

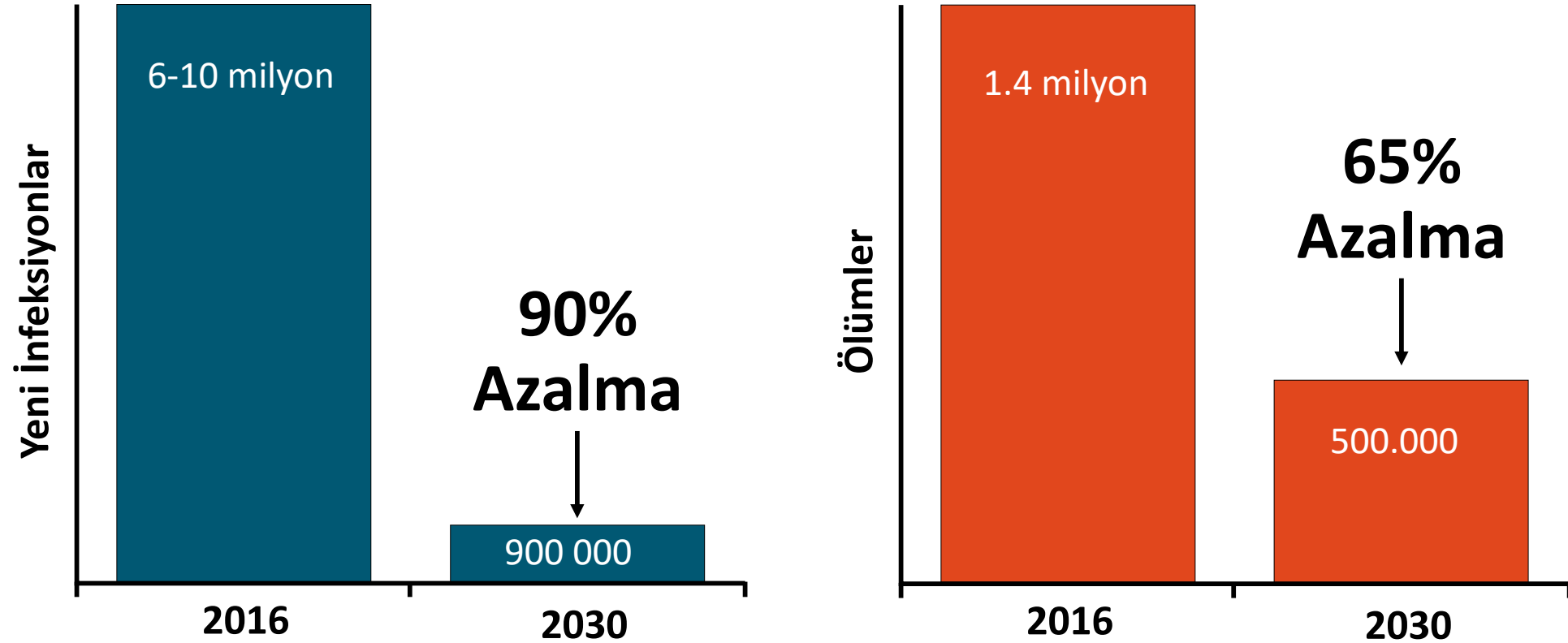
KRONİK HEPATİT C'DE GÜNCEL TEDAVİ: HASTA İZLEMİ VE TEDAVİNİN BASİTLEŞTİRİLMESİ

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

Sunum içeriği

- **Amaçlar**
- Seçenekler
- Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi seçimi
- Tedavi izlemi
- Tedavi sonrası takip
- Kalan zorluklar

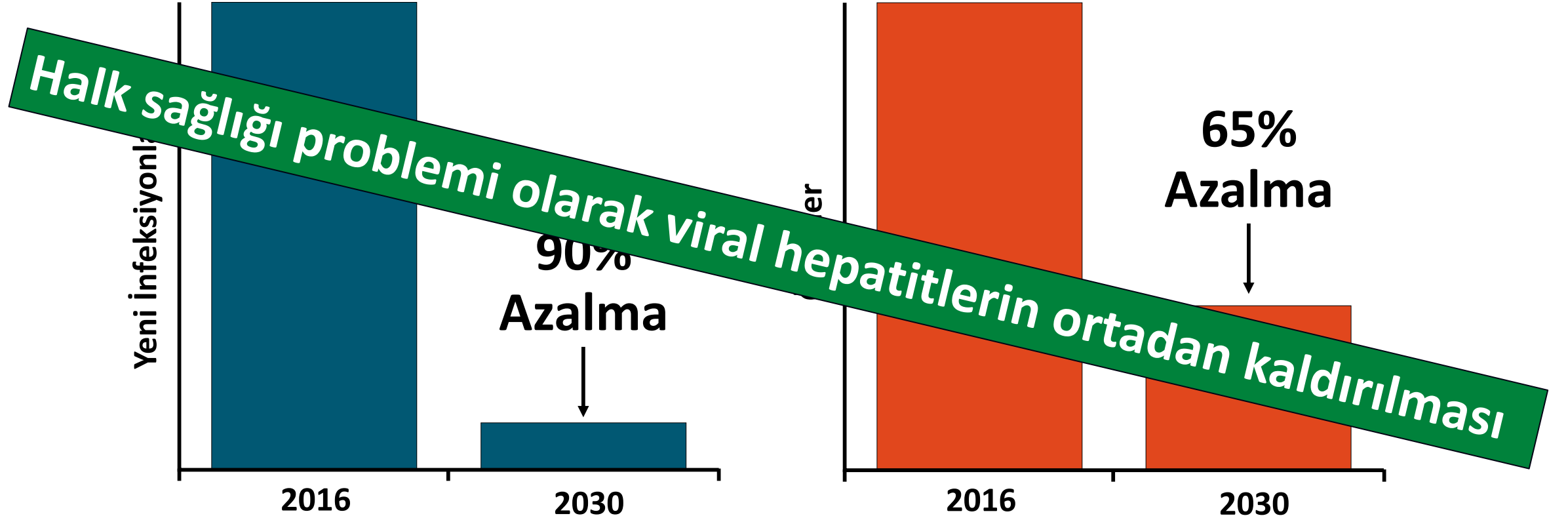
WHO HCV Eliminasyon Amaçları



- İddialı hedefler
- Ulusal eylem planı gerektirir

Tedavide kayda değer gelişmeler nedeniyle, HCV'yi bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırabilir

WHO HCV Eliminasyon Amaçları

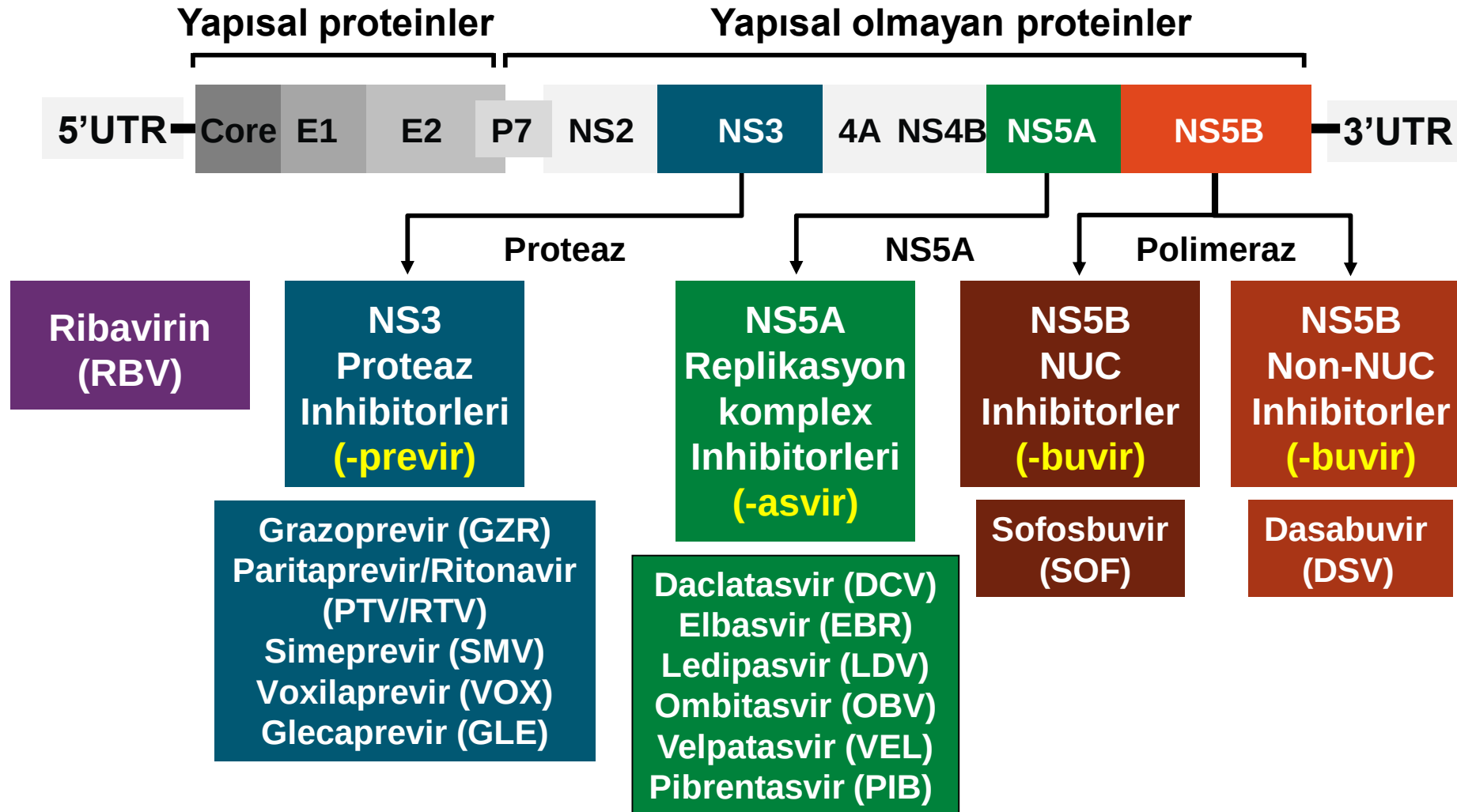


- İddialı hedefler
- Ulusal eylem planı gerektirir

Sunum içeriği

- Amaçlar
- **Seçenekler**
- Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi seçimi
- Tedavi izlemi
- Tedavi sonrası takip
- Kalan zorluklar

Güzel Seçeneklerimiz Var



Önerilen Tedavi Seçenekleri

- **Genotip-spesifik**

- Elbasvir/Grazoprevir: GT 1, 4
- Ledipasvir/Sofosbuvir: GT 1, 4, 5, 6

- **Pangenotipik**

- Sofosbuvir/Velpatasvir – GT 1-6
- Glecaprevir/Pibrentasvir – GT 1-6
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – GT 1-6 (kurtarma tedavisi için ayrılmış)

Birçok Seçenek...

Doğru Olanı Nasıl Seçersiniz?

- İyi haber, hepsi çok iyi çalışıyor!
- SVR oranları klinik çalışmalarda ve gerçek dünyadaki çalışmalarda sürekli olarak >% 95
- Güvenlik / tolere edilebilirlik mükemmel
- Çoğu hasta için önerilen seçeneklerden herhangi biri iyidir.

Sunum içeriği

- Amaçlar
- Seçenekler
- **Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi seçimi**
- Tedavi izlemi
- Tedavi sonrası takip
- Kalan zorluklar

Olgu

- 56 yaşında erkek hasta
- Eskiden eroin kullanmış (en son 1987'de)
- Özgeçmiş: DM, HTN, obezite
- Tedavi: metformin, ramipril

Parametre	Sonuç
HCV RNA (PCR), IU/mL	3.4×10^6
Platelet/mm ³	327,000
Albumin, g/dL	4.3
ALT/AST, IU/L	78/56
ALP, IU/L	96
Total bilirubin, mg/dL	1.0
INR	1.0
Hemoglobin, g/dL	14.3
WBC, x 10 ⁹ cells/L	4.7
Serum kreatin, mg/dL	0.8

Bir Rejim Seçmek İçin Kontrol Listesi: Bilmemiz Gereken Birkaç Şey

- Fibrozis değerlendirmesi: Tüm hastalarda esastır!
- Siroz varlığı tedavinin aciliyetini arttırır ve rejimi, süresi, ribavirin kullanımını etkileyebilir
- Siroz ise:
- Herhangi bir dekompanseasyon belirtisi veya öyküsü
- SVR sonrası takip ihtiyacı

Fibrozisin Değerlendirilmesi: Nasıl?

- **Elastografi**

> 12.5 KPa = siroz

- **Serum testleri**

FibroTest (0.75 = siroz)

- **APRI veya FIB-4 - ilgi çekici, herhangi bir sağlayıcı tarafından herhangi bir yerde yapılabilir**

Sirozu elemek için çok iyi negatif prediktif değer

- **Peki ya ultrason - Tüm hastalarda gerekli mi?**

Siroz için duyarsız - sadece tedaviden önce HCC'yi dışlamak için siroz varsa gerekli

- **Biyopsi nadiren gerekli**

Eğer siroz varsa

- **Mevcut veya eski dekompanseasyon** dışlanmalı
 - Tedavi seçimini etkiler – PI kullanma, RBV ekle
 - Güvenliği etkiler - hastayı uyarın & yakından izleyin
- Child Pugh Skorunu hesaplanmalı – **> 5 ise dikkatli olunmalı**
 - Bilirubin
 - Albumin
 - INR
 - Assit
 - Hepatik ensefalopati
- MELD Skorunu hesaplanmalı – **> 18 ise dikkatli olunmalı**
 - Bilirubin
 - Kreatin
 - INR

Dekompanze Sirozda Önemli Noktalar

■ Dikkatli ol!!

- Hastalar herhangi bir zamanda kötüleşebilir: hastanın risklerden haberdar olduğundan emin olun
- Hastayı yakın takip edin
- İlaçlar toksik olabilir
 - **Tüm proteaz inhibitörleri kontrendikedir**
 - LDV/SOL, SOF/VEL bile bu durumda karaciğer hasarına neden olabilir

■ Ribavirin

- Nedeni belli değil ama yardımcı görünüyor

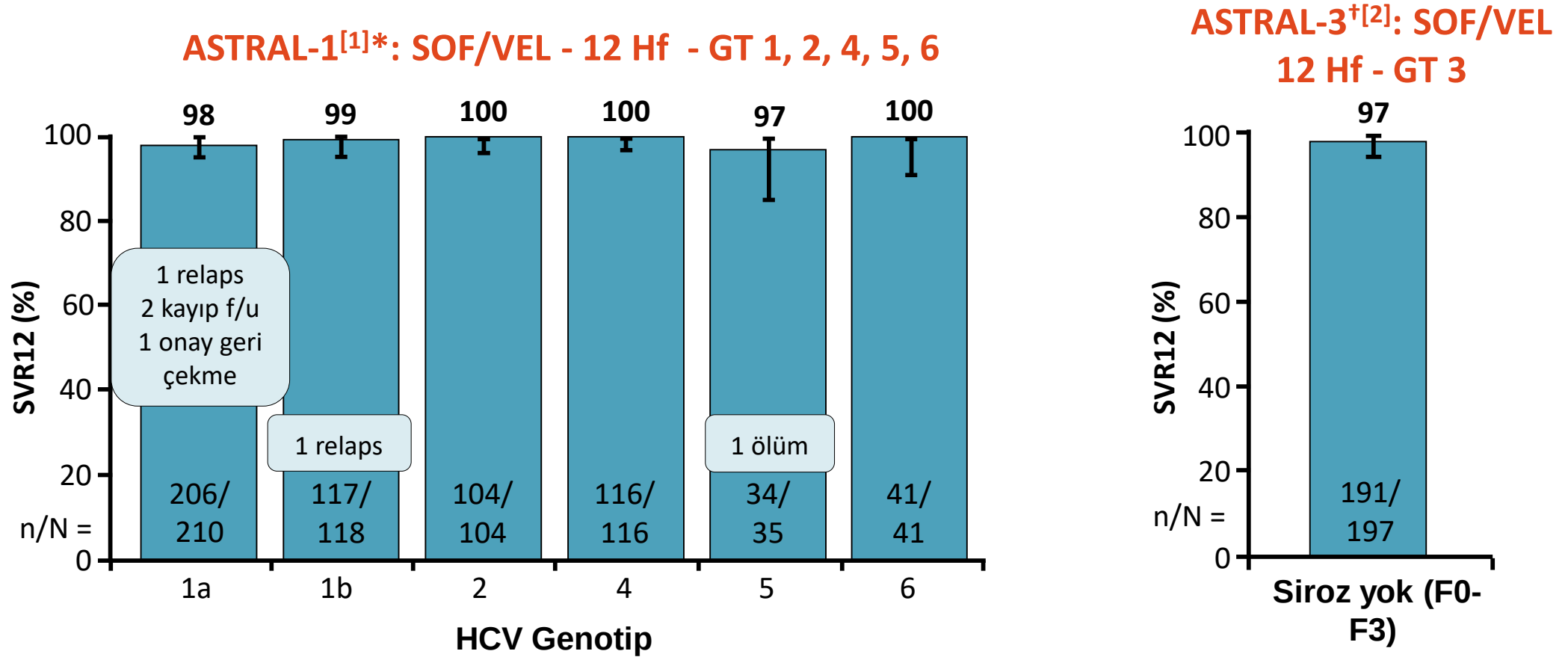
■ MELD skoru

- MELD > 18 veya CP-C kategorisi varsa, risk faydalardan ağır basabilir, karaciğer nakli sonrasına kadar beklemek düşünülebilir

Bir Rejim Seçmek İçin Kontrol Listesi: Bilmemiz Gereken Birkaç Şey

- **Fibrozis değerlendirmesi: Tüm hastalarda esastır!**
- Siroz varlığı tedavinin aciliyetini arttırır ve rejimi, süresi, ribavirin kullanımını etkileyebilir
- Siroz ise:
- Herhangi bir dekompanseasyon belirtisi veya öyküsü
- SVR sonrası takip ihtiyacı
- **GT 1 için Genotip & subtip**
 - Hala gerekli mi?

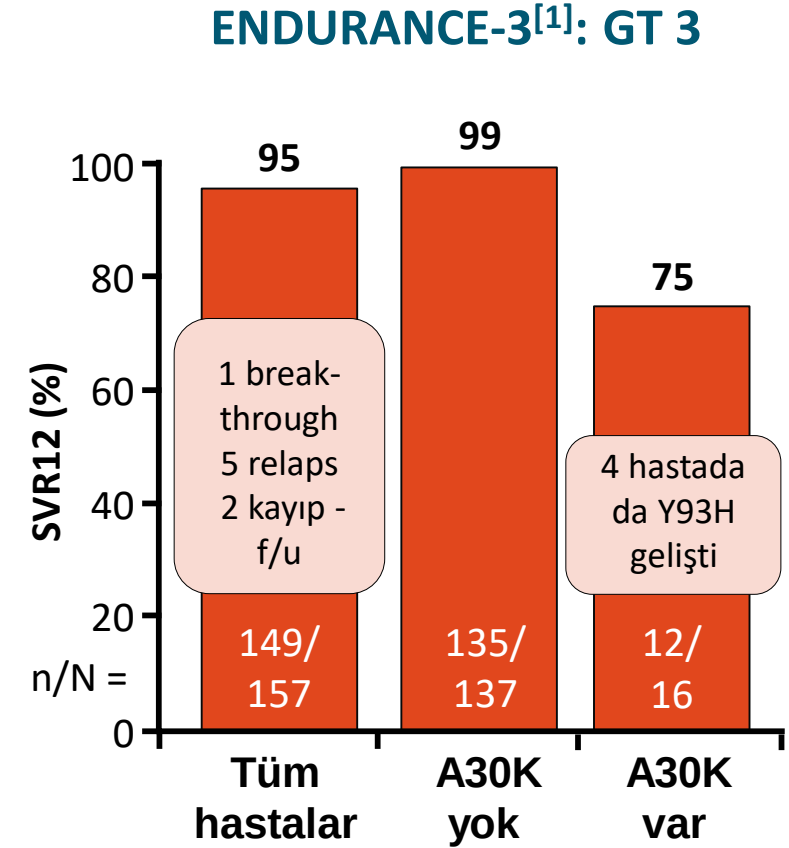
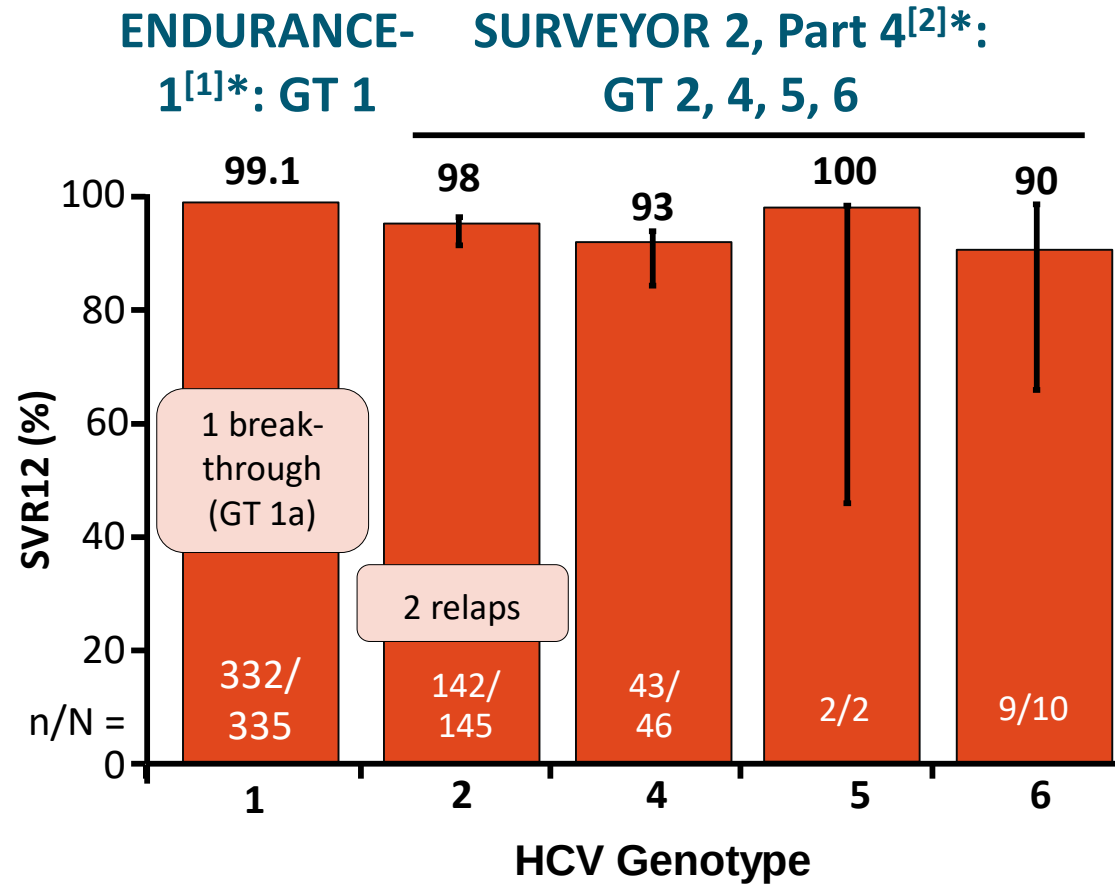
Pangenotipik Rejimler: SOF/VEL - 12 Hafta



* Sirozu olan ve olmayan, tedavi açısından naiv ve tedavi deneyimi olan hastaları içerir.

† Naiv ve tedavi deneyimli hastaları içerir.

Pangenotipik Rejimler: Siroz Olmayan Hastalarda GLE/PIB - 8 Hafta



* Naiv ve tedavi deneyimli hastaları içerir.

Genotip Çalışalım mı? (Tedavi-naif, Siroz Yok)

8 Hf için GLE / PIB'yi düşünelim

- GT3, ABD'deki tüm HCV enfeksiyonlarının ~% 20'sini oluşturur
- A30K mutasyonu, GT3 HCV enfeksiyonu olanların ~% 5-10'unu oluşturur
- Bu nedenle, hastaların $\leq$ % 2'sinde A30K ile GT3 olacak
- Tercüme: 1000 hastadan, 200 GT3, 10-20 GT3, A30K ile
- A30K ile GT3 için KVC oranı% 99'dan% 75'e düşer (doğruysa)

Bu nedenle 1000 hastadan:

- GT3 hastalarda %99 KVC ile 180-190 ve 10-20 hastada %75 KVC ile : 200 hastada 193-196 kişide KVC +
- 800 GT3 olmayan hastada %99 KVC ile: 792 kişide KVC +
- Genotipleme yapmadan genel KVC sayısı = 985-988
- 1000 hastanın tamamına genotipleme yapılırsa; % 99 KVC ile toplam 990 hastada KVC olacak

Genotip Çalışalım mı? (Tedavi-naif, Siroz Yok)

8 Hf için GLE / PIB'yi düşünelim

- GT3, ABD'deki tüm HCV enfeksiyonlarının ~% 20'sini oluşturur.

- A30K mutasyonu GT3 HCV

Bu nedenle 1000 hastadan:

- GT3 hastalarda %99 KVC ile 180-190 ve 10-20 hastada %75 KVC ile : 200 hastada 193-196 kişide KVC +

Bu nedenle, genotipleme 1000 hasta 2-5 ek birey için SVR sağlıyor - Muhtemelen maliyet etkin değil

- Bu nedenle, hastaların $\leq$ % 2'sinde A30K ile GT3 olacak
- Tercüme: 1000 hastadan, 200 GT3, 10-20 GT3, A30K ile
- A30K ile GT3 için KVC oranı% 99'dan% 75'e düşer (doğruysa)

- Genotipleme yapmadan genel KVC sayısı = 985-988
- 1000 hastanın tamamına genotipleme yapılırsa; % 99 KVC ile toplam 990 hastada KVC olacak

Genotiplemeden Kaçınabilir miyiz?

- Bu hassas bir denge oyunu

- Bireysel Hastada KVC'yi Maksimize Etme

Sirozda, özellikle GT3'te faydalı



- Toplumda KVC'yi en üst düzeye çıkarma

Genotiplendirme :
maliyet, gecikme ve karmaşıklık getirir

Genotiplemeden Kaçınabilir miyiz?

- Bu hassas bir denge olur

- **Bireysel Hastada
KVC'yi Maksimize
Etme**

**Genotipleme faydalı
olabilir
Sirozda, özellikle GT3'te
faydalı**

**Makul bir uzlaşma
Genotip sadece:
Siroz
Tedavi deneyimli
(DEA / IFN)**



- **Popülasyonda KVC'yi
en üst düzeye
çıkarma**

**Sadelik anahtarıdır
Genotiplendirme :
maliyet, gecikme ve
karmaşıklık ekler**

Bir Rejim Seçmek İçin Kontrol Listesi:

Bilmemiz Gereken Birkaç Şey

- **Fibrozis değerlendirmesi: Tüm hastalarda esastır!**
- Siroz varlığı tedavinin aciliyetini arttırır ve rejimi, süresi, ribavirin kullanımını etkileyebilir
- Siroz ise:
- Herhangi bir dekompanseasyon belirtisi veya öyküsü
- SVR sonrası takip ihtiyacı
- **GT 1 için Genotip & subtip**
 - Hala gerekli mi?
- Tedavi geçmişi
 - Rejim + süre
- **Komorbiditeler**
 - KBY, koinfeksiyonlar (HIV/HBV)
 - ilaç-ilaç etkileşimleri
 - Devam eden riskler: uyuşturucu kullanımı, seks, alkol

Diğer Laboratuvar Tetkikleri?

- Diğer karaciğer hastalıklarının araştırılması?
 - Tedaviden önce mi yapılmalı yoksa KVC alındıktan sonra ALT hala yüksek kalırsa mı?
 - Demir satürasyonu
 - Belki başka hiçbir şey
- HBV
 - HBsAg önemli
 - Anti-HBc çok önemli değil (ama çok sık!)
- HIV
 - Benzer risk faktörleri ve tanının önemi nedeniyle önemlidir

HBV Reaktivasyonu: HBsAg-Pozitif Hastalarda Risk Nedir?

- 1621 hastayı içeren 17 gözlem çalışması: 242 HBsAg pozitif hasta
- HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu daha sık: %24
- HBV reaktivasyonu ile ilişkili hepatit: %9, 3 karaciğer yetmezliği vakası
- HBV DNA negatifse risk daha düşüktür (RR: 0.17)

HBV Reaktivasyonu: Anti HBc Pozitif Hastalarda Risk Nedir?

- 1621 hastayı içeren 17 gözlem çalışması: sadece 1379 HBcAb pozitif
- HBV reaktivasyonu ile ilişkili hepatit vakası yok!

İlaç-ilaç etkileşimleri



<http://www.hep-druginteractions.org/>

Hafızanıza güvenmeyin - Tüm ilaçlara göz atın!

Vakaya Geri Dönelim

- 56 yaş DM/HTN bulunan erkek hasta
 - APRI = 0.2
 - FIB-4 = 1.09
 - *FibroScan* = 7.3 kPa
- Naiv sirozu olmayan hasta
- HIV negatif ve HBV'ye bağışık

Sirotik Olmayan Naif Hastalarda Tedavi Seçiminde Basitleştirilmiş Yaklaşım

Rejim	HCV Genotip							Süre (HF)	İlaç/ Gün
	1a	1b	2	3	4	5	6		
LDV/SOF	✓	✓			✓	✓	✓	8-12	1
EBR/GZR		✓			✓			12	1
SOF/VEL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	12	1
GLE/PIB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	8	3

Tedavi seçimi; mevcut ilaçlarla, ilaç-ilaç etkileşimlerine ve tablet yükü, süre, gıda gereksinimindeki önemsiz hususlara dayanacaktır.

Siroz Olmayan, Naif Hastalarda Pangenotipik HCV Rejimlerinin Karşılaştırılması

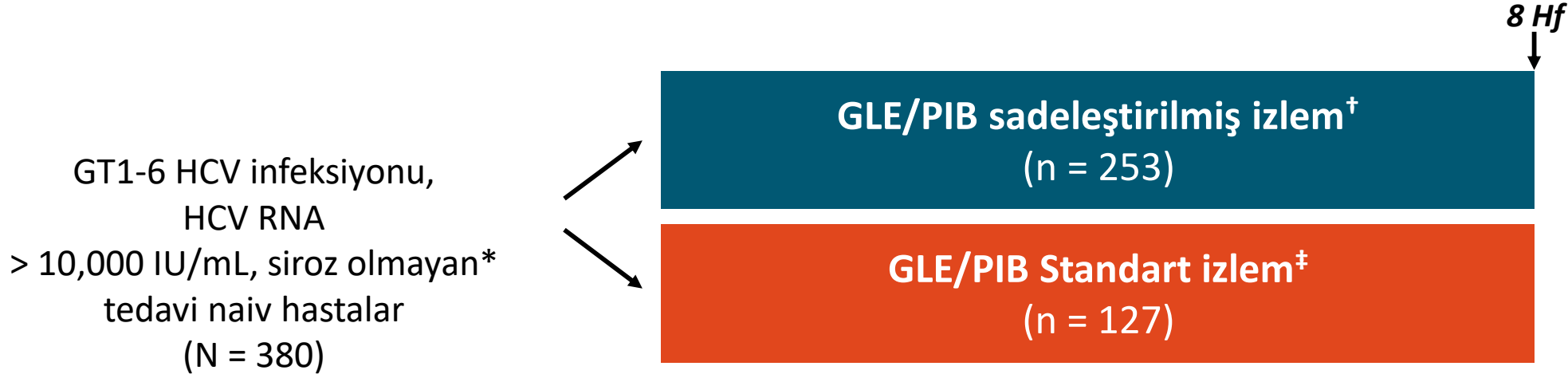
Karşılaştırma Kriteri	GLE/PIB	SOF/VEL
Rejim İçeriği	Proteaz inhibitor/NS5A inhibitor	NS5B inhibitor/NS5A inhibitor
Doz	3 ilaç QD	1 ilaç QD
Süre	8 hf	12 hf
Gıda gereksinimi	Evet	Hayır
İlaç-ilaç etkileşimleri	Antikonvülzan, statinler, Sarı Kantaron, warfarin	Antikonvülzan, PPI, rifampin, Sarı Kantaron, warfarin
Kontrendikasyonlar	Ciddi hepatik yetmezlik (CP C) Eş zamanlı ATV veya rifampin kullanımı	RBV kontrendikasyonu olan hastalarda RBV ile kullanmayın
Uyarılar / önlemler	HBV reaktivasyon riski	HBV reaktivasyon Beraber amiodaron kullanımında bradikardi riski

Sunum içeriği

- Amaçlar
- Seçenekler
- Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi seçimi
- **Tedavi izlemi**
- Tedavi sonrası takip
- Kalan zorluklar

Tedavi izlemini basitleştirme: Vizit sayısını azaltabilir miyiz?

- SMART-C: Çok merkezli, randomize, open-label faz IIIb çalışma



Yan etki (Aes) takibi bir hemşire tarafından 4 ve 8. haftalarda telefon yoluyla tüm hastalara ulaşılarak yapılmış.

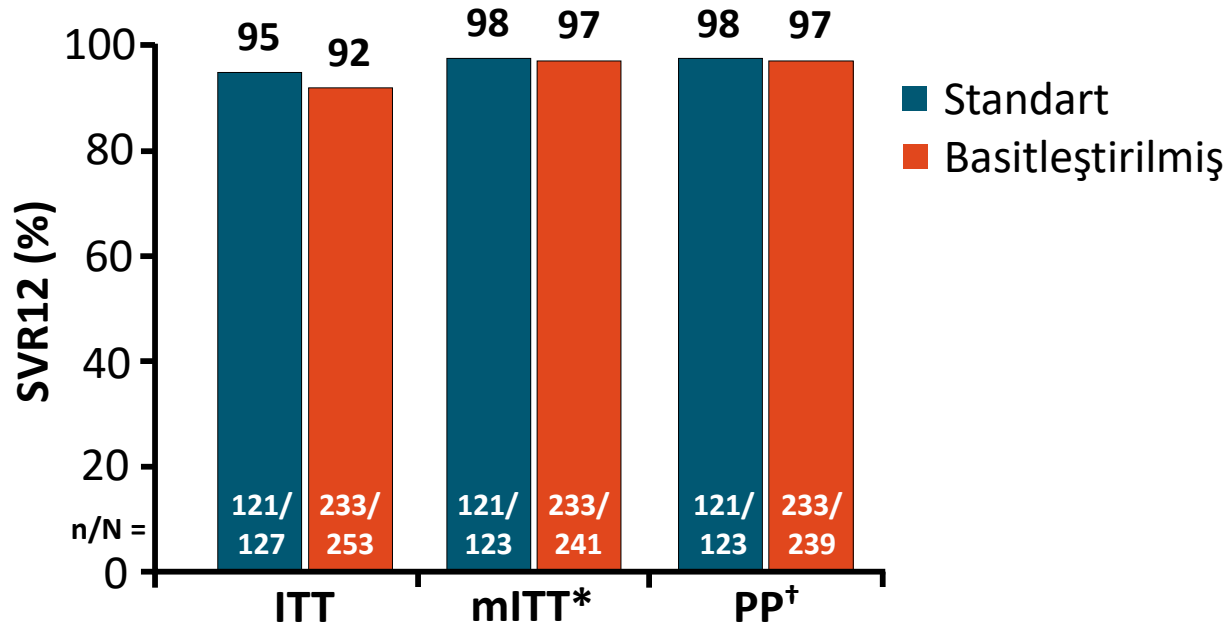
*Hariç bırakılma kriterleri: kötü ilaç uyumu, son 6 ayda İV ilaç kullanımı ve idrarda madde tespiti

[†]Tedavi başladıktan sonra 8. haftaya kadar vizit yok.

[‡] Tedavi başladıktan sonra 4 ve 8. haftalarda; hekim, çalışma hemşiresi tarafından değerlendirme

- Primer sonlanım: ITT popülasyonda SVR12 (& noninferiority margin)

SMART-C: Etkinlik ve Güvenlik



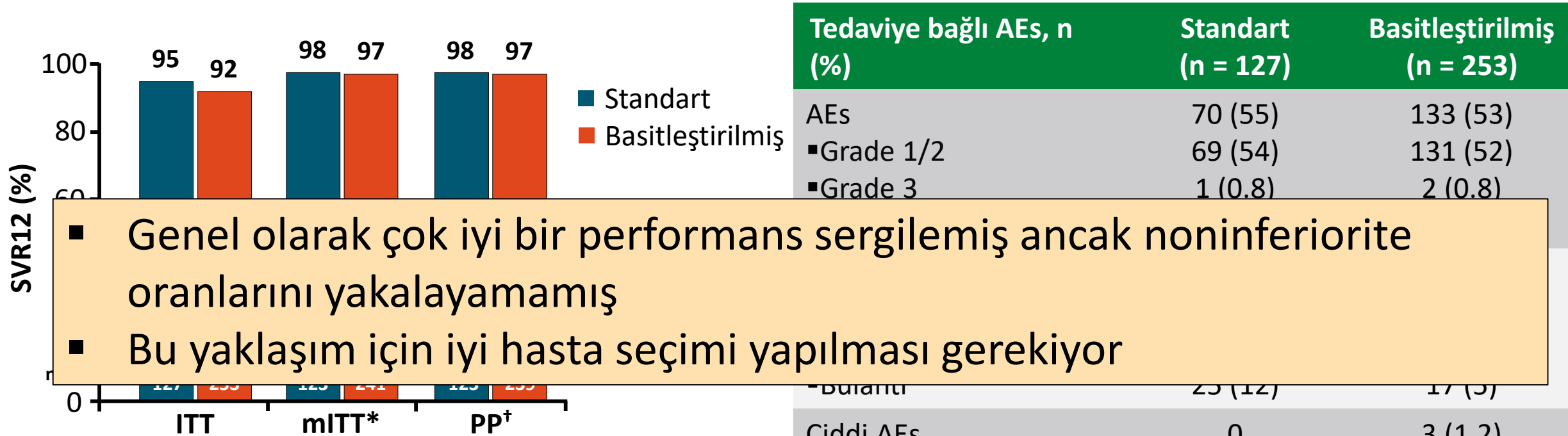
*Ölen vaka (n = 1), LTFU (n = 14), veya çalışılmayan HCV RNA (n = 1) çıkarılmış

†Tedavi kesilmesi nedeniyle çıkarılma (n = 2) mITT'ye ek olarak

- Virolojik yanıtsız: 2 (1.6%) standart vs 6 (2.4%) basitleştirilmiş
- Uyum > 95%: 98% standart vs 96% basitleştirilmiş

Tedaviye bağlı AEs, n (%)	Standart (n = 127)	Basitleştirilmiş (n = 253)
AEs	70 (55)	133 (53)
■ Grade 1/2	69 (54)	131 (52)
■ Grade 3	1 (0.8)	2 (0.8)
■ Grade 4	0	0
Sık AEs (> 5%)		
■ Yorgunluk	30 (14)	52 (15)
■ Baş ağrısı	26 (12)	43 (13)
■ Bulantı	25 (12)	17 (5)
Ciddi AEs	0	3 (1.2)
Planlanmamış vizitler		
■ Tedavi sırasında	3 (2)	11 (4)
■ Toplam	8 (6)	20 (8)

SMART-C: Etkinlik ve Güvenlik



*Ölen vaka (n = 1), LTFU (n = 14), veya çalışılmayan HCV RNA (n = 1) çıkarılmış

[†]Tedavi kesilmesi nedeniyle çıkarılma (n = 2) mITT'ye ek olarak

- Virolojik yanıtsız: 2 (1.6%) standart vs 6 (2.4%) basitleştirilmiş
- Uyum > 95%: 98% standart vs 96% basitleştirilmiş

Sunum içeriği

- Amaçlar
- Seçenekler
- Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi seçimi
- Tedavi izlemi
- **Tedavi sonrası takip**
- Kalan zorluklar

Tedavi sonrasında diğer konular

- Sıkıntı olması muhtemel olanlar izlenebilir
 - Sirozlu hastalar (tedavi öncesinde fibrozis değerlendirilmeli!)
 - HCC riski
 - Karaciğer fonksiyonu– MELD skoru kötü
- Re-infeksiyon riski
 - Devam eden riskler – Her 6 ayda bir HCV RNA testi
 - Diğer riskler – yıllık ALT, karaciğer sağlığının desteklenmesi (diyet & alkol)

Tedavi sonrasında diğer konular

- Sıkıntı olması muhtemel olanlar izlenebilir

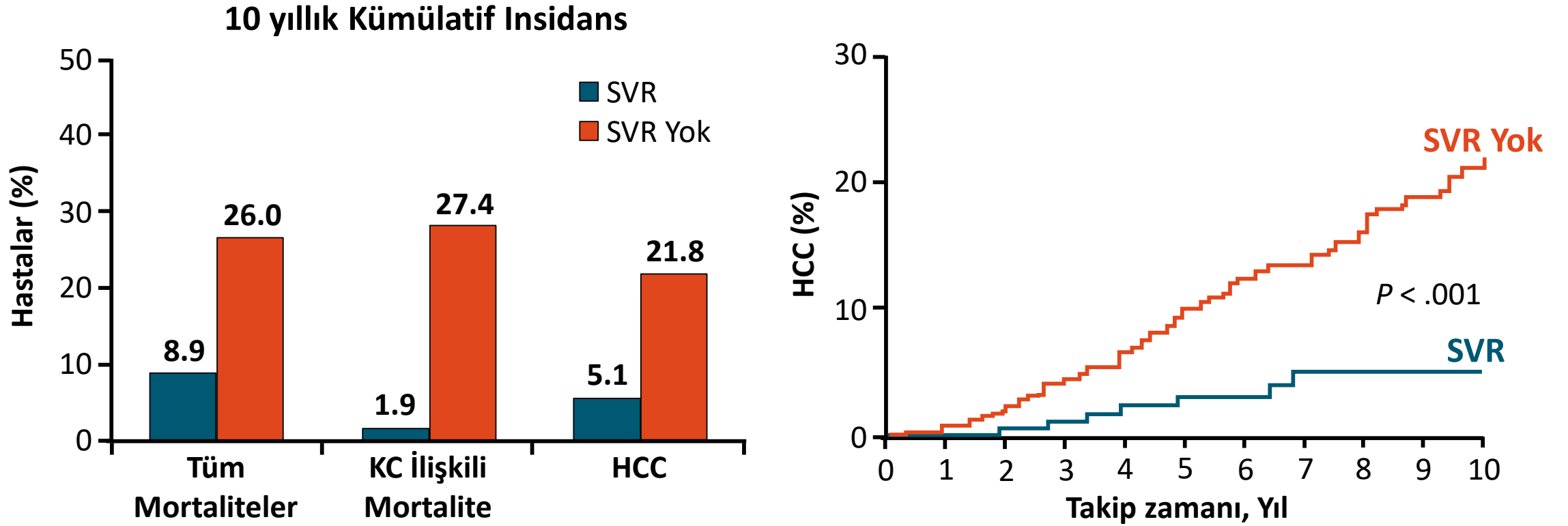
- Bilgiyi iyi iletin - insanlar SVR'nin ne anlama geldiğini bilmiyor
- Önemli bir nokta
 - Anti-HCV pozitif kalır → kontrol etmeyin!
 - Sirozlu hastalar dışında art arda USG ve HCV RNA çalışmayın

– Devam eden riskler – Her 6 ayda bir HCV RNA testi

– Diğer riskler – yıllık ALT, karaciğer sağlığının desteklenmesi (diyet & alkol),

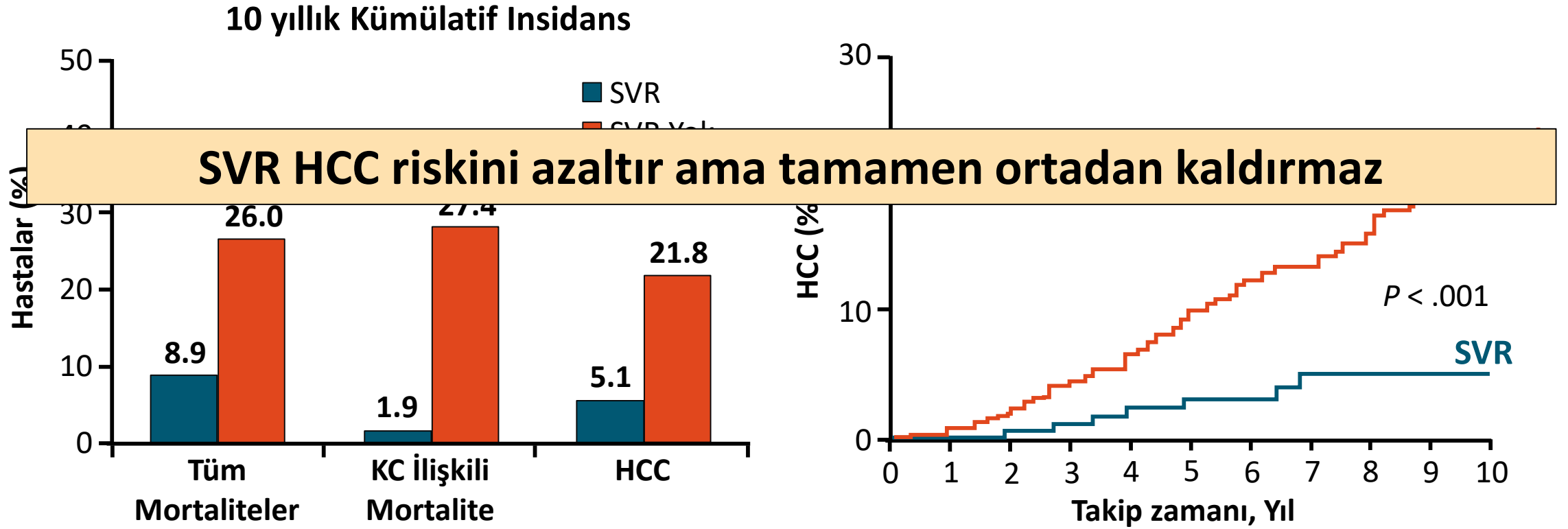
Interferon Bazlı Tedavilerden Sonra Hepatoselüler Karsinoma (HCC)

- HCV tedavisi almış, F3/F4 olan 530 hastanın uzun süreli takibi



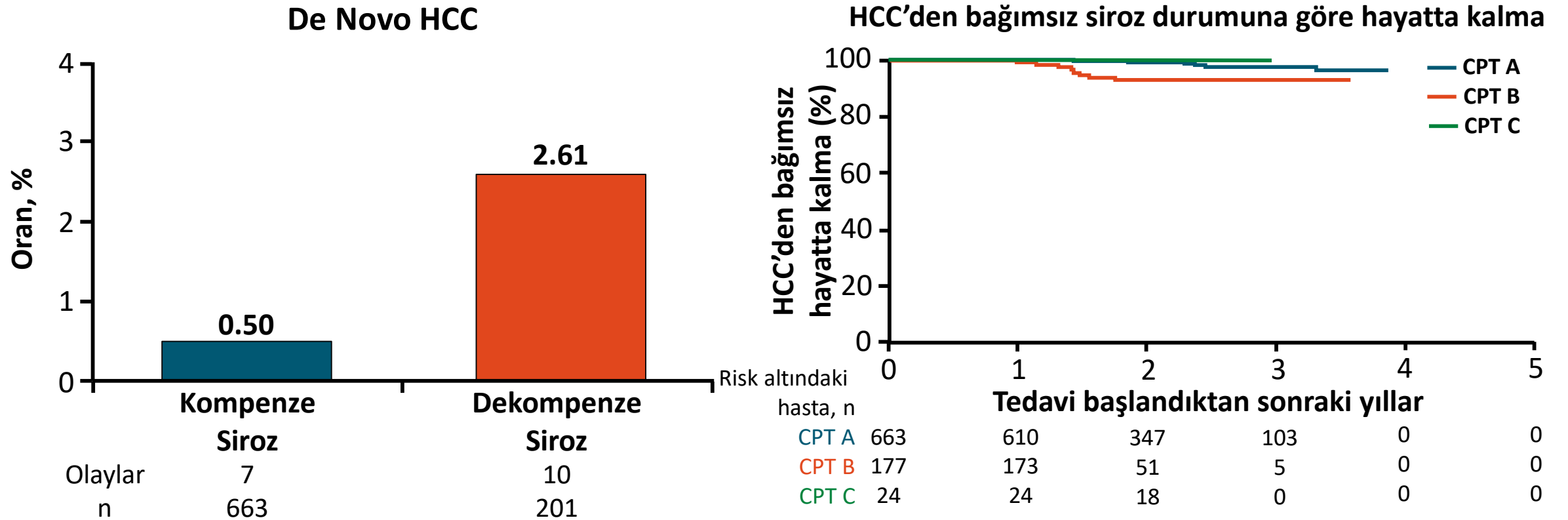
Interferon Bazlı Tedavilerden Sonra Hepatoselüler Karsinoma (HCC)

- HCV tedavisi almış, F3/F4 olan 530 hastanın uzun süreli takibi



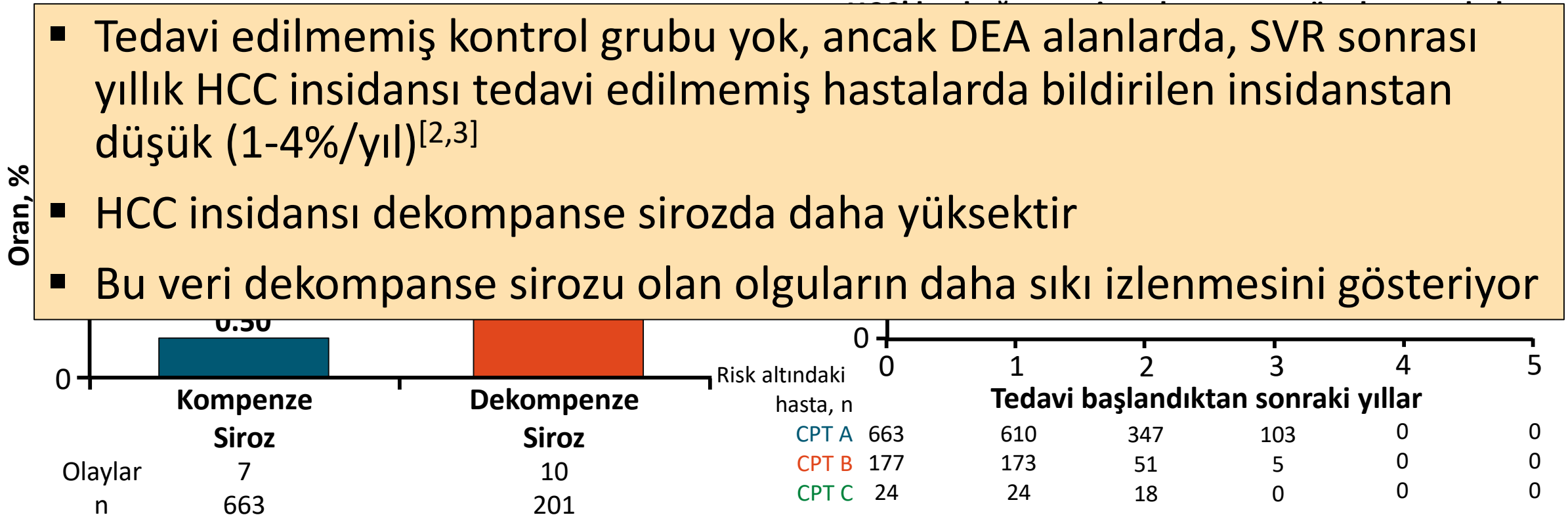
Ve DEA'larla Beraber?

- Sirozu olan SOF bazlı tedavi alan hastaların izlemi; median izlem: 85 hafta

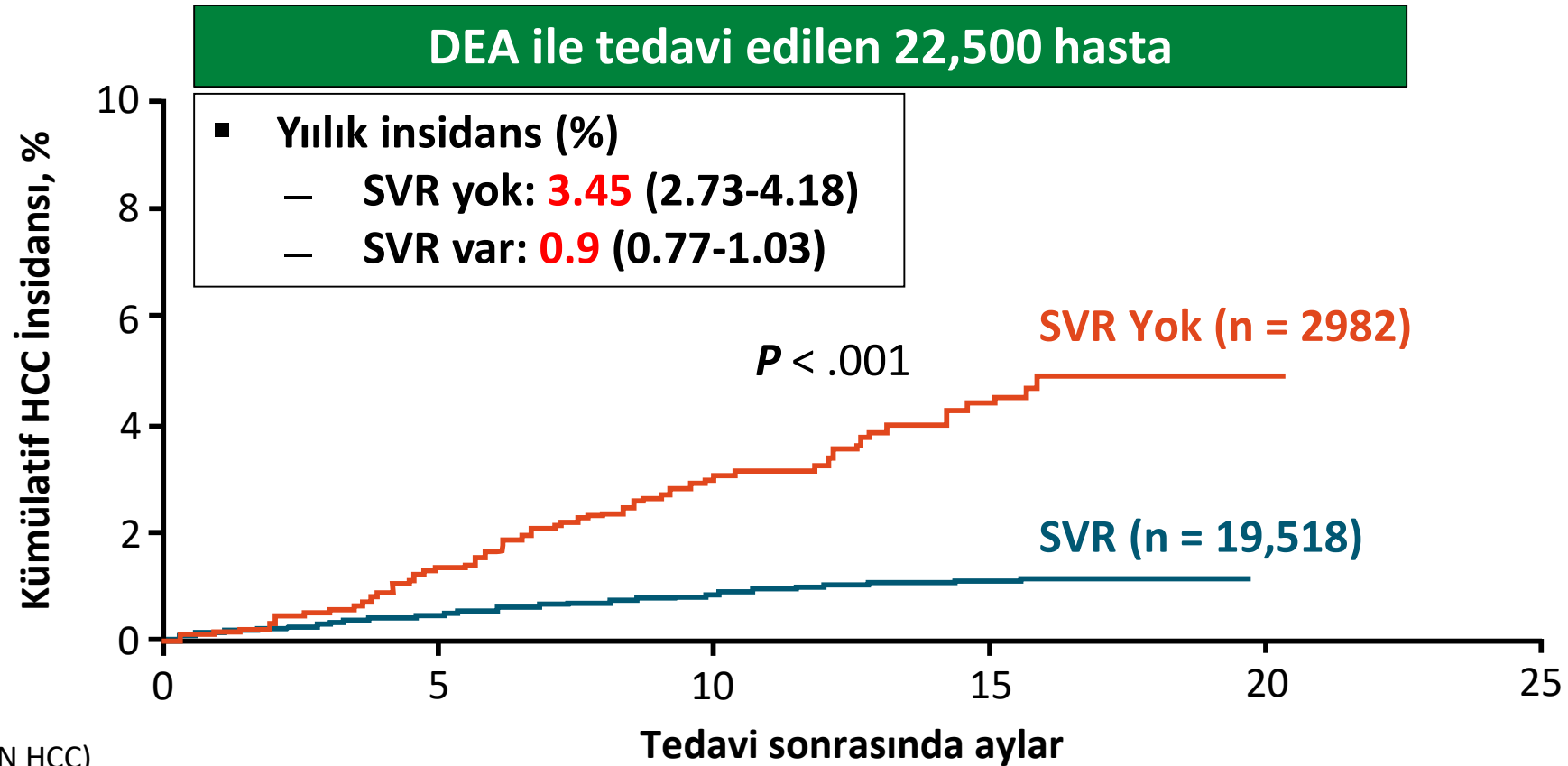


Ve DEA'larla Beraber?

- Sirozu olan SOF bazlı tedavi alan hastaların izlemi; median izlem: 85 hafta



Büyük rakamlar...



Risk altındaki hastalar, n (N HCC)

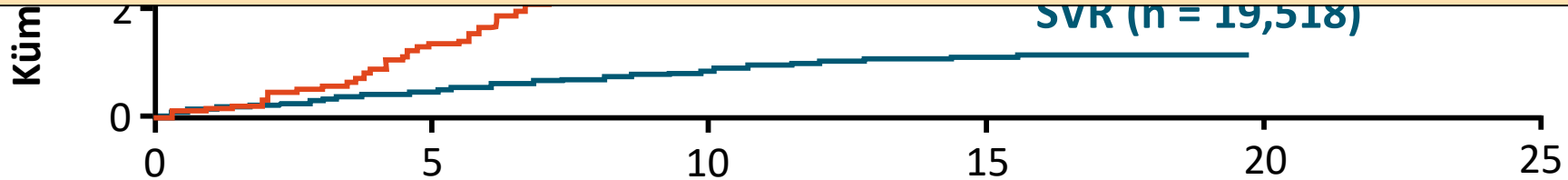
SVR Yok	19,518	(85)	19,372	(68)	14,364	(29)	6128	(1)	0	(0)	0
SVR	2982	(35)	2453	(36)	1617	(14)	636	(3)	5	(0)	0

Büyük rakamlar...

DEA ile tedavi edilen 22,500 hasta

Yıllık insidans (%)
SVR yok: 3.45 (2.73-4.18)

- HCC insidansı SVR alınan grupta alınmayan gruba göre anlamlı olarak düşüktü, ancak IFN alan SVR gelişen kişilerden daha yüksek olabilir (~ 1%/yr vs ~ 0.5%/yıl)
- DEA'lar kansere neden olmaz...ancak biz ağır hastaları tedavi ediyoruz



Risk altındaki hastalar, n (N HCC)

SVR Yok	19,518	(85)	19,372	(68)	14,364	(29)	6128	(1)	0	(0)	0
SVR	2982	(35)	2453	(36)	1617	(14)	636	(3)	5	(0)	0

DEA ve IFN ile elde edilen SVR'nin HCC insidansına yararı benzerdir

HCV Tedavisi	SVR	Hastalar	HCC	HCC/ 100 Hasta-Yıl	Ham HR	Düzeltilmiş* HR	Risk Azaltma
Sadece IFN^[1]	Yok	23,883	2348	1.07	1	1	
	Var	11,988	303	0.28	0.25	0.32	68%
DEA + IFN^[1]	Yok	1772	116	1.73	1	1	
	Var	2763	59	0.6	0.34	0.48	52%
Sadece DEA^[1]	Yok	2039	165	5.19	1	1	
	var	19,909	280	0.92	0.18	0.29	71%

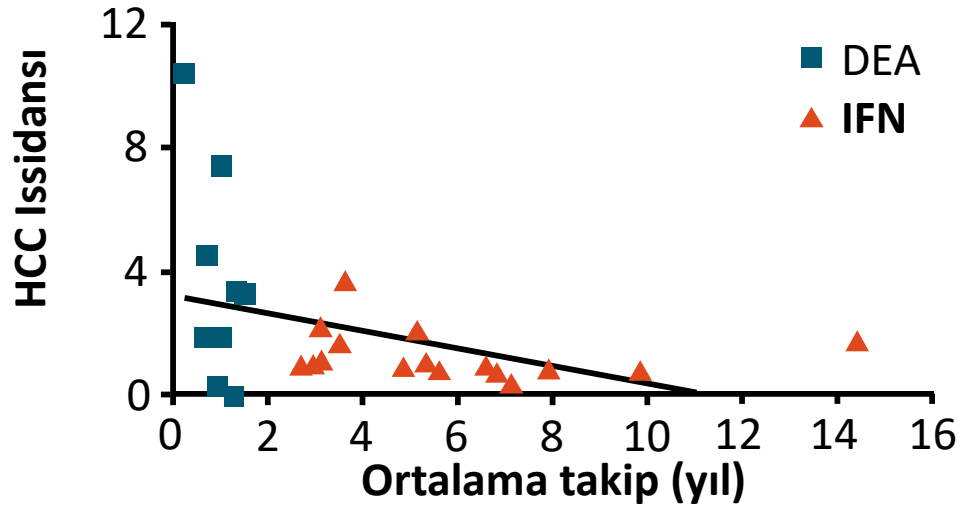
*Siroz için düzeltme, dekompanse siroz, yaş, cinsiyet, ırk / etnik köken, vücut kitle indeksi, HCV genotipi, HCV viral yükü, HIV koinfeksiyonu, HBV koinfeksiyonu, tip 2 diabetes mellitus, alkol kullanım bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, trombosit sayısı, serum bilirubin, serum kreatinin, serum albumin, serum AST / ALT oranı, kan INR, kan hemoglobin seviyeleri.

- DEA sonrası daha çok HCC – daha ağır hastalar
- DEA ve IFN ile SVR'nin yararı eşit
- ERCHIVES kohortunda^[2] benzer sonuçlar

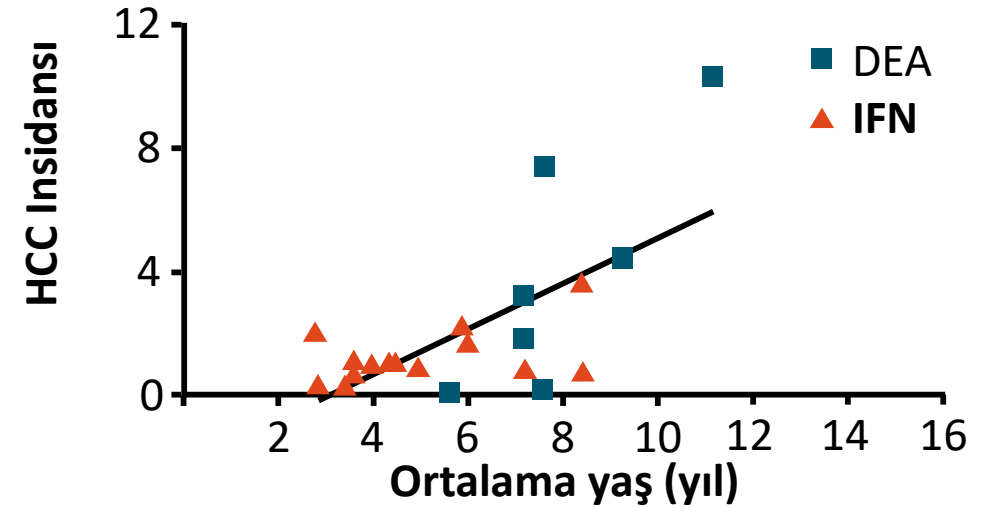
Veriler Bir Araya Getirildiğinde

- IFN-vs DAA ile tedavi edilen hastalarda SVR sonrası HCC oluşumu üzerine yapılan 26 çalışmanın sistematik derlemesi ve meta-regresyonu

Ortalama takip süresine göre



Ortalama yaşa göre



- DEA çalışmaları: daha kısa takip ve daha ciddi karaciğer hastalığı olan, yaşlı hastalar IFN çalışmalarından daha fazla
- “Takip sonrası kontrol” ve yaş : DEA ve IFN çalışmalarında benzer HCC riski

SVR Sonrası HCC Surveyansına Ne Demeli?

Siroz SVR Sonrası HCC Gelişimi İçin Anahtar Risk Faktörüdür

- AASLD/IDSA ve EASL rehber önerileri: “ileri fibrozis” veya sirozlu hastalarda SVR sonrası 6 ayda bir USG (örn, F3/F4)^[1,2]

Characteristic	HCC Incidence per 100 Person-Yrs ^[3]	ICER for Surveillance (Ultrasound Every 6 Mos) vs No Surveillance, per QALY ^[4]
SVR		
■ Without	3.45	--
■ With	0.90	--
Cirrhosis status		
■ With	1.82	\$40,803
■ Without	0.34	\$187,000
FIB-4		
■ > 3.25	2.16	\$32,016
■ 1.45-3.25	0.45	} \$133,977
■ < 1.45	0.30	

1. AASLD/IDSA HCV guidance. 2018. 2. EASL Guidelines. 2018. 3. Kanwal. Gastroenterol. 2017;153:996.

4. Zangneh. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;[Epub].

ICER, artan maliyet etkililik oranı.

SVR Sonrası HCC Surveyansına Ne Demeli?

Siroz SVR Sonrası HCC Gelişimi İçin Anahtar Risk Faktörüdür

- AASLD/IDSA ve EASL rehber önerileri: “ileri fibrozis” veya sirozlu hastalarda SVR sonrası 6 ayda bir USG (örn, F3/F4)^[1,2]

Characteristic	HCC Incidence per 100 Person-Yrs ^[3]	ICER for Surveillance (Ultrasound Every 6 Mos) vs No Surveillance, per QALY ^[4]
SVR		
■ Without	3.45	--
■ With	0.90	--
SVR sonrası surveyans siroz ve FIB-4 > 3.25 olanlarla sınırlandırılmalıdır		
■ Without	0.34	\$187,000
FIB-4		
■ > 3.25	2.16	\$32,016
■ 1.45-3.25	0.45	} \$133,977
■ < 1.45	0.30	

1. AASLD/IDSA HCV guidance. 2018. 2. EASL Guidelines. 2018. 3. Kanwal. Gastroenterol. 2017;153:996.

4. Zangneh. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;[Epub].

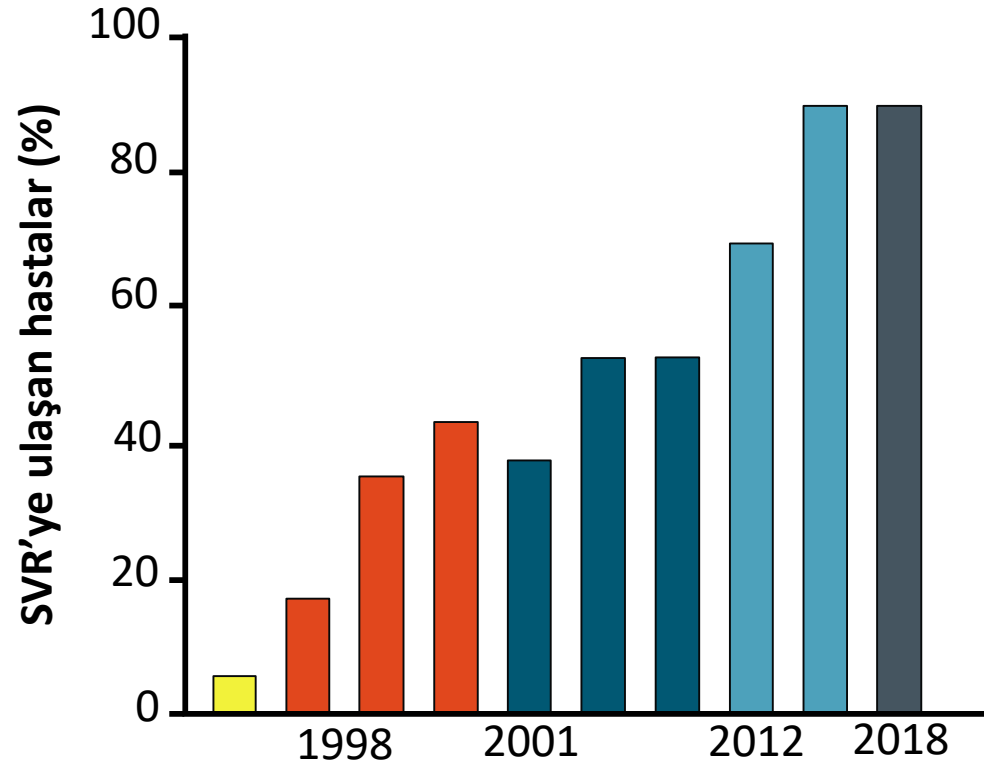
ICER, artan maliyet etkililik oranı.

Sunum içeriği

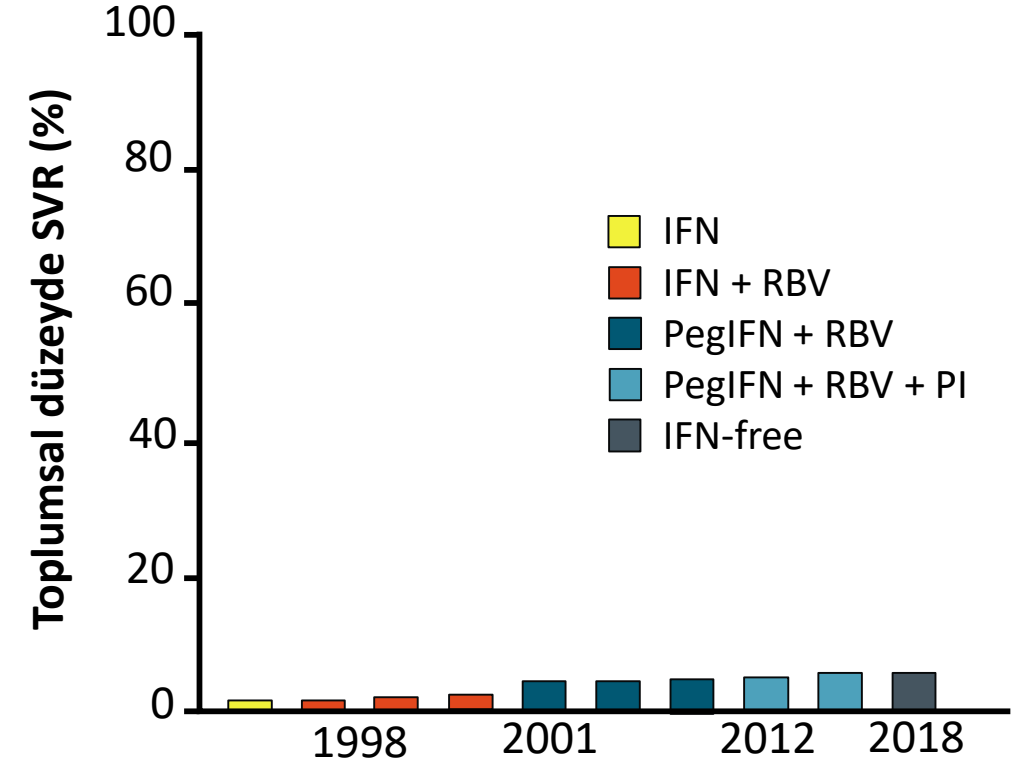
- Amaçlar
- Seçenekler
- Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi seçimi
- Tedavi izlemi
- Tedavi sonrası takip
- **Kalan zorluklar**

HCV Eliminasyonu İyi İlaçlardan Daha Fazlasını Gerektirir

Bireysel düzeyde SVR



Toplumsal düzeyde SVR



Geride Kalan En Büyük Zorluklar

- Tanı
 - Oranlar hala çok düşük
- Tanı konduktan sonra - çoğu asla tedavi edilemez
 - Tedarikçilere erişim
 - Tedaviye erişim - maliyet, kısıtlamalar (fibroz, huzursuzluk)
 - Opioid ve benzeri madde kullanım riskleri

Özet

- HCV'li hastaların değerlendirmesi ve tedavisi artık kolaylaştı
- Değerlendirme, fibrozis evrelemesi (hala tedavi öncesi tüm hastalarda gerekli!), HBV ve HIV testi ve ilaç-ilaç etkileşimi incelemesi ile sınırlı olabilir
- Genotipleme, tedavi deneyimli olan hastalar ve siroz hastaları ile sınırlı
- Artık elimizde pangenotipik rejimler var
- Tedavi altındayken izlem, sadece uyum sorunu olanlar ile sınırlıdır
- SVR sonrası takip siroz olanlar için HCC sürveyansı ve devam etmekte olan risklere maruz kalanlarda HCV RNA çalışılması ile sınırlandırılabilir

SOFOSBUVİR/VELPATASVİR



- Sofosbuvir 400mg+Velpatasvir 100mg tek tablet/gün, aç/tok
- Safra ile atılım major eliminasyon yolu
- Ciddi karaciğer yetmezliği, kompanze ve dekompanze sirozda kullanılabilir
- Baş ağrısı, halsizlik, bulantı en sık yan etkiler
- P-gp ve CYP'nin potent indükleyicileri (rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital,..vb) ile kullanımı kontrendikedir

SOFOSBUVİR/VELPATASVİR



- Yüksek PH'da Velpatasvir'in çözünürlüğü azalır
- Antiasitler, H2- reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmez
- ART'lerin çoğu ile kullanılabilir (NNRTİ hariç ve TDF alan hastalarda böbrek yan etkileri açısından yakın takip gerekebilir)

SOFOBUBVR/VELPATASVR/ VOXILAPREVIR



- SOF 400mg + VEL 100mg + VOX 100mg tek tablet/gün, tok
- HCV eradikasyonu için önemli bir adımdır
- DEA başarısızlıklarından sonra dirençle ilişkili alt gruplar (resistant associated substitutions - RAS) ile infekte hastalarda etkili
- Safra ile atılım major eliminasyon yolu
- Ciddi karaciğer yetmezliği ve dekompanze sirozda kullanılmaz
- GİS yan etkileri SOF/VEL'den daha sık

SOFOSBUVİR/VELPATASVİR/ VOXILAPREVİR



- VEL ve VOX her ikisi de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1'in inhibitörü olup bu yolların substratı olan ilaçlarla birlikte kullanımları kontrendikedir (Rosuvastatin, methotreksat, dabigatran..vb)
- Doğurganlık yaşında olan kadın hastalarda ethinylestradiol içeren OKS kullanımı kontrendikedir, progesteron içeren OKS kullanabilirler
- ART kullanan hastalarda ilaç etkileşimleri mevcut

GLECAPREVİR/PİBRENTASVİR



- Glecaprevir 100mg+ Pibrentasvir 40mg ,3 tablet/gün, tok
- Safra ile atılım major eliminasyon yolu
- Ciddi karaciğer yetmezliği ve dekompanze sirozda (Child-Pugh B ve C) kullanılmaz
- Orta, ciddi böbrek yetmezliğinde, diyaliz hastalarında kullanılabilir
- Halsizlik, baş ağrısı en sık görülen yan etki

GLECAPREVİR/PİBRENTASVİR



- P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1'in inhibitörü olup bu yolların substratı olan ilaçlarla birlikte kullanımları kontrendikedir (Rosuvastatin, methotreksat, dabigatran..vb)
- P-gp ve CYP'nin potent indükleyicileri(rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbütal,..vb) ile kullanımı kontrendikedir

GLECAPREVİR/PİBRENTASVİR

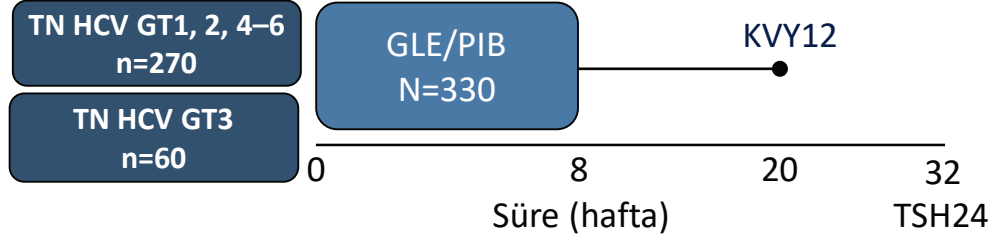


- Doğurganlık yaşında olan kadın hastalarda ethinylestradiol içeren OKS kullanımı kontrendikedir, progesteron içeren OKS kullanılabilir
- Diğer DEA gibi yüksek Ph'ta glecaprevir'in çözünürlüğü azalıyor
- Glecaprevir/pibrentasvir ART alan hastalarda proteaz inhibitörü alan ve NNRTİ alan hastalarda önerilmez

GT1–6 ile Enfekte Tedavi Naif Kompanse Sirotik Kronik Hepatit C Hastalarında 8 Haftalık G/P Tedavisinin Etkililik ve Güvenliliği: Expedition-8 Çalışması

EXPEDITION-8: 8 hafta G/P ile tedavi edilen GT1-6 HCV ile enfekte tedavi naif, kompanse sirotik hastaların değerlendirildiği çok merkezli, tek kollu, açık etiketli faz 3b çalışma

Çalışma başlangıçta HCV GT1, 2, 4–6 hastaların dahil edilmesi üzerine dizayn edilmiş sonrasında GT3'üde kapsayacak şekilde değiştirilmiştir.



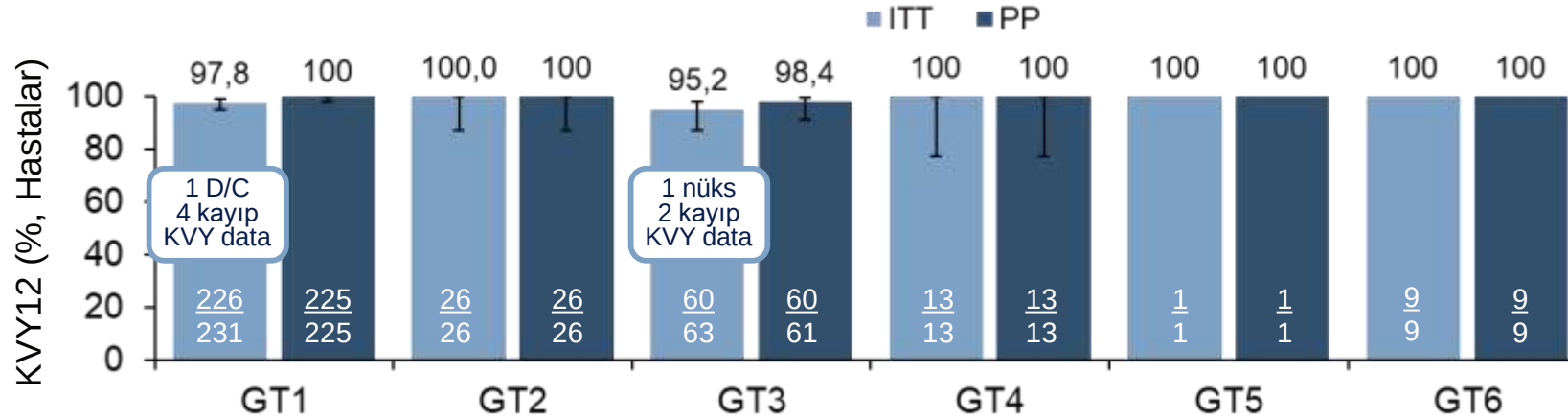
Başlangıç Özellikleri	N = 343 n (%)
Damar içi madde kullanımı, n (%)	92 (27)
Albumin, medyan (aralık)	4.2 (2.7–5.2)
Başlangıç polimorfizmleri, n/N%	
Yok	218/335 (65)
NS3	4/335 (1)
NS5A	111/335 (33)
NS3 ve NS5A	2/335 (<1)

Başlangıç Özellikleri	N = 343 n (%)
Erkek cinsiyet	217 (63)
Yaş, medyan (aralık)	58 (32–88)
Beyaz ırk	285 (83)
GT	
1	231 (67)
2	26 (8)
3	63 (18)
4 / 5 / 6	13 (4) / 1 (<1) / 9 (3)
FibroScan® skoru, medyan (aralık)	20.2 (2.5–75.0)
Trombosit Sayısı × 10 ⁹ /L, medyan (aralık)	151 (42–788)
Child-Pugh skoru	
5	307 (90)
6	33 (10)
>6*	3 (<1)

*3 hastanın başlangıçta Child-Pugh skoru 7 idi (2 hastanın dahil edilme tetkiki sırasında ≤6 idi; 1 hastanın protokol deviasyonu olarak 7 idi.)

GT1–6 ile Enfekte Tedavi Naif Kompanse Sirotik Kronik Hepatit C Hastalarında 8 Haftalık G/P Tedavisinin Etkililik ve Güvenliliği: Expedition-8 Çalışması

Tüm analizlerde yüksek KVV12 değerleri görülmüştür.; tedavi sırasında virolojik başarısızlık yaşanmamıştır, 1 hastada TSH4'te nöks yaşanmıştır. 1 hastada 8. hafta öncesi G/P devamsızlığı olmuştur. 6 hastanın KVV12 datasına ulaşılammıştır.

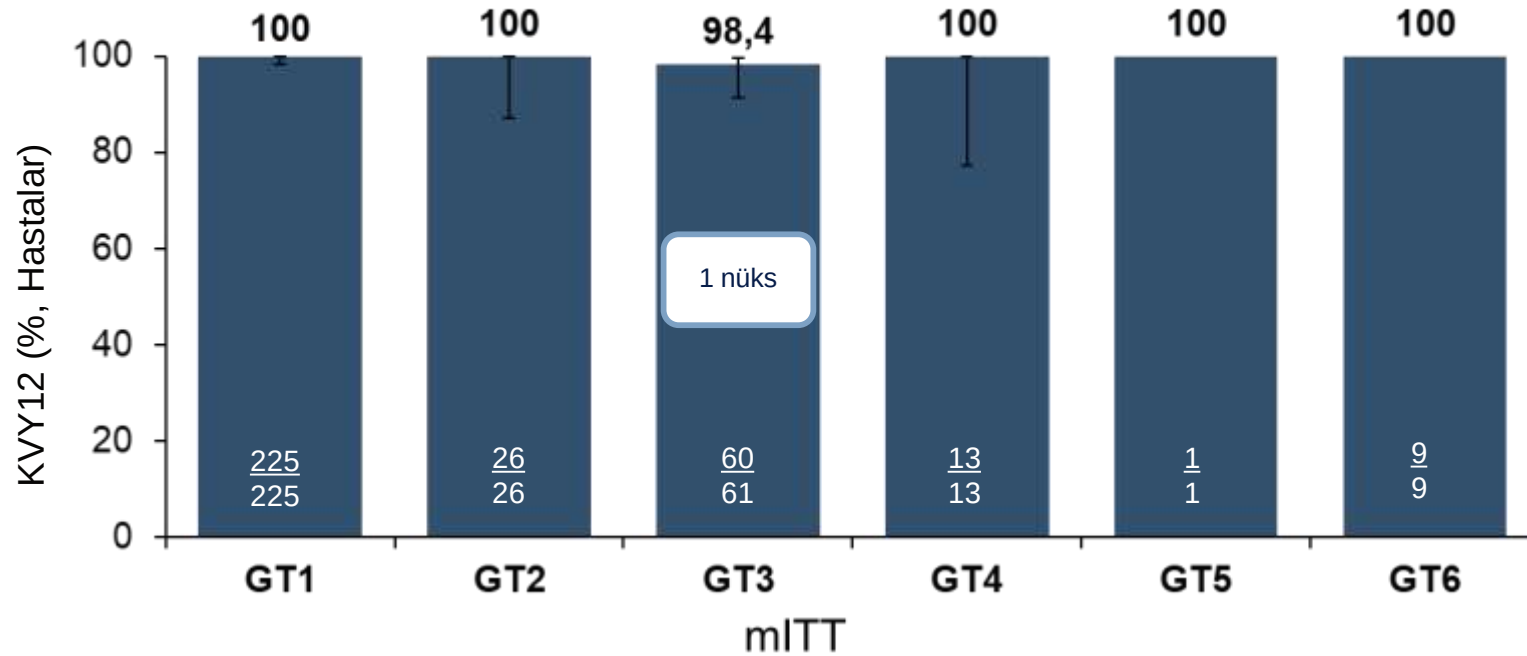


Güvenlilik

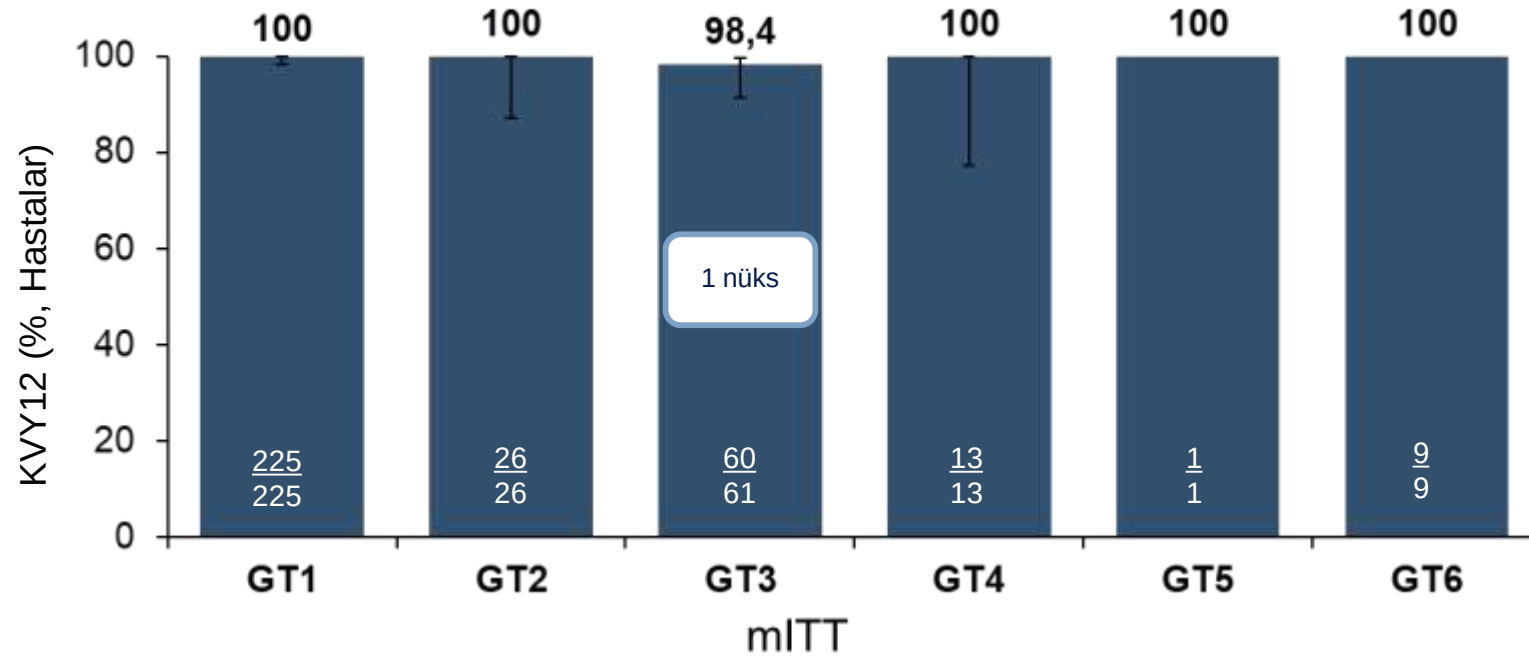
- 158 (46%) AO; 6 (2%) Ciddi AO
- G/P ilişkili ciddi AO yaşanmamıştır.
- AO'a bağlı devamsızlık yaşanmamıştır.
- En sık AO'lar: Halsizlik, kaşıntı, baş ağrısı, bulantı – tümü <%10'dır.
- G/P'ye bağlı KC ilişkili toksikite veya ilaç ilişkili KC hasarı yaşanmamıştır.

- 8-hafta G/P tedavisi yeni bir güvenlik sinyali olmaksızın iyi tolere edilmiş ve yüksek KVV12 sağlamıştır.
- Bu sonuçlara göre, FDA 8 haftalık G/P tedavisini tedavi naif kompanse sirotik hastalar için onaylamıştır.
- HCV enfeksiyonu olan tüm TN hastalar için 8 haftalık pangenotipik rejimin mevcudiyeti, HCV tedavi sürecini kolaylaştırabilir.

GT1–6 ile Enfekte Tedavi Naif Kompanse Sirotik Kronik Hepatit C Hastalarında 8 Haftalık G/P Tedavisinin Etkililik ve Güvenliliği: Expedition-8 Çalışması



GT1–6 ile Enfekte Tedavi Naif Kompanse Sirotik Kronik Hepatit C Hastalarında 8 Haftalık G/P Tedavisinin Etkililiği (mITT)
Expedition-8 Çalışması



Güncel SUT

Tedavi naif, Kronik Hepatit C hastalarında geri ödenen tedaviler¹

		Non-sirotik	Sirotik		
			CP A	CP B, CP C	
NAİF*	GT 1a	PROD + RBV 12 Hafta GLE-PIB 8 Hafta	PROD + RBV 24 Hafta GLE-PIB 12 Hafta	SOF/LED + RBV 12 Hafta	*Daha önce P/PR tedavisi alan ve komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12. haftadan önce son verilmiş olan hastalar naif gibi tedavi edilir. SUT koşulları ile ürün bilgileri arasında farklılıklar olabilir. Detaylı bilgi için ürün bilgilerine başvurunuz.
	GT 1b	PROD 8 /12 Hafta GLE-PIB 8 Hafta	PROD 8 /12 Hafta GLE-PIB 12 Hafta		
	GT 2	GLE-PIB 8 Hafta	GLE-PIB 12 Hafta	-	
	GT 3	GLE-PIB 8 Hafta	GLE-PIB 12 Hafta	-	
	GT 4	PRO + RBV 12 Hafta GLE-PIB 8 Hafta	PRO + RBV 12 Hafta GLE-PIB 12 Hafta	SOF/LED + RBV 12 Hafta	
	GT 5-6	GLE-PIB 8 Hafta	GLE-PIB 12 Hafta		