



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

**ANTİMİKROBİYAL
YÖNETİM SİMPOZYUMU**

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

6-8 EKİM 2016, İSTANBUL

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL DİRENÇ VE KLİNİK YÖNETİMİ

Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

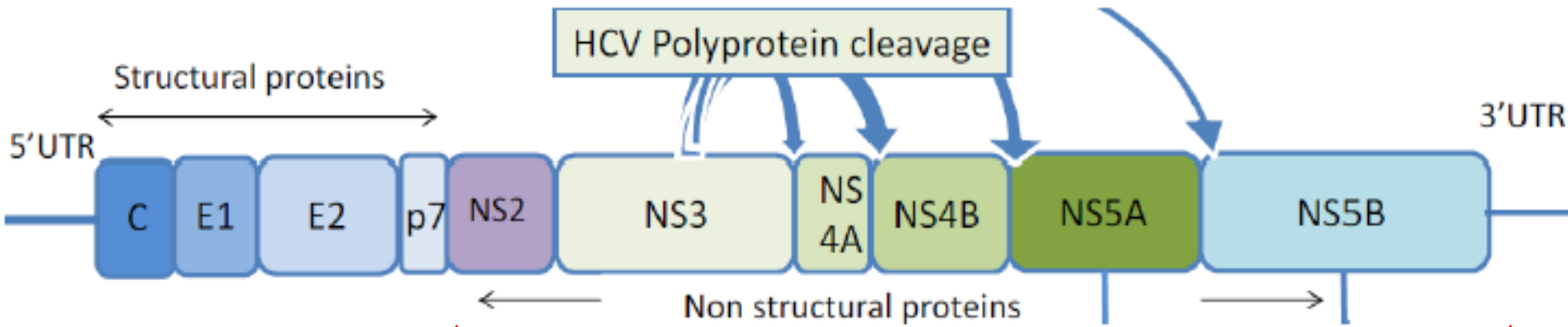
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

Afyonkarahisar, 2016.

HEPATİT C VIRUSU

- *Flaviviridea* ailesinin *Hepacivirus* genusunda zarflı bir RNA virusu
- Genomu 9.6kb pozitif sarmallı tek iplikçikli RNA içeriyor
 - Tek bir poliprotein
 - 3000 aa içeriyor
 - 3 yapısal 6 yapısal olmayan (NS) proteine ayrışıyor

Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.



DAA ilaçların hedef bölgesi

Table 3. Approved HCV DAAs in Europe in 2016 and ribavirin.

Product	Presentation	Posology
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily (morning)
Paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily (morning)
Dasabuvir	Tablets containing 250 mg of dasabuvir	One tablet twice daily (morning and evening)
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily (morning)
Daclatasvir	Tablets containing 30 or 60 mg of daclatasvir	One tablet once daily (morning)
Simeprevir	Capsules containing 150 mg of simeprevir	One capsule once daily (morning)
Ribavirin	Capsules containing 200 mg of ribavirin	Two capsules in the morning and 3 in the evening if body weight <75 kg or Three capsules in the morning and 3 in the evening if body weight ≥75 kg (or less if dose reduction needed)

EASL Recommendation on treatment of hepatitis C J Hepatol 2016; in press

Table 5. IFN-free combination treatment regimens available as valuable options for each HCV genotype.

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

EASL Recommendation on treatment of hepatitis C J Hepatol 2016; in press

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

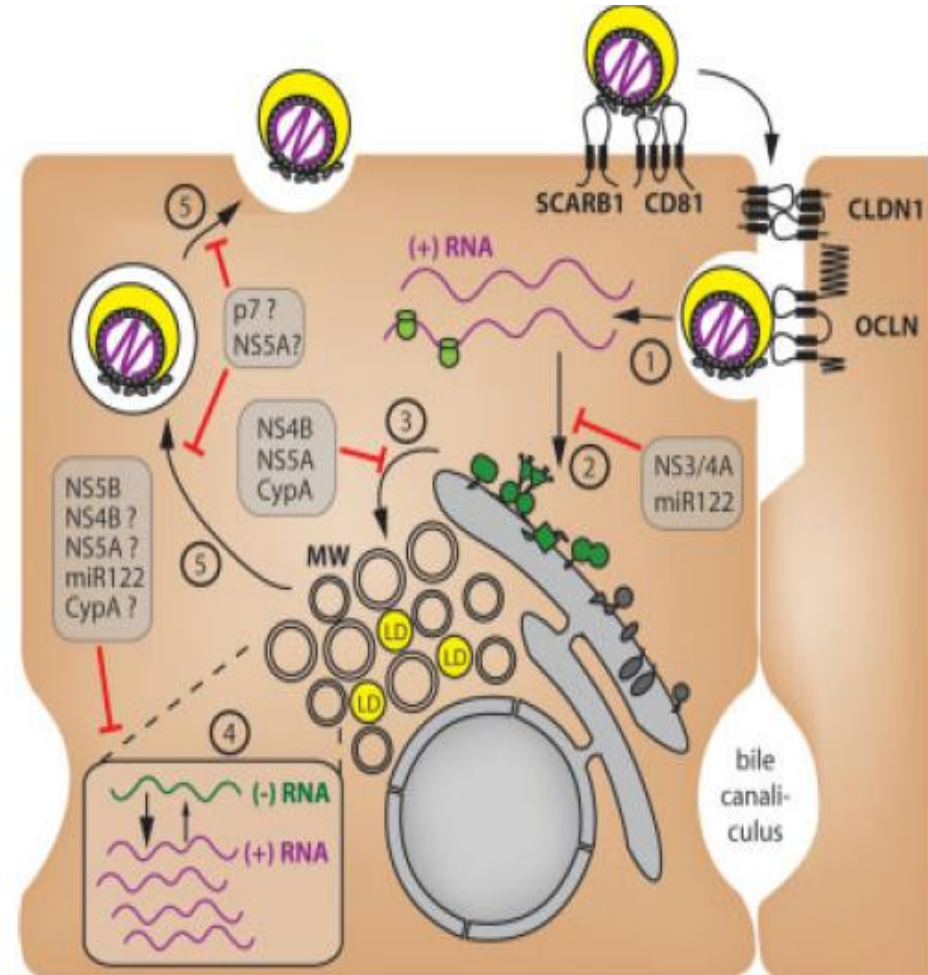
Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/velpatasvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Grazoprevir/elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq 800,000$ (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $> 800,000$ (5.9 log) IU/ml ^b	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk, no ribavirin		12 wk, no ribavirin				
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced		12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin				12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq 800,000$ (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $> 800,000$ (5.9 log) IU/ml	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin
Genotype 5 or 6	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfected patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients)

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/velpatasvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Grazoprevir/elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	24 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq$ 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/mL	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced							
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk with ribavirin ^c or 24 wk, no ribavirin	No	No	No	24 wk with ribavirin	No
	Treatment-experienced							
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq$ 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin
Genotype 5 or 6	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	

HCV tedavisinde kür mümkün mü?

- Virusun tüm replikasyon siklusu stoplazmda
- Konak genomuna integrasyon yok
- Etkin replikasyon inhibisyonu ile kür mümkün
 - **DAA**
- **Sorun ne ?**
- **Direnç riski !!!!**



*Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.
Rupp D et al. Semin Liver Dis 2014;34:9-21.*

Neden direnç gelişme riski var ?

- Replikasyon kapasitesi çok yüksek
 - Günde $\sim 10^{10}$ - 10^{12} viryon üretiliyor
- RNA-bağımlı RNA-polimeraz enzimi hata düzeltme yeteneğine sahip değil
 - Her replikasyon siklusunda, her nükleotidde 10^{-3} - 10^{-5} mutasyon oluşuyor
- **SONUÇ**

İnfekte kişide varlığını sürdürmeyi başarabilen bir çok farklı varyant

"*Quasispecies* ya da *türümsü*"

HCV'de genetik çeşitlilik

- 7 farklı genotip
- 67 farklı subtip
- Onlarca türümsü
- Her biri antiviral ilaçlara farklı duyarlılık düzeyleri gösterebilir.
- Hastalara verilecek suboptimal tedaviler sırasında da seçilerek çoğalabilirler !

Ahmed A et al. Viruses 2015;7:6717-6729.

HCV genomunda korunmuş bölgeler

- Replikasyon siklusunda genomik değişkenlik, tüm genom boyunca eşit dağılmıyor.
- NS5B “RNA bağımlı RNA polimeraz gen bölgesi” korunmuş bölge
 - Genetik mutasyon en az
- Bu bölgeyi hedef alan ilaçlarda direnç gelişme olasılığı düşük olabilir.

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

Direkt etkili antiviraller

- NS3/4A proteaz inhibitörleri
- NS5A replikasyon kompleksi inhibitörleri
- NS5B polimeraz inhibitörleri

Birinci jenerasyon NS3/4A proteaz inhibitörleri

- Birinci grup
 - Boscprevir
 - Telaprevir
- Peg-IFN alfa ile kombine tedavilerinde %20 tedavi başarısızlığı
 - Dirençle ilişkili HCV varyantları
- Her ikisi arasında çapraz direnç mevcut

*Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.
Buti M et al. J Hepatol 2015;63:1511-1522.*

- Direnç sıklığı ve çeşitliliği subtip ile ilişkili
- PROVE 1 çalışmasında viral kırılma saptanan 12 hastanın 10'u GT 1a, biri GT 1b ile infekte
 - V36M ve R155K mutasyonları (GT 1a)
 - A156T mutasyonu (GT 1b)

McHutchinson JG et al. N Engl J Med 2009;360:1827-38.

- Dirençli suşlar tedavi öncesinde de var
 - GT 1a infeksiyonunda %8.6 sıklıkta
 - GT 1b infeksiyonunda %1.4 sıklıkta
- RBV ve peg-IFN'a duyarlı oldukları için elemine edilebiliyor
- KVV üzerine etkileri yok
- Tedavi öncesinde rutin bakılması önerilmemiş.

Birinci jenerasyon NS3/4A proteaz inhibitörleri

- İkinci grup

- Simeprevir
- Faldaprevir
- Asunaprevir
- Paritaprevir
- Danoprevir
- Sovaprevir
- Verdoprevir
- Vaniprevir

- *Simeprevir* daha az yan etki, GT 1 dışı diğer GT'lerde de etkinlik ve günde tek doz kullanım avantajına sahip
- IFN'suz diğer DAA ile kombine kullanılabiliyor.
- Olumsuz özellik; düşük genetik bariyerli !!!

*Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.
Sarrazin C. J Hepatol 2016;64:486-504.*

Simeprevir direnci

- Direnç nedeni en sık Q80K mutasyonu
 - Diğer mutasyonlar; S122, R155, D168
- Mutasyon duyarlılığı 10 kat azaltıyor.
- Tedavi öncesinde doğal bulunabilir!
 - GT 1a infeksiyonunda %29.5 sıklıkta
 - GT 1b infeksiyonunda %0.5 sıklıkta
- Tedavi altında seçilerek baskın duruma da geçebilir !

*Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.
Sarrazin C and Zeuzem S. Gastroenterol 2010;138:447-62.*

- Q80K mutasyonu **asunaprevir direncine** de neden oluyor.
 - Asunaprevir direncine yol açan diğer mutasyonlar; F43S, S122G/N/R, R155K, D168A/E/G/V/Y, V170T
- Simeprevir/peg-IFN'la kombinasyon tedavilerinde ve
- Asunaprevir içeren tedavi rejimlerinde
 - Q80K mutasyonu varlığı tedavi başarısızlığına yol açabilir.
- Bu nedenle tedavi öncesinde araştırılmalı.

*Buti M et al. J Hepatol 2015;63:1511-1522.
Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.*

- NS3/4 proteaz inhibitörlerinin bir kısmına dirençe neden olan Q80K mutasyonu içeren suşlar NS5A ve NS5B inhibitörlerine duyarlı.
- Simeprevir+daklatasvir
Simeprevir+sofosbuvir tedavilerinden önce rutin araştırılması gereksiz !

- Simeprevir ile diğer proteaz inhibitörleri arasında çapraz direnç olması mümkün.
- Bu nedenle, simeprevir içeren rejimler, daha önce PI içeren tedavilere yanıt vermemiş hastalarda alternatif seçenek olmamalı.

Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.

- **Paritaprevir direnci**
- D168 mutasyonu
 - Simeprevir direncine de neden olur.
- Mutasyonu taşıyan suş ile infekte hastalarda virolojik yetersizlik ve relaps görülmüş.
- Paritaprevir yüksek dozlarda direnci kısmen baskılıyor ama yine de özellikle GT 1a'da direnç gelişme olasılığı mevcut.

Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.



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



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

- HCV GT 1 ile infekte hastalarda NS3/4 proteaz inhibitörlerine karşı doğal direnç araştırıldı.
 - Telaprevir %15.2
 - Boscprevir %14.6
 - Simeprevir %6.2
 - Faldaprevir %7.3
- R155K mutasyonu olan bir hastada tedavi başarısızlığı
- Q80K mutasyonu olan bir hastada viral kırılma

İkinci jenerasyon NS3/4A proteaz inhibitörleri

- Grazoprevir
- ACH-2684
- Düşük direnç bariyerli, tüm GT'lere etkili
- Diğerleri ile çapraz direnç riski var
- Birinci jenerasyon PI'ne dirençli suşlara etkisiz.

Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.

Efficacy and safety of grazoprevir + ribavirin for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection

E. Gane,¹ Z. Ben Ari,^{2,3} L. Mollison,⁴ E. Zuckerman,⁵ R. Bruck,⁶ Y. Baruch,⁷ A. Y. M. Howe,^{8,†} J. Wahl,⁸ S. Bhanja,⁸ P. Hwang,⁸ Y. Zhao⁸ and M. N. Robertson⁸ ¹Auckland Clinical Studies,

- 26 hastanın 7'sinde tedavi öncesi in vitro NS3/4A PI RAV tespit edilmiş
 - T54S, V55A/I, S122G; tümü grazoprevir duyarlı
 - Hiçbirinde Q80K mutasyonu yok
 - GT 1a ve GT 1b arasında bazal RAV varlığı açısından fark yok
 - İkisinde virolojik yetersizlik (bir kırılma, bir relaps) , ikisinde KVV, üç hastada tedavi tamamlanamamış.

- Tedavi sonunda 3 hastada virolojik kırılma ve 5 hastada relaps
 - **Virolojik kırılma** olanlarda
 - Bazal RAV yok
 - Y56H, A156T, D168A/N mutasyonları
 - 3 mutasyonun bir arada varlığı 13-196 kat duyarlılık azalmasına yol açıyor.
 - **Relaps hastalarında**
 - İki hastada mutasyon yok
 - İkisinde V55A ve D168A
 - Birinde hem bazal hem relaps anında S122A/T mutasyonu

Birinci jenerasyon NS5A replikasyon kompleksi inhibitörleri

- Daklatasvir
 - Ledipasvir
 - Ombitasvir
 - Samatasvir
-
- NS5A bölgesi enzimatik aktivite taşımıyor
 - Replikasyon kompleksinin ana komponenti
 - Virusun immün sistemden kaçışında görev alıyor

Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.

- *Genetik direnç bariyerleri düşük.*
- Ombitasvir tek başına 3 gün kullanıldığında tedavi-naiv hastalarda hızla RAV'lar ortaya çıkıyor
 - NS5A gen bölgesinin 28, 30, 58, ve 93 pozisyonlarında
 - Yüksek düzey direnç oluşturuyorlar
- Daklatasvir ve ledipasvir için de aynı durum geçerli
- Çapraz direnç !!!

Daklatasvir direnci

- *GT 1a* infeksiyonlarında daha sık
 - M28, A30, L31 ve Y93 mutasyonlarından biri 400 kat duyarlılık azalmasına neden oluyor
- *GT 1b* 'de çift bölge mutasyonu yüksek düzey direnç oluşturuyor
 - Y93H - L31V; Q54H- Y93H
- Daklatasvir dirençli suşlar diğer iki grup DAA ilaçlara duyarlı
- Kombine tedavide sorun yok.

Buti M et al. J Hepatol 2015;63:1511-1522
Fridell RA et al. Hepatology 2011;54:1924-35.

Ledipasvir direnci

- *Sofosbuvir/Ledipasvir* kombinasyon tedavisi verilen hastalarda ledipasvir RAV olabilir
 - GT 1a L31M; GT 1b'de Y93H mutasyonu
- KVV üzerine etkili değil
- GT 1 enfeksiyonlu, tedavi öncesinde ledipasvir-RAV saptanmış ve özellikle S olan hastalarda, 24 haftaya uzatılan tedaviye RBV eklenebilir.

NS5A direncine sekonder SOF/LDV tedavisi sonrası relaps: Yeni bir olgu sunumu

- HCV/HIV koinfekte sirotik hasta
- GT 1a infeksiyonu, IL 28B GT CT
- PR deneyimli
- 24 hafta SOF/LDV alıyor
- Bazal RAV yok
- 18 ve 24 hf HCV RNA negatif, tedavi sonrası 4 hafta yeniden pozitif
- Relaps anında
 - NS3 ve NS5B RAV yok
 - NS5A dirençli Q30H ve Y93C mutasyonu

Sevastianova K et al. J Clinical Virol 2016;82:66-69.

İkinci jenerasyon NS5A replikasyon kompleksi inhibitörleri

- Elbasvir
 - Velpatasvir (GS-5816)
 - Daklatasvir dirençli suşlara in vitro kısmen etki gösterebilir.
-
- NS5A inhibitörleri düşük genetik bariyerli
 - İlaçlar arasında çapraz direnç olasılığı var

*Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.
Bagaglio S et al. Viruses 2016; doi:10.3390/v8040091*

Grazoprevir +Elbasvir tedavisi

- Tedavi başarısızlığı olduğunda saptanan mutasyonlar
 - NS3:Y56H, A156T ve D168A/N, NS5A:Q30R/H, L31M, Y93H/N
- Tedavi öncesi NS3 RAV varlığı KVV üzerine etkili değil
 - %35 sıklıkta; KVV %91-%92
- NS5A RAV varlığı ise KVV'ı olumsuz etkiliyor.
 - %12 sıklıkta; KVV %68-%95

Sulkowski M et al.Lancet 2015;385:1087-1097.

- DAA-naiv hastalarda NS5A inhibitörleri-RAV %4 sıklıkta
 - Japonya'da GT1b ile infekte hastalarda %11-%23 sıklıkta
- Mutlak tedavi başarısızlığı nedeni değil
- Tedavi sırasında oluşan RAV da tedavi kesildikten sonra tamamen kaybolmuyorlar.
- L31M mutasyonu en sık GT2 HCV'de; %50-%85 sıklıkta.
 - Tedavi öncesinde araştırılması önerilmez

Ahmed A et al. Viruses 2015;7:6717-6729.
Buti M et al. J Hepatol 2015;63:1511-1522
Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.

- NS5A bölgesi enzimatik aktivitesi olmayan bölge
- Diğer DAA ilaçlar ile çapraz direnç yok
- Ancak replikasyon sırasında protein molekülleri arasında etkileşimler mevcut
- Enzimatik aktivitenin olduğu bölgelerdeki mutasyonlar proteaz ve polimeraz inhibitörlerine direnç neden olurken NS5A inhibitörlerine duyarlılıkta da değişimlere neden olabilir!

Ahmed A et al. Viruses 2015;7:6717-6729.
Bagaglio S et al. Viruses 2016; doi:10.3390/v8040091

- Viral kinetik/mutasyon çalışmaları ile klinik uygulama arasında fark olabilir mi ????

Nükleozid NS5B polimeraz inhibitörleri

- Sofosbuvir
- Mericitabine
- Sofosbuvir **yüksek direnç bariyerli**
- S282T, L159F ve E341D mutasyonları ile, DAA naiv hastalarda, direnç geliştiği in vitro gösterilmiş
- Klinik önemi yok ???

*Fridell RA et al. Hepatology 2011;54:1924-35.
Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.*

- Sofosbuvir/Peg-IFN/RBV tedavisinde
 - Viral kırılma yok
 - Tedavi başarısızlığı olan hastalarda direnç gösterilmemiş
- Sofosbuvir/simeprevir tedavisinde GT 1 ile infekte hastalarda tedavi başarısızlığı sofosbuvir direnci ile ilişkili değil

Sofosbuvir+ledipasvir tedavisi-ION 2

- 12 hafta RBV'siz tedavi alan 109 hastanın 7'sinde; RBV'li tedavi alan 111 hastanın 4'ünde relaps
 - 6 hastada bazal NS5A RAV var
 - Tümünde relaps anında NS5A RAV var
 - Sofosbuvir direnci ise ne tedavi öncesinde ne de relaps sırasında saptanmıyor.
 - S282T NS5B dirençli varyant aranmış.

Afdhal N et al N Eng J Med 2014;370(16):1483-1493.

Non-nükleozid NS5B polimeraz inhibitörleri

- Dasabuvir
- Setrobuvir
- Dasabuvirin direnç bariyeri düşük
- GT 1b'de C316Y ve Y448C/H; GT1a'da sadece C316Y mutasyonları yüksek düzey direnç nedeni

*Fridell RA et al. Hepatology 2011;54:1924-35.
Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.*

Dasabuvir direnci

- A395G, M414T, N444K, S556G/N ve S565F RAV ile düşük düzey direnç
 - Duyarlılık 32 kat azalır
- C316Y and Y448C/H
 - Duyarlılık 940 kat azalır
- İlaç dozu 100 kat arttırıldığında sebat eden tek mutant varyant C316Y

3D rejiminde direnç

- 2509 hasta / 700'ünde bazal RAV / 74'ünde tedavi yetersizliğine neden olan dirençli varyant
- Bazal RAV sıklığı
 - NS3 <%1'
 - NS5A %12.5 GT 1a ve %7.5 GT 1b
 - NS5B %5.5 GT 1a ve %28.6 GT 1b
 - Üçüne aynı anda dirençli RAV yok
- Tedavi sonuçları üzerine hiçbirinin etkisi yok

- Tedaviye virolojik yetersizlik saptananlarda tespit edilen varyantlar
- GT 1a infeksiyonunda
 - *RK 155 D168V* NS3, *M28T ve Q30R* NS5A, *S556G* NS5B direnci.
- GT 1b infeksiyonunda
 - *Y56H ve D168V* NS3, *Y93H* NS5A
- Üç ilacın hedef noktası ile ilişkili RAV sıklığı %58 iken hiçbirine karşı RAV saptanmayanlar %15

DAA İlaç Tedavisinde Başarısızlık

- Tedavi deneyimli ve sirotik GT1a ve GT3 infeksiyonlarında en sık
- Sıklıkla direnç ilişkili
- Nonsirotik hastalarda 12 haftadan kısa tedavi süreleri ile ilişkili
- Yeniden tedavi ??
- Ne ile ???

Neleri dikkate alalım?

- Önceki tedavi rejimi
- Olası ilaç etkileşimler
- Tedavi uyumu
- Ribavirin kullanımı
- **SORGULANMALI**

- NS5A inhibitörü kullanmış olanlarda RAV araştırmalı
- Simeprevirli bir rejim seçilecekse Q80K mutasyonu
- Seçilecek ilaç bir önceki tedavide kullanılan ilaçlarla çapraz direnç riski taşımamalı
- Orta düzeyde hastalık aktivitesi olan hastalar bekletilebilir.

DAA içeren bir tedavinin yetersiz olduğu hastalarda EASL 2016 rehber önerileri

- Hafif/orta derecede fibrozisi olanlarda 12 hafta, ağır fibrozis veya S varlığında 24 hafta RBV ile beraber yeni bir DAA tedavi rejimi
- Tedavi öncesi direnç testlerinin rutin yapılmasının yararı ??
- Eğer güvenilir bir direnç testi yapılabiliyorsa sonuçlara göre deneyimli bir ekiple yeniden tedavi düzenlenmeli

EASL Recommendation on treatment of hepatitis C J Hepatol 2016; in press

EASL 2016 Rehberi Kurtarma Tedavisi Önerileri

Table 9. Treatment recommendations for retreatment of

Table 9. Treatment recommendations for retreatment of HCV-monotreated or HCV/HIV coinfected patients with chronic hepatitis C who failed to achieve an SVR on prior antiviral therapy containing one or several DAAs. Currently, there is limited data to firmly support these retreatment recommendations, which are based on indirect evidence and consideration of HCV genotype, on-treatment resistance profile of the previously administered drugs, number of drugs used, use of ribavirin, treatment duration.

Failed treatment	Genotype	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/velpatasvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Grazoprevir/Ebasvir	Sofosbuvir and dasabuvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir plus ombitasvir/paritaprevir and dasabuvir	Sofosbuvir plus ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Sofosbuvir plus grazoprevir/abacavir	Sofosbuvir plus dasabuvir plus simeprevir
PegIFNα with ribavirin and telaprevir, or boceprevir, or simeprevir	1	12 wk with ribavirin	12 wk with ribavirin	No	No	No	12 wk with ribavirin	No	No	No	No	No
Sofosbuvir alone, or sofosbuvir plus ribavirin, or sofosbuvir plus PegIFNα and ribavirin	1	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	No	12 wk with ribavirin (70-72) with HCV RNA <800,000 (5.9 log) IU/ml or 24 wk with ribavirin (70-72) with HCV RNA <800,000 (5.9 log) IU/ml and (73-74)	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	No	No	No	No
	2	No	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	No	No	No	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	No	No	No	No	No
	3	No	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	No	No	No	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	No	No	No	No	No
	4	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	No	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	12 wk with ribavirin (70-72) with HCV RNA <800,000 (5.9 log) IU/ml or 24 wk with ribavirin (70-72) with HCV RNA <800,000 (5.9 log) IU/ml and (73-74)	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	12 wk with ribavirin (70-72) or 24 wk with ribavirin (73-74)	No	No	No	No



TEŞEKKÜR EDERİM