

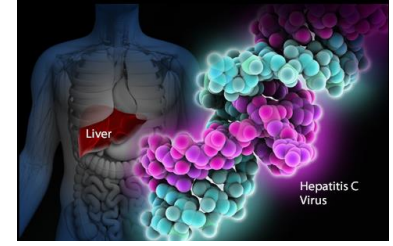
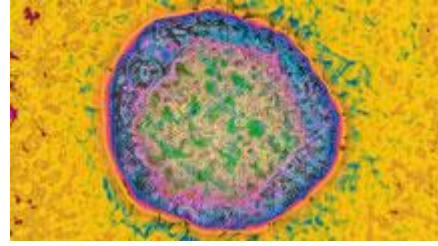
Kronik Hepatit C Genotip 5-6 Tedavi

Dr. Saadet Yazıcı

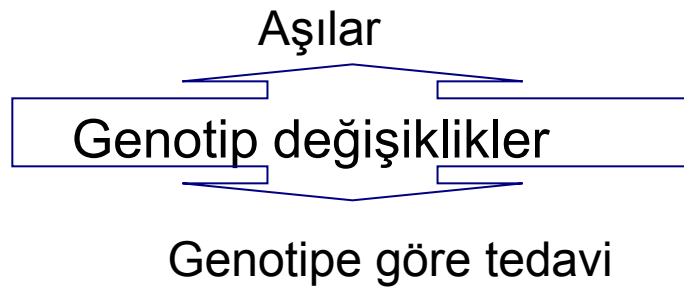
HepAtölye III

Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Tedavisinde Yeni Antiviraller
4-6 Aralık 2015, Radisson Blu Hotel İstanbul Asia, İstanbul

HCV

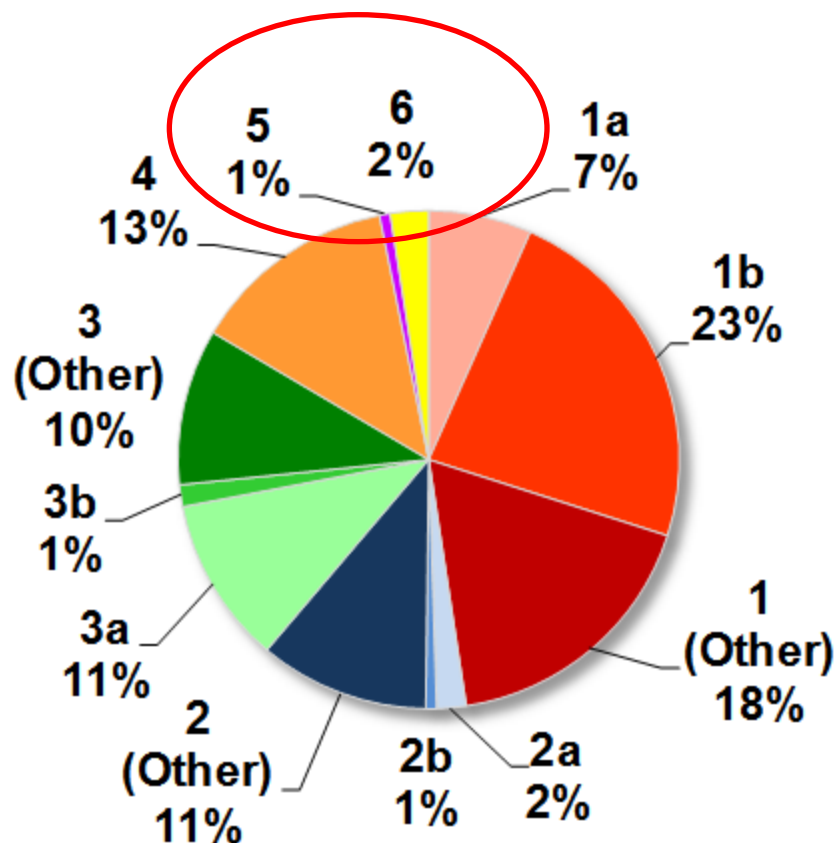


- Hepatit C virüsü (HCV) yüksek genetik çeşitlilik
- Bölgesel genotip prevalans farklılıkları



- HCV viral genomunda 6 genotip tanımlanmış
- Dünyada en sık bulunan subtip;özellikle 1a,1b,2a ve 3a
- Bu genotiplere yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde daha sık rastlanmakta

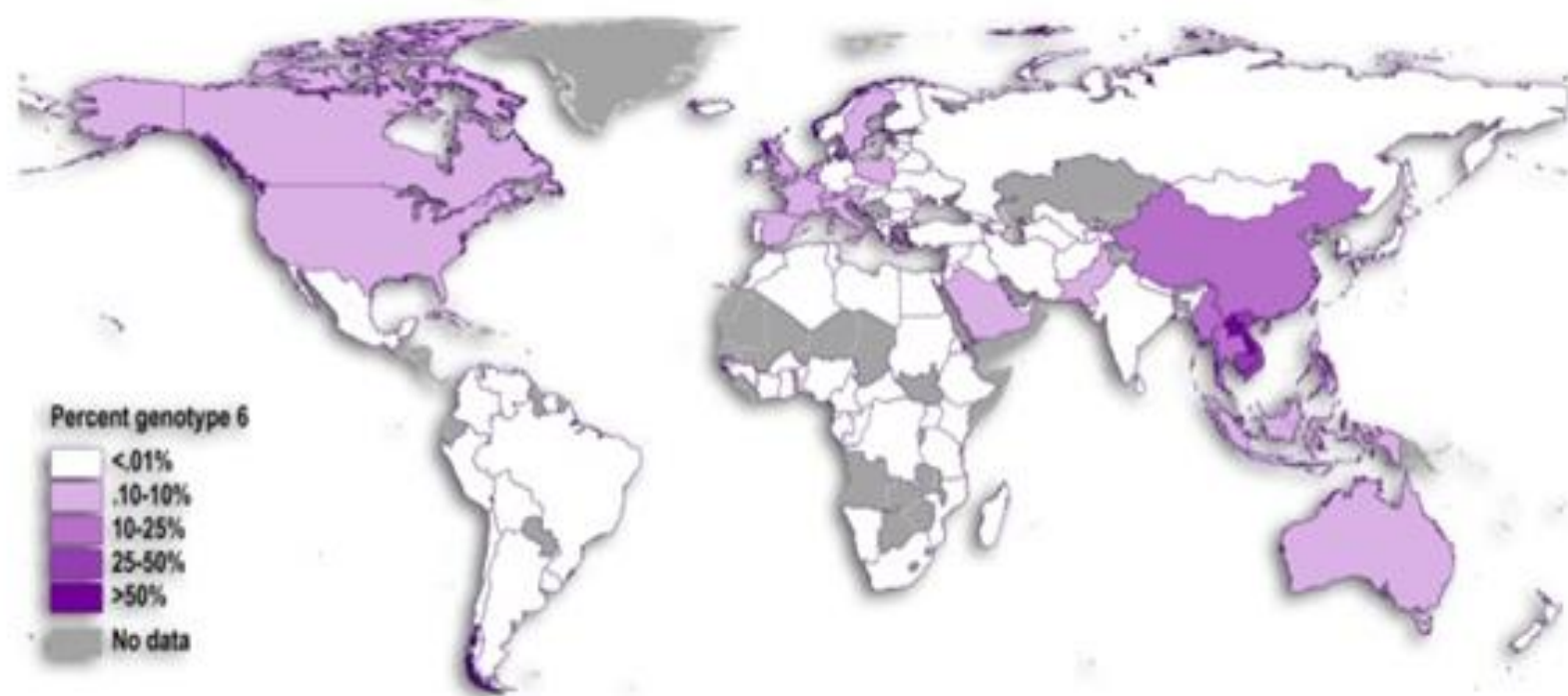
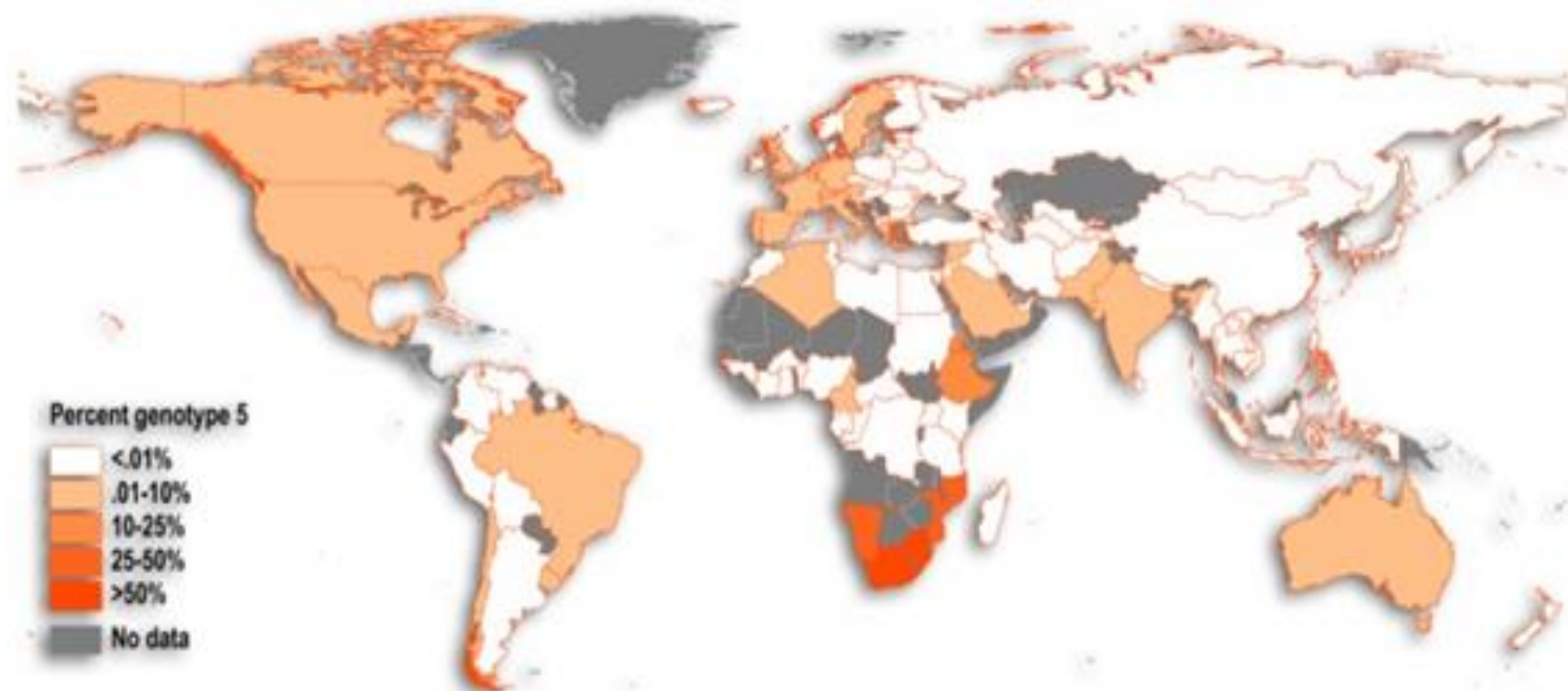
HCV Genotype Distribution Globally



Genotype 1	48%
Genotype 2	14%
Genotype 3	22%
Genotype 4	13%
Genotype 5	1%
Genotype 6	2%

Genotip 5/6 Epidemiyoloji

- G 5 düşük gelir seviyeli ülkelerde görülmekte
- G 5 Güney Afrika'da endemik
- G 6 öncelikle Çin, Hong Kong, Kore, Tayvan, Tayland, Burma, Vietnam , Singapur ve Malezya olmak üzere , Güneydoğu Asya'da bulunmakta
- HCV genetik varyasyonun küresel dağılımı, insan göçlerinin tarihsel ve çağdaş eğilimlerden etkilenmiştir
- Günümüzde göç ve seyahatler bu nadir genotiplerin epidemiyolojisini değiştirebilir



Tedavi kararı vermede veya tedavi ertelemede dikkat edilmesi gerekenler:

- Karaciğer hastalığının durumu
- Ekstrahepatik belirtiler
- Tedavinin muhtemel etkinliği
- Tedavinin beklenen yan etkileri
- Hasta tercihi ve hazır olup olmama durumu

Tedavi kararı vermede veya tedavi ertelemede dikkat edilmesi gerekenler:

- **Karaciğer hastalığının durumu:**
- Morbidite riskini belirleyen ana faktör
- Kompanse veya dekompanse siroz veya hepatoselüler karsinom gelişme riski nedeni ile antiviral tedaviye başlama lehine karar verilebilir
- Yeni veri veya tedavileri, birkaç ay beklemek kompanse sirozlu pek çok hasta için makul bir süre olarak kabul edilebilir
 - Ekstrahepatik belirtiler
 - Tedavinin muhtemel etkinliği
 - Tedavinin beklenen yan etkileri
 - Hasta tercihi ve hazır olup olmama durumu

Tedavi kararı vermede veya tedavi ertelemede dikkat edilmesi gerekenler:

- Karaciğer hastalığının durumu
- **Ekstrahepatik belirtiler**
 - ✓ Miks kriyoglobulinemi
 - ✓ Glomerülonefrit
 - ✓ Ciddi ekstrahepatik bulgular

Varsa; antiviral tedavi bu etkileri 

Bazı vakalarda, antiviral tedavinin biraz geciktirilmesi immun supresif tedavinin başlatılmasına zaman tanıyabilir

- Tedavinin muhtemel etkinliği
- Tedavinin beklenen yan etkileri
- Hasta tercihi ve hazır olup olmama durumu

Tedavi kararı vermede veya tedavi ertelemede dikkat edilmesi gerekenler:

- Karaciğer hastalığının durumu
- Ekstrahepatik belirtiler
- **Tedavinin muhtemel etkinliği**
- İnterferon içermeyen tedaviler ile yüksek KVY oranları
- Yeni DEA tedaviler her ülkede mevcut olmayabilir
- Alternatif İFN içeren tedaviler, siroz veya hikayesinde antiviral tedaviye kısmi veya hiç tedavi cevabı olmayan hastalar gibi belli hasta gruplarında suboptimal etkilidir
- İFN içeren tedavilerin ertelenmesi bu tür hastalar için özellikle çekici olabilir
- Tedavinin beklenen yan etkileri
- Hasta tercihi ve hazır olup olmama durumu

Tedavi kararı vermede veya tedavi ertelemede dikkat edilmesi gerekenler:

- Karaciğer hastalığının durumu
- Ekstrahepatik belirtiler
- Tedavinin muhtemel etkinliği
- **Tedavinin beklenen yan etkileri**
- Genel olarak, İFN içermeyen tedaviler iyi tolere edilir
- DEA lara erişilebilir değilse, geri kalan seçenekler İFN içerir
- İFN ve RBV li tedavinin beklenen yan etkileri tedavinin ertelenmesini motive edebilir
- Hasta tercihi ve hazır olup olmama durumu

Tedavi kararı vermede veya tedavi ertelemede dikkat edilmesi gerekenler:

- Karaciğer hastalığının durumu
- Ekstrahepatik belirtiler
- Tedavinin muhtemel etkinliği
- Tedavinin beklenen yan etkileri
- **Hasta tercihi ve hazır olup olmama durumu**
- Tedavi tek seçenek ise bazı hastalar PegİFN ve RBV içeren tedavinin potansiyel olumsuz etkilerini tolere edebilir
- Buna karşılık, bazı hastalar İFN suz tedaviye erişebilir olsa bile antiviral tedavi için uygun olmayabilir

İnterferon içeren tedaviler

- IL28B polimorfizim CC allel gen olan taşıyıcılar en iyi prognoza sahiptir
- CC allel gen sıklığı Asya'lı toplumunda yapılan çalışmalarda oldukça yüksek oranda bulunmuş
- 282 sağlıklı Japon gönüllüde % 84 oranında pozitif
- TT alleli olanlarda kötü KVY oranları varken, CC allel geni olan IL28B polimorfizm taşıyıcılarında IFN içeren tedavilere cevapta KVY oranları 2 yada 3 kez daha yüksek olduğu gösterilmiş

Liu CH, Kao JH. Interleukin-28B genetic variations and response to interferon-based therapy: Asian perspectives. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 1348–53

Ochi H, Maekawa T, Abe H, et al. IL-28B predicts response to chronic hepatitis C therapy—fine-mapping and replication study in Asian populations. J Gen Virol 2011; 92(Pt 5): 1071–81.

Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology 2010; 139: 120–9 e18.

Table 4.9 – Efficacy of antiviral treatment with PEG-IFN plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotypes 4, 5, and 6. Selected trials

Study	Treatment	HCV genotype /Duration	SVR
(Diago 2004) n=49	180 µg PEG-IFN α-2a 800/1000/1200 mg ribavirin	G4 24 weeks 24 weeks 48 weeks 48 weeks	0% (if low RBV) 67% (if high RBV) 63% (if low RBV) 79% (if high RBV)
(Hasan 2004) n=66	1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b 1000/1200 mg ribavirin	G4 48 weeks 48 weeks 48 weeks	68% 55% (if HVL) 86% (if LVL)
(Kamal 2005) n=287	1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b 1000/1200 mg ribavirin	G4 24 weeks 36 weeks 48 weeks	29% 66% 69%
(Kamal 2007) n=358	1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b 10.6 mg/kg ribavirin RGT	G4 24 weeks RGT 36 weeks RGT 48 weeks RGT 48 weeks	86% (if RVR) 76% (if cEVR) 56% (if EVR) 58%
(Ferenci 2008) n=66	180 µg PEG-IFN α-2a 1000/1200 mg ribavirin RGT	G4 24 weeks RGT	87% (if RVR)
(Donny 2006) n=59	PEG-IFN α-2a or b 800-1200 mg ribavirin	G5 48 weeks	58%
(Lam 2010) n=60	PEG-IFN α-2a 800-1200 mg ribavirin	G6 24 weeks 48 weeks	70% 79%
(Nguyen 2008) n=35	PEG-IFN α-2a or b 800-1200 mg ribavirin	G6 24 weeks 48 weeks	39% 75%

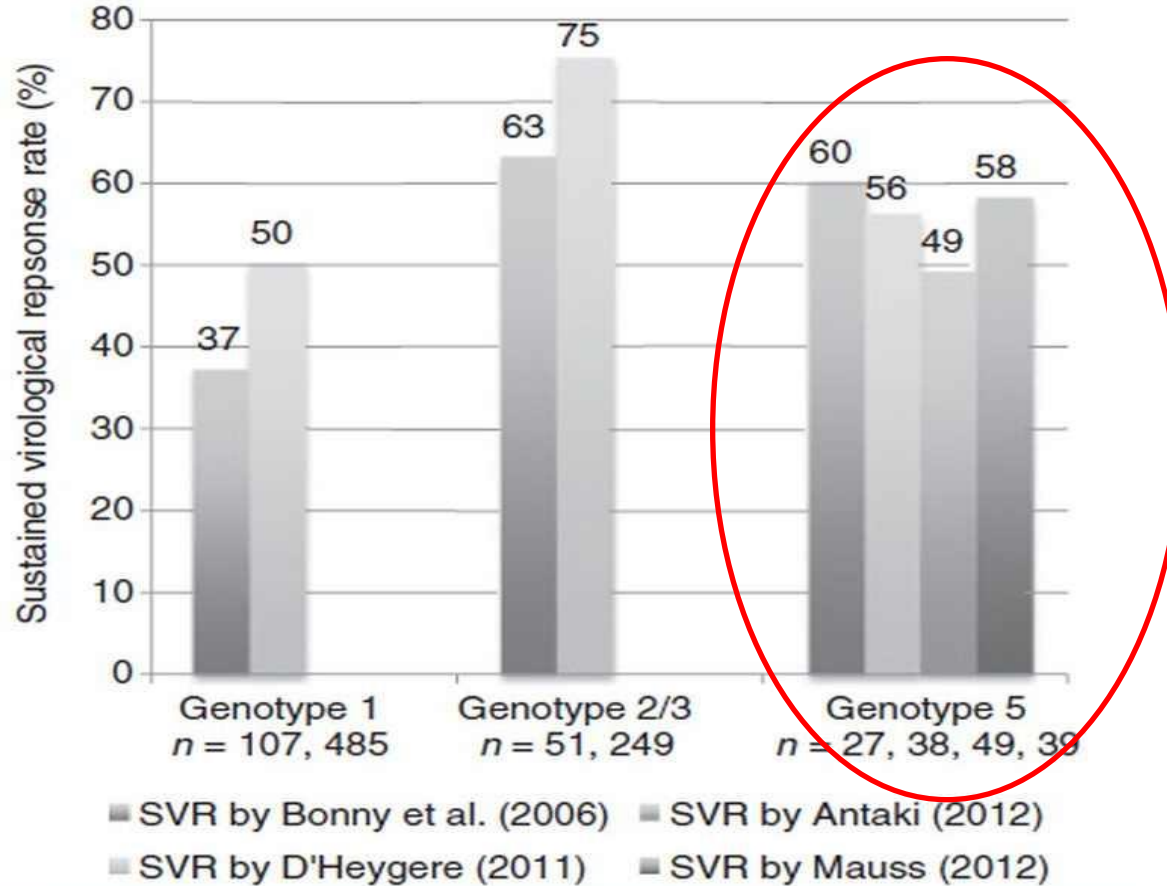
RBV, ribavirin; LVL, low baseline viral load; HVL, high baseline viral load; RGT, response-guided therapy

HCV G 5 tedavi

- Tedavi sonuçları ile ilgili az sayıda çalışma var
- Tedavi açısında G 2/3 e benzer sonuçlar
- Fransa'da Bony ve ark. yaptığı 12 merkezli retrospektif çalışmanın verileri:
 - 87 HCV G 5 hastası
 - Standart doz PegİFN+RBV(n=59) veya İFN+RBV(n=28) ile 48 hafta tedavi
 - İki grupta benzer KVY oranları (%58, %64)
 - 87 hastanın totalinde KVY oranı %60
 - Bu çalışmada; G1 hastalarında KVY %37 G2/3 hastalarında %63
- Diğer bir çalışma;
 - 17 Suriye'li hasta İFN+RBV
 - 9 hasta PegİFN+RBV
 - 24 ve 48 haftalık tedavi kolları
 - PegİFN+RBV 48 haftalık tedavi süresinde KVY %75
 - PegİFN+RBV 24 haftalık tedavi süresi KVY %60
 - İFN+RBV grubunda KVY oranı %48
 - Bu çalışma küçük hasta gruplarında yapılmış
 - Sonuç: Tedavi PegİFN+ RBV ile 48 haftalık tedavi süresi önerilmiş**

Bonny C, Fontaine H, Poynard T, et al. Effectiveness of interferon plus ribavirin combination in the treatment of naive patients with hepatitis C virus type 5. A French multicentre retrospective study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 593–600.

Mauss S, Berger F, Vogel M, et al. Treatment results of chronic hepatitis C genotype 5 and 6 infections in Germany. Z Gastroenterol 2012; 50: 441–4.



Medscape

Source: Aliment Pharmacol Ther © 2013 Blackwell Publishing

G 5 hastalarda 48 haftalık PegİFN+RBV tedavisi sonrası KVV'ın diğer genotiplerle karşılaştırılması

J. M. Wantuck, A. Ahmed, M. H. Nguyen Therapy in hepatitis C genotypes 4, 5 and 6 *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Volume 39, Issue 2 pages 137–147, January 2014

HCV G 6 Tedavi

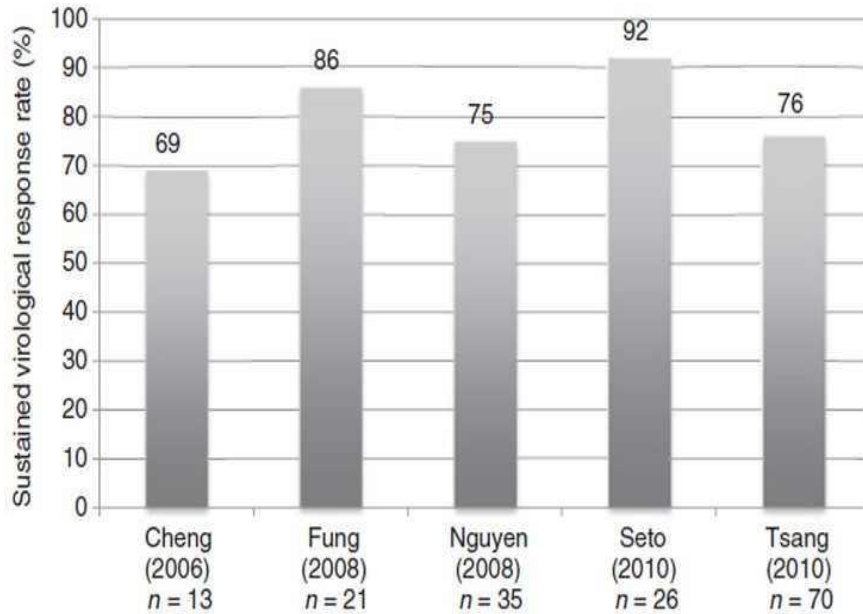
- Tedavi ile ilgili veriler az
- Son yıllarda yeni çalışmalar bildirilmekte
- Standart doz PegİFN+RBV ile KVY oranları 48 haftalık tedavi süresinde %60-90 olarak bildirilmekte
- İlk yapılan çok merkezli bir çalışmada PegİFN alfa 2a + kiloya ayarlı RBV ile 24 haftada KVY oranları açısından 24 ve 48 haftalık tedavi süresinde anlamlı bir fark bulunmamış
- Bu çalışmada EVY KVY ile ilişkili bulunmadı

Cheng JT, Hsien C, Sun HE, Tong MJ. The emerging importance of chronic hepatitis C infection in Asian Americans. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2737–43.

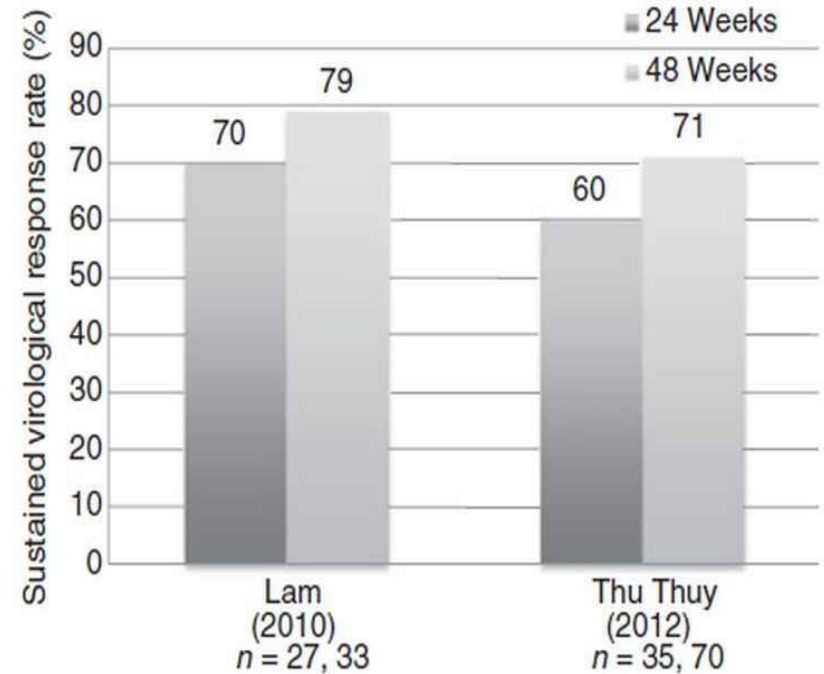
Tsang OT, Zee JS, Chan JM, et al. Chronic hepatitis C genotype 6 responds better to pegylated interferon and ribavirin combination therapy than genotype 1. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 766–71.

Lam KD, Trinh HN, Do ST, et al. Randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 6. Hepatology 2010; 52: 1573–80.

Thu Thuy PT, Bunchorntavakul C, Tan Dat H, Rajender Reddy K. A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C. J Hepatol 2012; 56: 1012–8.



G 6 hastalarda 48 haftalık PegİFN+RBV tedavisi sonrası KVV oranları



G 6 hastalarında PegİFN+RBV tedavisinin 24-48 hafta karşılaştırması.
($P = 0.045$); ($P = 0.24$).

İFN içeren tedaviler

- Peginterferon ve RBV genotip 5 veya 6 ya etkili.
- G 5/6 için genellikle 48 haftalık tedavi süresi
- Hızlı virolojik yanıt olanlarda 24 haftalık tedavi süresi de yeterli olabilir
- KVV oranları G 6 da %60-85.

*Daniel P Webster, Paul Klenerman, Geoffrey M Dusheiko Hepatitis C
www.thelancet.com Published online February 14, 2015*

*Xiwei Wang, Fen Liu, Fang Wei, Hong Ren, Huaidong Hu Efficacy and
Safety of Pegylated Interferon Plus Ribavirin Therapy for Chronic
Hepatitis C Genotype 6: A Meta-Analysis Effectiveness of Pegylated
Interferon plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Patients with HCV
Genotypes 5 or 6 journals.plos.org/plosone/article*

G 5 ve 6 tedavisi için DEA ile yapılan çalışmalar

- NEUTRINO çalışması
- ATOMIC çalışması
- NCT01826981
- Ledipasvir-Sofosbuvir G 4 veya 5 enfeksiyonlu olgularda

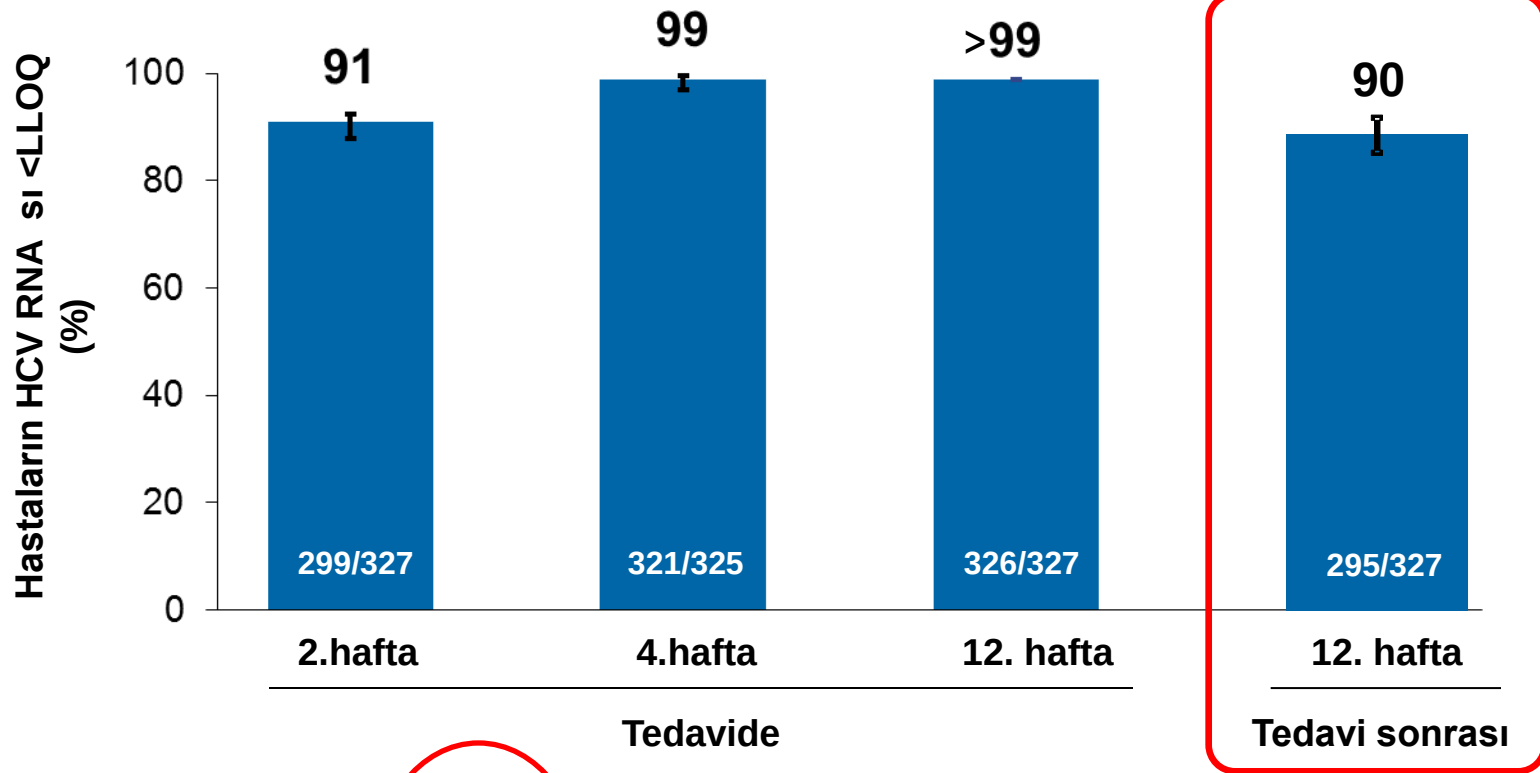
G 5 ve 6 tedavisi için en önemli çalışmalar

NEUTRINO çalışması;

- Faz 3 çalışması
 - G 1 , 4 , 5 ,6 KHC'li 327 tedavi naif hasta
 - Sofosbuvir + kiloya ayarlı RBV + PegİFN 12 hafta
 - 1 hasta genotip 5 ve 6 hasta genotip 6
 - 7 hastada 12. haftada KVV elde edildi
 - Tedavi deneyimli hastalarla ilgili veri yok
-
- ATOMIC çalışması
 - NCT01826981
 - Ledipasvir-Sofosbuvir G 4 veya 5 enfeksiyonlu olgularda

NEUTRINO tedavi süresi ve virolojik cevap

GT 1, 4, 5, 6 Tedavi naif: SOF+PegIFN+RBV x 12 hafta



GT1	GT4	GT5/6	Siroz	Tüm
N=292	N=28	N=7	N=54	N=327
89%	96%	100%	80%	90%

Neutrino çalışması

- SOF+PegİFN+RBV 12 haftada KVV12 %90
- PegİFN+RBV tedavisindeki %60 lık KVV oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı
- Tüm subtiplerde KVV >%80(ör. sirotikler, siyah ırk,CC olmayan IL28B)
- G 4,5 ve 6 da KVV12 %97
- Herhangibir relapslı hastada direnç yok(relapsların tümünde virolojik yetersizlik var)
- Sofosbuvir iyi tolere edilmektedir

G 5 ve 6 tedavisi için en önemli çalışmalar

NEUTRINO çalışması

ATOMIC çalışması

Faz 2 çalışması

316 tedavi naif HCV G 1,4,5, 6 hastası

Sofosbuvir+ PegİFN+ kiloya ayarlı RBV

24 haftaya karşı 12 hafta etkinliği araştırıldı

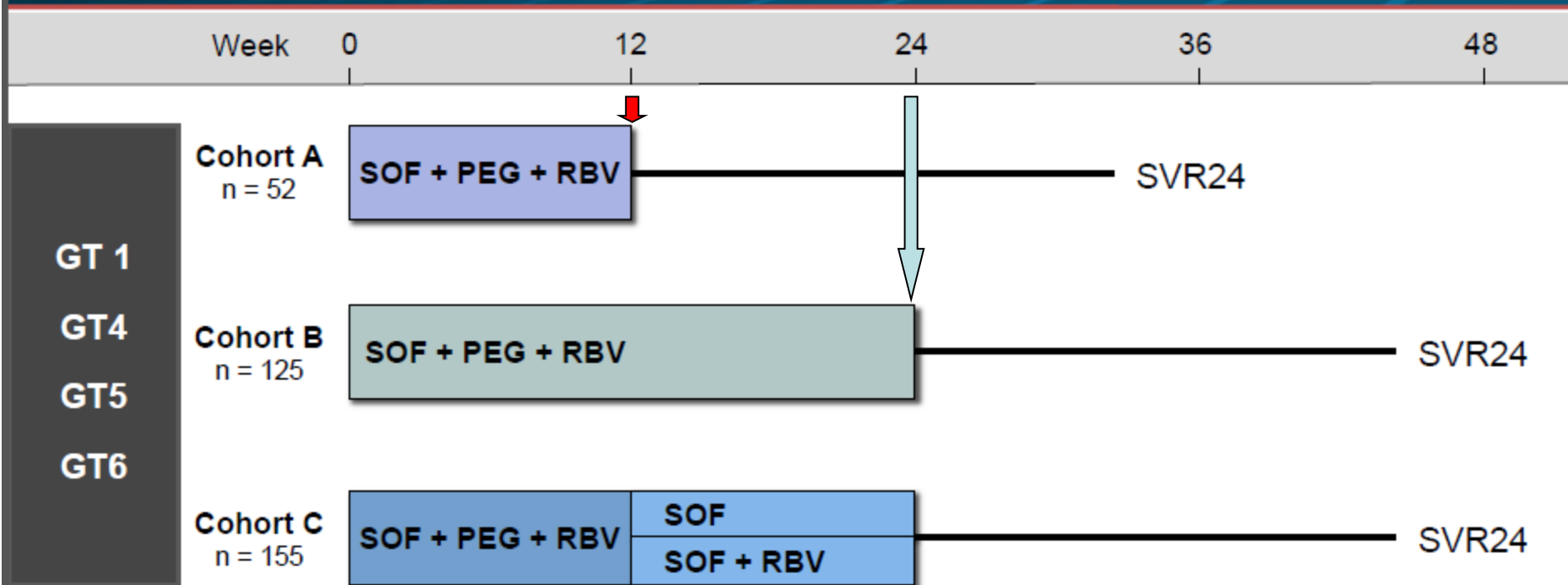
316 hastanın hiçbirisi G5 değildi sadece 5 hasta G6 vardı

G6 hastalarının hepsinde tedavinin 24.haftasında KVV
%100, 5 inde de KVV12 oluşmuştu

- NCT01826981
- Ledipasvir-Sofosbuvir G 4 veya 5 enfeksiyonlu olgularda

Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin in Genotypes 1,4,5,6

ATOMIC Trial: Design



Drug Dosing

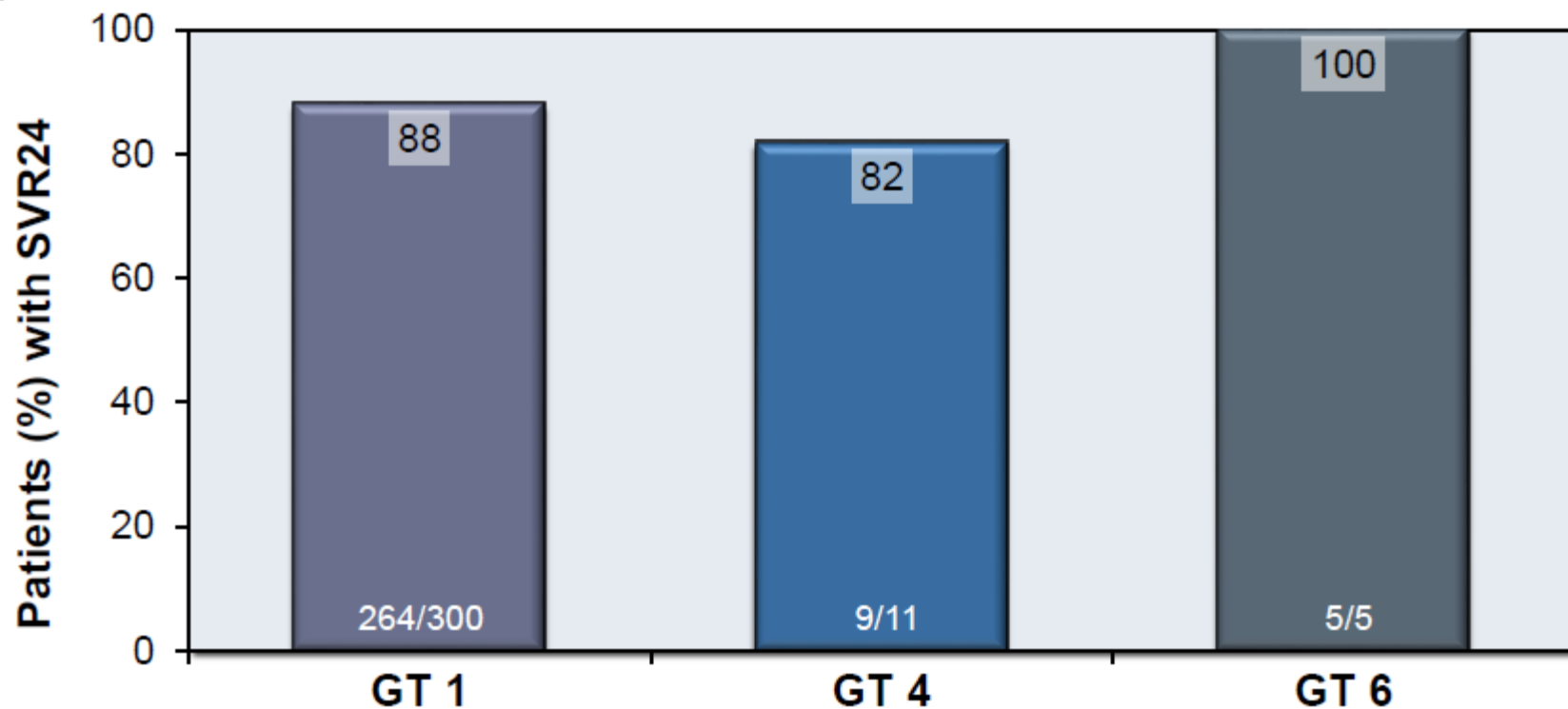
Sofosbuvir (SOF): 400 mg once daily

Ribavirin (RBV) weight-based and divided bid: 1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg

Peginterferon alfa-2a (PEG): 180 µg once weekly

Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin in Genotypes 1,4,5,6 ATOMIC Trial: Results, by Cohort (Regimen)

ATOMIC: SVR 24 by Genotype



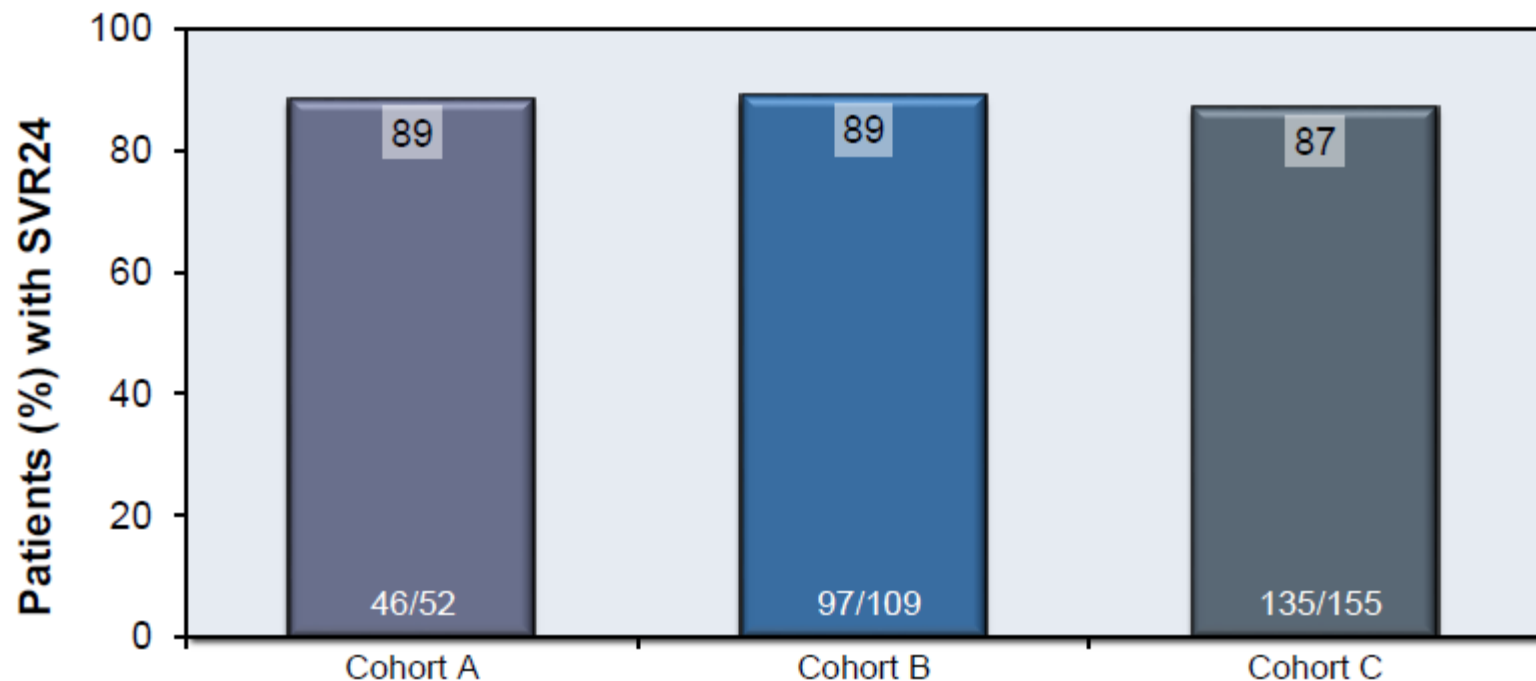
Notes: (1) No patients with Genotype 5 enrolled in study

→ (2) All patients with Genotype 4 or 6 received 24 weeks of SOF + PEG + RBV

(3) The 2 patients with Genotype 4 and failure resulted from lost to follow-up at end of treatment

Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin in Genotypes 1,4,5,6 ATOMIC Trial: Results, by Cohort (Regimen)

ATOMIC: SVR 24 by Cohort (Regimen)



Patients with Genotype 1, 4, or 6

Source: Kowdley K, et al. Lancet. 2013;381:2100-7.

G 5 ve 6 tedavisi için en önemli çalışmalar

- NEUTRINO çalışması;
- ATOMIC çalışması:
- **NCT01826981**:çalışması:
Yeni Zelanda'da iki merkezde gerçekleştirilen açık etiketli çalışma
G 1 , 2, 3 , 6 tedavi naif ve tedavi deneyimli hasta alınmış
Bu çalışmanın bir kolu G6 lı hastalar ledipasvir - sofosbuvir 12 hafta tedavi edilmiş
HCV G 6 tedavi naif 25 hastanın 24 ünde(% 96), KVV12 elde edilmiş
1 hasta aktif ilaç kullanımı nedeni ile 8 haftada çalışma dışında bırakıldı
G 6 lı tedavi naif hastaların sadece ikisinde siroz vardı
- Ledipasvir-Sofosbuvir G 4 veya 5 Enfeksiyonu:

G 5 ve 6 tedavisi için en önemli çalışmalar

- NEUTRINO çalışması
- ATOMIC çalışması
- NCT01826981:çalışması:
- **Ledipasvir-Sofosbuvir G 4 veya 5 enfeksiyonlu hastalar:**

Fransada yapılan açık uçlu küçük bir çalışma

Tedavi naif ve tedavi deneyimli HCV G 4 ve 5 hastalarına 12 hafta ledipasvir+sofosbuvir tedavisi verildi

G 5 enfeksiyonlu tedavi naif 21 hastanın 20 sinde(%95) 12. haftada KVV elde edilmiş

G 5 enfeksiyonu olan hastalar için sonuçlar siroz durumuna bakılmaksızın benzer bulunmuş

HCV G 5 için güncel tedavi seçimleri

- Ledipasvir-sofosbuvir, maliyet etkin değil veya ilaç temin edilemez ise sofosbuvir+ PegİFN+ kiloya ayarlı RBV 12 hafta etkin bir tedavi seçeneğidir
- G 5 için bazı İFN suz tedavi protokolleri etkin olmakla beraber klinik çalışmalar yeterli değil
- Sofosbuvir erişimi olmayan hastalar için alternatif tedavi PegİFN+RBV 48 hafta
- PegİFN+RBV ile bir sofosbuvir içeren tedavi ile beklenenden daha düşük yanıt oranları elde edilmiştir

HCV G 6 için güncel tedavi seçimleri

- G 6 tedavi verileri sınırlı sayıda
- İFN suz tedaviler maliyet etkin değil veya erişilemez ise PegİFN+kiloya ayarlı RBV +SOF tedavisi 12 hafta önerilir özellikle tedavi naif hastalarda oldukça etkili bir tedavi seçeneği
- Tedavi naif G 6 hastaları NEUTRİNO ve ATOMIC çalışmalarında değerlendirilmiştir
- Sofosbuvir erişimi olmayan hastalar için alternatif rejim PegİFN+RBV 48 hafta
- İnterferon içeren tedavilerle G1 hastalarına göre daha yüksek KVV elde edilmiş
- Randomize kontrollü bir çalışmada PegİFN+RBV tedavisi 24 haftaya karşılık 48 haftalık tedavi süresi karşılaştırıldığında 24 haftada KVV %70, 48 haftada %79 bulunmuştur
- Bu sonuçlar tedavi süresinin azaltılmasını desteklememektedir fakat bazı klavuzlar yan etkiler nedeni ile tedavi 24 hafta da durdurulabileceği bildirilmektedir

2015 Klavuzlara göre G 5 ve 6 KHC tedavisi

HCV genotip 5 veya 6 ile infekte hastalar için 3 tedavi seçeneği önermekte:

1. Seçenek; PegIFN α , RBV (1000 veya 1200 mg <75 kg veya ≥ 75 kg) ve sofosbuvir (400 mg) ile üçlü kombinasyon 12 hafta(B1)

2. Seçenek; Sofosbuvir(400 mg) ve ledipasvirin(90 mg) IFN suz kombinasyonu günde bir kez tek tablet (A1)

3. Seçenek; Sofosbuvir(400 mg) ve daclatasvir(60 mg) IFN suz kombinasyonu 12 hafta (B1)

- Bu seçeneklerden hiçbirini elde edilemez durumda ise , PegIFN- α ve RBV kombinasyonu kabul edilebilir kalır

Tedavi naif hastalarda başlangıç tedavisi

Önerilen tedavi:

- Ledipasvir- Sofosbuvir
- Sabit doz ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) kombinasyonu tek tablet günde birkez 12 hafta (Class IIa, Level B)

Alternatif tedavi:

Günlük sofosbuvir(400 mg) ve kiloya ayarlı RBV+ PegIFN 12 hafta (Class IIa, Level B)

Önerilmeyen tedavi;

- PegIFN ve RBV simeprevir ile birlikte veya simeprevir olmadan 24-48 hafta (Class IIb, Level A)
- PegIFN, RBV veya tek bir DEA ile monoterapi (Class III, Level A)
- Telaprevir veya Boceprevir içeren tedavi protokolleri (Class III, Level A)

Klimik Derneği VHÇG Uzlaşı Raporu

Genotip 2, 3, 4, 5 ve 6 ile İnfekte Naif Hastalarda Tedavi

- İlk tedavi:Sofosbuvir + PegİFN+ RBV 12 hafta
- Alternatif olarak: PegİFN+RBV 48 hafta önerilmekte

Tablo 7. Genotip 2, 3, 4, 5 ve 6 ile İnfekte Naif Olgularda Tedavi Seçenekleri (98)

Genotip	İlk Tedavi Seçeneği	Alternatif Tedavi Seçeneği
2	SOF+RBV (12 hafta)	
3	SOF+RBV (24 hafta)	SOF+PegİFN+RBV (12 hafta)
4	SOF+PegİFN+RBV (12 hafta)	SOF+RBV (24 hafta)*
5 ve 6	SOF+PegİFN+RBV (12 hafta)	PegİFN+RBV (48 hafta)

*PegİFN kullanamayan olgular.

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatitle Savaşım Derneği ve Hepato Bilio Pankreatoloji Derneği'ni temsil eden üyeler tarafından

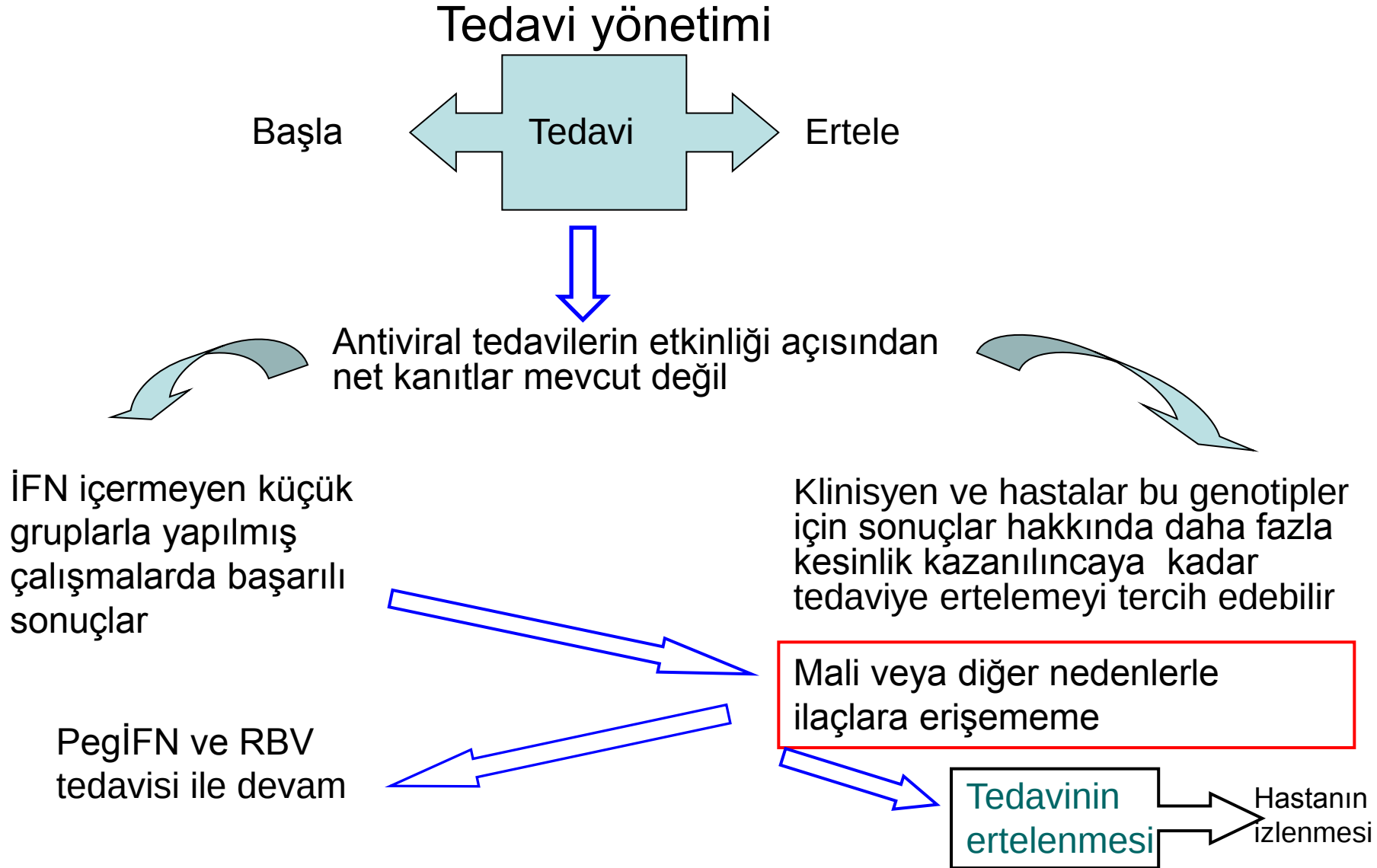
ortaklaşa hazırlanmış olan 2015 raporunda;

- **G 5-6 hastalarda tedavi seçenekleri:**
- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir + ledipasvir nonsirotiklerde (naiv-tedavi deneyimli) 12 hafta, sirotik (naiv-tedavi deneyimli) +RBV ile 12 hafta
- Sirotiklerde tedaviye cevabın negatif prediktörü olan trombositopenisi $<75000 /\text{mm}^3$ olan hastalarda tedavi süresi 24 haftaya uzatılabilir
- Sirotiklerde, ribavirin kullanılamayanlarda 24 hafta
- Sofosbuvir+daclatasvir 12 hafta, sirotiklerde +RBV 12 hafta, RBV kullanılamayan hastalarda Sofosbuvir + daclatasvir 24 hafta
- Sofosbuvir+RBV 24 hafta

- Ledipasvir in vitro olarak, G 5 ve 6 karşı etkin
- G 5 infekte hastalar için yeterli veri yok
- Sofosbuvir ve ledipasvir, İFN suz olarak, 12 hafta tedavi naif ve tedavi deneyimli G 6 hastalarda KVV %96
- Sirozu olmayan tedavi naif veya tedavi deneyimli hastalar 12 hafta boyunca RBV olmadan sofosbuvir+ledipasvir sabit doz kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmelidir(B1)
- RBV kullanımına veya kötü toleransına bağlı kontrendikasyonları olan kompanse sirozlu hastalar tedavide sabit doz sofosbuvir ve ledipasvir kombinasyonunu ribavirin olmadan 24 hafta almalıdır(B1)

- RBV+SOF+ ledipasvir kombinasyonu ile tedavi, kompanse sirozlu tedavi deneyimli ve tedavi cevabının negatif göstergeleri(ör; trombosit sayısı $<75\ 000/\mu\text{l}$) olan hastalarda tedavi 24 haftaya uzatılabilir (B1)
- Daclatasvir invitro olarak hem G 5 e hemde G 6 ya duyarlı fakat yeterli tedavi deneyimi yok
- Sirozlu hastalarda diğer kombinasyonlarla ilgili verilere dayanılarak sofosbuvir+daclatasvir kombinasyonuna kiloya ayarlı RBV ilavesi önerilir. (B1)
- Ribavirin kullanımının kontrendike olduğu sirozlu hastalarda SOF+DAC kombinasyonu tedavi süresi 24 haftaya uzatılabilir.(B1)

G5/6 tedavi kararı ne zaman verilmeli?



Kalıcı viral yanıtı olmayan hastalarda yeniden tedavi

- Tek başına SOF veya SOF +RBV veya SOF+ PegIFN α ve RBV ile tedavi yetersizliği olan hastalar, SOF + daclatasvir (tüm genotipler) ya da SOF+ ledipasvir (G1,4,5 ya da 6)(B2)
- PegIFN - α , RBV ve daclatasvir ile kombine bir rejimi başarısız olan hastalar, sofosbuvir ve daclatasvir(G 2,3,5 ve 6)
- Ya da sofosbuvir ve ledipasvir kombinasyonu ile yeniden tedavi edilmelidir (G 5,6) B2
- SOF+ daclatasvir yada SOF+ ledipasvir içeren bir tedavi ile başarısız olan hastalar, SOF+ daclatasvir (G 2, 3, 5 ve 6) veya SOF+ ledipasvir (G 5 ve 6) 24 hafta (B2)

Kalıcı viral yanıtı olmayan hastalarda yeniden tedavi

- Alternatif olarak; tedavi için acil ihtiyaç olmayan hastalar daha fazla veri ve / veya alternatif tedavi seçenekleri kullanılabilir hale gelene kadar beklemeli (A1)
- DEA tedavi yetersizliği olan hastalarda sofosbuvir, bir NS3 proteaz inhibitörü ve bir NS5A proteaz inhibitör 3'lü kombinasyonunun etkisi bilinmemekte

İlk tedavisinde bir veya birkaç DEA, RBV içeren KVV oluşmayan HCV monoinfekte veya HCV/HIV koinfekte hastaların yeniden tedavisi için öneriler:

Yetersiz kalan tedavi	Genotip	Sofosbuvir ve ledipasvir	Ritonavir boosted paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ve ombitasvir	Sofosbuvir ve simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
Sofosbuvir tek başına, RBV ile kombine veya PegIFN- α ve RBV ile kombine	G 5,6	RBV ile birlikte 12 hafta veya F 3 veya siroz ise RBV ile 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	RBV ile 12 hafta F3 veya siroz ise RBV ile 24 hafta
PegIFN- α , RBV ve daclatasvir	G 5,6	RBV ile 12 hafta veya F 3 veya siroz ise RBV ile 24 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	RBV ile 12 hafta veya F 3 veya siroz ise RBV ile 24 hafta

İlk tedavisi başarısız olan hastalarda yeniden tedavi önerileri

Önerilen tedavi:

Öncesinde PegİFN +RBV kullanan hastalarda tedavi yetersizliğinde günlük sabit doz ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) kombinasyonu 12 hafta (Class IIa, Level C)

Alternatif tedavi:

Önceki tedavisi yetersiz ve İFN için uygun hastalarda:

- Günlük sofosbuvir (400 mg) ve kiloya ayarlı RBV+PegİFN 12 hafta
- İFN kullanımı uygun hastalarda alternatif tedavi seçeneği olabilir (Class IIa, Level C)

Önerilmeyen tedavi:

- PEG-IFN, RBV, veya bir DEA ile monoterapi (Class III, Level A)
- Telaprevir veya boceprevir içeren tedaviler (Class III, Level A)

Sirozlu hastalar:

- G 4, 5, veya 6 enfeksiyonlu sirotik hastalar sirozu olmayan aynı genotipteki hastalar gibi tedavi edilir
- Klinik çalışmalarda bu genotipler ile sirozlu hasta sayısı azdır
- Kompanse sirozlu hastalarda İFNsuz tedaviler güvenlidir
- G 4,5,6 sirotik hastalar aynı sirotik olmayan hastalar gibi tedavi edilebilir olmasına rağmen
- Bazı çalışmalarda 1. jenerasyon Pİ +PegİFN+ RBV özellikle düşük plt sayısı ve düşük albumin seviyesi olan hastalarda ciddi yan etkiler bildirilmiştir(ölüm gibi)
- Dekompanse sirozlu hastaların tedavisi deneyimli merkezlerde yapılmalı

Ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda tedavi:

Karaciğer transplantasyon endikasyonu olmayan dekompanse sirozu olan hastalar:

- Sofosbuvir ve ledipasvir sabit doz kombinasyonu (G1, 4, 5 ve 6)
- Ya da sofosbuvir ve daclatasvir (bütün genotipler) kiloya ayarlı RBV kombinasyonu ile 12 hafta tedavi edilebilir (B1)
- RBV kullanım için kontrendikasyon olan dekompanse sirozlu hastalar sabit doz sofosbuvir ve ledipasvir(G1, 4, 5 veya 6), ya da sofosbuvir ve daclatasvir ribavirin olmadan 24 hafta tedavi edilebilir (tüm genotipler)(B1)

Karaciğer transplant endikasyonlu hastalarda tedavi;

- Karaciğer transplantasyon öncesi anti viral tedavi endike(A1)
- Transplantasyondan önce tedavi tamamlanmalı(B1)
- Transplantasyondan önce İFNsuz RBV ile tedavi yapılmalı(A1)
- Child-Pugh A derecesinde karaciğer hastalığında SOF + ledipasvir + RBV kombinasyonu ile 12 hafta (G 1, 4, 5 veya 6), veya SOF + daclatasvir + RBV 12 hafta (tüm genotipler) (B1)
- İFNsuz DEA tedaviler temin edilemiyorsa Child-Pugh A siroz olan hastalara transplantı beklerken PegİFN- α , RBV ve SOF 12 hafta verilebilir (B2)
- Child-Pugh B veya C dekompanse sirozlu hastalarda SOF + ledipasvir + RBV 12 hafta (G 1,4,5 veya 6) veya SOF+ daclatasvir + RBV 12 hafta (tüm genotipler) Child-Pugh siroz>12 veya MELD skor>20 olan hastalarda veriler sınırlıdır (A1)

Karaciğer transplantasyon sonrası rekürrens olan hastalar 1:

- HCV infeksiyonu transplant sonrası nüks olan tüm hastalar tedavi için düşünülmelidir (A1)
- Post tx rekürrensi olan hastalar IFN suz olarak RBV ile 12-24 hafta tedavi edilmelidir (A1)
- Sirozsuz veya kompanse sirozlu post tx hastalar genotip 1, 4, 5 veya 6 için immün sistemi baskılayan ilaç dozu ayarlamaları için gerek kalmadan sabit doz SOF + Ledipasvir + RBV ile 12 hafta veya SOF+DAC+RBV 12 hafta tedavi(B1)

Karaciğer transplantasyon sonrası rekürrens olan hastalar 2:

- Child-Pugh B veya C dekompanse sirozlu hastalar SOF + LED + RBV kombinasyonu ile 12 hafta tedavi edilebilir (genotip 1 , 4, 5 veya 6)
- a RBV + SOF + daclatasvir kombinasyonu ile (bütün genotipler) 12 hafta tedavi edilebilir .
- Bu hastalara, RBV 600 mg/gün dozunda başlanmalı ve ribavirin dozu sonradan toleransa göre ayarlanmalı(B1)
- Takrolimus veya siklosporin doz ayarlaması sofosbuvir - ribavirin , sofosbuvir - ledipasvir veya sofosbuvir - daclatasvir için gerekli değildir (A2)
- Simeprevir ve siklosporin A birlikte kullanılması önerilmez çünkü simeprevirin konsantrasyonu önemli derecede artar
- Takrolimus ve sirolimusla simeprevir doz değişikliği gerekmez , fakat kan konsantrasyonları düzenli olarak izlenmeli(A2)

Özel hasta gruplarında tedavi

Böbrek yetmezliği olan hastalarda :

- HCV antiviral tedavi seçimi genotipin yanı sıra böbrek yetmezliği durumuna göre seçilmeli
- Altta yatan karaciğer hastalığı ve geçmiş antiviral tedavi değerlendirilmeli

HIV-HCV ko-infeksiyonu:

- Monoinfekte hastalara göre PegİFN+RBV tedavisinde KVY oranları daha düşük
- Fakat DEA ile yapılan çalışmalarda bu grupta da benzer KVY oranları var
- Bununla birlikte, antiretroviral ajanlar ve HCV antiviral ajanlar arasında ilaç-ilac etkileşimleri önemli olabilir

Genotip 5 / 6: Gelecekte tedavi seçimleri

- **Grazoprevir –Elbasvir**
- Her ikisininde invitro olarak G 5 ve/veya 6 ya karşı anti viral etkinliği gösterilmiş
- Amerika'da düşük prevalansı olan G5 ve G 6 ya karşı faz 2 ve 3 klinik çalışmalar yapılmakta
- G5 ve 6 ya karşı tedavide DEA ların klinik etkinlik araştırmalarında sınırlı sayıda veri üretilebiliyor
- Günde tek doz ve geniş genotipik aktiviteye sahipler
- Bir faz 3 programı olan "CEDGE", G 5 ve 6 olan hastalar dahil olmak üzere, sabit doz grazoprevir/elbasvirin güvenilirlik ve etkinlik araştırması olarak sürüyor.
- G 5 veya 6 enfeksiyonlu hastalar muhtemelen bu programda küçük bir grubu kapsayacaktır

ÖZET

- Başlangıç tedavileri veya yeniden tedavilerdeki öneriler invitro veriler ve klinik çalışmalarda sınırlı deneyime dayanmaktadır
- İlk tedavi veya yeniden tedavide G5 veya 6 için ledipasvir - sofosbuvir 12 hafta önerilmekte.
- Daha önce PegİFN+ RBV başarısız G 5 veya 6 hastaların yeniden tedavisi için önerilen rejim 12 hafta süreyle (a) ledipasvir - sofosbuvir ya da (b) sofosbuvir + RBV +PegİFN dur
- Grazoprevir - elbasvir G 5 ya da 6 enfeksiyonu için umut verici araştırma ajanıdır

- Teşekkür ederim

