

Kronik Hepatit C Tedavisi

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 1993-2011 yılları arasında 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**

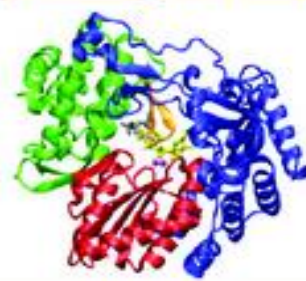
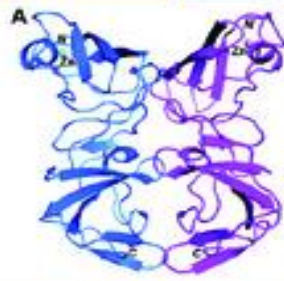
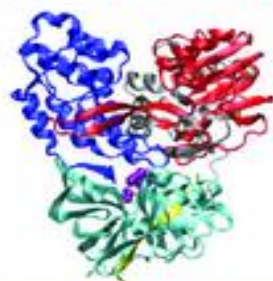
NS5A

- 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

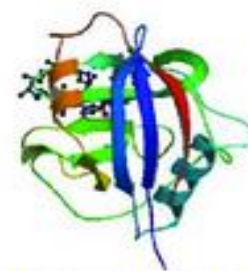
NS5B RNA'ya bağlı RNA polimeraz

- 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 ?

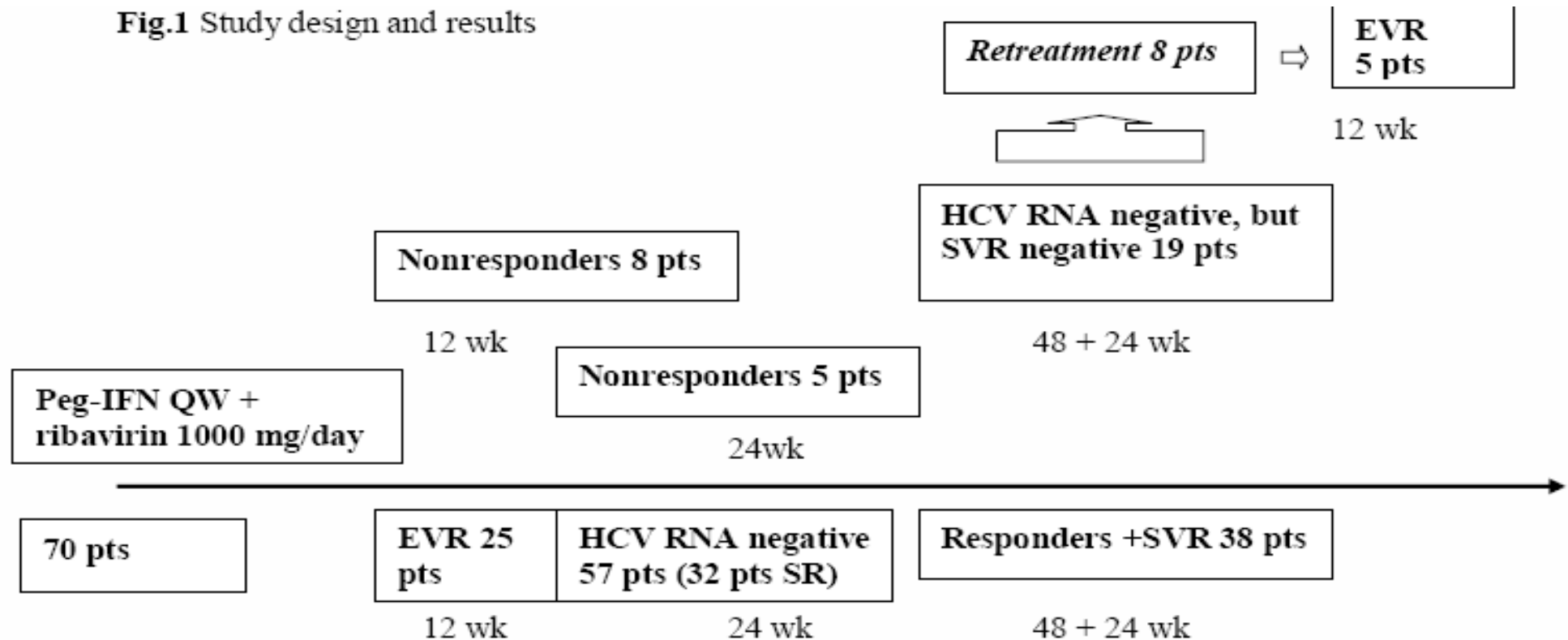
- Naif daha önce tedavi görmemiş hasta
- Pegile interferon +ribavirin ile başarısız
- Telaprevir/boseprevir ile başarısız

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

Current and Evolving Treatments of Genotype 1 Hepatitis C Virus



Saleh Alqahtani, MD*, Mark Sulkowski, MD

Tedavi öncesi

Karaciğer fibroz derecesinin saptanması; biyopsi, noninvazif yöntemler vs.
hep-druginteractions.org ilaç ilaç etkileşimlerinin saptanması

Tedavi öncesi ve tedavi süresince

HCV RNA tedavi öncesi ve 4.hafta

4.haftada azalmış ama halen pozitif ise 6.haftada sadece ALT

Eğer HCV RNA 4.haftada yükselmişse 6. ve 8.haftada ALT

Tedavi sonrası

Eğer tedavi öncesi Metavir $\geq$ F3 ise her 6 ayda bir HSK açısından US ile kontrol

Ideal oral combinations to eradicate HCV: The role of ribavirin

Christophe Hézode^{1,*}, Jean-Pierre Bronowicki²

¹Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Université Paris-Est, INSERM U955, Créteil, France;

²Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Université de Lorraine, INSERM U954, Vandoeuvre-les-Nancy, France

- İnfekte hücrelerin kaybı/kürü (ikinci fazdaki düşüş eğimi) çok fazla parametrenin kontrolü altındadır
 - İlaç kombinasyonu
 - Tedavi süresi
- İkinci fazdaki düşüşü yavaş olan hastalar
 - IL28B profili kötü
 - Sirotik
 - Genotip 3 ya da 1a...

Ribavirin tek başına

- Ribavirin tek başına kullanan hastalarda geçici antiviral etkisi var
- İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini (IMPHD) inhibe ederek hücre içi guanozin trifosfat havuzlarını azaltır
- Ancak başka IMPHD enzim inhibitörleri bu etkiyi göstermiyor
- Bütün bunlardan bağımsız ALT düzeylerini düşürüyor
- Sonuç olarak hem antiviral hem de biyokimyasal etkilerini farklı mekanizmalar kullanarak yaptığı düşünülüyor ve in vivo gösterilemiyor

Tedavi seçimi ve süresi 3 faktöre bağlı

- 1. Genotip subtipi 1a/1b
 - Genellikle 1a 1b'ye göre daha fazla tedavi başarısızlığı deneyimi yapmaya eğilimli
- 2. Daha önceki pegile interferon/ribavirin ile tek başına veya “DAA” ile kombine kullanılıp, tedavi başarısızlığı olup olmadığı
- 3. Hastada siroz olup olmadığı olarak düşünülebilir

Genotip 1 sirotik olmayan hastalar sofosbuvir ile

- ***Sofosbuvir ve ribavirin***

- Naif hastalarda 24 hafta; SVR %68

- ***Sofosbuvir ve ledipasvir***

- **Naif** hastada siroz olsun olmasın 12 hafta ribavirinsiz rejim
- Sirozu olmayan hastada ribavirinin eklenmesinin “SVR”e etkisi yok

- ***Sofosbuvir ve daklatasvir***

- Proteaz inhibitörü ile başarısız hastalarda 12 hafta ribavirinsiz

- ***Sofosbuvir ve simeprevir***

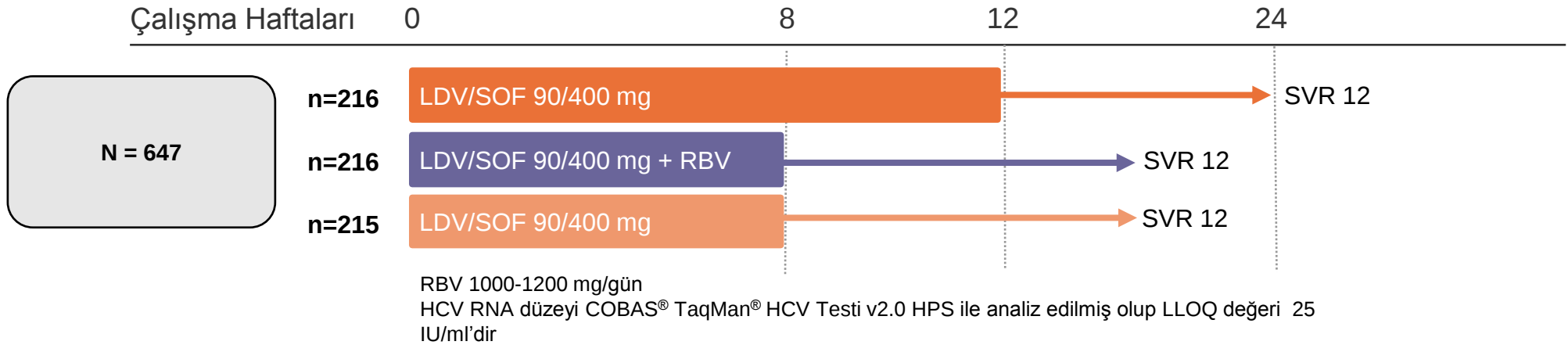
- Ne ribavirin eklenmesinin ne de tedavi süresini 24 haftaya uzatmanın “SVR”e etkisi yok

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



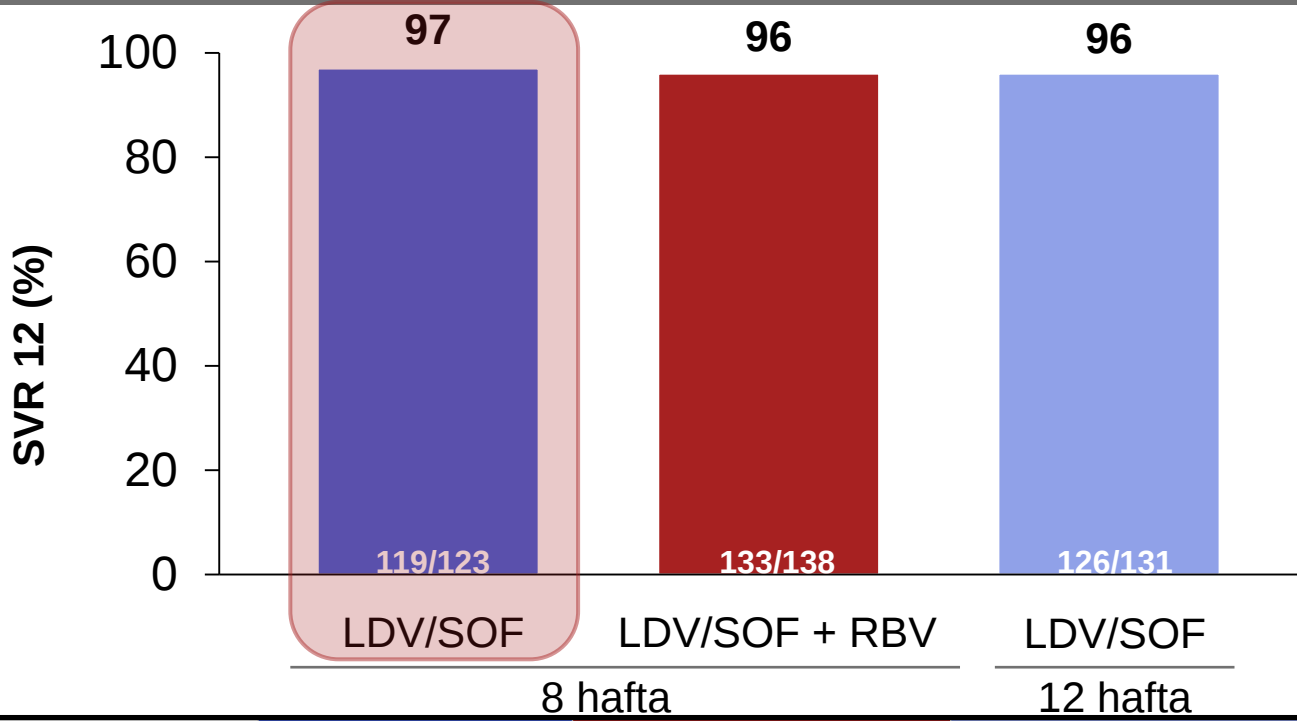
Daha Önce Tedavi Görmemiş Sirotik olmayan GT1 HCV'li Hastalarda LDV/SOF±RBV

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

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



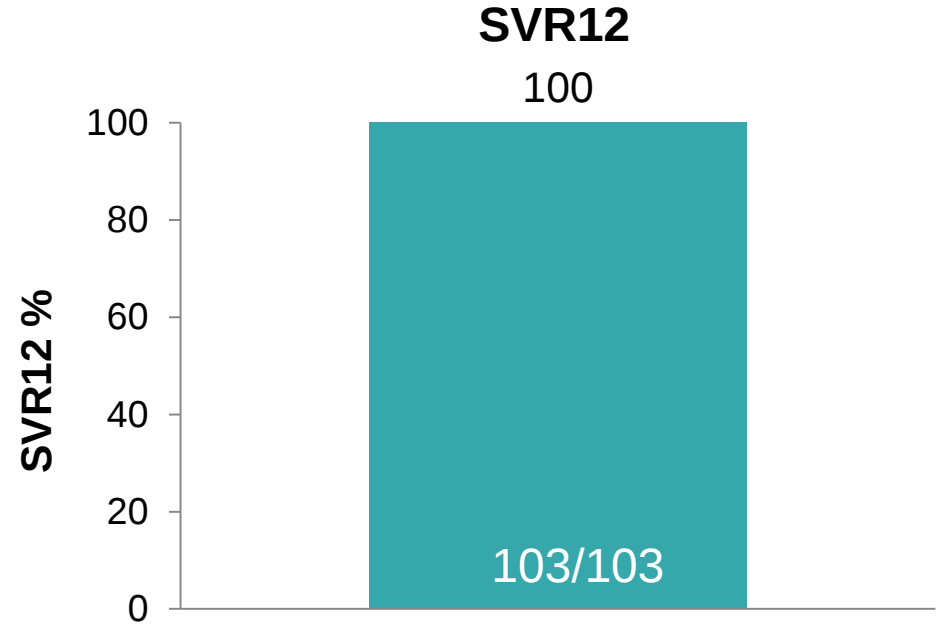
	LDV/SOF 8 hafta	LDV/SOF+RBV 8 hafta	LDV/SOF 12 hafta
Relaps oranları < 6M	1.6% (2/123)	2.2% (3/138)	1.5% (2/131)
Relaps oranları ≥ 6M	9.8% (9/92)	7.8% (6/77)	1.2% (1/85)

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

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.

Genotip 1 sirotik olmayan hastalar paritaprevir ile

- Paritaprevir düşük doz ritonavir (HCV'ye karşı antiviral aktivitesi olmayan CYP3A4 inhibitörü) ile birleştirilmiş paritaprevir/r+ombitasvir ve dasabuvir
- Naif hastalarda genotip 1b ise ribavirine gerek yok; 1a ise ribavirinli rejim uygun

Genotip 1 sirotik olmayan hastalar daklatasvir ile

■ *Daklatasvir+simeprevir*

- Genotip 1b: Ribavirinli ya da ribavirinsiz 12 ya da 24 hafta değişmiyor
- Genotip 1a: Ribavirinle %67 ve sıfır cevaplılarda etkili değil

■ *Daklatasvir+asunaprevir*

- Genotip 1b etkin ama 1a zayıf
- 1b için 24 hafta ribavirinsiz (sirotik önceden tedavi yanıtı olmayan hastalar dahil)

Genotip 1 sirotik hastalar sofosbuvir ile

- Sofosbuvir ve ledipasvir
 - 12 hafta ribavirinli ya da 24 hafta ribavirinsiz tedavi deneyimlilerde; 12 hafta ribavirinsiz naiflerde
- Sofosbuvir ve daklatasvir
 - Ribavirin genotip 1b’de başarı oranını değiştirmiyor; 1a da ise az artırıyor
- Sofosbuvir ve simeprevir
 - Ribavirin eklenmesi “SVR” artırıyor
- Paritaprevirli rejim
 - 1a ise ribavirinli; cevapsız hastada 24 hafta tedavi ile SVR oranlarını %92’den %100’e çıkarabiliyor

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.

Tedavi deneyimliler



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.

Direnç başımızı ağrıtacak mı?



Management of direct-acting antiviral agent failures

Maria Buti^{1,2,*}, Mar Riveiro-Barciela¹, Rafael Esteban^{1,2}

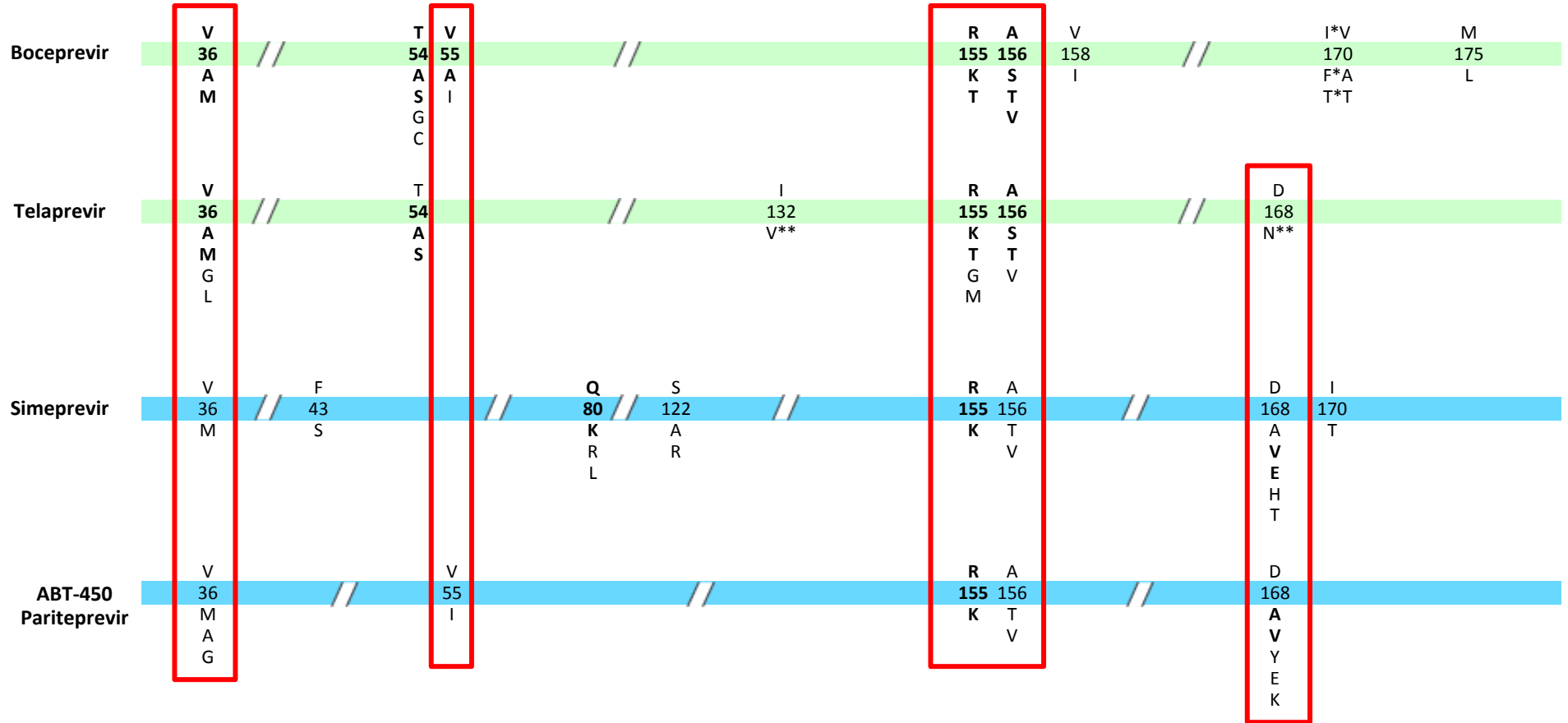
¹Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron and Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain;

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

- Direkt etki eden ajanların kullanımı ile tedavi başarısızlığı %1-7; gerçek yaşamda biraz daha yüksek
 - Muhtemelen düşük kompliyans ile ilişkili
- Genellikle relaps; çok daha az oranda tedavi sırasında alevlenme oluyor
- Dirençle ilişkili varyantları taşıyan hastalarda başarısızlık görülüyor
 - NS3-4A varyantı ise tedavi bittikten sonra dereceli olarak kayboluyor
 - NS5A ise 2 yıldan daha uzun süre persiste edebiliyor

Baştan doğru tedaviyi seçmek çok önemli

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



Protease inhibitörleri arasında benzer noktalarda direnç mutasyonları ile karşılaşilmektedir.

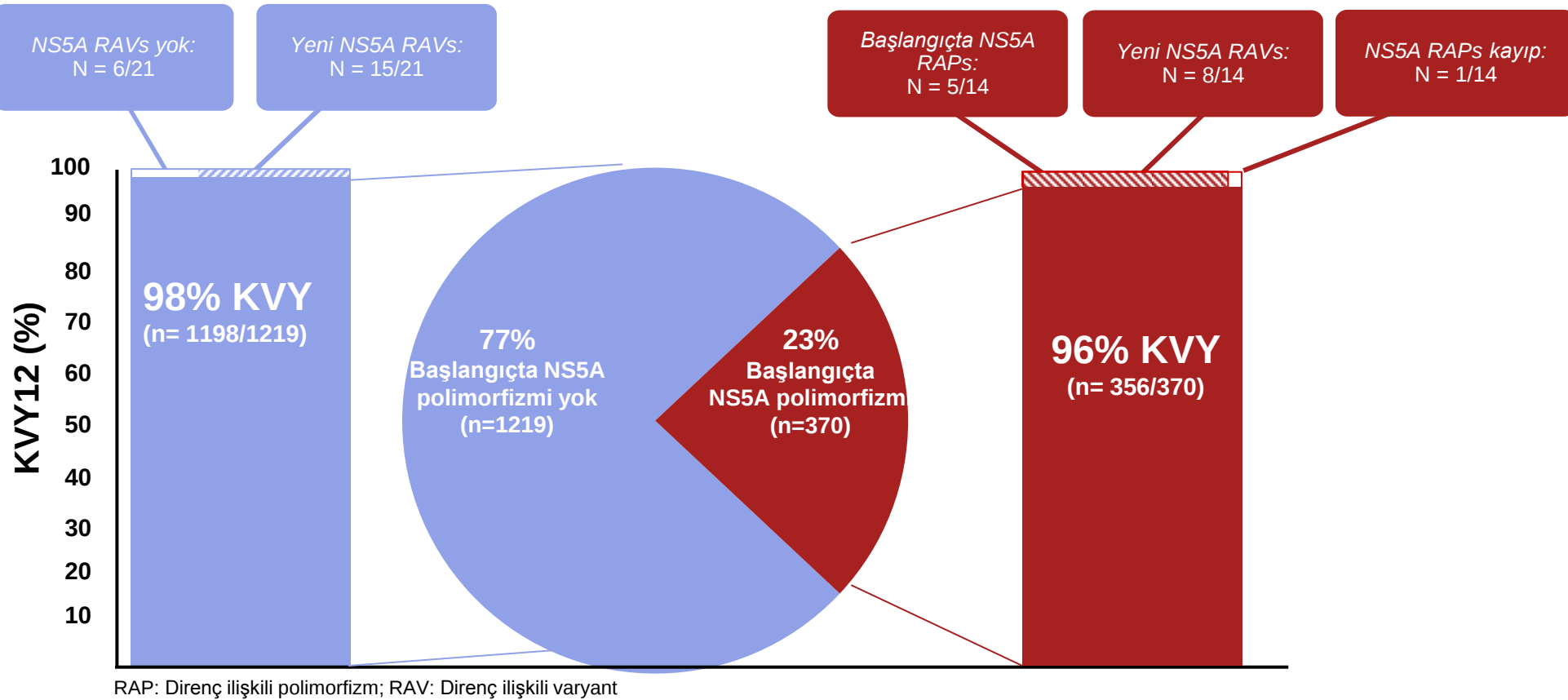
Kalın harflerle ifade edilen amino asit pozisyon sayıları virolojik başarısızlıkla sonuçlanan önemli mutasyonları ifade etmektedir.

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





Review

Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents ☆

Eva Poveda ^{a,*}, David L. Wyles ^b, Álvaro Mena ^a, José D. Pedreira ^a, Ángeles Castro-Iglesias ^a, Edward Cachay ^b^a Grupo de Virología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Spain^b Department of Medicine, Owen Clinic and Division of Infectious Diseases, UC San Diego, USA

- Q80K mutasyonu genotip 1a'da %19-48 oranlarında görülüyor ve simeprevir direnci ile ilişkili
- Benzer şekilde L31M ve Y93H mutasyonları da NS5A inhibitörleri ile ilişkili %6-12 sıklığında görülüyor
 - Önceden interferon ribavirin kullanmış IL28B profili iyi olmayan hastalarda daha olası olabilir
- Dünyada henüz tedavi öncesi direnç araştırılması gerekliliği tartışılıyor

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 / daklatasvir
- 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

Saab S et.al.*Hepatology*;2016

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**

Dinlediğiniz için teşekkür ederim

