

HCV Proteaz İnhibitörlerinde Türkiye Direnç Profili

Doç. Dr. Murat Sayan
Kocaeli Üniv. Hast.
PCR Birim Sorumlusu Öğr. Üyesi.
E-posta: sayanmurat@hotmail.com
Tel: 0533 6479020



VHÇG Atölye
21 Eylül 2013, İstanbul.

HCV, bazı özellikleriyle HBV ve HIV'den ayrılmaktadır.

Virus	HIV	HBV	HCV
Genom	RNA	DNA	RNA
Mutasyon sıklığı	Çok yüksek	Yüksek	Çok yüksek
Günlük viral üretim	10^{10}	10^{13}	10^{12}
Viral genetik arşiv	Evet	Evet	Hayır*
İlaç hedefleri	Çoklu	Tek	Çoklu
Kesin tedavisi	Yok (entegre viral DNA)	Yok (cccDNA)	Olabilir
Tedavinin amacı	Hayat boyu süpresyon	Hayat boyu süpresyon	Kür: Plazma + KC'in HCV'den temizlenmesi

*Neden HCV enfeksiyonunda viral genetik arşiv oluşmaz?

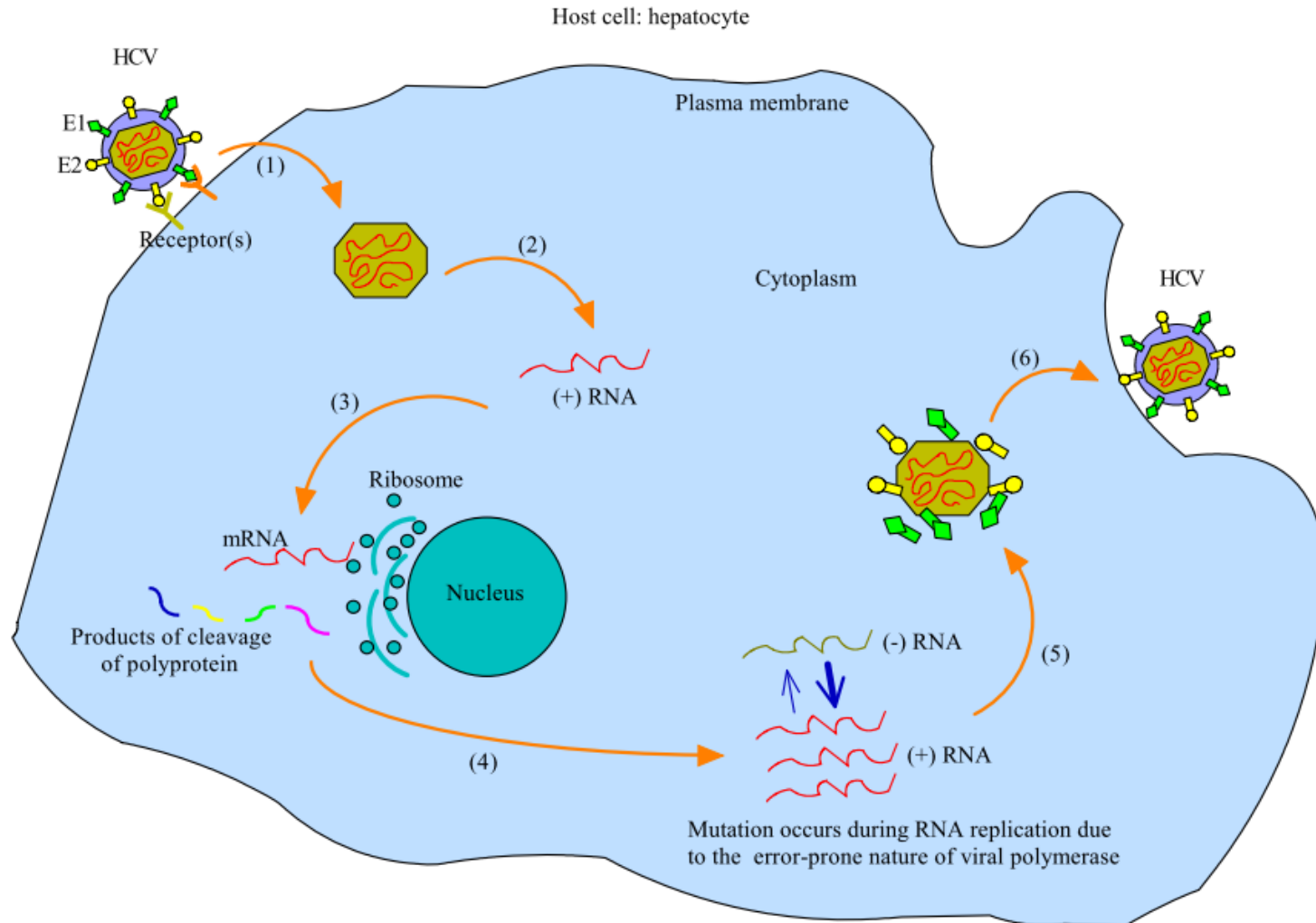
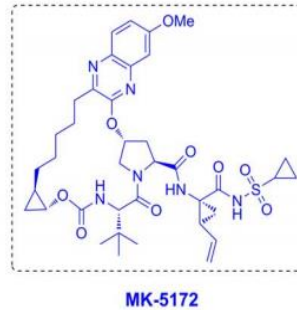
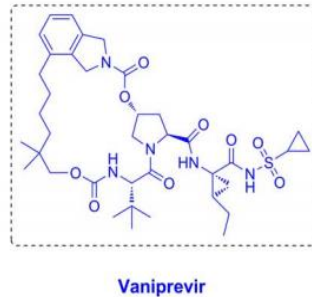
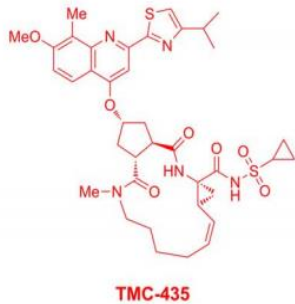
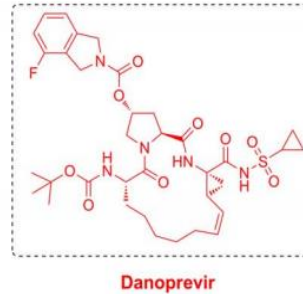
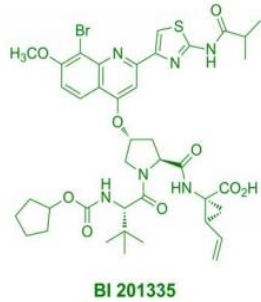
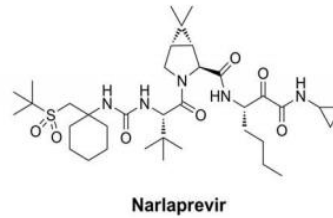
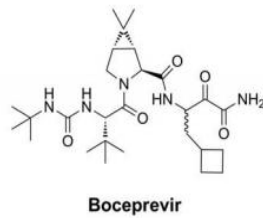
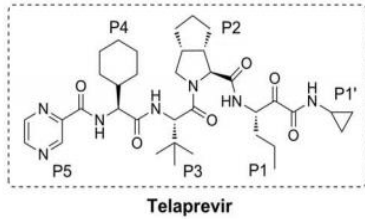
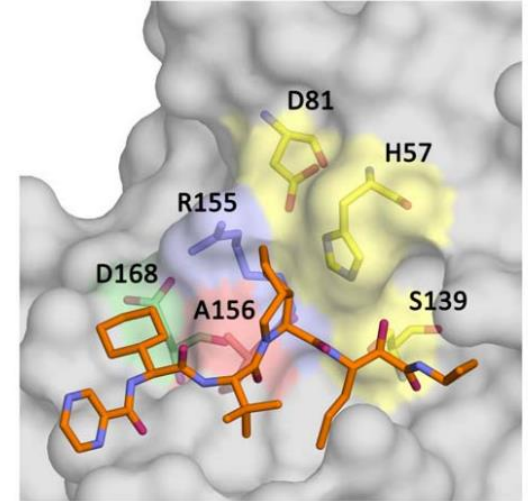


Fig. 1 *HCV life cycle.* (1) Following viral binding, receptor-mediated endocytosis, and membrane fusion,

Tüm antiviral ajanlar dirençli varyantların seçilimine neden olur.



(a) Telaprevir



Kronik HCV hastalarında 3'lü tedavi öncesinde
Telaprevir/Boceprevir ilaç direnci mutasyonları
bulunabilir mi?

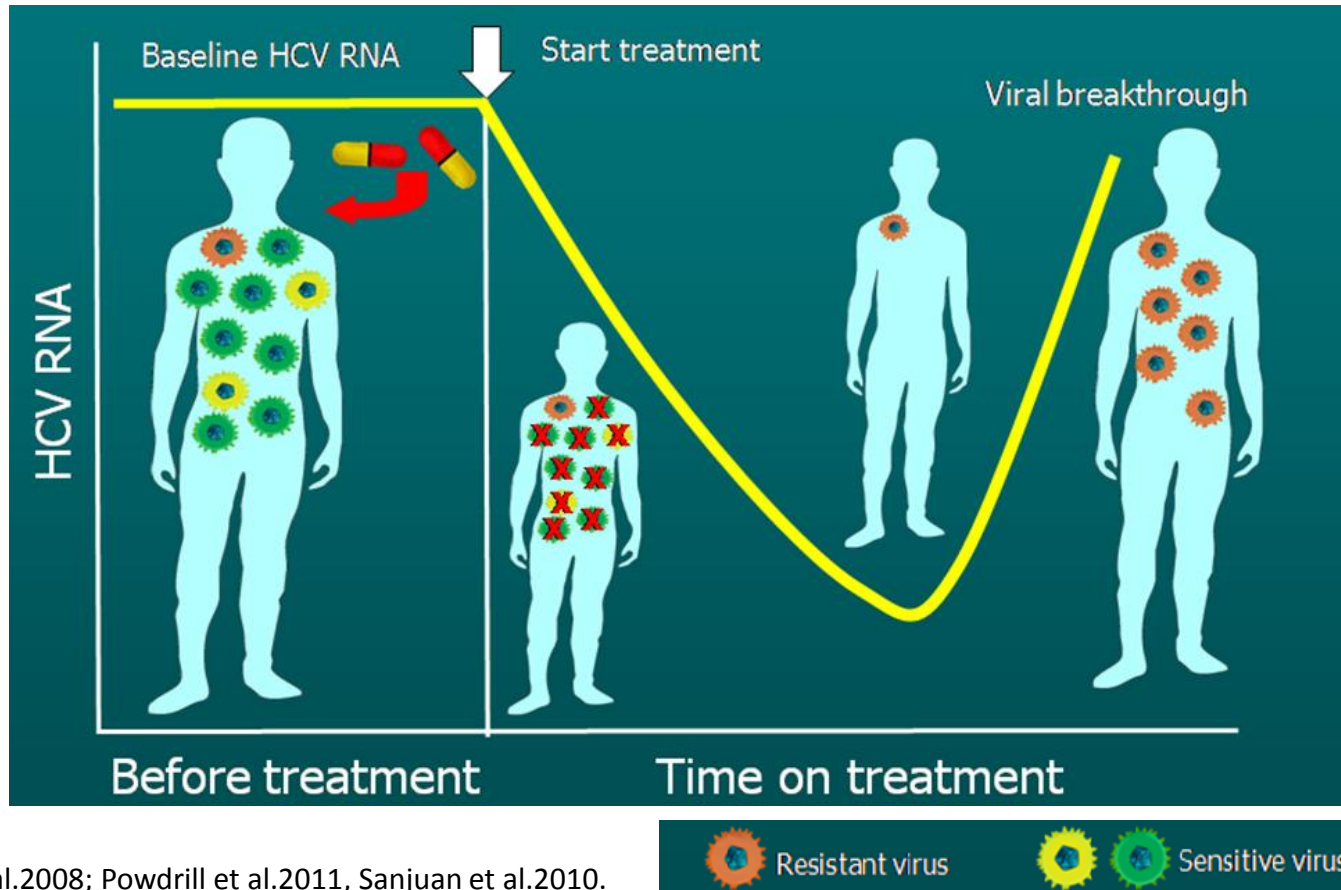
A.EVET

B.HAYIR

C.BİLMİYORUM

Doğal direnç

Dirençli varyantlar doğal olarak meydana gelebilir ve tedavi öncesinde bulunabilir.



Türkiye’de naif hastalarda ilaç direnci

Viral populasyon sekanslama

HBV

n=88

ilaç direnci; **%17**

Sayan M., *et al.* Journal of Viral Hepatitis, 2010;17(1):23-27

HIV

n=117

ilaç direnci; **%7.6**

Sayan M., *et al.* Jpn J Infectious Diseases, 2013;66:306-311

HCV

Klimik VHÇG Ulusal Projesi:

Türkiye’nin HCV ilaç direnci haritası

n=?, ilaç direnci; ?

DAA'lar ile tedavi uygulamadan önce bir direnç testi uygulamamız gerekli mi?

Faz III sonuçları?

Telaprevir ve boseprevirle hayır mı?

Genellikle hastaların <%2.8'inde dirençli varyantlar tespit edilebilmektedir^{1,2}

Başlangıçta varyantlar mevcut olması SVR elde edilmesini engellememektedir^{1,3,4}

Çalışma 1

Daha önce tedavi görmemiş 570 hastaya ilişkin popülasyon dizi analizi¹

- <%1

Çalışma 2

Daha önce tedavi görmemiş olan 570 hastaya ilişkin direkt dizi analizi ²

- %0.3–2.8

Çalışma 3

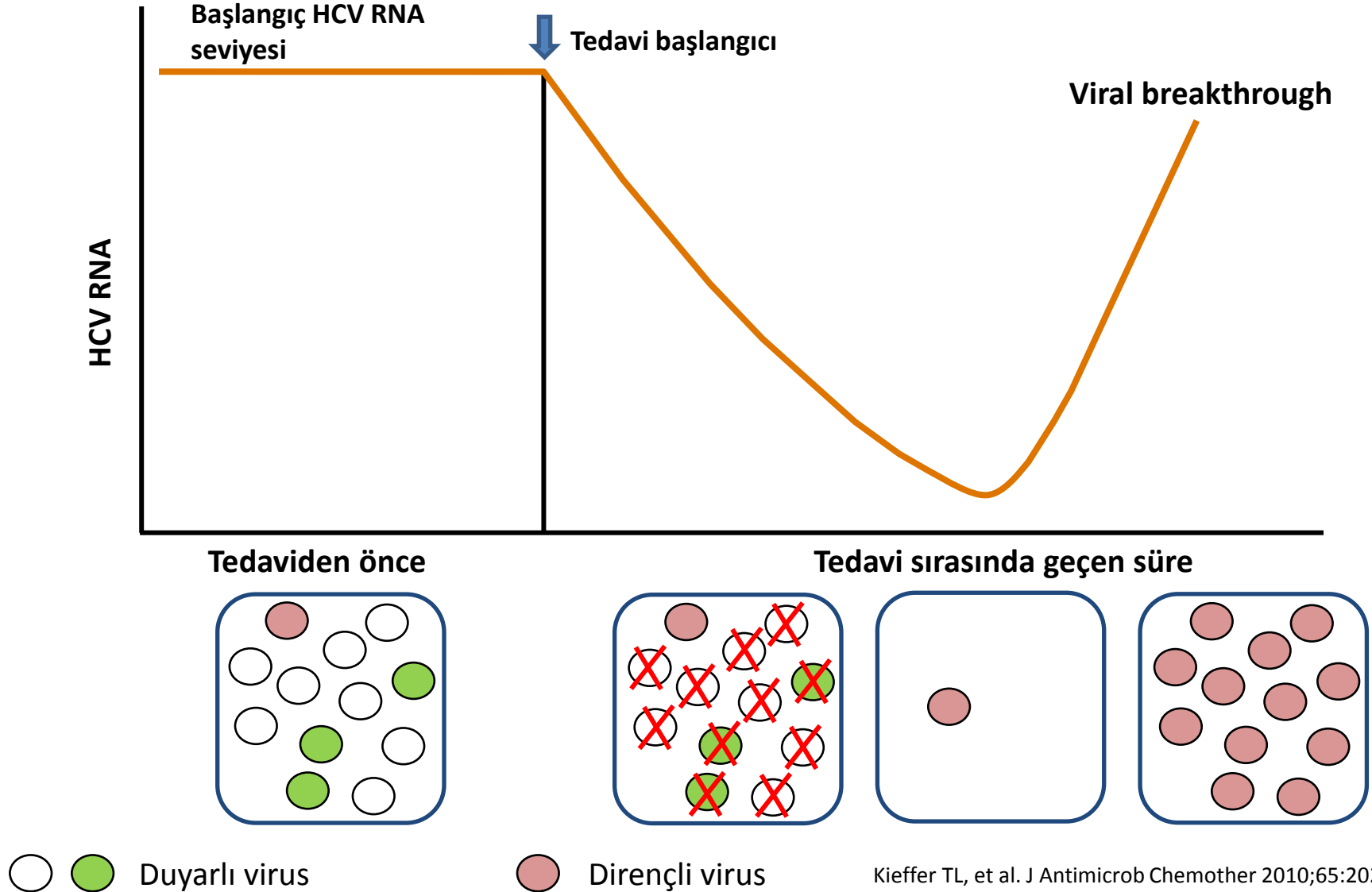
Daha önce Peg-IFN/RBV ile tedavi edilmiş olan hastalara ilişkin popülasyon dizi analizi ⁴

- %0.3–1.8

1. Bartels DJ, et al. J Infect Dis 2008;198:800–7; 2. Kuntzen T, et al. Hepatology 2008;48:1769–78

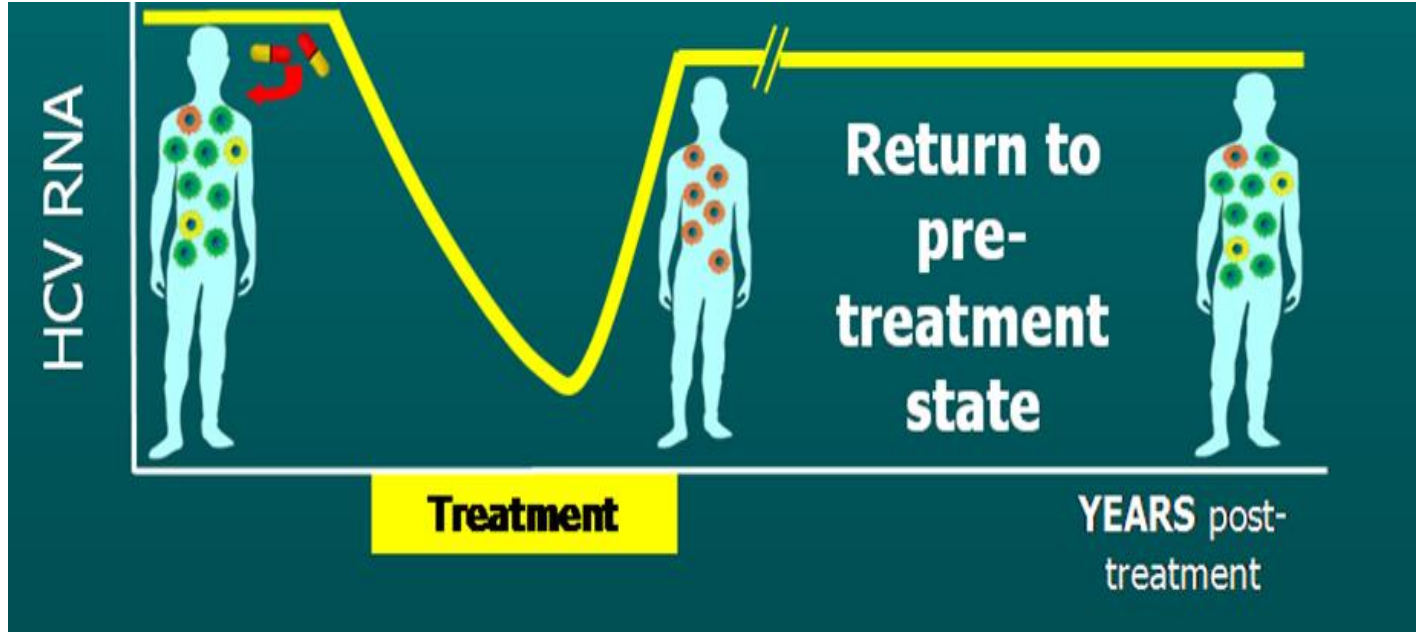
3. Vierling JM, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):702A; 4. De Meyer S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl. 1):S475

HCV RNA yükünün sık takibi ile tedavide başarısızlık ve direnç erkenden tespit edilebilir.



Tedaviye uyum

Uyumsuz hasta tedavilerinde, var olan telaprevir ve boceprevir direnci yeniden ortaya çıkabilir.



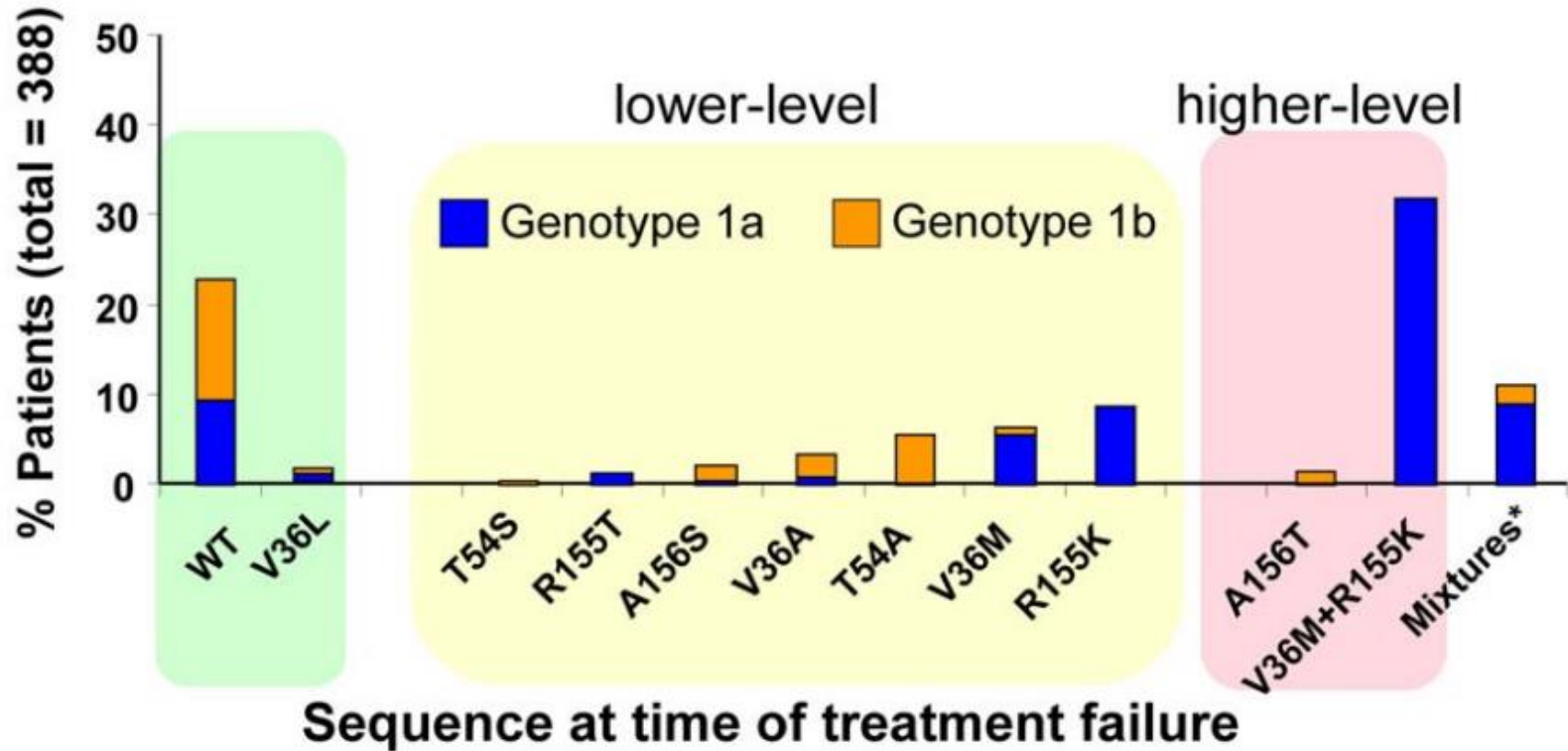
Telaprevir ve boceprevirle ilişkili dirençli varyantlar ve çapraz direnç

	Telaprevir	Boceprevir	
Dirençteki artış [†]	T54A/S	V36M/A, T54S	Düşük
	V36A/M, R155K/T, A156S	V55A, R155K/T, V170A, T54A, A156S	Orta
	A156V/T	A156T	Yüksek

*Telaprevir ve boceprevirle ikili mutantlar da bildirilmiştir; [†]HCV replikon testinde IC₅₀'de meydana gelen misli değişiklikle ölçülmüştür

1. Kieffer T, et al. Hepatology 2007;46:631–9
2. Kieffer T, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):879A; 3. De Meyer S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl. 1): S475
4. Susser S, et al. Hepatology 2009;50:1709–18; 5. Zeuzem S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl. 1):S4

Zaman içinde viral ortama yüksek dirençli varyantlar hakim olurlar. Tedavi, viral breakthrough saptandığında hemen kesilmeli midir?



*Mixtures (n=43): V36A/M, T54A/S, A156S/T/V, V36V/A+T54T/A, V36M+T54S, V36A+I132V, V36L/M+R155K, V36L+R155K, V36V/A+R155R/K, V36A/M+R155R/K, V36V/I+R155R/K, V36M+A156S, V36V/M+A156A/S, V36V/M+A156A/T, T54S+R155K, T54T/S+R155R/K, T54S+A156T, I132I/V+R155K, R155G+D168N, R155T+D168N, V36L+T54S+I132V, V36M+T54S+I132V, V36V/M+T54T/S+R155K, V36A/M+T54T/S+R155R/K, V36M+R155K+A156A/S, V36V/M+R155R/K+A156A/S, V36V/M+R155R/K+A156V/T

Türkiye’de HCV NS3 inhibitörlerinin direncinden sorumlu mutasyonlar analiz edilmekte midir?

A.EVET

B.HAYIR

C.BİLMİYORUM



VHÇG ulusal proje

“Türkiye’nin kronik hepatit C
oral antiviral ilaç direnci
haritası”

Projenin özellikleri

- Proje, “gerçek yaşam” temeline dayanmaktadır.
- Proje, anlık ve sürekli bir izleme dayanmaktadır
- Analiz edilecek hasta sayısı önceden tanımlanmış değildir.
- Projenin belirlenmiş bir bütçesi bulunmamaktadır.
- Proje, kaynak bulunduğu sürece devam edecektir.

Analiz, metodoloji, çıktılar:

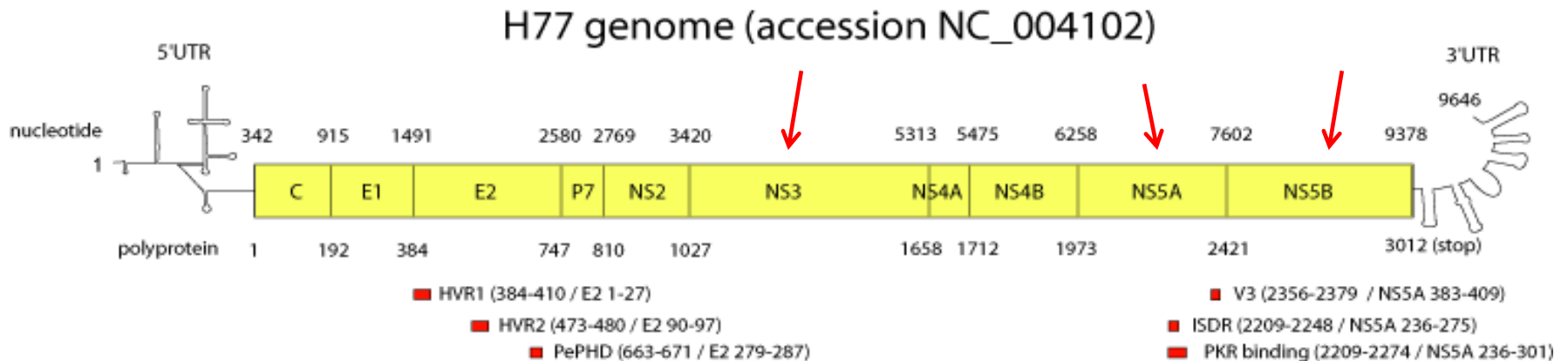
Projenin metodolojisi

- Proje, direkt (populasyon) sekanslama yöntemi ile veri üretmektedir.
 - RNA izolasyonu
 - cDNA yapımı
 - HCV PCR (nested)
 - PCR ürün saflaştırma
 - HCV sekanslama
 - Analiz ve raporlama

Analiz edilecek bölgeler

REVERS TRANSKRIPTAZ (RT): kodon: 2421-3012

PROTEAZ : kodon: 1027-1658



NS3 inhibitörlerinde ilaç direnci analizi kaç ilaç için yapılmaktadır?

A.1

B.2

C.3

D.4

Sequence Information				
Identifier:	A.Ö			
Predicted subgenotype based on NS3:	1b (similarity to subgenotype reference = 92.84%)			
Included NS3 region codons:	67 - 165 (similarity to reference = 92.88%)			
Mutations NS3 region:	G69D, P70Q, I71F, P86Q, P89S, M94L, V114I, V150A, F154S, R155G, A156L			
Used reference for NS3 region:	D90208			
Drug Resistance				
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis	Fold Change	
Boceprevir	155G	resistant	20	
Telaprevir	155G	resistant	7.4	
Simetrevir	none	susceptible	-	
Faldaprevir	none	susceptible	-	
Detailed Mutation Information				
Mutation		Fold Change	Resistance analysis	
Boceprevir				
155G		0 - 20	resistant	
Telaprevir				
155G		7.4	resistant	

Sequence Information				
Identifier:	KOU rutin, Z.B			
Predicted subgenotype based on NS3:	1b (similarity to subgenotype reference = 96.29%)			
Included NS3 region codons:	41 - 181 (similarity to reference = 90.78%)			
Mutations NS3 region:	S61N, P86Q, M94L, V114I, S125A, R130K, I132V, S147L, V150A, I170V, N174S, L175M			
Used reference for NS3 region:	D90208			
Drug Resistance				
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis	Fold Change	
Boceprevir	none	susceptible	-	
Telaprevir	132V	possibly resistant	1.8	
Simetrevir	none	susceptible	-	
Faldaprevir	none	susceptible	-	
Detailed Mutation Information				
Mutation		Fold Change	Resistance analysis	
Telaprevir				
132V		1.8	possibly resistant	

Sequence Information				
Identifier:	Hemodiyaliz Ünitesi, CA			
Predicted subgenotype based on NS3:	1a (similarity to subgenotype reference = 94.88%)			
Predicted clade of subgenotype based on NS3:	I (similarity to subgenotype clade reference = 94.88%)			
Included NS3 region codons:	39 - 181 (similarity to reference = 97.2%)			
Mutations NS3 region:	Q80K, P86T, L153I			
Used reference for NS3 region:	H77			
Drug Resistance				
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis	Fold Change	
Boceprevir	none	susceptible	-	
Telaprevir	none	susceptible	-	
Simetrevir	80K	resistant	420	
Faldaprevir	80K	resistant	2.2	
Detailed Mutation Information				
		Mutation	Fold Change	Resistance analysis
Simetrevir		80K	420	resistant
Faldaprevir		80K	2.2	resistant

Dünyada tedavi öncesi Telaprevir direnci mutasyonlarında patern ve prevalans

Yazarlar	Ülke	Yıl	Hasta, n	HCV genotip	Mutasyon paterni	Prevalans	Kaynak
Andonov ve ark.	Kanada	2013	85	1a	V36L, T54S, V55A	%10.6	Can J Gastr 2013; 27(7):414-46
Hoffman ve ark.	Brezilya	2013	68	1	V36L, T54S, V55A	%4.4	Virol J_2013;14;10:57
Palanisamy ve ark.	İsveç	2013	126	1a	V36L, Q80K/R, T54A/S, V55A	%28	Antiviral Res 2013; 99(1):12-17
De Meyer ve ark. <u>REALIZE Faz III</u>	Belçika	2012	662	1	V36A/M, T54A/S, <u>R155I/K/M/T,</u> <u>A156S</u>	%18	Hepatology 2012; 56(6):2106-15
Vicenti ve ark.	İtalya	2012	106	1a + 1b	Q80K, V36L, T54S, V55A	%19.3	J Antimicrob Chemother 2012; 67(4):984-7
Vallet ve ark.	Fransa	2011	233	1,2,3,4,5	V36L, T54S, Q80K/R, D168Q, V170T	%2-100	Antivir Ther 2011; 16(7):1093-102

Türkiye’de Telaprevir başlanan hastalarda doğal dirençten sorumlu mutasyonların sıklığı nedir?

A.%5

B.%15

C.%25

D.%35

Tablo 2. Telaprevir tedavisine alınan KHC hastalarında (n=56) NS3 inhibitörleri direnç analizi sonuçları

Antiviral	Genotipik direnç, n(%)						
Telaprevir	13 (%25) 2 (%3.5) (klinik direnç)*						
Boceprevir							
Telaprevir + Boceprevir (çapraz direnç)							
Simeprevir							
Faldaprevir							

*İki hastada viral breakthrough gelişti ve telaprevir tedavisine hemen son verildi.
Bu hastalar her ay mutant varyantlar yönünden izleniyor.

Tablo 3. Tedavi naif KHC hastalarında (n=61) NS3 inhibitörleri direnç analizi sonuçları

Hasta kategorisi Antiviral		Genotipik direnç, n(%)	Mutasyon karakteri	
Telaprevir	Rutin polk. (n=28)	5 (%17.8)		
	Hemodiyaliz (n=33)	5 (%15)		
	Rutin polk. (n=28)			
	Hemodiyaliz (n=33)			
	Rutin polk. (n=28)			
	Hemodiyaliz (n=33)			
	Rutin polk. (n=17)			
	Hemodiyaliz (n=28)			
	Rutin polk. (n=17)			
	Hemodiyaliz (n=28)			

Soru & Cevap

