

# Yaşam Döngüsüne Doğrudan Etkili İlaçlar Ve Getirdikleri

Prof. Dr. Yeşim Taşova

Çukurova Üniv. TF.

Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

Adana

11/2/2017

# HCV

- Dünya nüfusunun %3 kronik HCV enfeksiyonu var. [1,2]
  - Kan yolu ile geçen enfeksiyon en fazla ABD<sup>[3]</sup>
- %75 KC hastalığı veya HSK gelişene kadar farketmez. –  
Yıllar [4]
- HCV eşlik eden çoklu hastalık süreçleri [5]
  - Kc hst, DM, B hücre proliferasyon bozukluğu,  
depresyon, kognitif bozukluklar

1. Lavanchy D. Liver Int. 2009;29:74-81. 2. Shepard CW, et al. Lancet Infect Dis. 2005;5:558-567.  
3. IOM. Hepatitis and Liver Cancer. NA Press. 2010. 4. Mitchell AE, et al. Hepatology. 2010;51:729-733.  
5. Jacobson IM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:1017-1029.

# HCV Enfeksiyonu

## *Riskli Kişiler*

- 1992 öncesi kan tx yapılanlar
- IVDU
- Nazal kokain inhalasyonu
- Diyalizdeki KBY
- Hapis
- Kan ürünlerine mesleksel temas
- HCV pozitif donörden doku/organ alınması
- Piercing, dövme

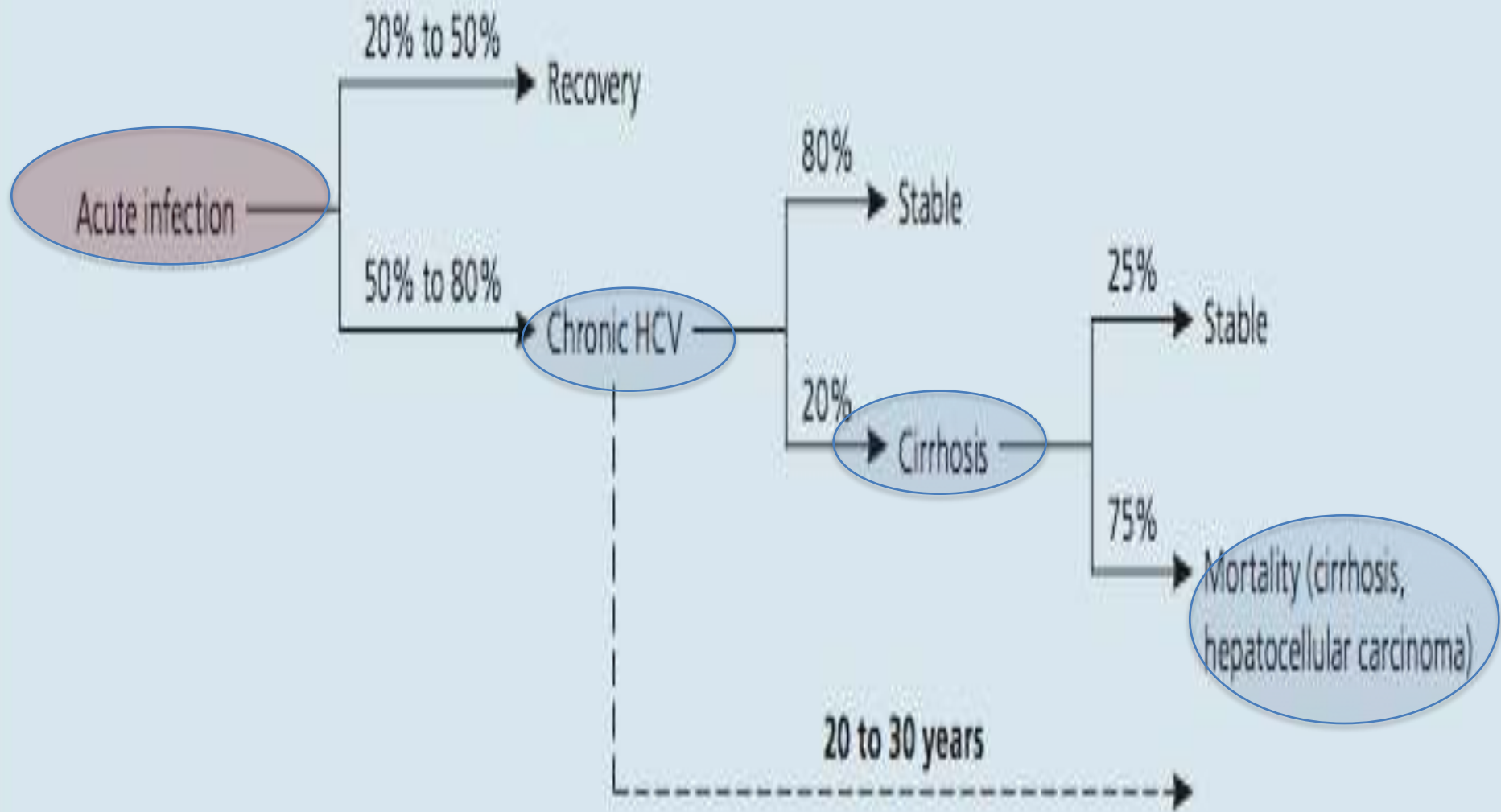


Figure 1. Natural history of hepatitis C virus (HCV) infection.

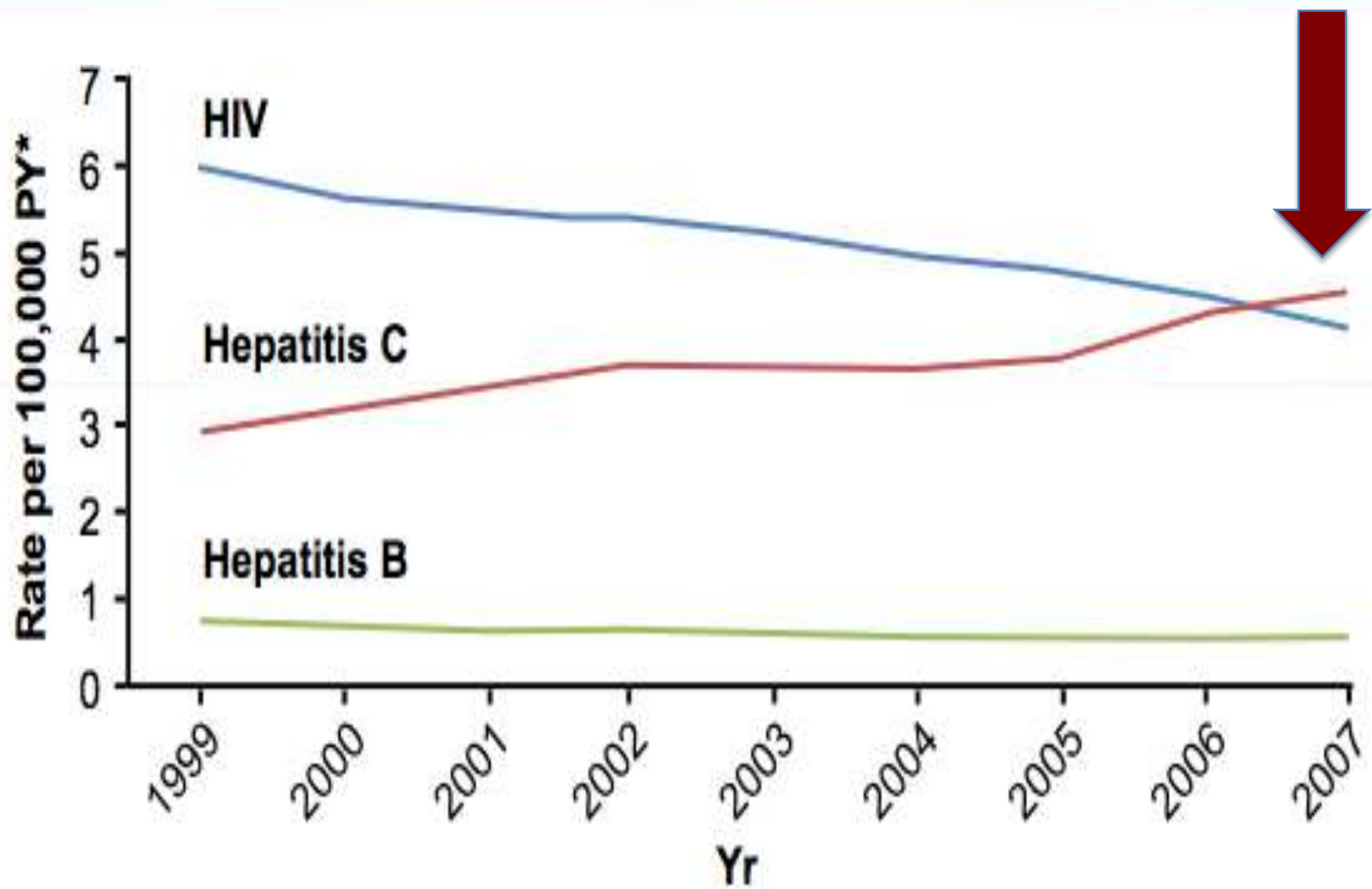
# Fibroz ve Siroza İlerleme Risk Faktörleri

- Erkek
- Uzun süreli enfeksiyon
- Enfeksiyon zamanında >40 yaş infection
- Alkol alınması
  - >50 gm/gün - erkek
  - >30 gm/gün - kadın
- Israrcı olarak artan ALT
- HIV, HBV koenfeksiyon
- Organ TX

*Poynard T, Lancet 1997 349:825-32*

*Mathurin P, Hepatology 1998 27:868-72*

*Benhamou J, Hepatology 1999 30:1054-8*



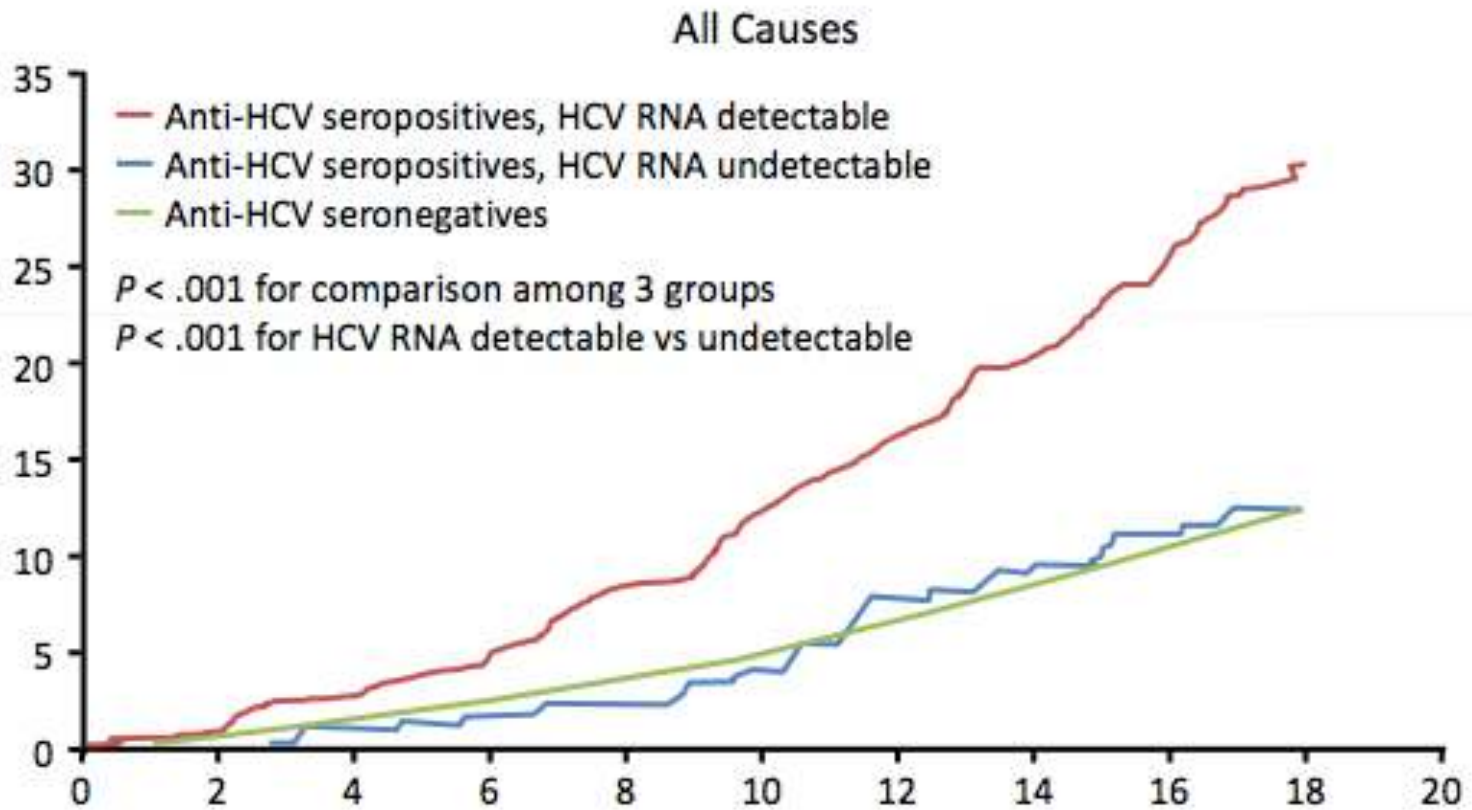
\*Mortality rates = HBV, HCV, HIV listed as cause of death

Because decedent can have multiple causes of death, a record listing more than 1 type of infection was counted for each type of infection

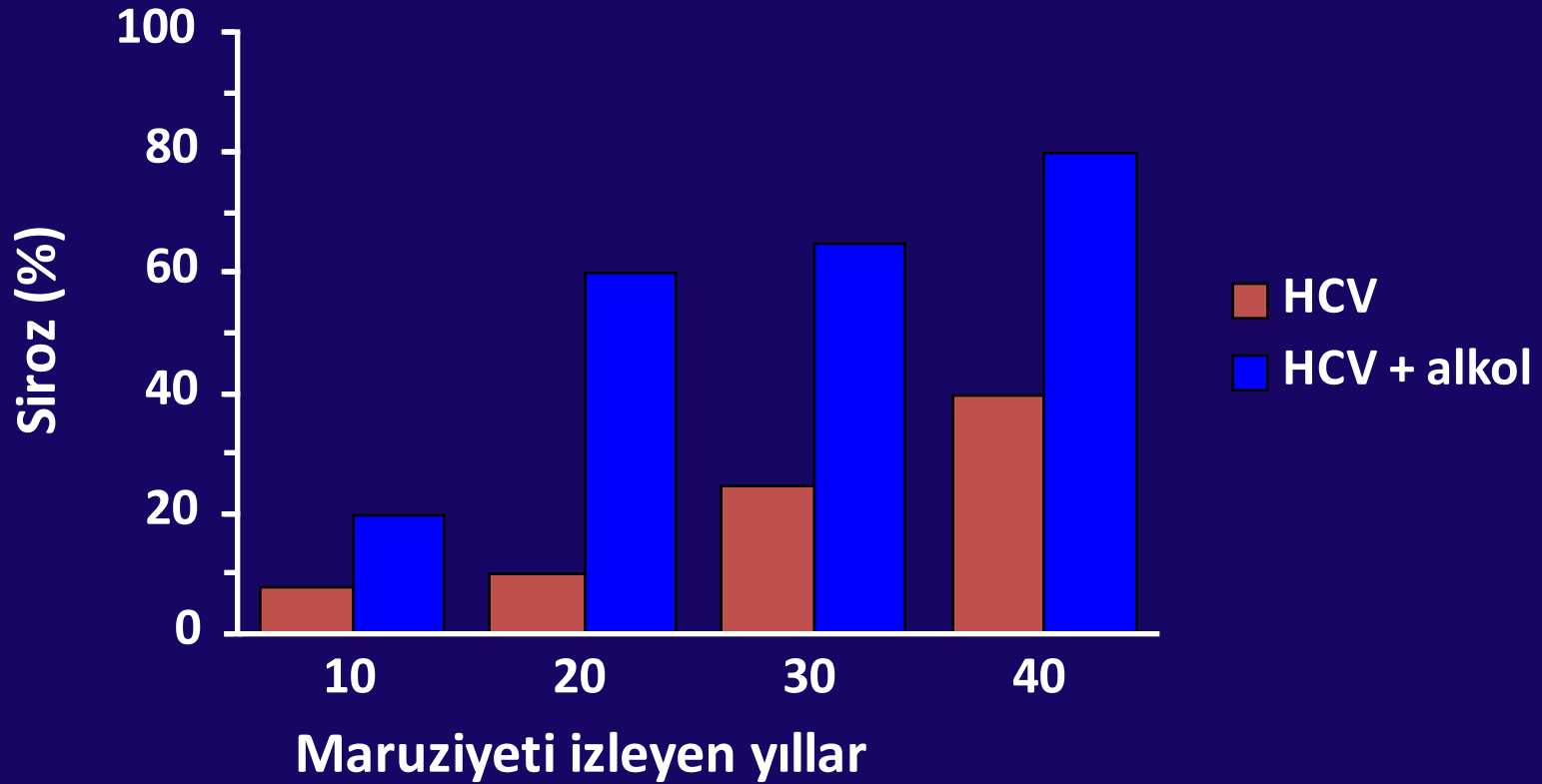
Ly KN, et al. Ann Intern Med. 2012;156:271-278

# HCV Replikasyonu

## Hepatik ve Ekstrahepatik Mortalite

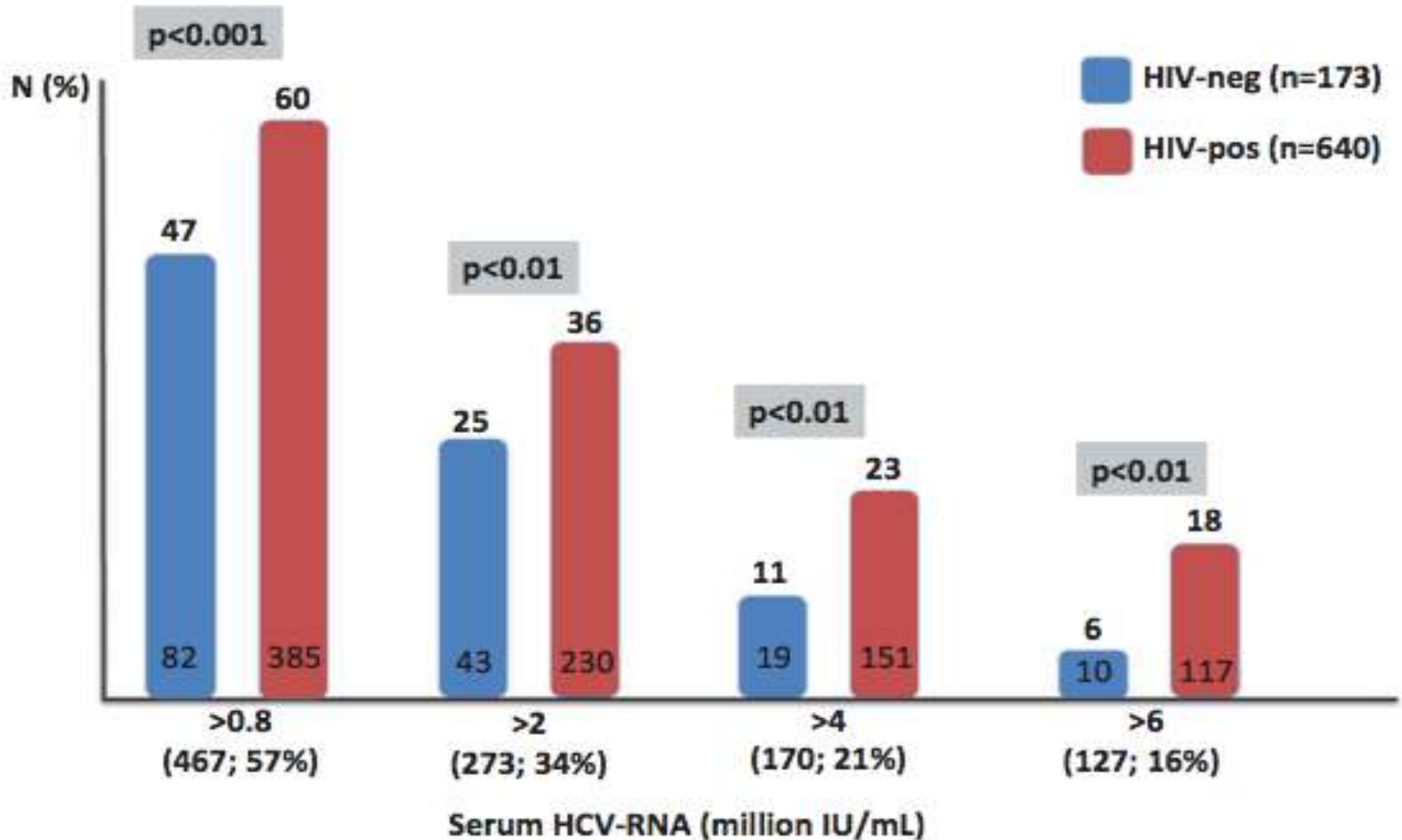


# HCV ve Alkol



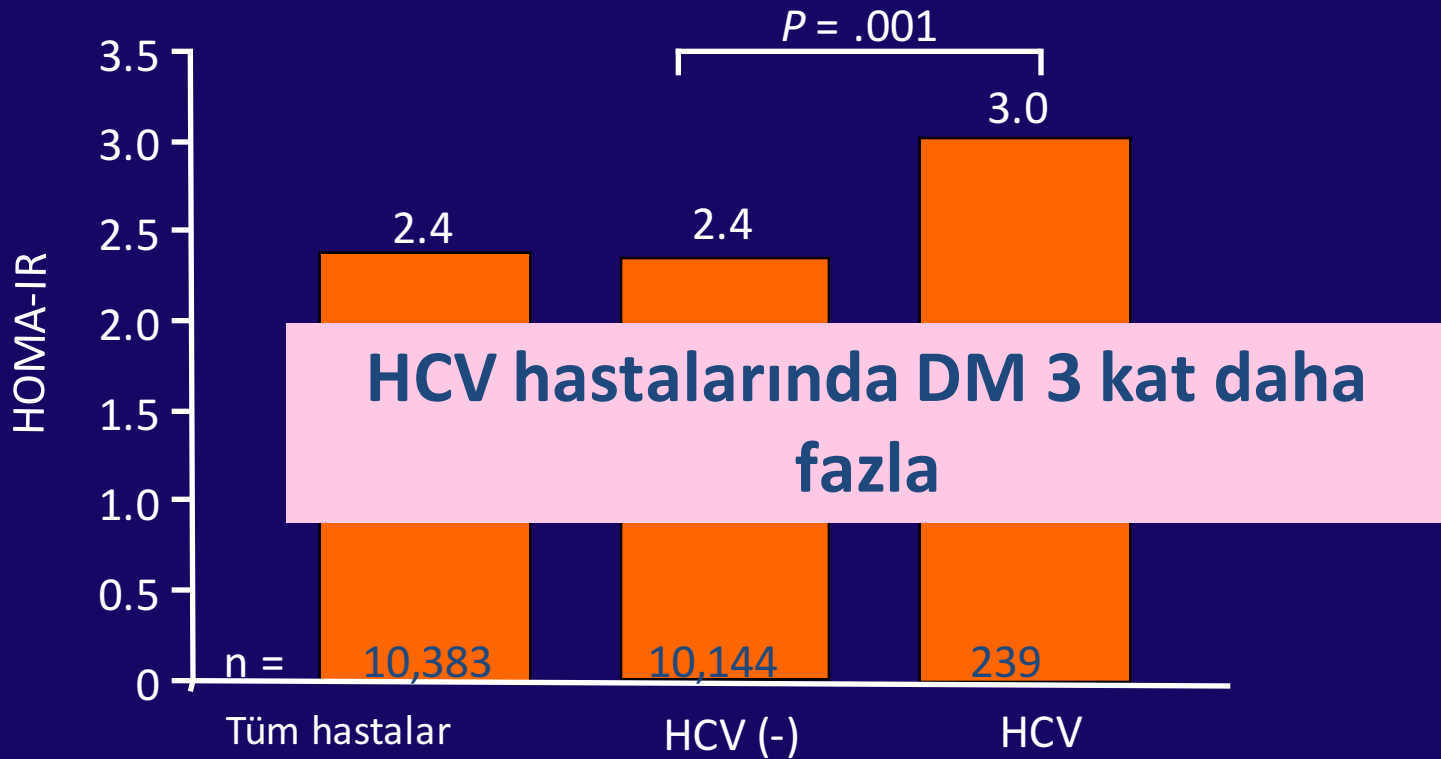


# HIV + HCV



# HCV

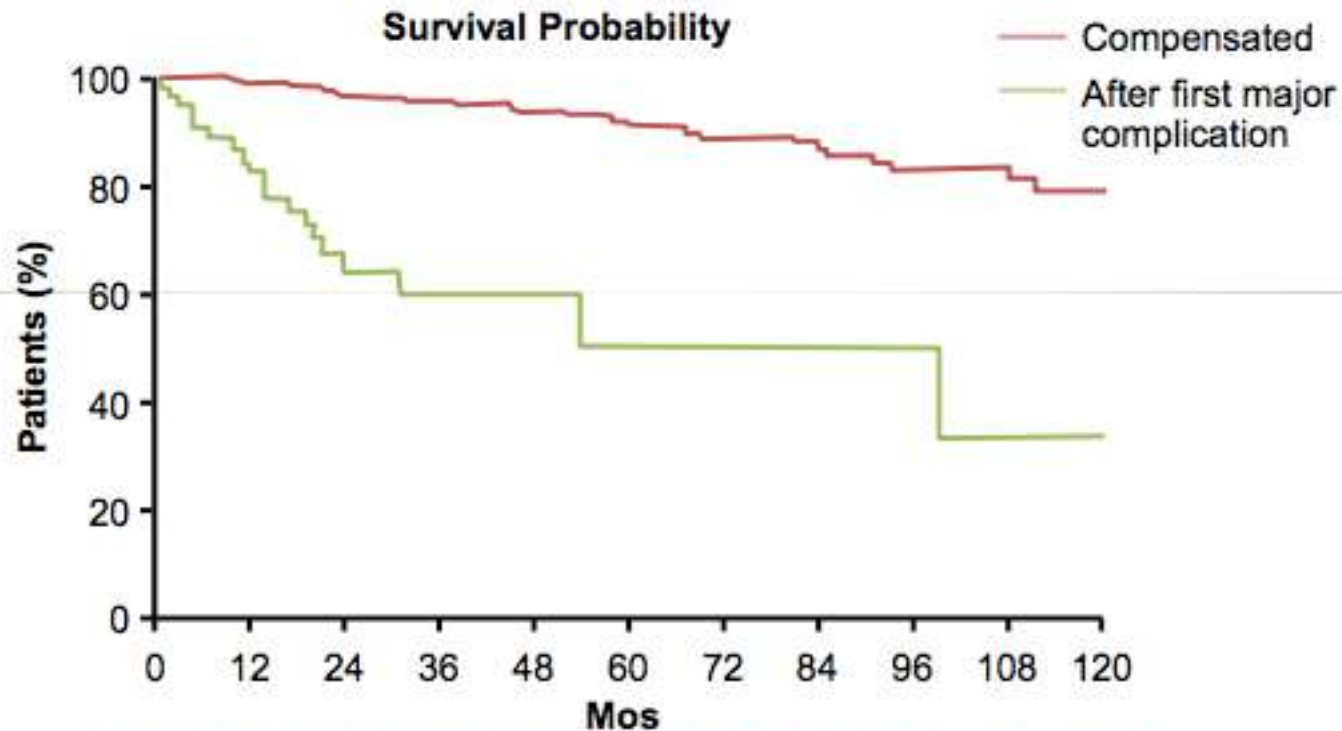
## DM ve İnsülin Direnci *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*<sup>1</sup>



HOMA = homeostasis model of assessment; IR = insulin resistance.

1. Shaheen M, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75:320. 2. Mehta SH, et al. *Ann Intern Med.* 2000;133:592. Graphic courtesy of Dr. David R. Nelson.

# Siroz Tedavisi Sağkalım için Gereklidir.



|                       |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| <b>Pts at Risk, n</b> | 384 | 376 | 342 | 288 | 236 | 165 | 126 | 79 | 52 | 39 | 25 |
|                       | 65  | 39  | 21  | 11  | 7   | 4   | 4   | 3  | 3  | 2  | 1  |

Fattovich G, et al. Gastroenterology. 1997;112:463-472

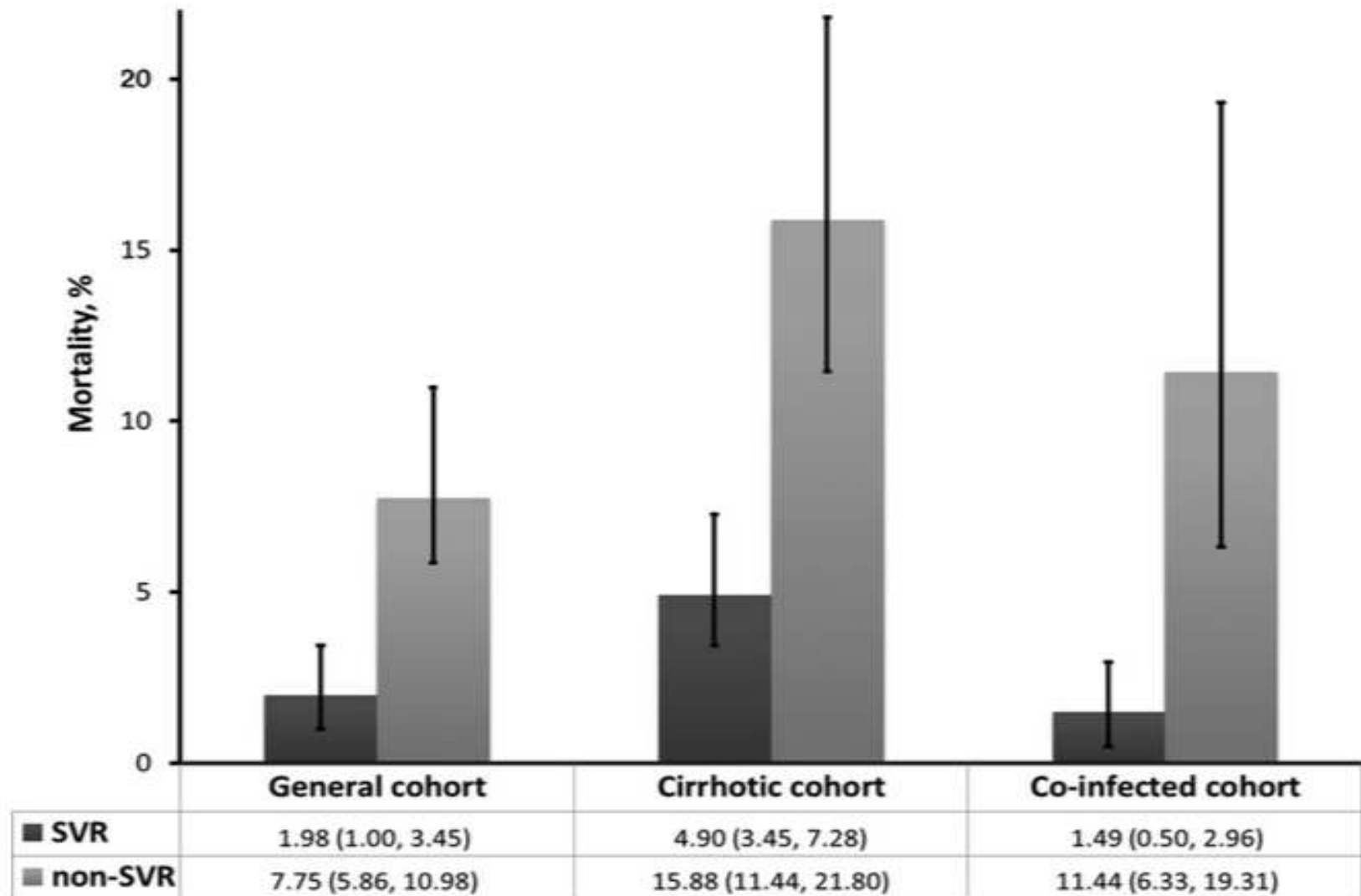
# HCV VE KBY



- HCV enfeksiyonu ve kronik böbrek hastalığının progresyonu ile ilişki
  - HCV enfeksiyonu 2,2 kat mortalite artırır.
  - Son aşama böbrek yetmezliği gelişimi %98 daha büyük tehlike
  - Renal fonksiyonlarda %15 bozulma

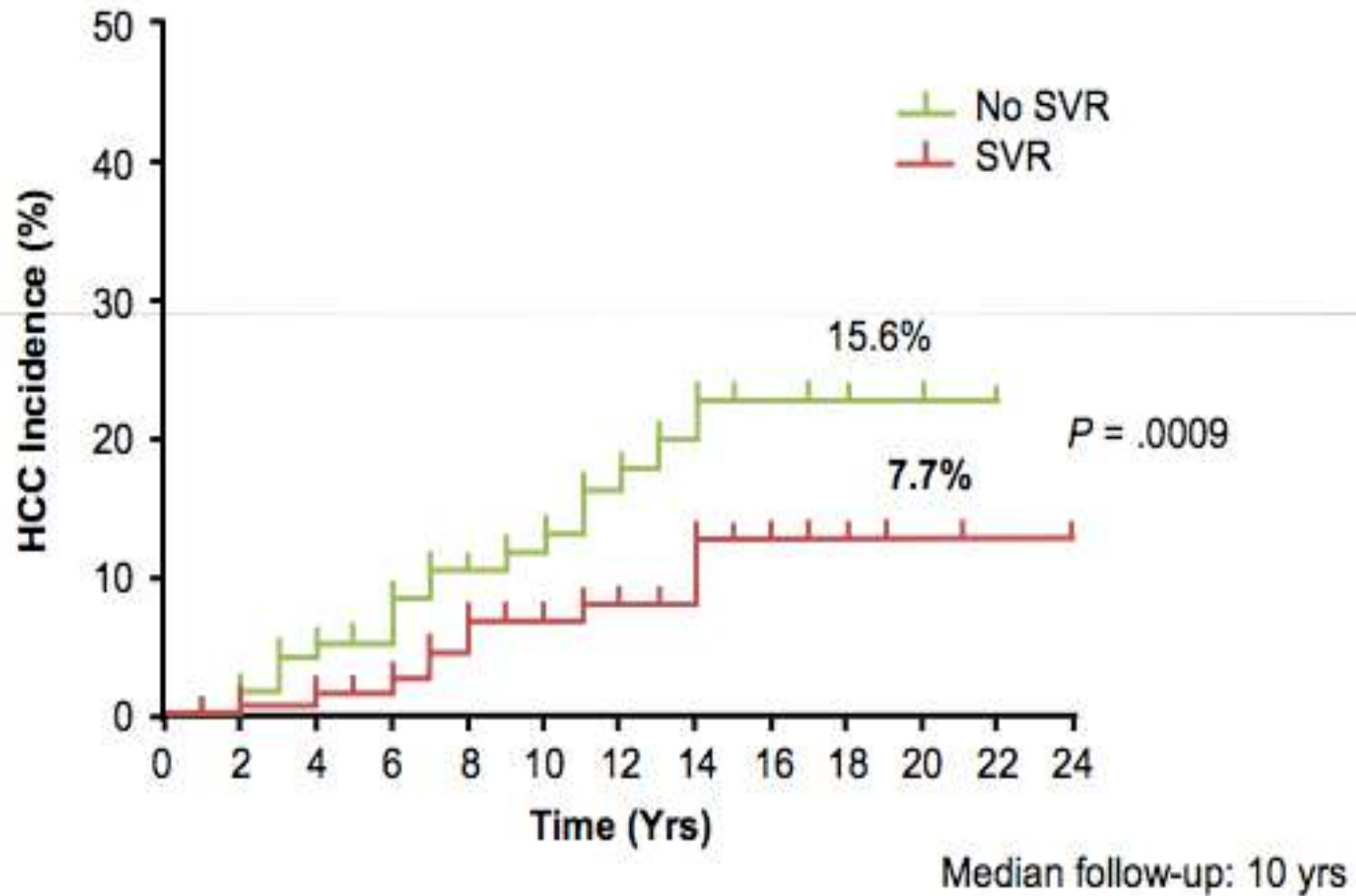
# HCV Tedavi Edilmelidir.

- 31 çalışma –meta analiz  
SVR gelişimi ile
- Tüm nedenlerden ölüm riski azalır.
  - Genel populasyon %50
  - Siroz % 74
  - HIV/HCV %79



**Figure 1.** Five-year mortality rates (95% confidence interval) for sustained virologic response (SVR) vs non-SVR groups for each cohort.

# SVR ve HSK



# HCV Neden Kronikleşir?

## Savunma Mekanizmaları

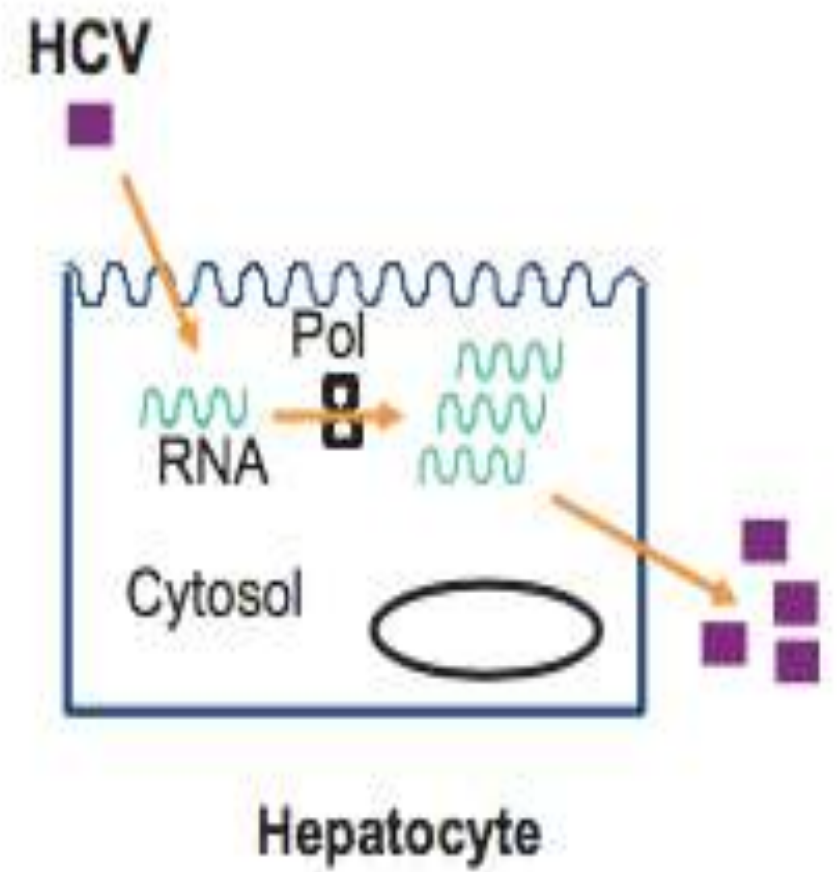
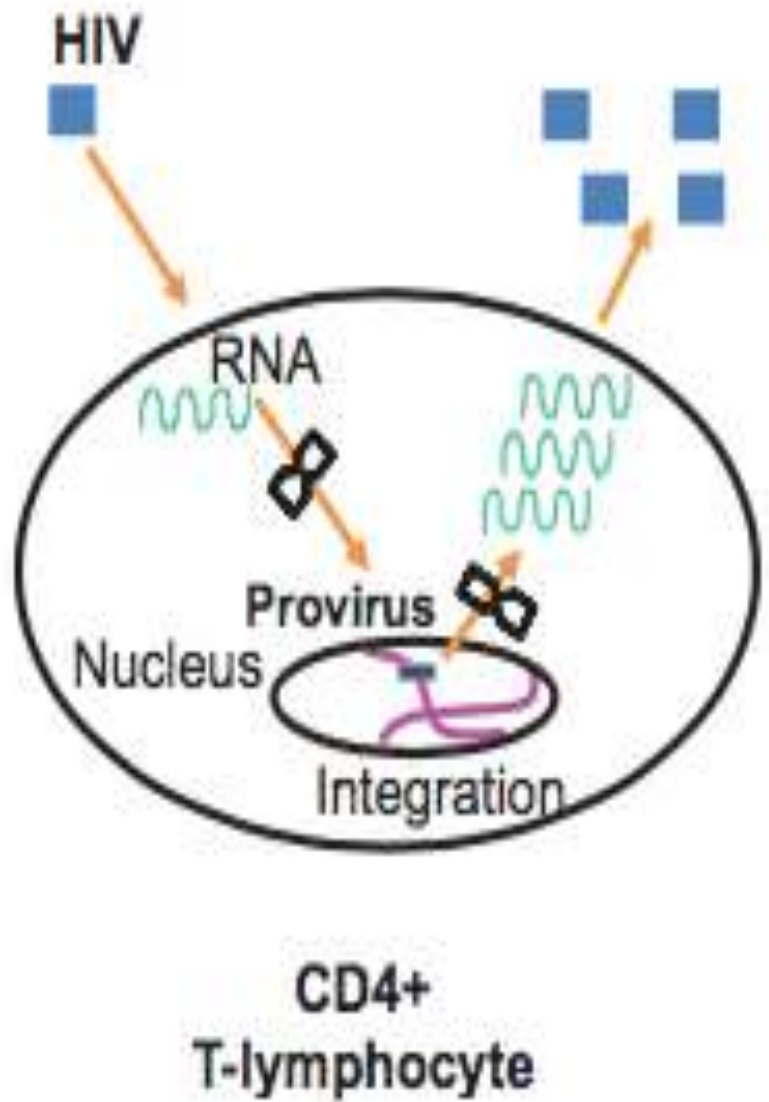
- Kapalı yapılar içinde çoğalır.
  - Çevrenin antiviral savunma mekanizmalarına karşı korunur.,
- Genetik çeşitlilik
  - Hücrenin Antiviral stratejilerine karşı dirençli mutanların oraya çıkması
- Koruyucu lipoprotein ile kaplı virion

## Saldırgan Mekanizmalar

- Viral olarak kodlanan proteinler
- Konak hücrenin virüsü saptamada yetersiz kalması
- İnterferona yanıtta azalma, kazanılmış immunité savunma mekanizmaları ve T hücre yanıtının değişmesi
- Etkili B hücre ilişkili humoral yanıtın gelişiminin önlenmesi



**HCV kür vardır.  
HIV ömür boyu tedavi gereklidir.**



**Figure 1.** Differences in the replication life cycle of HIV and HCV (modified from ref. [71]).

Hemen Tedavi  
gerekmez.

**AMA**

Tedavi daha kolay  
Yanıt olasılığı yüksek

Tedavi gereksinimi daha fazla

**AMA**

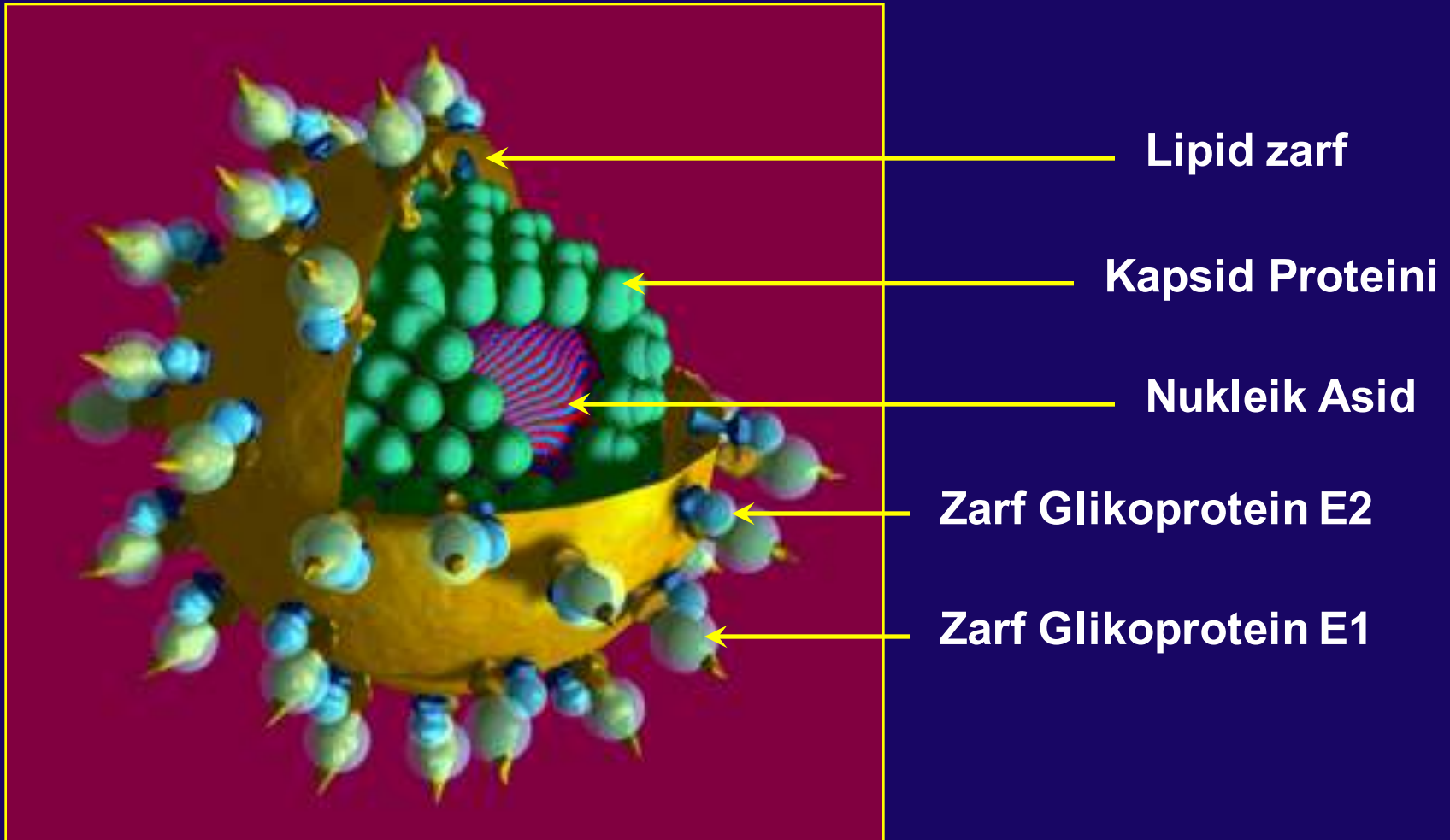
Yanıt azalabilir.  
DAA ve gelecek ilaçlar daha  
etkili

**Hafif Hastalık**

**İlerlemiş Hastalık /  
Siroz**

# Hepatit C Virus

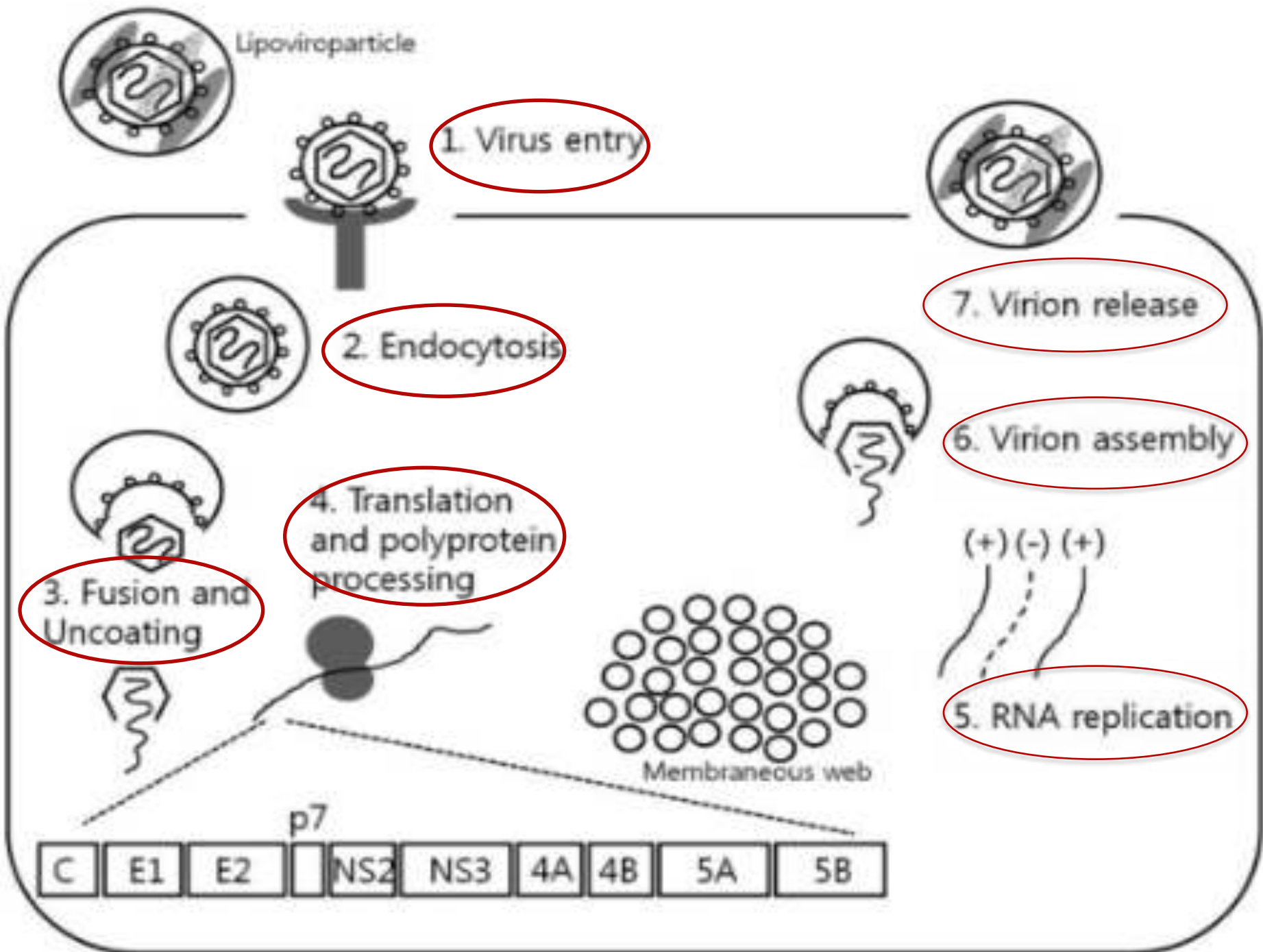
50-80 nm



# HCV Genotipleri ve “Quasispecies”

Nükleosid Sekanslarında >%30 değişiklik var.

| Tanım          | Tanım   | Nükleotid Benzerlięi |
|----------------|---|----------------------|
| Genotip        | Heterojenite ( farklı virüsler arasında)                  | %66 – %69            |
| Subtip         | Her bir genotip içinde yakından ilişkili virüsler         | %77 – %80            |
| “Quasispecies” | Bireysel virüsler içindeki genetik varyantların kompleksi | %91 – %99            |

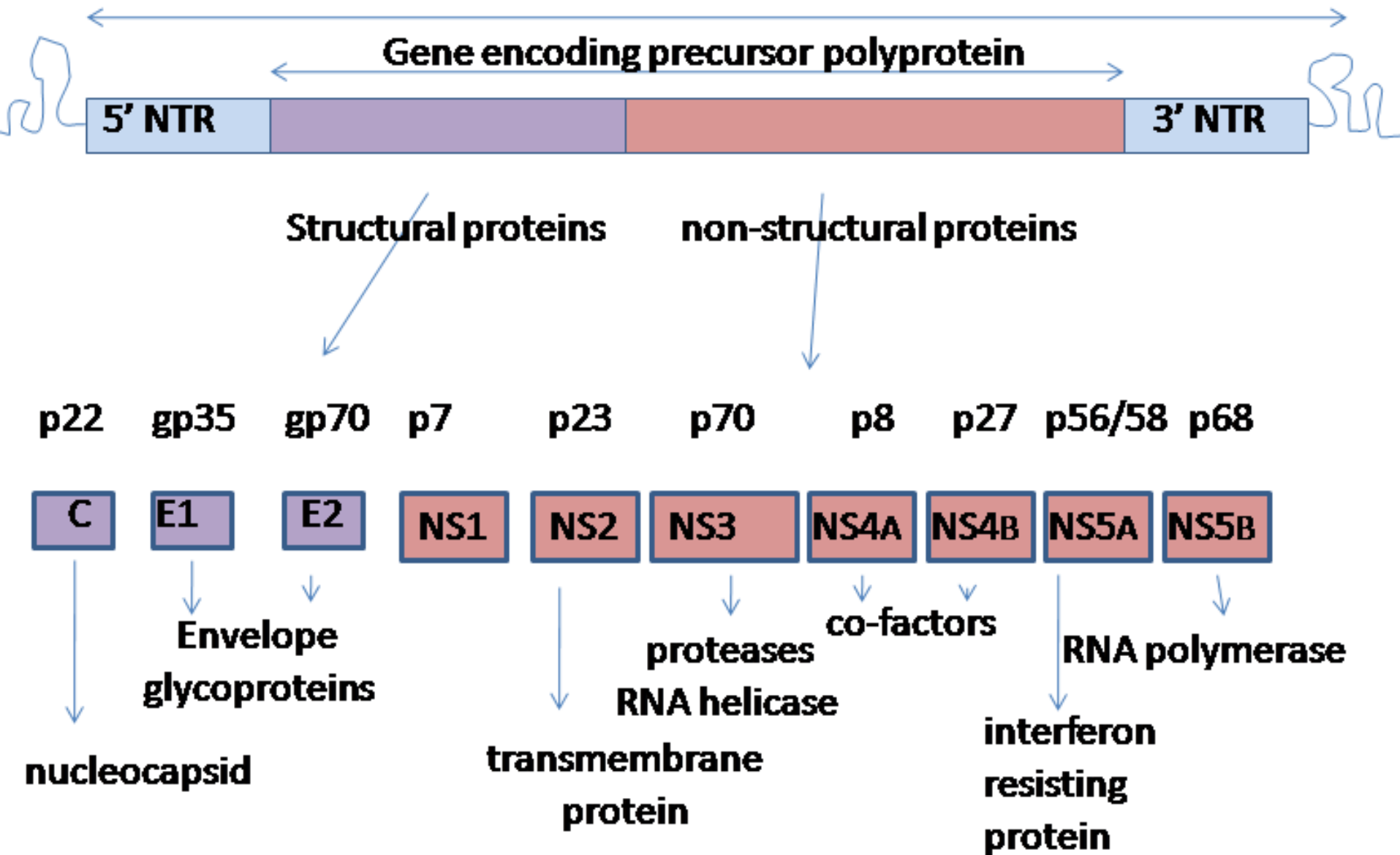


# Hepatitis C virus RNA

Pozitif tek zincirli RNA

9600 nt bases

Tek ORF içerir.

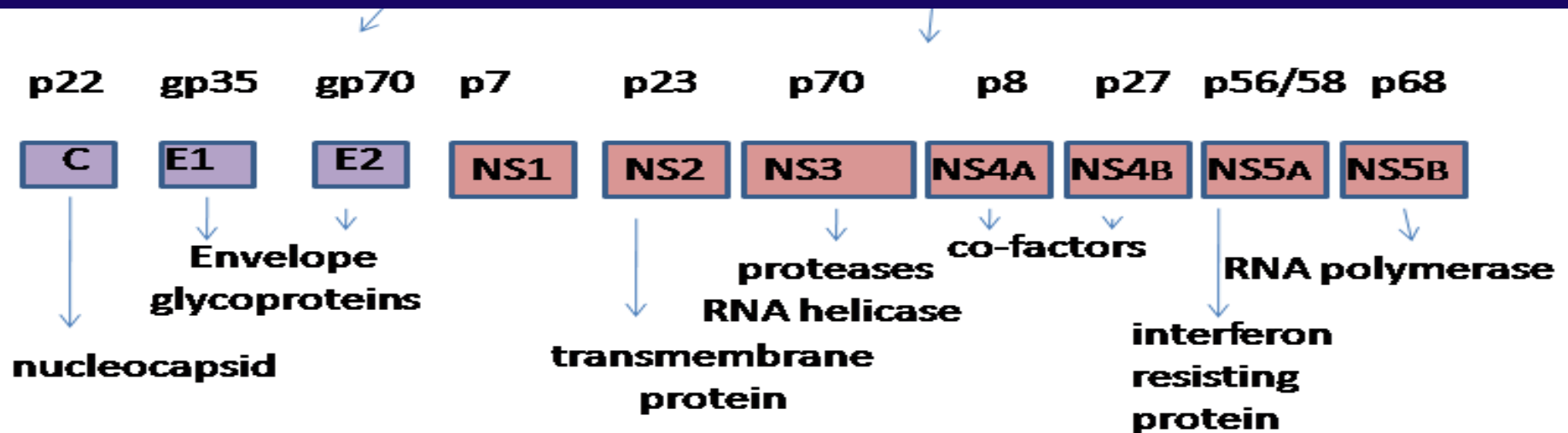


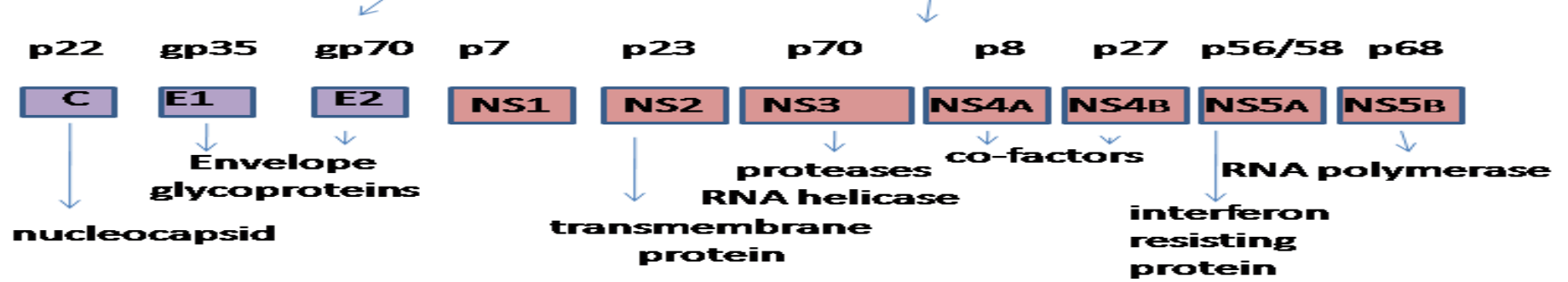
# YAPISAL PROTEİNLER

- **HCV kor proteini**

- viral nükleokapsid protein

- RNA bağlanma, immun modülasyon, hücre sinyalizasyon, onkojenik potansiyel, otofaji
- Lidid damlacıklar ile birlikte HCV toplanmasını gerçekleştirir.





- **HCV E1/E2 zarf glikoproteinleri**

- Virusun içeri girmesini sağlar.
- Antikorlar etkilemez- HCV kalıcı olmasını sağlar
- E2 hipervariable bölgeler vardır.
  - HVR1 - nötralizan epitop ve giriş için önemli
- Çeşitli lipoproteinler ile bağlantı var / apoE, apoB, apoC1, apo C2, apoC3 lipoviroparikül- **GİRİŞ**

- **P7** ; Küçük iyon kanalı protein, zarf bölgesinin aşağı tarafındadır ve viral montaj ve salım için gereklidir.



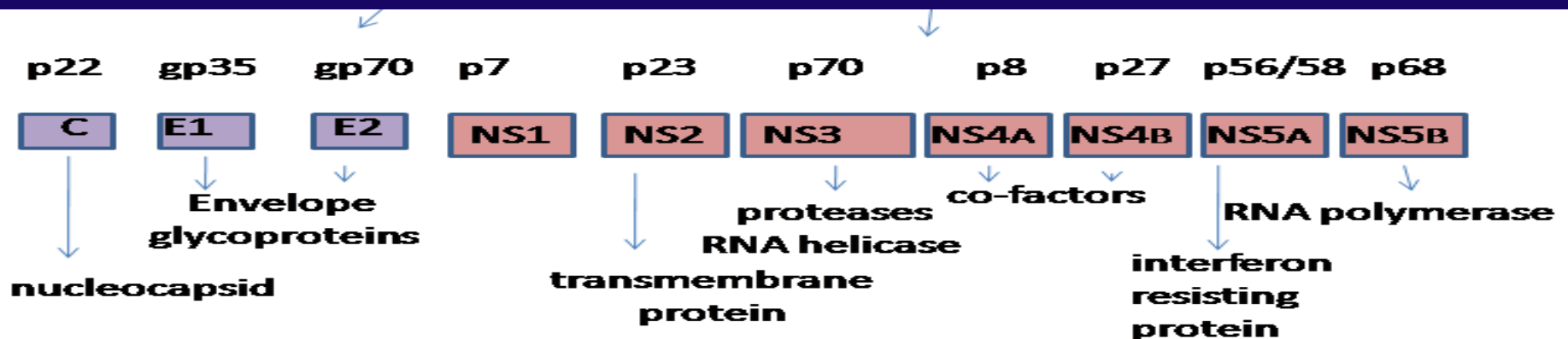
# Yapısal Olmayan Proteinler

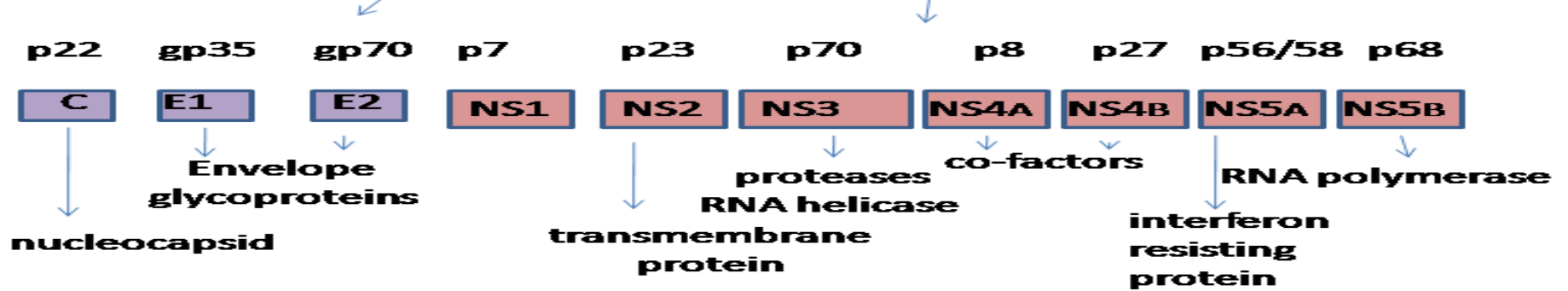
- **NS2**

- Viral otoproteaz; NS2 ve NS3 ayırır, toplanmada anahtar rolü var

- **NS3**

- HCV serin proteaz ve RNA helikaz kodlar.
- NS3 proteaz 4 bölgede ayrılmayı sağlar
  - NS3/4A, NS4A/4B, NS4B/NS5A, NS5A/NS5B
- IFN üretim yolunu bloke eder.





- **NS4A**

- NS3 ile stabil bir kompleks oluşturur ve NS3 proteaz için kofaktördür.
- Membran ağ formasyonunu indükler ama rolü çok belli değildir.

- **NS5A**

- Çinko bağlayan metalloprotein
- HCV çekirdeği ve lipid damlacıklarına yakın çeşitli *konak faktörleri* ve viral RNA 'yı bağlar.

- **NS5B**

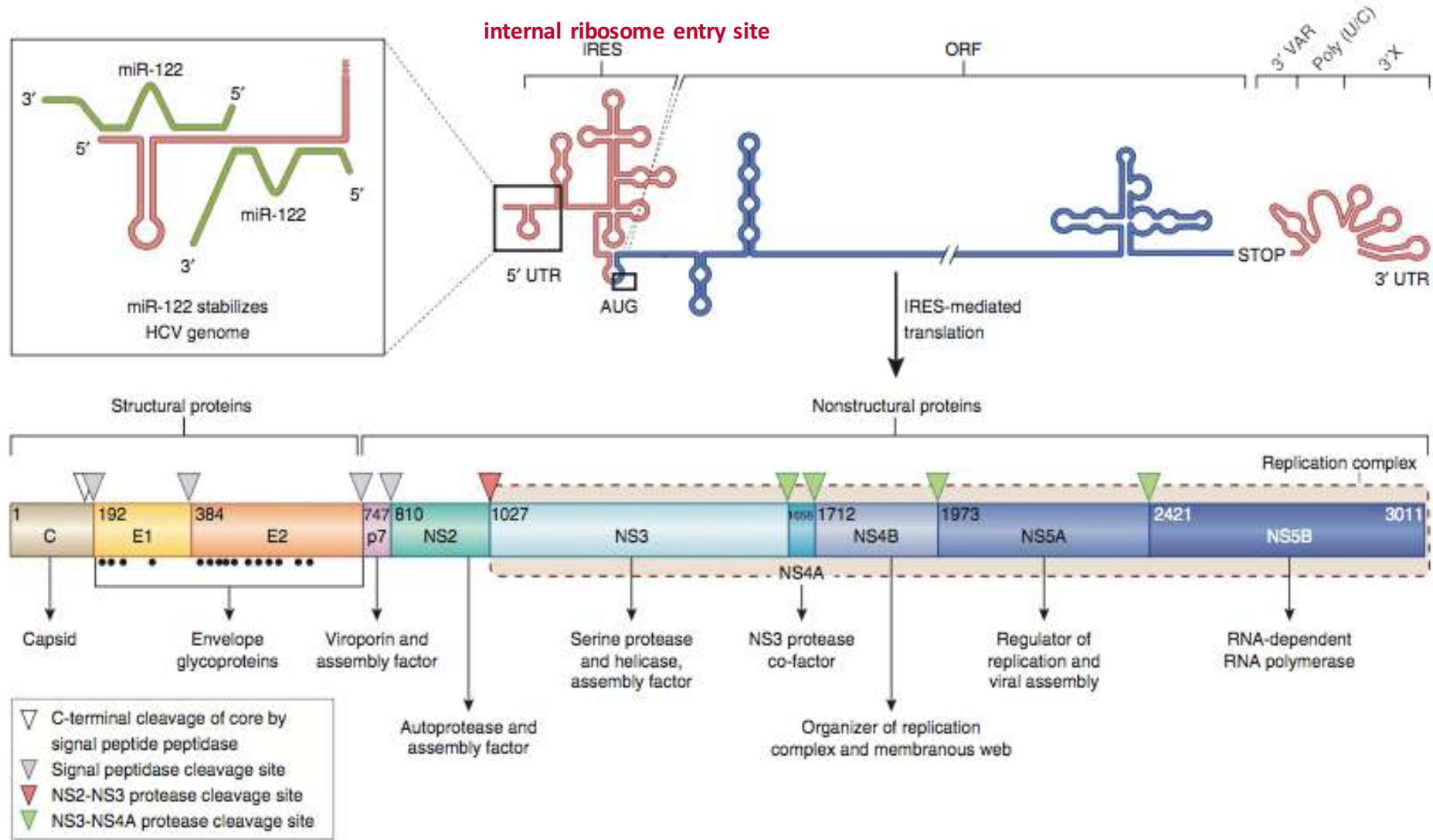
- RNA bağımlı RNA polimeraz

# CypA

- siklofilin A (CypA) - HCV replikasyonu için gerekli bir peptidil-prolil cis-trans izomerazdır.
- Siklosporin A, Alisporivir, SCY-635 yüksek antiviral aktivite - potens
- **CypA\_HTA**
  - NS5A'yı bağlar.
  - HCV RNA replikasyonu için gerekli konformasyonel değişiklikleri katalize eder.
  - CypA inhibitörlerine karşı direnç, CypA ve NS5B bağlanma bölgeleri ile çakışan bir bölgede NS5A'ya eşlenir.
  - CypA inhibitörleri doğuştan gelen antiviral bağışıklığı da geliştirebileceğini göstermektedir.
  - Hastalarda alisporivir, IFN esaslı rejimlerin etkinliğini artırır
  - Yüksek direnç bariyeri olan çapraz genotip kaplamayı gösterir.
  - Akut pankreatit – YE nedenle kullanımdışı – şimdilik.  
Bu birinci sınıf HTA için bir aksilik olsa da, CypA inhibitörleri, IFN- içermeyen rejimler bağlamında yeniden ortaya çıkabilir.

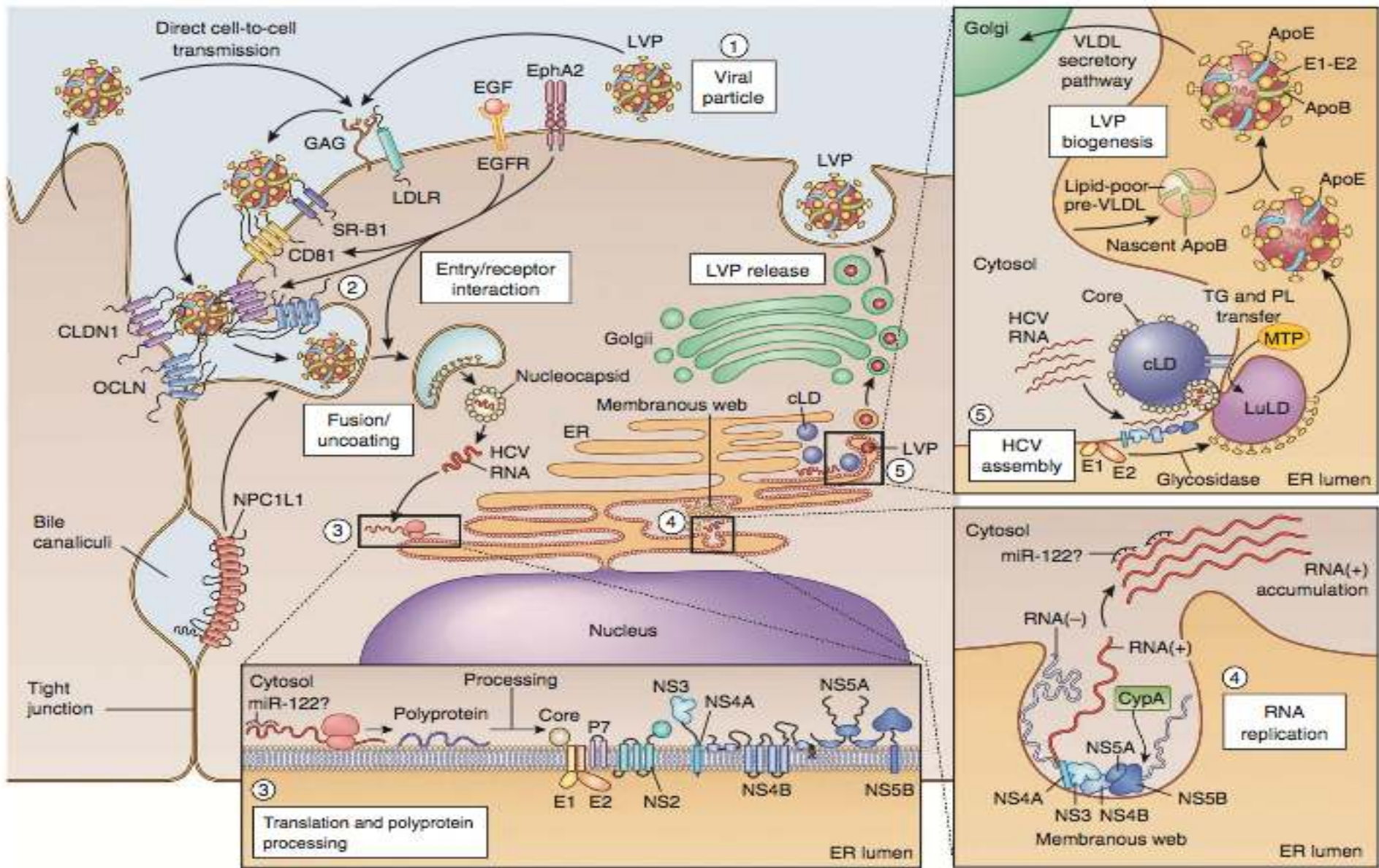
# miR-122

- Karaciğere özgü konak mikro RNA miR-122
- 5' ucu yakınında HCV genomunda saklanan iki korunmuş miR-122 bağlanma alanı
- HCV replikasyonu için gerekli bağlanma
- MiR-122 translasyon üzerine stimülator etki
- **Miravirsen**
  - miR-122 hedefleyen nükleik asit antagonisti
  - Tüm genotiplere etkili
  - İnjektasyon ile verilir.
  - miR-122 pek çok hepatosit mRNA regüle eder- istenmeyen etki
  - Ted sırasında geçici serum kolesterolünde düşme
  - Hepatit, HSK gelişimi
  - Faz 2 çalışmalarında tolerebl ve güvenli ve önemli antiviral etkiye sahip ve yüksek direnç bariyeri



**Figure 2** The HCV genome and polyprotein processing. The HCV RNA genome (top) contains one long ORF (blue) flanked by 5' and 3' UTRs (red). The binding of two copies of miR-122 (green) to the 5' UTR is highlighted in the inset. IRES-mediated translation of the ORF leads to a polyprotein (bottom) that is co- and post-translationally processed into ten viral proteins. The maturation process of the core protein involves a cellular signal peptide peptidase cleavage of a C-terminal signal peptide (white triangle) and cleavage from E1 by the cellular signal peptidase<sup>123</sup>, which also cleaves E1, E2 and p7 from the polyprotein (gray triangles). In an autocleavage mechanism requiring two identical molecules to make up the composite active site, the NS2-NS3 protease cleaves itself (red triangle)<sup>72</sup>. The NS3 protease located in the first one-third of NS3 (ref. 165), assisted by its membrane-bound cofactor, NS4A<sup>166</sup>, cleaves the remaining proteins NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B (green triangles). Glycosylation of the envelope proteins (black dots) and the functions of the individual HCV proteins are indicated.



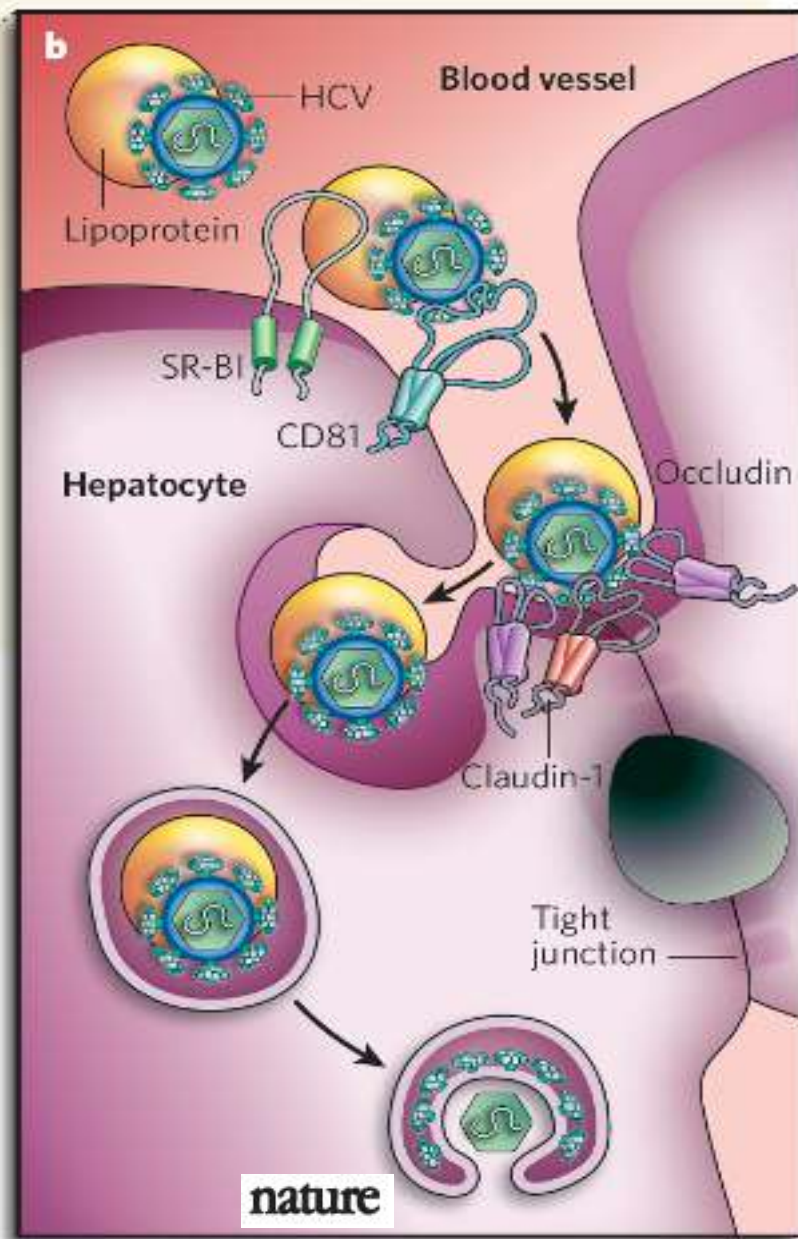
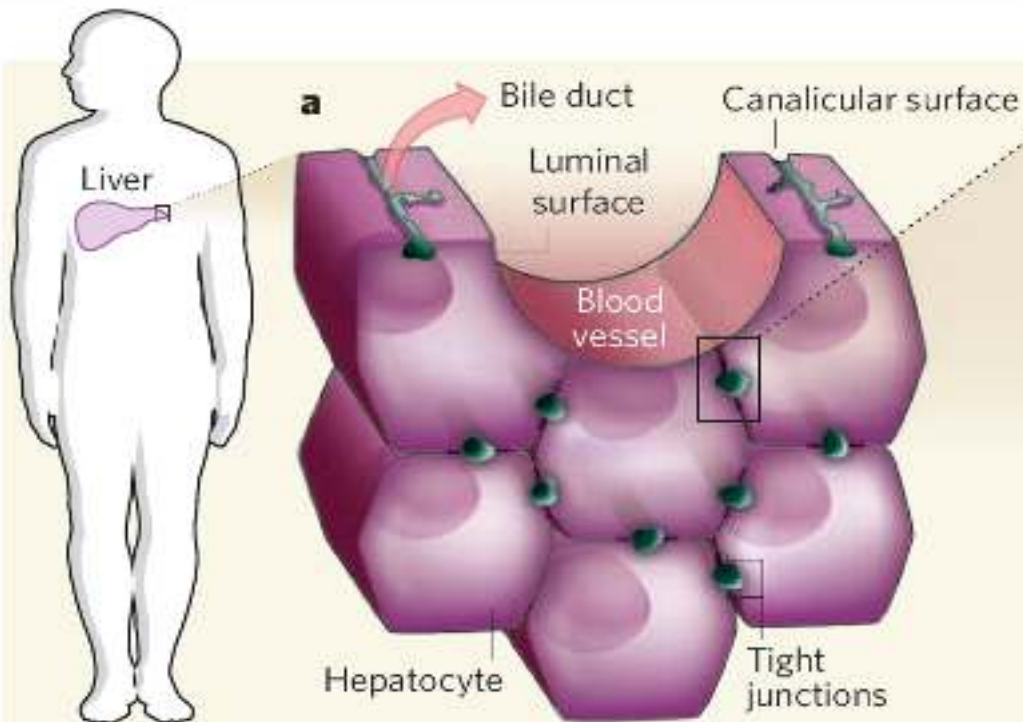


#### Points of intervention in the HCV life cycle

- ① The viral particle (neutralizing antibodies, virocidal peptides)
- ② Entry and receptor interaction (antibodies and small molecules targeting receptors, kinase inhibitors)
- ③ Translation and polyprotein processing (NS3-NS4A protease inhibitors)
- ④ HCV RNA replication (NS5B polymerase and NS5A inhibitors, miR-122 antagonists, cyclophilin inhibitors, statins, PI4KIII $\alpha$  inhibitors)
- ⑤ Assembly and virion morphogenesis (NS5A inhibitors, DGAT1 inhibitors, glycosidase inhibitors, MTP inhibitors)

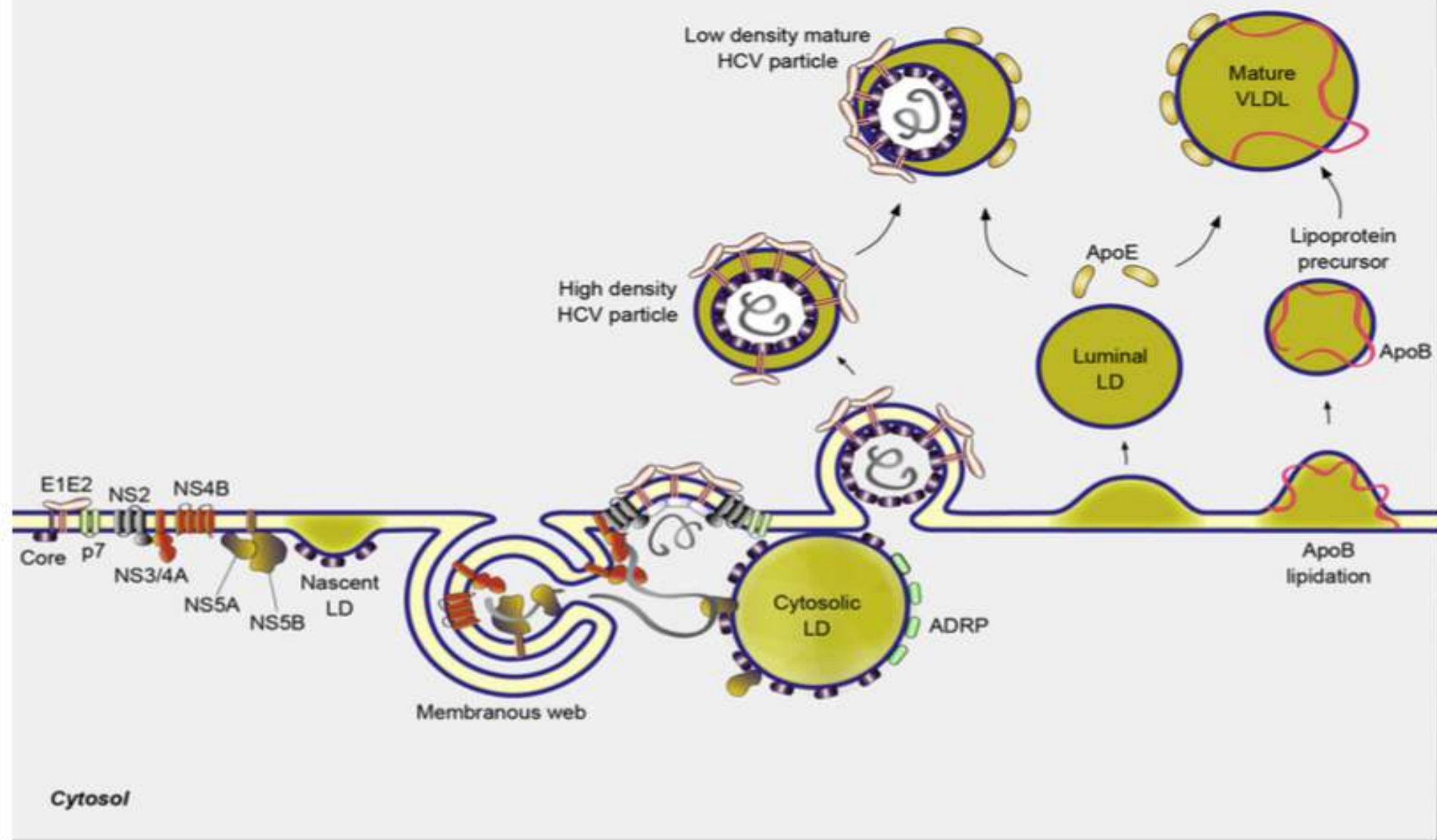


## Scavenger receptor B1



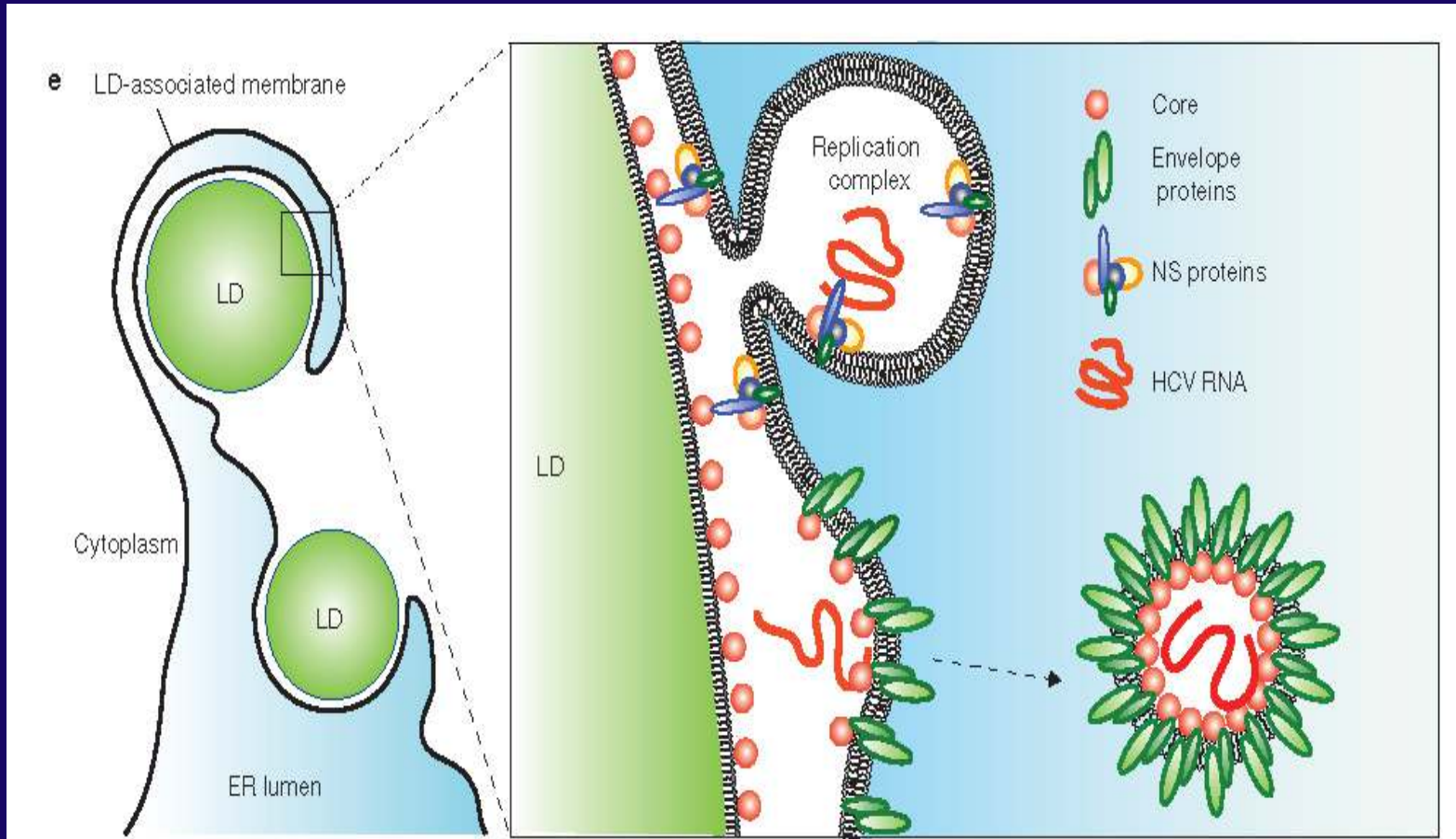
**Figure 1 | Entry pathway of hepatitis C virus (HCV).**  
**a**, Tight junctions between hepatocyte liver cells establish functionally different cell-surface domains, with the luminal surface facing the bloodstream and the canalicular surface in contact with the bile-duct system.  
**b**, HCV travels through the bloodstream in association with lipoproteins. Its initial adhesion to hepatocytes may be mediated by accessory factors (not shown) and/or direct interaction with SR-BI and CD81 proteins. On transfer to a tight-junction complex, the virus may interact directly with claudin-1 and/or, as Ploss *et al.*<sup>1</sup> show, occludin, allowing viral uptake into the cell.

## ER lumen and secretory pathway



**Fig. 3. HCV replication and assembly.** Upon cleavage of the polyprotein, HCV non-structural proteins form the replication complex in association with cellular factors, which leads to the formation of double-membrane vesicles, also called the membranous web, where replication takes place. After cleavage of its C-terminus, core protein is loaded onto LDs. The junction between core-loaded LDs and the replication-complex-rich ER membranes is the site of virion assembly. Newly replicated viral genomes are transferred to the assembly sites via NS3/4A or NS5A, and NS2, and p7 connect replication complexes and core proteins to the glycoproteins. The next steps in HCV virion morphogenesis are tightly linked to the metabolism of VLDL assembly. However, the details of the intersection between HCV assembly and VLDL biogenesis remain poorly understood. It has been demonstrated that HCV particle contains apoE and neutral lipids, but how these components are acquired during HCV morphogenesis remains speculative, and this figure represents a hypothetical model.





**-HCV kor proteini lipd damlacığına gönderilir.**

**Table 1.** Putative viral and host cellular factors interacting in HCV life cycle (Adapted from Pawlotsky JM, et al. Gastroenterology 2007;132:1979-1998)<sup>101</sup>

| HCV life cycle step                 | Viral factors                                      | Host cellular factors            |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|
| Viral attachment, entry, and fusion | Envelope glycoprotein E1                           | Heparan sulfate proteoglycans    |
|                                     | Envelope glycoprotein E2                           | Scavenger receptor B type I      |
|                                     |  | CD81                             |
|                                     |  | Claudin-1                        |
|                                     |  | Occludin                         |
|                                     |  | Epidermal growth factor receptor |
|                                     |  | Ephrin receptor A2               |
|                                     |  | LDL receptor                     |
|                                     | Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol uptake receptor |                                  |

**Table 1.** Putative viral and host cellular factors interacting in HCV life cycle (Adapted from Pawlotsky JM, et al. Gastroenterology 2007;132:1979-1998)<sup>101</sup>

| HCV life cycle step                 | Viral factors                      | Host cellular factors                 |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| <u>HCV RNA translation</u>          | Internal ribosome entry site       | Ribosomal subunits                    |
|                                     | 5' nontranslated region            | Eukaryotic initiation factors 2 and 3 |
|                                     | HCV open reading frame             | tRNA                                  |
|                                     | 3' nontranslated region            |                                       |
|                                     | NS4A and NS5B                      |                                       |
| <u>Posttranslational processing</u> | NS2 zinc-dependent metalloprotease | Signal peptidase                      |
|                                     | NS3/4A serine protease             | Signal peptide peptidase              |
| <u>HCV replication</u>              | NS5B RNA-dependent RNA polymerase  | ER membranes                          |

**Table 1.** Putative viral and host cellular factors interacting in HCV life cycle (Adapted from Pawlitsky JM, et al. Gastroenterology 2007;132:1979-1998)<sup>101</sup>

| HCV life cycle step               | Viral factors          | Host cellular factors        |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------------|
| <u>Virus assembly and release</u> | Core protein           | Lipid droplets               |
|                                   | envelope glycoproteins | ER membranes                 |
|                                   | HCV RNA genome         | Golgi apparatus              |
|                                   | NS5A                   | VLDL secretion pathway       |
|                                   | NS2                    | Apolipoproteins (apoB, apoE) |
|                                   | P7                     |                              |

# HCV Yaşam Siklusunda Ana Hatlar

- Hepatosit yaşam döngüsü lipid metabolizması ile sıkı ilişkidir.
- HCV partikülleri düşük dansiteli ve lipoproteinler ile ilişkili proteinlerdir.
- ApoE HCV enfeksiyöz partiküller ile ilişkilidir ve HCV toplanma ve giriş aşamasında etkilidir.

# HCV Yaşam Siklusunda Ana Hatlar

- HCV zarf glikoproteinleri hepatositlere girişte major viral determinantdır.
- HCV girişi oldukça kompleks bir süreçtir ve pek çok protein vardır.
  - Konak faktörleri – SRB1, CD81, CLDN1 vd OCLN
- HCV replikasyonu intrasellüler membranların masif olarak tekrar düzenlenmesini indükler.
  - Sitoplazmada mikro-çevre yaratmak için

# HCV Yaşam Siklusunda Ana Hatlar

- HCV replikasyonu membranöz ağ ile ilişkili çift membranlı veziküller içinde olur
- HCV genom replikasyonu için pek çok konak faktörünü toplar, santral rol PI4KII
- HCV toplanması sellüler faktörlerin yardımı ile sitosolik lipid damlacıkların yakınında oluşur (DGAT1, PLA2G4)

# HCV Yaşam Siklusunda Ana Hatlar

- HCV toplanması VLDL biyosentezi ile sıkı sıkıya ilişkilidir.
- Apolipoprotein B sekresyon yolunu kullanarak dışarı salınır.

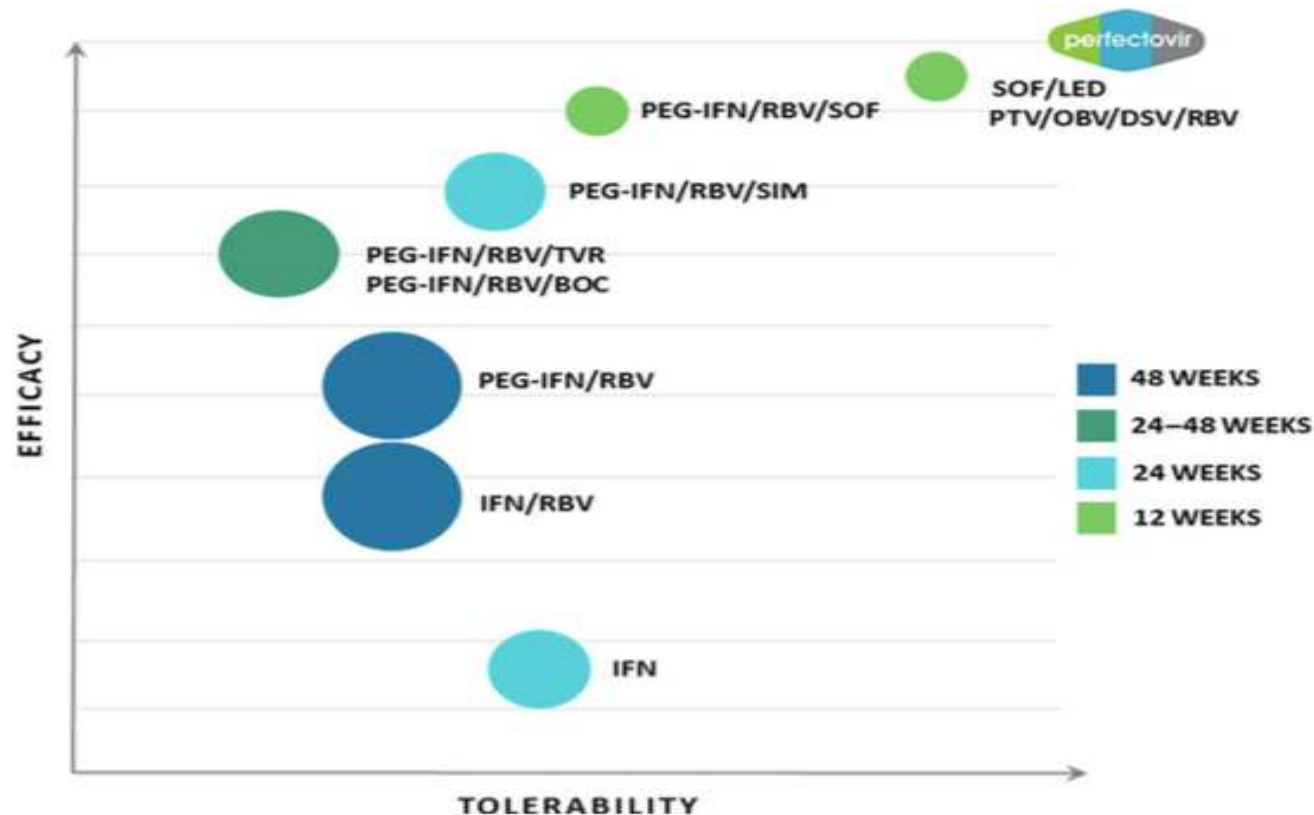


# Hepatitis C Virus Therapeutic Development: In Pursuit of “Perfectovir”

Gregory J. Dore<sup>1,2</sup> and Jordan J. Feld<sup>3</sup>

Clinical Infectious Diseases® 2015;60(12):1829–36

<sup>1</sup>Kirby Institute, University of New South Wales, and <sup>2</sup>St Vincent’s Hospital, Sydney, Australia; and <sup>3</sup>Toronto Centre for Liver Disease, Sandra Rotman Centre for Global Health, University of Toronto, Ontario, Canada



**Figure 1.** Advances in hepatitis C therapy with respect to tolerability and efficacy. Abbreviations: BOC, boceprevir; DSV, dasabuvir; IFN, interferon; LED, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PEG-IFN, pegylated interferon; PTV, paritaprevir; RBV, ribavirin; SIM, simeprevir; SOF, sofosbuvir; TVR, telaprevir.

# *Perfectovir*

- Etkinlik > %95
- Pangenotip etkinlik
- Dekompanse S ve peritx durumlarında yüksek etkinliğin idamesi
- Min toksitite
- Min HCV R
- Doz kolaylığı – günde bir kez
- Kısa süre
- Satın alınabilir/ ödenebilirlik

# Antiviral Tedaviden Beklenen

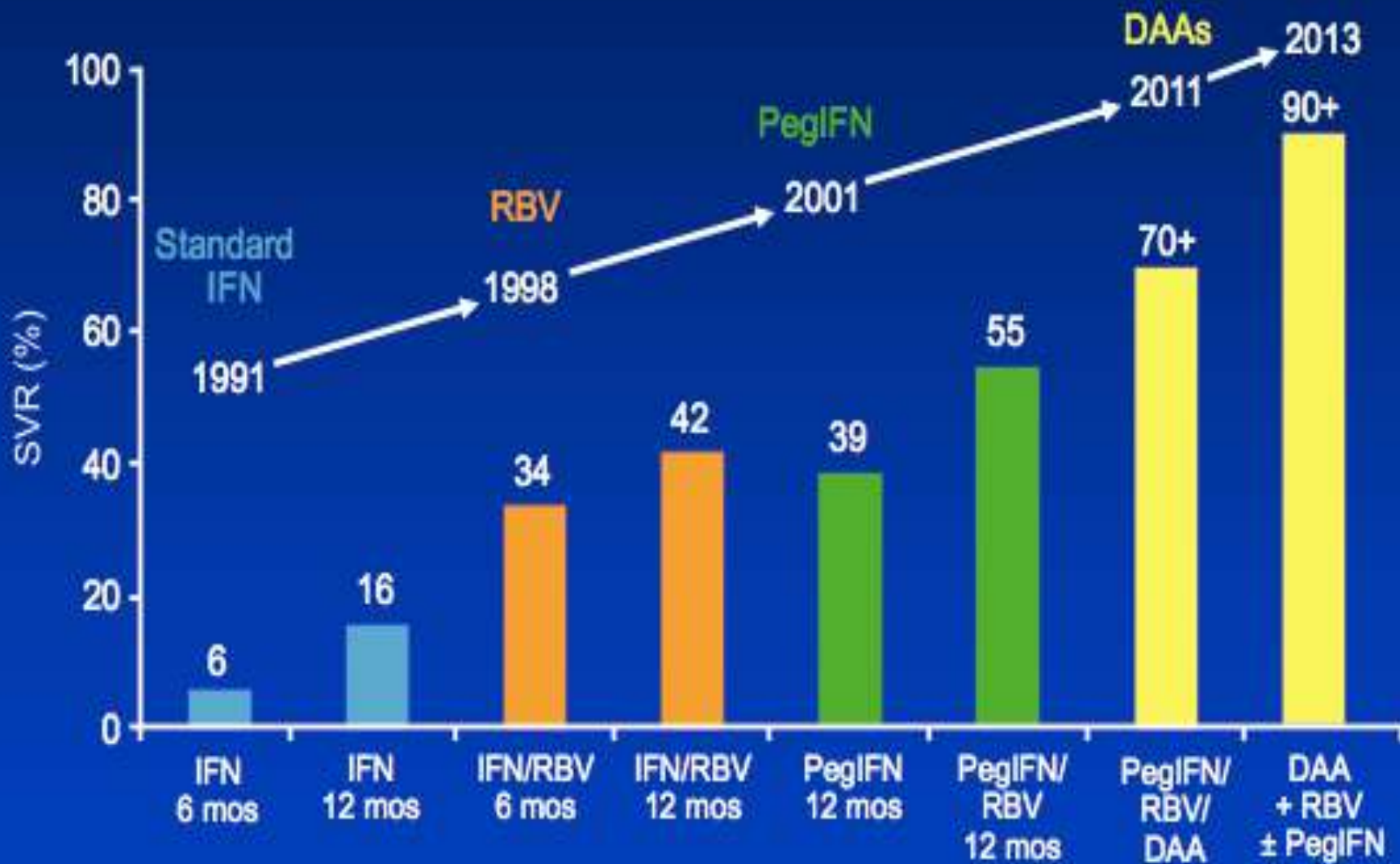
- Kalıcı Viral Yanıt – SVR
  - Tedaviden 12-24 hafta sonra HCV RNA saptanmamalı -  $< 25$  IU/mL
- Viral kür
- HCV tedavisi komplikedir.
  - Yüksek viral replikasyon kapasitesi
  - Düşük düzeltme ( proofreading) kapasitesi

# Tedaviyi Etkileyen Faktörler

İnterferon +  
ribavirin tedavisi



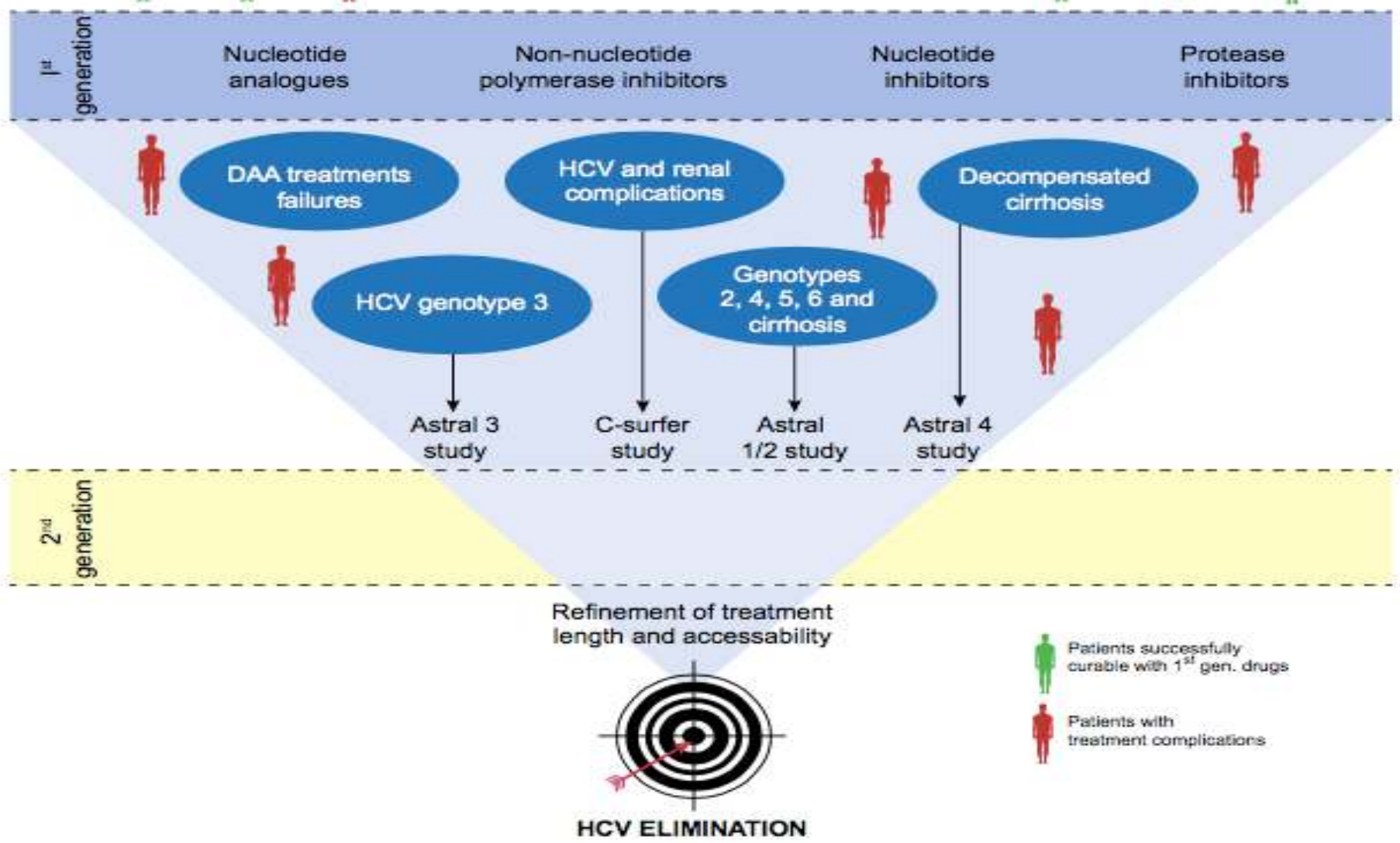
- İL28B genotip
- Bazal viral yük
- HCV genotip



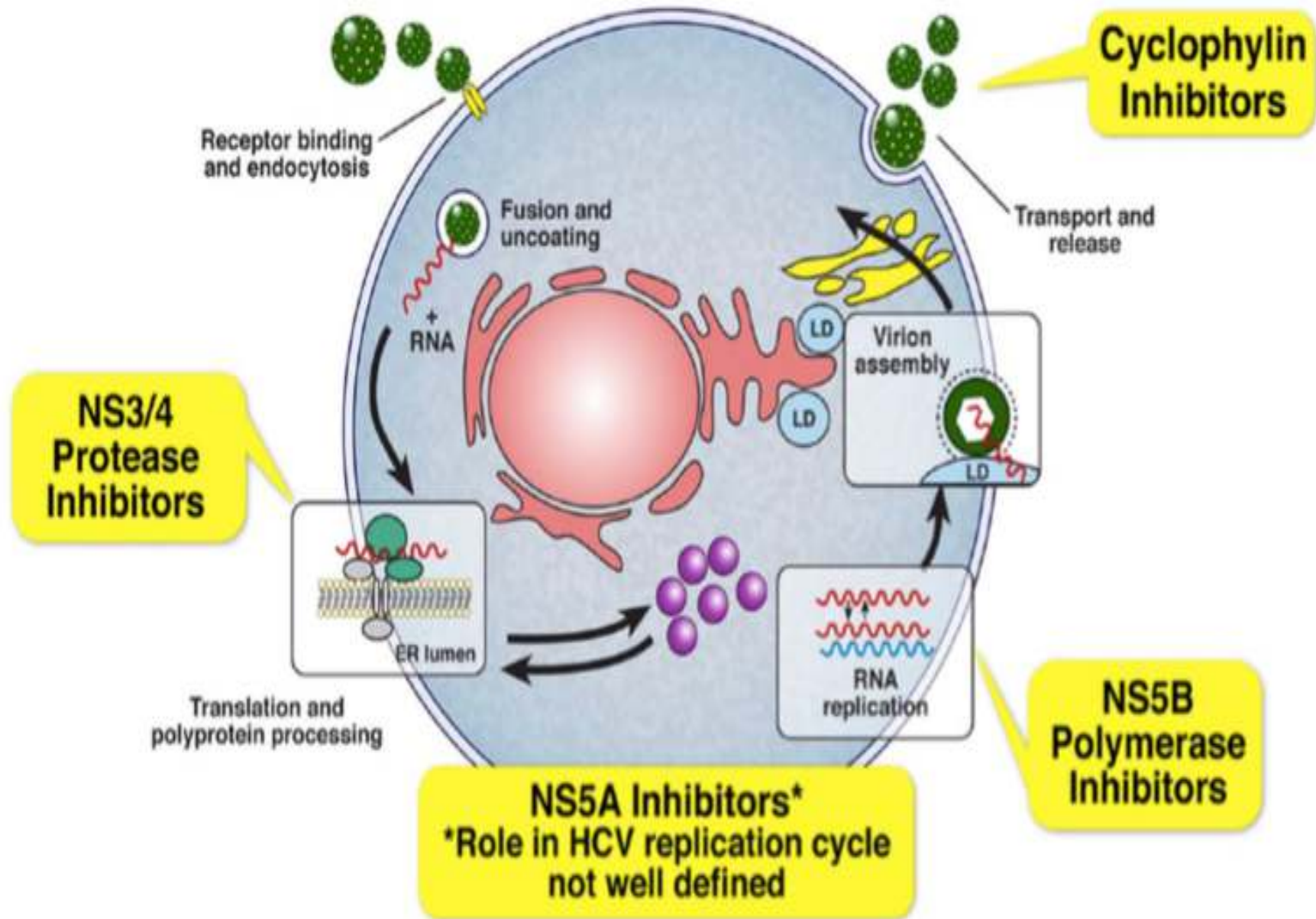


Yazdir

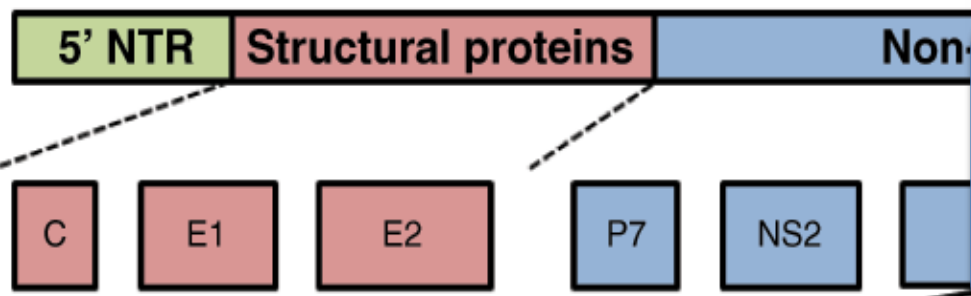
# HCV patient population (130-150 million globally)



**Fig. 2. Schematic representation of DAA development in order to reach global HCV elimination.** The vast majority of patients who receive all oral DAA therapy will achieve sustained virological response (green). However, a second generation of drugs will address the unresolved issues for patients where current treatments are still not satisfactory (red; blue bubbles). Refinement of drug delivery approaches will be necessary to achieve 'cure-all' treatments.



**Figure 2.** Drug targets in the lifecycle of the hepatitis C virus.



- Translasyon sonrası HCV polipeptid zincirini 4 bölgeden ayırır.
- NS3 ko-faktörü NS4A ile çalışır. Helikaz ve nükleosid trifosfataz olarak

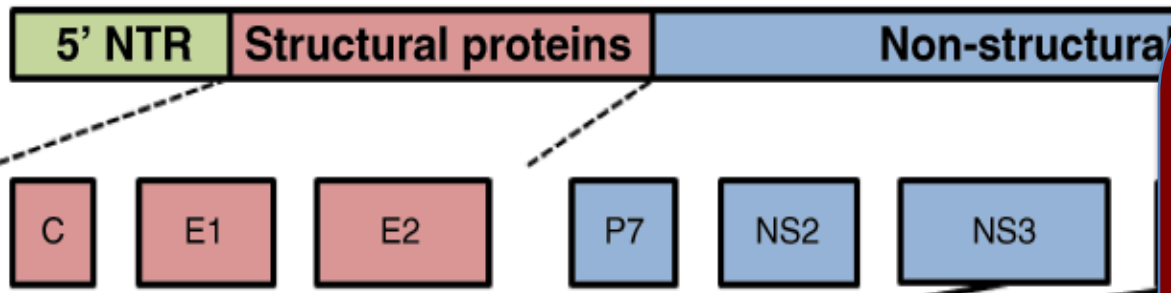
- Protease inhibitors:
- Telaprevir
  - Boceprevir
  - Simeprevir
  - Paritaprevir
  - Faldaprevir
  - Asunaprevir
  - Danoprevir
  - Vaniprevir
  - Grazoprevir
  - Vedroprevir
  - ABT-493
  - GS-9857

- NS5A inhibitors:
- Daclatasvir
  - Ledipasvir
  - Ombitasvir
  - Elbasvir
  - GSK23368
  - Samatasvir
  - ABT-530

**NS3/4A  
Proteaz  
inhibitörleri**

- NS3/4A Serin proteaz bölgesi tedavi hedefidir.
- NS3/4A enziminin bloke edilmesi ile poliproteinin bölünmesi inhibe olur, replikasyon engellenir.
- Ayrıca NS3/4A bölgesi farklı genotipler arasında değişkenlik göstermektedir.
- Bu nedenle genotip 1 dışında etkinlik yok.





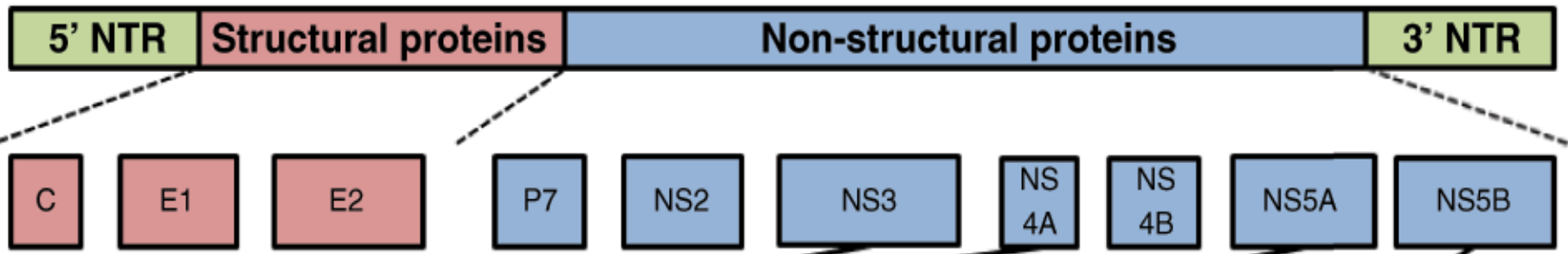
## NS5A

- Enzim özelliği yok.
- Çinko bağlı proteindir.
- Viral replikasyonda önemlidir ( tam rolü ?)

### NS5A inhibitors:

Daclatasvir  
Ledipasvir  
Ombitasvir  
Elbasvir  
Velpatasvir  
ACH-3102  
PPI-668  
GSK2336805  
Samatasvir  
ABT-530

- sinyal yolunu bloke eder,
- viral replikasyon sürecini viral replikasyonun gerçekleştiği yer olan membranöz ağını engelleyerek bloke eder
- İntrasellüler NS5A'ın yerini ER dan lipid damlacıklara doğru değiştirir
- HCV yaşam döngüsünü birçok bölgede etkiler
  - İntrasellüler RNA sentezini, virus toplanmasını ve sekresyonunu etkiler.



## NS5B

- RNA bağımlı RNA polimeraz
- Yeni viral RNA ların sentezinden sorumlu katalitik enzimdir.

## NS5B İnhibitörleri

- Nükleosid/nükleodit inhibitörleri
  - RNA sentez aşamasında erken zincir oluşumu evresinde girer.
- Non-nükleosid inhibitörleri
  - Polimeraz enzimine bağlanarak proteinin yapısını değiştirir.

### NS5B Polymerase inhibitors:

|                 |   |
|-----------------|---|
| Nucleosides     | <b>Sofosbuvir</b><br>VX-135<br>IDX20963<br>ACH-3422               |
| Non-nucleosides | <b>Dasabuvir</b><br>Beclabuvir<br>PPI-383<br>GS-6006<br>TMC647055 |

**Table 1.** Classification of recommended DAA (2016).

| NS3 protease inhibitors | NS5A inhibitors | Nucleos(t)ide polymerase inhibitors | Non-nucleoside polymerase inhibitors |
|-------------------------|-----------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Paritaprevir            | Ledipasvir      | Sofosbuvir                          | Dasabuvir                            |
| Asunaprevir             | Ombitasvir      |                                     |                                      |
| Grazoprevir             | Daclatasvir     |                                     |                                      |
| Simeprevir              | Elbasvir        |                                     |                                      |
|                         | Velpatasvir     |                                     |                                      |

Squares record co-formulations or co-packaged medications available.

Velpatasvir will soon replace ledipasvir.

**Table 3. Pharmacokinetics of NS5B polymerase inhibitors**

| Agent                  | <u>Sofosbuvir</u> <sup>49,71</sup>            | <u>Dasabuvir</u> <sup>76</sup> | <u>Beclabuvir</u> <sup>110</sup> |
|------------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>Dosage</b>          | 400 mg daily                                  | 250 mg twice a day with food   | 75 mg twice a day                |
| <b>Half-life</b>       | 0.5 h (parent drug), 27 h (active metabolite) | 5.5-6 h                        | 8 h                              |
| <b>Protein-binding</b> | 60%   | > 99%                          | Unknown                          |
| <b>Elimination</b>     | Urine (80%), feces (14%)                      | Feces (94%), urine (2%)        | Feces, urine (< 10%)             |
| <b>Pregnancy</b>       | Category B                                    | Category B                     | Unknown                          |
| <b>Substrate</b>       | P-glycoprotein, BCRP                          | CYP 2C8, P-glycoprotein, BCRP  | CYP 3A4                          |
| <b>Inhibition</b>      | —   | UGT 1A1                        | OATP 1B1, P-glycoprotein         |

# Sofosbuvir (Sovaldi)

- Genotip 1, 2,3,4
- Aktif trifosfat nükleosid analoguna fosforile olur.
- Sonra inaktif form olan *GS-331007* defosforilize olur.
  - Sistemik ilaç maruziyetinin > %90
- Viral zincire girerek RNA zincirinin erkenden sonlanmasına neden olur.
- Ser282Thr tek nokta mutasyonu tüm NS5B R
  - Bugüne kadar yok.
- Direnç gelişimine yüksek genetik bariyer

# Sofosbuvir

## (Sovaldi)

- KC metabolize olur.
- Cmax ana ilaç, 0,5-2 st , inaktif form 2-4 saatte ulaşır.
- Yiyecek/ yağlı yemek ile absorsiyonu veya sistemik konsantrasyonu etkilenmez.
- KC yetmezliği ve hafif-orta renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez.
  - Orta derece KC yetmezliğinde sofusbuvir maruziyeti 2,3 kat artar.

## Sofosbuvir (Sovaldi)

- İyi tolere edilir.
- Kreatin kinaz ve lipaz artışı – ha
- P-gp ile taşınır.
  - P-gp indükleyiciler plasma konsantrasyonu azalır.
    - Rifampisin, St.John's wort , karbamaepin, fenitoin – birlikte verme.
- Önemli ilaç etkileşimi yok

### P-glikoprotein 1

Multidrug resistance protein 1 (MDR1)  
ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1)  
Yabancı maddeleri dışarı pompalar



# Sofosbuvir (Sovaldi)

- **Anti-aritmik *amiodaron*** ile kontrendikedir.
  - Tehlikeli aritmi
  - Bradikardi – tedavinin ilk 2 haf
  - Amiodaron kesildikten 3 ay sonra sofusbuvir başlanabilir.
    - T1/2 uzun – etkileşim aylar sürer.
- Diğer antiaritmiklerde dikkatli kullanılmalıdır.
- Sofosbuvir antiaritmik olmadan da kardiyak tokstiteye yol açabilir.



**Table 5. Pharmacokinetics of first-generation NS5A inhibitors**

| Agent                  | <u>Ledipasvir</u> <sup>71</sup> | <u>Ombitasvir</u> <sup>76</sup> | <u>Daclatasvir</u> <sup>92</sup> |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>Dosage</b>          | 90 mg daily                     | 25 mg daily with food           | 60 mg daily*                     |
| <b>Half-life</b>       | 47 h                            | 21-25 h                         | 12-15 h                          |
| <b>Protein-binding</b> | 99.8%                           | 99.9%                           | 99.0%                            |
| <b>Elimination</b>     | Feces (86%), urine (1%)         | Feces (90%), urine (2%)         | Feces (88%), urine (7%)          |
| <b>Pregnancy</b>       | Category B                      | Category B                      | Unknown                          |
| <b>Substrate</b>       | P-glycoprotein, BCRP            | P-glycoprotein                  | CYP 3A, P-glycoprotein           |
| <b>Inhibition</b>      | P-glycoprotein, BCRP            | —                               | P-glycoprotein, OATP 1B, BCRP    |

\* 30 mg daily with 3A inhibitors, 90 mg daily with 3A inducers.

# Ledipasvir

- Sofosbuvir ile kombine – **HARVONI**
- EC50 konsantrasyonu GT 1a ve 1b de diğer GT lere göre düşük.
- HCV NS5A-resistant varyantlar doğal olarak oluşur ve uzun süre kalır.
  - Suboptimal tedavi ile hızla oluşur.
  - Y93H ( gt-1b) ve Q30K (gt-1a) mutasyonlar LDV > 1000 kat direnç gelişir.
  - Daha önceden olan mutasyonlar DAA tedavisine etki azalır.

# Ledipasvir

- HCV enfeksiyon olan kişilerde sağlıklı kişilere göre EAA ve Cmax daha düşüktür.
- Sistemik konsantrasyon yiyecek ile etkilenmez.
  - Yemeklerden etkilenmez.
- İlacın %70 değişmeden atılır.

# Sofosbuvir + Ledipasvir

- Hafif-orta böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmaz.
- Ciddi böbrek yetmezliğinde doz önerisi yok-  
Çalışma ?
- Halsizlik, baş ağrısı

# Sofosbuvir + Ledipasvir

- **Sofosbuvir +ledipasvir intestinal p-gp ve “breast cancer resistance protein”-BCRP ile taşınır.**
  - P-gp indükleyicileri her iki ilaç plazma konsantrasyonu azalır – terapötik etki de azalır.
  - P-gp inhibe eden ilaçlar ile
    - SOF + LDV maruziyeti artar.
    - LDV ko-ilacın intestinal absorpsiyonnu artırabilir.
      - Digoksin gibi
- **Amiodorone vd antiaritmikler DİKKAT**
  - Semptomatik tehlikeli bradikardi, asistoli

# Sofosbuvir + Ledipasvir

- **LDV** - “Hepatic organik anyon-transporting eden protein” [OATP] inhibe eden ilaçlar ile kullanım önerilmez.

– Rosuvastin ( kontrendikae ), diğer dikkat

- **LDV** çözünürlüğü pH artıkça azalır
- Gastrik pH arttıran ilaçlar LDV kon

- Antiasitler, H2-reseptör antagonistler
- H2-reseptör antagonistler aynı anda famotidil ( famotidil 40 mg aşmayın)
- proton pompa inh. Aynı anda ( eşdeğer proton pompa inh. aşmayın)
- Yüksek dozlarda SVR hafif düşme

“Hepatic organik anyon-transporting eden protein”  
[OATP]

KC spesifik Taşıyıcı-LST-1

Hepatosit sinusoidal  
membranda yer alır.

ilaçların ve endojen bileşiklerin  
karaciğer alımından sorumlu

# Sofosbuvir + Ledipasvir

- ART ile verilir.
  - Ritonavir / kobistat ve tenofovir içeren rejimlerde dikkat – renal monitör

# Velpatasvir

- Sofosbuvir ile verilir.
- Velpatasvir in vitro CYP2B6, CYP2C8 ve CYP3A4 ile metabolize edilir.
  - Ama işlem yavaş olduğu için plazmadaki ilacın çoğu ana ilaçtır.
- P-gp ve BCRP daha az olarak OATP1B1 ile transport edilir.
- Biliyer yolla elimine olur.
- $T_{1/2}$  : 15 st



# Velpatasvir

- P-gp ve CYP indükleyiciler ile kullanımı kontrendike
  - Rifampisin, karbamazepin, fenobarbital, penitoin, St. John's wort
  - Velpatasvir etkinliği kaybolur.
- Velpatasvir ( LVD gibi ) P-gp ve BCRP inhibisyonuna neden olur.
- Bu inhibitörler ile verilirse dar terapötik pencere unutma yakın takip et.

# Velpatasvir

- **Velpatasvir** çözünürlüğü pH artıkça azalır.
  - Antiasit, H<sub>2</sub>-blokerler, proton pompa inh ile dikkat
  - Yiyecek ile ve proton pompa inh. 4 st önce alınmalıdır.
- ART kullanımında sorun yok.
  - Efavirenz , tenofovir vb

**Table 4. Pharmacokinetics of NS3/4A protease inhibitors**

| Agent                  | <u>Simeprevir</u> <sup>54,56</sup>                            | <u>Paritaprevir</u> <sup>76</sup>        | <u>Asunaprevir</u> <sup>109</sup>                               | <u>Grazoprevir</u> <sup>96</sup>         |
|------------------------|---|--|---|--|
| <b>Dosage</b>          | 150 mg daily with food  | 150 mg daily with food                   | 200 mg twice a day  | 100 mg daily                             |
| <b>Half-life</b>       | 10–13 h (healthy adults),<br>41 h (HCV infected adults)       | 5.5 h                                    | 17–23 h   | 31 h                                     |
| <b>Protein-binding</b> | > 99%   | 97%–99%                                  | > 99%   | 99.8%                                    |
| <b>Elimination</b>     | Biliary excretion (91%),<br>CYP 3A                            | Feces (88%), urine<br>(9%)               | Feces (84%),<br>urine (< 1%)                                    | Feces (> 90%),<br>urine (1%)             |
| <b>Pregnancy risk</b>  | Category B  | Category B                               | Unknown   | Unknown                                  |
| <b>Substrate</b>       | CYP 3A  | CYP 3A, P-glycoprotein,<br>BCRP, OATP 1B | CYP 3A, P-glycoprotein,<br>OATP 1B, OATP 2B                     | CYP 3A, P-glycoprotein,<br>BCRP, OATP 1B |
| <b>Inhibition</b>      | CYP 1A2, intestinal CYP<br>3A4, OATP 1B and<br>P-glycoprotein | BCRP, P-glycoprotein,<br>OATP 1B         | CYP 2D6 (moderate),<br>P-glycoprotein (weak),<br>OATP 1B (weak) | Intestinal BCRP                          |

# Simeprevir

- Genotip 1a ve 1b karşı etkili.
- Makrosiklik inhibitör
- Direnç gelişimine yüksek genetik bariyer
  - Telaprevir ve boceprevir'den farklı
- HCV enfekte kişilerde sistemik absorpsiyonu 2-3 kat fazla – sağlıklı kişiler
- Yiyecekler ile alınmalı
  - EAA %50-60 artar.

# Simeprevir

- Biliyer yolla elimine edilir.
  - %91 feces ile değişmeden atılır.
  - %1 değişmeden idrar ile
- Orta ve ağır KV yetmezliğinde kontrendikedir.
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmaz.
- KC de oksidatif olarak metabolize olur.
  - CYP3A ailesi - temel
  - CYP2C8, CYP2C19 – daha az

# Simeprevir

- Simeprevir- Hepatik taşıyıcılar OATP1B1 ve MRP2 için inhibisyonuna neden olur.
  - Hafif geçici hiperbilirubinemi - %10 hasta
  - KC enzimlerinde artış YOK
- İlaç etkileşimi açısından yakın takip
  - İntestinal CYP3A 4 ve p-gp inhibisyonu

# Simeprevir

- **CYP3A4 enzim ailesi** ile metabolize olur.
  - CYP ailesi inhibitör/ indükleyicileri ile kullanımda dikkat- önerilmez.
    - Simeprevir konsantrasyonunu çok düşürür / arttırır.
  - Antikonvulzanlar, Makrolidler, adeksametazon, nti-tbc, azoller, bitkisel ilaçlar ( milk-thistle, St.John wort, ART – Önerilmez.?
  - Doz ayarlaması – bazı antiaritmikler, Ca kanal blokerleri, sedatif/anksiyolitikler
  - Siklosporin Simeprevir konsantrasyonunu arttırır
  - Takrolimus, sirolimus ile doz ayarlaması gerekmez.



# Daklatasvir

- Sofosbuvir ile kombine
- Kombinasyon
  - HCV genotip 3 için onaylı –FDA
  - Gt-1a, gt-1b, gt-2 önerilir.
- Antiviral potensi NS5A inhibitörlerine R oluşturan bazal polimorfizm ile azalır.
- Diğer üyelere de R

# Daklatasvir

- Doza bağı farmakokinetik özellikler gösterir.
- Oral alımdan 2 st sonra pik seviyeye çıkar.
- Sabit düzeye 4 günde ulaşır.
- Yiyecek/-siz alınabilir.
- Çoğu KC elimine olur, daha az renal ?
  - %88 feces ( %50 değişmeden ) , %6 idrar ile atılır.
- KC ve renal etmezlikte, ırk, yaş – DOZ değiştirme

# Daklatasvir

- CYP34A substrat ve P-gp için hem substrat hem de inhibitörüdür.
- CYP34A ve P-gp indükleyen ilaçlar ile DAC konsantrasyonu azalır.
  - Antikonvulzanlar, Makrolidler, sistemik deksametazon, anti-tbc, azoller, bitkisel ilaçlar ( milk-thistle, St.John wort ) , ART
- OATP1 ve BCRP inhibitörü ilaçlar ile DAC konsantrasyonu artar.
  - Daklatasvir doz ayarlaması gerekir.

# Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir ( Viekira Pak )

- Ombitasvir 25 mg + Paritaprevir 75 mg + Ritonavir 50 mg günde tek  
+ Dasabuvir 250 mg ( 2X1)

# Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir ( Viekira Pak )

- Ombitasvir – pangenotipik etkinlik
- Paritaprevir ( NS3/4<sup>a</sup>) inhibitör  
– Gt-1a ve Gt1b etkinlik belirgin
- Ritonavir CYP3A inhibitörü
- DAS , non-nükleozit NS5B inhibitörü  
– GT-1<sup>a</sup> ve Gt-1b etkinlik

# Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir ( Viekira Pak )

- Cmax : 4-5 st, sabit düzeye 12 satte ulaşır.
- Hafif-orta yağlı yiyecek ile alınırsa biyoyararlanımı artar.
- Proteine bağlanma > %97 ( ama DAS dağılım volumü diğerlerinden fazla)
- Metabolize
  - Ombitasvir- oksidatif metabolizma
  - Pari +rito -CYP3A4
  - DAS - CYP2C8 ve CYP3A4

# Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir ( Viekira Pak )

- **Kontrendike** - CYP3A4 eliminasyon yolu veya CYP3A4 or CYP2C8 enzimleri için güçlü indükleyiciler ile kullanımı
  - Tek doz sonrası fecesde yüksek oranda görülme,
    - ombitasvir % 90.2,
    - paritaprevir, ritonavir % 88,% 86.4%,
    - DAS % 94.4
- **Taşıyıcı sistemleri etkilerler.**
  - Paritaprevir OATP1B1/B3, P-gp ve BCRP inhibe eder.
  - Dasabuvir ve ritonavir P-gp ve BCR inhibe eder.



# Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir ( Viekira Pak )

- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmaz.
- Orta KC yetmezliklerinde önerilmez.
- Ağır KC yetmezliğinde kontrendikedir. .

# Grazoprevir + Elbasvir

- Grazoprevir ( 100mg) + Elbasvir ( 50 mg )
- Yiyecekli/-siz
- CYP3A4 ile kısmi olarak metabolize edilir.
- Eliminasyon yolu safra ve fekal ( İdrar sadece %1)
- Plazma proteinlerine > 98,9 bağlanırlar.
- T<sub>1/2</sub> : 24-31 st – sırası ile

# Grazoprevir + Elbasvir

- Grazoprevir
  - p-gp ve OATP1B1 ile taşınır.
- Elbasvir
  - p-gp için substrattır.
- Orta ve ağır KC yetmezliğinde kontrendikedir.
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamaya gerek yok ( HD ve PD hastaları da dahil )

# DAA Tedavisinde Başarısızlık Göstergeleri

## Bazal

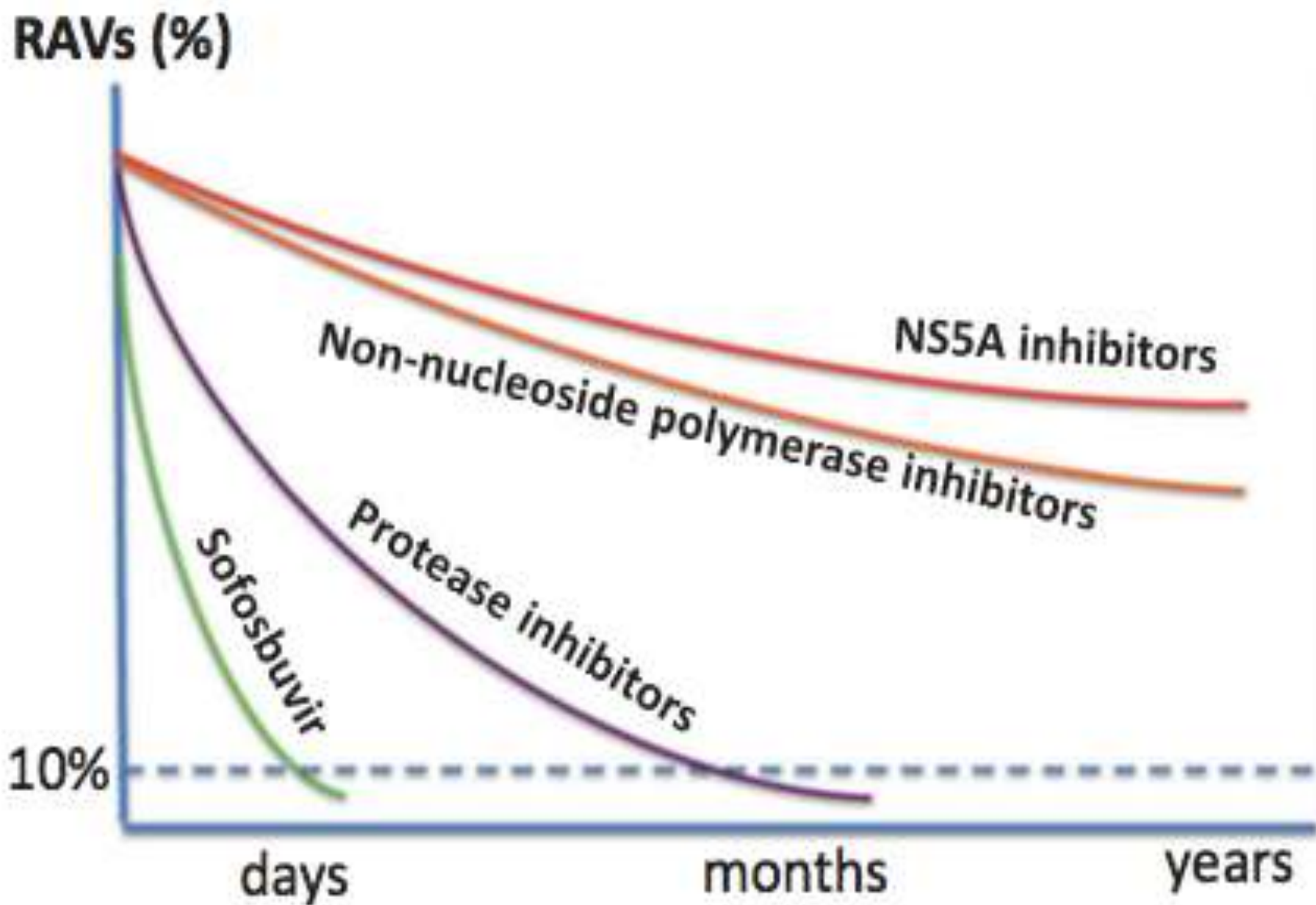
- İleri S
- Genotip 3
- RAV
- Önceden interferon başarısızlığı
  - GT 2 ve GT-1a
- Yüksek HCV-RNA
- IFNL4 polimorfizmi

## Tedavi Sırasında

- İlaça uyum
- Yan etkiler
- İlaç etkileşimleri

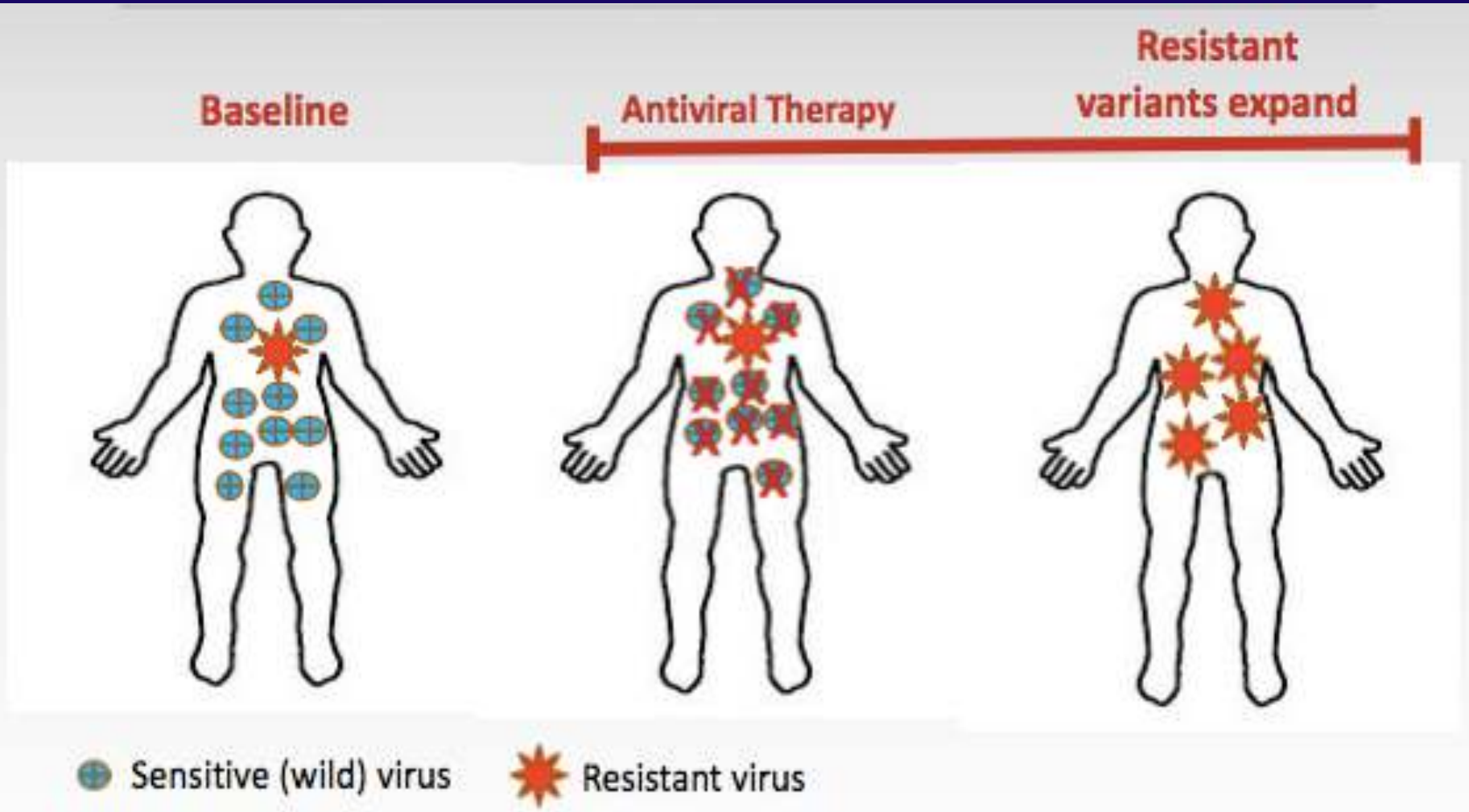
# Tedavi Başarısızlıkları

- DAA kombinasyonları ile tedavide başarısızlık %10
- Relaps > viral breakthrough
- Sirozu olmayan hastalarda DAA başarısızlığı nadirdir.
  - Genelde < 12 hf tedavi
- DAA tedavisi sırasında virolojik breakthrough genellikle zayıf uyumdan kaynaklanır.
- DAA başarısızlığı sıklıkla RAV oluşumu ile ilişkilidir.
  - Bu durum Sofosbuvirde geçerli değildir.
- HCV ilaç direnç testleri kurtarma tedavilerinde tekrar DAA kullanılacak ise gereklidir.



**Figure 2.** Estimated clearance time for RAVs selected upon treatment failure.

# Dirençli Varyantlar Tedavi Sırasında Seçilir.

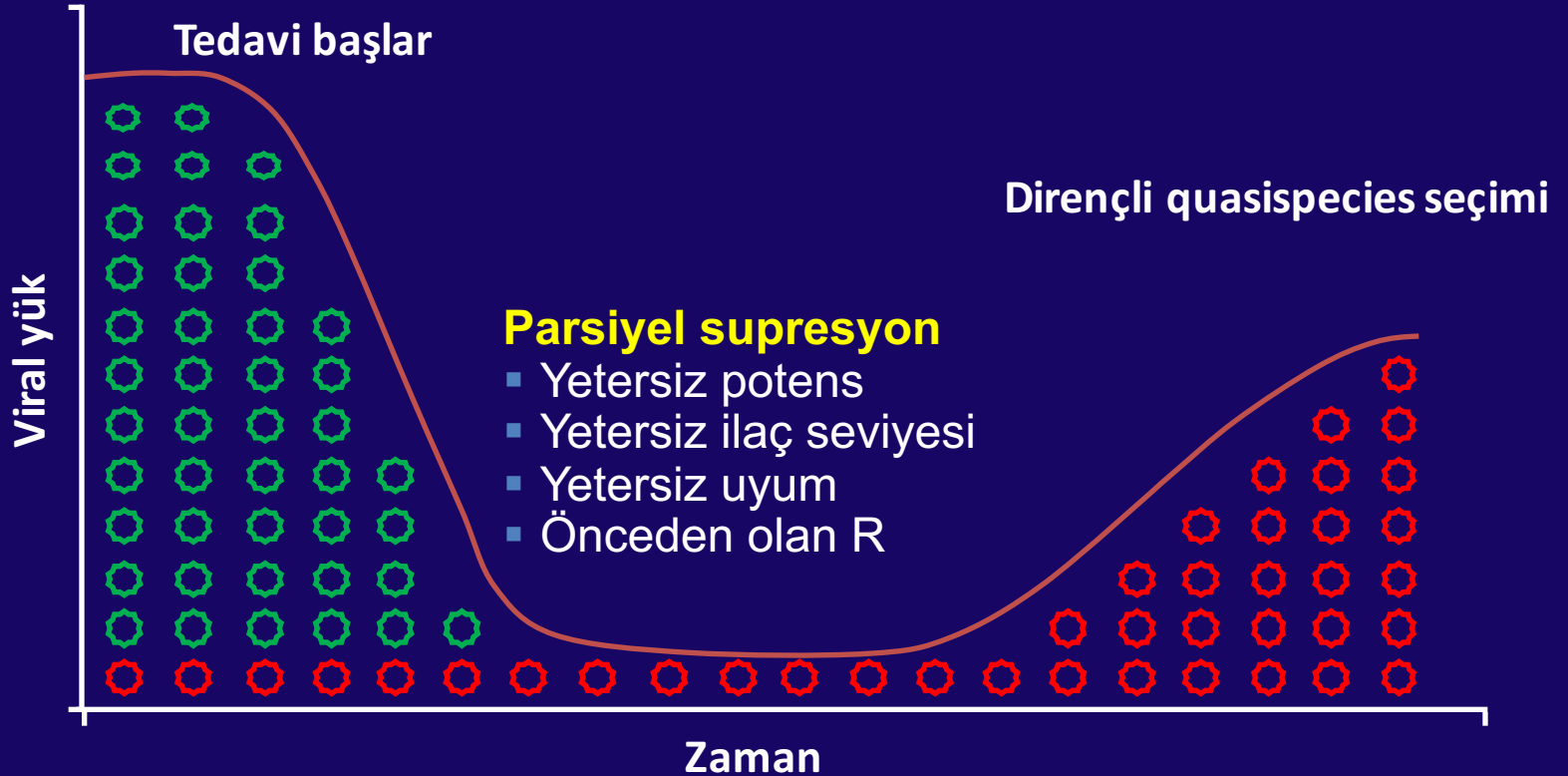




# Viral Direnç Gelişimi

● İlaça duyarlı ible quasispecies

● İlaça dirençli quasispecies



# DİRENÇ BARIYERLERİ

| Drug Class                                     | Examples   | Barrier to Resistance |
|--|--|-----------------------|
| Protease inhibitors                            | Telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir | ++                    |
| Protease inhibitors 2 <sup>nd</sup> generation | Grazoprevir                                      | +++                   |
| NS5a inhibitors                                | Ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir              | ++                    |
| Nucleoside NS5b inhibitors                     | Sofosbuvir                                       | ++++++                |
| Non-nucleoside NS5b Inhibitors                 | Dasabuvir  | +                     |

+ = very low barrier to resistance    ++++++ = very high barrier to resistance

# DAA Direnç

- Dirençli mutant olur.
- HIV 'den farklı olarak ömür boyu ted gerekmez eradike edilir, relaps ?
- Yüksek direnç bariyerli , nükleozid ve nükleotid polimeraz inh, gözlenir.
- Kombinasyon ted R 'in üstesinden gelir.
- Proteaz inh önceden olan ve yüksek R mutasyonlarında yüksek prevalansda R olabilir.
- Belli DAAs ( NS5A inh) ile seçilen daha fit dirençli variantlar, tedavinin kesilmesi ile uzun sürer.

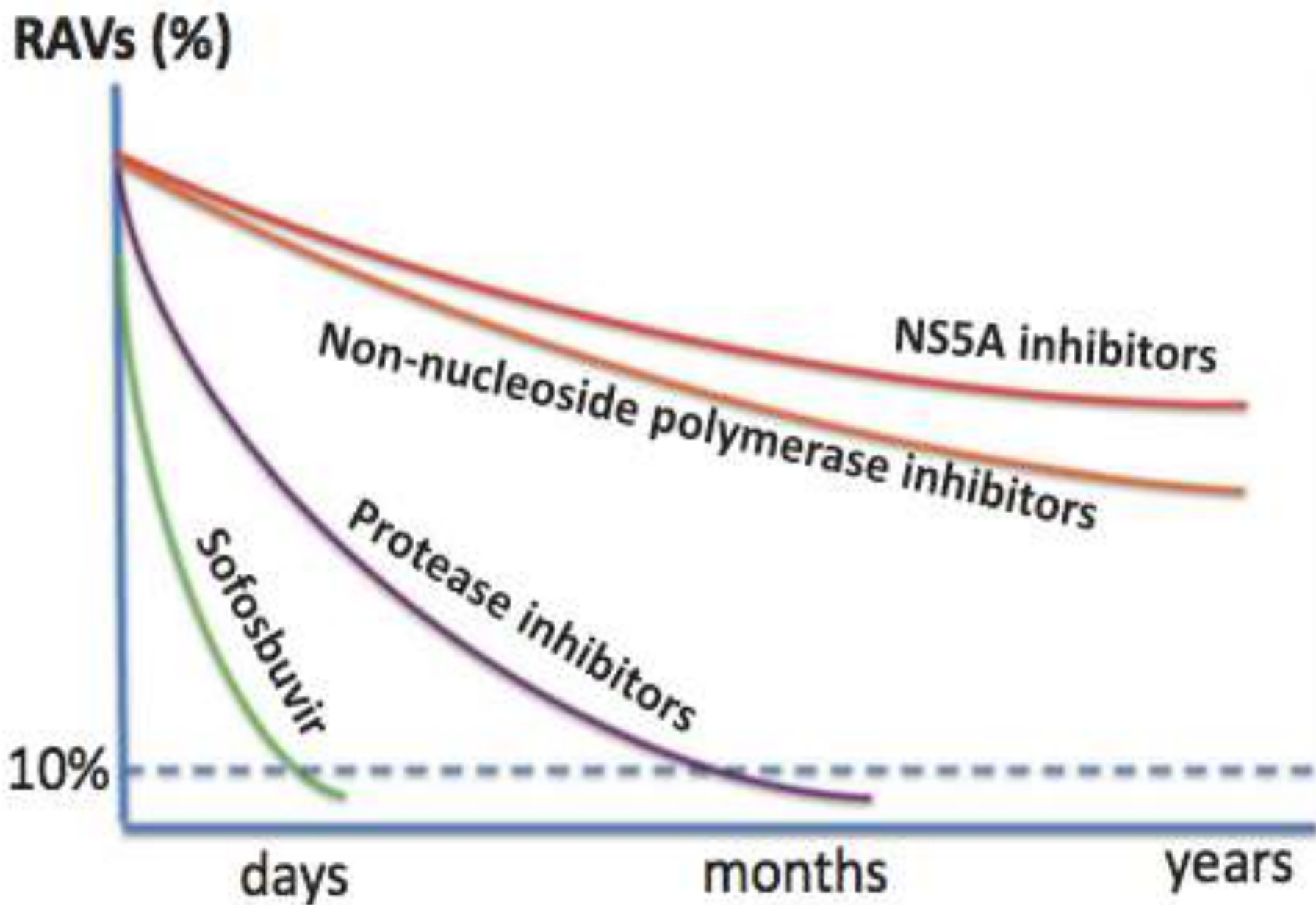
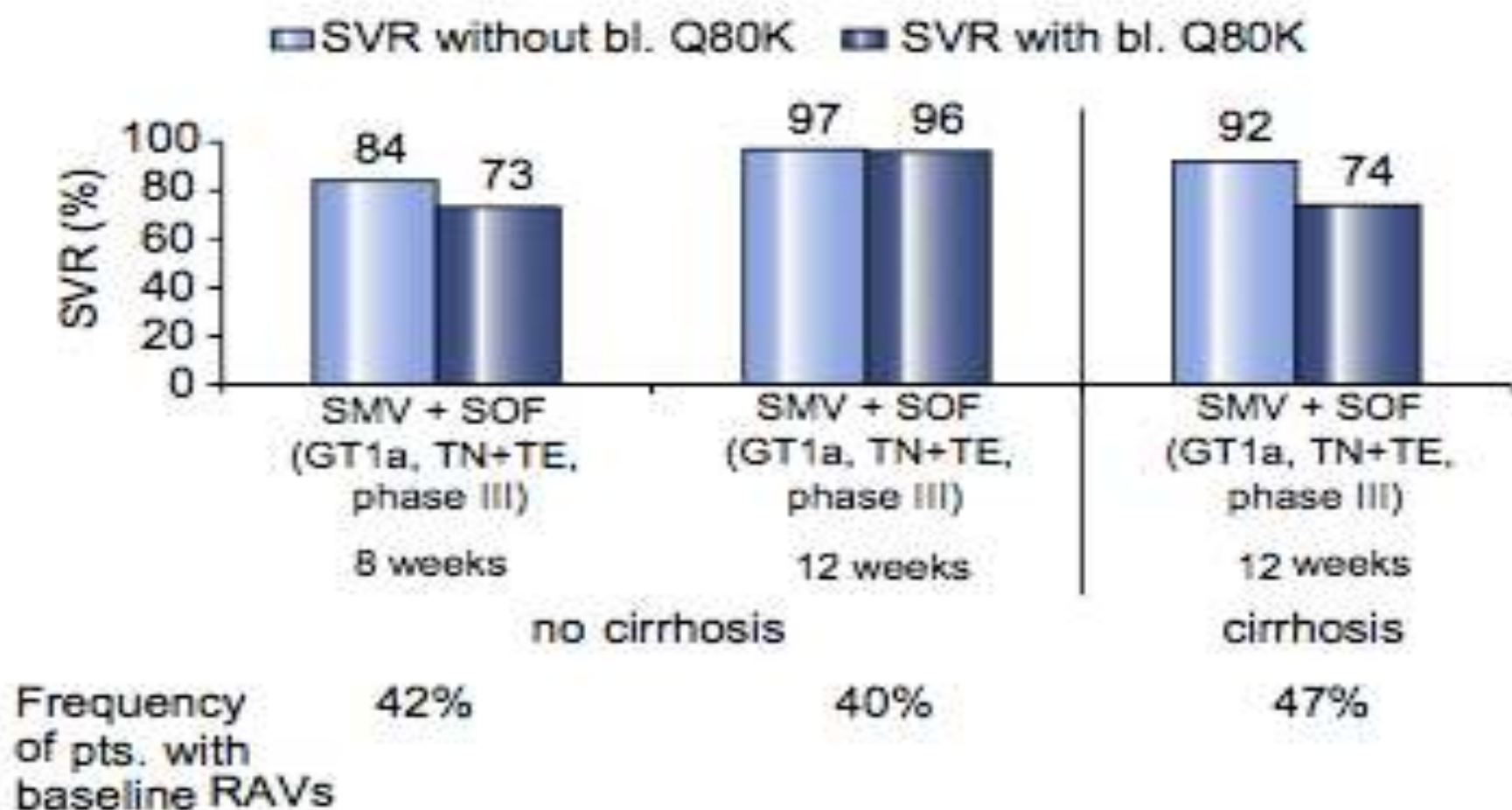


Figure 2. Estimated clearance time for RAVs selected upon treatment failure.

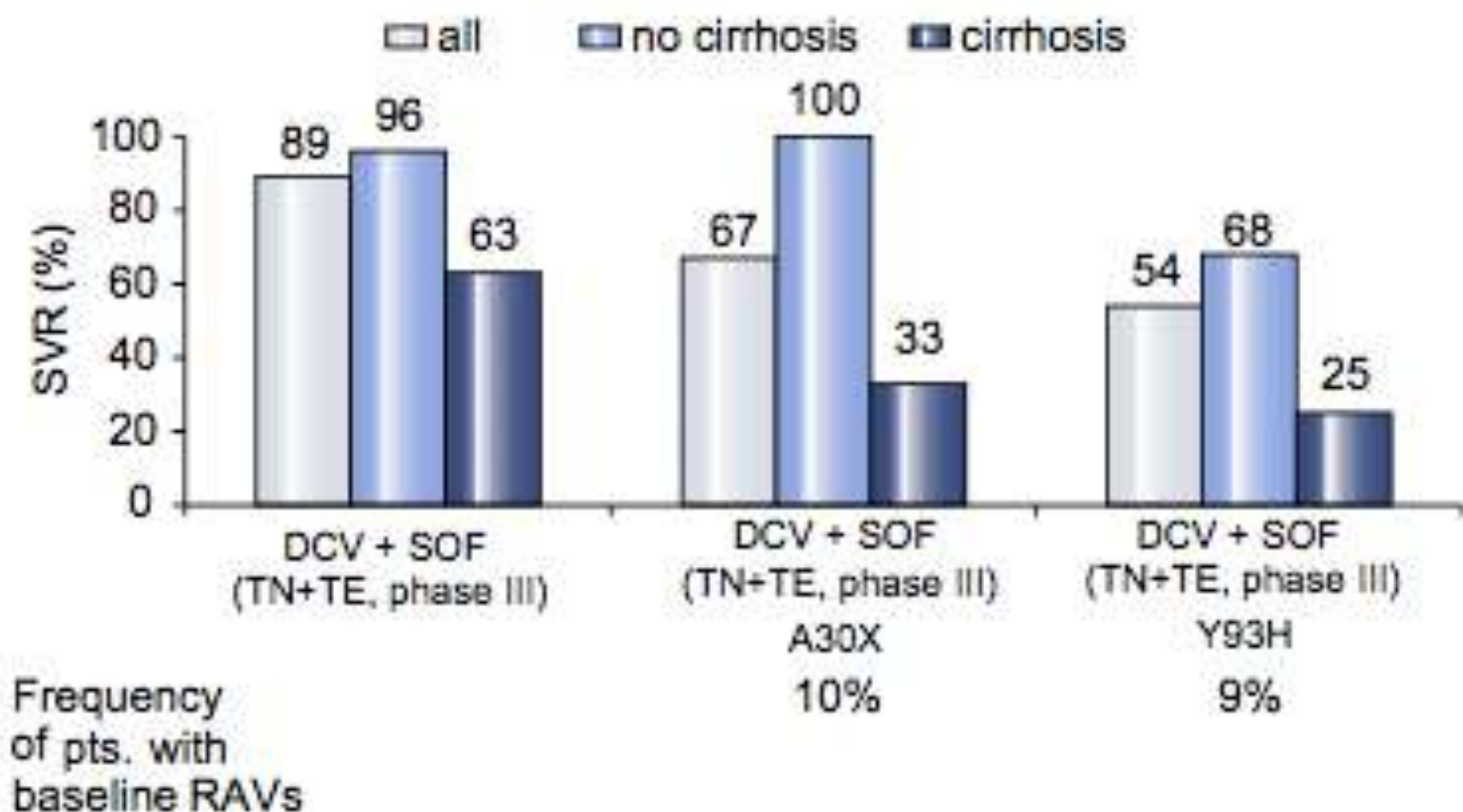
# Direnç

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



**Fig. 4. SVR rates for NS3 protease inhibitor plus nucleos(t)ide NS5B inhibitor combination regimens in HCV genotype 1 infected patients according to the presence of baseline RAVs.** Simeprevir (SMV) 150 mg QD plus sofosbuvir 400 mg QD ± ribavirin for 8 or 12 weeks, phase III studies (n = 413). Analysis according to the absence or presence of Q80K in HCV genotype 1a infected patients [108,109]. No head-to-head comparisons. TN, treatment naive; TE, treatment-experienced; bl, baseline.

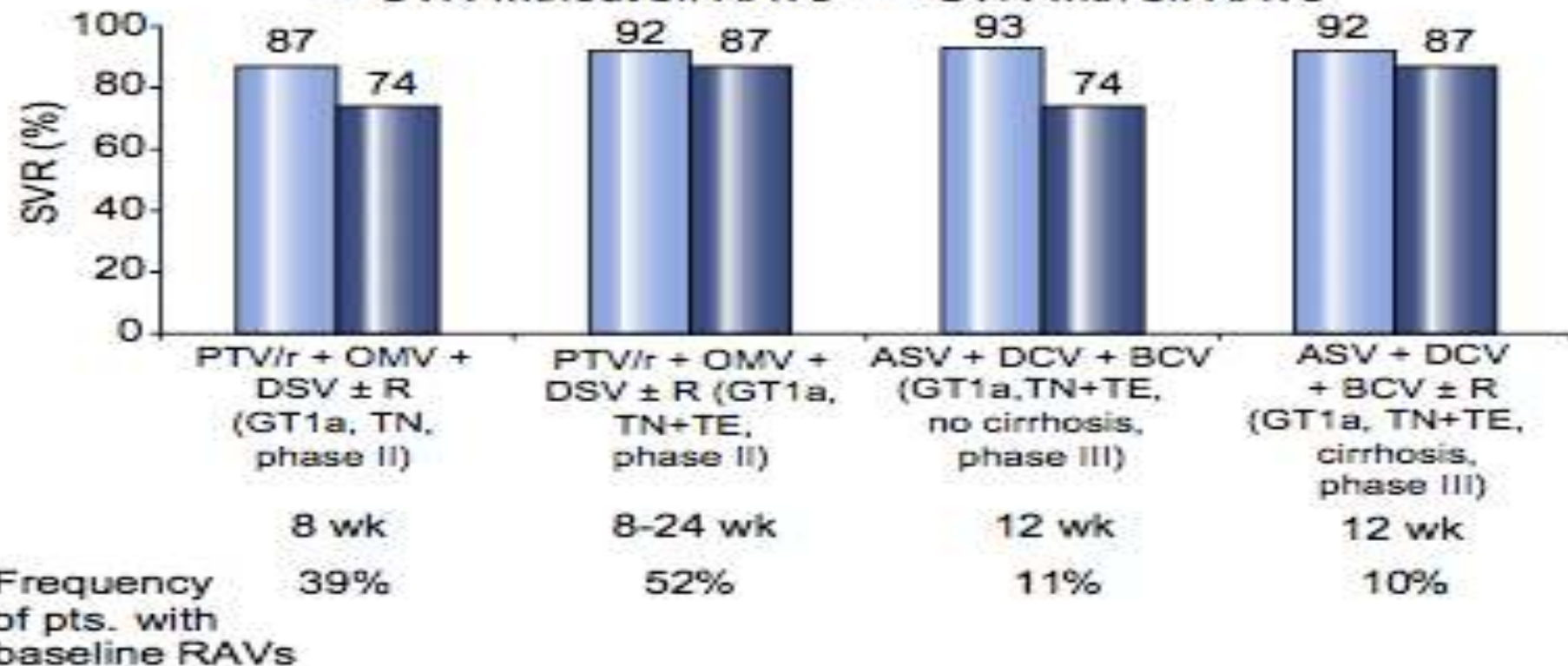




**Fig. 6. SVR rates according to pre-existent NS5A RAVs in HCV genotype 3 infected patients treated with sofosbuvir plus daclatasvir.** Daclatasvir (DCV) 60 mg QD plus Sofosbuvir (SOF) 400 mg QD for 12 weeks, phase III study (n = 152) Baseline RAVs at positions M28V, A30 polymorphisms (A30X), and Y93H of the NS5A protein were analyzed [113]. TN, treatment naive; TE, treatment-experienced.

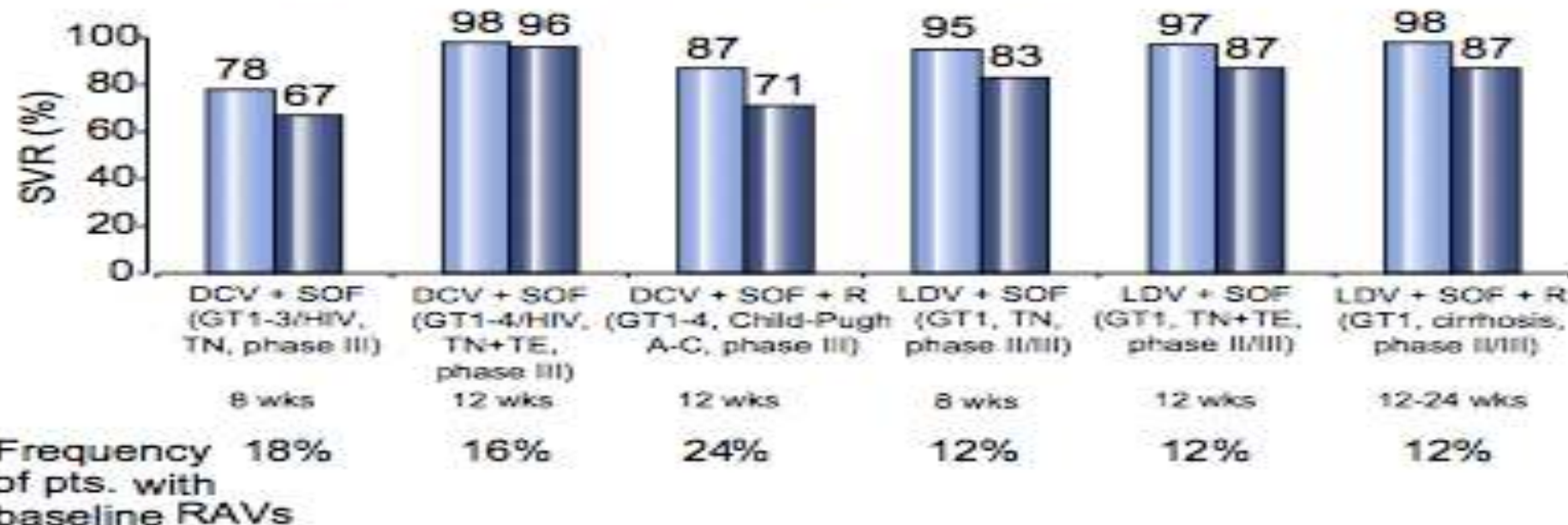


□ SVR without bl. RAVs    ■ SVR with bl. RAVs



**Fig. 7. SVR rates for NS3 protease, NS5A- and NS5B non-nucleoside inhibitor combination regimens in HCV genotype 1 infected patients according to the presence of baseline RAVs.** Paritaprevir/r (PTV/r) 150/100 mg QD plus ombitasvir (OMV) 25 mg QD plus dasabuvir (DSV) 250 mg BID with and without ribavirin (R), phase II study (n = 406). Baseline RAVs at positions 80 and 168 within NS3, 28, 30, 31, and 93 within NS5A and 556 and 316 within NS5B were taken into account [28]. In a subanalysis (ITT) analysis 49 patients who were treated for 8 weeks were investigated and Q80K of the NS3 protein was taken into account [158]. Asunaprevir (ASV) 200 mg BID plus daclatasvir (DCV) 30 mg BID plus beclabuvir (BCV) 75 mg BID with or without ribavirin (R), phase III studies (n = 415). Baseline RAVs at positions 28, 30, 31, and 93 within NS5A were taken into account. No head-to-head comparisons. TN, treatment naive; TE, treatment-experienced.

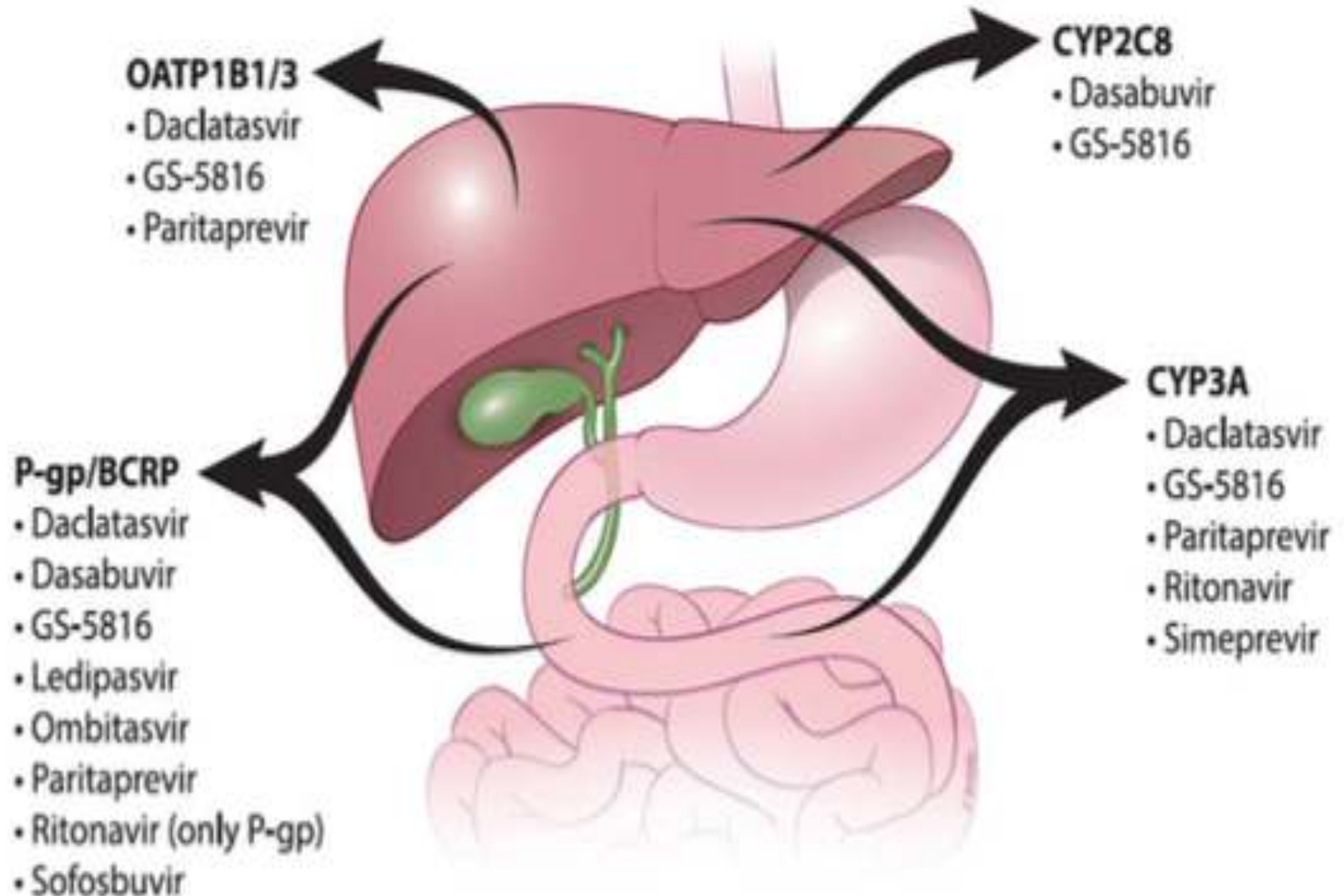
□ SVR without bl. RAVs    ■ SVR with bl. RAVs



**Fig. 5. SVR rates NS5A inhibitor plus nucleos(t)ide NS5B inhibitor DAA combination regimens in HCV genotype 1 infected patients according to the presence of baseline RAVs.** Daclatasvir (DCV) 30–90 mg QD plus sofosbuvir (SOF) 400 mg QD for 8 or 12 weeks in HIV co-infected patients, phase III (n = 203). This analysis includes small numbers of non-genotype 1 infected patients [155,156]. Daclatasvir (DCV) 60 mg QD plus sofosbuvir (SOF) 400 mg QD + ribavirin for 12 weeks in patients with advanced cirrhosis (Child A-C), phase III study (n = 59). This analysis includes small numbers of non-genotype 1 infected patients. NS5A RAVs at positions 28, 30, 31, and 93 are taken into account [157]. Ledipasvir (LDV) 90 mg QD plus sofosbuvir (SOF) 400 mg QD for 8 or 12 weeks, phase II/III studies (n = 2137). Ledipasvir (LDV) 90 mg QD plus sofosbuvir (SOF) 400 mg QD with and without ribavirin for 12 or 24 weeks, phase II/III studies (n = 510). NS5A RAVs with >100-fold resistance are taken into account (M28A/G, Q30E/H/G/K/R, L31I/M/V, P32L, H58D, A92K, Y93C/H/N/S) and in the majority of patients deep sequence analysis was performed [25,112]. No head-to-head comparisons. TN, treatment naive; TE, treatment-experienced.



# Metabolic Pathways of Potential Drug-Drug Interactions for Direct Acting Antivirals





## İZMİR'İN DAĞLARINDA

İzmir'in dağlarında çiçekler açar,  
Altın güneş orda sirmalar saçar,  
Bozulmuş düşmanlar yel gibi kaçar,  
Yaşa Mustafa Kemal Paşa, yaşa;  
Adın yazılacak mücevher taş.

İzmir dağlarına bomba koydular  
Türk'ün sancağını öne koydular,  
Şanlı zaferlerle düşmanı boğdular,  
Kader böyle imiş ey garip ana  
Kanım feda olsun güzel vatana.

İzmir'in dağlarında oturdum kaldım  
Şehit olanları deftere yazdım,  
Öksüz yavruları bağrıma bastım,  
Kader böyle imiş ey garip ana  
Kanım feda olsun güzel vatana

Türk oğluyum ben ölmek isterim,  
Toprak diken olsa yatağım yerim,  
Allah'ından utansın dönenler geri  
Yaşa Mustafa Kemal Paşa, yaşa  
Adın yazılacak mücevher taş.

