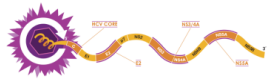
Dekompanse Siroz
ve
Pre/Post Tx HCV'de Tedavi

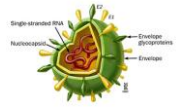
Prof. Dr. Ömer Sentürk

Kocaeli, 2016

Hepatit C: Viroloji

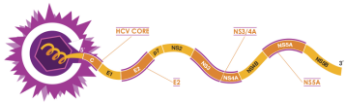
- Zarfla çevrilmiş tek zincirli RNA molekülü ve zarfa bağlı glikoproteinlerden oluşan infeksiyöz bir virüs
- Enfeksiyon, genellikle belirti vermeden ilerler, kronik dönemin sonlarında **karaciğer yetmezliği** ve **HCC**'ye neden olur, akut ve kronik HCV hastalığına yol açar
- HCV'nin günümüze kadar tanımlanmış **7 farklı genotipi** mevcuttur
- Bu genotiplerden bazıları için alt-genotipler de tanımlanmıştır
- Genotip 1 (GT1) HCV'nin en yaygın görülen türüdür ve genotip 1a ve genotip 1b olarak iki alt genotipe ayrılır





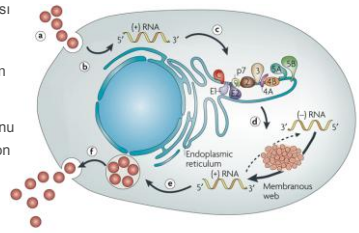
Hepatit C: Viroloji

- İçerisinde bulunduğu organizmada çoğalma esnasında HCV; **E2, NS3/4A** ve **NS5A** gibi **viral replikasyon proteinlerini** kullanır
- Virüs, bu sayede hızla çoğalır ve içerisinde bulunduğu organizmanın immün sisteminden de kaçar
- **HCV ile enfekte olmuş bir kişinin vücudunda her 24 saatte 1 milyar HCV ürer ve yok edilir**
- Hızlı ve mutasyona açık HCV replikasyonu vücuttaki virüs popülasyonunda antiviral ajanlara karşı dirençli varyantlar oluşmasına yol açabilir



Hepatit C: Yaşam Döngüsü

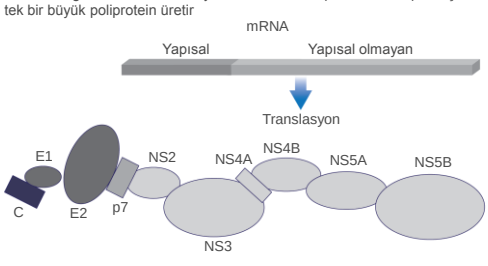
A. Reseptör-virüs bağlanması ve endositoz
B. Füzyon ve soyulma
C. Translasyon ve poliprotein hazırlanması
D. Replikasyon kompleks oluşumu, RNA replikasyonu
E. Birleşme/paketleme, viryon taşınması ve glikoproteinlerin olgunlaşması
F. Vezikül füzyon/enfekte olgun viryonun salınması



Moradpour, D, et al Nature Review Microbiol. 2007:5;453-463.

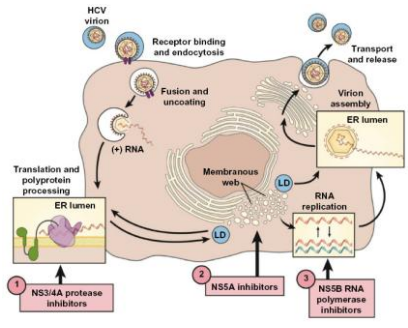
Hepatit C: Genom Organizasyonu

- Poliproteinler ***translasyon*** olarak adlandırılan bir süreçte **mRNA**'dan üretilir ve protein sentezinin son adımını teşkil eder
- HCV RNA genomunun translasyonu 10 HCV viral proteininin hepsini içeren tek bir büyük poliprotein üretir

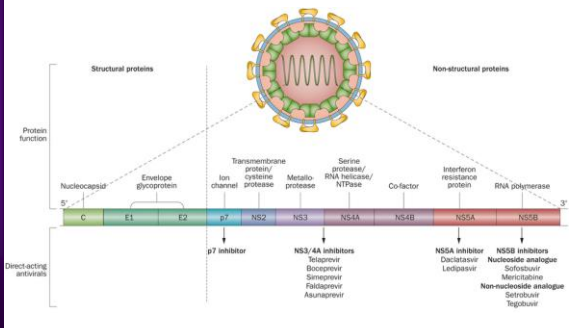


Bartenschlager R, et al.. Nat Rev Microbiol. 2013;11(7):482-496.

Hepatit C: Geliştirilen İlaçlar



Hepatit C: Geliştirilen İlaçlar



Ledipasvir & Sofosbuvir

- **Farmakoloji:**
  - **Ledipasvir** – viral replikasyon için gerekli olan **HCV NS5A proteinini** inhibe eder
  - **Sofosbuvir** – prodrug olup aktif forma dönüştürülür (GS-461203), **NS5B RNA-dependent RNA polymerazı** inhibe eder ve zincirin sonlandırıcısı gibi rol oynar

Ledipasvir & Sofosbuvir

- **Farmakokinetik**

A	C_{max} 4-4.5 saat İyi absorbe edilir
D	>%99.8 proteine bağlı
M	Bilinmeyen mekanizma ile yavaş oksidatif metabolizma
E	%87 feçes, %1 idrar $T_{1/2}$ 47 saat

Ledipasvir & Sofosbuvir

- **İlaç etkileşimleri:**
  - ↑ digoxin
  - ↑ tenofovir
  - ↑ simeprevir
  - ↑ rosuvastatin

Ledipasvir & Sofosbuvir

- **İlaç etkileşimleri – Presipite eden ilaçlar:**
  - Asid azaltıcı ajanlar ledipasvirin solubilitesini ↓
  - Antikonvulzanlar ↓ Harvoni
  - Antimycobacterials ↓ Harvoni
  - HCV ürünleri ↑ ledipasvir

Ledipasvir & Sofosbuvir

- **Yan etkiler**

	Harvoni 8 hafta	Harvoni 12 hafta	Harvoni 24 hafta
Yorgunluk	16%	13%	18%
Baş ağrısı	11%	14%	17%
Bulantı	6%	7%	9%
Diyare	4%	3%	7%
İştahsızlık	3%	5%	6%

Ledipasvir & Sofosbuvir

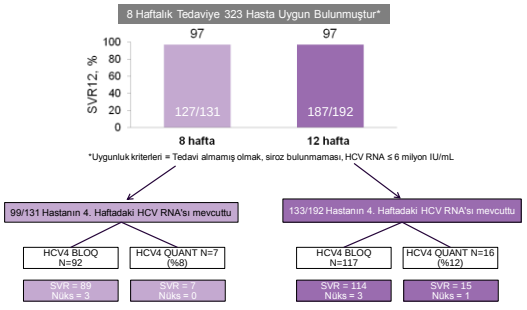
Takip parametreleri

- ***Etkinliğin Takibi:***
  - Klinik düzelmeye ait belirtiler
  - HCV RNA (viral load); 4. ve 12.hafta
- ***Toksisite Takibi:***
  - CBC, temel biyokimya paneli, KCFT, bilirubin değerleri; 1-2, 4 hafta ve sonra tedavi boyunca aylık ölçülür

DOZ
Bir tablet (90mg ledipasvir/400mg sofosbuvir)/gün PO
yemekle birlikte veya sonra
Gebelik kategorisi: B

HCV-TARGET Gerçek Yaşam Kohortu

8 Haftalık Tedaviye Uygun Bulunanlardaki SVR12 Değeri



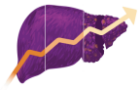
Cevaba dayalı tedavi için roller tanımlanmamıştır

Terrault, AASLD, 2015, 94, [BLOQ: HCV RNA saptandı, fakat < kuantifikasyonun en düşük limiti (LLOQ), Quant: HCV RNA saptandı, ve ≥ kuantifikasyonun en düşük limiti (LLOQ)]

Hepatit C: Progresyon

Kronik HCV'nin progresyon hızı önceden tahmin edilemez, bu da hastanın ne tür komplikasyonlarla ve de ne zaman karşılaşacağını tahmin etmeyi zorlaştırır:

- Bir çok kronik HCV hastası, ilerlemekte olan hastalıklarının farkında bile değildir ve hastalığın progresyonu ciddi sonuçlara yol açabilir
- Kronik HCV enfeksiyonu, viral yükten bağımsız olarak çeşitli seviyelerde karaciğer fibrozuna neden olur
- Hastalığın progresyonu hastadan hastaya farklılık gösterse de; **alkol kullanımı**, **yüksek insülin direnci**, **obezite**, **ileri yaş** ve **cinsiyet** gibi faktörler enfeksiyona bağlı karaciğer hasarını hızlandırabilir



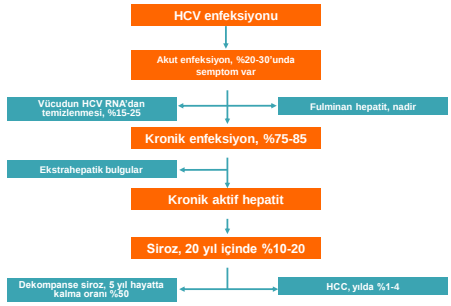
Hepatit C: Klinik Sonuçlar

- Akut HCV çoğunlukla asemptomatiktir ve hastaların sadece %15-25'inde virüs vücuttan temizlenir
- Hastaların geri kalan %75-85'inde kronik HCV enfeksiyonu gelişir
- Kronik hepatit C enfeksiyonu:
  - Portal hipertansiyon,
  - Siroz (ve komplikasyonları),
  - HCC gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir

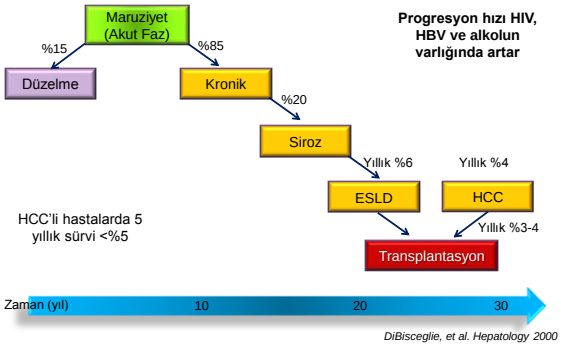
Hepatit C: Klinik Sonuçlar

- <40 yaş HCV ile enfekte olanların <%5'i 20 yıl içinde siroz geliştirirken, bu oran >40 %20'ye çıkmaktadır
- Genel olarak kronik HCV'li hastaların %25'i siroz geliştirir ve bunların da önemli bir kısmı HCC ile sonlanır
- Kronik HCV;
  - diyabet,
  - böbrek hastalığı ve
  - oto-immün bozukluklar gibi **ekstrahepatik** sağlık sorunlarına da yol açabilir

Hepatit C: Klinik Sonuçlar



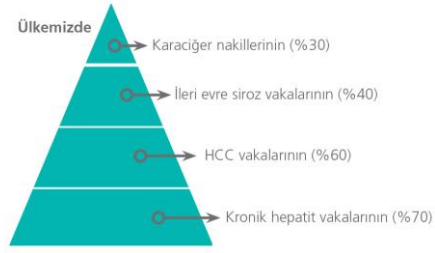
Hepatit C: Doğal Seyir



Progresyon hızı HIV, HBV ve alkolun varlığında artar

DiBisceglie, et al. Hepatology 2000

Hepatit C: Klinik Sonuçlar

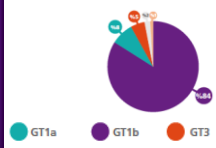


TKAD 2011

Hepatit C: Epidemiyoloji

- Dünya genelinde yaklaşık 150-200 milyon kişide kronik hepatit C hastalığının bulunduğu düşünülmektedir
- Her yıl yaklaşık 3-4 milyon yeni olgu görülmekte ve her yıl 350 bin'den fazla kişi HCV'nin yol açtığı sonuçlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir
- Kronik HCV prevalansı bölgelere göre farklılıklar gösterir
- Prevalansın en düşük olduğu ülkeler %0.3 ile Avusturya, İngiltere, Almanya gibi ülkeler iken, en yüksek gözlendiği ülke %7.3 ile Mısır'dır

Hepatit C: Ülkemizdeki Prevalans ve Genotip Dağılımı

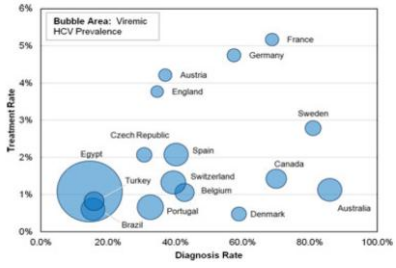


- Prevalans:% 0,5-1 (TKAD&VHSD)
- Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16 160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1.15'tir
- Ülkemizde genotip dağılımında genotip 1b başta olmak üzere belirgin bir genotip 1 hakimiyeti vardır

HCV genotipi terapötik açıdan önemlidir:
- IFN/RBV kombinasyonuna genotip 1 hastaları genotip 2 ve 3'e göre çok daha az yanıt vermektedir

Hepatit C: Epidemiyoloji

- Ülkelere göre tanı ve tedavi oranları da büyük farklılıklar göstermektedir
- **2013 yılındaki verilere göre ülkemizde tanı oranı %20'nin, tedavi oranı ise %1'in altında kalmıştır**



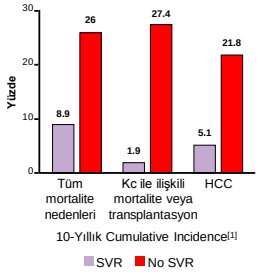
AASLD/IDSA: HCV'li Kime ve Ne Zaman Tedavi?

- **HCV'li <u>tüm hastalar</u> hastalığın evresine bakılmaksızın tedaviye adaydır**
- Bununla beraber tedavi önceliği olan gruplar:
  - <u>En öncelikli</u> hasta grupları
    - İleri fibrozis (F3) veya kompanse siroz (F4)
    - Organ transplant
    - Tip 2/3 esansiyel mixt krioglobulinemi (end-organ bulguları olan)
    - Proteinüri, nefrotik sendrom, membranoproliferatif glomerulonefrit
  - <u>Öncelikli</u> hasta grupları
    - HIV-1 koenfeksiyon
    - Fibrozis (F2)
    - HBV koenfeksiyon
    - Aşırı yorgunluk
    - Birlikte diğer kc hast. (örn, NASH)
    - Tip 2 DM (insulin resistan)
    - Porfiria kutanea tarda

AASLD/IDSA. HCV Management. http://www.hcvguidelines.org.

HCV Tedavisi İle Kişinin Sağlığı Düzelir

- **İleri fibrosis**
  - Multicenter çalışma[1]
    - 5 hastane (Europe, Canada)
  - HCV'li 530 hasta
    - IFN rejimanlar 1990-2003
    - İleri fibrosis veya siroz
    - Ortalama takip: 8.4 yıl
- **Erken-evre hastalık**
  - Ekstra-hepatik manifestatiosyonlar[2]
  - Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi [3]



1. van der Meer AJ, et al. JAMA. 2012;308:2584-2593. 2. van der Meer AJ. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9:559-566. 3. Younossi Z, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:1349-1359.

Gecikmiş Tedaviye Karşın Erken Tedavinin Faydaları

- İki çalışmanın retrospektif analizi [1,2]
  - Erken tedavi kc ilişkili olaylar ve ölüm riskini azaltır
  - Tedavide gecikme hastalığın şiddetinin artmasına ve buna bağlı olarak da komplikasyon riskinde artışa neden olur
  - Bekleyen hastalara göre tedavi edilenlerde yaşam süresi uzar, yaşam kalitesi artar

1. McCombs J, et al. EASL 2015. Abstract O003. 2. Johnson S, et al. EASL 2015. Abstract P0806.

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi –SIRIUS Çalışması-

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

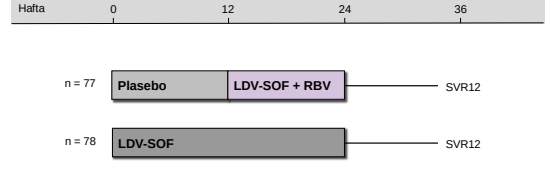
SIRIUS Trial

- **Design**: Phase 2, double-blind, randomized, trial that evaluated ledipasvir-sofosbuvir x 24 weeks or ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks in treatment-experienced patients with GT1 HCV and compensated cirrhosis
- **Setting**: Multiple sites in France
- **Entry Criteria**
  - Chronic HCV Genotype 1 (n = 155 randomized)
  - 18 years or older
  - Failed prior therapy with sequential PEG + RBV and PEG + RBV + PI
  - Compensated cirrhosis by: (a) biopsy, (b) FibroScan >12.5 kPa, or (c) FibroTest (FibroSURE) >0.75 and APRI >2
  - Excluded if evidence of hepatic decompensation or HCC
- **Primary End-Point**: SVR12

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi



Drug Dosing
Ledipasvir-sofosbuvir (90/400 mg): fixed dose combination; one pill once daily
Ribavirin (weight-based and divided bid): 1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg

Abbreviations: LDV= ledipasvir; SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

	LDV-SOF + RBV 12 hf N = 77	LDV-SOF x 24 hf N = 78
Yaş (yıl)	56	57
BMI, kg/m² ort.	27.9	26.3
Erkek, n (%)	58 (75)	56 (72)
Beyaz ırk, n (%)	76 (99)	75 (96)
IL28B CC, n (%)	4 (5)	6 (8)
HCV RNA (log_{10} IU/mL)	6.5	6.5
Ort. MELD (aralık)	7 (6-16)	7 (6-12)
Varis, n (%)	16 (21)	25 (32)
Platelet <100 x 10^9/L	56 (39-74)	57 (23-77)
Albümin < 3.5 mg/dl	6 (8)	14 (18)

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

	LDV-SOF + RBV 12 hf N = 77	LDV-SOF x 24 hf N = 78
HCV Genotip		
1a	48 (62%)	50 (64)
1	28 (36%)	27 (35%)
1 (subtipi belirlenmeyen)	1 (1%)	1 (1%)
Öncesinde Protease Inhibitor		
Telaprevir	43 (56%)	49 (63%)
Boceprevir	30 (39%)	27 (35%)
Telaprevir ve Boceprevir	1 (1%)	1 (1%)
Simeprevir	1 (1%)	2 (3%)
Faldaprevir	2 (3%)	0
NS3A RAVs'lı Hastalar	44 (57%)	39 (50%)
NS5A RAVs'lı Hastalar	12 (16%)	12 (15%)

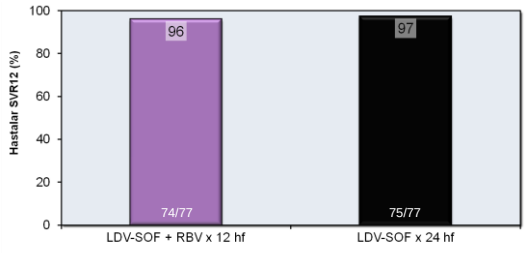
*RAVs = Resistant Associated Variants

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

SIRIUS: Tedavi Rejimleri ve Süreye Göre SVR

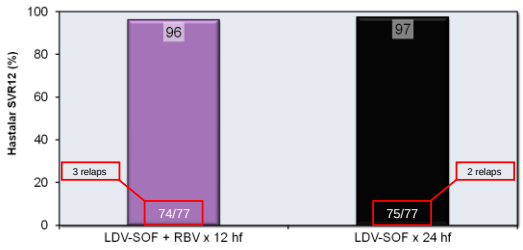


Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

SIRIUS: Tedavi Rejimleri ve Süreye Göre SVR

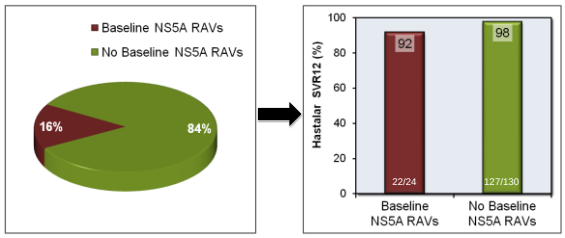


Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

Başlangıç NS5A RAVs durumuna göre 12.haftadaki SVR



*RAVs = Resistant Associated Variants

12.Haftadaki SVR her iki grupta da benzer

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

Yan etkiler: Güvenilirlik

Hastalar, N (%)	LDV-SOF + RBV x 12 Hafta		LDV-SOF x 24 Hafta
	Plasebo 12 Hf N = 78	LDV/SOF+ RBV 12 Hf N = 77	İlk 12 Hf N = 77
Halsizlik	24 (31%)	29 (38%)	28 (36%)
Baş ağrısı	16 (21%)	13 (17%)	27 (35%)
Kaşıntı	14 (18%)	11 (14%)	4 (5%)
İştahsızlık	9 (12%)	7 (9%)	11 (14%)
Bulantı	8 (10%)	8 (10%)	7 (9%)
Yorgunluk	3 (4%)	5 (6%)	13 (17%)
Deride kuruluk	6 (8%)	4 (5%)	4 (5%)
Artralji	5 (6%)	0	6 (8%)
Bronşit	1 (1%)	4 (5%)	4 (5%)

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

Yan etkiler: Güvenilirlik

Hastalar, N (%)	LDV-SOF + RBV x 12 Hafta		LDV-SOF x 24 Hafta
	Plasebo 12 Hf N = 78	LDV/SOF+ RBV 12 Hf N = 77	İlk 12 Hf N = 77
Herhangi bir AO	63 (81%)	66 (86%)	65 (84%)
AO nedeniyle tedavi kesilmesi	1 (1%)	0	0
Ciddi AO	1 (1%)	3 (4%)	3 (4%)
Grade 3-4 lab anormallikleri	18 (23)	8 (11)	15 (19)
Hemoglobin <10.0 mg/dl	1 (1%)	1 (1%)	0
Hemoglobin <8.5 mg/dl	1 (1%)	1 (1%)	0

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

Yan etkiler: Güvenilirlik

Hastalar, N (%)	LDV-SOF + RBV x 12 Hafta		LDV-SOF x 24 Hafta
	Plasebo 12 Hf N = 78	LDV/SOF+ RBV 12 Hf N = 77	İlk 12 Hf N = 77
Herhangi bir AO	63 (81%)	66 (86%)	65 (84%)
AO nedeniyle tedavi kesilmesi	**1 (1%)**	**0**	**0**
Ciddi AO	1 (1%)	3 (4%)	3 (4%)
Grade 3-4 lab anormallikleri	18 (23)	8 (11)	15 (19)
Hemoglobin <10.0 mg/dl	1 (1%)	1 (1%)	0
Hemoglobin <8.5 mg/dl	1 (1%)	1 (1%)	0

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SIRIUS Çalışması

Tedavi Deneyimli GT-1 Sirotik Hastalarda Ledipasvir-Sofosbuvir Tedavisi

Yorum

Daha önce **cevapsız olan G1 HCV'li hastalar** ve **kompanse sirozlu hastalarda** "Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin 12 hafta ve Ledipasvir-Sofosbuvir 24 hafta" tedavi rejimleri benzer oranda yüksek cevaplılık oluşturmaktadır. Kısa süreli tedavi rejimi **ribavirinle** verildiğinde daha önce deneyimli sirotik hastalarda uzun süreli tedavi mümkün olamadığında uygun olabilir

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

Pre ve Post Karaciğer Transplantasyonunda Tedavi

HCV GT 1,4 ve İleri Karaciğer Hastalarında Ledipasvir-Sofosbuvir + RBV Tedavisi –SOLAR-1 (Cohorts A ve B)-

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397-404

SOLAR-1 (Cohorts A ve B)

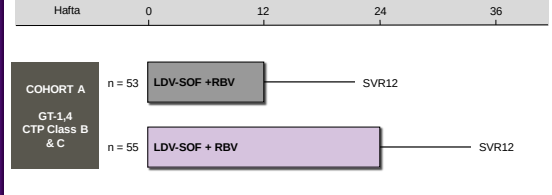
HCV GT 1,4 ve İleri Karaciğer Hastalarında Lidipasvir-Sofosbuvir + RBV Tedavisi

SOLAR-1 (Cohorts A and B): Design

- **Design**: Phase 2, open label, randomized prospective, trial, using fixed-dose combination of ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced patients with HCV GT 1 or 4.
- **Cohorts**
  Cohort A = cirrhosis and moderate to severe hepatic impairment who had not undergone liver transplantation
  Cohort B = post liver transplantation
- **Setting**: multicenter study in United States
- **Entry Criteria**
  - Adults with Chronic HCV Genotype 1 or 4
  - Treatment-naïve or treatment experienced
  - Total bilirubin ≤ 10 mg/dL; Creatinine clearance ≥ 40 mL/min
  - Hemoglobin ≥ 10 g/dL; Platelet count > 30,000/mm^3
  - Exclusion: hepatitis B or HIV coinfection or prior receipt of NS5a inhibitor
- **Primary End-Point**: SVR12

Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

HCV GT 1,4 Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin SOLAR-1 (Cohort A = Pre-transplantasyon): Çalışma Planı



Abbreviations: LDV= ledipasvir; SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin

Drug Dosing
Ledipasvir-sofosbuvir (90/400 mg): fixed dose combination; one pill once daily
Ribavirin: started at 600 mg/day and then escalated as tolerated up to maximum of 1200 mg/day

Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

HCV GT 1,4 Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin
SOLAR-1 (Cohort A = Pre-transplantasyon): Hasta Özellikleri

Cohort A Özellikleri	CTP B		CTP C	
	12-Hafta n=30	24-Hafta n=29	12-Hafta n=23	24-Hafta n=26
Ortalama yaş, yıl	60	58	58	59
Erkek, n (%)	22 (73)	18 (62)	14 (61)	18 (69)
Beyaz, n (%)	29 (97)	26 (90)	21 (91)	24 (92)
HCV RNA, $\log_{10}$ IU/mL	5.9	5.8	5.6	5.8
IL28B genotip CC, n (%)	4 (13)	5 (17)	6 (26)	7 (27)
HCV Genotip				
1a, n (%)	19 (63)	22 (76)	15 (65)	18 (69)
1b, n (%)	10 (33)	7 (24)	6 (26)	8 (31)
4, n (%)	1 (3)	0	2 (9)	0
Daha önce tedavi	22 (73)	19 (66)	11 (48)	18 (69)

Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

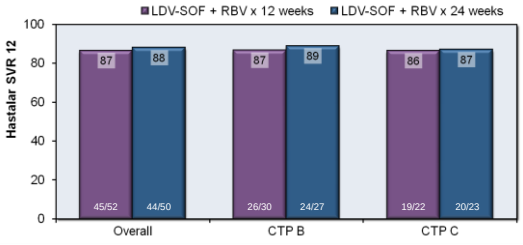
HCV GT 1,4 Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin
SOLAR-1 (Cohort A = Pre-transplantasyon): Kc Durumu

Cohort A Özellikleri	CTP B		CTP C	
	12-Hafta n=30	24-Hafta n=29	12-Hafta n=23	24-Hafta n=26
Child-Turcotte-Pugh				
Class A (5-6)	0	1 (3)	0	0
Class B (7-9)	27 (90)	27 (93)	7 (30)	4 (15)
Class C (10-12)	3 (10)	1 (3)	16 (70)	22 (85)
MELD Score, n (%)				
<10	6 (20)	8 (28)	0	0
10-15	21 (70)	16 (55)	16 (70)	13 (50)
16-20	3 (10)	5 (17)	7 (30)	12 (46)
21-25	0	0	0	1 (4)
Ortalama eGFR, mL/min	98	81	77	78
Ortalama platelets, x 10^3 µL	88	73	81	71

Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

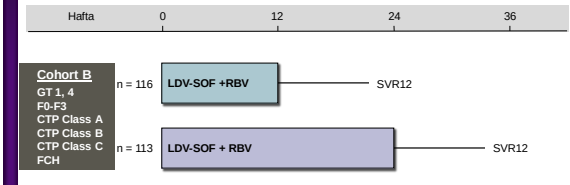
HCV GT 1,4 Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin
SOLAR-1 (Cohort A = Pre-transplantasyon): Sonuçlar

SOLAR-1 Cohort A (Pre-Transplantasyon): **SVR12 Sonuçlar**



Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

HCV GT 1,4 Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin
SOLAR-1 (Cohort B = Post-transplantasyon): Çalışma Planı



Abbreviations: CTP=Child-Turcotte-Pugh; FCH=fibrosing cholestatic hepatitis; LDV=ledipasvir; SOF=sofosbuvir; RBV=ribavirin

Drug Dosing
Ledipasvir-sofosbuvir (90/400 mg): fixed dose combination; one pill once daily
Ribavirin Dosing
- No cirrhosis; FCH: weight-based and divided bid (1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg)
- CTP B, C: started at 600 mg/day and escalated up to maximum of 1200 mg/day

Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

HCV GT 1,4 Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin
SOLAR-1 (Cohort B = Post-transplantasyon): Hasta Özellikleri

Cohort B Özellikler	No Cirrhosis		CTP A		CTP B		CTP C		FCH	
	12 hf n=55	24 hf n=56	12 hf n=26	24 hf n=25	12 hf n=26	24 hf n=26	12 hf n=5	24 hf n=4	12 hf n=4	24 hf n=2
Ortalama yaş, yıl	59	58	60	61	61	61	58	61	62	58
Erkek, n (%)	45 (82)	46 (82)	19 (73)	22 (88)	22 (85)	23 (88)	5 (100)	4 (100)	4 (100)	2 (100)
Beyaz, n (%)	50 (91)	49 (88)	21 (81)	20 (80)	21 (81)	24 (92)	4 (80)	4 (100)	4 (100)	2 (100)
HCV RNA, $\log_{10}$ IU/mL	6.5	6.4	6.2	6.7	6.3	6.2	6.4	6.3	6.5	7.1
IL28B GT CC, n (%)	11 (20)	10 (18)	7 (27)	1 (4)	3 (12)	5 (19)	12 (40)	1 (25)	0	0
HCV Genotip										
1a, n (%)	40 (73)	40 (71)	17 (65)	17 (68)	20 (77)	18 (69)	4 (80)	3 (75)	3 (75)	2 (100)
1b, n (%)	14 (25)	16 (29)	9 (35)	8 (32)	6 (23)	7 (27)	1 (20)	1 (25)	1 (25)	0
4, n (%)	1 (2)	0	0	0	0	1 (4)	0	0	2 (9)	0
Daha önce tedavi	39 (71)	48 (86)	22 (85)	24 (96)	22 (85)	22 (85)	4 (80)	4 (100)	4 (100)	1 (50)

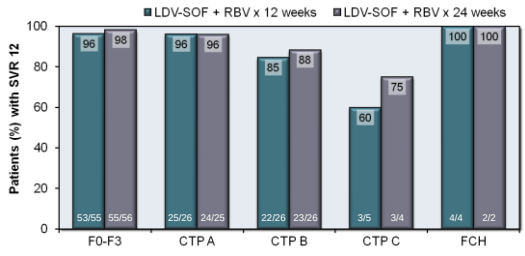
Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

HCV GT 1,4 Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin
SOLAR-1 (Cohort B = Post-transplantasyon): Kc Durumu

Cohort B Özellikleri	F0-F3		CTP A		CTP B		CTP C		FCH	
	12 hf n=55	24 hf n=56	12 hf n=26	24 hf n=25	12 hf n=26	24 hf n=26	12 hf n=5	24 hf n=4	12 hf n=4	24 hf n=2
Post Tx Ortalama yıl	2.9	2.8	8.8	6.6	5.1	6.3	5.2	5.7	1.1	0.3
Child-Turcotte-Pugh										
Class A (5-6)	-	-	25 (96)	22 (88)	0	2 (8)	0	0	-	-
Class B (7-9)	-	-	1 (4)	3 (12)	24 (92)	24 (92)	2 (40)	1 (25)	-	-
Class C (10-12)	-	-	0	0	2 (8)	0	3 (60)	3 (75)	-	-
Meld Score, n (%)										
<10	-	-	15 (58)	13 (52)	8 (31)	5 (19)	1 (20)	0	-	-
10-15	-	-	10 (38)	10 (40)	14 (54)	19 (73)	3 (60)	2 (50)	-	-
16-20	-	-	1 (4)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	1 (20)	1 (25)	-	-
21-25	-	-	0	0	2 (8)	0	0	1 (25)	-	-
Ortalama eGFR, mL/min	61	71	59	68	68	56	67	62	90	69
Ortalama platelets x 10^3 µL	143	152	106	112	93	97	106	65	45	196

Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

HCV GT 1,4 Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin
SOLAR-1 (Cohort B = Post-transplantasyon): Sonuçlar



Charlton M, et al. *Gastroenterology.* 2015; 149:649-59.

SOLAR-1 (Cohorts A ve B)
İleri Karaciğer Hastalarında Lidipasvir-Sofosbuvir + RBV Tedavisi

YORUM

Transplantasyondan önce ve sonra dekompanse sirozlu hastaları içeren ileri karaciğer hastalarında "Ledipasvir, Sofosbuvir ve Ribavirin" kombinasyonunun 12 hafta kullanımı yüksek cevaplılık oluşturur.

AASLD / EASL 2015

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES
AASLD
EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

AASLD Kılavuzlarında Önerilen Tedavi Rejimleri[1]

Naive GT 1 HCV hastalar

Alt Tip	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 1a			OMV/PTV/RTV + DSV +RBV	12
GT 1b	OMV/PTV/RTV + DSV	12	OMV/PTV/RTV + DSV	12
GT 1a GT 1b	SMV + SOF ± RBV SMV + SOF	12 12	SMV + SOF ± RBV SMV + SOF	24 24

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

Hem *sirotik olmayan* ve hem de *sirotik* tedavi naiv hastalarda RBV'siz 12 hafta tedavi

HCV=hepatit C virüsü. DSV=dasabuvir. LDV=ledipasvir. SOF=sofosbuvir. OMV=ombitasvir. PTV=paritaprevir. RBV=ribavirin. RTV=ritonavir. SMV=simeprevir.

REFERANS: 1. *AASLD and IDSA "Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C" Revised Date: Sep 9 2015 Erişim http://www.hcvguidelines.org/fullreport*

AASLD Kılavuzlarında Önerilen Tedavi Rejimleri[1]

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	LDV/SOF	12	LDV/SOF	24
GT 1a veya 1b			LDV/SOF + RBV	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[a]	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	LDV/SOF	12	LDV/SOF	24
GT 1a veya 1b			LDV/SOF + RBV	12

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

a Sirotik 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=pegenterferon alfa 2a. PTV=paritaprevir. RBV=ribavirin. RTV=ritonavir. SMV=simeprevir. SOF=sofosbuvir. TVR=telaprevir.

REFERANS: 1. *AASLD and IDSA "Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C" Revised Date: December 19, 2014 Erişim http://www.hcvguidelines.org/fullreport Erişim tarihi: 06/04/2015.*

AASLD Kılavuzlarında Dekompanse Siroz Önerisi[1]

Tecrübeli HCV uzmanına yönlendirilir
(ideal olanı karaciğer transplantasyonu merkezi)

IFN, TVR, BOC, SMV, OMV/PTV/RTV + DSV tedavilerinden kaçınılmalıdır

GT 1/4 HCV infeksiyonunda
- 12 hafta LDV/SOF + RBV[a] (Önceki SOVALDI® tedavisi başarısız olanlarda 24 hafta)
- Anemili veya RBV intoleransı olan hastalarda 24 hafta LDV/ SOF

GT 2/3 HCV infeksiyonunda
- 48 haftaya kadar SOVALDI® + RBV[b]

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

a Başlangıç dozu olarak günlük 600 mg, tolere edildikçe artırılır.
b Hastanın kreatinin klirensi ve hemoglobin düzeyi de dikkate alınarak kiloya göre düzenlenen günlük 1.000-1.200 mg

REFERANS: 1. *AASLD and IDSA "Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C" Revised Date: December 19, 2014 Erişim http://www.hcvguidelines.org/fullreport Erişim tarihi: 06/04/2015.*

AASLD Kılavuzlarında Karaciğer Tx Sonrası Tekrarlayan HCV Önerisi[1]

GT 1 infeksiyonlu hastalar

Önerilen
- 12 hafta LDV/SOF + RBV

Alternatif
- 12 hafta SOVALDI® + SMV ± RBV
- F0-F2: 24 hafta OMV/PTV/RTV + DSV + RBV
- Naiv: 24 hafta LDV/SOF

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

REFERANS: 1. *AASLD and IDSA "Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C" Revised Date: December 19, 2014 Erişim* http://www.hcvguidelines.org/ *Erişim tarihi: 06/04/2015.*

EASL Klavuzu 2015
Kompanse Sirotik Kronik HCV'li Hastalarda Tedavi Önerileri

(Naiv 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 (naiv ya da relaps görülenler) ya da 24 hafta (kısmi yanıt ya da yanıt vermeyenler)	Hayır	RBV ile 12 hafta ya da RBV verilmeden 24 hafta ya da yanıt öngöstergeleri negatif ise RBV ile 24 hafta	RBV ile 24 hafta	Hayır	RBV ile 12 hafta ya da RBV verilmeden 24 hafta	RBV ile 12 hafta ya da RBV verilmeden 24 hafta
Genotip 1b					RBV ile 12 hafta			

Kılavuzlarda LDV/SOF için GT1a/GT1b ayrımı yapılmamıştır

EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2015 *J Hepatology ,March 2015 .*

HCV Tedavi Kılavuzu 2015 / Türkiye

Türkiye Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015

Temmuz 2015'de güncellenmiş elektronik versiyon

HCV: Genotip 1 Hastalarda Tedavi

Naif GT1 nonsirotik hastalarda tedavi

Hasta	SOF + LDV	AbbVie 3D	SOF + DAC
Genotip 1a	12 hafta RBV'siz**	12 hafta + RBV	12 hafta RBV'siz
Genotip 1b		12 hafta RBV'siz	

Naif GT1 kompanse sirotik hastalarda tedavi seçenekleri

Hasta	SOF + LDV	AbbVie 3D	SOF + DAC
Genotip 1a	12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV'siz	24 hafta + RBV	12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV'siz
Genotip 1b		12 hafta + RBV	

* HIV ko-enfekte hastalar da bu sınıflandırmaya dahildir.
** HCV RNA < 6.000.000 IU/mL hastalarda 8 haftaya kısaltılır.

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015).

HCV: Genotip 1 Hastalarda Tedavi

Naif GT1 dekompanse sirotik hastalarda tedavi seçeneği

Hasta	SOF + LDV	AbbVie 3D	SOF + DAC
Genotip 1	12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV'siz	—	12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV'siz

İkili tedavi deneyimli hastalarda tedavi seçenekleri

Hasta	SOF + LDV	AbbVie 3D	SOF + DAC
Nonsirotikler	12 hafta RBV'siz	GT1b 12 hafta RBV'siz	12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV'siz
		GT1a 12 hafta + RBV	
Sirotikler	12 veya 24* hafta + RBV	GT1b 12 hafta + RBV	
		GT1a 24 hafta + RBV	

* Negatif prediktör (Trombosit <75.000 /mm^3 HIV ko-enfekte hastalar da bu sınıflandırmaya dahildir

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015).

HCV: Genotip 1 Hastalarda Tedavi

Proteaz inhibitörü deneyimli hastalarda tedavi secenekleri

Hasta	SOF + LDV	AbbVie 3D	SOF + DAC	SOF + RBV
Genotip 1	24 hafta RBV'siz, veya 12/24* hafta + RBV	—	24 hafta RBV'siz, Tam cevapsız veya sirotik hastalarda + RBV	24 hafta

* Negatif prediktör (Trombosit <75.000 /mm^3 HIV ko-enfekte hastalar da bu sınıflandırmaya dahildir

dekompanse sirotik hastalarda SOF+LDV +RBV 12 hafta

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015).

HCV: Post-Tx Nükslerde Tedavi

Hasta	SOF + LDV	AbbVie 3D	SOF + DAC	SOF + SMV
Genotip 1, 4	12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV'siz	24 hafta + RBV	12-24 hafta ± RBV	12 hafta ± RBV

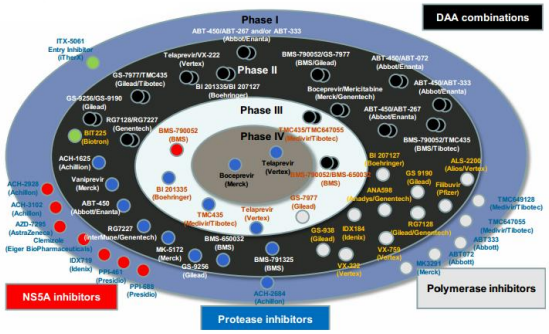
HIV ko-enfekte hastalar da bu sınıflandırmaya dahildir

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015).

HCV: Genotip 4 Hastalarda Tedavi

Hasta	SOF + LDV	AbbVie 2D	SOF + SMV	SOF + DAC
Nonsirotik	12 hafta RBV'siz	12 hafta + RBV	12 hafta RBV'siz, Sirotik veya önceki tedaviye yanıtsız ise + RBV	12 hafta RBV'siz, Tedavi deneyimli ise 24 hafta RBV'siz
Sirotik	12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV'siz			12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV'siz, Tedavi deneyimli ise 24 hafta + RBV

HIV ko-enfekte hastalar da bu sınıflandırmaya dahildir

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015).

Hepatitis C Pipeline