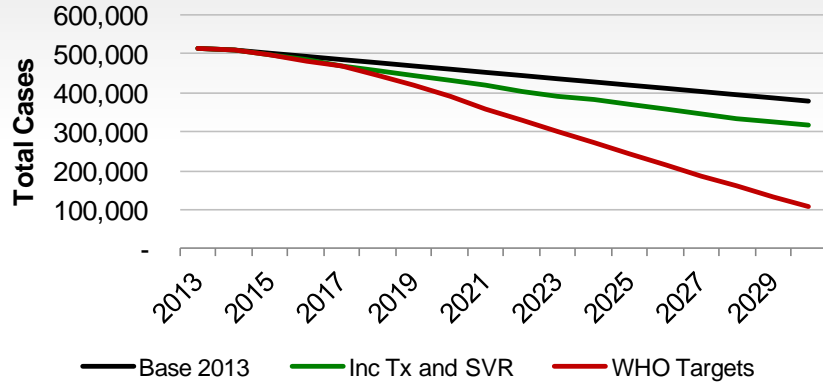


Dekompanse HCV Siroz Tedavisi

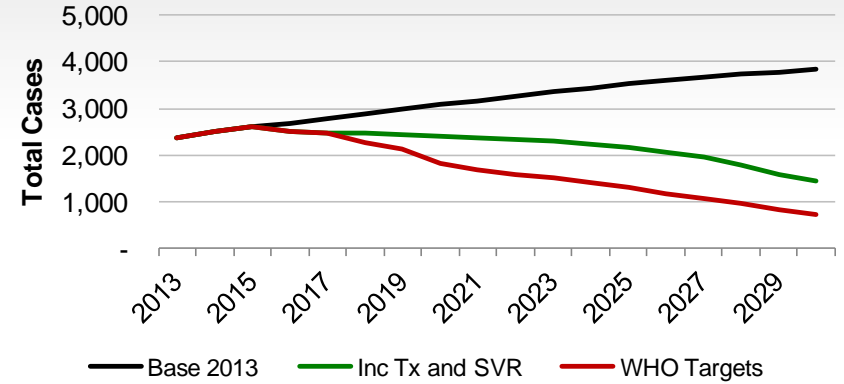
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

HCV Enfeksiyonu Sağlık Politikası Modeli

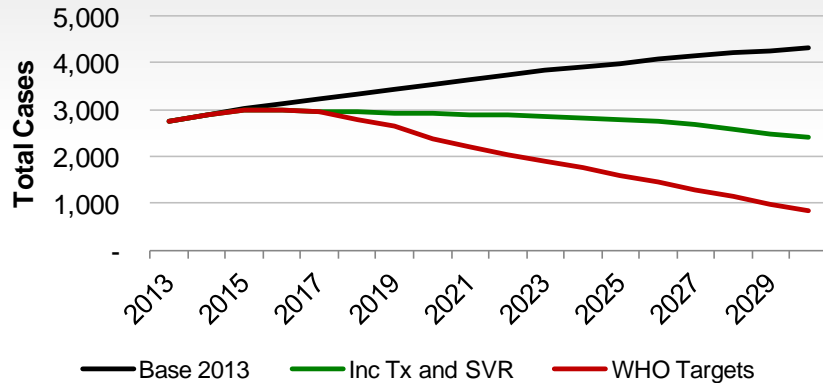
Total Infected Cases (Viremic) - Turkey



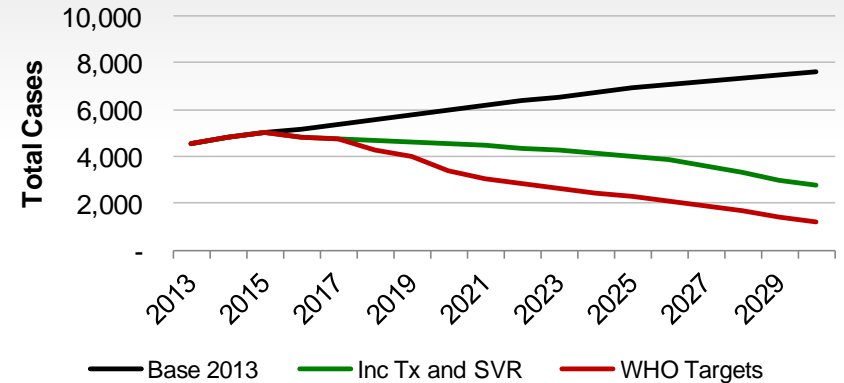
Liver related Deaths - Turkey



HCC - Turkey



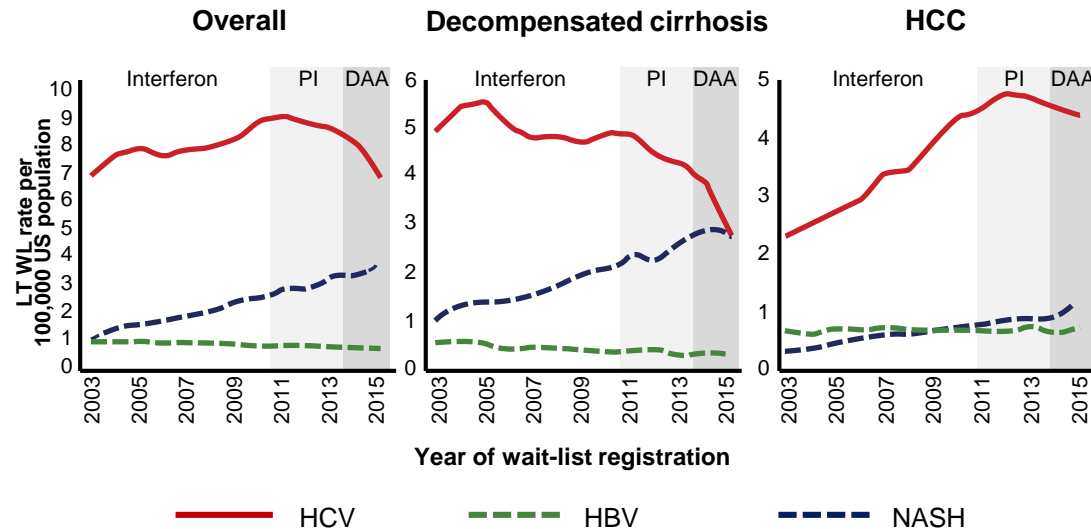
Decompensated Cirrhosis - Turkey



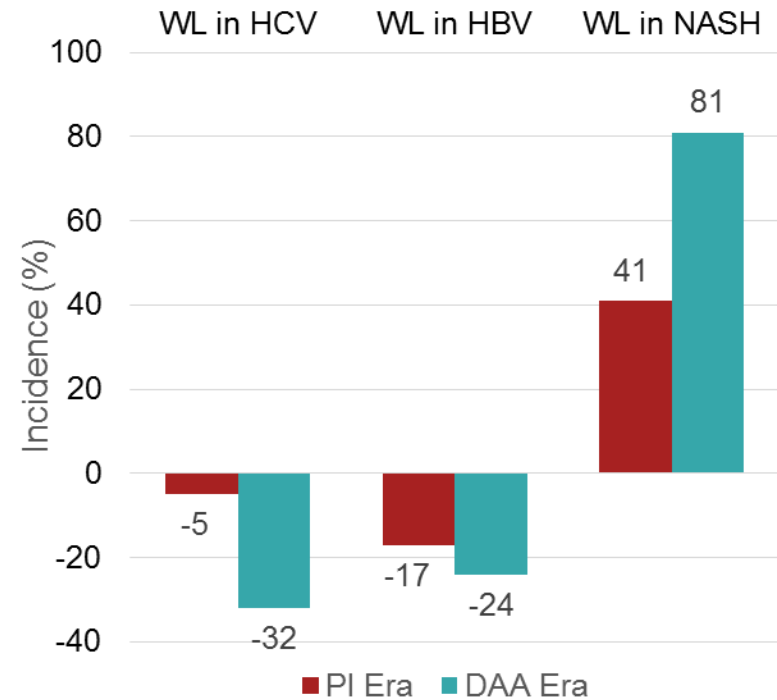
DAA Transplantasyon listesinde HCV'ye bağıli endikasyonları azaltmakta

2003–2015 yılları arası transplantasyon bekleme listesi 47591 hastalık kohort

Annual Standardized Incidence Rates (ASIR) of LT Wait-Listing per 100,000 US Population



Incidence of Liver Transplant Wait-Listing for Decompensated Cirrhosis Compared to IFN Era



DAA vs IFN %32 oranında azaltmakta

Flemming JA, AASLD 2016, Poster LB-23

The American Association for the Study of Liver Diseases
and the Infectious Diseases Society of America Present

HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Last Updated: September 21, 2017

www.hcvguidelines.org

Olgu-1

- ☑ 67 yaşında kadın hasta
- ☑ Tedavi deneyimsiz
- ☑ HT öyküsü
- ☑ HCV RNA: 5.1×10^5 IU/mL
- ☑ Genotip 1b

Olgu-1

- ☑ Serum ALT değeri: 74 U/L AST: 101 U/L
- ☑ Albumin: 3.04 g/dL
- ☑ Total Bil: 6.13 mg/dL D Bil.: 5.32 mg/dL
- ☑ Trombosit sayısı: $85 \times 10^9/L$
- ☑ INR: 1.28
- ☑ Kreatinin: 0.95 mg/dL
- ☑ AFP: 100.2 ng/mL
- ☑ MELD Skor: 16

Olgu-1

Nasıl yaklaşırsınız?

A. Karaciğer nakli

B. Antiviral tedavi başlarım

Olgu-1

Dinamik KC BT

Karaciğer kubbe düzeyinde kontrastlanma paterni olan 1 cm çaplı lezyon

Olgu-1

LDV/SOF tedavisi başlandı.

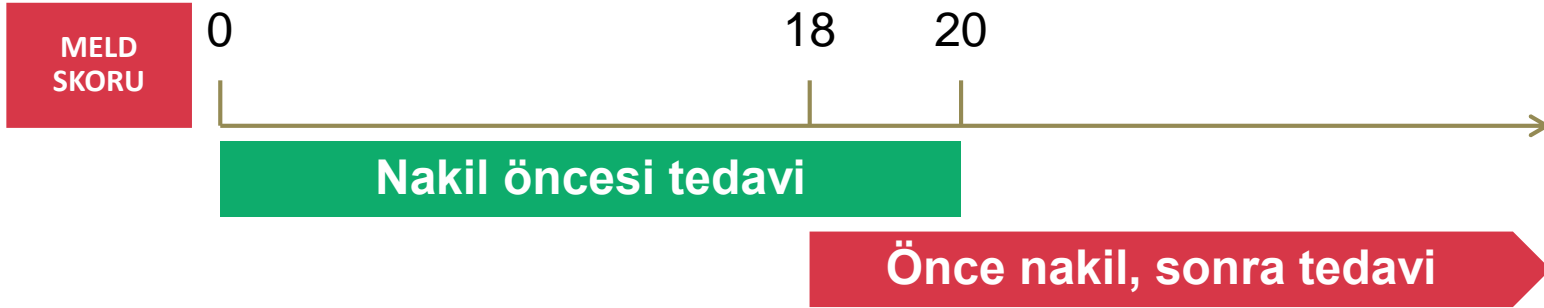
Olgu-1

- ☑ Tedavinin 1. ayında HCV RNA negatif
- ☑ Serum ALT: 32 U/L AST: 50 U/L
- ☑ Albumin: 3.1 g/dL
- ☑ Total Bil: 3.8 mg/dL
- ☑ Trombosit sayısı: $75 \times 10^9/L$
- ☑ INR: 1.32
- ☑ Kreatinin: 1.2 mg/dL
- ☑ GFH: 47 mL/dak

Olgu-1

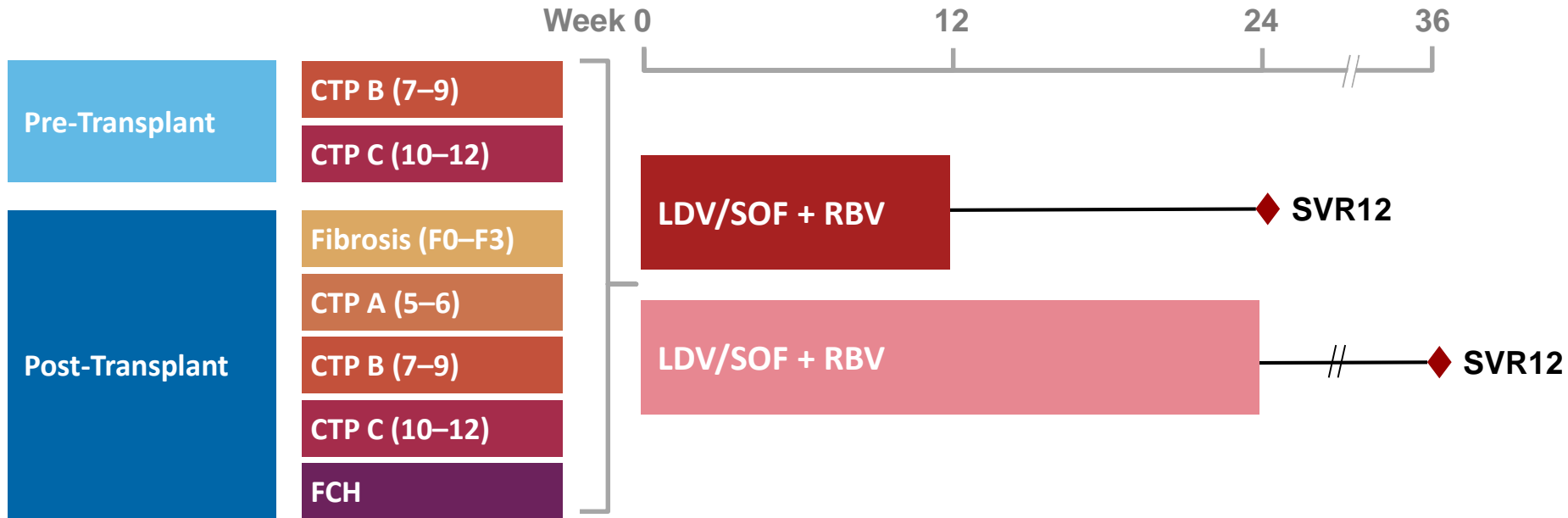
- ☑ Tedavi sonu HCV RNA: negatif
- ☑ Serum ALT: 26 U/L AST: 42 U/L
- ☑ Albumin: 3.7 g/dL
- ☑ Total Bil: 1.6 mg/dL
- ☑ Trombosit sayısı: $72 \times 10^9/L$
- ☑ INR: 1.09
- ☑ Kreatinin: 0.75 mg/dL GFH: 82 mL/dak
- ☑ AFP: 19.4 ng/mL
- ☑ MELD Skor: 9

Dekompanse sirozlu, HCC olmayan, karaciğer naklinin e
olduğu hastalar için tedavi önerisi
MELD Skor Kılavuzu



- Nakil listesindeki bekleme süresi 6 aydan uzunsa, lokal duruma bağlı olarak, dekompanse sirozlu, HCC olmayan, $\geq 18-20$ MELD skoruna sahip ve karaciğer nakli bekleyen hastalara tedavi uygulanabilir.
- Dekompense sirozlu, HCC olmayan, $\geq 18-20$ MELD skoruna sahip ve karaciğer nakli bekleyen hastalara antiviral tedaviden önce nakil uygulanmalıdır. HCV enfeksiyonunun karaciğer naklinden sonra tedavi edilmesi gerekmektedir.

GT1, GT4 Dekompansé Sirotik ve Karaciğer Transplant 667 hastada LDV/SOF+RBV etkililiği



- Dahil olma kriterleri:
 - HSK olmamalı
 - Total bilirubin ≤ 10 mg/dL, Hemoglobin ≥ 10 g/dL
 - Krkl ≥ 40 mL/min, Platelet $> 30,000$ /mL
- RBV doz
 - FCH, Metavir F0–F3 and CTP A cirrhosis: weight-based (1000 mg or 1200 mg)
 - CTP B and C cirrhosis (pre- and post-transplant: dose escalation, 600–1200 mg/d)

Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease



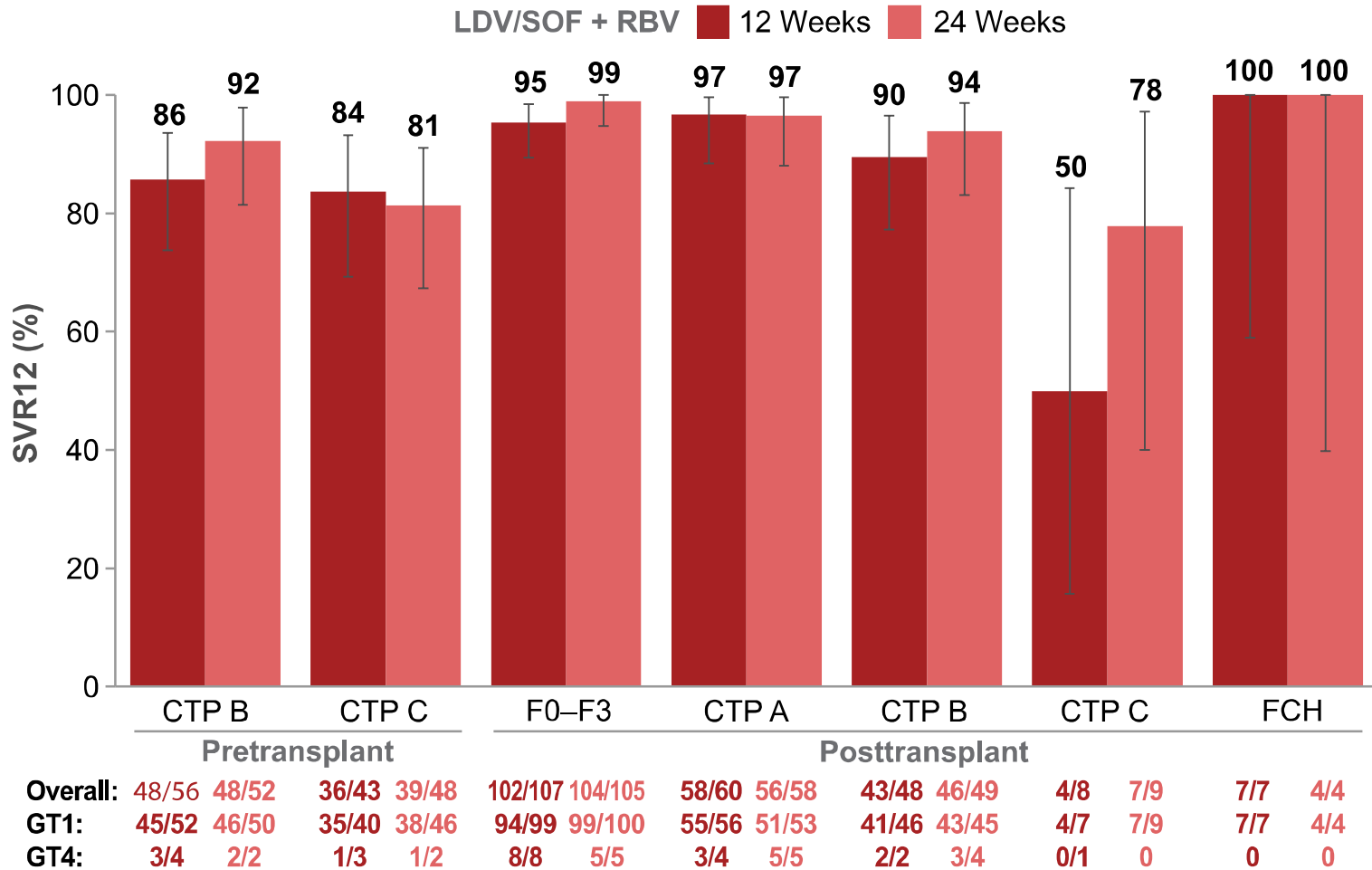
Michael Charlton,^{1,§} Gregory T. Everson,² Steven L. Flamm,³ Princy Kumar,⁴ Charles Landis,⁵ Robert S. Brown Jr.,⁶ Michael W. Fried,⁷ Norah A. Terrault,⁸ Jacqueline G. O’Leary,⁹ Hugo E. Vargas,¹⁰ Alexander Kuo,¹¹ Eugene Schiff,¹² Mark S. Sulkowski,¹³ Richard Gilroy,¹⁴ Kymberly D. Watt,¹⁵ Kimberly Brown,¹⁶ Paul Kwo,¹⁷ Surakit Pungpapong,¹⁸ Kevin M. Korenblat,¹⁹ Andrew J. Muir,²⁰ Lewis Teperman,²¹ Robert J. Fontana,²² Jill Denning,²³ Sarah Arterburn,²³ Hadas Dvory-Sobol,²³ Theo Brandt-Sarif,²³ Phillip S. Pang,²³ John G. McHutchison,²³ K. Rajender Reddy,²⁴ and Nezam Afdhal,^{25,§} for the SOLAR-1 Investigators

Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial

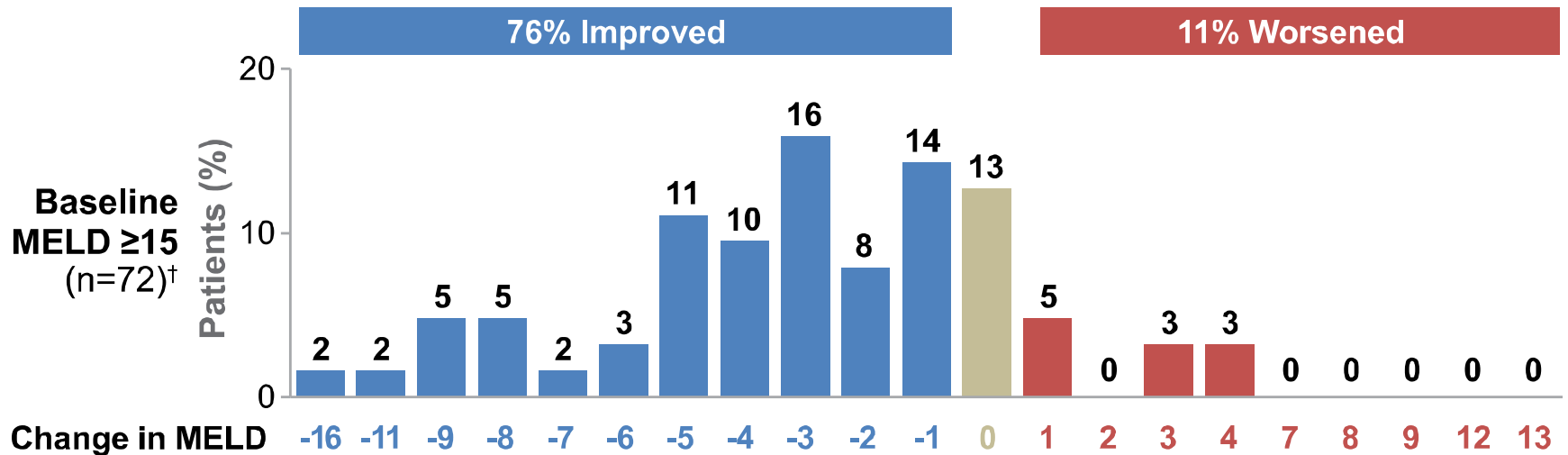
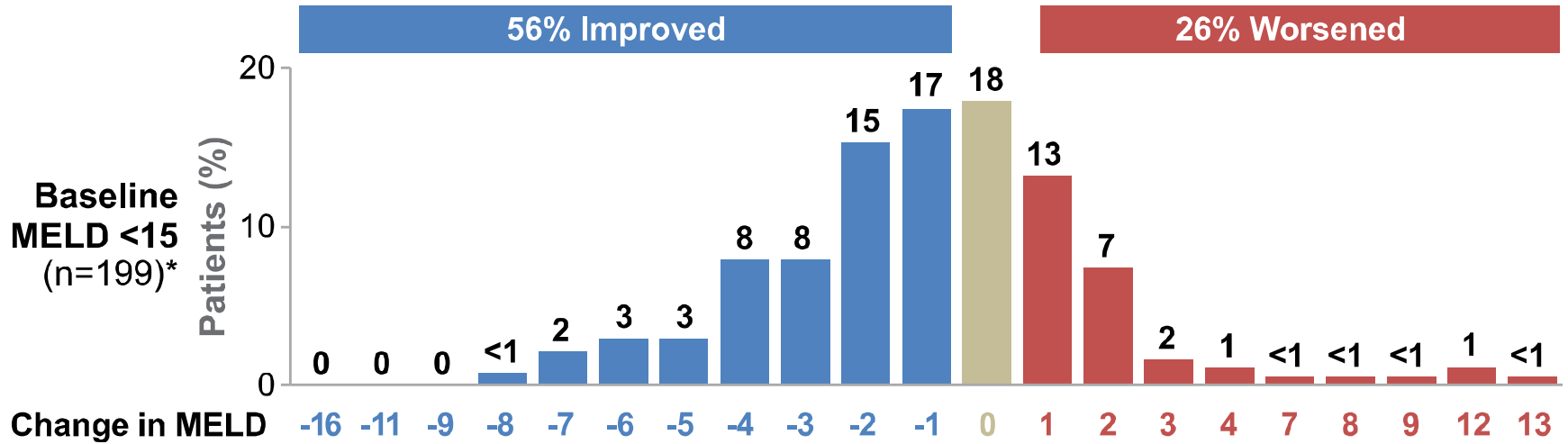
Michael Manns, Didier Samuel, Edward J Gane, David Mutimer, Geoff McCaughan, Maria Buti, Martín Prieto, José Luis Calleja, Markus Peck-Radosavljevic, Beat Müllhaupt, Kosh Agarwal, Peter Angus, Eric M Yoshida, Massimo Colombo, Mario Rizzetto, Hadas Dvory-Sobol, Jill Denning, Sarah Arterburn, Phillip S Pang, Diana Brainard, John G McHutchison, Jean-François Dufour, Hans Van Vlierberghe, Bart van Hoek, Xavier Forns, for the SOLAR-2 investigators

Lancet Infect Dis 2016

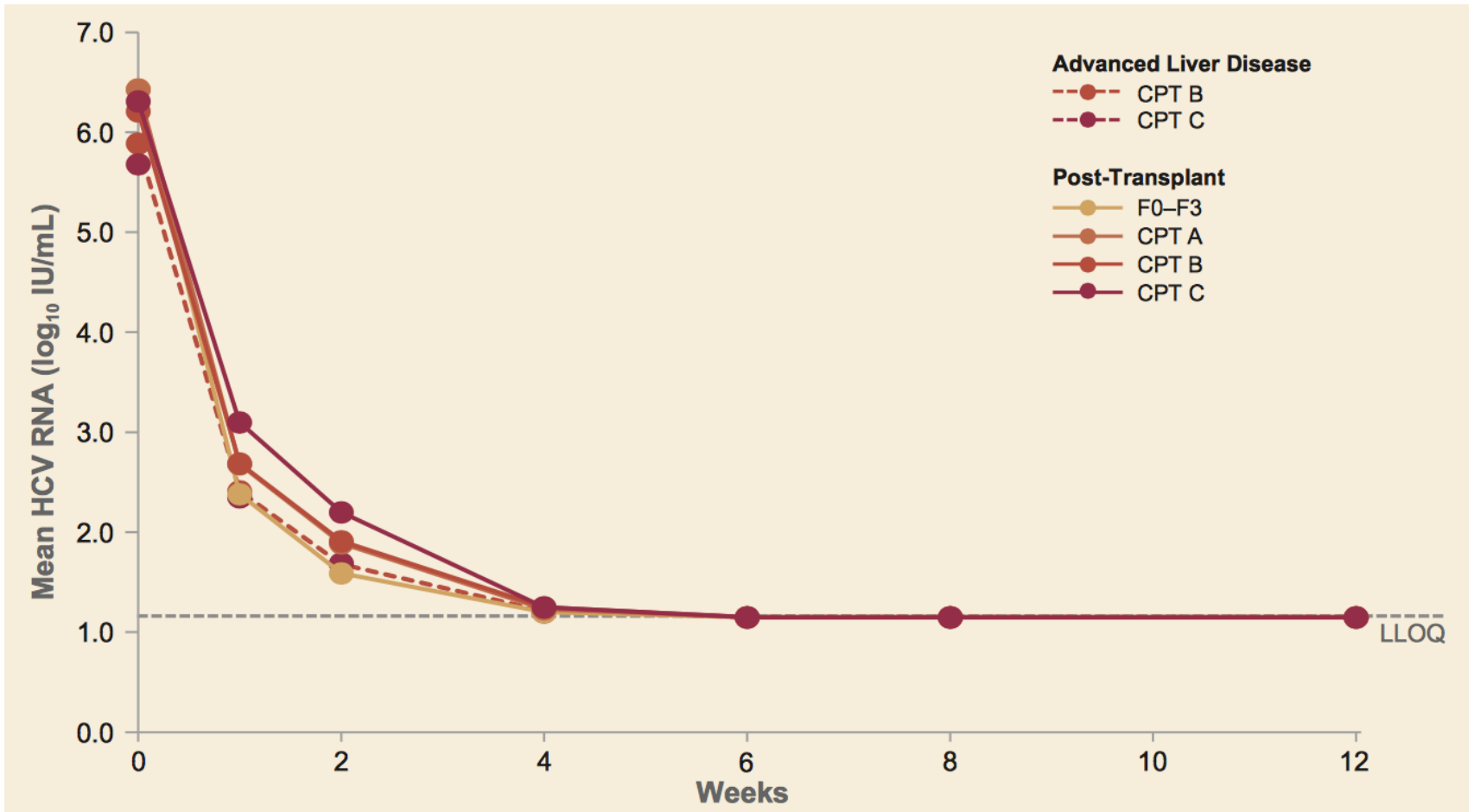
Etkililik: KVV-12



KVY olan hastalarda MELD skoru değişiklikleri

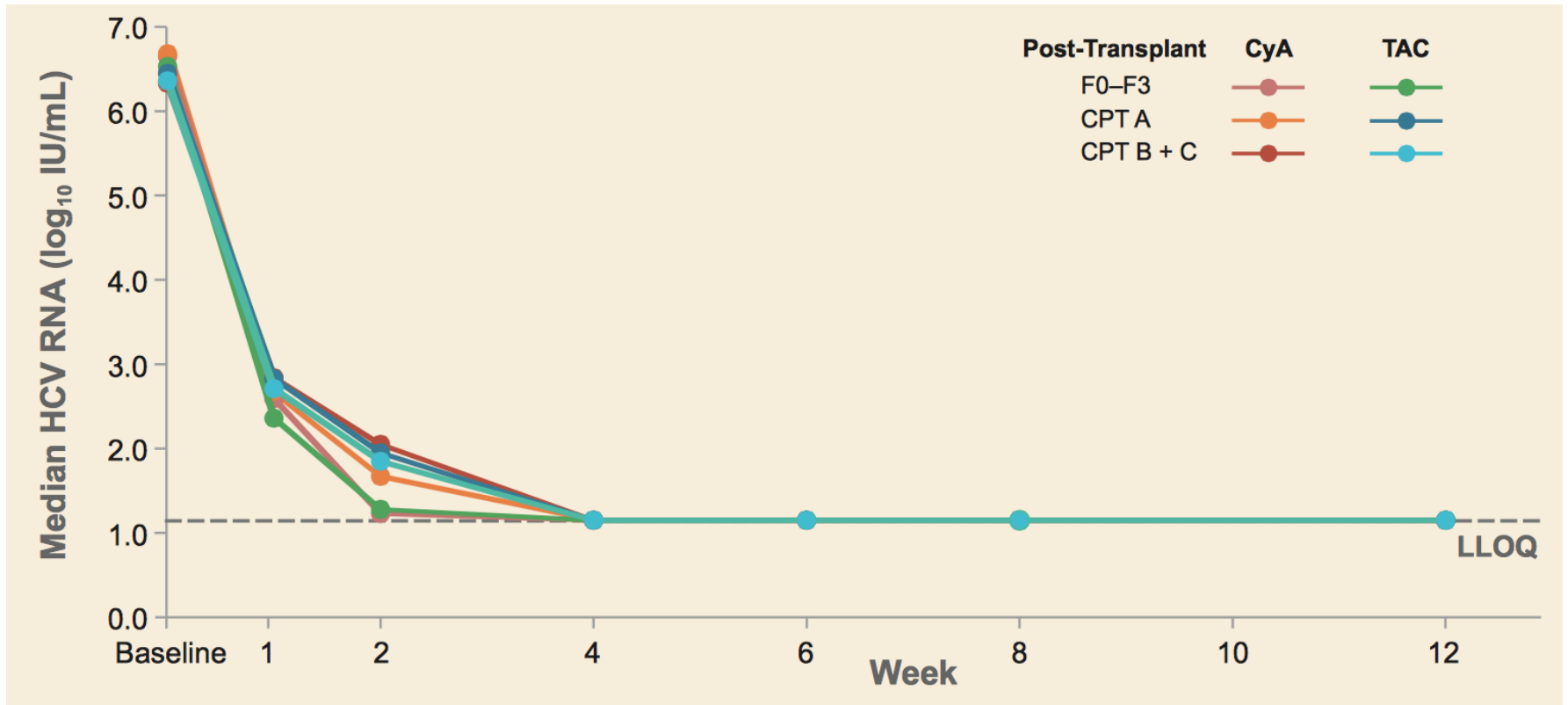


HCV RNA Değişimi



Welzel TM, et al. ASSLD 2015, 1130

HCV RNA Değişimi

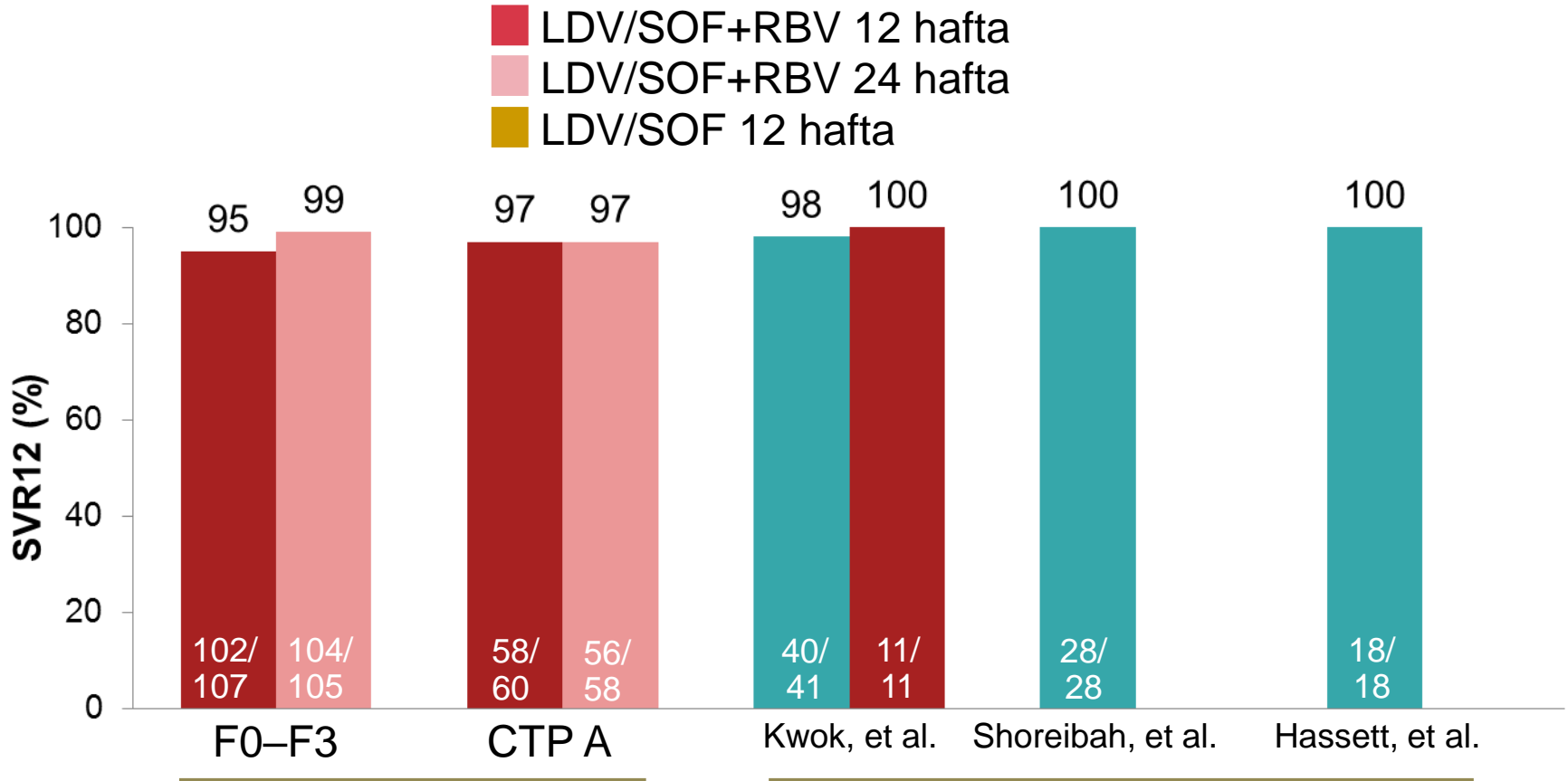


Welzel TM, et al. ASSLD 2015, 1045

Dekompanse Sirotik Hastalarda LDV/SOF + RBV tedavisi

- ☑ 12 hafta LDV/SOF + RBV tedavisi GT1 ve GT4 ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda yüksek SVR ile sonuçlanmıştır
 - ☑ Relaps oranları kompanse sirotik olanlarla benzer orandadır
 - ☑ Tedavi süresinin 24 haftaya uzatılması yanıt oranlarını değiştirmemiştir
- ☑ Virolojik yanıtlardaki iyileşmeler MELD ve CTP skorlarında iyileşme ile birlikte görülmüştür

Dekompanse Siroz ve Karaciğer Nakli Hastaları Gerçek Yaşam Verileri



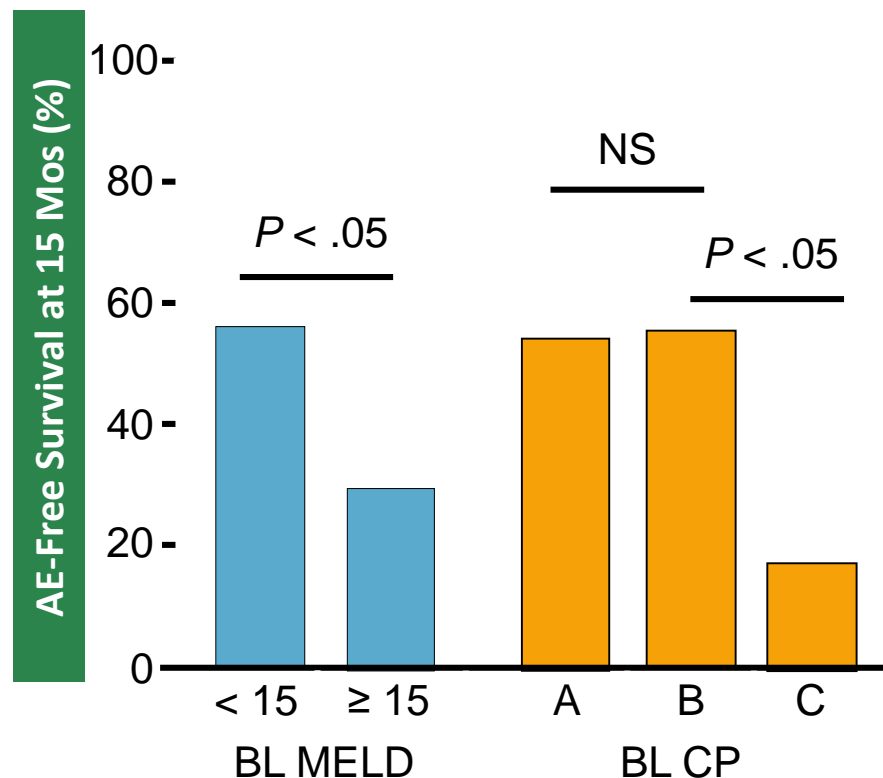
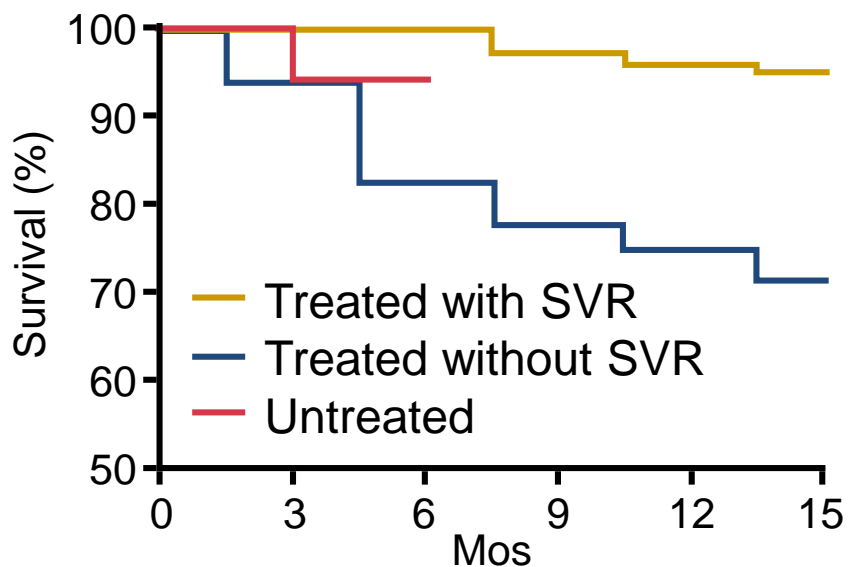
SOLAR-1 ve SOLAR-2

Gerçek Yaşam
(Sirotik olmayan ve sirotik)

Gane et al., AASLD 2015, 1049, Kwok et al., AASLD 2015, 1101
Shoreibah et al. AASLD 2015, 1174, Hassett, et al. AASLD 2015, LB28

İleri Evre Karaciğer Hastalığı Olanlarda HCV Tedavisinin Etkiliği

UK Expanded Access: SOF + (DCV or LDV) ± RBV



Cheung MCM, et al. EASL 2016.
Foster GR, et al. J Hepatol. 2016

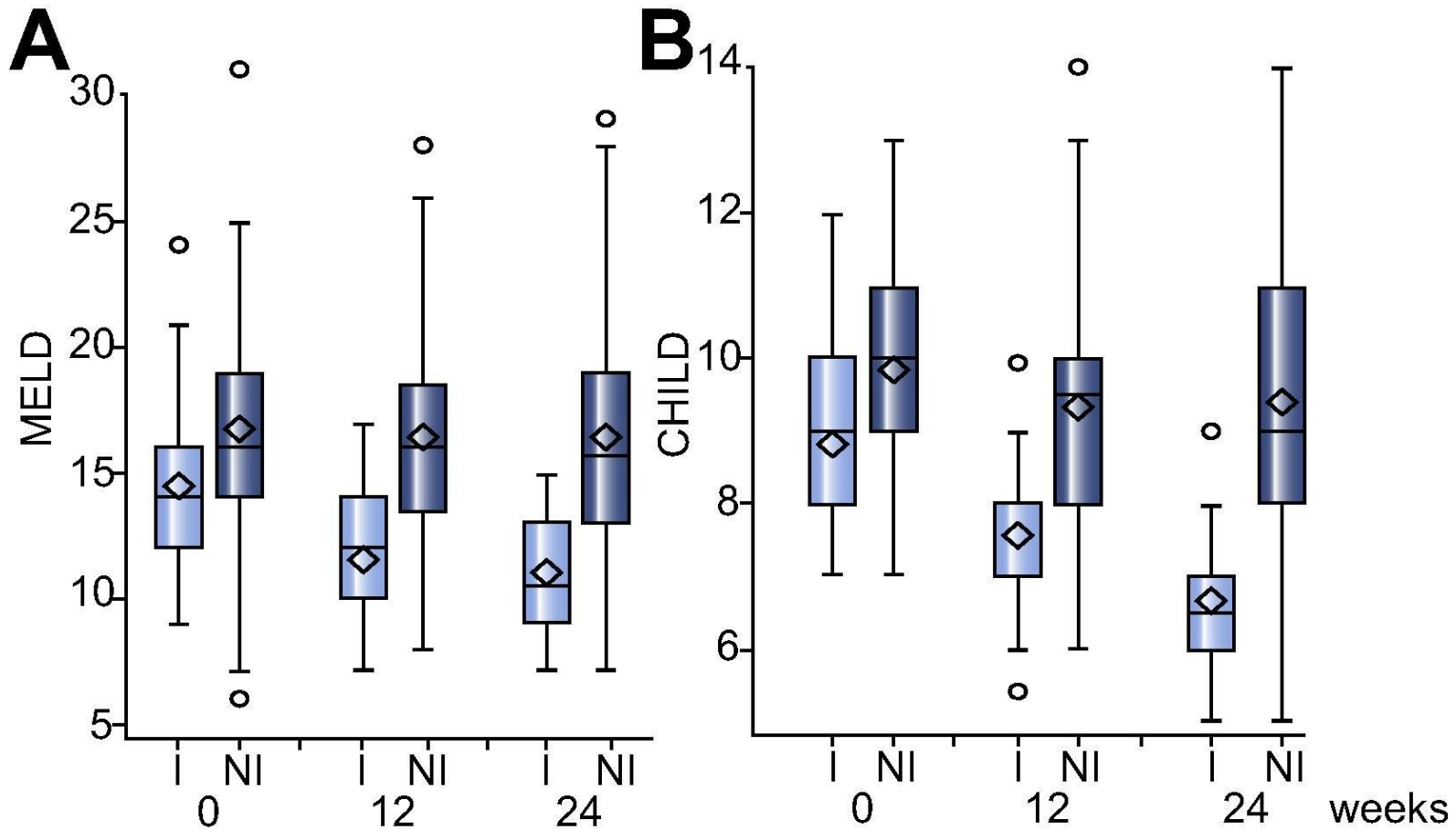
İleri Evre Karaciğer Hastalığı Olanlarda HCV Tedavisinin Etkinliği, Güvenilirliği ve Ölüm Riski

UK Expanded Access: SOF + (DCV or LDV) ± RBV

İlk 6 ay (%)	Tedavi edilen (n = 409)	Tedavi edilmeyen (n = 261)
Ölüm	3.2	5.7
Dekompanzasyon	17.6	28.0*
Yeni HCC	4.6	8.0
MELD kötüleşmesi > 2 puan	23.0	37.9*

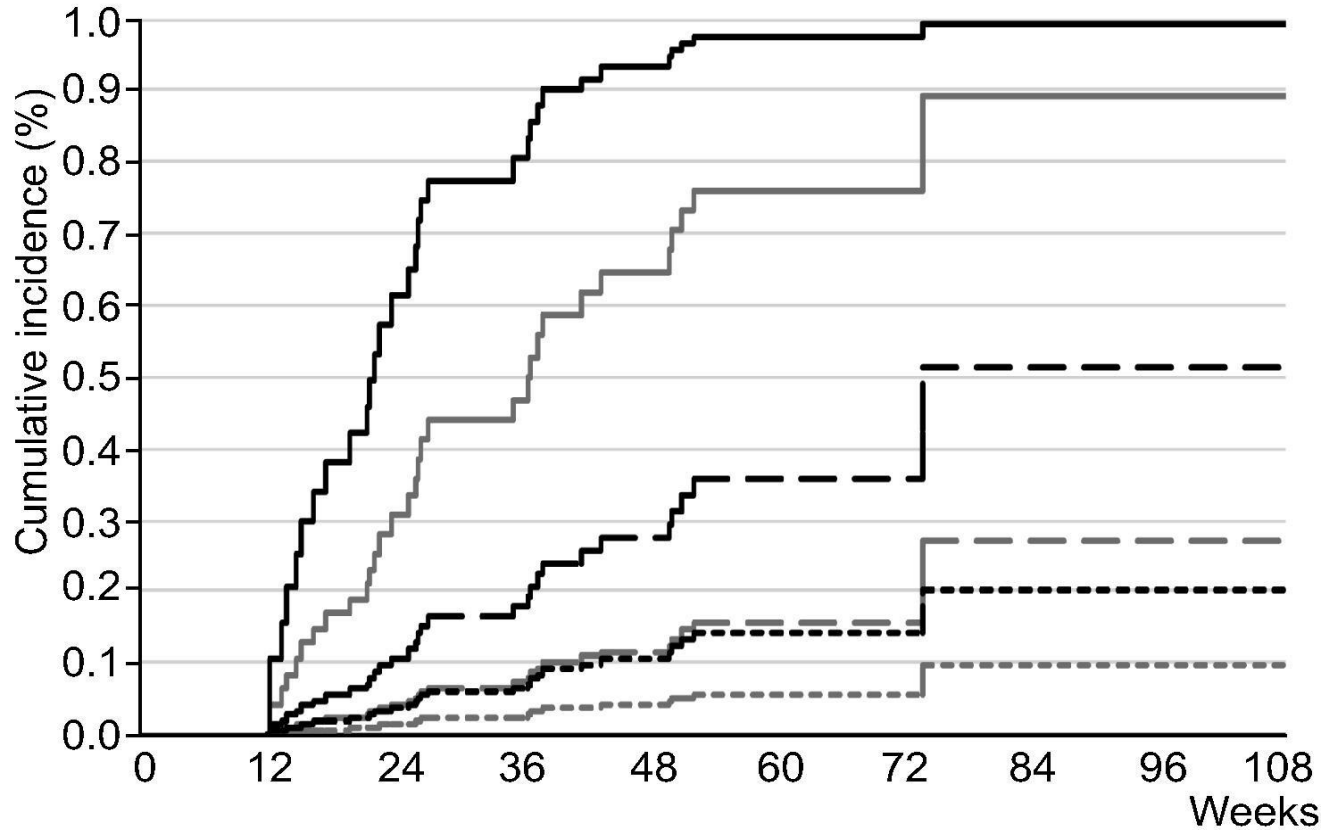
Cheung MCM, et al. EASL 2016.
Foster GR, et al. J Hepatol. 2016

HCV Tedavisi Sonrası SVR: KC Nakli Gerekliliğini Azaltır mı?



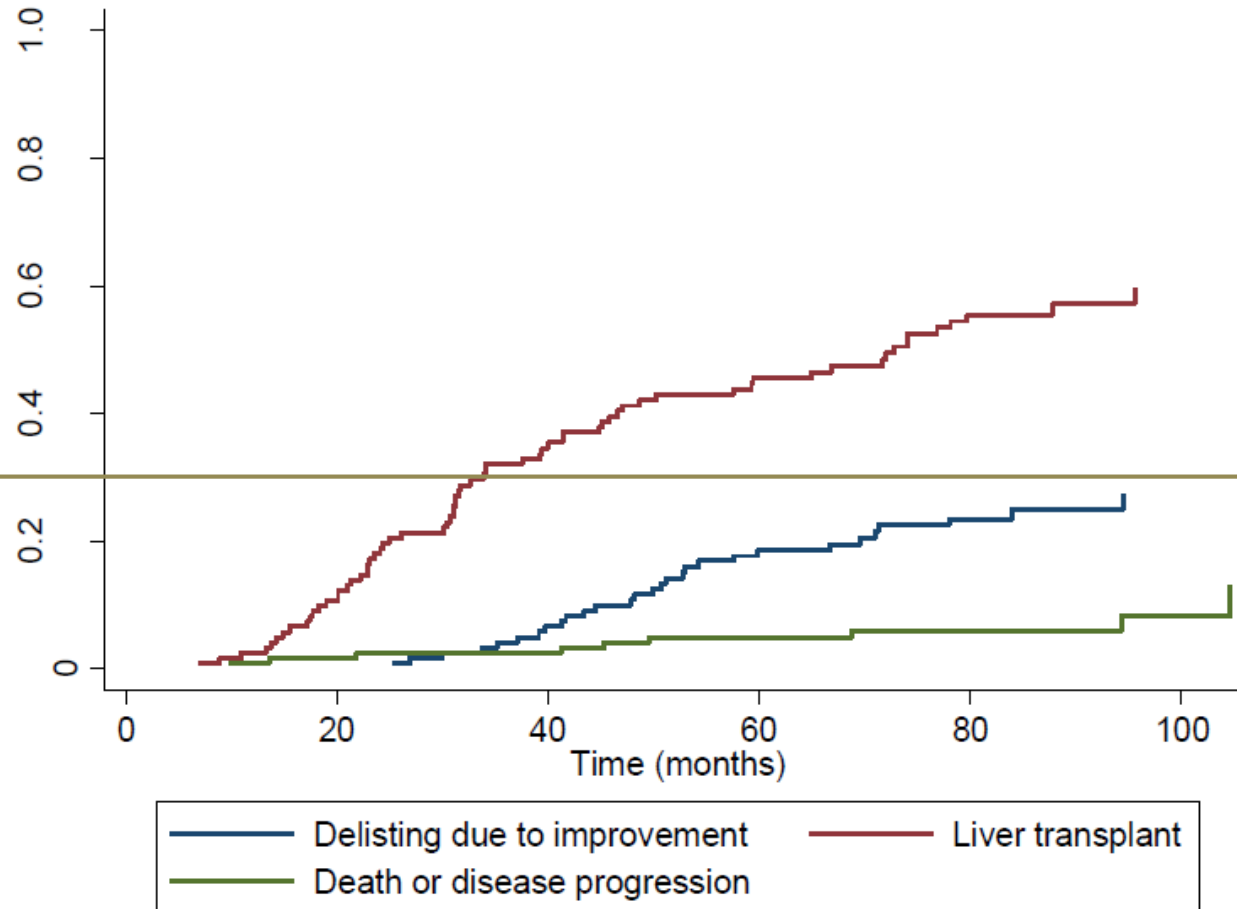
Belli LS. Et al, J Hepatol 2016

HCV Tedavisi Sonrası SVR: KC Nakli Gerekliliğini Azaltır mı?



- MELD <16 delta MELD = 2 delta Albumin = 0.5
- - MELD = 16-20 delta MELD = 2 delta Albumin = 0.5
- ... MELD >20 delta MELD = 2 delta Albumin = 0.5
- MELD <16 delta MELD = 4 delta Albumin = 0.8
- - MELD = 16-20 delta MELD = 4 delta Albumin = 0.8
- ... MELD >20 delta MELD = 4 delta Albumin = 0.8

HCV Tedavisi Sonrası SVR: KC Nakli Gerekliliğini Azaltır mı?



Erken Eriřim Programı

- ☑ 10 Nisan 2015 tarihinde LDV/SOF erken erişim programı başlatıldı.
- ☑ Programda 24 haftalık LDV/SOF tedavisi
- ☑ Acil ihtiyacı alım kriterlerine göre tespit edilmiş 200 hasta

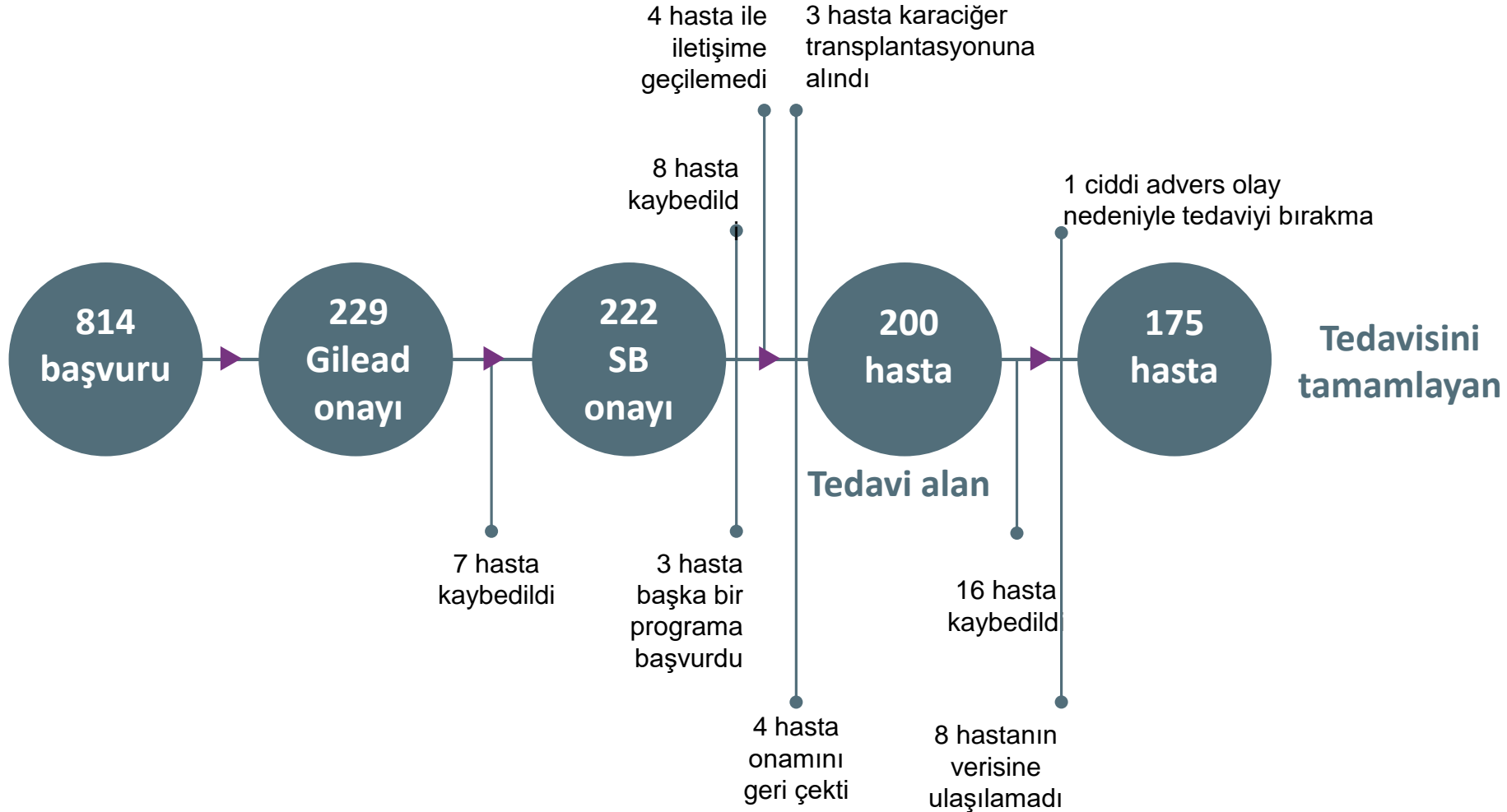
Programa Alım Kriterleri

- ☑ Dekompansé siroz,
- ☑ Ek olarak aşağıdaki kriterlerin en az bir tanesi dökümante edilmiş hastalar;
 - ☑ MELD skoru ≥ 16
 - ☑ Geçirilmiş karaciğer transplantasyonu
 - ☑ Ekstrahepatik menifestasyonlar ve/ve ya ağır komorbiditeler

Programa 18 şehirden 40 merkez katıldı



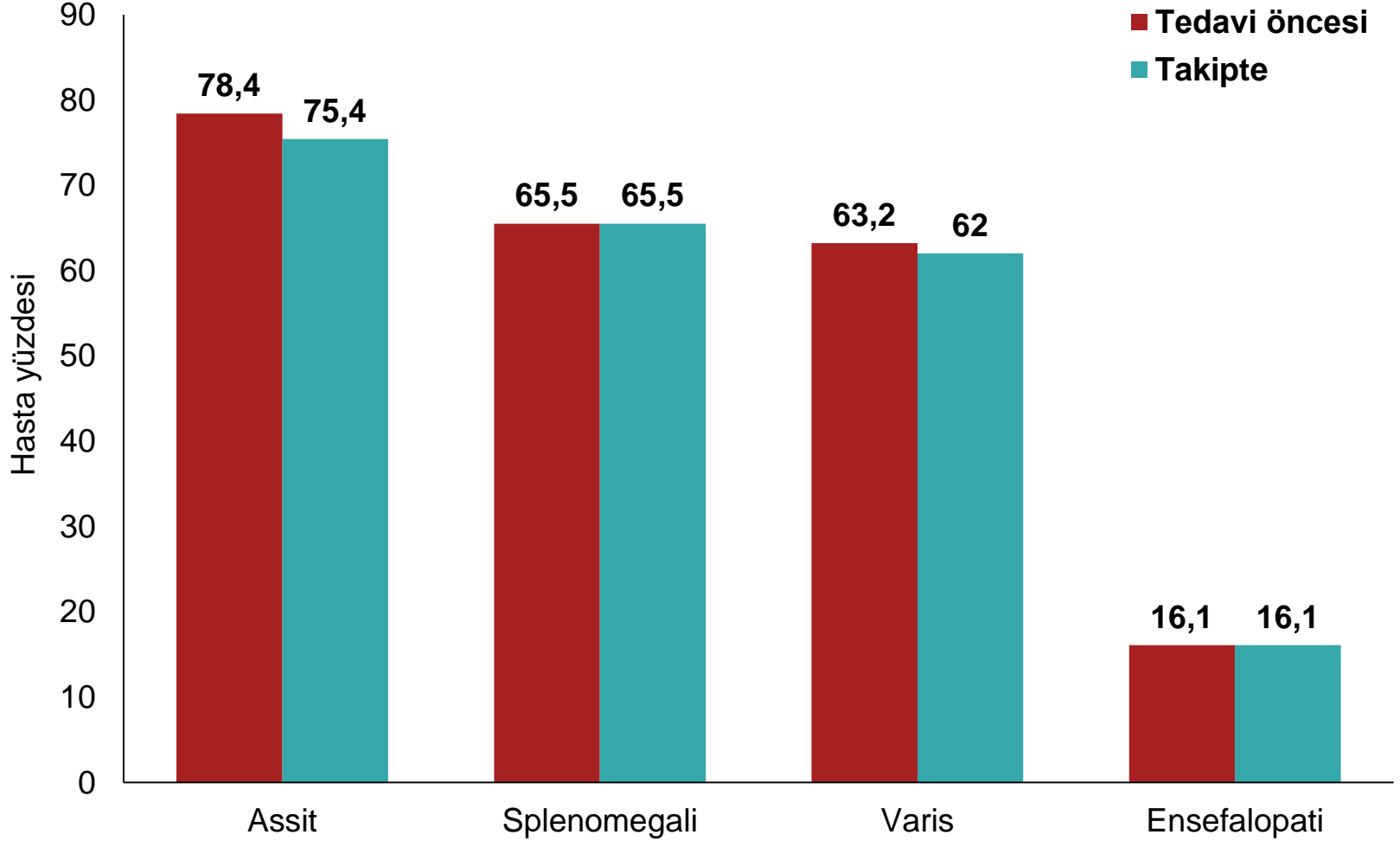
Hasta Akış Şeması



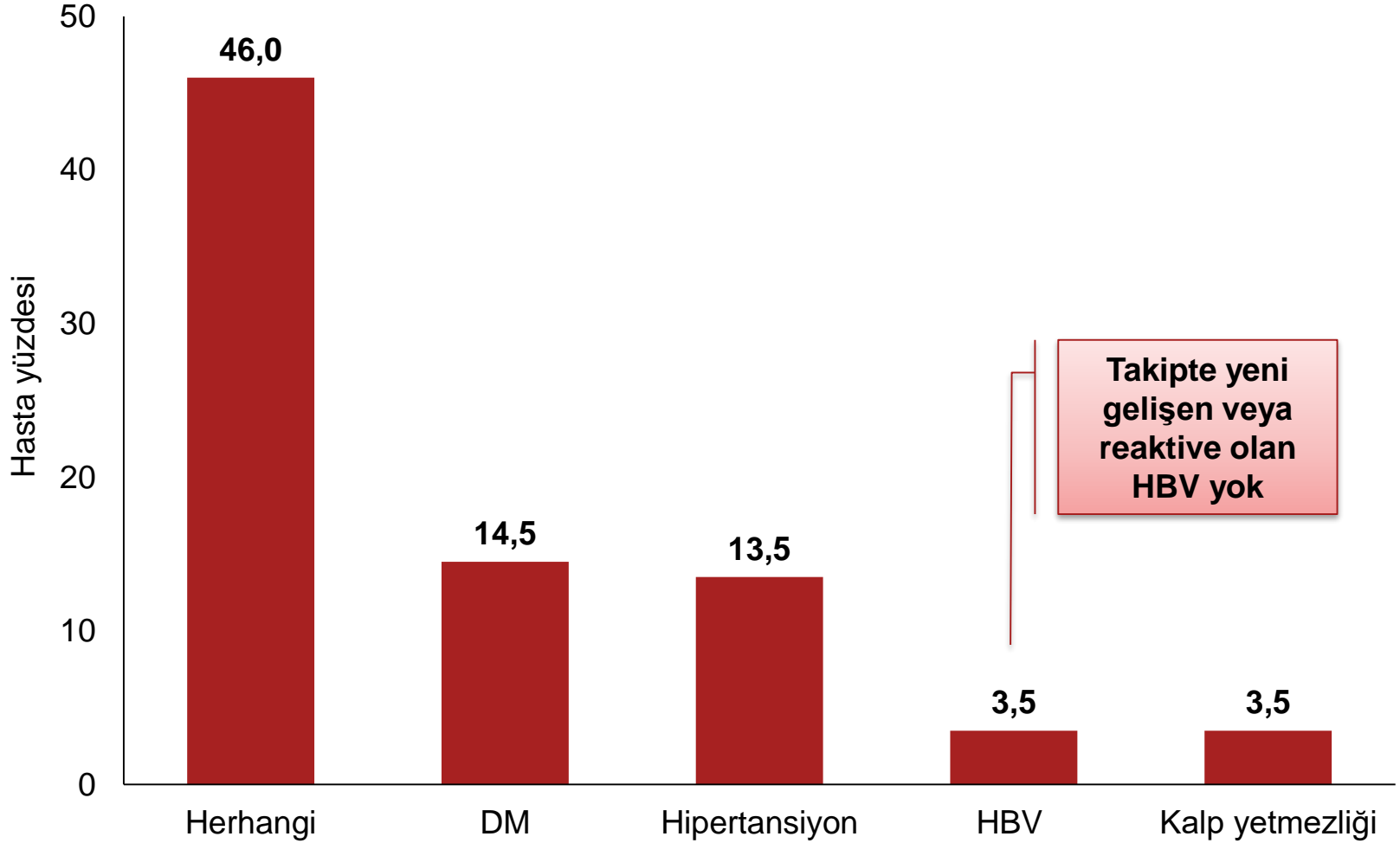
Hastaların Demografik Özellikleri

	LDV/SOF ± RBV n=199
Yaş	62 (27-84)
Kadın cinsiyet	%53
Ortanca MELD skoru	16 (6-29)
Ortanca CTP skoru	8 (5-14)
Ortalama HCV RNA log ₁₀ IU/mL	5.14±1.7 IU/mL
Ortanca Serum ALT U/L	55 (9-759)
Genotip 1b	%81
Tedavi deneyimli	%58
Assit varlığı	%78

Siroz Komplikasyonları

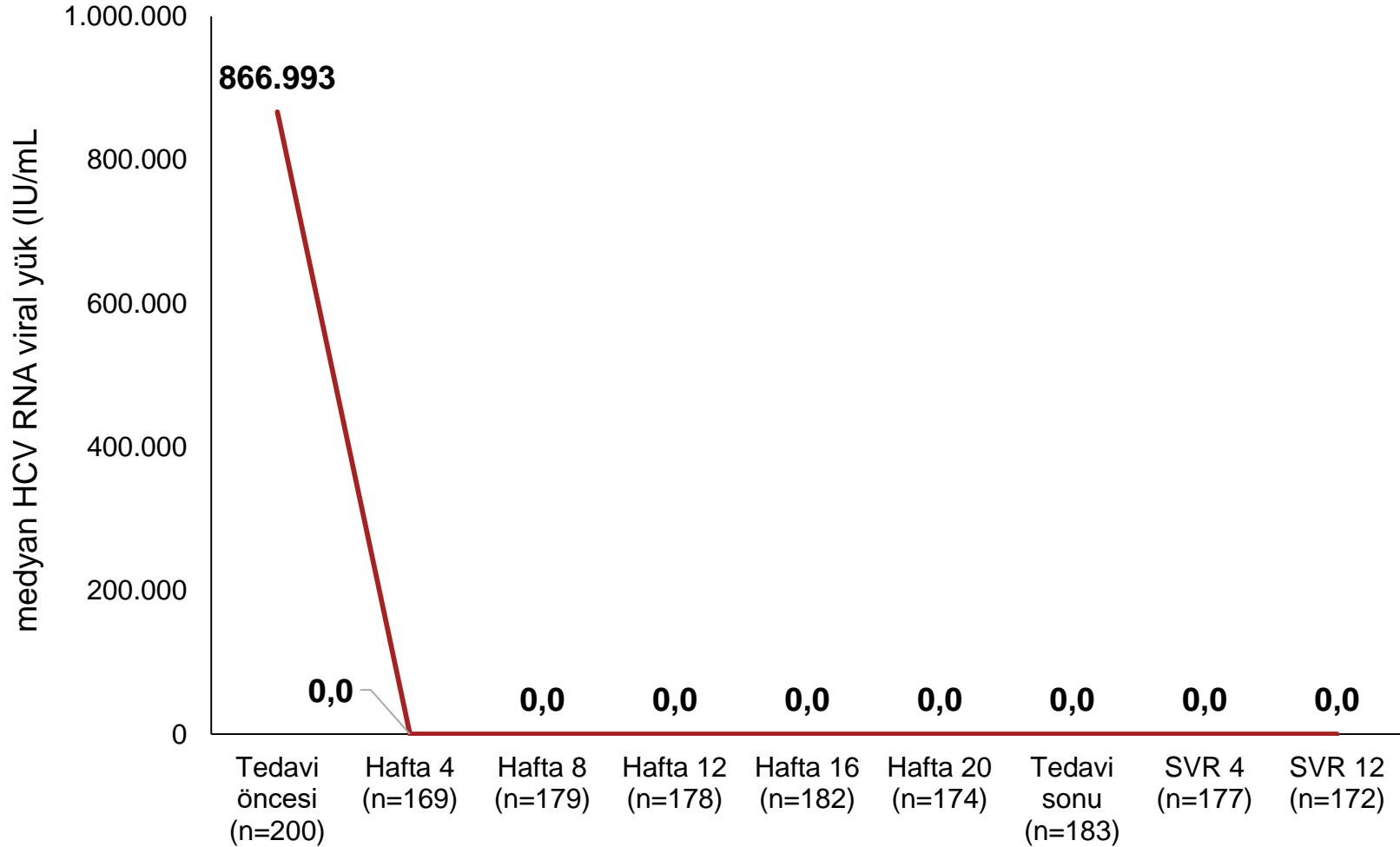


Eşlik Eden Hastalıklar



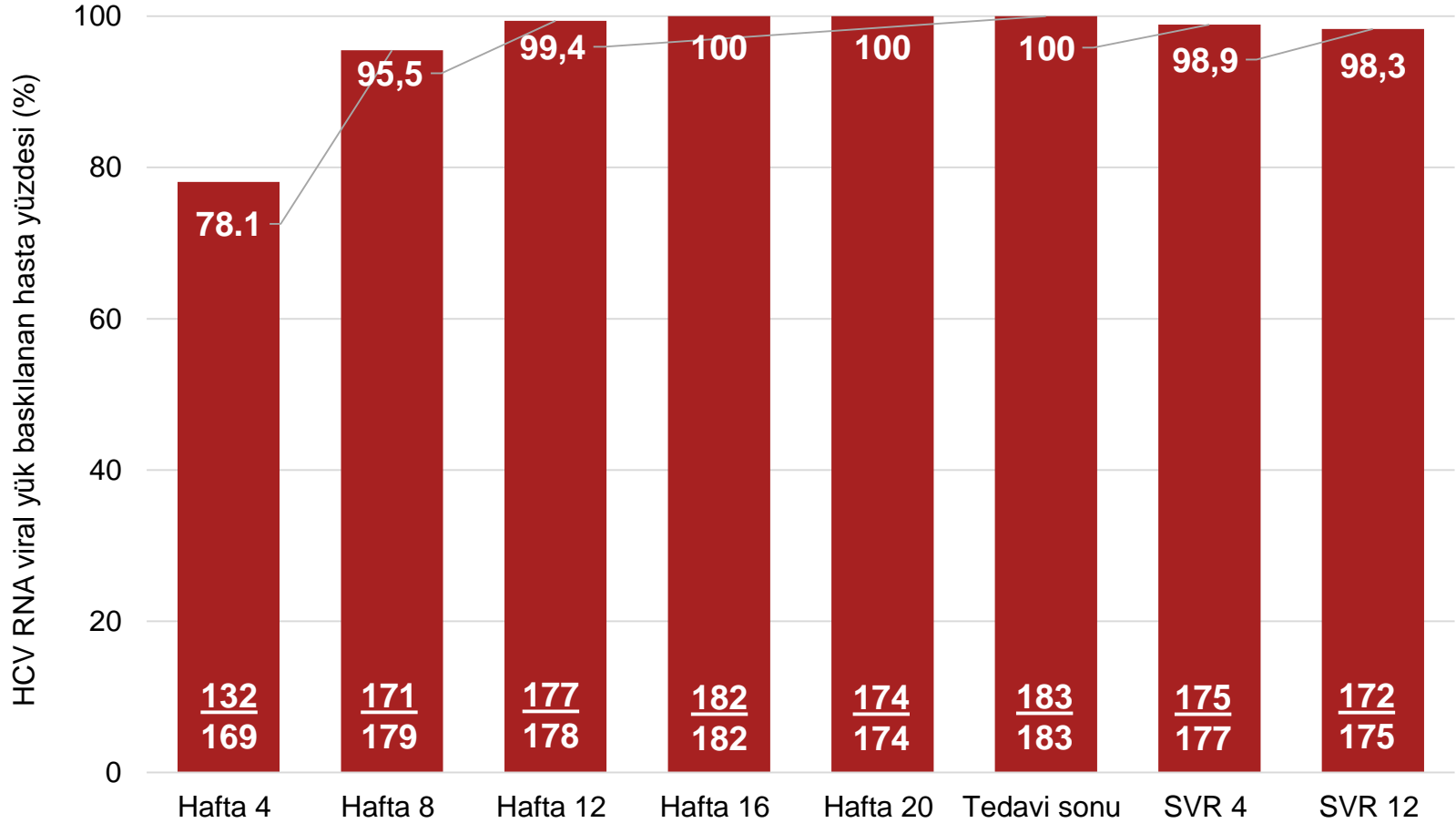
DM: Diabetes mellitus, HBV: kronik HBV enfeksiyonu

HCV RNA Değişimi (IU/ml)



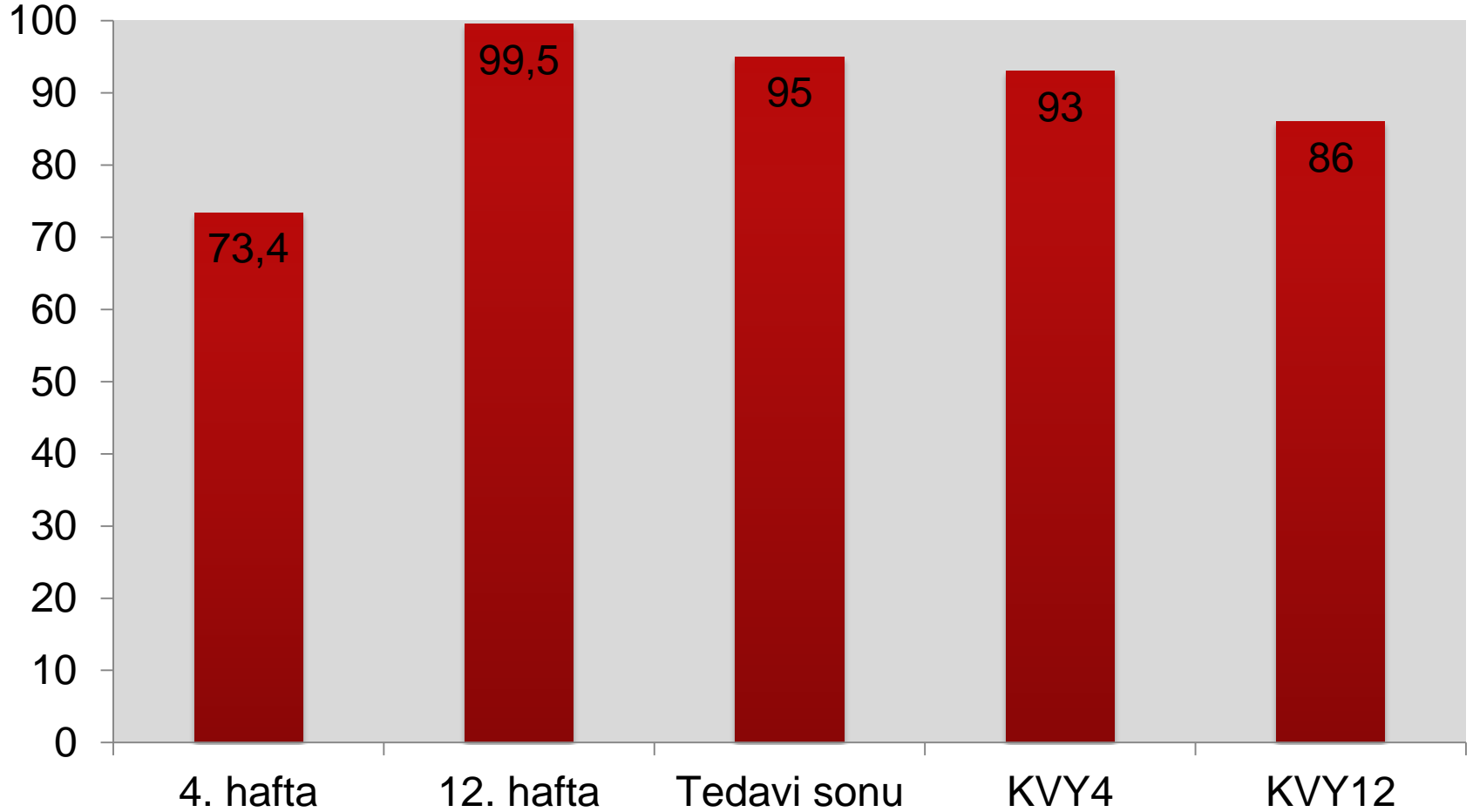
SVR: kalıcı virolojik yanıt

HCV RNA Değişimi

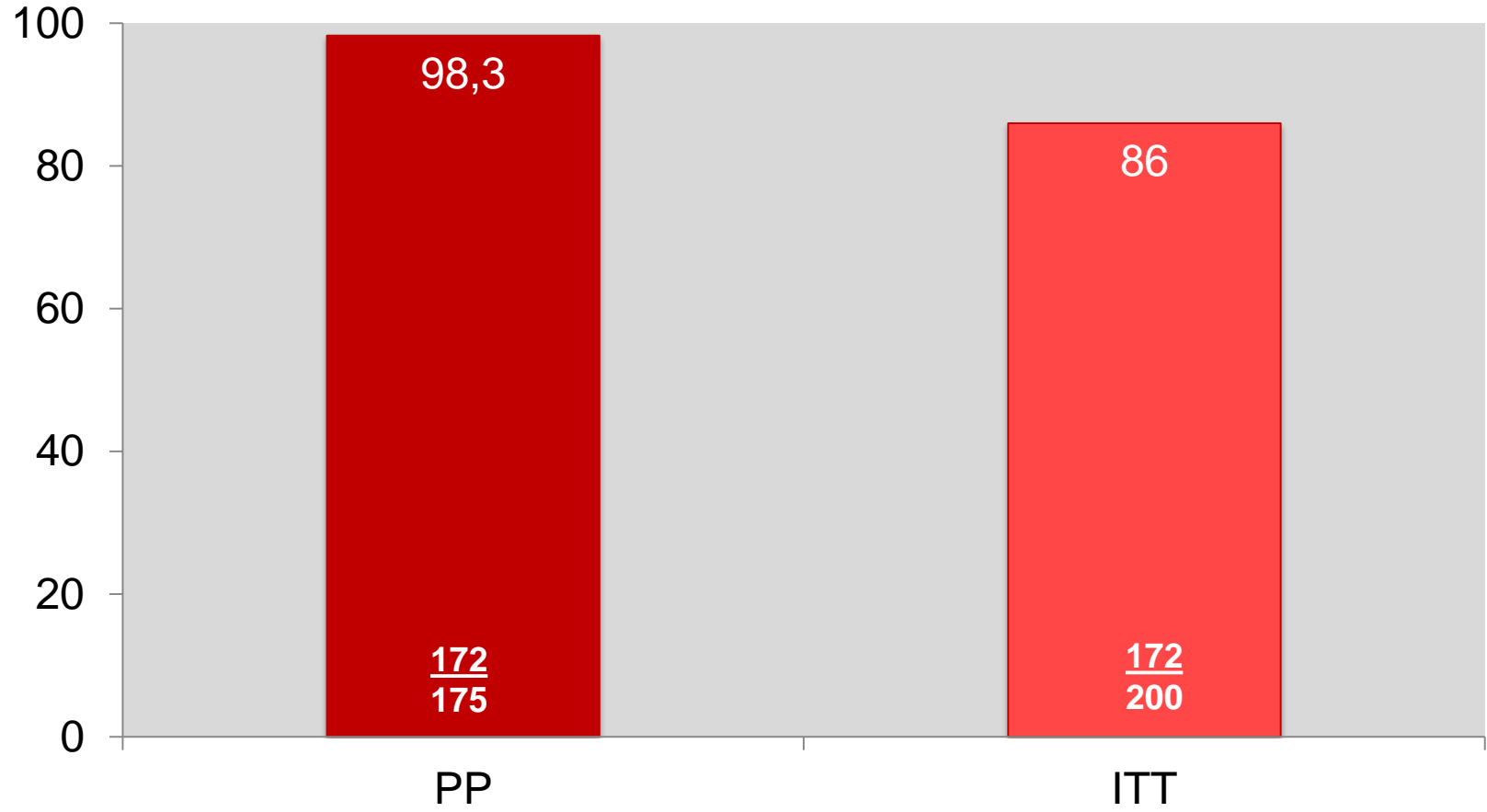


SVR12 verisi 25 hasta için elde edilememiştir. 16 ölüm, 1 ciddi yan etki nedeniyle ilacı bırakma (psikoz), 8 hastanın takip verilerine ulaşılamamıştır

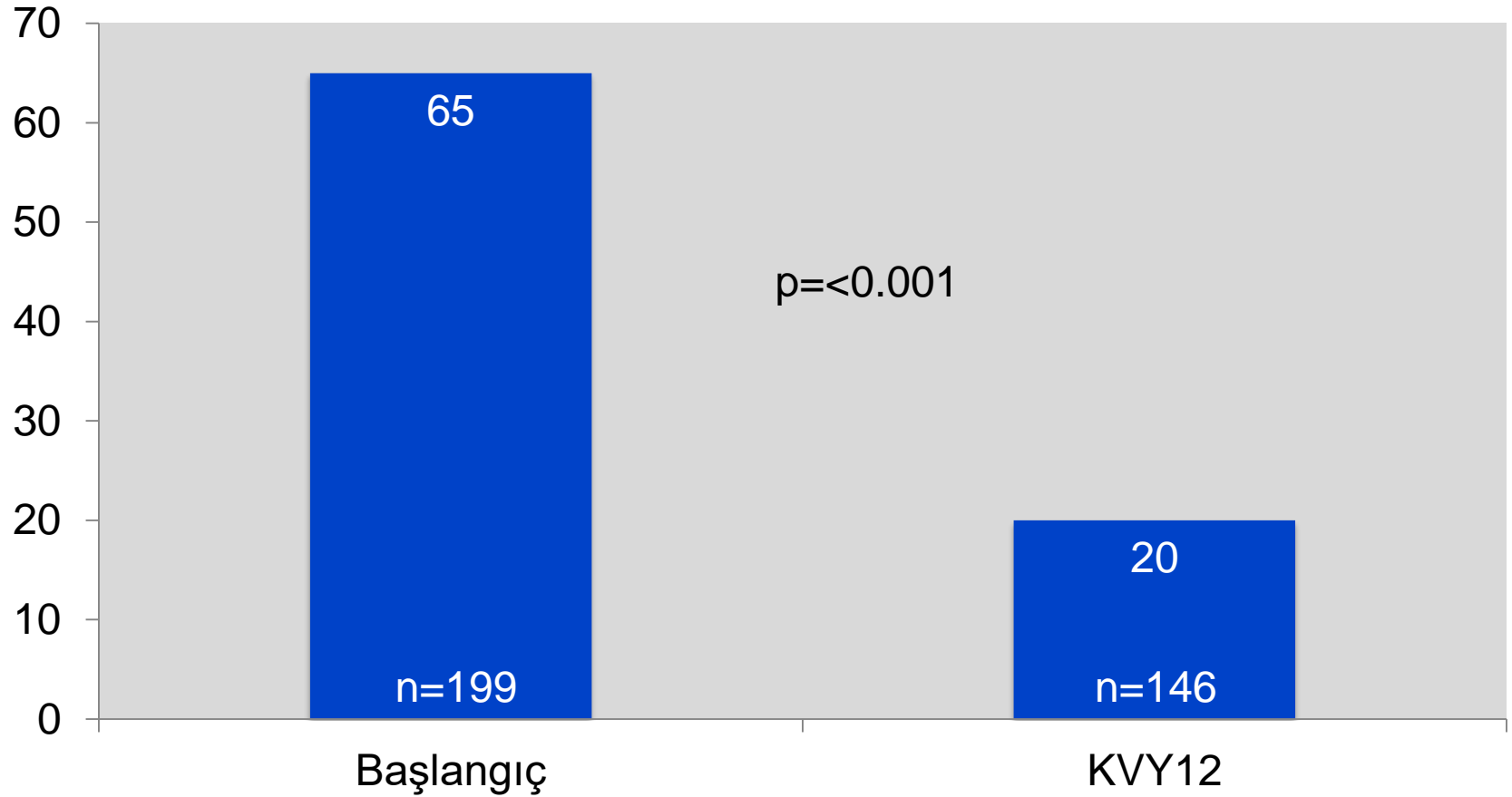
HCV RNA Değişimi (ITT Analiz)



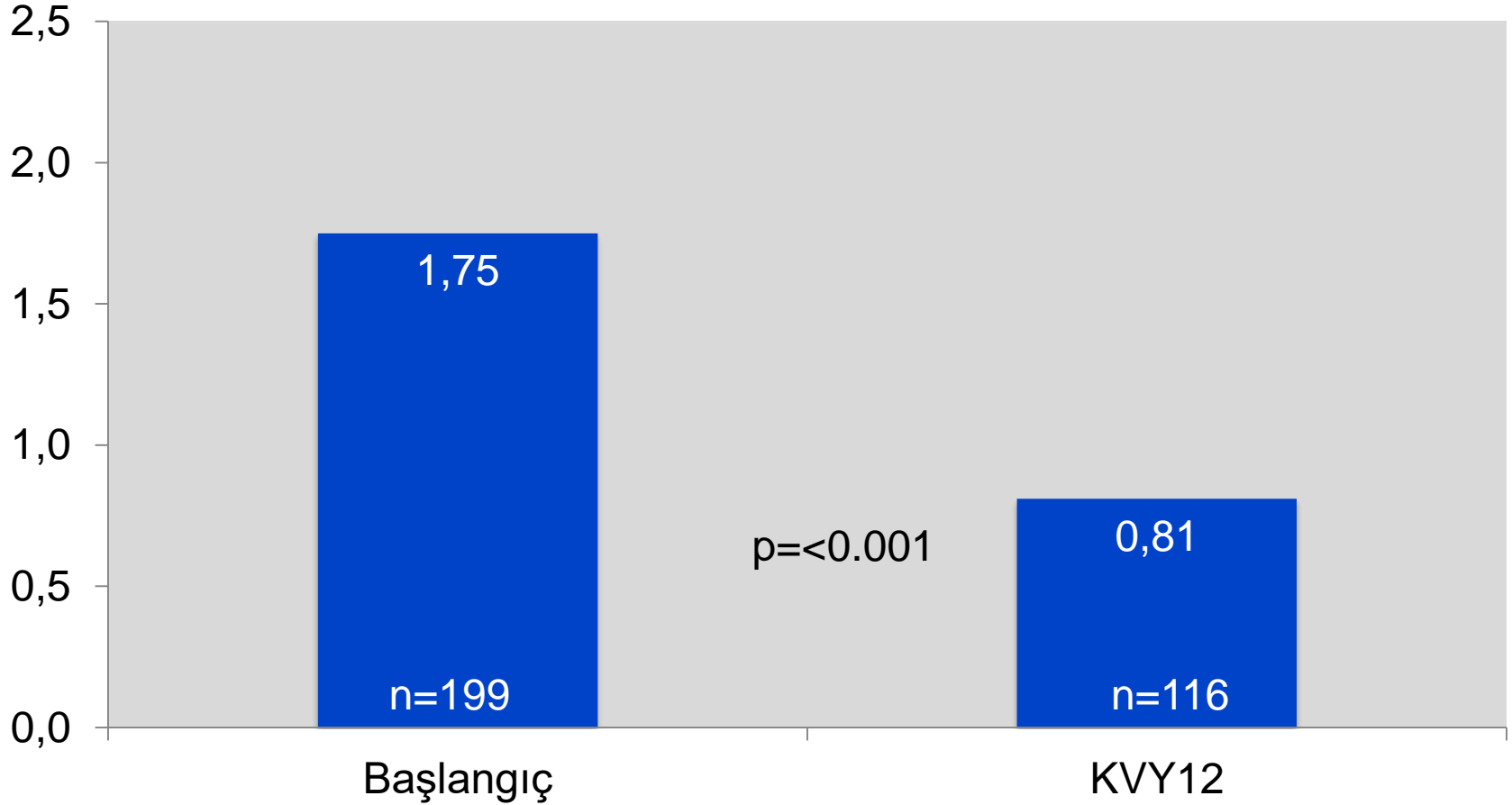
HCV RNA Değişimi



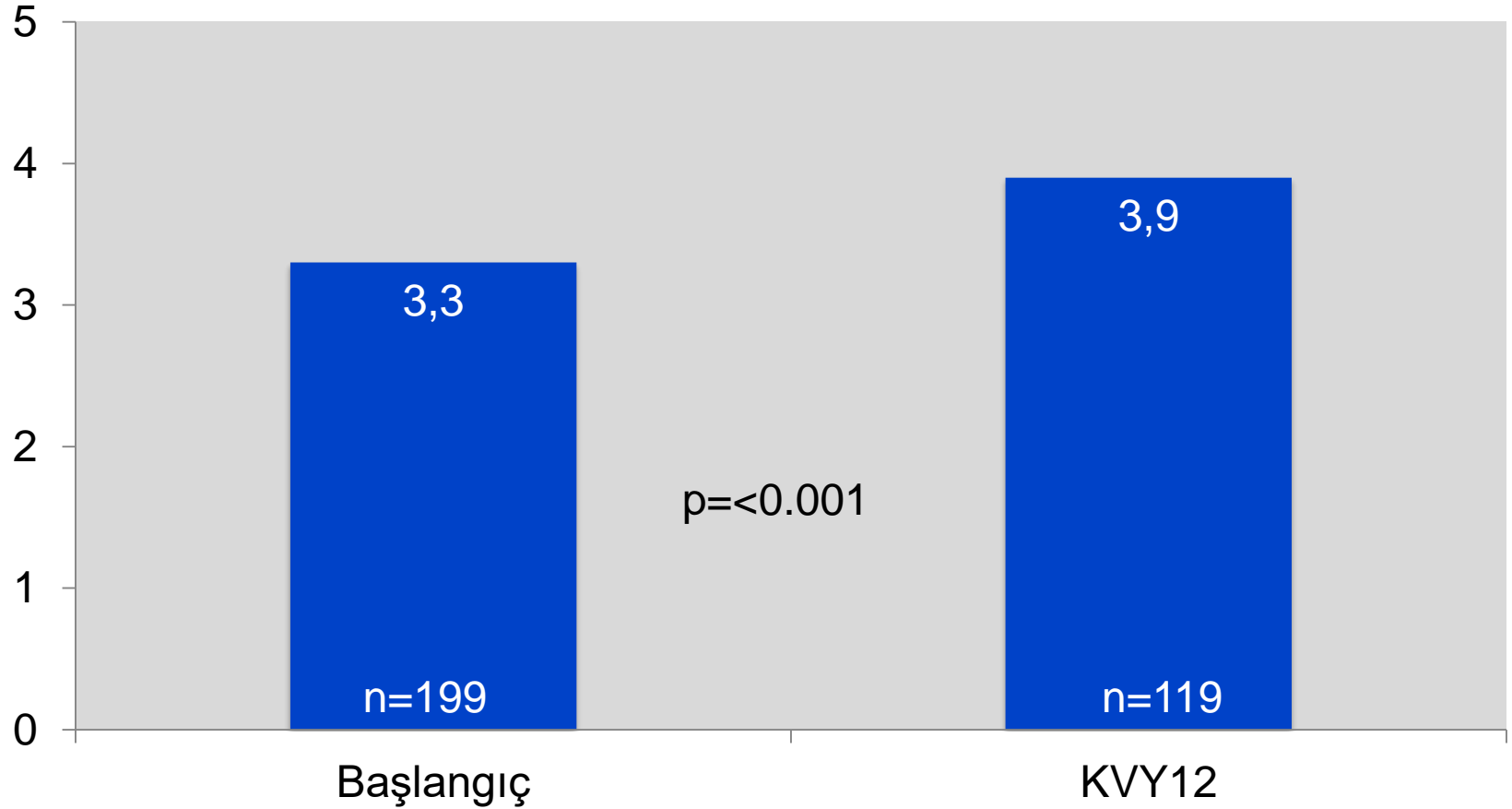
Serum ALT Değişimi



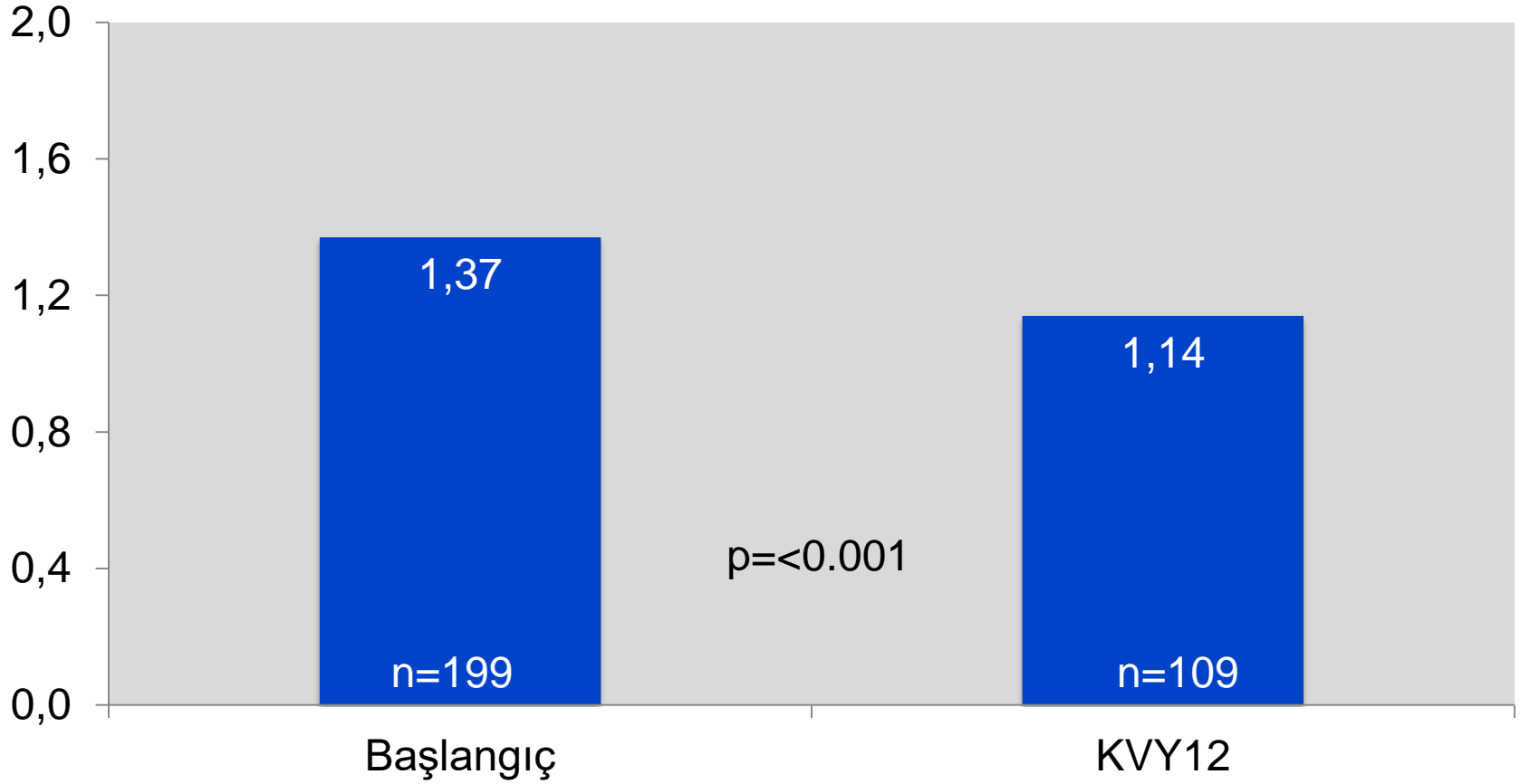
Serum Bilirubin Düzeyinde Değişimi



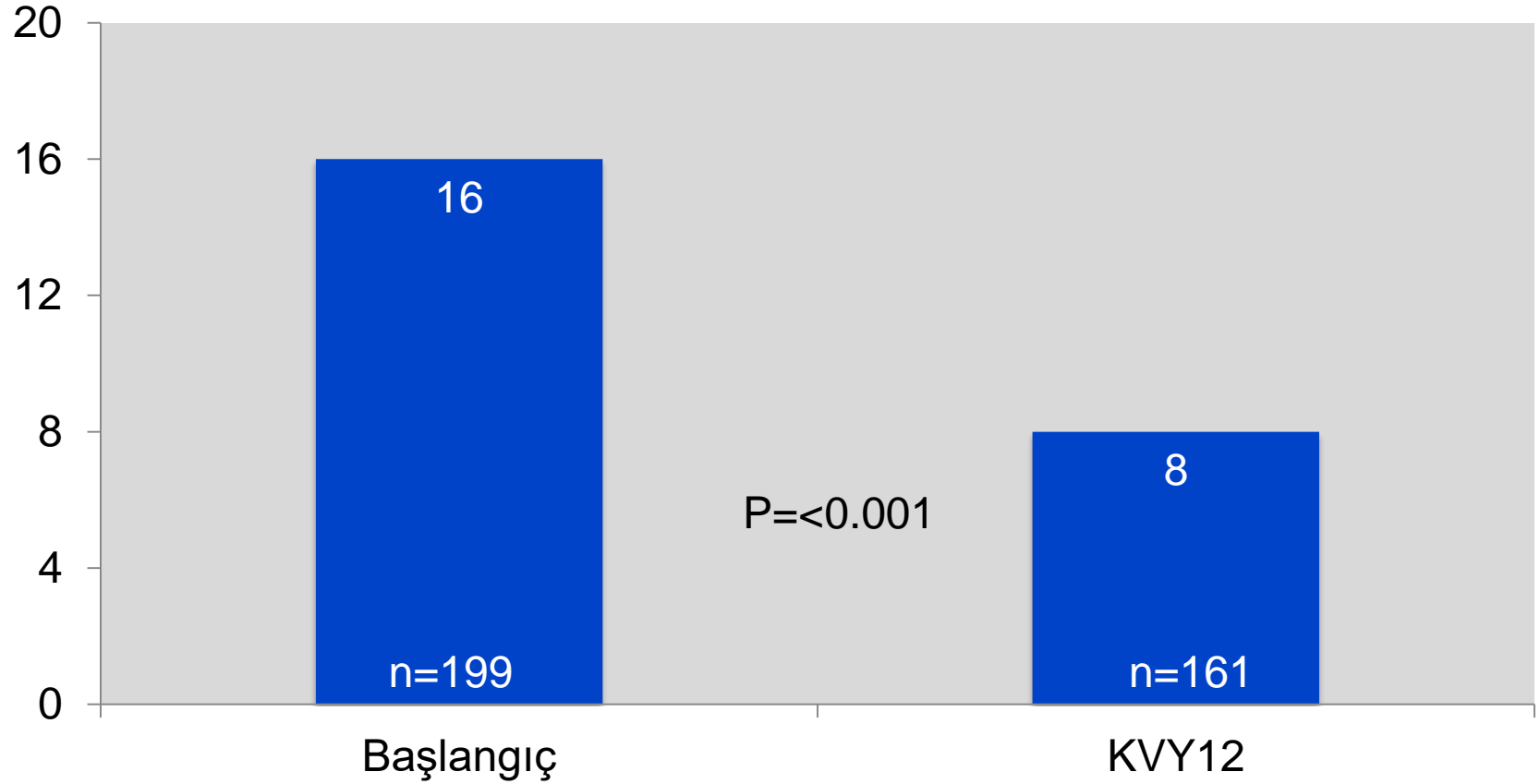
Serum Albumin Düzeyinde Değişimi



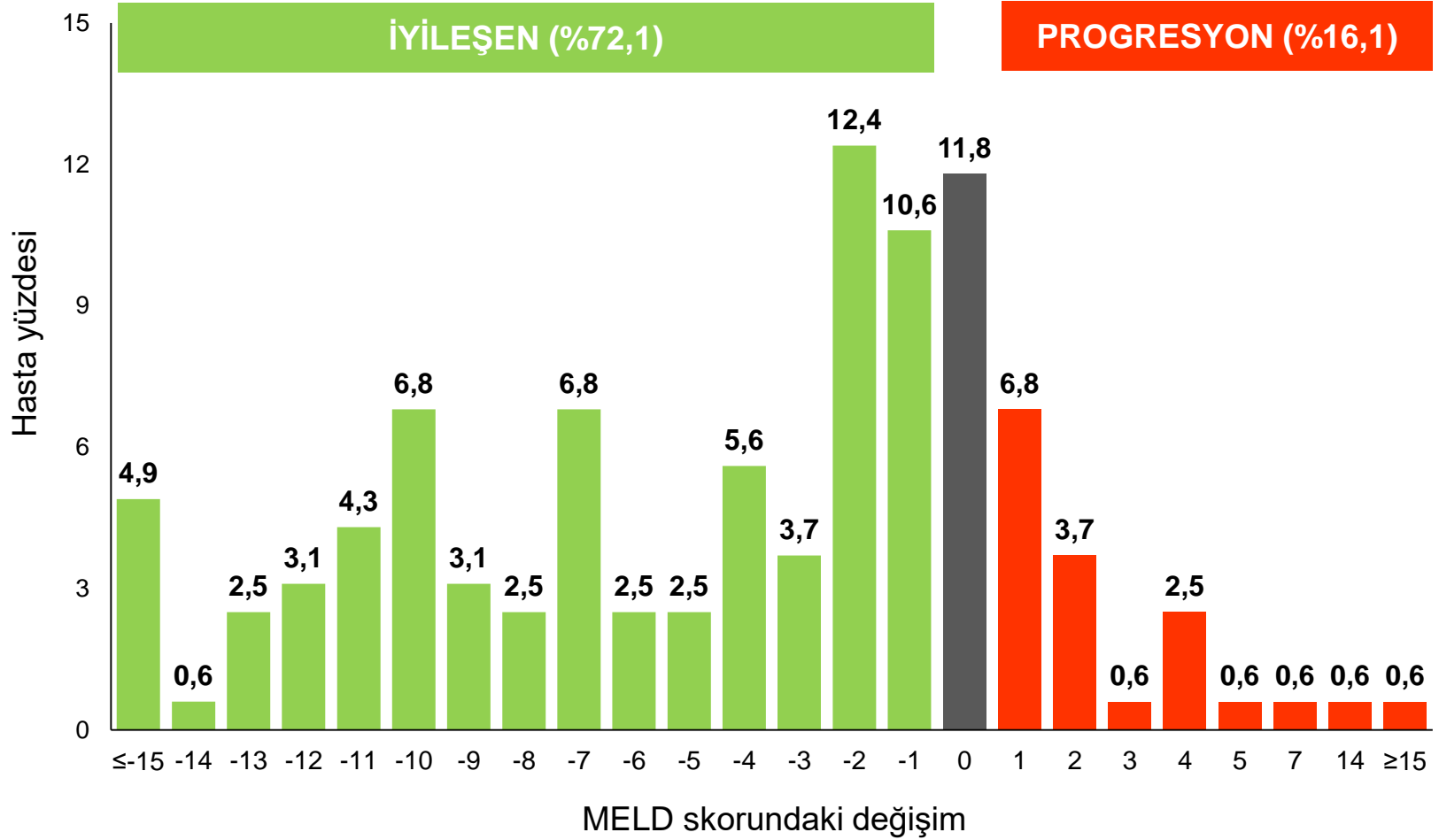
INR Değişimi



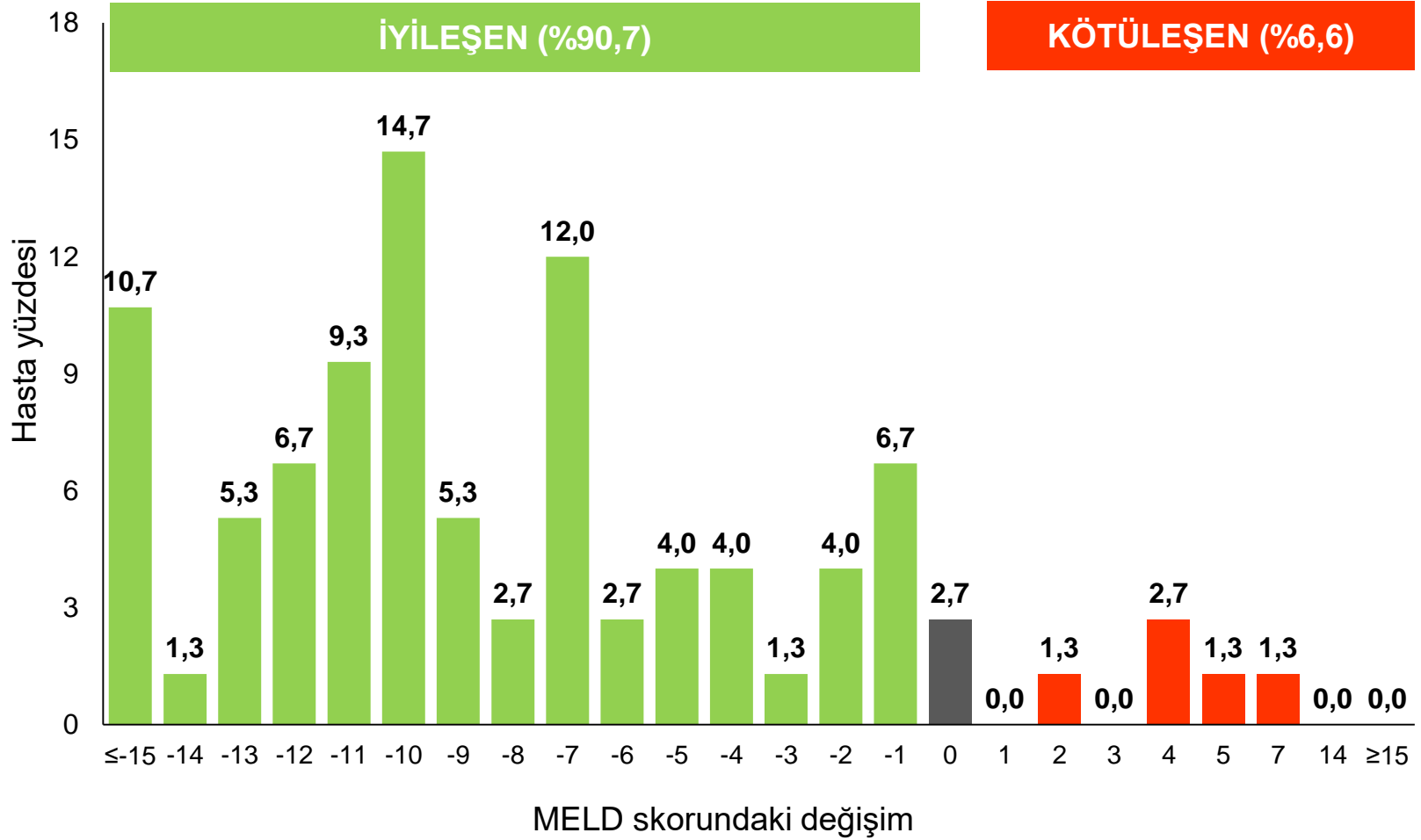
MELD Skor Değişimi



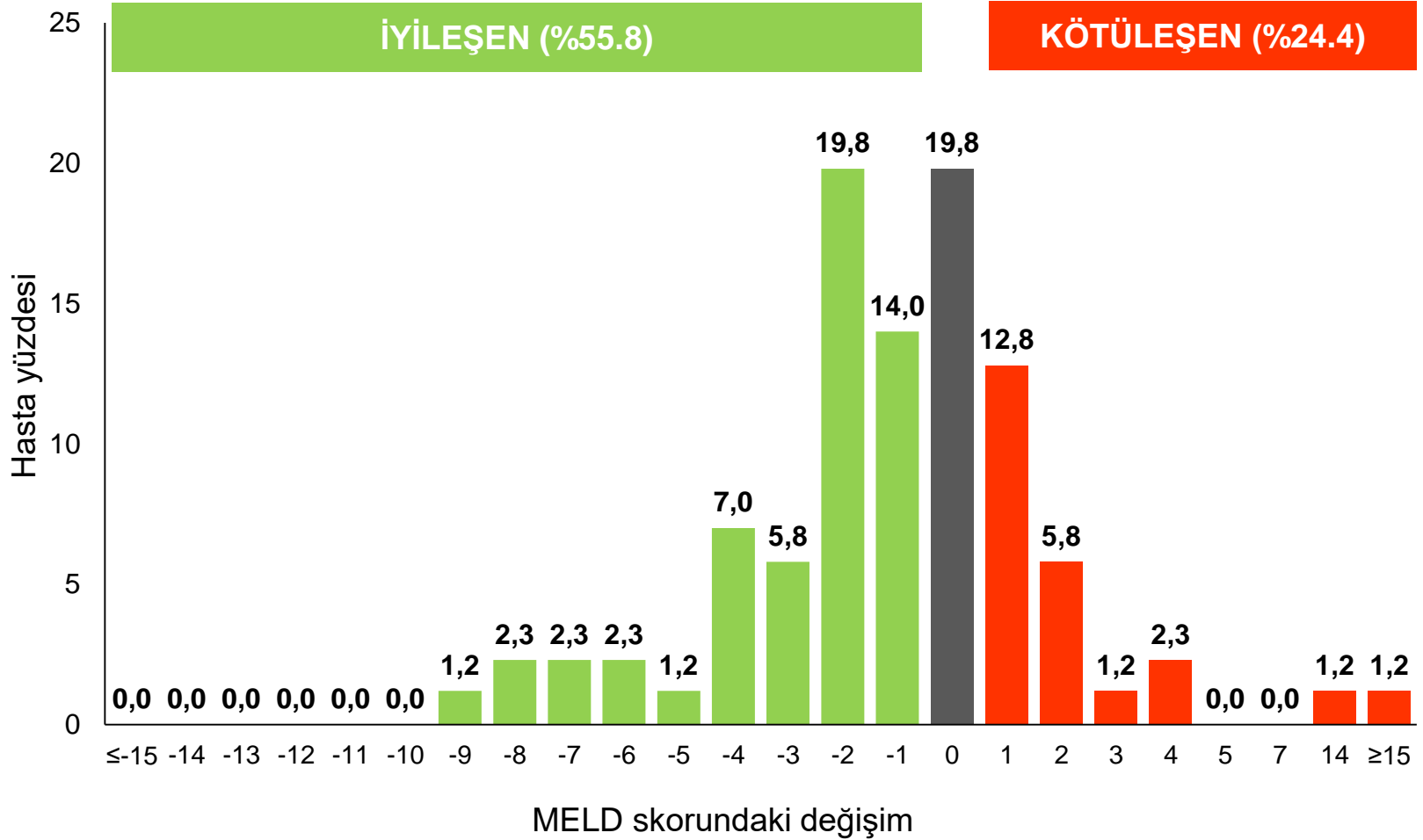
MELD skoru Değişimi (n=161)



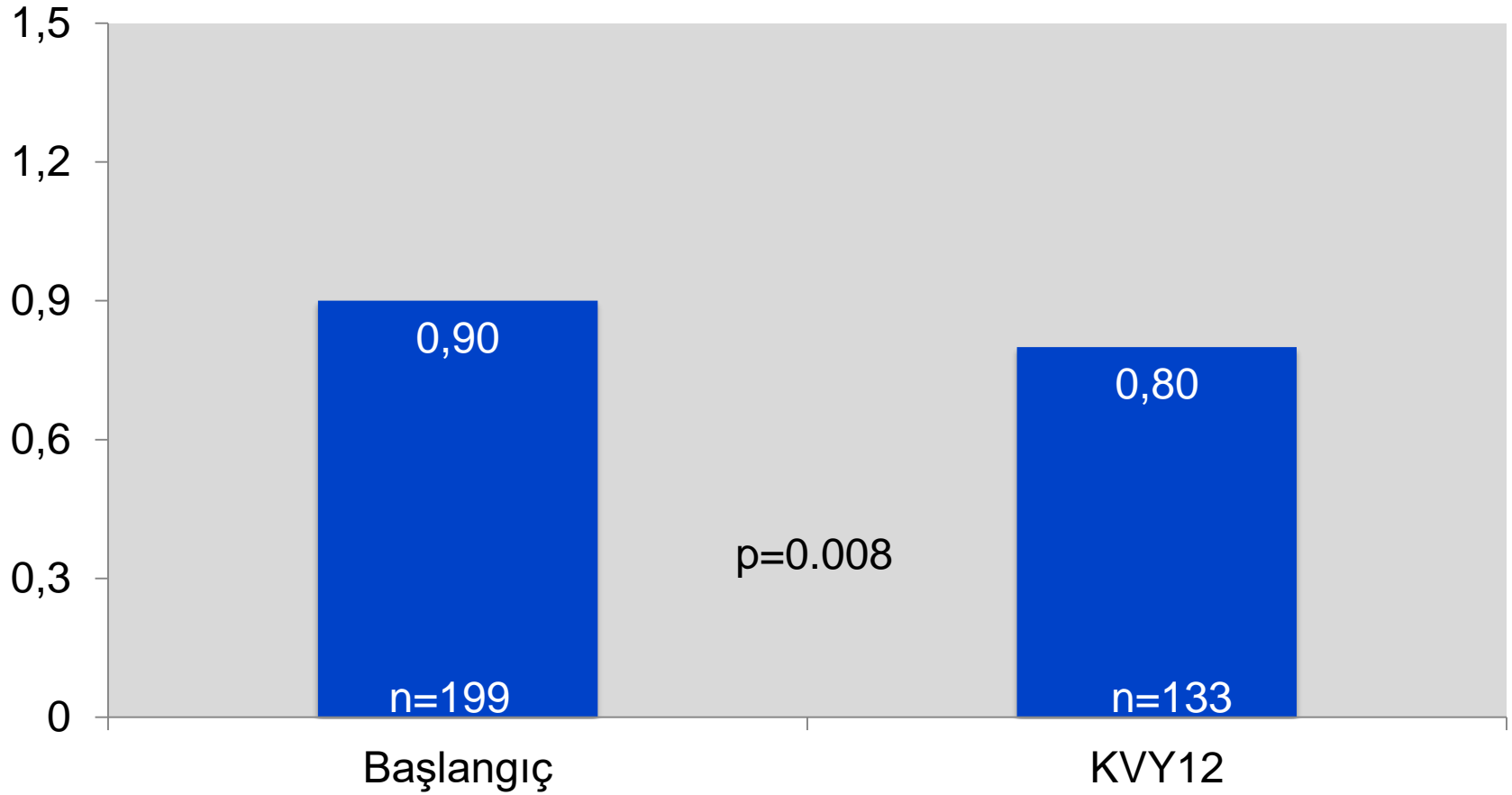
MELD skoru değişimi (Bařlangıç MELD skoru ≥ 16 , N=75)



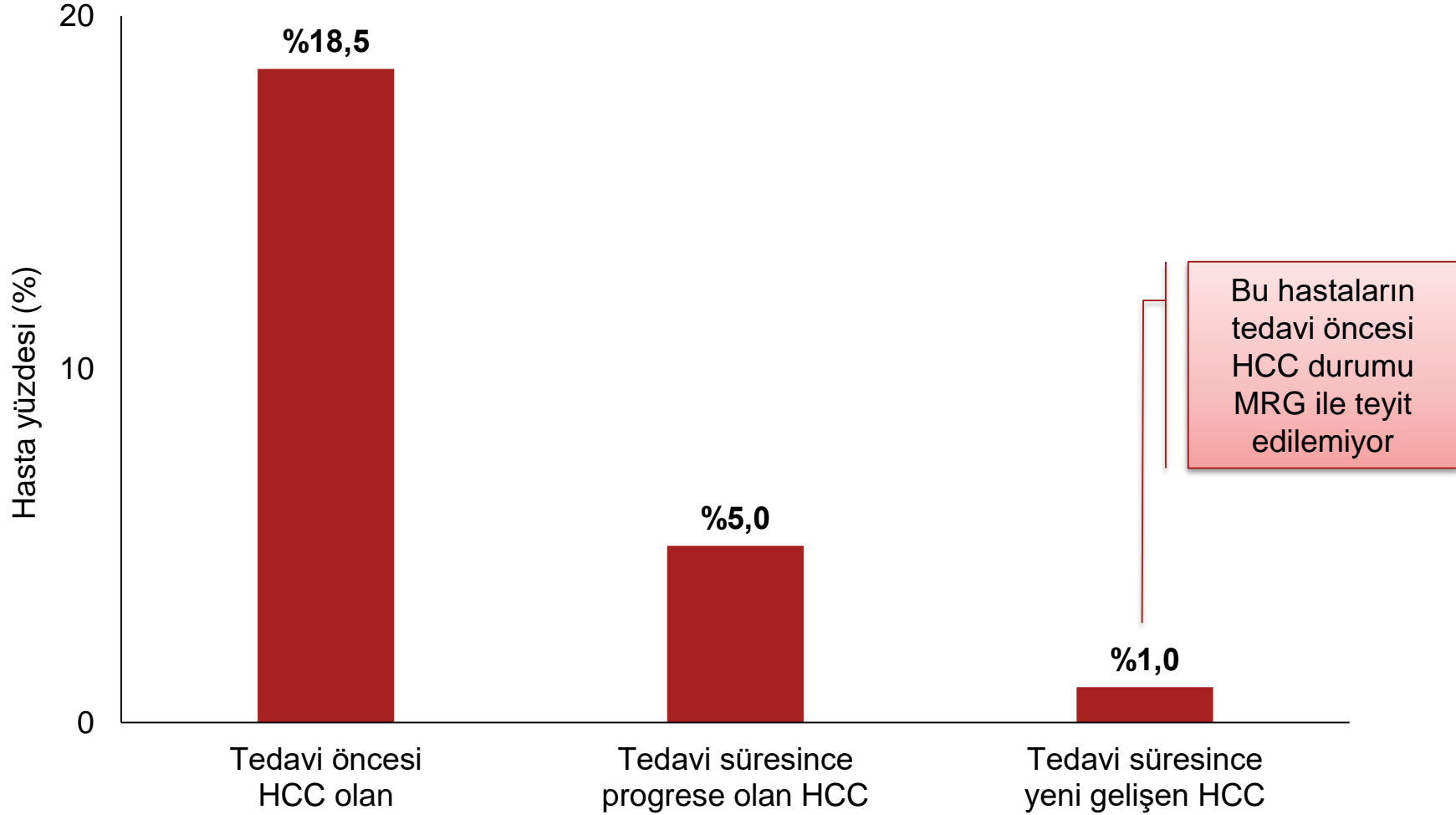
MELD skoru değişimi (Bařlangıç MELD skoru < 16, N=86)



Serum Kreatinin Düzeyi



HSK Gelişimi - Progresyon



Yan etki

İlaç iyi tolere edildi

İlaç erken sonlandırılmadı

Baş ağrısı, bulantı, anemi, kaşıntı, döküntü

Laboratuvar olarak

Transaminaz yüksekliği

Hiperbilirubinemi

Anemi

Güvenlilik

45 (%23) hasta 55 yan etki olayı yaşandı

Advers olay	N (%)	Advers olay	N (%)
Ölüm	16 (8)	Dekompanze siroz	1 (0,5)
HCC relapsı	10 (5)	Deri ekfolyasyonu	1 (0,5)
Etkisizlik, hepatit C relapsı	3 (1,5)	Enfeksiyon	1 (0,5)
Hepatik yetmezlik	3 (1,5)	Hepatik enselopati	1 (0,5)
Biliyer sepsis	2 (1)	Herpes zoster enfeksiyonu	1 (0,5)
HCC	2 (1)	Konfüzyon	1 (0,5)
Karaciğer transplantasyonu	2 (1)	Kusma	1 (0,5)
Ösefagus varis kanaması	2 (1)	Septik şok	1 (0,5)
Assit	1 (0,5)	Sırt ağrısı	1 (0,5)
Bakteriyel peritonit	1 (0,5)	Sodyum yükselmesi	1 (0,5)
Bulantı	1 (0,5)	Solunum arresti	1 (0,5)
Burun kanaması	1 (0,5)		

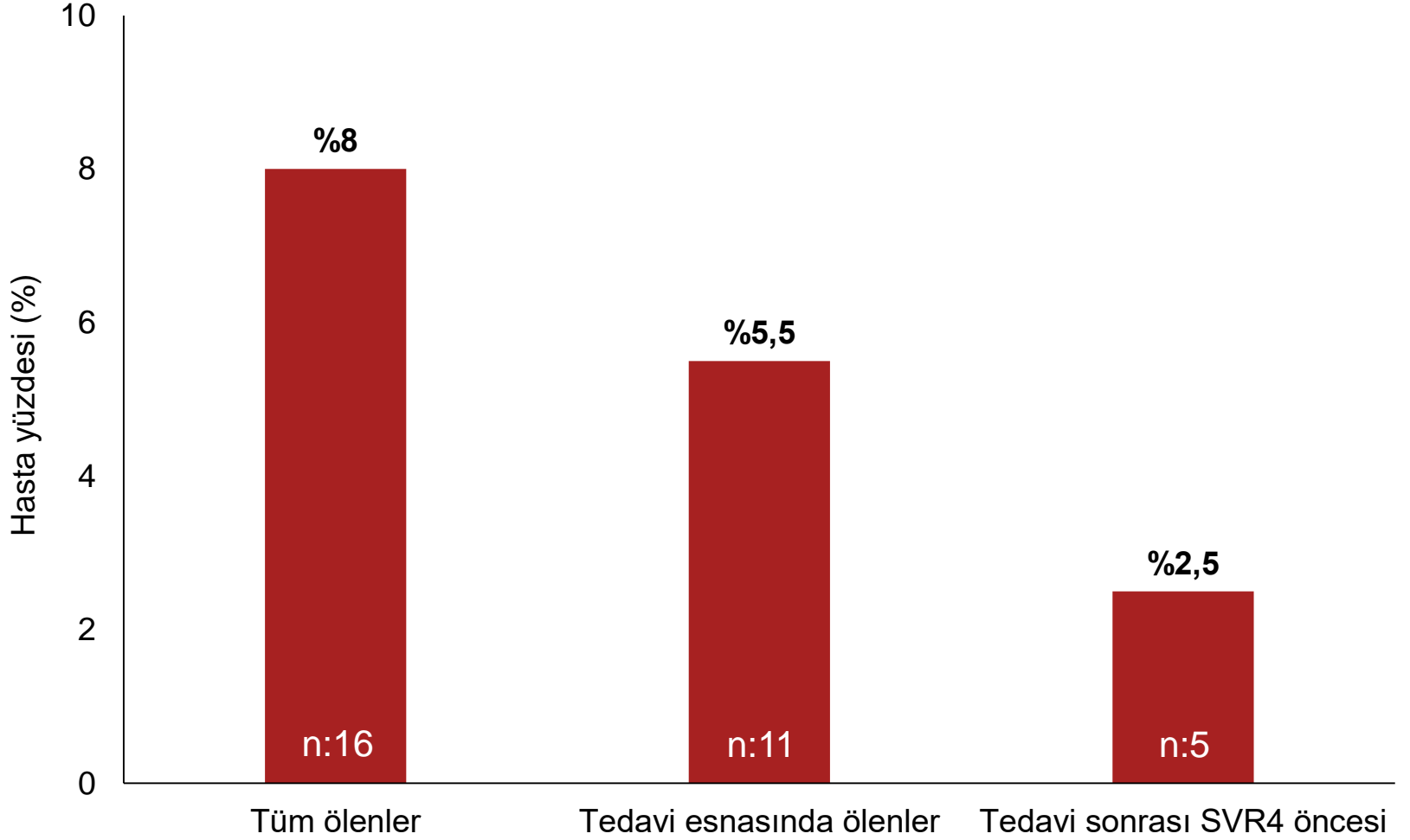
Mortalite

☑16 hasta eksitus oldu

☑11 hasta tedavi alırken, 5 hasta tedavi sonu

☑İlaç ile ilişkili saptanmadı

Mortalite Oranı



Mortalite Nedenleri

Ölüm nedeni	n:16
Karaciğer yetmezliği	3
Enfeksiyon, sepsis,	5 (2/3)
HSK ve siroz progresyonu	3
Hepatorenal sendrom	1
Konjestif kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği	1
Masif assit ve hipoksi	1
Kardiovasküler-Respiratuvar arrest	2

Dekompanse Sirotik ve KC Tx Hastalarda LDV/SOF + RBV tedavisi

- ☑ 24 hafta LDV/SOF±RBV tedavisi GT1 ve GT4 son dönem karaciğer yetmezliği ve transplantasyon olan hastalarda yüksek KVV ile sonuçlanmıştır
- ☑ Virolojik süpresyon hepatik fonksiyonlarda iyileşmeye sebep olur.
- ☑ İlaç iyi tolere edilmiştir.

Programa Katılan Araştırmacılar

Mehmet Demir (21)	Hüseyin Ataseven (3)	Ahmet Yozgat (1)	Fulya Günřar (1)	Reřat Özaras (1)
Murat Aladağ (18)	İlker Turan (3)	A. řeref Köksal (1)	Hasan Özkan (1)	Seren Özenirler (1)
Ramazan İdilman (16)	Meral Akdoğan (3)	Beytullah Yıldırım (1)	Hasan Yılmaz (1)	Serkan Yarař (1)
Seyfettin Köklü (12)	Murat Kıyıcı (3)	Bilgehan Aygen (1)	Hüseyin Alkım (1)	Süleyman Çořkun (1)
Yılmaz Çakalođlu (11)	Sıla Akhan (3)	Birol Baysal (1)	H. řener Barut (1)	řebnem Gürsoy (1)
Bilger Çavuş (10)	A. Emre Yıldırım (2)	Birol Özer (1)	İlhami Çelik (1)	řule Poturođlu (1)
Raim İliaz (9)	Cemil Kamilli (2)	Bülent Yılmaz (1)	İsmail Balık (1)	Ziya Kuruüzüm (1)
Memduh řahin (8)	Fehmi Tabak (2)	Ebubekir řenateř (1)	Mesut Akarsu (1)	
Galip Ersöz (6)	Filiz Araz (2)	Fatih Ensarođlu (1)	Necati Örmeci (1)	
Ulus Salih Akarca (6)	Hakan Ünal (2)	F. Ođuz Onder (1)		
İftihar Köksal (5)	Halis řimřek (2)	Fehmi Ateř (1)		
Aylin Demirezer Bolat (4)	Ömer Özbakır (2)			
Meriç Özgenel (4)	Selim Gürel (2)			
Zeki Karasu (4)	A. Çaçkan İnkaya (1)			
Bilal Toka (3)				
Feyza Gündüz (3)				
Hale Gökcan (3)				