

Hangi Hastalar, Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

Prof. Dr. Sıla Akhan

***Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD***

HCV replikasyonu

Virus replikasyon sırasında hücre nükleusuna uğramaz

HBV ve HIV'den farklı olarak tam eradikasyon bu sayede gerçekleşmektedir



Tedavide tarihsel gelişim

- Tedavi pegile interferon ve ribavirin ile yapılan immun cevabı düzeltmeye yönelik iken;
- 2011'de telaprevir ve boseprevirin tedaviye girmesi ile virus yaşam siklusundaki enzimleri bozmaya yönelik bir hale gelmiştir

Hepatit C Virusu

- HCV tek zincirli RNA virusu NS3/4A proteaz enzimi HCV RNA'yı 4 ayrı yerden ayırıyor
- Eğer bu enzim inhibe edilirse translasyonu yapılmış virus ayrılamıyor ve replikasyonu engellenmiş oluyor
- **Diğer genotiplerde bağlanma yerleri değişken olduğu için sadece genotip 1'de etkili**

NS5A

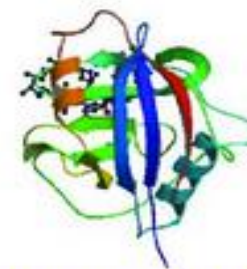
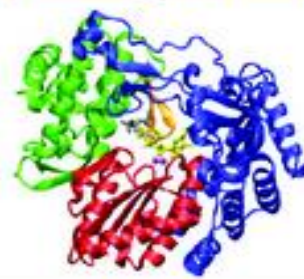
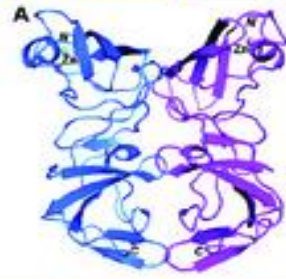
- Benzersiz bir protein
- Enzimatik aktivitesi yok
- Replikasyon için şart
- İnhibe edilmesi ile endoplazmik retikulumdan yağ damlacıklarına geçiyor
- Virusun hem sentezi, hem birleşmesi, hem de sekresyonu engelleniyor

NS5B RNA'ya bağlı RNA polimeraz

- Yeni viral RNA'ların oluşumundan sorumlu
- İki grup: nükleosid/nükleotit inhibitörleri ve non-nükleotid inhibitörleri
- Nükleotid inhibitörleri erken zincir sonlandırıcı olarak
- Non-nükleotid inhibitörleri ise polimeraz enzimine bağlanıp protein yapılanmasında değişiklik yaparak etki gösteriyor

Viral targets

Host targets



NS3	NS5A	NS5B	Cyclophilin A
The NS3/4A serine protease	Multifunctional phosphoprotein, component of the HCV-RNA replication complex	RNA-dependent RNA polymerase	Host protein interacting with NS5A and the NS5B
Boceprevir Telaprevir ABT-450/r, ACH-1625 Asunaprevir, TMC-435 (Simeprevir), BI-201335 Danoprevir/r, GS-9451 MK-5172	Daclatasvir GS-5885 ABT-267 PPI-668 MK	<u>Nucleos(t)ide analogue</u> GS-7977 (Sofosbuvir), Mericitabine, IDX-184 <u>Non-nucleoside analogue</u> BI-207127, ABT-333 ABT-072, BMS-791325 Tegobuvir, Setrobuvir VX-222, Filibuvir	Alisporivir SCY-635

Genotype Distribution of Hepatitis C virus in the Kocaeli City, Turkey

- 2004-2010 yıllarında
352 hasta
- %12 1a %3 2a
- %76 1b %1 2b
- %4 1c %1 3a
- %1 1a/1b %2 4a
- %1 1b/1c %0,2 5a

Genotype	HCV RNA (GMT - IU/ml)
1a	5 720 000
1b	5 200 000
1c	2 087 000
1a/1b	1 550 000
1b/1c	180 350
3a	2 672 000
4a	1 347 000

Hangi hasta tedavi edilecek ?

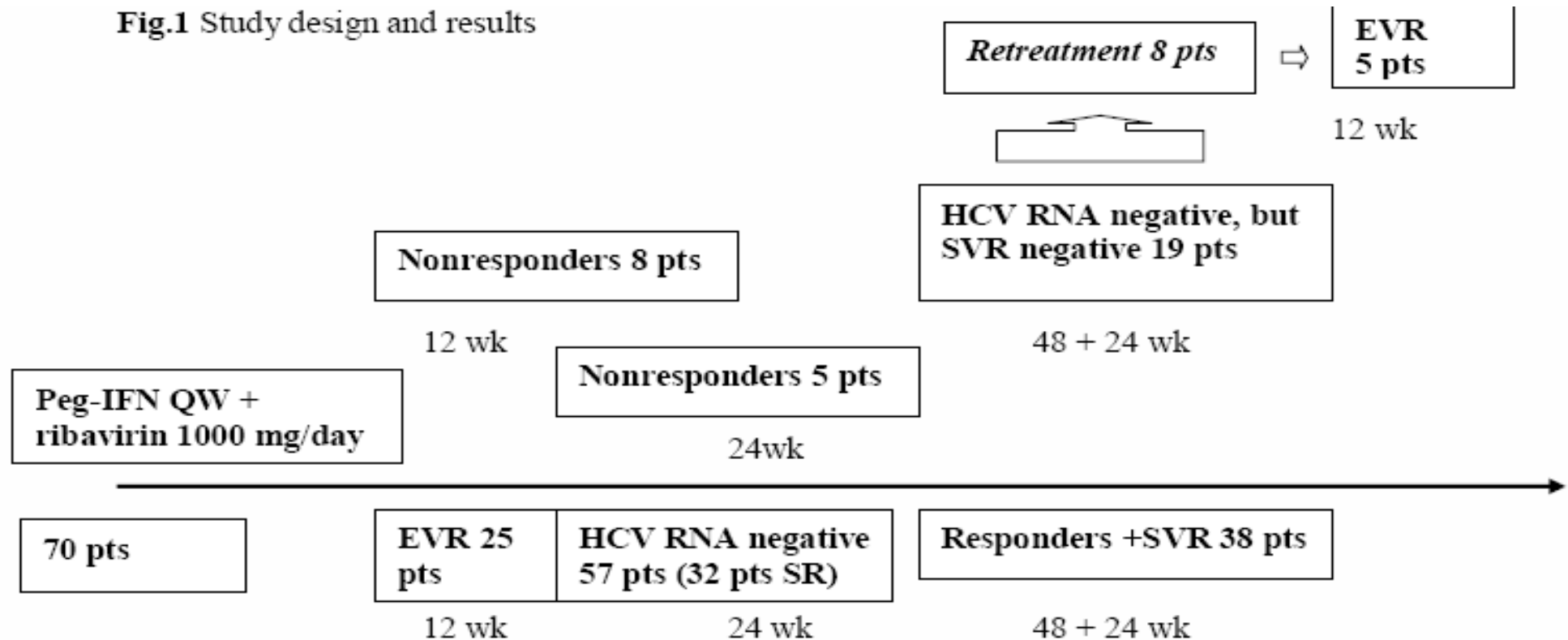
- Naif daha önce tedavi görmemiş hasta
 - Pegile interferon +ribavirin ile başarısız
 - Telaprevir/boseprevir ile başarısız
- 

Anti-HCV pozitif saptanan hasta

- HCV RNA sayısı (>50 İÜ/mL) tedavi gerekliliğini belirleyen ana faktördür
- Karaciğer enzimlerinin normal sınırlarda ya da yüksek olması tedavi kararında belirleyici değildir
- Karaciğer hasarının düzeyini gösteren karaciğer biyopsisidir
- Albümin/globulin oranının ters dönmesi, trombosit düşüklüğü, AST'nin ALT'den daha yüksek olması kronikleşmenin ipuçlarıdır

ORIGINAL ARTICLE: The sustained virologic response of nonresponder hepatitis C virus patients with retreatment

Fig.1 Study design and results



EVR: early virologic response; SR: slow responders; SVR: sustained viral response

Akhan S, Gurel E, Sayan M. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; 54(1): 81-4

Yeniler

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

-previr

NS5A inhibitörleri

-asvir

NS5B polimeraz inhibitörleri

-buvir

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

- **Telaprevir**
- **Boseprevir**
- **Diğerleri**
 - **Asunaprevir**
 - **Grazoprevir**
 - **Simeprevir**
 - **Faldaprevir**
 - **Paritaprevir**

NS5A inhibitörleri

NS5A membranla ilişkili fosfoprotein olup,
virus yaşam siklusunda bulunur

Daklatasvir

Ledipasvir

Ombitasvir

Elbasvir

Bütün genotiplere etkili, diğer DAA ile
sinerjistik

NS5B polimeraz inhibitörleri

Nükleosid analogları
– **Sofosbuvir**

Yüksek genetik bariyer
Bütün genotiplere etkili

Non-nükleosid analogları

- **Dasabuvir**
- **Beklabuvir**

Düşük genetik bariyer
Genotipe bağımlı

Kullanımı bugünkü koşullarda mümkün olanlar

- Sofosbuvir/ledipasvir
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir
- Daklatasvir+asunoprevir

Hangi konakta tedaviye cevap daha iyi olmaktadır

- *İnfeksiyonu kronikleşmeden, tedavi gerektirmeden atlatan %25'lik hasta grubunu belirleyen faktörler nelerdir?*
- İnsan genomunda 3 milyardan fazla nükleotid baz çifti bulunmaktadır
- Erişkinlerde bu baz çiftlerinin %99'dan fazlası identik olmasına karşın minör varyasyonlar; gen ekspresyonunu ve/veya fonksiyonunu ve hastalık oluşturma riskini, ilaç etkinliği veya toksisitesini etkileyebilmektedir
 - Kalıcı viral yanıt oranını öngören şu anki bilebildiğimiz en önemli faktörler HCV genotipi (Sınıf 1 kanıt düzeyi A), kromozom 19'de (IL28B) polimorfizmi (Sınıf 1 kanıt düzeyi A) ve fibroz derecesidir (Sınıf 1 kanıt düzeyi A)

1978-1979 yıllarında Doğu Almanya'da gebelikten sonra legal olarak verilen anti-D'lerden sonra yaşanan büyük genotip 1b HCV salgını

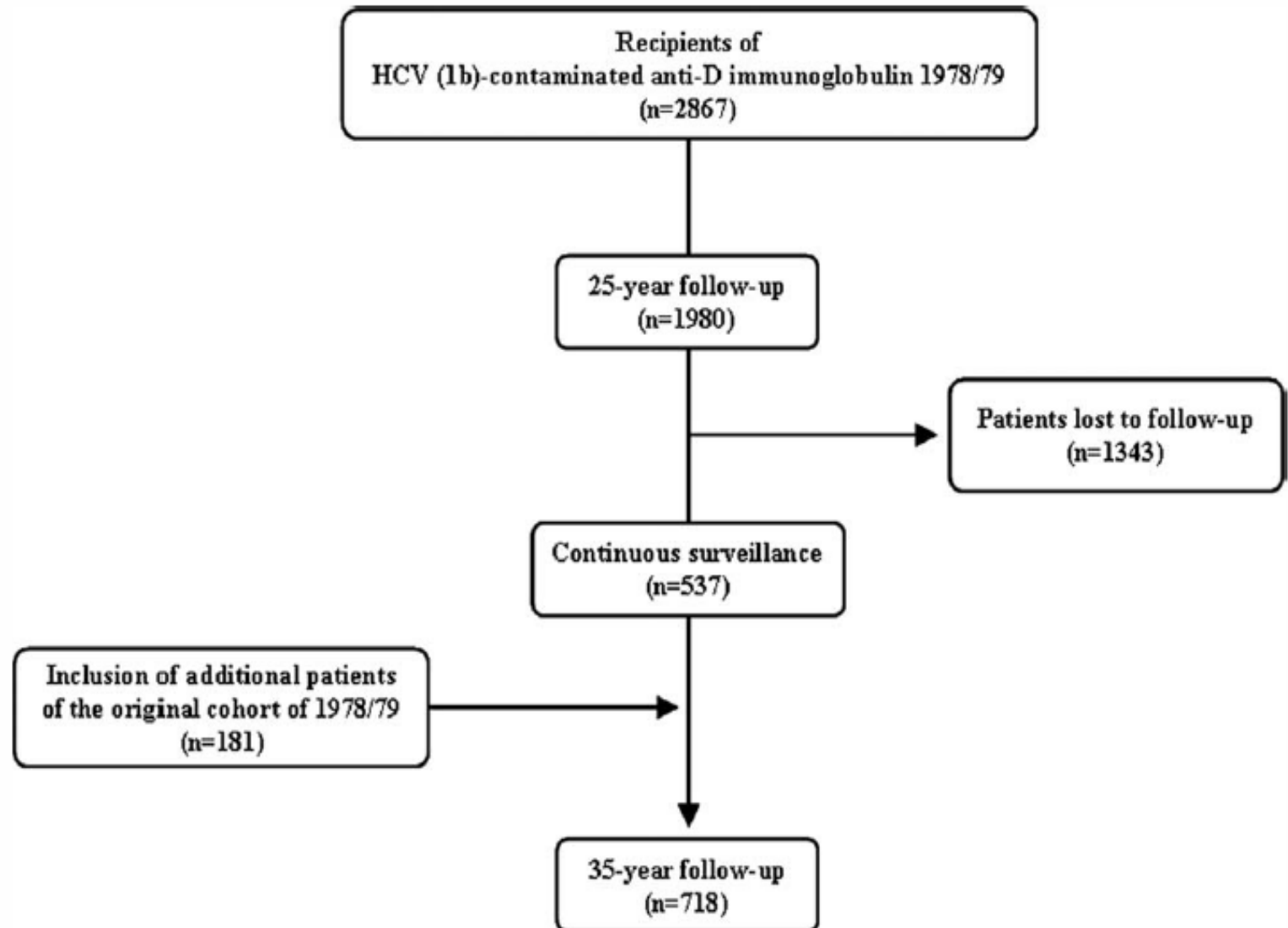


Fig. 1. Long-term follow-up of the German HCV (1b)-contaminated anti-D cohort.

Evaluation of Liver Disease Progression in the German Hepatitis C Virus (1b)-Contaminated Anti-D Cohort at 35 Years After Infection

HEPATOLOGY, Vol. 59, No. 1, 2014

WIESE ET AL. 55

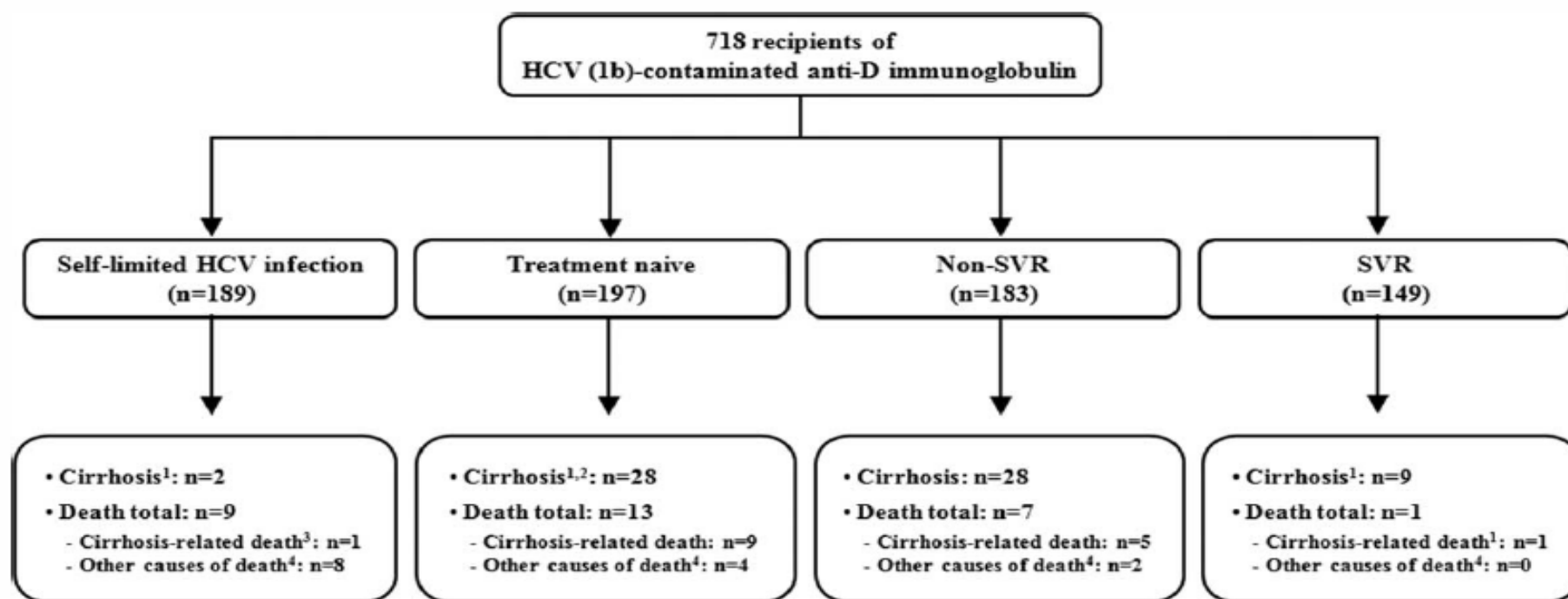


Fig. 4. Liver cirrhosis and death at 35 years after infection. ¹Including patients with alcoholic liver cirrhosis (n = 1 in the group of patients with self-limited HCV infection; n = 7 in the treatment-naïve group and n = 1 in the SVR group). ²Three patients underwent LT for decompensated liver cirrhosis. Three patients developed an HCC. ³Death was the result of complications of alcoholic liver cirrhosis. ⁴Other causes of death comprised cardiac failure, nonliver malignancy, apoplectic insult, and accident.

RNA negative patients. US signs suggesting liver cirrhosis were reported in 10.3% of treatment-naïve patients, 13.1% of non-SVR patients, and 5.4% of SVR patients. We noticed an increased proportion of patients exhibiting a body weight exceeding the normal range according to the actual WHO classification. In total, only 37% of the women exhibited a normal weight with a body mass index (BMI) $<25 \text{ kg/m}^2$, which was in sharp contrast to our previous reports at 20 years after infection with 90% normal-weight women. Approximately every fifth woman in our cohort was currently obese, sometimes of an extreme degree (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$).

Clinical Outcome at 35 Years After Infection. Clinical signs of liver cirrhosis were detected in 67 patients (9.3%) of the overall cohort (Fig. 2). Further subgroup analysis revealed the highest proportion of patients

with clinical signs of cirrhosis in the non-SVR group (15.3%) and treatment-naïve patients (14.2%). Only 6% of patients in the SVR group showed clinical signs of liver cirrhosis rates ($P = 0.021$; naïve versus SVR: $P = 0.021$; non-SVR versus SVR: $P = 0.008$). Comparison of clinical outcome at 20, 25, and 35 years after infection unravelled a slowly accelerating disease progression over the observation period (Supporting Fig. 1). Advanced fibrosis stages (F3) increased from 0% at 20 years to 1.5% at 25 years and 1.5% at 35 years after infection. The proportion of patients with clinical signs of liver cirrhosis increased from 0.4% at 20 years to 0.5% at 25 years and 7.8% at 35 years after infection ($P = 1.1 \times 10^{-35}$; 20 years after infection versus 25 years after infection: $P = 0.783$; 25 years after infection versus 35 years after infection:

35 yılda klinik olarak siroz bulguları 67 hastada (%9,3) saptanmış

Subgruplara bakıldığında en çok SVR elde edilemeyen %15,3 ve tedavi naif grupta %14,2 görülmüş

SVR grubunda ise %6;

Naif versus SVR $p=0,021$

SVR elde edilemeyen SVR elde edilen ile karşılaştırıldığında $p=0,008$

EASL 2014: GENOTİP 1 TEDAVİ OPSİYONLARI

PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Sofosbuvir (400mg/gün)	12 hafta
PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Simeprevir (150mg/gün) (genotip 1a dışı)	Üçlü 12 hafta+ 12 hafta PEG-İFN+RBV= 24 hafta
PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Daklatasvir (sadece genotip 1b) (60mg/gün)	Üçlü 12 hafta+ 12 hafta PEG-İFN+RBV= 24 hafta
<i>PEG-İFN kullanılamıyorsa ve başka bir interfonsuz tedavi opsiyonu yoksa</i>	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Sofosbuvir (400mg/gün)	24 hafta
Sofosbuvir (400mg/gün)	Simeprevir (150mg/gün) (genotip 1a dışı)	±Ribavirin (1000-1200mg/gün)	12 hafta
Sofosbuvir (400mg/gün)	Daklatasvir (sadece genotip 1b) (60mg/gün)	±Ribavirin (1000-1200mg/gün)	12 hafta naif hasta 24 hafta cevapsız hasta

REVIEW

Does IL28B genotyping still have a role in the era of direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection?

J. A. Holmes,¹ P. V. Desmond¹ and A. J. Thompson^{1,2,3} ¹Department of Gastroenterology, St. Vincent's Hospital, University of Melbourne, Fitzroy, Victoria, Australia; ²Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, North Melbourne, Vic., Australia; and ³Department of Gastroenterology, Duke University Medical Center, Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA

Received July 2012; accepted for publication July 2012

2009 yılının sonlarında Genome-Wide Association Studies (GWAS) 19.kromozomdaki IL28B geninin bölgesinde tek nukleotid polimorfizmi olan genetik varyantlar saptandı

Pegile interferon ve ribavirin cevabı ile sıkı ilişkili idi

İyi cevap geni varsa “SVR” 2-3 kat artmaktaydı

2011 yılında “Direct Acting Antivirals” (DAA) ile birlikte SVR neredeyse ikiye katlandı ve interferonsuz tedaviler konuşulmaya başlandı

Bu durumda DAA ile üçlü tedavide veya interferonsuz tedavilerde IL28B nasıl yer alacak?

Naif hastada tedavi protokolü

- Hangisine ikili pegile interferon + ribavirin ?
- Hangisine üçlü pegile interferon + ribavirin + telaprevir/boseprevir ?
- **IL28B CC ise** ikili tedavi yetebilir, ama süre 48 hafta; üçlü tedavide daha fazla yan etki ve belki de etkinlik ile 24 haftada tedavi bitebilir

IL28B

- Telaprevir ve boseprevir genotip 1 mono infekte hastalar için onay almış durumda; diğer genotipler ikili tedaviye devam
- **IL28B genotip 1 ve 4 için tedavi sonucunu öngörebiliyor**
- Genotip 2 ve 3 daha fazla interferon duyarlı oldukları için IL28B sonuçları cevapla daha az ilişkili bulunmuş
- Ancak eğer genotip 2veya 3 olup, yavaş cevaplı ise IL28B gene işe yarayabiliyor

CXCL 10 (interferon gama'nın indüklediği protein IP 10)

- **İnterferon gama'ya cevap olarak monosit, fibroblast ve endotelyal hücreler gibi çeşitli hücrelerden salgılanır**

Çeşitli görevleri vardır

Monosit/makrofaj, T hücreleri, NK hücreleri ve dendritik hücrelerin kemoatraksiyonu

T hücrelerinin endotel hücrelere adezyonunun promosyonu

Antitümör aktivite

Kemik iliği hücre kolonizasyonu ve anjiyogenezin inhibisyonu

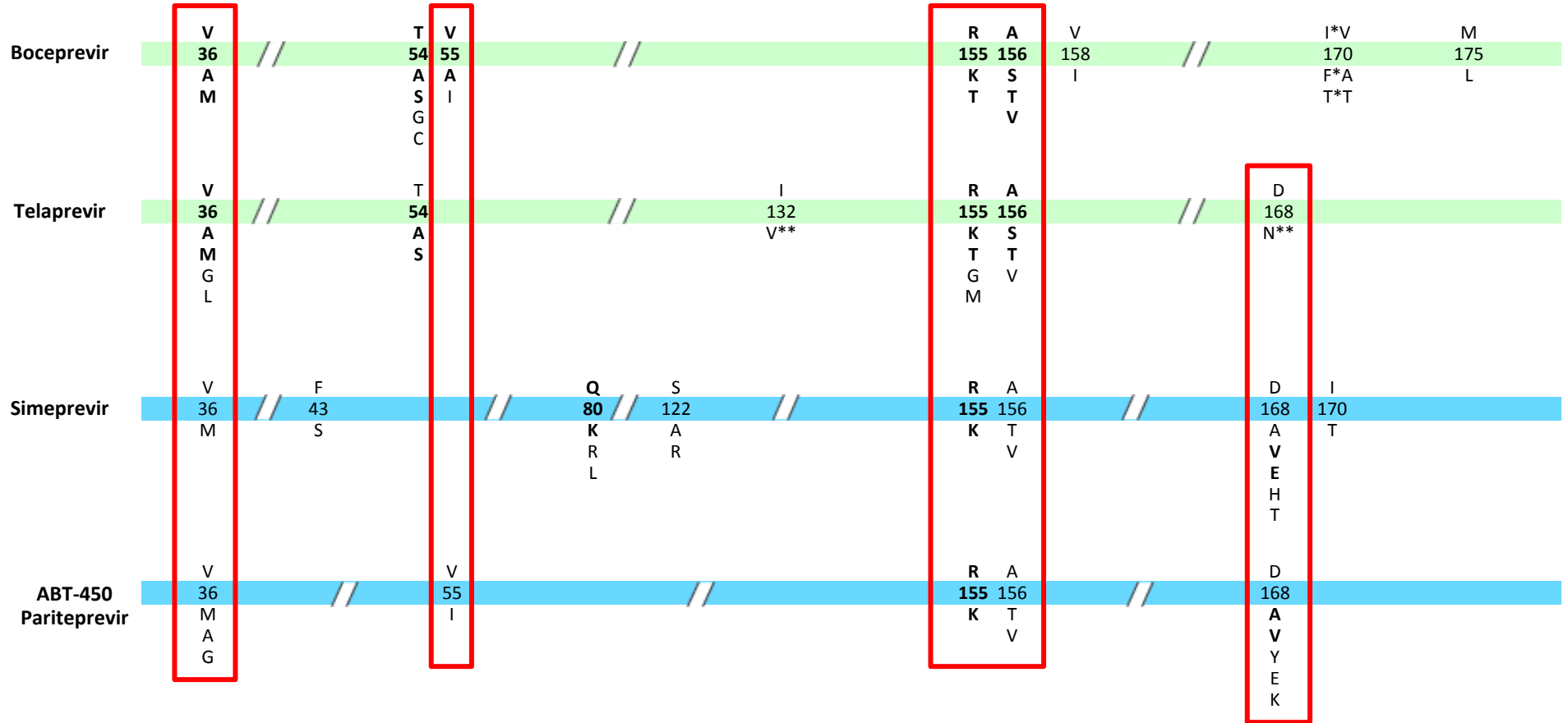
CXCL 10 ve HCV

- Antiviral tedavi aldıktan sonra kalıcı viral yanıt oluşmamış genotip 1 veya 4 olan kronik hepatit C hastalarında plazma CXCL 10 düzeyleri yüksektir
- İnterferon ve ribavirin tedavisinin ilk HCV RNA düşüş fazını öngörür
- IP 150 pg/mL'nin altında ise iyi cevap beklenir
- HIV koinfekte hastalarda da aynı şekilde etkilidir

Direnç başımızı ağrıtacak mı?



Yapısal olmayan protein 3 (NS3) proteaz inhibitörlerine karşı direnç ile ilişkili HCV proteaz gen mutasyonları



Proteaz inhibitörleri arasında benzer noktalarda direnç mutasyonları ile karşılaşilmektedir.

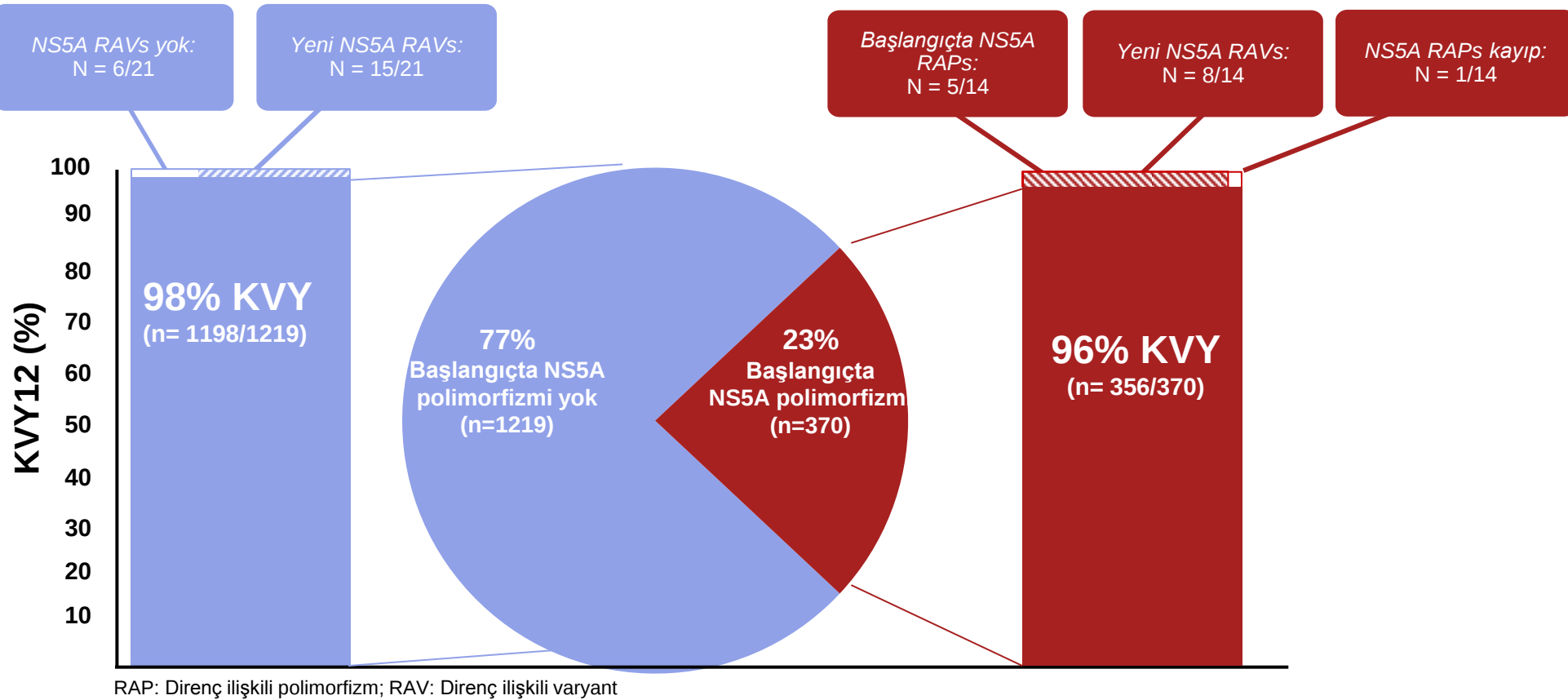
Kalın harflerle ifade edilen amino asit pozisyon sayıları virolojik başarısızlıkla sonuçlanan önemli mutasyonları ifade etmektedir.

GT1 hastalarında NS5A inhibitörlerinin direnç profili

Ortaya çıkan Direnç-ilişkili Varyantlar						
İlaç	L28 X	M28 X	Q30 X	L31 X	H58 X	Y93 X
Ledipasvir		✓ (T/V)	✓ (R/H/K/L)	✓ (V/M/I)		✓ (H or N)
Daclatasvir		✓ (T)	✓ (E/H/R)	✓ (M)		✓ (C/H/N)
Ombitasvir	✓ (T)	✓ (A/T/V)	✓ (E/K/R)	✓ (F/V)	✓ (D/P/R)	✓ (C/H/N)

Kırmızı renkli ifade edilen mutasyonlar duyarlılıkta >100 kat değişiklik ile ilişkilidir

NS5A dirençli olgularda LDV+ SOF ile %96 KVV



LDV/SOF ve Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± RBV Rejimleriyle Tedavi Sırasında Gelişen Dirençler

(%1.4 vs 2.9)

	LDV/SOF ^a n=1589	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+ Dasabuvir ± RBV ^b n=2509	
Tedavi sırasında virolojik yetersizlik, n(%)	2 (0.1%)	20 (0.9%)	
Tedavi sonrası nüks, n(%)	37 (1.9%)	44 (1.9%)	
Toplam Virolojik başarısızlık, n(%)	39 (2.0%)	64 (2.8%)	
NS3 direnci	ND	1a: 88% (51/58) 1b: 67% (4/6)	31/63 (49%) 3-class Resist.
NS5A direnci	1a: 55% (16/29) 1b: 88% (7/8)	1a: 78% (45/58) 1b: 33% (2/6)	
NS5B non-nuc direnci	ND	1a: 67% (38/58) 1b: 33% (2/6)	
NS5B nuc direnci	Başarısızlıkla sonuçlanan hiçbir izolatta S282T saptanmadı L159 (n=1) ve V321 (n=2) 3 hastada saptandı	ND	

^aPopulation sequencing (assay cutoff of 20%) and deep sequencing (assay cutoff of 1%) of NS5A and NS5B were performed for all subjects who did not achieve SVR12

^bPopulation and clonal nucleotide sequence analyses (assay sensitivity approximately 5-10%) were conducted to detect the persistence of viral populations with treatment-emergent substitutions.

Dirençli olgularda LDV/SOF

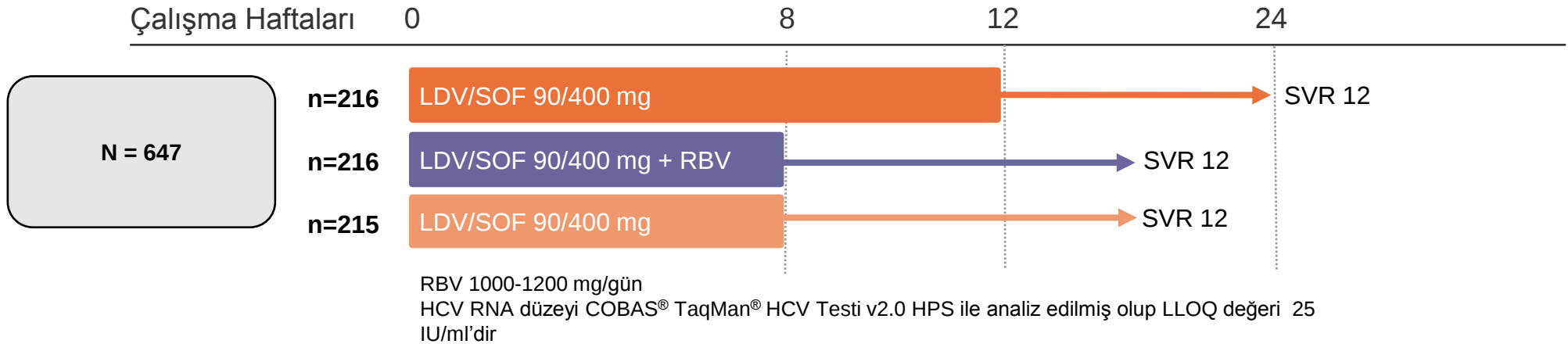
- Sofosbuvir dirence karşı yüksek bariyere sahiptir
- HCV tedavisinde dirençle ilişkili varyantlarla (RAV) karşılaşılabilir
- Bu RAV'lar SOF tedavisi altında hızla ortadan kalkarlar
- Mevcut tedavilerin neden olduğu tedavi direnci ilişkili başarısızlıkların önüne geçmek için yüksek potensli, dirence karşı yüksek bariyere sahip tedavilerin kullanılması gereklidir

**Tedavi deneyimsiz HCV hastalarında
tedavi süresini kısaltabilir miyiz?**



Daha Önce Tedavi Görmemiş Sirotik olmayan GT1 HCV'li Hastalarda LDV/SOF±RBV

GT 1a/1b alt tipine göre sınıflandırılmış ABD'de yürütülen faz 3, randomize, açık etiketli çalışma

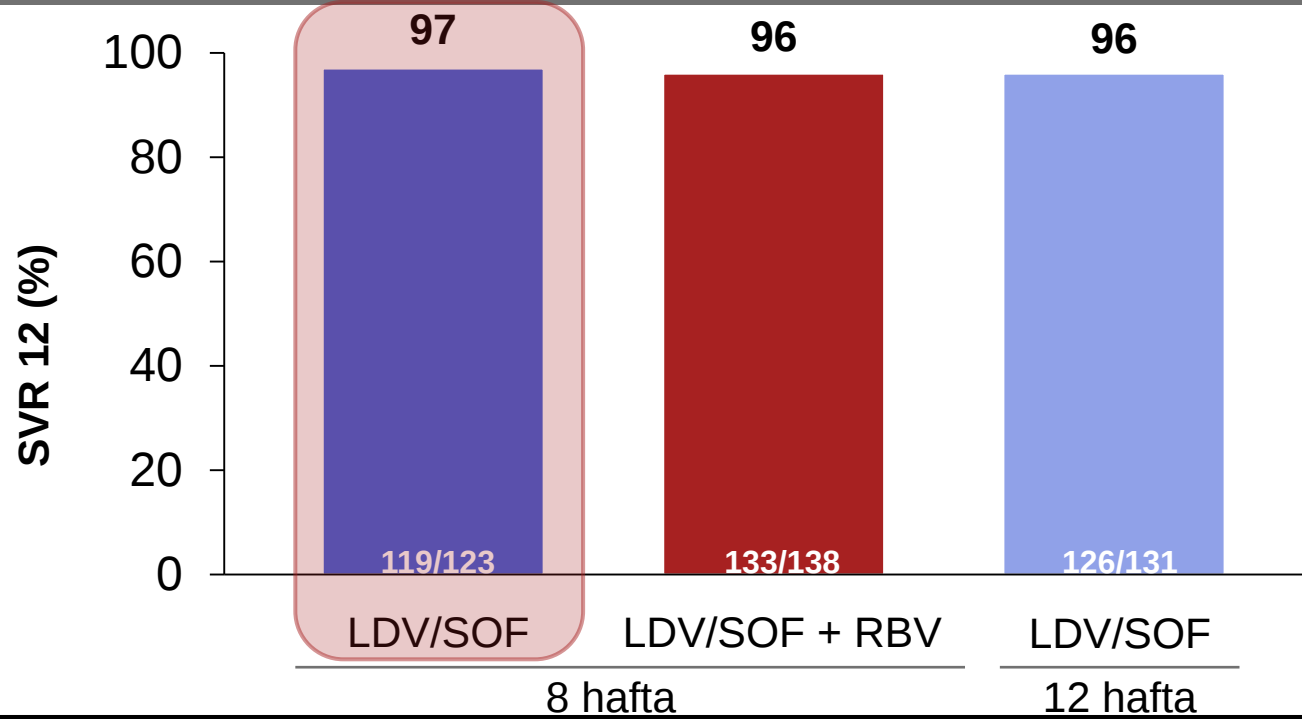


- Primer sonlanım noktası: SVR 12
- Genişletilmiş dahil etme kriterleri:
 - Yaş veya BMI üst sınırı yoktur
 - Opiat replasman tedavisine izin verilmiştir

Demografik Özellikler

Özellik	8 hafta LDV/SOF n = 215	8 hafta LDV/SOF + RBV n = 216	12 hafta LDV/SOF n = 216
Ortalama yaş, yıl olarak (aralık)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)
Ortalama BMI, kg/m ² (aralık)	28 (18-43)	28 (18-56)	28 (19-45)
Erkek, n (%)	130 (60)	117 (54)	128 (59)
İrk, n (%)			
Beyaz	164 (76)	176 (81)	167 (78)
Siyah	45 (21)	36 (17)	42 (19)
HCV genotip 1a, n (%)	171 (80)	172 (80)	172 (80)
Ortalama HCV RNA, log ₁₀ IU/ml (SD)	6,5 ± 0,76	6,4 ± 0,69	6,4 ± 0,76
HCV RNA ≥ 800.000 IU/ml, n (%)	181 (84)	171 (79)	172 (80)
IL28B genotip Non-CC, n (%)	159 (74)	156 (72)	160 (74)
Başlangıçtaki ALT düzeyi > 1,5 x ULN	87 (40)	95 (44)	99 (46)
Fibroz skoru, n (%)			
F0-F2	156 (73)	136 (63)	156 (72)
F3	127 (59)	108 (50)	127 (59)
İnterferon tedavisine uygunsuzluk, n (%)	29 (13)	28 (13)	29 (13)
	13 (6)	13 (6)	15 (7)

Başlangıç HCV RNA'sı < 6 Milyon IU/mL olan hastalarda etkinlik ve relaps oranları



	LDV/SOF 8 hafta	LDV/SOF+RBV 8 hafta	LDV/SOF 12 hafta
Relaps oranları < 6M	1.6% (2/123)	2.2% (3/138)	1.5% (2/131)
Relaps oranları ≥ 6M	9.8% (9/92)	7.8% (6/77)	1.2% (1/85)

Veriler hastaların toplam %61'ini temsil etmektedir (392/647)

LDV/SOF ± RBV için Güvenlilik Özeti

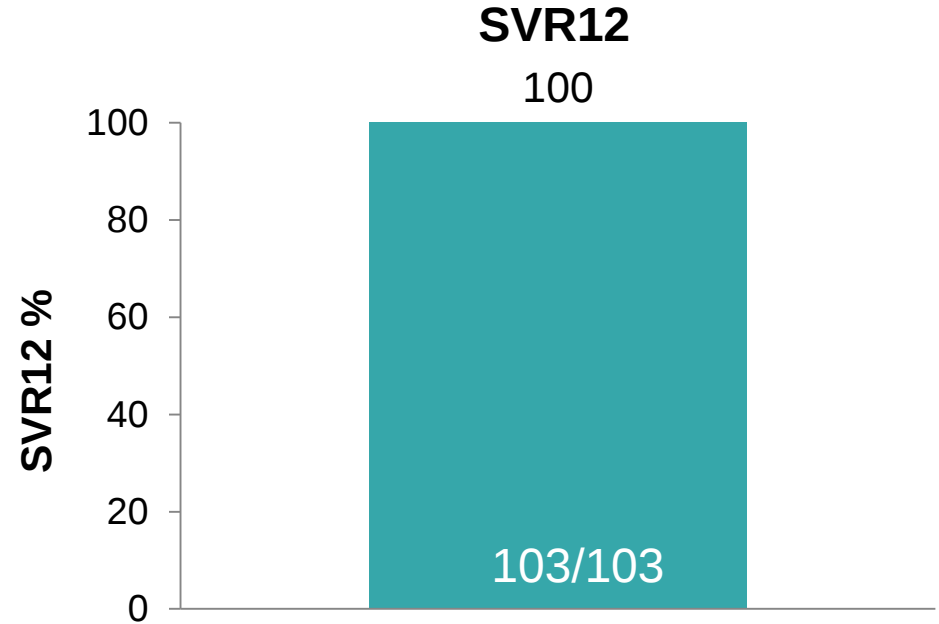
Hastalar, n (%)	8 Hafta LDV/SOF n=215	8 Hafta LDV/SOF + RBV n=216	12 Hafta LDV/SOF n=216
AO'lar	145 (67)	165 (76)	149 (69)
Derece 3–4 AO'lar	2 (<1)	8 (4)	7 (3)
Ölüm	0	0	0
Derece 3–4 laboratuvar anormalliği	7 (3)	18 (8)	16 (7)
Hemoglobin düzeyi <10 g/dl	0	11 (5)	1 (<1)
Hemoglobin düzeyi <8,5 g/dl	0	0	0

8 hafta LDV/SOF tedavisinde 4 (%2), 8 hafta LDV/SOF+RBV tedavisinde 1 (%1'den az) ve 12 hafta LDV/SOF tedavisinde 5 (%2) CAO meydana gelmiştir. 8 hafta LDV/SOF tedavisinde 0, 8 hafta LDV/SOF+RBV tedavisinde 1 (%1'den az) ve 12 hafta LDV/SOF tedavisinde 2 (%1) AO'lara bağlı tedavi bırakma olayı gerçekleşmiştir

Almanya'da Gerçekleştirilen 8 Haftalık Gerçek Yaşam LDV/SOF Çalışması

8 hafta LDV/SOF ile tedavi edilen esasen tedavi almamış, sirotik olmayan, başlangıç HCV RNA'sı < 6 milyon IU/mL olan 103 hastayı kapsayan Almanya'daki tek merkezli bir çalışma

	N=103
Medyan (aralık) yaş, yıl	50 (22–77)
Erkek cinsiyeti, n (%)	43 (42)
Beyaz, n (%)	103 (100)
Genotip, n (%)	
GT 1a	49 (46)
GT 1b	52 (51)
GT 4	2 (2)
Metavir evresi, n (%)	
F0	56 (54)
F1	25 (24)
F2	17 (17)
F3	5 (5)
Medyan başlangıç HCV RNA, IU/mL*	870,964
Tedavi almamış, n (%)†	100 (97)
HIV/HCV koenfeksiyonu, n (%)	3 (3)
En az bir komorbidite, n (%)	94 (91)

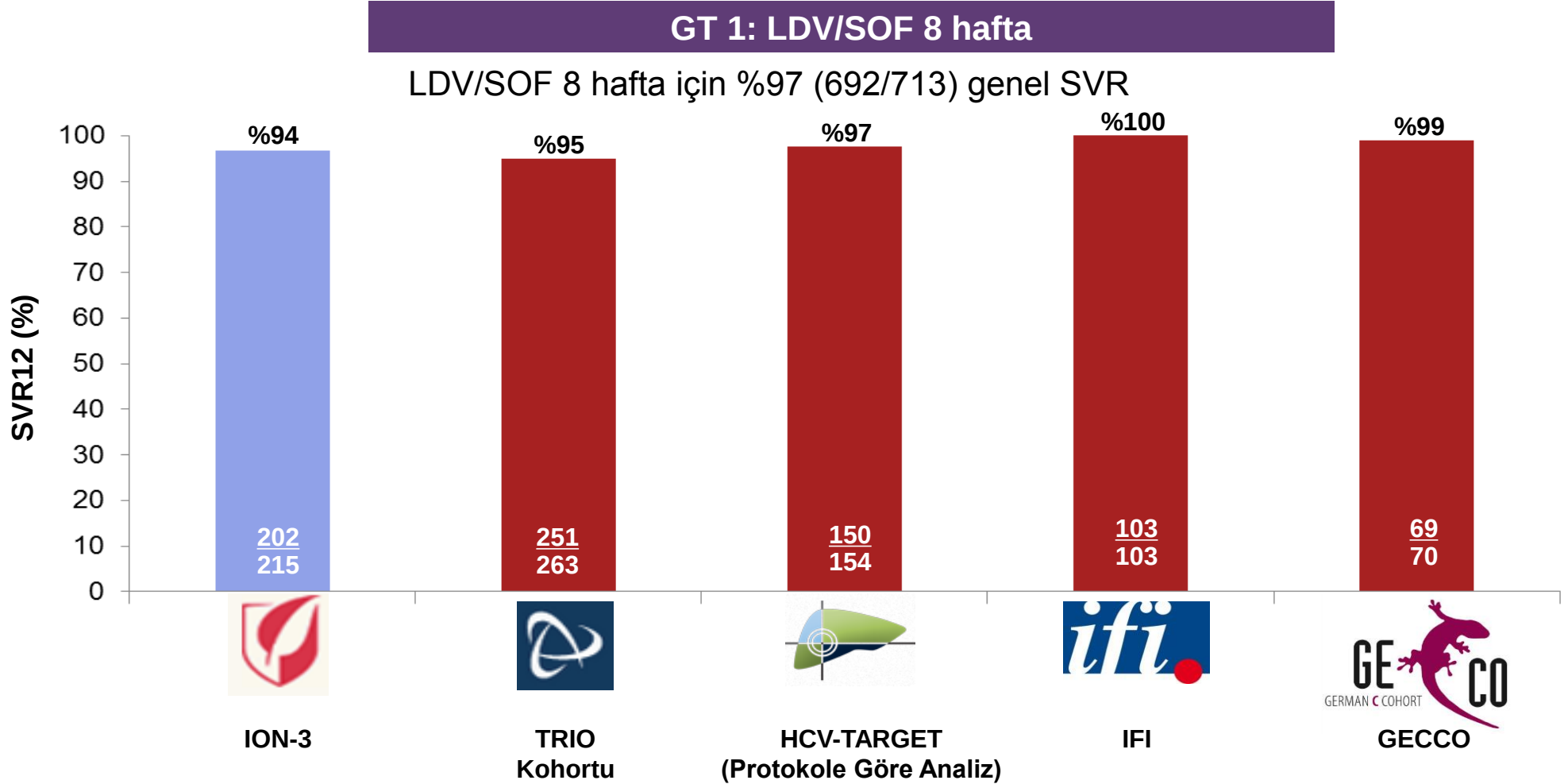


8 haftalık LDV/SOF tedavisi yüksek SVR12 oranlarına yol açmış ve iyi tolere edilmiştir

- %2,3'ü (n=2) 3. veya 4. Derece AO yaşadı
- Hiçbir AO tedavinin yarıda kesilmesine veya ölüme neden olmamıştır

*Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®, kesme değeri < 12 IU/mL †, 3 PegIFN+RBV Nüks Yaşayan dahil Fibroz, METAVIR F3 veya daha düşük evre için ≤12,3 kPa'lık kesme değerleriyle FibroScan® tarafından ölçüldü.

Gerçek Yaşam Kohortları ION-3 Klinik Çalışma Verilerini Desteklemektedir



Grafığe dahil edilen popülasyonlar: ION-3: Başlangıç HCV RNA düzeyi < 6 milyon IU/mL olan TN, NC GT1; TRIO kohortu: TN, NC GT 1; HCV-TARGET: esasen TN, NC GT1; IFI: başlangıç HCV RNA düzeyi < 6 milyon IU/mL olan esasen TN, NC GT1; GECCO: esasen TN, NC GT1

Kowdley KV, et al. N Engl J Med 2014;370:1879-88; Curry M, et al AASLD 2015;
Terrault N, et al AASLD 2015; Buggisch P, et al. AASLD 2015; Christensen, et al. AASLD 2015;

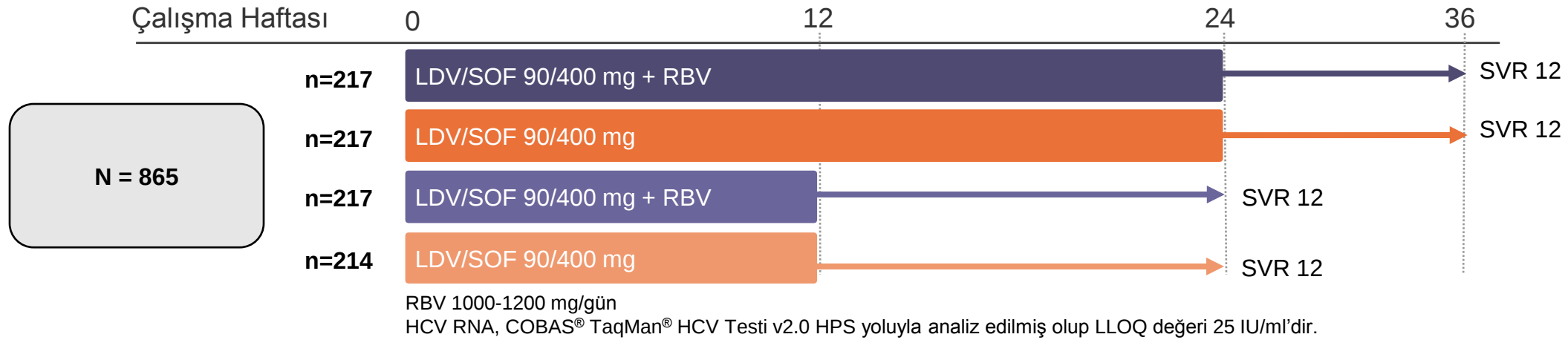
Bunların bire bir çalışmalar olmadığını lütfen unutmayınız

Sonuçlar

- Sekiz veya 12 hafta süreyle LDV/SOF STR, sirotik olmayan, daha önce tedavi görmemiş GT 1 hastalarında yüksek SVR12 oranları ile sonuçlanmıştır
- Gruplar arasında etkililik açısından hiçbir fark gözlenmemiştir
- Genelde daha düşük SVR oranları ile ilişkili olan konak ve viral faktörler SVR12 oranlarını etkilememiştir
- Hastaların küçük bir kısmında başlangıçta görülen NS5A mutasyonları yüksek SVR oranını etkilememiştir
- LDV/SOF STR, güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir
 - RBV, yüksek AO ve laboratuvar anormalliği insidansında rol oynamıştır

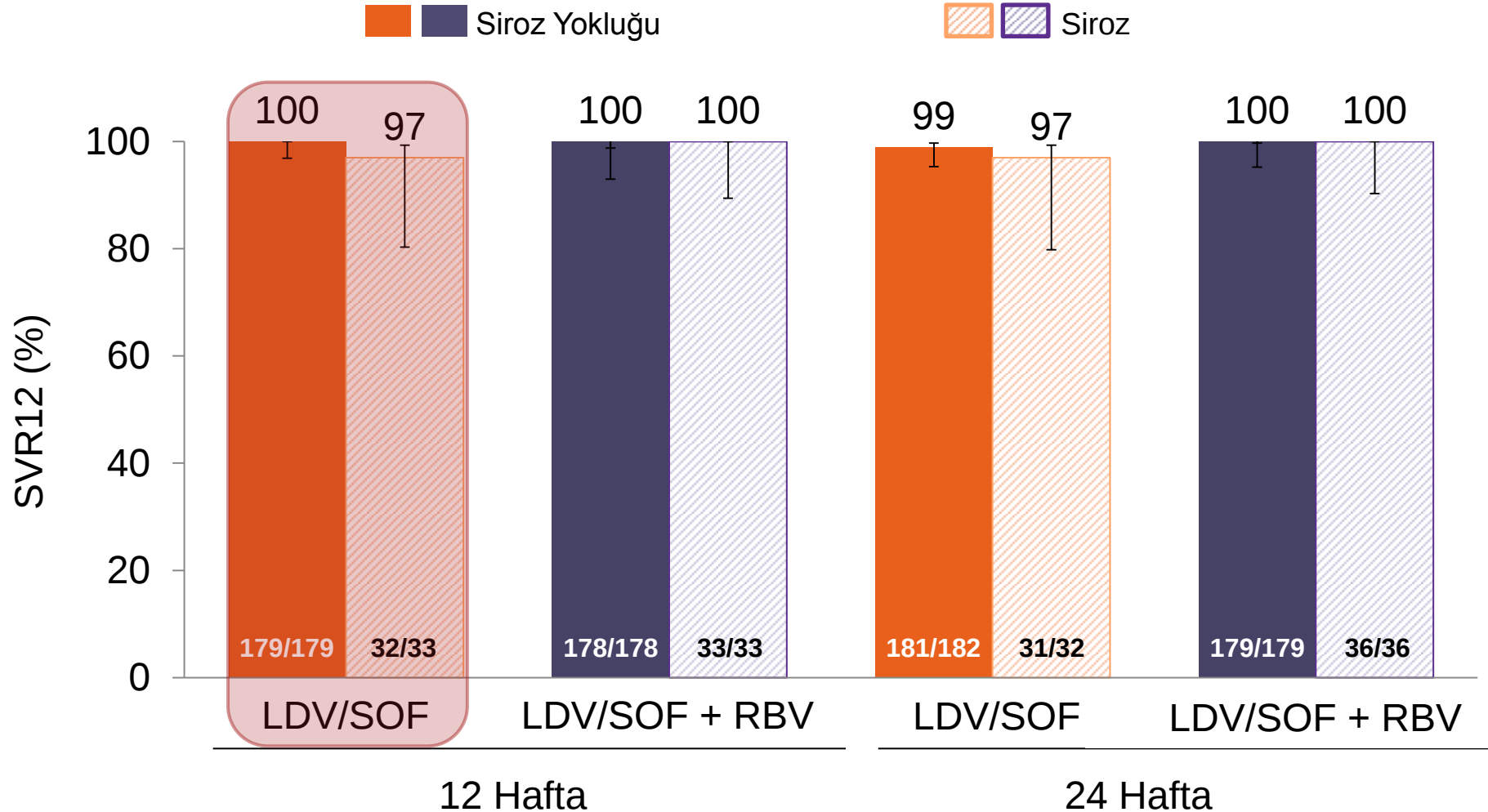
Tedavi deneyimsiz HCV GT 1 hastalarda LDV/SOF

GT1a/1b alt tipine ve kompanse siroz/non-siroza göre sınıflandırılmış Faz 3, randomize, açık etiketli bir çalışma



- Primer sonlanım noktası: SVR 12
- Genişletilmiş dahil etme kriterleri
 - Siroz izlenen hastalar kaydedilmiştir, yaş veya BMI üst sınırı yoktur, trombosit düzeyi 50.000/mm³ veya daha azdır.
 - Opiyat replasmanı tedavisine izin verilmiştir

Siroz Varlığına Göre SVR12



Hata çubukları %95 güven aralığını göstermektedir

Sonuçlar

- On iki hafta süreyle LDV/SOF ile tek tedavi rejiminde, daha önce tedavi görmeyen GT1 hastalarının **%99'unda** SVR12'ye ulaşılmıştır
 - RBV ilavesi ve/veya LDV/SOF tedavisi süresinin 24 haftaya uzatılması SVR12 oranlarını arttırmamıştır
- Hastaların küçük bir kısmında başlangıçta görülen NS5A mutasyonları yüksek SVR oranını etkilememiştir
- LDV/SOF tek tedavi rejimi, güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir
 - RBV ilavesi, yüksek AO ve laboratuvar anormallikleri insidansında rol oynamıştır

EASL / AASLD 2015

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



EASL Klavuzu 2015

Nonsirotik kronik hepatit C hastalarında tedavi önerileri

naif hastalar ve PegIFN-α ve RBV tedavisinin başarısız olduğu hastalar dahil

Hastalar	PegIFN-α, RBV ve sofosbuvir	PegIFN-α, RBV ve simeprevir	Sofosbuvir ve RBV	Sofosbuvir ve ledipasvir	Ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir	Ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir ve ombitasvir	Sofosbuvir ve simeprevir	Sofosbuvir ve daklatasvir
Genotip 1a	12 hafta	12 hafta (naif ya da relaps görülenler) ya da 24 hafta (kısmi yanıt ya da yanıt vermeyenler)	Hayır	RBV verilmeden 8-12 hafta	RBV ile 12 hafta	Hayır	RBV verilmeden 12 hafta	RBV verilmeden 12 hafta
Genotip 1b					RBV verilmeden 12 hafta			

Tedavi naif hastalarda tedavi süresi 8 haftaya kadar kısaltılabilir

AASLD kılavuzlarında önerilen tedavi rejimleri¹

Naif GT 1 HCV hastalar

ALT TİP	Sirotik olmayan		Kompanse sirozlu	
	Tedavi	Süre (hafta)	Tedavi	Süre (hafta)
GT 1a veya 1b	LDV/SOF	12 ^a	LDV/SOF	12
GT 1a	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12	OMV/PTV/RTV + DSV	24
GT 1b	OMV/PTV/RTV + DSV	12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12
			OMV/PTV/RTV + DSV	12
GT 1a	SMV + SOF ± RBV	12	SMV + SOF ± RBV	24
GT 1b	SMV + SOF	12	SMV + SOF	24

^a Tedavi öncesi HCV RNA < 6 million IU/ml olan hastalarda daha kısa tedavi süresi düşünülebilir ancak dikkatle uygulanmalıdır.

Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir $\pm$ Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1-Infected Treatment-Naïve Patients

- Daklatasvir+Asunaprevir kombinasyonu ilk olarak Japonya'da ve diğer genotip 1b hastalarının çok olduğu Kore ve Tayvan'da onaylanmıştır
- Avrupa'da Daklatasvir+Sofosbuvir kombinasyonu olarak kullanılabilmektedir

Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir ± Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1-Infected Treatment-Naive Patients

Hastaların tedavi cevapları, n(%)	DCV+ASV+ BCV-75mg (n = 80)	DCV+ASV+ BCV-150mg (n = 86)	DCV+ASV+ BCV-75mg+RBV (n = 21)
Tedavinin 4.haftası	80 (100)	82 (95.3)	21 (100)
Tedavinin 12.haftası	75 (93.8)	78 (90.7)	17 (81.0)
SVR 12.hafta	71 (88.8)	77 (89.5)	18 (85.7)
Viral “Breakthrough”	2 (2.5)	3 (3.5)	1 (4.8)
Relaps	4 (5.0)	2 (2.3)	0

Toplam 187 naif (%10 sirotik hastaların da dahil olduğu) HCV hastasının dahil olduğu çalışmada günde iki kez beclabuvir dozundan ve ribavirin eklenip eklenmemesinden bağımsız genotip 1 hastalarda 12 hafta kullanılabilir olarak görülmektedir

Everson GT, et al. *Liver Int.* 2015

Drug-Induced Immunoallergic Hepatitis During Combination Therapy With Daclatasvir and Asunaprevir

Yohei Fujii, Yoshihito Uchida, and Satoshi Mochid

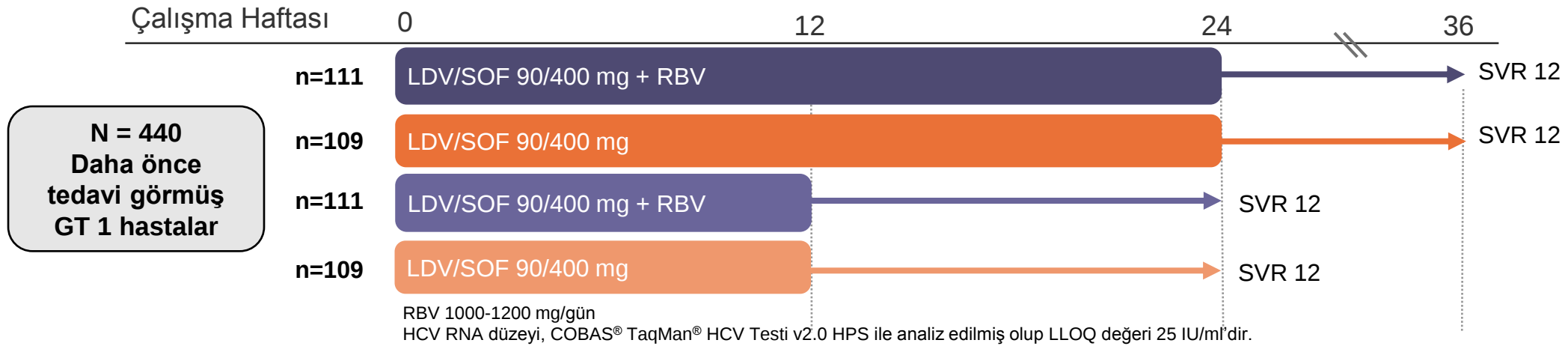
Hastada 15.günde ateş, döküntü, idrar renginde koyulaşma sarılık gelişmiş; ALT normal, HCV RNA 50 IU/mL'e düşmüş saptanırken

- Eozinofili ile ALT ve CRP yükselmeye başlamış
- 29.günde ateş, yüzde ödem ve lenfadenopati görülmüş
- 36. günde biyopsi yapılmış: ***a focal lobular necrosis accompanied by inflammatory infiltrates of eosinophils, lymphocytes, and plasma cells in the hepatic lobules and portal areas***
- Prednisolon başlanınca düzelmiş
- Bizim hastada yan etki gözlenmedi
- **Kalıcı viral yanıt elde edildi**

Tedavi deneyimliler

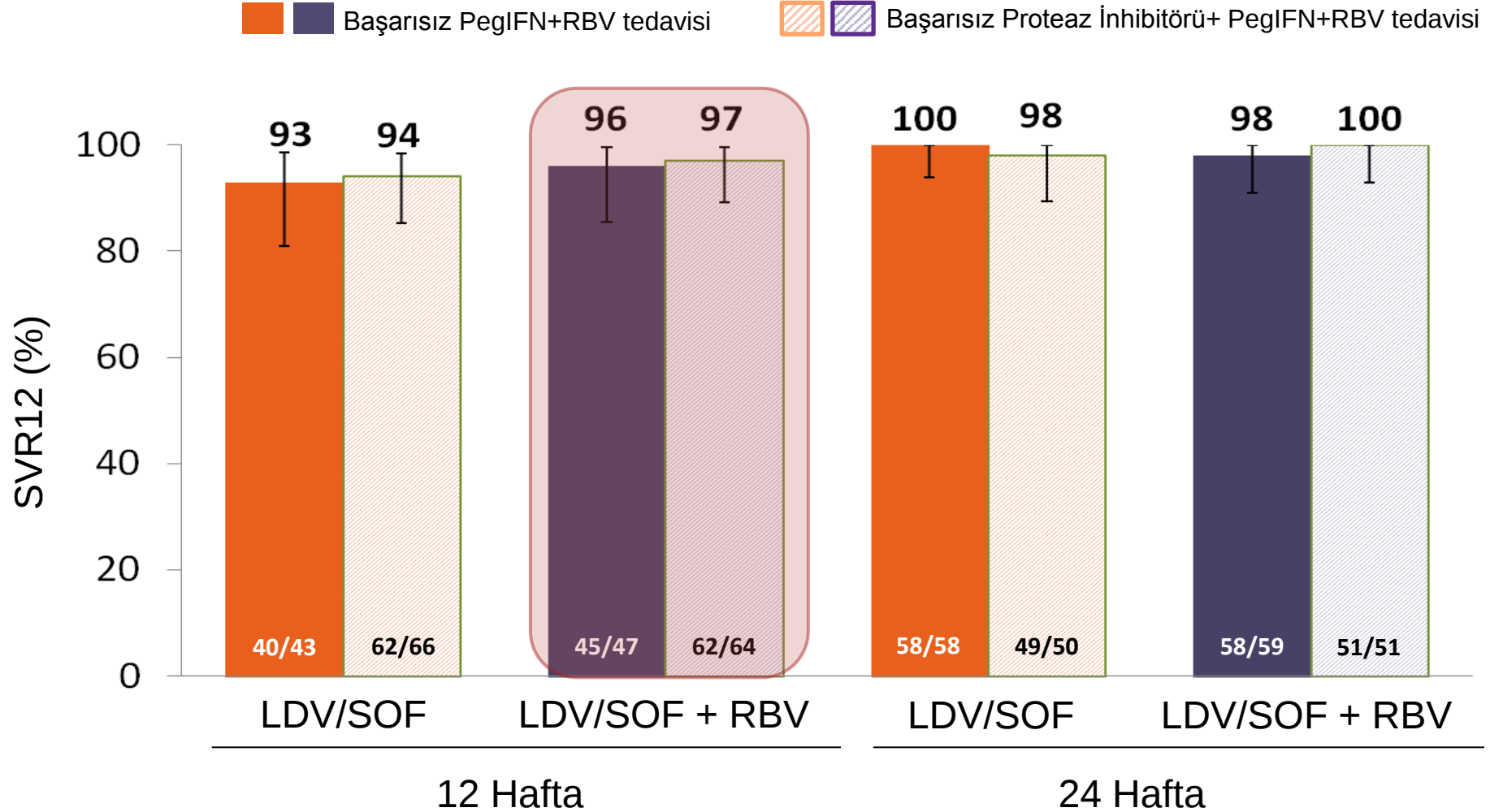


Daha Önce Tedavi Görmüş GT1 HCV Hastalarında LDV/SOF ile Tek Tablet Rejimi ± RBV (PegIFN + RBV ± BOC veya TVR)



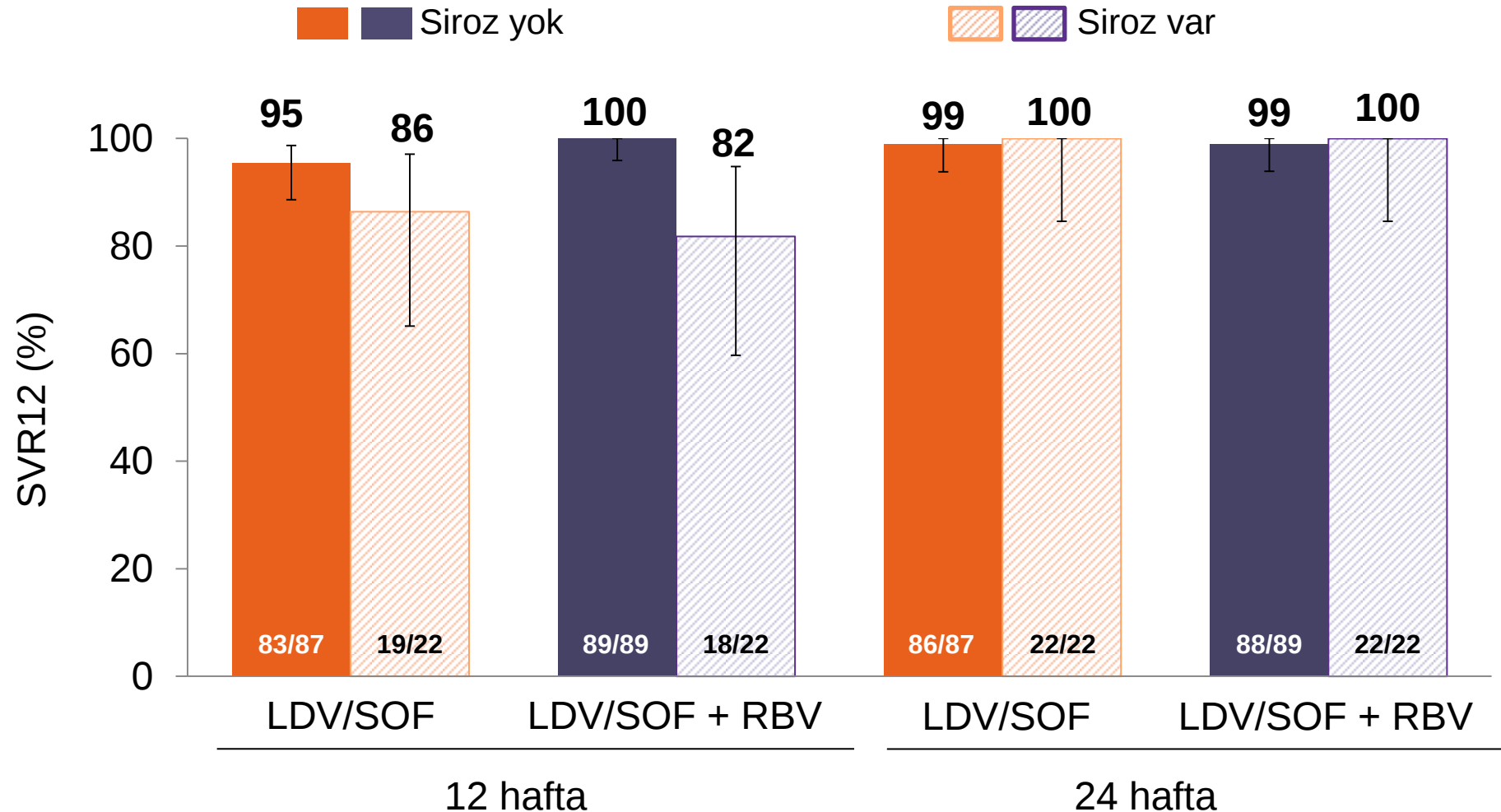
- Primer sonlanım noktası: SVR 12
- Sekonder sonlanım noktaları: SVR 4, SVR 24, güvenlik ve tolerabilite, tedavi sırasında ve sonrasında LDV ve SOF'a viral direnç
- Genişletilmiş dahil etme kriterleri
 - PI (proteaz inhibitörü) tedavisi başarısızlığı, sirotikler, yaş veya BMI üst sınırı yoktur, trombosit sayısı 50.000/mm³ veya üzeri
 - Opiat replasman tedavisine izin verilmiştir

PegIFN+RBV ve PI+PegIFN+RBV Tedavisi Başarısızlıklarında SVR12



Hata çubukları %95 güven aralığını göstermektedir

Siroz Varlığına Göre SVR12



Error bars represent 95% confidence intervals

Afdhal N, EASL, 2014, O109

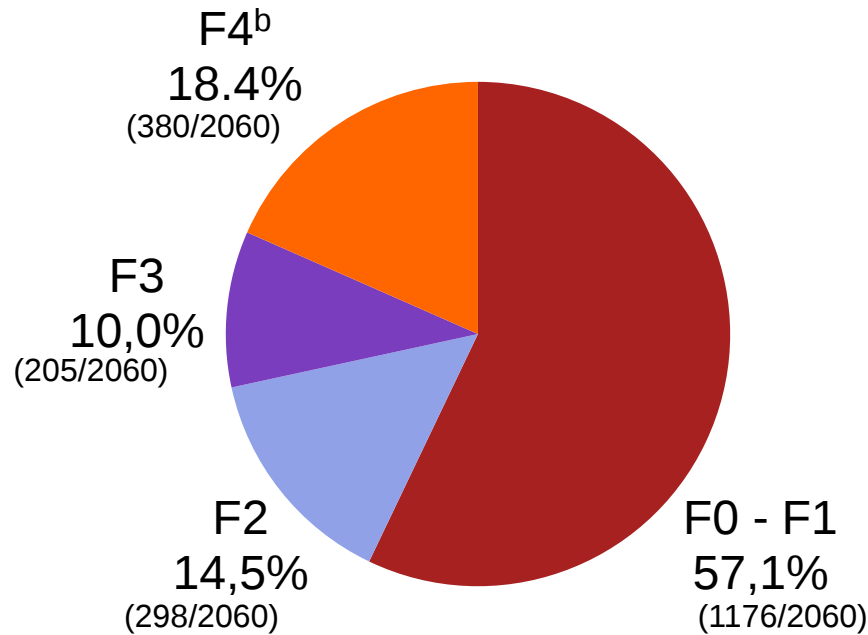
Afdhal N, et al. *N Engl J Med* 2014; 2014 Apr 12 [Epub ahead of print]

Bulgular: Demografik Özellikler

	Tedavi Almamış n=161	Tedavi Almış n=352	Toplam N=513
Ortalama yaş, y (aralık)	58 (35–77)	57 (23–77)	58 (23–77)
Erkek, n (%)	101 (63)	241 (68)	342 (67)
Siyah, n (%)	13 (8)	13 (4)	26 (5)
Asyalı, n (%)	27 (17)	52 (15)	79 (15)
Ortalama BMI, kg/m ² (aralık)	27 (18–44)	28 (17–50)	28 (17–50)
IL28B CC, n (%)	57 (35)	52 (15)	109 (21)
GT 1a, n (%)	86 (53)	220 (63)	306 (60)
Ortalama HCV RNA, log ₁₀ IU/mL (aralık)	6.4 (4.5–7.6)	6.5 (3.9–7.7)	6.4 (3.9–7.7)
Geçmişte PT etkisizliği	N/A	240 (68)	240 (47)
Siroz belirleme yöntemi, n (%)			
Karaciğer biyopsisi	72 (45)	169 (48)	241 (47)
FibroScan >12,5 kPa	65 (40)	160 (45)	225 (44)
FibroTest >0.75 + APRI >2*	24 (15)	23 (7)	47 (9)

Fibroz Dağılımı – Faz 3 Araştırmalar Başlangıç

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± Ribavirin çalışmaları (N=2060)^a

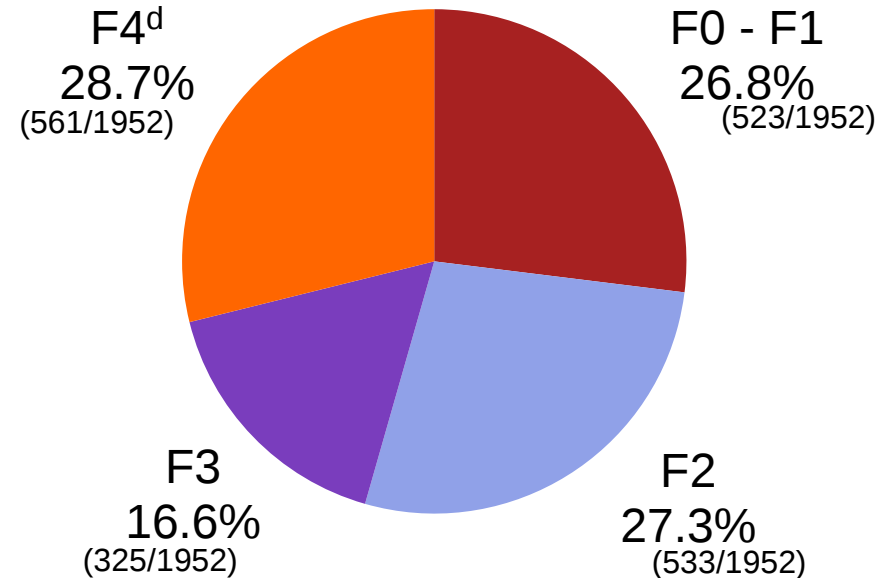


- 28.4% F3/F4

^aOne genotype 1a patient enrolled with a FibroTest result of F4 did not have a confirmatory liver biopsy or FibroTest data available

^bCirrhosis detected by biopsy or FibroScan score ≥ 14.6 kPa

LDV/SOF çalışmaları (N=1952)^c

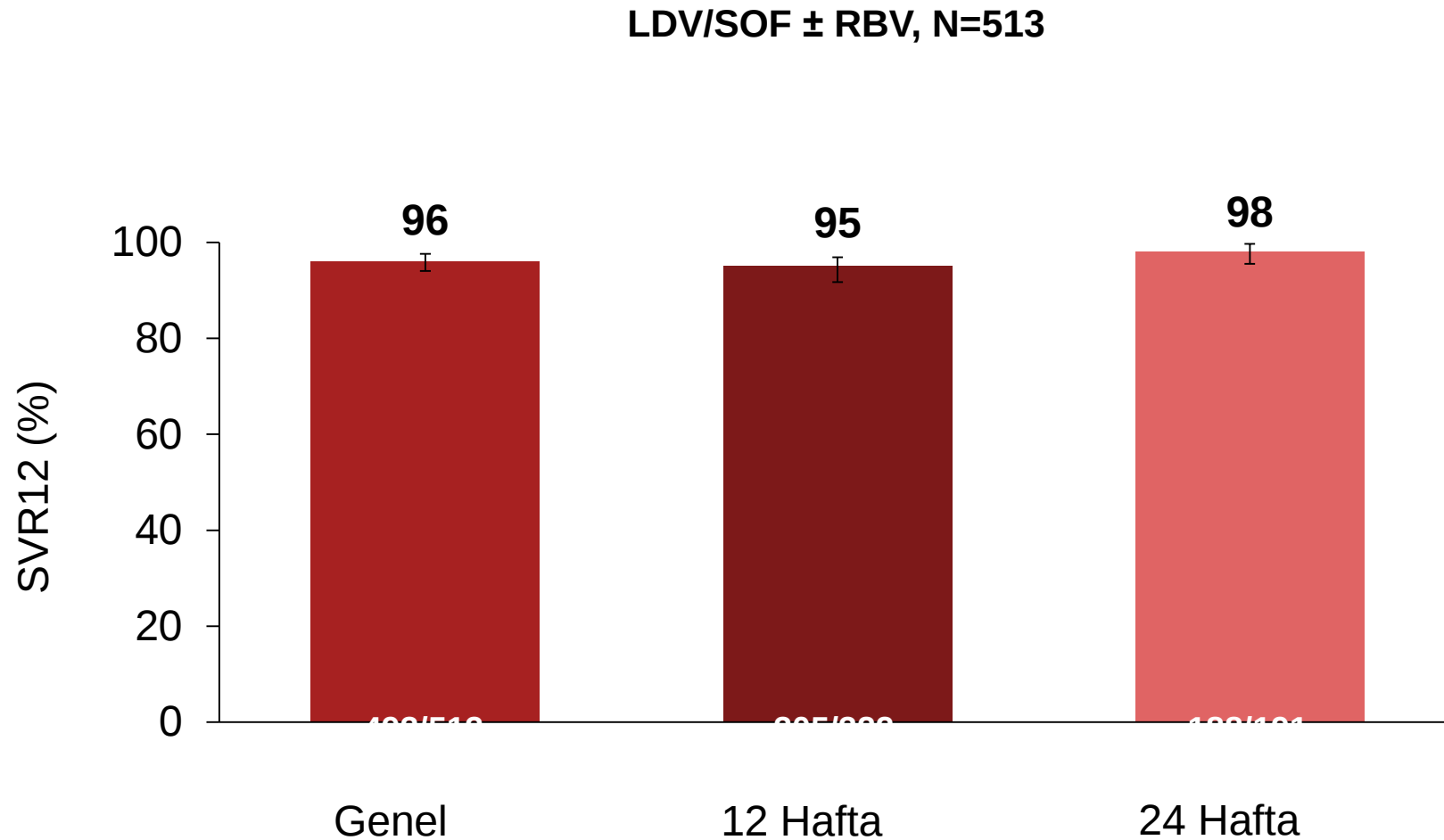


- 45.3% F3/F4

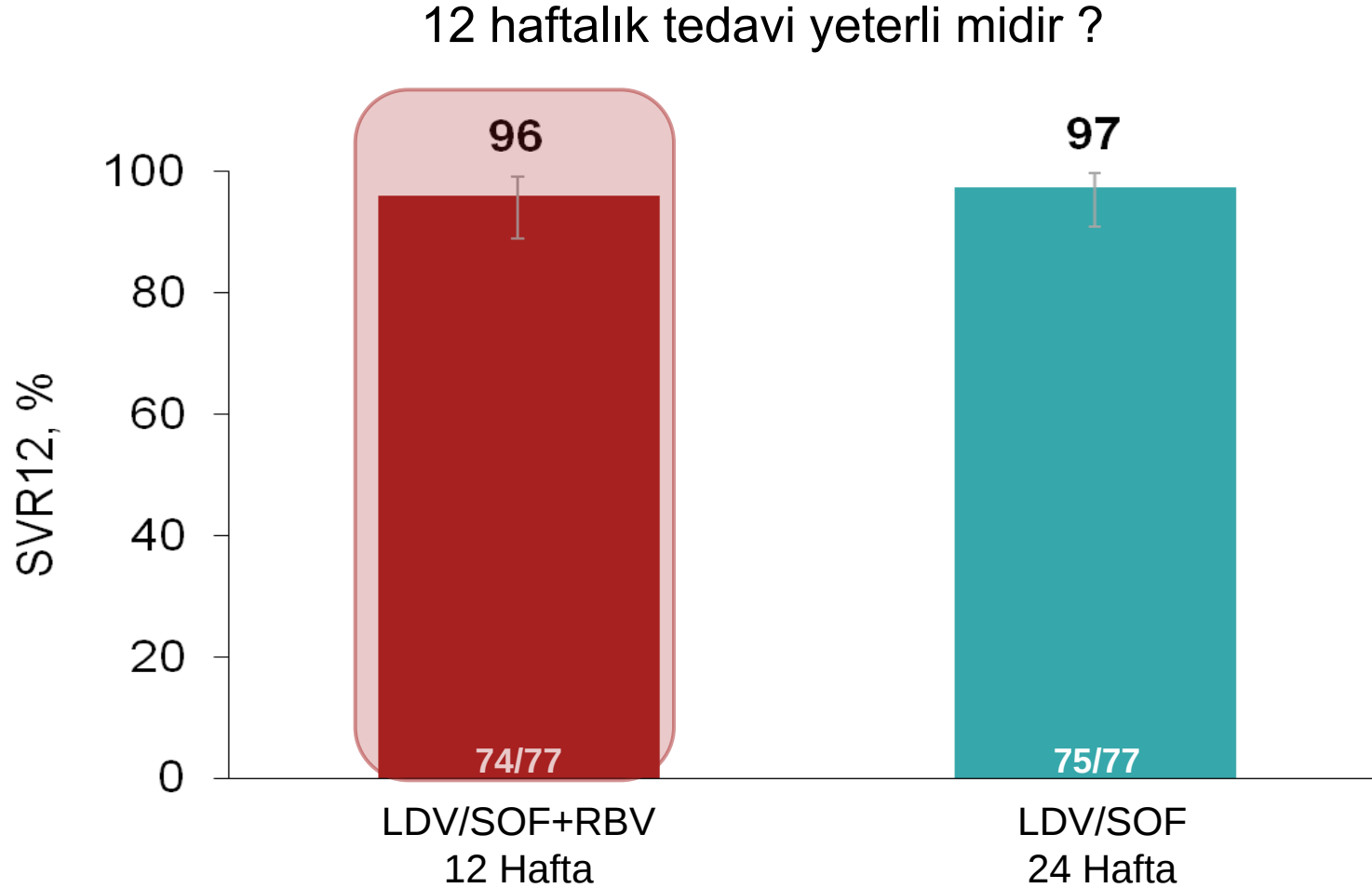
^c4, 2, and 3 patients in ION-1, ION-2, and ION-3, respectively, did not have interpretable results

^dCirrhosis detected by FibroTest. 7.0% (136/1952) cirrhosis confirmed by biopsy

Bulgular: Genel ve Tedavi Süresine Göre SVR12



Tedavi Deneyimli Siroz Hastalarında LDV/SOF: SVR12



Geçmişte PI etkisiz olan siroz hastalarının %97'sinde SVR12 sağlanmıştır

AASLD kılavuzlarında önerilen tedavi rejimleri¹

Tedavi deneyimli GT 1 HCV hastalar

Popülasyon	Sirotik olmayan		Kompanse sirozlu	
	Tedavi	Süre (hafta)	Tedavi	Süre (hafta)
Önceden Peg-IFN/RBV				
GT 1a veya 1b GT 1a veya 1b	LDV/SOF	12	LDV/SOF LDV/SOF + RBV	24 12
GT 1a GT 1b	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV OMV/PTV/RTV + DSV	12 12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV OMV/PTV/RTV + DSV + RBV*	24 12
GT 1a veya 1b	SMV + SOF ± RBV	12	SMV + SOF ± RBV	24
Önceden SOF				
GT 1a veya 1b	Tedavi ertelenir ^a		LDV/SOF ± RBV	24
Önceden PI				
GT 1a veya 1b GT 1a veya 1b	LDV/SOF	12	LDV/SOF LDV/SOF + RBV	24 12

*AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatology 2015;62:932; RBV siz

a Sınırlı verilere göre, ilerlemiş fibrozis bulunmayan ve acil HCV tedavisi gerektirmeyen hastalarda ilave verilere bağlı olarak veya klinik çalışmalar dikkate alınarak antiviral tedavi ertelenmelidir.

HCV=hepatit C virüsü. BOC=boseprevir. DSV=dasabuvir. LDV=ledipasvir. OMV=ombitasvir. Peg-IFN=peginterferon alfa 2a. PTV=paritaprevir. RBV=ribavirin. RTV=ritonavir. SMV=simeprevir. SOF=sofosbuvir. TVR=telaprevir.

Randomized Comparison of Daclatasvir + Asunaprevir versus Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Japanese HCV Patients

Hiromitsu Kumada, Fumitaka Suzuki, Yoshiyuki Suzuki, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Shigetoshi Fujiyama, Takayoshi Ito, Yoshito Itoh, Etsuko Tamura, Tomoko Ueki, Hiroki Ishikawa, Wenhua Hu, Fiona McPhee, Misti Linaberry, and Eric Hughes

n %	Tedavi naif DCV+ASV (n=119)	Tedavi naif TVR+PEGINF/RBV (n=111)	Relaps DCV+ASV (n=22)
Ortalama HCV RNA log ₁₀ (IU/mL) (SD) >800 000	6.84 (0.58) 94.1	6.76 (0.75) 88.3	7.01 (0.50) 100
IL28B rs12979860 genotip			
CC	66.4	66.7	72.7
CT	31.9	28.8	13.6
TT	0.8	3.6	
SVR 12	89.1	62.2	95.5
HCV RNA negatifleşmesi 4.hafta	82.4	68.5	86.4
Fibrotest			
F0-1	60.5	46.8	63.6
F2-3	26.9	36.0	27.3
F4	5.0	11.7	4.5

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± RBV ve LDV/SOF ile ilgili kontrendikasyonlar

	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± RBV		LDV/SOF
Kontrendikasyonlar	Ciddi karaciğer yetersizliği olanlar Child-Pugh B-C Ethinylestradiol-içeren ilaçlar CYP3A4 substratları: alfuzosin, amiodaron, astemizole, terfenadin, sisaprid, kolşisin, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metil-ergometrin, fusidik asit, oral midazolam, triazolam, pimozid, ketiapin, kinidin, salmeterol, sildenafil (PAHiçin), Tikagrelor Statinler: atorvastatin, lovastatin, simvastatin,	Enzim indükleyiciler: Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin, etravirin, Enzalutamid, mitotan, Rifampisin, St John's Wort CYP3A4 inhibitörleri: Kobisistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, sakonavir, tipranavir, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol Klaritromisin, telitromisin, konivaptan	Rosuvastatin St. John's Wort (Sarı kantaron) Amiadoron*
Bölüm 4.3			
Etkileşim listesi	Yaşlı ve HCV enfeksiyonlu hastalarda sıklıkla kullanılan ve etkileştiği ilaçlarla ilgili uzun listeler		

HARV...
Viekirax KUB, Sub 2015

*Amiodaron ile LDV/SOF'un birlikte uygulanması semptomatik bradikardiye yol açabilir. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. LDV/SOF ile birlikte amiodaron uygulanması önerilmez; birlikte uygulama gerekiyorsa, kardiyak izleme önerilir

EASL 2015 kılavuzlarında öneriler¹

- **Sofosbuvir ve antiretroviral ilaçlar arasında ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (A2)**
- **Sofosbuvir ve ledipasvirin sabit doz kombinasyonları tüm antiretrovirallerle birlikte kullanılabilir.** Bununla birlikte, bu rejim tenofovir/emtrisitabinin atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir ya da elvitegravir/kobisitat kombinasyonları ile mümkünse kullanılmamalıdır veya dikkatle kullanılmalı ve böbrekler açısından sıklıkla izlenmelidir (**B1**).
- **Ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir kombinasyonu efavirenz, etravirin ya da nevirapin ile birlikte kullanılmamalı ve rilpivirin ile verildiğinde tekrarlanan EKG takibiyle birlikte dikkatle kullanılmalıdır.** Atazanavir ve darunavir, ritonavirsiz verilmelidir ve diğer proteaz inhibitörlerinin bu kombinasyon ile kullanımı kontrendikedir. Elvitegravir/kobisistat, ek güçlendirici etki nedeni ile bu rejimle birlikte kullanılmamalıdır (**B1**)

Posttransplant HCV nüksünün tedavisinde ilaç etkileşimleri önemlidir

- Immunsupresiflerin doz ayarı gerekmez
 - Sofosbuvir / ledipasvir
 - Sofosbuvir / daclatasvir
- Immunsupresiflerin doz ayarı gerekir
 - Paritaprevir /ritonavir + ombutasvir + dasabuvir
 - Tacrolimus 0.5 mg / haftada 1
 - Siklosporin 1/5 dozu / günde
 - Sofosbuvir / simeprevir
 - Siklosporinli rejimlerle kullanılmaz

Yan etkiler

- 65 yaş üstü (SVR12: %98; 258/264) ve 65 yaş altı (SVR12: %97; 1965/2029) hastalar iki grup olarak ele alındığında:
- En sık (>%10)yan etki; halsizlik ve baş ağrısı
- Yan etkiler nedeni ile ilaca devam etmeme oranı her iki grupta da aynı
- Ribavirin eklenmesi yan etkileri artırıyor ama etkinliği daha fazla artırmıyor

The Cost-effectiveness, Health Benefits, and Financial Costs of New Antiviral Treatments for Hepatitis C Virus

Yeni tedavilerin getirdiği mali ve yaşamsal kazanç

- Genotip 1 için pegile interferon ribavirin (PR) + proteaz inhibitörü (PI) ve genotip 2/3 için sadece PR ile genotip 1/4 için PR+SOF ve genotip 2/3 için SOF+R ile karşılaştırıldığında QALY (kaliteye indeksli yaşam yılı) 555 226 artarken, ölümler 80 682 ve maliyet 26.2 milyar \$ azalıyor ve kaliteye indeksli yaşam yılına düşen artımsal maliyet etkinlik oranı 47 304\$ geri kazanılıyor
- Genotip 1/4 için PRSOF/SOFR; genotip 2/3 için SOFR ile SOFSimeprevir karşılaştırıldığında QALY (kaliteye indeksli yaşam yılı) 1 110 451 artarken, ölümler 164 540 ve maliyet 80.1 milyar \$ azalıyor ve kaliteye indeksli yaşam yılına düşen artımsal maliyet etkinlik oranı 72 169\$ geri kazanılıyor

Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies

K. Deterding, C. Honer zu Siederdissen, K. Port, P. Solbach, L. Sollik, J. Kirschner, C. Mix, J. Cornberg, D. Worzala, H. Mix, M. P. Manns, M. Cornberg, H. Wedemeyer

- **80 ileri evre HCV ile ilişkili karaciğer sirozu** (34'ü Child B/C; 42'sinde trombositler 90000>
- **İnterferonsuz tedavi**
 - sofosbuvir/ribavirin (n = 56),
 - sofosbuvir/simeprevir +/- ribavirin (n = 15)
 - sofosbuvir/daklatasvir +/- ribavirin (n = 9)
- HCV genotip 1 (n = 50); HCV genotip 2 (n = 4); genotip 3 (n = 24); genotip 4 (n = 2)
- Hastaların çoğunda karaciğer fonksiyon parametrelerinde albumin, bilirubin, kolinesteraz ve protrombin zamanı da dahil genotipden bağımsız olarak düzelme görülmüş
- MELD skorları tedavi sonrası 12 haftaya kadar % 44'ünde iyileşme olarak ama %15'inde kötüleşme olarak saptanmış
- SVR %63 hastada elde edilmiş
- **Karaciğer nakil ihtiyacında belirgin azalma**

ilaç etkileşimleri

www.hep-druginteractions.org