

Kronik Hepatit C Tedavisinde Güncel Durum ve SUT

Uz. Dr. Ali ASAN
T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Kronik HCV Tedavisinin Amacı

**Primer
amaç**



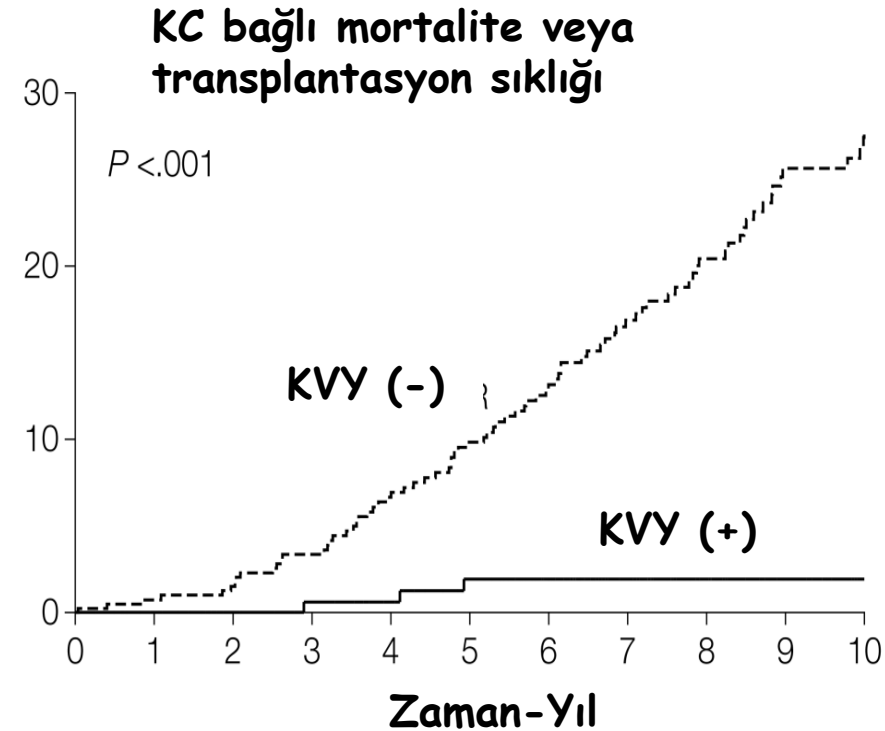
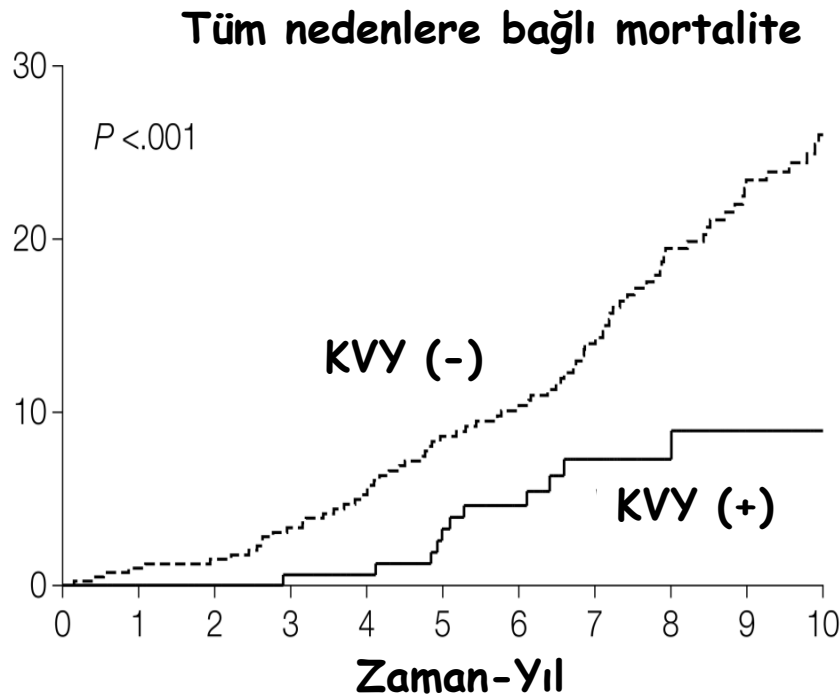
Kalıcı virolojik yanıt
Tedavi sonunda 12-24.hafta (KVY12-24)
HCV-RNA < 15 IU/ml
HCV eradikasyonu

**Sekonder
amaç**



Bulaşı engellemek
Histopatolojinin düzelmesi
Siroza ilerlemenin azaltılması
Dekompanseasyonun önlenmesi
KC transplantasyon ihtiyacı azaltılması
HSK önlenmesi
Ekstrahepatik belirtileri azaltmak

Kalıcı Virolojik yanıt: HCV'de kür sağlanması karaciğerle ilişkili ve diğer nedenlere bağlı mortaliteyi ve HCC sıklığını azaltır



Tedavi Öncesi Yapılması Gerekenler

- Olası diğer karaciğer hastalıkları araştırılmalı
- Karaciğer hastalığının şiddeti saptanmalı ve bazal virolojik göstergelerin değerlendirilmeli
- Tedavide kullanılacak ilaçların etkileşimleri gözden geçirilmeli

Aygen B, Keten D, Akalın H, Asan A, Bozdağ B et al. Kronik Hepatit C Virusu Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 19-39.

Olası Diğer Karaciğer Hastalıkları

- HBsAg, anti-HBs ve anti-HAV
- HIV koinfeksiyonu
- Otoimmünite, genetik ya da metabolik hastalıklar (hemokromatoz, diabetes mellitus, obezite)
 - ANA, ASMA, anti-LKM
 - Serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin
 - Açlık kan şekeri kontrol edilmelidir

Aygen B, Ketten D, Akalın H, Asan A, Bozdağ B et al. Kronik Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 19-39.

Karaciğer Hastalığının Şiddeti ve Bazal Virolojik Göstergeler

- Fibrozisi belirlemede karaciğer biyopsisi altın standart
- HCV RNA
- HCV genotip ve subtip tayini (Tedavi seçimi ve süresinin belirlenmesi)

Aygen B, Ketten D, Akalın H, Asan A, Bozdağ B et al. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 19-39.

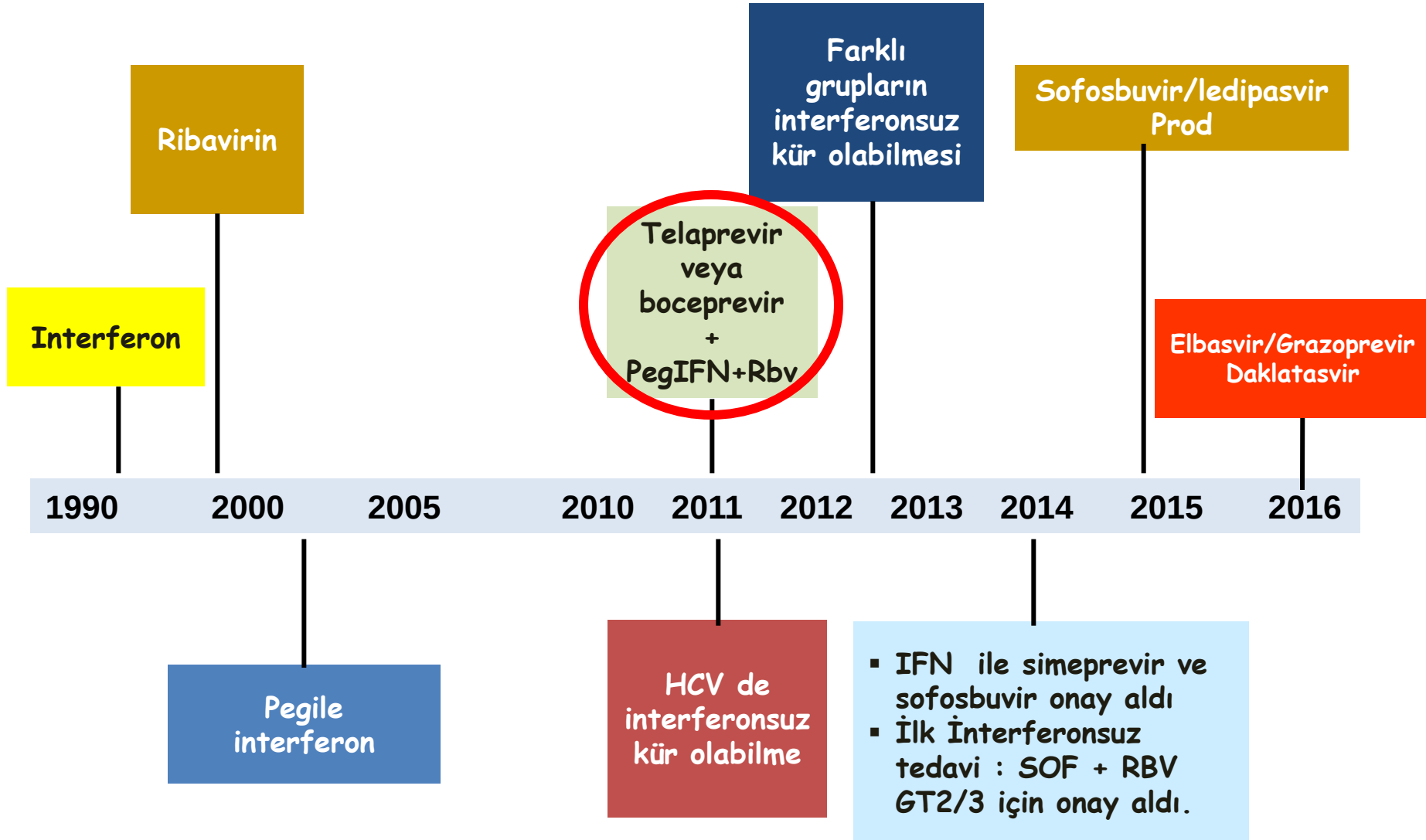
İlaç-ilaç Etkileşimleri

- www.hep-druginteractions.org ve telefon uygulamaları ilaç ilaç etkileşimleri için kullanılabilir
- Gebelik testi
- Böbrek ve tiroid fonksiyon testleri

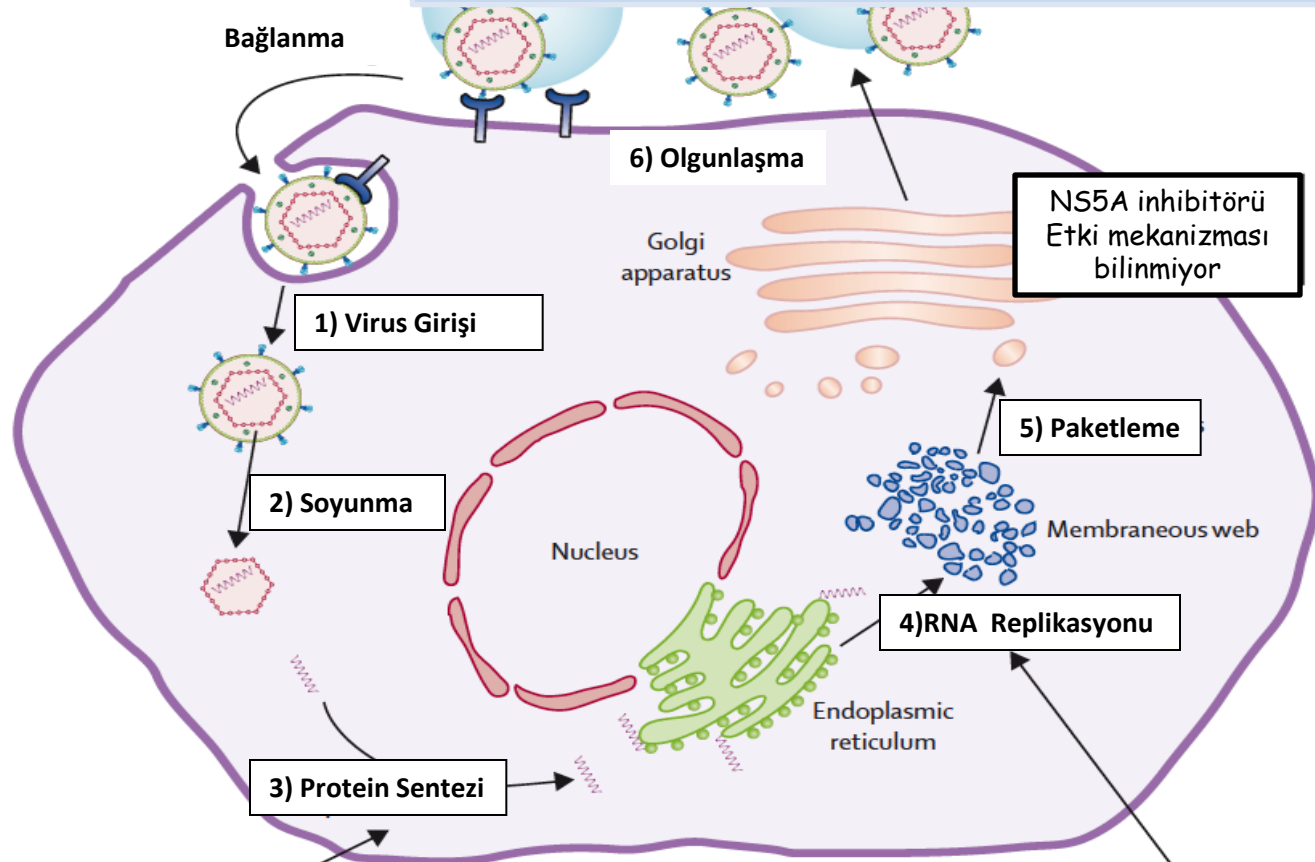
Tedavi Endikasyonları

- Tedavi deneyimli ve naiv HCV'ye bağlı kompanse karaciğer hastalığı olan bütün hastalar
- İleri fibrozisli hastalar (F3,F4) öncelikle
- Orta derecede fibrozisli (F2) hastaların tedavisi planlanmalı
- Klinik olarak anlamlı ekstrahepatik bulguları (semptomatik kriyoglobulinemi, HCV immün kompleks nefropatisi ve porphyria cutanea tarda) olan hastalar

HCV tedavisinde zaman çizelgesi



HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



...asvir

- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Daclatasvir
- Elbasvir
- Samatasvir

...previr

- Telaprevir
- Boseprevir
- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir

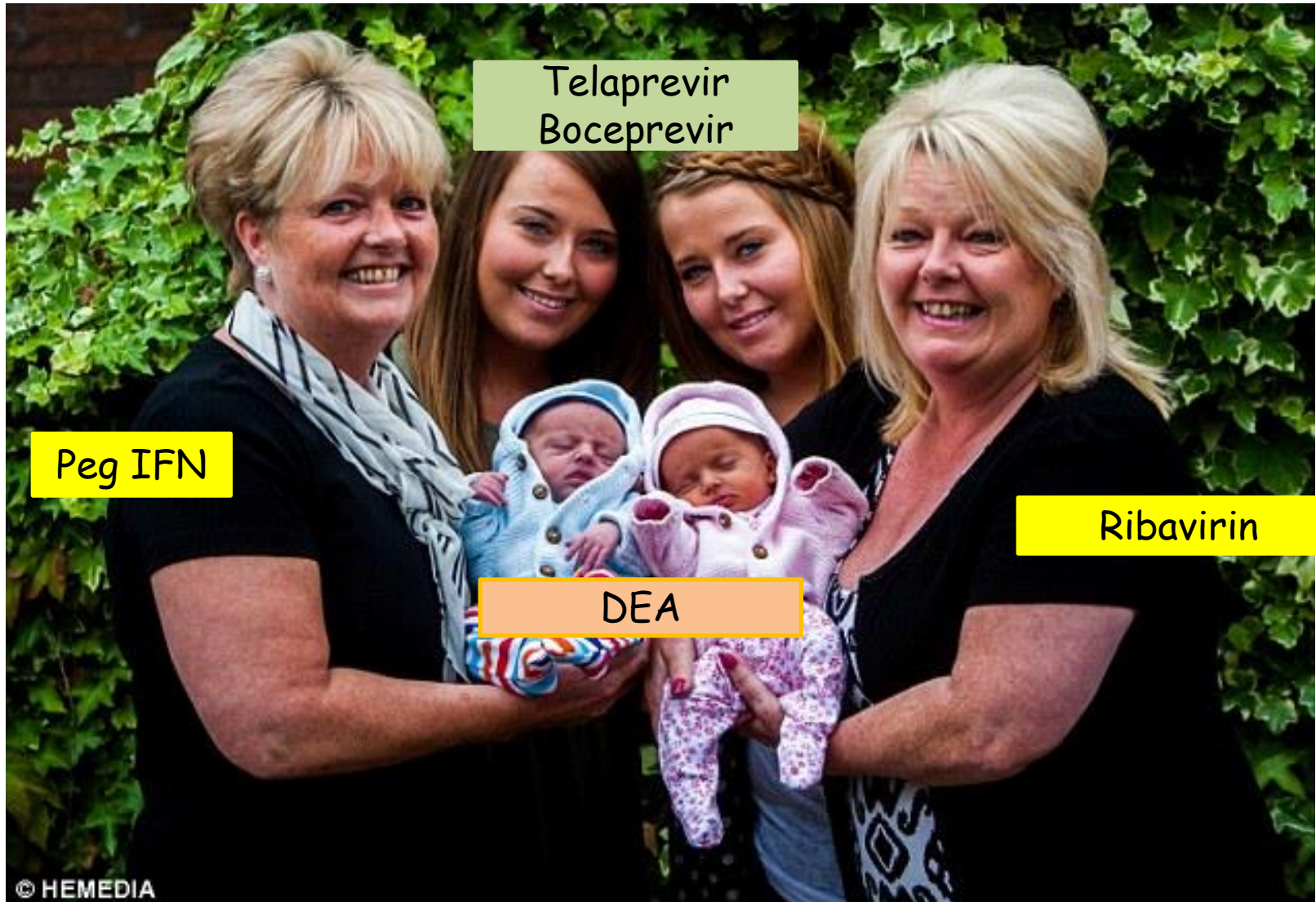
NS3/4A Proteaz inhibitörü

...buvir

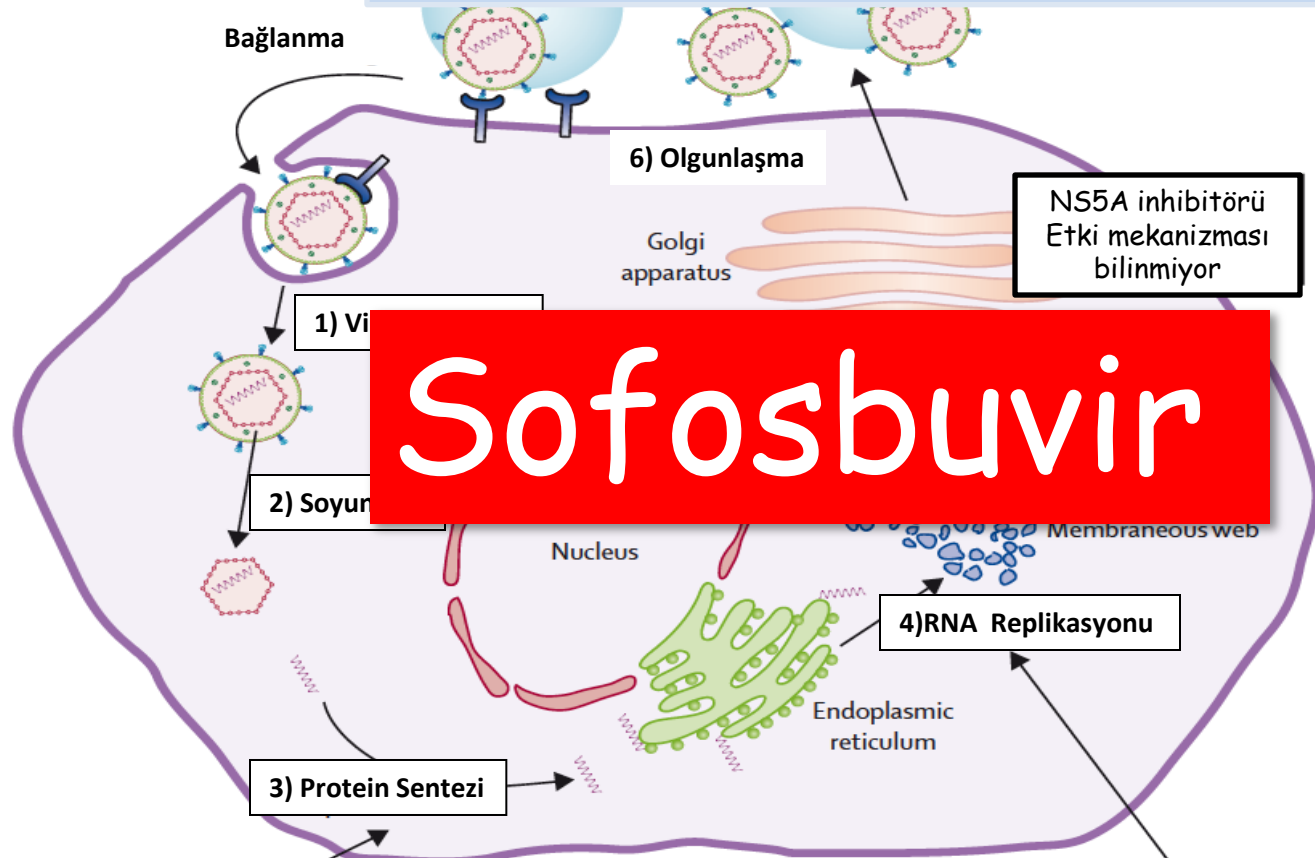
- Sofosbuvir (NI)
- Dasabuvir (NNI)
- Baclobuvir (NNI)

NS5B Polimeraz inhibitörü

Kronik hepatit C tedavisi



HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



NS5A inhibitörü
Etki mekanizması
bilinmiyor

...asvir

- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Daclatasvir
- Elbasvir

...previr

- Telaprevir
- Boseprevir
- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir

NS3/4A Proteaz inhibitörü

NS5B Polimeraz inhibitörü

...buvir

- Sofosbuvir (NI)
- Dasabuvir (NNI)
- Baclobuvir (NNI)

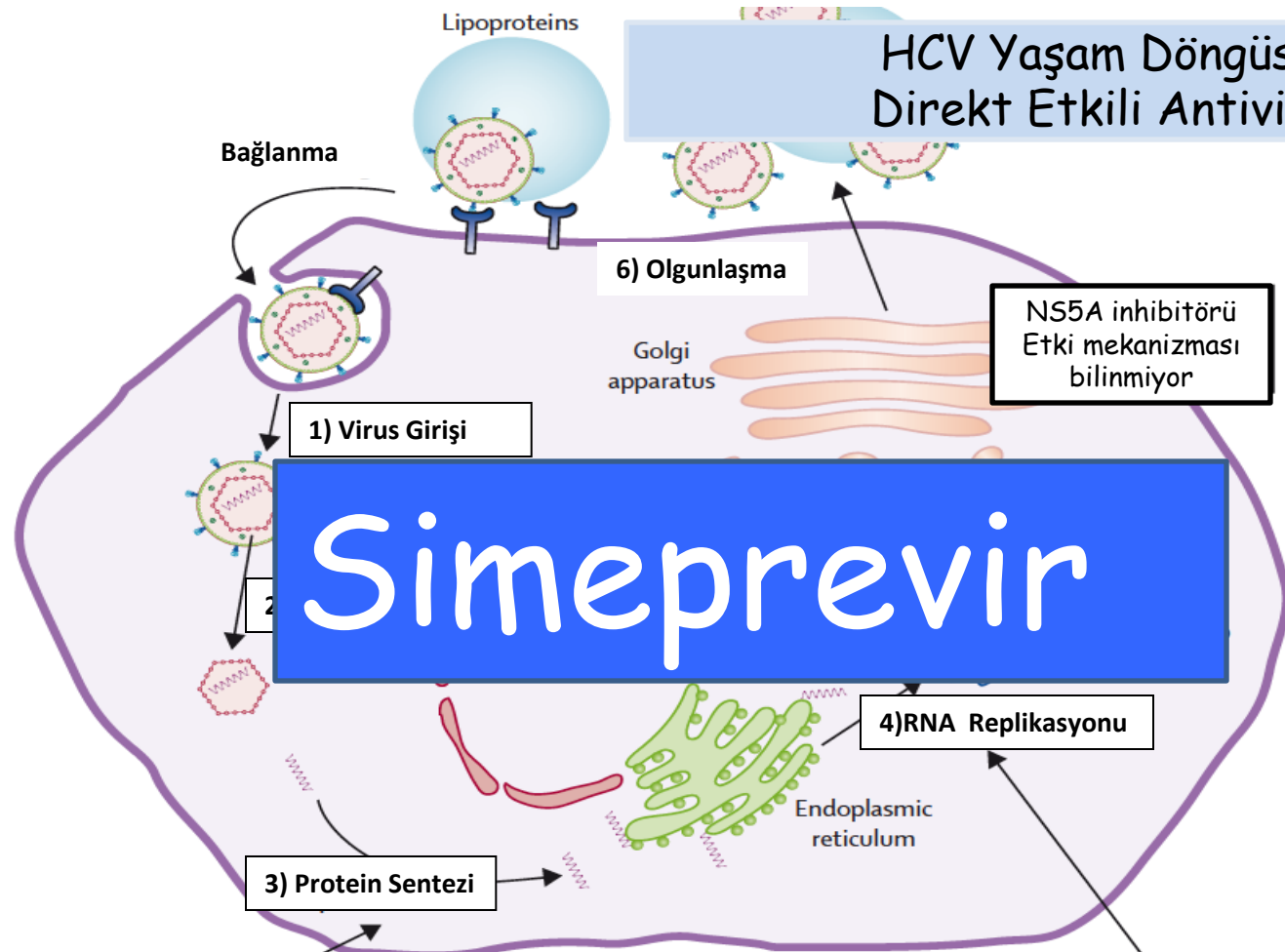
Sofosbuvir

NS5B polimeraz inhibitörü , Günde tek doz 400 mg tablet, HCV genotip 1-6' ya karşı güçlü antiviral aktivite, Dirence karşı yüksek bariyer

HCV Mono-infeksiyonu ve HCV/HIV koenfeksiyonu	Tedavi	Süre
Genotip 1 veya 4	Sofosbuvir + Ledipasvir ± ribavirin	12/24 hafta
Genotip 2	Sofosbuvir + ribavirin	12 hafta
Genotip 3	Sofosbuvir + ribavirin	24 hafta

https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf

HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



NS5A inhibitörü
Etki mekanizması
bilinmiyor

...asvir

- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Daclatasvir
- Elbasvir

...previr

- Telaprevir
- Boseprevir
- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir

NS3/4A Proteaz inhibitörü

NS5B Polimeraz inhibitörü

...buvir

- Sofosbuvir (NI)
- Dasabuvir (NNI)
- Baclobuvir (NNI)

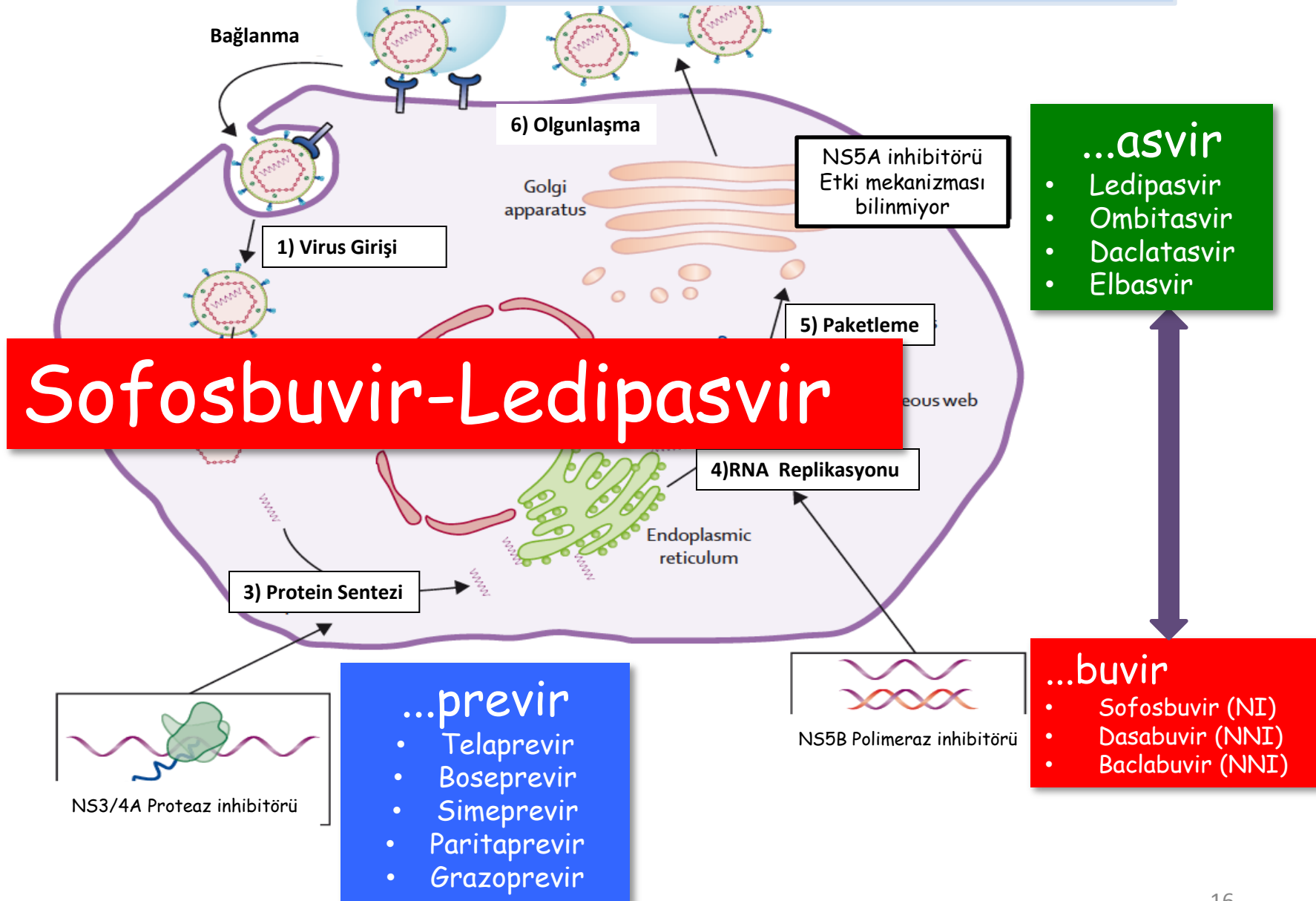
Simeprevir

Hasta grubu	Kombinasyon ve süre
Naiv veya relaps	Simeprevir + Peg-Inf alfa + Ribavirin 12 hafta takiben 12 hafta Peg-Inf alfa + Ribavirin (Total 24 hafta)
Kısmi veya tam cevapsız	Simeprevir + Peg-Inf alfa + Ribavirin 12 hafta takiben 36 hafta Peg-Inf alfa + Ribavirin (Total 48 hafta)

Hasta grubu	Kombinasyon ve süre
Naiv veya tedavi deneyimli siroz olmayan olgular	12 hafta Simeprevir + Sofosbuvir
Naiv veya tedavi deneyimli sirozlu olgular	24 hafta Simeprevir + Sofosbuvir

Tedavinin 4.,12. haftasında HCV-RNA $\geq$ 25 IU/ml ise tedavi kesilir
Simeprevir + Sofosbuvir tedavisinde **KVY %93-100**

HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



Sofosbuvir-Ledipasvir

Genotip 1 hastalar	Tedavi süresi *
Tedavi naiv sirozlu veya sirozsuz	12 hafta
Tedavi deneyimli** sirozsuz	12 hafta
Tedavi deneyimli** sirozlu	24 hafta
*Tedavi öncesi HCV RNA düzeyi 6 milyon IU/ml altında olan tedavi naiv sirozsuz olgularda önerilen tedavi süresi 8 hafta dır. * **Tedavi deneyimli daha önce a) PegIFN + Rbv veya b) HCV proteaz inhibitörü + PegIFN + Rbv kullanmış tedaviye yanıt alınamamış olgular	

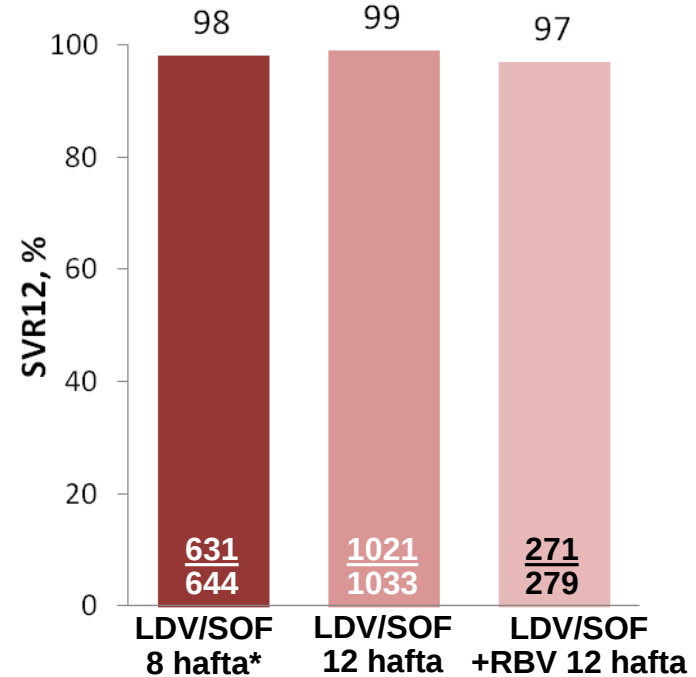
Gerçek Yaşam Ortamından GT1 Hastalarında LDV/SOF (Alman)

8 hafta veya 12 hafta tedavi edilen 1,956 LDV/SOF hastasının SVR analizi

Başlangıç Demografik Bilgileri (N=2,509)

Hastalar	LDV/SOF 8 hafta N=828*	LDV/SOF 12 hafta N=1,320	LDV/SOF+ RBV 12 hafta N=358
Erkek, n (%)	395 (56)	767 (74)	223 (80)
Ortalama yaş, yıl	50.2	53.9	59.1
Yaş >70 yıl, %	7.0	9.8	17.9
Tedavi almamış, %	91.7	39.4	33
Fibroscan, ortalama (kPa)	6.5	9.3	21.2
Karaciğer sirozu, %	2.5	13.6	69.3
Başlangıç viral yükü >6 milyon, %	2.9	14.1	8.9
HIV koenfeksiyonu, n (%)	59 (9.2)	121 (11.7)	17 (5.9)

SVR12 (PP)



Gerçek yaşam koşullarında, GT 1'de 8 veya 12 hafta DV/SOF±RBV ile yüksek SVR elde edilmiştir

*8 hafta LDV/SOF+RBV alan 3 hasta dahildir

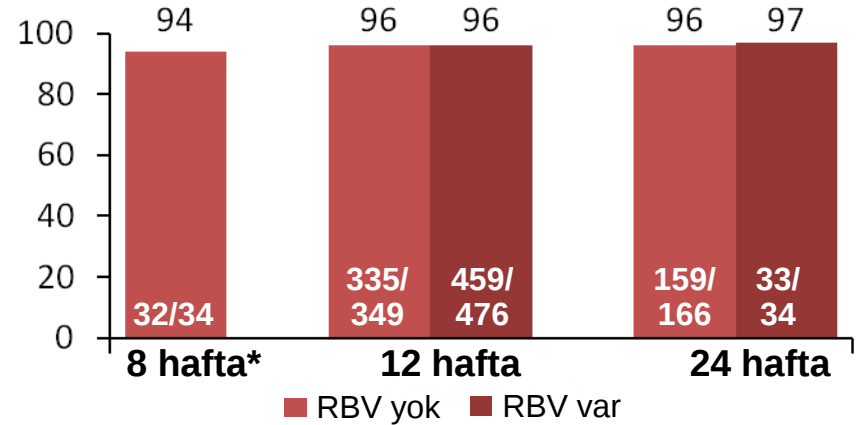
HCV GT1 için LDV/SOF'un Gerçek Yaşam Etkililik ve Güvenliliği (İspanyol)

LDV/SOF alan 2,308 HCV GT1 hastasının ara gerçek yaşam analizi

Başlangıç Demografik Bilgileri

Hastalar	N=2,308
Ortalama yaş, yıl	59 (±11)
Ortalama viral yük, log	6.07 (±0.72)
Genotip, n (%)	
1	91 (3.9)
1a	672 (29.1)
1b	1526 (66.1)
Fibroz evresi (N=2,258), n (%)	
F0-1	147 (6.5)
F2	425 (18.8)
F3	480 (21.3)
F4	1206 (53.4)
+RBV, n (%)	631 (44.7)
Tedavi süresi, n (%)	
8 hafta	118 (5.2)
12 hafta	1708 (74.6)
24 hafta	464 (20.3)
Tedavi deneyimli, n (%)	1150 (51.4)

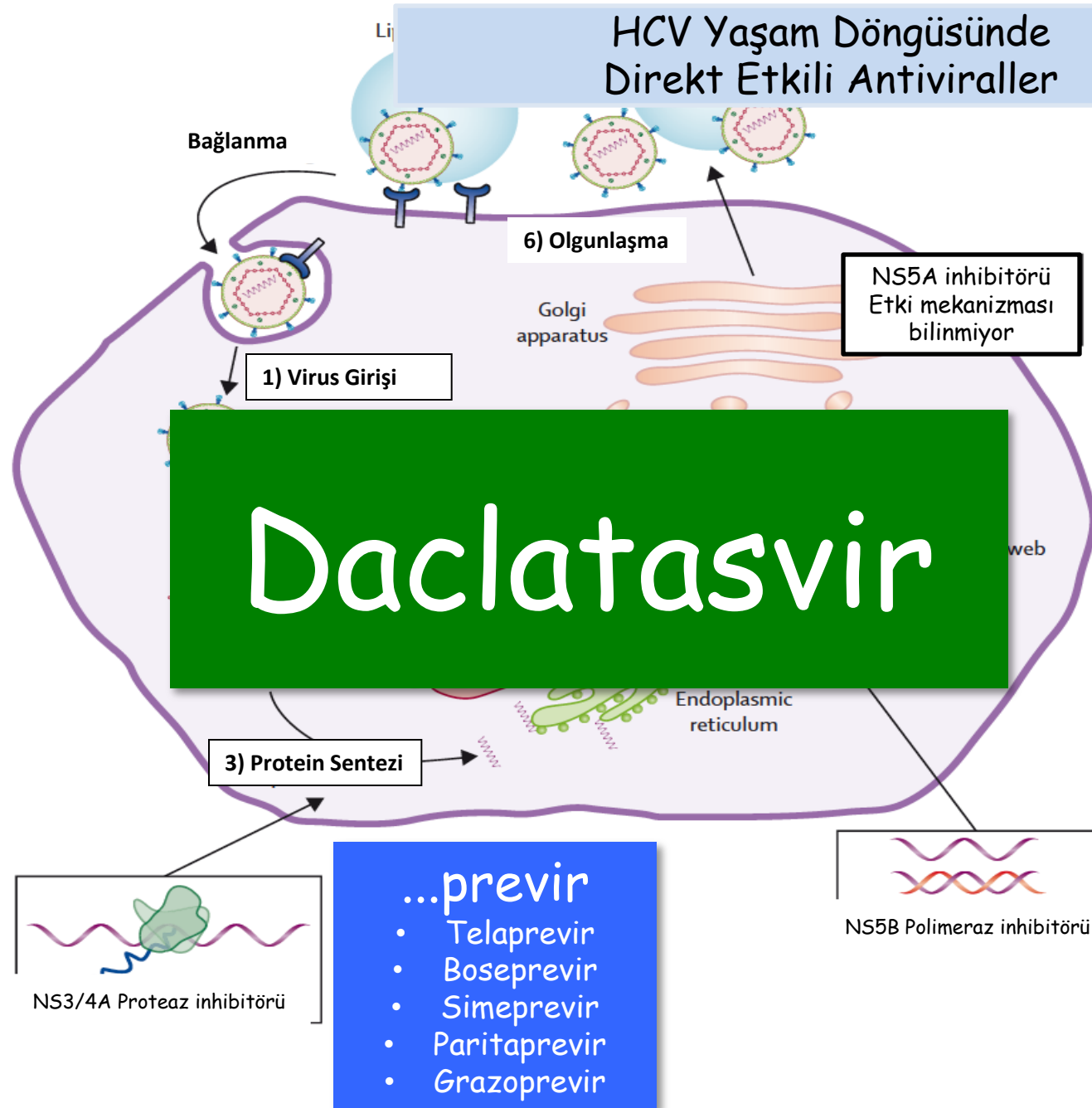
Ara SVR12, N=1,060



	N=1,721
Virolojik başarısızlık, n (%)	39 (2.2)
W/D veya LTFU, n (%)	4 (0.2)
AO nedeniyle çalışmayı bırakanlar, n (%)	30 (1.7)
CAO'lar, n (%)	96 (5.6)
Ölüm, n	10 (0.6)

LDV/SOF'un gerçek yaşam klinik uygulamasında yüksek etkililik ve güvenliliği

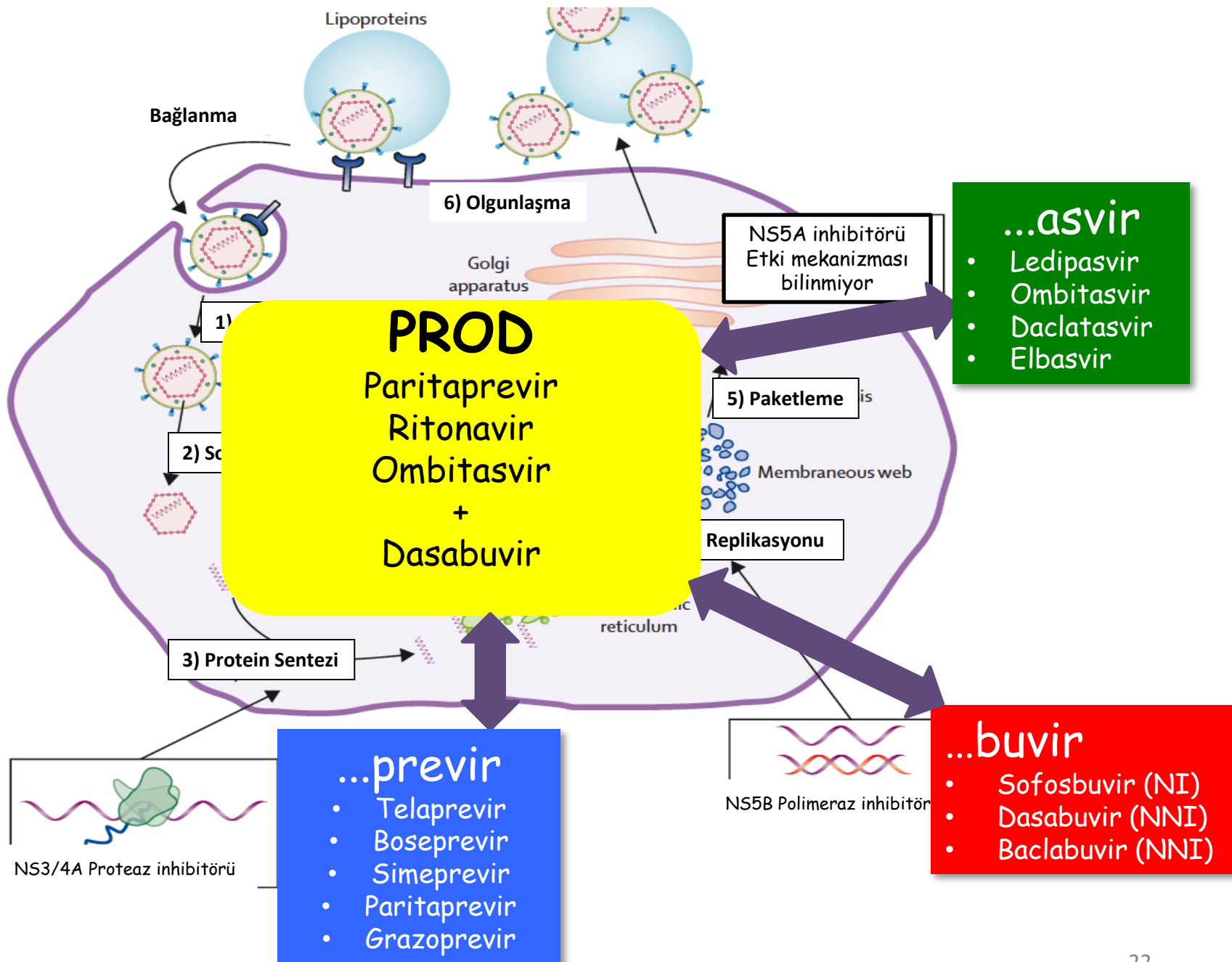
HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



Daclatasvir

Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirin 12-24 Hafta

HCV genotip ve hasta grubu	Tedavi	Süre
Siroz olmayan genotip 1 veya 4	Daklatasvir + sofosbuvir	Tedavi süresi 12 hafta, Daha önce protez inh tedavisi alanlarda süre 24 haftadır
Kompanze sirozlu genotip 1 veya 4	Daklatasvir + sofosbuvir	Tedavi 24 hafta Tedavi almamış siroz olgularında ve IL28B CC genotip ve/veya düşük viral yükte tedavi süresi 12 hafta
Kompanze sirozlu tedavi deneyimli olgular	Daklatasvir + sofosbuvir + ribavirin	24 hafta
Genotip 4	Daklatasvir+ Peg IFN + ribavirin	Daklatasvir 24 hafta PegIFN + Rbv 24-48 hafta verilir. (HCV-RNA 4.ve 12. haftada negatifse 3'lü tedavi 24. hafta kesilir. HCV-RNA negatifleşmesi 4. veya 12. haftanın birisinde olursa Daklinza 24. hafta kesilir PegIFN + Rbv 48 haftaya tamamlanır.



Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir dasabuvir (4'lü) kombinasyonu

- PROD
- Aralık 2014 de kronik HCV genotip1/HIV koenfeksiyon (dekompanse siroz dahil) olguların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı aldı.
- İlaç ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 12.5 mg/75 mg/50 mg ve dasabuvir 250 mg içeriyor.

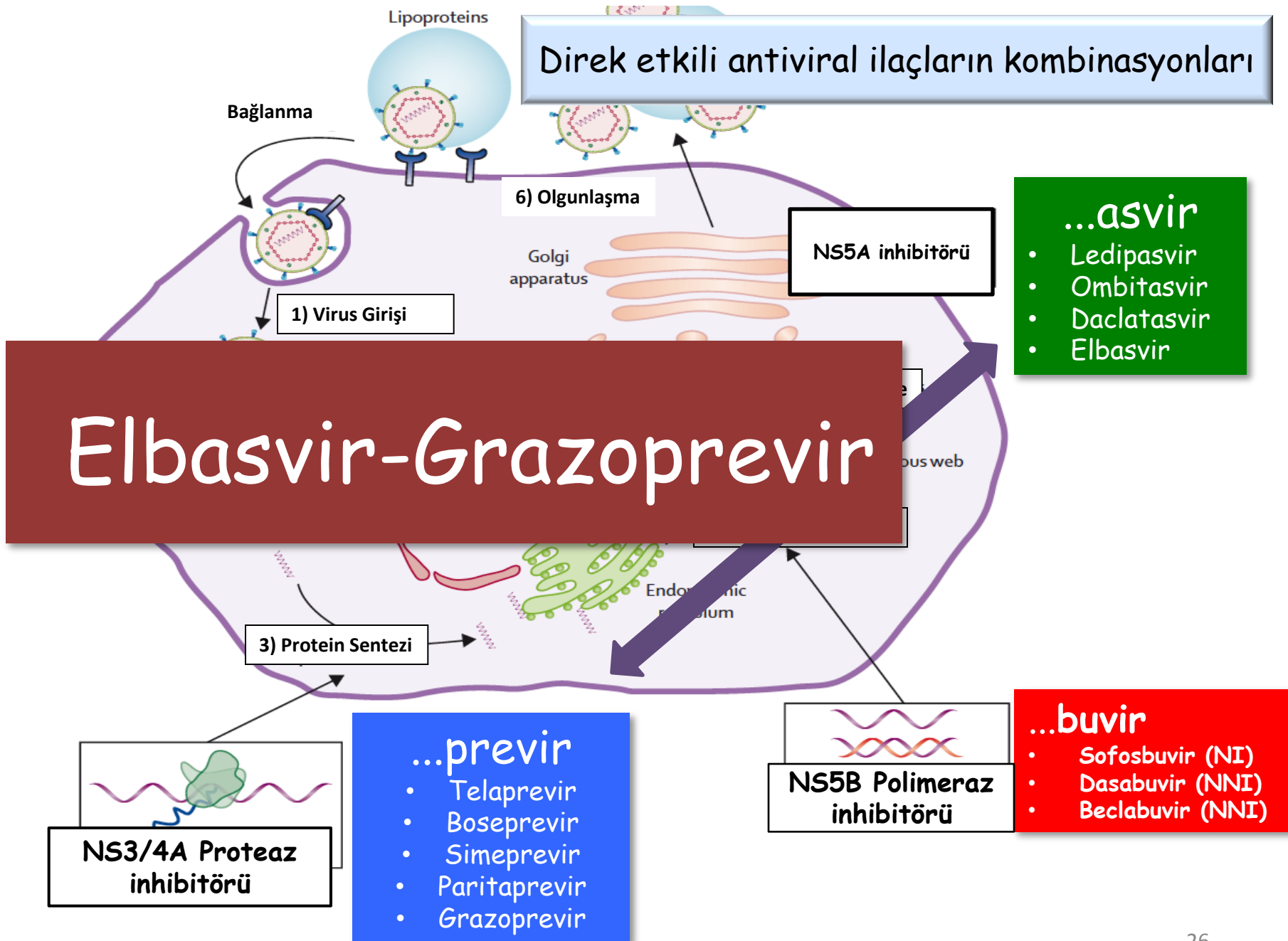
PROD ile tedavi edilen GT1 ve GT4 HCV hastaları Gerçek Yaşam Verileri Meta- Analizi

Veri kaynağı	Baş yazar	Yıl	Ülke	N	SVR %
TRIO Health Network	Afdhal	2015	USA	47	91.5
DROP C Trial	Basu	2016	USA	36	94.4
Spanish Real-World	Calleja	2016	İspanya	1422	96.8
GECCO Study	Christensen	2016	Germany	87	95.4
Leumit Healthcare	Cohen-Naftaly	2016	İsrail	102	98
Hamad Medical	Derbala	2016	Katar	42	97.6
AMBER Study	Flisiak	2016	Polonya	209	99
German HepC Registry	Hinrichsen	2016	Almanya	558	96.6
Hungary Hep Registry	Hunyady	2016	Macaristan	62	96.8
Latvia RWE HepC	Jeruma	2016	Letonya	15	100

PROD ile tedavi edilen GT1 ve GT4 HCV hastaları Gerçek Yaşam Verileri Meta- Analizi

Veri kaynağı	Baş yazar	Yıl	Ülke	N	SVR%
REV1TAL Study	Lubel	2016	Avusturalya	167	92.2
TARGET Study	Manns	2016	Almanya,Kanada, İsrail, USA	113	97.3
US Veterans	McCombs	2016	USA	773	93.7
Madrid Multicentre	Munoz-Gomez	2016	İspanya	31	100
AVDLIB 2	Ouzan	2016	Fransa	20	100
ABACUS Study	Petta	2015	İtalya	834	95.7
Italian Compassion Use	Teti	2016	İtalya	193	97.4
IMS/Medivo Database	Walker	2015	USA	15	100
Isreali Real-World	Zuckerman	2016	İsrail	432	95.4
Total		15-16	12 Ülke	5158	96.8

Direk etkili antiviral ilaçların kombinasyonları



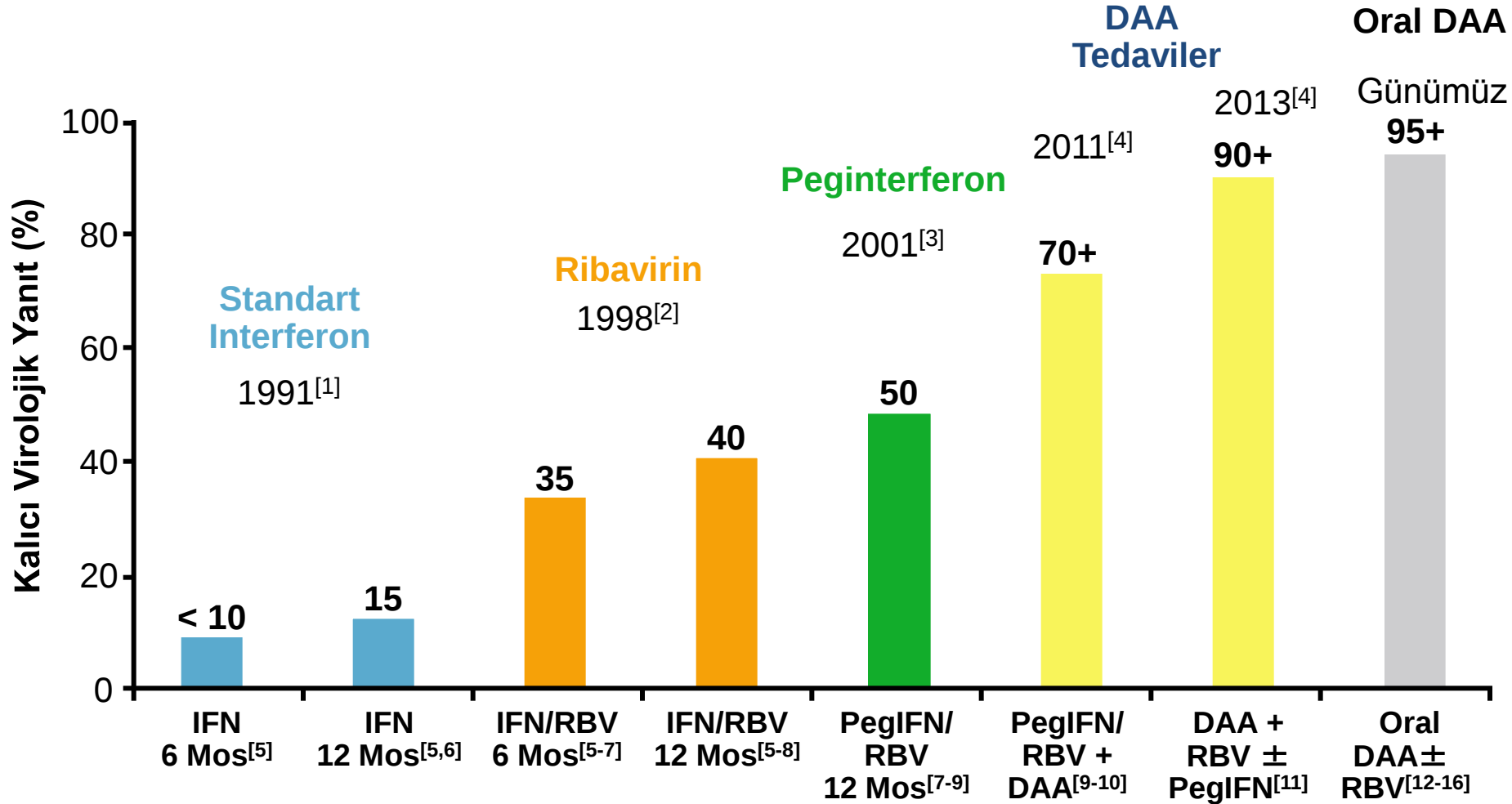
Elbasvir+Grazoprevir

- Naif sirozlu ve tedaviye yanıtızsız sirozlu/non-sirotik olgularda günde tek doz (50mg Elbasvir/100mg Grazoprevir) 12 hafta
- Genotip-1 olgularda 12 hafta ribavirinsiz kullanımı
- Kronik böbrek hastalığı olan tedavi deneyimli/naif genotip-1 olgularda 12 hafta kullanımı
- %90-100 KVV oluşturmaktadır.

Elbasvir+Grazoprevir

- Kullanımının kolay, yan etkilerinin az, tedavi süresinin kısa (8-12 hafta), KVV oranı yüksek olması bu kombinasyonun en önemli avantajıdır.
- Tedaviye başlarken veya tedavi sırasında tanımlanan **dirençli varyantların**, kalıcı virolojik yanıt ve relaps üzerindeki etkisi araştırılması gereken bir alandır.

Mevcut Tedavilerin Kalıcı Virolojik Yanıt Oranları



1. Friedman RM, et al. Hepat Res Treat. 2010;323926. 2. James JS. AIDS Treat News. 1998;19:7. 3. Tan SL, et al. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:867-881. 4. Yau AH, et al. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014;28:445-451. 5. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 6. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 7. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 8. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 11. Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368:1878-1887. 12. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898. 13. Kwo P, et al. EASL 2015. Abstract LB14. 14. Zeuzem S, et al. Ann Intern Med. 2015;163:1-13. 15. Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:2599-2607. 16. Foster GR, et al. N Engl J Med. 2015;373:2608-2617.

HCV Tedavisinde Kullanılan DEA

Tedavi Rejimi	İlaç içerikleri	Onaylı Genotipler
Grazoprevir/elbasvir	Proteaz inhibitörü + NS5A inhibitörü	1, 4
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Proteaz inhibitörü + NS5A inhibitörü	4
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	Proteaz inhibitörü+ NS5A inhibitörü + polimeraz inhibitörü	1
Sofosbuvir + daclatasvir	Nükleotid polimeraz inhibitörü + NS5A inhibitörü	1, 3
Sofosbuvir/ledipasvir	Nükleotid polimeraz inhibitörü + NS5A inhibitörü	1, 4, 5, 6
Simeprevir + sofosbuvir	Nükleotid polimeraz inhibitörü + proteaz inhibitörü	1
Sofosbuvir/velpatasvir	Nükleotid polimeraz inhibitörü + NS5A inhibitörü	1, 2, 3, 4, 5, 6

İlaç adı	Günlük doz	Gebelik	Emzirme	Böbrek yet	Karaciğer yet	Yan etki %10-20	İlaç etkileşimi
Sofosbuvir SOVALDİ (Gilead) Aralık 2013	400mg 1X1 Pangenotipik, HIV co-enf (1,2,3,4 onaylı)	B sınıf	Bilgi yok	GFH < 30ml/dk ve dializ hastaları önerilmez	Verilebilir	Yorgunluk, Baş ağrısı	Rif, Sarı Kantaron Sofosbuvir etkinlik azaltır (P-gp) Amiodarone birlikte ciddi bradikardi
Simeprevir OLYSIO (Janssen) Kasım 2013	150mg 1X1 ,Genotip1 Q80K (+) yanıt az (S+PegInf+R) 	C sınıf	Bilgi yok	Verilebilir. Proteine yüksek oranda bağlanır (Diyalize geçmez)	Child-Pugh Class B ve C verme	Rash (fotosensivite ilk 4 hf) Bulantı, Kaşıntı, Biluribin artışı	İlaç etkileşimine bak CPY3A etkileşir
Sofosbuvir- Ledipasvir HARVONİ (Gilead) Ekim 2014	400/90mg 1X1 Genotip1,4,5,6 HIVco-enf Genotip 1,4 KC alıcıları (siroz yok) Şubat 2016	B sınıf	Bilgi yok	GFH < 30ml/dk ve dializ hastaları önerilmez	Child-Pugh Class B ve C dikkatli verilebilir	Yorgunluk Baş ağrısı	Amiodarone birlikte ciddi bradikardi (P-gp)
Paritaprevir- Ombitasvir-Rito - Dasabuvir VİKERA PAK(AbbVie) Aralık 2014	Par- Rit- Om 75/50/12.5mg, Sabah 1X2 Dasabuvir 125mg 2X1 Genotip1 	-	Bilgi yok	GFH < 15ml/dk ve dializ hastalarında kullanım bilgisi yok	Child-Pugh Class B ve C verme	Yorgunluk, Bulantı, Kaşıntı Uykusuzluk	Dasabuvir seviyesi artarsa QT uzar İlaç etkileşimine bak
Elbasvir-Grazoprevir ZEPATİER (Merck) Ocak 2016	Elb/Gra 50/100mg 1X1 Genotip 1 (Tedavi öncesi direnç) , ve 4	-	Bilgi yok	Son dönem BY, dializ hastalarında verilebilir	Child-Pugh Class B ve C verme	Yorgunluk, Baş ağrısı Bulantı	İlaç etkileşimine bak
Daclatasvir DAKLİNZA (BMS) Şubat 2016	30 veya 60mg 1X1 Genotip 1 ,3	-	Bilgi yok	Verilebilir. Proteine yüksek oranda bağlanır (Diyalize geçmez)	Verilebilir	Yorgunluk, Baş ağrısı, Bulantı,İshal	İlaç etkileşimine bak Bradikardi

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA HEPATİT C TEDAVİSİ

HIV/HCV Koinfeksiyonu

- Son evre karaciğer hastalığına daha hızlı ilerler
- HCV RNA daha yüksek
- Tedaviye yanıt klasik tedavide daha düşük, DEA'larda monoinfeksiyona benzer
- Tedavi monoinfeksiyonlarla aynı ancak HIV ilaçları ile etkileşime dikkat edilmeli

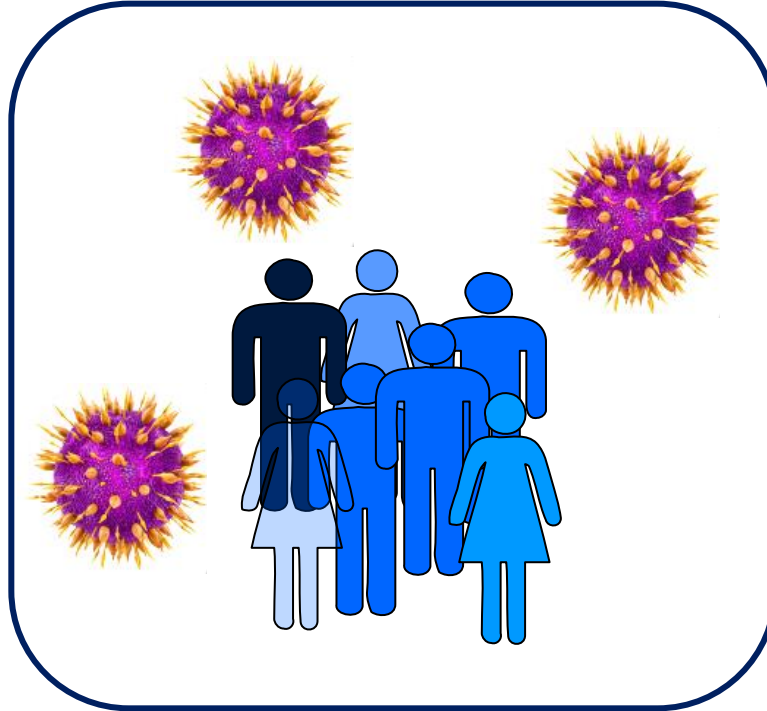
HIV/HCV Koinfeksiyonu

- Sofosbuvir/ledipasvir tedavisinde tenofovir toksisitesinde artışa dikkat
- PROD ile efavirenz, emtrisitabin ve tenofovir kombinasyonunda ALT artışı, GIS ve nörolojik yan etkiler
- Rilpivirin, raltegravir veya efavirenz ile birlikte tenofovir ve emtrisitabin kullanan GT1 ve 4 hastalarında sofosbuvir/ledipasvir 12 hafta önerilmektedir
- GT2 ve 3'de tedavi monoinfeksiyona benzer

HBV/HCV Koinfeksiyonu

- Genellikle HCV aktif olan virüs
- Hangi virüs aktif ise ona yönelik tedavi monoinfekte hasta gibi planlanmalı
- Yanıt oranları monoinfeksiyonlara benzer
- Simeprevir tenofovirin yan etki riskini arttırabilir. GFR yakından izlenmeli ve gerekirse tenofovir doz ayarı yapılmalı

KBY / HCV Birlikteliği



Prevalans:

Güncel analizlerde 20-64 yaş HCV hastalarının %8.52'nin, ≥65 yaşındakilerin %26.5'i ayrıca kronik böbrek hastalığı vardır ¹



GFR değerleri



Albüminüri



Böbrek yetmezliğinin ilerlemesi



Böbrek hastalığına bağlı ölüm

HCV enfeksiyonu renal fonksiyonun düşüşü ile ilişkilidir .²⁻⁵

Hemodiyaliz Hastalarında Tedavi

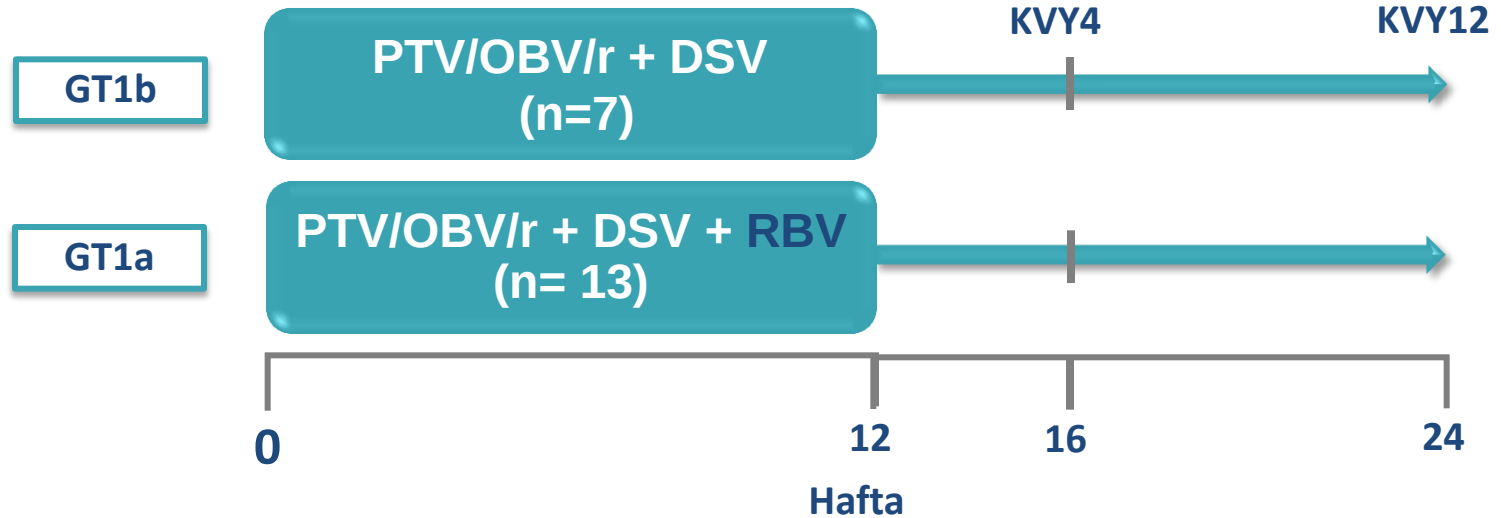
- Nakil adayı olan diyaliz hastaları nakil öncesinde tedavi edilmeli
- PEG IF α -2a karaciğer, PEG IF α -2b böbrekten atılır
- PEG IF α -2a haftada bir 135 μ g kullanılabilir
- RBV diyaliz sonrasında 200 mg/gün veya gün aşırı 200 mg ya da haftada üç kez 200 mg kullanılmalı
- Anemiye dikkat!! Hgb<10 g/dl olursa STOP

Hemodiyaliz Hastalarında Tedavi

- Interferonsuz tedavilerin etkinlik ve güvenirliliği ile ilgili yeterli veri yok
- Siroz yoksa 12 hafta varsa 24 hafta tedavi
- Simeprevir, daklatasvir ve ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir kombinasyonu (hepatik metabolizma)
- Sofosbuvir GFR <30 ml/dak veya son dönem böbrek hastalarında kullanılmaz
- Diyalizde DEA'lar için doz ayarı gerekip gerekmediği bilinmiyor

RUBY-I: Çalışma Dizayını

HCV GT1, renal yetmezliği olan hastalar, 12 hafta tedavi



HCV GT1 ile enfekte, daha önceden tedavi almamış, eGFR <30 mL/min/1.73m², ≤F2 METAVIR skorlu hastalar
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD; dasabuvir 250 mg BID

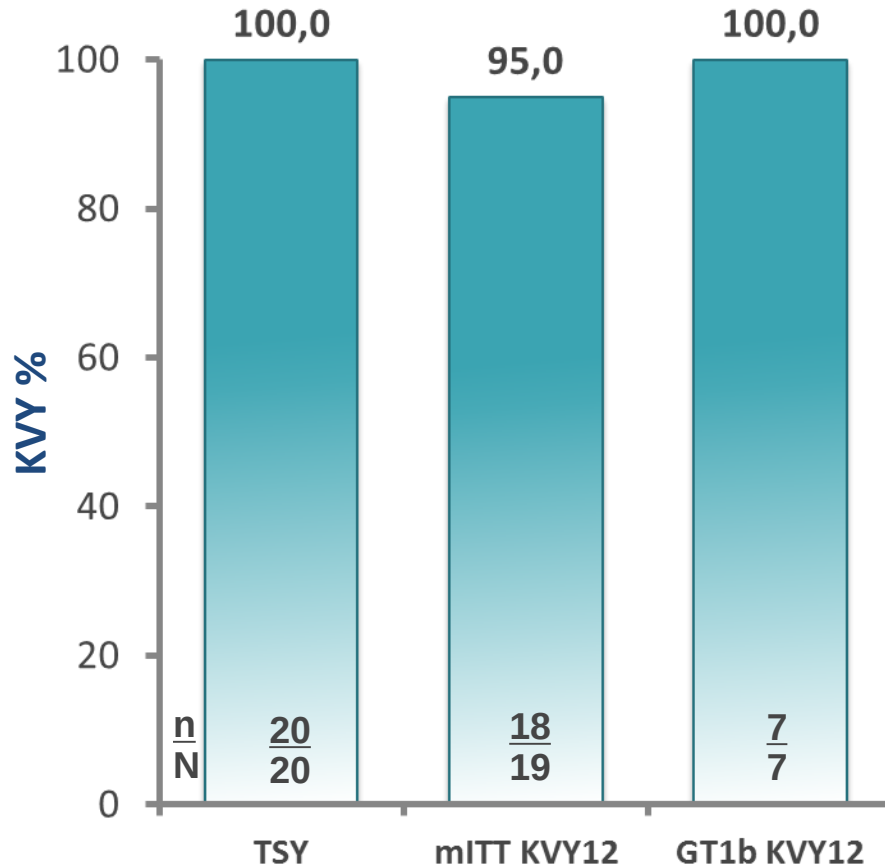
GT1a hastalarında RBV dozlaması 200 mg ile başlamış olup, hemodiyaliz hastalarında hemodiyalizden 4 saat önce verilmiştir. RBV hemogloblin değerlerinin > 2g/dL oranında düşmesi veya hemogloblin değerinin <10g/dL olması durumunda bırakılmıştır.

RUBY-I: Hasta Özellikleri

HCV GT1, renal yetmezliği olan hastalar, 12 hafta tedavi

Hasta Özellikleri	(n= 20)
Erkek, n (%)	17 (85.0)
Siyah, n (%)	14 (70.0)
Yaş (yıl), ortalama (aralık)	60 (49-69)
Hispanik veya Latin, n (%)	3 (15.0)
Fibroz düzeyi (METAVIR), n (%): F0-F1 F2 F3	10 (50.0) 6 (30.0) 4 (20.0)
HCV viral yükü log ₁₀ (IU/mL); ortalama (aralık)	6.6 (5.5-7.6)
GT1a, n (%)	13 (65.0)
Hemoglobin, g/dL; ortalama (SD)	12.6 (1.8)
Kronik renal yetmezlik düzeyi; n (%) 4 (eGFR 15-30 mL/min/1.73 m ²) 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ² veya diyaliz gerektiren)	6 (30.0) 14 (70.0)
Diyaliz, n (%)	14 (70.0)
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: Etkinlik



- 2 hasta KVV12 elde edemedi:
- 1 hasta tedavi sonu 12. günde kardiyovasküler sebepten öldü. Ölüm ilaca bağlı bulunmadı.
 - 1 hastada (GT1a) tedavi sonu 4 haftada nüks:
 - Hastada anemiden dolayı tedavinin 58. gününde RBV kesildi (hemoglobin 9.8 g g/dL)
 - Tedavi uyumu ortalamadan düşük: Hap sayısına göre uyum <%92 (ortalama uyum: ≥%97)

Sağlık Uygulama Tebliğine göre: Kronik Hepatit C Tedavisi

Genel Prensipler

- HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini yapılır
- Genotip 1 olan ve subtip belirlenemeyen olgular genotip 1a olarak kabul edilir
- Tedavi 3. basamak sağlık kurumlarında gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ilaç kullanım raporuna dayanılarak bu uzman hekimler tarafından reçete edilebilecek

Genel Prensipler

- Kompanse karaciğer sirozu (Child A); ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye veya daha yüksek olması koşulu aranır
- Dekompanse sirotik (Child B ve C) hastalarda; assit sıvısının varlığı veya hepatik ensefalopati veya özofagus varis kanaması olması koşulları aranır
- Tedaviler sadece 1 defa kullanılabilmekte

Başlangıç Koşulları

Koşullar	Açıklamalar
Sadece naif hastalar için biyopsi şartı var	PTZ> 3 sn
	VEYA
	Trombosit <80.000/mm3
	VEYA
	Kanama eğilimini arttıran hastalıklar
	VEYA
	Kronik böbrek yetmezliği/ BÖBREK NAKLİ
	VEYA
	Biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyon varlığı
	VEYA
	Karaciğer sirozu
	VEYA
	Gebeler
	VEYA
	Biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluğu ve zeka geriliği olan hastalarda biyopsi uyumunun olmadığının psikiyatri uzman hekimlerince düzenlenecek sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşuluyla
Tedavi deneyimli hastalarda biyopsi gerekmez, yandaki koşullardan birinin varlığında, biyopsi kontrendikasyonu sağlık raporunda açık olarak belirtilir	

Sağlık Uygulama Tebliği 2016

	FİBROZİS (ISHAK)	CHILD SKORU	SİROZ DURUMU	İlaç 1	İlaç 2	İlaç 3	Süre	
Naif Hastalar	GENOTİP 1							
	F3		NON SİROTİK (1B)	PRO	Dasabuvir		12 Hafta	
			NON SİROTİK (1A)	PRO	Dasabuvir	Ribavirin	12 Hafta	
	Dasabuvir							
	F4, F5, F6	CHILD A	KOMPANSE SİROTİK (1B)	PRO	Dasabuvir		12 Hafta	
			KOMPANSE SİROTİK (1A)	PRO	Dasabuvir	Ribavirin	24 Hafta	
		CHILD B & C	DEKOMPANSE SİROTİK	Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta	
				Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta	
	GENOTİP 2							
			Non Sirotik-Sirotik (CHILD A)	Sofosbuvir	Ribavirin		12 Hafta	
	GENOTİP 3							
			Non Sirotik-Sirotik (CHILD A)	Sofosbuvir	Ribavirin		24 Hafta	
			Sirotik (CHILD A)	Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		24 Hafta	
	GENOTİP 4							
	F3			NON SİROTİK	PRO	Ribavirin		12 HAFTA
	F4, F5, F6	CHILD A		KOMPANSE SİROTİK	PRO	Ribavirin		24 HAFTA
		CHILD B & C		DEKOMPANSE SİROTİK	Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta
					Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta

Tedavi deneyimli Kronik Hepatit C Hastalarında Yeniden Tedavi

- Daha önce peginterferon veya PEGIF+RBV tedavisi alan ve komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12. haftadan önce son verilmiş hastalar tedavi almamış hastalar ile aynı kurallarla yeniden tedavi edilebilir
- Daha önce peginterferon veya PEGIF+RBV (ikili tedavi) veya PEGIF + RBV + boceprevir/telaprevir (üçlü tedavi) alan HCV RNA'sı pozitif hastalar tedavi deneyimli olarak kabul edilir
- Hastanın daha önce aldığı tedavi sağlık raporunda belirtilir

Sağlık Uygulama Tebliği 2016

	FİBROZİS (ISHAK)	CHILD SKORU	SİROZ DURUMU	İlaç 1	İlaç 2	İlaç 3	Süre
Peginterferon+Ribavirin Deneyimli Hastalar	GENOTİP 1						
	Biyopsi Gerekmez		NON SİROTİK (1B)	PRO	Dasabuvir		12 Hafta
			NON SİROTİK (1A)	PRO	Dasabuvir	Ribavirin	12 Hafta
		CHILD A	KOMPANSE SİROTİK (1B)	PRO	Dasabuvir		12 Hafta
			KOMPANSE SİROTİK (1A)	PRO	Dasabuvir	Ribavirin	24 Hafta
		CHILD A,B,C	NON SİROTİK-KOMPANSE SİROTİK- DEKOMPANSE	Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta
			NON SİROTİK-KOMPANSE SİROTİK- DEKOMPANSE	Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta
	GENOTİP 2						
	Non Sirotik-Kompanse Sirotik (CHILD A)			Sofosbuvir	Ribavirin		12 Hafta
	GENOTİP 3						
	Non Sirotik-Kompanse Sirotik (CHILD A)			Sofosbuvir	Ribavirin		24 Hafta
	Kompanse Sirotik (CHILD A)			Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		24 Hafta
	GENOTİP 4						
	Biyopsi Gerekmez		NON SİROTİK	PRO			12 Hafta
		CHILD A	KOMPANSE SİROTİK	PRO	Ribavirin		12 Hafta
		CHILD A,B,C	NON SİROTİK-KOMPANSE SİROTİK- DEKOMPANSE	Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta
			NON SİROTİK-KOMPANSE SİROTİK- DEKOMPANSE	Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta

Sağlık Uygulama 2016

	FİBROZİS	CHILD SKORU	SİROZ DURUMU	İlaç 1	İlaç 2	İlaç 3	Süre
Peginterferon+Ribavirin+Boceprevir veya Telaprevir Deneyimli Hastalar	GENOTİP 1 & 4						
			NON SİROTİK	Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta
				Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta
		CHILD A	KOMPANSE SİROTİK	Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta
				Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta
		CHILD B & C	DEKOMPANSE SİROTİK	Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta
		CHILD B & C	DEKOMPANSE SİROTİK	Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta

Sağlık Uygulama 2016

	FİBROZİS	CHILD SKORU	SİROZ DURUMU	İlaç 1	İlaç 2	İlaç 3	Süre
Karaciğer Nakli Olan Hastalar Genotip 1-4	GENOTİP 1 & 4						
	NON SİROTİK			Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta
				Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta
				PRO	Dasabuvir	Ribavirin	24 Hafta
	KOMPANSE ve DEKOMPANSE SİROTİK			Sofosbuvir+ Ledipasvir			24 Hafta
				Sofosbuvir+ Ledipasvir	Ribavirin		12 Hafta

Genotip 1A, 1B, 2, 3, 4

Child A, B, C

Naiv, tedavi deneyimli

SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER