

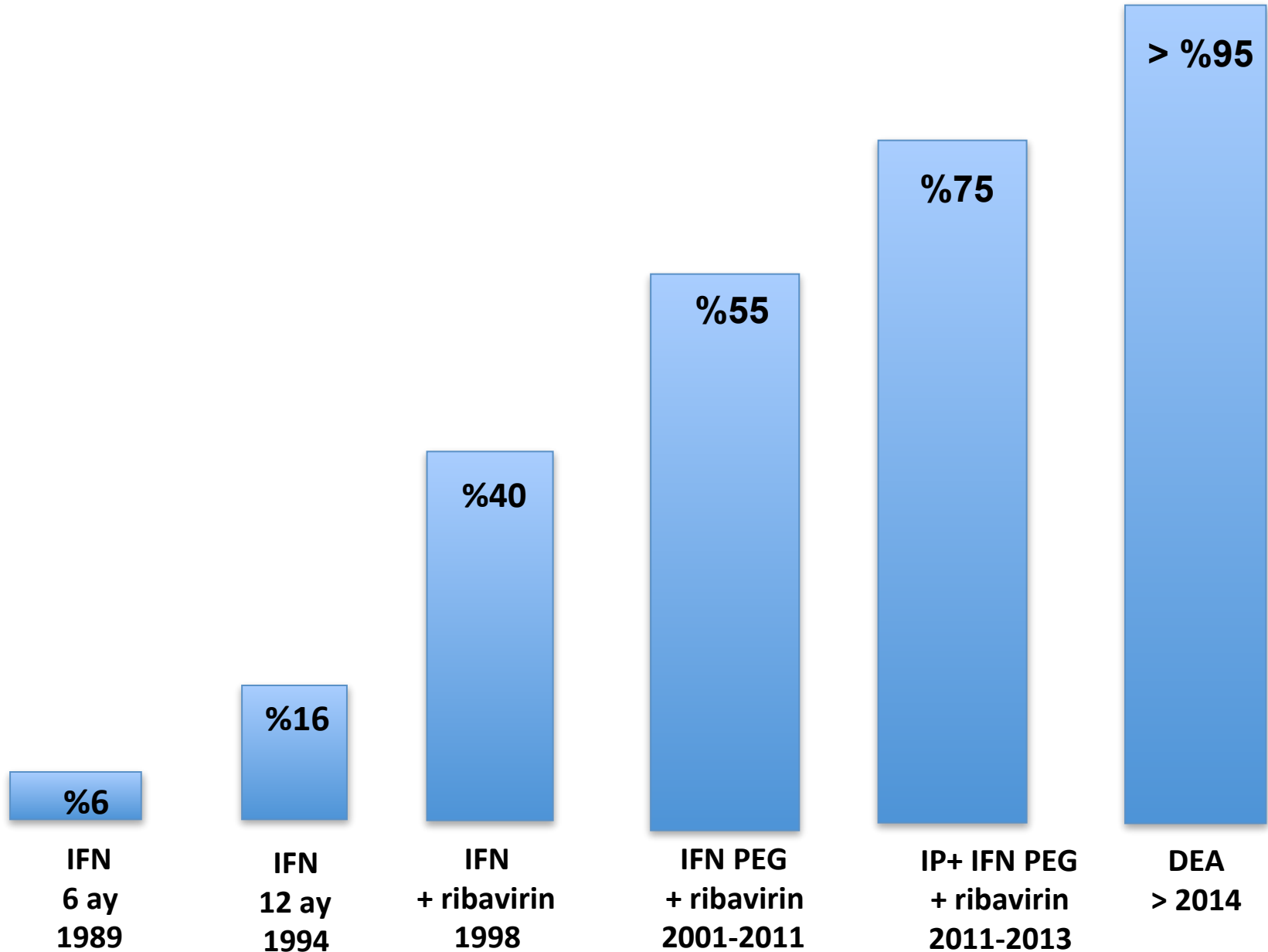


Hepatit C Tedavisinde Nüks

Dr. Esragl AKINCI

*SBÜ Ankara Numune SUAM
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*

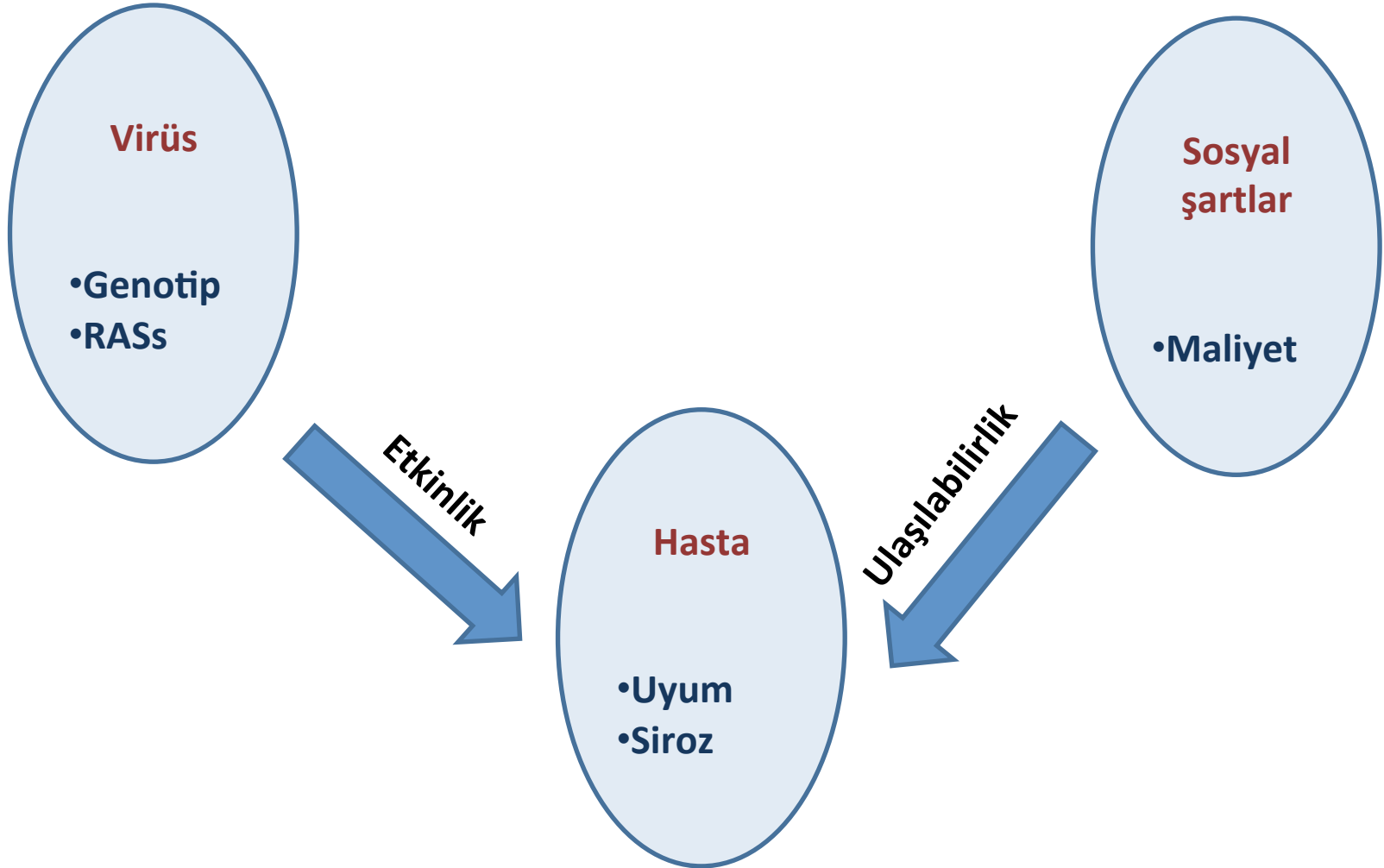
Kronik Hepatit C Tedavisinde Geldiğimiz Nokta...



Kronik Hepatit C Tedavisinde DEA Kombinasyonları

Üretici Firma	Preperat Adı	NS5B Polimeraz İnhibitörü	NS5A İnhibitörü	NS3 Proteaz İnhibitörü	Genotip
Mevcutlar					
Gilead	Harvoni	Sofosbuvir	Ledipasvir	-	GT 1,4,5,6
AbbVie	Exviera Viekirax	Dasabuvir	Ombitasvir	Paritaprevir	GT 1,4
Merck	Zepatier	-	Elbasvir	Grazoprevir	GT 1,4
Gilead	Epclusa	Sofosbuvir	Velpatasvir	-	Pangenotipik
Yeni Geliştirilenler					
Gilead	Vosevi	Sofosbuvir	Velpatasvir	Voxilaprevir	Pangenotipik
AbbVie	Mavyret	-	Piprentasvir	Glecaprevir	Pangenotipik

Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler



Tedavi Başarısızlığında Rol Oynayan Faktörler

- Tedavisi zor genotip/subtip
- Karaciğerde ileri düzeyde fibrozis
- Hasta uyumsuzluğu
- Sub-optimal tedavi
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Antiviral direnç (RASs)
- Eksik ya da hatalı genotip tayini (%10)
 - Mikst enfeksiyonlar
 - İndeterminant sonuçlar
 - Yanlış genotip/subtip tayini

Research Article

VIROLOGICAL PATTERNS OF HCV PATIENTS WITH FAILURE TO INTERFERON-FREE REGIMENS[†]

Running head: HCV failure to DAAs

Starace Mario^{1*}, Minichini Carmine^{1*}, De Pascalis Stefania², Macera Margherita², Occhiello Laura¹, Messina Vincenzo³, Sangiovanni Vincenzo⁴, Adinolfi Luigi Elio⁵, Claar Ernesto⁶, Precone Davide⁷, Stornaiuolo Gianfranca², Stanzione Maria², Ascione Tiziana⁸, Caroprese Mara¹, Zampino Rosa⁹, Parrilli Gianpaolo¹⁰, Gentile Ivan¹¹, Brancaccio Giuseppina², Iovinella Vincenzo¹², Martini Salvatore¹³, Masarone Mario¹⁴, Fontanella Luca¹⁵, Masiello Addolorata¹⁶, Evangelista Sagnelli², Punzi Rodolfo¹⁷, Salomone Megna Angelo¹⁸, Santoro Renato¹⁹, Gaeta Giovanni Battista², Coppola Nicola^{1,2} Italy

Journal of Medical Virology 2017

İnterferonsuz tedavi rejimleri ile başarısız olunan 87 hasta:


- yanlış genotip tayini 13 hasta (%14.9)
- sub-optimal DEA tedavi 16 hasta (%18.4)
- simeprevir temelli tedavi 19 hasta (%21.8)
- optimal DEA tedavi 39 hasta (%44.8) → RASs %74.4

Demographic, clinical and virological characteristics of the 13 patients with mis-classification of the HCV genotype, causing DAA failure

ID	Age	Sex	Reported genotype	Identified genotype	DAA regimen	Duration of regimen, months	RAS in NS3	RAS in NS5A	RAS in NS5B
1	58	F	2	3a	sofosbuvir+riba	3	None	A30K, L31F	None
2	67	M	1b	3a	paritaprevir/r, ombitasvir, dasabuvir+ribavirin	1.5	None	None	None
3	58	F	2c	3a	sofosbuvir +riba	3	None	None	None
4	45	M	1b	3a	paritaprevir/r, ombitasvir, dasabuvir+ribavirin	3	None	Y93H	None
5	71	F	2	1b	sofosbuvir+riba	3	S122 (S,G)	None	None
6	65	F	1a/1b	3a	paritaprevir/r, ombitasvir, dasabuvir+ribavirin	3	None	Y93H	None
7	60	F	2a/2c	1b	sofosbuvir+riba	3	None	None	None
8	62	M	1b	3a	ledipasvir	3	None	None	None
9	71	M	1b	3h	paritaprevir/r, ombitasvir, dasabuvir+ribavirin	3	None	Y93H	None
10	55	M	1b	3a	sofosbuvir+daclatasvir	3	None	Y93H	None
11	63	M	2	1b	sofosbuvir+riba	3	None	L28M	None
12	47	M	1b	3a	paritaprevir/r, ombitasvir, dasabuvir+ribavirin	3	None	Y93H	None
13	57	M	1b	3a	paritaprevir/r, ombitasvir, dasabuvir+ribavirin	3	None	Y93H	None

9 hastada (%69.2) RASs +, en fazla NS5A bölgesinde (8/9) ve 93 pozisyonunda (Y93H, 6/9)

Prevalence of mixed genotype hepatitis C virus infections in the UK as determined by genotype-specific PCR and deep sequencing

A. L. McNaughton¹ | V. B. Sreenu¹ | G. Wilkie¹ | R. Gunson² | K. Templeton³ |
E. C. M. Leitch¹ 

- **506 kronik hepatit C enfeksiyonu (genotip 1a veya genotip 3)**
- Daha duyarlı bir yöntem ile genotip tayini (Illumina PCR next-generation sequencing):
 - ✓ **Mikst genotip (3+1a) HCV enfeksiyonu %3.8 (19/506)**
 - **gt3 majör/gt1a minör**
 - **IV ilaç kullanımı % 70.7**

XIV. ULUSAL VİRAL HEPATİT KONGRESİ

26-29 Nisan 2018 Ela Quality Resort BELEK / ANTALYA



SS-04 17

**MİKS GENOTİP İLE ENFEKTE KRONİK HEPTİT C HASTALARINDA DAA TEDAVİ DENEYİMİMİZ VE
MİKS GENOTİP PREVALANSIMIZ**

Suntur Bedia Mutay, Ünal Nevzat

Adana şehir eğitim ve araştırma hastanesi

- Haziran 2016 - Şubat 2018, 495 hastada genotip tayini
- 21(%4.2) hastada iki farklı HCV genotipi (mikst genotip enfeksiyon)
- Genotip 1b-4 (7 hasta) ve genotip 2-3 (6 hasta) en sık görülen mikst genotipler
- 15 (%71) hastada dama içi madde kullanımı öyküsü
- Genotip tayini için ilk 14 ay "HCV Genotype Plus (1a,1b,2,3a,4,5a,6) Real-TM" (Sacace Biotechnologies Caserta, Italy), son altı aylık sürede Abbott RealTime HCV Genotip II(USA)

DEA Direnci

Resistance-Associated Substitutions (Polymorphism): RASs

- Replikasyon sırasında gelişen mutasyonlar sonucu **HCV amino asid sekansında meydana gelen değişiklikler** (amino asid polimorfizmi)
- Bir ilaca ya da ilaç sınıfına karşı **duyarlılık azalması**
 - *Inhibitör aktiviteye negatif yönde etki*
 - *Tedavi yanıtını zayıflatma*
- **Virolojik breakthrough vakalarının hemen tümü, relapsların %53-91'i RASs ilişkili**
- **Doğal RASs** (tedavi öncesi bazal) ya da **seçilmiş RASs** (tedavi sonrası)

Resistance-Associated Substitutions (RASs)

- Teorik olarak HCV proteinlerinde RASs sık olmakla birlikte klinik etkisi oldukça sınırlıdır
 - ✓ *Klinik etki en fazla → genotip 1a ve genotip 3'te NS5A RASs*
- **Klinik etkiyi belirleyen faktörler:**
 - DEA türü
 - Viral faktörler (genotip/subtip)
 - Hastaya ait özellikler
 - Dirençli varyantların replikasyon kapasitesi
 - ✓ *Dirençli virüsün persistans olasılığı*
 - İlacın in vitro potensindeki değişikliğin düzeyi
 - ✓ *NS5A inhibitörü için ≥ 100 kat*

RASs Klinik Etkisi ile İlişkili Faktörler

- **Tedavi yanıtı zayıf hasta grubu**
 - Tedavi deneyimli
 - Sirotik
- **Viral genotip/subtip**
 - Genotip 1a
 - Genotip 3
- **Tedavi rejimi**
 - NS5A inhibitörü içeren tedavi

RASs klinik etkisi ↑
Tedavi başarısızlığı ↑

NS5B İnhibitor Direnci

- Sofosbuvir direnç bariyeri çok yüksek
- İlaç kesildiğinde dirençli varyantlar çok kısa süre içinde kaybolur
- Tedavi naive ya da deneyimli hastalarda NS5B RASs testi yapılması önerilmiyor

NS3 Proteaz İnhibitor Direnci

- Çoğunlukla ilaç baskısı altında gelişir
- İlaç kesildikten kısa süre sonra dirençli varyantlar kaybolur
- Günümüzde hepatit C tedavisinde majör sorun oluşturmaz

NS5A İnhibitor Direnci

- Klinik olarak **en önemli** direnç tipi
- NS5A temelli rejimlerde tedavi başarısızlığında **%75-90 oranında NS5A RASs** mevcut
- **Genellikle uzun süreli (> 2 yıl)**
- Klinik etki en fazla **genotip 1a**'da
- **Tedavi naive hastalarda bazal NS5A RASs prevalansı:**
 - *genotip 1a* %13
 - *genotip 1b* %18
 - *genotip 3* %9-13
- Bazı tedavi rejimlerine başlamadan önce **bazal NS5A RASs testi** gerekli

NS5A RASs

Fold-Changes in EC50 for Select Resistance-Associated Substitutions for HCV Drugs, by Genotype

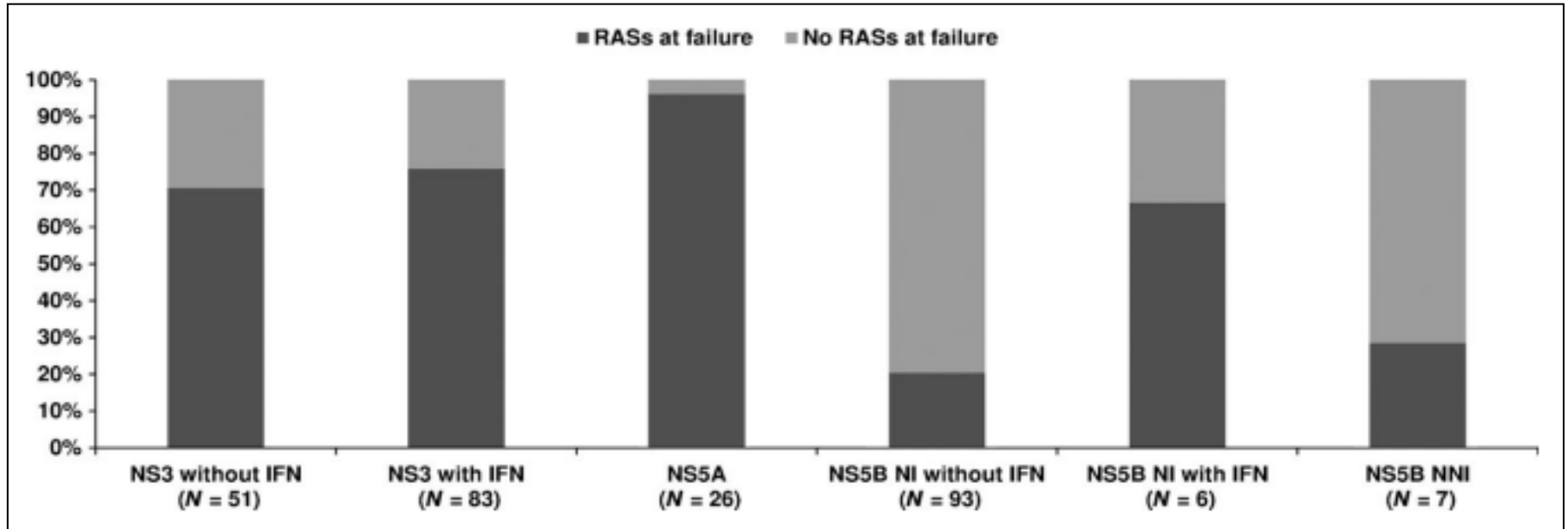
HCV Drug	Fold-Change								
	RASs in HCV Genotype 1a						RASs in HCV Genotype 1b		
	M28T	Q30R	L31M	L31V	Y93H	Y93N	L31V	Y93H	Y93N
Daclatasvir	>100x	>1000x	>100x	>1000x	>1000x	>10,000x	<10x	20x	50x
Elbasvir	20x	>100x	>10x	>100x	>1000x	>1000x	<10x	>100x	NA
Ledipasvir	20x	>100x	>100x	>100x	>1000x	>10,000x	>20x	>100x	NA
Ombitasvir	>1000x	>100x	<3x	>100x	>10,000x	>10,000x	<10x	20x	50x
Pibrentasvir	<3x	<3x	<3x	<3x	<10x	<10x	<3x	<3x	<3x
Ruzasvir ^b	<10x	<10x	<10x	<10x	<10x	<10x	<10x	<10x	<10x
Velpatasvir	<10x	<3x	20x	50x	>100x	>1000x	<10x	<3x	NA

Multiclass HCV resistance to direct-acting antiviral failure in real-life patients advocates for tailored second-line therapies

Type of regimen according to guidelines	DAA regimen	N. of patients	Median time (IQR) weeks of treatment	Breakthrough	Non-response	Relapse
Currently recommended	SMV+SOF±RBV	33	12 (12-13)	1		32
	DVC+SOF±RBV	4	24 (21-25)			4
	LDV+SOF±RBV	4	16 (11-20)	1	1	2
	3D	7	12 (12-15)	3	3	1
	SOF+RBV	5 ^a	21 (17-24)			5
Suboptimal/previous recommended	TVR/BOC+PegIFN+RBV	79	24 (12-40)	31	32	16
	SMV+PegIFN+RBV	4	14 (7-26)		2	2
	ASU+DCV±RBV	3	19 (13-20)	2	1	
	SMV+DCV±RBV	8	23 (14-24)	5	1	2
	SOF	1	18 (18-18)	1		
	SOF+RBV	46	24 (24-24)	1	1	44
	SOF+PegIFN+RBV	6	15 (12-16)			6
		197 ^b		45	41	114

- **DEA temelli tedavi almış 197 hasta da 200 virolojik başarısızlık**
 - %57 relaps
 - %22.5 breakthrough
 - %20.5 yanıtız
- **111'i interferonsuz DEA tedavi rejimi**
 - %47.8 rehberlere uygun tedavi
 - %52.2 suboptimal tedavi
 - Yanıtız %57.1 (4/7) hastada hatalı genotip tayini

Prevalence of RASs related to each DAA class

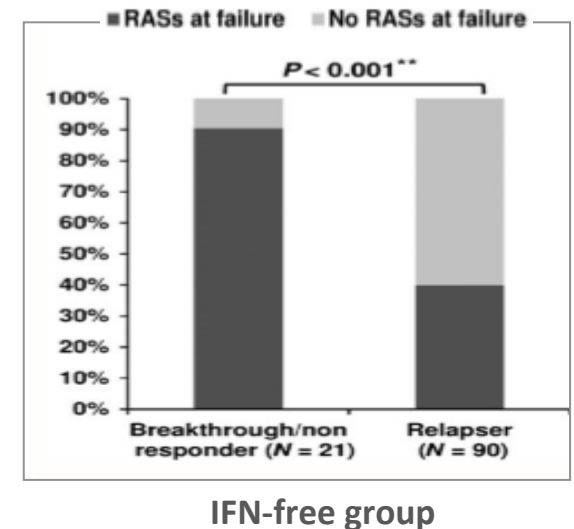


- **RASs:**

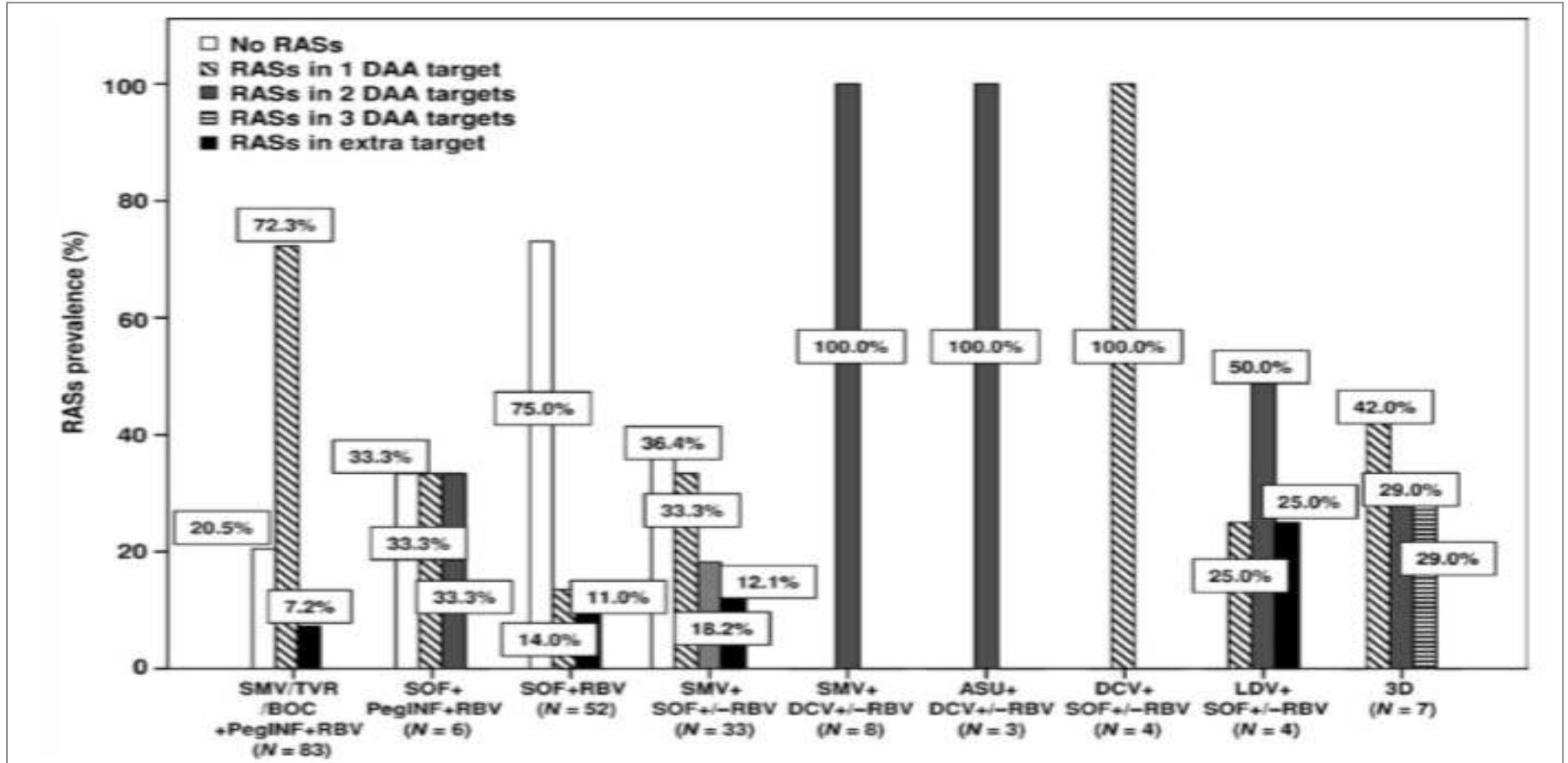
- interferonlu DEA tedavi rejimlerinde %73
- **interferonsuz DEA tedavi rejimlerinde %49.5**
 - breakthrough/yanıtsız %90.5
 - relaps %40

- **En yüksek RASs prevelansı NS5A rejiminde (%96.1)**

- NS3 RASs: %75.9 interferonlu, %70.5 interferonsuz
- NS5B: %66.6 interferonlu, %20.4 interferonsuz



Prevalence of RASs conferring resistance to different DAA classes



- ≥ 2 DEA kullanan hastaların %47.4'ünde birden fazla DEA sınıfına karşı direnç
 - %9 hastada extra-target RASs
 - %20 bazal RASs

RASs Testi Yapılması Önerilen Tedavi Rejimleri

Önerilir	K a n ı t Düzeyi
Elbasvir/grazoprevir <ul style="list-style-type: none">•Tedavi naive ya da deneyimli genotip 1a hastalarda NS5A RASs testi önerilir•RASs pozitif ise tedavi süresi 16 hafta + ribavirin ya da alternatif tedavi rejimi başlanmalı	1, A
Ledipasvir/sofosbuvir <ul style="list-style-type: none">•Tedavi deneyimli sirotik/non-sirotik genotip 1a hastalarda NS5A RASs testi düşünülebilir•>100 kat direnç varsa tedavi non-sirotik hastalarda 12 hafta + ribavirin; sirotik hastalarda 24 hafta + ribavirin olmalı ya da alternatif tedavi rejimi başlanmalı	1, A
Sofosbuvir/velpatasvir <ul style="list-style-type: none">•Tedavi deneyimli sirotik/non-sirotik genotip 3 hastalarda ve 12 haftalık tedavi planlanan tedavi naive sirotik genotip 3 hastalarda NS5A RASs testi önerilir•Y93H pozitif ise tedaviye ribavirin eklenmeli	1, A
Daklatasvir + sofosbuvir <ul style="list-style-type: none">•12 haftalık tedavi planlanan tedavi deneyimli non-sirotik genotip 3 hastalarda ya da 24 haftalık tedavi planlanan tedavi naive sirotik genotip 3 hastalarda NS5A RASs testi önerilir•Y93H pozitif ise tedaviye ribavirin eklenmeli ya da alternatif tedavi rejimi başlanmalı	1, B

RASs Testi Yapılması Önerilmeyen Tedavi Rejimleri

Önerilmez	Kanıt Düzeyi
Elbasvir/grazoprevir •Hiç bir genotip 1b enfeksiyonda RASs testi önerilmez	1, A
Ledipasvir/sofosbuvir •Hiç bir genotip 1b enfeksiyonda NS5A RASs testi önerilmez •Naive genotip 1a enfeksiyonda NS5A RASs testi önerilmez •Naive non-sirotik genotip 1a veya 1b hastalarda viral yük <6 milyon IU/ml olup 8 haftalık tedavi düşünülen hastalarda NS5A RASs testi önerilmez	1, A
Sofosbuvir/velpatasvir •12 haftalık tedavi planlanan genotip 1,2,4,5,6 hastalarda RASs testi önerilmez	1, A
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir •12 haftalık tedavi planlanan genotip 1,2,3,4,5,6 hastalarda RASs testi önerilmez	1, A
Glecaprevir/pibrentasvir •8, 12 yada 16 haftalık tedavi planlanan genotip 1,2,3,4,5,6 hastalarda RASs testi önerilmez	1, A
Paritabrevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir+ribavirin; Paritabrevir/ritonavir/ombitasvir+ribavirin •Tedavi deneyimli ya da naive genotip 1 veya 4 hastalarda RASs testi önerilmez	1, A

DEA Deneyimli Hastalarda Yeniden Tedavi

- **Mevcut DEA ile daha uzun süreli tedavi + ribavirin**
 - NS5A ve NS3 **direnç test sonuçlarına göre** tedavi planlanmalı
 - **NS5A RASs yok ise** sofosbuvir + NS5A inhibitor (ledipasvir or velpatasvir) + ribavirin, 24 hafta
 - **NS5A RASs var, NS3 RASs (Q80K) yok ise** simeprevir + sofosbuvir + ribavirin, 24 hafta
 - **NS5A RASs ve NS3 RASs var ise** yeni DEA ile tedavi düşünülmeli
- **Yeni DEA ile tedavi**
 - Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
 - Glecaprevir/pibrentasvir

DEA Deneyimlilerde AASLD 2017 Önerileri

Non-NS5A İnhibitör + Sofosbuvir Deneyimli Genotip 1 Non-Sirotik/Kompanse Sirotik		
Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voxilaprevir (100mg) (genotip 1a)	12 hafta	I, A
Glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) (subtipten bağımsız)	12 hafta	IIa, B
Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) (genotip 1b)	12 hafta	IIa, B
Non-sirotiklerde alternatif: Ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) + ribavirin (simeprevir deneyimliler hariç)	12 hafta	IIa, B
NS5A İnhibitor Deneyimli Genotip 1 Non-Sirotik/Kompanse Sirotik		
Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voxilaprevir (100mg)	12 hafta	I, A
Alternatif: glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) (NS3/4 proteaz inhibitörü deneyimli olmayan)	16 hafta	IIa, B
Sofosbuvir + Ribavirin Deneyimli Genotip 2 Non-Sirotik/Kompanse Sirotik		
Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)	12 hafta	I, B
Glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg)	12 hafta	IIb, B
DEA (NS5A İnhibitör Dahil) Deneyimli Genotip 3 Non-Sirotik/Kompanse Sirotik		
Sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/ voxilaprevir (100 mg) (NS5A inhibitör deneyimli sirotiklerde ribavirin eklenmesi önerilir) (IIa, C)	12 hafta	I, A
DEA (NS5A İnhibitör Dahil) Deneyimli Genotip 4/5,6 Non-Sirotik/Kompanse Sirotik Hastalar		
sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voxilaprevir (100 mg)	12 hafta	I, A/IIb, B

EASL 2018: Yeniden Tedavi Önerileri

- DEA tedavide başarısız olunan hastalarda yeniden tedaviye başlamadan önce **direnç testi** yapılması yararlıdır **(B2)**
- Daha önce DEA tedavi (**PI ve/veya NS5A inhibitörü**) almış olan non-sirotik ya da kompanse sirotik hastalarda yeniden tedavide **12 hafta sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kombinasyonu** kullanılmalıdır **(A1)**
 - **Tedaviye yanıt ihtimali zayıf olan hasta grubu** (ileri fibrozis, birden fazla DEA temelli tedavi almış olmak, kompleks NS5A RAS profili) **12 hafta** süreyle **sofosbuvir + glecaprevir/pibrentasvir** kombinasyonu kullanılabilir **(B2)**
 - **Tedavisi çok güç olan hasta grubuna** (2 kez PI \pm NS5A inhibitör tedavisine yanıtız ve NS5A RASs +) **12 hafta sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kombinasyonu ya da sofosbuvir + glecaprevir/pibrentasvir kombinasyonu** ile birlikte **ribavirin** verilebilir ya da tedavi süresi **16-24 haftaya** uzatılabilir **(C2)**

Gerçek Yaşamdan Olgular

- **Olgu 1:** 22 y, erkek, geçmişte IV ilaç kullanımı
- **Naive genotip 1b kronik hepatit C**
 - ALT 71 IU/L
 - Fibrozis evre 2
 - HCV-RNA: 841000 IU/ml
- **Aralık 2017:** 12 hafta süreyle Exviera + Viekirax
- **Aralık 2017:** HCV-RNA negatif (tedavinin 1. ayı)
- **Ocak 2018:** HCV-RNA negatif (tedavinin 2. ayı)
- **Mart 2018:** HCV-RNA 7240 IU/ml, ALT 60 IU/L (tedavi sonu)
- **Nisan 2018:** ALT 305 IU/L, HCV-RNA: 392000 IU/ml, **Genotip 2b** (sekans analizi)
- Re-enfeksiyon için risk faktörü/riskli davranış yok
- RASs yok
- Mikst enfeksiyon? Yanlış genotip?
- Yeniden tedavi ?

Gerçek Yaşamdan Olgular

- **Olgu 2:** 38 y, erkek
- **Naive genotip 1b kronik hepatit C**
 - ALT 95 IU/L
 - Fibrozis evre 3
 - HCV-RNA: 3310000 IU/ml
- **Kasım 2017:** 12 hafta süreyle Exviera + Viekirax
- **Aralık 2017:** HCV-RNA negatif (tedavinin 2. ayı)
- **Şubat 2018:** HCV-RNA 22600000 IU/ml, ALT 281 IU/L (tedaviden 1 ay sonra)
- **Mart 2018:** ALT 467 IU/L, HCV-RNA: 12300000 IU/ml, **Genotip 3a** (sekans analizi)
- Re-enfeksiyon için risk faktörü/riskli davranış yok
- RASs yok
- Mikst enfeksiyon? Yanlış genotip?
- Yeniden tedavi ?

Eve Götürülecek Mesajlar.....

- **Hepatit C tedavisinde az da olsa DEA tedavide başarısızlık riski var**
- **Doğru genotip tayini tedavi başarısı için oldukça önemli**
 - Sekans analizi
- **Risk gruplarında mikst genotip olasılığı akılda tutulmalı**
 - IV ilaç kullananlar, sık kan nakli yapılanlar ...
- **Direnç bariyeri yüksek pangenotipik DEA rejimler bazı sorunların çözümünde avantajlı olabilir**
 - yanlış genotip tayini
 - mikst genotip enfeksiyonlar
 - tedavi deneyimli hastalar
- **Bazı hasta gruplarına daha fazla dikkat edilmeli ve eğitim verilmeli**
 - HIV ko-enfeksiyonu olanlar (ilaç etkileşimleri)
 - IV ilaç kullananlar/mahkumlar (re-enfeksiyon, tedavi uyumsuzluğu)
- **Ülkemizde yeniden tedavi için gerekli düzenlemeler yapılmalı ve kriterler belirlenmeli (direnç testi ? tedavi seçenekleri ve geri ödeme şartları ?)**



Teşekkürler.....