

Kronik Hepatit C: Olgu Sunumu



Prof.Dr. Orhan YILDIZ

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

OLGU

- Başvuru tarihi: Aralık 2014
- D.E., 49 yaşında, erkek hasta, çiftçi, Niğde
- Yakınmalar: Halsizlik, çabuk yorulma, bacaklarında şişme

Öykü:

- 2005 yılında sırt ağrısı, yorgunluk ve halsizlik nedeniyle Niğde'de başvurduğu hastanede tetkikleri yapılmış
- Anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olan hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve siroz (A4-F6) tanısı konulmuş

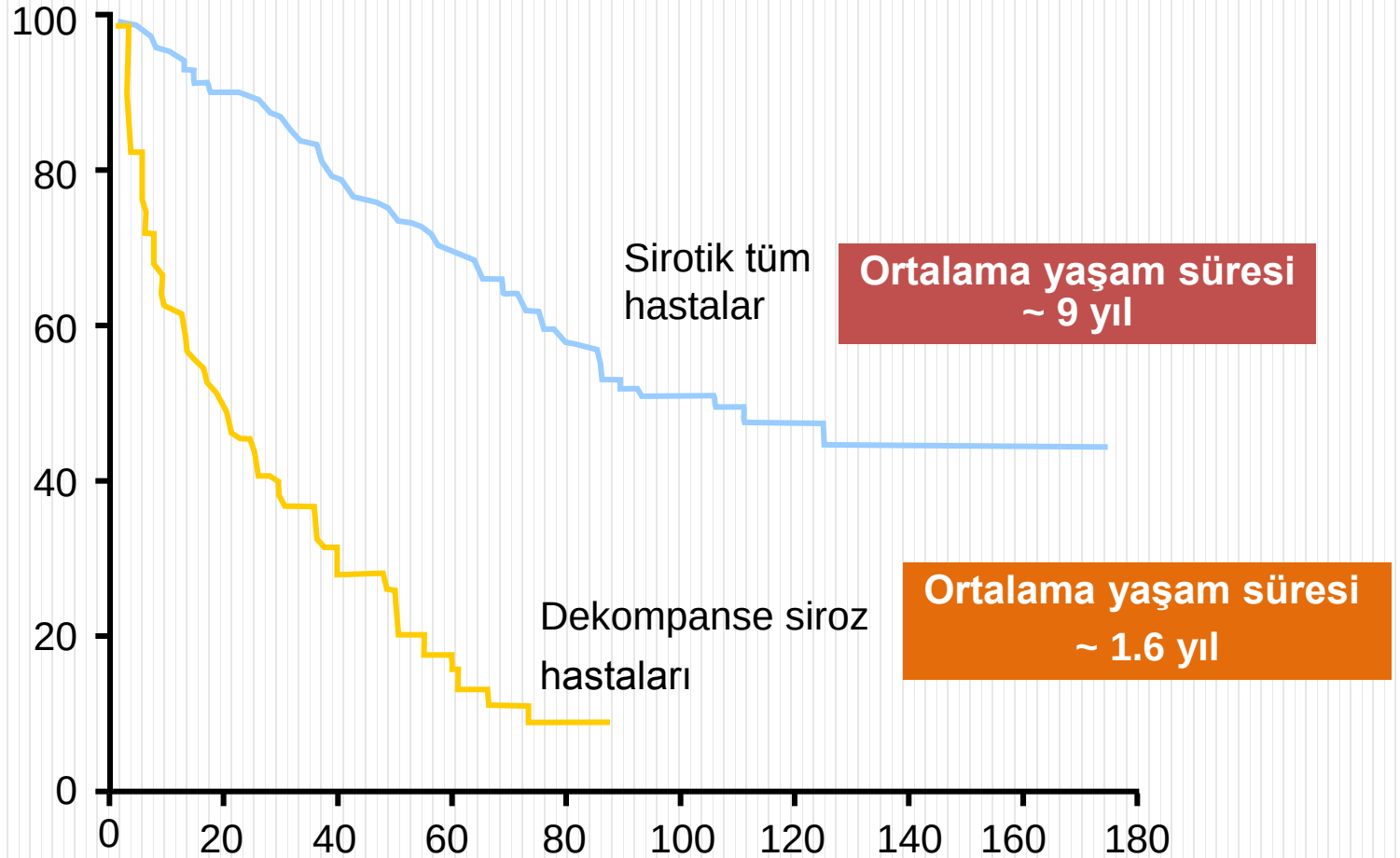
Kronik Karaciğer Hastalığının Doğal Seyri



Hepatik dekompensasyonun klinik deliller ortaya çıkmadan biyokimyasal olarak saptanabilir

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

Dekompanstasyon ve Yaşam Süresi



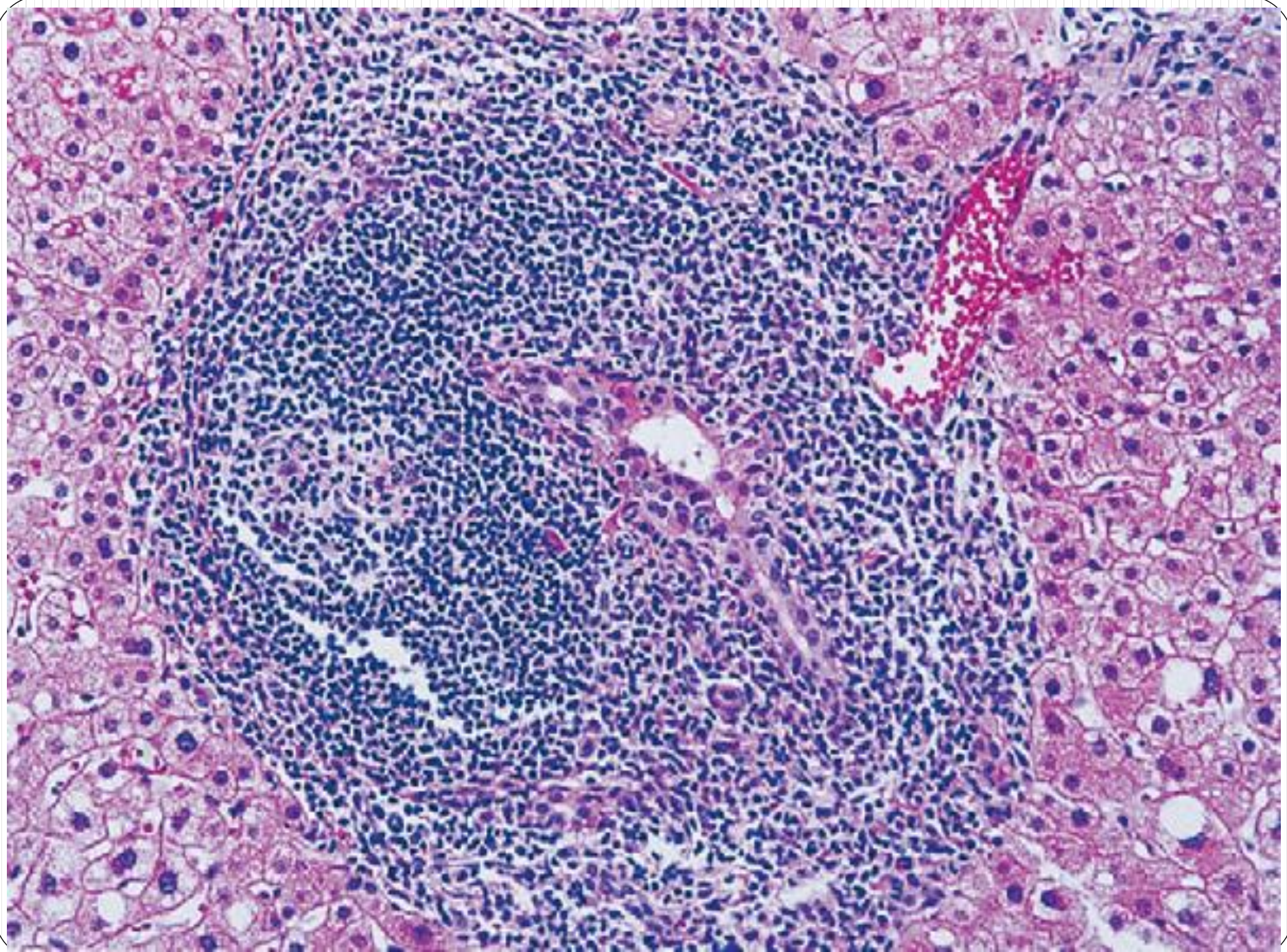
Sirotik Hastaların Değerlendirilmesi: Child-Pugh Skoru

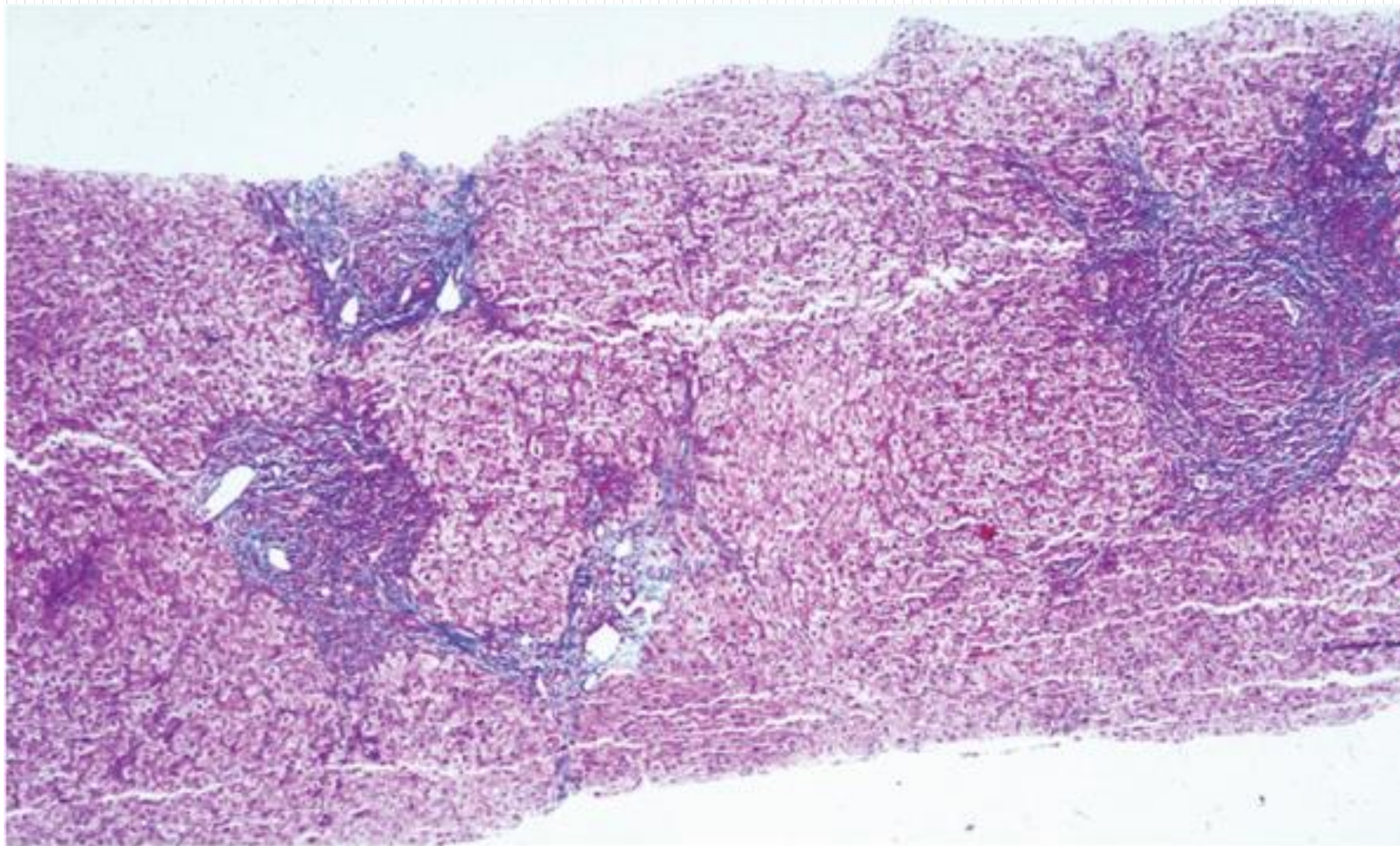
Değişkenler	1	2	3
Ensefalopati derecesi	yok	Hafif,1-2	Şiddetli,3-4
Asit	yok	Hafif-orta	Şiddetli-dirençli
Serum albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Protrombin zamanı (saniye) veya INR	< 4 <1.7	4-6 1.7-2.3	> 6 >2.3
Serum bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3

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





Hepatit Skorlama Sistemleri

KNODELL	METAVİR	ISHAK (modifiye Knodell)
Periportal ± köprüleşme nekrozu 0-1-3-4-5-6→10	Piecemeal nekrozu 0-1-2-3-4	Interface hepatit 0-1-2-3-4
		Nekroz 0-6
Lobül		Opitoz, n
F		syon
Fibrozis 0-1-3-4	Fibrozis 0-1-2-3-4	Arpısal değişiklik, fibrozis ve siroz 0-1-2-3-4-5-6

SUT-07.10 2016

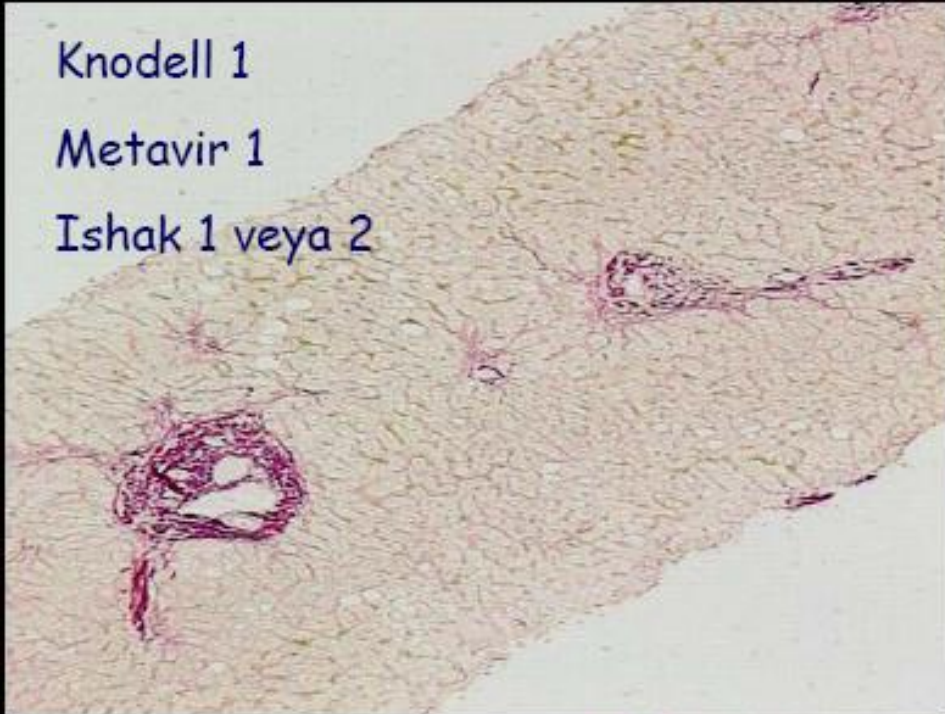
(2) Karaciğer biyopsisi ile ilgili kurallar ISHAK skorlamasına göre (pediatrik hastalarda Knodell skorlamasına göre) belirlenmiştir.

(3) Kronik hepatit C tedavisi; ISHAK skoruna göre fibrozis 3 ve üzeri hastalarda tedaviye başlanır.

Knodell 1

Metavir 1

Ishak 1 veya 2



Knodell 1

Metavir 2

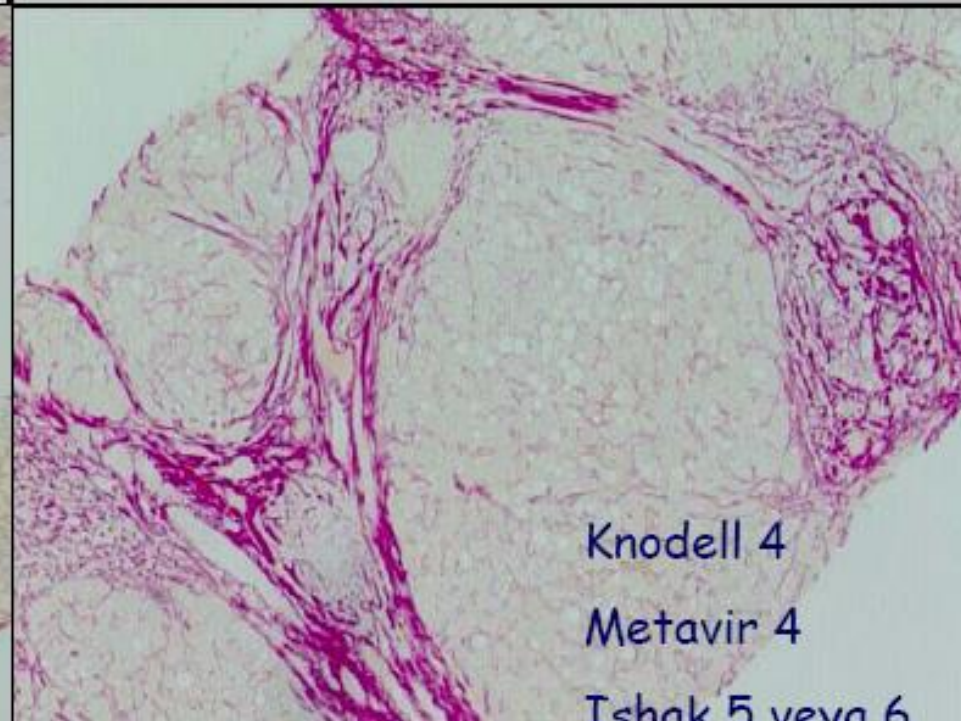
Ishak 3



Knodell 3

Metavir 3

Tshak 4 veya 5



Knodell 4

Metavir 4

Tshak 5 veya 6

OLGU

Öykü:

- PEG-İFN + RBV - 48 hafta → Relaps (2012 yılı)
- PEG-İFN + RBV - 24 hafta → Yanıtsız (2013 yılı)
- PEG-İFN + RBV + BOC- 32 hafta → Yanıtsız (2013 yılı)
- Halsizlik dışında başka şikayeti olmayan hasta hepatit tedavisinde yeni ilaçların çıktığını duyduğu için başvurmuş
- Özgeçmiş ve soygeçmiş: Özellik yok
- Propranolol (dideral) ve spironolakton (aldakton) kullanıyor

Sistemik Muayene

- Obez görünümde, boy: 171 cm, vücut ağırlığı: 100 kg,
- yüzde ve gövdede “spider” anjiomalar,
- ellerde palmar eritem var,
- konjuktivalar hiperemik,
- traube kapalı ve
- alt ekstremitelerde gode bırakan (1+) ödem

Laboratuvar Bulguları-1

- Hb: 13.7 g/dl,
- BK: 5.540/mm³
- **Trombosit: 86.000/mm³**
- Sedimentasyon hızı: 46 mm/saat
- CRP: 12.5 mg/dl (sınırlar 0-10 mg/dl)
- Anti-HAV, anti-HBs ve **anti-HCV pozitif**
- **HCV RNA: 539.000 İÜ/ml, genotip: 1b, İL28B: CT**

ALT: 51.7 İÜ/l	Albumin: 3.07 mg/dl	BUN: 16 mg/dl
AST: 207.3 İÜ/l,	globulin: 4.1 mg/dl	kreatinin: 0.83 mg/dl
GGT: 110.5 İÜ/l,	PTZ: 16.5 sn	eGFR: 133.1 ml/dk
Total bil: 3.42 mg/dl	INR: 1.57	alfa fetoprotein: 8.26 ng/ml
D.bil:1.72 mg/dl	Otoantikörler negatif	TFT:Normal

Laboratuvar Bulguları-2

- Batın USG: Karaciğer boyutu 15 cm, konturları hafif düzensiz, parankimi granüler görünümde, dalak boyutu 13 cm
- Üst endoskopi: Portal hipertansif gastropati, II-III. derece özafagus varisleri
- Child-Pugh kategorisi: B (8 puan)
- MELD skoru: 16

Dekompanse siroz (Child-Pugh B veya C, MELD>14)

Bu aşamadaki yaklaşım ne olmalıdır?

- a. Hasta tedavisiz izlenmelidir
- b. Karaciğer biyopsisi yapılmalıdır
- c. Tedavi başlanmalıdır
- d. Karaciğer transplantasyonu için yönlendirilmelidir

Kimler Tedavi Adayı?

Anti-HCV ve HCV RNA pozitif olan hastalarda

Tedavinin uygun olduđu grup

- Tedavi naiv veya deneyimli, nonsirotik veya sirotik (kompanse veya dekompanse) tüm hastalar (A1)
- **Tedavi derhal başlanmalı**
 - Dekompanse (Child-Pugh B veya C) olgular
 - Mikst kriyoglobülinemi, immun kompleks nefropatisi, non-Hodgkin L., KC posttransplant HCV rekürrensi, HD hastaları, homoseksüeller, gebelik düşünüen hastalarda
- MELD skoru $\geq 18-20$ ise önce tedavi sonra transplant (geç.6 ay)
- KHC dışı nedenlerle yaşam beklentisi düşükse tedavi önerilmez

- a. Hasta tedavisiz izlenmelidir
- b. Karaciğer biyopsisi yapılmalıdır
- c. Tedavi başlanmalıdır
- d. Karaciğer transplantasyonu için yönlendirilmelidir

07.10 2016-Değişiklik Tebliği işlenmiş güncel 2013 SUT

- HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini ile tedavi...
 - Genotip ve subtipi (Laboratuvar tetkikinde genotip 1 subtipi belirlenemediği olgular genotip 1a olarak kabul edilir) raporda belirtilir
- ISHAK skoruna göre fibrozis 3 ve ise tedaviye başlanır.

Kompanse siroz (Child A)	Dekompanse siroz (Child B ve C)	KC biyopsi koşulu olmayan hastalar	
ISHAK skoru $\geq$ evre 4 veya PLT $\leq 100.000 /\text{mm}^3$ veya PT ≥ 3 saniye	Assit sıvısının varlığı veya hepatik ensefalopati veya özofagus varis kanaması olması	Tedavi deneyimliler Gebeler Psikiyatrik hastalıklar KC sirozu	KC transplant, kitle KBY, renal transplant PLT $\leq 80.000 /\text{mm}^3$ veya PT ≥ 3 saniye Kanama diyatezi

Tedavi Öncesi Değerlendirme

Kategori	Faktörler
Viral	▪ HCV GT ▪ Viral yük
Tedavi	▪ Tedavi deneyimleri ve yan etkileri – PegIFN + RBV – Proteaz inh. – Sofosbuvir ▪ Önceki tedavilere yanıt durumu ▪ Yanıtsız ▪ Kısmi yanıt ▪ Relaps ▪ Direnç çalışmaları
Fibrozis evresi	▪ Child-Pugh, MELD skorları ▪ KC biyopsisi ya da noninvaziv yöntemler ▪ Sirotikse dekompanse klinik ve öyküsü ▪ Gerekliyse transplantasyon değerlendirmesi
Koinfeksiyon/komorbidite	▪ HIV, HBV koinfeksiyonu ▪ Kardiyovasküler, renal, metabolik durumlar ▪ Kullandığı ilaçlar ve ilaç etkileşimleri
Finansman	▪ Resmi veya özel sigorta kapsamı

OLGU

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 mutationsResistance analysis	
Boceprevir	none	susceptible
Telaprevir	none	susceptible

Tedavi Seçeneği Ne Olmalıdır?

- a. Sofosbuvir/ledipasvir $\pm$ ribavirin
- b. Sofosbuvir/velpatasvir $\pm$ ribavirin
- c. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir $\pm$ ribavirin
- d. Grazoprevir/elbasvir $\pm$ ribavirin
- e. Sofosbuvir + daklatasvir $\pm$ ribavirin
- f. Sofosbuvir + simeprevir $\pm$ ribavirin

EASL -2016

DEA Seçenekleri

Table 5. IFN-free combination treatment regimens available as valuable options for each HCV genotype.

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

EASL -2016

GT1 ve PR Deneyimli

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfectd patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq 800,000$ (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $> 800,000$ (5.9 log) IU/ml	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk, no ribavirin		12 wk, no ribavirin				

EASL -2016

Kompanse Siroz

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfectd patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	24 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq$ 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml ^b	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced							

EASL -2016

DEA Yanıtsız Olgular

Table 9. Treatment recommendations for retreatment of HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C who failed to achieve an SVR on prior antiviral therapy containing one or several DAA(s). Currently, there is limited data to firmly support these retreatment recommendations, which are based on indirect evidence and consideration of HCV genotype, known resistance profiles of the previously administered drugs, number of drugs used, use of ribavirin, treatment duration.

Failed treatment	Geno- type	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ Elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir plus ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Sofosbuvir plus ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Sofosbuvir plus grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir plus daclatasvir plus simeprevir
PegIFN- α with ribavirin and telaprevir, or boceprevir, or simeprevir	1	12 wk with ribavirin	12 wk with ribavirin	No	No	No	12 wk with ribavirin	No	No	No	No	No

EASL -2016

Dekompanse Siroz

- Orta veya ağır hepatik yetmezlik, CTB sınıf B veya C
- Peg-IFN ve proteaz inh. kontrendike

EASL: Dekompanse siroz rehberi

Genotip	Tedavi Rejimleri		
	LDV/SOF+ RBV* 12 hf	Velpatasvir + SOF+RBV* 12 hf	DCV + SOF+RBV* 12 hf
GT1,4,5,6	LDV/SOF 24 hf		DCV + SOF 24 hf

* RBV kiloya ayarlı (1000-1200 mg) , 600 mg ile başlanır, hasta tolere ederse dozu artır

AASLD/IDSA Dekompansé Siroz Olgularında Tedavi

- Orta veya ağır hepatik yetmezlik, CTB sınıf B veya C, HSK dahil transplant adayları
- Kontrendike tedaviler:
 - IFN, TVR, BOC, SMV, OMV/PTV/RTV + DSV,
 - RBV veya DEA monoterapileri

AASLD/IDSA: Dekompansé siroz rehberi			
Genotip	RBV verilebilirse		RBV verilemezse
	DCV + SOF	LDV/SOF	DCV + SOF
GT1/4	12 hf + düşük doz RBV*	12 hf + düşük doz RBV*	24 hf
GT1/4, SOF yanıtı	önerilmez	24 hf**+ düşük doz RBV*	önerilmez

*RBV 600 mg ile başlanır, hasta tolere ederse doz artırılır!

**proteaz inh. yanıtı

OLGU

- Hastanın “insani amaçlı erken erişim programı” ile SOF/LDV tedavisine ulaşma şansı oldu!

Tedavi protokolü nasıl düzenlenmelidir?

- a. LDV-SOF – 12 hafta
- b. LDV-SOF + RBV – 12 hafta
- c. LDV-SOF – 24 hafta
- d. LDV-SOF + RBV – 24 hafta

07.10 2016-Değişiklik Tebliği işlenmiş güncel 2013 SUT

		Non-sirotik		Kompanse Sirotik CPA	Dekompanse siroz CPB-CPC
		ISHAK F0-2	ISHAK F3	ISHAK F4 ve üzeri	
Tedavi naif (P ve P/R tedavisi komplikasyon nedeniyle 12 haftadan önce kesilmiş)	PROD		GT1b: 12 hafta GT1a: 12 hafta+RBV	GT1b: 12 hafta GT1a: 24 hafta+RBV	
	Sofosbuvir/Ledipasvir				GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta
PegINF veya PegINF/RBV deneyimli	PROD	GT1b: 12 hafta GT1a: 12 hafta+RBV		GT1b: 12 hafta GT1a: 24 hafta+RBV	
	Sofosbuvir/Ledipasvir	GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta			
TLV/BOC deneyimli	PROD				
	Sofosbuvir/Ledipasvir	GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta			
Post-transplant	PROD	GT1: 24 hafta + RBV			
	Sofosbuvir/Ledipasvir	GT1: 12 hafta veya 12 hafta+RBV		GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta	

OLGU

Klinik seyir:

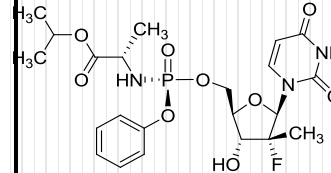
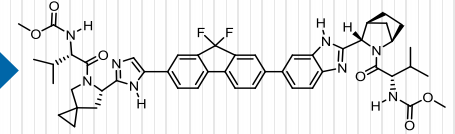
- Hastaya LDV-SOF + RBV 600 mg/gün kombinasyon tedavisi başlandı

Ledipasvir/SOF: Tek tablet rejimi



- Ledipasvir (LDV)
 - Günde bir kez, oral, 90-mg NS5A inhibitörü
- Sofosbuvir
 - Günde bir kez, oral, 400-mg NS5B inhibitörü
- Ledipasvir/Sofosbuvir FDC
 - Günde bir kez, oral, sabit-doz (90/400 mg) kombinasyon tableti

LDV
NS5A
inhibitörü



SOF
nükleotid
polimeraz
inhibitörü

LDV
NS5A
inhibitörü

SOF
nükleotid
polimeraz
inhibitörü

FDC: sabit doz kombinasyon

Genotip 1 infeksiyonunda FDA Onayı 10/10/14

DEA İlaç Etkileşimleri-1

Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and HIV antiretrovirals.

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir	◆	■	■	◆	◆	◆	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■*	●	●	●	■	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	●	■	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	●	■	●
	Rilpivirine	◆	◆*	◆*	■	◆	◆	◆
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/r; atazanavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	■†	●	■	●
	Darunavir/r; darunavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	■†	●	◆	●
	Lopinavir/r	◆	◆*	◆*	●	●	◆	●
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	◆	■*	■*	●	●	■	●
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	●	●	■	●
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir; r, ritonavir.

Colour legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be co-administered.

DEA İlaç Etkileşimleri-2

Table 4B. Drug-drug interactions between HCV DAAs and illicit recreational drugs.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Amphetamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Cocaine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Diamorphine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Diazepam	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Gamma-hydroxybutyrate	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Ketamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
MDMA (ecstasy)	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Methamphetamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Phencyclidine (PCP)	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir.

Colour legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be co-administered.

DEA İlaç Etkileşimleri-3

Table 4C. Drug-drug interactions between HCV DAAs and lipid lowering drugs.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Atorvastatin	◆	■	■	●	■	■	■
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	■	■	◆	■	◆	◆
Fluvastatin	◆	■	■	■	■	■	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	●	■	◆	◆
Lovastatin	◆	■	■	●	■	■	■
Pitavastatin	◆	■	■	■	◆	■	■
Pravastatin	◆	■	◆	■	◆	■	■
Rosuvastatin	◆	●	■	■	■	■	■
Simvastatin	◆	■	■	●	■	■	■

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir.

Colour legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be co-administered.

DEA İlaç Etkileşimleri-4

Table 4D. Drug-drug interactions between HCV DAAs and central nervous system drugs.

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Anti-depressants	Amitriptyline	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Fluoxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Paroxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Sertraline	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Trazodone	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Trimipramine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Venlafaxine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Anti-psychotics	Amisulpiride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Aripiprazole	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Chlorpromazine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Clozapine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Flupentixol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Haloperidol	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Olanzapine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Paliperidone	◆	■	◆	■	◆	■	■
	Quetiapine	◆	◆	◆	●	■	◆	■
	Risperidone	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Zuclopentixol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir.

Colour legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be co-administered.

DEA İlaç Etkileşimleri-5

Table 4E. Drug-drug interactions between HCV DAAs and cardiovascular drugs.

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Antiarrhythmics	Amiodarone	●	●	●	●	■	●	■
	Digoxin	◆	■	■	■	◆	■	■
	Flecainide	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Vernakalant	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antiplatelet and anticoagulants	Clopidogrel	◆	◆	◆	■	◆	■	■
	Dabigatran	◆	■	■	■	■	■	■
	Ticagrelor	◆	■	■	●	■	◆	■
	Warfarin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Beta blockers	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Bisoprolol	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Carvedilol	■	■	■	■	◆	■	■
	Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Calcium channel blockers	Amlodipine	◆	■	■	■	■	■	■
	Diltiazem	◆	■	■	■	◆	■	■
	Nifedipine	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Hypertension and heart failure agents	Aliskiren	◆	■	■	●	◆	■	■
	Candesartan	◆	◆	◆	■	■	◆	◆
	Doxazosin	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Enalapril	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir.

Colour legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be co-administered.

DEA İlaç Etkileşimleri-6

Table 4F. Drug-drug interactions between HCV DAAs and immuno-suppressants.

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyclosporine	◆	◆	◆	■	●	◆	●
Etanercept	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
Everolimus	◆	■	■	●	■	■	■
Mycophenolate	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Tacrolimus	◆	◆	◆	■	■	◆	■

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir.

Colour legend

◆	No clinically significant interaction expected.
■	Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
●	These drugs should not be co-administered.

DEA İlaç Etkileşimleri-Özet

Kullanılan İlaç	SOF	SIM	LDV	PTV/RTV/ OBV + DSV	DCV	GZR/EBV
Asit düşürücüler*			X	X		
Amiodaron	X	X	X	X	X	X
Antikonvulsanlar	X	X	X	X	X	X
Digoksin		X	X		X	X
Etinil estradiol–içeren ilaç				X		
Glukokortikoidler		X		X	X	X
PDE5 inhibitorleri		X		X		X
Rifampisin	X	X	X	X	X	X
Sedatifler		X		X		X
St John's wort	X	X	X	X	X	X
Statinler		X	X	X	X	X

*proton pompa inh.

LDV-SOF + RBV ile beklenen KVV oranı nedir?

- a. %60-70
- b. %70-80
- c. %80-90
- d. %90-100

ION Çalışmaları

Açık etiketli, faz III, randomize çalışmalar

- ION-1: Genotip 1 ile infekte naiv hastalarda LDV + SOF $\pm$ RBV kombinasyon tedavisi
 - Fiks doz kombinasyon, 12 veya 24 hafta süreyle
 - Olguların %20'den fazlası kompanze siroz
 - Sonlanım noktası KVV12
- **ION-2: Genotip 1 ile infekte tedavi deneyimli (PEG-İFN + RBV veya PEG-İFN + RBV + proteaz inhibitörü) hastalarda LDV + SOF $\pm$ RBV kombinasyon tedavisi**
 - **Fiks doz kombinasyon, 12 veya 24 hafta süreyle**
 - **Olguların %20'den fazlası kompanze siroz**
 - **Sonlanım noktası KVV12**
- ION-3: Genotip 1 ile naiv, sirozu olmayan hastalarda LDV + SOF $\pm$ RBV 8 hafta ile LDV + SOF 12 hafta süreli tedavilerin karşılaştırılması

ION-2 Çalışma tasarımı

Hafta

0

12

24

36

Genotip-1
deneyimli

n = 109

LDV-SOF

n = 111

LDV-SOF + RBV

Genotip-1
deneyimli

n = 109

LDV-SOF

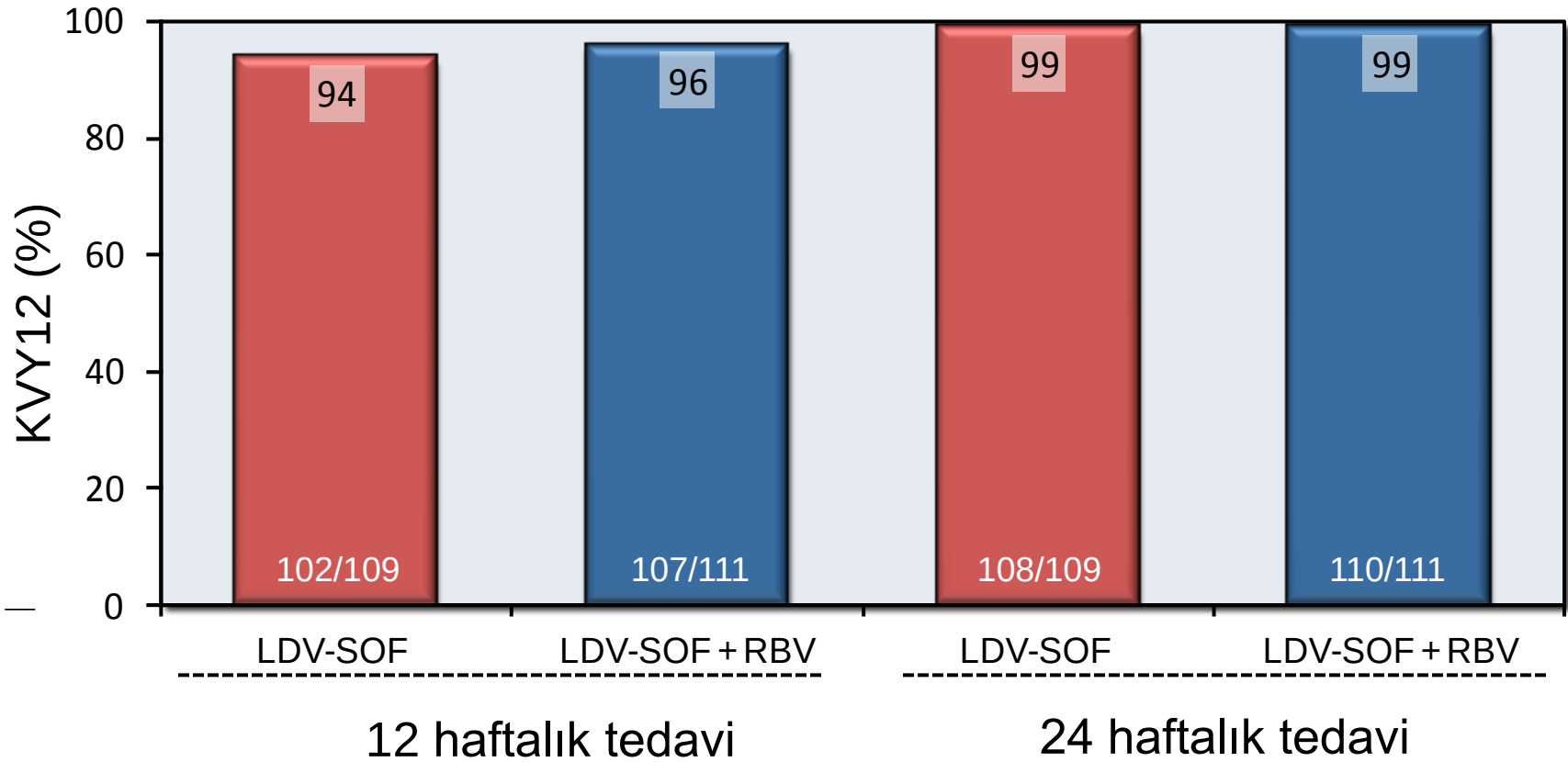
n = 111

LDV-SOF + RBV

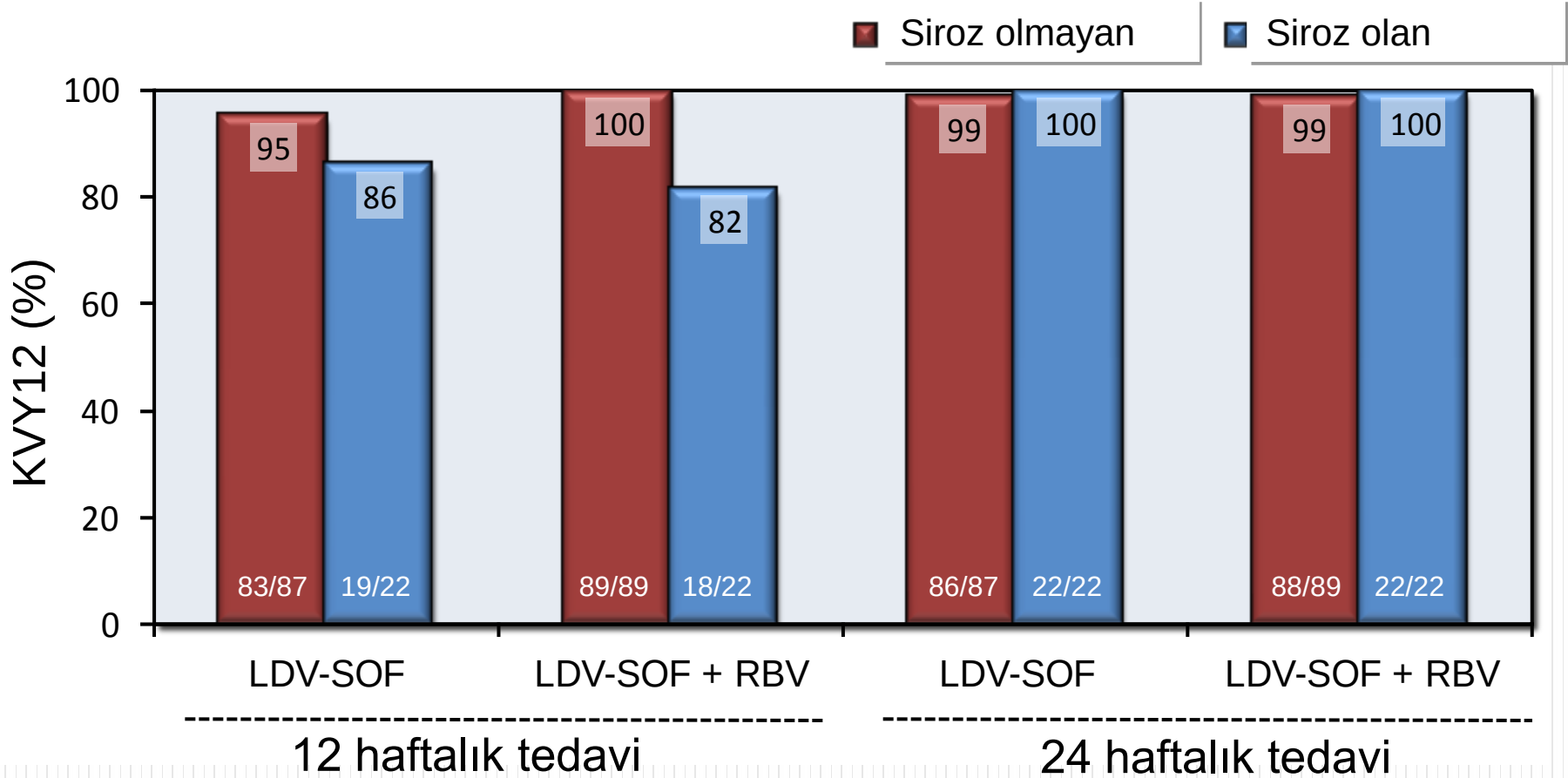
LDV/SOF: 90/400/gün, fiks- tek doz tablet

RBV: Kiloya ayarlı ikiye bölünmüş dozda (< 75 kg, 1000 mg/gün ≥ 75 kg 1200 mg/gün)

ION-2 Virolojik yanıt oranları (1)

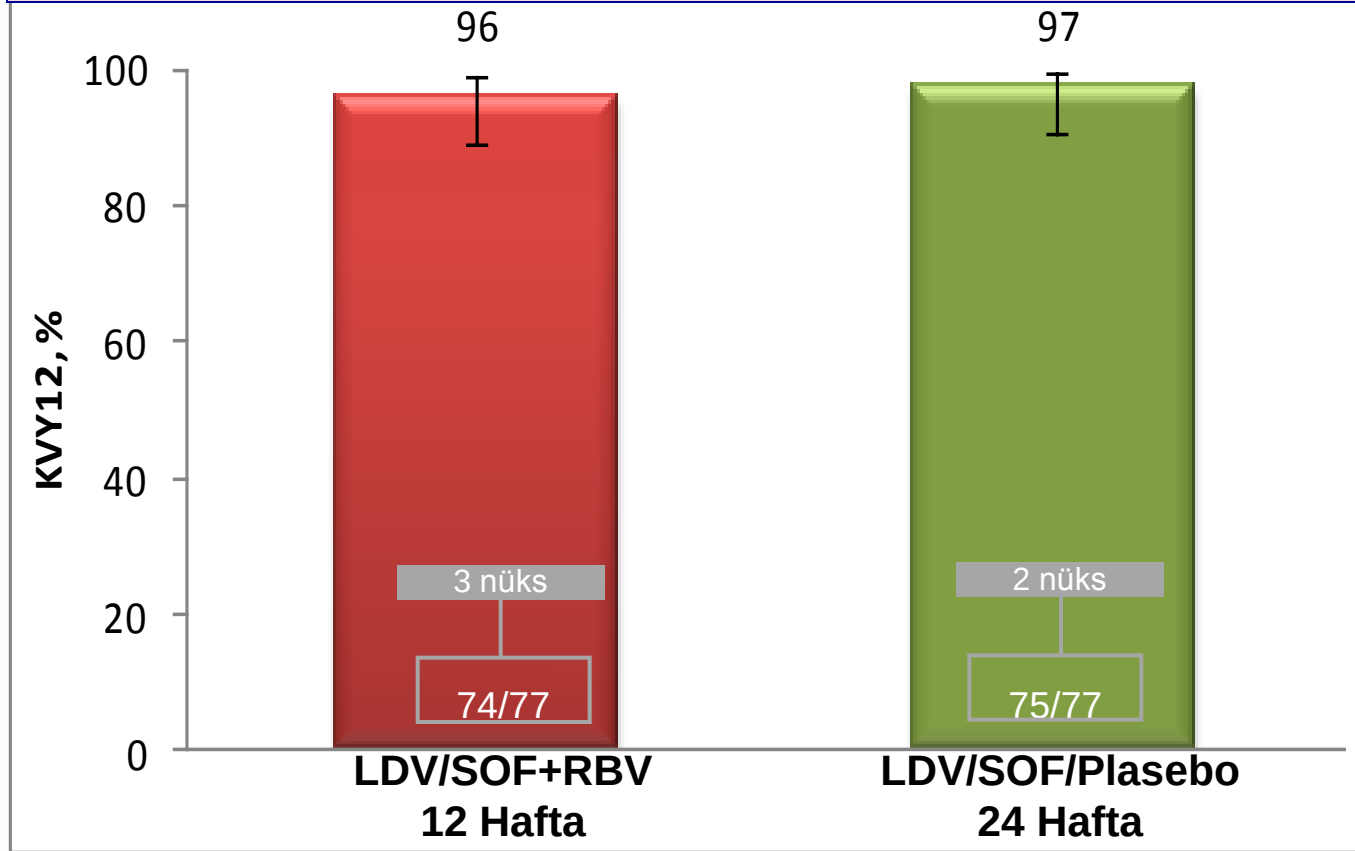


ION-2 Virolojik yanıt oranları (2)



SIRIUS (CUPIC Tekrar tedavi çalışması) PEG-İFN+RBV ± PI (boseprevir, telaprevir, simeprevir veya faldaprevir) ile sonuç alınmayan GT 1 siroz hastalarında LDV/SOF tedavisi

Çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışma (%30 CUPIC'ten)



Geçmişte PI etkisiz olan siroz hastalarının %97'sinde KVV12 sağlanmıştır!

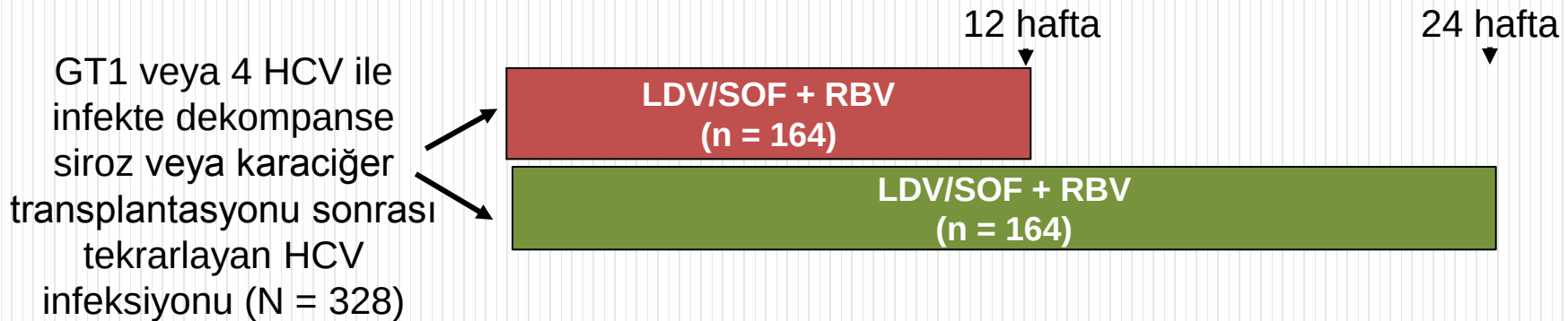
SOLAR-1: Dekompanse siroz hastalarında LDV/SOF + RBV tedavisi

Klinik dekompanse sirozu olan CPT B (N=59) veya CPT C (N=49) naiv ve tedavi deneyimli HCV GT 1 ve 4 hastalarında 12 veya 24 hafta LDV/SOF + RBV uygulanan prospektif, çok merkezli çalışma



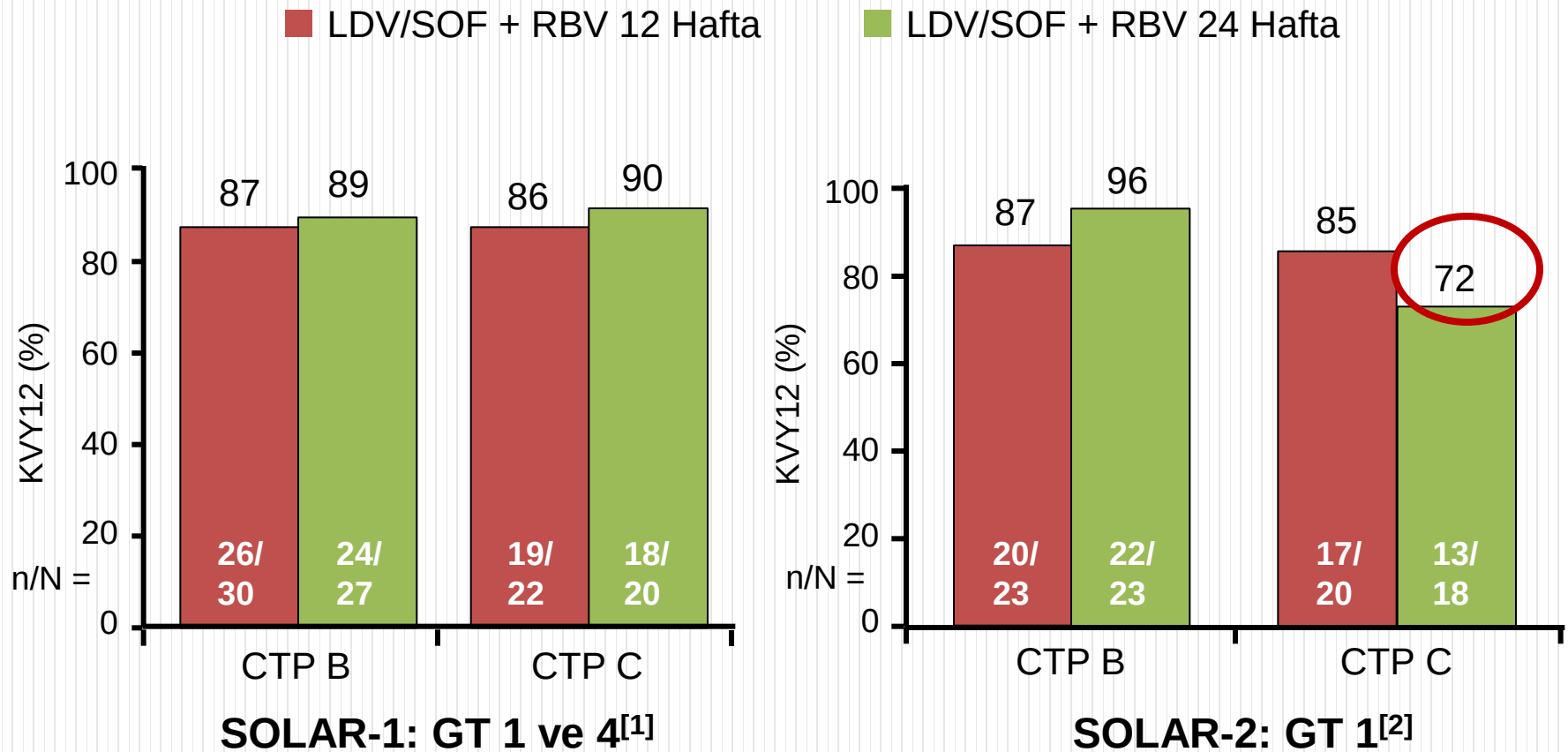
- 108 hasta 12 veya 24 hafta tedavi için 1:1 randomize edilmiştir
- GT 1 veya 4 dekompanse sirozu olan tedavi almamış veya almış hastalar (CPT sınıf B [7-9] veya C [skor 10–12], CPT skorları 13-15 olan hastalar dışlanmıştır)
- Hastaların çalışmaya alınma kriterleri
 - Karaciğer dahil büyük organ nakli öyküsü olmaması
 - Hepatoselüler karsinom olmaması
 - Total bilirubin ≤ 10 mg/dl, hemoglobin ≥ 10 g/dl
 - Kr. kl ≥ 40 ml/dk, trombosit > 30.000 /ml

SOLAR-2: Dekompanse Siroz veya Transplant Hastalarında LDV/SOF + RBV Tedavisi



- Hastaların çalışmaya alınma kriterleri
 - Karaciğer dahil büyük organ nakli öyküsü olmaması
 - Hepatoselüler karsinom olmaması
 - Total bilirubin ≤ 10 mg/dl, hemoglobin ≥ 10 g/dl
 - Kr. kl ≥ 40 ml/dk, trombosit $> 30,000$ /ml
- RBV dozu
 - METAVIR F0–F3 ve CPT A siroz: Kiloya ayarlı (< 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
 - CPT B ve C siroz: 600 mg/gün, sonra doz artırımı (600-1200 mg/gün)

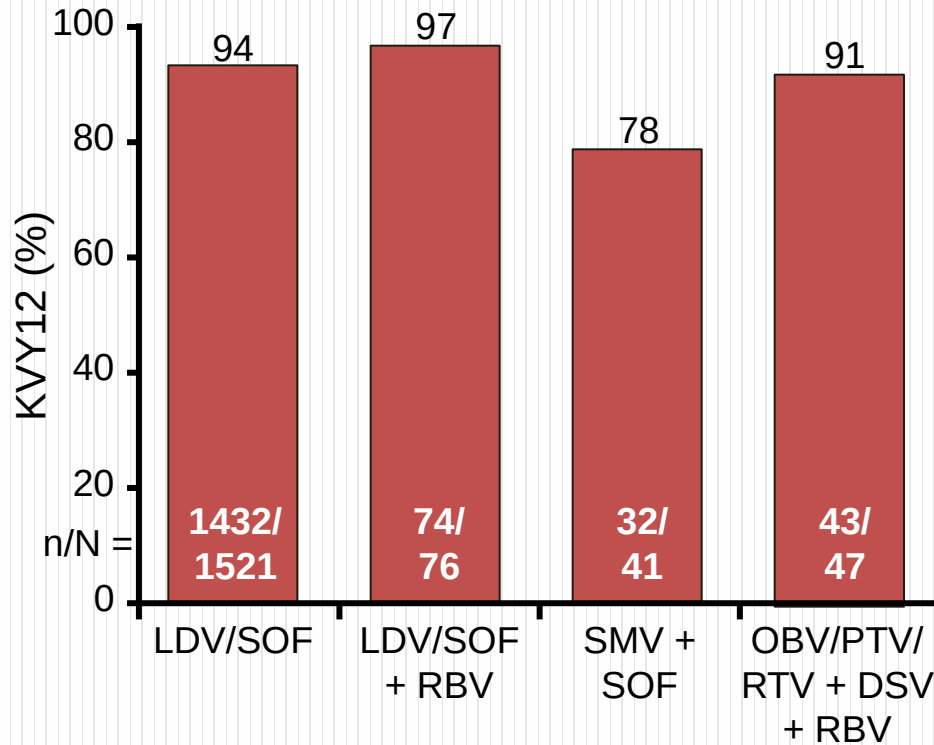
SOLAR-1/2: Dekompansé Siroz ve Transplant Hastalarında Sonuçlar



TRIO: DEA Yanıtsız, GT1 Hastalarında Gerçek Yaşam Verileri (12 hafta tedavi)

GT1 HCV (N= 1685)

- 12-hf LDV/SOF, OBV/PTV/RTV + DSV, veya SMV + SOF → 2014-2015



Düşük KVV Nedenleri

P
değeri

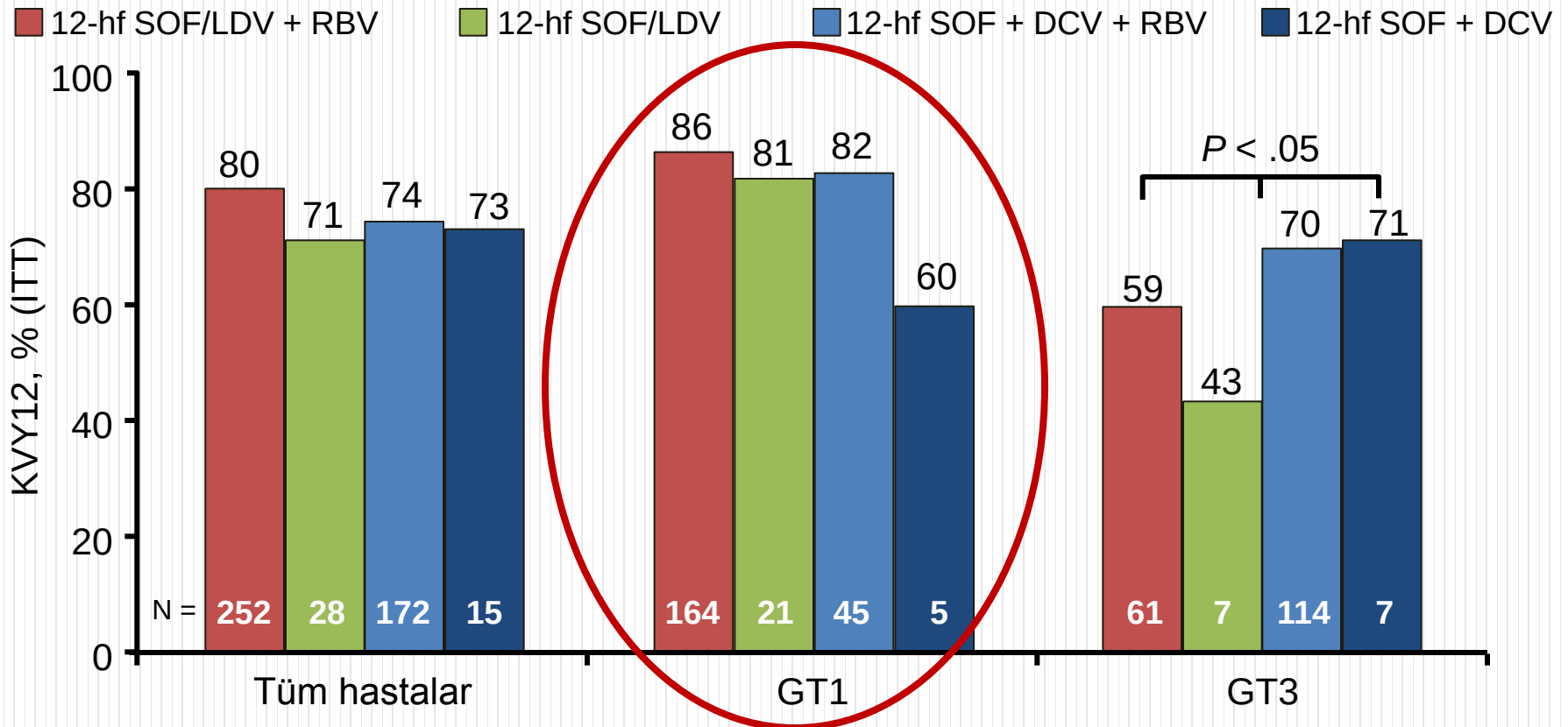
PLT sayısı < 100.000mm³ < .001

Siroz < .001

Erkek cinsiyet .008

HCV GT 1/3 Dekompanse Sirotik Hastalarda SOF + NS5A İnhibitörleri ± RBV Tedavileri

İngiliz kohortu N = 467) GT1 (n = 235) GT3 (n = 189) Diğer GT (n = 43)



Diğer genotiplerde KVV oranları: SOF + LDV + RBV (n = 27) %89, SOF + DCV + RBV (n = 13) %85 ve SOF + DCV (n = 3) %100

Klinik ve lab. takip	Başlangıç	2. hafta	4.hafta	6.hafta	8. hafta	10. hafta
Hb (g/dl)	13.7	13.5	13.3	13.7	14.8	14.6
Nötrofil (/mm ³)	2300	2150	1950	2440	2470	2380
Trombosit (/mm ³)	86.000	98.000	110.000	141.000	119.000	128.000
ALT (Ü/l)	51.7	29	17.2	15.8	14.8	17.7
AST (Ü/l)	207.3	85	53.6	49.7	55	52
GGT (Ü/l)	110.5	93.7	87.1	72.4	66.5	59.1
T. bilirubin (mg/dl)	3.42	2.96	2.17	2.40	1.65	1.70
Direkt bil. (mg/dl)	1.72	1.60	1.31	1.23	1	1.04
PTZ (sn)	16.5	17.5	18.1	21.9	19	18.6
INR	1.57	1.71	1.66	1.78	1.69	1.70
HCV-RNA (İÜ/ml)	539.000	Bakılmadı	208	Bakılmadı	Negatif	Bakılmadı
Yan etkiler	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Klinik ve lab. takip	Başlangıç	12. hafta	16.hafta	20.hafta	24. hafta	son
Hb (g/dl)	13.7	14.8	13.4	15.1	14.1	16.1
Nötrofil (/mm ³)	2300	2400	2390	2430	2610	2800
Trombosit (/mm ³)	86.000	112.000	117.000	126.000	130.000	116.000
ALT (Ü/l)	51.7	16.1	16.5	17.6	16	10
AST (Ü/l)	207.3	55.7	48.8	52	55	50
GGT (Ü/l)	110.5	60.2	50.4	46.8	69	
T. bilirubin (mg/dl)	3.42	1.68	2	1.91	1.7	
Direkt bil. (mg/dl)	1.72	1.03	0.88	0.91	0.8	
PTZ (sn)	16.5	19	18	15	17	
INR	1.57	1.69	1.69	1.18	1.21	
HCV-RNA (İÜ/ml)	539.000	Negatif		Negatif	Negatif	Negatif
Yan etkiler	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

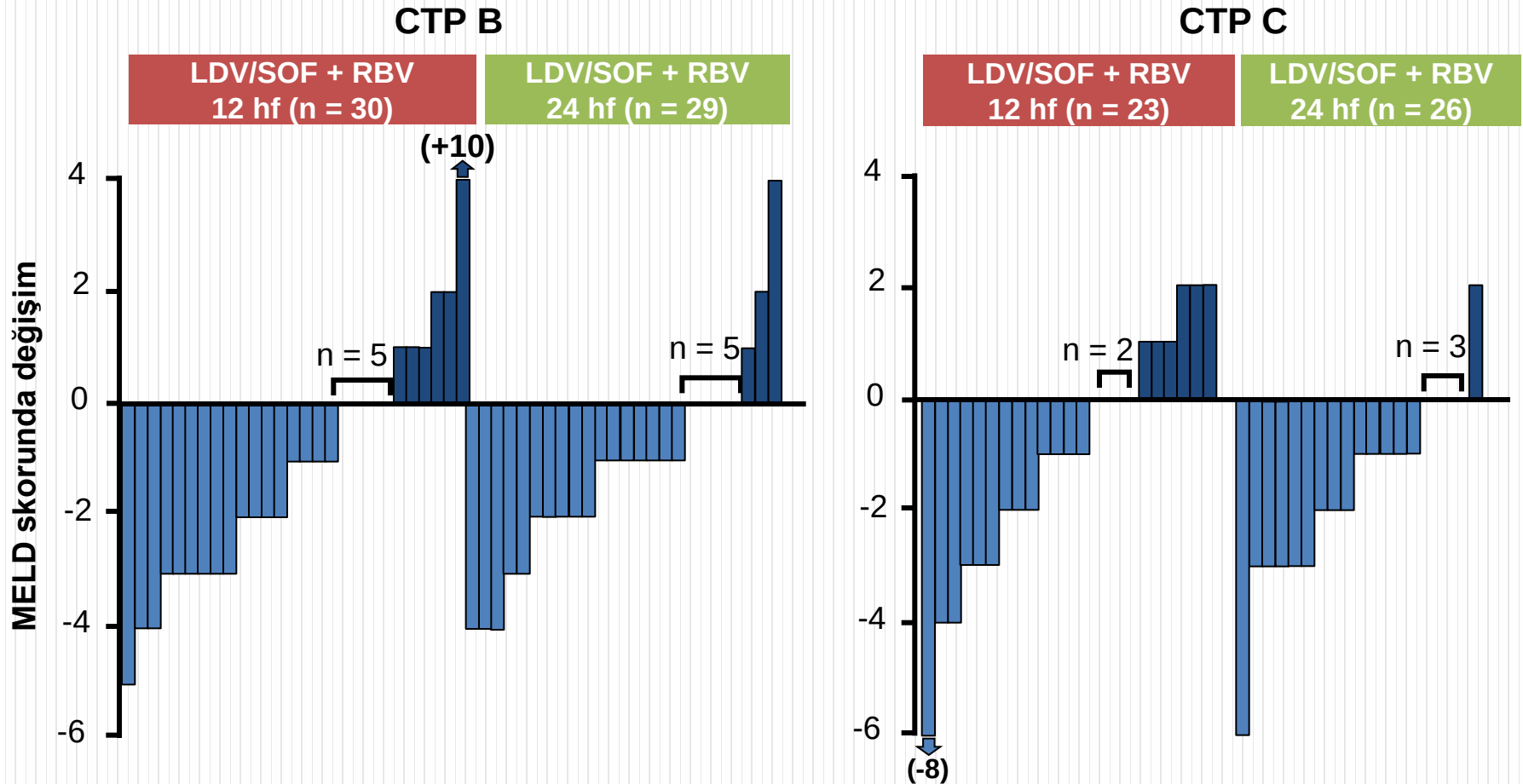
OLGU

- Bu hastada KVV alındı takipler sürüyor

Başarılı Tedavi KC Histolojisini Değiştirir mi?

- a. KC histolojisi tamamen düzelir
- b. Kısmen (evre 1-2) düzelir
- c. Değişmez
- d. Kötüleşir

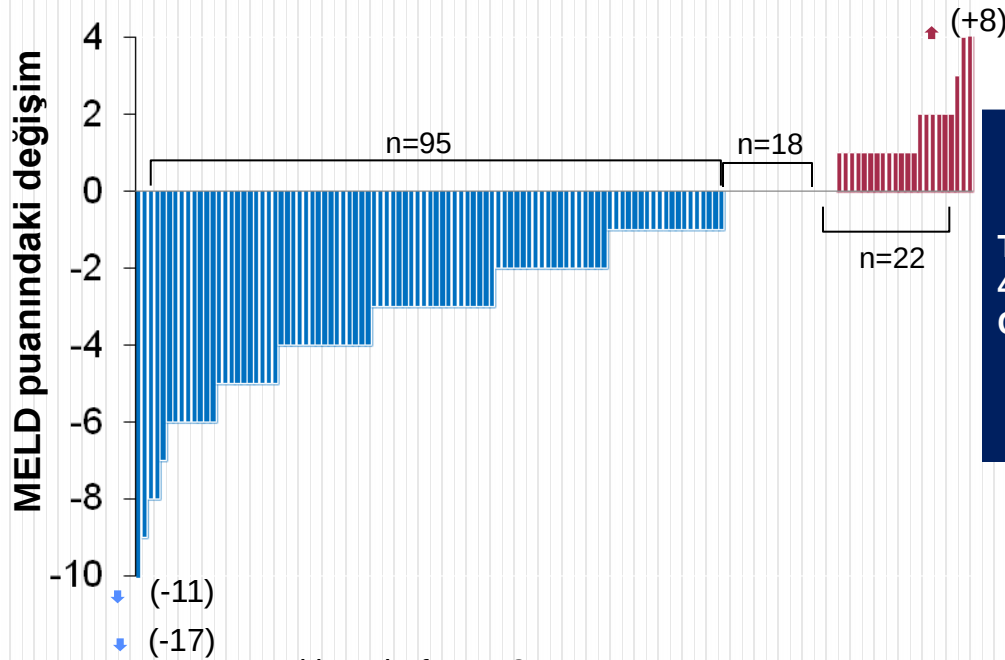
SOLAR-1: Sirotik Göstergelerdeki Değişim



SOLAR-2: Sirotik Göstergelerdeki Değişim

MELD puan değişimi

Nakil Öncesi/Sonrası (CTP B ve C, n=136*)



*Takip 4. hafta: n=24

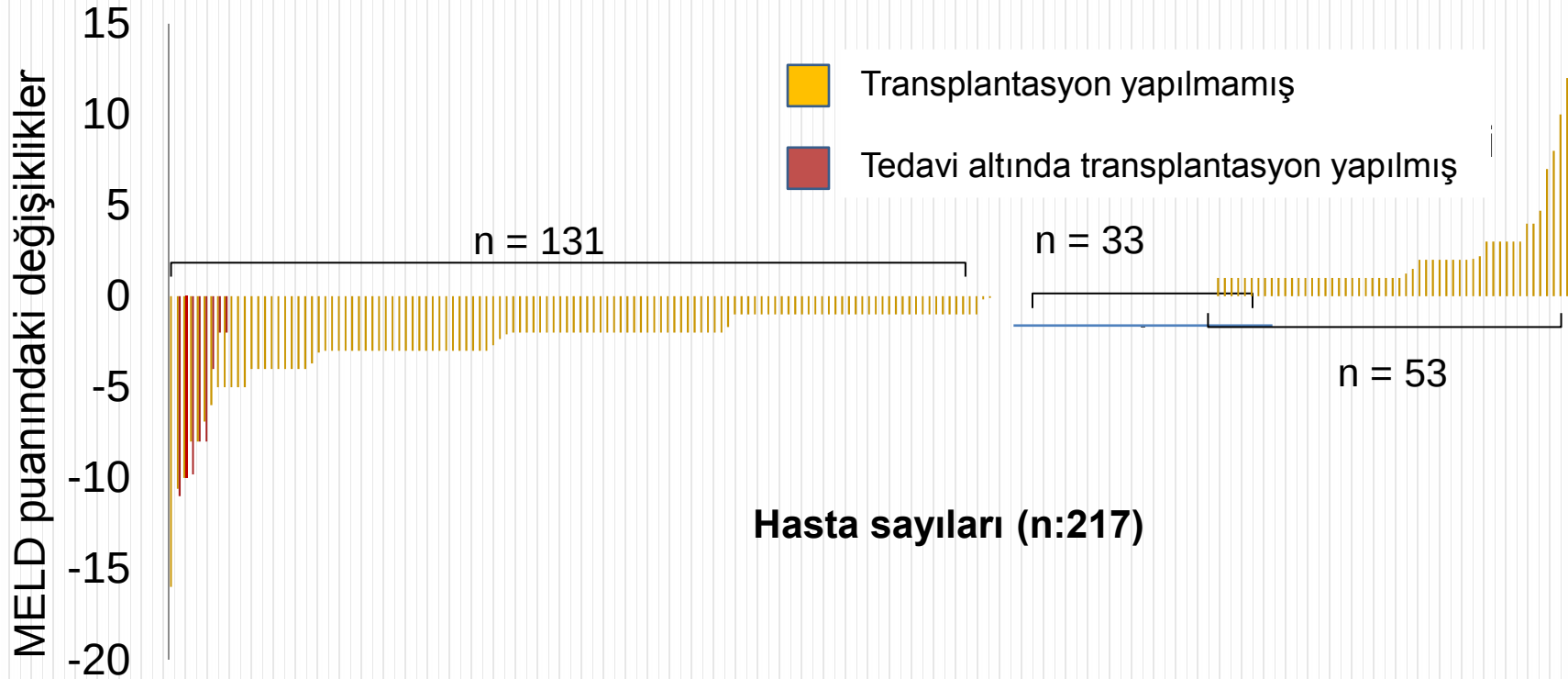
CTP sınıfındaki değişim

		Başlangıç CTP		
		A (5–6) n=73	B (7–9) n=100	C (10–12) n=54
Takip 4. hafta CTP	A (5–6)	67 (96)	31 (35)	2 (5)
	B (7–9)	3 (4)	57 (65)	20 (48)
	C (10–12)	0	0	20 (48)

Değerlendirme olamayan: CTP A 3 hasta, CTP B 12 hasta, CTP C 12 hasta

Hastaların büyük çoğunluğu MELD ve CTP skorlarında iyileşme ortaya koymuştur

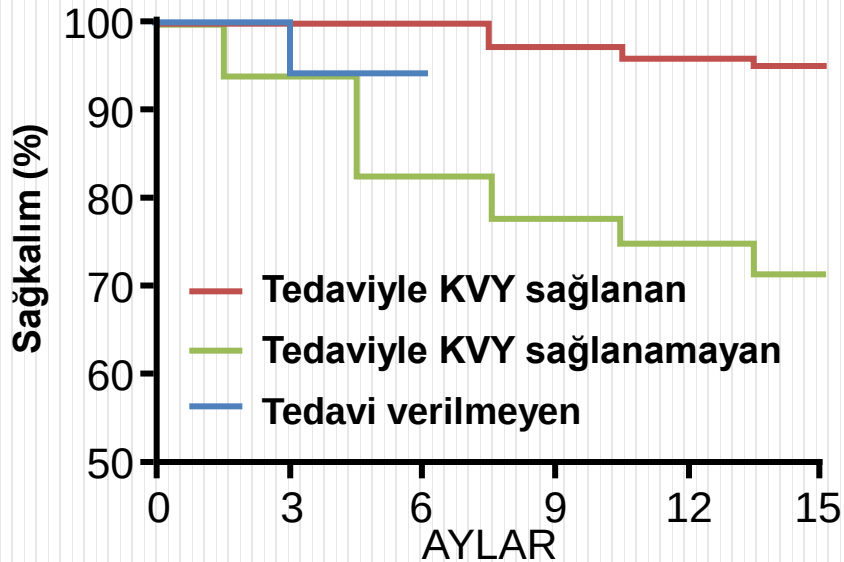
İngiliz Kohortu: Sirotik Göstergelerdeki Değişim



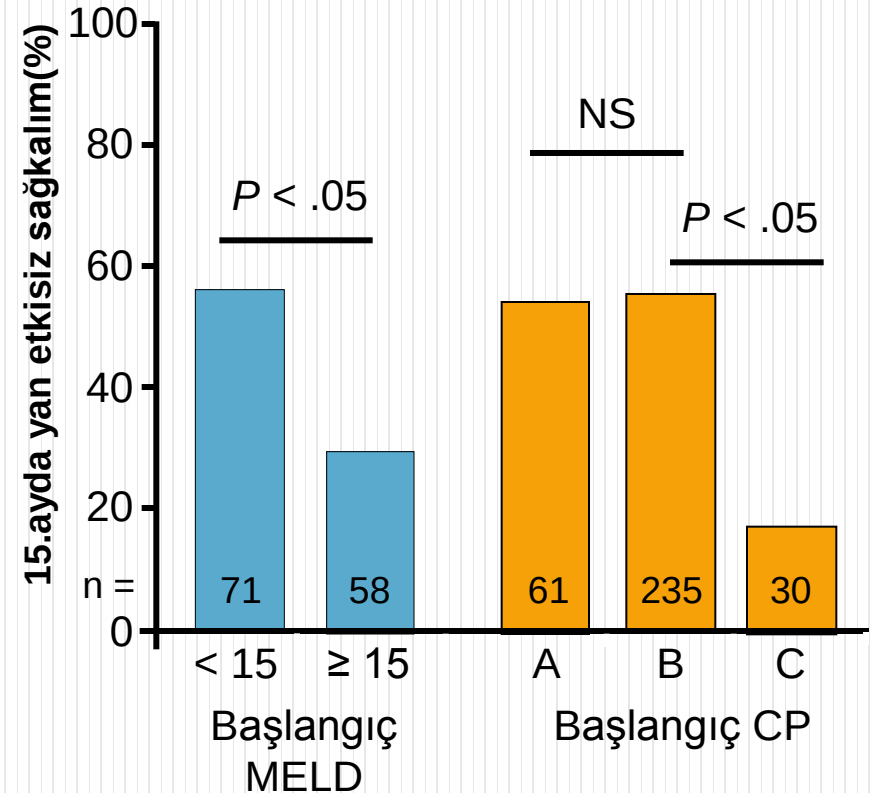
4. hafta takipte hastaların %41'inde > 2 MELD puanlarında iyileşme olmuş, ancak %48'inde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir

Dekompanse Sirotik Hastalarda SOF + (DCV veya LDV) $\pm$ RBV : Sağkalım

- Yan etkiler tedavi sırasında sık sonra zamanla azalıyor



- Yan etki gelişmeden sağ kalım oranları CP B hastalarında daha yüksek



OLGU

Siroz skorlarında gerileme:

- Child-Pugh kategorisi: B (8 puan) → A (5 puan)
 - Gerileme 3 puan
- MELD skoru: 16 → 9
 - Gerileme 7 puan

DEA ve Yan Etkileri



ION Çalışmaları ve yan etkiler (1)

n (%)	LDV/SOF n=1080	LDV/SOF+RBV n=872	Toplam N=1952
Yan etkiler	800 (74)	745 (85)	1545 (79)
Tedaviyle ilişkili YE	484 (45)	617 (71)	1101 (56)
“Grade” ≥ 3 YE	46 (4)	45 (5)	91 (5)
Ciddi YE	34 (3)	17 (2)	51 (3)
Tedaviyle ilişkili ciddi YE	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Tedavi ilacında değişiklik/ kesinti gerektiren YE	6 (<1)	118 (14)	124 (6)
Tedavi kesil. yol açan YE	6 (1)	7 (1)	13 (1)
Ölüm	0	0	0

ION Çalışmaları ve yan etkiler (2)

Yan etkiler, n (%)	LDV/SOF			LDV/SOF + RBV		
	8 hf n=215	12 hf n=539	24 hf n=326	8 hf n=216	12 hf n=328	24 hf n=328
Yorgunluk	45 (21)	116 (22)	79 (24)	75 (35)	124 (38)	132 (40)
Başı ağrısı	30 (14)	113 (21)	79 (24)	54 (25)	75 (23)	99 (30)
Bulantı	15 (7)	61 (11)	36 (11)	38 (18)	57 (17)	57 (17)
Uykusuzluk	11 (5)	41 (8)	30 (9)	26 (12)	63 (19)	66 (20)
Diyare	15 (7)	40 (7)	33 (10)	13 (6)	23 (7)	31 (9)
Sinirlilik	3 (1)	22 (4)	21 (6)	29 (13)	30 (9)	36 (11)
Döküntü	3 (1)	23 (4)	21 (6)	19 (9)	32 (10)	43 (13)
Artralji	9 (4)	32 (6)	27 (8)	11 (5)	27 (8)	28 (9)
Öksürük	3 (1)	18 (3)	21 (6)	12 (6)	37 (11)	41 (12)
Kaşıntı	2 (1)	21 (4)	10 (3)	16 (7)	32 (10)	30 (9)

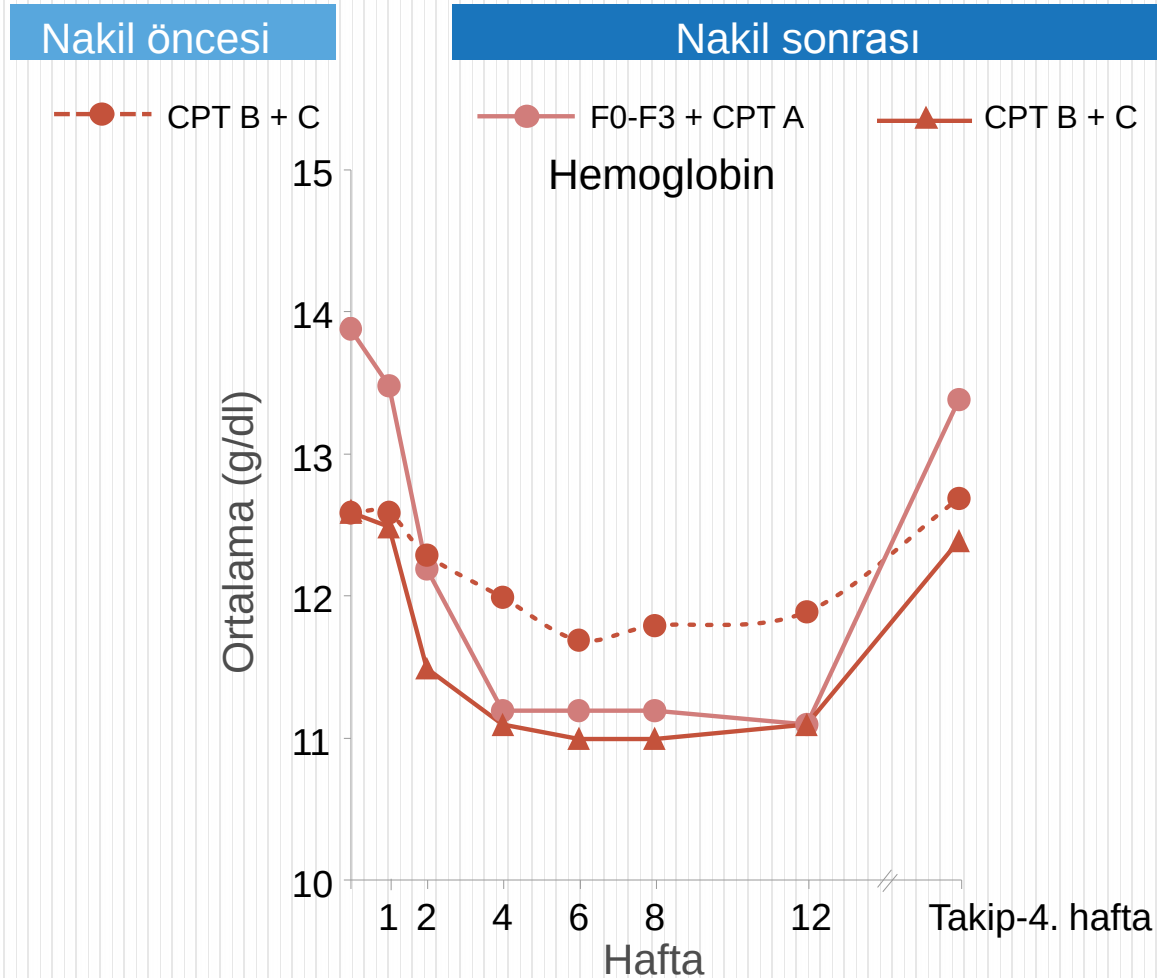
SOLAR-1/2: Güvenlilik ve yan etkiler

	Nakil Öncesi	Nakil Sonrası		
	CTP B + C n=215	F0-3 + CTP A n=330	CTP B + C n=114	Toplam n=659
Hastalar, n (%)				
Tüm YE'ler	208 (97)	316 (96)	109 (96)	633 (96)
Derece 3-4 YE	51 (24)	76 (23)	33 (29)	160 (24)
Ciddi YE	61 (28)	49 (15)	34 (30)	144 (22)
Tedaviye bağlı ciddi YE	5 (2)	10 (3)	4 (4)	19 (3)
LDV/SOF tedavisinin kesilmesine neden olan YE	9 (4)	5 (2)	5 (4)	19 (3)
Ölüm	10 (5)	4 (1)	6 (5)	20 (3)
Reddetme	0	1	0	1
Greft kaybı	1	1	0	2
Karaciğer transplantasyonu	11	0	0	11

- Tedaviye ilişkili YE'ler RBV tedavisiyle yakından ilişkilidir
- Ölüm ve LDV/SOF tedavisinin kesilmesine neden olan YE'ler çalışma tedavisine bağlanmamıştır

LDV/SOF+RBV dekompanse sirozda ve nakil sonrasında iyi tolere edilmiştir

SOLAR-1/2: Zaman içinde hemoglobin değerleri



SIRIUS (CUPIC Tekrar tedavi çalışması)

PEG-İFN+RBV $\pm$ PI (boseprevir, telaprevir, simeprevir veya faldaprevir) ile sonuç alınmayan GT 1 siroz hastalarında LDV/SOF tedavisi

- LDV/SOF kolunda plaseboya oranla ilk 12 haftada iki yan etki daha fazla
 - Baş ağrısı: %35 vs %21
 - Halsizlik: %17 vs %4

%	Plasebo 12 hf sonra LDV/SOF + RBV 12 hf (n = 78)	LDV/SOF 24 hf (n = 77)
Ciddi yan etki	5	10
Ted.sonlandıran YE	1	0
Baş ağrısı	27	40
Halsizlik	9	19

Tedavi Sırasında ve Sonrasında İzlem

Tedavi sırasında:

- CBC→ 0.2.4.8. ve 12. haftalarda
- Ayrıntılı biyokimya→0. 4. ve 12. hafta
 - ALT 4.haftada 10 kat artmışsa ya da
 - Kusma, kilo kaybı, sarılık, ALP, bilirubin veya INR artışında tedaviyi kes
 - ALT<10 kat artmışsa 6.ve 8.haftalarda kontrol
- HCV RNA→0.4. ve 12. haftalarda
 - 4.haftada pozitifse 6.haftada tekrar
 - $> 1 \log_{10}$ IU/mL artış olursa tedaviyi kes
 - Bakılamıyorsa kesme

RBV → Anemi, doğum kontrolü (tedavi sırasında ve sonrası 6 ay)

Sofosbuvir→ Renal fonksiyonlar düzenli olarak izlenmeli

Ledipasvir→ Tenofovir düzeylerini artırır, özellikle diğer ART ilaçlarıyla kullanılırsa

Tedavi sonrasında:

- CBC, ayrıntılı biyokimya ve HCV RNA→ 6. ve 12. haftalarda
- Fibrozis >F2 ise izle
 - DM, hiperlipidemi ve kilo kontrolü (BMI > 25)
 - HCC için 6 ayda bir USG, AFP önerilmez,

ÖZET

- HCV tedavisi büyük ölçüde çözülmüştür
 - Etkinliği ölçmek için gerçek yaşam verilerine gereksinim var
- Uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi gereken hasta grupları var
 - Kompanse veya dekompanse sirotik hastalar
 - Kompanse sirotik olgular siroz olmayan hastalarla benzer KYY oranlarına sahip
 - Dekompansasyon gelişmeden **erken tanı** konulmalı
- DEA tedavi başarısızlığı olan olgularda yeni stratejilere gereksinim var
 - DEA tedavi öncesi 'resistance-associated variants' (RAV) açısından taramalı

