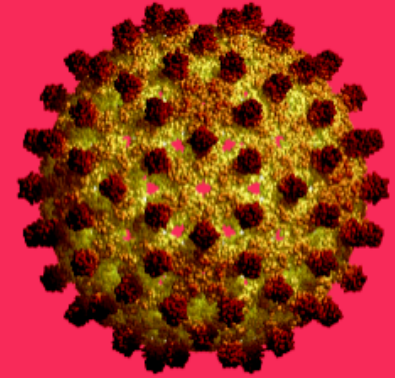




UVHS VIII. ULUSAL VİRAL
HEPATİT SİMPOZYUMU

3-5 HAZİRAN 2016 /BARİDA HOTEL, ISPARTA



KRONİK HEPATİT C'DE ANTİVİRAL DİRENCİN TEDAVİYE YANSIMASI

Doç. Dr. GÜNAY ERTEM

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

HCV



Dirençle İlişkili Varyantların Prevalansı Nelerden Etkilenir?

NS3/4A PI : %1-3

NS5A inh : %0,3-3,5

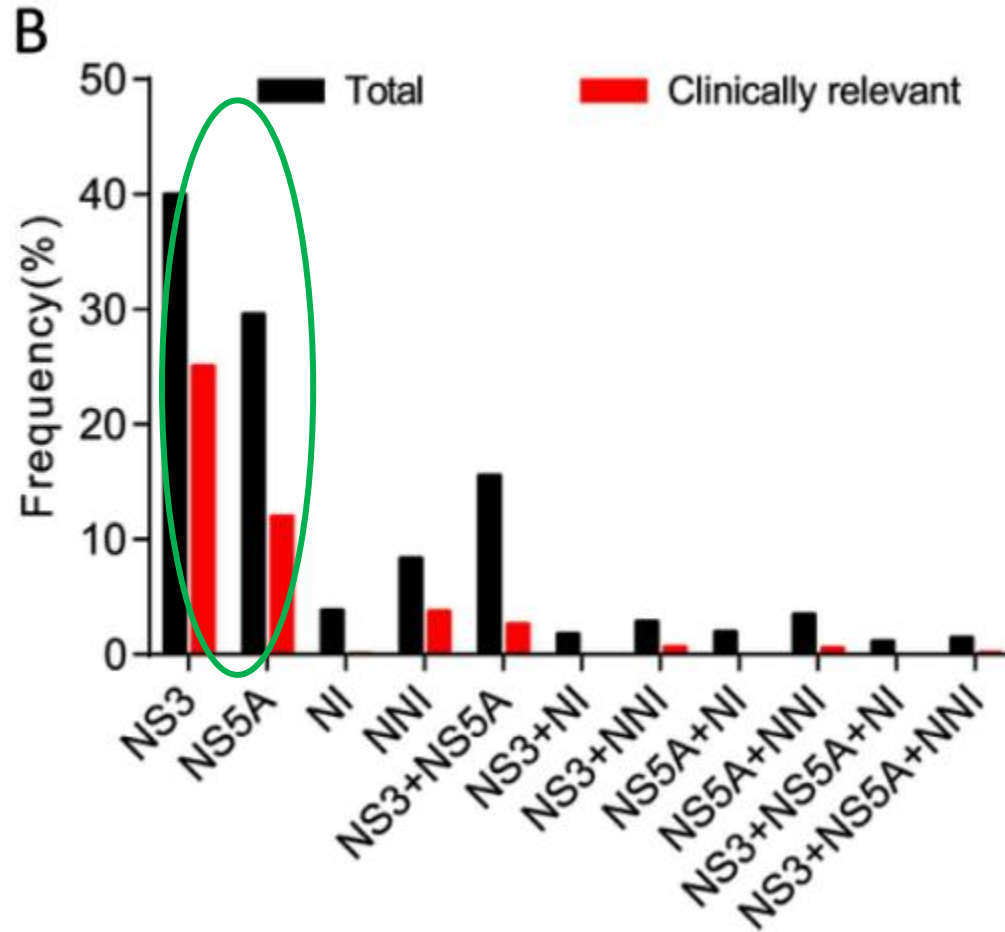
NS5B NNI inh : Değişken

- ilacın hedefi
(bağlanma bölgesi),
- Genotip,
- Subtip
- Coğrafik bölge
- Kullanılan yöntemin duyarlılığı

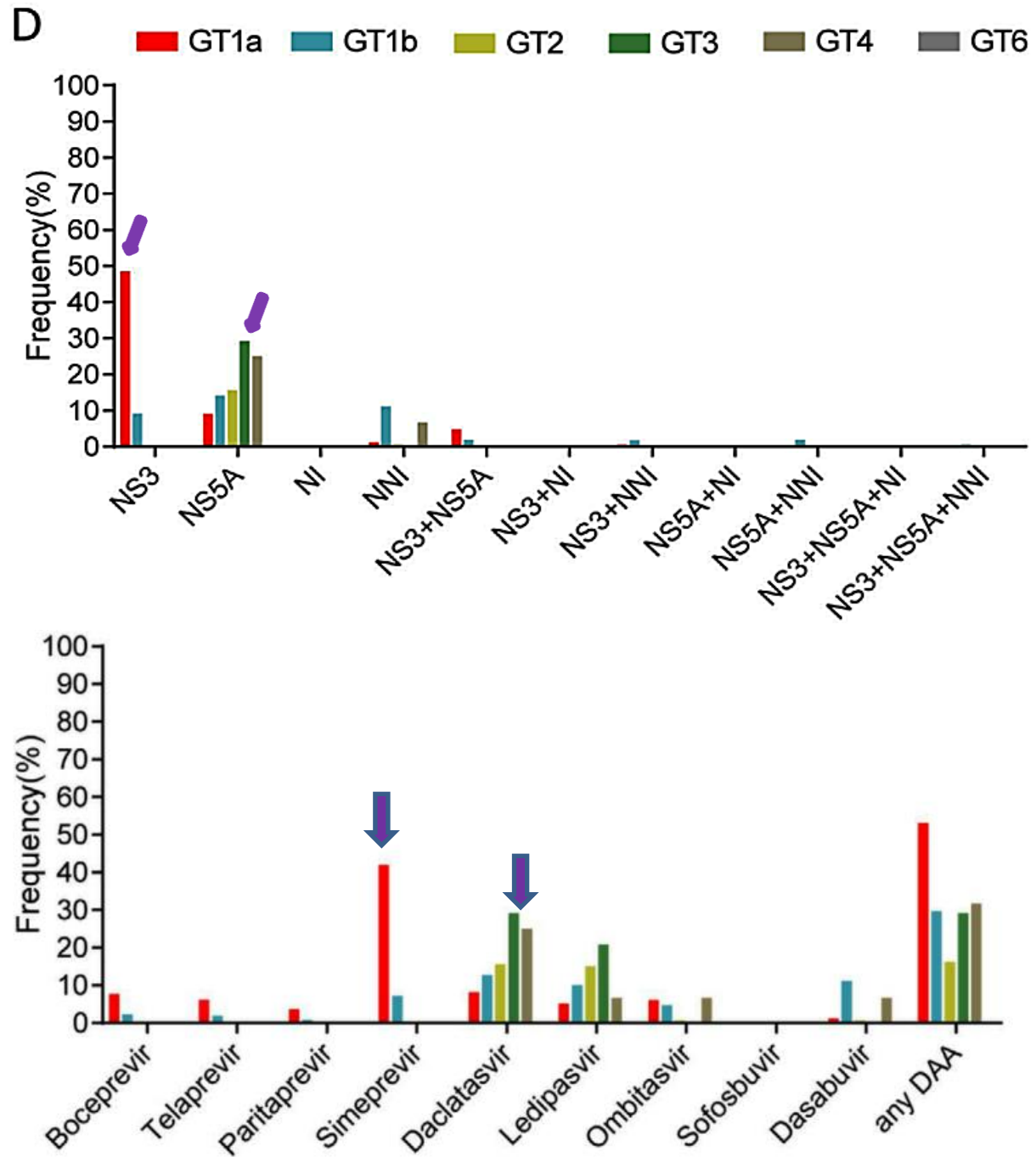
Dirençle İlişkili Varyantlar Tedavi Öncesi Saptanabilir mi?

- Çoğu düşük replikasyona sahiptir ve tedavi öncesi testlerle saptanamazlar.
- Tedavi sırasında adaptif mutasyonlar gelişir ve virüsün çoğalma kabiliyeti artar.
- Testlerle saptanabilir düzeye genellikle tedavi sırasında ulaşılır.

Dirençle ilişkili Varyantların DEA İlaç Gruplarına Göre Prevalansı



Klinik açıdan
anamlı
mutasyonların
genotiplere
göre dağılımı



Tedavi Yanıtı Doğal Polimorfizmlerden Etkilenir mi?

- Genetik bariyeri düşük ilaca karşı bazal polimorfizm bulunması, tedavi sırasında direnci kolaylaştırır.
- Kombinasyondaki ajanlardan birine karşı polimorfizm olsa bile diğerinin etkinliği tamsa ihmal edilebilir.
- Tedavi başarısı etkilenen ilaçlar:
 - NS5A inh.
 - Simeprevir--Q80K polimorfizmi.

Tedavi Yanıtı Doğal Polimorfizmlerden Etkilenir mi?

- Doğal polimorfizm varlığında;
DEA + PegIFN + RBV kombinasyonlarına yanıt düşebilir:
 - Genotip 1a, non-CC IL28B için daha belirgin.
- Hastayla ilgili faktörlerle (IFN'a yanıtızsızlık, ileri fibroz gibi) birleşince yanıt oranı düşer.

Dirençle İlişkili Varyantlar

Tedavi Başarısızlığına Neden Olur mu?

Hasta grubu	Rejim	N	Virolojik başarısızlık	Başarısız olunanlarda NS5A RAV oranı
GT 1/2/3/4 naiv + deneyimli	SOF + DCV ± RBV 8,12,16 veya 24 hf	616	33-%5,4	24-%73
GT 1 Naiv + deneyimli	SOF/LDV ± RBV 8,12 veya 24 hf	1952	37-%1,9	29-%78
GT 1/4 naiv + deneyimli, GT 2 deneyimli	2D veya 3D ± RBV 8,12 veya 24 hf	2652	82-%3,1	73-%89
GT 1/4/6 naiv + deneyimli	GZR/ELV ± RBV 12 hf	1492	47-%3,1	42-%89
GT 1-6 naiv + deneyimli	SOF/VEL ± RBV 12 veya 24 hf	1623	35-%2,1	29-%83

Kwo K, et al. *J Hepatol.* 2015;62:S270; Wyles DL, et al. *J Hepatol.* 2015;62:S263; Afdhal N, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-1898; Feld JJ, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1594-1603; Zeuzem S, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1993-2001; Gane EJ, et al. *N Engl J Med.* 2013;368:34-44; Nelson DR, et al. *Hepatology.* 2015;61:1127-1135.

Antiviral Direnç Genotip/subtiplerden Etkilenir mi?

Direnç bariyeri

- Proteaz inh.
- Non-nükleozid inh.
- NS5A inh.

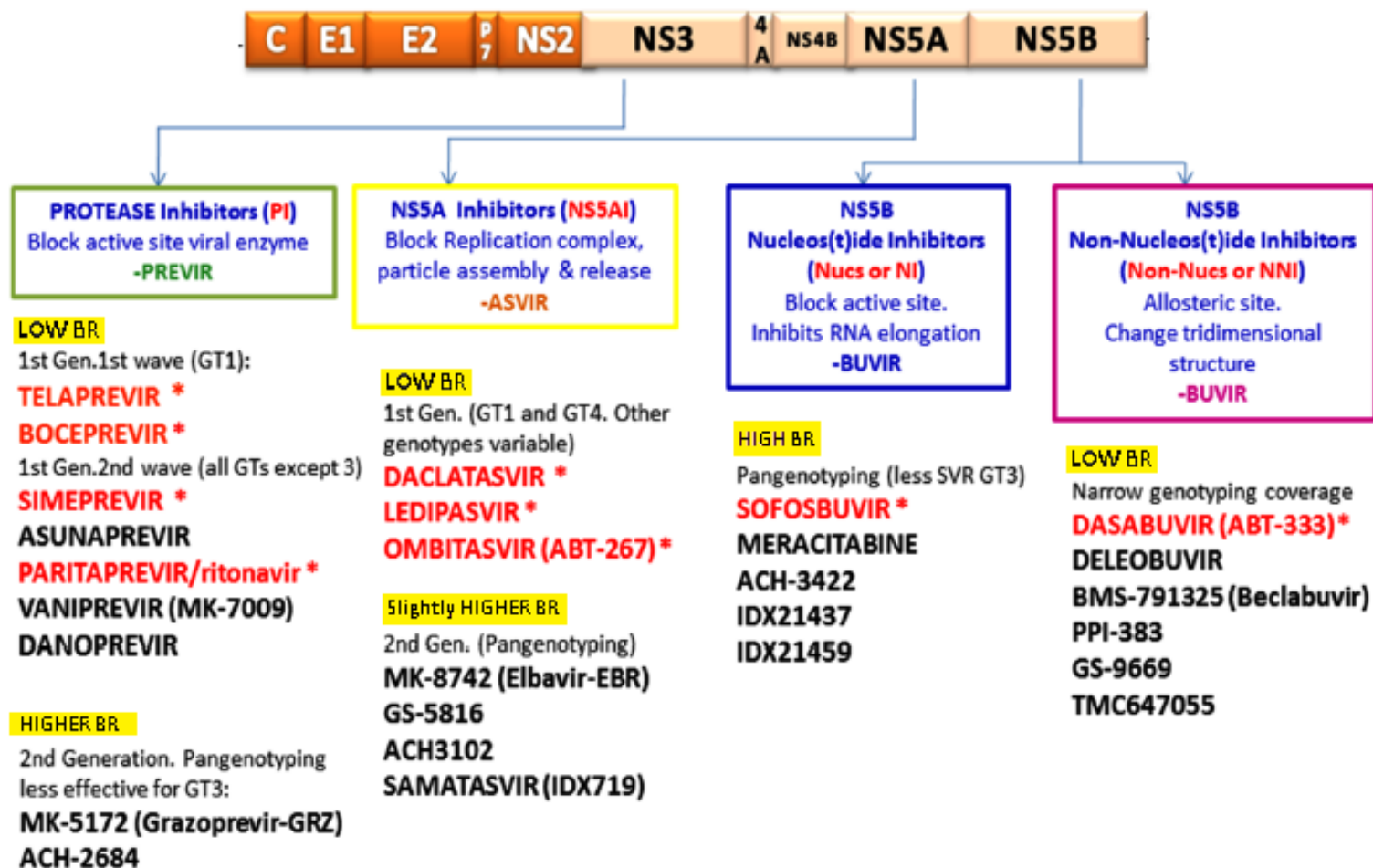
Genotip 1b



Genotip 1a

4 aminoasit değişikliği
gerekli

2 aminoasit değişikliği
yeterli

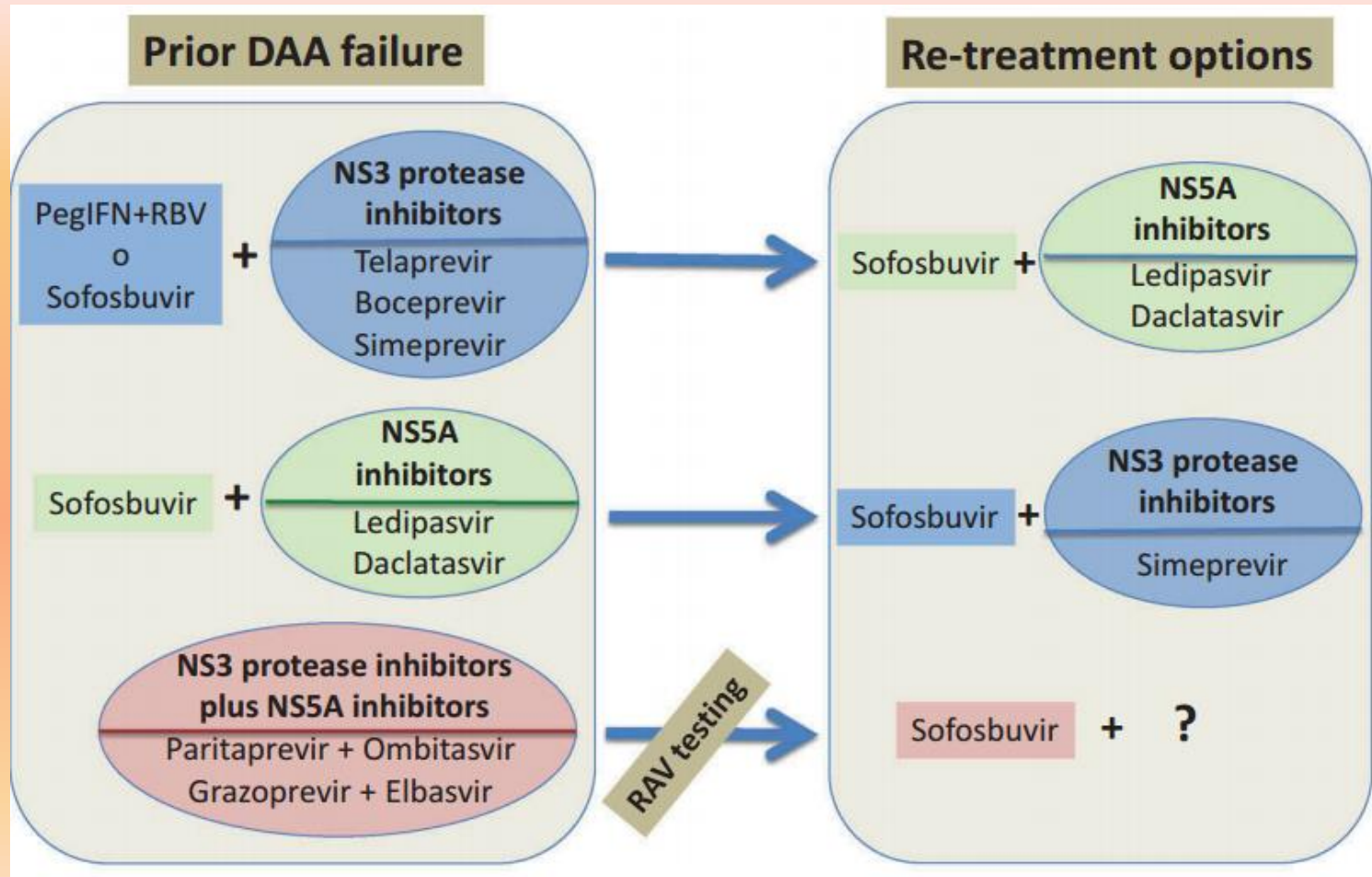


Çapraz Direnç Sorun Oluşturur mu?

Main characteristics of the genotype activity and resistance of DAA classes.

	Genotype activity	Cross resistance
<u>NS3 protease inhibitors</u>	First PI generation: genotypes 1 (1b > 1a) Second PI generation: across all but genotype 3 (D168Q) Pawlotsky (2013)	High
<u>NS5 nucleos(t)ide analogs inhibitors</u>	Across all genotypes Sofosbuvir displays less antiviral activity againsts genotypes 3 and requires 24 weeks of sofosbuvir + RBV therapy Kieffer et al. (2012) and Kuntzen et al. (2008)	High
<u>NS5B non-nucleoside analogs inhibitors</u>	Genotypes 1 (1b > 1a)	Low Overlapping resistance profile for NNI-site 3 and NNI-site 5 inhibitors (C316Y/N and Y448H)
<u>NS5A inhibitors</u>	Across all genotypes (1b > 1a)	High

DEA Tedavi Başarısızlığında Yeniden Tedavi



NS3/4A PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ DİRENCİ

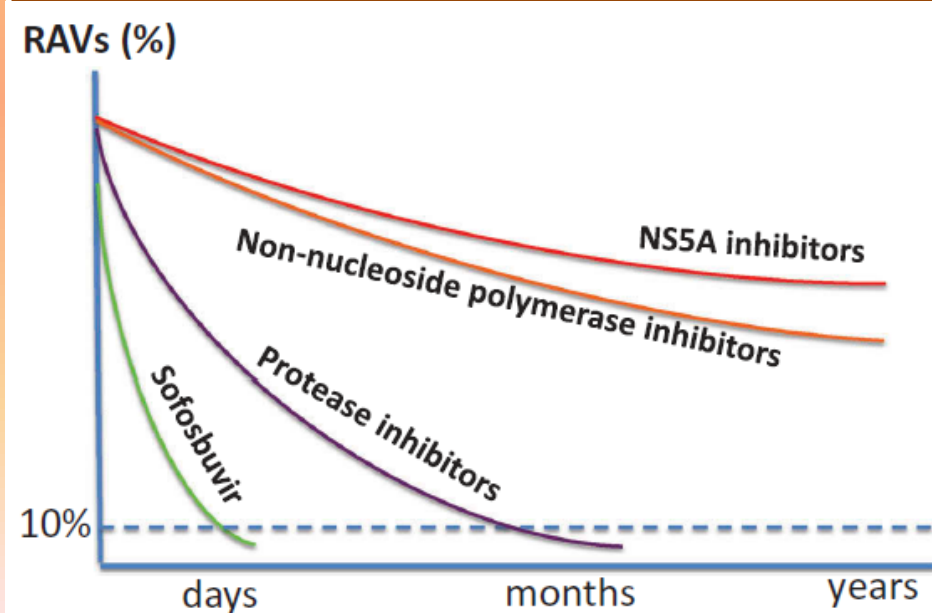
NS3/4A Proteaz İnhibitörleri Direnci

Direnç bariyerleri düşüktür (grazoprevir hariç).

Çapraz direnç yüksektir. Ancak 1. ve 2. kuşak arasında direnç profilleri tamamen örtüşmez.



Proteaz inh ile tekrar tedavi önerilmez.



Poveda E et al. Antivir Res 2014; 108: 181-91.
Sarrazin C. J Hepatol 2016; 64:486-504.
Gutierrez LB, et al. Exp Opin Pharmacother
May 2016 :1-9

Q80K Polimorfizminin Klinik Anlamı

NS3/4A'da 80. kodonda oluşan doğal mutasyondur.

--Q80K, G1a'da yaygındır ve coğrafik farklılık gösterir.

-- GT1b'de ise düşük orandadır (klinik açıdan önemli değil).

- Kuzey Amerika'da %48.1
- Avrupa'da %19.4

Poveda E et al. Antivir Res 2014; 108: 181-91.

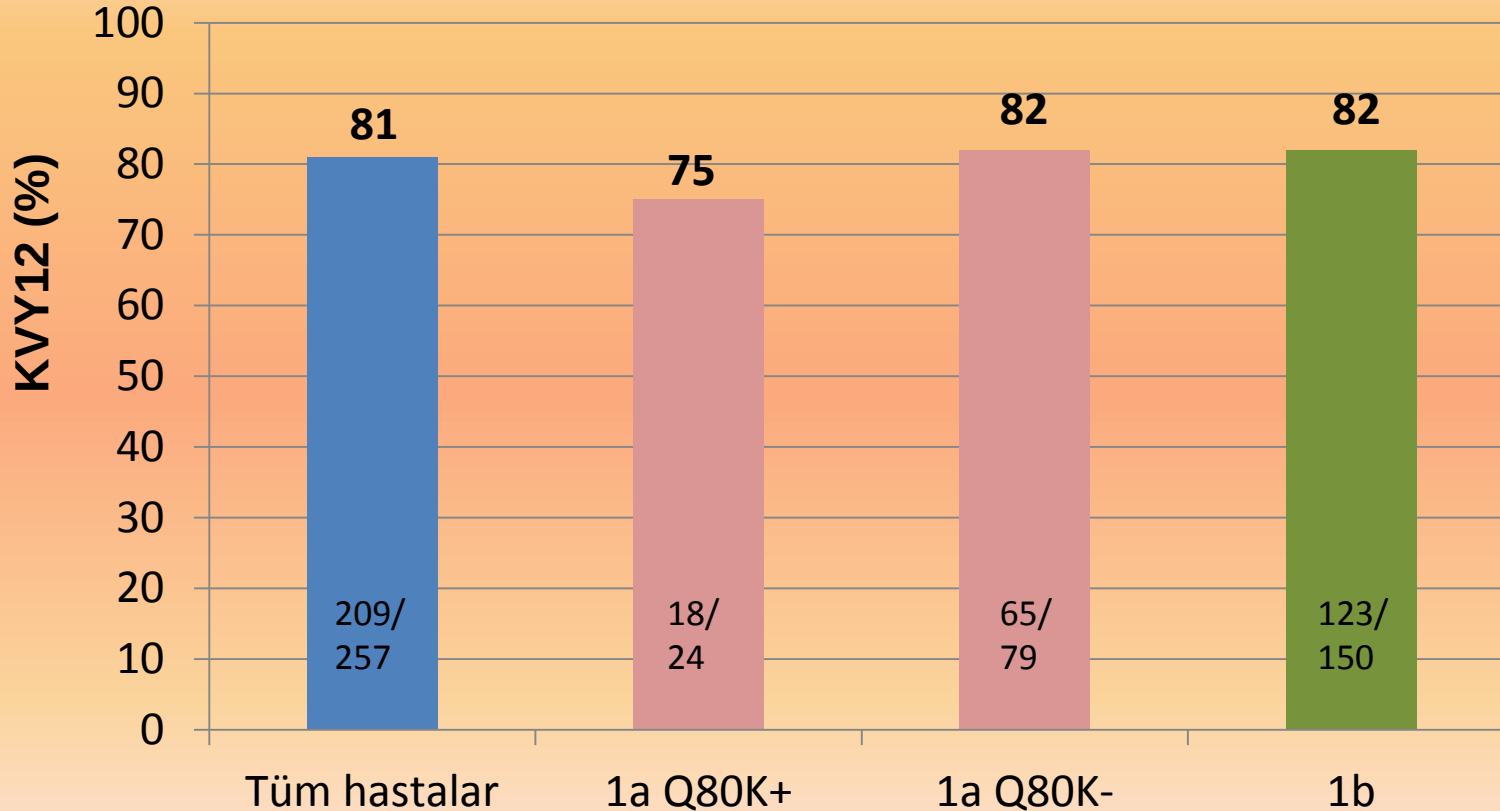
--Simeprevir+sofosbuvir başlanacak sirotik GT1a olgularına bazal Q80K mutasyon testi önerilmektedir (AASLD'de Kanıt IIb,C).

--İn vitro çalışmalarda, Q80K'nın tüm proteaz inh.ne duyarlılıkta azalmaya yol açtığı gösterilmemiştir.

Q80K Polimorfizminin KVV Üzerine Etkisi

QUEST 2 Çalışması: SMV + PegIFN + RBV

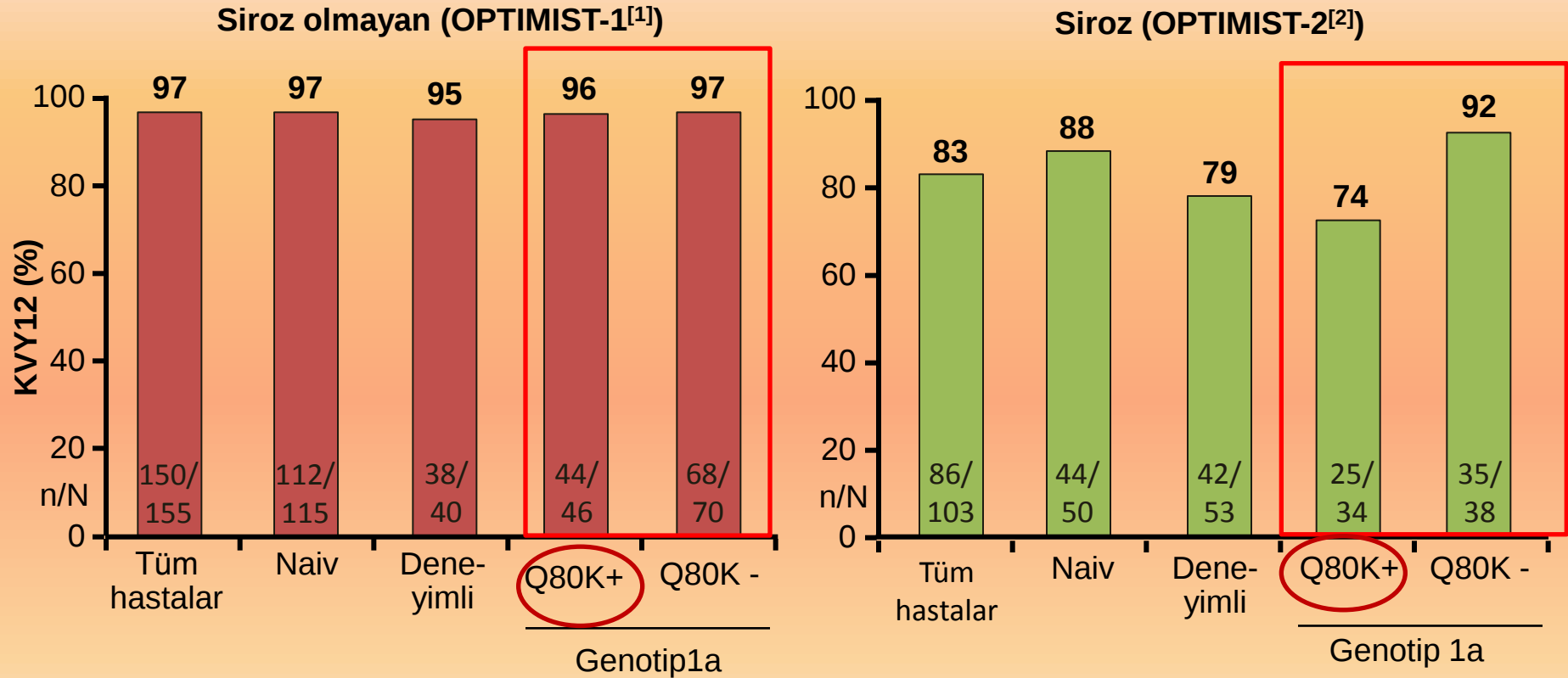
Naiv (sirotikler dahil) GT1 hastalar,
24-48 hafta (yanıta dayalı tedavi)



COSMOS Çalışması: SOF + SMV

- Naiv veya IFN+ribavirine yanıtızsız GT1a (n=129)
 - 12-24 hafta
 - KVV alınamayan: %7,7 (10/129) hasta
7'sinde Q80K +
 - NS5B RAV saptanmamış.
- 
- **NS5B inh. ile tedavi şansı var**

Q80K Polimorfizminin KVVY Üzerine Etkisi (SMV + SOF 12 hafta, GT1)



1. Kwo P, et al. Hepatology 2016 Jan 22.
2. Lawitz E, et al. Hepatology 2015 Dec 24.

OPTIMIST-2: Direnç Analizi

- GT1, SMV + SOF başarısız
- Sirozlu olgularda (n=14)
- NS3 mutasyonları : %79 (11/14)
 - 168, 115. pozisyonlarında
- NS5B polimorfizmi saptanmamış.

Q80K Mutasyonu Bakılması Gerekmeyen Durumlar

- Genotip 1b ile enfekte olgular
- Siroz olmayanlar
- Simeprevir dışındaki DEA'lerle tedavi edilecek olanlar

Proteaz İnhibitörlü Tedavi Başarısızlığında Kullanılmaması Gereken Seçenekler

1. Simeprevir, boseprevir, telaprevir, paritaprevirin yer aldığı IFN'lu veya IFN'suz rejimler

2. PegIFN + Ribavirin

3. DEA'lerle monoterapi

4. Sofosbuvir + PegIFN + Ribavirin

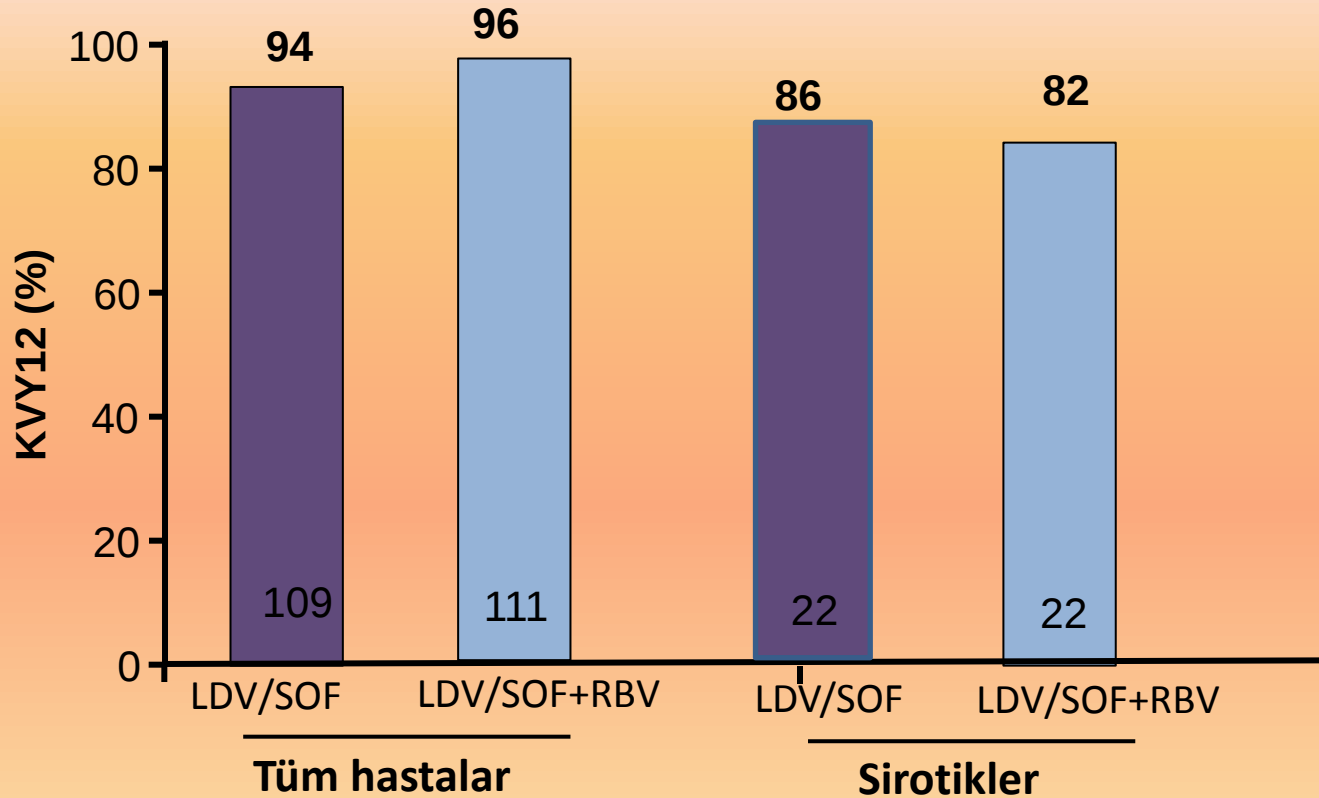
NS3/4A PI Direncinin Üstesinden Nasıl
Gelinebilir?

ION-2: GT1 hastalar

Ledipasvir/Sofosbuvir $\pm$ Ribavirin

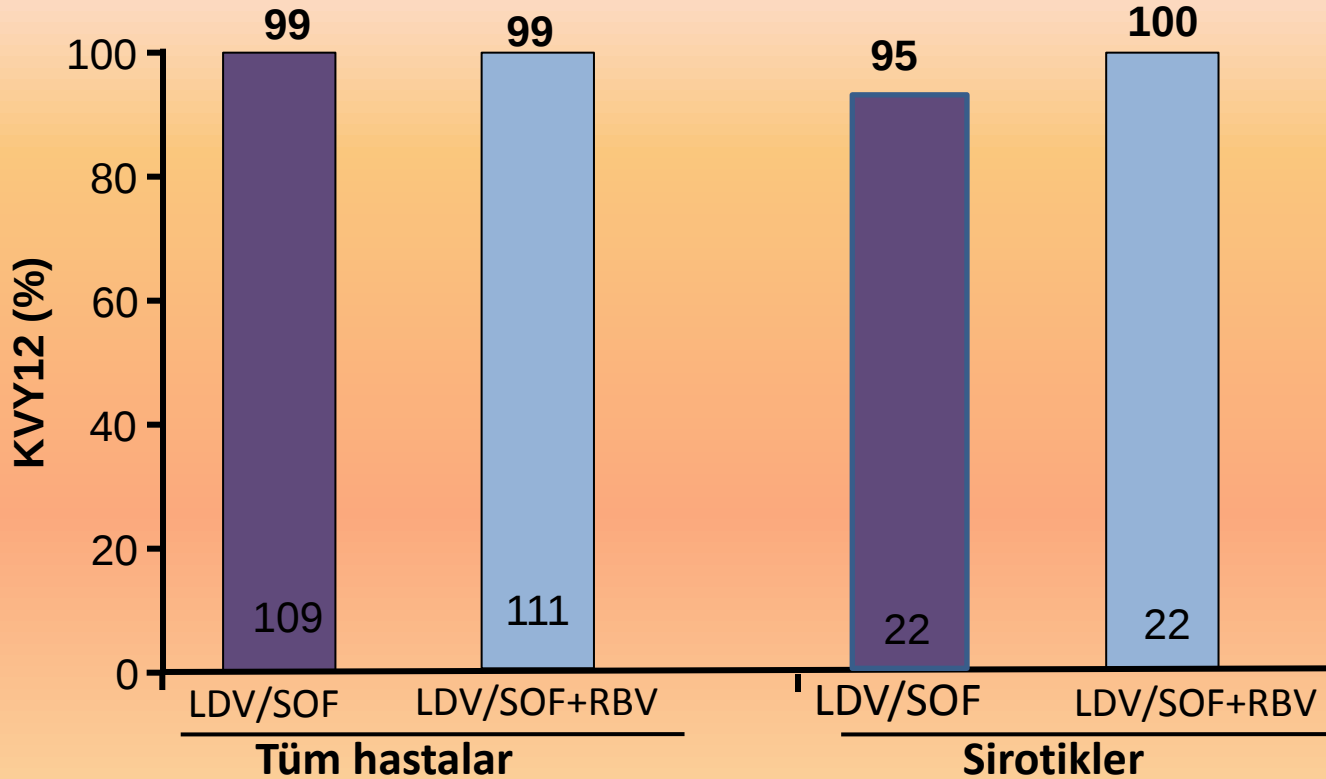
Deneyimli (IFN +RBV $\pm$ Proteaz inh)

Süre: 12 hafta



ION-2:GT1 hastalar

Ledipasvir/Sofosbuvir $\pm$ Ribavirin



Süre: 24 hafta

- %14 hastada bazal NS5A RAV; bunların %89'unda KVV12 elde edilmiř;
- PI'l  tedavi alanların %71'inde bazal NS3 RAV; %98'inde KVV12 elde edilmiř.

PegIFN+ Ribavirin + Telaprevir/Boseprevir/ Simeprevir Başarısızlığı

Genotip	SOF / LDV + RBV	SOF / DCV + RBV
1	12 hafta	12 hafta

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, J Hepatol.

- Elbasvir/Grazoprevir + RBV, 12-16 hafta *
- *Direnç testi sonucuna göre

AASLD / IDSA Hepatitis C Guideline. Updated: April, 2016
Sulkowski, et al. N Engl J Med 2014;370:211-21
Sarrazin C. J Hepatol 2016; 64:486-504

Sofosbuvir+Simeprevir başarısızlığı

Genotip	SOF / LDV + RBV	SOF / DCV + RBV
1 veya 4	12-24 hafta	12-24 hafta

- F3 / Siroz varlığında süre 24 hafta olmalıdır.

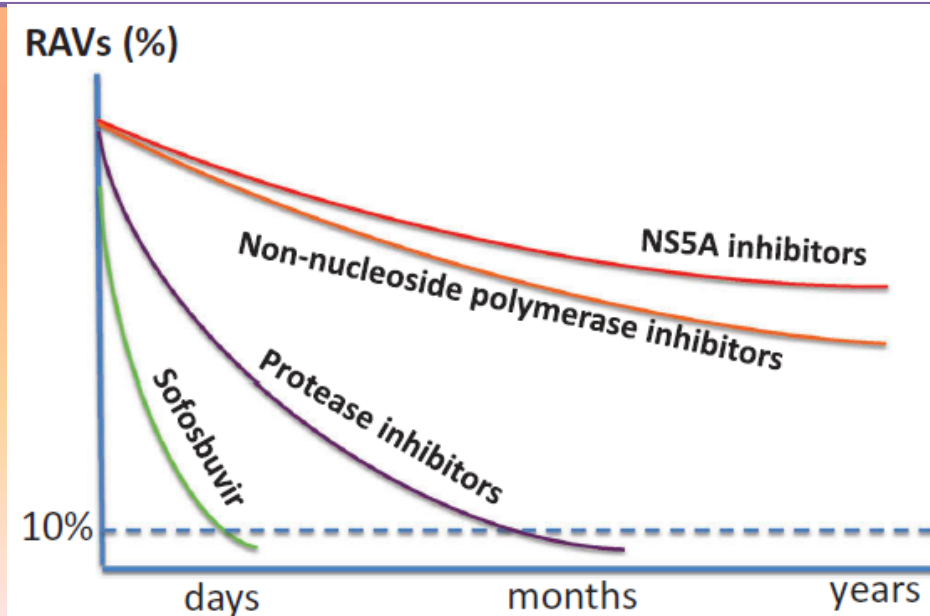
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, J Hepatol.

- Siroz yok ve acil tedavi gerekli değilse beklenebilir.
- Acil tedavi gerekliyse NS3 PI ve NS5A direnç testleri yapılmalı.
- SOF/LDV + RBV, 12±24 hafta

NS5A İNHİBİTÖRLERİNDE DİRENÇ

NS5A İnhibitörlerinde Direnç

- Direnç bariyerleri düşüktür.
- Daklatasvire dirençli varyantlar, 2. kuşak NS5A inh.ne (elbasvir, samatasvir) duyarlı olabilir.
- Hem doğal hem tedavi sırasında kazanılmış mutasyonlar tedavi başarısızlığına yol açabilir.
- Doğal polimorfizm oranı: %10-15



NS5A Domain1 (213 aa)

	K/T/Q24	M/M/L/L/I/28	P29	Q/R/Q/L30	L31	P32	H/P/T58	E62	A/I/92	Y93	
<u>Daclatasvir</u>	H	A F S T M S M T T V G	S X	D G K H E H S G P H Q K R T	I F M F M M M I M V V M V V	L L L L L S X S	D S A R N P S	D	K R	C H H H H N N R N	//
<u>Ledipasvir</u>	K/T/Q24	M/M/L/L/I/28	Q/R/Q/L30	L31	P32	S38	H/P/T58		A/I/92	Y93	//
	G N R	A T G T	E H L R G K T	M M M M M M V V V V V I	L L L L L F F S S S		D D		K T	C H H H F H N H N S	//
<u>Ombitasvir</u>	K/T/Q24	M/M/L/L/I/28	Q/R/Q/L30	L31			H/P/T58			Y93	//
	A	T F S T V V T S V M	R E H	V V V V V F F			D A N S			C H H H H N N N S	//

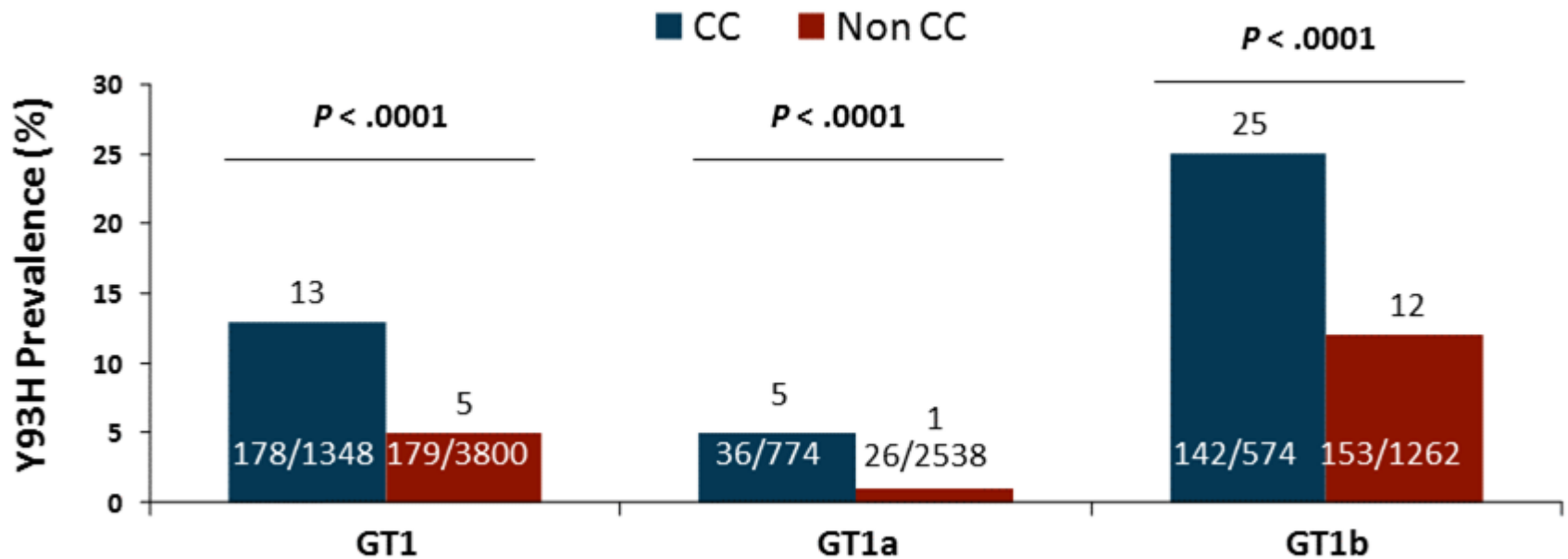
31. ve/veya 93. kodondaki mutasyonlar geniş çapraz dirence yol açarlar.

ilaçların aktivitesinde
>5 kat azalmaya neden
olan mutasyonlar:
28, 30, 31 ve/veya 93.
kodonlar

GT1 Hastalarda Tedavi Öncesi NS5A RAV Prevalansı ve IL28B (IFNL4) Genotipiyle İlişkisi

- N=5397, 21 ülkeden
- 24,28,30,31,32,58,93. kodonlarda oluşan dirençle ilişkili varyantlar ilaç duyarlılığını >2,5 kat azaltırlar.

Association of Y93H and IL28B Genotype



NS5A RAV NS3 Proteaz + NS5A inh.ne Yanıtı Etkiler mi?

- **Grazoprevir + Elbasvir**
- GT1a tam yanıtınlarda dirençle ilişkili varyantlar yanıtı düşürmektedir.

	Genotip	NS5A RAV (-)	NS5A RAV (+)
12 haftalık tedavide KVV12 % (n/N)	1a	96 (52/54)	64 (9/14)
	1b	100 (22/22)	83 (10/12)

Pol S, et al. Hepatology 2015;62:129-34.

- ✓ NS5A testi bakılarak tedavi süresi uzatılmalıdır (16 hafta).

AASLD / IDSA Hepatitis C Guideline. Updated: April, 2016

NS5A RAV Varlığı NS3 Proteaz + NS5A İnh.ne Yanıtı Etkiler mi?

Hastalar: Tedavi deneyimli ve naiv

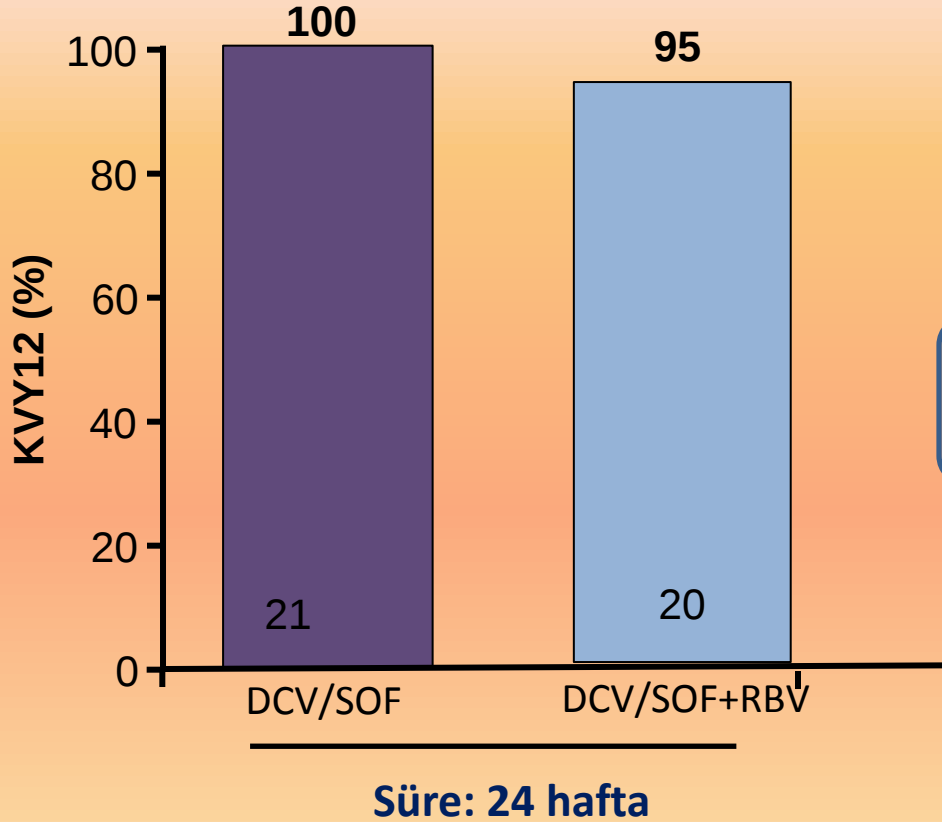
Sonuç: RAV varlığı KVV oranlarını düşürmektedir.

	Bazal RAV (-)'lerde KVV %	Bazal RAV (+)'lerde KVV %	Bazal RAV sıklığı (%)
Asunaprevir+Daklatasvir (GT1b, 24 hafta)	92	39	13 (NS5A)
Simeprevir+Daklatasvir (GT1b, 12-24 hafta)	91	55	21 (NS5A)

NS5A inh. Direncinin Üstesinden Nasıl
Gelinebilir?

Tedavi Süresini Uzatmak

Daclatasvir/Sofosbuvir $\pm$ Ribavirin



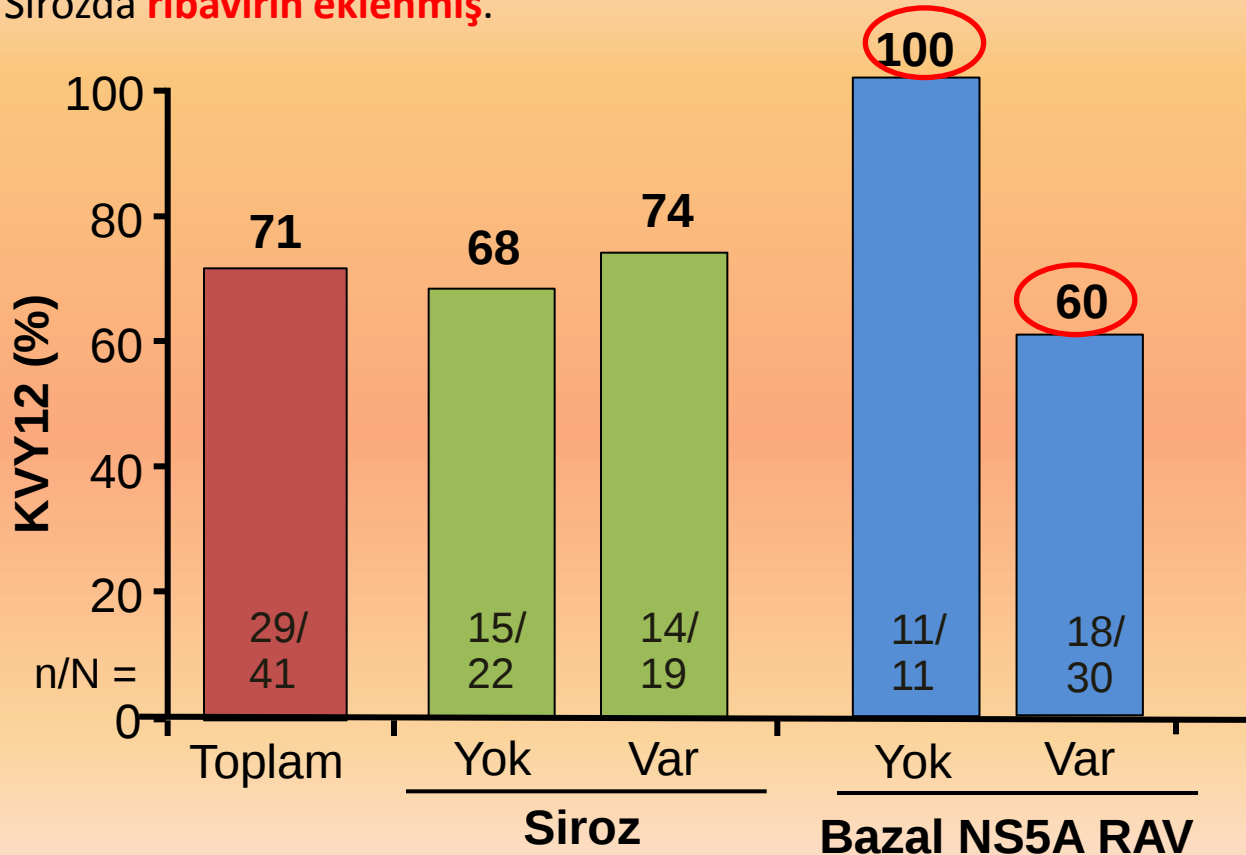
Fibroz: F0-4

- **3/40 (%8)** hastada bazal **NS5A RAV** (A30K) saptanmış, üçünde de KVY +

LONESTAR Çalışması: 24 hafta

LDV/SOF $\pm$ RBV

- GT1 siroz ve siroz olmayan , önceki LDV/ SOF tedavisi (8-12 hafta) başarısız
- Sirozda **ribavirin eklenmiş**.



Bazal RAV'ların Sayısı Etkili mi?:

LDV/SOF Başarısızlarda, 24 hafta LDV/SOF

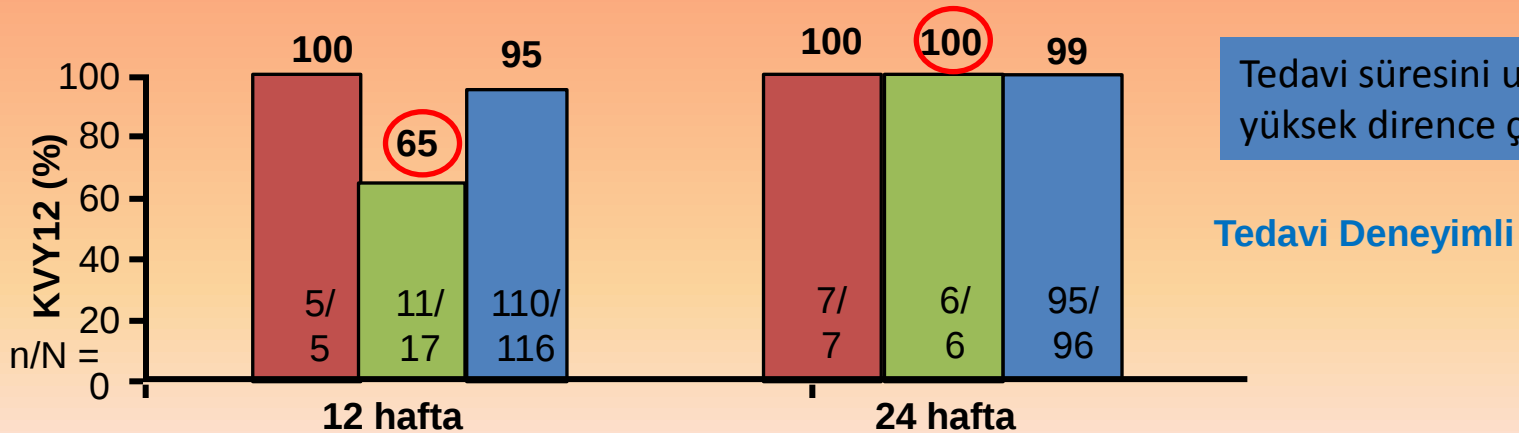
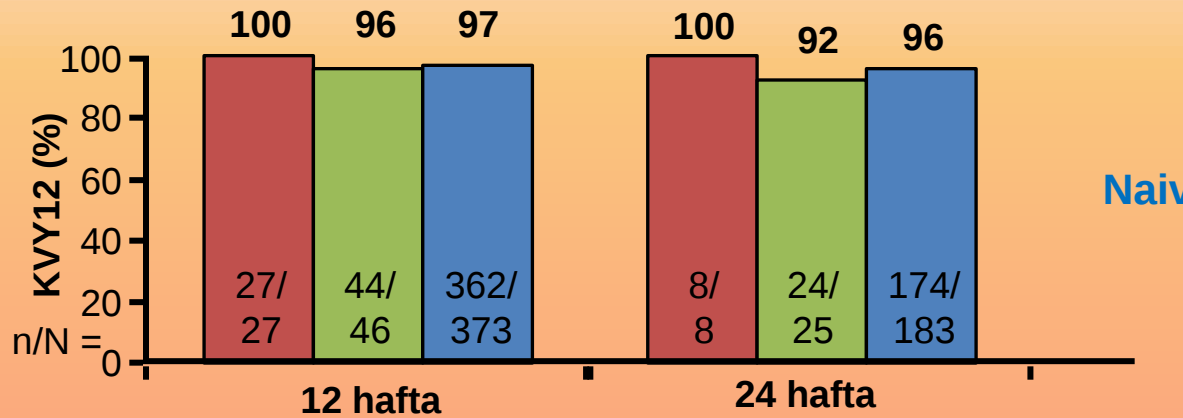
Bazal NS5A RAV	KVY12 --n/N (%)
RAV sayısı	
▪ 0	11/11 (100)
▪ 1	11/16 (69)
▪ ≥ 2	7/14 (50)
Tek NS5A RAV	
▪ Q30R veya M28T	5/5 (100)
▪ L31M	4/5 (80)
▪ Y93H/N	2/6 (33)



- Virolojik başarısızlık görülenlerin %33'ünde (4/12) NS5B varyantlar saptanmıştır (S282T ve /veya L159F).

Bazal NS5A Direnci Olan Hastalarda SOF/LDV Tedavi Süresinin Uzatılması

- NS5A RAV < 100 kat EC_{50}
- NS5A RAV > 100 kat EC_{50}
- NS5A RAV yok



Tedavi süresini uzatmak
yüksek dirence çözüm olabilir

Siroz ve NS5A RAV+ Hastalarda Ribavirin Yanıtı Artırır mı?

- Sirotik, GT1 deneyimli (proteaz inh alan) hastalar n=513,
- LDV/SOF $\pm$ RBV

KVY12, % (n/N)	NS5A RAV (+)	NS5A RAV (-)
Tüm hastalar	91 (86/94)	98 (407/417)
12 hafta, RBV içermeyen	88 (23/26)	95 (86/91)
12 hafta, RBV'li	94 (32/34)	97 (164/169)
24 hafta, RBV içermeyen	85 (17/20)	100 (113/113)
24 hafta, RBV'li	100 (14/14)	100 (44/44)

Ribavirin eklemek tedavi süresini kısaltma şansı sağlar.

PegIFN + Ribavirin + Daklatasvir Başarısızlığı

Genotip	SOF + SMV + RBV	SOF / LDV + RBV	SOF / DCV + RBV
1	12-24 hafta		
2 veya 3			12-24 hafta
4	12-24 hafta		
5 veya 6		12-24 hafta	12-24 hafta

- F3 / Siroz varlığında süre 24 hafta olmalıdır.

GT1 Hastaları: **Direnç Testi Yapılmalı mı?**

- NS5A İnhibitor veya PI yanıtı olmayan sirotik veya acil tedavi planlananlara NS3 ve NS5A-RAS testleri önerilir.
- Elbasvir/Grazoprevir başlanacak naif/deneyimli tüm GT1a hastalara NS5A RAS testi önerilir.

NS5B POLİMERAZ İNHİBİTÖRLERİNDE DİRENÇ

- **Nükleoz(t)id inh:** Yüksek direnç bariyerli

- Sofosbuvirli tdv sonrası nüks edenlerde nadiren direnç gösterilmiş (%2.2-4.4)
- Naivlerde yok.
- Çapraz direnç var.

- **Non-nukleoz(t)id inh:** Düşük direnç bariyerli

- Doğal polimorfizm yaygındır.
- Virüste farklı bağlanma bölgelerine sahip olduklarından direnç profilleri genellikle çakışmaz.

Nükleoz(t)id İnhibitörlerinde (Sofosbuvir) Direnç

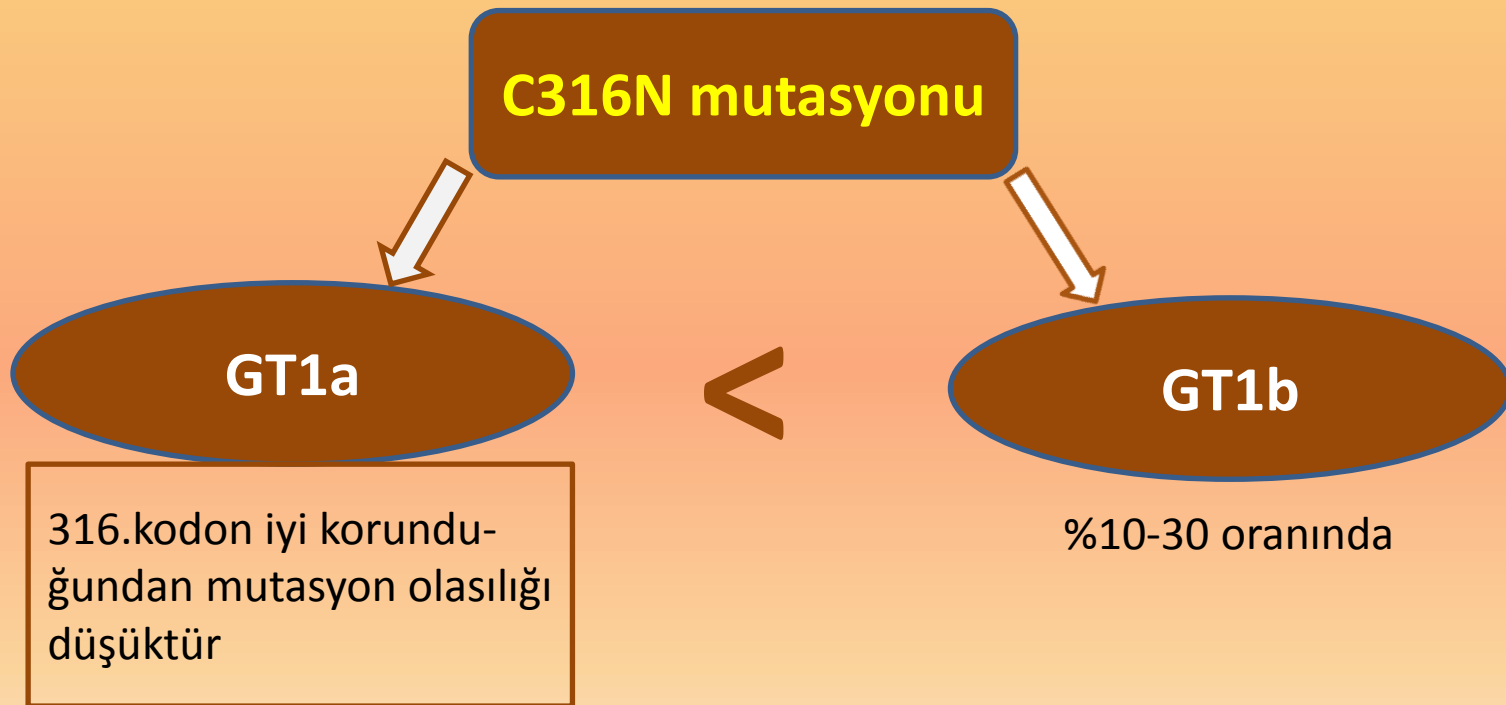
Sofosbuvir duyarlılığını azaltan ana mutasyondur.



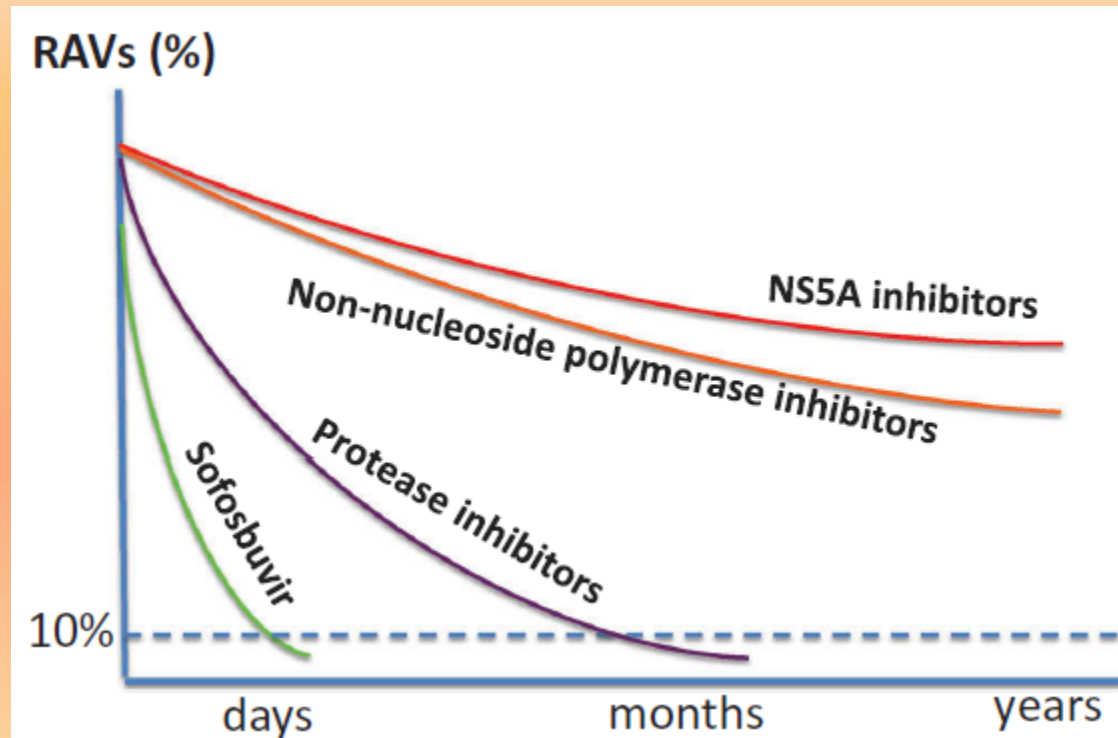
Diğer genotiplerde başka mutasyonlar da bildirilmiştir.

SOF + PegIFN + RBV Tedavisinde Doğal Varyant Etkisi

- KYY GT1a'da %92,
- GT1b'de %82



NS5B RAV'lar Ne Zaman Kaybolurlar?



NS5B Polimeraz İnh. Direncinin
Üstesinden Nasıl Gelinebilir?

*Sofosbuvirli Rejimlerin Başarısız Olduğu GT1'de: LDV/SOF + RBV

- Faz II çalışması



*Önceki tedavi: Çoğu SOF + PegIFN + RBV veya SOF ± RBV

†Nüks eden bir hasta var (Yanlışlıkla çalışmaya alınmış olan GT3 hastası)

SOF±RBV, SOF+PegIFN+RBV Başarısızlığı

Genotip	SOF + SMV + RBV	SOF / LDV + RBV	SOF / DCV + RBV	PROD (3D)	PRO
1	12-24 hf	12-24 hf	12-24 hf	12-24 hf	
2 veya 3			12-24 hf		
4	12-24 hf	12-24 hf	12-24 hf		12-24 hf
5 veya 6		12-24 hf	12-24 hf		

- F3 / Siroz varlığında süre 24 hafta olmalıdır.

Sofosbuvir + Daklatasvir veya Sofosbuvir + Ledipasvir Başarısızlığı

Genotip	SOF + SMV + RBV	SOF / LDV + RBV	SOF / DCV + RBV
1	12-24 hafta		
2 veya 3*			12-24 hafta
4	12-24 hafta		
5 veya 6*		12-24 hafta	12-24 hafta

- F3 / Siroz varlığında süre 24 hafta olmalıdır.
- *GT 2, 3, 5 veya 6 için veriler sınırlıdır.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, J Hepatol

NS5A RAV pozitifler:

- SOF + PegIFN + RBV (12 hafta) ile KVV: %76
- SOF + PRO/PROD + RBV

Buti M et al. J Hepatol 2015; 63: 1511-22.

NS5B + NS5A inh.lü Kombinasyonların (Sofosbuvir + Daklatasvir veya Ledipasvir) Başarısız Olduğu **GT1** Olgularında Yaklaşım

Minimal karaciğer hastalığı olanlarda yeni veriler çıkana kadar tedavi ertelenebilir.

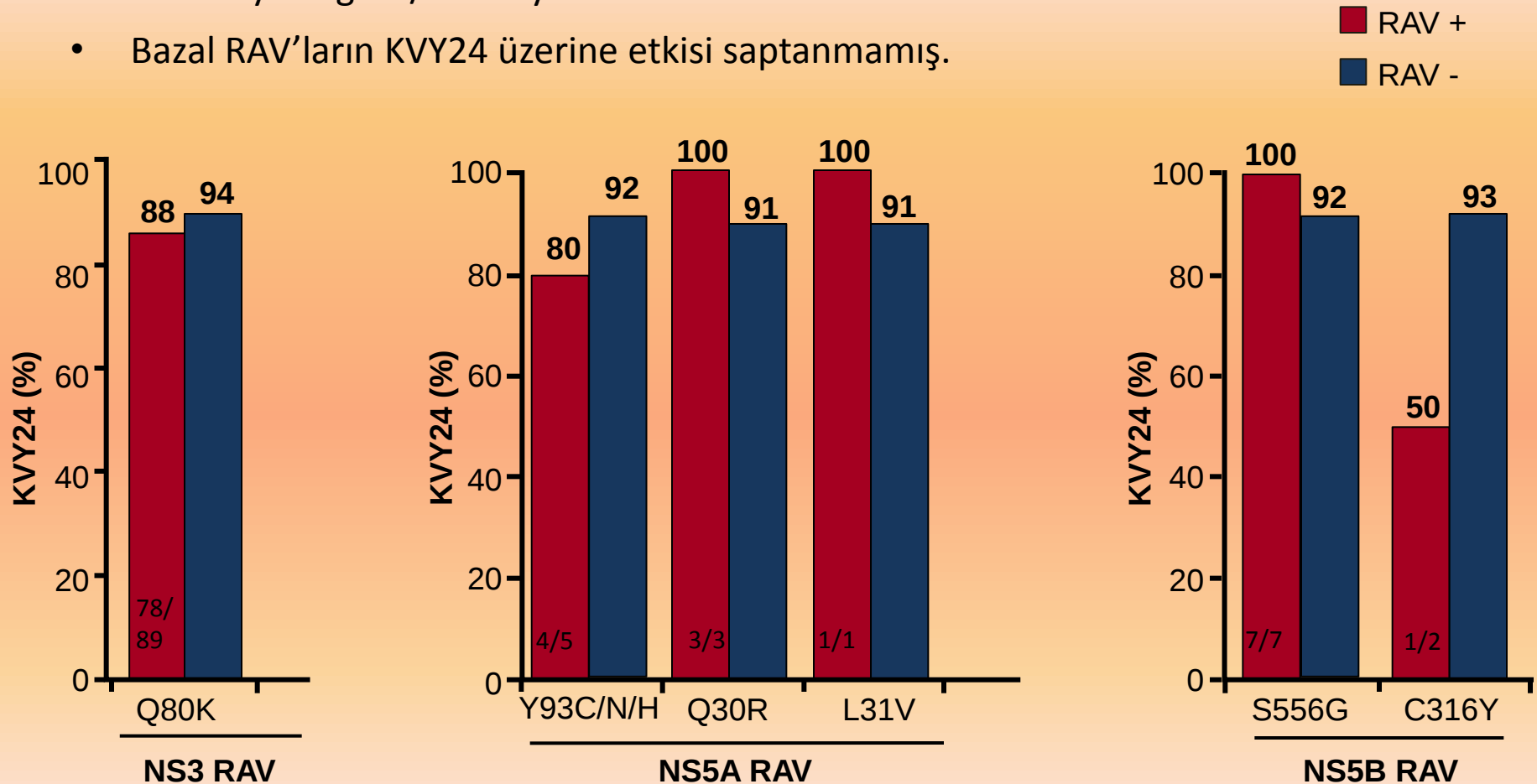
Siroz veya acil tedavi gereken hastalarda NS3-RAV ve NS5A-RAV testi yapılması önerilir.



RAV Test sonucu	Önerilen rejim	Süre
NS5A RAV (-)	Sofosbuvir /ledipasvir + ribavirin	24 hafta
NS5A+, NS3A (-)	Simeprevir + sofosbuvir + ribavirin	24 hafta
NS5A ve NS3 RAV +	SOF + Elbasvir/Grazoprevir	12 hafta
	SOF + PROD	GT1a'da 24 hf
	(Hasta sayısı az olan çalışmalara göre)	

AVIATOR: OMV/PTV/RTV + DSV (PROD) ile Tedavi Edilen GT1a Hastalarda Bazal RAV Etkisi

- Naiv veya PegIFN/RBV'e yanıtızsız hastalar
- Bazal RAV'ların KVVY24 üzerine etkisi saptanmamış.



Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (PRO) veya PROD başarısızlığı

Genotip	SOF + SMV + RBV	SOF / LDV + RBV	SOF / DCV + RBV
1 ve 4	12 – 24 hafta	12 – 24 hafta	12 – 24 hafta

- F3 / Siroz varlığında süre 24 hafta olmalıdır.
- Bu rejimlerle yeniden tedavi başarısı ?

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, J Hepatol

Devam eden çalışmalar:

- PRO/PROD + PegIFN + RBV
- PRO/PROD + SOV

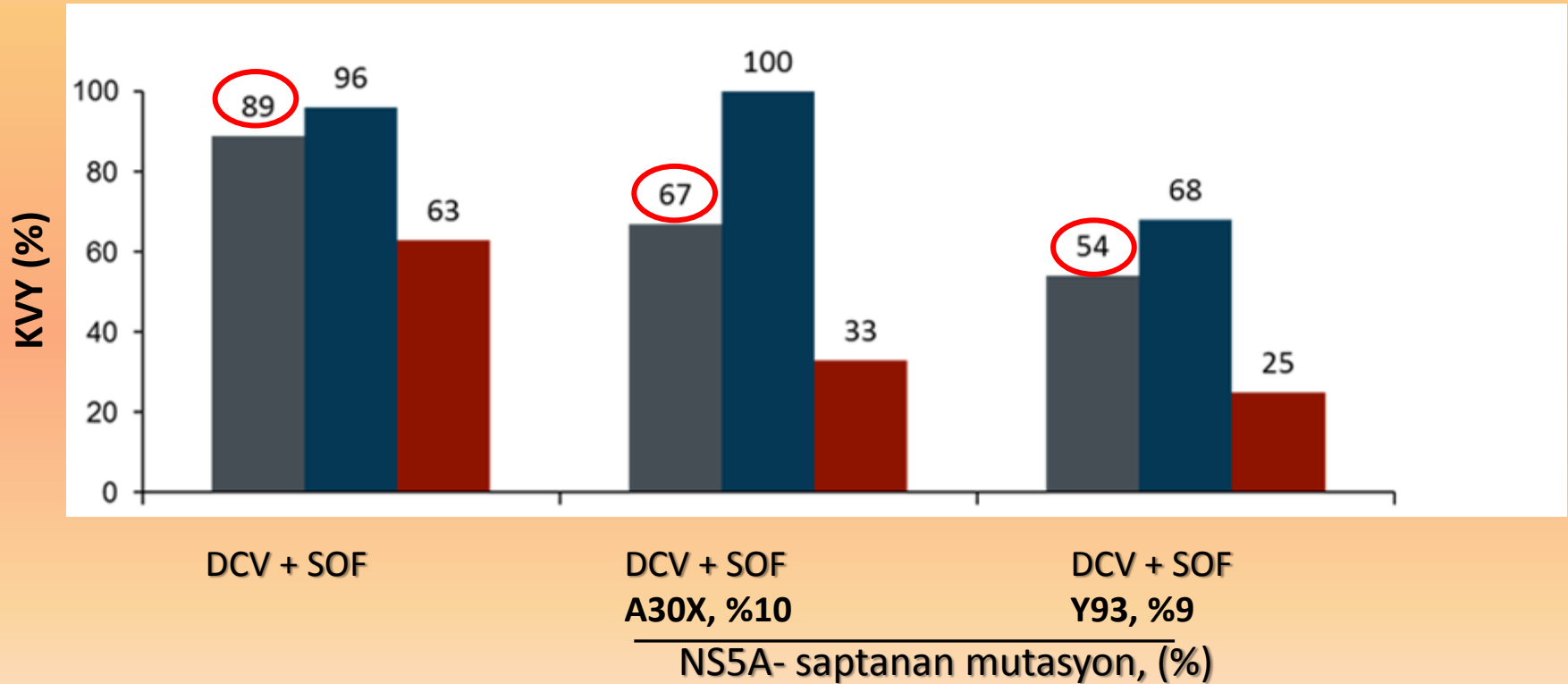
Buti M et al. J Hepatol 2015; 63: 1511-22.

Genotip 3 Hastalarında NS5A + NS5B Nükleozid İnh. Tedavisinde Doğal RAV Etkisi

■ Tüm hastalar
(Naiv + deneyimli, 12 hafta)

■ Siroz olmayan

■ Siroz



Nelson DR, et al. Hepatology 2015;61:1127-35.

Sarrazin C. J Hepatol 2016; 64:486-504

Genotip 2 veya 3

Daklatasvirli tedavi başarısız olursa direnç testi yapılmalıdır.



NS5A RAV pozitifse
SOF+ PegIFN+ RBV ile KVY alınmaktadır.

Foster GR. Gastroenterology 2015; 149: 1462-1470

Velpatasvir diğer NS5A inh.lerinden daha etkili.

Gutierrez LB, et al. Exp Opin Pharmacother
May 2016 :1-9

Genotip 3:Deneyimlilerde IFN eklemek yanıtı artırıyor

BOSON çalışması:

GT3 sirotikler (naiv + deneyimli)

1. SOF + RBV, 16 hafta

- KVV12: %71

2. SOF+ PegIFN+ RBV, 12 hafta

- KVV12: %93

Foster GR. Gastroenterology 2015; 149: 1462-1470

SOF + RBV yanıtı azlar (12 hafta)

1. SOF + RBV, 24 hafta

- KVV12: %63

2. SOF + PegIFN + RBV, 12 hafta

- KVV12: %92

Esteban R,et al. J Hepatol 2014; 60:S4-5

Genotip 4

- LDV/SOF tedavisi başarısız, ancak yeniden verilecekse direnç testi yapılmalıdır.
- NS5A RAV (+) $\longrightarrow$ SMV + SOF + RBV
- Elbasvir/Grazoprevir
- Ribavirin eklemek tedavi süresini kısaltma (12 hafta) avantajı sağlar.

HCV'de Direnç Testleri: Hangileri? Ne Kadar Mümkün?

1. Popülasyon sekanslama:

- Duyarlılığı düşük, in-house yöntem

2. Klon analizi

- Zor, daha duyarlı

3. Yeni nesil sekanslama (Ultra deep/ Next generation sequencing)

- Pahalı, daha duyarlı

Klinik Pratikte Direnç Testi: Ne Zaman?

Naiv veya ikili tedaviye yanıtızlarda tedavi öncesi:

- NS5A RAV testleri sirotiklerde,
- Bazal Q80K varyantı: GT1a sirotiklerde simeprevirli tedavi başlanacaksa

Tedavi başarısızlığında (rebound/relaps)

Yeniden tedavide

- En uygun seçeneği belirlemek için,
- Ek çalışmalar gereklidir.

Telaprevirli üçlü tedavi alan, tam yanıtı olmayan hasta
 4. hafta HCV RNA: 47 IU/ml
 12.hafta: 1×10^5 IU/ml $\longrightarrow$ **Viral rebound**

Sequence Information		
Identifier:		
Genetic region	NS3	
Predicted subgenotype:	1b (similarity of DNA to closest reference = 90.5%)	
Codons covered in NS3 region:	42 - 181 (Relevant positions not covered: 36)	
Mutations in NS3 region:	V48I, T54S, Q80L, P86Q, A91S, M94L, V114I, I132V, V150A, I153V, A156T	
Reference used:	D90208	
Drug Resistance		
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis
Boceprevir	54S,156T	resistant
Paritaprevir	none	susceptible
Simeprevir	80L,156T	resistant
Telaprevir	54S,156T,174S	resistant

ÖZET

- Doğal polimorfizm NS5A inh.nde sorun oluşturmaktadır.
- Tedavi başarısızlığı olanlarda, DEA'lere karşı varyant saptanabilir (sofosbuvir için nadir).
- NS3 dirençli varyantlar düşük replikasyona sahiptir, zamanla kaybolma olasılıkları yüksektir.
 - Simeprevirli rejim başlanacak GT1a sirotiklere (naiv veya deneyimli) Q80K mutasyonu çalışılmalıdır.

ÖZET

- NS5A dirençli varyantların kaybolma olasılığı daha düşüktür.
 - NS5A inh.lü rejimler başarısız olmuşsa ve acilen tedavi gerekliyse NS3 ve NS5A RAV testleri önerilir.
- DEA kombinasyonlarının başarısızlığı durumunda en uygun rejimi seçerken yanıtı etkileyen faktörler dikkate alınmalıdır.

ÖZET

- **Tedavi başarısızlığında:**
 - Aynı rejimle uzun süreli tedavi,
 - Ribavirin eklemek,
 - Diğer antiviral gruplarıyla yeni rejimler veya
 - PegIFN'lu rejimler

TEŞEKKÜRLER

Haberler > Kelebek Magazin > Sağlık Haberleri > Yeni nesil ilaçlarla Hepatit C tedavisi oldu tamamen kurtuldu

Yeni nesil ilaçlarla Hepatit C tedavisi oldu tamamen kurtuldu

10 yıldır hepatit ile mücadele eden 61 yaşındaki kadın, yeni üretilen ilaçlarla sağlığına kavuştu. SGK'nın karşılamadığı ilaçların toplam maliyeti 100 bin lira.

İHA

24 Ekim 2015 - 13:59:49

