

Özel Hasta Gruplarında KHC Tedavisi:

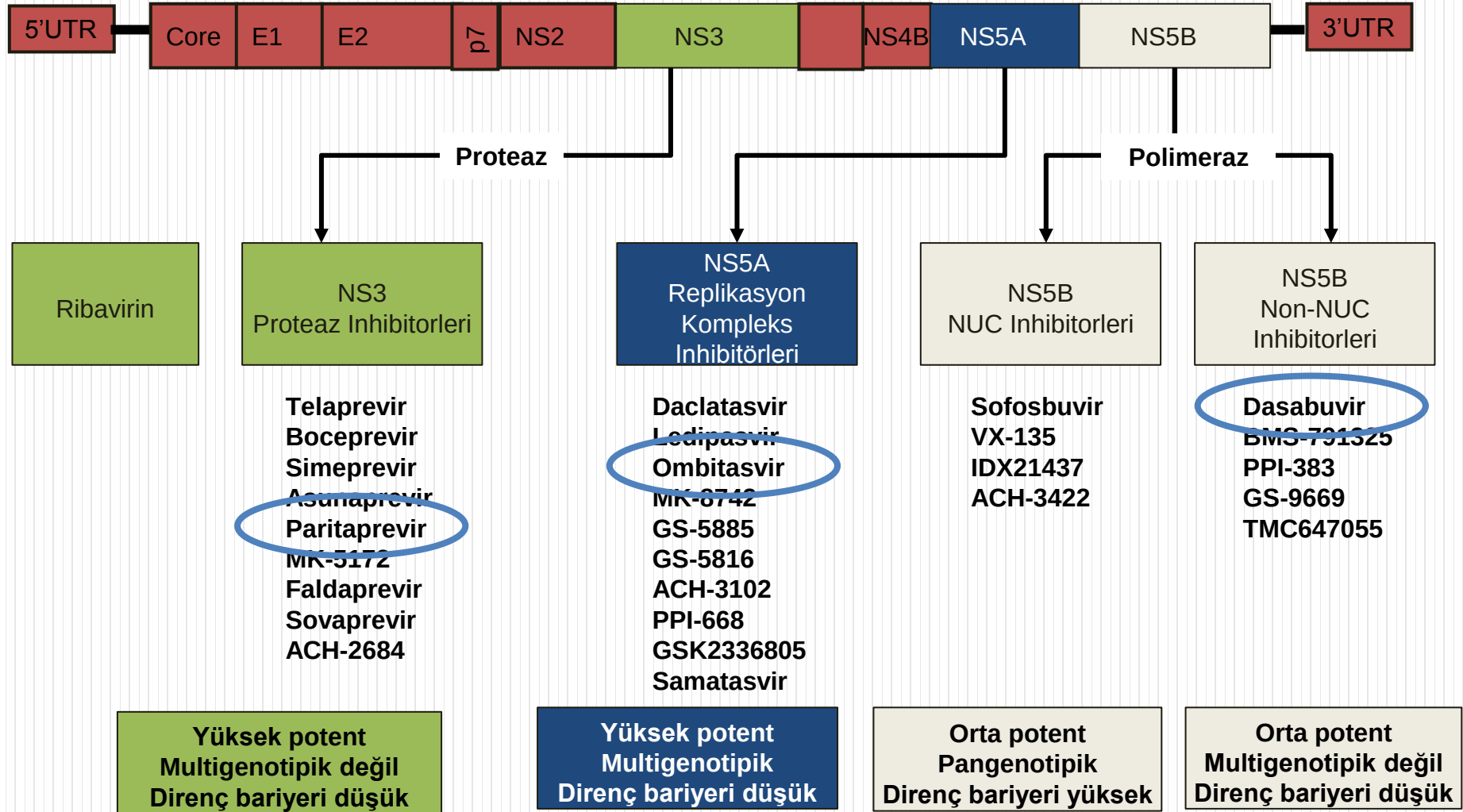
**Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir
+ Dasabuvir $\pm$ RBV**

Dr. Orhan YILDIZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.
e-mail: oyildiz@erciyes.edu.tr

KHC'de Özel Hasta Grupları

1. Sirotik hastalar (kompanse veya dekompanse) veya KC transplantasyon hastaları
2. Kronik renal yetmezlik
3. HCV/HIV koenfeksiyonu

Direkt Etkili Antiviraller ve Özellikleri



Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir + Dasabuvir (PrOD)

- Paritaprevir 150 mg:
 - Potent NS3/4A proteaz inhibitörü
 - Ritonavir 100 mg:
 - Paritaprevir düzeylerini artırır (CYP3A inhibe eder)
 - Günde tek doz kullanımını sağlar
 - Ombitasvir 25 mg:
 - Potent NS5A inhibitörü
 - Dasabuvir 250 mg:
 - Nonnükleozid NS5B polimeraz inhibitörü
1. Günde bir kez iki tablet sabit doz OMV/PTV/RTV +
 2. Günde iki kez bir tablet DSV ±
 3. Genotipe ve siroz durumuna göre kiloya ayarlı RBV
 4. GT1a-1b ve 4 HCV'de önerilmekte



Kontrendike İlaçlar

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

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir [package insert].

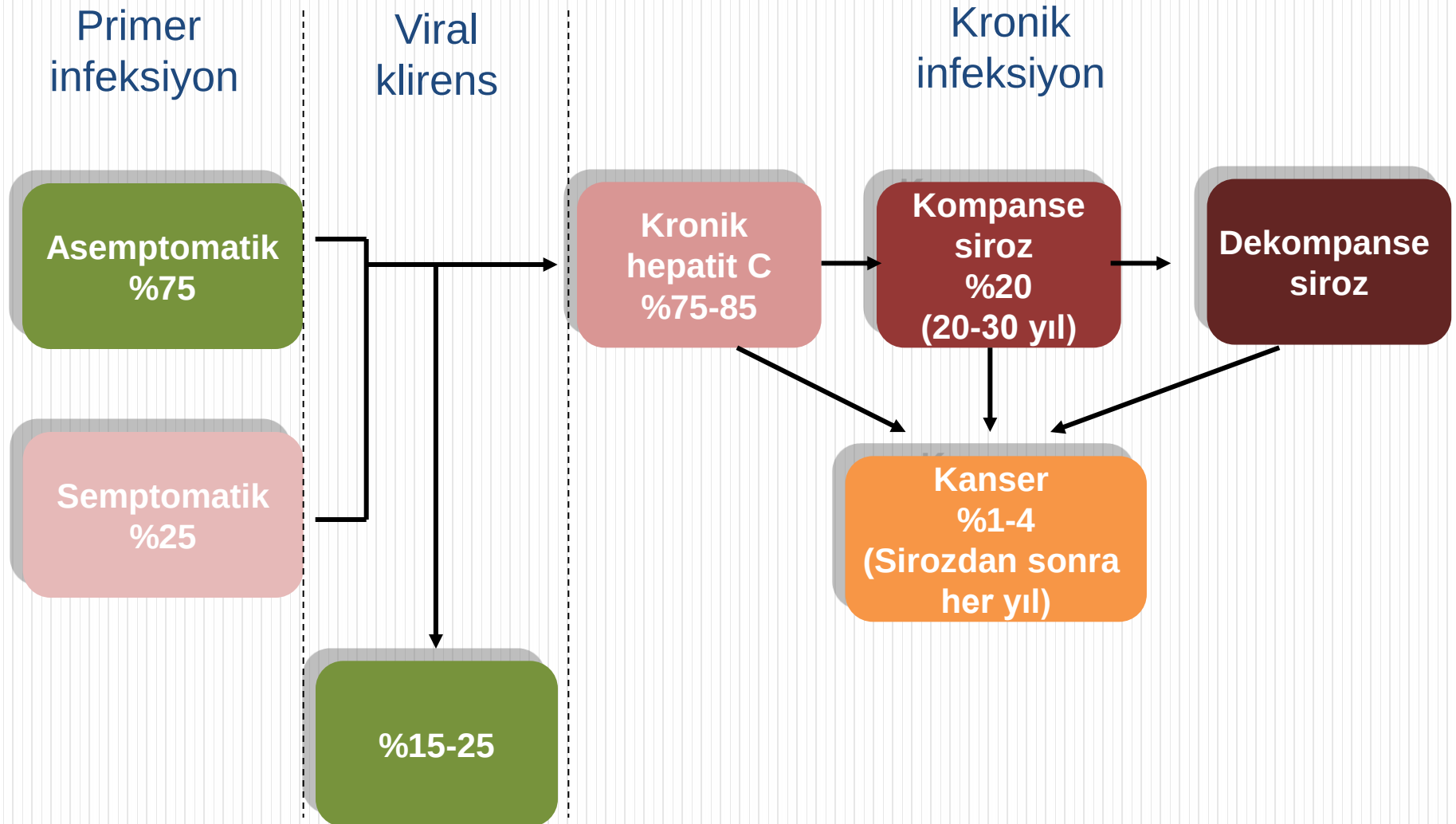
Renal ve Hepatik Yetmezlikte PK/PD Çalışmaları

İlaç	Primer Eliminasyon Yolu	<u>Sirotik hastalarda uygunluk</u>			KBY'de uygunluk
		CTP-A	CTP-B	CTP-C	
Sofosbuvir	Renal	Evet	Evet	Evet	CrCl < 30 mL/dk ise hayır
Simeprevir	Hepatik	Evet	Hayır	Hayır	CrCl < 15 mL/dk ise hayır
Asunaprevir	Hepatik	Evet	Havır	Havır	Bilinmiyor
PRT/RTV	Hepatik	Evet	Hayır	Hayır	Bilinmiyor
Ledipasvir	Hepatik	Evet	Evet	Evet	Bilinmiyor
Ombitasvir	Hepatik	Evet	Hayır (kombi)	Hayır (kombi)	Bilinmiyor
Daklatasvir	Hepatik	Evet	Evet	Evet	Evet
Dasabuvir	Hepatik	Evet	Hayır	Hayır	Bilinmiyor

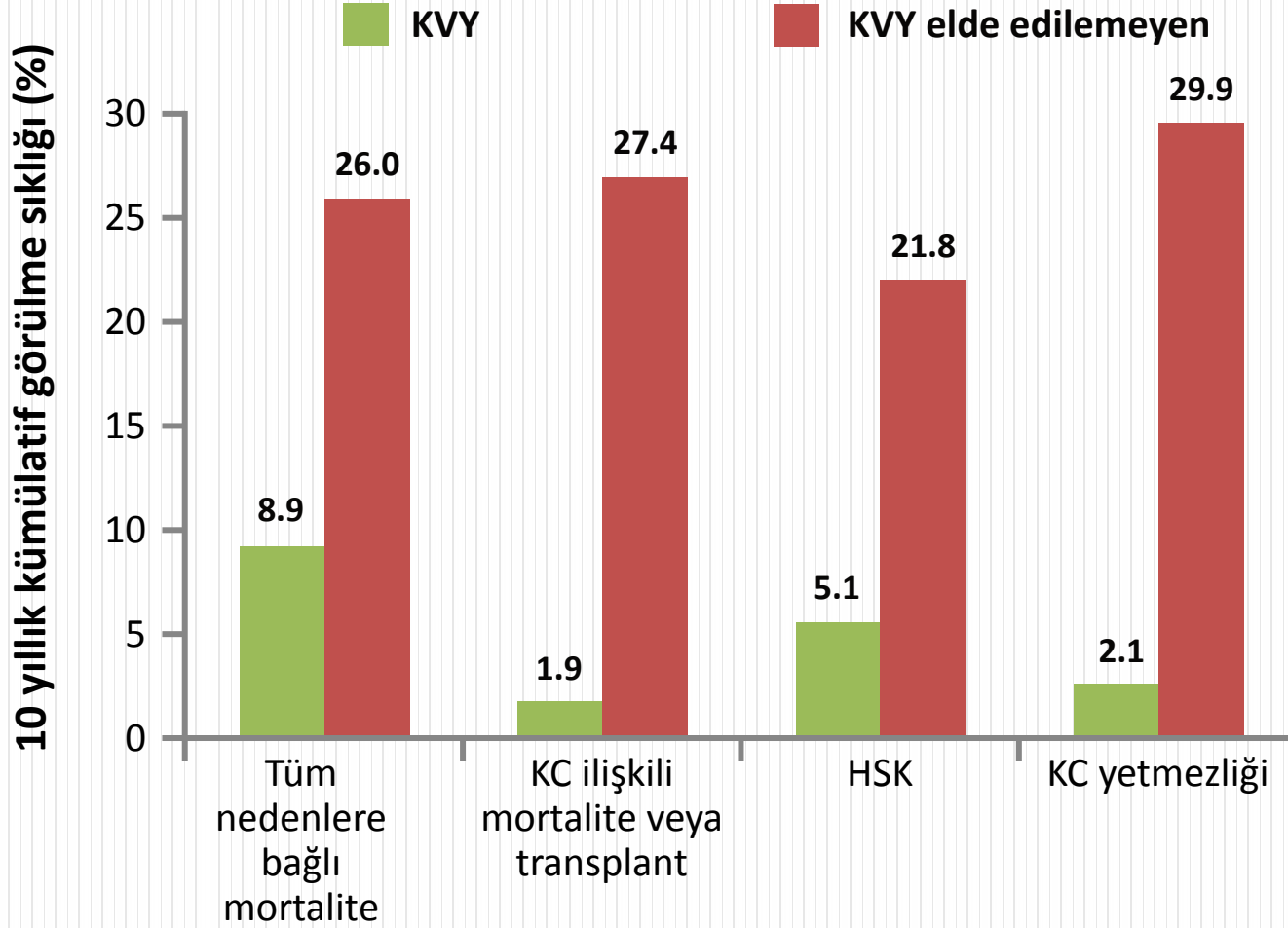
Bifano M, et al. AASLD 2011. Abstract 1362. Garimella K, et al. Clinical Pharm 2014. Abstract P43. Sofosbuvir [package insert]. Simeprevir [package insert]. Khatri A, et al. AASLD 2012. Abstract 758. German, et al. AASLD 2013. Abstract 467. Kirby R, et al. Clinical Pharm 2013. Abstract PO20.

Kompanse Siroz Hastaları

KHC'de Sirozun Doğal Seyri



İleri fibrozis veya sirozlu 530 hasta, ortalama 8.4 yıl izlem

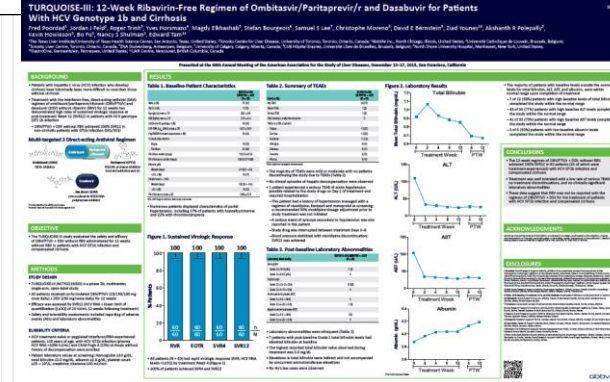
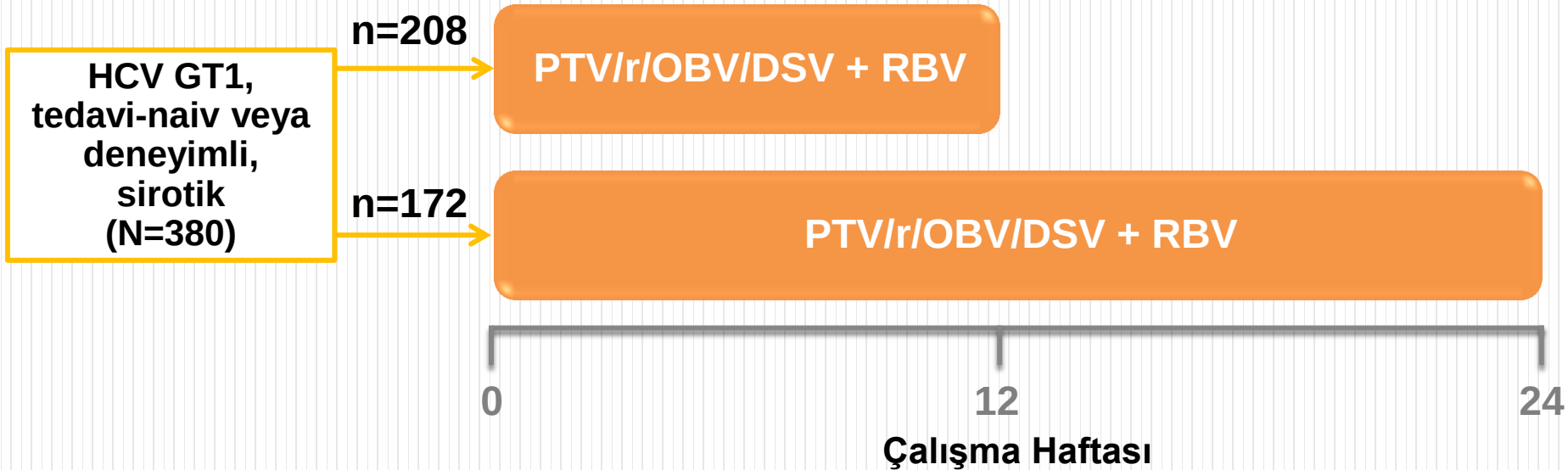


KVV elde edilen ileri fibrozisli veya sirozlu hastalarda tüm nedenler/KC veya transplant ilişkili/HSK/KC yetmezliği oranları azalır

KVV komplikasyonları ve ölüm riskini azaltır

TURQUOISE-II: GT1, Tedavi-naiv ve Deneyimli Sirotik Hastalar-1

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



TURQUOISE-II: GT1, Tedavi-naiv ve Deneyimli Sirotik Hastalar-2

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

Hasta Özellikleri	12 hafta (n= 208)	24 hafta (n= 172)
Erkek, n (%)	146 (70.2)	121 (70.3)
İrk, n (%)		
Beyaz	199 (95.7)	161 (93.6)
Siyah	6 (2.9)	6 (3.5)
Asya	3 (1.4)	5 (2.9)
Hispanik veya Latin, n (%)	25 (12.0)	20 (11.6)
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	57.1 $\pm$ 7.0	56.5 $\pm$ 7.9
VKI (kg/m ²), ortalama $\pm$ SD	27.9 $\pm$ 4.1	27.9 $\pm$ 4.3
IL28B non-CC, n (%)	173 (83.2)	138 (80.2)
HCV RNA (log ₁₀ IU/mL), ortalama $\pm$ SD	6.41 $\pm$ 0.62	6.53 $\pm$ 0.52

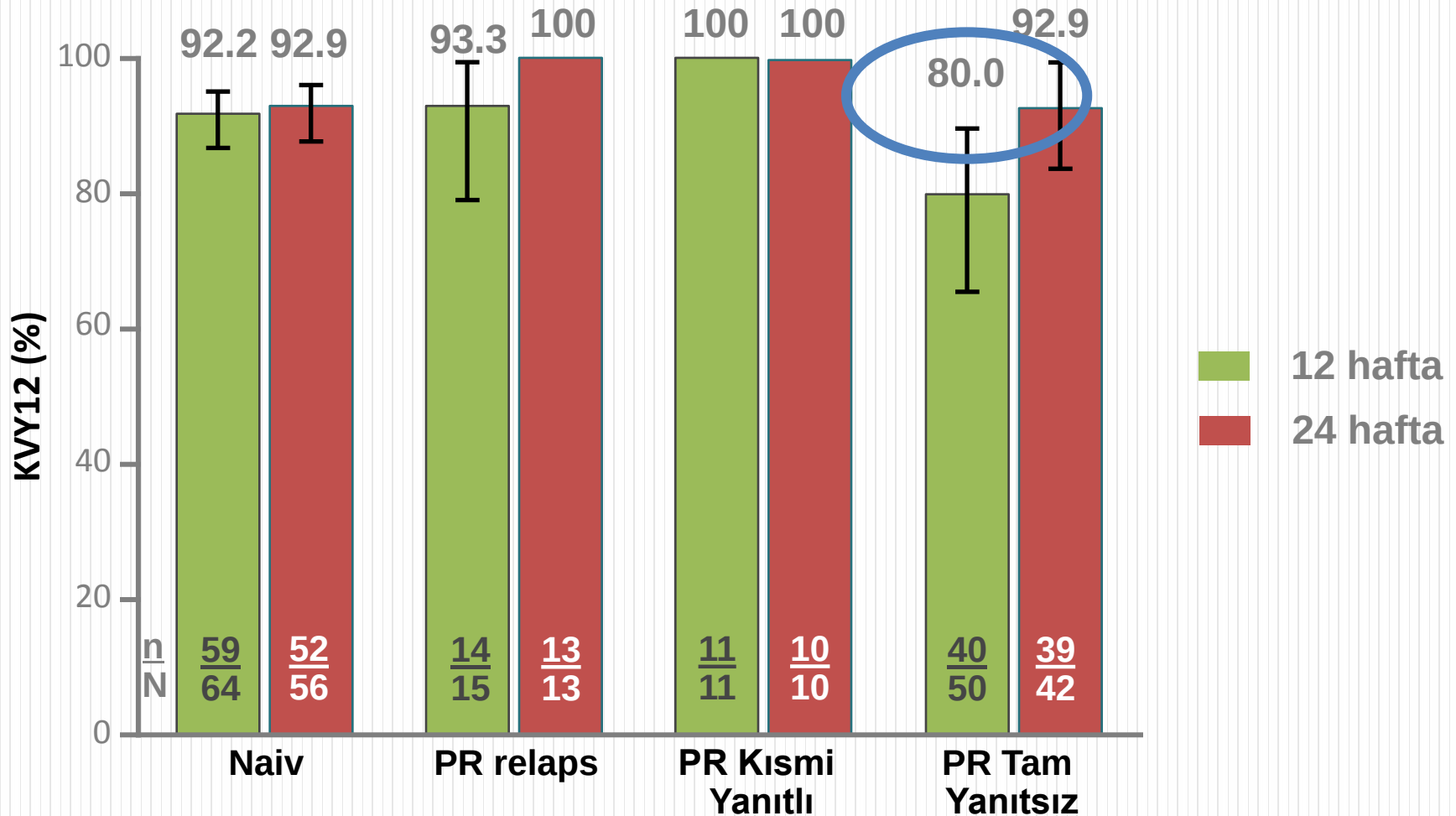
TURQUOISE-II: GT1, Tedavi-naiv ve Deneyimli Sirotik Hastalar-3

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

Hasta Özellikleri	12 hafta (n= 208)	24 hafta (n= 172)
Önceki Peg-IFN/RBV tedavisi		
Tam yanıtı	75/122 (61.5)	62/98 (63.3)
Kısmi yanıt	18/122 (14.8)	13/98 (13.3)
Nüks	29/122 (23.8)	23/98 (23.5)
Trombosit sayısı, x 10⁹/L ortalama	140.0 (104.0-188.5)	142.5 (105.0-183.0)
Albumin, g/L ortalama	40 (37-42)	39 (37-42)

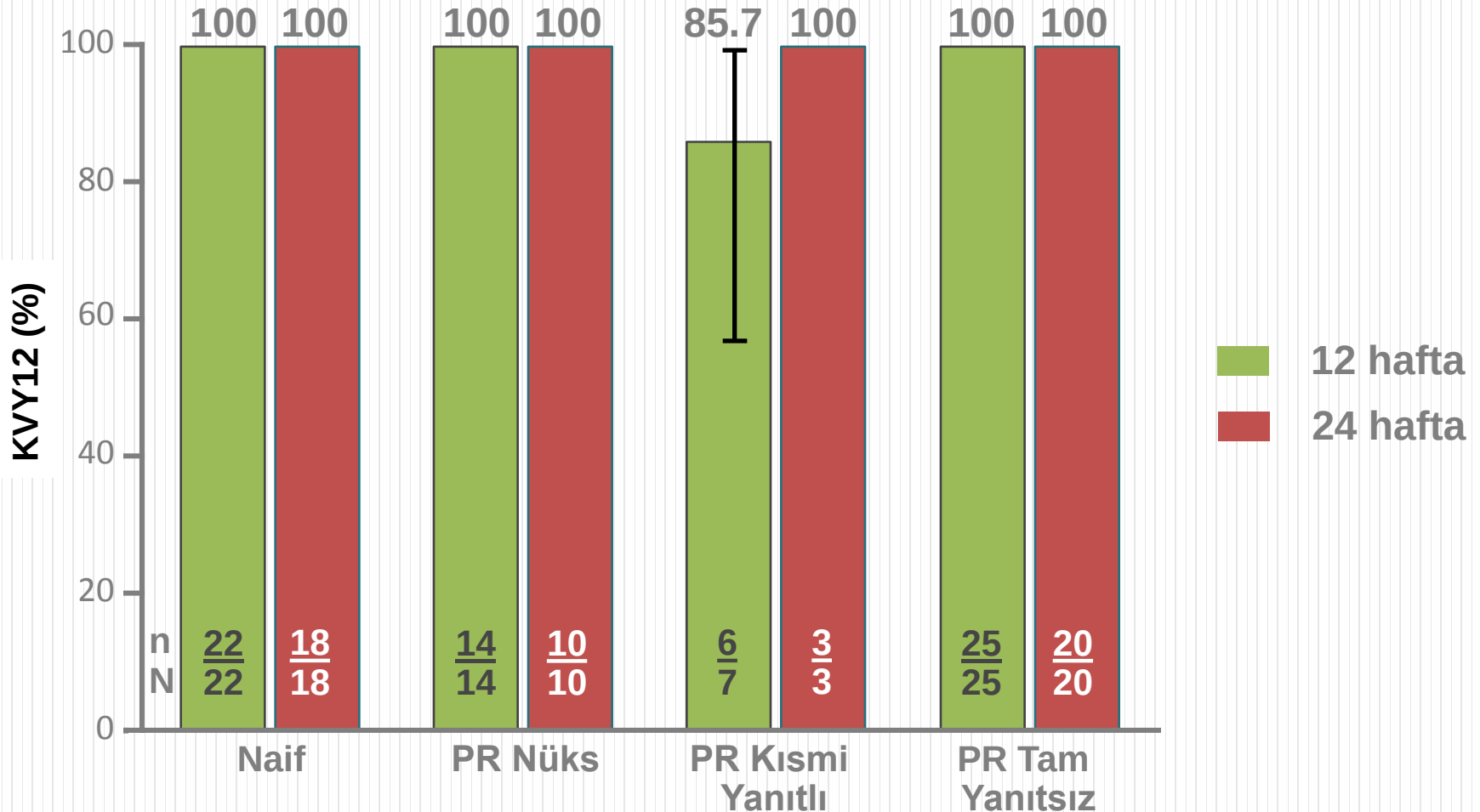
TURQUOISE-II: Önceki Tedavi Yanıtına Göre GT1a Hastalarda KVV12 Oranları

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



TURQUOISE-II: Önceki Tedavi Yanıtına Göre GT1b Hastalarda KVV12 Oranları

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



TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi-naiv ve Deneyimli Sirotik Hastalar-1

PTV/r/OBV/DSV 12 hafta



http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genotype 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015.

TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi-naiv ve Deneyimli Sirotik Hastalar-2

PTV/r/OBV/DSV 12 hafta

Hasta Özellikleri	PTV/r/OBV/DSV (n= 60)
Erkek, n (%)	37 (62.0)
Siyah, n (%)	7 (12.0)
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	59.5 $\pm$ 9.5
VKI (kg/m ²), ortalama $\pm$ SD	27.8 $\pm$ 5.4
IL28B non-CC, n (%)	50 (83.0)
HCV RNA (log ₁₀ IU/mL), ortalama $\pm$ SD	6.6 $\pm$ 0.6
PegIFN/RBV tedavi deneyimi, n (%)	33 (55.0)

http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genotype 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015.

TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi-naiv ve Deneyimli Sirotik Hastalar-3

PTV/r/OBV/DSV 12 hafta

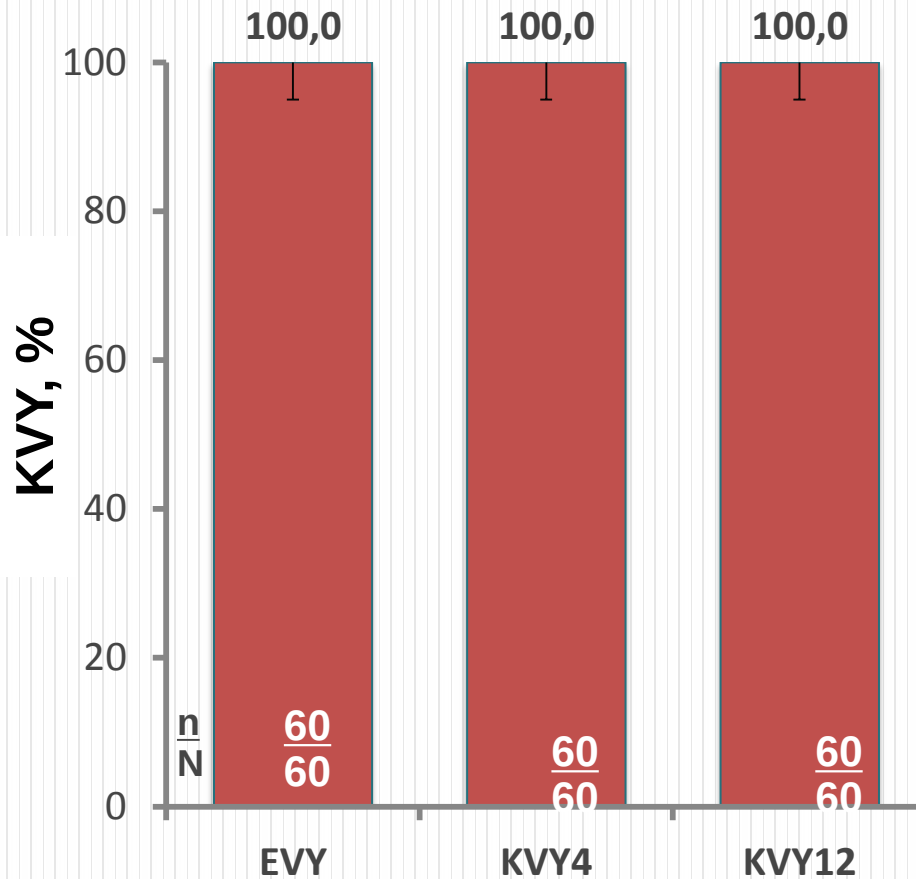
Hasta Özellikleri	PTV/r/OBV/DSV (n= 60)
Siroz değerlendirilmesi	
Biyopsi	19 (32.0)
FibroScan	41 (68.0)
FibroTest skoru, ortalama $\pm$ SD	0.83 $\pm$ 0.16
FibroScan, ortalama	19.0 (12.5 – 67.8)
Trombosit sayısı, $\times 10^9/L$	
Ortalama	132 (54 – 514)
<90, n (%)	13 (22.0)
Albumin, g/dL	
Ortalama	4.0 (2.8 – 4.5)
< 3.5, n (%)	10 (17.0)
Total bilirubin, mg/dL	
Ortalama	0.8 (0.3 – 2.5)
>1.5, n (%)	9 (15.0)
INR, ortalama	1.1 (0.9 – 1.3)

http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genotype 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015.

TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi-naiv ve deneyimli Sirotik Hastalar-4

PTV/r/OBV/DSV 12 hafta



Tüm hastalarda tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA değerleri negatif(<LLOQ).

Tüm hastalar tedaviyi tamamlamıştır.

Tüm hastalar KVVY12'ye ulaşmıştır.

EVY ... Erken Virolojik Yanıt
KVVY ... Kalıcı Virolojik Yanıt

http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genotype 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015.

Dekompanse Siroz Hastaları

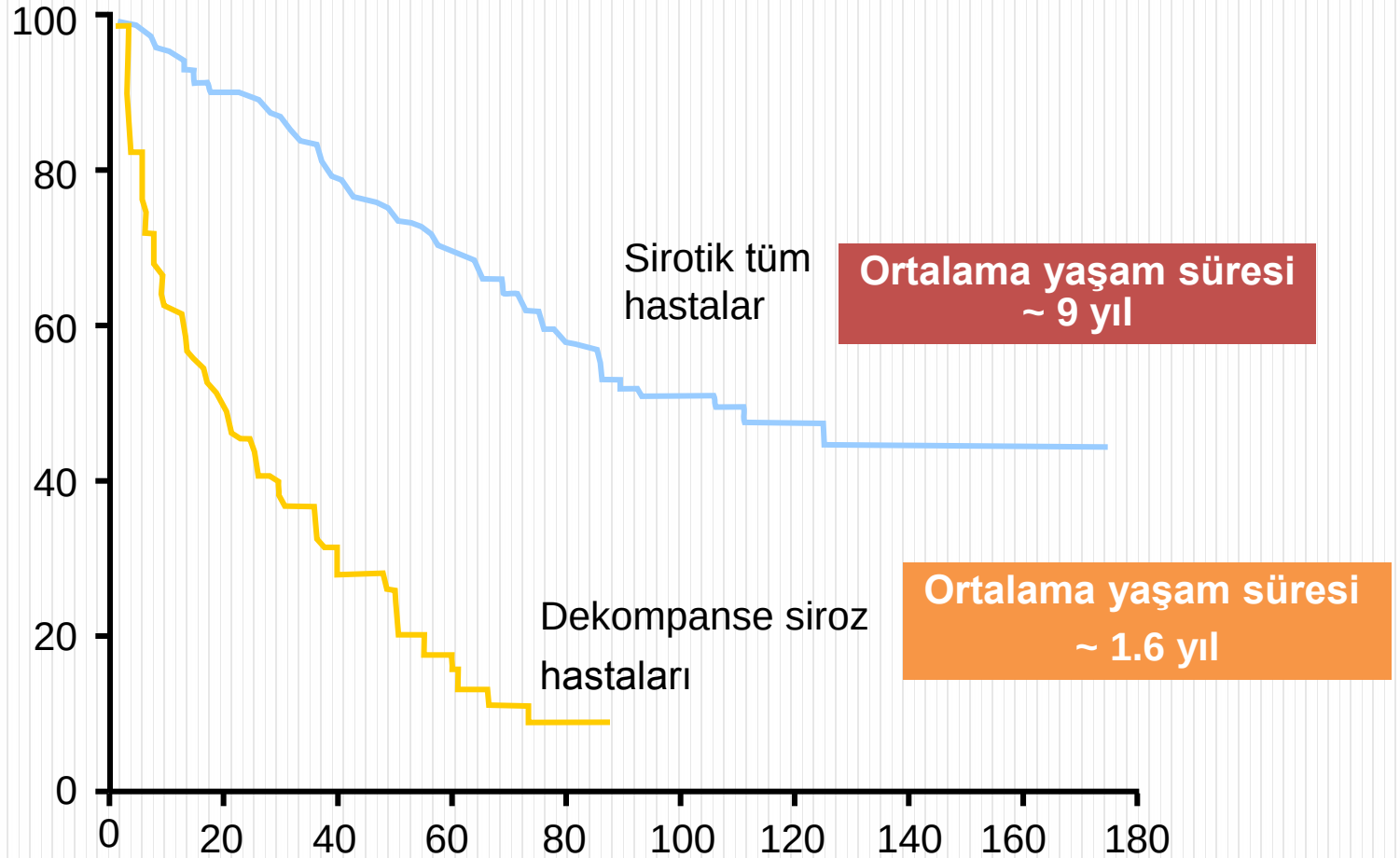
Kronik Karaciğer Hastalığının Doğal Seyri



Hepatik dekompensasyon un klinik deliller ortaya çıkmadan biyokimyasal olarak saptanabilir

Erken tanı, transplantasyon gereksiniminin ve mortalitenin azaltılması ve tedavi seçenekleri , açısından önemlidir

Dekompansezyon ve Yaşam Süresi



Sirotik Hastaların Değerlendirilmesi: Child-Pugh Skoru

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

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

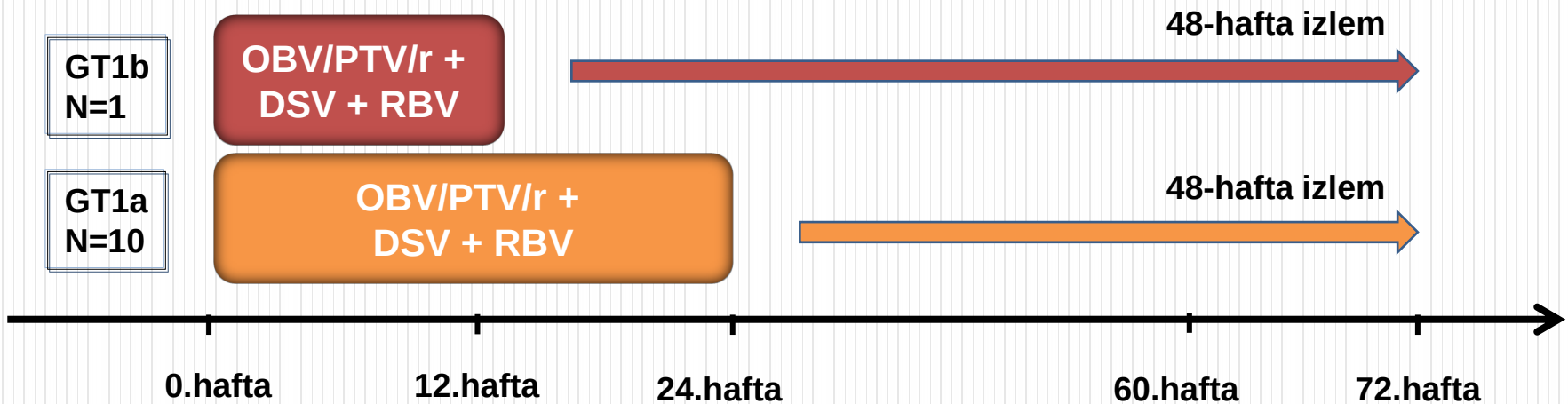
Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Skoru

MELD skoru = $0.957 \times \text{Log}_e (\text{kreatinin mg/dL}) + 0.378 \times \text{Log}_e (\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \text{Log}_e (\text{INR})$ > 14= dekompanse ???



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

- Açık etiketli, faz3b çalışma, dekompanse sirozlu olgular
- OBV/PTV/r (25/150/100 mg/gün) + DSV (250 mg günde iki kez) + kiloya ayarlı RBV(1000–1200 mg/gün) RBV → 12 veya 24 hafta
- Tedavi naiv veya PR deneyimli,
- Trombosit $\geq 25 \times 10^9/L$, albumin ≥ 2.8 g/dL,
- MELD skoru ≤ 18 Child-Pugh skoru B: 7–9



http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_35.htm

Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir With Ribavirin for HCV Genotype 1 Patients With Decompensated Cirrhosis AASLD 2015 Nov 13-17 San Francisco, CA

PTV/RTV/OMV + DSV + RBV: GT1, Dekompanse

Siroz, 12-24 Hafta

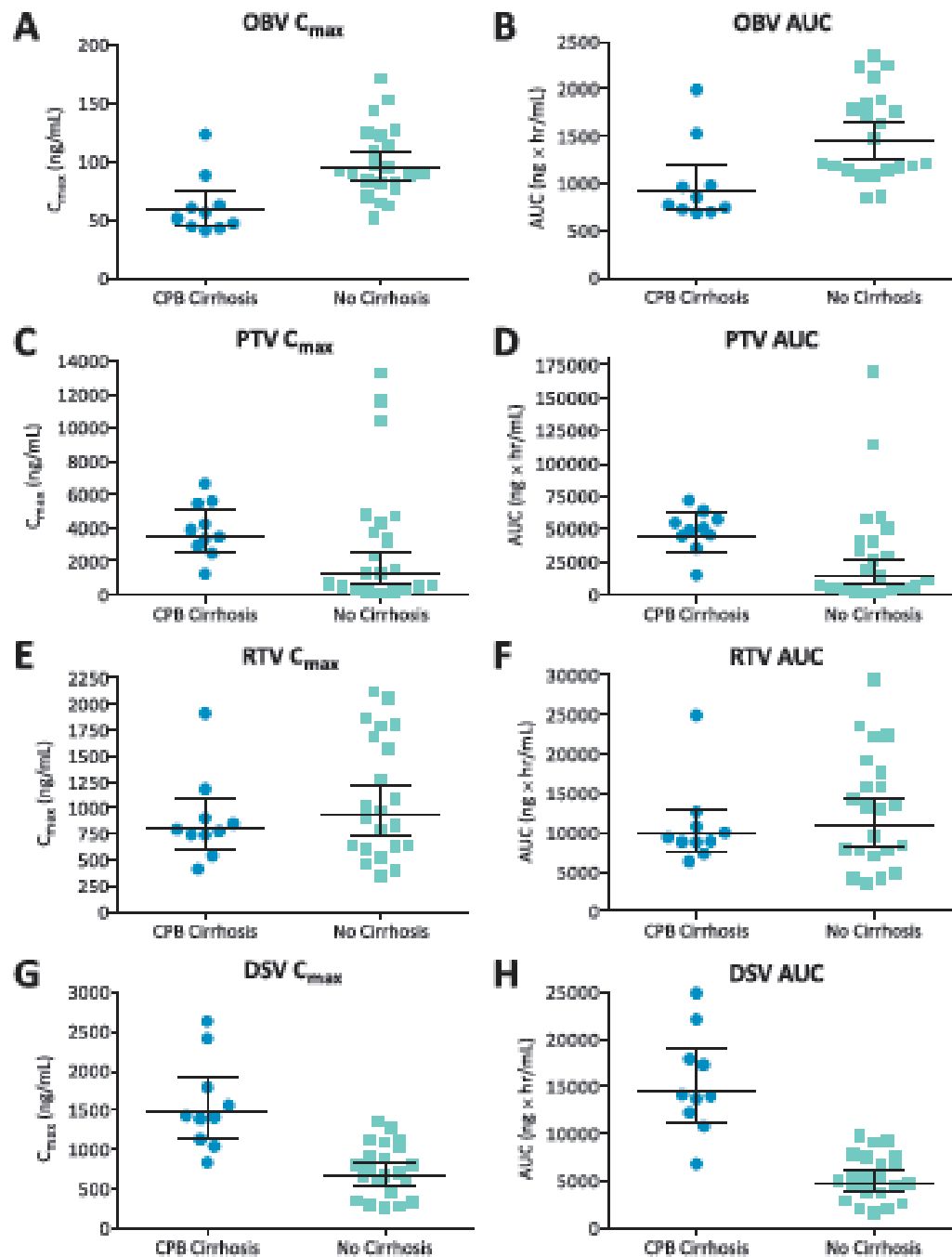
Hasta Özellikleri	Child-Pugh B OBV/PTV/r + DSV + RBV N = 11
Yaş (yıl), (min-maks)	59 (52–69)
Erkek, n (%)	9 (82)
Hispanik veya Latin, n (%)	25 (12.0)
HCV GT1a, n (%)	10 (91)
VKI (kg/m ²), (min-maks)	30 (22–42)
IL28B non-CC, n (%)	8 (73)
HCV RNA (log ₁₀ IU/mL), (min-maks)	5.8 (4.4–7.2)
Önceki pegIFN/RBV deneyimi, n (%)	5 (45)
Trombosit, median × 10 ⁹ /L (min-maks)	95 (44–162)
Albumin, median g/dL (min-maks)	3.3 (2.8–3.6)
CPB skoru, median (min-maks)	8 (6–9)
MELD skoru, median (min-maks)	10 (6–14)
Ascites, n (%)	9 (82)
Ensefalopati, n (%)	5 (45)

Demografik özellikler, viral yük ve HCV tedavisine yanıtları

Patient Characteristics	Patient #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Sex	Male	Male	Male	Male	Female	Female	Male	Male	Male	Male	Male
	Age	59	69	61	52	56	53	61	67	53	57	60
	Tx Experienced	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No
	Albumin	3.4	3.5	3.1	3.2	3.5	3.6	3.5	3.0	3.0	3.2	2.8
	Platelet Count	104	44	118	138	67	105	79	75	67	159	101
	CP Score	7	7	7	9	7	8	7	9	8	8	8
	HCV GT	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1b
Treatment Week	D1	2720000	24000	835000	208000	1740000	162000	410000	16200000	639000	592000	2390000
	1	508			67	177			6110	194	45	750
	2	140							1170	34		86
	4								55			
	8											
	12											
	16											
	24											
	PTW4											
	PTW12											

6.hastada 21.haftada hiponatremi nedeniyle tedavi kesildi, yine de KVV12 elde edildi
Asitte artış, GİS kanama, ensefalopati, HSK, KBY

- Sarı renk (HCV RNA <25 IU/mL).
- Yeşil renk (HCV RNA <15 IU/mL).



**PTV/RTV/OMV + DSV +
RBV Tedavisıyla
Dekompanse Siroz ve
Sirotik Olmayan
Hastalarda C_{max} ve AUC
Düzeyleri**

SONUÇ

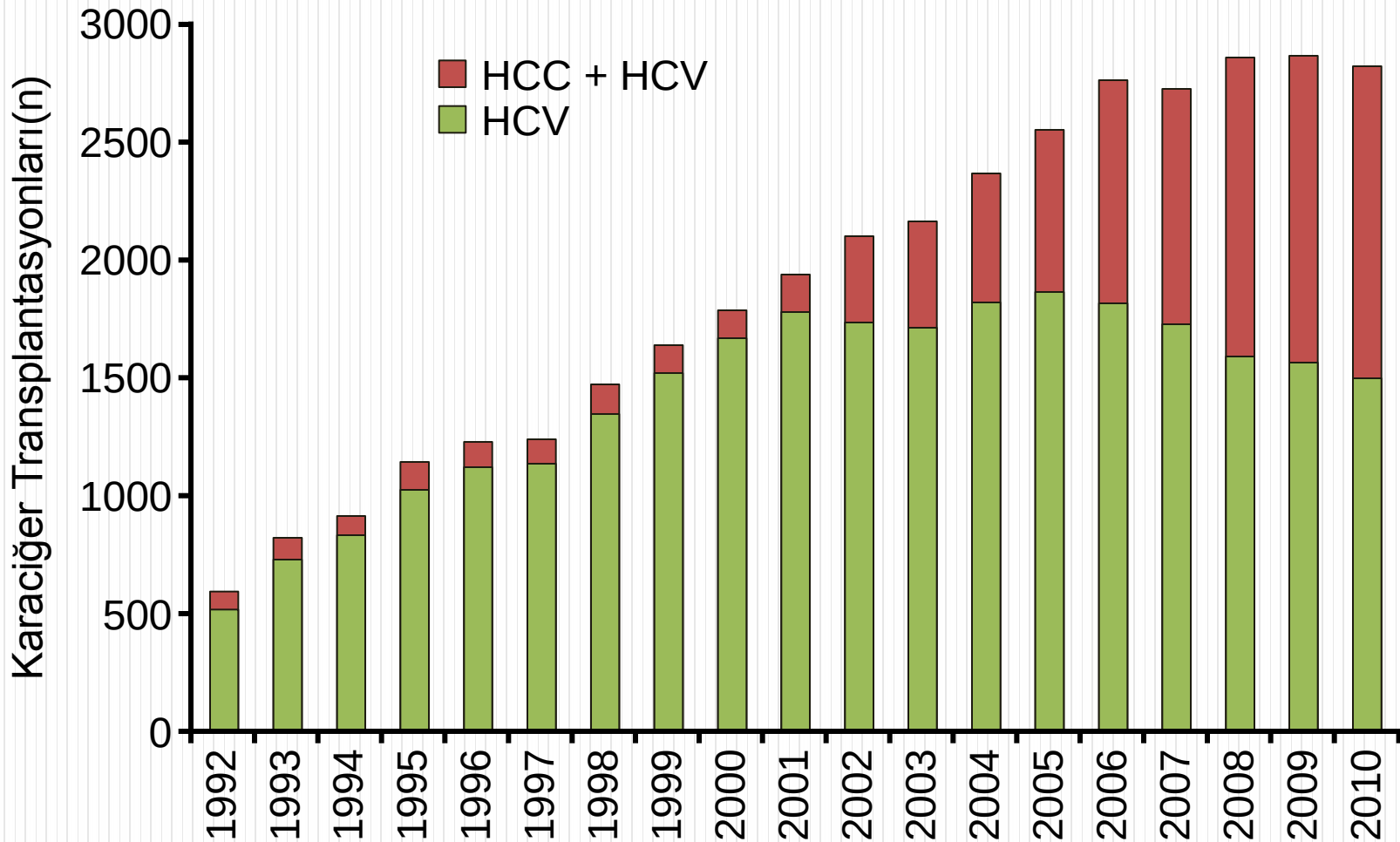
- Dekompanse sirozlu tüm HCV GT1 hastalarında 12-24 hafta OBV/PTV/r + DSV + RBV tedavisiyle KVV12 elde edildi
- Hiperbilirubinemi ve anemi oranları yüksekti ancak tedavi üzerinde olumsuz etkileri olmadı

Dekompanse Sirozda Yaklaşım (Child-Pugh C)

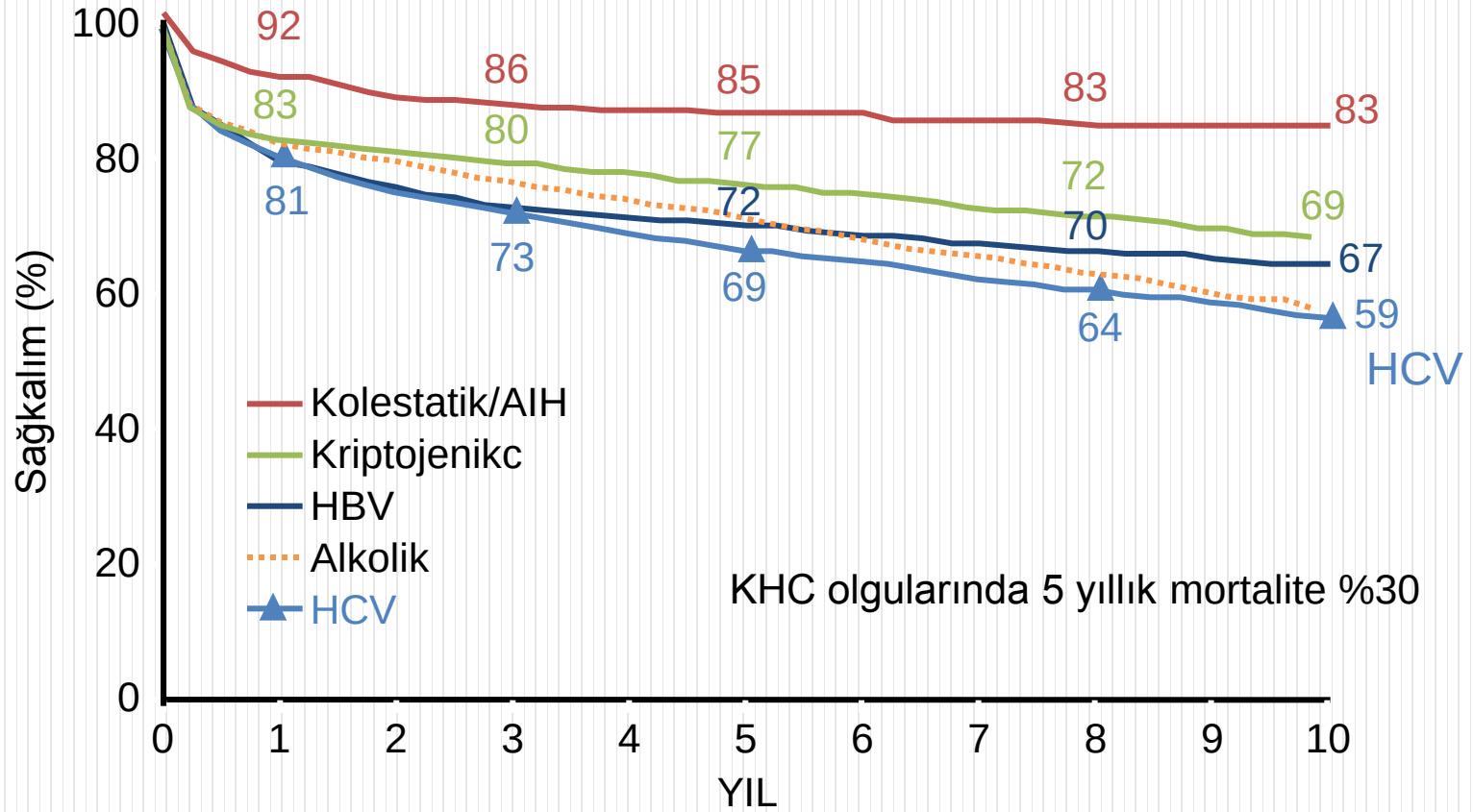
- Karaciğer transplantasyon ünitelerinde izlenmeli
- IFN, TVR, BOC, SMV ve OMV/PTV/RTV + DSV'den kaçınılmalı
- GT1/4 HCV infeksiyonu
 - Daklatasvir+SOF+ RBV (600 mg), 12 hafta
 - LDV/SOF + RBV (600 mg), 12 hafta
 - SOF tedavisine yanıtızsız ise 24 hafta
 - LDV/SOF 24 hafta, anemik ya da RBV intoleransı varsa
- GT2/3 HCV infeksiyonu
 - Daklatasvir+SOF+ RBV (600 mg), 12 hafta
 - SOF + RBV 48 haftaya kadar

KC Transplant Hastaları

ABD'de Karaciğer Transplantasyonlarının ~ 50% KHC Hastalarına yapılmaktadır



KHC Posttransplant Yaşam süresi



Posttransplant Fibrozis Gelişimi ile İlişkili Faktörler

Konak Faktörleri

- Siyah ırk
- Kadın cinsiyet
- HIV koinfeksiyonu
- *IL28B* genotipi

Transplant-ilişkili Faktörler

- Akut rejeksiyon tedavileri
- CMV infeksiyonu
- Posttransplant DM
- Immunosupresyon

Vericiye Ait Faktörler

- İleri yaş
- Soğuk iskemi süresi
- Siyah ırk dışı
- Yüksek risk indeksi
- *IL28B* genotipi

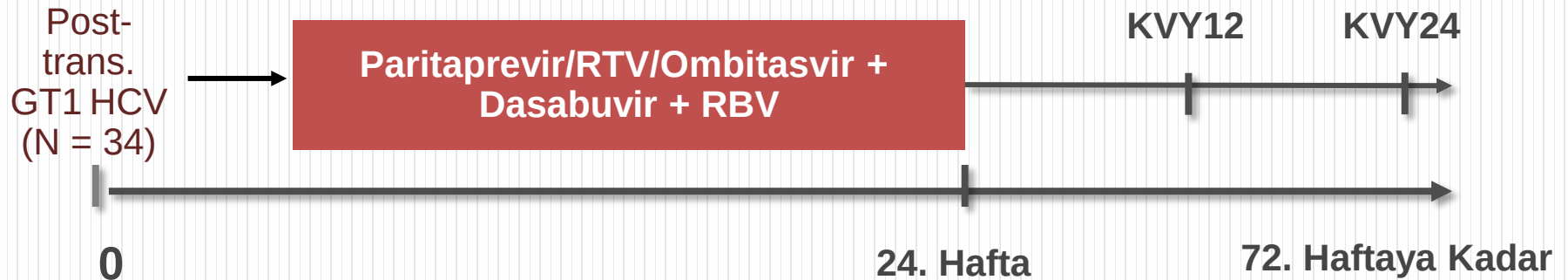
Viral Faktörler

- Transplantasyon sırasında yüksek HCV RNA

CORAL-I: HCV GT1, Post-transplant, Naiv veya Tedavi Deneyimli Hastalar

PTV/r/OBV/DSV + RBV 24 hafta

- Açık etiketli Faz II çalışma
- Kronik HCV GT1, naiv veya IFN deneyimli,
- Takrolimus, siklosporin veya diğer immunsup. kullanan,
- $\leq$ F2 METAVIR skorlu hastalar



CORAL-I: Demografik Özellikler

Hasta Özellikleri	Paritaprevir/RTV/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV, (n= 34)
Transplantasyon öncesi Peg-IFN/RBV tedavisine yanıtı, n (%)	24 (71.0)
METAVIR fibrozis düzeyi, n (%)	
F0	6 (18.0)
F1	13 (38.0)
F2	15 (44.0)
Transplantasyondan beri geçen süre, ay ortalama	39.5 (12.9-136.4)
Primer immünoşüpresif tedavi, n (%)	
Takrolimus	29 (85.0)
Siklosporin	5 (15.0)
Diğer immünoşüpresif tedaviler, n (%)	
Mikofenolik asit	11 (32.0)
Prednison	2 (6.0)

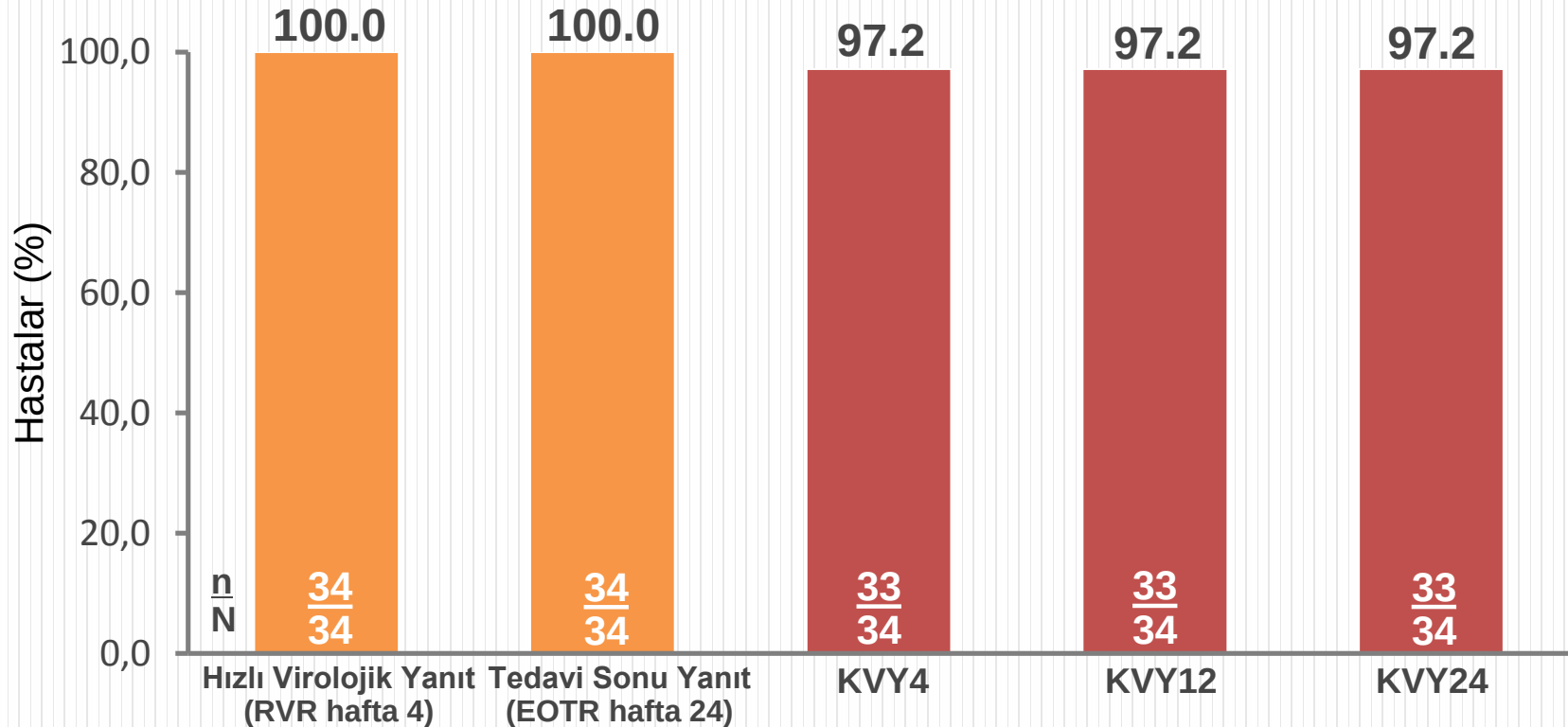
CORAL-I: Demografik Özellikler

Hasta Özellikleri	Paritaprevir/RTV/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV, (n= 34)
Kreatinin klirensi, ml/dk	90.5 ± 26.424
Kreatinin, mg/dL	1.1 ± 0.23
Alkalın fosfotaz, U/L	109.3 ± 40.4
Karaciğer enzimleri, U/L	
Alanin aminotransferaz	78.9 ± 62.7
Aspartat aminotransferaz	63.9 ± 43.5
γ-Glutamiltransferaz	170.3 ± 182.4

CORAL-I: Demografik Özellikler

Hasta Özellikleri	Paritaprevir/RTV/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV, (n= 34)
Erkek, n (%)	27 (79.0)
İrk, n (%)	
Beyaz	29 (85.0)
Siyah	4 (12.0)
Çoklu	1 (3.0)
Hispanik veya Latin, n (%)	6 (18.0)
Yaş (yıl), ortalama	59.6 ± 6.6
VKI (kg/m ²), ortalama	29.7 ± 4.5
HCV genotip 1a, n (%)	29 (85.0)
IL28B non-CC, n (%)	26 (76.0)
HCV RNA log ₁₀ IU/mL, ortalama	6.6 ± 0.5

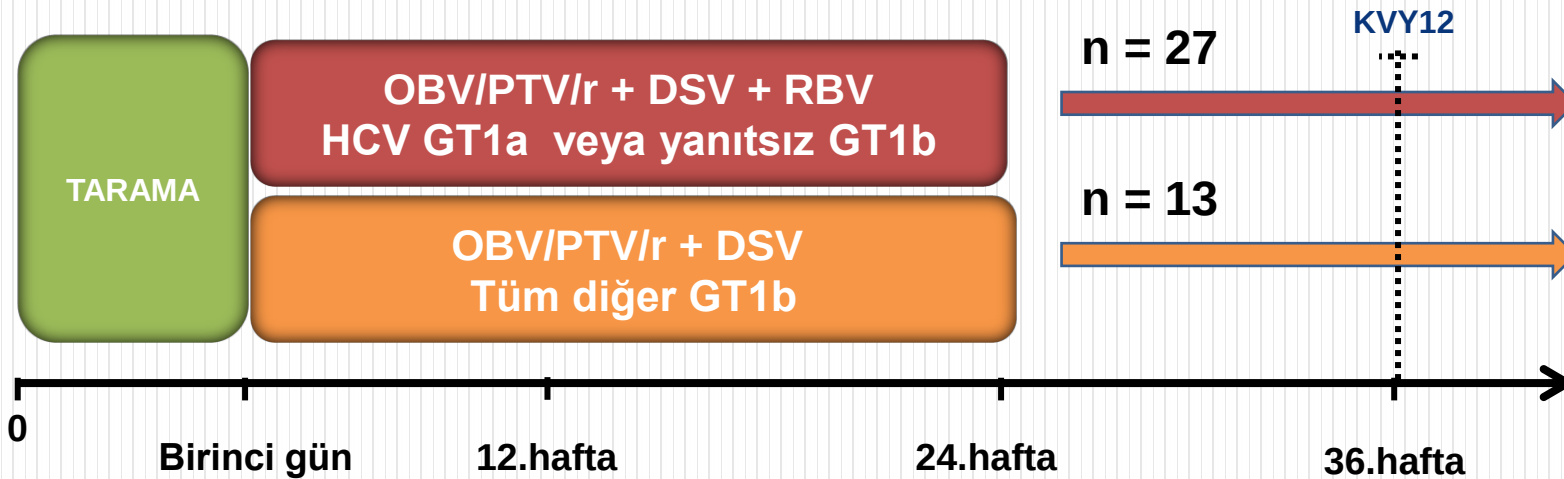
CORAL-I: HCV GT1, Post-transplant, Tedavi Sonuçları



- Hiçbir hastada alevlenme olmadı ve bir hastada nüks görüldü (TS 3. gün)

CORAL-I Cohort 2 → Post-Transplant HCV Rekürrens Hastalarında PTV/RTV/OMV + DSV ± RBV, 24 hafta

- HCV GT1 tedavi naiv veya deneyimli,
- KC transplantlı (<12 ay),
- Fi brosis ≤F3 (Metavir veya eşdeğeri)

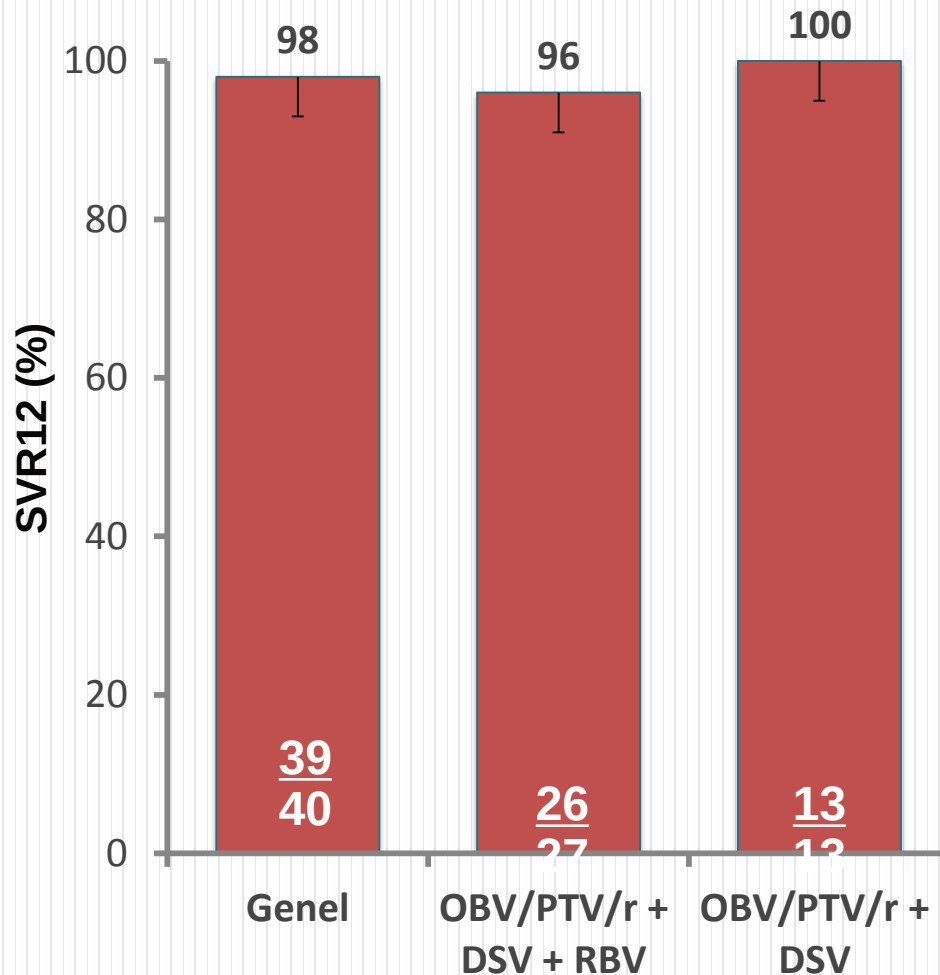


Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir With or Without Ribavirin for Patients With Post-Transplant HCV Recurrence. Presented at the 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 13–17, 2015, San Francisco, California

CORAL-I Cohort 2: Post-Transplant HCV Rekürrens Hastaları

Hasta Özellikleri	OBV/PTV/r + DSV + RBV n = 27	OBV/PTV/r + DSV, n = 13
Erkek, n (%)	23 (85)	8 (62)
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	58 $\pm$ 6.7	62 $\pm$ 5.8
VKI (kg/m ²), ortalama $\pm$ SD	28 $\pm$ 3.8	28 $\pm$ 4.7
HCV genotip, n (%)		
1a	21 (78)	0 (0)
1b	6 (22)	13 (100)
IL28B non-CC, n (%)	23 (85)	4 (31)
HCV RNA (log10 IU/mL), ortalama $\pm$ SD	6.7 $\pm$ 0.7	7 $\pm$ 0.4
Post-liver transplant IFN veya PegIFN $\pm$ RBV, n (%)		
Tedavi-naiv	15 (56)	8 (62)
Tedavi-deneyimli		
Yanıtli	0 (0)	5 (38)
Yanıtsız	12 (44)	0 (0)
Metavir fi brosis stage,e n (%)		
F0–F1	16 (62)	8 (62)
F2	9 (35)	2 (15)
F3	1 (3.8)	3 (23)

CORAL-I Cohort 2: Post-Transplant HCV Rekürrens Hastaları



Ombitasvir/Paritaprevir/r and Dasabuvir With or Without Ribavirin for Patients With Post-Transplant HCV Recurrence. Presented at the 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 13–17, 2015, San Francisco, California

SONUÇ

- HCV GT1 ve hafif orta fibrozisli KC transplant alıcılarında OBV/PTV/r + DSV $\pm$ RBV tedavisiyle yüksek KVV elde edildi
- Tedavi genel olarak iyi tolere edildi
- Ribavirinsiz rejim ile GT1b hastalarında KVV12 %100 idi
- Child-Pugh A sirozlu KC transplant alıcılarında ve sirozsuz renal transplant alıcılarında OBV/PTV/r + DSV, $\pm$ RBV tedavisiyle ilgili kohort değerlendiriliyor

Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Yaklaşım

AASLD-2015

GT1,4 HCV infeksiyonu, komp.siroz dahil

- Daklatasvir+SOF+ RBV (600 mg), 12 hafta
- LDV/SOF + RBV, 12 hafta
- RBV tolere edemeyen
 - Daklatasvir+SOF, 24 hafta
 - LDV/SOF, 24 hafta
- Alternatif
 - SOF + SMV ± RBV, 12 hafta

EASL-2015

Sirozu olmayan veya sirotik olgular (Child-Pugh A)

- GT1,4,5,6: LDV/SOF + RBV, 12 hf
- GT2: SOF + RBV, 12 hf
- Tüm GT: SOF + DCV + RBV, 12 hf
- **GT1b: OMV/PTV/RTV+ DSV + RBV, 12 hf**
- **GT1a: OMV/PTV/RTV+ DSV + RBV, 24 hf**



RUBY1: Omnitetracycline/Ribonavirin or Danabrevir 2 Ribavirin in Non-Girrhic HCV Genotype 1-Infected Patients With Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease

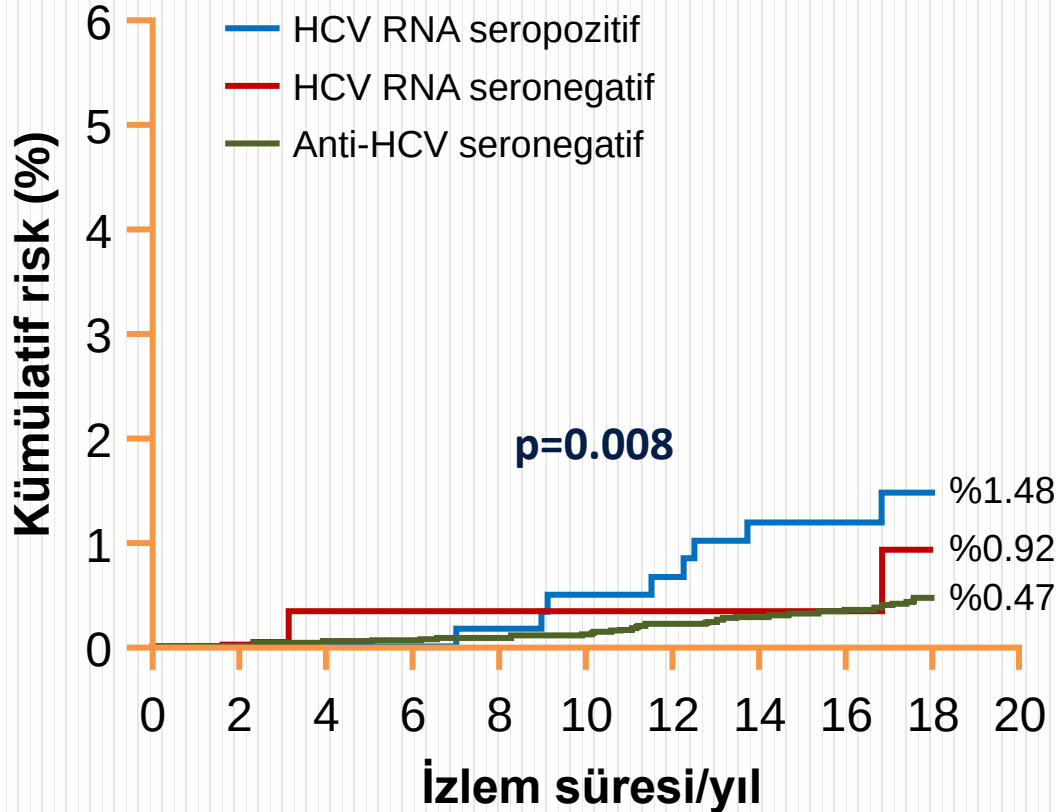
Paul J. Ponsky¹, A. Kishore², Paul J. Ponsky¹, Pawan J. Kishore², Eric Cohen³, Michael Barakat⁴, Mark A. Schuchman⁵, David Bernstein⁶, Daniel E. Cohen⁷, Remy J. Dushoff⁸, David Wang⁹, Anik Kapur¹⁰, Marjan Asgari¹¹, David J. Ponsky¹², David J. Ponsky¹³, David J. Ponsky¹⁴, David J. Ponsky¹⁵, David J. Ponsky¹⁶, David J. Ponsky¹⁷, David J. Ponsky¹⁸, David J. Ponsky¹⁹, David J. Ponsky²⁰, David J. Ponsky²¹, David J. Ponsky²², David J. Ponsky²³, David J. Ponsky²⁴, David J. Ponsky²⁵, David J. Ponsky²⁶, David J. Ponsky²⁷, David J. Ponsky²⁸, David J. Ponsky²⁹, David J. Ponsky³⁰, David J. Ponsky³¹, David J. Ponsky³², David J. Ponsky³³, David J. Ponsky³⁴, David J. Ponsky³⁵, David J. Ponsky³⁶, David J. Ponsky³⁷, David J. Ponsky³⁸, David J. Ponsky³⁹, David J. Ponsky⁴⁰, David J. Ponsky⁴¹, David J. Ponsky⁴², David J. Ponsky⁴³, David J. Ponsky⁴⁴, David J. Ponsky⁴⁵, David J. Ponsky⁴⁶, David J. Ponsky⁴⁷, David J. Ponsky⁴⁸, David J. Ponsky⁴⁹, David J. Ponsky⁵⁰, David J. Ponsky⁵¹, David J. Ponsky⁵², David J. Ponsky⁵³, David J. Ponsky⁵⁴, David J. Ponsky⁵⁵, David J. Ponsky⁵⁶, David J. Ponsky⁵⁷, David J. Ponsky⁵⁸, David J. Ponsky⁵⁹, David J. Ponsky⁶⁰, David J. Ponsky⁶¹, David J. Ponsky⁶², David J. Ponsky⁶³, David J. Ponsky⁶⁴, David J. Ponsky⁶⁵, David J. Ponsky⁶⁶, David J. Ponsky⁶⁷, David J. Ponsky⁶⁸, David J. Ponsky⁶⁹, David J. Ponsky⁷⁰, David J. Ponsky⁷¹, David J. Ponsky⁷², David J. Ponsky⁷³, David J. Ponsky⁷⁴, David J. Ponsky⁷⁵, David J. Ponsky⁷⁶, David J. Ponsky⁷⁷, David J. Ponsky⁷⁸, David J. Ponsky⁷⁹, David J. Ponsky⁸⁰, David J. Ponsky⁸¹, David J. Ponsky⁸², David J. Ponsky⁸³, David J. Ponsky⁸⁴, David J. Ponsky⁸⁵, David J. Ponsky⁸⁶, David J. Ponsky⁸⁷, David J. Ponsky⁸⁸, David J. Ponsky⁸⁹, David J. Ponsky⁹⁰, David J. Ponsky⁹¹, David J. Ponsky⁹², David J. Ponsky⁹³, David J. Ponsky⁹⁴, David J. Ponsky⁹⁵, David J. Ponsky⁹⁶, David J. Ponsky⁹⁷, David J. Ponsky⁹⁸, David J. Ponsky⁹⁹, David J. Ponsky¹⁰⁰, David J. Ponsky¹⁰¹, David J. Ponsky¹⁰², David J. Ponsky¹⁰³, David J. Ponsky¹⁰⁴, David J. Ponsky¹⁰⁵, David J. Ponsky¹⁰⁶, David J. Ponsky¹⁰⁷, David J. Ponsky¹⁰⁸, David J. Ponsky¹⁰⁹, David J. Ponsky¹¹⁰, David J. Ponsky¹¹¹, David J. Ponsky¹¹², David J. Ponsky¹¹³, David J. Ponsky¹¹⁴, David J. Ponsky¹¹⁵, David J. Ponsky¹¹⁶, David J. Ponsky¹¹⁷, David J. Ponsky¹¹⁸, David J. Ponsky¹¹⁹, David J. Ponsky¹²⁰, David J. Ponsky¹²¹, David J. Ponsky¹²², David J. Ponsky¹²³, David J. Ponsky¹²⁴, David J. Ponsky¹²⁵, David J. Ponsky¹²⁶, David J. Ponsky¹²⁷, David J. Ponsky¹²⁸, David J. Ponsky¹²⁹, David J. Ponsky¹³⁰, David J. Ponsky¹³¹, David J. Ponsky¹³², David J. Ponsky¹³³, David J. Ponsky¹³⁴, David J. Ponsky¹³⁵, David J. Ponsky¹³⁶, David J. Ponsky¹³⁷, David J. Ponsky¹³⁸, David J. Ponsky¹³⁹, David J. Ponsky¹⁴⁰, David J. Ponsky¹⁴¹, David J. Ponsky¹⁴², David J. Ponsky¹⁴³, David J. Ponsky¹⁴⁴, David J. Ponsky¹⁴⁵, David J. Ponsky¹⁴⁶, David J. Ponsky¹⁴⁷, David J. Ponsky¹⁴⁸, David J. Ponsky¹⁴⁹, David J. Ponsky¹⁵⁰, David J. Ponsky¹⁵¹, David J. Ponsky¹⁵², David J. Ponsky¹⁵³, David J. Ponsky¹⁵⁴, David J. Ponsky¹⁵⁵, David J. Ponsky¹⁵⁶, David J. Ponsky¹⁵⁷, David J. Ponsky¹⁵⁸, David J. Ponsky¹⁵⁹, David J. Ponsky¹⁶⁰, David J. Ponsky¹⁶¹, David J. Ponsky¹⁶², David J. Ponsky¹⁶³, David J. Ponsky¹⁶⁴, David J. Ponsky¹⁶⁵, David J. Ponsky¹⁶⁶, David J. Ponsky¹⁶⁷, David J. Ponsky¹⁶⁸, David J. Ponsky¹⁶⁹, David J. Ponsky¹⁷⁰, David J. Ponsky¹⁷¹, David J. Ponsky¹⁷², David J. Ponsky¹⁷³, David J. Ponsky¹⁷⁴, David J. Ponsky¹⁷⁵, David J. Ponsky¹⁷⁶, David J. Ponsky¹⁷⁷, David J. Ponsky¹⁷⁸, David J. Ponsky¹⁷⁹, David J. Ponsky¹⁸⁰, David J. Ponsky¹⁸¹, David J. Ponsky¹⁸², David J. Ponsky¹⁸³, David J. Ponsky¹⁸⁴, David J. Ponsky¹⁸⁵, David J. Ponsky¹⁸⁶, David J. Ponsky¹⁸⁷, David J. Ponsky¹⁸⁸, David J. Ponsky¹⁸⁹, David J. Ponsky¹⁹⁰, David J. Ponsky¹⁹¹, David J. Ponsky¹⁹², David J. Ponsky¹⁹³, David J. Ponsky¹⁹⁴, David J. Ponsky¹⁹⁵, David J. Ponsky¹⁹⁶, David J. Ponsky¹⁹⁷, David J. Ponsky¹⁹⁸, David J. Ponsky¹⁹⁹, David J. Ponsky²⁰⁰, David J. Ponsky²⁰¹, David J. Ponsky²⁰², David J. Ponsky²⁰³, David J. Ponsky²⁰⁴, David J. Ponsky²⁰⁵, David J. Ponsky²⁰⁶, David J. Ponsky²⁰⁷, David J. Ponsky²⁰⁸, David J. Ponsky²⁰⁹, David J. Ponsky²¹⁰, David J. Ponsky²¹¹, David J. Ponsky²¹², David J. Ponsky²¹³, David J. Ponsky²¹⁴, David J. Ponsky²¹⁵, David J. Ponsky²¹⁶, David J. Ponsky²¹⁷, David J. Ponsky²¹⁸, David J. Ponsky²¹⁹, David J. Ponsky²²⁰, David J. Ponsky²²¹, David J. Ponsky²²², David J. Ponsky²²³, David J. Ponsky²²⁴, David J. Ponsky²²⁵, David J. Ponsky²²⁶, David J. Ponsky²²⁷, David J. Ponsky²²⁸, David J. Ponsky²²⁹, David J. Ponsky²³⁰, David J. Ponsky²³¹, David J. Ponsky²³², David J. Ponsky²³³, David J. Ponsky²³⁴, David J. Ponsky²³⁵, David J. Ponsky²³⁶, David J. Ponsky²³⁷, David J. Ponsky²³⁸, David J. Ponsky²³⁹, David J. Ponsky²⁴⁰, David J. Ponsky²⁴¹, David J. Ponsky²⁴², David J. Ponsky²⁴³, David J. Ponsky²⁴⁴, David J. Ponsky²⁴⁵, David J. Ponsky²⁴⁶, David J. Ponsky²⁴⁷, David J. Ponsky²⁴⁸, David J. Ponsky²⁴⁹, David J. Ponsky²⁵⁰, David J. Ponsky²⁵¹, David J. Ponsky²⁵², David J. Ponsky²⁵³, David J. Ponsky²⁵⁴, David J. Ponsky²⁵⁵, David J. Ponsky²⁵⁶, David J. Ponsky²⁵⁷, David J. Ponsky²⁵⁸, David J. Ponsky²⁵⁹, David J. Ponsky²⁶⁰, David J. Ponsky²⁶¹, David J. Ponsky²⁶², David J. Ponsky²⁶³, David J. Ponsky²⁶⁴, David J. Ponsky²⁶⁵, David J. Ponsky²⁶⁶, David J. Ponsky²⁶⁷, David J. Ponsky²⁶⁸, David J. Ponsky²⁶⁹, David J. Ponsky²⁷⁰, David J. Ponsky²⁷¹, David J. Ponsky²⁷², David J. Ponsky²⁷³, David J. Ponsky

Son Dönem Renal Hastalıkta KHC

- ABD'de hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı
 - ~ %8 (400,000 HD hastasında)^[1]
 - Genel popülasyondan beş kat daha yüksek
- Gelişmiş ülkelerde KBY hastalarında HCV prevalansı %2.6-23 (ort. %13.5)^[2]
 - Hemodiyalizle geçirilen yıl sayısı HCV için bağımsız risk faktörü^[2]
 - HCV infeksiyonu bu olgularda bağımsız olarak mortaliteyle ilişkili^[3]
 - HSK ve siroz riski de normal popülasyondan daha yüksek

- Gözlemsel çalışmalarda 890,560 kişi değerlendirilmiş ve HCV seropozitif olanlarda olmayanlara oranla
 - eGFR <60mL/min/1.73m2 riski %70 daha fazla

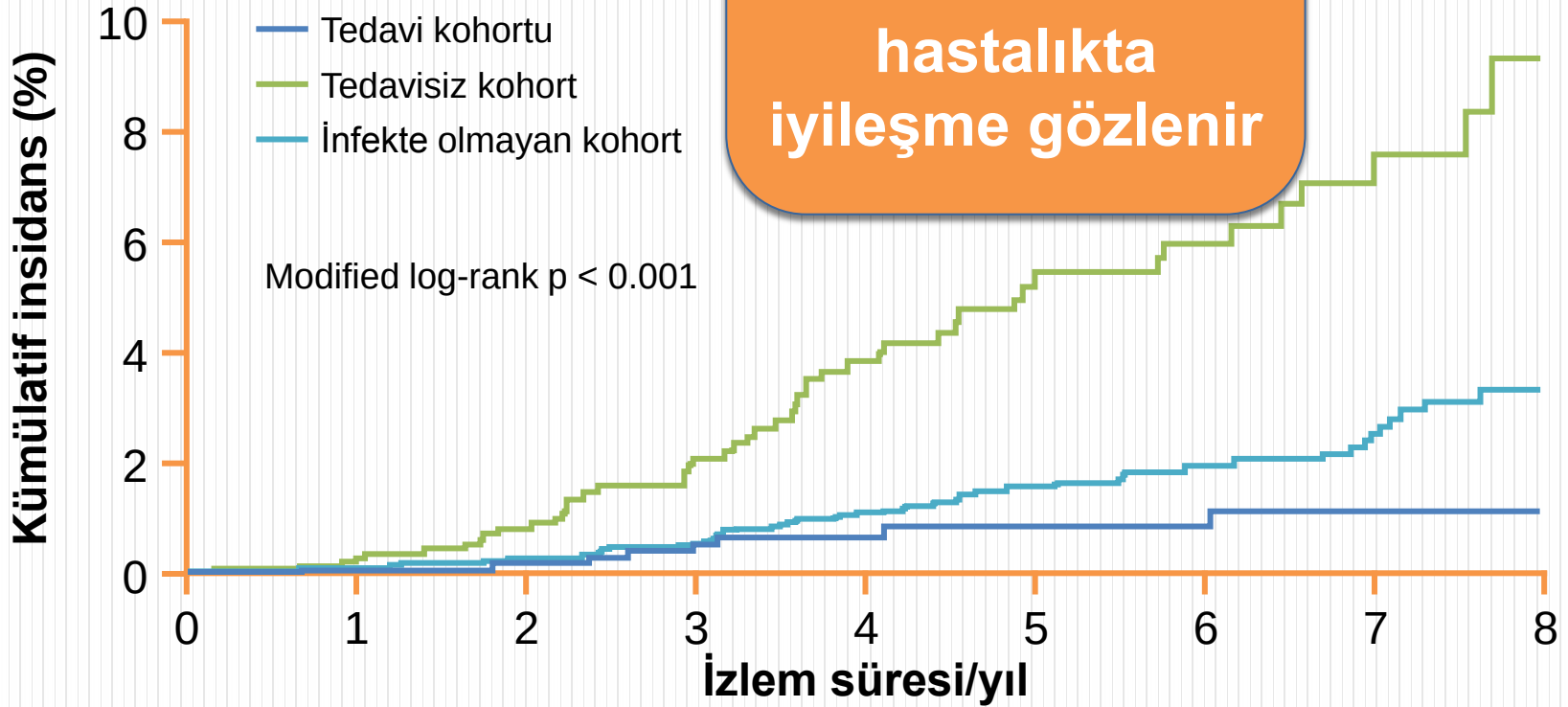
Fabrizi F, et al. New Journal of Science 2014. doi:10.1155/2014/180203.



**HCV infeksiyonu
renal hastalığa
bağlı mortaliteyi
artırır**

Lee MH, et al. J Inf Dis 2012;206: 469–77.

Anti-HCV tedaviyle son dönem renal hastalıkta iyileşme gözlenir

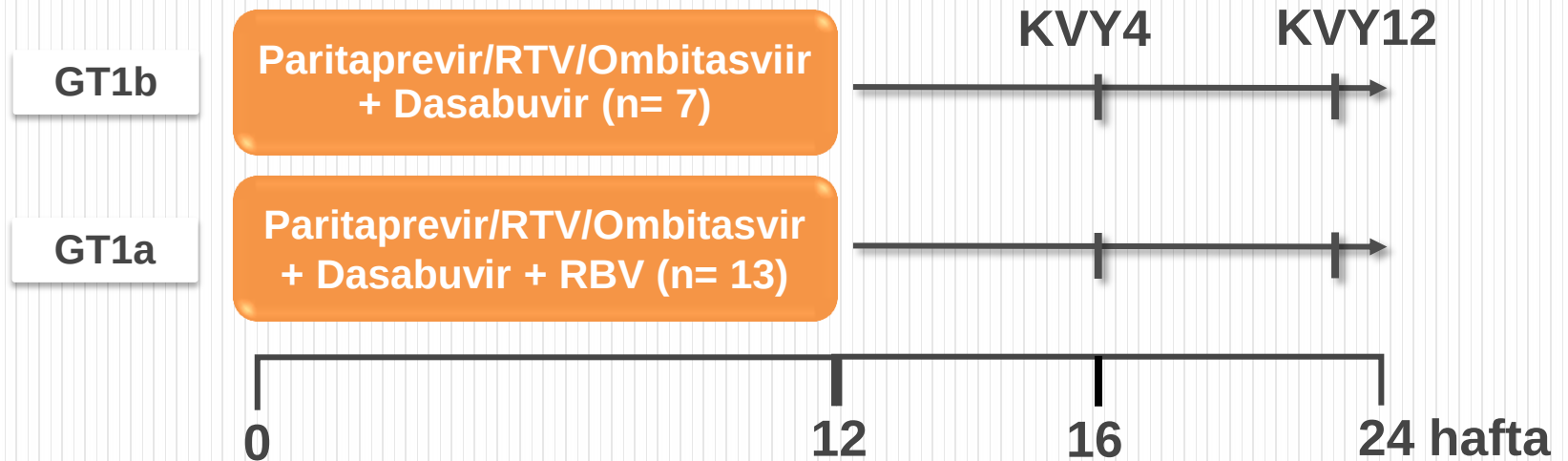


Riskli sayısı

Tedavi edilen	1411	1400	987	755	586	418	303	168	47
Ted. edilmeyen	1411	1388	962	711	530	362	262	152	43
İnfekte olmayan	5644	5591	3928	2980	2322	1624	1194	684	201

* Results from a historical study, and have not yet been confirmed with the AbbVie regimen.

RUBY-I: HCV GT1, Naiv, Nonsirotik, Renal Yetmezliği Olan Hastalar



Kronik HCV GT1 ile enfekte, daha önceden tedavi almamış, eGFR <30 mL/dk/1.73m², ≤F2 METAVIR skorlu hastalar

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD; dasabuvir 250 mg BID

RUBY-I: Demografik Özellikler

Hasta Özellikleri	OMV/PTV/RTV + DSV ± RBV (n= 20)
Erkek, n (%)	17 (85)
Siyah, n (%)	14 (70)
Yaş (yıl), ortalama (aralık)	60 (49-69)
Hispanik veya Latin, n (%)	3 (15)
Fibrozis düzeyi (METAVIR), n (%):	
F0-F1	10 (50)
F2	6 (30)
F3	4 (20)
HCV viral yükü log ₁₀ (IU/mL); ortalama (aralık)	6.6 (5.5-7.6)
GT1a, n (%)	13 (65)
Hemoglobin, g/dL; ortalama (SD)	12 (9.5-16.6)
Kronik renal yetmezlik düzeyi; n (%)	
4 (eGFR 15-30 mL/min/1.73 m ²)	6 (30)
5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ² veya diyaliz gerektiren)	14 (70)
Diyaliz, n (%)	13 (65)
eGFR, mL/min/1.73 m ² ; ortalama (aralık)	10.9 (5.4-29.9)
Kreatinin mg/dL; ortalama (aralık)	6.2 (2.2-10.8)

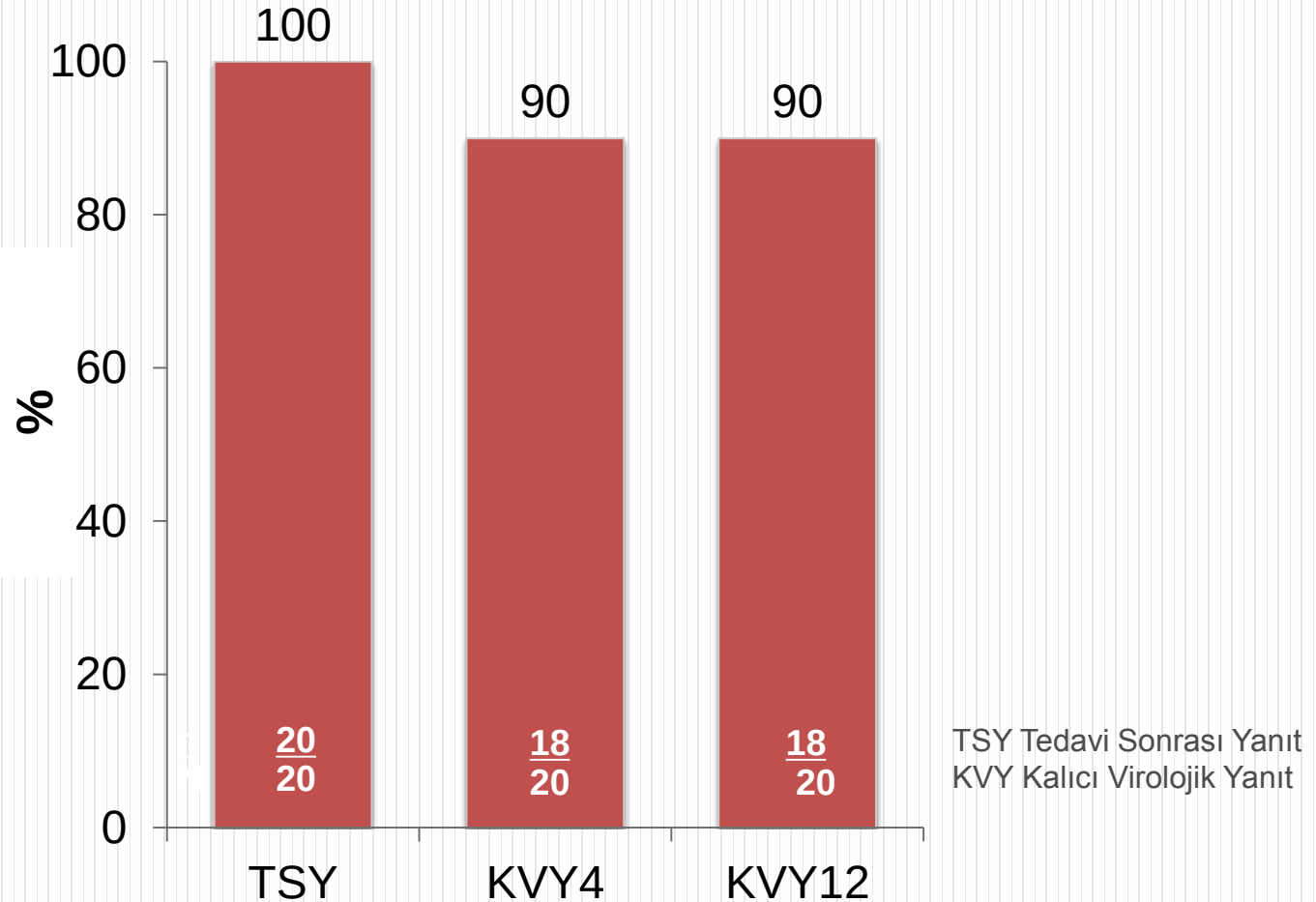
RUBY-I: HCV GT1, Naiv, Nonsirotik, Renal Yetmezliği Olan Hastalarda Etkinlik-1

Hasta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
GT*	1a	1a	1a	1a	1b	1a	1a	1a	1a	1a	1b	1a	1a	1a	1b	1b	1b	1b	1b	1a
KRY evresi	4	4	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	4	4	5	4	5	5	5	5
H1	Yellow	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
H2	Green	Red	Yellow	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Red	Green	Red
H4	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green
H8	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
H12	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
TSH4	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Black	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
TSH12	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey
TSH24	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey

HCV RNA: ■ ≥25 IU/mL ■ <25 IU/mL ■ Tespit edilemeyen

H: Hafta, TSH: Tedavi sonrasında hafta, KRY: Kronik renal yetmezlik * İlaça bağı olmayan ölüm

RUBY-I: HCV GT1, Naiv, Nonsirotik, Renal Yetmezliği Olan Hastalarda Etkinlik



SONUÇ

- GT1 ile infekte evre 4-5 KBY ve hemodiyaliz hastalarında OBV/PTV/r + DSV $\pm$ RBV tedavisiyle KVV12 oranı %90
 - Bir olguda düşük tedavi uyumu sebebiyle relaps
- Tedavi iyi tolere edildi
- Laboratuvar anomalileri ve güvenlik bulguları normal renal fonksiyonlu hastalarla benzer
- PrOD, doz ayarlaması olmadan ileri veya son evre renal yetmezliği olan hastalarda da kullanılabileceğini desteklemekte

Renal Yetmezliği Olan KHC Hastalarında Yaklaşım

AASLD-2015

- CrCl > 30 mL/dk ise doz ayarlamasına gerek yok
 - LDV/SOF
 - OMV/PTV/RTV + DSV
 - SMV
 - SOF
- **CrCl < 30 mL/dk ise**
 - GT1a → OMV/PTV/RTV + DSV+RBV
 - GT1b → OMV/PTV/RTV + DSV
 - GT4 → OMV/PTV/RTV

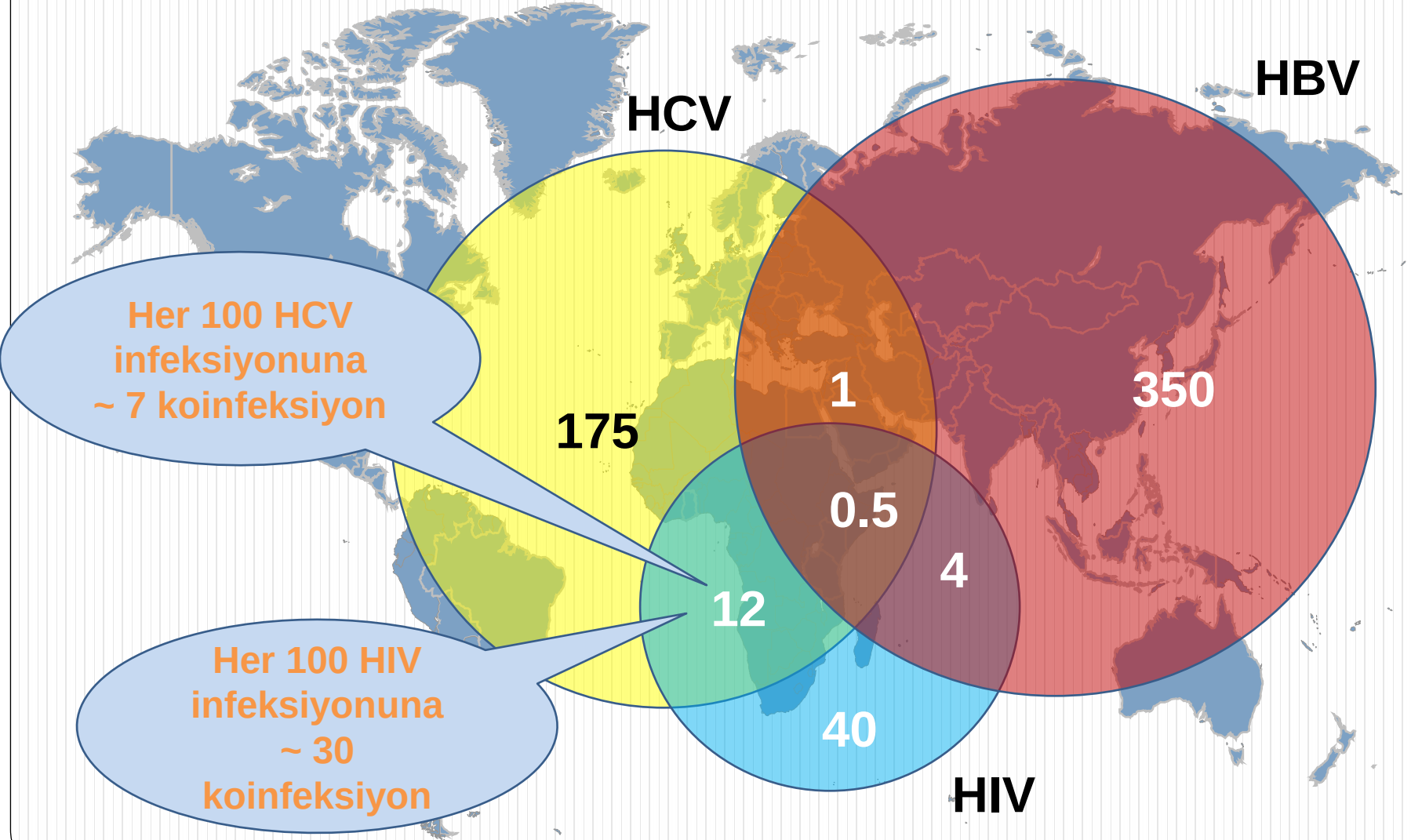
****RBV → 200mg/gün veya haftada üç kez**

EASL-2015

- CrCl < 30 mL/dk ise ilaç düzeylerinde artış
 - Paritaprevir %45, ritonavir %114 ve dasabuvir %50
- Hafif, orta ve ağır renal yetm. doz ayarına gerek yok
- Hemodiyaliz hastalarında veriler henüz yetersiz ???
 - Özellikle RBV'li rejimlerle

HCV/HIV Koenfeksiyonu

Tüm Dünyada HIV, HBV ve HCV ile İnfekte Olgu Sayısı (Milyon)



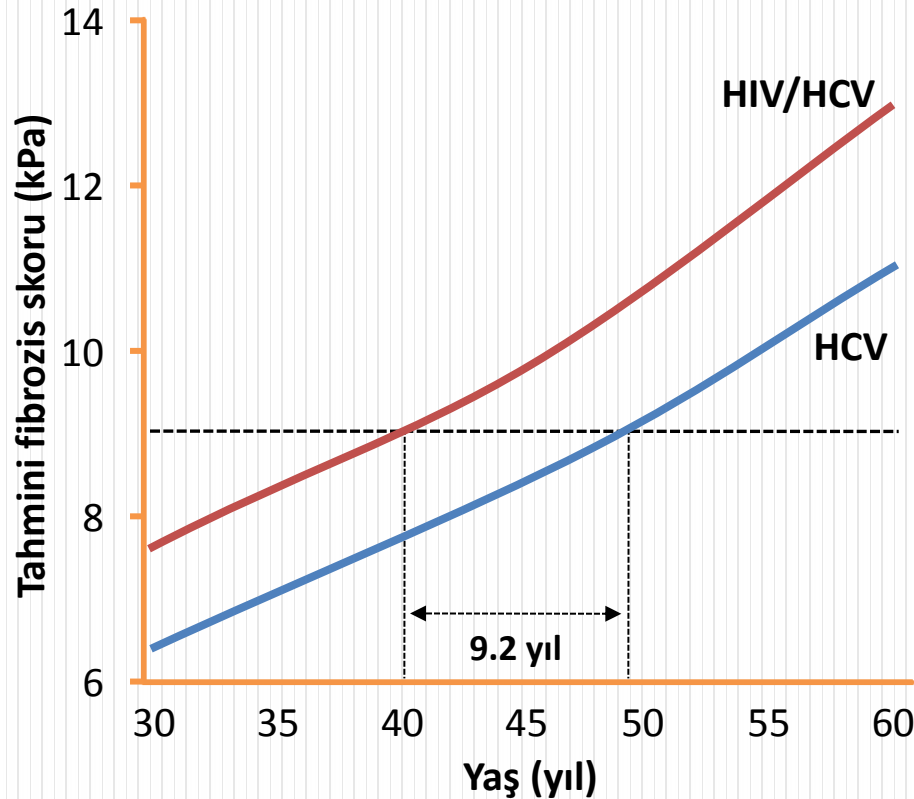
HIV/AIDS Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı: T.C. Sağlık Bakanlığı Verileri

YILLAR	HIV (+)	AIDS	TOPLAM	YILLAR	HIV (+)	AIDS	TOPLAM
1985	0	3	3	2000	111	46	157
1986	1	1	2	2001	138	45	183
1987	32	8	40	2002	137	41	178
1988	21	11	32	2003	137	47	184
1989	22	11	33	2004	175	58	233
1990	23	13	36	2005	249	46	295
1991	26	24	50	2006	253	44	297
1992	36	29	65	2007	346	24	370
1993	47	33	80	2008	392	53	445
1994	49	35	84	2009	436	67	503
1995	59	28	87	2010	516	73	589
1996	92	35	127	2011	632	78	710
1997	95	38	133	2012	973	95	1068
1998	82	42	124	2013	1280	111	1391
1999	89	28	117	2014	600*	32*	632*

* İlk 6 aylık verilerdir.

TOPLAM	7041	1197	8238
---------------	-------------	-------------	-------------

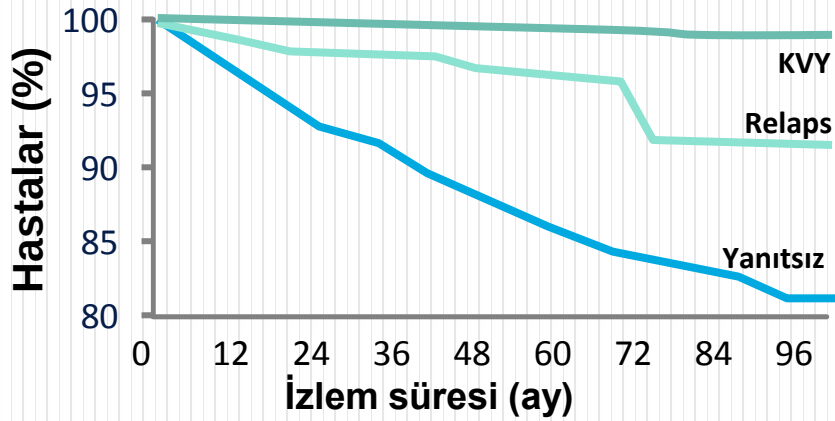
ALIVE : HIV Koinfeksiyonu, Yaş ve Fibrozis Arasındaki İlişki



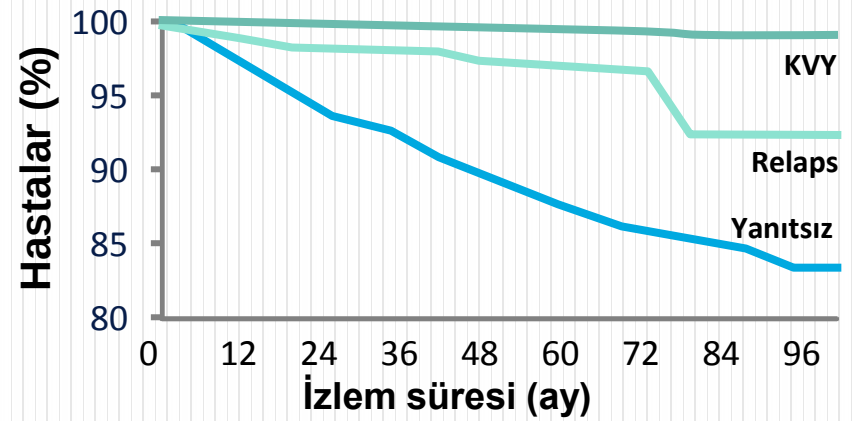
- Prospektif kohort 1176 HCV infekte, 394'ü HCV/HIV koinfeksiyonu
- Koinfekte hastalarda fibrozis skoru daha yüksek
- Fibrozis monoinfekte olgularda 10 yıl sonra koinfekte olgularla aynı skora ulaşıyor

GESIDA HIV/HCV Kohort: HCV Virolojik K r KC İlişkili Komplikasyonları ve  l m  Azaltır

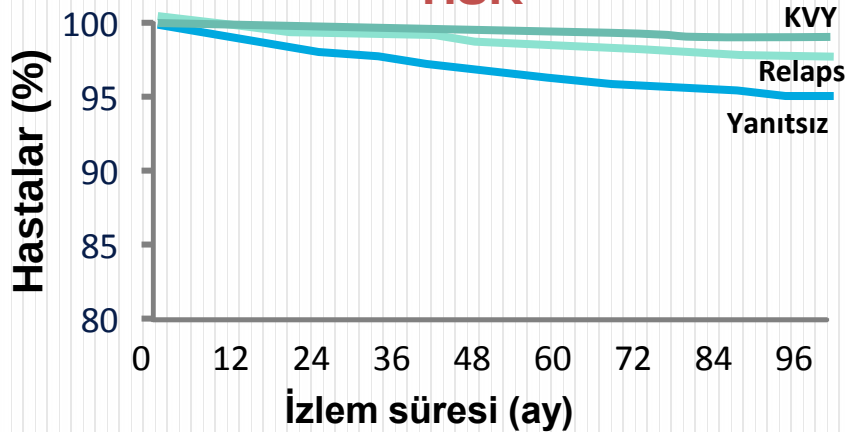
KC-ilişkili olay



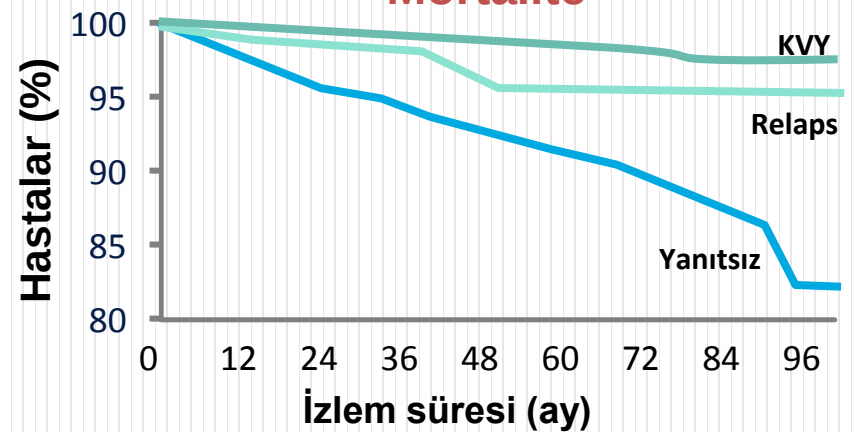
KC dekompanseasyonu



HSK

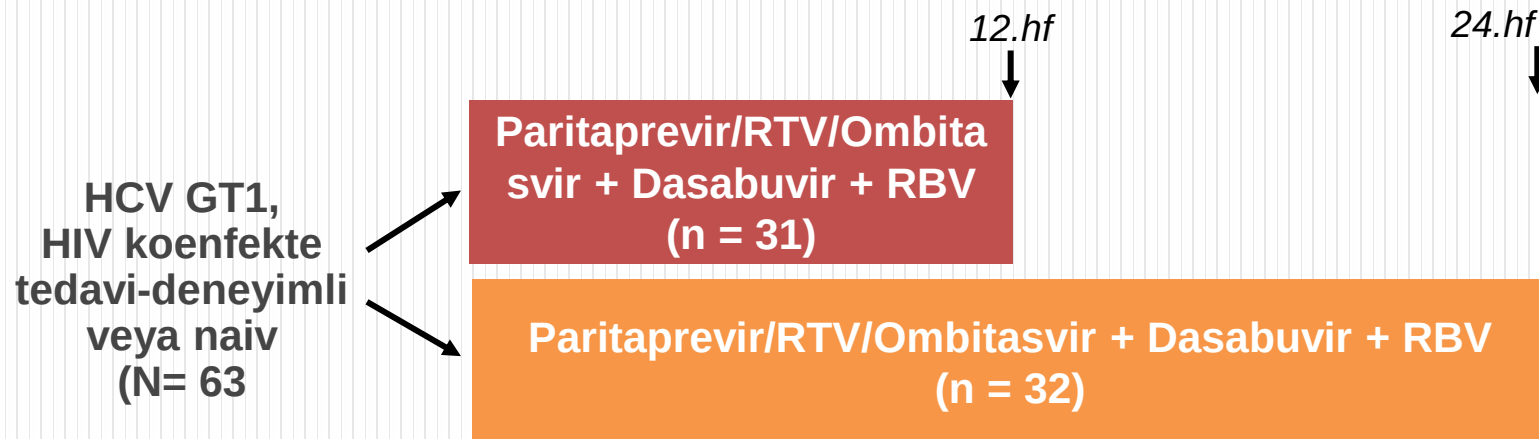


Mortalite



TURQUOISE-I: HCV GT1, HIV ile Koenfekte, Naiv veya Tedavi Deneyimli Hastalar

- Açık etiketli faz II/III çalışma, GT1, DEA-naive koinfekte hastalar
 - Hastaların %19'u sirotik (Child-Pugh A)



Paritaprevir/RTV/ombitasvir 150/100/25 mg QD FDC; dasabuvir 250 mg BID; RBV 1000-1200 mg/gün.

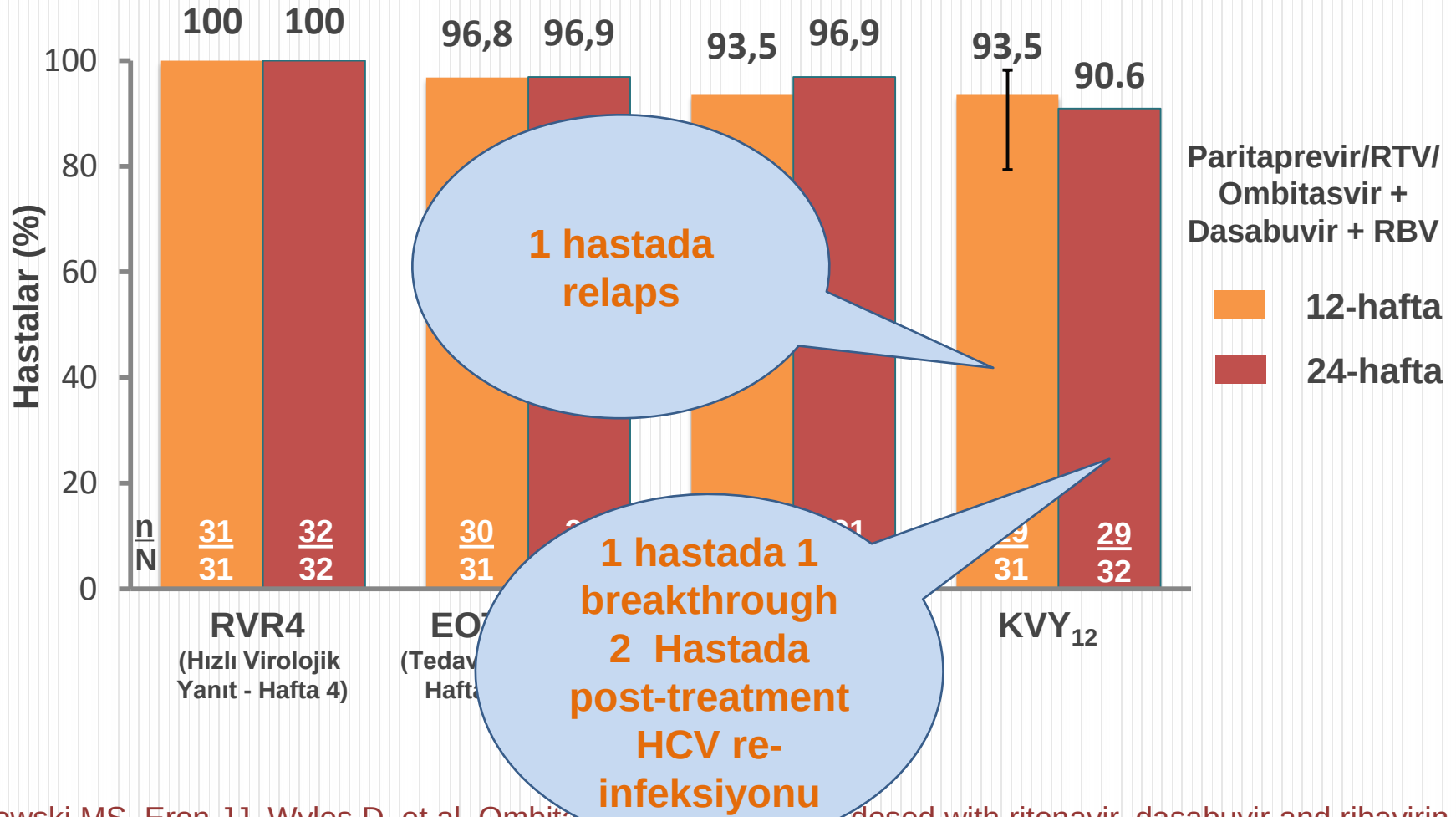
TURQUOISE-I: Demografik Özellikler-1

Hasta Özellikleri	12 hafta (n= 31)	24 hafta (n= 32)
Erkek, n (%)	29 (94)	29 (91)
Siyah, n (%)	7 (23)	8 (25)
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	50.9 $\pm$ 6.0	50.9 $\pm$ 8.3
VKI (kg/m ²), ortalama $\pm$ SD	26.4 $\pm$ 3.9	27.2 $\pm$ 4.3
Fibrozis düzeyi, n (%)		
F0-F1	16 (52.0)	20 (63.0)
F2	5 (16.0)	5 (16.0)
F3	4 (13.0)	1 (3.0)
F4	6 (19.0)	6 (19.0)
IL28B non-CC, n (%)	26 (84.0)	25 (78.0)
HCV genotipi 1a, n (%)	27 (87.0)	29 (91)

TURQUOISE-I: Demografik Özellikler-2

Hasta Özellikleri	12 hafta (n= 31)	24 hafta (n= 32)
HCV RNA log ₁₀ IU/mL ortalama ± SD	6.54 ± 0.57	6.60 ± 0.78
Önceki Peg-IFN/RBV tedavisi, n (%)		
Naif	20 (65.0)	22 (69.0)
Nüks	1 (3.0)	3 (9.0)
Kısmi yanıtlı	5 (16.0)	2 (6.0)
Tam yanıtızsız	5 (16.0)	5 (16.0)
CD4+ T-hücre sayısı, ortalama ± SD, /mm ³	633 ±236	625 ±296
CD4+ T-hücre yüzdesi, ortalama ± SD	31.2 ±9.2	29.2 ±8.1
HIV-1 ART rejimi, n (%)		
Atazanavir	16 (52.0)	12 (38.0)
Raltegravir	15 (48.0)	20 (63.0)

TURQUOISE-I: HCV GT1, HIV ile Koenfekte, Naiv veya Tedavi Deneyimli Hastalarda Etkinlik



Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir plus paritaprevir and dasabuvir, with or without ritonavir, in patients co-infected with HIV-1: A randomized Trial. JAMA. 2015 Mar 24-31;313(12):1223-31.

HCV/HIV Koinfeksiyonunda Yaklaşım

- HCV/HCV koinfeksiyonu mutlaka tedavi edilmelidir
 - Monoinfekte hastalarla aynı öneriler
- İlaç etkileşimlerine dikkat edilmeli
 - Proteaz inh. (lopinavir, saquinavir, atazanavir, darunavir) ve OMV/RTV + DSV'ler hastalarda RTV kesilmeli veya dozları ayarlanmalı

Sofosbuvir/ledipasvir

Paritaprevir/RTV/ombitasvir + dasabuvir

Sofosbuvir + daklatasvir

lenebilir

EASL Rehberi: HCV/HIV İlaç Etkileşimleri

		SMV	SOF	LDV/ SOF	OMV/PTV/ RTV + DSV	DCV
NRTIs	Abacavir	•	•	•	•	•
	Didanosine	•	•	•	•	•
	Emtricitabine	•	•	•	•	•
	Lamivudine	•	•	•	•	•
	Stavudine	•	•	•	•	•
	Tenofovir DF	•	•	•	•	•
	Zidovudine	•	•	•	•	•
NNRTIs	Efavirenz	•	•	•	•	•
	Etravirine	•	•	•	•	•
	Nevirapine	•	•	•	•	•
	Rilpivirine	•	•	•	•	•
Protease inhibitörleri	ATV; ATV/RTV	•	•	•	•	•
	DRV/RTV; DRV/COBI	•	•	•	•	•
	Fosamprenavir	•	•	•	•	•
	Lopinavir	•	•	•	•	•
	Saquinavir	•	•	•	•	•
Giriş/integraz inhibitörleri	Dolutegravir	•	•	•	•	•
	Elvitegravir/cobicistat	•	•	•	•	•
	Maraviroc	•	•	•	•	•
	Raltegravir	•	•	•	•	•

■ Klinik etkileşim yok

■ Potansiyel ilaç etkileşimi olabilir; Doz ayarlaması, ilacın uygulama zamanının değiştirilmesi, ek monitörizasyon gerekebilir

■ İlaç etkileşimi var

