

Hepatit C'de Antiviral Direncin Klinik Pratięe Yansımaları

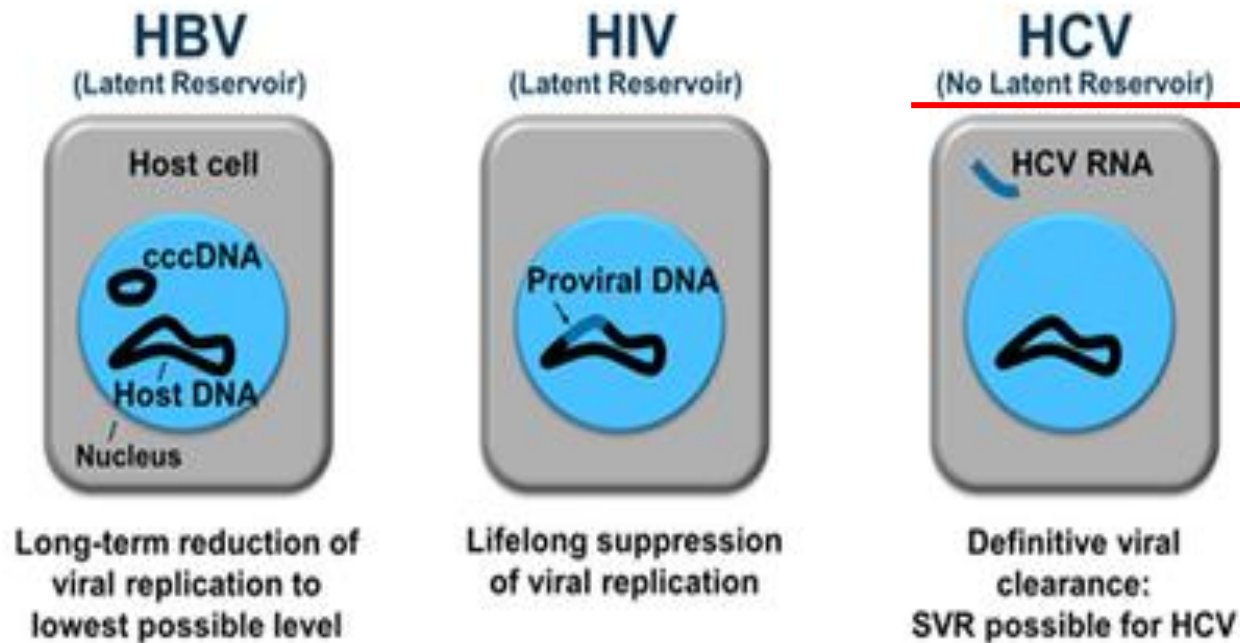


Doç.Dr. Murat Sayan
Kocaeli Üniv., Rutin PCR Lab. Sorumlu Öğrt.Üyesi
Yakın Doęu Üniv., DESAM Kurucu Öğrt.Üyesi
sayanmurat@hotmail.com
0533 6479020

HepAtölye III,
4-6 Aralık, 2015.
İstanbul

Neden KHC'de kalıcı viral yanıt mümkündür?

Different Virus Replication Strategies: Different Treatment Goals



SVR = sustained virologic response

Kieffer TL, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:202-212.

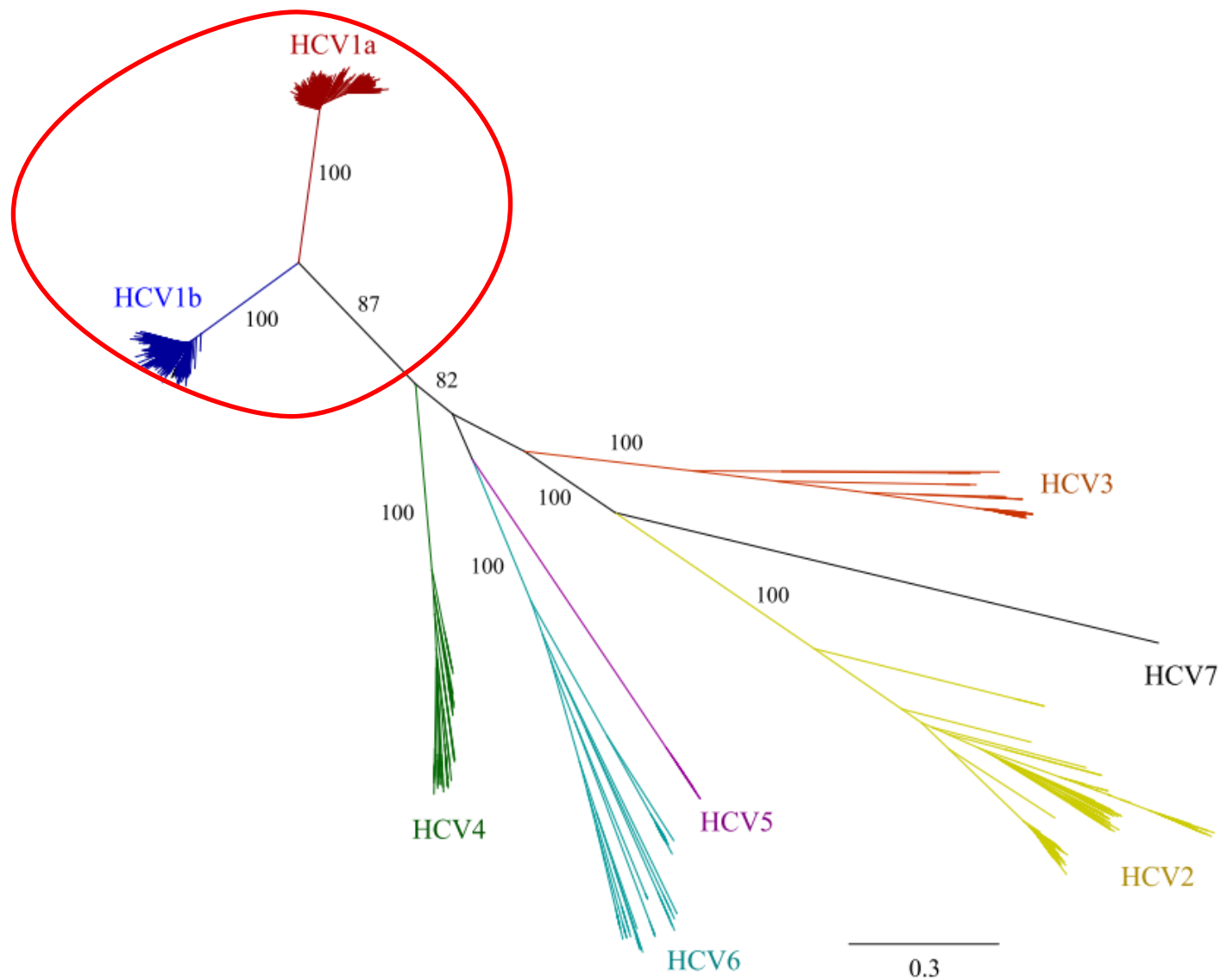


Figure 1. Phylogenetic tree of HCV full-genome sequences.

HCV ilaç direnci analizi; hangi teknik?

Genotipik analizler

- Viral populasyonu direkt sekanslama
 - NS3/4A
 - NS5A
 - NS5B
- Klon analizi
- Ultra deep/yeni nesil viral sekanslama

Dirençli viral populasyon eşiği
Metodolojik uygunluk

• > %15- 20

• Uygun

• < %5

• Zor

• < %5

• Pahalı

HCV ilaç direnci analizi; ne zaman?

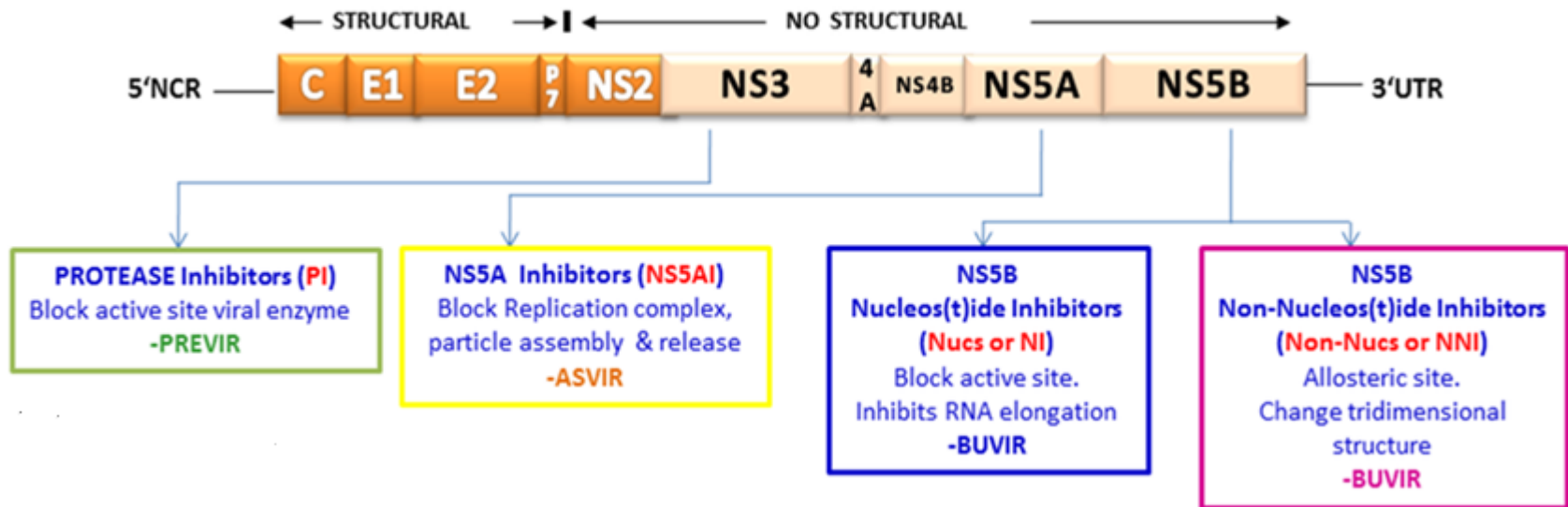
Tedavi öncesinde

- Bulaşıcı (transmitted) mutasyonların varlığında
- Doğal gelişen mutasyonların belirlenmesinde
- Önceki tedavilerin başarısız olması durumunda
- Çapraz direnci belirlemede; ilaç ya da kombinasyon seçimi

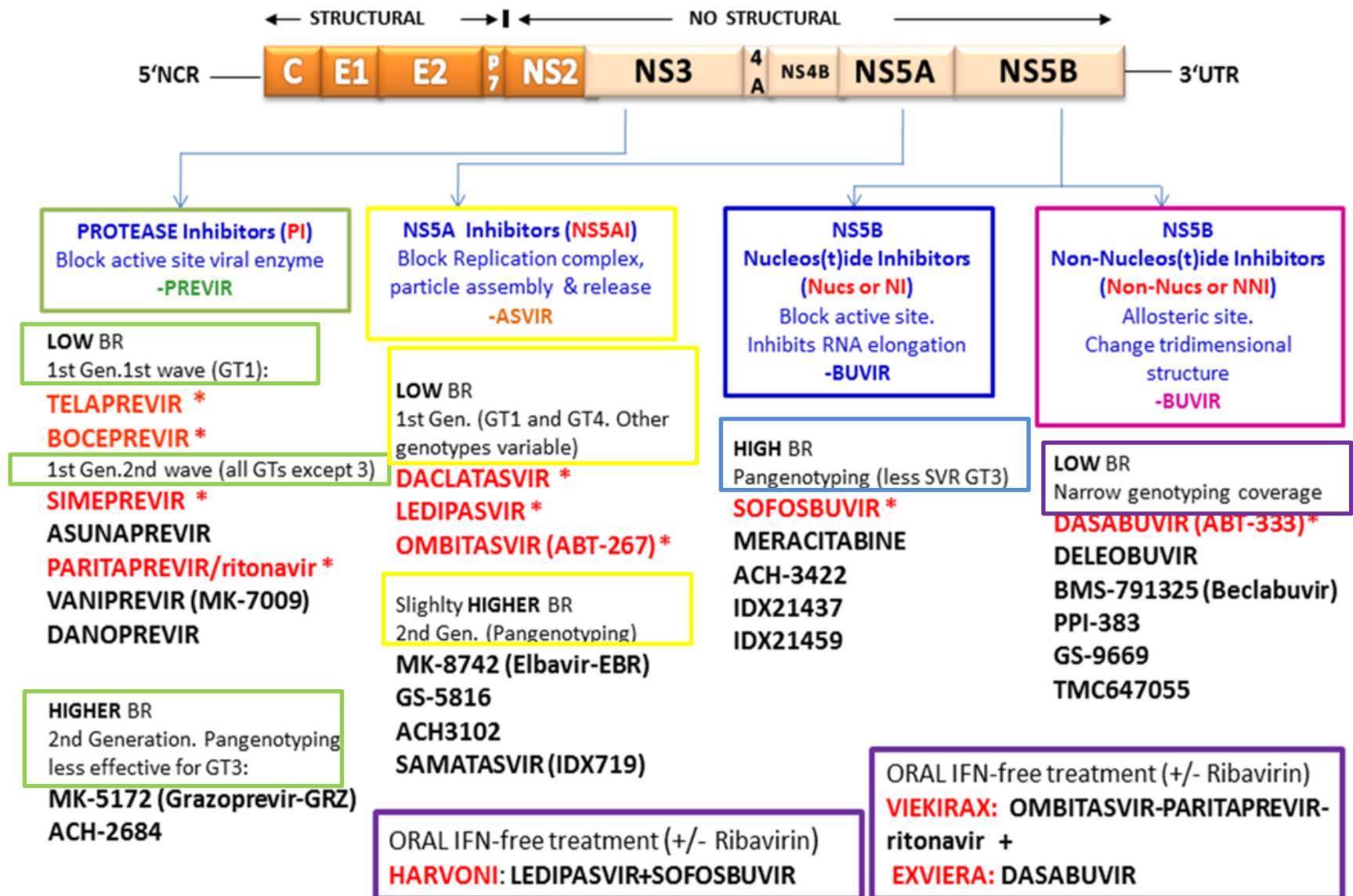
Tedavi sırasında ve sonrasında

- Viral rebound geliştiğinde
- Suboptimal tedavi yanıtında
- Tedavi başarısızlığında
- KVV sonrası relaps geliştiğinde
- Gelecekteki tedavileri belirlemede

KHC'nin antiviral tedavilerinde çok sayıda gen hedefi bulunmaktadır



KHC'de kombinasyon tedavileri, antiviral direncin analizini gerekli kılmaktadır.



BR= barrier to resistance. * Approved

KHC'nin antiviral tedavilerinde analizini yaptığımız mutasyonlar:

NS3/4A

Boceprevir



Telaprevir



Simeprevir



Asunaprevir



Paritaprevir



NS5B

Sofosbuvir



Dasabuvir



NS5A

Daclatasvir



Ledipasvir



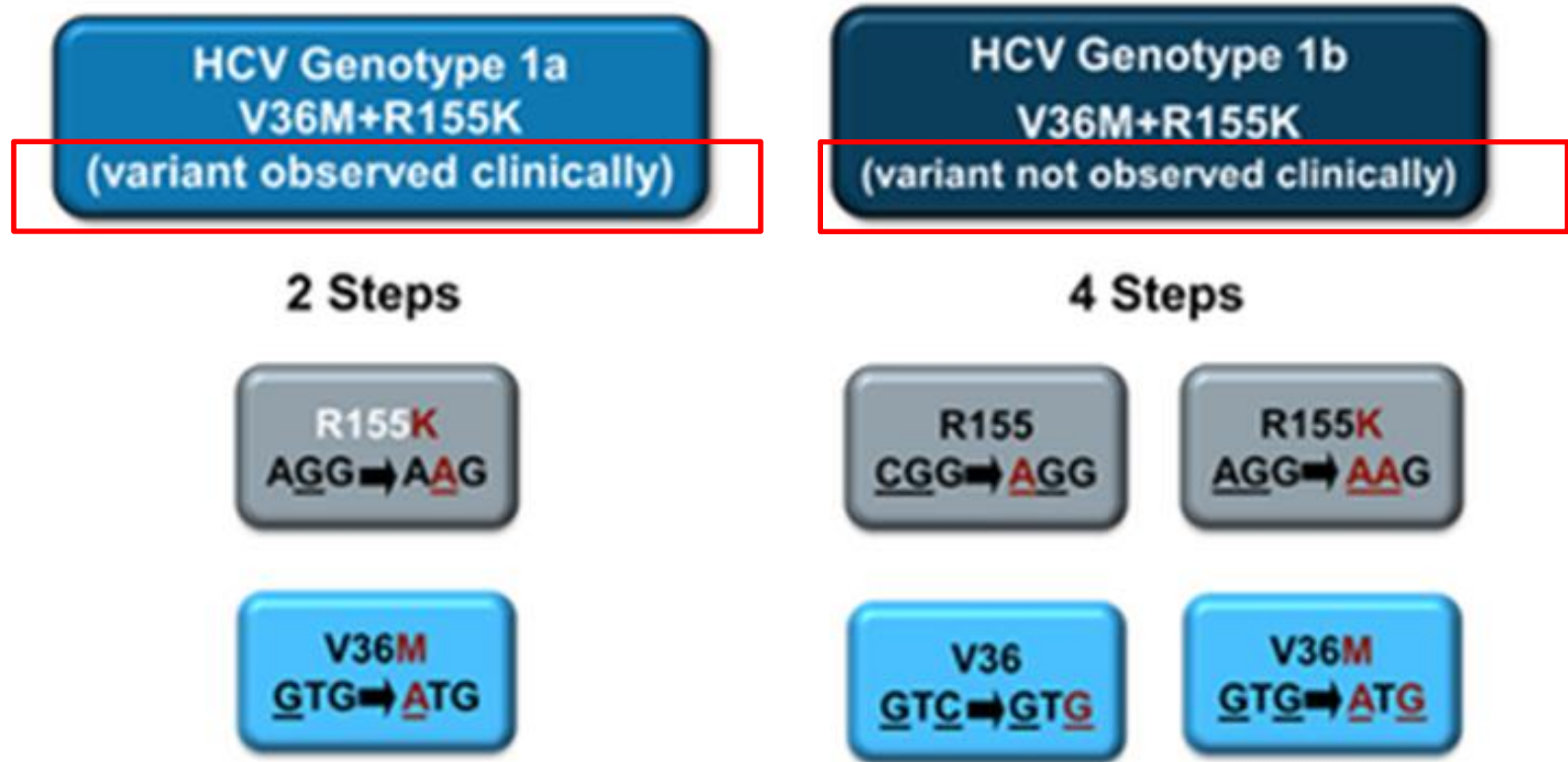
Ombitasvir



KHC'nin antiviral tedavilerinde HCV subtiplerinin önemi olacak mı?

Variants	HCV1	HCV1a	HCV1b	DAA
NS3				
V36L	1%	1.2%	0.5%	Telaprevir
	1%	1.2%	0.5%	Asunaprevir
	1%	1.2%	0.5%	Boceprevir
Q80K	24.2%	39.3%	0.25%	Simeprevir
	24.2%	39.3%	0.25%	Asunaprevir
S122T	1.8%	0%	4.7%	Simeprevir/Asunaprevir
S122R	0.7%	1.1%	0%	Simeprevir
S122N	1.3%	0%	3.4%	Asunaprevir
D168Q	0%	0%	0%	Simeprevir
D168E	0.5%	0.2%	1%	Simeprevir/Asunaprevir/Paritaprevir
I170V	27.1%	2.8%	65.6%	Boceprevir
M175L	61%	98%	1%	Boceprevir
NS5A				
L28M	58.5%	94%	2.5%	Daclatasvir
M28V	2.7%	4.2%	0.25%	Daclatasvir/Ombitasvir
R30Q	62.5%	97.5%	7%	Daclatasvir
Q30K	0.3%	0%	1%	Daclatasvir
Q30R	35.4%	0.3%	91%	Daclatasvir/Ledipasvir/Ombitasvir
L30S	0%	0%	0%	Daclatasvir
L31M	2%	1.1%	3.4%	Daclatasvir/Ledipasvir
NS5B				
A421V	10%	12.7%	5.7%	Beclabuvir
S556G	3.9%	1.1%	8.4%	Dasabuvir

Genotip 1a ve 1b, farklı ilaç direnci eşiklerine sahip olabilir.



Variants	HCV2	HCV3	HCV4	HCV5	HCV6	DAA
NS3						
V36L	99.4%	100%	100%	100%	83.9%	Telaprevir
	99.4%	100%	100%	100%	83.9%	Asunaprevir
	99.4%	100%	100%	100%	83.9%	Boceprevir
Q80K	0%	0%	0%	0%	0%	Simeprevir
	0%	0%	0%	0%	0%	Asunaprevir
S122T	1.2%	0%	87.5%	100%	30.9%	Simeprevir/Asunaprevir
S122R	77.2%	0%	0%	0%	0%	Simeprevir
S122N	0%	0%	0%	0%	44.4%	Asunaprevir
D168Q	0%	100%	0%	0%	0%	Simeprevir
D168E	0%	0%	0%	66.7%	3.7%	Simeprevir/Asunaprevir/Paritaprevir
I170V	3.1%	7.7%	96.4%	33.3%	58%	Boceprevir
M175L	98.1%	100%	100%	100%	0%	Boceprevir
NS5A						
L28M	0%	96.2%	10.7%	0%	1.9%	Daclatasvir
M28V	0%	0%	1.8%	0%	54.5%	Daclatasvir/Ombitasvir
R30Q	0%	0%	5.4%	100%	0%	Daclatasvir
Q30K	97.5%	17.4%	0%	0%	0%	Daclatasvir
Q30R	2.5%	0%	68.1%	0%	32.1%	Daclatasvir/Ledipasvir/Ombitasvir
L30S	0%	1.9%	10.7%	0%	0%	Daclatasvir
L31M	72.8%	7.7%	83.9%	0%	0%	Daclatasvir/Ledipasvir
NS5B						
A421V	81.5%	100%	89.3%	44.4%	100%	Beclabuvir
S556G	0%	69.2%	80.4%	66.7%	2.5%	Dasabuvir

Tedavi öncesi var olan mutasyonlar, KVV'i etkiler mi?

C-WORTHY çalışması: genotip 1 ile enfekte hastalarda
grazoprevir + elbasvir ± ribavirin tedavisi

	NS3 variants at baseline		<u>NS5A variants at baseline</u>	
	NO	YES	NO	YES
N	141	75	191	25
SVR ₁₂ (HCV RNA < 25 IU/ml)	92%	91%	95%*	68%*
Mutations detected	Most prevalent NS3 variants at failure : Y56H A156T D168A/N		Most prevalent NS5A variants at failure : Q30R/H L31M Y93H/N	

* $p < 0.001$

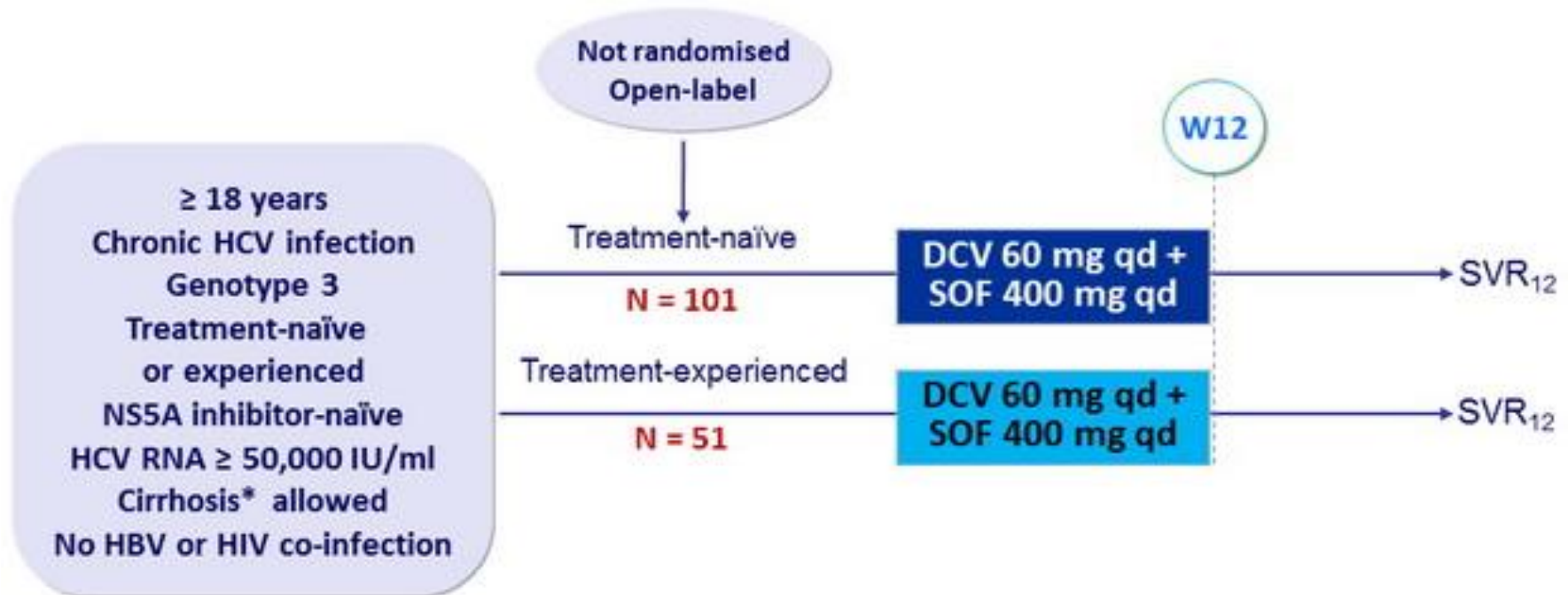
APASL 2015, A#1177, Chayama ve ark.

İnterferon ve Ribavirin'siz PTV/R ve **Ombitasvir** rejimin **HCV Genotip 1b** ile Enfekte, Tedavi Deneyimli Japon Hastalardaki Uzun Dönem Etkinliği ve Güvenliği

	KVY24 yanıtı sızlığının sebepleri			
	PTV/r (100/100 mg) + OBV		PTV/r (150/100 mg) + OBV	
	12 hafta	24 hafta	12 hafta	24 hafta
Tedavi sonrası 24. haftada nüks	0	0	1	0
Erken devamsızlık*	0	0	1	0

- KVY 24'e ulaşan hiçbir hasta tedavi sonrası 48 hafta boyunca nüks yaşamadı.
- KVY oranları, başlangıç NS3 ve NS5A direnç ile ilişkili amino asit varyantlarına bağlı olarak etkilenmemiştir.

ALLY-3 Çalışması: HCV genotip 3'ün DCV + SOF tedavisi



- **Virolojik breakthrough: yok**
- **Tedavi sonrası relaps: var**
 - Dirençli varyantlar
 - Y93H, n = 9
 - L31I, n = 1

APASL 2015, A#1315, Pilot-Matias ve ark.

HCV Genotip 1b ile Enfekte, İnterferon ve Ribavirin'siz **Ombitasvir ve**

Paritaprevir/ritonavir Rejim Tedavisi Alan Japon ve Batılı Hastalarda Direnç Belirlenmesi

M12-536 ve PEARL-I çalışmalarında virolojik başarısızlık görülen Japon ve ABD/AB'li hastalarda, başlangıç ve tedavide gelişen direnç ile ilişkili varyant prevalanslarının belirlenmesi için NS3A/4A ve NS5A genlerinde popülasyon dizilemesi yapılmıştır.

Başlangıçta tespit edilen direnç ile ilişkili varyantlar:

- NS5A-Y93H en yaygın olanıydı: Japon hastalarda %5.4 [4/74] ve ABD/AB'li hastalarda %7.4 [13/176]
- Önceden NS5A-Y93H varyantı bulunan 4/4 Japon ve 11/13 ABD/AB'li hastalar KVV'ye ulaşmıştır.
- NS3/4A direnç ile ilişkili varyantlar nadirdi.

Virolojik başarısızlıktan sonra tespit edilen direnç ile ilişkili varyantlar:

- Her iki çalışmada da altışar hasta virolojik başarısızlık yaşamıştır.
- NS3: D168V (N=5), Y56H+D168A (N=1)
- NS5A: Y93H (N=3), P58S+Y93H (N=2), L28M+R30Q+Y93H (N=1)

Başlangıç ve tedavide gelişen NS3/4A ve NS5A direnç ile ilişkili varyantlar Japonya ve ABD/AB'deki çalışmalarda benzerdi.

NS3 ve NS5A dizilerinin filogenetik analizi coğrafi kümeleşmeye dair bir belirti göstermemiştir.

Direnç ile ilişkili varyantlar (NS5A-Y93H dahil) başarısızlık öngörmemektedir.

APASL 2015, A#2047, Wang ve ark.

NS5B C316N'nin Tespiti — Ultra Derin Dizilemeyle Tedavi Naif **HCV Genotip 1b** ile Enfekte Hastalarda **Sofosbuvir**'e Karşı Direnç Geliştiren bir Mutasyon

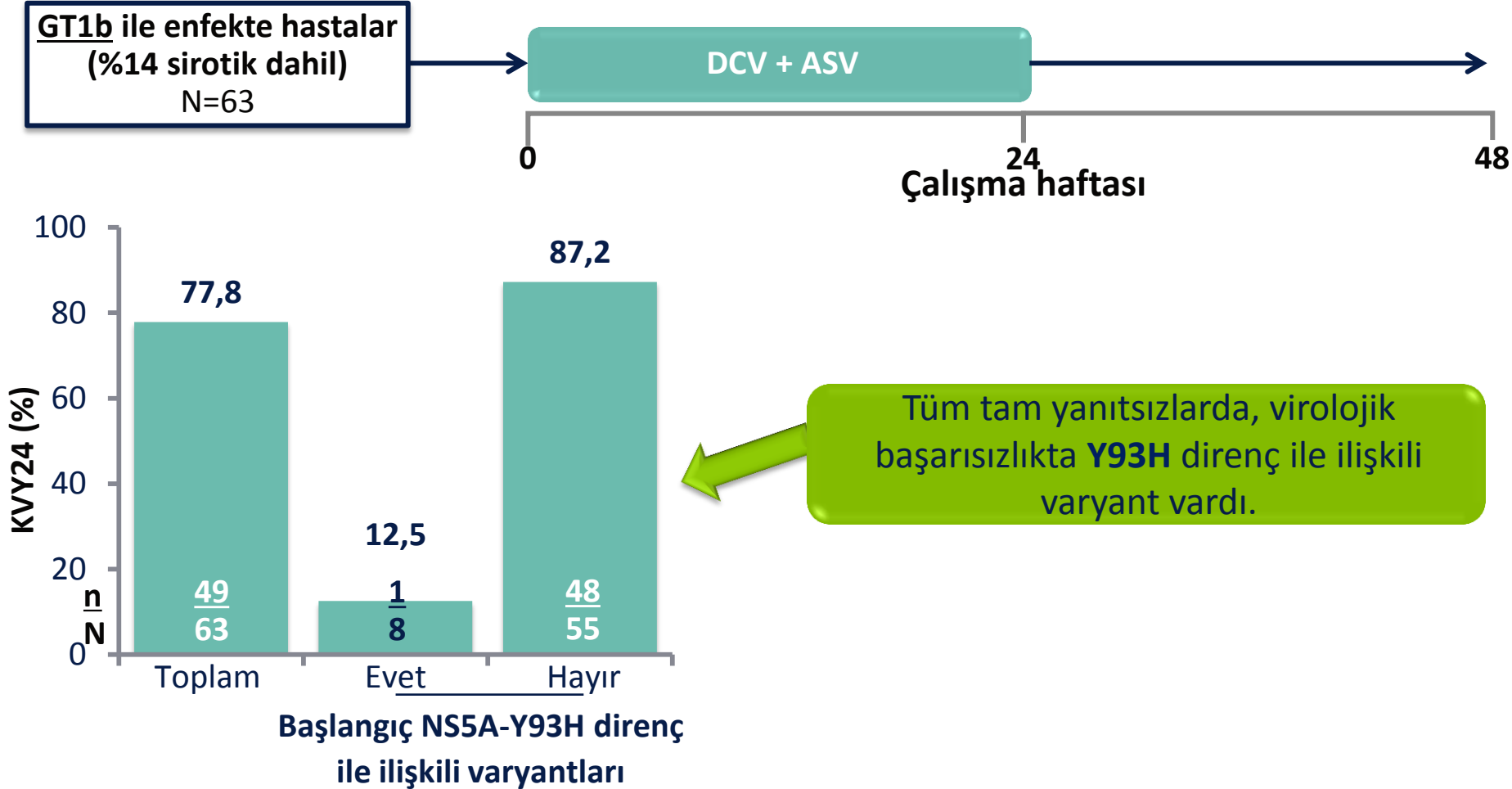
NS5B polimorfizm derin dizileme, 24 HCV GT1b ile enfekte hastalarda başlangıçta ve 48 hafta PegIFN/RBV tedavisinden sonra, C316N polimorfizm frekansındaki olası değişiklikleri tespit etmek için yapılmıştır.



48 hafta boyunca PegIFN/RBV bu mutasyonun frekansında bir değişikliğe sebep olmamıştır. Asyalı hastaları sofosbuvir ile tedavi ederken C316N tespit edilmelidir.

APASL 2015, A#1520, Sezaki ve ark. Daklatasvir ve Asunaprevir ile İnterferonsuz İkili Oral Tedavinin Etkililiğinin ve Uzun Dönem Tedavi Sonrası Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Japon hastalarda 24 hafta DCV/ASV tedavisinin uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesi.



APASL 2015, A#1549, Mcphee ve ark. Başlangıçta NS5A Polimorfizmi Olmayan, **Genotip 1b** ile Enfekte Yaşlı ve Sirotik Hastalarda, **Daklatasvir + Asunaprevir**'e yüksek Kalıcı Virolojik Yanıt

494 Asya'lı hasta



%17'sinde tedavi öncesinde

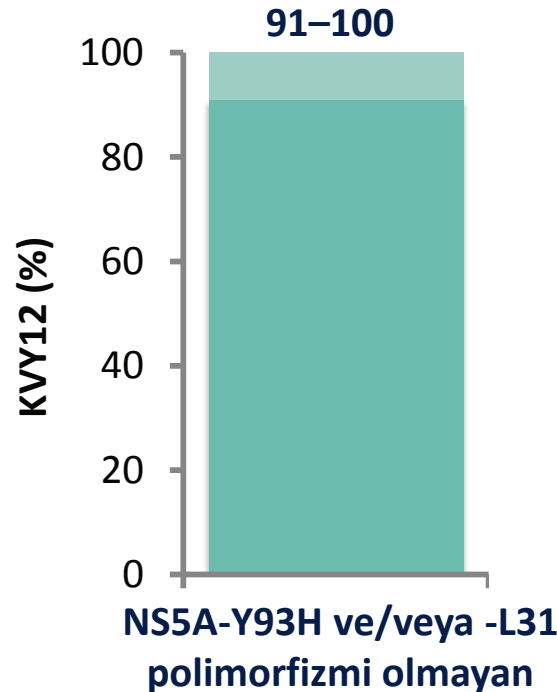
NS5A-Y93H ve/veya -L31 mutasyonları var.

485 Asya'lı olmayan hasta



%12'sinde tedavi öncesinde

NS5A-Y93H ve/veya -L31 mutasyonları var.



Sequence Information		
Identifier:	Kocaeli, H.T	
Genetic region:	NS3	
Predicted subgenotype:	1b (similarity of DNA to closest reference = 96.74%)	
Codons covered in NS3 region:	42 - 167	
Mutations in NS3 region:	Q73H, M74L, Y75F, N77T, D79Y, V83A, G84R, P86Q, M94L, V114I, S122N, I132V, V150A, A164P, K165N, A166G, V167G	
Warnings NS3 region:	Sequence contains insertions.	
Reference used:	D90208	
Drug Resistance		
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis
Asunaprevir	none	susceptible
Boceprevir	none	susceptible
Grazoprevir	none	susceptible
Paritaprevir	none	susceptible
Simeprevir	122N	substitution on scored position
Telaprevir	none	susceptible

Doç.Dr.Murat SAYAN

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, PCR Ünitesi, İzmit, Kocaeli.

sayanmurat@hotmail.com, <http://facebook.com/muratsayan.HIV>

Cep: 0 533 647 9020

Sequence Information		
Identifier:	Kocaeli	
Genetic region:	NS5A	
Predicted subgenotype:	1b (similarity of DNA to closest reference = 91.61%)	
Codons covered in NS5A region:	8 - 106	
Mutations in NS5A region:	S17T, L34V, L37F, Q54Y	
Reference used:	D90208	
Drug Resistance		
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis
Daclatasvir	none	susceptible
Elbasvir	none	susceptible
Ledipasvir	none	susceptible
Ombitasvir	none	susceptible

Doç.Dr.Murat SAYAN

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, PCR Ünitesi, İzmit, Kocaeli.

sayanmurat@hotmail.com, <http://facebook.com/muratsayan.HIV>

Cep: 0 533 647 9020

Sequence Information		
Identifier:	Kocaeli	
Genetic region:	NS5B	
Predicted subgenotype:	1a (similarity of DNA to closest reference = 96.52%)	
Predicted clade of subgenotype:	I (similarity of DNA to closest reference = 96.52%)	
Codons covered in <i>NS5B</i> region:	67 - 428	
Mutations in <i>NS5B</i> region:	V71G, K72*, K98R, V131E, L184Q, S189A	
Warnings <i>NS5B</i> region:	Sequence contains insertions.	
Reference used:	H77	
Drug Resistance		
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis
Dasabuvir	none	susceptible
Sofosbuvir	none	susceptible

Doç.Dr.Murat SAYAN

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, PCR Ünitesi, İzmit, Kocaeli.

sayanmurat@hotmail.com, <http://facebook.com/muratsayan.HIV>

Cep: 0 533 647 9020