksek viral yük
-fibrozis 3, 4

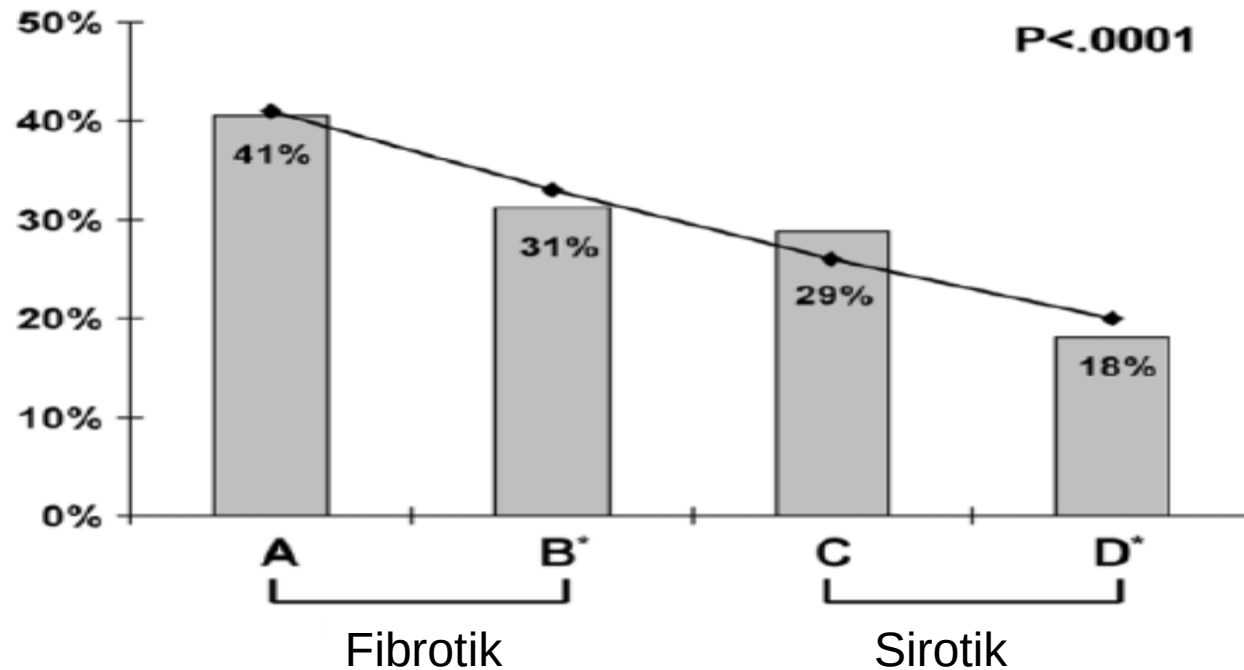
HALT-C (Hepatitis C Antiviral Longterm Tx against Cirrhosis)
Shiffman ML Gastroenterology, Rew Gastroenterol Dis 2004

Impact of Disease Severity on Outcome of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C: Lessons From the HALT-C Trial

Gregory T. Everson, *HEPATOLOGY*, December 2006

A 20. Haftada virolojik cevap

HCV RNA Negatif



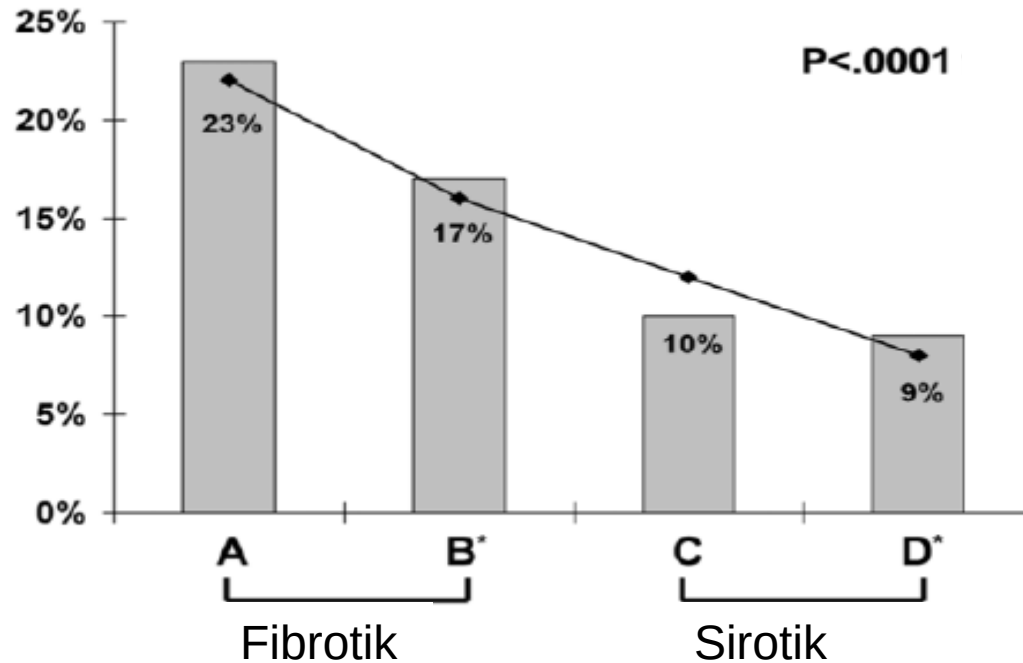
Trombosit sayısı < 125000/ μ l

Impact of Disease Severity on Outcome of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C: Lessons From the HALT-C Trial

Gregory T. Everson, *HEPATOLOGY*, December 2006

B Kalıcı virolojik cevap

HCV RNA negatif



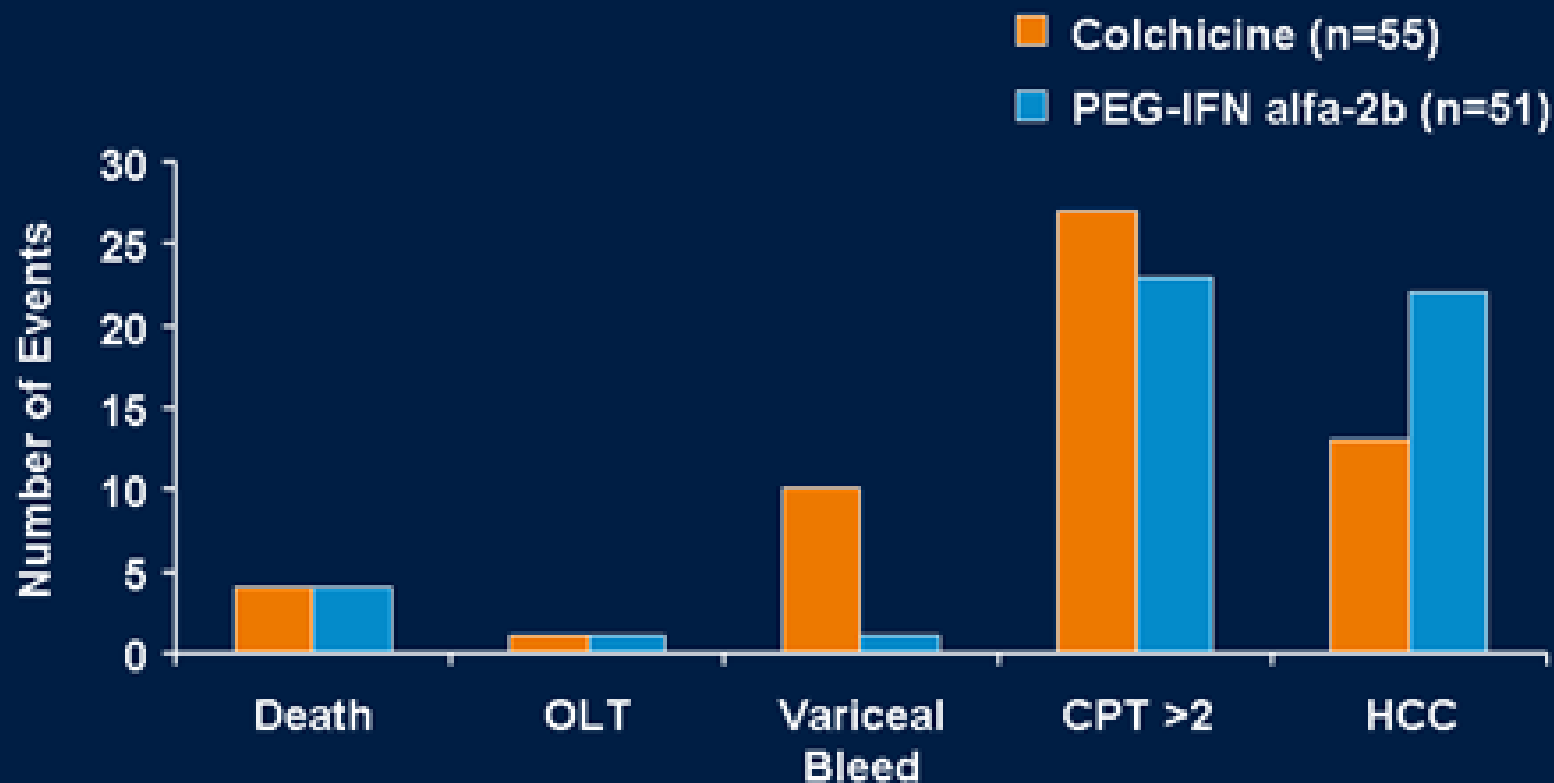
Trombosit sayısı $<125\,000/\mu\text{l}$

COPİLOT Çalışması

- Prospektif
- Kolşisin ile randomize kontrollü(n=555)
- İFN tedavisine cevapsız
- İsak skor 3-6 fibrozis
- PEGİFN alfa 2b 0.5 µg/kg/hafta(n=286)
- Kolşisin 0.6 mg BID(n=269) 4 yıl

Uzun süreli **COPİLOT** çalışması düşük doz PEGİFN alfa-2b,ile kolşisin karşılaştırılmasında, portal hipertansiyonlu hastalarda PEGİFN kullanımı ile sürvide düzelme olmuştur

COPILLOT Study Presentation Results: Intention-To-Treat (ITT) Primary Endpoints



6

Kaiser ve arkadaşları;

- PEG IFN alfa+RBV tedavisine yanıt veren ancak nüks olan hastalarda 72 haftalık konsensus IFN 9 mcg/gün veya 180 µg PEG IFN alfa 2a haftada bir +RBV kombinasyon tedavisi
- KVC oranı konsensus IFN alan grupta anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştu

EPİC 3 Çalışması

- İFN bazlı tedaviye cevapsız
- Orta veya ciddi derecede fibrozişi olan 1336 hasta
- PEG İFN alfa 2b+ RBV 48 hafta
- Sonra 24 hafta takip
- KVC %23
- Otörler KVC ile tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatifliği (cEVR) arasında güçlü bir korelasyon göstermişlerdir

EPİC 3 çalışmasında yeniden tedavi ile relapslı hastalarda tedavi cevapsız hastalara göre daha iyi sonuç alınmıştır

Bu çalışmada erken virolojik cevabın (EVC) KVC için önemli bir prediktör gösterge olduğu gösterildi

Önceden İFN/RBV veya PEG İFN/RBV ile tedavi edilen relapslı hastalarda KVC oranları

Çalışma	Hasta grubu	Tedavi	KVC
EPIC3 Poynard 2009	Relapse after 48 weeks PEG-IFN α -2a/ribavirin	1.5 μ g/kg PEG-IFN α -2b + 800-1400mg ribavirin	34%
EPIC3 Poynard 2009	Relapse after 48 weeks PEG-IFN α -2b/ribavirin	1.5 μ g/kg PEG-IFN α -2b + 800-1400mg ribavirin	32%
EPIC3 Poynard 2009	Relapse after 48 weeks IFN/ribavirin	1.5 μ g/kg PEG-IFN α -2b + 800-1400mg ribavirin	43%
Jacobson 2005	Relapse after 48 weeks IFN/ribavirin	1.5 μ g/kg PEG-IFN α -2b + 800 mg ribavirin	50%
Jacobson 2005	Relapse after 48 weeks IFN/ribavirin	1.0 μ g/kg PEG-IFN α -2b + 1000-1200 mg ribavirin	32%

EPİC 3

.Önceki tedaviye cevapsızlarda:

Önceki alınan tedaviler sonraki tedavi yanıtlarını etkilemiştir.

- Önceden IFN-alfa tedavisi alanlarda KVC %12
- Önceden tek başına PEG-IFN alfa alanlarda PEGIFN+ RBV kombinasyonuna yanıtlar sırası ile %18 ve %7

Relapsı olan hastalarda :

Genotip

Trombosit sayısı yanıtları etkilemiş

- Önceden tek başına IFN-alfa kullananlarda %43
- Önceden PEG IFN kullananlarda %34
- Genotip 2 ve 3 te KVC oranları daha yüksek.
- Tedavi başlangıcındaki trombosit sayısının 100.000/mm³ altında olması KVC oranlarını olumsuz etkiler

- EPİC 3 çalışmasının sonuçlarını takiben öncesinde pegile veya non pegile İFN+ ribavirin tedavisi alan tedavi cevapsız veya relaps olanlarda yeniden tedavi yaklaşımı PEG İFN+RBV tedavisidir

Re-treatment of patient Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis [S Zeuzem](#), [T Berg](#), [B Moeller](#)

- 
- İFN veya Peg İFN bazlı kombinasyon tedavileri sonrası relapslı hastaların PegİFN/RBV ile tekrar tedavi sonrası KVC oranları %24-34 arasında (Bacon 2011, Poynard 2009, Zeuzem 2011).
 - PEG-IFN/RBV/PI lü 3 lü tedaviler ile KVC oranları % 69-88 e kadar yükselmektedir (Bacon 2011, Zeuzem 2011)
- 

Parsiyel cevaplı hastalarda

- Standard PEG IFN/ RBV kombinasyon tedavilerine karşı kısmi cevap (Parsiyel cevap) (PR) olan hastalar
- Standard PEG IFN/RBV ile yeniden tedavi verildiğinde KVC oranları % 7 - % 15 (RESPOND 2 ve REALİZE)
3 lü yeniden tedaviler ile KVC %40-%59 (RESPOND 2 ve REALİZE)

REALİZE Çalışması ¹

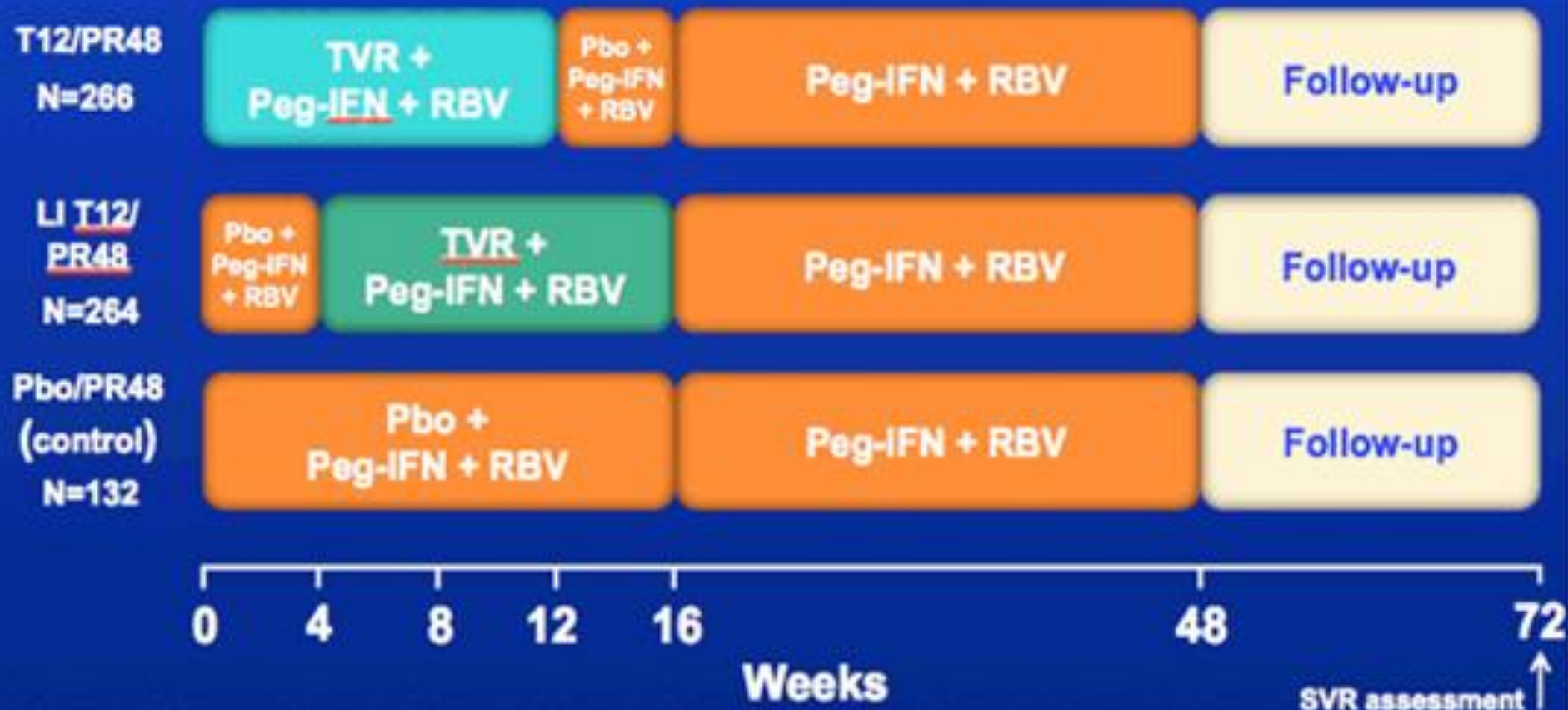
- 662 hasta ile yapılmıştır
- Relapser ve parsiyel cevaplılar yanı sıra gerçek cevapsız (“null responders”) hastaları da içerir
- “Lead-in” fazında HCV RNA >1 log₁₀ azalma olan sirotik hastalarda KVC oranı %54 iken, HCV RNA <1 log₁₀ azalma olanlarda %15’dir

HCV genotip 1li hastalarda Telaprevir(TLV) ile yapılan faz III çalışması

Çalışma	Doz	KVC
REALIZE (Zeuzem 2011) n=663	a) 180 µg PEG-IFN a-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks, 12 weeks Placebo (wk 0-12)	a) REL: 24% PR: 15% NULR: 5%
	b) 180 µg PEG-IFN a-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks, 4 weeks Placebo (wk 0-4), 12 weeks 750 mg tid TLV (wk 4-16) → Lead-in cohort	b) REL: 88% PR: 54% NULR: 33%
	c) 180 µg PEG-IFN a-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks, 12 weeks 750 mg tid TLV (wk 0-12), 4 weeks Placebo (wk 12-16),	c) REL: 83% PR: 59% NULR: 29%

REALİZE çalışmasında PEG-IFN/RBV/PI ile yeniden tedaviile KVC 6 kattan daha fazla artmıştır

REALIZE: Study Design (N=662)



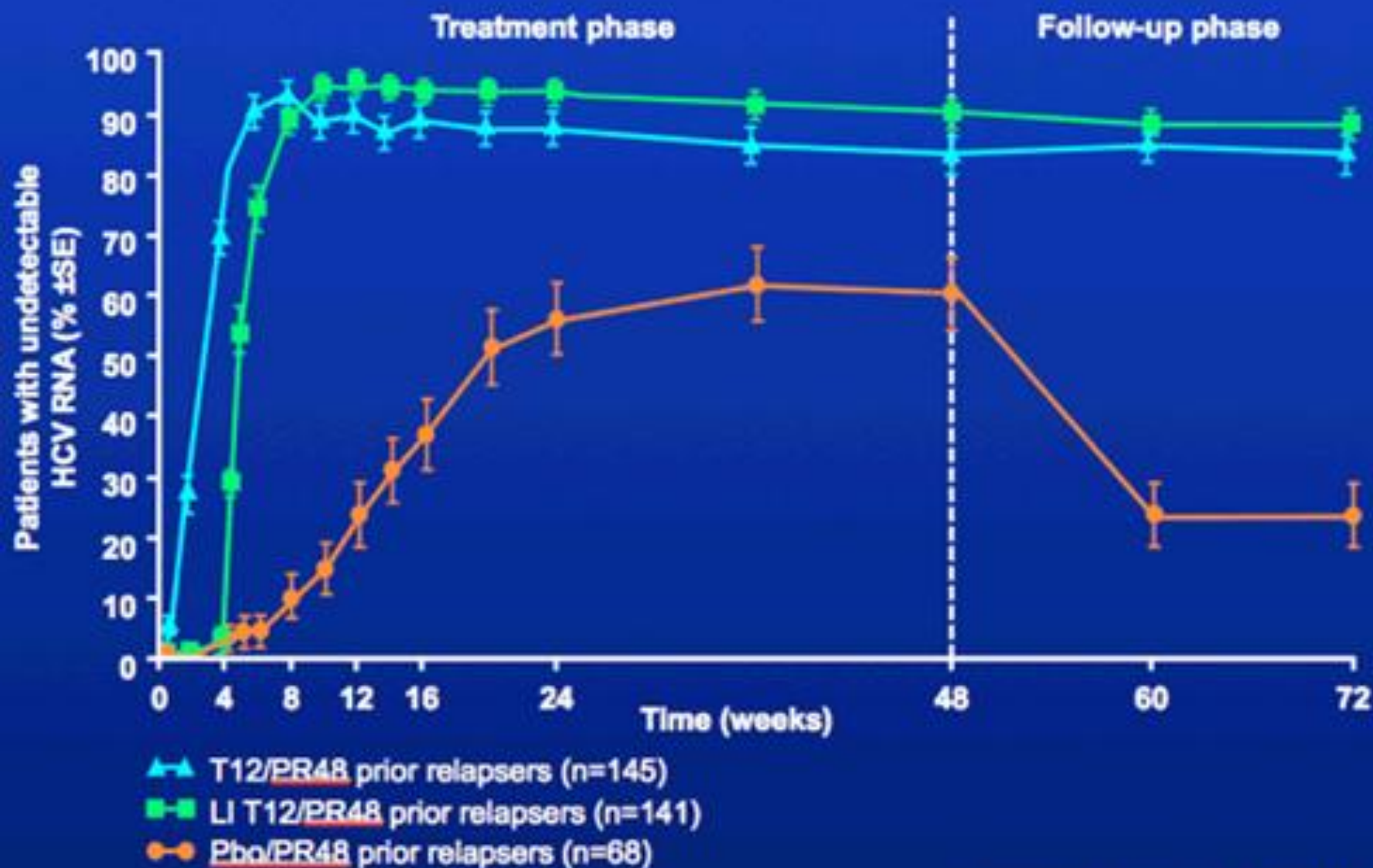
Randomization was stratified by viral load and prior response. Stopping rules applied for TVR (Weeks 4, 6, and 8 for T12/PR48; Weeks 8, 10 and 12 for LI T12/PR48) and Peg-IFN/RBV (Weeks 12, 24, and 36 for T12/PR48; Weeks 16, 24 and 36 for LI T12/PR48)

Peg-IFN: Peg-IFN alfa-2a = 180µg/week; RBV = 1000–1200mg/day; TVR = 750mg every 8 hours

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00703118

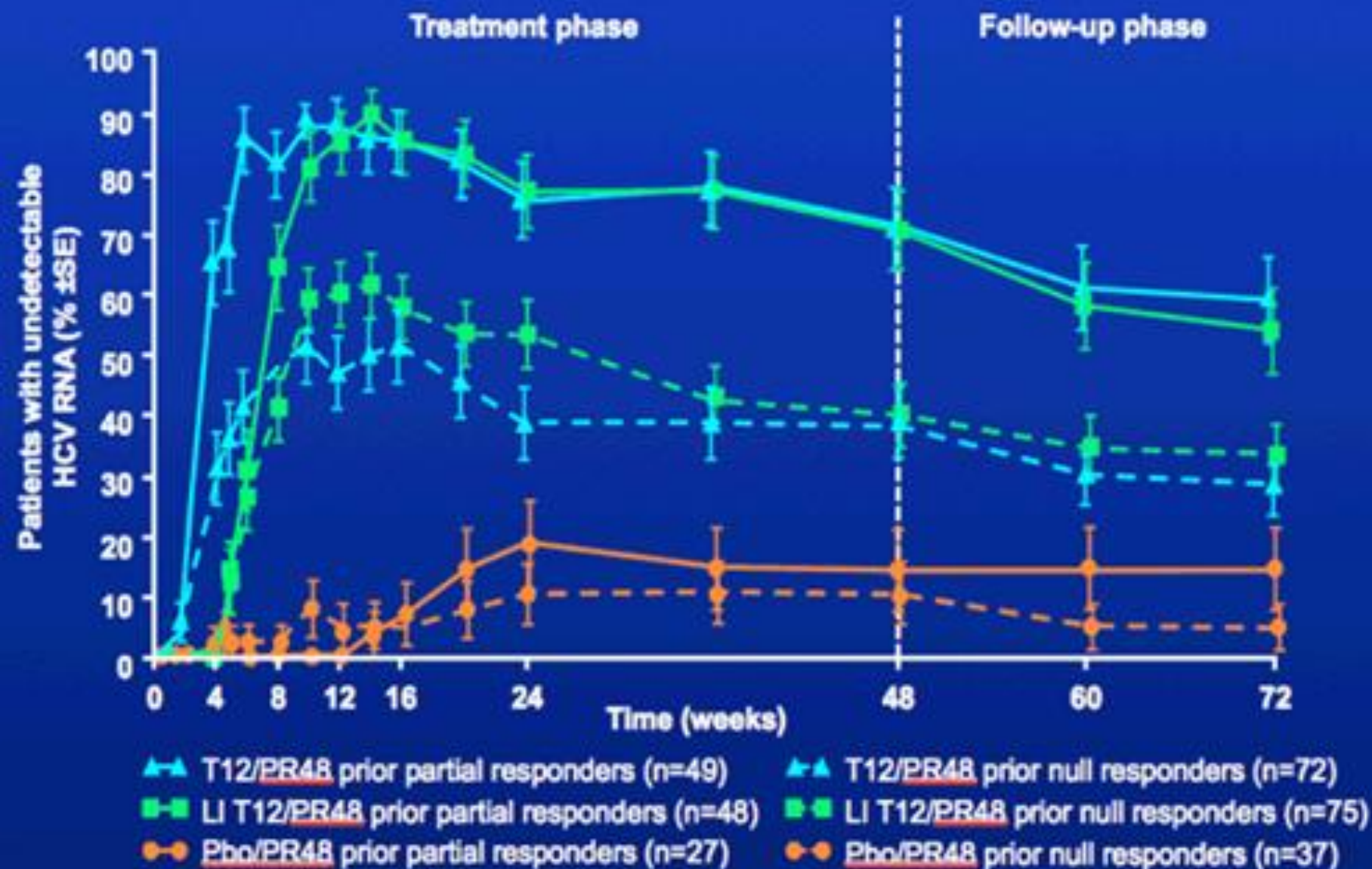
LI = lead-in; Pbo = placebo; TVR = telaprevir

REALIZE: Undetectable Viral Load over Time in Prior Relapsers

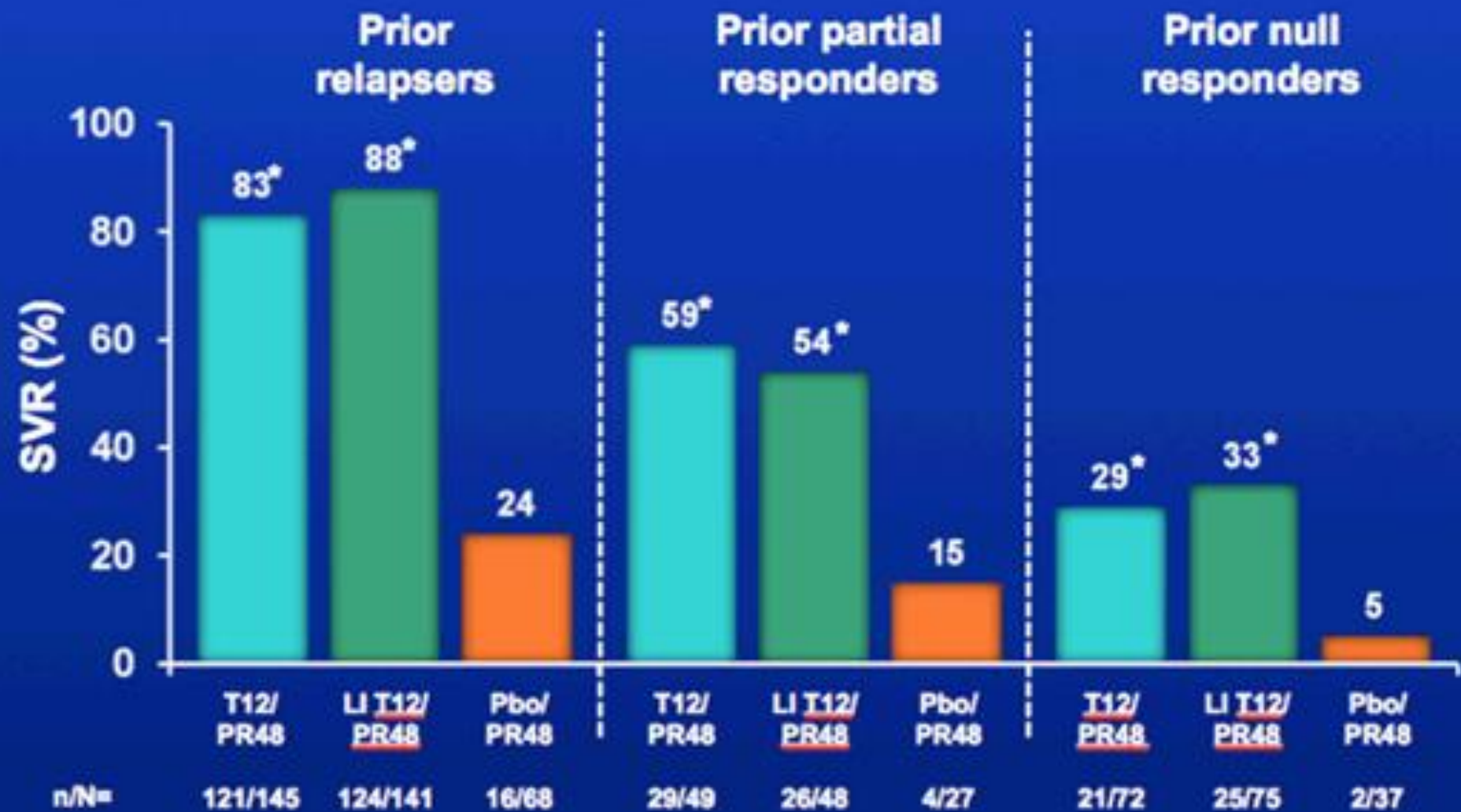


Undetectable HCV RNA defined as <25 IU/mL

REALIZE: Undetectable Viral Load over Time in Prior Partial and Prior Null Responders



REALIZE: SVR in Prior Relapsers, Prior Partial Responders and Prior Null Responders



*p<0.001 vs. Pbo/PR48

REALİZE çalışması; Daha önce tedavi alan hastalarda PegIFN/RBV ve telaprevir tedavisi sonuçları

Kalıcı viral cevap			
	Lead-in		
	T12PR48	T12PR48	PR48(kontrol)
Nükslü hastalar	%83	%88	%24
Relapserlı			
Kısmi cevaplı	%59	%54	%15
Parsiyel responder			
Primer cevapsız	%29	%33	%5
Null responder			

T12PR48: 12 hafta telaprevir+pegIFN + RBV ve 36 hafta pegIFN+RBV

“Lead-in” T12PR48: 4 hafta pegIFN+RBV, 12 hafta telaprevir + pegIFN +RBV ve son 32 hafta

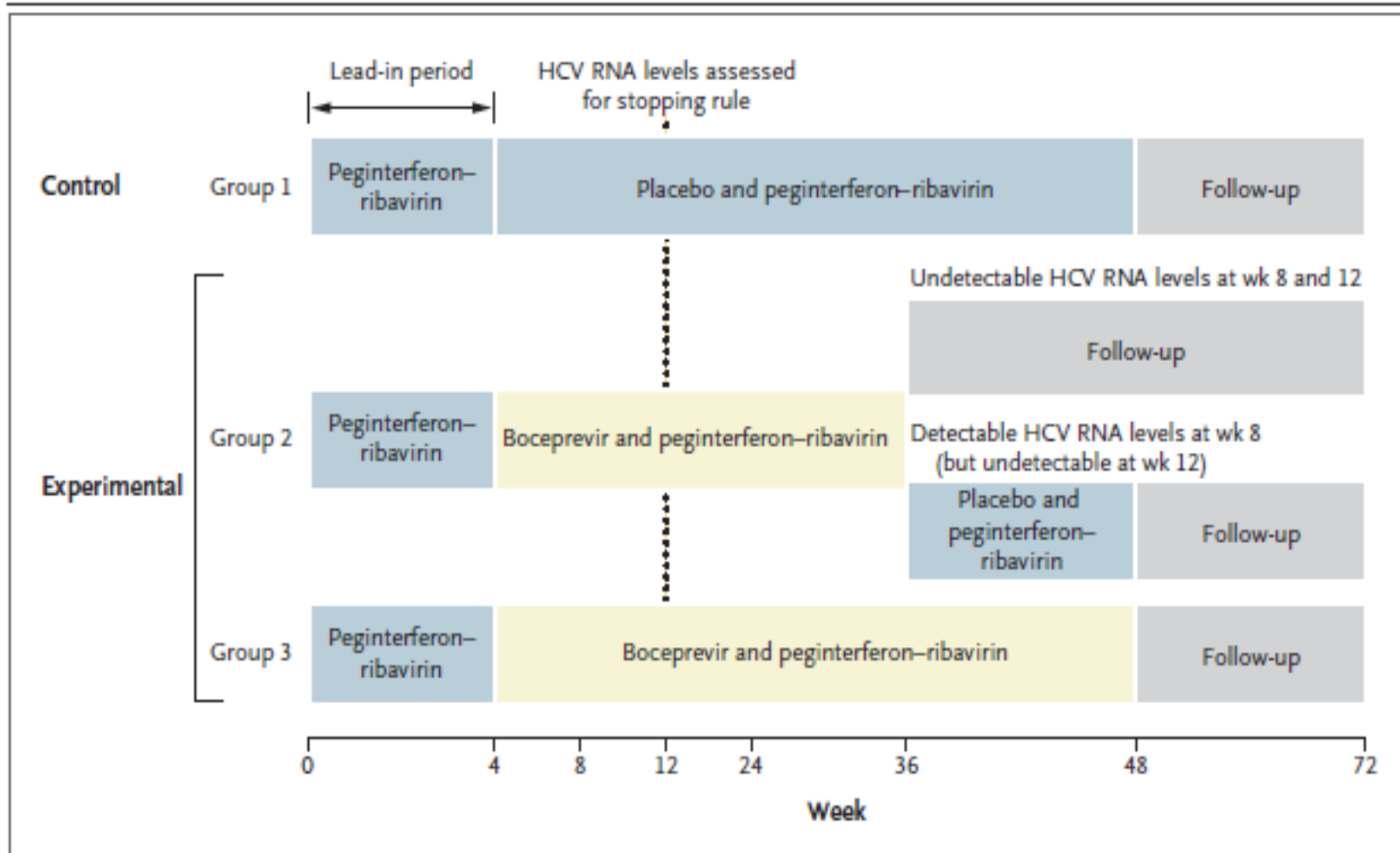
pegIFN+RBV, PR48: 48 hafta pegIFN + RBV alan kontrol grubu.

Respond çalışması 1

- 403 deneyimli hasta (ilk tedavide cevapsız, relapslı, ve kısmi cevaplı hastalar)
- İlk 4 hafta PEGIFN/RBV tedavisini takiben; 44 hafta PEGIFN/RBV ve plasebo alan grup 1 (kontrol grubu)
- 24 hafta boceprevir ve PegIFN/RBV üçlü tedavi alan ve 8-24 hafta arasında HCV RNA pozitif olanlarda 20 hafta daha PEGIFN/RBV verilen grup 2
- 44 hafta boceprevir ve PEGIFN/RBV üçlü tedavisi alan grup 3
- Tedavi cevapsız, parsiyel cevaplılar ve nüksedenlerde KVC oranları sırasıyla %7-%29, %40-%69 ve %52-%75
- Sirozlu hastalarda KVC grup 1, grup 2 ve grup 3'de sırasıyla %0, %35 ve %77 .

Respond 2 çalışması

BOCEPREVIR FOR PREVIOUSLY TREATED HCV



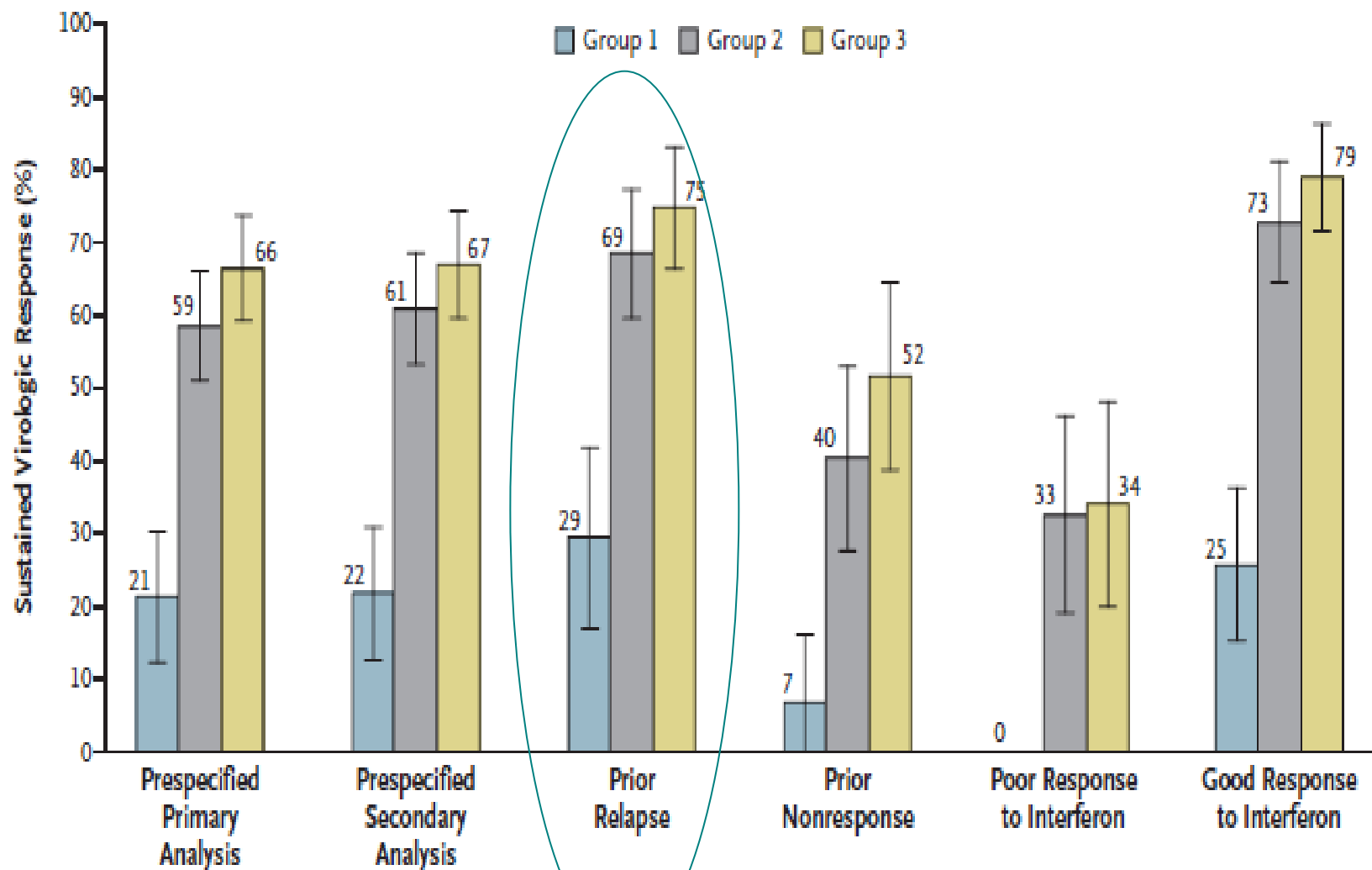
Respond çalışması 2

- “Lead-in” fazda HCV RNA azalması $>1 \log_{10}$ olan hastalarda KVC boceprevirli kollarda %73 ve %79
- Diğerlerinde %33 ve %34
- Yanıta dayalı tedavi şeması uygulanan hastalardan yarıya yakını kısa süreli tedaviye uygundur
- Tedavinin 8. haftasında HCV RNA negatif olanlarda uygulanan 4 hafta PEGIFN+RBV ve 32 hafta boceprevir+PEGIFN+ RBV (toplam 36 hafta) ile KVC %86

Naiv veya tedavi görmüş sirozlu hastalarda (veya F 3-4 olanlarda) boceprevirli tedaviler 4+44 hafta şeklinde uygulanmalıdır.

HCV genotip 1li hastalarda Boceprevir ile yapılan faz III çalışması

Çalışma	Doz	KVC
RESPOND-2 (Bacon 2011) n=403 *36 weeks if eRVR BOC	a) 1.5 µg/kg PEG-IFN a-2b, 600-1400 mg RBV 48 weeks 44 weeks Placebo (wk 4-48)	a) All: 21% REL: 29% PR: 7%
	b) 1.5 µg/kg PEG-IFN a-2b, 600-1400 mg RBV <u>36*-48 weeks</u> <u>32 weeks 800 mg tid BOC</u> (wk 4-36)	b) All: 59% REL: 69% PR: 40%
	c) 1.5 µg/kg PEG-IFN a-2b, 600-1400 mg RBV 48 weeks 44 weeks 800 mg tid BOC (wk 4-48)	c) All: 66% REL: 75% PR: 52%



No. with SVR	17	95	107
No. of Patients	80	162	161

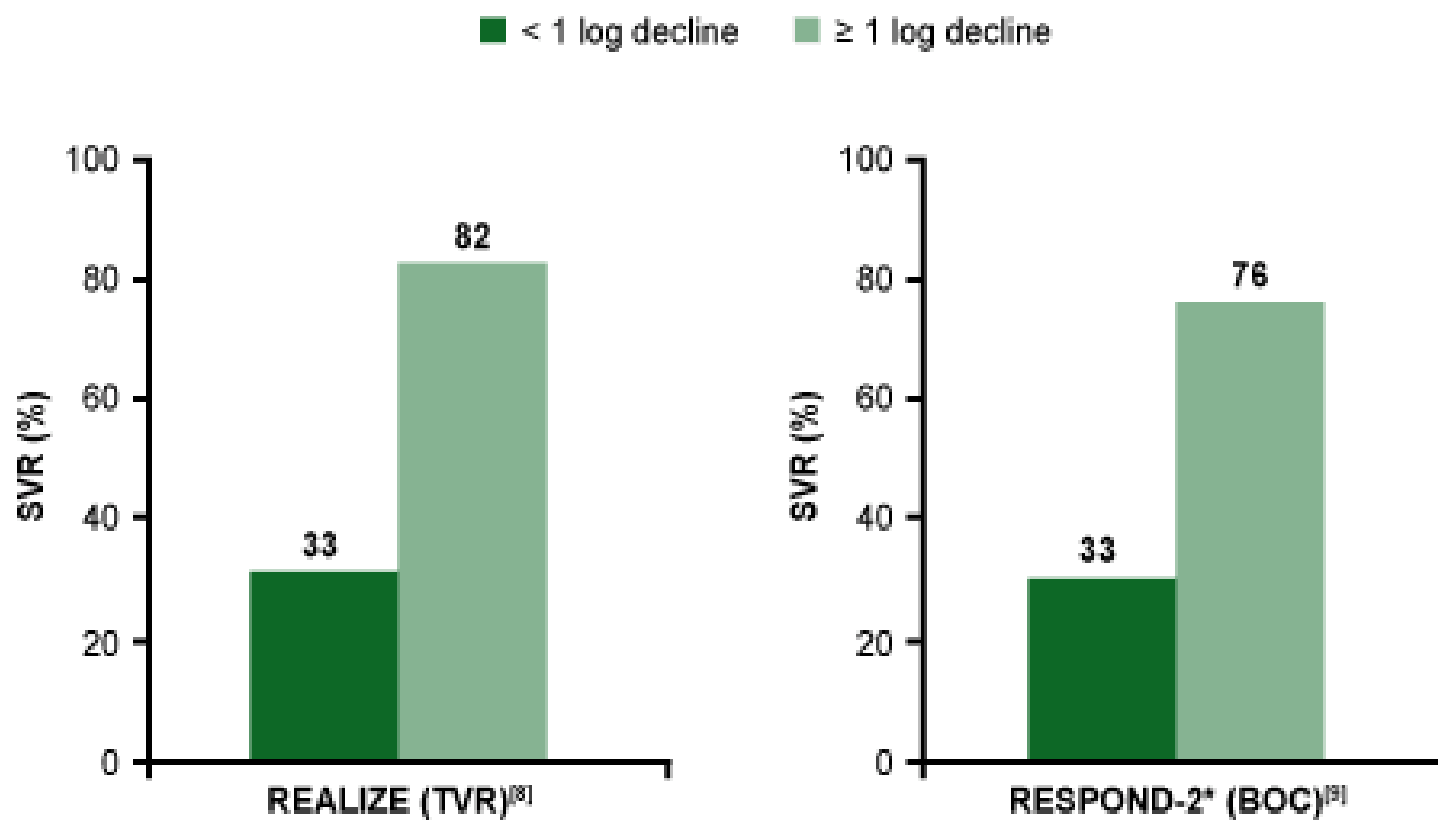
17	95	107
78	156	160

15	72	77
51	105	103

2	23	30
29	57	58

0	15	15
12	46	44

17	80	90
67	110	114



*Pooled data from RGT and BOC/PR48.

REPEAT çalışması

- Peg IFN alfa ile farklı doz çalışmasında yüksek doz ve uzun süre tedavi sonuçları araştırılmıştır
- Viral süpresyonun 12. haftada tamamlandığı ve yeniden tedaviye devam edilmesi gerektiği tedavi 72 haftaya uzatıldığında sonuçların daha iyi olduğu,(KVC %57)iken 48 haftada KVC %35
- Viral baskılanma 12. haftada gelişmedi ise tedavi sonlandırılmalı,çünkü KVC oranında sadece %4 fark vardır

*Hepatitis C Nonresponders: Re-treat oRetreat?
Jensen DM, Marcellin*

REPEAT çalışmasının sonuçları

- Düşük doz (1000-1200 mg/gün) ribavirin ile yüksek doz (1200-1500 mg/gün) ribavirin karşılaştırılmış
- Yüksek doz PEGİFN (270 g/hafta) ilk 12 haftada indüksiyon olarak kullanılmış
- Yüksek doz PEGİFN ve ribavirin KVC ile ilişkili
- Non responder hastalarda uzamış tedavinin yararlı olabileceği gösterilmiştir

Naiv hastalarda tedavi süresinin uzun ve kısa olması arasında KVC oranları %12-20 arasında fark var

48 haftalık tedaviye cevapsız hastaların tedavilerinin süresinin uzatılması düşünülebilir

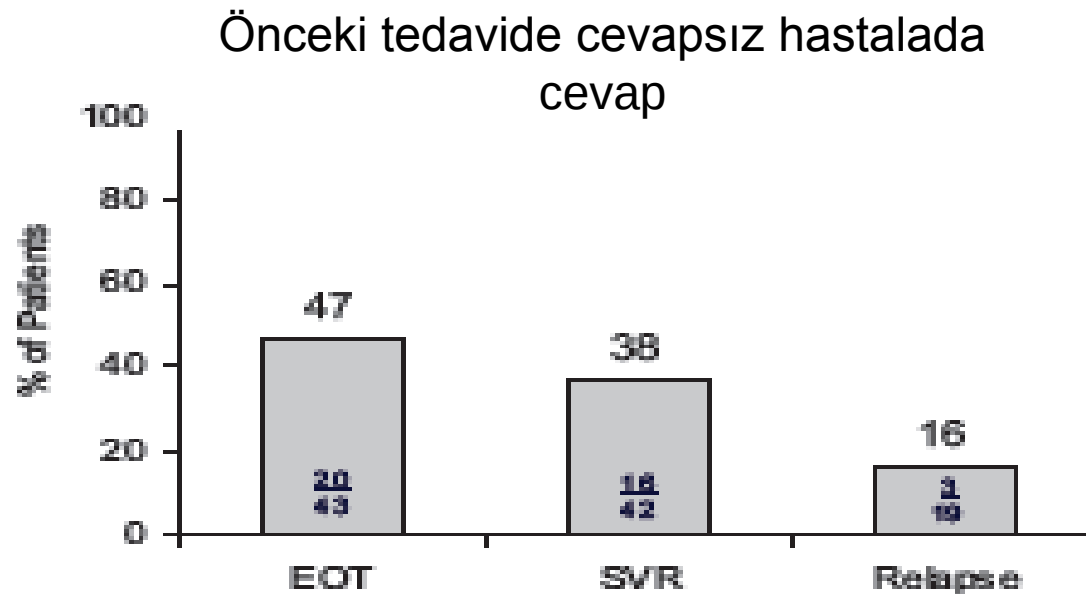
PROVIDE Çalışması:HCV genotip 1li hastalarda Boceprevir ile yapılan faz III çalışması

Çalışma	Doz	KVC
PROVIDE (Vierling 2011) n=48 (42 available)	1.5 µg/kg PEG-IFN a-2b, 600-1400 mg RBV 48 weeks 44 weeks 800 mg tid BOC (wk 4-48)	38% (16/42)

Efficacy of Boceprevir in Prior Null Responders to Peginterferon/Ribavirin: The PROVIDE Study

J. Vierling **Poster # 931**

AASLD Nov 5-8 2011 SF



SPRINT ve RESPOND çalışmalarında tedavi cevapsız 48 hasta
BOC/PR çalışmasın alındır

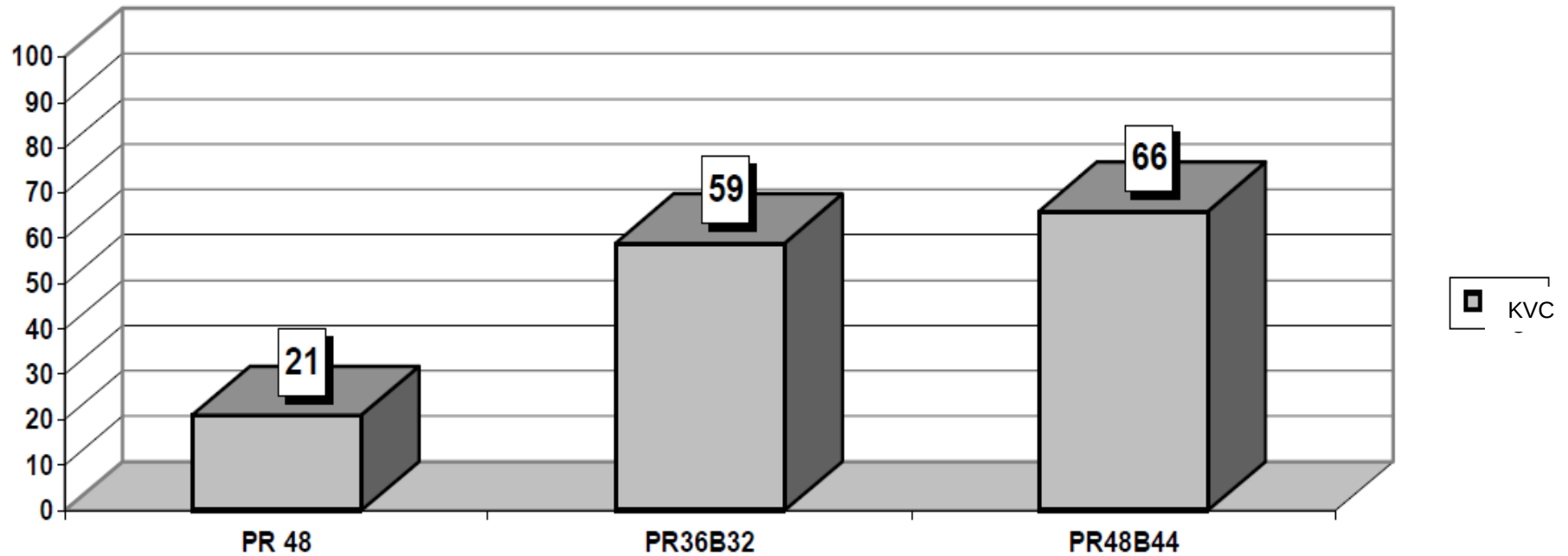
Provide çalışması

AASLD Nov 5-8 2011 SF

- Hastalar prospektif olarak PR ve tam cevapsız olanlara BOC/PR tedavi verildi
- BOC/PR ile yeniden tedavi ile KVC %38

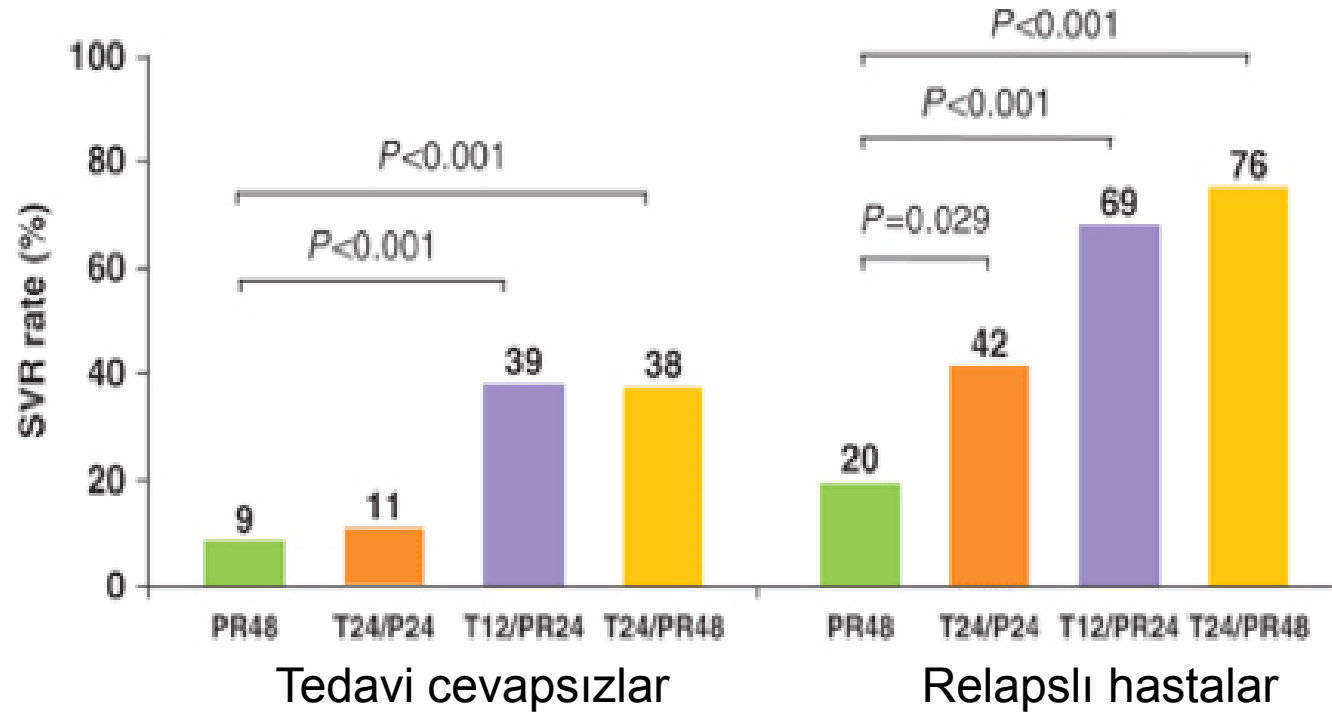
Trends in Hepatitis C Virus Infection Therapy: Protease Inhibitors a Step Forward in the Era of Direct Acting Antivirals

CRISTINA POPESCU J. INTERN. MED., 2012,



Öncesinde relapslı veya kısmi cevaplı hastalarda Boceprevir ile KVC %

PROVE 3 çalışması: Tedavi cevapsız ve relapslı hastalarda Faz II sonuçları



P:pegile interferon R:Ribavirin T:Telaprevir

Alternatif interferon uygulamaları 1

- Yanıtsız veya nüksü olan hastalarda konsensus IFN veya albinterferon ile alternatif uygulamalar yapılmış (Albinterferon alfa, interferon alfa içeren yeni rekombinan proteindir)
- IFN alfa+ RBV kombinasyonuna yanıtsız hastalarda günlük konsensus IFN + ribavirin kombinasyonu
- Kaiser ve arkadaşlarının çalışmaları var
- Çalışmanın erken sonuçlarında, tedavi sonunda yüksek doz konsensus IFN alanlarda düşük doz alanlara göre tedavi yanıtı %66'ya karşı %59 olarak saptanmış.

Alternatif interferon uygulamaları

DIRECT çalışması 2

- INF'a PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonuna yanıtızsız hastalar uzun süreli günlük konsensus IFN+ribavirinle tedaviye alınmışlar
- KVC oranları hepatik fibrozun şiddeti ile değişmekte
- Önceki IFN tedavisine cevapsız 115 hastaya albiteron verilmiş
- Haftada bir kez 1500 veya 1800 ug dozda uygulanmış
- Tedavi sonunda ortalama KVC oranı %17 dir.

Konsensus IFN ile yapılan diğer çalışmalarda önceki tedaviye yanıtızsızların %26-30'unda, nüks edenlerin %58'inde KVC.

- 
- Önceki tedaviye yanıtızsız hastalarda KVC'ı artırmak için birr başka çalışma ,
 - Thymalfasin + PEG-IFN-alfa 2a ve ribavirin kombinasyonu çalışmasıdır.
 - Onikinci haftada viral cevap %61
24. haftada %48 olarak bulunmuş

- 
- Klavuzlarda yeniden tedaviler

3 lü tedaviler(PEG İFN/RBV/Pİ)

- Naiv veya daha önce tedavi almış (cevapsız, kısmi cevaplı, kısmi cevapsız veya nüksedenler) hastaların yeni tedavisi PEG İFN/RBV/Pİ (Boceprevir veya Telaprevir)
- G1 hastalardaki üçlü tedavi uygulamasında “On Treatment Response-Guided Therapy” (tedavi sırasındaki cevaba göre ayarlanan tedavi) ya da kısaca “Yanıta Bağlı Tedavi Şeması” uygulaması esastır.
- Genotip 2,3,4 de standart tedaviler geçerli

Tedavi deneyimliler için öneriler

AASLD 2011

- İlk tedavisi standart İFN veya PEGİFN ve/veya ribavirin ile yapılan virolojik relapslı veya parsiyel cevaplılara Boceprevir veya telaprevir, PEGİFN alfa ve kiloya ayarlı ribavirin tavsiye edilir(Class 1, Level A).
- Telaprevir, PEG İFN alfa ve kiloya ayarlı RBV birlikte, standart İFN alfa veya PEGİFN alfa ve/veya kiloya bağlı RBV tedavilerine cevapsızlarda yeniden tedavi olarak düşünülmelidir (Class 2b, Level B.)

Tedavi deneyimliler için öneriler

AASLD 2011

- Tedavi deneyimli relapslı hastalarda RGT, boceprevirli veya telaprevirli tedavilerde düşünülmelidir (Class 2a, Level B for boceprevir; Class 2b, Level for telaprevir)
- Parsiyel yanıtı hastalarda da RGT düşünülebilir (Class 2b, Level B for boceprevir; Class 3, Level C for telaprevir)
- Fakat null responderlarda önerilmez(Class 3, Level C).

Tedavi deneyimliler için öneriler

AASLD 2011

- Boceprevir+PEFGİFN akfa ve RBV ile yeniden tedavi olan hastalar da 12. haftada HCVRNA>100IU/ml tedavi kesilmeli çünkü büyük ihtimal ile direnç gelişmiştir (Class 1, Level B).
- Telaprevir+PEGİFN+RBV ile yeniden tedavi olan hastalarda 4. veya 12. haftada HCV RNA>1000 IU/ml ise tedavi kesilmeli çünkü antiviral direnç gelişmiştir (Class 1, Level B).

APASL-KHC de yeniden tedavi

- KHC li hastalar yeniden PEGİFN/RBV kombinasyon tedavisi, önceki tedaviye cevapsızlarda KVC oranı sadece %10-15 ve relapserlı hastalarda %40-50 tir.
- Relapserlı hastalar KVC ile ilişkili faktörlere sahiptir. PEGİFN+RBV ile direk etkili antiviral ajanlara (DAA)gerek duymadan yeniden tedavi edilebilir
- Yakın bir gelecekte DAA lar ile 3 lü tedavi standart tedaviye yetersiz cevabı olan hastaların tedavisinde standart tedavi olabilir

PEG İFN ve Ribavirine karşı KVC olmayan hastaların yeniden tedavisi

EASL ¹

- 1.Kuşak proteaz inhibitörü olan telaprevir ve boceprevir non genotip 1 lere etkin
- Tedavi cevapsız non genotip 1 hastalar tedavi için acil endikasyon varsa PEGİFN+ ribavirin ile tedavi edilir
- Genotip 2 ve 3 için tedavi süresi 48haftadır

EASL Öneriler 2

- Tedavide düşük doz PEGİFN tavsiye edilmez
- Hasta genotip 1 ise ve ilk tedavi PEGİFN+RBV ne karşı yeterli tedavi cevabı gösteremedi ise aynı ilaçlar ile tedavi önerilmez/A2)
- Bu hastalar yeniden tedavi için ilaçlar elde edilinceye kadar Pİ gibi direk etkili antiviral ilaçların PegİFN +ribavirin kombinasyonlarında kullanılmak için ertelenmeli ve yeniden değerlendirilmeli

EASL Öneriler ₃

- İlk tedavi PEGİFN +RBV ve bu tedaviye karşı KVC yoksa hastanın acil durumu varsa, veya ilk tedavi sırasında uyumu iyi olmadı veya İFN veya ribavirini yeterli dozda almadı ise yeniden PEGİFN+RBV ile tedavi yapılabilir(C2)
- Düşük doz İFN önerilmez
- HCV genotip 1 dışı infekte hastada önceki tedaviye İFN±RBV ne tedavi cevapsız ise başka opsiyonlar yok ise PEGİFN+RBV ile yeniden tedavi yapılabilir

DAA ajanlarla tedavi ve IL28B polimorfizmi

- IL28B genotipi PEGIFN/RBV tedavisine cevapta çok önemli bir faktör
- Sprint 2 çalışmasındaki kontrol grubunda KVC oranları genotip CC, CT ve TT'de sırasıyla %78, %28 ve %27).
- Boceprevir CC genotipli hastalarda tedavi süresini kısaltmada son derece etkili
- Benzer veriler telaprevirli tedavilerde de (Advance study) gözlenmiştir
- Telaprevir alan gruplarda CC genotipli hastaların %80'i 24 haftalık kısa süreli tedaviye uygun
- IL28B CC genotipi tedavisi zor hastalarda DAA tedavinin yüksek başarısında rol oynamakta

Tedaviye yanıtızsız veya relaps olan KHC enfeksiyonlu hastalar nasıl tedavi edilmelidir? VHSD

- PEGİFN /RBV tedavisine nüks gelişen hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmalı ve fibrozu 0-3 olan hastalarda yeni antiviraller beklenmeli.
- Fibrozu 4-6 olan hastalar PEGİFN+RBV i ile tedavi edilebilir.
- Tedavi süresinin uzatılması denenebilir.
- PEG İFN+RBV tedavisine kısmi yanıtı veya tam yanıtızsız hastalara tekrar tedavi verilmemeli.
- Önceki PegİFN+RBV tedavisi sonrası nüks eden, tedaviye kısmi yanıtı veya tam yanıtızsız hastalarda üçlü tedavi verilebilir.

Fibrozu 0-3 olan hastalarda daha etkili antivirallerin kullanıma girmesi beklenebilir

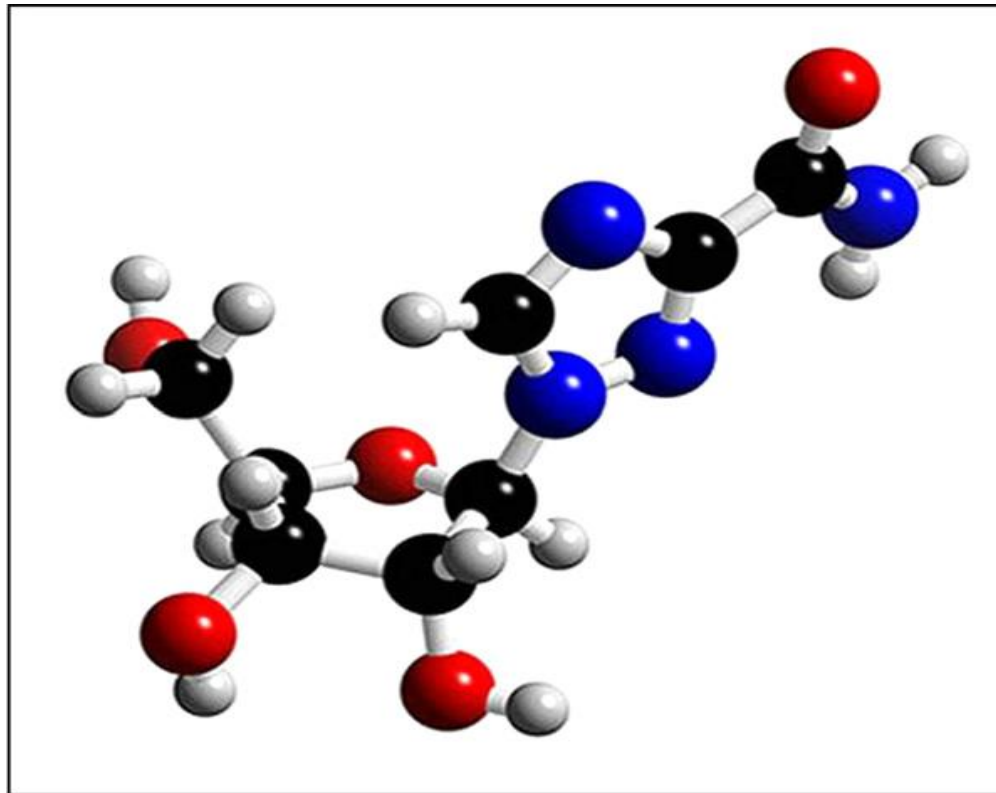
- 
- Özet olarak yeniden tedavi kararlarında altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyetine, önceki tedavideki uyuma, toleransa ve cevabın tipine, viral genotipe ve cevabın diğer prediktif faktörlerine bakılarak karar verilmelidir



Ribavirin dozunun önemi

Ribavirin.

Moleküler yapısı(1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide).



Virolojik cevap üzerine ribavirin dozunun etkisi 1

- Ribavirin KHC tedavisinde temel ilaç
- KVC için gerekli 3 aşama noktasına da etki eder
- Zayıf etkili bir antiviral ajan
- Tek başına kullanıldığı zaman HCV RNA'nın serumda azalmasına sebep olmaz
- İnterferon ile beraber kullanıldığı zaman interferonun tek başına kullanıldığı zaman ki etkiyi 2 misli artırır (%24'ten %50'ye)
- Pegile interferona ribavirin ilavesi virolojik cevabi artırır

KVC'nin aşama noktaları: 1-Virolojik cevap 2-Breakthrough'u önlemek 3-Relapsı önlemek

Virolojik cevap üzerine ribavirin dozunun etkisi 2

- PEGİFN standart interferona göre daha etkili olmasına rağmen KVC oranını %10 arttırır
- Ribavirin , interferonun tek başına yaptığından daha fazla olarak HCV RNA yı düşürerek virolojik cevabı arttırır
- Pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu RVR gelişen hastaların yüzde oranını arttırmaz
- Ribavirin 12 haftalık tedavi ile HCV RNA negatif hastaların yüzde oranını 2 katından daha fazla arttırır((%18 den %38 e)

Virolojik cevap üzerine ribavirin dozunun etkisi 3

- Ribavirinin erken kesilmesi pegintron dozu değiştirilmese bile breakthrough ya yol açar ve relaps oranını yükseltir
- Ribavirin erken kesilmesi önemli
- PEGİFN+RBV kullananlarda relaps oranı %29 iken ribavirin erken kesilenlerde %42 oranındadır

Ribavirin biyokimik değerlere etkili

- Ribavirin monoterapisi hastaların yaklaşık 1/3 ünde serum aminotransferaz seviyelerinde ve karaciğer histolojisinde düzelme olduğunu göstermiştir
- Hastalar ribavirin ile 1-2 yıl tedavi ile karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitede düzelme gösterilmiştir
- Son yapılan randomize kontrollü çalışmalarda standart İFN ve ribavirin ile 24 haftalık tedavi süresinde virolojik cevap olmayanlarda ribavirin mono tedavisinin devamının yararları gösterilmiştir

- 
- Ribavirin viremik olarak devam eden hastalarda biyokimyasal değerlere ve histolojik değerlere etkili olduğu halde fibrozis üzerine etkili değildir

- 
- Ribavirin dozu virolojik cevabın artışında rol oynar
 - Bir çok randomize kontrollü klinik çalışmada ribavirin dozu 200-400 mg/gün arttırıldığında virolojik cevap oranları %3-9 kadar arttığı gösterildi
 - Ribavirin cevabın kalıcı olmasına yardım eder ve breakthrough önleyerek ve relapsı azaltarak KVC bı arttırır
 - Ne yazıkki ribavirin kullanımı ile ilgili ve yan etkiler bu ilacin dozunun yükseltilmesini önler

Ribavirin dozunda önemli:

- Diğer faktörler:Tolerans ve uyum
- Yan etkiler nedeni ile tedavinin kesilmesi önemli
- Yan etkiler çok iyi tedavi edilmeli
- Tedavi sırasında alkol kullanılmamalı

80/ 80/ 80 kuralı

- Hutchison ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tedaviye uyumun yanıt üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.
- Kombinasyon tedavisi alan hastalar, analiz için iki gruba ayrılmıştır. 1)80/80/80 alt grubu: tedaviye uyumu %80 olan hastalar (yani total IFN dozunun $\geq$ %80'ini, ribavirin dozunun $\geq$ %80'ini, tedavi süresinin $\geq$ %80'ini tamamlayan).

2)<80/<80/80 alt grubu: doz indirimi yapılan hastalar (ilaçlardan biri ya da ikisini < %80 alan, tedavi süresinin $\geq$ %80'ini tamamlayan).

Tedaviye uyumun, özellikle tedavisi en zor hasta grubu olan genotip 1 ile infekte hastalarda, kalıcı viral yanıtı belirgin olarak artırdığı saptanmıştır.

- Tedavinin ilk 20 haftasında PEGİFN dozunun azaltılması viral klerens ve KVC ta azalmaya neden olur
- Buna karşılık ilk 20 haftada ribavirin dozunun azaltılması PEG İFN tam doz kaldığı durumlarda viral replikasyonu veya KVC yi etkilemez
- Ribavirinin erken kesilmesi ; viral replikasyonu ↓
KVC ↓

Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C.

Shiffman ML

- Yan etkiler nedeni ile ribavirin dozunun minimal azaltılması kümülatif dozun %60 ın dan daha az olmadıkça KVC ı etkilemediği görülmüştür

Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment.

[Reddy KR](#), [Shiffman ML](#)

- 
- Genotip 2 veya 3 relapslı özellikle genç hastalarda PEG İFN /RBV ile yapılan yeniden tedaviler etkin bir tedavidir
 - Yüksek doz ribavirin yeniden tedavinin cevabında önemli bir rol oynar

*Impact of ribavirin dose on retreatment of chronic hepatitis C patients
Christiana Stern World J Gastroenterol. 2012*

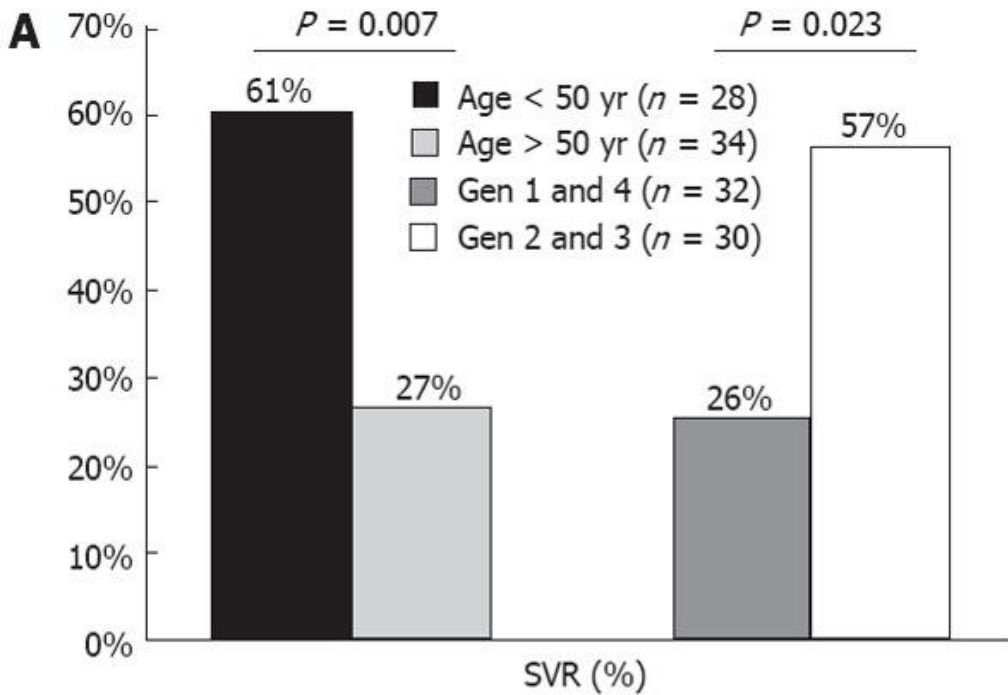
- Genotip 1 KHCV li hastalarda ribavirin dozunda azalma KVC üzerinde negatif etki yapar ve ribavirin dozunun arttırılması KVC oranlarını yükseltir
- Retrospektif analizlerde tedavinin ilk 12. haftasında ribavirin dozunun azaltılması EVR yi etkilediği gösterilmiştir

*The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C:
From literature evidence to clinical practice Hepat Mon.
2011*

- 
- Genotip 1 li hastalarda hem İFN alfa 2a hemde 2b ile yapılan çalışmalarda günde 800mg dozu aşan dozlarda ribavirinin tedavi cevabi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir
 - PEG İFN alfa 2a ile yapılan çalışmada kombine tedavide ribavirinin dozunun 800 mg azaltılması KVC ta azalmaya neden olur
 - Benzer durum PEGİFN 2b içinde geçerlidir
 - **Vücut ağırlığına göre doz seçilmemesi KVC etkiler**

- İFN ± Ribavirin ile tedavilere cevapsız hastalara PEGİFN 2a +RBV li yeniden tedavi sırasında ilk 1-20 haftada ribavirin dozunun azaltılması KVC oranında azalma ile ilişkilidir(%21 den %11 e $p = 0.031$),
- Geç dönemde ribavirin doz azaltılması KVC yi etkilemememiştir
-

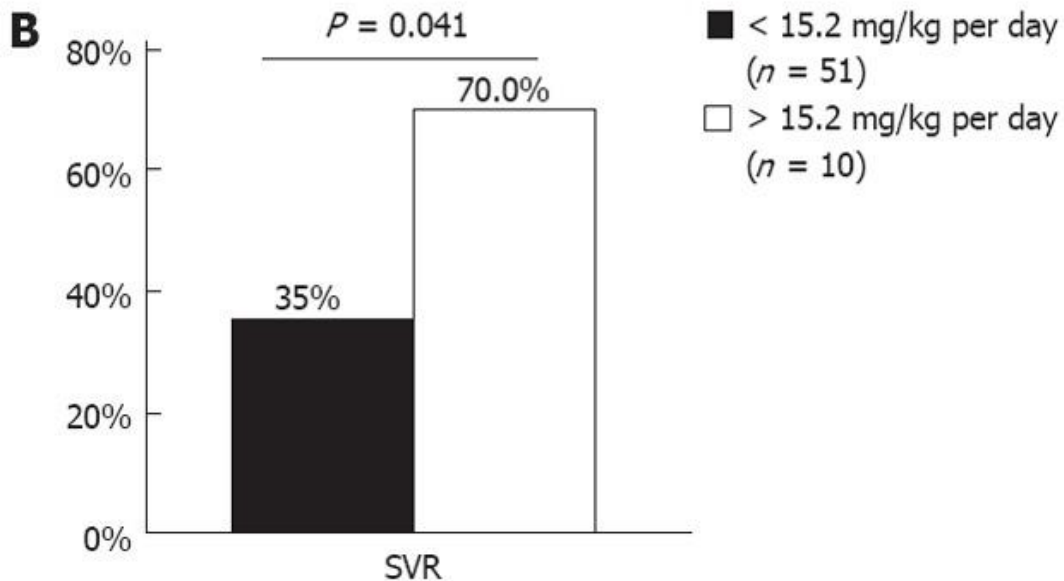
- 
- İlk tedavisi İFN monoterapisi olan hastalarda PEGİFN+RBV ile yeniden tedavi olanlarda önceki tedavide İFN+RBV alanlardan daha yüksek KVC oranları gösterdiler
 - İlk 20 hafta süresinde RBV nin kesilmesi veya ilk 12 hafta içinde en az 7 gün ara verilmesi KVC ı negatif etkiler
 - PEG İFN dozu aynı kaldığı ve RBV tamamen kesilmedikçe takib eden 20-40 haftada RBV dozunun azaltılması KVC ı etkilemez



Impact of ribavirin dose on retreatment of chronic hepatitis C patients

World J Gastroenterol. 2012

Kalıcı viral cevap oranları; yaş, genotip ve başlangıç ribavirin dozu ile ilişkilidir



Doz azaltılmasında zaman önemli rol oynar

- Ribavirin dozu tedavinin 24 haftasında azaltılıyorsa hasta halen ribavirinin total kümülatif dozunun %88 aldığı tahmin edilir
- Tedavinin ilk 6-12 haftası içinde ribavirin dozunun azaltılması ilk 24 hafta içindeki total kümülatif dozun %80' nin den daha az aldığı kabul edilir
- **Hastalar dozu atlamadan kaçınmalıdır.**
- Ribavirinin 3 gün kadar alınmaması, 12 haftada %81 kadar kümülatif ribavirin dozunu azaltır
- 7 ve 14 gün alınmaması sadece %77 ve %74 azaltır

Ribavirin dozunun etkisinde kümülatif doz önemli

- 
- Son yapılan çalışmalar ribavirinin total kümülatif dozunu %97 den % 60 kadar basamak basamak azaltarak virolojik cevap ve KVC üzerindeki etkisini araştırmıştır
 - Virolojik cevap üzerinde ribavirin dozunun önemli bir etkisi görülmemiştir

- 
- HALT C çalışmasında PEGİFN'nin kümülatif dozunun %80'den daha az azaltılması virolojik cevap içinde KVC ta azalmaya yol açar
 - PEGİFN'nin ful doz alımına devam edildiği sürece ve ribavirin dozuna ara verilmedikçe, ribavirin dozunda azalma olmasının virolojik cevap veya KVC üzerinde etkisi yoktur
 - Ribavirin dozunun azaltılmasından ziyade ribavirin dozunun alınmaması, KVC üzerinde yan etkiye sahiptir

Özet

- Ribavirin KVC a neden olan aşama taşlarının 3 nü de etkiler
- Ribavirinin ana etkisi breakthrough yu önlemek ve relapsı azaltmaktır
- Ribavirin tedavisinin ara verilmesi veya erken kesilmesi breakthrough ve relapsı arttırır ve KVC ı azaltır
- İdeal olarak doz azaltılması 200 mg basamaklar halinde yapılmalıdır



Teşekkür ederim