

# Kronik Böbrek Yetmezliğinde Direkt Etkili Antiviral Ajanların Hepatit C Tedavisinde Kullanımı

Aylin DEMİREZER BOLAT<sup>1</sup>, Fatma Ebru AKIN<sup>1</sup>, Osman ERSOY<sup>2</sup>

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Kliniği, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**K**ronik hepatit C virüs enfeksiyonu tüm dünyada yaygın sağlık problemidir. Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu prevalansı, tüm dünyada yaklaşık %3 oranındadır (1). Anti-HCV pozitifliği ABD'deki hemodiyaliz hastalarının %10-20'sinde saptanmaktadır (2). Türkiye'de ise hemodiyaliz hastalarında 1990-1998 yılları arasında yapılan farklı çalışmaların derlemesinde 3.610 hastada %41.5 oranında anti-HCV pozitifliği tespit edilmiştir (3). Renal transplantasyonlu hastalarda da anti-HCV pozitifliği prevalansı %10 ile %49 arasında değişmektedir (4). Bilindiği üzere, HCV tedavisi sürekli güncellenmektedir. Uzun yıllardır, kronik böbrek yetmezliği (KBY), evre 4 [tahmini glomerular filtrasyon hızı (eGFR) 15-30 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>] veya evre 5 (eGFR<15 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>) hastalarda standart tedavi olarak, peginterferon (PEG IFN) tek başına veya ribavirinle (RBV) kombine halde kullanılmaktaydı (5). Ancak, standart tedavi ile KBY'li hastalarda, virolojik yanıt oranı düşüktü, ciddi yan etkileri vardı, doz ayarlaması ve dikkatli takip gerektiriyordu (1). Virolojik yanıt oranını artıran, RBV, renal yoldan atılmaktadır ve dolaşımıyla KBY'de birikir. Bu nedenle KBY'li hastalarda, özellikle hemolitik anemi olmak üzere ciddi yan etkileri görülebilmek-

tedir. Bu hastalarda RBV dozu 800-1200 mg/gün'den, haftada 3 gün 200 mg'a kadar kısıtlanabilmektedir (6). Son yıllarda, HCV tedavisinde, direkt etkili antivirallerin (DEA) devreye girmesiyle, majör ilerlemeler kaydedildi. Kalıcı viral yanıt (SVR) oranları, %90'ların üzerine çıktı, yan etkiler azaldı ve tedavi süreleri kısaldı. Ancak, tedavideki gelişmelere rağmen, KBY'de, etkinlik ve güvenlik verileri yeterli değildir. Bu derlemenin amacı KBY hastalarında, HCV tedavisinde yeni geliştirilen, DEA'lar ile ilgili verileri paylaşmaktır.

## GÜNCEL VERİLER

### SİMEPREVİR

Simeprevir (SİM) HCV NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Primer olarak feçesle atılır (%90), renal atılımı minimaldir (<%1) (7). İleri renal yetmezlikli (eGFR<30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) HCV negatif hastalarda, farmakokinetik etkileri değerlendirilmiş ve renal fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırılmış (eGFR>80 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) (8). İleri renal yetmezlikte, maksimum konsantrasyon (C<sub>max</sub>) ve area under the curve (AUC<sub>24h</sub>) %34 ve %62 oranlarında yüksek saptanmış. Bu artış

linik olarak anlamlı değilmiş ve grade 4 şiddetli yan etkiler izlenmemiş ve hiçbir hastada tedavi sonlandırılmamış (9). Simeprevir kullanımında hafif-şiddetli renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmediği bildirilmiş (8).

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ve Infectious Diseases Society of America (IDSA) kılavuzlarına göre standart doz (150 mg/gün) SMV evre 4 KBY'de kullanılabilir, fakat evre 5 KBY veya diyaliz hastalarında yeterli veri olmaması nedeniyle kullanımı önerilmemiştir (10).

### SOFOBUVİR

Sofosbuvir (SOF), HCV NS5B nükleotid inhibitörüdür. Ön ilaçtır ve intrasellüler fosforilasyonla farmakolojik olarak aktif metaboliti olan GS-461203'a dönüştürülür. Sonra defosforilasyonla inaktif metaboliti olan GS-331007'a çevrilir. En fazla renal yolla (~%81) elimine edilir, yaklaşık %15'i feçesle atılır (11).

Tek doz SOF'un, HCV negatif, değişik derecelerde renal yetmezliği olan ve diyalize giren hastalarda farmakokinetik etkileri değerlendirilmiş ve renal fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırılmış (eGFR>80 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) (12). İleri renal yetmezlikli (GFR<30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) hastalarda SOF ve GS-331007 için AUC<sub>∞</sub> sırasıyla, %171 ve %451 fazla saptanmış (12). Diyalize giren hastalarda SOF ve GS-331007 için AUC<sub>∞</sub>, diyalizden 1 saat önce verildiğinde sırasıyla %28 ve %1280, 1 saat sonra verildiğinde 60 ve 2070 kat fazla fazla saptanmış (11). Hemodiyaliz GS-331007 metabolitinin yaklaşık %50'sini, 4 saatlik hemodiyaliz ise verilen dozun %18'ini uzaklaştırabilir (11).

Bir çalışmada ileri renal yetmezliği olan 18 HCV (+) hastaya (hemodiyaliz n=15, bunlardan üçünün ortalama GFR 16 mL/dk imiş) SOF (200 mg/gün n=15, 400 mg/günaşırı n=3), ve SİM (150 mg/gün) başlanmıştır. 10 hasta siroz, 16 hasta ileri fibrozisli (>F2) imiş. Tedavi süresi 12 hafta, primer sonlanım süresi SVR12 imiş. Tedavi sonrası 12. haftalık takibi tamamlanan, 9 hastanın 8'inde, SVR 12 sağlanmıştır. İki hasta hastaneye yatırılmış (1 hasta hepatik ensefalopati, bir hasta kontrol edilemeyen diyare nedeniyle). Hiçbir hastada yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmemiş (13).

HCV-Target çalışması, SOF içeren rejimlerin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan longitudinal, gözlemsel, gerçek yaşam verilerinden oluşmaktadır. Renal fonksiyonları değişik derecelerde azalmış, toplamda 1.890 hasta (diyaliz n=5) değerlendirilmiştir (14). Ondokuz hastanın

(%1) eGFR<30 mL/dk, 63 hastanın (%3,3) eGFR<31-45 mL/dk, 168 (%8,9) hastanın eGFR<46-60 mL/dk, ve 1.643 (%86,8) hastanın eGFR>60 mL/dk imiş. Tedavi rejimleri şu şekilde: SOF/PEG-IFN/RBV (n=340), SOF/RBV (n=603), SOF/SİM (n=740), SOF/RBV/SİM (n=210) imiş. SVR12 (n=1.559) oranları: eGFR <10 mL/dk olan hastalarda %88 (15/17), eGFR<31-45 mL/dk olan hastalarda %81 (38/47), eGFR 46-60 mL/dk olan hastalarda %89 (125/140) ve eGFR>60 mL/dk olan hastalarda %86 (1.095/1.272) imiş. Araştırmacılar SOF içeren rejimlerin etkili ve renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmadığı sonucuna varmışlar. Buna rağmen ciddi yan etkiler eGFR<45 mL/dk'nın altında olan hastalarda, eGFR>45 mL/dk olan hastalardan daha fazla gelişmiş [22% (16/73)'ye karşılık 6.3% (108/1716) (p<0.001)]. Tedavi sonlandırılması en çok eGFR<45 mL/dk olan hastalarda gelişmiş ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokmuş [%4.1 (3/73)'ye karşılık %2.5 (43/1,716), NS].

Diğer bir çalışmada, SOF'in etkinliği ve güvenliğini değerlendirmek için ileri renal yetmezlikli (GFR<30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>), ancak hemodiyalize girmeyen, genotip 1a (n=6), genotip 1b (n=2) ve genotip 3a (n=2) hastalar alınmıştır. SOF 400 mg/gün+RBV 200 mg/gün 24 hafta verilmiştir. Primer sonlanım noktası SVR12 imiş. Hastaların 4'ü siroz, 3'ü tedavi naif, 1'i tedavi cevapsız, 2'si relaps, 4'ü IFN intoleran imiş. Hızlı virolojik yanıt normal renal fonksiyonlu hastalardaki gibi olmasına rağmen, SVR12 %60 oranında saptanmıştır. İki hastada tedavi sonrası 4. haftada relaps (%20) gelişmiştir. İki hasta (%20) yan etkiler nedeniyle (biri 16. haftada yorgunluk, diğeri 9. haftada pnömoni) tedaviyi kesmiştir. Tedavi sonu ortalama RBV dozu 200 mg/gün saptanmıştır ve hastaların hiçbirisi anemi nedeniyle tedaviyi kesmemiş (3 hasta eritropoetin alıyormuş, devam edilmiş, 1 hastaya eritropoetin başlanmıştır, 1 hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu verilmiş, anemi tedavisi yapılan 4 hastada RBV dozu atlanmamış ya da azaltılmamış). Kardiyak yan etki hastaların hiçbirinde gelişmemiş. Hastaların 1'inde tedavi sırasında hemodiyalize başlanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonra bazale göre (26.2 mL/min) eGFR iyileşmesi+6,3 mL/min saptanmıştır. Araştırmacılar, SOF 400 mg/gün+RBV 200 mg/gün tedavisinin ileri renal yetmezlikte güvenli ve relatif olarak iyi tolere edildiğini ve SOF nedenli spesifik toksisite saptanmadığını bildirmişler (15).

Benzer bir çalışmada ileri renal yetmezlikli ve/veya hemodiyalize giren (n=7) HCV (+) 9 hasta (genotip 1a=7, geno-

tip 1b=2) alınmış. Hastaların 4'ü sirozmuş. İki hasta tedavi deneyimli, 7 hasta tedavi naifmiş. Hastaların 1'i HIV (+), 1'i karaciğer transplantlı, 1'i böbrek transplantlı imiş. Hastaların 3'üne SOF/PEG/RBV, 5'ine SOF/LDV, 1'ine SOF/SMV başlanmıştır. Sekiz hasta tedaviyi tamamlamış. SOF/PEG/RBV tedavisi alan hastalardan birinde tedavinin 2. ayında inme gelişmiş ve tedavi kesilmiş. İnme ile tedavi arasında herhangi bir ilişki saptanmamış. PEG IFN içeren tedavi alan 1 hastada, RBV içeren tedavi alan 2 hastada, anemi nedeniyle doz ayarlaması yapılmış. Oral antivirallere spesifik yan etki saptanmamış. Tedaviyi tamamlayan 8 hastanın SVR12 %100 imiş. Tedaviden 12 hafta sonra ortalama eGFR azalması 3,4 ml/dk imiş. Araştırmacılar ileri renal yetmezlikli ve hemodiyalizli HCV (+) hastalarda SOF etkin ve güvenli olduğunu belirtmişler (16).

İleri renal yetmezlikli, HCV (+) hastalarda, SOF içeren rejimlerin değerlendirildiği başka bir çalışmada, 50 hasta (hemodiyaliz n=35) değerlendirilmiş. 28 hasta genotip 1, 27 hasta kompanse siroz imiş. Hastaların 14'ü tedavi naif, 17'si böbrek transplantlı, 11'i karaciğer transplantlı imiş. 27 hasta böbrek transplantasyonu listesindeymiş. Hastalara SOF/RBV (n=7), SOF/PEGIFN/RBV (n=2), SOF+Daclatasvir±RBV (n=30), SOF/SMV±RBV (n=11) rejimleri uygulanmış. Tedavi süresi rejimlere göre 12-24 hafta imiş. SOF dozu, hemodiyaliz hastalarında azaltılmış (400 mg haftada 3 gün veya günde 400 mg) RBV 200 mg/gün, 200 mg/haftada 3 gün veya 600 mg/gün kullanılmış. Tedavi öncesi bazal hemoglobin (Hb) seviyesi  $11,6 \pm 1,4$  g/dl imiş, 19 hastaya antiviral tedavi öncesi eritropoetin verilmiş. Tedavi sonrası ortalama Hb seviyesi  $11,7 \pm 1,8$  g/dl saptanmış. RBV alan hastalarda Hb seviyesi farklı değilmiş. Hastaların hiçbirinde şiddetli anemi (Hb<8 g/dl) gelişmemiş. Hemodiyalize girmeyen hastalarda tedavi sonrasında eGFR'de değişiklik gelişmemiş. Hastaların hiçbirisi tedaviyi sonlandırmamış. Hastaların biri tedavi sonrası 3. ayda karaciğer yetmezliğinden, diğeri 2 ay sonra bilinmeyen nedenle ölmüş. Yazarlar, SOF bazlı antiviral tedavilerin, ileri renal yetmezliği olan hastalarda, hatta hemodiyalize giren hastalarda güvenli ve etkin olduğunu bildirmişler (17).

AASLD ve IDSA kılavuzlarına göre: standart doz (400 mg/gün) SOF eGFR>30ml/dk olan hastalarda kullanılabilir, fakat evre 4 KBY'de (siroz olmayan, ancak tedavi aciliyeti olan ve böbrek nakli yapılamayan hastalarda) SOF uygunluğunu değerlendirmek için uzman konsültasyonu gerekir, çünkü güvenlik ve etkinlik verileri mevcut değildir (10).

## LEDİPASVİR

Ledipasvir (LED) HCV NS5A inhibitörüdür ve SOF 400 mg ile birlikte 90 mg olarak formüle edilmiştir, günde tek doz alınır. Atılım yolu %86 feçesle, %1 renal yollardır. Tek doz LED'in, ileri renal yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik etkileri değerlendirilmiş ve renal fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırılmış (eGFR>80 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) (18). LED farmakokinetiği açısından, iki grup arasında klinik olarak anlamlı fark saptanmamış. Hafif-orta renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirmez. Evre 4 ve 5 KBY'li hastalarda etkinlik ve güvenliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Pratikte SOF ile koformüle edildiği için tek başına çalışmalarda kullanılmamaktadır. AASLD ve IDSA kılavuzlarına göre: ileri KBY'de doz önerisi yoktur (10).

## FIXED DOZ OMBİTASVİR-PARİTAPREVİR-RİTONAVİR ARTI DASABUVİR (3D REJİM)

3D rejimi, 3 oral antiviral içerir ve genellikle RBV ile birlikte kullanılır. Ombitasvir (OBV, NS5A inhibitörü), paritaprevir (PTV, NS3/4A proteaz inhibitörü), ve ritonavir (RTV, PTV'in booster'ı) tek tablette, dasabuvir (DSB, non-nukleosid NS5B inhibitörü) ayrı bir tablettedir. OBV±PTV±RTV (12,5/75/50 mg/gün) 1x1/gün, DSB 250 mg 2x1 tb/gün kullanılır. Tüm ilaçların %86'sı feçesle atılır, %11'den azı renal yolla elimine edilir (19). Tek doz kombine tablet farmakokinetiği, DSB'li ve DSB'siz orta dereceli ve ileri renal yetmezlikte değerlendirilmiş. AUC<sub>∞</sub> değeri OBV±PTV±RTV ve DSB için ileri renal yetmezlikte, orta dereceli yetmezliğe göre %50 daha fazla saptanmış. Fakat bu artış klinik olarak anlamsızmış ve ileri renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmiyormüş (19). RUBY-1 çalışması HCV (+) evre 4 (n=6) ve evre 5 (n=14) KBY'li hastada, 3D rejiminin etkinlik, güvenlik ve farmakokinetiğini saptamak için yapılan çok merkezli, açık etiketli, Faz 3b çalışmasıdır. Toplamda 20 genotip 1 (1a=13, 1b=7), nonsirotik (F0-F1=10, F2=6, F3=4), tedavi naif hastaya hemodiyalizden 4 saat önce OBV±PTV±RTV/DSB (genotip 1a'da RBV eklenmiş) verilmiş. Primer sonlanım noktası SVR12 imiş. Yan etkiler çoğunlukla hafif, orta dereceli olsa da 4 hastada, dokuz ciddi yan etki gelişmiş, ancak hiçbirisi 3D veya RBV tedavisiyle ilişkilendirilmemiş (1 hastada kardiyak göğüs ağrısı, 1 hastada diskitis ve solunum yetmezliği, 1 hastada parsiyel ince barsak obstrüksiyonu, plevral effüzyon, disfaji, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, kardiyak arrest ve ölüm, 1 hastada bilinç kaybı). Hastaların 4'ünde anemi nedeniyle eritropoetin tedavisi verilmiş, yalnızca 1 hastada Hb 8

gr/dl'nin altına düşmüş. Hastaların hiçbirinde, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde klinik olarak anlamlı değişiklik gelişmemiş. Hastaların %90'ında SVR12 gelişmiş. Hastaların 2'sinde, SVR12 gelişmemiş, bu hastalardan, biri tedavi sonrası 14. günde sol ventrikül sistolik disfonksiyonundan dolayı ex olmuş, diğeri tedavi sonrası 4. haftada relaps olmuş (tedavi uyumu kötü imiş). Genel olarak OBV±PTV±RTV/DSB (genotip 1a'da+RBV) rejimi iyi tolere edilmiş, hiçbir hastada yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesi gerekmemiş. RBV 200 mg/gün alan hastaların çoğunda doz atlanması gerekmiş. Laboratuvar anomalileri ve güvenilirlik bulguları, renal yetmezliği olanlarla aynıymış. Araştırmacılar, bu verilerle, 3D rejiminin evre 4 ve 5 KBY hastalarında doz ayarlaması gerektirmeden güvenle kullanılabilirliğini sonucuna varmışlar (20).

AASLD ve IDSA kılavuzlarına göre: fix-doz kombinasyon OBV±PTV±RTV (12,5/75/50 mg/gün) 1x1/gün, DSB 250 mg 2x1 tb/gün (HCV genotip 4'te dasabuvir olmaksızın), evre 4 KBY ve 5 KBY veya diyaliz hastalarında kullanılabilir. Fakat bu önerinin, güvenlik ve etkinlik konusunda sınırlı veri tabanında yapıldığı belirtilmiştir (11).

### DACLATASVİR

Daclatasvir (DCV) NS5A inhibitörüdür. Günde tek doz 60 mg kullanılır. Primer olarak feçesle atılır (%88), renal eliminasyon minimaldir (%6,6) (21). Tek doz DCV'nin, HCV (-), değişik derecelerde renal yetmezliği olan ve diyalize giren hastalarda farmakokinetik etkileri değerlendirilmiş ve renal fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırılmış (eGFR>80 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) (22). İleri renal yetmezlikli (GFR<30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ve son dönem böbrek yetmezlikli (GFR<15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) hastalarda AUC<sub>∞</sub> sırasıyla 60 ve %80 kat fazla saptanmış. Diyalize giren hastalarda AUC<sub>∞</sub>, %27, kat fazla saptanmış (23). Ciddi yan etki rapor edilmemiş. The European Medicines Compendium, DCV için, herhangi bir renal yetmezlik seviyesinde doz ayarlamasına gerek olmadığını bildirmişler. DCV diğer ajanlarla kombine kullanıldığından, KBY'de tedavi için diğer ajana göre karar verilmelidir. AASLD ve IDSA guidelinelerine göre: standart doz (60 mg/gün) DCV, eGFR>30 ml/dk olan hastalarda kullanılabilir, fakat evre 4 ve 5 KBY veya diyaliz hastalarında yeterli veri olmaması nedeniyle kullanımı önerilmemiştir (10).

### GRAZOPREVİR/ELBASVİR

Grazoprevir (GZR) 100 mg/gün, elbasvir (EBR) 50 mg/gün, genotip 1 ve 4 hastalar için Faz 3 çalışmaları devam etmektedir. GZR 2. jenerasyon HCV NS3/4A inhibitörü, elbasvir NS 5A inhibitörüdür. Her iki ilacın %5'ten azı renal yolla atılır. GZR/EBR koformülasyonunun etkinlik ve güvenliği, açık etiketli, multipl doz, HCV (-), evre 5, hemodiyalize giren hastalarda (n=24) değerlendirilmiş, renal fonksiyonu normal olanlarla karşılaştırılmış (24). İleri renal yetmezliği olan hastalarda AUC<sub>∞</sub> sırasıyla 1,65 ve 1,86 kat fazla saptanmış. evre 5, hemodiyalize giren hastalarda GZR/EBR maruziyeti, hemodiyalize alınmadıkları günlerde, normal renal fonksiyonu olanlarla karşılaştırılmış. GZR ve EBR'nin her ikisi de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından diyalizle uzaklaştırılması ihmal edilebilir düzeyde saptanmış (%0,5 GZR, %0 EBR). Çalışma sırasında ciddi yan etki izlenmemiş ve tedavi ile ilişkili yan etki gelişimi nedeniyle tedavi kesilmemiş.

HCV (+) evre 4 veya 5 KBY'li, hemodiyalize giren, genotip 1 ve 4 hastalarda GZR/EBR koformülasyonunun etkinlik ve güvenliğini saptamak için yapılan, Faz 2-3 randomize, paralel grup, çok merkezli, plasebo kontrollü C-SURFER çalışmasına göre hastalar (n=224), iki gruba ayrılmış (25). Bir gruba GZR/EBR koformülasyonu başlanmış, diğere ilk 12 hafta plasebo verilmiş ve sonra GZR/EBR koformülasyonu başlanmış. Hastaların %80'i tedavi naif, %6'sı sirotik, %36'sı diabetik, %19'u evre 4 KBY, %81'i evre 5 KBY, %76'sı diyalize giriyormuş. Primer sonlanım noktası SVR12 imiş, hastaların %99'u tedaviyi tamamlamış. ITT analizine göre SVR12 %94 imiş. Ciddi yan etkiler her iki grupta da aynı imiş (%14,4 ve %16,6). Tedavi edilen grupta 1 hastada lipaz yükselmesi saptanmış ve tedaviye bağlı olduğu düşünülmüş. Toplam 4 hasta; tedavi edilen grupta 1 hasta tedaviden bağımsız kardiyak arrest, tedavi ertelenen grupta 3 hasta aortik anevrizma, pnömoni ve bilinmeyen nedenle ex olmuş. Tedavi edilen grupta hastaların hiçbirisi tedaviyi bırakmazken, tedavi ertelenen grupta %4,4 hasta tedaviyi bırakmış. Araştırmacılar GZR/EBR koformülasyonunun ileri KBY'li hastalarda etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varmışlar.

DEA'ların özellikleri ve AASLD/IDSA önerilerine göre kullanımları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Güncel DEA'lar ve renal yetmezlikte kullanımı

Antiviral	Doz	Atılım	Doz Ayarlaması (eGFR 15-29 ml/dk)	Doz Ayarlaması (eGFR <15 ml/dk)	Ref.
Simeprevir	150 mg/gün	<%1 renal yol	Gerekli değil Farmakokinetik veri	Gerekli değil Farmakokinetik veri	8
Sofosbuvir	400 mg/gün	%81 renal yol	Gerekli değil Farmakokinetik veri Vaka serileri Prospektif kohort	Sınırlı veri Klinik çalışma gerekmekte	11
Ledipasvir	90 mg/gün	<%1 renal yol	Gerekli değil Farmakokinetik veri	Muhtemel gerekli değil Klinik çalışma gerekmekte	18
3D Rejimi	25/150/100 mg/gün 250 mg 2x1	<%2 renal yol	Gerekli değil Klinik çalışma sonuçları	Gerekli değil Klinik çalışma sonuçları	19
Daclatasvir	30 mg 2x1	<%10 renal yol	Gerekli değil	Gerekli değil Farmakokinetik veri	23
Grazoprevir/Elbasvir	100/50 mg/gün	<%1 renal yol	Gerekli değil Randomize kontrollü çalışma	Gerekli değil Randomize kontrollü çalışma	24

DEA: Direkt etkili antiviral. 3D: (Ombitasvir±Paritaprevir±Ritonavir)+Dasabuvir.

**Tablo 2.** Her genotip için, evre 4 ve evre 5 renal yetmezlikte AASLD/IDSA önerileri

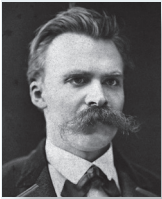
Genotip	AASLD Önerisi	Evre 4 AASLD/IDSA Önerisi	Evre 5 AASLD/IDSA Önerisi
1a	SOF + SMV ± RBV LDV-SOF ± RBV OBV-PTV/r + DSB + RBV	SOF + SMV ± RBV (SOF için uzman konsültasyonu) OBV-PTV/r + DSB + RBV	OBV-PTV/r + DSB + RBV
1b	SOF + SMV ± RBV LDV-SOF ± RBV OBV-PTV/r + DSB	SOF + SMV ± RBV (SOF için uzman konsültasyonu) OBV-PTV/r + DSB	OBV-PTV/r + DSB
2	SOF + RBV	SOF + RBV (SOF için uzman konsültasyonu)	Önerilerde yer almıyor
3	SOF + RBV	SOF + RBV (SOF için uzman konsültasyonu)	Önerilerde yer almıyor
4	LDV-SOF OBV-PTV/r + DSB + RBV SOF + RBV SOF + SMV ± RBV	OBV-PTV/r + DSB + RBV SOF + RBV (SOF için uzman konsültasyonu) SOF + SMV ± RBV (SOF için uzman konsültasyonu)	OBV-PTV/r + DSB + RBV
5 ve 6	LDV-SOF SOF + RBV	SOF + RBV (SOF için uzman konsültasyonu)	Önerilerde yer almıyor

DSB: Dasabuvir. LED: Ledipasvir. OBV: Ombitasvir. PTV: Paritaprevir. r: Ritonavir. RBV: Ribavirin. SOF: Sofosbuvir. SMV: Simeprevir.

## KAYNAKLAR

1. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. World J Hepatol 2015;7:213-5.
2. Carithers RL. Hepatitis C and renal failure. Am J Med 1999;107:90S-93S.
3. Mistik R, Balık I. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (ed.), 1.baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2001;10-55.
4. Morales JM. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. Transplant Proc 1999;31:2221-4.
5. Berenguer M. Treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. Hepatology 2008;48:1690-9.
6. Brennan BJ, Wang K, Blotner S, Magnusson MO, Wilkins JJ, Martin P, Solsky J, Nieforth K, Wat C, Grippo JF. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ribavirin in hepatitis C virus-infected patients with various degrees of renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:6097-105.
7. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, et al. A review of drug interactions with direct-acting antivirals for hepatitis C: implications for HIV and transplant patients. Ann Pharmacother 2015;49:674-87.

8. Janssen, Inc. Galeos (simeprevir) product monograph, 2015. <http://www.janssen.ca/product/575> (9 May 2015), date last accessed.
9. Simion A, Mortier S, Peeters M, et al. Pharmacokinetics of simeprevir (TMC435) in volunteers with severe renal impairment [abstract]. *Rev Antiviral Ther Infect Dis* 2013;6:5.
10. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Unique patient populations: patients with renal impairment, 2015. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-renal-impairment> (January 2016 version).
11. Gilead Sciences, Inc. Sovaldi 400 mg tablets (sofosbuvir) product monograph, 2014. [http://www.gilead.ca/pdf/ca/sovaldi\\_pm\\_english.pdf](http://www.gilead.ca/pdf/ca/sovaldi_pm_english.pdf) (5 September 2015, date last accessed).
12. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:677-90.
13. Czul F, Schiff E, Peyton A et al. First ribavirin-free sofosbuvir and simeprevir treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe renal impairment (GFR < 30mL/ min or Dialysis) (Abstract). *J Hepatol* 2015;62:S670-1.
14. Saxena V, Koraishy F, Sise M, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real world experience from HCV-target [abstract]. *J Hepatol* 2015;62:S267.
15. Martin P, Gane E, Ortiz-Lasanta G, et al. Safety and efficacy of treatment with daily sofosbuvir 400 mg + ribavirin 200 n for 24 weeks in genotype 1 or 3 HCV-infected patients with severe renal impairment. American Association for the Study of Liver Diseases, 2015, San Francisco, California, poster 1128.
16. Kitzman G, Davis E, Monico J, et al. Sofosbuvir is well tolerated and effective in HCV patients with advanced renal disease and/or on hemodialysis. American Association for the Study of Liver Diseases, 2015, San Francisco, California, poster 1178.
17. Dumortier J, Bailly F, Pageaux GP, et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in HCV patients with severe renal failure. American Association for the Study of Liver Diseases, 2015, San Francisco, California, poster 1158.
18. Gilead Sciences, Inc. HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir 90 mg/400 mg) product monograph, 2014. [http://www.gilead.ca/pdf/ca/harvoni\\_pm\\_english.pdf](http://www.gilead.ca/pdf/ca/harvoni_pm_english.pdf) (20 May 2015, date last accessed).
19. AbbVie Corp. Holkira PAK ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12.5/75/50 mg) and dasabuvir (250 mg) tablets product monograph, 2014. [http://www.abbvie.ca/content/dam/abbviecorp/ca/english/docs/HOLKIRA\\_PAK\\_PM\\_EN.pdf](http://www.abbvie.ca/content/dam/abbviecorp/ca/english/docs/HOLKIRA_PAK_PM_EN.pdf) (20 May 2015, date last accessed).
20. Pockros P, Reddy K, Mantry P et al. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-I study [abstract no: 1039]. Presented at the 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 13-17, San Francisco, California, 2015, poster 1039.
21. Poole RM. Daclatasvir + asunaprevir: first global approval. *Drugs* 2014;74:1559-71.
22. Garimella T, Wang R, Luo WL, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of daclatasvir in subjects with renal function impairment. *Antiviral Ther* 2015;20:535-43.
23. Electronic Medicines Compendium. Daklinza film-coated tablets, 2015. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29129> 26 May 2015, (date last accessed).
24. Yeh W, Caro L, Guo Z Hwa-Ping Feng, et al. Pharmacokinetics of co-administered HCV protease inhibitor grazoprevir (MK-5172) and NS5A elbasvir (MK-8742) in volunteers with end-stage renal disease on hemodialysis or severe renal impairment not on hemodialysis [abstract]. *J Hepatol* 2014;60(Suppl 4):1940.
25. Roth D, Nelson D, Bruchfeld A, et al. C-surfer: grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease. *J Hepatol* 2015;62:S263-4.



## FRIEDRICH NIETZSCHE (1844- 1900)

**A** lman filolog ve filozof. Tarihteki en tartışmalı kişilerden biridir. Hristiyan ahlakını reddetmesi ve tanrı algısı hep gündemde olmuştur. “üst insan” adlı bir çözüm getirmiştir. Ona göre üst insan gelip insanlığı kurtaracaktır. Bu süper insan iyi ve kötünün ötesinde yaşayacak, kendi ahlaki yargıları ve güç istenci ile diğer insanlardan üstün olacaktır. Naziler onun felsefesini kullanmış üst insan olduklarını iddia etmişlerdir. Ancak Nietzsche'nin kastı tam tersidir. Ona göre Avrupa bir dekadens “çöküş” içindedir ve hristiyanlık sefil kalabalıklar arasında yayılan değerleri çökmüş bir dindir. Ünlü sözü: Ne kadar yükselirsek, uçamayanlara o kadar küçük görünürüz. Tüm dünyada tanrı algısının ve dinin sorgulamasına neden olmuştur. Estetik, etik, metafizik, nihilizm, psikoloji, ontoloji, şiir, tarih felsefesi alanlarında adı sıkça geçer.

<http://www.dmy.info/tarihte-en-etkili-10-filozof/>