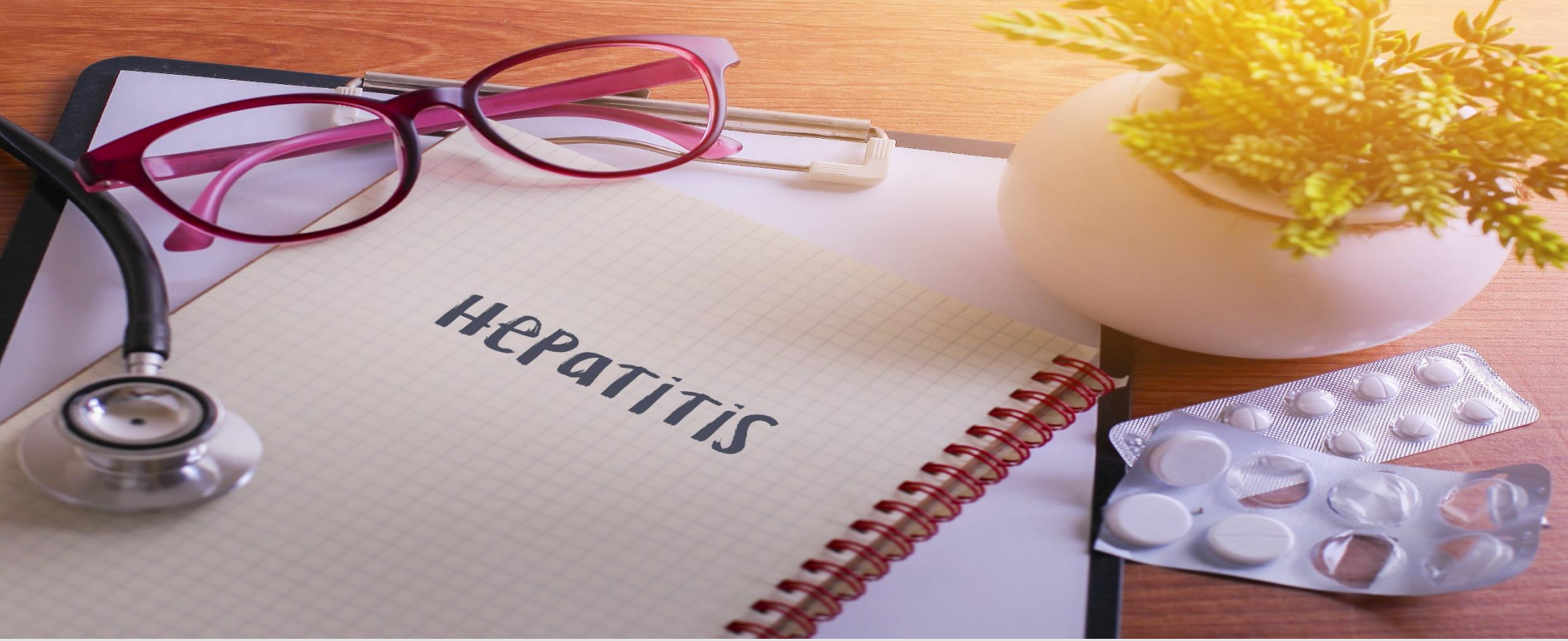


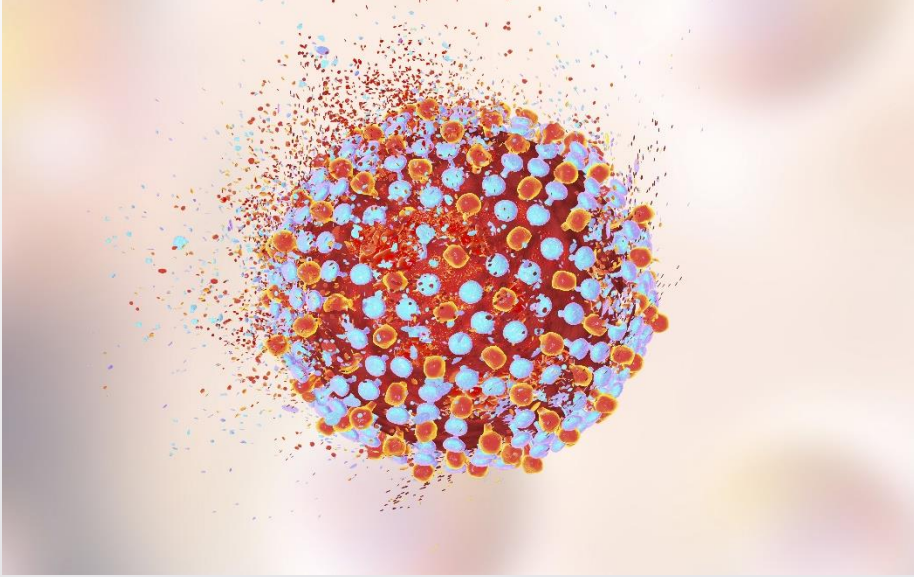


HCV: Hangi Hastalar Nasıl Takip ve Tedavi Edilmeli?

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**



HCV

- HCV genomundaki genotipler arasındaki nükleotid çeşitliliği yaklaşık %32.4; subtipler içinde ise %14.6
- Ortalama 1.3×10^{12} viriyon her infekte hastada hergün üretiliyor
- HCV mutasyon oranı; 1.92×10^{-3} nukleotid yer değiştirme/genomik bölge/yıl

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Eliminasyon Programı

- WHO; HCV infeksiyonunun eliminasyonunu halk sağlığı tehdidi olarak kabul edip, 2030 yılına kadar başarma çağrısı yaptı:
- Yeni HCV infeksiyonlarında %80 azalma ve HCV ile ilişkili mortalitede %65 azalma gerçekleşmesi ile yıllık global HCV ile ilişkili ölümlerin de 1.4 milyondan 0.5 milyonun altına düşmesini sağlayacağı tahmin ediliyor
- Ama bu hedefe ulaşabilmek için HCV infeksiyonu olan kişilerin %90'ına tanı koymak ve %80'ini de tedavi etmek gerekiyor



STOP HEPATITIS

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

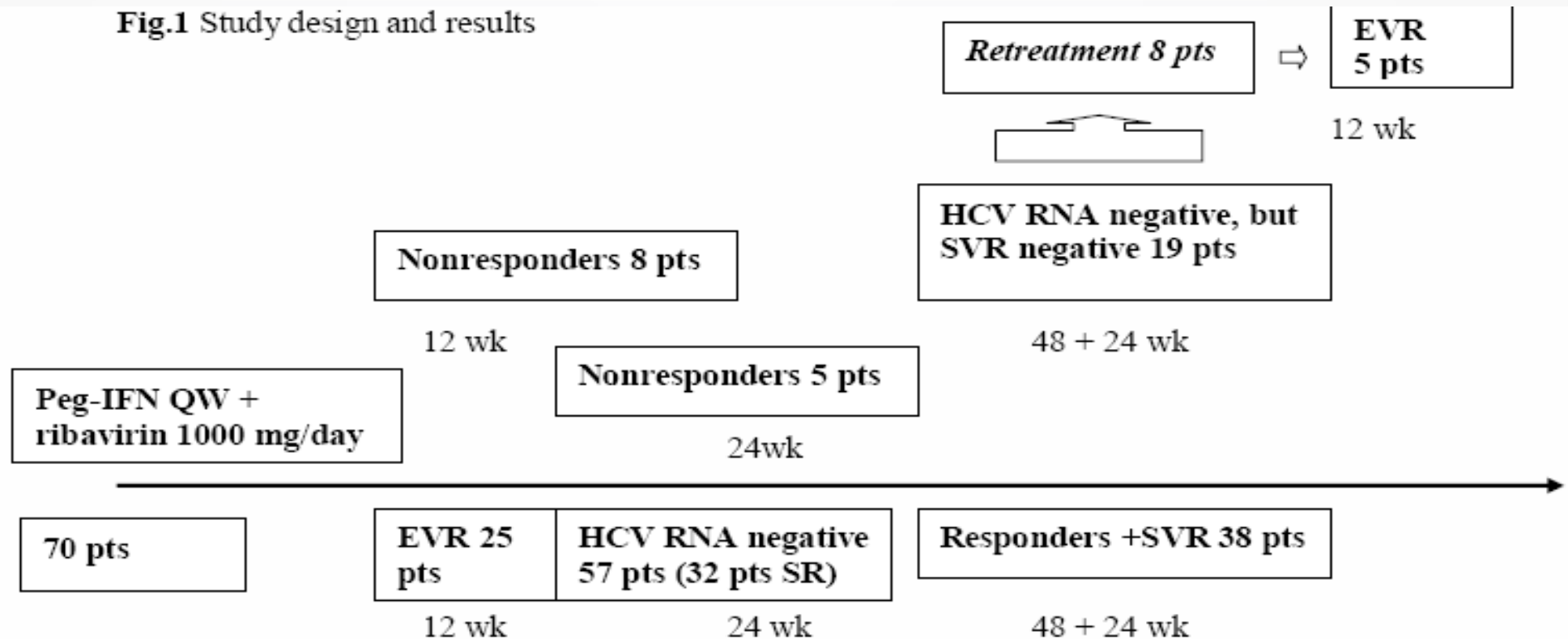


Ribavirin tek başına

- 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

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



Yeniler

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

-previr

NS5A inhibitörleri

-asvir

NS5B polimeraz inhibitörleri

-buvir



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

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

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

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

NS3/NS4A proteaz

	Telaprevir	Boseprevir	Simeprevir	Paritaprevir/ r	Asunaprevir	Grazoprevir
Genotip	1	1	1,4	1,4	1	1,4
Potens	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Dirence dayanıklılık	Düşük	Orta	Düşük	Düşük	Orta	Düşük

NS5A inhibitörleri

	Daklatasvir	Elbasvir	Ledipasvir	Ombitasvir	Velpatasvir
Genotip	Pangenotipik	Pangenotipik	1,4,5	1,4	Pangenotipik
Potens	Çok yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek
Dirence dayanıklılık	Düşük	Orta	Düşük	Orta	Düşük

Majumdar A 2016#

NS5B polimeraz

	Sofosbuvir	MK-3682	ACH-3422	Dasabuvir
Genotip	Pangenotipik	Pangenotipik	Pangenotipik	1
Potens	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Düşük
Dirence dayanıklılık	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Düşük



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Protease Inhibitors Drug Resistance Mutations in Turkish Patients with Chronic Hepatitis C



Elif Sargin Altunok^a, Murat Sayan^{b,c}, Sila Akhan^d, Bilgehan Aygen^e, Orhan Yıldız^e, Suda Tekin Koruk^f, Resit Mistik^g, Nese Demirtürk^h, Onur Uralⁱ, Şükran Kose^j, Aynur Aynioglu^k, Fatime Korkmaz^l, Gülden Ersoz^m, Nazan Tunaⁿ, Celal Ayaz^o, Faruk Karakeçili^p, Derya Keten^q, Dilara Inan^r, Saadet Yazici^s, Safiye Koculu^t, Taner Yildirmak^u

^a Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bitlis Public Hospital, Bitlis 13000, Turkey

^b Clinical Laboratory, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli 41380, Turkey

^c Near East University, Research Center of Experimental Health Sciences, Nicosia, Northern Cyprus

^d Infectious Diseases And Clinical Microbiology, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli 41380, Turkey

^e Infectious Diseases And Clinical Microbiology, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri 38030, Turkey

^f Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Koc University Faculty of Medicine, İstanbul 34010, Turkey

^g Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

^h Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine, Afyonkarahisar, Turkey

ⁱ Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Selçuk University Faculty of Medicine, Konya, Turkey

^j Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

^k Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Zonguldak Atatürk Public Hospital, Zonguldak, Turkey

^l Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey

^m Infectious Diseases And Clinical Microbiology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

ⁿ Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Turkey

^o Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakir, Turkey

^p Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzincan University Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

^q Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Necip Fazıl City Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

^r Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

^s Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Göztepe Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

^t Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Giresun Public Hospital, Giresun, Turkey

^u Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Önemli mutasyonlar

M204V/I HBV polimeraz için YMDD

R155K HCV proteazda replikatif fit bir varyant; 1.jenerasyon proteaz inhibitörlerine direnç

Q80K Çoğu genotip 1a HCV infeksiyonunda bazalde olan ve simeprevirin PEG İNF ve ribavirin etkinliğini azaltan

Y93H NS5A proteininde olabilecek birçok dirençle ilişkilendirilenden bir tanesi (RAV)

Sadece elbasvir/grezoprevir için genotip 1a hastalarda tedavi öncesi öncesinde ne kullandığına ya da siroz olup olmadığına bakmaksızın RAV için test edilmesi öneriliyor
M28, Q30, L31 veya Y93 varsa GZR/EBV +RBV 16 hafta

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 kompliance 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

Kocaeli “DAA” Deneyimi (2016-2017)

- 47 hastanın 12'si (%26) naif, 35'i (%74) tedavi deneyimli
- 28 hasta sofosbuvir/ledipasvir,
- 13 hasta ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/r) +dasabuvir,
- 2 hasta sofosbuvir+RBV,
- 2 hasta diğer elbasvir/grazoprevir,
- 1 hasta daklatasvir+asunaprevir ve
- 1 hasta sofosbuvir and pegile interferon

Kronik Hepatit C Virusu Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2017 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update

Bilgehan Aygen¹, Neşe Demirtürk², Nesrin Türker³, Ali Asan⁴, Haluk Eraksoy⁵, Yunus Gürbüz⁶, Dilara Inan⁷, Derya Ketten⁸, Safiye Koçulu⁹, Serkan Öncü¹⁰, Deniz Özkaya¹¹, Neşe Saltoğlu¹², Murat Sayan¹³, Kaya Süer¹⁴, Alper Şener¹⁵, Süda Tekin¹⁶, Nazan Tuna¹⁷, Saadet Yazıcı¹⁸

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁷Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Ankara, Türkiye

⁹İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹⁰Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

¹¹Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

¹²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹³Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

¹⁴Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

¹⁵Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

¹⁶Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹⁷Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

¹⁸İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öneriler

1. Tedavi süresince veya tedaviden sonra HCV RNA düzeylerinin izlenmesinde kantitatif yöntemler kullanılmalı
2. HCV RNA'nın araştırılamadığı durumlarda alternatif olarak EIA ile HCV kor antijeni ölçümünün de kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır
3. IFN içermeyen tedavi alan hastalarda HCV RNA (veya HCV kor antijeni) düzey ölçümleri tedavi başlangıcında, tedavi uyumunu değerlendirmek için tedavinin 2-4. haftaları arasında (opsiyonel), tedavi bitiminde ve tedavi bittikten 12 ve 24 hafta sonra (KVY12 ve KVY24) kontrol edilmelidir



Kronik Hepatit C hastalarında tanı ve tedavi takibinde HCV kor antijeni, HCV RNA ve ELİSA yöntemlerinin maliyet, zaman ve etkinlik açısından karşılaştırılması

Dr.Müge Deniz'in tez çalışması

HCV kor antijen ölçümünde hedef bir proteindir ve RNA ya göre **daha stabil** bir moleküldür, bu nedenle daha az pre ve post analitik süreçler gerektirir

Ayrıca nükleik asit tekniklerine(HCV RNA) göre **daha ucuz** olması, saptanma metodunun **daha basit** olması aynı zamanda **HCV RNA düzeyi ile yüksek oranda korele olması** ile tercih sebebi olmaktadır

1)Aguilera Guirao et al.,2014;Anon.,2015

2)Feng et al.,2014; Mederacke et al.,2009a; Medici et al.,2011,2016; Morgan Freiman et al., 2016;Tillmann,2014)

3)Mederacke et al.,2009b

4)Hepatitis C virus core antigen in the management of patients treated with new direct-acting antivirals

Biyopsi mi? MR mi?

Original Article | 602

*Copyright 2016 © Trakya University Faculty of Medicine
Balkan Med J 2016;33:602-6*

Liver Apparent Diffusion Coefficient Changes during Telaprevir-Based Therapy for Chronic Hepatitis C

Nagihan İnan Gürcan¹, Zakir Sakçı¹, Sıla Akhan², Elif Sargın Altunok², Aynur Aynıoğlu², Yeşim Gürbüz³,
Hasan Tahsin Sarisoy¹, Gür Akansel¹

¹Department of Radiology, Kocaeli University School of Medicine, Kocaeli, Turkey

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kocaeli University School of Medicine, Kocaeli, Turkey

³Department of Pathology, Kocaeli University School of Medicine, Kocaeli, Turkey

Background: Diffusion-weighted imaging (DWI) has become an established diagnostic modality for the evaluation of liver parenchymal changes in diseases such as diffuse liver fibrosis. Aims: To evaluate the parenchymal apparent diffusion coefficient value (ADC) changes using diffusion-weighted imaging (DWI) during telaprevir-based triple therapy.

Study Design: Diagnostic accuracy study.

Methods: Seventeen patients with chronic hepatitis C virus (HCV) virus and twenty-five normal volunteers were included. All of the patients took 12-weeks of telaprevir-based triple therapy followed by 12-weeks of PEGylated interferon and ribavirin therapy. They were examined before treatment (BT), as well as 12-weeks (W12) and 24-weeks (W24) after treatment by 3 Tesla magnetic resonance imaging (MRI). DWI was obtained using a breath-hold single-shot echo-planar spin echo sequence. Histopathologically, liver fibrosis was classified in accordance with the modified Knodell score described by Ishak. Quantitatively, liver ADCs were compared between patients and normal volunteers to detect the contribution of DWI in the detection of fibrosis. In addition,

liver ADCs were compared during the therapy to analyze the effect of antiviral medication on liver parenchyma.

Results: The liver ADC values of fibrotic liver parenchyma were significantly lower than those of the healthy liver parenchyma ($p < 0.001$). However, we were not able to reach a sufficiently discriminative threshold value. The ADC values showed a declining trend with increasing fibrotic stage. No statistically significant correlation ($p = 0.204$) was observed. Compared with those before treatment, the liver ADC values after telaprevir-based triple therapy were significantly decreased at W12. A significant increase in the liver ADC values was also observed after the cessation of telaprevir therapy at W24 with a return to initial values.

Conclusion: Liver ADC values appear to indicate the present but not the stage of liver fibrosis. DWI may be a helpful research tool for the assessment of antiviral drug effects.

Keywords: Liver, fibrosis, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted magnetic resonance imaging, chronic hepatitis C, telaprevir

HEPATITIS C
THERAPIE





Direct-acting Antiviral Therapy for HCV Infection and Remaining Challenges

- Accepted Manuscript
- Thomas F. Baumert, Thomas Berg, Joseph K. Lim, David R. Nelson
- PII: S0016-5085(18)35155-2 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.024
Reference: YGAST 62201
- To appear in: Gastroenterology Accepted Date: 8 October 2018

Rescue therapy of chronic HCV after repeated treatment failures: Impact on disease progression and risk of hepatocellular carcinoma

Amr Shaaban Hanafy¹, Shaimaa Soliman², Sherief Abd-Elsalam³.

1) Internal Medicine Department, Zagazig University, Zagazig, Egypt.

2) Public Health and Community Medicine Department, Menofia University, Menofia, Egypt.

3) Tropical Medicine Department, Tanta University, Tanta, Egypt.

- Sofosbuvir ve ribavirin, veya üçlü sofosbuvir ribavirin ve daklatasvir sonrası 100 relaps hasta 50 hastaya sofosbuvir, daklatasvir, simeprevir ve ribavirin ile kurtarma tedavisi verilmiş **KVY 47/50 (%94)** diğer 50 hasta kontrol grubu yaş cinsiyet ve hastalığın seviyesi açısından eşleştirilmiş; dekompanzasyon ve HSK açısından takip
- **Kontrol grubunda 7vs1 gibi yüksek oranda HSK gelişimi olmuş (odds ratio of 5.44) kurtarma tedavisi görenlerde yan problemler daha geç çıkmış ve «fibroscan» takiplerinde fibroz derecesinde daha ilerleme çalışma grubunda durmuş diğerinde ilerleme devam etmiş**

8 haftalık tedaviye uygun olan (siroz olmayan) hastalar AASLD/IDSA Rehberi

Genotip	Tedavi rejimi	Uygun hasta grubu
1a/1b	glekaprevir/pibrentasvir sofosbuvir/ledipasvir	Tedavi naif veya PEGINF+RBV deneyimli Tedavi naif, HIV ko- infeksiyonu olmayan
2	glekaprevir/pibrentasvir	Tedavi naif veya PEGINF+RBV deneyimli
3	glekaprevir/pibrentasvir	Tedavi naif
4	glekaprevir/pibrentasvir	Tedavi naif veya PEGINF+RBV deneyimli
5 veya 6	glekaprevir/pibrentasvir	Tedavi naif veya PEGINF+RBV deneyimli

SUT Ocak 2019

Naif	Sirotik olmayan	Sirotik CPA	Sirotik CP B veya C
Genotip 1 a	Paritaprevir/ritonavir/om bitasvir + dasabuvir+ RBV; 12 hafta	Paritaprevir/ritonavir/om bitasvir + dasabuvir +RBV; 24 hafta	Sofosbuvir/ledipasvir +RBV 12 hafta
Genotip 1 b	Paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir + dasabuvir+ RBV; 8 veya 12 hafta	Paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir + dasabuvir+ RBV; 8 veya 12 hafta	Sofosbuvir/ledipasvir +RBV 12 hafta
Genotip 2-3	Glekaprevir/piprentasvir 8 hafta	Glekaprevir/piprentasvir 12 hafta	
Genotip 4	Paritaprevir/ritonavir/om bitasvir +RBV 12 hafta	Paritaprevir/ritonavir/om bitasvir +RBV 12 hafta	Sofosbuvir/ledipasvir +RBV 12 hafta
Genotip 5-6	Glekaprevir/piprentasvir 8 hafta	Glekaprevir/piprentasvir 12 hafta	Sofosbuvir/ledipasvir +RBV 12 hafta

SUT Ocak 2019

Tedavi deneyimli	Sirotik olmayan	Sirotik CPA	Sirotik CP B veya C
Genotip 1 a (PEG/RBV deneyimli)	Paritaprevir/ritonavir/om bitasvir + dasabuvir+ RBV; 12 hafta	Paritaprevir/ritonavir/om bitasvir + dasabuvir +RBV; 24 hafta	Sofosbuvir/ledipasvir +RBV 12 hafta
Genotip 1b (PEG/RBV deneyimli)	Paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir + dasabuvir; 12 hafta	Paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir + dasabuvir; 12 hafta	Sofosbuvir/ledipasvir +RBV 12 hafta
Genotip 2-3	Glekaprevir/piprentasvir (GT2 NS5A naif ise 8 hafta)16 hafta	Glekaprevir/piprentasvir (GT2 NS5A naif ise 12 hafta)16 hafta	
Genotip 4	Paritaprevir/ritonavir/om bitasvir +RBV 12 hafta	Paritaprevir/ritonavir/om bitasvir +RBV 12 hafta	Sofosbuvir/ledipasvir +RBV 12 hafta
Genotip 5-6	Glekaprevir/piprentasvir (NS5A naif ise 8 hafta)16 hafta	Glekaprevir/piprentasvir (NS5A naif ise 12 hafta)16 hafta	Sofosbuvir/ledipasvir +RBV 12 hafta



Pan-genotipik kombinasyonlar (siroz ve HIV ko-infeksiyonu varlığında da)

- sofosbuvir ve velpatasvir;
- sofosbuvir, velpatasvir, and voksilaprevir;
- glekaprevir ve pibrentasvir

8 haftalık tedavinin önerilmediği rejimler

- sofosbuvir ve simeprevir;
- paritaprevir, ritonavir, ombitasvir ve dasabuvir;
- grazoprevir ve elbasvir;
- sofosbuvir ve velpatasvir;
- sofosbuvir, velpatasvir, ve voksilaprevir.



Denemeler: Ultra kısa tedavi modelleri

- 60 tedavi naif genotip 1 hastalarda sofosbuvir ve ledipasvir veya sofosbuvir ve ledipasvir artı ya GS-9669 ya da GS-9451 **%95–%100 KVV**
- 4-6 haftalık tedavi rejimleri ile düşük KVV
- Kohli et al



LEPTON protokol

- 4-, 6-, veya 8-hafta
- 3 DAA kombinasyon sofosbuvir, velpatasvir, ve GS-9857
- 161 tedavi-naif veya deneyimli h HCV genotip 1 veya 3, +/- kompanse siroz
- 4-hafta tedavi: tedavi-naif, genotip 1 sirozu olmayan hastalarda KYY % 27 (4/15)
- 6-hafta %79 (62/78)
- Gane et al



C-SWIFT

- Tek merkez
- tedavi-naif HCV genotip 1 veya 3, sirozu olmayan sofosbuvir, grazoprevir, ve elbasvir 4–12 hafta tedavi verilmiş
- KYY 4-hafta %32 (10/31) ve 6-hafta %87 (26/30)

Gilead ve Bristol-Myers Squibb jenerik anlaşmaları

- Gilead lisanslı 3 ürünü için (sofosbuvir; sofosbuvir ve ledipasvir; sofosbuvir ve velpatasvir) Hindistan'daki 11 jenerik firması ile Ağustos 2017'de anlaştı
- Anlaşma 105 düşük ve orta geliri olan ülkeye satış ve pazarlama izni veriyordu
- Bristol-Myers Squibb de daklatasvirin 112 düşük ve orta geliri olan ülkeye satış ve pazarlaması için 10 jenerik firmaya sublisans anlaşmaları ile izin verdi

Generik ajanlar ne kadar efektif?

- Hindistan, Çin, İran, Mısır Arjantin'den bildirilen çok sayıda gözlemsel çalışmada jenerikler kullanılmış; ek olarak kronik böbrek, post renal ve thalassemia hastalarında da yüksek KVY elde edilmiş
- Jenerik sofosbuvir ve ribavirin, sofosbuvir ve ledipasvir, veya sofosbuvir ve daklatasvir KVY oranları HCV **genotip 1-4 %92- %98**
- Jenerik sofosbuvir ve velpatasvir ile de bir çalışma bildirilmiş
 - 228 hasta (69'u HIV ko-infekte)+/- ribavirin, 12 hafta
 - HIV ko-infekte olanlarda %97.1 ve sadece HCV infeksiyonu olanlarda %98.1 KVY elde edilmiş



«DAA» sonrası tedavi başarısızlıkların yönetilmesi

- DAA ile tedavi ilaca dirençli varyantların seçimine de yol açacaktır
- HCV viruslar içinde suboptimal antiviral tedavi sonucu «resistance-associated substitutions» (RAS) oluşturmada bir «master»
- Aslında naif kompanse karaciğer hastalığı olup, en az ikili efektif DAA alan hastada beklenen tedavi başarısızlığı % 2'den az



Direnç başımızı ağrıtacak mı?

Ya da yönetilememesi

- Jenerik ilaçların düşük geliri olan ülkelerde de kullanımının çok artması sonucu tedavi başarısızlıklarının da çok artmasına ve böylelikle «RAS»'ların da dünyada çok artmasına yol açar mı endişesini getirdi
- Bu sorun önce erkekle sex yapan erkeklerde ve HIV ko-ifeksiyonu olanlarda tanımlandı
- Böylelikle dayanıklı fit HCV suşunun çok uzun süre dünya genelinde persiste edip, bulaşlarla hakim suş haline gelmesinin önüne geçilmesi ana amaç haline geliyor



«RAS»'ların seçilmesi

- Risk; virolojik «breakthrough»'da (%86-97), relapsa (%66-77) göre daha yüksek
- HCV subtip 1a (%85.7) veya genotip 3 (%92.3) en yüksek
- diğer genotiplerle karşılaştırıldığında (%73.9)
- Bu bulgular daha önceden tedavi naif hastalarda gözlenen HCV subtiplerine özel kullanılan «DAA»'ya spesifik «RAS» bazal prevalansını desteklemekte



Neden rehberler RAS tedavi başarısızlığı olan hastalarda bazal duruma bakılmasını önermiyor?

- Çünkü değerli bir bilgi ama pozitif prediktif değeri yüksek değil
- Tedavi başarısızlığını etkileyen tek faktör değil
 - Hastalığın evresi
 - İmmün durum
 - Genetik faktörler
 - Cinsiyet
 - Genotip

«RAS» hangi tedavi ile daha sık ortaya çıkıyor?

- Daklatasvir veya ledipasvir artı sofosbuvir, simeprevir artı sofosbuvir, ..
- NS3/4 proteaz inhibitor-bazlı rejimlerden (% 66.9 vs % 91.9);
- **daha çok NS5A inhibitor-bazlı rejimlerde**
- Bunun sebebi NS3/4 RAS inhibitörlerinin yaşam ömrünün NS5B inhibitörlerine göre daha kısa olması ile açıklanabilir
- NS5A inhibitor-bazlı rejimler ile tedavi başarısızlıklarında %20'den fazlası %66'ya kadar HCV suşları 2 veya daha fazla NS5A RAS taşıyor



Sofosbuvir ve «RAS»

- RAS S282T—NS5B inhibitörü sofosbuvirin kültüre edilmiş hücrelerde gösterilmiş tek direnç profili,
- Sofosbuvir içeren rejimlerin tedavi başarısızlıklarında nadiren bulunuyor (<%4)
- **RAS S282T** sıklıkla genotip 1 veya 3'e kıyasla **genotip 4**'de bulunuyor

Sofosbuvir içeren rejim ile tedavi başarısızlığında alternatifler genotip 1 siroz yoksa

Genotip	Siroz varlığı	AASLD/IDSA önerisi	Tedavi süresi	alternatif
1a	yok	sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (A) glekaprevir/pibrentasvir (B)	12 hafta	sofosbuvir/ ledipasvir + RBV 12 hafta (simeprevirbaşarısızlığı dışındakiler)
1b	yok	glekaprevir/pibrentasvir (B) sofosbuvir/velpatasvir (B)	12 hafta	sofosbuvir/ ledipasvir + RBV 12 hafta (simeprevirbaşarısızlığı dışındakiler)



Cirrhosis

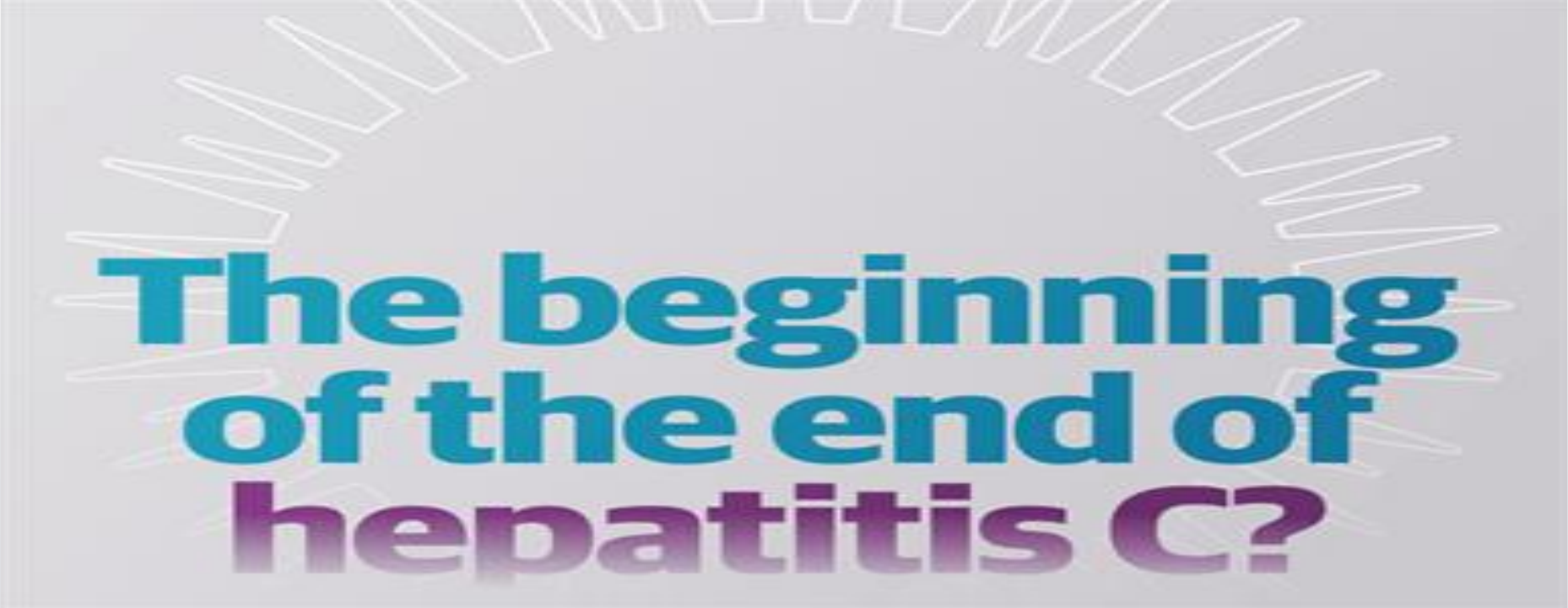
Sofosbuvir içeren rejim ile tedavi başarısızlığında alternatifler genotip 1 siroz varsa

Genotip	Siroz varlığı	AASLD/IDSA önerisi	Tedavi süresi	alternatif
1a	var	sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (A) glekaprevir/pibrentasvir (B)	12 hafta	yok
1b	var	glekaprevir/pibrentasvir (B) sofosbuvir/velpatasvir (B)	12 hafta	yok

Sofosbuvir içeren rejim ile tedavi başarısızlığında alternatifler diğer genotipler

Genotip	Siroz varlığı	AASLD/IDSA önerisi	Tedavi süresi	alternatif
2	+/-	sofosbuvir/velpatasvir/ (B) glekaprevir/pibrentasvir (B)	12 hafta	yok
3,4,5,6	+/-	sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (A)	12 hafta	yok

////////////////////////////////////
Dinlediğiniz için teşekkür ederim



**The beginning
of the end of
hepatitis C?**