



Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Diğer ilaçlar

Doç.Dr. Özgür Günal

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

AD

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection

European Association for the Study of the Liver*

- (The number of chronically infected persons worldwide is estimated to be about 160 million, but most of them are unaware of their infection.)
- Tüm dünyada yaklaşık 160 milyon Hepatit C virüsü ile enfekte insan olduğu tahmin ediliyor, ancak bunların çok az bir kısmı bunun farkında

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection

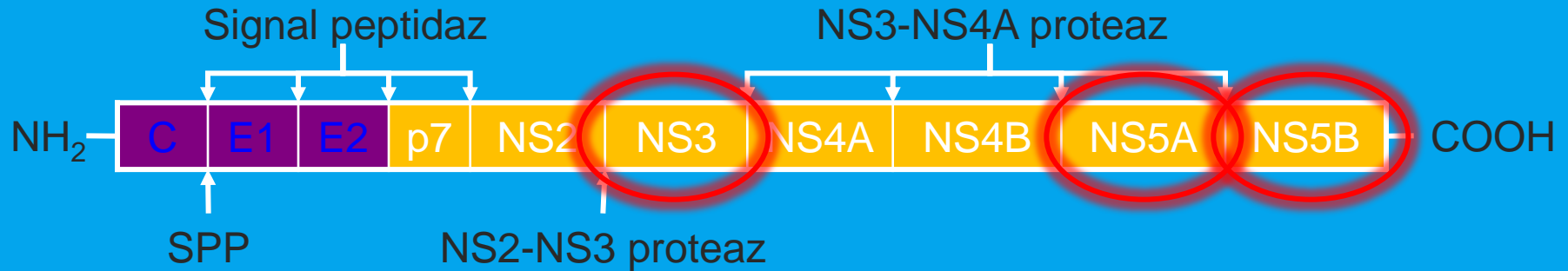
European Association for the Study of the Liver*

HCV tedavisinde kontrendikasyonlar

- Kontrol edilemeyen depresyon, psikoz ve epilepsi
- Gebelik veya yetersiz kontrasepsiyon
- Ciddi sistemik hastalıklar (Kalp, Akciğer vb.)
- Dekompanse karaciğer hastalığı

(Kontrendikasyonlar üçlü tedavi içinde benzer)

Direk etkili antivirallerin hedefi



NS3/4A proteaz inhibitörleri	NS5A inhibitörleri	NS5B polimeraz inhibitörleri
<u>Telaprevir</u>	BMS-790052	<i>Nukleosid</i>
<u>Boceprevir</u>	ABT 267	Mericitabine (R7128)
BI 201335		IDX-184
TMC435		PSI-7977
Danoprevir (R7227/ITMN-191)		<i>Non-nukleosid</i>
GS 9256		ABT-333
BMS 650032		ANA598
ACH 1625		GS 9190
ABT 450		BI 207127
		Filibuvir (PF-868554)
		ABT-072
		VX-222

Daklatasvir + Asunaprevir

- **Daklatasvir**; NS5A replikasyonunu inhibe eden potent pan-genotipik etkili bir antiviral.

Gao M. Curr Opin Virol 2013;3:514-520.

- **Asunaprevir**; HCV genotip 1, 4, 5 ve 6 üzerine etkili selektif NS3 proteaz inhibitörü

McPhee F, Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5387-5396.

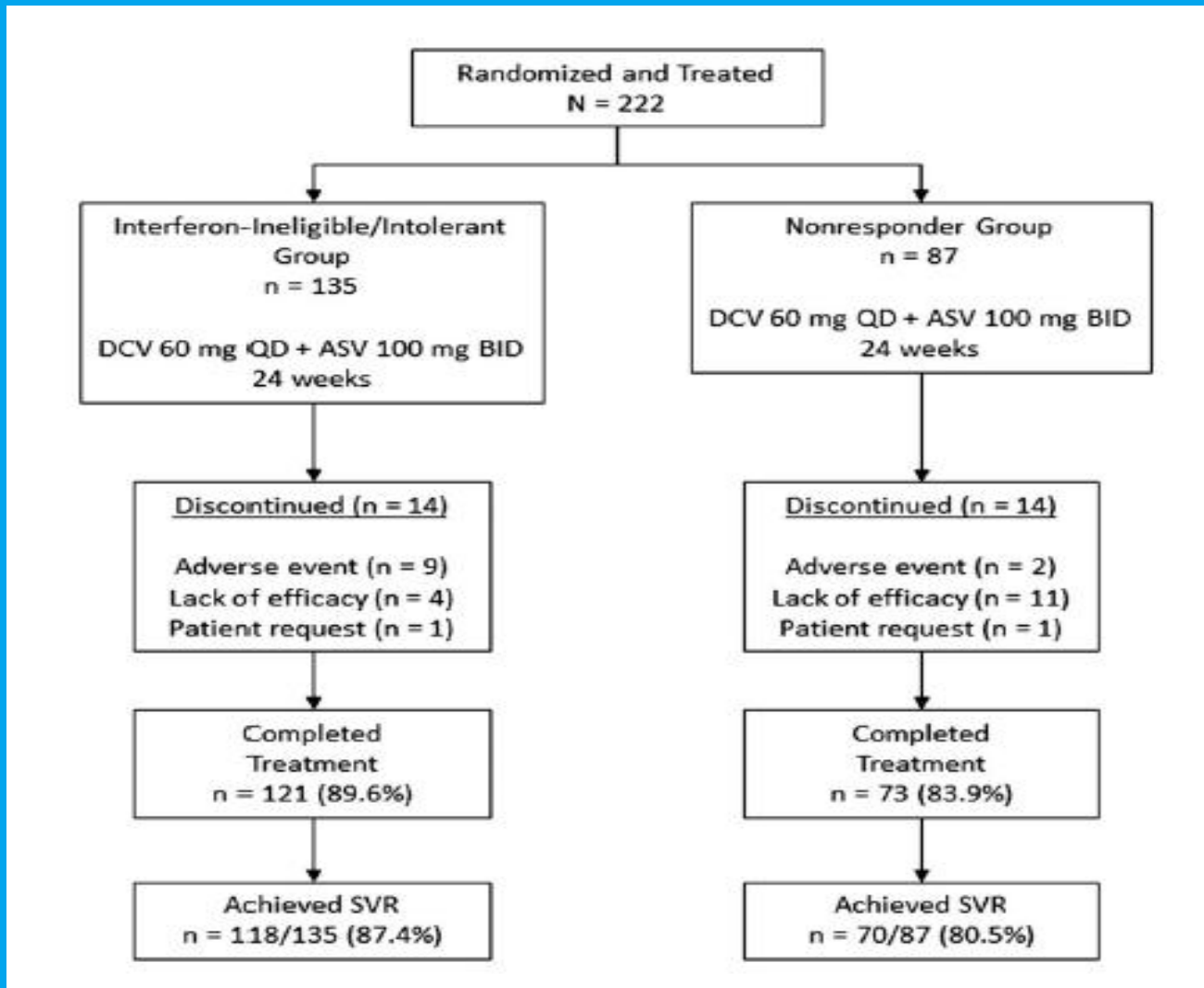
RAPID COMMUNICATION**Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b Infection**Hiromitsu Kumada,¹ Yoshiyuki Suzuki,¹ Kenji Ikeda,¹ Joji Toyota,² Yoshiyasu Karino,² Kazuaki Chayama,³

- Japonyada 24 merkezin 222 HCV genotip 1b hastası ile katıldığı çalışma.
- 24 hafta boyunca tedavi verilmiş ve tedaviden sonra 12. haftada HCVRNA < 15 IU/ml olması KVVY kabul edilmiş.
- Hastaların 135'i interferon uyumsuz/intoleran ve 87'si PegIFN/RIB nonresponder.
- Daklatasvir 60 mg/gün ve Asunaprevir 100 mg 2x1 kullanılmış.

RAPID COMMUNICATION

Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b Infection

Hiromitsu Kumada,¹ Yoshiyuki Suzuki,¹ Kenji Ikeda,¹ Joji Toyota,² Yoshiyasu Karino,² Kazuaki Chayama,³



RAPID COMMUNICATION**Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b Infection**Hiromitsu Kumada,¹ Yoshiyuki Suzuki,¹ Kenji Ikeda,¹ Joji Toyota,² Yoshiyasu Karino,² Kazuaki Chayama,³

- Sirotik hastalarda (Kompanse siroz) KVY oranı %90.9 iken non-sirotik hastalarda %84
- IL28B CC genotipi olanlarda KVY oranı %84.5 iken non-CC olanlarda %84.8
- Hastaların %12,6 sında yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırılmış.
- En sık yan etkiler; nazofarenjit, KcFT yüksekliği, baş ağrısı, ishal ve ateş.

Daklatasvir + Sofosbuvir

- **Daklatasvir**; NS5A replikasyonunu inhibe eden potent pan-genotipik etkili bir antiviral.
- **Sofosbuvir**; NS5B polimeraz inhibitörü
- Her iki ilaçta potent antiviral ve geniş genotip etkinliğine sahip

Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection

Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardiner, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D.,

- HCV genotip 1
 - 126 naiv hasta KVY oranı %98 (12 hft tedavi)
 - Daha önce proteaz inhb. (boseprevir, telaprevir) kullanmış ve KVY elde edilememiş 41 hastada KVY oranı %98 (24 hft tedavi)
 - 12 hft tedavi ile KVY oranı genotip 1a'da %98, 1b' de %100

Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection

Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardiner, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D.,

- HCV genotip 1
 - IL28B-CC genotipinde KVY oranı %93, non-CC genotiplerde %98
 - Ribavirin kombinasyon grubunda KVY %94, kombinasyon olmayanlarda %98
 - En sık yan etkiler; yorgunluk, baş ağrısı ve bulantı

Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection

Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardiner, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D.,

- HCV genotip 2 de (26 hasta) KVY oranı %92
- HCV genotip 3 de (18 hasta) KVY oranı %89
- Çalışmanın sonucunda Daklatasvir+sofosbuvir kombinasyonunun genotip 1,2 ve 3 olan naiv ve daha önce boseprevir ve telaprevir deneyimli hastalarda yüksek KVY oranı gösterdiği vurgulanmış

Faldepravir

- HCV NS3/4 A proteaz inhibitörü
- 120 mg günde tek doz kullanılıyor
- PegIFN + Ribavirin ile kombine olarak kullanılmış.

[Dieterich D et al, SILEN-C3: A Phase 2 Randomized Trial with Faldaprevir plus PegIFN/Ribavirin in Treatment-naive HCV Genotype-1-infected Patients.](#) [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2014 Apr 7. [Epub ahead of print]

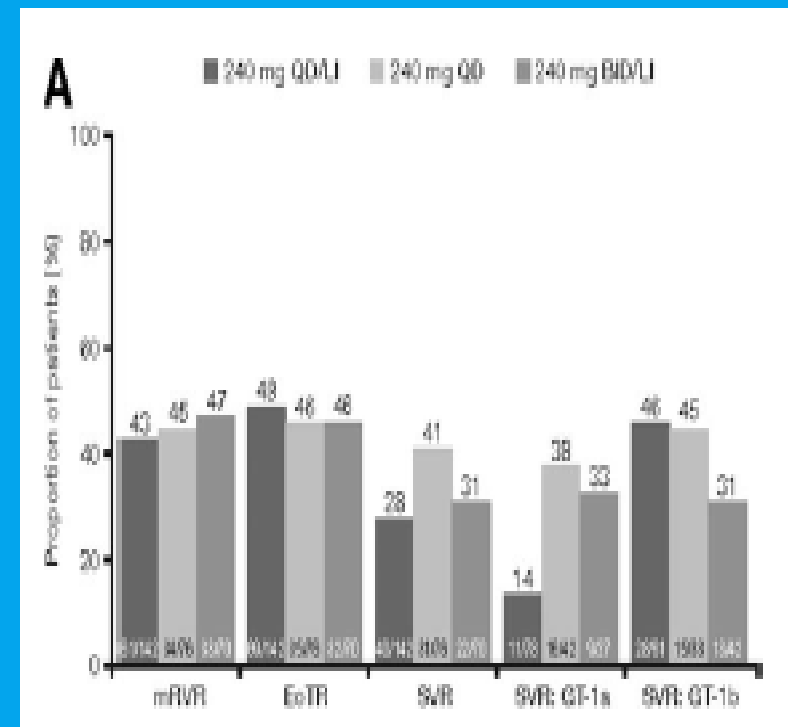
- 160 naiv HCV genotip 1 hastası
- Çalışma iki kola ayrılmış;
 - 12 hft Faldepravir + 24 hafta PegIFN+RIB, KVY oranı %67
 - 24 hafta Faldepravir + 48 hafta PegIFN+RIB, KVY oranı %74
 - Yan etkiler nedeniyle ilaç bırakma oranı %6
 - En sık yan etkiler bulantı, kaşıntı, döküntü, cilt kuruluğu, baş ağrısı ve halsizlik

Faldaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Virus Genotype-1 Patients With Prior Nonresponse: SILEN-C2 Trial

Mark S. Sulkowski,¹ Marc Bourlière,² Jean-Pierre Bronowicki,³ Tarik Asselah,⁴ Jean-Michel Pawlotsky,⁵

24 hafta Faldepravir + 48 hafta PegIFN+RIB

- Faldepravir 240 mg tekdoz Tedavisi ile daha önce tam yanıtızlarda KVY %35 parsiyel yanıtta %50



Ledipasvir + Sofosbuvir

- **Ledipasvir:** HCV genotip 1a ve 1b ye etkili NS5A inhibitörü
- **Sofosbuvir:** NS5B polimeraz inhibitörü

ORIGINAL ARTICLE

**Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks
for Chronic HCV without Cirrhosis**

Kris V. Kowdley, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., K. Rajender Reddy, M.D.,
Lorenzo Rossaro, M.D., David E. Bernstein, M.D., Eric Lawitz, M.D.,

- 647 non-sirotik ve genotip 1 naiv hasta
- Hastaların çoğunluğu HCV genotip 1a, non-hispanik, beyaz erkeklerden oluşuyor.
- Hastaların yaklaşık %56 sı F0-F2 aralığında

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis

Kris V. Kowdley, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Lorenzo Rossaro, M.D., David E. Bernstein, M.D., Eric Lawitz, M.D.,

Table 2. Response during and after Treatment.

Response	LDV-SOF for 8 Wk (N= 215)	LDV-SOF + RBV for 8 Wk (N=216)	LDV-SOF for 12 Wk (N=216)
HCV RNA <25 IU/ml			
During treatment period — no./total no. (%)*			
At wk 2	190/215 (88)	195/214 (91)	197/216 (91)
At wk 4	215/215 (100)	211/213 (99)	216/216 (100)
After end of treatment — no. (%)			
At wk 4	207 (96)	205 (95)	208 (96)
At wk 12	202 (94)	201 (93)	206 (95)
Virologic failure during treatment — no.	0	0	0
Relapse in patients with HCV RNA <25 IU/ml at end of treatment — no. (%)	11 (5)	9 (4)	3 (1)
Lost to follow-up — no.	1	5	7
Withdrew consent — no.	1	1	0

* Data shown are for patients for whom HCV RNA results were available.

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis

Kris V. Kowdley, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Lorenzo Rossaro, M.D., David E. Bernstein, M.D., Eric Lawitz, M.D.,

- En sık yan etkiler (tüm gruplarda)
- Bulantı
- Baş ağrısı
- Kusma
- İştahsızlık
- Diyare

Table 3. Treatment Discontinuations, Adverse Events, and Hematologic Abnormalities.*

Variable	LDV-SOF for 8 Wk (N=215)	LDV-SOF+RBV for 8 Wk (N=216)	LDV-SOF for 12 Wk (N=216)
Duration of treatment — wk	8.1±0.2	8.0±0.9	12.0±0.9
Discontinuation of ledipasvir-sofosbuvir owing to adverse event — no. of patients (%)	0	1 (<1)	2 (1)
Serious adverse event — no. of patients (%)	4 (2)	1 (<1)	5 (2)
Any adverse event — no. of patients (%)	145 (67)	165 (76)	149 (69)
Common adverse event — no. of patients (%)†			
Fatigue	45 (21)	75 (35)	49 (23)
Headache	30 (14)	54 (25)	33 (15)
Nausea	15 (7)	38 (18)	24 (11)
Insomnia	11 (5)	26 (12)	15 (7)
Irritability	3 (1)	29 (13)	9 (4)
Diarrhea	15 (7)	13 (6)	9 (4)
Arthralgia	9 (4)	11 (5)	16 (7)
Constipation	9 (4)	13 (6)	8 (4)
Dizziness	6 (3)	13 (6)	9 (4)
Rash	3 (1)	19 (9)	5 (2)
Pruritus	2 (1)	16 (7)	5 (2)
Cough	3 (1)	12 (6)	7 (3)
Anemia	2 (1)	17 (8)	2 (1)
Muscle spasms	3 (1)	11 (5)	6 (3)
Dyspnea	0	11 (5)	1 (<1)
Hematologic abnormality — no. of patients (%)			
Hemoglobin level <10 g/dl	0	11 (5)	1 (<1)
Lymphocyte count 350 to <500 per mm ³	0	1 (<1)	0
Neutrophil count 500 to <750 per mm ³	0	1 (<1)	1 (<1)

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 17, 2014

VOL. 370 NO. 16

**Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV
Genotype 1 Infection**

Nezam Afdhal, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., David R. Nelson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Stuart C. Gordon, M.D.,

- 440 tedavi deneyimli genotip 1 hasta
- Öncesinde IFN+RIB veya IFN+RIB+Proteaz inb. Kullanmış hastalar
- %20 si siroz ve %79'u HCV genotip 1a
- Hastalar Ledipasvir+Sofosbuvir 12 ve 24 hafta ve Ledipasvir+Sofosbuvir+RIB 12 ve 24 hafta olacak şekilde 4 gruba ayrılmış.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 17, 2014

VOL. 370 NO. 16

Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., David R. Nelson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Stuart C. Gordon, M.D.,

Table 2. Response during and after Treatment.

Response	12-Wk Regimen		24-Wk Regimen	
	LDV-SOF (N=109)	LDV-SOF + RBV (N=111)	LDV-SOF (N=109)	LDV-SOF + RBV (N=111)
	<i>number (percent)</i>			
HCV RNA <25 IU/ml				
During treatment				
At 2 wk	89 (82)	92 (83)	89 (82)	93 (84)
At 4 wk	109 (100)	110 (99)	108 (99)	110 (99)
At end of treatment	108 (99)*	111 (100)	109 (100)	110 (99)
After end of treatment				
At 4 wk	103 (94)	107 (96)	109 (100)	110 (99)
At 12 wk	102 (94)	107 (96)	108 (99)†	110 (99)
Virologic breakthrough during treatment	0	0	0	1 (1)‡
Relapse	7 (6)	4 (4)	0	0

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 17, 2014

VOL. 370 NO. 16

**Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV
Genotype 1 Infection**

Nezam Afdhal, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., David R. Nelson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Stuart C. Gordon, M.D.,

Relaps/kısmi yanıt ve primer yanıtı olmayan hastalarda da KVV oranları %95 civarında

Sirotik hastalarda 12 haft. Ledipasvir+Sofosbuvir ile KVV %86, Ledipasvir+Sofosbuvir+RIB %82

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 17, 2014

VOL. 370 NO. 16

**Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV
Genotype 1 Infection**

Nezam Afdhal, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., David R. Nelson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Stuart C. Gordon, M.D.,

Sonuç

- Tedavi deneyimli HCV genotip 1 hastalarında günlük Ledipasvir + Sofosbuvir tedavisi yüksek KVV oranına sahiptir.

En sık görülen yan etkiler;

- halsizlik
- baş ağrısı
- bulantı

ABT-450/r (AbbVie)+ Ombitasvir + Dasabuvir

- **ABT-450/r** : NS3/4A Proteaz inhibitörü + ritonavir
- **Ombitasvir**: NS5A inhibitörü
- **Dasabuvir**: Non-nükleozid polimeraz inhibitörü

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of HCV with ABT-450/r–
Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin

Jordan J. Feld, M.D., M.P.H., Kris V. Kowdley, M.D., Eoin Coakley, M.D.,

- 471 non-sirotik, HCV genotip1 naiv hasta
- 12 hafta süreyle ABT-450/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirin kullanılmış.

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin

Jordan J. Feld, M.D., M.P.H., Kris V. Kowdley, M.D., Eoin Coakley, M.D.,

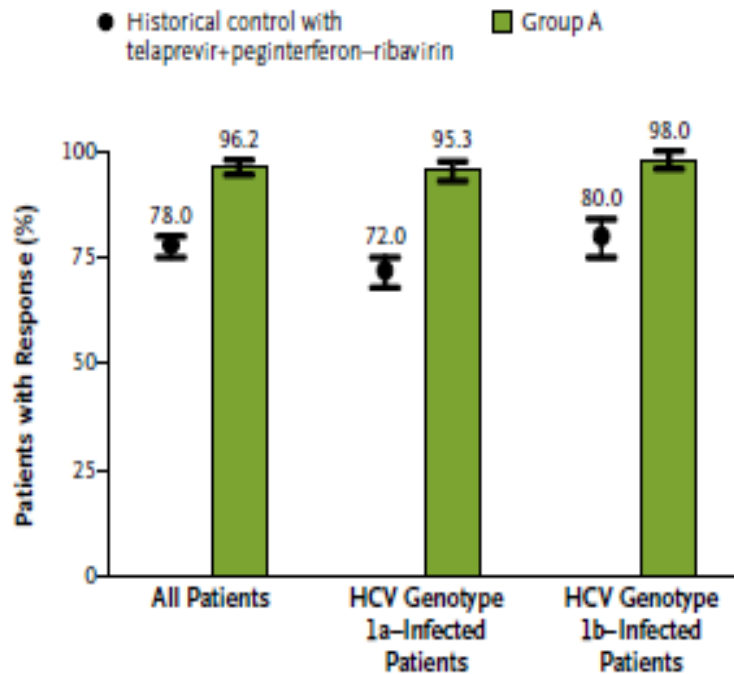


Figure 2. Rates of Sustained Virologic Response among All Patients and According to HCV Genotype in the Historical Control Group and in Group A.

En sık yan etkiler:

- baş ağrısı,
- halsizlik-yorgunluk
- bulantı

Retreatment of HCV with ABT-450/r– Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin

Stefan Zeuzem, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., Tolga Baykal, M.D.,

- 394 non-sirotik, genotip 1, tedavi deneyimli (IFN+RIB) hasta 12 haftalık tedavi
- Tüm hasta grubunda KVY %96.3
- Relaps hastalarında KVY %95.3
- Parsiyel yanıtta KVY %100
- Tam yanıtınlarda KVY %95.2

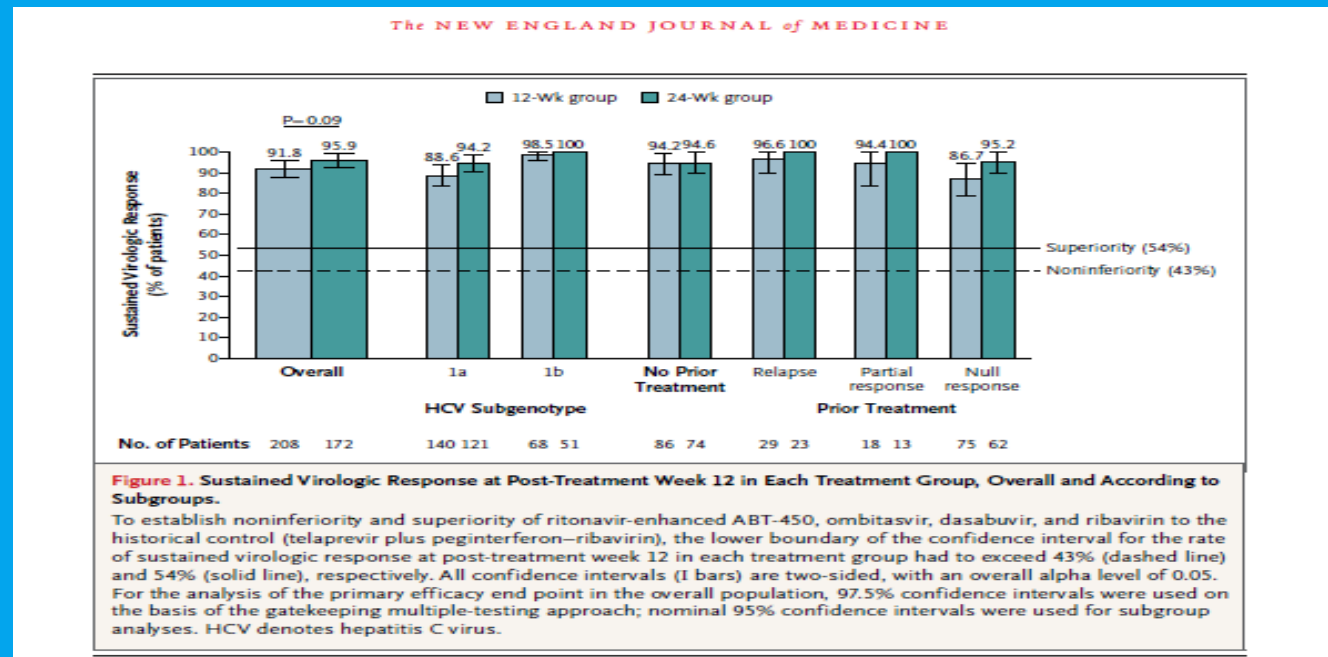
Table 2. Virologic Response in Patients Receiving the Active Regimen during the Double-Blind Period.

Variable	Sustained Virologic Response at Post-Treatment Wk 12	Virologic Failure		Premature Treatment Discontinuation [#]
		During Treatment [†]	Relapse [‡]	
		no. of patients/total no. (%)		
All patients	286/297 (96.3)	0	7/293 (2.4)	4/297 (1.3)
Type of prior response				
Relapse	82/86 (95.3)	0	1/83 (1.2) [§]	3/86 (3.5)
Partial response	65/65 (100)	0	0	0
Null response	139/146 (95.2)	0	6/145 (4.1) [¶]	1/146 (0.7)

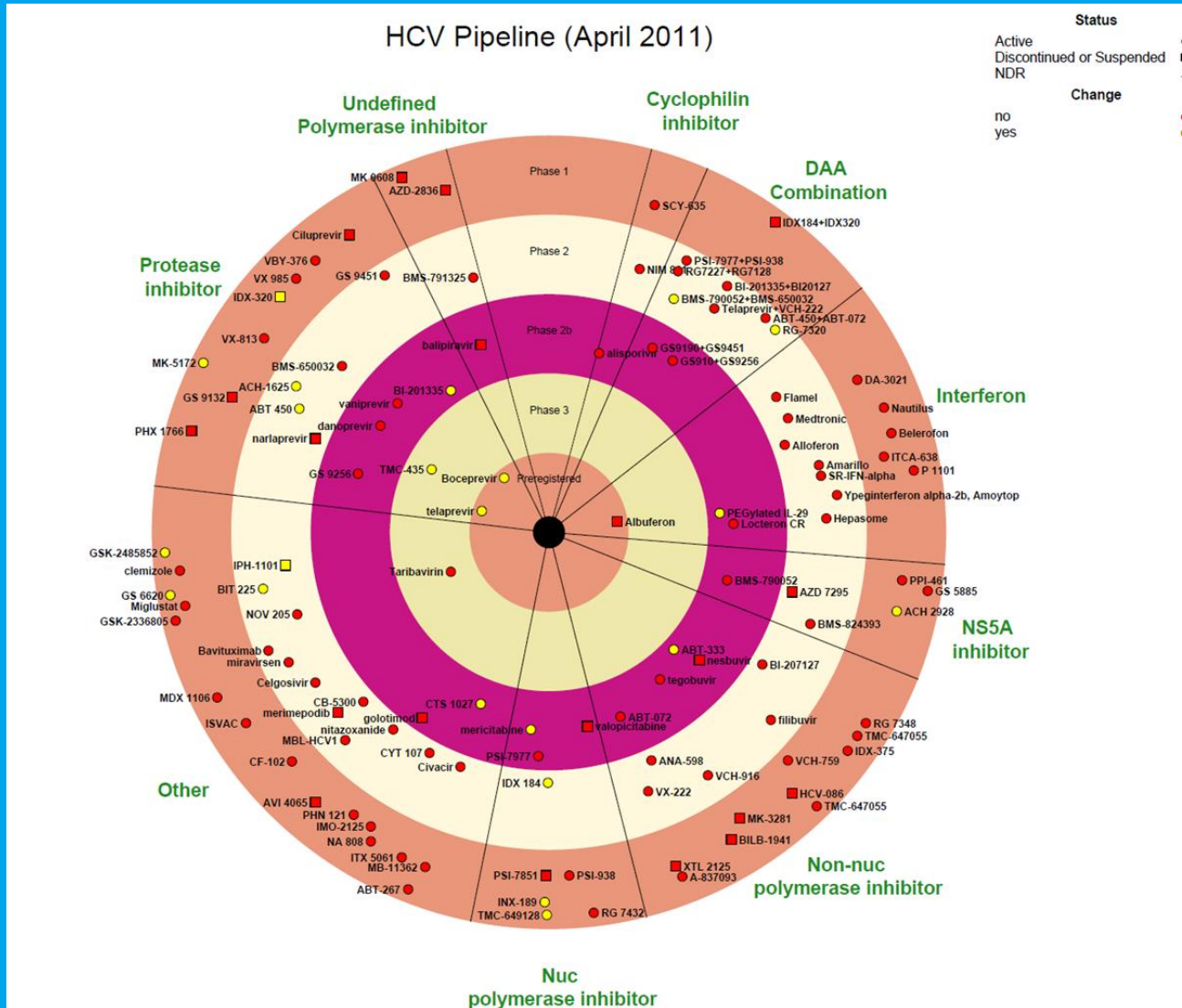
ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis

Fred Poordad, M.D., Christophe Hezode, M.D., Roger Trinh, M.D., M.P.H.,

- 380 sirotik (Child A) , genotip 1 hastası
- 12 hafta tedavi tüm hasta grubunda KVY %91.8, tam yanıtızlarda KVY %86.7
- 24 hafta tedavi tüm hasta grubunda KVY %95.9, tam yanıtızlarda KVY %95.2



HCV'de gelecek tedavi



Teşekkürler



Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi