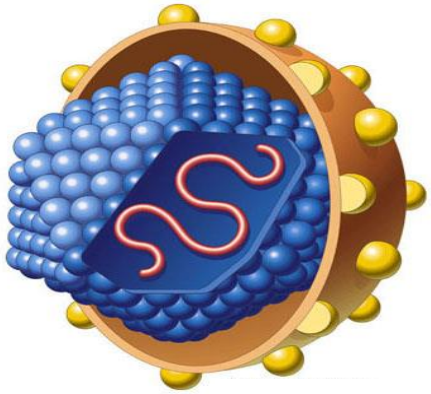


GERÇEK SORUNLAR VE KLİNİSYEN GÖZÜYLE BİLİMSEL VERİLER

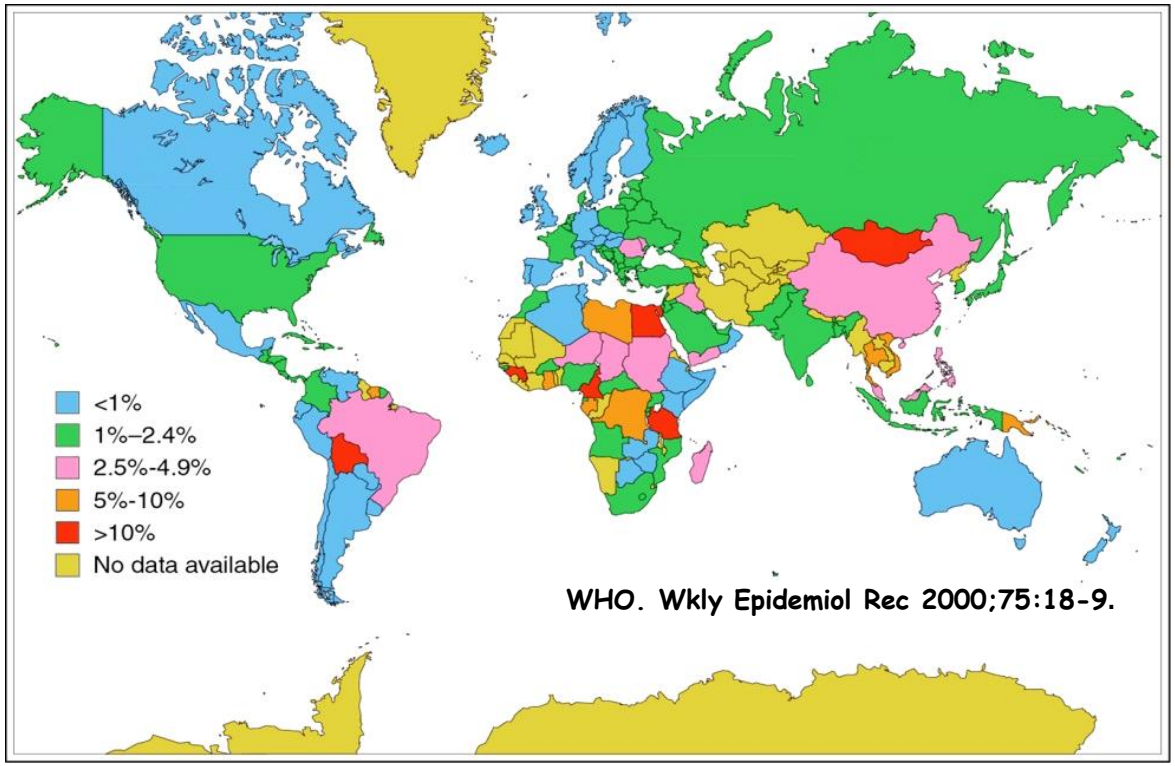
Dr. Bilgehan Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Hepatit C virus infeksiyonunun doğal seyri

Dünyadaki sıklık

- Dünya'da prevalans: %3
- Dünya ölçeğinde 130-210 milyon kişi HCV ile infekte
- 3-4 milyon/yıl yeni olgu
- Türkiye'de prevalans: %0.5-1



HEP-NET Türkiye verileri (2013)

- Ülke genelinde 17 merkezde (infeksiyon hastalıkları klinikleri) izlenen 29.105 hasta sistemde…
  - %58 erkek, %42 kadın
- Merkezlere göre hasta dağılımı
  - Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 3212
  - Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi 3149
  - İzmir Tepecik Devlet Hastanesi 2648
  - Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi 1979
  - Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi 1914
  - Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 1801
  - Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 1714

HEP-NET Erciyes Üniversitesi verileri

- Toplam hasta sayısı: 3212
  - HBV infeksiyonu: 1990
  - HCV infeksiyonu: 1137
  - HBV+HCV infeksiyonu: 52
  - HBV+HDV infeksiyonu: 31
  - HBV+HCV+HDV infeksiyonu: 2

JOURNAL OF PURE AND APPLIED MICROBIOLOGY, FEBRUARY 2014. Vol. 8(1), p. 435-440

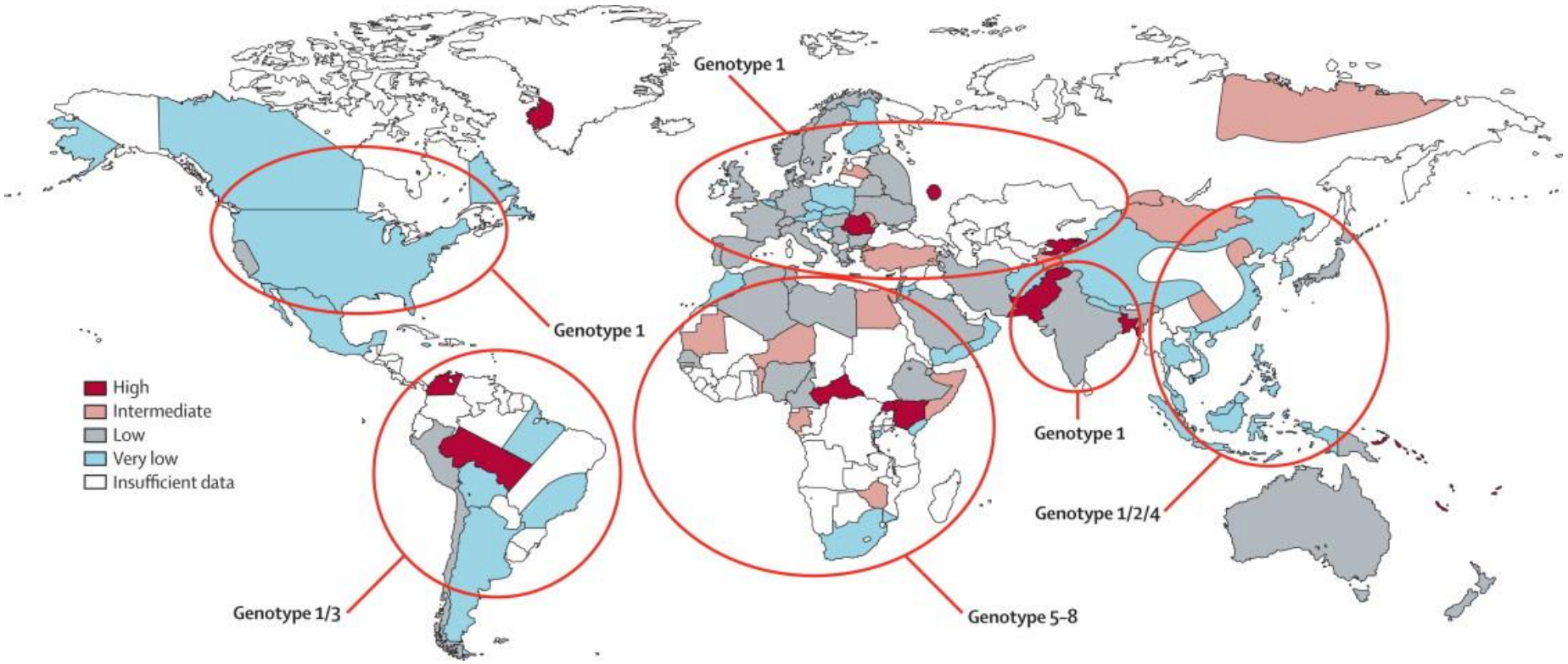
Hepatitis C and Occult Hepatitis C Infection Among Hemodialysis Patients from Central Anatolia

Ilkay Bozkurt[1], Bilgehan Aygen[2], Selma Gokahmetoglu[3] and Orhan Yildiz[2]

[1] Afsin State Hospital, Kahramanmaras, Turkey.
[2]Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erciyes University, Kayseri, Turkey.
[3]Department of Microbiology, Erciyes University, Kayseri, Turkey.

- 100 hasta
- On hastada anti-HCV, 11 hastada plazma HCV RNA, yedi hastada PKMNH'de HCV RNA pozitif
- Anti-HCV pozitif olan dört hastada, plazma ve PKMNH'de HCV RNA pozitif
- Anti-HCV pozitif 10 hastanın beşinde plazma, dördünde PKMNH'de HCV RNA pozitif
- Hem anti-HCV hem de plazma HCV RNA negatif olan 84 hastanın üçünde **(%3.6)** PKMNH'de HCV RNA pozitif ⟶ **"occult"** infeksiyon

Genotip dağılımı



Türk Mikrobiyol Cem Derg (2007) 37 (1) : 35-38
© 1993 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti / Turkish Microbiological Society
ISSN 0258-2171

Hepatitis C Virus genotypes detected in Erciyes University

Erciyes Üniversitesi'nde saptanan Hepatit C Virüs genotipleri

Selma Gökahmetoğlu[1], Mithat Bozdayı[2], Ömer Özbakır[3], Bilgehan Aygen[4], Yusuf Özbal[1], Işın Soyuer[5], Orhan Yıldız[4]

Table 1. Demographic, clinical, serum biochemical and histological features of 57 patients with chronic hepatitis C.

Features	Type 1b (n:55)	Type 1a (n:2)
Gender (F/M)	35/20	0/2
Mean age (± sd) years	48±10.5	47±9.9
Mean ALT(± sd) IU/ml	62±27 IU/mL	58±50 IU/mL
Mean AST(± sd) IU/ml	50±21 IU/mL	40±8 IU/mL
Mean serum HCV RNA (IU/mL)	5 x105 ±5.8 105	9 x105 ± 2.7 105
Transfusion history	3	1
Liver histopathology		
CAHC*	53	2
Cirrhosis	2	-

ARAŞTIRMALAR (Research Reports)

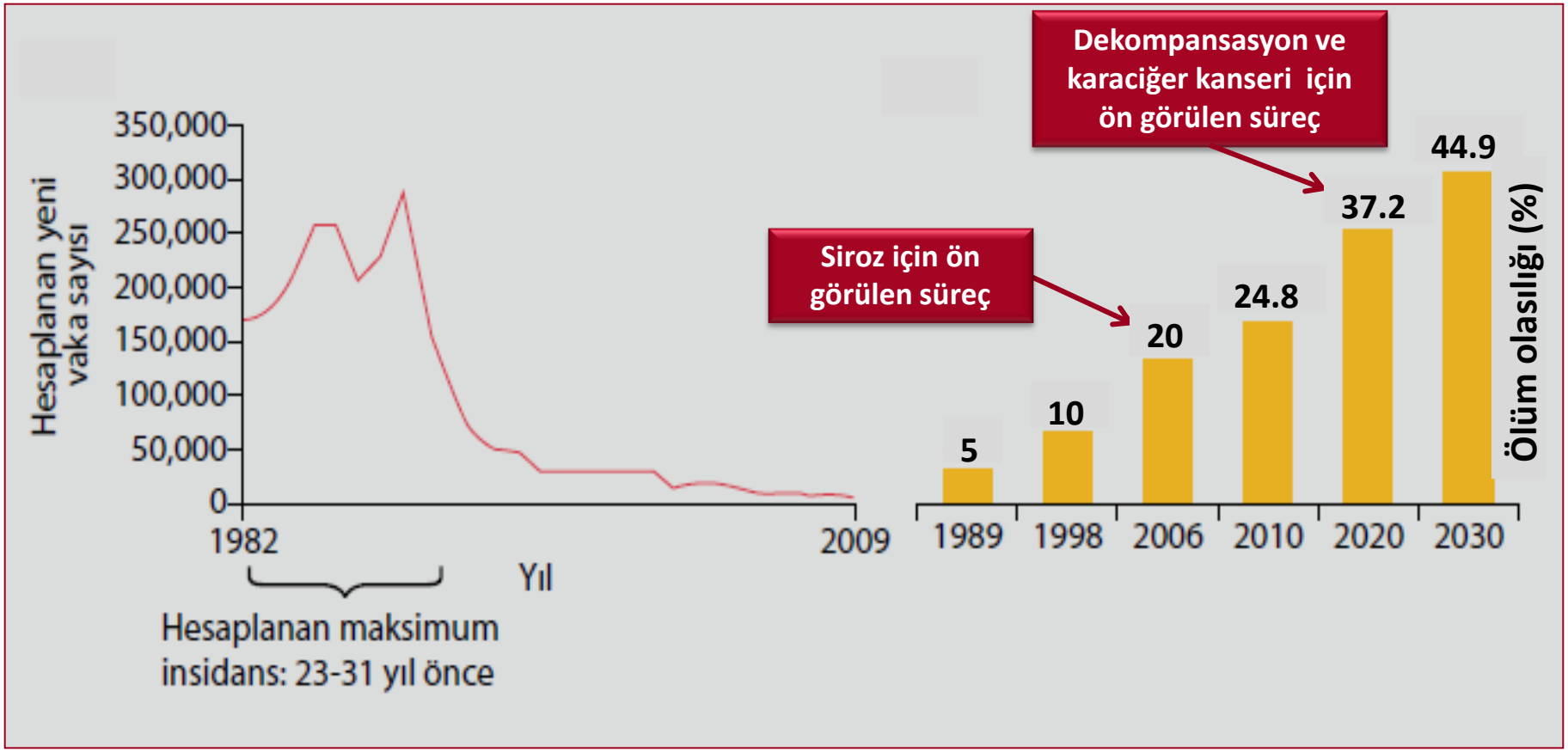
Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2011;33(2):099-102

Hepatit C Virüs Genotiplerinin Pirosekanslama Yöntemi ile Belirlenmesi

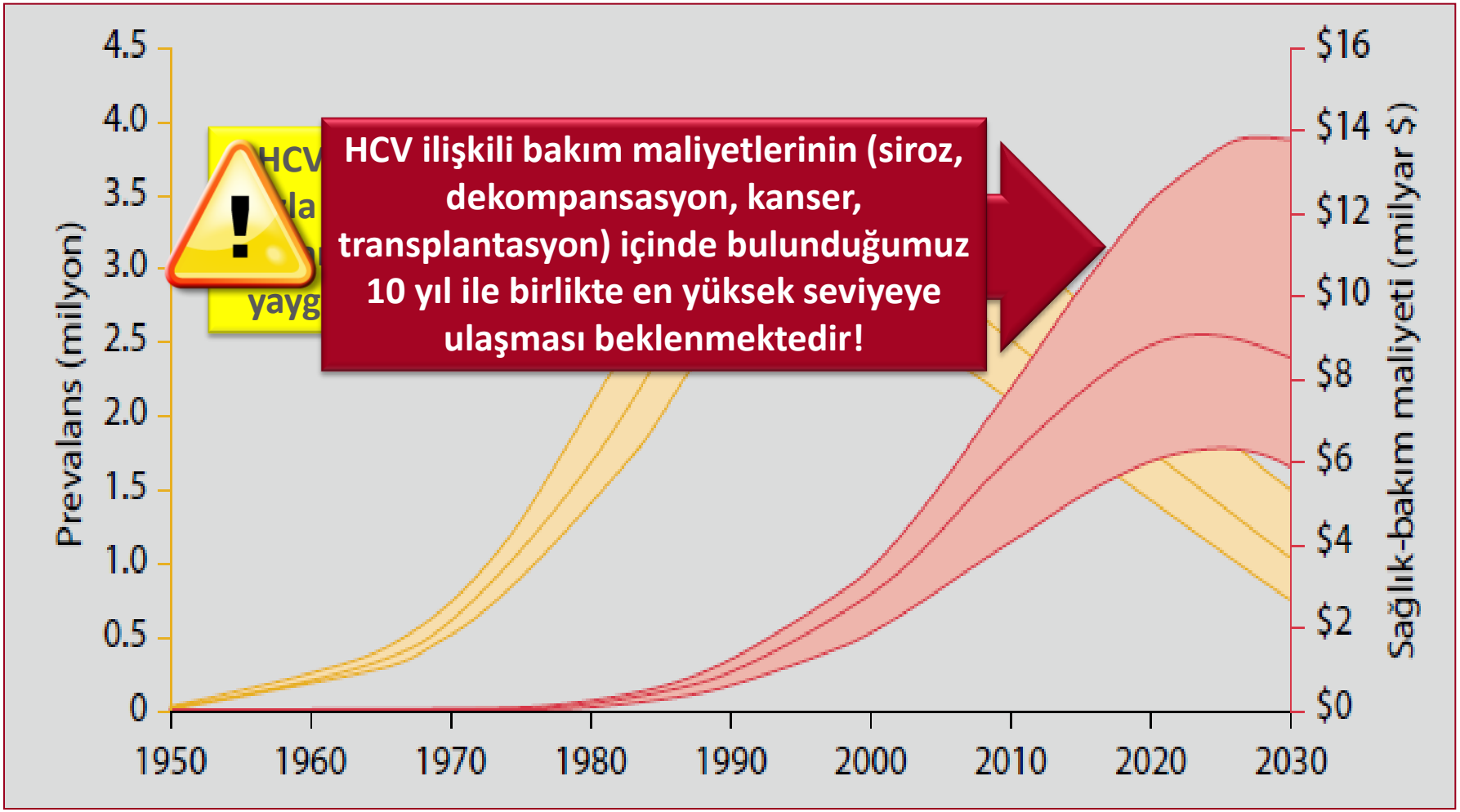
Determination of the Hepatitis C Virus Genotypes With'Pyrosequencing' Method

- HCV ile infekte 136 hasta
  - Genotip 1: %61.7
    - Genotip 1b %85.5, genotip 1a %5.5, belirlenemeyen %9
  - Genotip 4: %35.6
    - Genotip 4d %25, genotip 4a %13.5, belirlenemeyen %61.5
  - Genotip 2a: %2.7

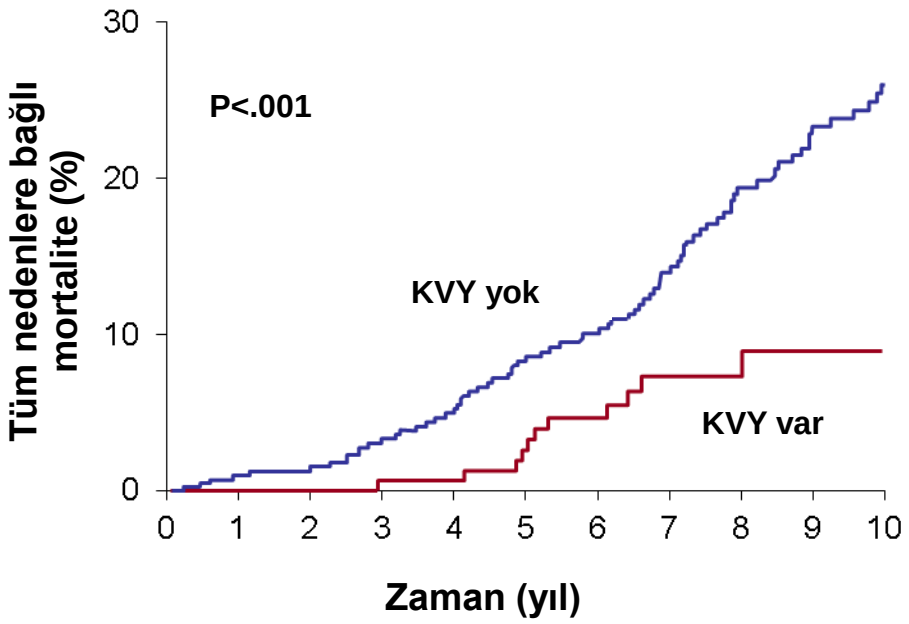
HCV infeksiyonu ve beklenen ölüm oranı

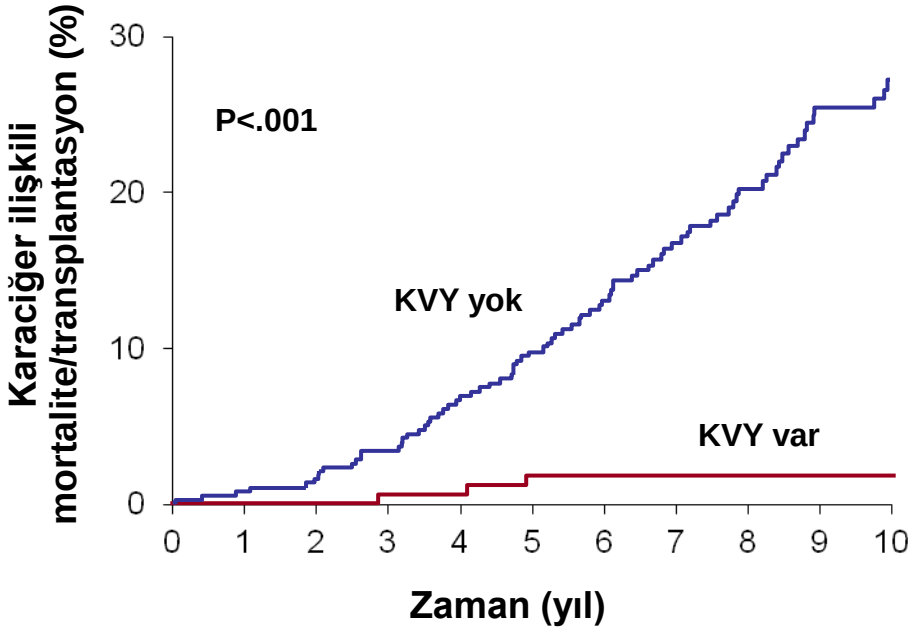


HCV infeksiyonu ve ekonomik boyut



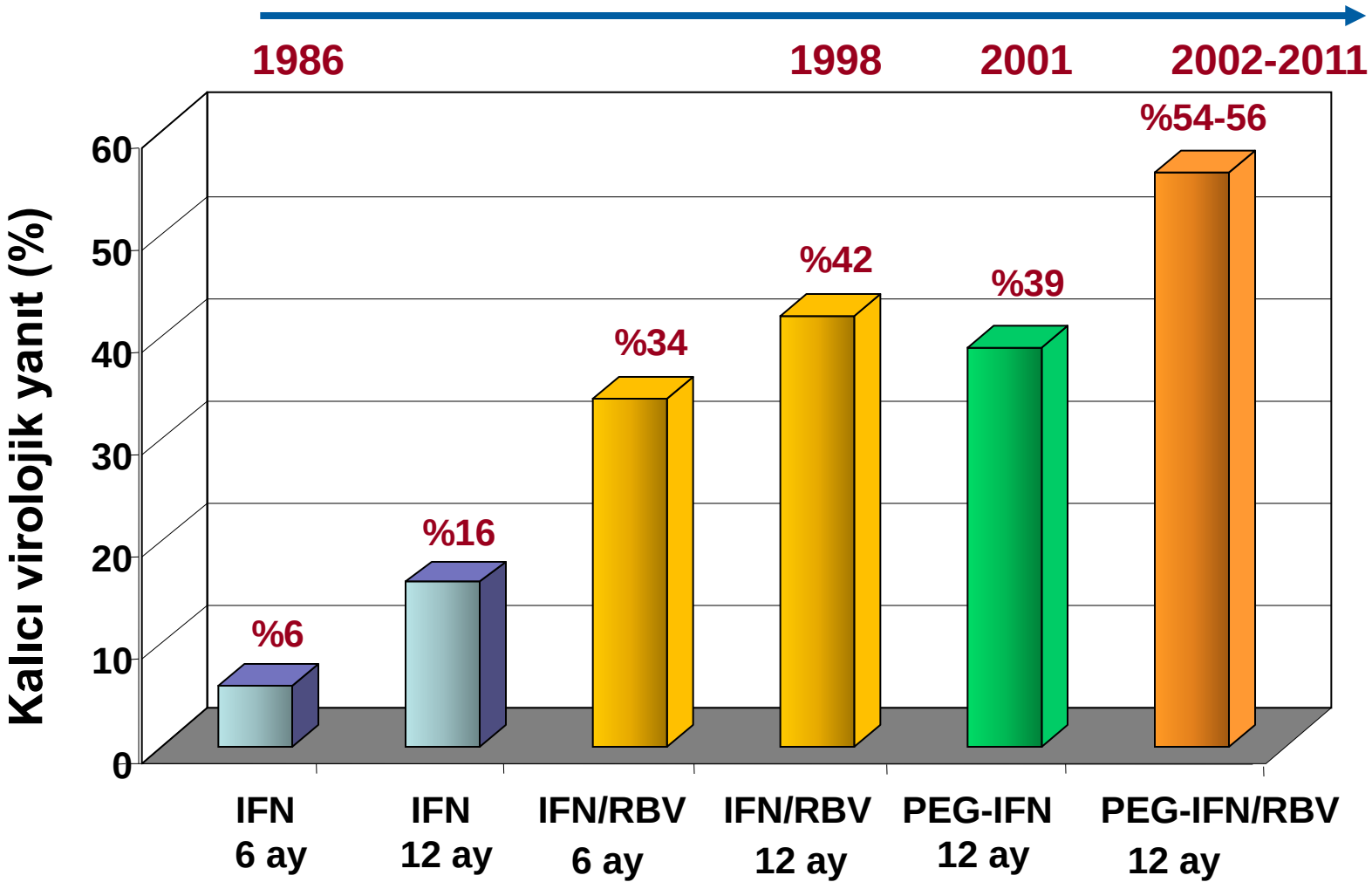
İleri fibrozu olan hastalarda sağkalım oranları



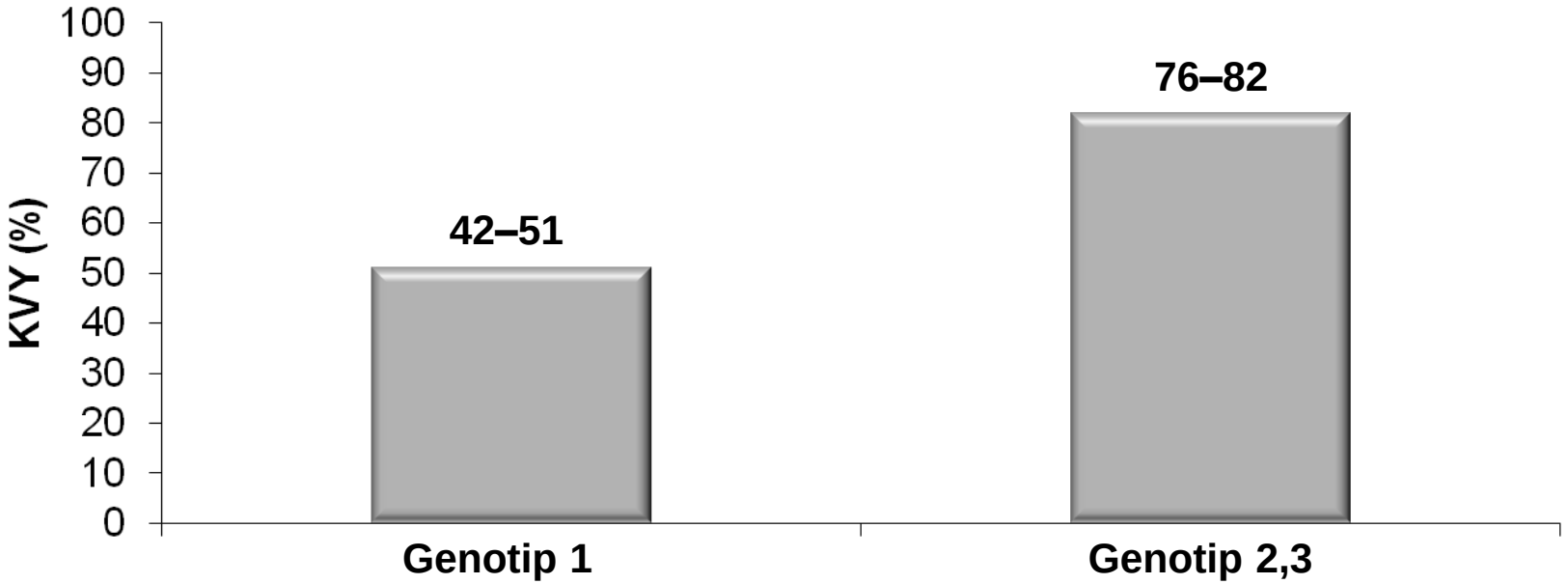


Van der Meer A, et al. JAMA 2012;308:2584-93.

Tedavideki süreç



PEG-IFN + RBV tedavisi ile genotiplere göre KVY oranları



Genotip 4: %50–77

Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958-65.
Fried MW, et al. N Engl J Med 2002;347:975-82.

VHÇG

KLİMİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

Results of pegylated interferon plus ribavirin for treatment-naive Turkish patients with hepatitis C virus infection in real life setting: a multicenter, observational study

Y .Gurbuz[1], N. E. Tulek[2], E. E. Tutuncu[1], S. T. Koruk[3], B. Aygen[4], N. Demirturk[5], S. Kinikli[2], A. Kaya[6], T. Yildirmak[7], K. Suer[8], F. Korkmaz[9], O. Ural[10], S. Akhan[11], and Viral Hepatitis Study Group of Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

Background: Although pegylated interferon alpha plus ribavirin have been the standard therapy for patients with chronic hepatitis C since years, the efficacy of therapy have been reported to be inconsistent in clinical trials and observational studies in many countries. In this multicenter study, we aimed to report the "real life" results of pegylated interferon and ribavirin treatment in treatment-naive Turkish patients.

Methods: The study was performed retrospectively with 1214 treatment naïve-patients treated with pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin according to current guidelines. The patients' data were gathered from 22 hospitals using a standard excel file prepared for this study. Data included demographic and clinical characteristics (gender, age, body weight, initial HCV RNA level, disease staging) as well as treatment course (treatment duration, outcomes, discontinuations and adverse events). The efficacy of treatment was evaluated according to the patient demographic features, baseline HCV RNA levels, HCV genotype, fibrosis stage.

Results: One thousand two hundred and fourteen patients were included in the study. There were 513 (42.3 %) males and 701 (57.7 %) females, with the mean age of 50.8 ± 11.7 years. Since HCV genotype 1 is the most dominant genotype in Turkey, some hospitals do not perform genotype analysis and treat all patients as genotype 1. As a result, data regarding HCV genotype were not available for 267 patients. Eight hundred and sixty-nine patients (91.8 %) were found to be genotype 1. Thirty-eight (4 %), 16 (1.7 %) and 24 (2.5 %) patients were genotype 2, 3 and 4, respectively. Baseline HCV RNA level was >800000 IU/ml in 511 (42.1 %) patients. A baseline liver biopsy was obtained from 898 patients showing stage 0 fibrosis in 127 (14.1 %), stage 1 in 419 (46.7 %), stage 2 in 182 (20.3 %), stage 3 in 148 (16.5 %) and stage 4 in 22 (2.4 %) patients according to METAVIR. Overall sustained virological response (SVR) to therapy was achieved in 761 (62.7 %) patients. SVR rate was 59.1 % in genotype 1, 89.4 % in genotype 2, 93.8 % in genotype 3, and 33.3 % in genotype 4 patients. The predictors of SVR were age less than 40 years, genotype 2/3, low baseline viral load, low fibrosis stage, achievement of early virological response, cumulative drug dose more than 80 % of the planned dose. The rate of treatment discontinuation due to adverse events was 2.7 %.

Conclusions: This study comprises the "real life" results of pegylated interferon alpha plus ribavirin therapy in a large group of treatment-naive Turkish patients. Our data suggest that the rate of SVR to pegylated interferon alpha plus ribavirin therapy was higher than those reported in randomized controlled trials

Asian Pacific Association for The Study of the Liver Brisbane 12 – 15 March 2014

BALKAN MEDICAL JOURNAL
THE OFFICIAL JOURNAL OF TRAKYA UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

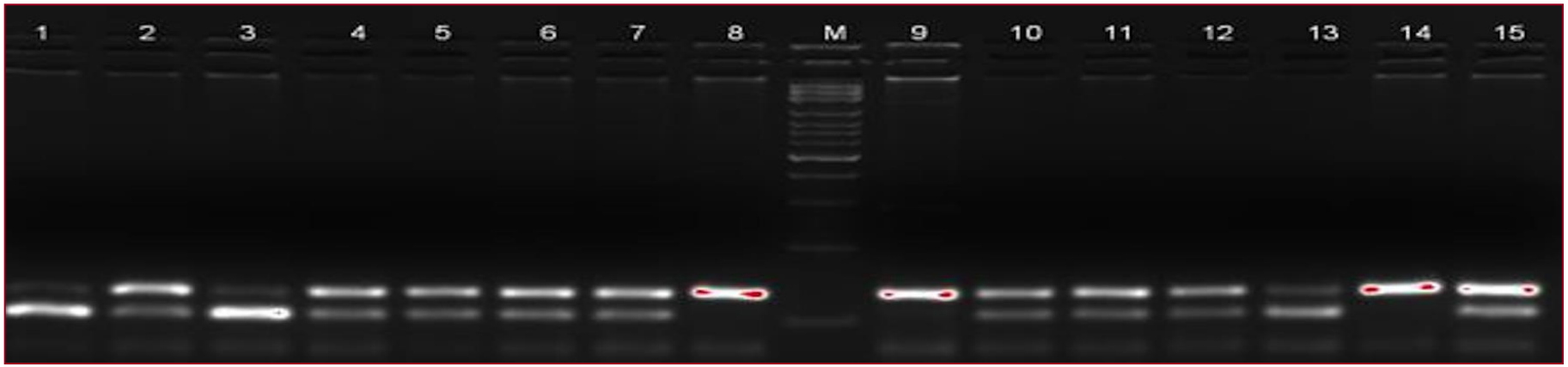
Characterization of the Interleukin-28B Gene rs12979860 C/T Polymorphism in Turkish Chronic Hepatitis C Patients and Healthy Individuals

Serpil Taheri[1], Bilgehan Aygen[2], Keziban Korkmaz[3], Orhan Yildiz[2], Gökmen Zararsiz[4], Halit Canatan[1]

Table 2. Allele and genotype frequencies of IL28B rs12979860 C/T polymorphism in control and patients with chronic HCV infections

IL28B	Chronic HCV infection (n=136)	Control subjects (n=92)	p	OR (95%CI)
rs12979860 allele frequency	C=0.56	C=0.68	0.011	-
	T=0.44	T=0.32		
rs12979860 genotype	CC=45 (32.1)	CC=41 (44.6)	0.033	1.0
	CT=63 (46.3)	CT=43 (46.7)		1.33 (1.10-1.51)
	TT=28 (20.6)	TT=8 (8.7)		3.19 (2.87-3.49)

OR, odds ratio; CI, confidence interval. IL28B, Interleukin-28B



Line 1-7,10-13, 15 CT genotype, 8,14 TT genotype

Figure 1. IL28B rs12979860 C/T polymorphism agarose gel image

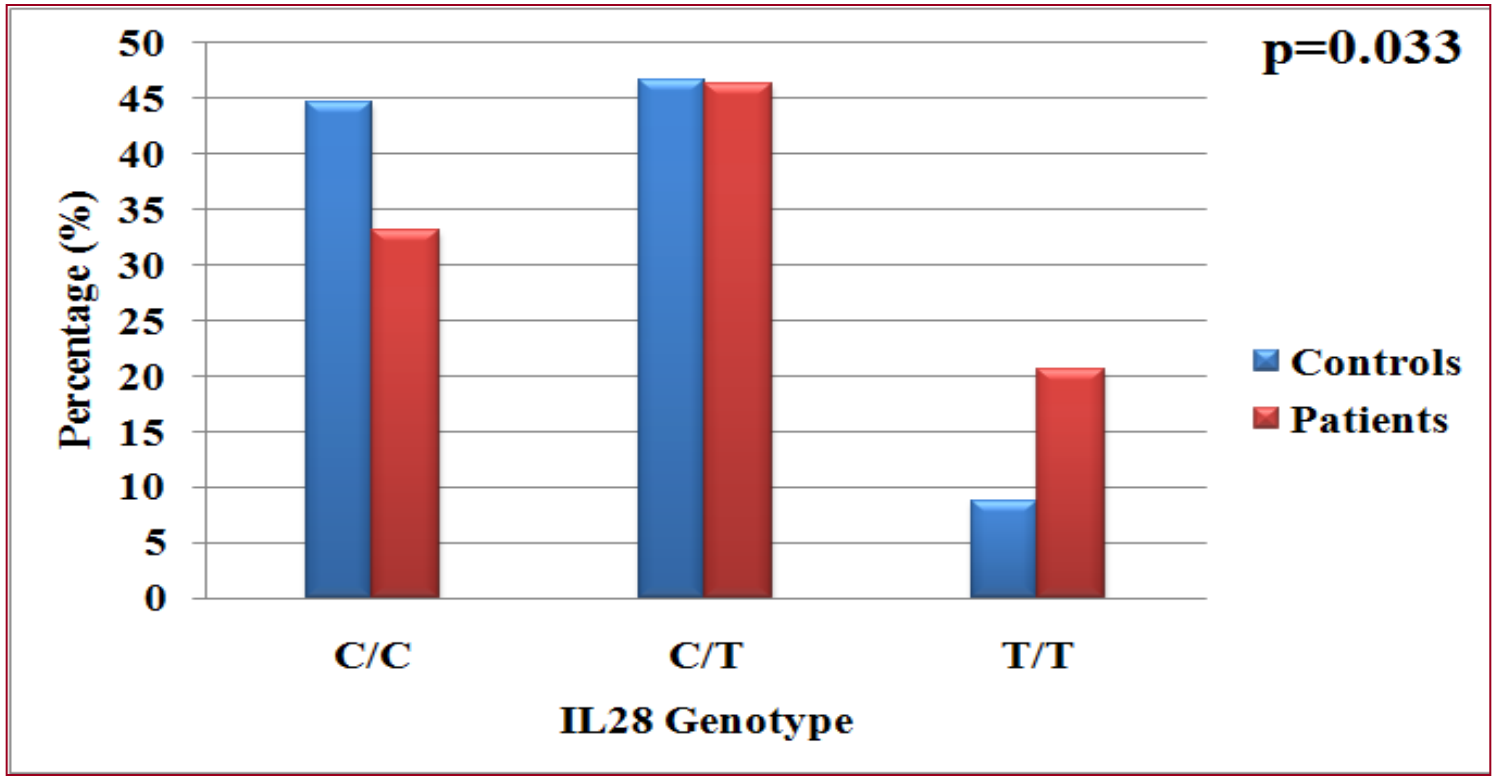


Figure 2. IL28B rs12979860 C/T polymorphism in control and in patients with chronic HCV infection

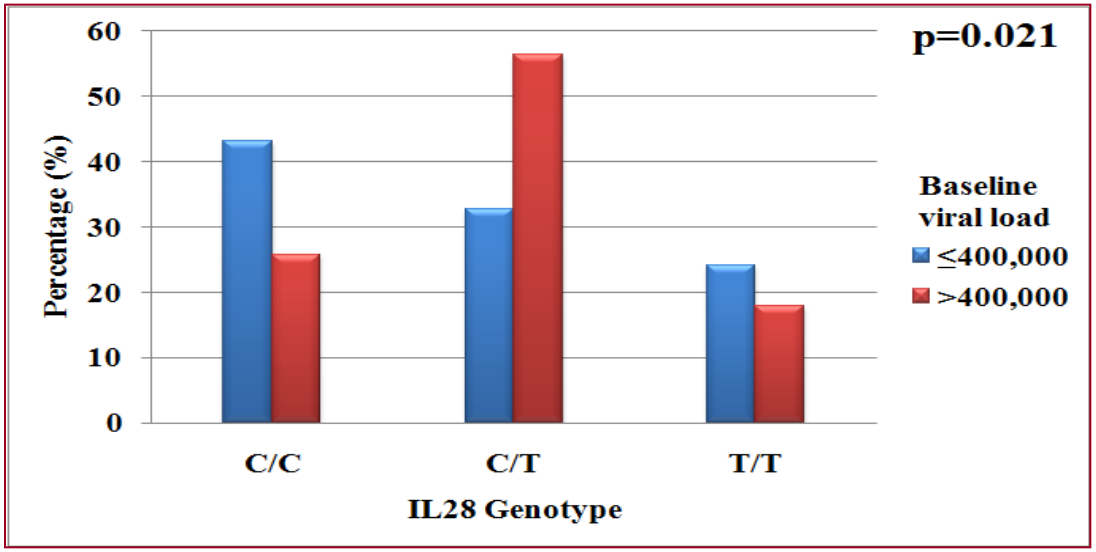


Figure 3. The relationship between viral Load and IL28B rs12979860 C/T polymorphism in patients with chronic HCV infection

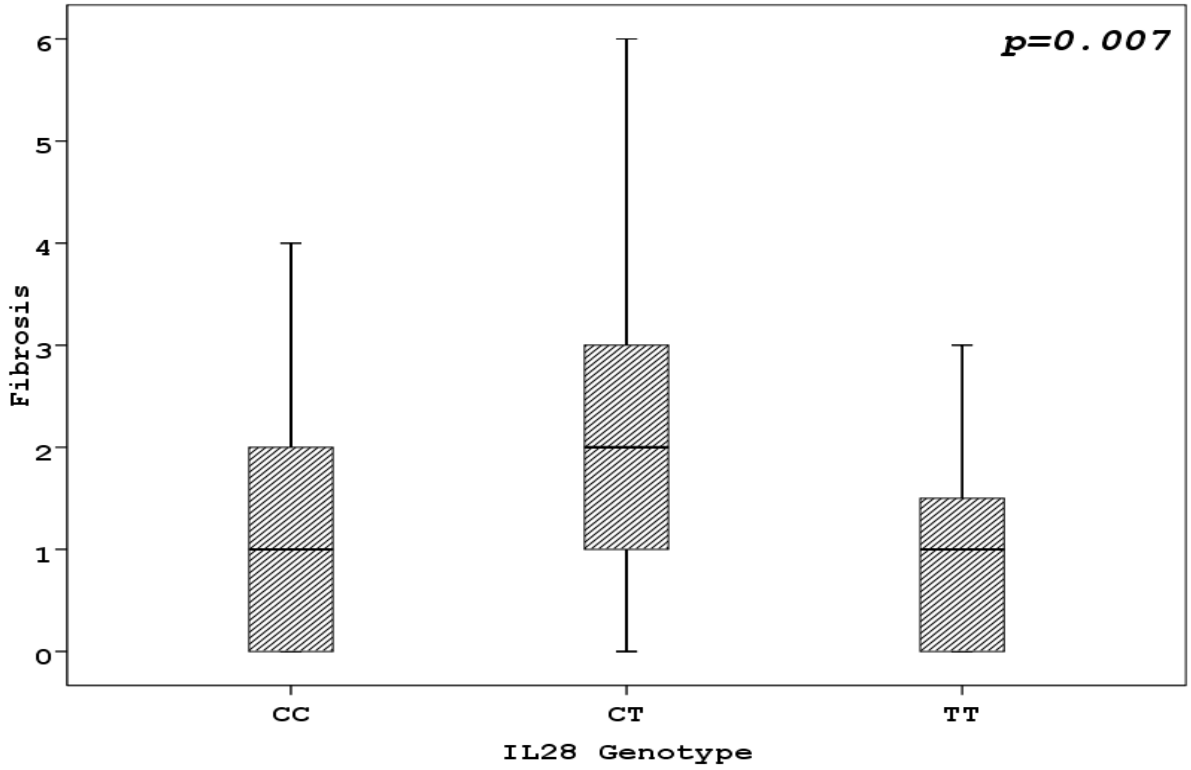


Figure 4. The relationship between fibrosis score and IL28B rs12979860 C/T polymorphism in patients with chronic HCV infection

Elmer Press

Original Article

Gastroenterol Res. 2014;7(5-6):123-130

Impact of Interleukin 28B Genotype on the Virological Responses in Chronic Hepatitis C Treatment

Bilgehan Aygen[a], Orhan Yildiz[a, h], Sila Akhan[b], Ozgur Gunal[c], Serpil Taheri[d], Gokmen Zararsiz[e], Murat Sayan[f], Aydin Rustemoglu[g], Elif Sargin Altinok[f]

Table 1. Characteristics of Patients With Chronic Hepatitis C

Gender, n (%)	
Female	121 (65.1)
Male	65 (34.9)
Age (years), mean ± SD	55.6 ± 10
BMI (kg/m^2), mean ± SD	27.3 ± 4.6
Normal weight (< 25 kg/m^2), n (%)	55 (29.6)
Overweight (25-29.9 kg/m^2), n (%)	95 (51.1)
Obese (≥ 30 kg/m^2), n (%)	36 (19.4)
Viral load at baseline (IU/mL), geometric mean (95% CI)[a]	854,053 (663,578 - 1,087,754)
< 400,000 (IU/mL), n (%)	56 (30.1)
≥ 400,000 (IU/mL), n (%)	130 (69.9)
Genotype, n (%)[b]	
Genotype 1b	145 (86.8)
Genotype 4	22 (13.2)
Baseline ALT levels (IU/L), median (first to third quartiles)	49.0 (34.0 - 69.0)
Liver necroinflammation[c], median (first to third quartiles)	5.5 (4.0 - 8.0)
Liver fibrosis[c], median (first to third quartiles)	2.0 (1.0 - 3.0)
Distribution of liver fibrosis, n (%)	
Mild (Ishak staging score 0 - 2)	107 (70.5)
Moderate (Ishak staging score 3 - 4)	35 (23.0)
Severe (Ishak staging score 5 - 6)	10 (6.5)

BMI: body mass index; ALT: alanin aminotransferase; SD: standart deviation; CI: confidence interval. [a]Logarithmic transformation (base 10) was applied. Confidence intervals of geometric mean are computed using 1,000 bootstrap samples. [b]Genotypes were determined in 167 patients. [c]152 patients with liver biopsy, evaluated based on the Ishak score.

Table 2. Patients Characteristics in Each IL28B Genotype Subgroup

Variables	C/C (n = 42)	C/T (n = 98)	T/T (n = 46)	P
Age (years), mean ± SD	53.3 ± 11.2	55.7 ± 9.2	57.5 ± 10.2	0.147
Male, n (%)	17 (40.5)	31 (31.6)	17 (37)	0.571
BMI (kg/m^2), mean ± SD	26.9 ± 4.3	27.7 ± 4.7	26.9 ± 4.6	0.446
Viral load at baseline (IU/mL), geometric mean (95% CI)[a]	987,812 (571,056 - 1,811,751)	905,147 (648,435 - 1,296,846)	660,740 (406,456 - 1,055,059)	0.503
Patients with baseline viral load < 400,000 IU/mL, n (%)	18 (42.9)	21 (21.4)	16 (34.8)	0.020
Genotype 1b[b], n (%)	37 (97.4)	73 (83.9)	35 (83.3)	0.091
Genotype 4[b], n (%)	1 (2.6)	14 (16.1)	7 (16.7)	
Baseline ALT levels (IU/L), median (first to third quartiles)	50.0 (34.0 - 83.0)^{xy}	44.0 (29.0 - 59.0)^{x}	57.5 (37.0-87.0)^{y}	0.006
Liver necroinflammation[c], median (first to third quartiles)	6.0 (4.0 - 6.0)	5.0 (4.0 - 8.0)	6.0 (4.0 - 8.0)	0.669
Liver fibrosis[c], median (first to third quartiles)	1.0 (1.0 - 2.0)^{x}	2.0 (1.0 - 3.0)^{y}	1.0 (1.0 - 3.0)^{xy}	0.023
Distribution of liver fibrosis, n (%)				
Mild (Ishak staging score 0 - 2)	25 (83.3)[d]	53 (63.9)[e]	29 (74.4)[f]	0.236
Moderate (Ishak staging score 3 - 4)	5 (16.7)[d]	23 (27.7)[e]	7 (17.9)[f]	
Severe (Ishak staging score 5 - 6)	0 (0.0)[d]	7 (8.4)[e]	3 (7.7)[f]	

BMI: body mass index; ALT: alanin aminotransferase; SD: standart deviation; CI: confidence interval. [a]Logarithmic transformation (base 10) was applied. Confidence intervals of geometric mean are computed using 1,000 bootstrap samples. [b]Genotypes were determined in 167 patients. [c]Cases with liver biopsy were evaluated based on Ishak score. [d]30 patients. [e]83 patients. [f]39 patients. Different superscripts in a row (x, y) indicate statistically significant difference between groups.

Table 3. Distribution of IL28B rs12979860 C/T Genotypes and Alleles in Patients With Sustained Virologic Response and Non-Responder

	IL28B	SVR (n = 83), n (%)	Non-response (n = 103), n (%)	P	OR (95% CI)
rs12979860 alleles	C	98 (59)	84 (41)	< 0.001	-
	T	68 (41)	122 (59)	< 0.001	
rs12979860 genotypes	CC	28 (66.7)	14 (33.3)	0.001	1
	CT	42 (42.9)	56 (57.1)		0.38 (0.18 - 0.80)
	TT	13 (28.3)	33 (71.7)		0.20 (0.08 - 0.49)

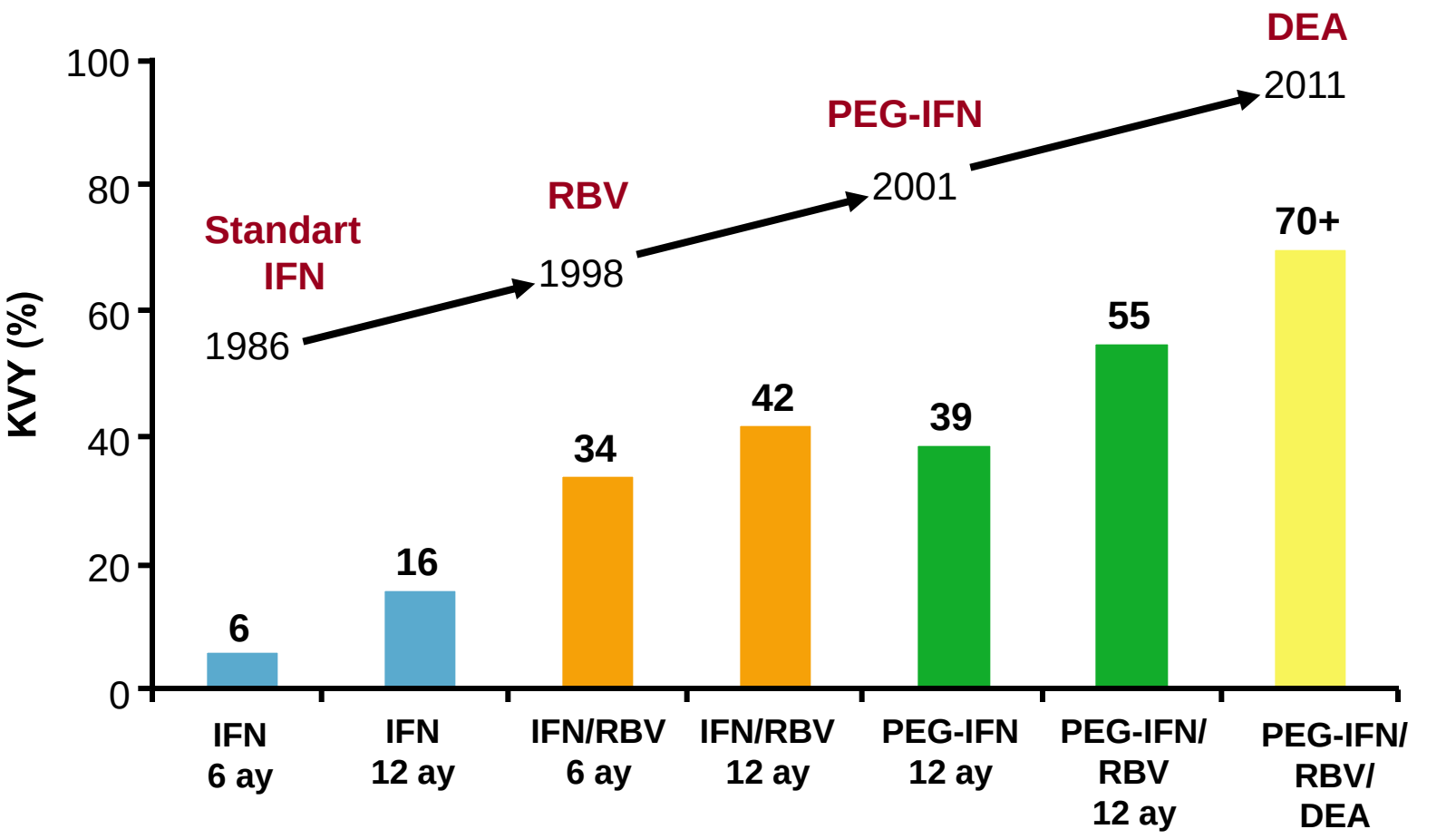
SVR: sustained virologic response; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Table 4. Relationship Between IL28B Genotype and Response to Treatment Rates

Variables, n (%)	C/C (n = 42)	C/T (n = 98)	T/T (n = 46)	P
RVR	23 (54.8)	39 (41.9)[a]	18 (39.1)	0.216
cEVR	37 (88.1)	57 (58.2)	22 (47.8)	< 0.001
EVR (cEVR + pEVR)	41 (97.6)	71 (72.4)	29 (63.0)	< 0.001
ETR	38 (90.5)	61 (62.2)	26 (56.5)	0.001
SVR	28 (66.7)	42 (42.9)	13 (28.3)	0.001
Relapse	11 (26.2)	20 (20.4)	14 (30.4)	0.400
PR	1 (2.4)	8 (8.2)	3 (6.5)	0.443
NR	1 (2.4)	25 (25.5)	16 (34.8)	0.001
Breakthrough	1 (2.4)	3 (3.1)	0 (0.0)	0.495

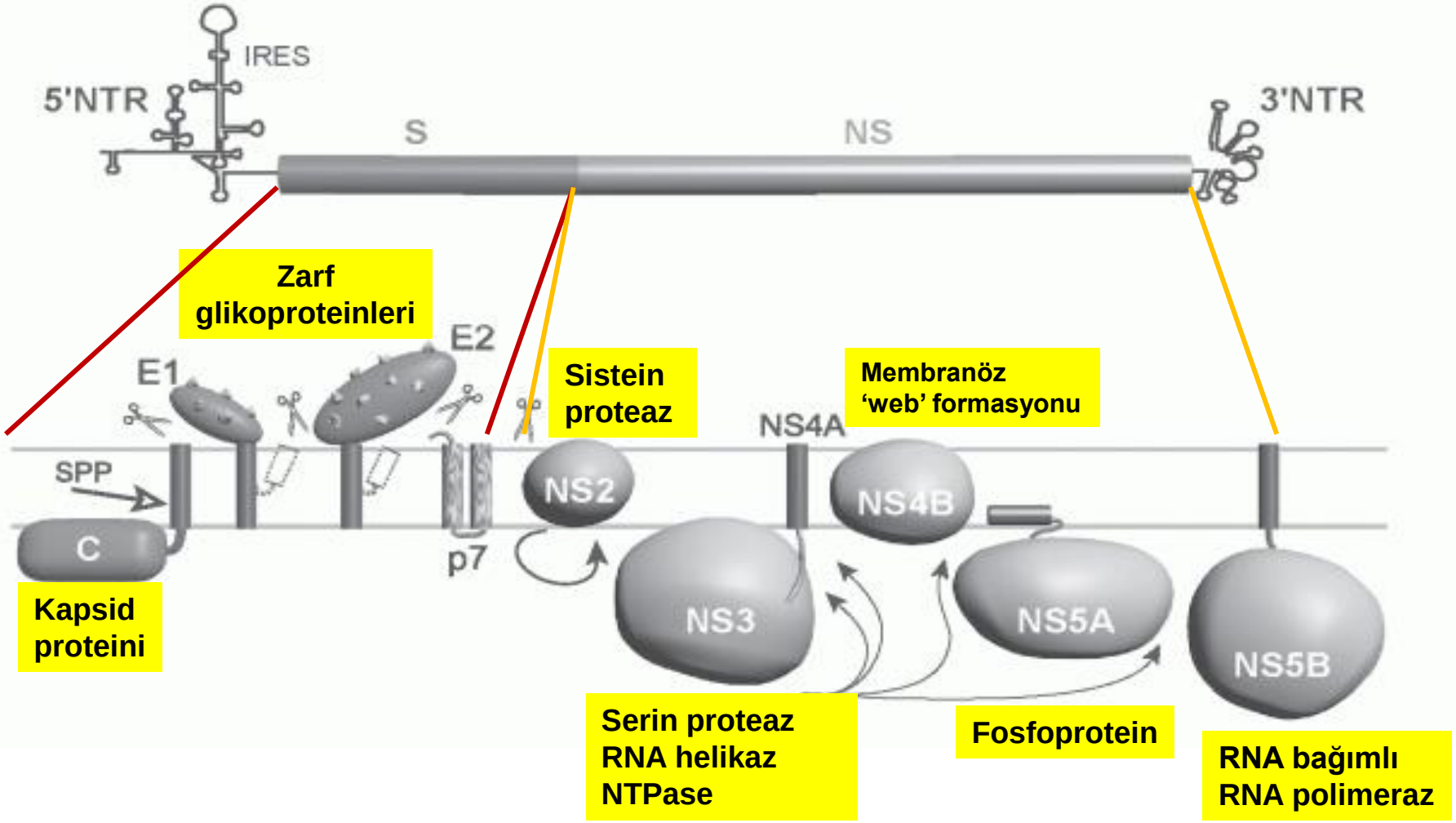
RVR: rapid virological response; cEVR: complete early virological response; EVR: early virological response; pEVR: partial early virological response; ETR: end-of-treatment response; SVR: sustained virological response; PR: partial response; NR: null response. [a]Five patients were not evaluated for RVR.

Tedavi süreci

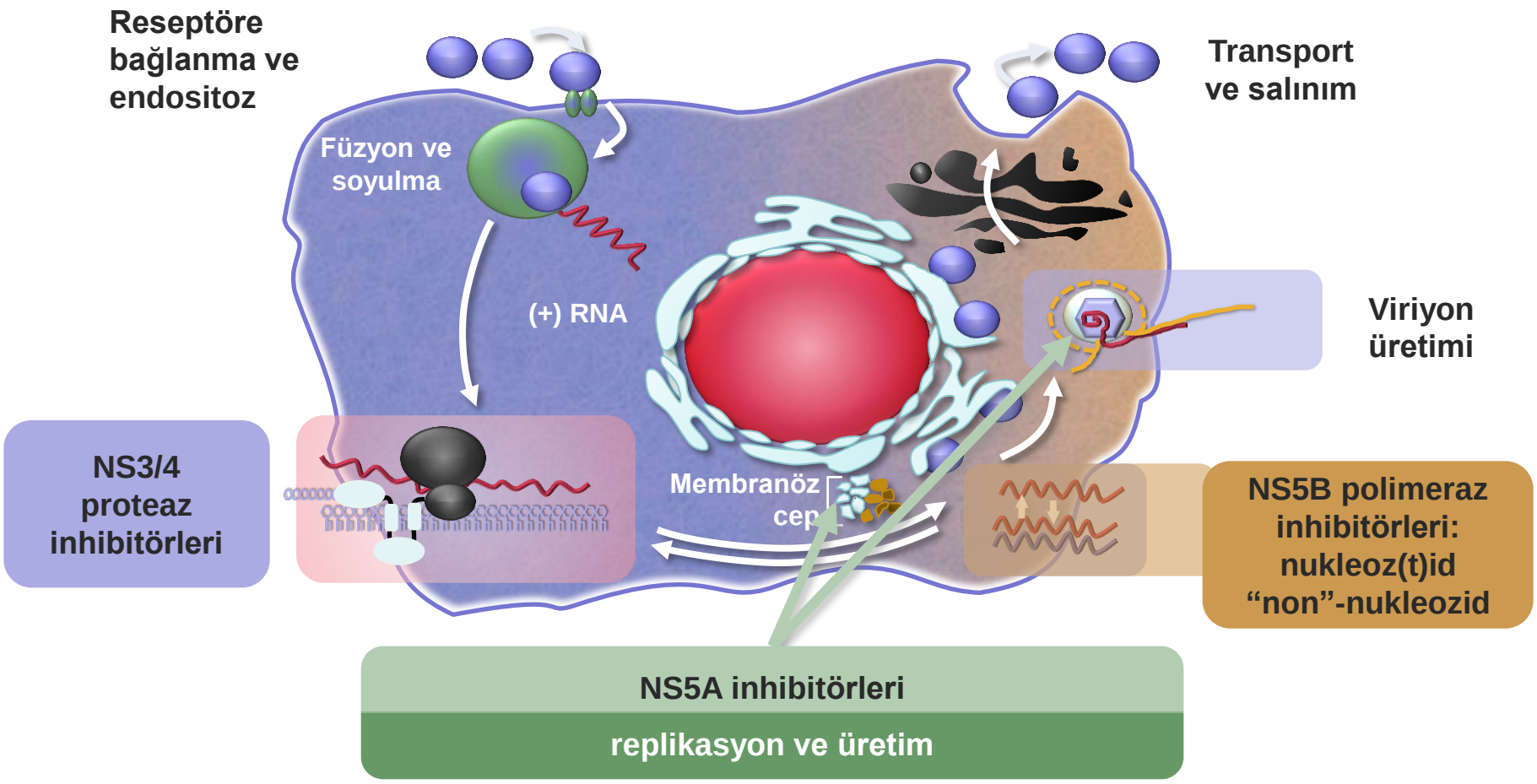


DEA: Doğrudan etkili antiviraller

HCV genomunun yapısı

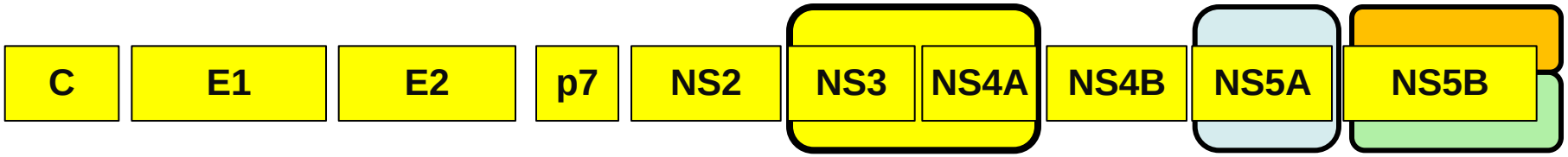


Doğrudan etkili antiviral ajanlar için hedefler



Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991–1000.

Doğrudan etkili antiviral ajanlar



NS3/4A Proteaz inhibitörleri (PI)

Yüksek potens

Sınırlı genotipik kapsam

Düşük direnç bariyeri

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Danoprevir
Faldaprevir
Asunaprevir
Paritaprevir
Grazoprevir
Vaniprevir
Sovaprevir

NS5B Nükleoz(t)ide inhibitörleri (NI)

Orta ve yüksek potens

Pangenotipik kapsam

Yüksek direnç bariyeri

Sofosbuvir
Mercitabine
IDX-184
ALS-2200

NS5A inhibitörleri

Yüksek potens

Multigenotipik kapsam

Düşük direnç bariyeri

Daklatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
Elbasvir
Samatasvir
GS-5885
GS-5816
PPI-668
GSK2336805
ACH-3102
MK8742

NS5B "Non"-nükleozid inhibitörler i(NNI)

Orta potens

Sınırlı genotipik kap

Düşük direnç bariyer

ABT-072
ABT-333
BI-207127
BMS-791325
GS-9669
Setrobuvir
Tegobuvir
Dasabuvir
Deleobuvir
PPI-383
VX222

Doğrudan etkili antivirallerin etkinlik/yan etki profilleri

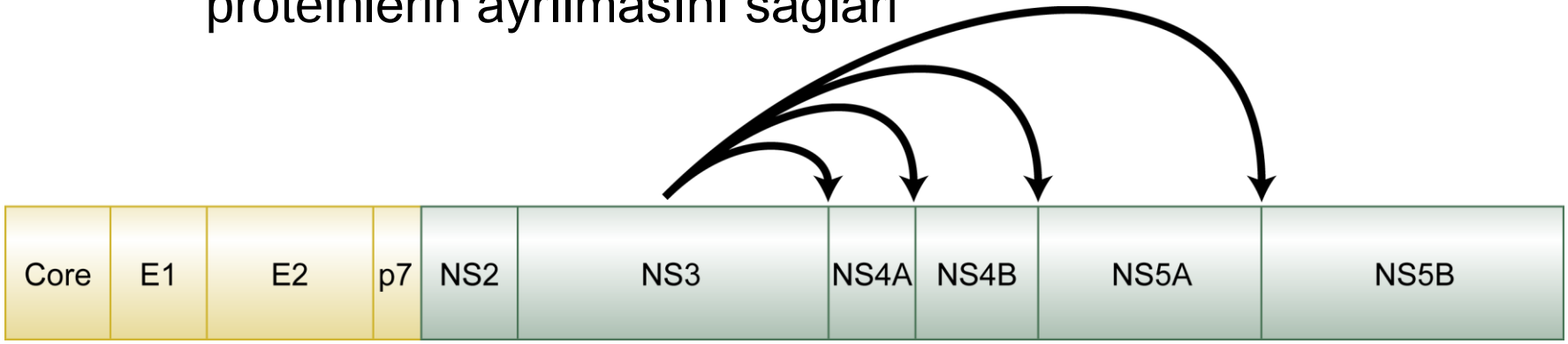
Özellik	Proteaz inhibitörü*	Proteaz inhibitörü**	NS5A inhibitörü	Nük polimeraz inhibitörü	Non-Nük polimeraz inhibitörü
Direnç profili	🔴	🟡	🟡	🟢	🔴
Tüm genotiplere etkinlik	🔴	🟡	🟡	🟢	🟡
Antiviral potensi	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
Yan etkiler	🔴	🟢	🟢	🟢	🟡

🟢 İyi profil 🟡 Orta profil 🔴 Kötü profil

*Birinci jenerasyon **ikinci jenerasyon

Viral serin proteaz

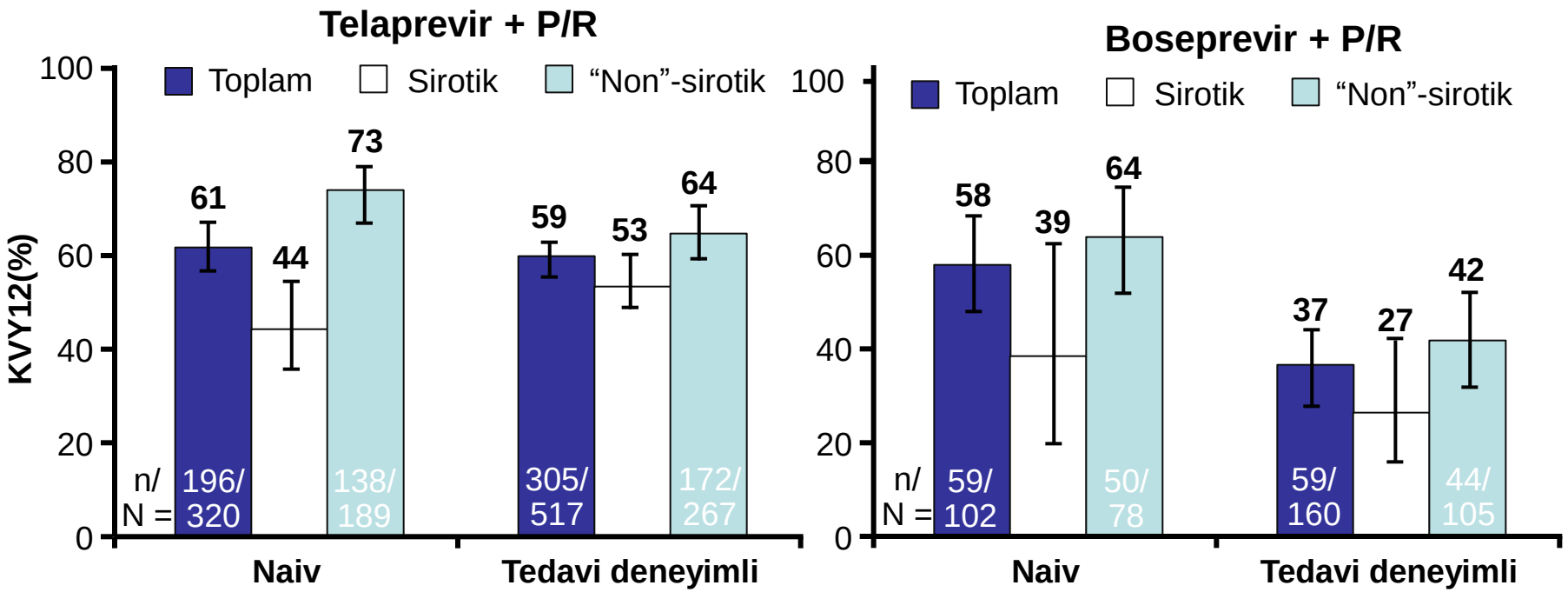
- Viral serin proteaz (NS3) HCV replikasyon döngüsünde yer alan esansiyel proteindir
- Poliproteini parçalara bölen esas kesicidir
- Bu önemli proteaz viral poliproteini dört kez keser ve viral proteinlerin ayrılmasını sağlari



HCV poliproteini

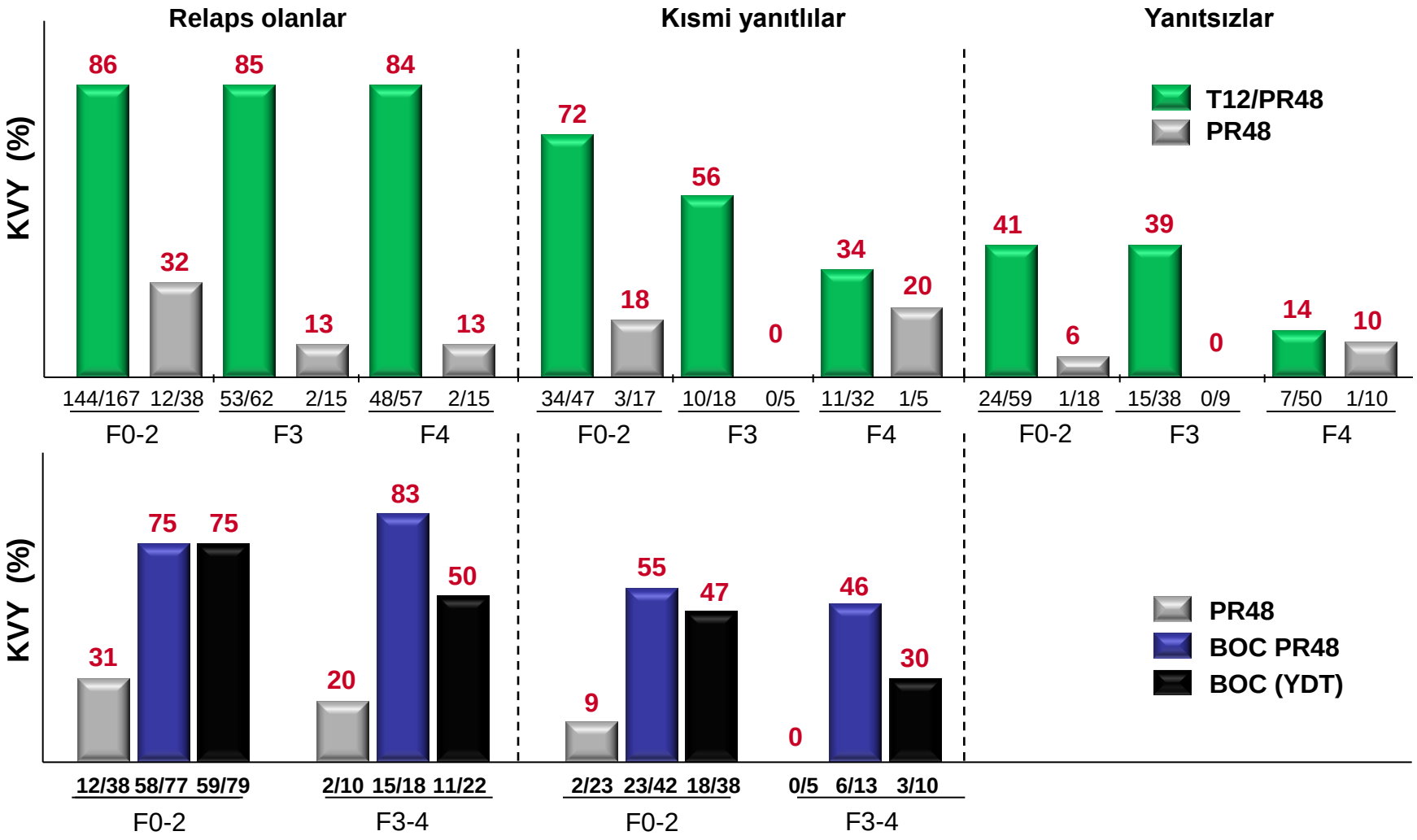
HCV-TARGET: Proteaz inhibitörleriyle gerçek dünya deneyimleri

- Kuzey Amerika'da 103 merkezli uzun süreli hasta kaydı verileri
  - 838 telaprevir, 262 boseprevir hastası



Di Bisceglie A, et al. AASLD 2013. Abstract 41.

Fibroz evresi ve önceki tedavi yanıtına göre proteaz inhibitörlü tedavilerle elde edilen KVY oranları



Forestier N & Zeuzem S. Liver Int 2012; 32:44-50.
Bruno S, et al. J Hepatol 2013;58:479-87.

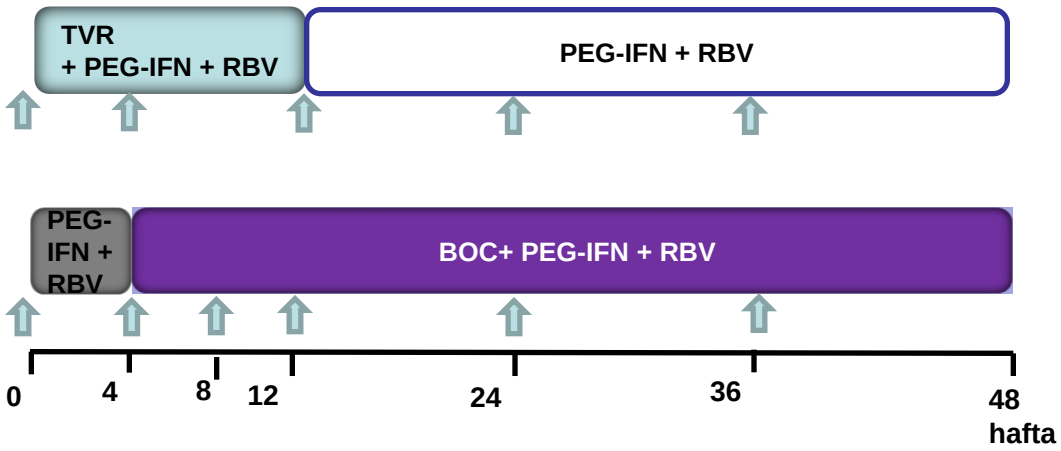
Proteaz inhibitörlerinin olumsuz yönleri (1)

Derin anemi riski:
Pegile interferon ile %29
Boceprevir ile %49
Telaprevir ile %37-39

Telaprevir ile ölümcül raş riski!

CUPIC Apr 5 CO20	Telaprevir (TVR) (n=292)	Boceprevir (BOC) (n=205)
Ciddi yan etkiler (%)	45.2	32.7
Yan etkilere bağlı tedavi kes. (%)	14.7	7.3
Grade ¾ raş (%)	4.8	0
Grade 2 anemi (%)	18.8	23.4
Grade 3/4 anemi (%)	11.6	4.4
EPO kullanımı (%)	53.8	46.3
Kan trans. (%)	16.1	6.3
Grade 3 nötropeni (%)	2	1
Grade 4 nötropeni(%)	0.7	3.4
G-CSF kullanımı (%)	2.4	4.4

Proteaz inhibitörlerinin olumsuz yönleri (2)



Haftada 1 kez

X
5-6

Günde
6 tablet

Günde
12 tablet

Kronik hepatit C infeksiyonunun telaprevir kombinasyonu ile yeniden tedavisi-VHÇG deneyimi

- Daha önce tedavi deneyimi olan ve telaprevir içeren üçlü kombinasyon tedavisinde ilk 6 ayı tamamlayan hastalar
  - Dokuz merkez (yedi üniversite, iki eğitim hastanesi)
  - PEG-IFN/RBV tedavisi ile KVY elde edilemeyen 111 hasta
    - Relaps 80, yanıtsız (null) 25 ve kısmi yanıtlı 6 hasta
  - 60 kadın, 51 erkek hasta
  - Yaş aralığı: 24-76 yıl

Çalışmaya katılan merkezler ve hasta sayıları

- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi → 35
- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi → 20
- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi → 18
- Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi → 11
- Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi → 9
- Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi → 6
- Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi → 5
- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi → 4
- Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi → 3

Demografik özellikler (1)

Erkek cinsiyet– no. (%)	51 (45.9)
Yaş ortalaması	56.02 ±9.96
Alanin aminotransferaz ortalaması – İÜ/l	57.20 ± 41.03
HCV RNA log10 - İÜ/ml	6.00± 0.07
≥ 800,000 İÜ/ml – no. (%)	57 (51.4)
Önceki tedaviye yanıt şekli	
Relaps	80 (72.1)
Yanıtsız	25 (22.5)
Kısmi yanıt	6 (5.4)

Demografik özellikler (2)

HCV genotip 1 - no. (%)	101 (91)
1a	1 (1.0)
1b	84 (83.2)
Bilinmeyen	16 (15.8)
HCV genotip 4 – no. (%)	10 (9)
İL28B rs12979860 C/T gen polimorfizmi – no. (%)*	
CC	6 (5.9)
CT	71 (69.6)
TT	25 (24.5)

* 102 hastada İL28B genotip testi yapıldı

Demografik özellikler (3)

Fibroz evresi veya siroz – no. (%)*	
Fibroz yok veya minimal	38 (45.2)
Portal fibroz	14 (16.7)
Köprüleşme fibrozu	15 (17.9)
Siroz	17 (20.2)

* 84 hastada karaciğer biyopsisi yapıldı

Tedavi yanıtlar

Hastalar	HVY n/toplam (%)	EVY n/toplam (%)	uHVY n/toplam (%)	24. hafta n/toplam(%)
Relaps (n:80)	69/80 (86.3)	73/80 (91.3)	67/80 (83.8)	71/80 (88.8)
Yanıtsız (n:25)	14/25 (56)	14/25 (56)	12/25 (48)	14/25 (56)
Kısmi yanıtlı (n:6)	3/6 (50)	5/6 (83.3)	3/6 (50)	4/6 (66.7)
p	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

Yan etkiler (1)

	no. (%)
Yorgunluk	90 (81.1)
Baş ağrısı	87 (78.4)
Halsizlik	79 (71.2)
Ateş	29 (26.1)
Kilo kaybı*	17 (15.3)
Kuru öksürük	14 (12.6)

* Altı hastada PEG-IFN dozu azaltılmış

Yan etkiler (2)

Gastrointestinal	no. (%)
İştahsızlık	87 (78.4)
Dispeptik yakınmalar	48 (43.2)
Bulantı	45 (40.5)
Mide ağrısı	29 (26.1)
İshal	24 (21.6)
Kusma	21 (18.9)
Ağız kuruluğu	15 (13.5)
Kabızlık	16 (14.4)
Disguzi	9 (8.1)

Yan etkiler (3)

Gastrointestinal	no. (%)
Anorektal problemler	
Rahatsızlık	28 (25.2)
Hemoroid	25 (22.5)
Kaşıntı	23 (20.7)
Kanama	17 (15.3)

Yan etkiler (4)

Dermatolojik	no. (%)
Kaşıntı	70 (63.0)
Deride kuruluk	67 (60.4)
Döküntü	53 (47.7)
Hafif	35 (66.0)
Orta	16 (30.2)
Şiddetli	1 (1.8)

Yan etkiler (5)

Psikiyatrik	no. (%)
Depresyon*	25 (22.5)
Anksiyete	12 (10.8)
Uykusuzluk	9 (8.1)
“Mood” bozukluğu	7 (6.3)
Emosyonel labilite	3 (2.7)

* Bir hastada üçlü tedavi kesilmiş, bir hastada ise PEG-IFN tedavisine iki hafta ara verilmiş, antidepresif tedavi başlanmış ve sonrasında PEG-IFN tedavisine devam edilmiş

Yan etkiler (6)

Periferik kan bulguları	no. (%)
Hemoglobin	
To 8.5 to ≤10 g/dL	62 (55.9)
To < 8.5 g/dL	27 (24.3)
Nötrofil	
To 500 to < 750 /mm^3	4 (3.6)
To < 500 /mm^3	2 (1.8)
Trombosit	
To 25.000 to < 50.000 mm^3	9 (8.1)
To < 25.000 mm^3	2 (1.8)

Yan etkiler (7)

- Anemi saptanan hastaların 57 (%51.4)'sinde RBV dozu azaltılması, 36 (%32.4)'sında eritrosit transfüzyonu uygulaması
- Nötropeni ve trombositopeni nedeniyle 13 hastada PEG-IFN dozunda azaltılma

Yan etkiler (8)

Diğer	no. (%)
Hipotiroidi*	2 (1.8)
İnfeksiyon**	2 (1.8)

* Otoantikorlar negatif

** Bir hasta komplike üriner sistem infeksiyonu, bir hasta ise viral üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyle PEG-IFN tedavisine bir hafta ara verilmiş

- Yan etkiler nedeniyle bütün tedavilerin kesilme oranı %9.9 (11 hasta)
  - Bu hastaların %63.6'sında tedavinin kesilme nedeni gastrointestinal yan etkiler

Tedavinin kesilmesine yol açan yan etkiler

Yan etkiler	no. (%)
Anorektal problemler	3 (2.7)
Aşırı bulantı, kusma	3 (2.7)
Üst gastrointestinal kanama (Mallory-Weiss)	1 (1.8)
Şiddetli döküntü	1 (1.8)
Majör depresyon	1 (1.8)
Hemoptizi	1 (1.8)
Konstitüsyonel semptomlar	1 (1.8)

SONUÇLAR

- KHC genotip 1 ve 4 ile infekte, daha önceki PEG-IFN/RBV kombinasyon tedavisi ile viral eradikasyonun başarılamadığı hastalarda TVR/PEG-IFN/RBV kombinasyon tedavisi ile elde edilen virolojik yanıt oranları yüksektir
  - Kesin sonuçlar için KVY oranları değerlendirmelidir!
- TVR'nin yan etkileri yüksek olmakla beraber tedavinin kesilme oranı yüksek değildir

Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir: Preliminary Results in Turkey

Bilgehan Aygen[1], Orhan Yildiz[1], Sila Akhan[2], M. Kemal Celen[3], Onur Ural[4], Suda Tekin Koruk[5], Sukran Kose[6], Fatime Korkmaz[7], Ziya Kuruuzum[8], Nazan Tuna[9], Serpil Taheri[10], Murat Sayan[11], Nazlim Aktug Demir[4], Sua Sumer[4], Elif Sargin Altinok[2]

Erciyes Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği verileri

- 18 Ocak-21 Aralık 2013 tarihleri arasında KHC tanılı 39 hasta
  - 25 kadın, 14 erkek hasta
  - Yaş aralığı: 31-67 yıl
  - Relaps 20, yanıtsız (null) 12, kısmi yanıtlı 6 ve naiv 1 hasta

Hastaların başlangıç özellikleri

- HCV RNA sınırları: 9.88×10^3 İÜ/ml-3.06×10^7 İÜ/ml
- Hastaların 29'u genotip 1b, 10'u genotip 4 infeksiyonu
- İL28B polimorfizmi: 26 hasta CT, 11 hasta TT, 2 hasta CC
- ALT ve AST değerleri yüksek olan hasta sayısı 16
  - 7 hastada AST ön planda, 1 hastada ALT normal, AST hafif yüksek
- Fibroz evreleri:
    - F0-2: 23 hasta
    - F3-4: 10 hasta
    - F5-6: 6 hasta

Genotip 1 ile infekte hastalar

Önceki tedavi sayıları ve fibroz evreleri

	Relaps (n=18)	Kısmi yanıtlı (n=4)	Yanıtsız (n=6)	Naiv (n=1)
Önceki tedavi sayıları				
Bir kez	11	2	3	
İki kez	3	1	1	
Üç kez	4	1	2	
Fibroz evreleri				
F0	3		2	
F1	8		1	
F2	3			
F3	3			
F4		3	2	
F5	1	1		
F6			1	1
İL28B polimorfizmi				
CC	2			
CT	12	1	4	1
TT	4	3	2	

İkili tedavi sonrasında relaps gelişen hastalar (1)

- Sirotik olmayan 14 hasta, sirotik olan 1 hasta
  - Tümünde tedavi ve 24 haftalık takip süreci tamamlandı
  - On beş hastada **TSY** ve **KVY** alındı
    - Sirotik olmayan hastaların üçünde karaciğer enzimleri yüksekti (2 hastada AST ön planda)
      - İki hastada 4., 1 hastada ise 2. haftadan itibaren enzimler normale döndü
      - AST ön planda olan hastada üçlü tedavi bitiminden sonra (14. hafta) AST düzeyinde tedavi sonuna kadar süren minimal artış oldu, ALT normal
      - Bir hastada 4. haftada HCV RNA 136 İÜ/ml, diğer hastalarda negatifti
      - Sirotik hastada karaciğer enzimleri normaldi ve 4. haftadan itibaren HCV RNA negatif

İkili tedavi sonrasında relaps gelişen hastalar (2)

- Hastaların üçünde tedavi kesildi
  - Bir hastada aşırı konstitüsyonel semptomlar nedeniyle birinci haftada, bir hastada aşırı konstitüsyonel semptomlar ve uyum sorunu nedeniyle ikinci haftada ve bir hastada tedaviye yanıt vermeyen anorektal problemler (anal fissür, hemoroide bağlı kanama) nedeniyle ikinci haftada
    - Daha önce bir kez kombine tedavi alan, F1 ve F3, F3 skorları olan hastalar

İkili tedavi sonucu kısmi yanıt alınan hastalar (1)

- İki hastada (F4, bir hastada enzimler normal, bir hastada ALT ön planda olmak üzere yüksek) 48 haftalık tedavi bitti ve **KVY** alındı
  - İkisinde de tedavinin 4. haftasından itibaren HCV RNA negatif
- Bir hastada (F5, AST ön planda yüksek) tedavi 34. haftada kesildi
  - 2. haftadan itibaren enzimler normal, 4. haftada HCV RNA 38 İÜ/ml
  - 8. haftadan itibaren HCV RNA negatif
  - 14. haftadan itibaren AST ön planda olmak üzere karaciğer enzimleri yükseldi
  - Otoimmün hepatit tanısı kondu ve tedavi sonlandırıldı

İkili tedavi sonucu kısmi yanıt alınan hastalar (2)

- Bir hastada (AST artışı ön planda ve F4) 22. haftada tedavi kesildi
  - Üçlü tedavinin 2.haftasında ALT ve AST normale döndü
  - 4. haftada HCV RNA 74 İÜ/ ml, 12. haftada negatif
  - Üçlü tedavi bittikten 2 hafta sonra ALT 55 Ü/l, AST 71 Ü/l
  - 16. haftada enzimler normal
  - 20. haftada ALT 57 Ü/l, AST 73 Ü/l ve HCV RNA 587 İÜ/ml
  - 22. haftada ALT 78 Ü/l, AST 111 Ü/l ve HCV RNA $1.16x10^5$ İÜ/ml

⬇

VİRAL “BREAKTHROUGH”

İkili tedavi sonucu yanıtsız olan hastalar (1)

- Dört hastada (F4-F4-F0-F1, 2 hastada enzimler normal, 1 hastada ALT, 1 hastada AST yüksekliği ön planda) 48 haftalık tedavi bitti ve **KVY** alındı
  - ALT yüksekliği olan hastanın 2. haftadan, AST yüksekliği olan hastanın ise 3. haftadan itibaren enzimleri normal
  - Tüm hastalarda 4. haftadan itibaren HCV RNA negatif

İkili tedavi sonucu yanıtsız olan hastalar (2)

- Bir hastada yan etkiler nedeniyle, bir hastada ise tümör tanısı nedeniyle tedavi kesildi
  - Bir hastada (genotip 1b, F6, AST ön olanda olmak üzere enzimler yüksek) tedavinin 6. haftasında enzimler normal, 4. haftada HCV RNA negatif
    - 9. haftada eroziv gastrit ve “Mallory-Weiss” sendromuna bağlı üst gastrointestinal kanama nedeniyle hastaneye yatırılarak hepatit tedavisi kesildi
  - Bir hastaya tedavinin 10. haftasında mesane tümörü tanısı kondu

Naiv hasta

- Genotip 1b infeksiyonlu ve sirozu olan (F6) 1 hastada 2. haftada karaciğer enzimleri normal, 4. haftada HCV RNA negatif, ancak altıncı haftada şiddetli deri döküntüsü nedeniyle tedavi kesildi

Genotip 4 ile infekte hastalar

Önceki tedavi sayıları ve fibroz evreleri

	Relaps (n=2)	Kısmi yanıtlı (n=2)	Yanıtsız (n=6)
Önceki tedavi sayıları			
Bir kez	1	2	6
İki kez	1		
Üç kez			
Fibrozis evresi			
F0	1		2
F1			
F2		1	2
F3		1	1
F4			
F5	1		
F6			1
İL28B polimorfizmi			
CC			
CT	1	1	5
TT	1	1	1

İkili tedavi sonrasında relaps gelişen hastalar

- Sirotik olmayan 1 hastada 24 haftalık tedavi bitti ve **KVY** alındı
  - ALT ön planda enzim yüksekti ve 4. haftada normale döndü
- Karaciğer fibrozu F5 olan bir hastada 48 haftalık tedavi süresi bitti ve **KVY** alındı
  - ALT ve AST değerleri yüksek olan hastada tedavinin 4. haftasından itibaren HCV RNA negatif, enzimlerde düşme olmakla beraber halen normal sınırların üstünde

İkili tedavi sonucu kısmi yanıt alınan hastalar

- Bir hasta (ALT normal, genotip 4 ve F2) hastada 48 haftalık tedavi bitti ve **TSY** alındı
  - Dördüncü haftada HCV RNA 171 İÜ/ml, 12. haftadan itibaren negatif
  - Takip 12. haftada HCV RNA pozitif (**Relaps**)
- Bir hasta (ALT normal ve F3) tedavinin 2. haftasında aşırı konstitüsyonel semptomlar, anorektal rahatsızlık ve kaşıntı nedeniyle tedaviyi bıraktı

İkili tedavi sonucu yanıtsız olan hastalar (1)

- Beş hastada yanıt alınamadığı için tedavi kesildi
  - Bir hastada (F3, AST ön olanda olmak üzere enzimler yüksek ve CT) tedavinin 2. haftasında enzimler normal, ancak 4. haftada HCV RNA pozitif
    - 4.66×10^6 İÜ/ml → 1.13×10^6 İÜ/ml
  - Bir hastada (F2, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
    - 7.60×10^6 İÜ/ml → 3.14×10^6 İÜ/ml
  - Bir hastada (F0, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
    - 2.17×10^6 İÜ/ml → 5.05×10^5 İÜ/ml
  - Bir hastada (F6, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
    - 1.19×10^6 İÜ/ml → 1.25×10^6 İÜ/ml
  - Bir hastada (F0, enzimler normal ve CT) tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitif
    - 1.06×10^6 İÜ/ml → 9.9×10^6 İÜ/ml

İkili tedavi sonucu yanıtsız olan hastalar (2)

- Bir hastada (F2, ALT ön olanda olmak üzere enzimler yüksek) yan etkiler nedeniyle tedavi kesildi
  - Tedaviye yanıt vermeyen anorektal rahatsızlık ve hemoroid kanaması nedeniyle 2. haftada tedavi sonlandırıldı

Sequence Information

Identifier:	**Kayseri,……**
predicted Genotype:	**1**
Included *NS3* region codons:	**33 - 181 (amino acid similarity to reference = 88.51%)**
Mutations *NS3* region:	**I35V, A39[n.d.], A40T, T42S, I48V, T61S, R62K, I64L, S66G, V71I, I72T, P86Q, Q89A, S91A, I132V, A147S, N174L, L175M**
Used reference sequence :	**Consensus sequence from Strain HPCPLYPRE, HPCCGAA, HPCJCG, HPCHUMR, HPCCGS and AY051292**

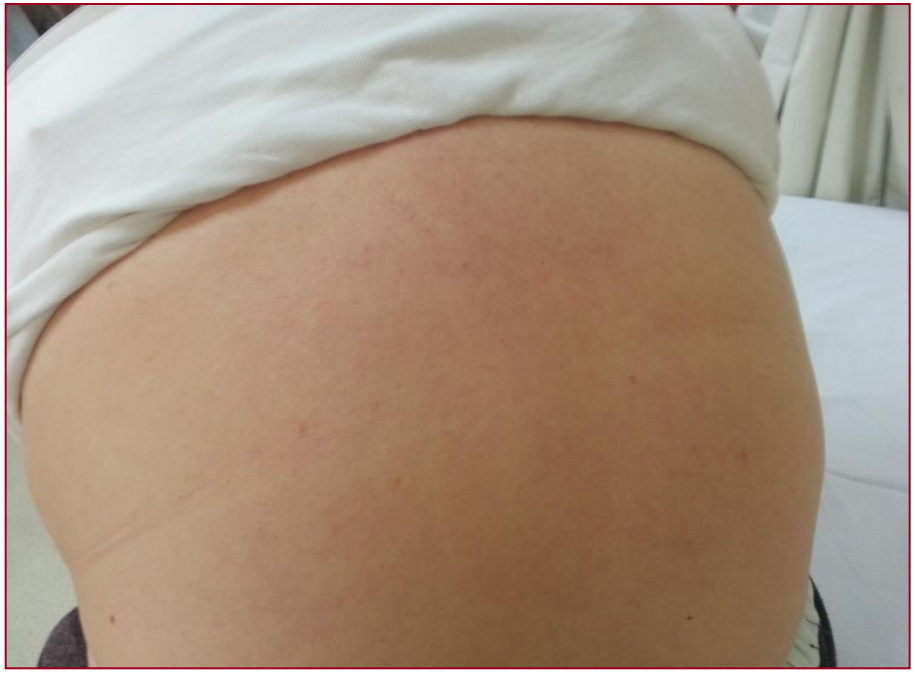
Drug Resistance

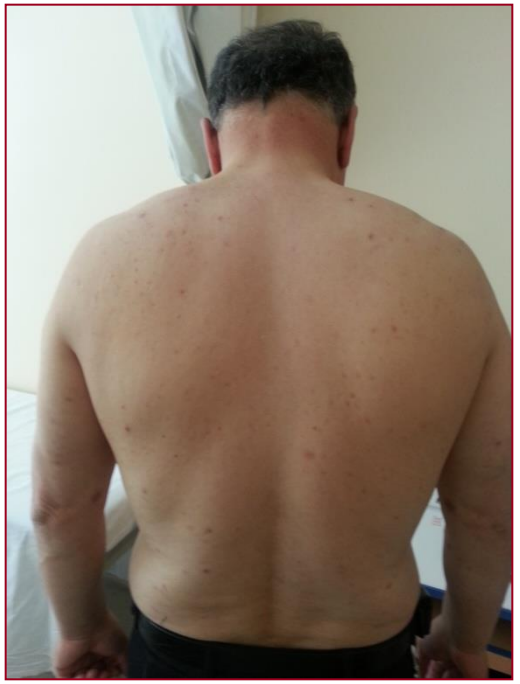
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis
Boceprevir	**none**	**susceptible**
Telaprevir	**none**	**susceptible**

Telaprevir tedavisine alınan KHC hastalarında NS3 inhibitörleri direnç analizi sonuçları

Antiviral	Genotipik direnç, n(%)	Mutasyon karakteristiği				Mutasyon sıklığı, (%)	Kombine patern
		Patern	n	Direnç katsayısı	Direnç durumu		
Telaprevir	13 (%25) 2 (%3.5) (klinik direnç)*	V36L T54S V55A I132V L155I G156S	1 1 3 10 1 2	3.1 1.9 3.1 1.8 16.4 21.9	Dirençli Kısmi dirençli Dirençli Olası dirençli Dirençli Dirençli	%1.8 %1.8 %5.3 %17.8 %1.8 %3.5	V55A + I132V V36L + V55A + I132V
Boceprevir	6 (%10.7)	R109K G156S V55A V36L	1 2 3 1	1.2 7 ve 24 6.9 1.6	Olası dirençli Dirençli Dirençli Dirençli	%1.8 %3.5 %5.3 %1.8	V36L + V55A
Telaprevir + Boceprevir (çapraz direnç)	5 (%8.9)	G156S V55A	2 3	21.9 ve 24 3.1 ve 6.9	Dirençli Dirençli	%3.5 %5.3	
Simeprevir	-						
Faldaprevir	1 (%1.8)	Q80L	1	1.2	Dirençli	%1.8	

*İki hastada viral “breakthrough “gelişti ve telaprevir tedavisine hemen son verildi, hastalar her ay mutant varyantlar yönünden izleniyor.





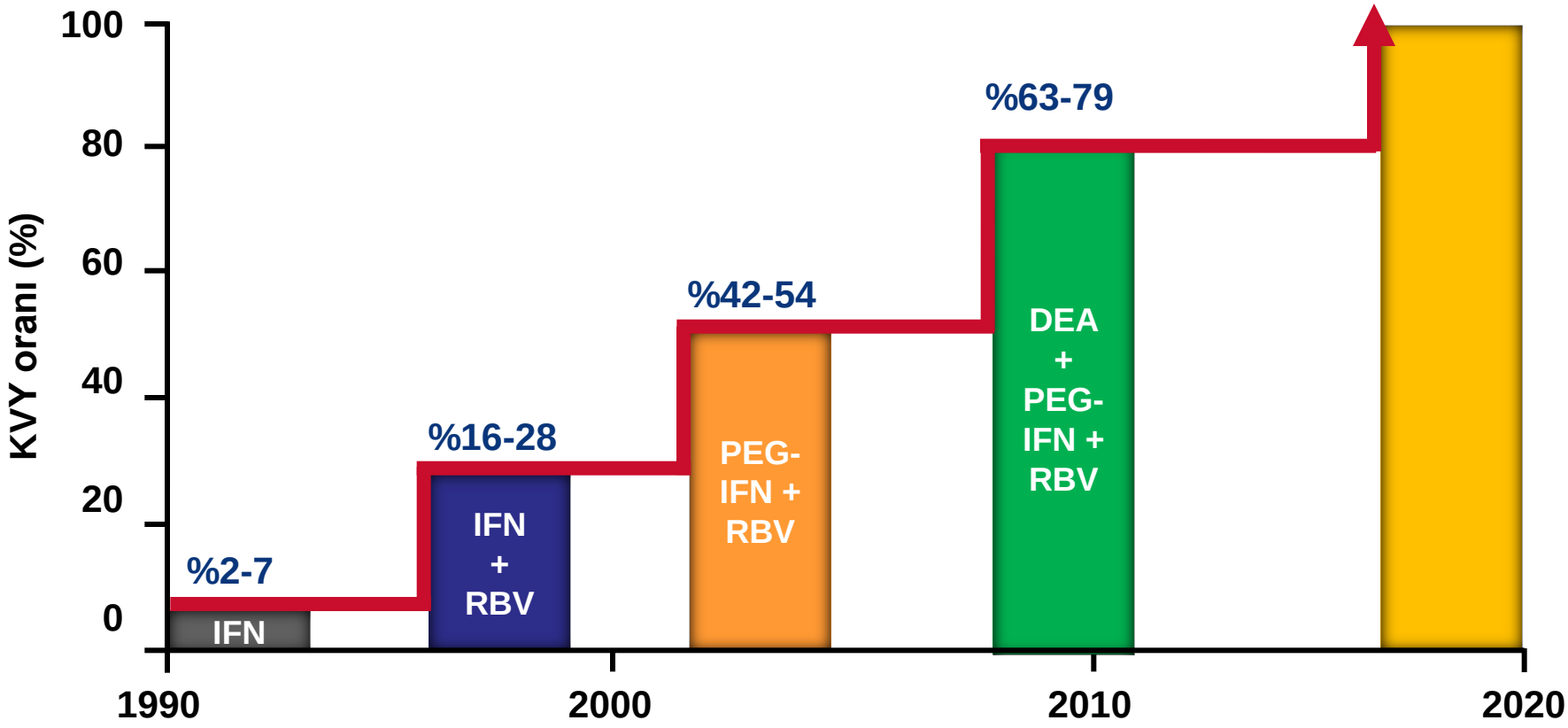
Boceprevir tedavisi verilen hastalar (1)

- 12 hasta, 9 kadın-3 erkek, 37-67 yaş
- Relaps 6, yanıtsız (null) 5 hasta, 1 naiv
- Genotip 1b infeksiyonu 8 hasta, genotip 4 infeksiyonu 4 hasta
- İL28B polimorfizmi: 9 hasta CT, 3 hasta TT
- F0-2: 7 hasta, F3-4: 4 hasta, 1 hastada biyopsi yok

Boceprevir tedavisi verilen hastalar (2)

- 5 hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bıraktı
- 2 hastada yanıt alınamadı ve tedavi kesildi (pegİFN+RBV tedavisine yanıtsiz, G4, F1, CT ve TT)
- 1 hastada **KVY** alındı (pegİFN+RBV tedavisine yanıtsiz, G1b, F4, CT)
- 1 hastada **TSY** (36 haftalık tedavi) alındı (pegİFN+RBV tedavisi ile relaps, G4, F0, CT)
- 2 hasta tedavinin 26. haftasında , 8 ve 24. haftada HCV RNA negatif (pegİFN+RBV tedavisi ile relaps, G4- G1b, F0, CT)
- 1 hasta tedavinin 21. haftasında , 8 ve 12. haftada HCV RNA negatif (pegİFN+RBV tedavisi ile relaps, G1b, F2, CT)

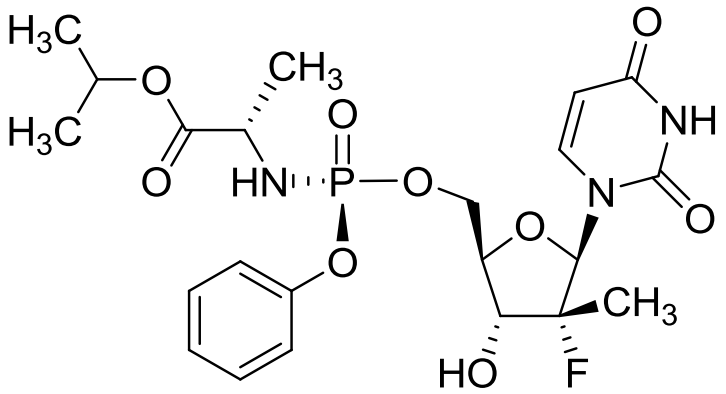
KCH tedavisinde yeni seçenekler



Sofosbuvir
(SOF, GS-7977)

- HCV-spesifik üridin nükleotid NS5B polimeraz inhibitörü (zincir sonlandırıcı)
- HCV genotypes 1–6'ya karşı güçlü antiviral aktivite
- Dirence karşı yüksek bariyer
  - Faz 3'te S282T gözlenmez
- Günde tek doz, oral, gıda ile alınan

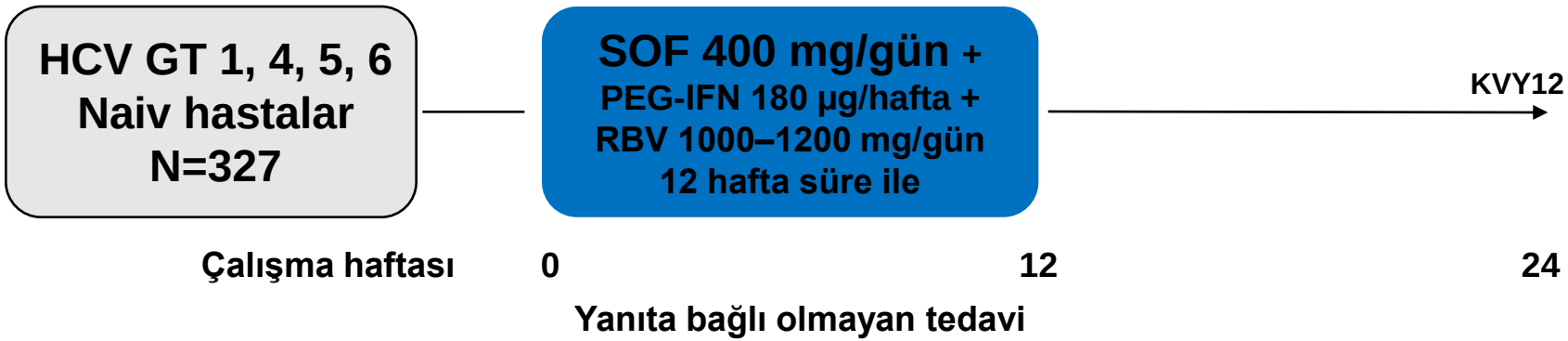
  400 mg tablet
- Uygun klinik farmakoloji profili
  - Renal yolla klirens
  - Hepatik CYP450 metabolizması yok
  - İlaç etkileşimleri için sınırlı potansiyel
- Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda genel olarak iyi tolere edilmiştir (>3.000 hasta)



NEUTRINO Çalışma tasarımı

GT 1, 4, 5, 6 naiv hastalar: SOF + PEG-IFN + RBV x 12 hafta

Açık etiketli, faz 3 çalışma



- Primer sonlanma noktası: KVY12
  - Belirtilmiş geçmiş KVY oranı %60

HCV RNA: COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 HPS (spatama sınırı 25 IU/mL)

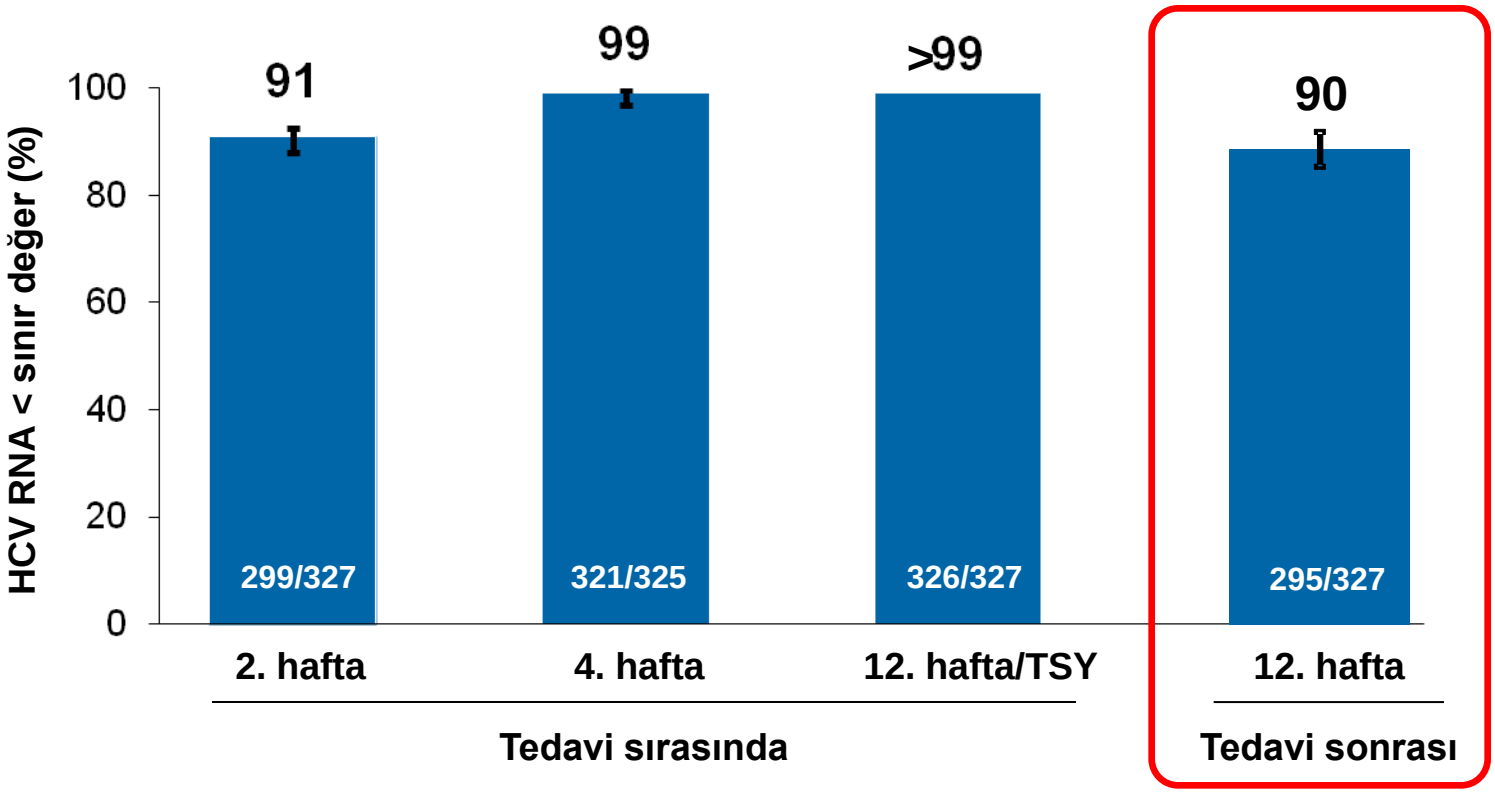
- Genişletilmiş alınma kriterleri
  - Dahil edilen hastaların %20'sinin sirozlu, yaş ya da VKİ üst limiti olmayan, opiat replasman tedavisinin izin verildiği, trombosit sayısı > 90.000/mm^3, nötrofil sayısı ≥ 1500/mm^3 ya da ≥ 1000/mm^3 (siyah ırk) olan hastalar olması hedeflendi

Lawitz E, et al. EASL 2013, Amsterdam-The Netherlands. Abstract 141.
Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368(20):1878–87.

Demografik özellikler

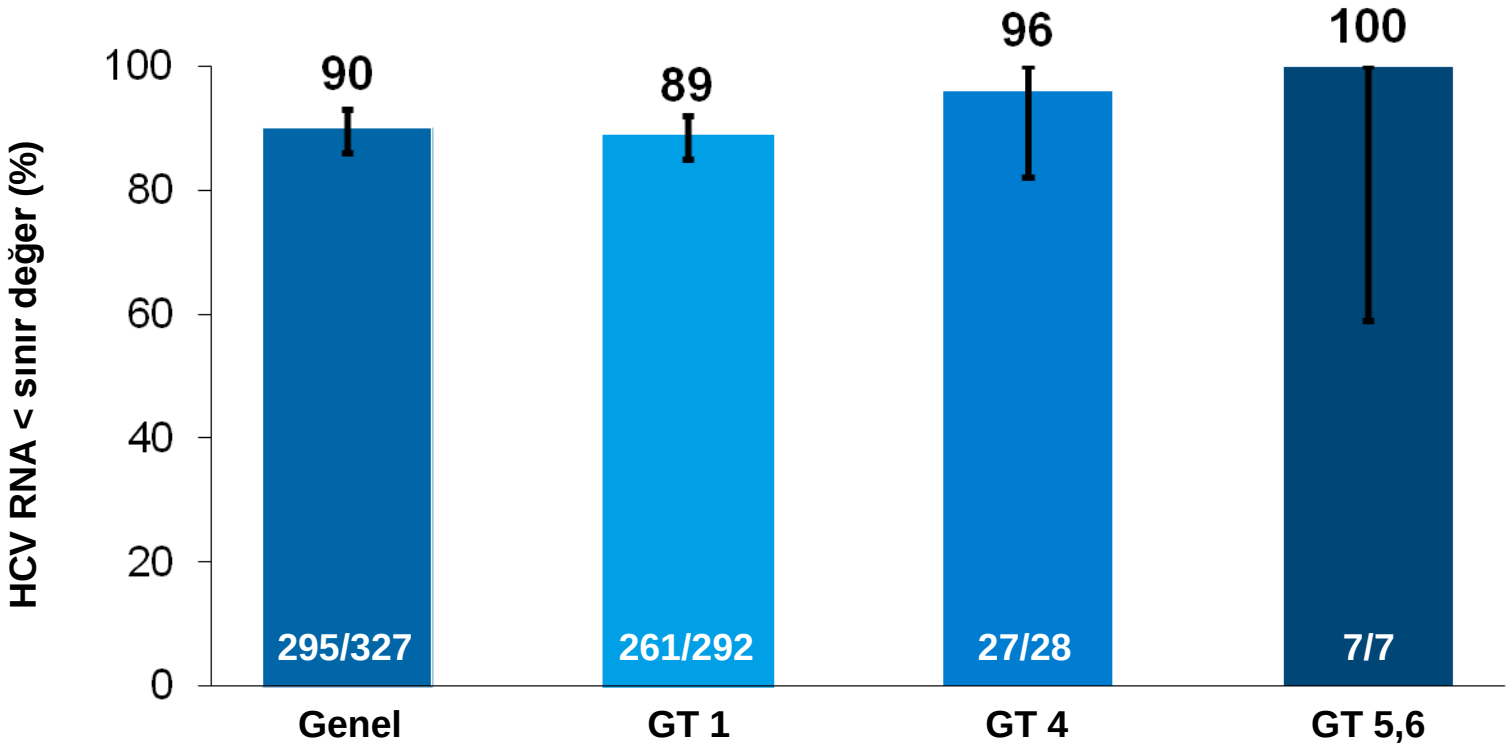
	SOF+PEG-IFN+RBV N=327
Ortalama yaş, y (aralık)	52 (19–70)
Erkek, n (%)	209 (64)
Siyah, n (%)	54 (17)
İspanyol kökenli, n (%)	46 (14)
Ortalama VKİ, kg/m^2 (aralık)	29 (18–56)
IL28B CC, n (%)	95 (29)
GT 1, n (%)	292 (89)
GT 4/5/6, n (%)	35 (11)
Ortalama başlangıç HCV RNA'sı, $\log_{10}$ IU/mL (SD)	6.4 (± 0.7)
Siroz, n (%)	54 (17)

Primer sonlanma noktası ve virolojik yanıt oranları (GT 1)

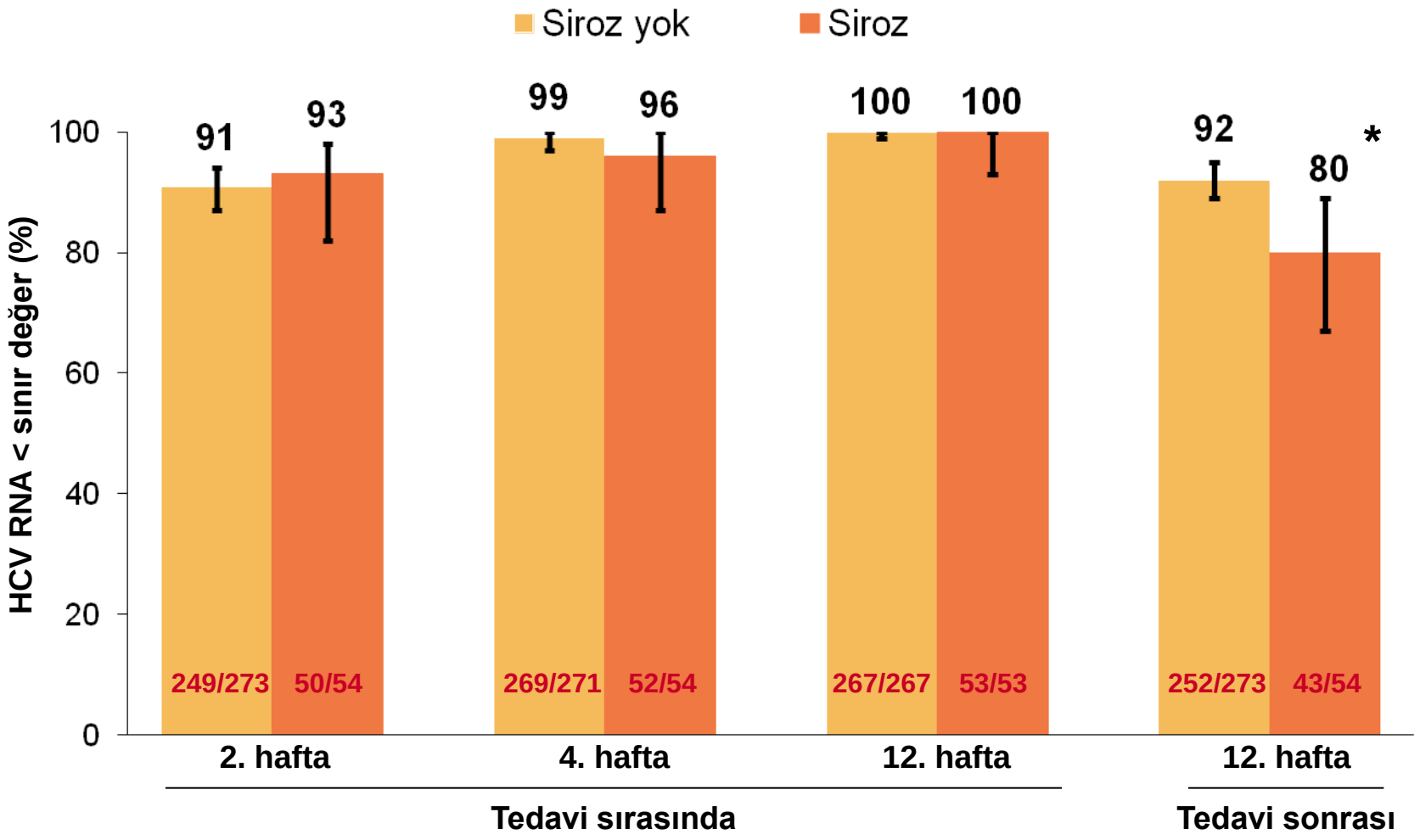


- Geçmişteki kontrol oranına (%60) göre yüksek başarı oranı elde edilmiştir ($p<0,001$)
- Tüm virolojik başarısızlıklardan relaps sorumlu tutulmuştur
- S282T mutasyonu gözlenmemiştir (eşik değer %1)

HCV genotiplerine göre kalıcı virolojik yanıt oranları

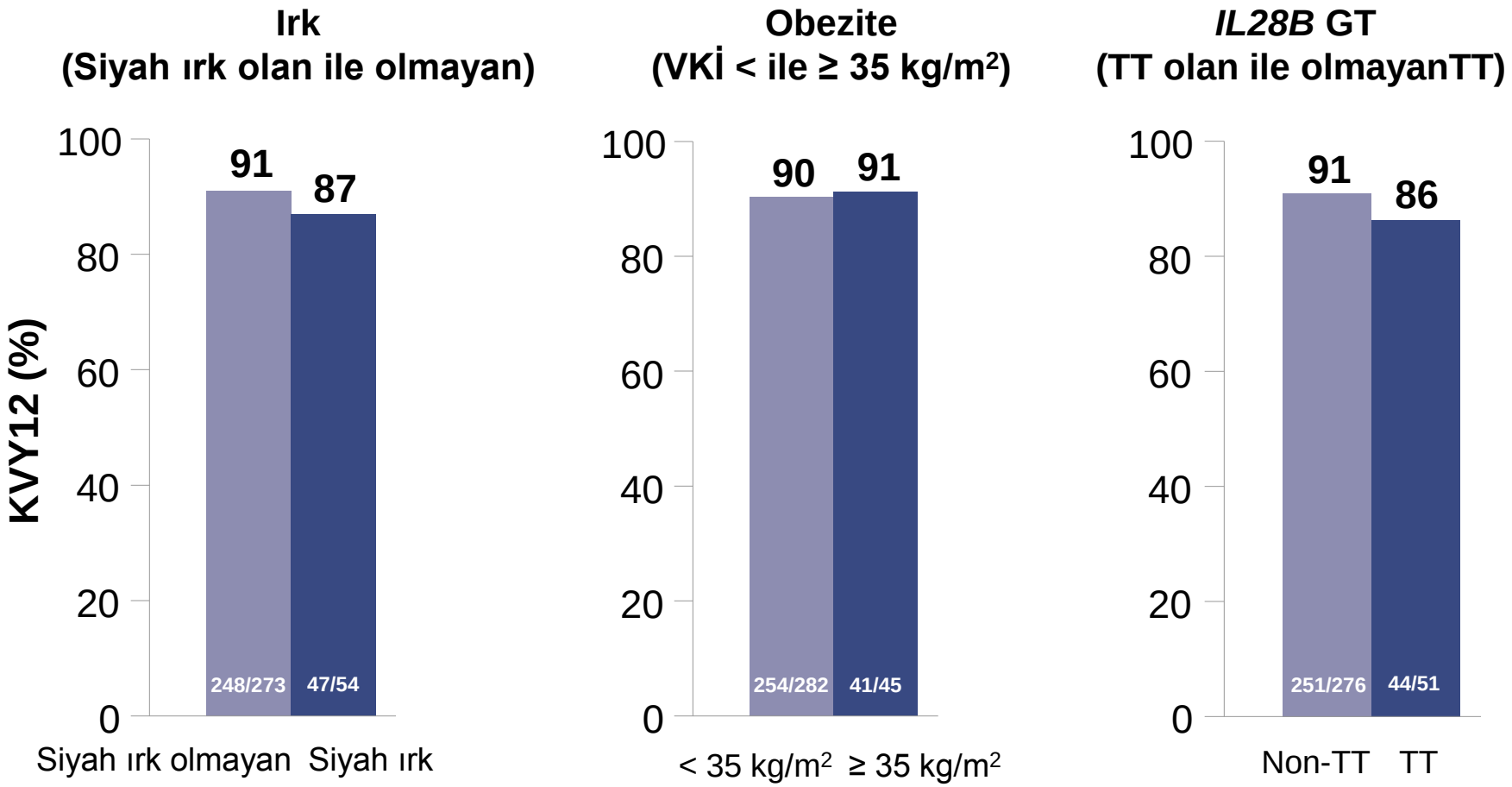


Siroz olan ve olmayan hastalarda virolojik yanıtlar (GT 1)



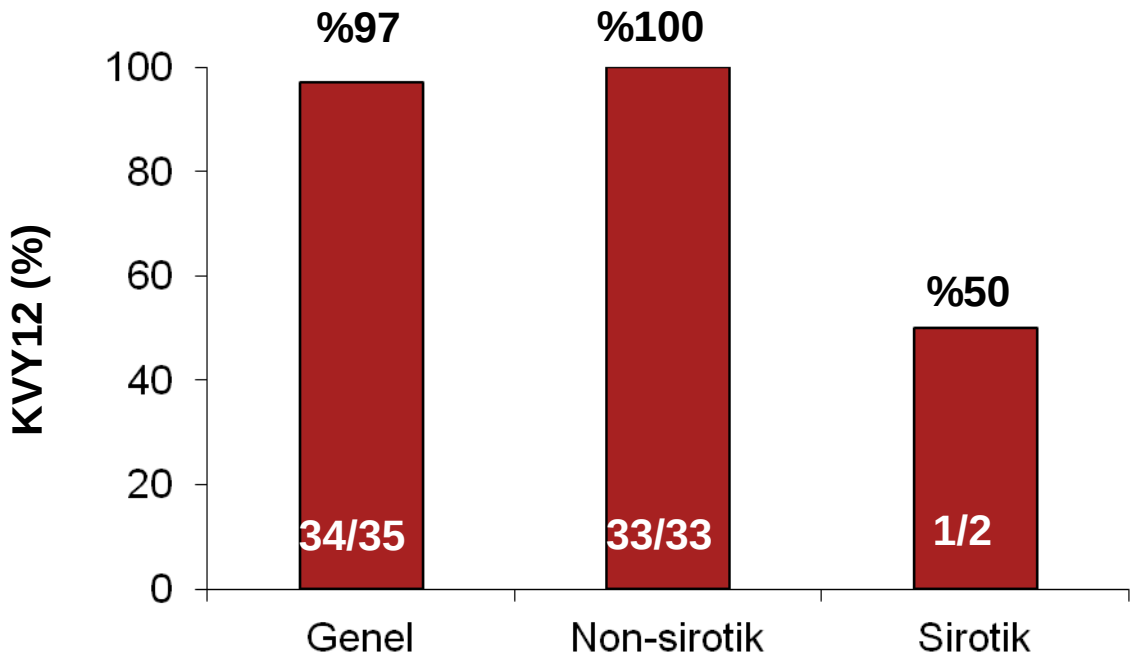
*KVY12 GT1 = %81

Hastaların özelliklerine göre virolojik yanıt oranları



Mangia A, et al. AASLD 2013, Washington, DC. Abstract 1115.

Genotip 4 ve 6 infeksiyonlarında virolojik yanıt oranları

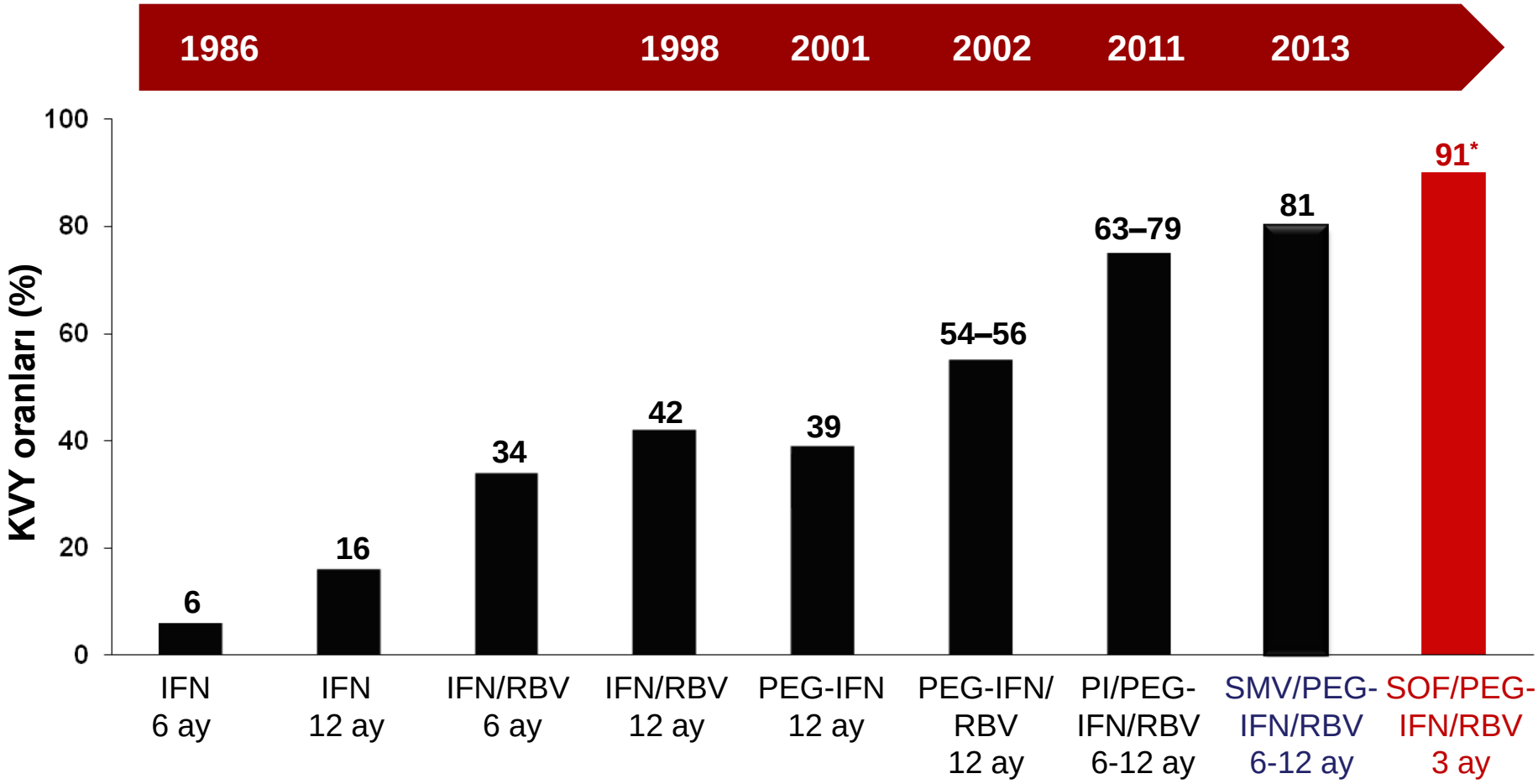


Yan etkiler

		SOF + PEG-IFN + RBV N=327
Genel güvenlilik	YE, n (%)	310 (95)
	3.–4. derece AE, n (%)	48 (15)
	Önemli YE, n (%)	4 (1)
	YE'ye bağlı tedaviyi bırakma, n (%)	5 (< 2)
Hematolojik anormallikler	3-4. derece laboratuvar anormalliği, n (%)	159 (49)
	Hemoglobin < 10 g/dL, n (%)	74 (23)
	Hemoglobin < 8.5 g/dL, n (%)	8 (2)
	Mutlak nötrofil sayısı< 750/mm^3, n (%)	66 (20)
	Trombosit sayısı < 50,000/mm^3, n (%)	1 (< 1)

- SOF + PEG-IFN + RBV'nin beklenen güvenlilik profiline ek bir etki göstermeksizin iyi tolere edilmiştir
- En sık saptanan yan etkiler yorgunluk (%59), baş ağrısı (%36), bulantı (%34) ve uykusuzluk (%25) olmuştur
- Toplam 5/327 (%1.5) hasta istenmeyen olaylara bağlı olarak tedavisini bırakmıştır
- Sirozlu ve sirozu olmayan hastalarda istenmeyen olay ve ilacı bırakmaya sebep olan istenmeyen olay oranları benzerdi
- SOF güvenlilik profili hepatik fibroz derecesine ya da trombositopeniye bağlı olarak değişmemiştir

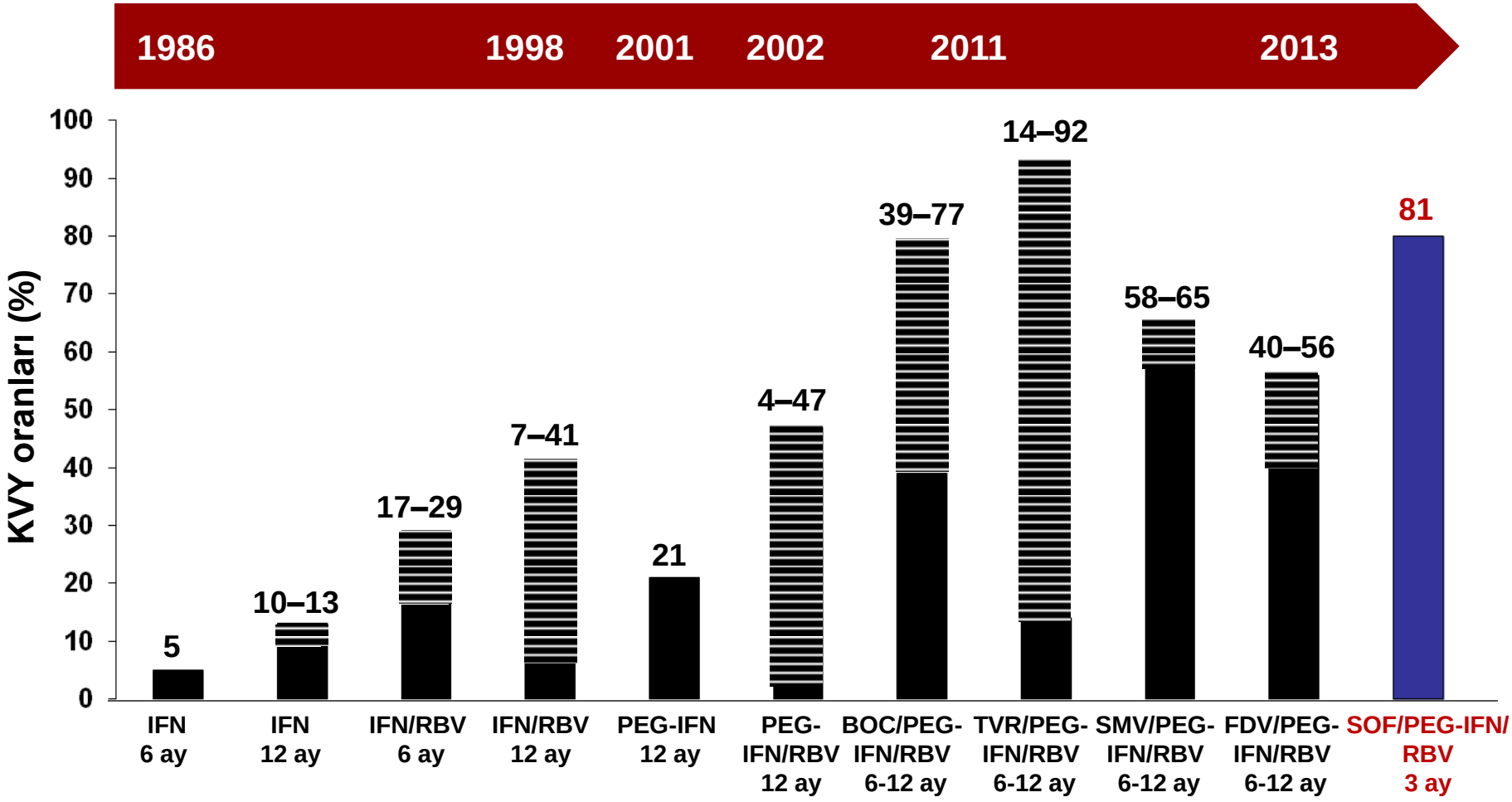
KHC'de virolojik yanıt oranları (GT 1)



* Faz 3 NEUTRINO çalışmasında GT1 hastalarda KVY 12 oranı %90

Strader DB, et al. Hepatology 2004;39:1147-71.
Jacobson I, et al. EASL 2013, Amsterdam-The Netherlands. Abstract 1425.
Manns M, et al. EASL 2013, Amsterdam-The Netherlands. Abstract O1413.
Lawitz E, et al. APASL 2013, Singapore. Abstract LB-02.

İleri fibrozu-sirozu olan KHC hastalarında KVY oranları (GT 1)

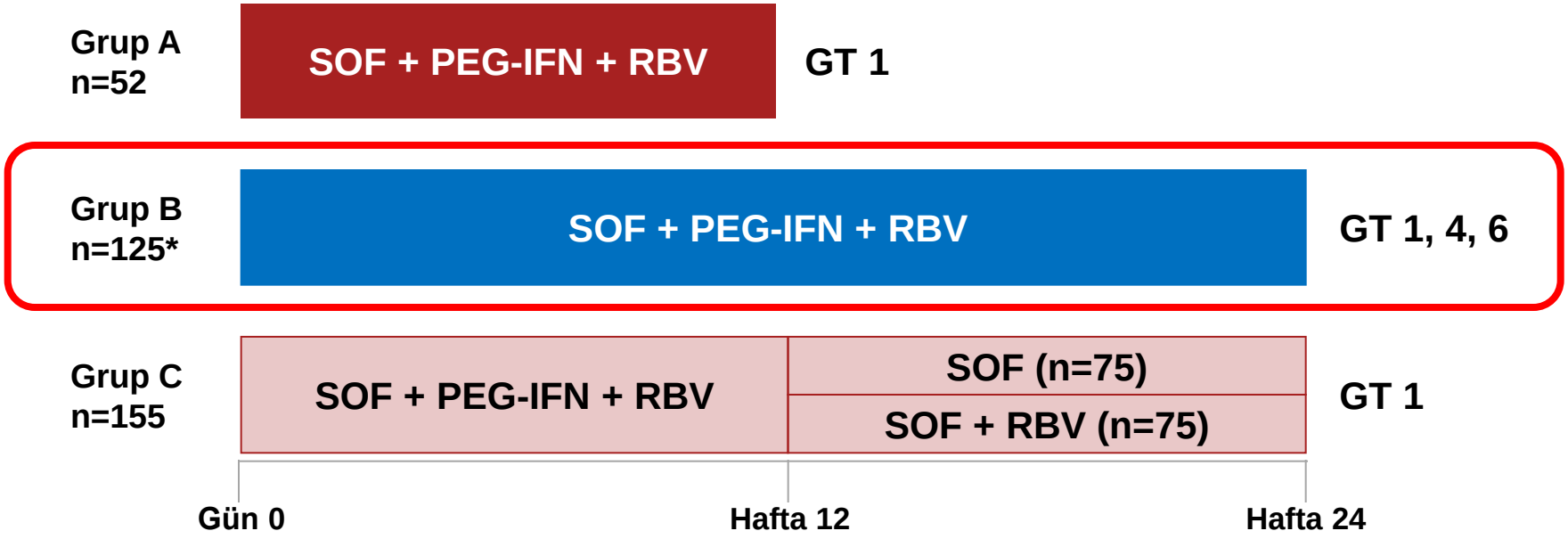


Strader DB, et al. Hepatology 2004;39:1147-71.
McHutchison J, et al. NEJM 1998; 339: 1485-92.
Poynard T, et al. Lancet 1998: 352: 1426-32.
Manns M, et al. Lancet 2001; 358: 958-65.
Fried M, et al. NEJM 2002; 347: 975-82.
Hadziyannis S, et al. Ann Intern Med 2004;140: 346-55.

McHutchison J, et al. NEJM 2009; 361: 580-93.
Jacobson I, et al. EASL 2013.
Manns M, et al. EASL 2013.
Ferenci P, et al. EASL 2013.
Fontaine H, et al. EASL 2013.
Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013 (May 16).

ATOMIC Çalışması

HCV GT 1, 4 ve 6'da SOF içeren tedaviler-Faz 2



*B koluna alınan 125 hastadan 11'i GT4 ve 5'i GT 6 idi.

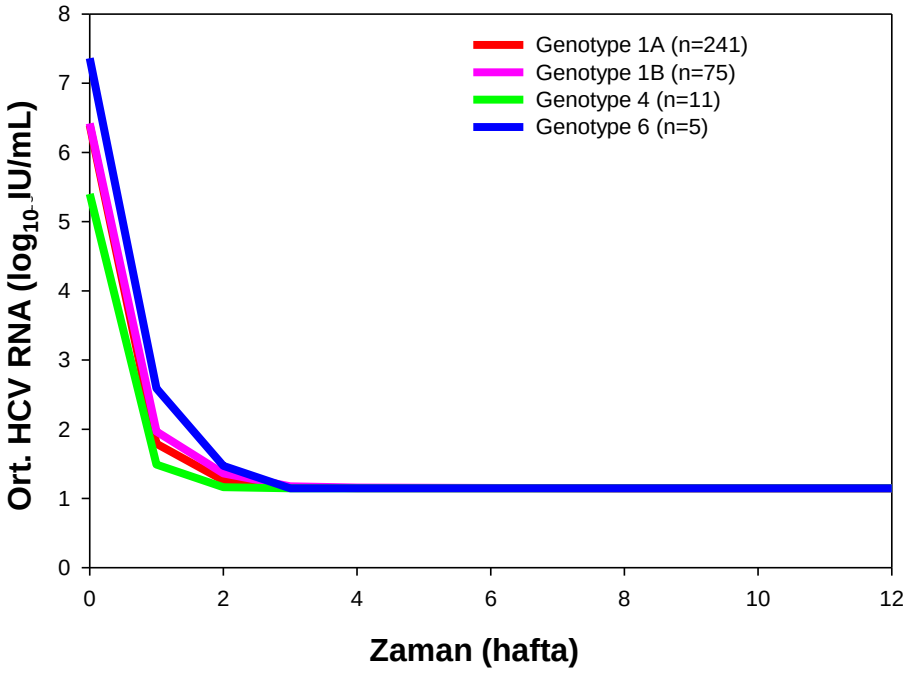
- HCV GT 1, non-sirotik, naiv hastalar 1:2:3 oranında açık etiketli kollara randomize edildiler

HCV RNA analizi: TaqMan® HCV Test 2.0 (Eşik değer: 15 IU/mL)

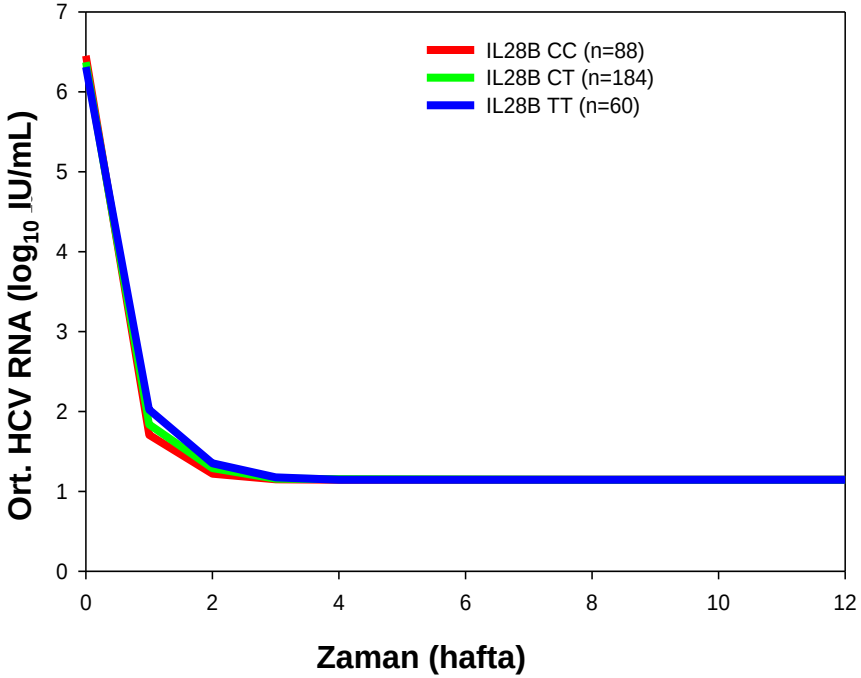
Hassanein T, et al. AASLD 2012, Boston. Abstract 230.

HCV genotipi ve IL28B'ye göre viral kinetikler

Genotip

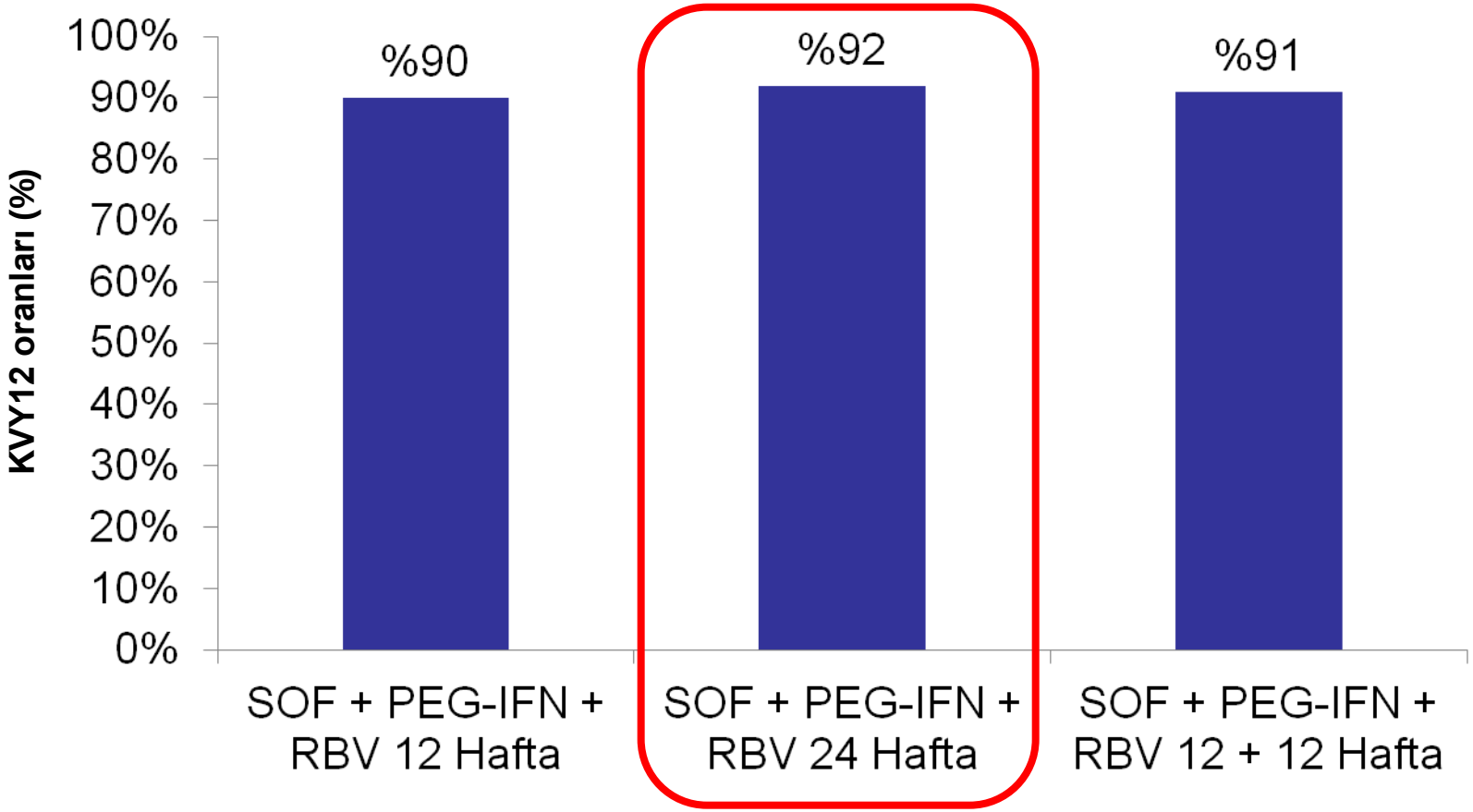


IL28B



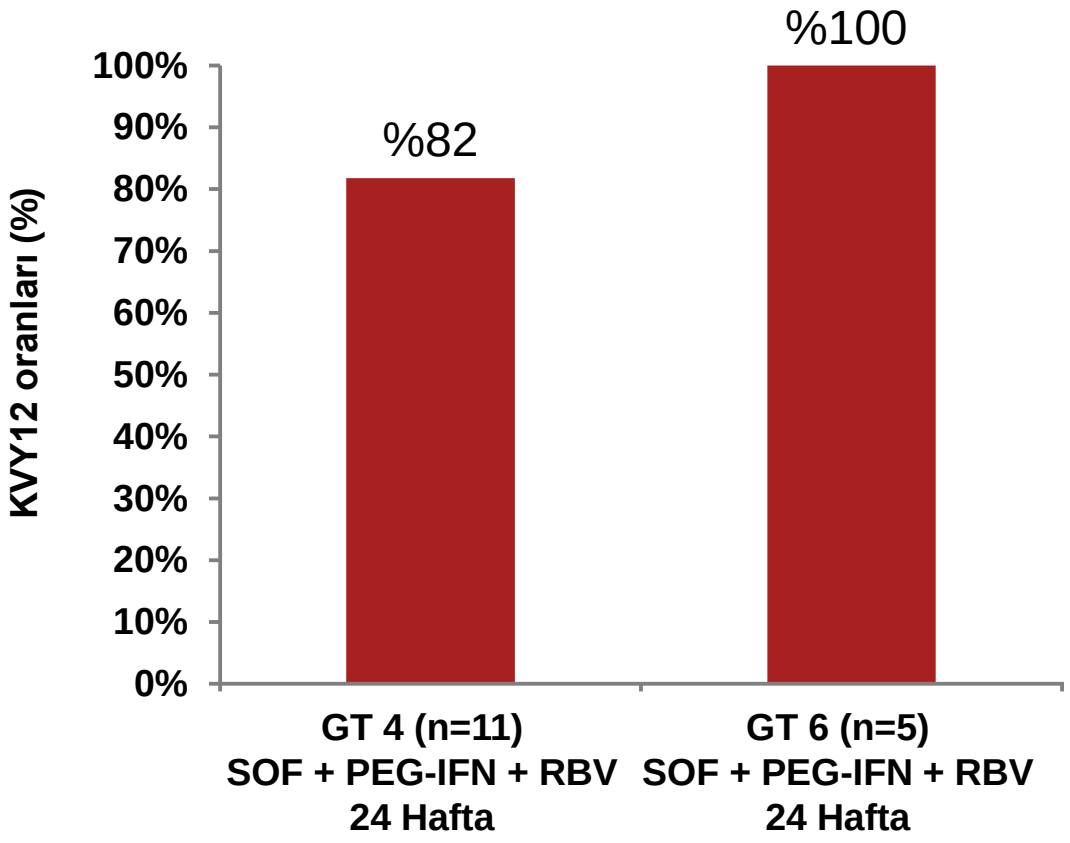
Genotip ya da *IL28B* durumlarına göre bağımsız benzer viral dinamikler

Genotip 1 infeksiyonunda virolojik yanıt oranları



- GT 1: KVY12'ye ulaşan 11 hasta (1'i 12 haftalık gruptan) sonradan takibe katılmadı
- KVY12'den sonra herhangi bir grupta relaps görülmedi
- **12 haftalık tedaviden sonra tedavi süresinin uzatılması ek yarar sağlamıyor!**

Genotip 4 ve 6 infeksiyonlarında virolojik yanıt oranları



- HCV GT4 olan 11 hasta da HVY ve TSY alındı

  - İki grupta da KVY12 sonrası relaps görülmedi

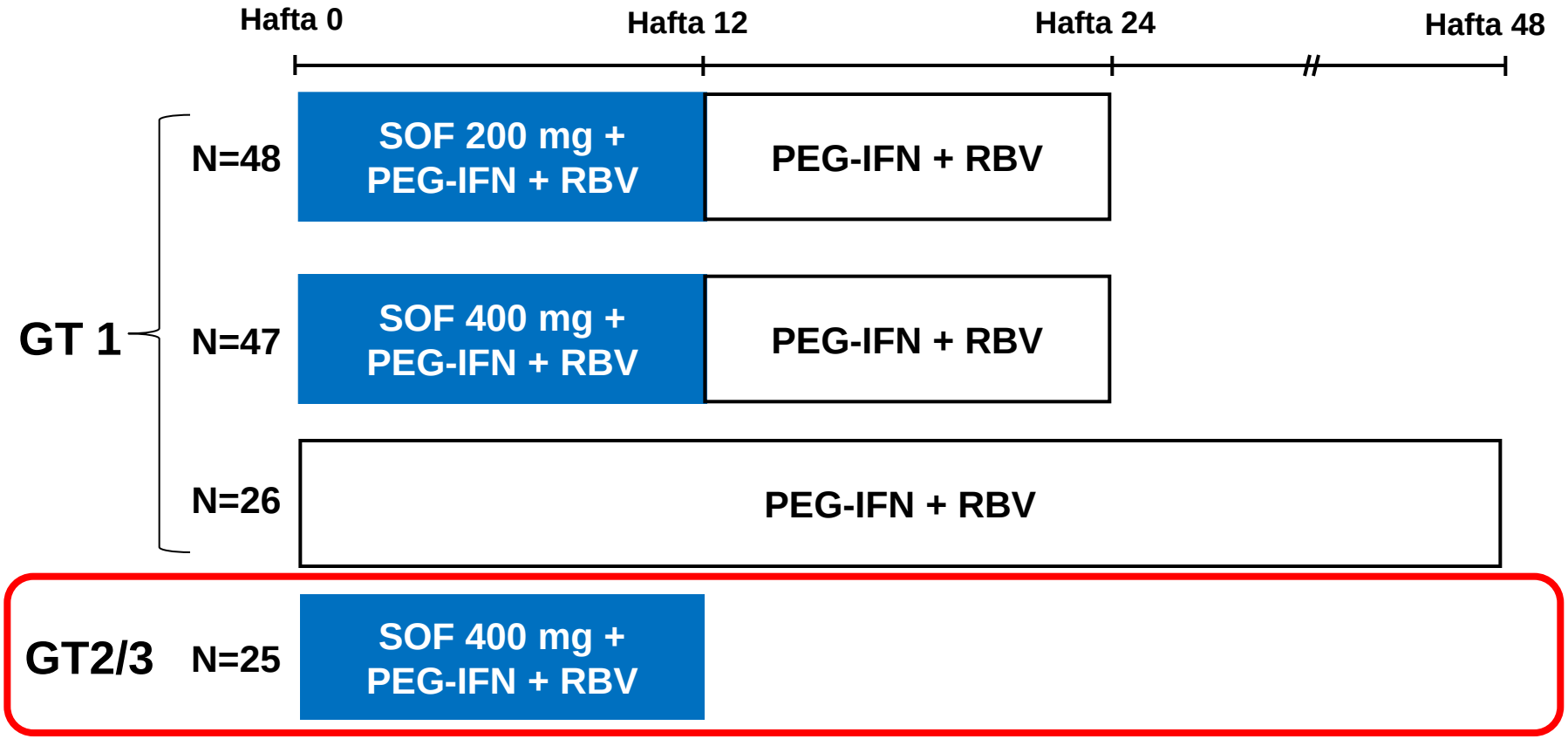
Yan etkiler

	SOF + PEG-IFN + RBV 12 hafta (n=52)	SOF + PEG-IFN + RBV 24 hafta (n=125)	SOF + PEG-IFN + RBV 12 hafta + 12 hafta (n=155)
Önemli YE'ler, n (%)	2 (4)	6 (5)	4 (3)
Herhangi bir ilacın kesilmesine sebep olan YE'ler, n (%)	3 (6)	19 (18)	7 (5)
En sık rastlanan YE'ler (>%15 genel), n (%)			
Yorgunluk	25 (48)	63 (50)	86 (55)
Baş ağrısı	14 (27)	38 (30)	65 (42)
Bulantı	16 (31)	43 (34)	51 (33)
Uykusuzluk	12 (23)	28 (22)	36 (23)
Anemi	7 (13)	31 (25)	34 (22)
Döküntü	7 (13)	26 (21)	39 (25)
Titreme	15 (29)	25 (20)	29 (19)
Nötropeni	12 (23)	25 (20)	22 (14)
Pireksi	18 (35)	15 (12)	26 (17)
İştah azalması	7 (13)	17 (14)	34 (22)
Diyare	11 (21)	23 (18)	20 (13)
Artralji	15 (29)	23 (18)	14 (9)

Kowdley KV, et al. Lancet 2013;381:2100–7. *Hassanein T, et al. AASLD 2012, Boston. Abstract 230.*

PROTON Çalışması

Naiv GT 1, 2, 3 infeksiyonlarında tedavi-Faz 2

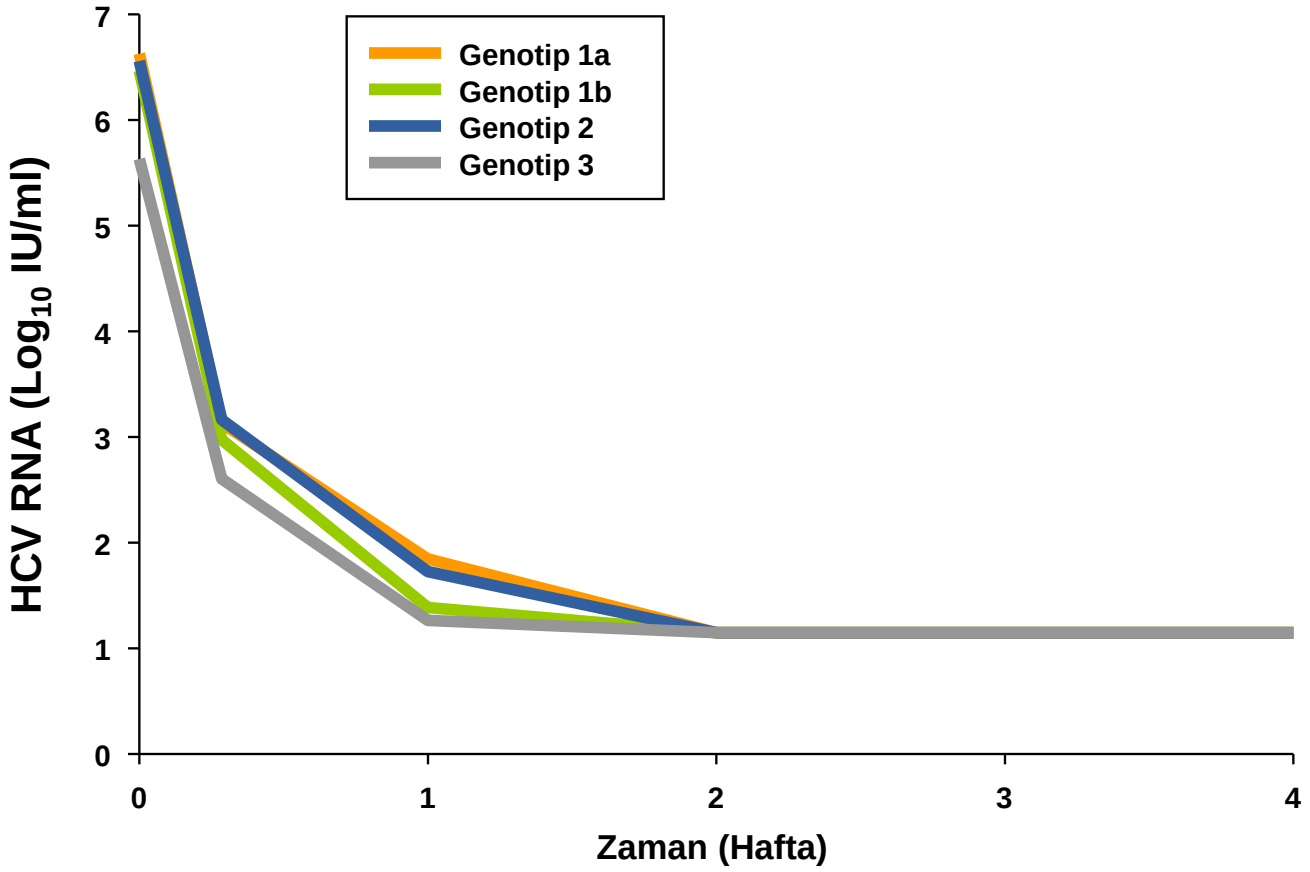


- İlaç dozları:
  - PEG-IFN – haftada 180 μg
  - RBV – Kiloya bağlı doz: Günde 1000 mg (<75 kg) ya da 1200 mg (≥75 kg)

HCV RNA analizi TaqMan® HCV Test 2.0 (Eşik değer: 15 IU/mL)

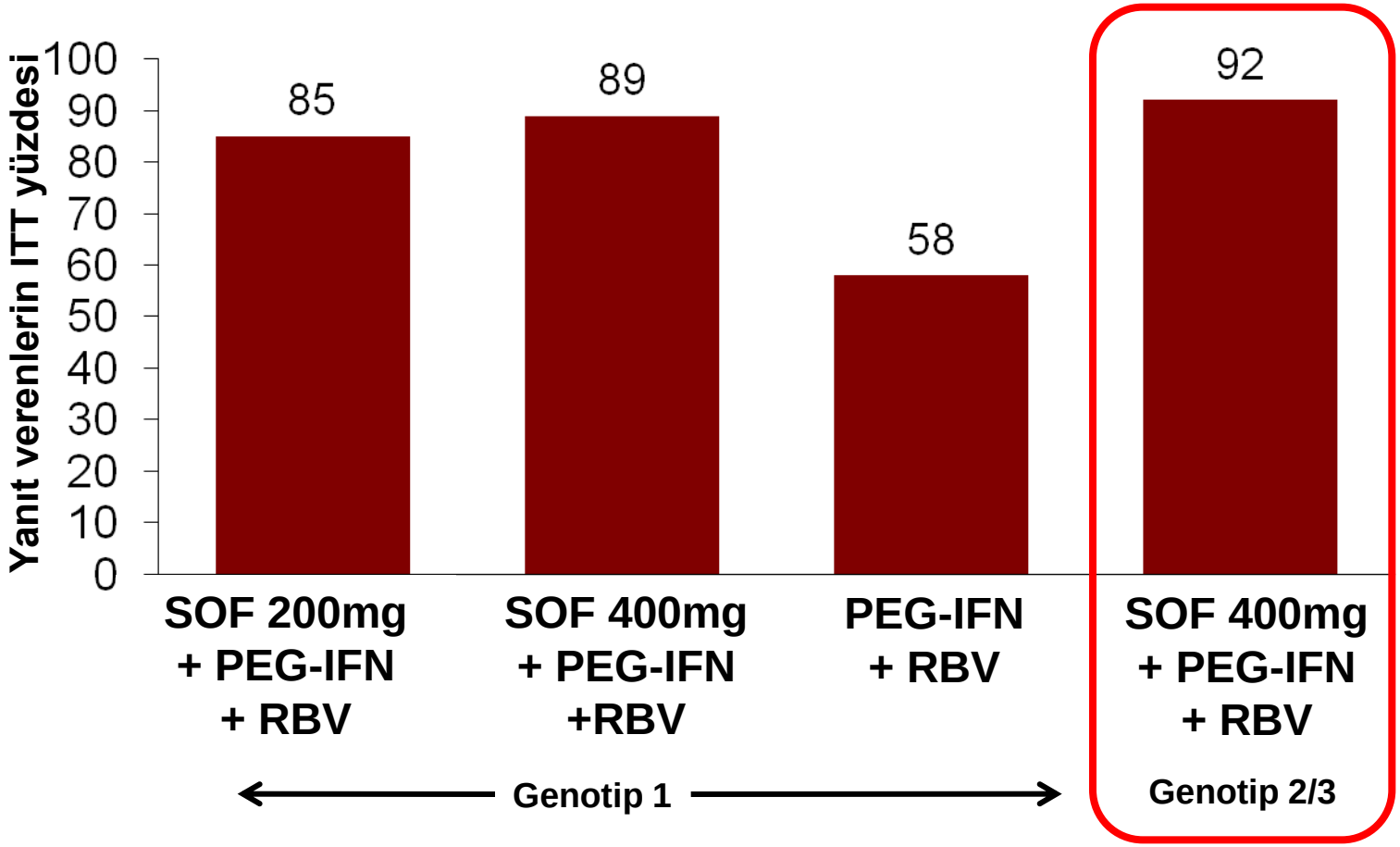
Lalezari J, et al. EASL 2011. Lawitz E, et al. Lancet Infect Dis 2013;13:401–8.

Genotipe göre viral kinetikler



SOF + PEG-IFN + RBV tedavisi ile HCV genotipinden bağımsız olarak tüm deneklerde hızlı HCV RNA baskılanması

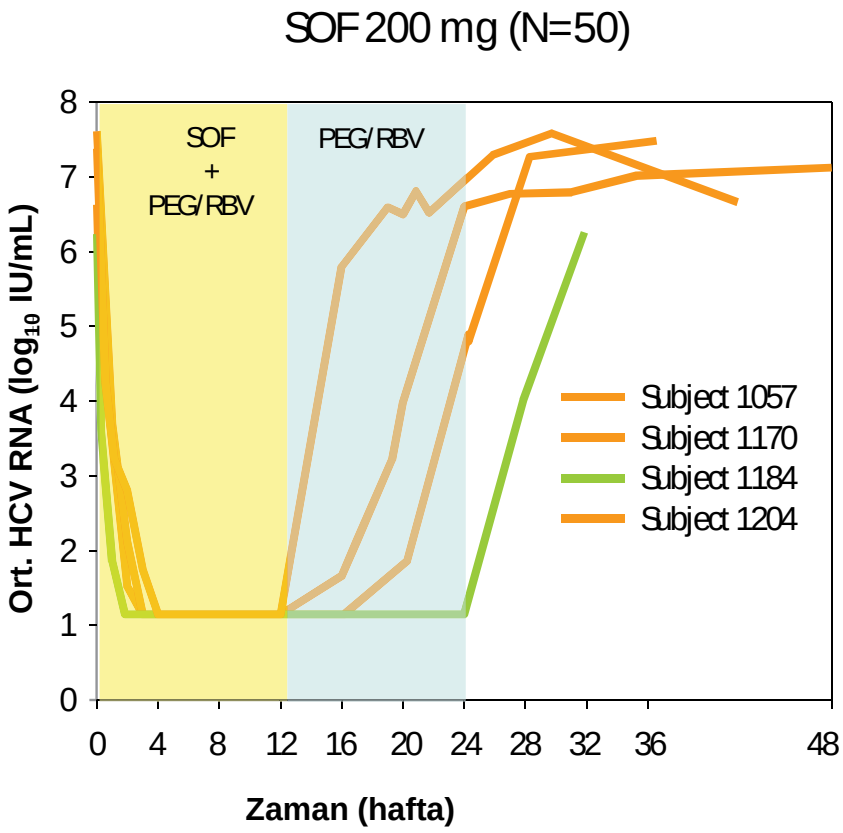
Virolojik yanıt oranları

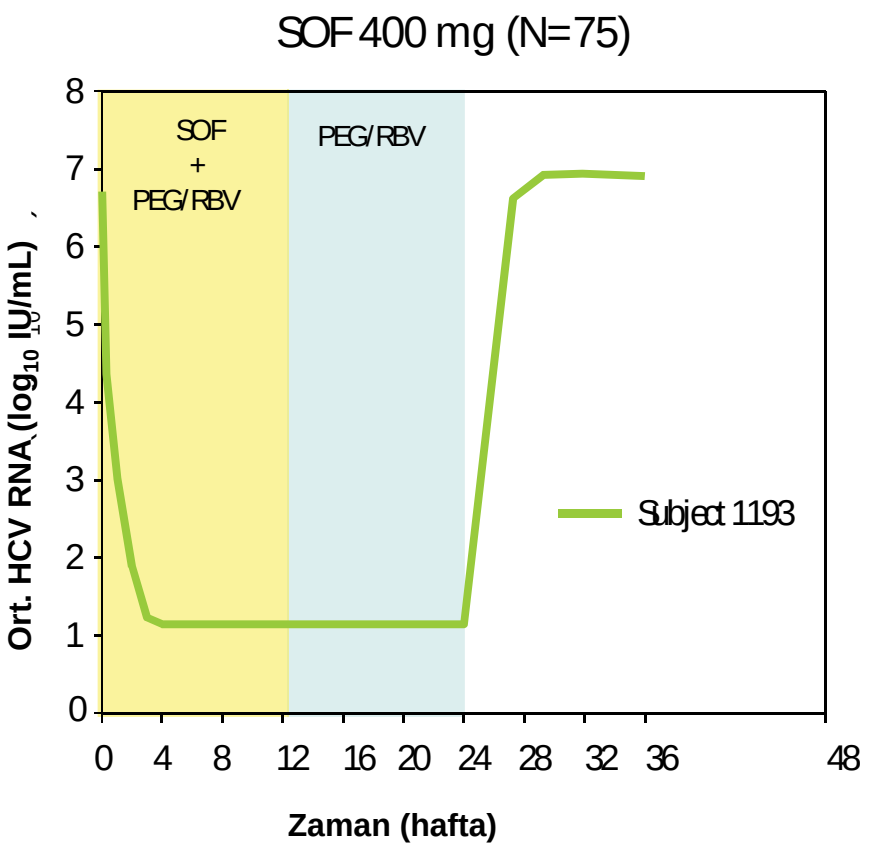


- **IL28B TT genotipinin 13/13'ü (%100) KVY12'ye ulaştı!**
- ITT: Tüm genotiplerde SOF 400 mg ile KVY24 >%90

Lawitz E, et al. Lancet Infect Dis 2013;13:401-08.

Virolojik reaktivasyon



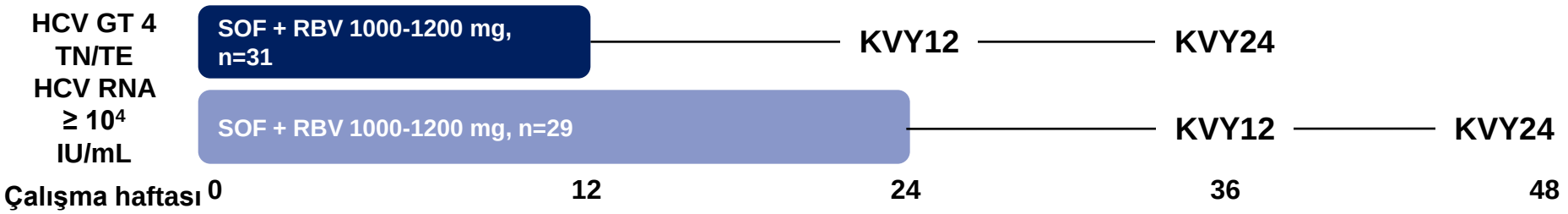


- SOF tedavisinde virolojik reaktivasyon görülmedi
- Nüks: 200 mg kolunda 4 (%8) hastada, 400 mg kolunda 1 (%1.3) hastada
- S282T mutasyonu gözlenmedi

Çalışma tasarımı ve başlangıç özellikleri

Mısır kökenli hastalarda HCV GT4'ün tedavisinde SOF + RBV

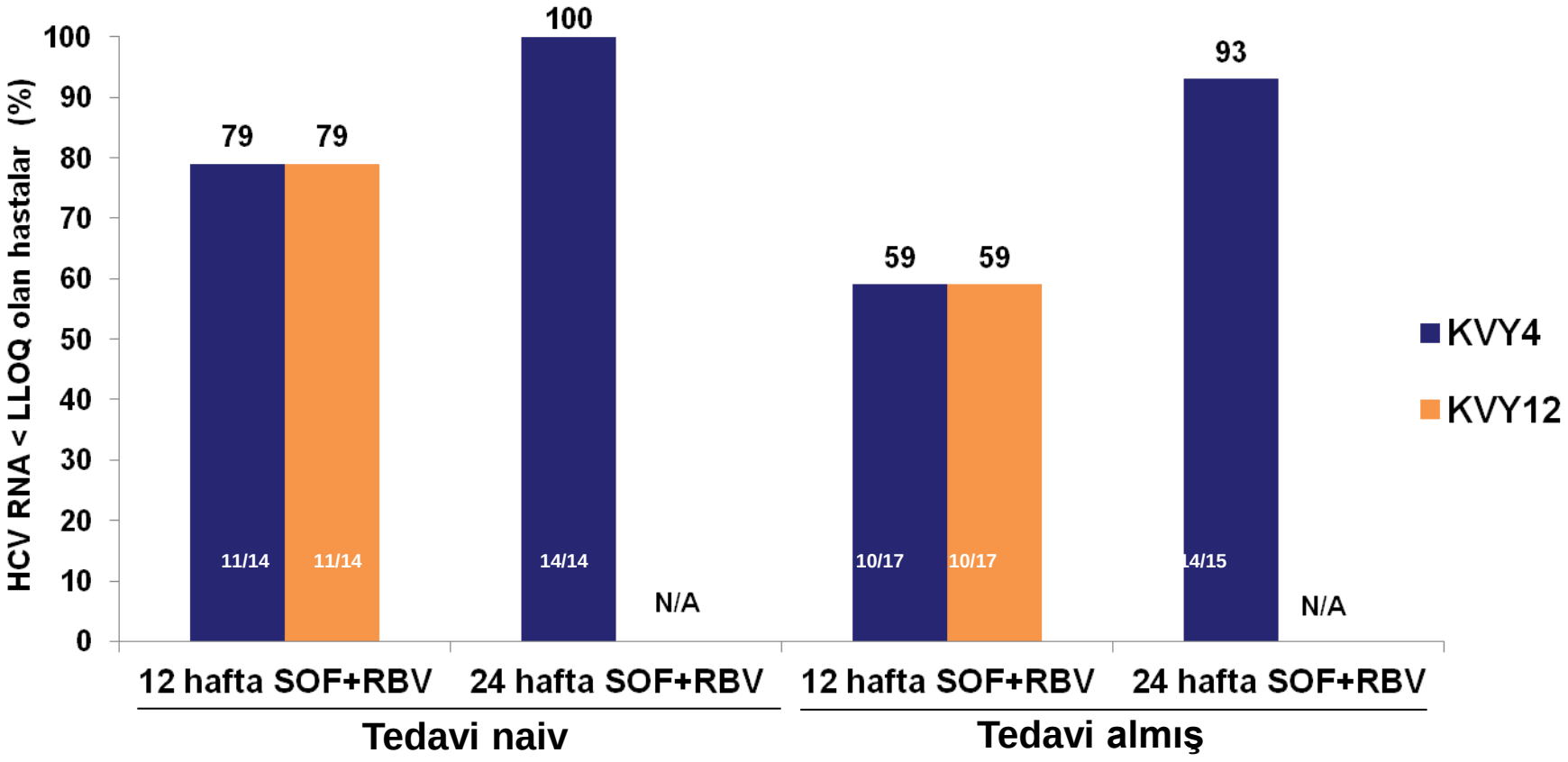
ABD'de yürütülen randomize, açık etiketli, tek merkezli çalışma



	Tedavi Naiv		Tedavi Almış	
	SOF + RBV 12 Hafta (n=14)	SOF + RBV 24 Hafta (n=14)	SOF + RBV 12 Hafta (n=17)	SOF + RBV 24 Hafta (n=15)
Ortalama yaş, y (aralık)	53 (26-69)	52 (27-75)	54 (32-72)	57 (38-68)
Erkek, n (%)	8 (57)	5 (36)	14 (82)	14 (93)
Ortalama VKİ, kg/m^2 (aralık)	29.2 (21.3-34.5)	30.9 (19.9-42.3)	28.1 (23.6-34.2)	29.6 (20.9-39.5)
Siroz, n (%)	3 (21)	3 (21)	4 (24)	4 (27)
IL28B non-CC, n (%)	11 (79)	8 (57)	16 (94)	15 (100)
Ortalama başlangıç HCV RNA düzeyi, $\log_{10}$ IU/mL (aralık)	5.7 (4.7-6.5)	5.9 (4.3-7.2)	6.2 (4.9-7.0)	6.1 (5.1-6.7)
Önceden şistozomiazis, n (%)	8 (57)	3 (21)	6 (35)	8 (53)
GT4a, n/N alt tipi*	7/9	3/7	3/4	7/8

Ruane PJ, et al. AASLD 2013, Washington, DC. Abstract 1090.

Virolojik yanıt oranları



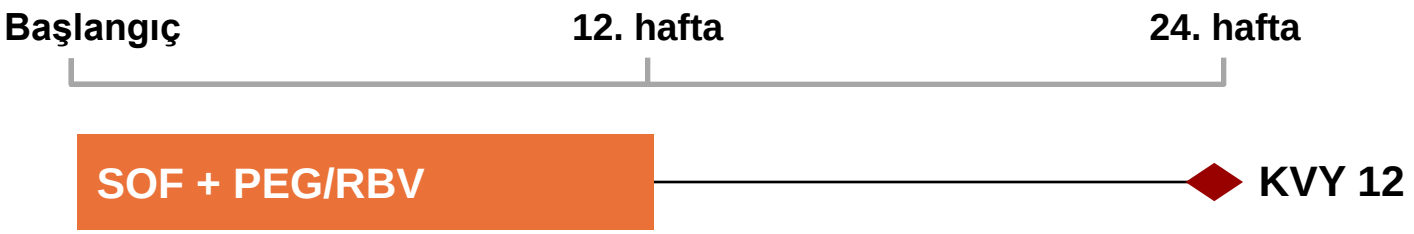
Yan etkiler

Yan etkiler, n (%)	SOF + RBV 12 hafta n=31	SOF + RBV 24 hafta n=29
Herhangi bir YE	28 (90)	29 (100)
Ciddi YE	0	3 (10)
Grade ≥ 3 YE	1 (3)	3 (10)
Herhangi bir çalışma ilacının bırakılmasına sebep olan AE	0	1[a]
Hemoglobin < 8.5 g/dL	0	0
Trombosit< 50,000/mm^3	0	0
Mutlak nötrofil sayısı< 750/mm^3	1 (3)	0
Total bilirubin > 2.5 x ULN	1 (3)	1 (3)
Glukoz[b] > 250 mg/dL	6 (19)	3 (10)

[a]35. tedavi gününden sonra RBV bırakıldı (hasta KVY4'e ulaştı); [b] 3. derece glukoz değerleri olan tüm hastaların eşlik eden diabetes mellitusu vardı

- 24 haftaya kadar olan tedavilerde SOF + RBV iyi tolere edildi
  - Dördüncü derece YE'ye ya da laboratuvar anormalliğine rastlanmadı

GT 1 ile infekte daha önce PEG-IFN + RBV + proteaz inhibitörü + SOF dahil bir veya iki DEA tedavisi ile başarısız olunan hastaların yeniden tedavisi



- Faz II çalışma
- Bütün hastalar (siroz yok) daha önce PEG+RBV ve bir proteaz inhibitörü (GS-9451 veya GS-9256) +/- bir veya iki DEA
  - Tegobuvir (NS5b non-nukleozid polimeraz inhibitörü)
  - Ledipasvir (NS5a inhibitörü)

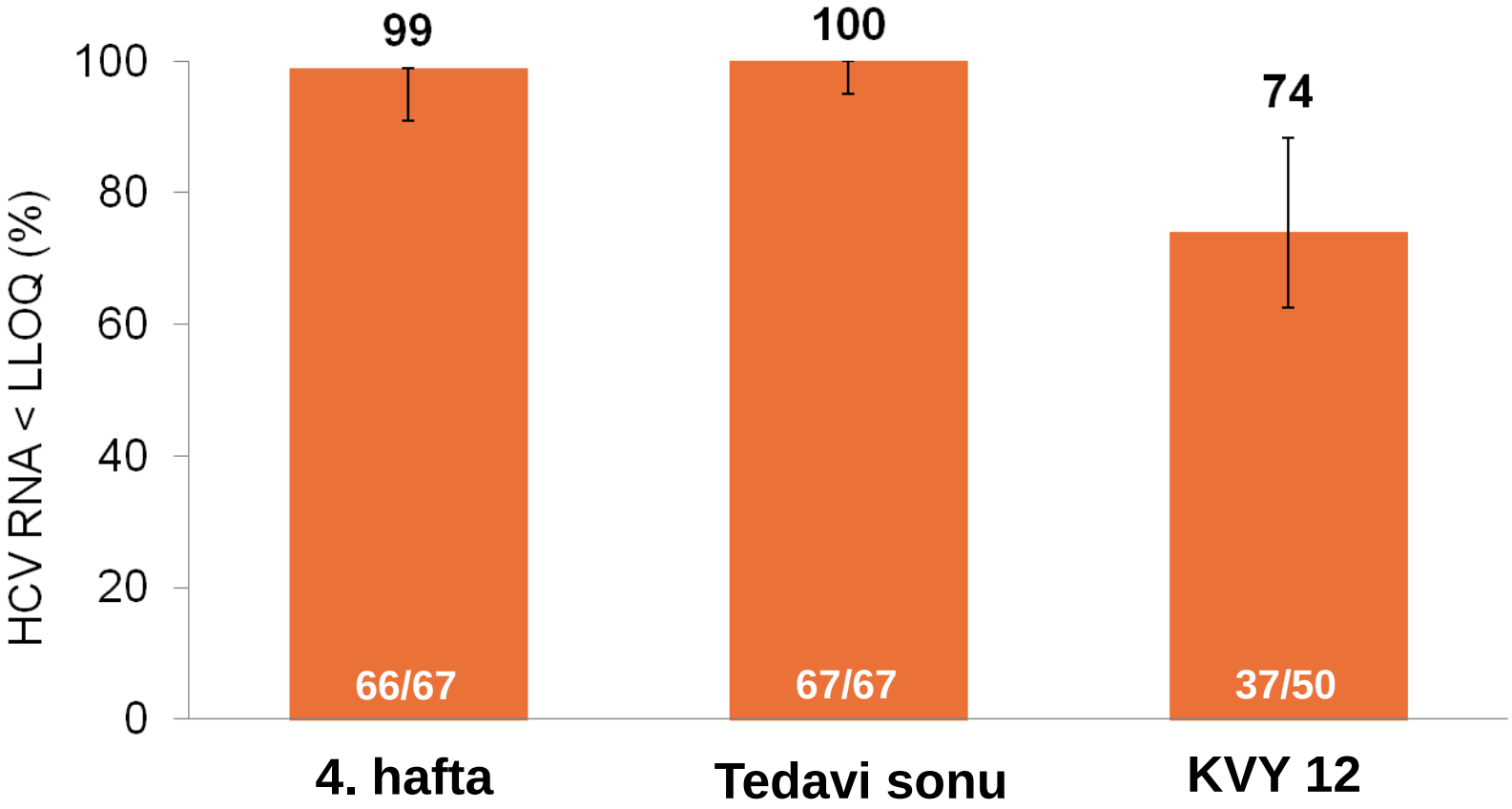
HCV RNA analizi: COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 HPS, sınır değer 25 IU/mL

Pol S, et al. Int Liver Cong. 2014; London-UK.

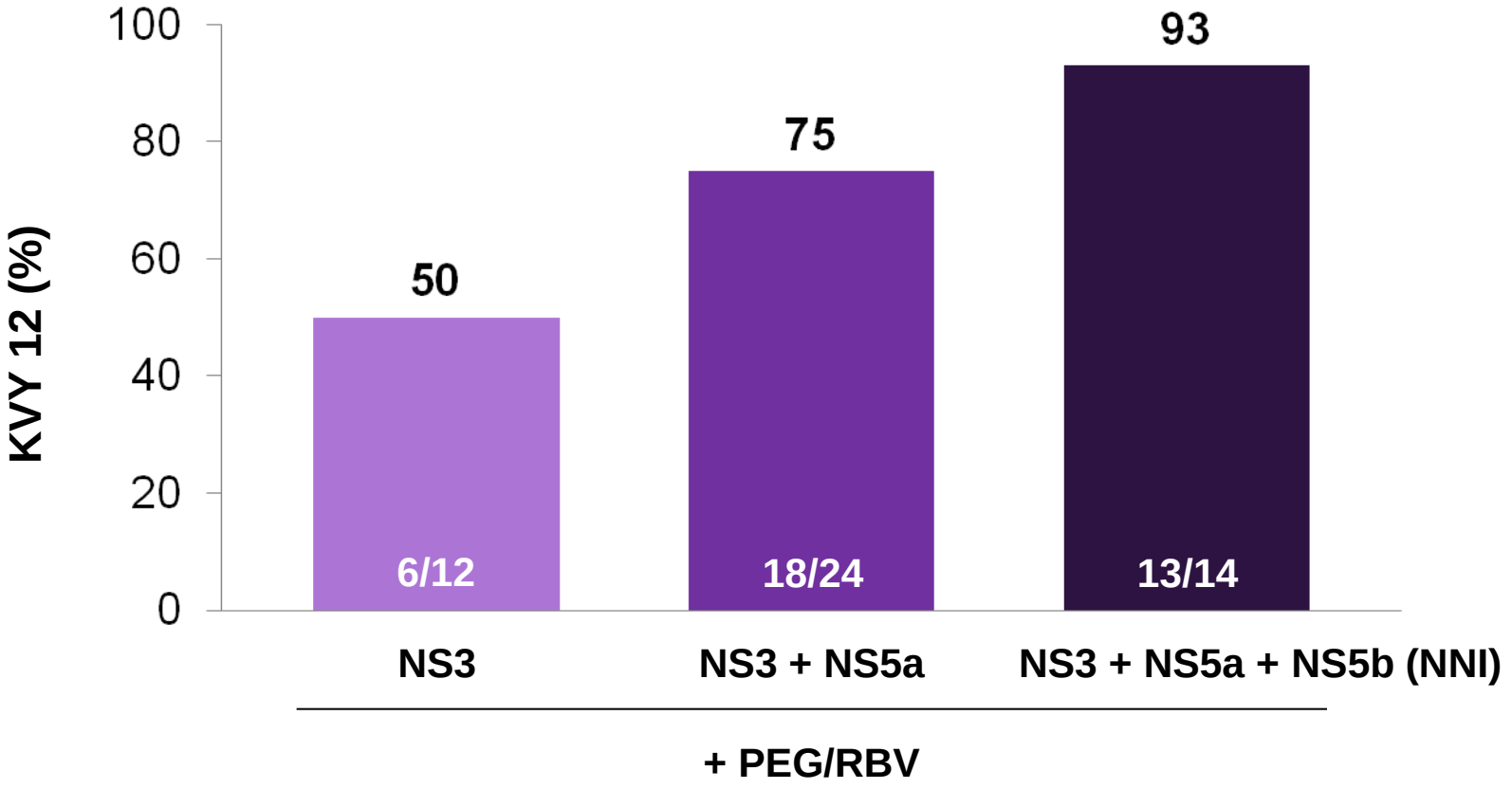
Demografik özellikler

	12 hafta SOF + PEG-IFN/RBV n=80
Ortalama yaş, yıl (sınırlar)	55 (21–72)
Erkek, n (%)	60 (75)
Siyah ırk, n (%)	11 (14)
Ortalama VKİ, kg/m^2 (sınırlar)	28 (21–43)
IL28B CC, n (%)	13 (16)
Ortalama ALT, U/L (sınırlar)	74 (24-298)
GT 1a, n (%)	68 (85)
Ortalama bazal HCV RNA, $\log_{10}$ IU/mL (sınırlar)	6.6 (5.0–7.3)
Önceki tedavi süresi ortalaması, hafta (sınırlar)	25 (1–60)
Tedavi sayısı, n (%)	
1	44 (55)
≥2	36 (45)
DEA Kullanımı, n (%)	
1 DEA	15 (19)
2 DEA	41 (51)
3 DEA	24 (30)
≥1 dirençli varyantı olan hastalar, n(%)	72 (90)
Yanıt durumu, n (%)	
Relaps	48 (48)
Tedavi başarısızlığı	36 (45)

Virolojik yanıt oranları

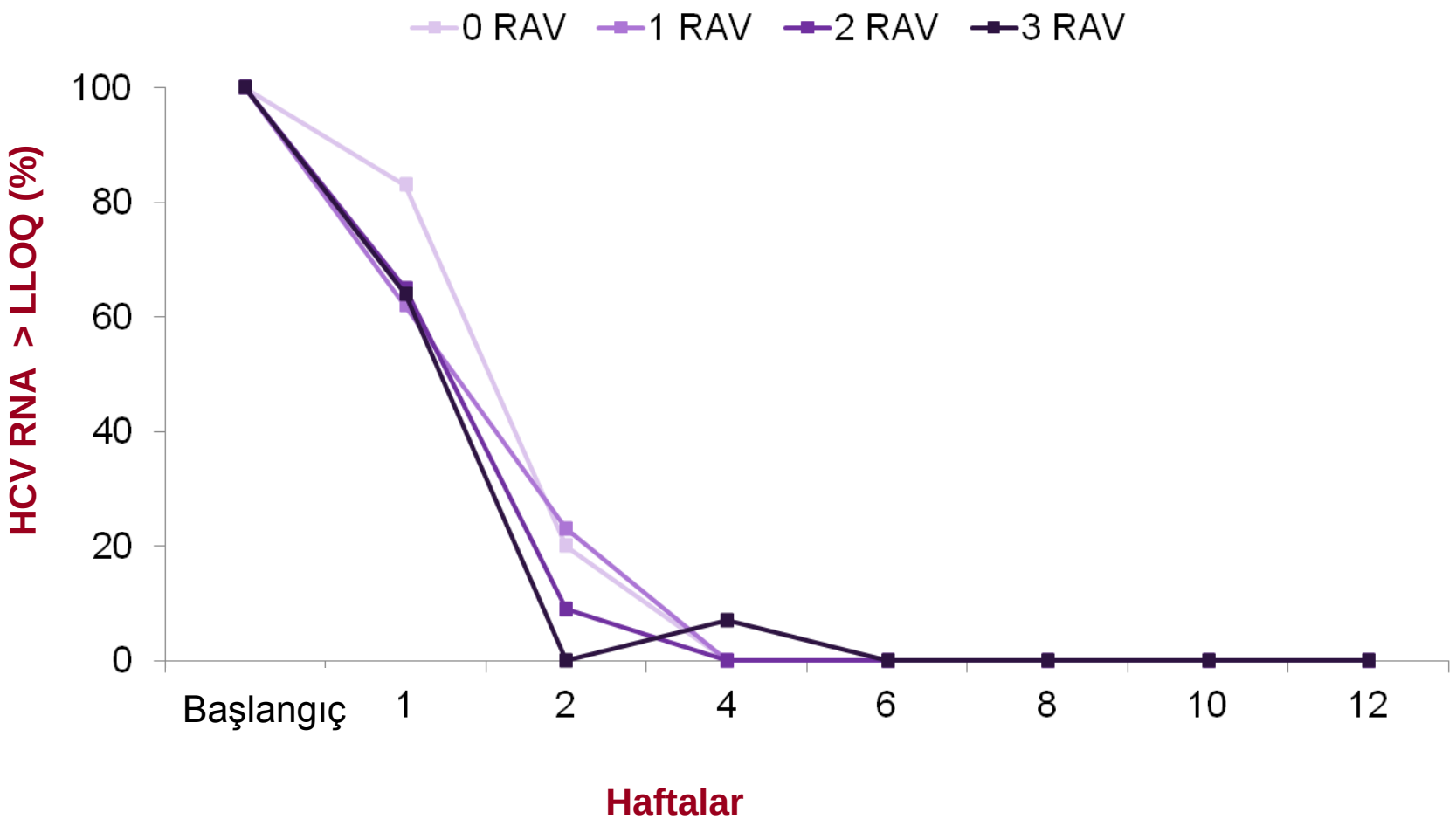


Daha önce kullanılan DEA'lere göre KVY 12 oranları



Dirençli varyantlara göre antiviral yanıtlar

- SOF tedavisi öncesi eğer NS3, NS5a, or NS5b yapısal proteinlerine karşı "Resistance-Associated Variants" (RAV) saptandıysa popülasyon sekanslaması yapıldı



Yan etkiler (1)

	Hastalar, n (%)	12 hafta SOF + PEG/RBV n=80
Genel güvenlik	Yan etkiler	70 (88)
	Evre 3–4 yan etkiler	8 (10)
	Ciddi yan etkiler	1 (1)
	Yan etkilere bağlı tedavi kesilmesi	0 (0)
	Ölüm	0
Laboratuvar anormallikleri	Evre 3–4	41 (51)
	Hemoglobin <10 g/dL	6 (8)
	Nötrofil sayısı <750/mm^3	17 (21)
	Trombosit sayısı <50,000/mm^3	0

Yan etkiler (≥ %10) (2)

Yan Etkiler, n (%)	12 Hafta SOF + PEG/RBV
Halsizlik	34 (43)
Baş ağrısı	27 (34)
Bulantı	19 (24)
Nötropeni	18 (23)
Döküntü	12 (15)
Miyalji	12 (15)
Baş dönmesi	10 (13)
Kaşıntı	10 (13)
Anemi	10 (13)
Uykusuzluk	8 (10)
Öksürük	8 (10)

Sonuçlar

- Yeniden 12 haftalık SOF + PEG/RBV tedavisi:
  - Çoklu dirençli varyantlara rağmen DEA kullanan hastaların %74'ünde KVY elde edilmiştir
  - Başlangıçta dirençli varyantların varlığı KVY oranını etkilememiştir
  - Güvenli bulunmuştur ve iyi tolere edilmiştir

Genotiplere göre SOF + PEG-IFN + RBV veya SOF + RBV tedavilerinin onaylanmış endikasyonları

- **SOF + PEG-IFN + RBV:** Tüm genotip infeksiyonlarında 12 hafta
- **SOF + RBV:** Önceki tedavi durumuna ve fibroz düzeyine bakılmaksızın;
  - GT 2 ile infekte hastalarda 12 hafta
  - GT 1, 3, 4-6 ile infekte hastalarda 24 hafta

HCV genotip 2 ile infekte hastalarda sofosbuvir içeren tedavi çalışmaları

	IFN bazlı		Sadece oral, IFN yok	
	SOF + PEG-IFN + RBV		SOF+ RBV	
	12 hafta	24 hafta	12 hafta	24 hafta
HCV	**ELECTRON ve PROTON: TN** Genel %96 **LONESTAR-2: TE** Genel %96 Non-sirotik %100 Sirotik %93		**FISSION: TN** Genel %97 vs. %78 SOC [*SmPC'de 95% vs. 78%*] Non-sirotik %98 vs. %82 SOC [*SmPC'de %97 vs. %81*] Sirotik %91 vs. %62 SOC [*SmPC'de %83 vs. %62*] **POSITRON: IFN-uygulanamayan** Genel %93 Non-sirotik %92 Sirotik %94 **FUSION: TE** Genel %86 [*SmPC'de %82*] Non-sirotik %96 [*SmPC'de %90*] Sirotik %60 **VALENCE: TN** Genel %97 Non-sirotik %97 Sirotik %100 **VALENCE: TE** Genel %90 Non-sirotik %91 Sirotik %88	
HIV/HCV	**Çalışma 1910: TN** Genel %100		**PHOTON-1: TN** Genel %88 Non-sirotik %88 Sirotik %100	**PHOTON-1: TE** Genel %93 Non-sirotik %92 Sirotik %100

HCV genotip 3 ile infekte hastalarda sofosbuvir içeren tedavi çalışmaları

	IFN bazlı		Sadece oral, IFN yok	
	SOF + PEG-IFN + RBV		SOF + RBV	
	12 hafta	24 hafta	12 hafta	24 hafta
HCV	**ELECTRON ve PROTON: TN** Genel %97 **LONESTAR-2: TE** Genel %83 Non-sirotik %83 Sirotik %83		**FISSION: TN** Genel %56 [vs. % 63 SOC] Non-sirotik %61 [vs. %71 SOC] Sirotik %34 [vs. %30 SOC] **POSITRON: IFN-uygulanamayan** Genel %61 Non-sirotik %68 Sirotik %21 **FUSION: TE** Genel %30 Non-sirotik %37 Sirotik %19	**VALENCE: TN** Genel %93 Non-sirotik %94 Sirotik %92 **VALENCE: TE** Genel %77 Non-sirotik %87 [*SmPC'de %85*] Sirotik %60
HIV/HCV	**Study 1910: TN** Genel %100		**PHOTON-1: TN** Genel %67 Non-sirotik %67 Sirotik %67	**PHOTON-1: TE** Genel %92 Non-sirotik100 Sirotik %80

HCV genotip 4 ile infekte hastalarda sofosbuvir içeren tedavi çalışmaları

	IFN-bazlı		Tümüyle oral, IFN-yok	
	SOF+ PEG-IFN + RBV		SOF+ RBV	
	12 hafta	24 hafta	12 hafta	24 hafta
HCV	**NEUTRINO: TN** Genel %96	**ATOMIC: TN** Genel %82	**Mısır çalışması: TN** %79 **Mısır çalışması: TE** %59	**Mısır çalışması: TN** KVY4 %100 **Mısır çalışması: TE** KVY4 %93
HIV/HCV	**Çalışma 1910: TN** Genel %100			

World Health Organization

GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION

APRIL 2014

Sofosbuvir, given in combination with ribavirin with or without pegylated interferon (depending on the HCV genotype), is recommended in genotypes 1, 2, 3 and 4 HCV infection rather than pegylated interferon and ribavirin alone (or no treatment for persons who cannot tolerate interferon).

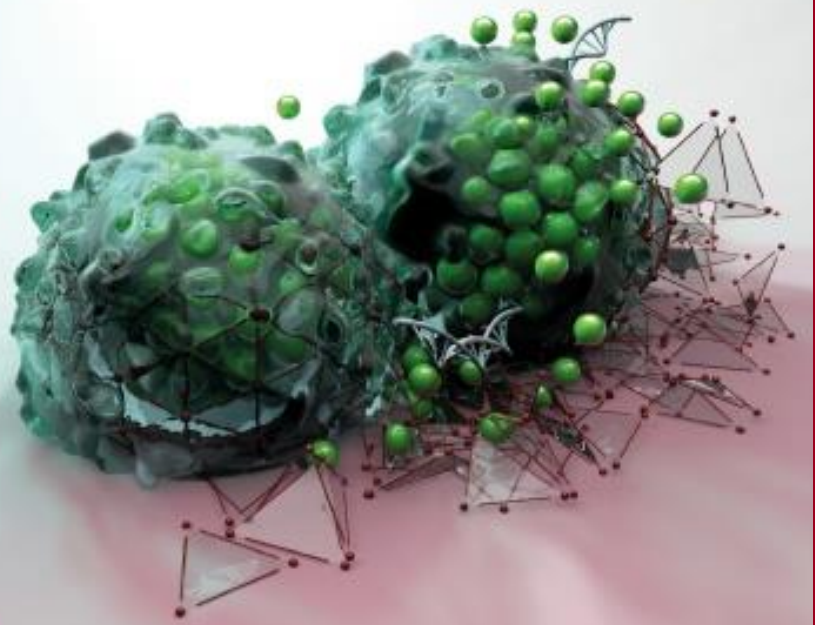
Strong recommendation, high quality of evidence. This recommendation was made without taking resource use into consideration, as pricing information was not available for any country other than the United States at the time this recommendation was formulated.

GUIDELINES

APRIL 2014

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C

2014



EASL

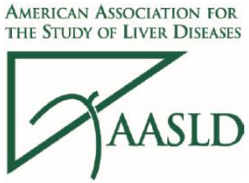
European Association for the Study of the Liver

Coordinator: Jean-Michel Pawlotsky
Panel members: Alessio Aghemo (EASL Governing Board)
Geoffrey Dusheiko
Xavier Forns
Massimo Puoti
Christophe Sarrazin

Genotip 1-6 ile infekte hastalarda tedavi önerileri

Hastalar	Tedavi Önerileri	Kanıt Düzeyleri
GT 1	PegİFN + RBV + SOF (12 hafta)	Seçenek 1 (A1)
	PegİFN + RBV + SMV (Siroz dahil naiv veya relaps hastalarında 12 hafta 3'lü + 12 hafta PegİFN + RBV) (Siroz dahil kısmi yanıtlı ya da tam yanıtsız hastalarda 12 hafta 3'lü + 36 hafta PegİFN + RBV)	Seçenek 2 (A1) G1a Q80K varsa önerilmez (A2)
	PegİFN + RBV + DCV (12 hafta 3'lü + 12 hafta PegİFN + RBV	Seçenk 3 (B1) G1a'da önerilmez (B1)
	SOF + RBV (İFN alamayan hastalarda ve 24 hafta)	Seçenek 4 (B2) Diğer kombinasyonlar bulunamazsa
	SOF + SMV ± RBV (12 hafta)	Seçenek 5 (B1)
	SOF + DCV ± RBV (Naif hastalarda 12 hafta, Pİ dahil tedavide başarız olunan deneyimli hastalarda 24 hafta)	Seçenek 6 (B1)
GT 2	SOF + RBV (12 hafta, sirozlu özellikle tedavi deneyimli hastalarda 16-20 hafta)	Seçenek 1 (A1)
	PegİFN + RBV + SOF (sirotik ve/veya tedavi deneyimli hastalarda 12 hafta)	Seçenek 2 (B1)
GT 3	PegİFN + RBV + SOF (12 hafta)	Seçenek 1 (A2)
	SOF+ RBV (12 hafta,tedavi deneyimli sirotiklerde önerilmez)	Seçenek 2 (A2)
	SOF + DCV ± RBV (Naiv hastalar 12 hafta, tedavi deneyimli hastalar 24 hafta)	Seçenek 3 (B1)

Hastalar	Tedavi Önerileri	Kanıt Düzeyleri
GT 4	PegİFN + RBV + SOF (12 hafta) PegİFN + RBV + SMV (Siroz dahil naif veya relaps hastalarında 12 hafta 3'lü + 12 hafta Peg İFN + RBV) (Siroz dahil kısmi yanıtlı ya da tam yanıtsız hastalarda 12 hafta 3'lü + 36 hafta PegİFN + RBV) PegİFN + RBV + DCV (12 hafta üçlü, 12 hafta Peg İFN + RBV) SOF+ RBV (İFN alamayan hastalarda ve 24 hafta) SOF + SMV ± RBV (12 hafta) SOF + DCV ± RBV (naif hastalarda 12 hafta, tedavi deneyimli hastalarda 24 hafta)	Seçenek 1 (B1) Seçenek 2 (B1) Seçenek 3 (B1) Seçenek 4 (C2) Seçenek 5 (B2) Seçenek 6 (B2)
GT 5 ve 6	PegİFN + RBV + SOF (12 hafta) SOF+ RBV (İFN alamayanlarda, 24 hafta)	Seçenek 1 (B1) Seçenek 2 (C2)



Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Downloaded from http://www.hcvguidelines.org on 09/09/2014
Visit the HCV Guidance website to access the most up-to-date version
Revised Date: March 12, 2014

Collaborating Partner

Genotip 1-6 ile infekte hastalarda tedavi önerileri

Hastalar		Önerilen	İFN Alamayan	Alternatif
GT 1	TN[b]	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta) SOF + SMV (12 hafta)	SMV + PegİFN + RBV (24 hafta)
	TD	SOF + SMV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta) SMV + PegİFN + RBV (24 hafta)
	PegİFN+RBV+ PI: Başarısız	SOF (12 wks) + PegİFN + RBV (12-24 hafta)		SOF + RBV (24 hafta)
GT 2	TN[b]	SOF + RBV (12 hafta)		
	TD	SOF + RBV (12 hafta)		SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)
GT 3	TN[b]	SOF + RBV (24 hafta)		SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)
	TD	SOF + RBV (24 hafta)		SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)
GT 4	TN[b]	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SMV + PegİFN + RBV (24-48 hafta)
	TD	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SMV + PegİFN + RBV (24-48 hafta)
GT 5	TN[b]	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SOF + RBV (24 hafta) Peg İFN + RBV (48 hafta)
	TD	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	
GT 6	TN[b]	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	SOF + RBV (24 hafta) Peg İFN + RBV (48 hafta)
	TD	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)	SOF + RBV (24 hafta)	

[b] Treatment-naive patients with compensated cirrhosis, including those with hepatocellular carcinoma, should receive the same treatment as recommended for patients without cirrhosis.

HEPATİT KONSENSUS TOPLANTISI

7-9 ŞUBAT 2014 / HOTEL GRANDE BRETAGNE, ATİNA-YUNANİSTAN

Viral Hepatit Çalışma Grubu
Hepatit Konsensus Toplantısı

(7-9 Şubat 2014, Atina-Yunanistan)

VHÇG

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ
VİRAL HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU

ISSN 1301-143X

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Klimik Journal

Klimik DERGİSİ

Editör Görüşü / Editorial

Kronik Viral Hepatitlerin Yönetimi: Dört Yeni Ulusal Uzlaşı Raporu
Management of Chronic Viral Hepatitis: Four New National Consensus Reports
Sıla Akhan

Uzlaşı Raporları / Consensus Reports

Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi
Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection
Sıla Akhan, Aynur Aynıoğlu, Atahan Çağatay, İbak Gönen, Özgür Günal, Teoman Kaynar, Ziya Kuruüzüm, Murat Sayan, Berivan Tunca, Necla Tülek, Hüseyin Üçkardeş, Ayşe Yavuz, Orhan Yıldız, Neziha Yılmaz, Esma Yüksel

Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi
Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection
Bilgehan Aygen, Derya Keten, Halis Akalın, Ali Asan, Heval Bozdağ, Ünal Çağır, Neşe Demirtürk, Haluk Eraksoy, Afet Erbay, Yunus Gürbüz, Dilara İnan, Safiye Koçulu, Serkan Öncü, Deniz Özkaya, Neşe Saltoğlu, Murat Sayan, Kaya Süer, Alper Şener, Süda Tekin-Koruk, Nazan Tuna, Saadet Yazıcı

Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi
Management of Chronic Hepatitis D Virus Infection
Celal Ayaz, Cem Yardımcı, Nihat Çandır, Gülden Ersöz, Tamer Şanlıdağ, Arzu Tığlı, Melda Türkan

Özel Konaklarda ve Özel Durumlarda Kronik Hepatit Yönetimi
Management of Chronic Hepatitis in Special Hosts and Special Situations
Reşit Mıstık, Mehtap Aydın, Süleyman Aksoy, Nilgün Altın, Nilsun Altunal, Kemal Avşar, Selma Bezirgan, Çağrı Büke, Ali Kutta Çelik, Ekrem Çelik, Nebahat Dikici, Kenan Hızel, Serap İskender, Ali Kaya, Fatime Korkmaz, Şükran Köse, Cahide Saçlıgil, Fatma Sırmatel, Hüseyin Tarakçı, Hüseyin Turgut, Ediz Tütüncü, Zerrin Yuluğkural

www.klimikdergisi.org

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin Yayın Organı
Official Journal of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Cilt / Vol. 27
Özel Sayı / Suppl. 1
Aralık / December 2014

Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu

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

Bilgehan Aygen[1], Derya Keten[2], Halis Akalın[3], Ali Asan[4], Heval Bozdağ[5], Ünal Çağır[6], Neşe Demirtürk[7], Haluk Eraksoy[8], Afet Erbay[9], Yunus Gürbüz[10], Dilara İnan[11], Safiye Koçulu[12], Serkan Öncü[13], Deniz Özkaya[14], Neşe Saltoğlu[15], Murat Sayan[16], Kaya Süer[17], Alper Şener[18], Süda Tekin-Koruk[19], Nazan Tuna[20], Saadet Yazıcı[21]

[1]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[2]Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye
[3]Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
[4]Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye
[5]Ağrı Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye
[6]Dr. İ. Şevki Atasagun Nevşehir Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Nevşehir, Türkiye
[7]Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
[8]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[9]İzmir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[10]Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[11]Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
[12]İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[13]Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
[14]Karşıyaka Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
[15]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[16]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[17]Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
[18]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
[19]Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[20]Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye
[21]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu, dünyada yaklaşık olarak 170 milyon kişide bulunan kronik hepatit C virusu (HCV) infeksiyonunun yönetimine ilişkin bir uzlaşı raporu hazırlamak üzere bir toplantı düzenlemiştir. Raporda konuyla ilgili literatür ve uluslararası kılavuzlar, HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve doğal seyri, kronik hepatit C (KHC)'nin ülke ekonomisine maliyeti, akut hepatit C (AHC) ve KHC'de tanı, AHC tedavisi, KHC'de tedavinin amaçları, tedavi yanıtlarının tanımları, tedavinin sonlandırılma ölçütleri,

Abstract

Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases convened a meeting to develop a consensus report on management of chronic hepatitis C virus (HCV) infection, a global public health problem, affecting nearly 170 million people worldwide. Relevant literature and international guidelines were reviewed, and recommendations agreed are presented at the end of each section such as epidemiology and natural history of HCV infection, economic burden of chronic hepatitis C (CHC), diagnosis of acute hepatitis C (AHC)

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Bilgehan Aygen, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel/Phone: +90 352 437 49 01 Faks/Fax: +90 352 222 44 41 E-posta/E-mail: baygen@erciyes.edu.tr
(Geliş / Received: 23 Haziran / June 2014 Kabul / Accepted: 24 Haziran / June 2014)
DOI: 10.5152/kd.2014.27

Genotip 1-6 ile infekte hastalarda tedavi önerileri

Hastalar		Tedavi Önerileri
GT 1	TN	TVR + PegİFN + RBV (24-48 hafta) veya BOC + PegİFN + RBV (28-48 hafta) veya SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)
	TD	PegİFN + RBV + TVR veya BOC veya SOF (ikili tedavi ile relaps, parsiyel yanıtlı veya yanıtsız sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda . Tedavi süreleri SOF içeren kombinasyon tedavisi için relaps hastalarında 12 hafta, parsiyel yanıtlı ve yanıtsız hastalarda 12 hafta 3'lü + 12-24 hafta PegİFN + RBV, PI'lü kombinasyonlar için HCV RNA yanıtına ve siroz olup olmama durumuna göre) SOF + RBV (ikili tedavi ile relaps, gelişen, sirotik olmayan, İFN kullanamayan hastalarda 24 hafta) SOF + RBV (ikili tedavi ile relaps, parsiyel yanıtlı veya yanıtsız dekompanse sirotik hastalarda 48 hafta) SOF 12 hafta + Peg İFN + RBV 24 hafta veya RBV+SOF 24 hafta (üçlü tedavi ile başarı sağlanamayan genotip 1a hastalarında) SOF 12 hafta + PegİFN + RBV 12 veya 24 hafta veya RBV+SOF 24 hafta (üçlü tedavi ile başarı sağlanamayan genotip 1b hastalarında)
GT 2	TN	SOF + RBV (12 hafta)
	TD	SOF + RBV (relaps hastalarında 12 hafta) SOF + RBV (yanıtsız hastalarda 12 hafta) veya SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)

Genotip 1-6 ile infekte hastalarda tedavi önerileri

Hastalar		Önerilen
GT 3	TN	SOF + RBV (24 hafta)
	TD	SOF + RBV (relaps veya yanıtsız hastalarda 24 hafta) veya SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)
GT 4	TN	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta) veya SOF + RBV (İFN alamayan hastalarda 24 hafta)
	TD	SOF + RBV (relaps veya yanıtsız hastalarda 24 hafta) veya SOF + PegİFN + RBV (12 hafta)
GT 5/6	TN	SOF + PegİFN + RBV (12 hafta) veya PegİFN + RBV (48 hafta)
	TD	SOF + PegİFN + RBV (relaps hastalarında 12 hafta SOF + PegİFN + RBV (yanıtsız hastalarda 12 hafta) veya SOF + RBV (24 hafta)

SORUNLAR!

BEKLENTİLER!

Ülkemizdeki geri ödeme koşulları…

Naiv-sirotik olmayan hastalar

PEG-IFN + RBV

Başarı olasılığı: %48

Tedaviye yanıt olasılığı;

dışı

çte bire

Sirotik veya deneyimli hastalar

40-50

a %14-

mi

re

k düşük

şı

e üçte bire

düşer

- Mevcut tedaviler HCV infeksiyonunu kontrol etmede yetersiz!
- Birçok hastada defalarca tedavi alıyor…

- Hastaların tedavi toleransında azalma
- Maliyet artışı
- Viral direnç artışı

- Bakanlık düzeyinde güncel klavuz önerilerinin dikkate alınması ve gerçek maliyet-etkinlik etkinlik
  - Özellikle
    - Tedavi deneyimli hastalar
    - Yan etkiler nedeniyle tedaviy
      - Proteaz inhibitörleri
      - PEG-IFN
    - Uzun süreli tedaviyi tero
    - Genotip 4 ile infekte olanlar

Proteaz inhibitörleri: güvenlik ve tolerabilite

- ✓ PEG-IFN+ribavirin tedavisi ile ortak yan etkiler: Anemi, nötropeni, depresyon, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, ateş, miyalji, huzursuzluk, uykusuzluk, raş
- ✓ Yönetilmesi gereken ek

- ✓ **PEG-IFN + ribavirin 48 haftalık tedavi ile KVY oranı düşüktür**
- ✓ Ülkemizde KVY oranı %33.3!
- ✓ Pİ kombinasyonlu tedavilerde de başarı oranı düşük!

HCV İNFEKSİYONUNUN RİSKLERİ ETKİN TEDAVİLERLE AZALTILMALIDIR!

Teşekkürler…