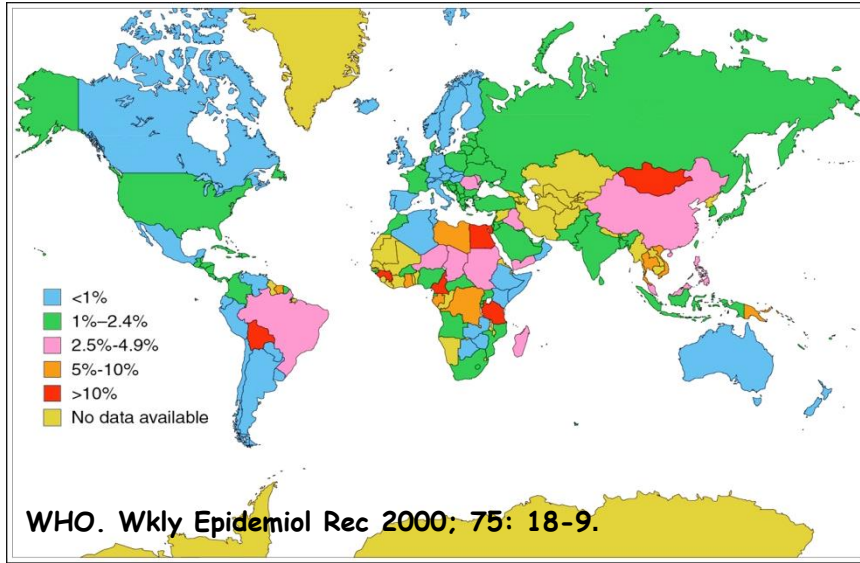


Kronik Hepatit C'de Yanıtsız ve Relapslı Hasta Yönetimi

Prof. Dr. Dilara İnan
Akdeniz ÜTF
İnfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikr. AD

13 Mart 2013

HCV Epidemiyoloji



✓ Dünya'da prevalans: % 3⁽¹⁾

✓ Dünya ölçeğinde 130 - 210 milyon kişi Hepatit C ile infekte⁽¹⁾



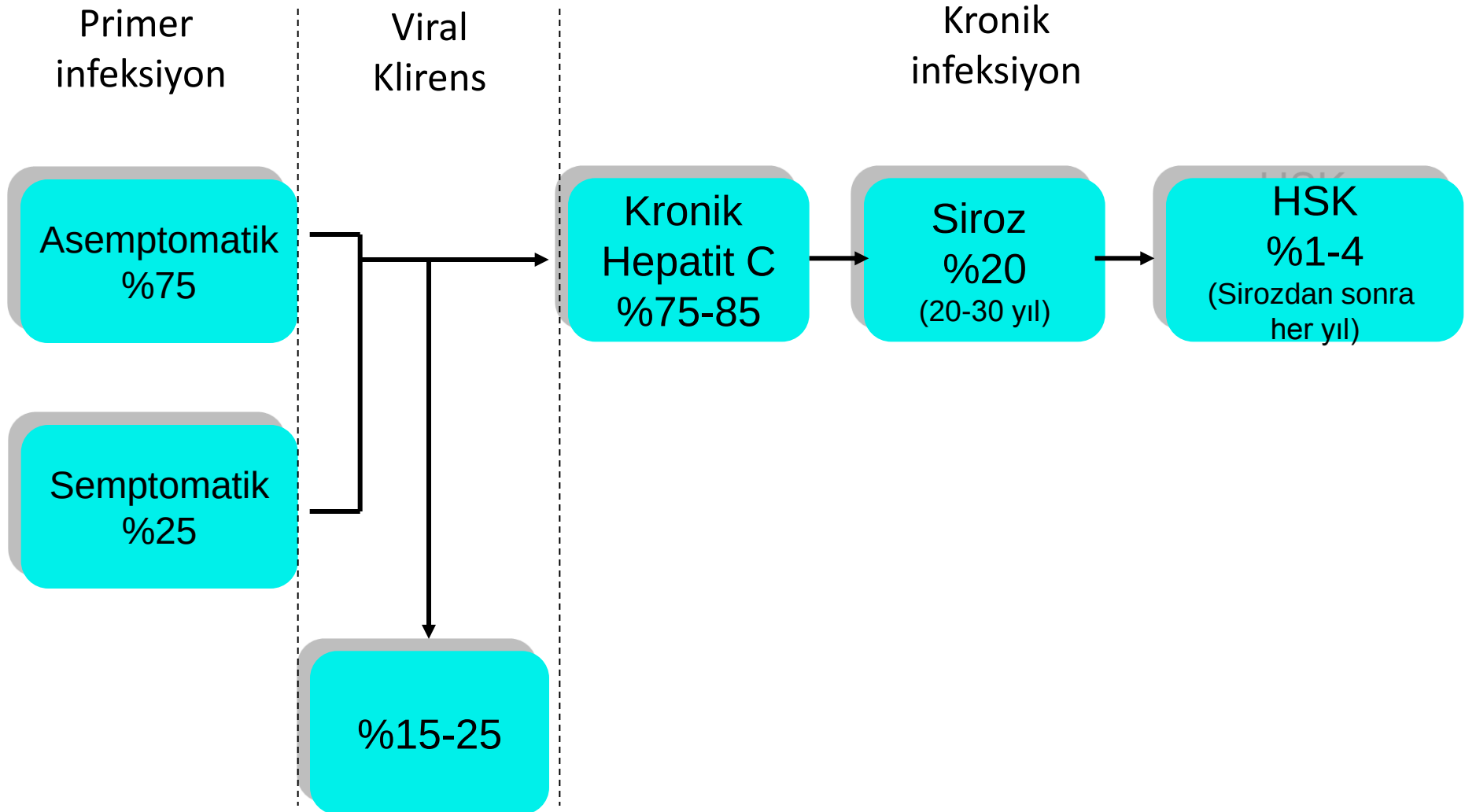
✓ Türkiye'de prevalans: %0.5-1^(2,3)

1) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, 2011

2) TKAD 2010

3) VHSD 2010

HCV infeksiyonunun doğal seyri



Hepatit C Tedavisindeki Gelişmeler

HCV 'nin Keşfi

Standart IFN Monoterapisi

SVR <%20

Standart IFN + RBV

SVR ~%40

Peg-IFN + RBV

SVR ~%66

Peg-IFN + RBV + Proteaz İnhibitörleri

1989

1991

1997

2001

2011

Standart HCV tedavisi

- Standart tedavi:
 - Peg-IFN +RBV'dir;
 - Süre genotip 1 için 48 hafta, genotip 2 ve 3 için 24 haftadır
- Yanıt oranı ortalama %50 (%20-%80)
 - Genotip 1 için; %36-46
 - Genotip 2/3 için; %61-82
 - Genotip dışında pek çok faktöre de bağlı:
 - Viral yük, yaş, ırk, IL28B durumu, vd

HCV tedavisinde tedaviye yanıtla ilgili terminoloji

Hızlı viral yanıt (HVY)	Tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA'nın negatif bulunması Kalıcı viral yanıt açısından pozitif prediktif değeri en yüksek testtir
Erken viral yanıt (EVY)	Tedavinin 12.haftası sonunda HCV RNA negatif (tam EVY) veya ≥ 2 log (100 kat) azalma olması (kısmi EVY) Kalıcı viral yanıt açısından negatif prediktif değeri en yüksek olan testtir
Yavaş viral yanıt (YVY) Geç viral yanıt (GVY) da denir	Tedavinin 12.haftasında HCV RNA pozitif ancak ≥ 2 log azalmış olan hastalarda, 24.haftada HCV RNA'nın negatif olması hali.
Kırılma (Breakthrough)	Erken veya yavaş viral cevap geliştikten sonra tedavinin devam ettiği sırada (12/24-48 hafta arası) HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi

HCV tedavisinde tedaviye yanıtla ilgili terminoloji

Tedavi sonu yanıt (TSY)	Tedavi bittiği anda HCV RNA negatif olması hali
Kalıcı viral yanıt (KVY)	Tedavi bittikten 6 ay sonra HCV RNA'nın negatif olması durumu
Uzun süreli yanıt (long-term response)/ Kür	Kalıcı viral yanıt halinin devamı (>12 ay ve sonrası). Bu hastalarda nüks ihtimali yok denecek kadar azdır (% 1-2)

HCV tedavisinde tedaviye yanıtla ilgili terminoloji

Primer yanıtsızlık (“null responder”)	Tedavinin 12 haftası sonunda HCV RNA’da <2 log azalma olması
Kısmi yanıtsızlık (“partial nonresponse”)	12.haftada HCV RNA’da >2 log azalma olması, ancak 12 ve 24. haftada HCV RNA’nın pozitif bulunması
Nüks (“relapse”)	Başarılı bir tedaviden sonra ilk 6 aylık takip döneminde HCV RNA’nın yeniden pozitifleşmesi.

Yanıta Dayalı Tedavi

“response-guided treatment”

- Belirli zaman dilimlerindeki HCV RNA sonuçlarının tedaviyi yönlendirmesidir
- Tedaviye cevap veya cevapsızlığın daha erken belirlenmesini ve esnek bir tedavi şemasının oluşturulmasını sağlar

“Yanıta Dayalı Tedavi” ile kullanılmaya başlanan terminoloji

“eRVR (extended RVR)” Genişletilmiş hızlı viral yanıt (gHVY)	Telaprevir için: Tedavinin 4. ve 12. haftasında HCV RNA’nın saptanamaz olması Boceprevir için: Tedavinin 8. ve 24. haftasında HCV RNA’nın saptanamaz olması - naiv ve sirotik olmayan tedavi almış hastalarda daha kısa süreli tedavi
8.hafta yanıtı	Boceprevir için: Tedavide ilk 4 hafta pegIFN ve RBV ile “lead-in” fazından sonra ikinci 4 hafta boceprevirli üçlü tedavi sonunda (tedavinin 8. haftasında) HCV RNA’nın saptanamaz olması
“Lead-in RVR” (Öncü HVY)	Boceprevir veya telaprevir ile ilk 4 haftalık öncü PegIFN ve RBV tedavisi sonunda HCV RNA’nın saptanamaz olması

Genotip 1 hastaların en az yarısı hala tedaviye yanıtızsızdır

Sabit faktörler	Değiştirilebilir faktörler
Genotip (1 ve 4)	Tedaviye hasta uyumu
Viral yük	Yan etkilerin uygun yönetimi
Siroz	Alkol kullanımı
Cinsiyet	İlaç dozunun uygun alınması
Yaş	Obezite/insülin direnci kontrolü
İrk	Hasta/doktor uyumu
IL28B genotipi	Diğer ilaçlar (statinler vd)

Direkt etkili antiviral ajanlarla (DAA) üçlü tedavi

- **Boceprevir ve telaprevir**
 - NS3/4 serin proteaz inhibitörüdürler
- HCV replikasyonunu engellerler
- Bu ilaçlara karşı süratle direnç geliştiği için tek başlarına kullanılamazlar
- PegIFN ve RBV ile birlikte üçlü tedavi şeklinde naiv veya daha önce tedavi olmuş-cevapsız/nüks genotip 1 kronik C hepatiti hastalarının tedavisinde etkilidirler
- Genotip 2/3 hastalarda etkili değildir

Daha Önce Tedavi Almış Hastalarda Boceprevir'in Etkinliği ve Güvenliliği

RESPOND 2 çalışması

RESPOND 2 Çalışması

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection

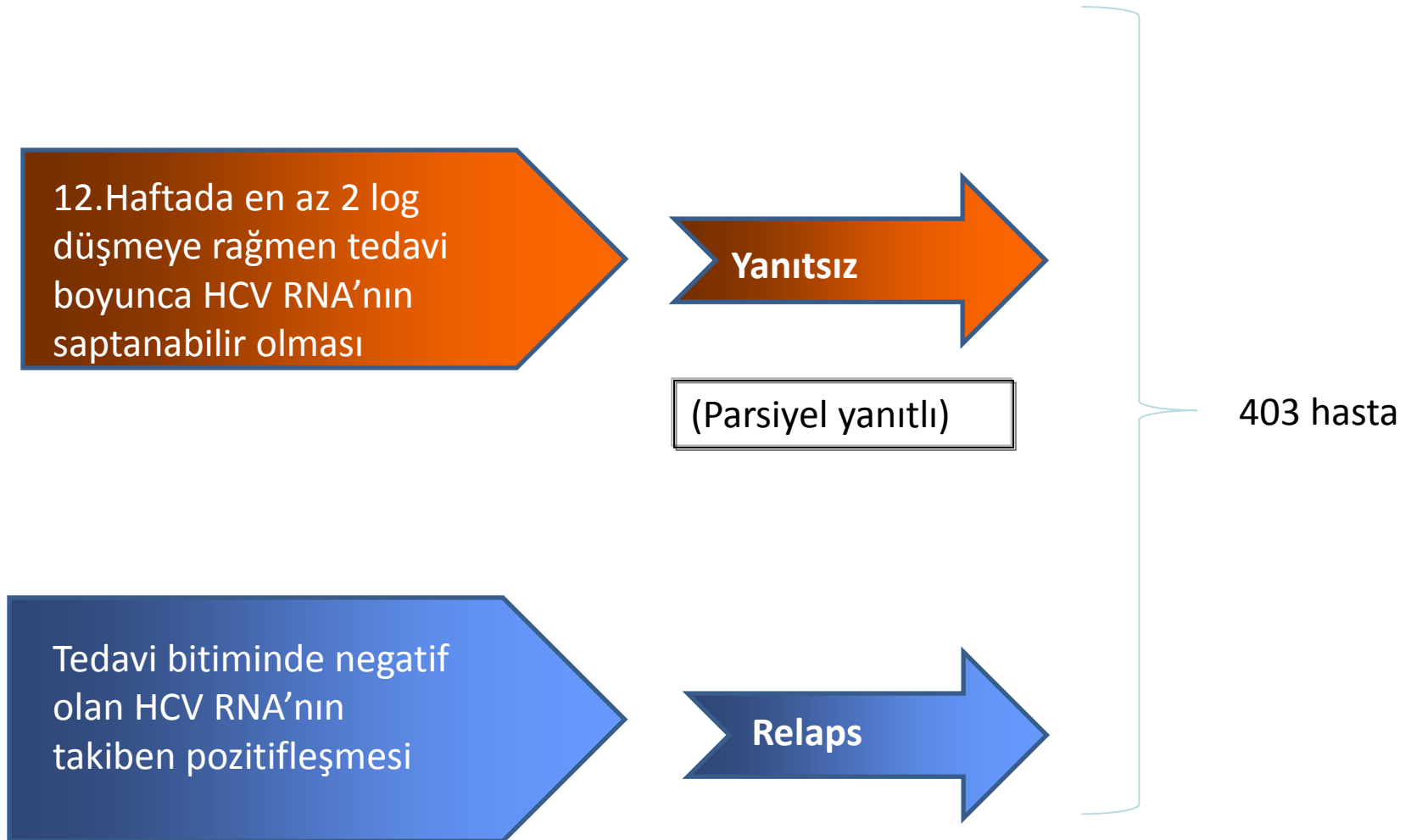
Bruce R. Bacon, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eric Lawitz, M.D.,
Patrick Marcellin, M.D., John M. Vierling, M.D., Stefan Zeuzem, M.D.,
Fred Poordad, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D.,
Navdeep Boparai, M.S., Margaret Burroughs, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D.,
Janice K. Albrecht, Ph.D., and Rafael Esteban, M.D.,
for the HCV RESPOND-2 Investigators*

N Engl J Med 2011;364:1207-17.

Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

RESPOND 2 Çalışması

Hasta grubu

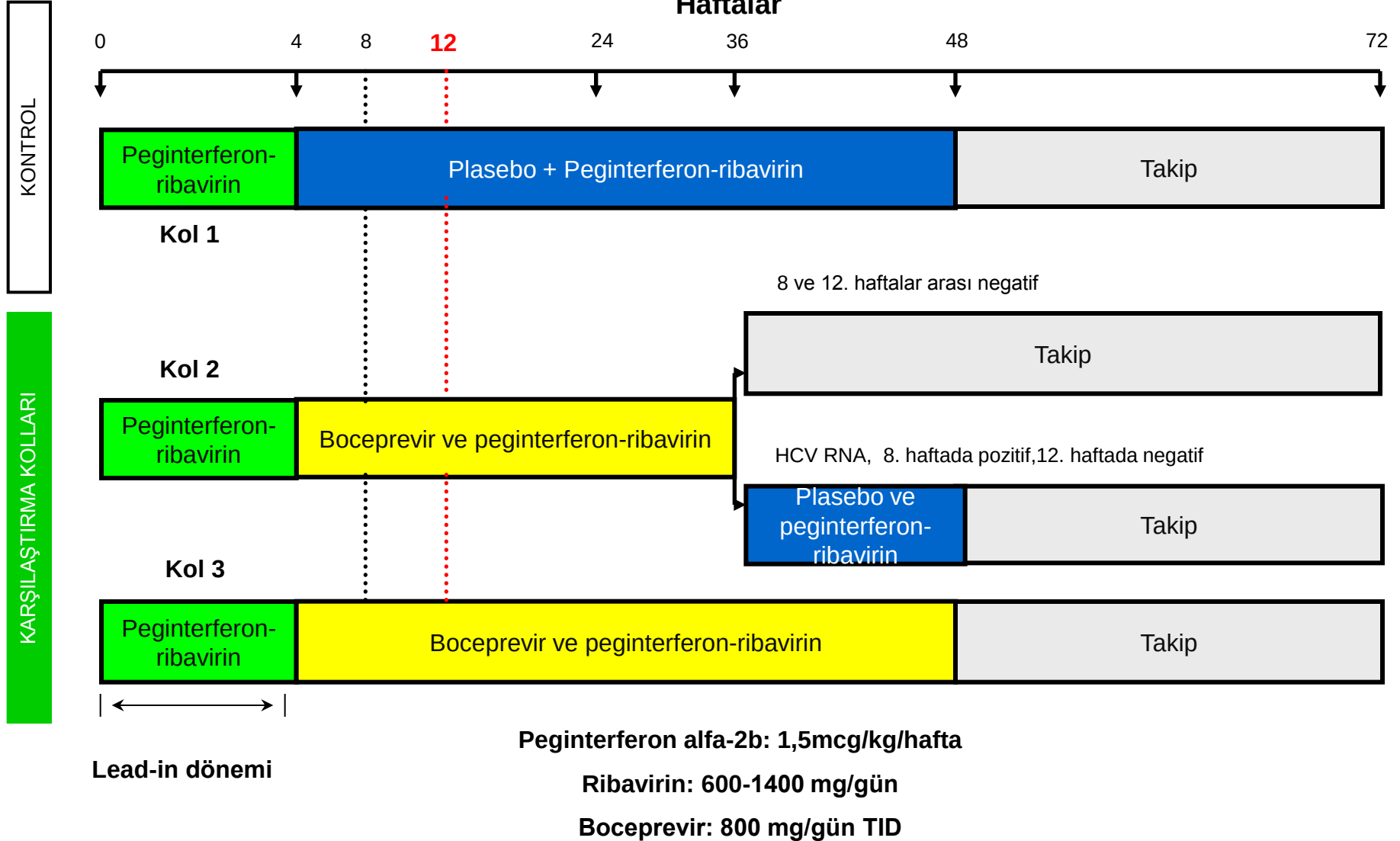


Hasta grubu

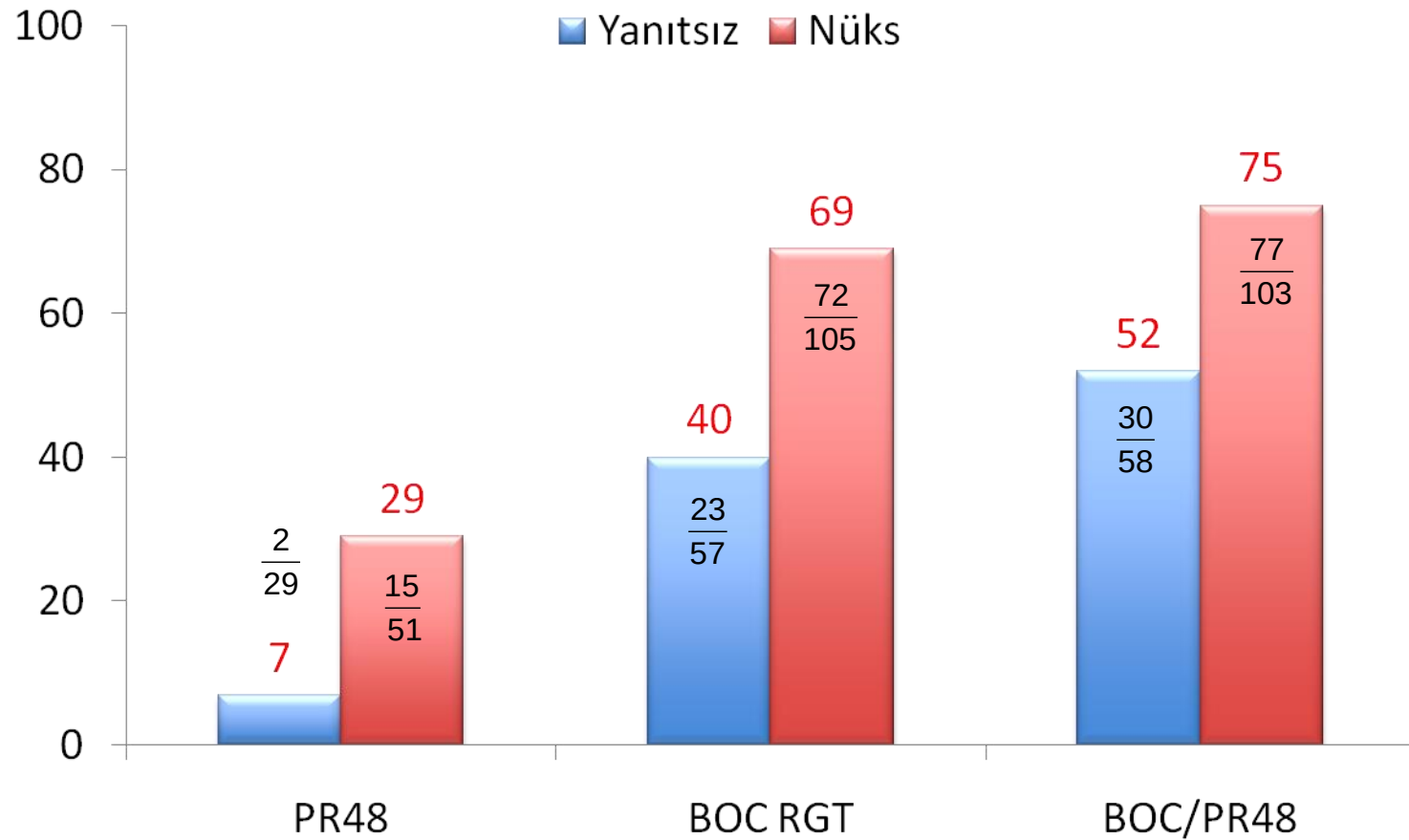
- Önceki tedavisi başarısız olmuş 403 genotip 1 KHC hastası
 - Yanıtsızlar,
 - Nüksler

12 weeks). We defined patients as having either nonresponse (i.e., a decrease in the HCV RNA level of at least $2 \log_{10}$ IU per milliliter by week 12 but with a detectable HCV RNA level during the therapy period) or relapse (i.e., an undetectable HCV RNA level at the end of treatment, without subsequent attainment of a sustained virologic response [i.e., with a detectable HCV RNA level during the follow-up period]).

Çalışma Dizaynı (n=403)



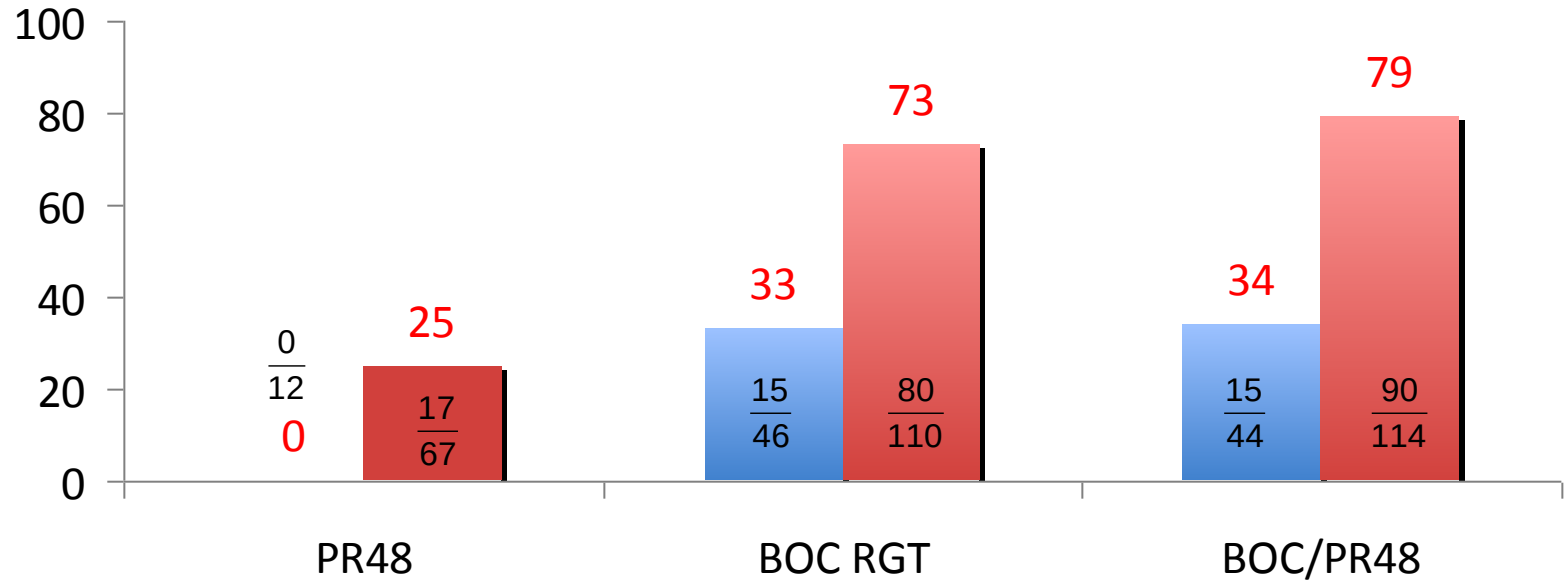
Nüks ve Yanıtsız Hastalarda KVV



KVY oranları

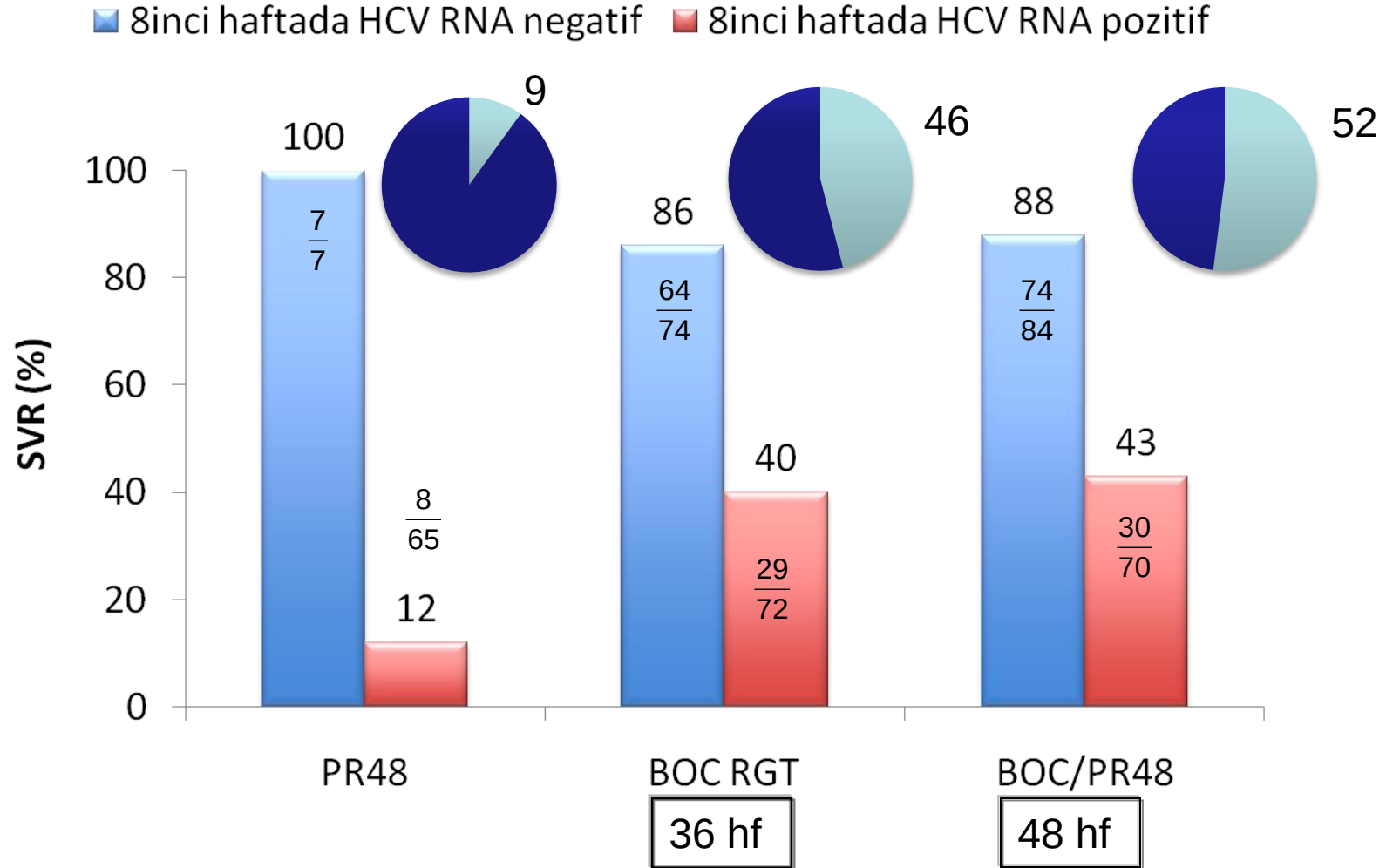
Öncü Tedavi HCV RNA düşüşüne göre

- Öncü tedavi sonunda HCV RNA düzeyinde 1 log'dan az düşme olanlar
- Öncü tedavi sonunda HCV RNA düzeyinde 1 log veya daha fazla düşme olanlar

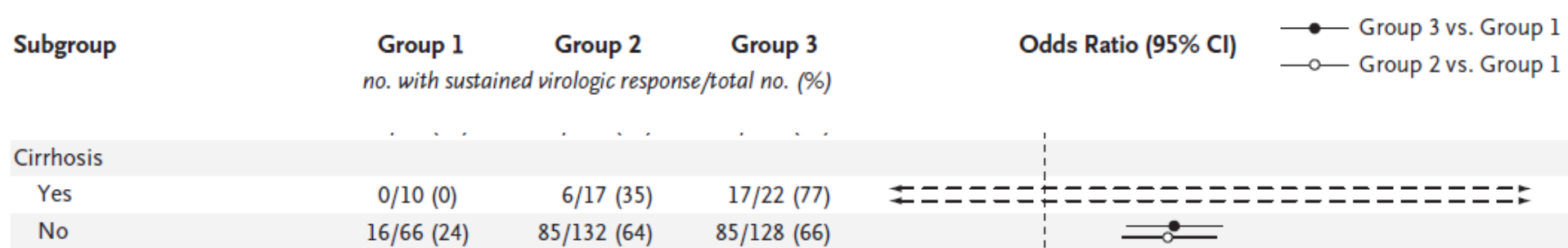


KVY oranları

8. haftadaki HCV RNA durumuna göre



Sirozlu hastalarda



RESPOND 2: Özet

- Boceprevir; kontrol grubuna kıyasla KYY'ı önemli ölçüde arttırmıştır
- Öncü tedavi hastaların tedaviye vereceği yanıtı öngörmeyi sağlar ve interferon tedavisine yanıtı zayıf olan hastalarda bile KYY oranını anlamlı derecede artırmakta
- Önceki tedavisi başarısız hastalarda da tedavi 36 haftaya kısaltılabilir (8-12. haftalarda HCVRNA negatifliği)

Daha Önce Tedavi Almış Hastalarda Telaprevir'in Etkinliği ve Güvenliliği

REALIZE çalışması

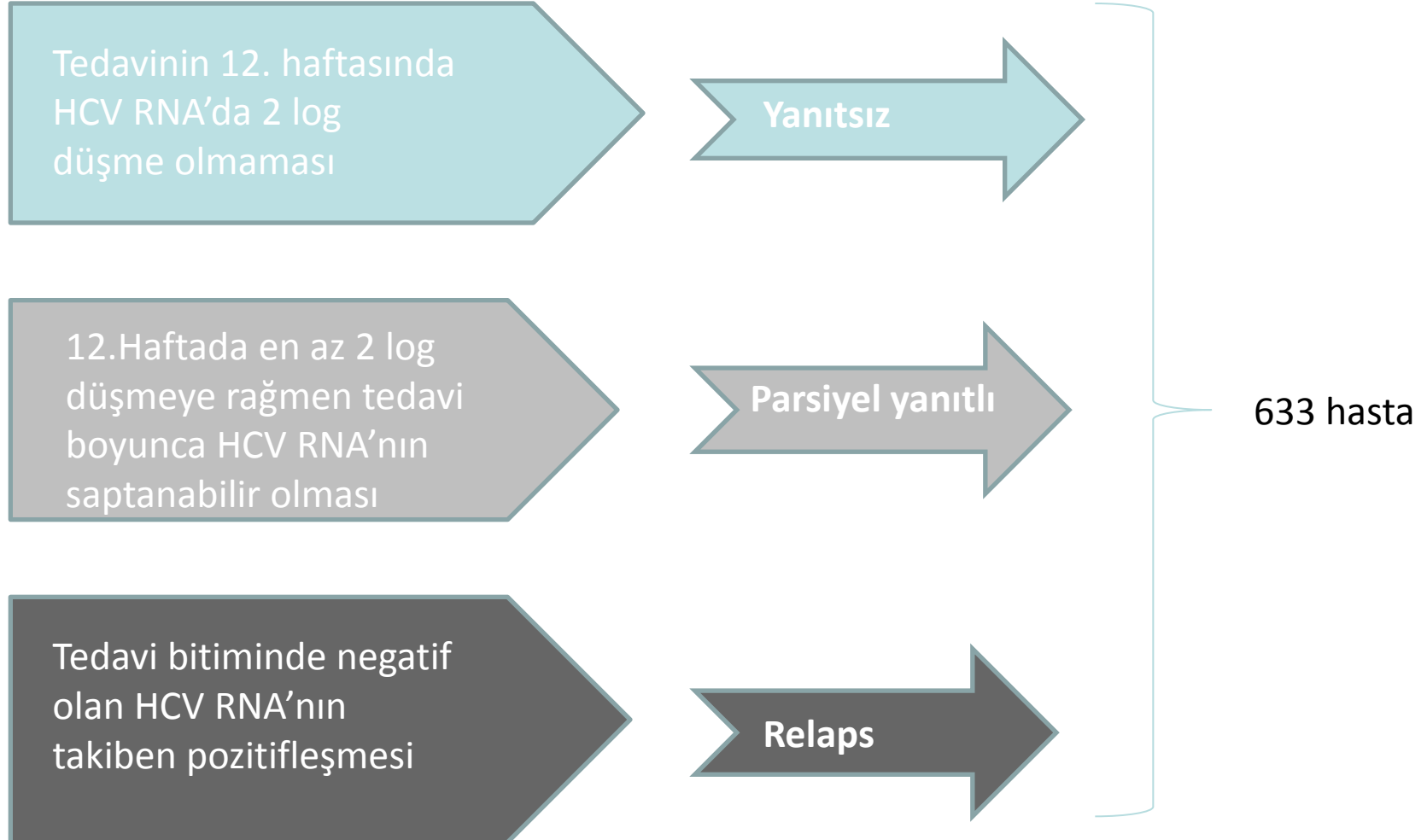
ORIGINAL ARTICLE

Telaprevir for Retreatment of HCV Infection

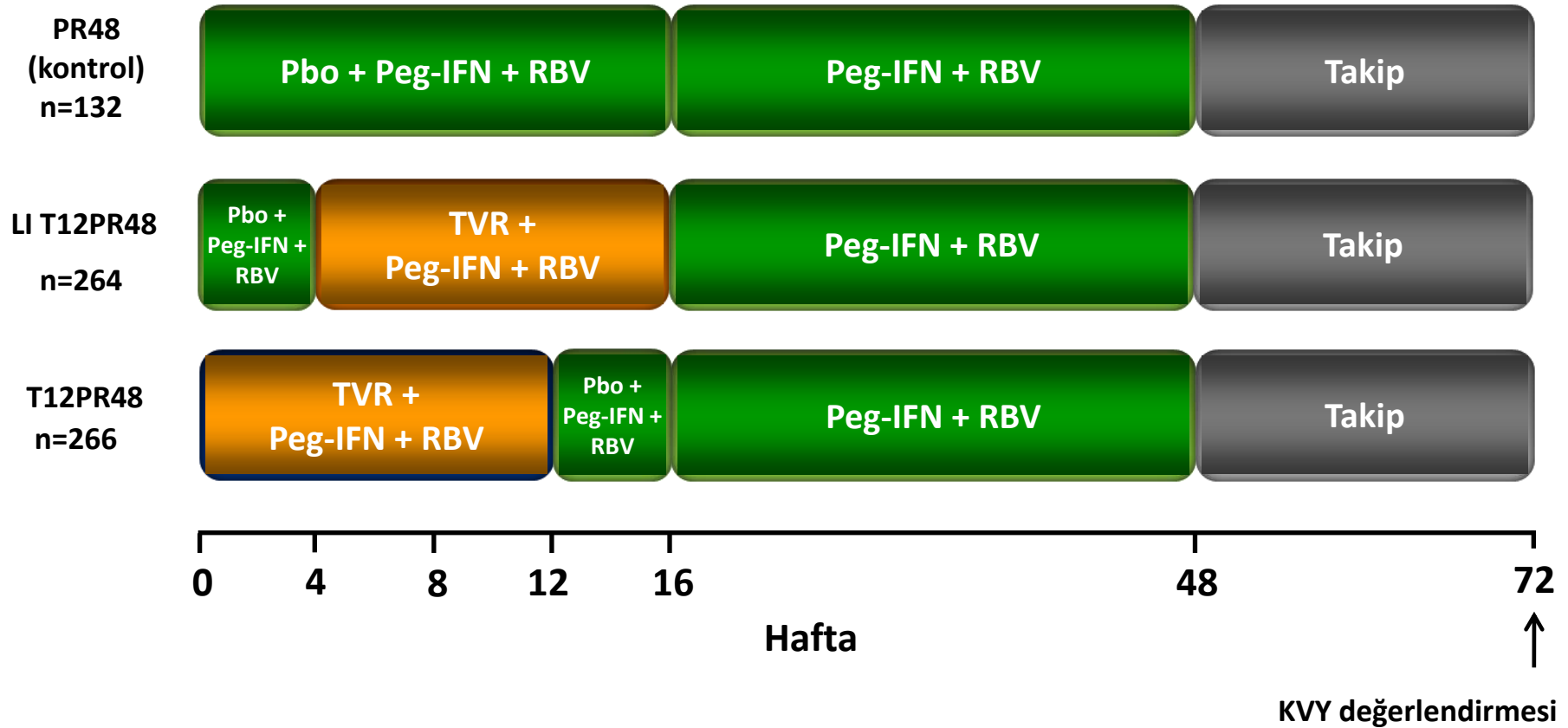
Stefan Zeuzem, M.D., Pietro Andreone, M.D., Stanislas Pol, M.D.,
Eric Lawitz, M.D., Moises Diago, M.D., Stuart Roberts, M.D.,
Roberto Focaccia, M.D., Zobair Younossi, M.D., Graham R. Foster, F.C.R.P.,
Andrzej Horban, M.D., Peter Ferenci, M.D., Frederik Nevens, M.D.,
Beat Müllhaupt, M.D., Paul Pockros, M.D., Ruben Terg, M.D.,
Daniel Shouval, M.D., Bart van Hoek, M.D., Ola Weiland, M.D.,
Rolf Van Heeswijk, Pharm.D., Sandra De Meyer, Ph.D., Don Luo, Ph.D.,
Griet Boogaerts, M.Sc., Ramon Polo, Pharm.D., Gaston Picchio, Ph.D.,
and Maria Beumont, M.D., for the REALIZE Study Team*

N Engl J Med 2011;364:2417–28

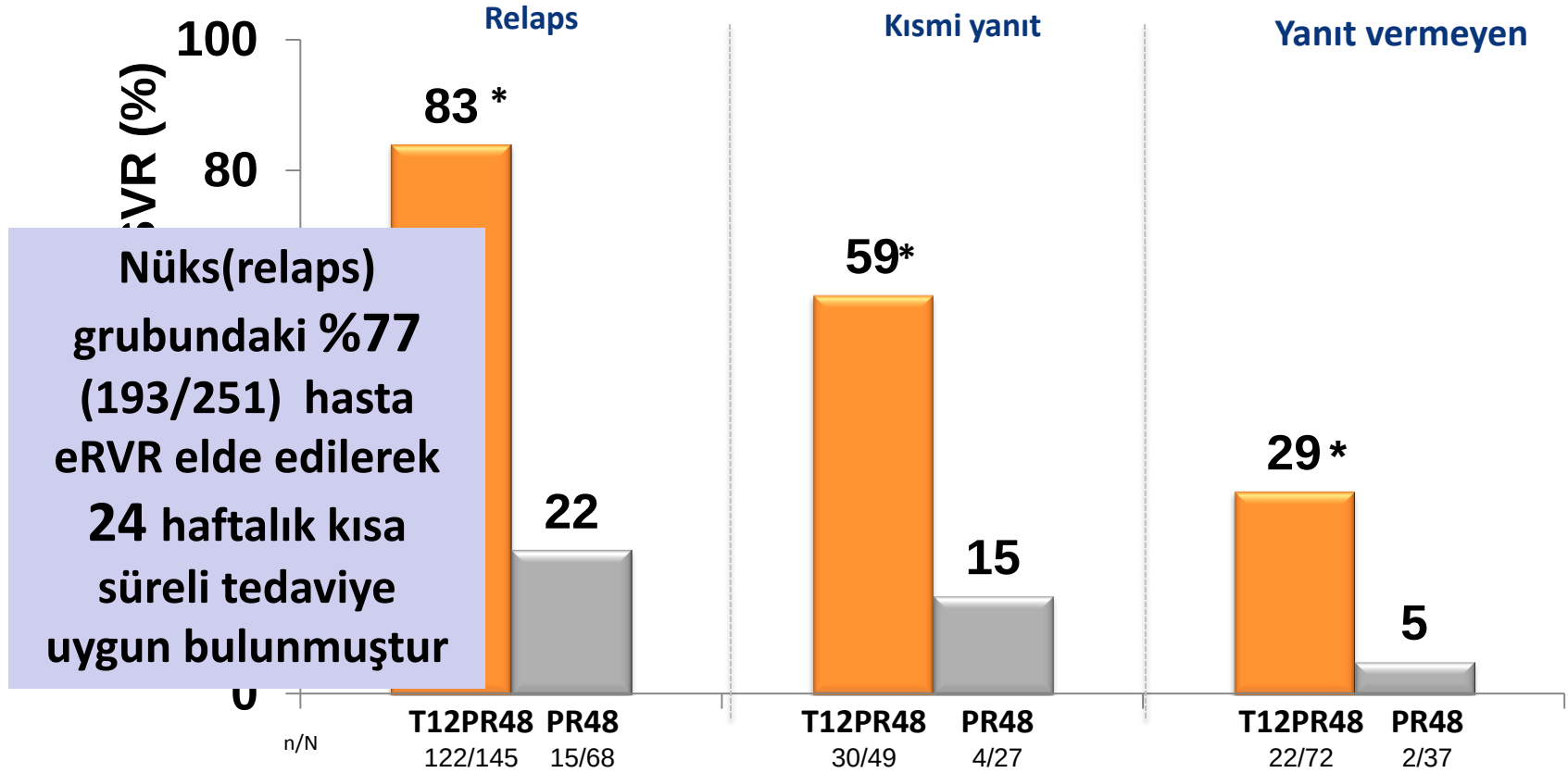
REALIZE Çalışması



REALIZE Çalışması

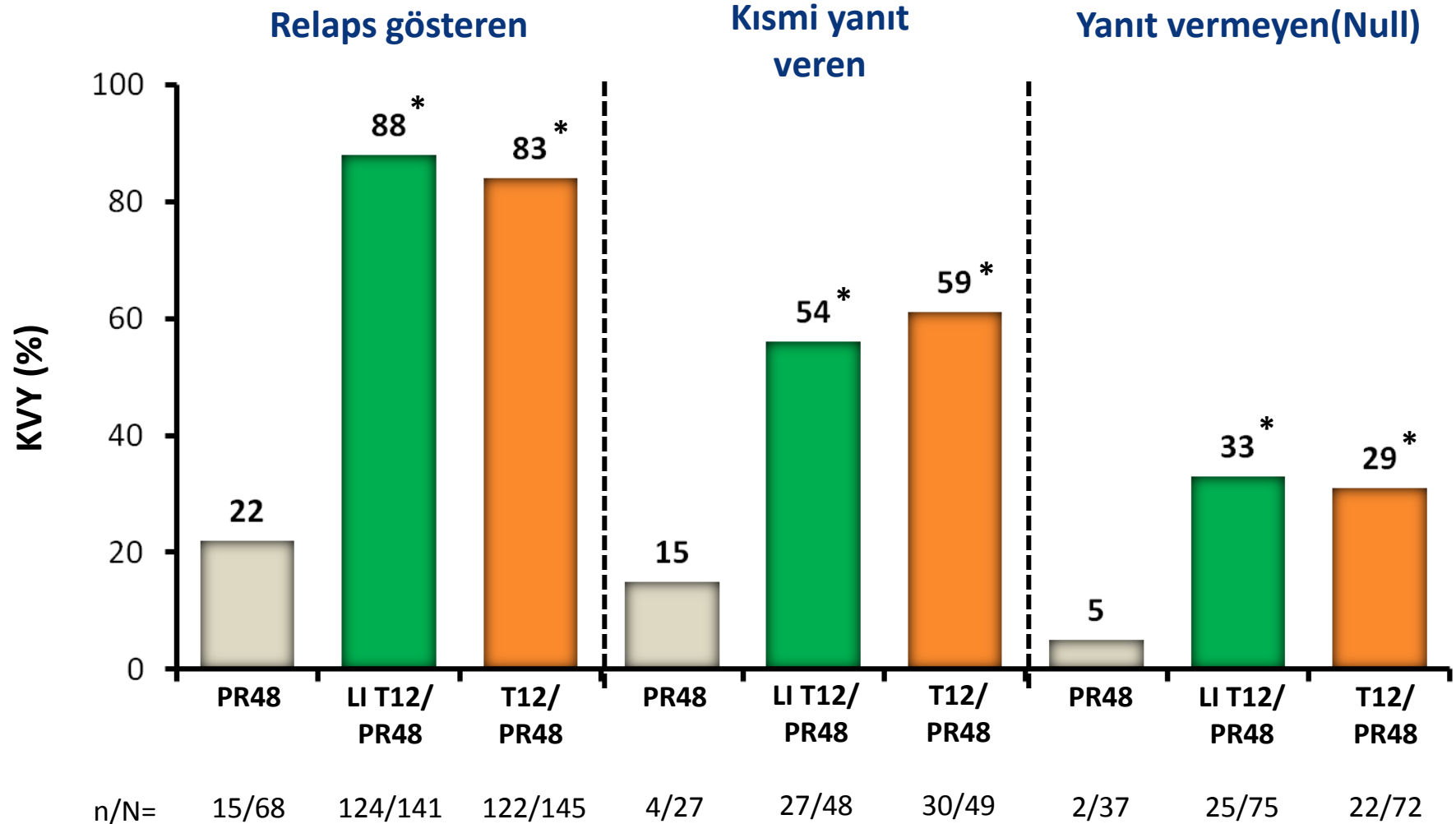


REALIZE: KVV



SVR: 72. hafta kontrolünde yapılan son ölçümde , HCV-RNA'nın <25IU/mL'nin altında olması. Bu verinin olmadığı durumda takibin 12. haftasından sonraki son kontrolde ölçülen HCV-RNA değeri kullanılmıştır

REALIZE (telaprevir): Önceden tedavi başarısızlığı olan hastalarda ulaşılan KVV değerleri



*p<0.001 vs PR48

Boceprevir

Doz, kullanım şekli, ilaç alımıyla ilgili kurallar, yan etkiler ve yönetimi

Boceprevir

- Her kapsül 200 mg boceprevir içermektedir
- Günde 3 defa 800 mg hafif atıştırmalık yemeklerle birlikte alınmalıdır
 - 3 x 4 kapsül

Boceprevir Alımı ile İlgili Kesin Kurallar

- Boceprevir
 - Her gün mutlaka alınmalıdır.
 - Doz azaltılmaz.
 - Dozu unutulursa belirli kurallara göre alım sürdürülür.
 - PegIFN/RBV kesilip BOC devam edilemez.
 - BOC kesilip tekrar başlanamaz.
- Ribavirin
 - Doz azaltılabilir, geçici süre kesilebilir.
 - 1 haftadan fazla kesilmez.
- PegIFN
 - Doz azaltılabilir, geçici süre kesilebilir.

Boceprevir Dozu Unutulur İse;

- Bir sonraki doza 2 saatten az bir süre varsa, doz atlanır ve bir sonraki doz normal saatinde içilerek tedaviye devam edilir.
- Bir sonraki doza 2 saatten fazla süre varsa, hemen unutilan doz içilerek tamamlanır ve bir sonraki doz normal saatinde içilerek tedaviye devam edilir.

RESPOND-2: En Sık Görülen Tedaviyle İlişki Advers Olaylar(Tüm tedavi kollarında > %15 hastada)

Advers Olaylar(%)	1. Tedavi kolu (PR48) n=80	2.Tedavi kolu (RGT) n=162	3. Tedavi kolu (BOC/PR48) n=161
Yorgunluk	50	54	57
Baş ağrısı	48	41	39
Bulantı	38	44	39
Üşüme	30	35	30
Grip benzeri semptomlar	25	23	23
Kas ağrısı	24	28	21
Pireksi	21	27	29
Anemi	20	43	46
Uykusuzluk	20	30	29
Dispne	18	18	25
Kaşıntı	18	19	19
İştah azalması	16	22	29
Alopesi	16	26	18
Halsizlik	16	19	24
Öksürük	15	17	22
Diyare	15	23	23
Artralji	14	19	22
İritabilite	13	19	22
Tad bozukluğu	11	43	45
Cilt kuruluğu	8	21	22

Yan etkiler

	48 PR N = 80	BOC RGT N = 162	BOC/PR48 N = 161
Medyan tedavi süresi, gün	104	252	336
Ölüm	0	1	0
Ciddi advers olaylar (%)	5	10	14
Advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma (%)	3	8	12
Advers olaylar nedeniyle doz modifikasyonu (%)	1	29	33
Hematolojik parametreler			
Nötrofil sayısı (%) (<750 to 500/mm ³ / <500/mm ³)	9 / 4	19 / 6	20 / 7
Hemoglobin <10 to 8.5 g/dL (%)	24	43	35
Hemoglobin <8.5 g/dL(%)	1	5	14
Anemi nedeniyle tedaviyi bırakma (%)	0	0	3
Anemi nedeniyle doz azaltımı (%)	8	19	22
Eritropoetin kullanımı (%)	21	41	46
Ortalama (medyan) kullanılan gün sayısı	65 (55)	135 (155)	130 (90)

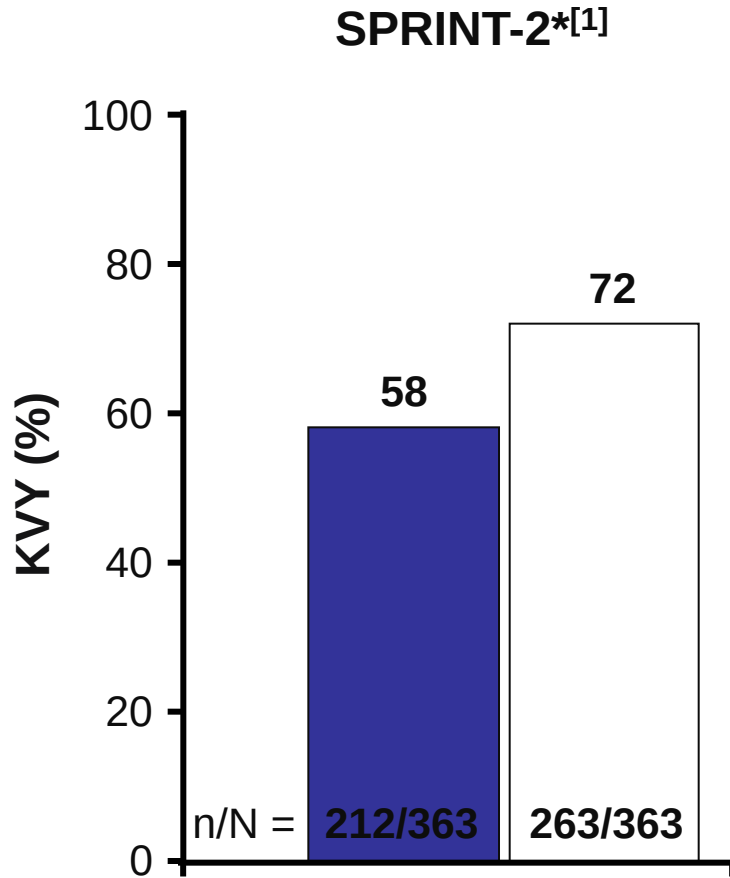
Disguzi

- Ağızda metalik tat oluşması
- Tedavi uyumunu etkilememekte
- Doz azaltılmasına veya tedaviyi sonlandırmaya ihtiyaç yoktur
- Hastayı bilgilendirmek olumlu sonuç verir
- Ağız hijyenine dikkat etmesi, şekerli soslar eklemesi, proteinden zengin beslenmesi önerilebilir

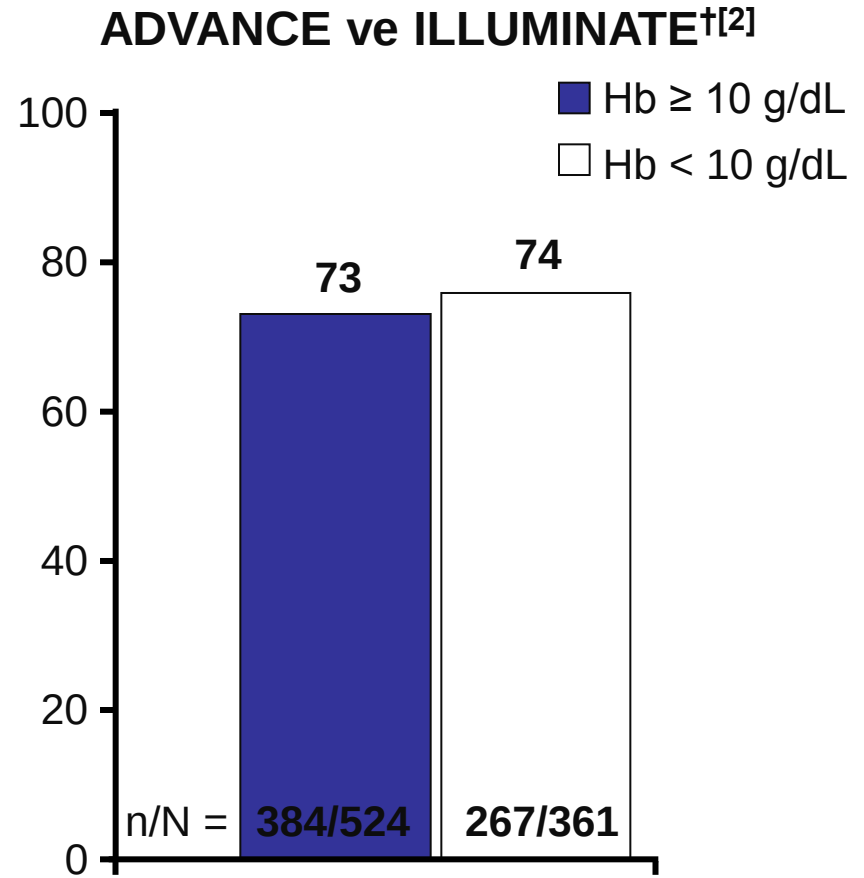
Boceprevir ve Anemi

- Tedavi sırasında anemiye daha yatkın hastalar
 - İleri fibrozisli ve sirotik hastalar
 - Yaşlı hastalar > 50 yaş
- Tedavi stratejileri
 - Ribavirin doz azaltılması—ilk yapılacak
 - Hg <10 g, 200 mg lık dozlar şeklinde
 - Hg yükselirse tekrar dozu arttır
 - Eritropoetin—ikinci yapılacak
 - Transfüzyon—en son yapılacak

BOC ve TVR Tedavisinde Aneminin Öngörü Değeri



*BOC/48 ve BOC YDT kollarının verileri.



†T12/PR kolunun verileri

Anemide RBV Doz Azaltımı ve Epo Kullanımı

Genotip 1, naiv, Başlangıç Hb < 15g/dl

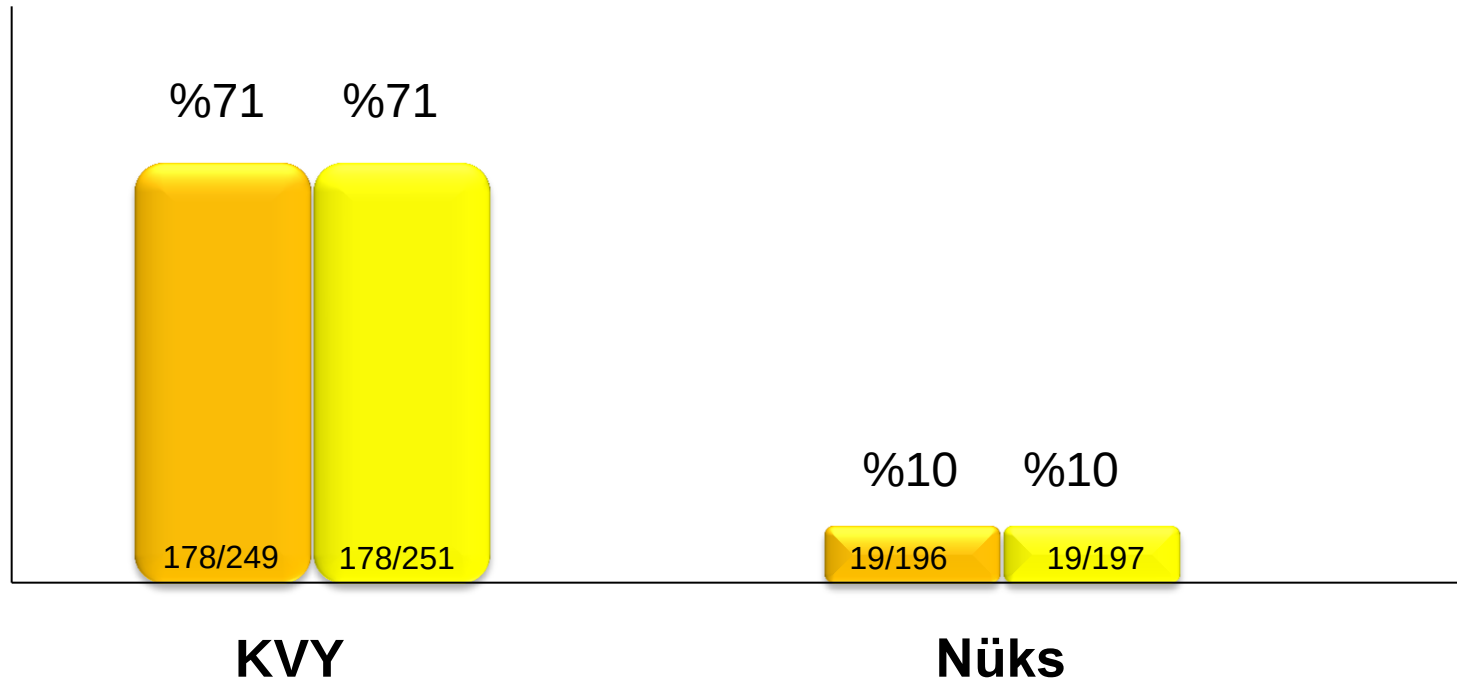


Hb < 8,5 g/dl olursa RBV doz azaltımı, EPO kullanımı ya da kan transfüzyonu gibi ikincil stratejiler ilave ediliyor. Hb < 7,5 g/dl olursa RBV kesilir

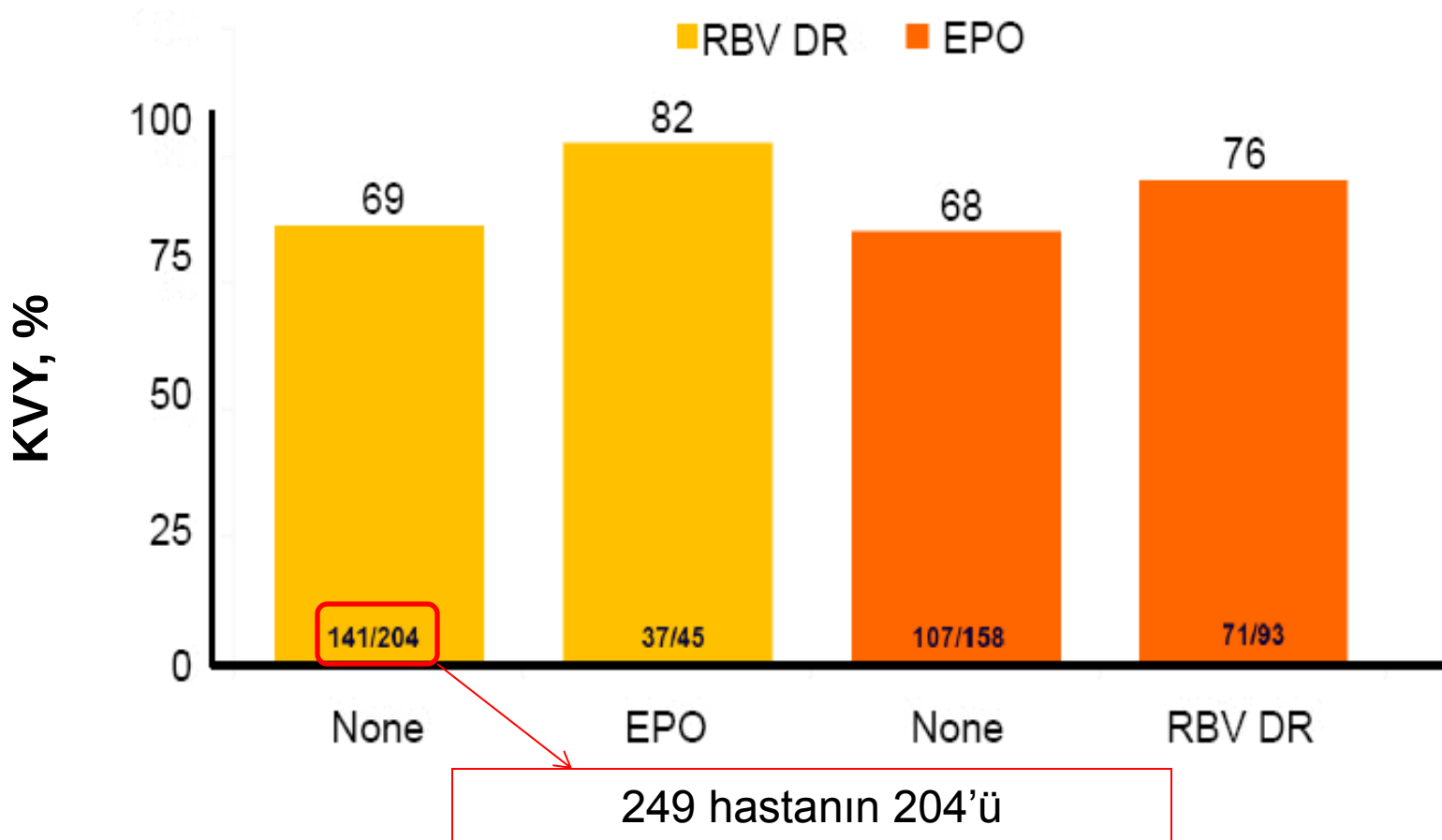
KVY ve Nüks Oranları

 RBV doz azaltımı  EPO kullanımı

Hastalar, %



Anemi Tedavisi için İkinci Uygulama



*RBV doz azaltımı kolundaki hastaların %82'si, ikinci bir anemi tedavi uygulamasına ihtiyaç duymadı.

Telaprevir

Doz, kullanım şekli, ilaç alımıyla ilgili kurallar, yan etkiler ve yönetimi

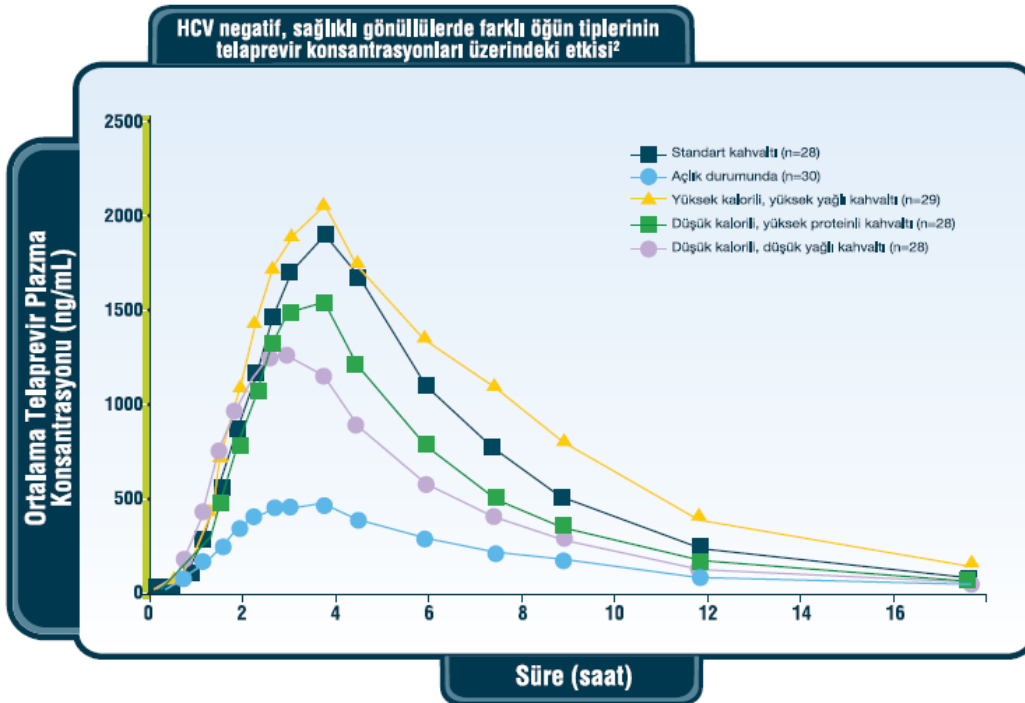
Telaprevir

Doz ve uygulama şekli

- Oral olarak her 8 saatte bir 750 mg (iki 375 mg'lık film kaplı tablet), yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.
- Toplam günlük doz 6 tablettir (2.250 mg).
- Biyoyararlanımı, standart normal kalorili bir öğünü takiben alınana kıyasla, yüksek-yağlı kalorili bir öğün sonrasında alındığında %20 artmıştır.
- Unutulan dozun alınması;
 - alınması gereken ilaç zamanını >4 saat geçmiş ise unutulan bu doz atlanmalı ve hasta normal dozaj şemasına devam etmelidir.



Uygulama şekli



Emilimini arttıran bazı gıdalar:

- Tam yağlı peynir, zeytin, fındık ve fındık ezmesi, tam yağlı süt ve krema, salam ve pastırma, yumurta, tereyağı, çikolata gibi çiçek yağı içeren gıdalar
- Yağlı et, hamur işi, kızarmış patates, avakado, yağlı balıklar

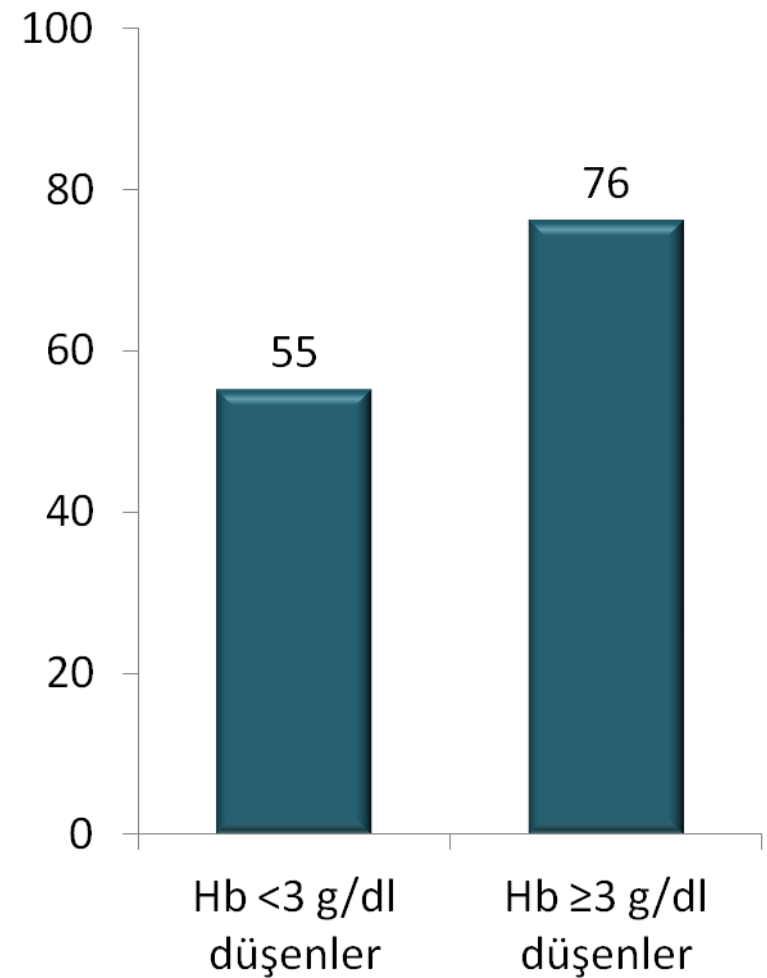
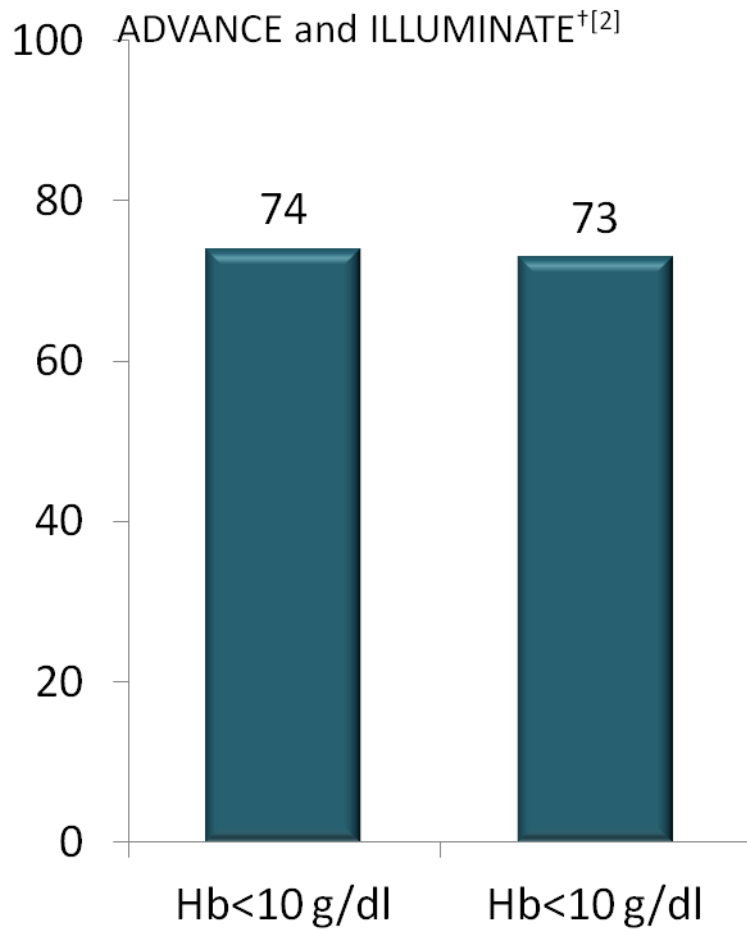
Teloprevir - Yan Etkiler

Hastalar, %	T12/PR N=1346	Plasebo/PR48 N=764	Tedavinin kalıcı şekilde sonlandırılmasına neden olma (%)
Deri ve deri altı doku bozuklukları			
Prürit	52	26	%0.6
Döküntü	55	33	%2.6
Gastrointestinal bozukluklar			
Mide bulantısı	39	29	<0.5
Diyare	26	19	<0.5
Hemoroid	12	3	<0.5
Anorektal rahatsızlık	8	2	<0.5
Anal prürit	6	1	<0.5
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları			
Anemi	32	15	%0.9

Telaprevir ve Anemi

	T12/PR N=1346	Plasebo/PR48 N=764
Anemi	32,1	14,8
Hemoglobin <10 g/dL	34	14
Hemoglobin <8,5 g/dL	8	2
<i>Anemi nedeniyle tedavinin sonlandırılması</i>		
Yalnızca TVP/plasebo	1,9	0,5
Tüm ilaçlar	0,9	0,5
Ribavirin doz azaltılması	21,6	9,4
Transfüzyon	2,5	0,7

Teloprevir çalışmalarında anemi ve KVV ilişkisi



Teloprevir ve Anemi

- Erişkinlerde kombinasyon tedavisine başlamadan önce hemoglobin değerlerinin kadınlarda ≥ 12 g/dL ve erkeklerde ≥ 13 g/dL olması önerilir.
- **Her hafta Hb bakılmalı**
- Teloprevir dozu azaltılmaz
- Anemi nedeniyle teloprevir kesilirse yeniden başlanmaz

Telaprevir ve Anemi

- Hb<10 g/dl RBV dozu 600 mg/gün !!!

(BİRDEN DÜŞME ÖNERİLMİYOR)

- Öneri: RBV doz azaltma şeklinde
 - 1200 mg  1000 mg/800 mg (200 mg azaltma)
- Hb<8.5 g/dl RBV kesilir
- RBV kesilmesi **14 günden** uzun olmamalı
- RBV kesilmişse, **orijinal doza geri** dönülmez

Telaprevirli tedavilerde deri döküntüleri

- Telaprevirli tedavilerde %56 oranında raş görülmektedir.
- Egzema benzeri döküntüler, deri kuruması ve kaşıntı görülür
Bazen makulopapuler bir hal de alabilir.
- Raşın görünümü PegIFN/RBV tedavilerinde görülenlere benzer, ancak çoğunlukla daha şiddetlidir.
- Raş genellikle tedavinin ilk 4 haftasında başlar (ortalama görülme zamanı 25 gün). Ancak tedavinin herhangi bir zamanında da başlayabilir.
- Hemen hemen daima telaprevir kesildikten sonra birkaç haftada kaybolur. Bazen tedavi devam ederken bile şiddeti azalabilir.

Telaprevir tedavi periyodunda görülen döküntü

Plasebo-kontrollü
Faz II ve III
çalışmaların tümü
T12/PR (N=1346)

Hastaların oranı (%)

Telaprevir/plasebo tedavi periyodunda
döküntü insidansı:

Telaprevir/PR --- Plasebo/PR

55 --- 33

Şiddeti

Hafif

Orta

En az şiddetli

37

14

5



**Tüm döküntülerin
>%90 = hafif/orta**

Sadece telaprevir'in kalıcı olarak
kesilmesi

5.8

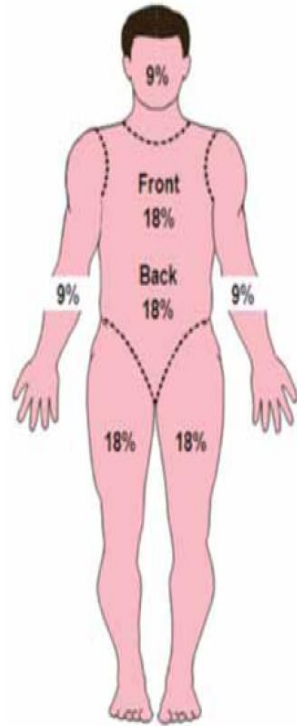
Deri döküntülerinin derecelendirilmesi

Tanım

Hafif	lokalize ve/veya sınırlı cilt döküntüsü (en fazla vücutta birkaç izole bölgede)
Orta	Vücut yüzey alanının %50'si veya azında diffüz döküntü
Ciddi	Döküntü vücut yüzey alanının %50'sinden fazlasına yayılmışsa veya önemli sistemik semptomlar, mukoza ülserasyonu, hedef lezyonlar veya epidermal ayrılma ile beraber ise
SCAR	Jeneralize büllöz döküntüler, eozinofili ve sistemik semptomlar ile beraber ilaç döküntüsü, Stevens-Johnson Sendromu/toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize eksantematöz püstülozis, eritema multiforme

Vücut yüzey alanı nasıl hesaplanır (VYA)?

Adult body	Body surface area
Perineum	1%
Arm	9%
Head (front and back)	9%
Leg	18%
Chest	18%
Back	18%



Telaprevirli tedavilerde deri döküntülerinin yönetimi

- Hafif (lokal) veya orta (derinin %50'den azının tutulması) döküntülerde
 - Bütün tedavilere devam edilir.
 - Hasta yakından takip edilir.
 - Nemlendiriciler, lokal kortikosteroidli merhemler kullanılır
 - Sistemik steroid verilmez.
- Ciddi raşlarda (deri yüzeyinin %50'den fazlası)
 - Telaprevir kesilir. İlk 7 gün yakından izlenir. Düzelme olmazsa PegIFN ve RBV de kesilebilir.
 - DRESS veya Stevens Johnson sendromu gelişirse bütün tedaviler kesilir. Hasta hastaneye yatırılır. Dermatoloji konsültasyonu istenir.
- Hiçbir zaman telaprevir dozu azaltılmaz.

Döküntüyü tedavi etmede genel ilkeler

- **Emoliyan krem veya yağ içeriği yüksek losyon** (su içeriği yüksek losyon veya merhem değil) kullanılır. Uygun doz ve miktarda emoliyan kullanmaya dikkat edilmeli
- **Topikal kortikosteroid, tercihen krem veya losyon**, kullanımı: bir parmak ucu kadar kortikosteroidli krem **0.5 g** doza karşılık gelir. Bu miktar 2 el büyüklüğünde alanı tedavi etmeye yeterlidir



(A) Bir parmak ucu kadar kortikosteroidli krem 0.5 g'dır



(B) Bu miktar 2 el büyüklüğünde alanı tedavi etmeye yeterlidir

Döküntüyü tedavi etmede genel ilkeler

- Telaprevir ile birlikte sistemik kortikosteroidlerin ve antihistaminiklerin birlikte kullanılmasına dikkat
 - (Astemizole ve terfenadine ile beraber kullanılması kontrendikedir)
- Döküntü tamamen geçinceye kadar hastaların düzenli olarak takip edilmesi gerekir

Dermatolojik yan etkiler-Sonuç

- Telaprevir tedavisi sırasında Peg+RBV tedavilerinden ~ %20 daha fazla
- Döküntülerin **%90** fazlası hafif-orta derece
- Dermatolojik yan etki nedeniyle tedavisinin kesilmesi ~ %5
- Tedavi planı ve izlem önemli
- Ciddi yan etkiler ilaç kesimi ile geriye dönmüş
- DRESS ve SCAR hastanede izlem

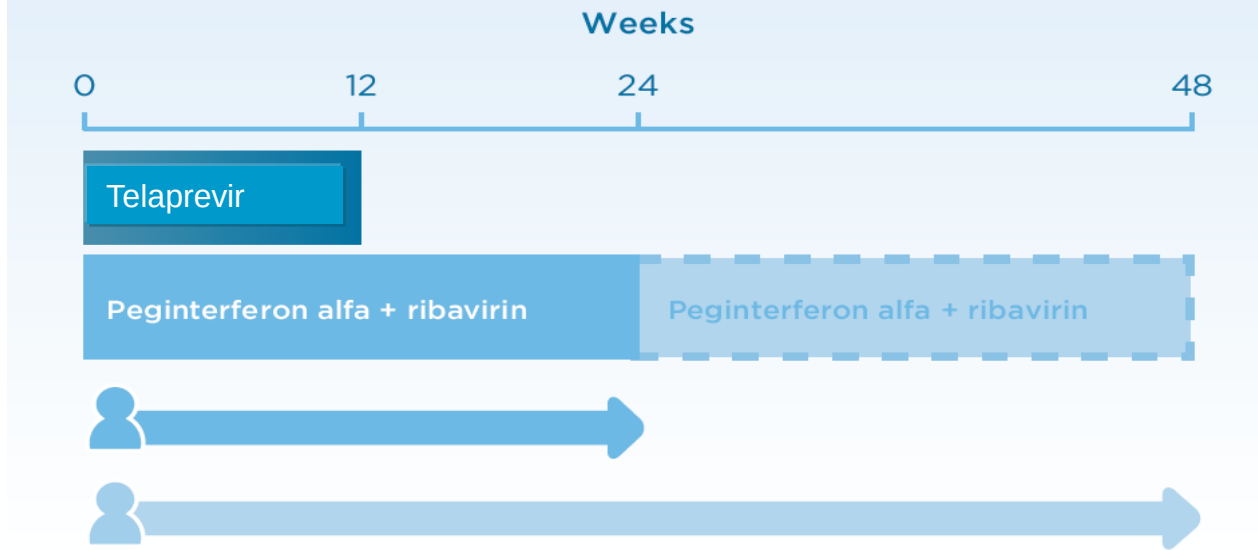
Anorektal Yan Etkiler

- Faz 2 ve 3 çalışmalarında, TVR-kontrol anorektal yan etki % 26.2-% 5.4
- Hemoroid, anorektal ağrı, rektal bölgede yanma ve kaşıntı
- İlk 2 haftada görülüyor
- Anorektal yan etkiye bağlı ilaç bırakma < %1
- Yaklaşım: rektal muayene ile fissür ve hemoroid dışlanması
- Hydrocortisone, pramoxine topikal krem, topikal lidocaine, kaşıntıya karşı zinc oksit

Telaprevirli tedavilerde anorektal problemler ve yönetimi

- Yeterli lifli beslenme teşvik edilmeli
- Perianal bölgenin aşırı temizlenmesi ve sabunlanmasıdan kaçınılmalı
- Kuru tutulmalı

Telaprevir tedavi süresi



- Daha önce tedavi almamış hastalar ve relaps gösterenler*, siroz olmayanlar ve 4 ve 12. hafta HCV-RNA negatif olanlar
- Kısmi yanıt** gösteren ve yanıt vermeyen† tüm hastalar
- Tüm sirozlu hastalar
- Daha önce tedavi almamış hastalar ve relaps gösteren ama siroz olmayan ve 4 veya 12. haftada HCV-RNA düzeyi ölçülebilir olanlar

* Daha önce yapılmış Interferon alfa-temelli tedaviden sonra virüs tespit edilmeyen ama takip döneminin 24 haftası içerisinde HCV-RNA tespit edilen hastalar

** 12. haftada HCV-RNA düzeyinde $\geq 2 \log_{10}$ azalma olan ama Interferon alfa-temelli tedaviden sonra virüs tespit edilenler

† Interferon alfa-temelli tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyinde $< 2 \log_{10}$ azalma olanlar.

SUT

10/01/2013

(2) İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalarda tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + ribavirin tedavisi verilebilir.

(3) İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16. haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12. haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

b) Pegileinterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4. haftasında HCV RNA bakılır.

1- Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.

2- Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başlandıktan sonra 12. hafta sonunda HCV RNA düzeyleri 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24. haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28. hafta sonunda kesilir.

(4) İnterferon + Ribavirin veya Pegile interferon+Ribavirin tedavisine cevap vermeyen (Değişik: 06/8/2010-27664/8 md. Yürürlük:09/08/2010) ~~17~~ 18 yaşının üzerindeki hastalarda yeniden pegileinterferon ve ribavirin tedavisi yapılamaz.

SUT Ocak 2013

Nüks Hepatit C

- PEG+RBV+TVR

- 4 haftada HCV-RNA negatif ise toplam 12 hafta üçlü tedavi. Ardından PEG+RBV.
 - Tüm tedavi süresi: **24 hafta**
- 4 haftada HCV-RNA pozitif ise toplam 12 hafta üçlü tedavi. Ardından PEG+RBV.
 - Tüm tedavi süresi: **48 hafta**
- Üçlü tedavinin 12. hafta sonunda HCV-RNA düzeyleri 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24. haftada HCV-RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28.hafta sonunda kesilir

BOC ve TVR Tedavilerde İlaç Kesme Kuralları

- Tüm tedaviler aşağıdaki kullara göre kesilir

Boceprevir		
Zaman	Kriter*	İşlem
Hf 12	HCV RNA $\geq$ 100 IU/mL	Tüm tedavileri kes
Hf 24	HCV RNA pozitif	Tüm tedavileri kes

Telaprevir		
Zaman	Kriter*	İşlem
Hf 4 veya 12	HCV RNA > 1000 IU/mL	Tüm tedavileri kes
Hf 24	HCV RNA (+)	PegIFN/RBV tedaviyi kes

*HCV-RNA saptama alt sınırı 10-15 IU/mL

**Diğer ilaçlarla etkileşim
sorun yaratabilir**

BOC ve TVR birçok ilaçla
etkileşebilir

Boceprevir ve Telaprevir ile birlikte kullanımı kontrendike ilaçlar

İlaç grubu	Boceprevir	Telaprevir
Alpha 1-adrenoreseptor antagonistleri	Alfuzosin	Alfuzosin
Antikonvülsanlar	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	N/A
Antimikobakteriyeller	Rifampin	Rifampin
Ergot deriveleri	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
GI motiliteyi hızlandıranlar	Cisapride	Cisapride
Herbal ürünler	<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)	<i>Hypericum perforatum</i>
HMG CoA redüktaz inhibitörleri	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Oral kontraseptifler	Drospirenone	N/A
Neuroleptik	Pimozide	Pimozide
PDE5 inhibitor	Sildenafil / tadalafil: pulmoner arteriyel hipertansiyon için kullanıldıklarında	Sildenafil / tadalafil: pulmoner arteriyel hipertansiyon için kullanıldıklarında
Sedatifler / hipnotikler	Triazolam; oral verilen midazolam	Oral verilen midazolam, triazolam

İlaç Etkileşimleri: Statinler

İlaç	PI	Etki
Atorvastatin	BOC	↑ atorvastatin: ▪ En düşük dozda kullan; max doz 40 mg/g
Atorvastatin	TVR	↑ atorvastatin: ▪ <u>Birlikte kullanma</u>
Lovastatin, simvastatin	BOC - TVR	<u>KONTRENDİKE:</u> ▪ Rabdomyoliz dahil myopati riski
Pravastatin	BOC	↑ pravastatin: ▪ Verilebilir fakat yakın takip gerekir
Rosuvastatin	BOC - TVR	Verilebilir

İlaç Etkileşimleri: Antidepressanlar

İlaç	PI	Etki
Trazodone	BOC - TVR	↑ trazodone: ▪ Uyuşukluk, hipotansiyon, senkop ▪ <u>Dikkatle kullan;</u> trazodone dozunu azalt
Escitalopram	BOC - TVR	↔ telaprevir, ↓ escitalopram: ▪ <u>Yakın takip;</u> escitalopram dozunu ayarlamak gerekebilir

Üçlü Tedavi, Gebelik ve Doğum Kontrolü

- Üçlü tedavi hamile kadın ve eşi hamile kalmak isteyen erkekte kontrendike
- PI kullanılırken oral kontraseptiflerin kesilmesi gerekmez, ancak bunların etkinliği azalır
- Doğum kontrolü en az 2 yöntemle birlikte sağlanmalıdır

Sonuç

Proteaz inhibitörleri ile üçlü tedavide;

- Relaps gösteren hastalarda,
- Yanıtsız ve parsiyel yanıtı hastalarda,
İkili tedaviye göre KVV oranı yüksek

Düşünülmesi gerekenler!

- En uygun tedavi şeması,
- Yan etki yönetimi,
- İlaç etkileşimleri,
- Tedaviyi durdurma kriterleri,
- Proteaz inhibitörü içeren rejimle tedavi edilen hastalarda başarısızlık durumunda hasta yönetimi.