

ANTİVİRAL DİRENCİN KLİNİK YANSIMASI

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN
Dicle Üniversitesi

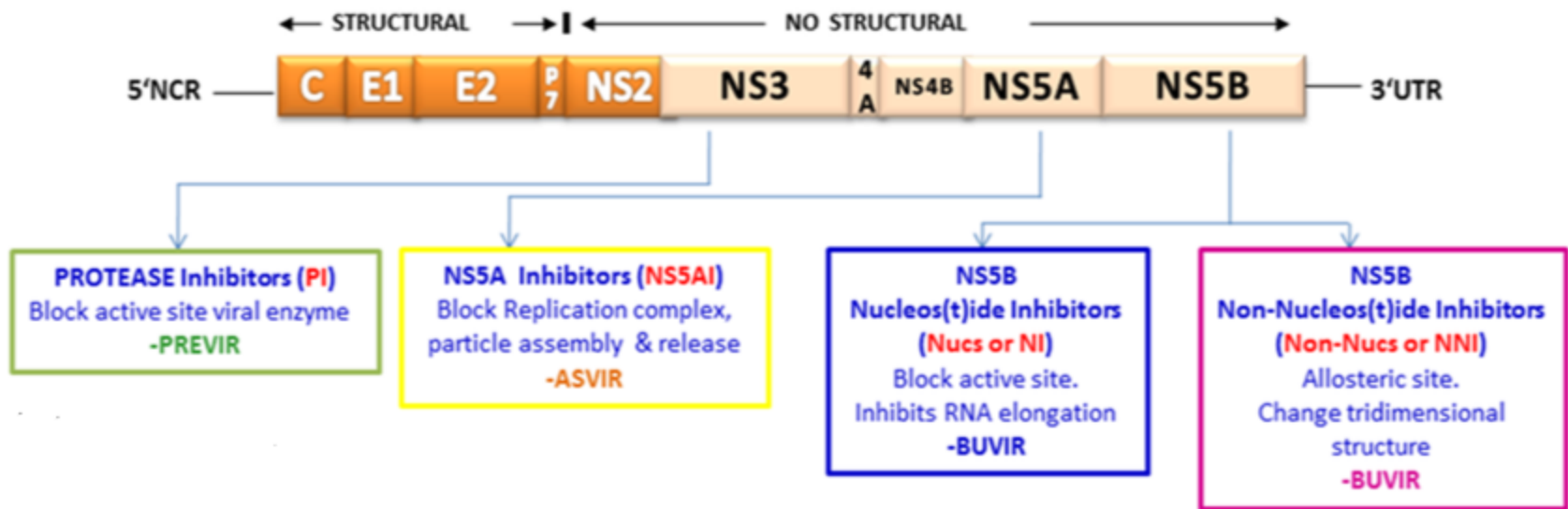
İlaç Direnci & Klinik Yansıması



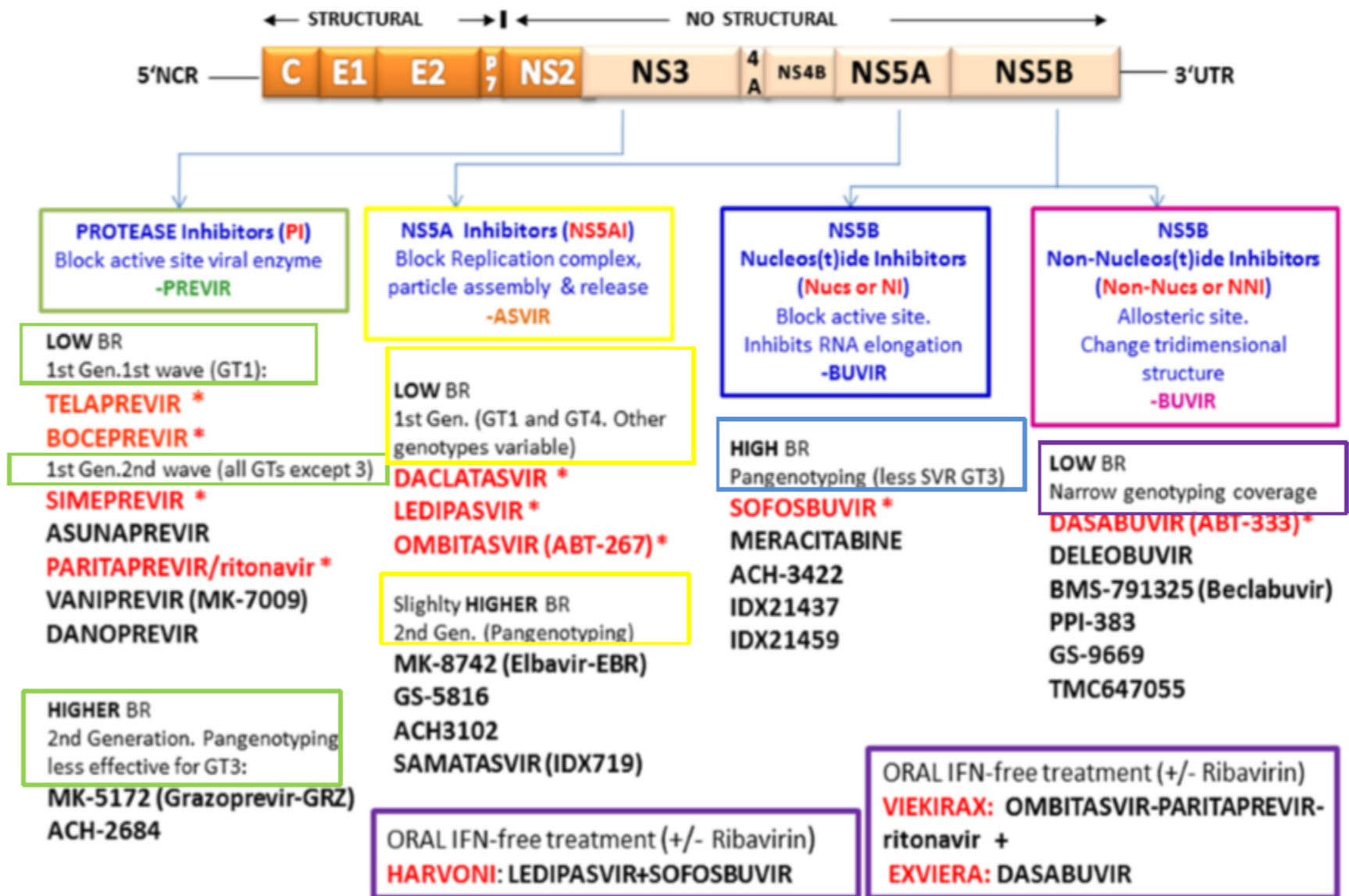
Direncin Klinik Yansıması?!

- Temmuz 2016 itibariyle “*Kliniğe yansıyan ilaç direnci olan var mı?*”
- “*Gerçek Yaşam Verisi*” olarak kliniğe yansıyan bir ilaç direnci sorunumuz var mı?
- Dünya’da konuşulan bu konu “*Nezaman gündemimize girecektir?*”

KHC'nin antiviral tedavilerinde çok sayıda gen hedefi bulunmaktadır



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



BR= barrier to resistance. * Approved

HCV



Prevalansı ? & Nelerden Etkilenir?

NS3/4A PI : %1-3

NS5A inh : %0,3-3,5

NS5B NNI inh : Değişken

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

- 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.

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
SVR₁₂ (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	

* $p < 0.001$

Kronik HCV infeksiyonunun tedavisinin yönetilmesinde;

- İlacın etkinliği
- Tolere edilebilirliği
- Genotip/ subtip değişkenliği kadar

Antiviral ilaç direnci de önemlidir

HCV ilaç direnci analizi; ne zaman?

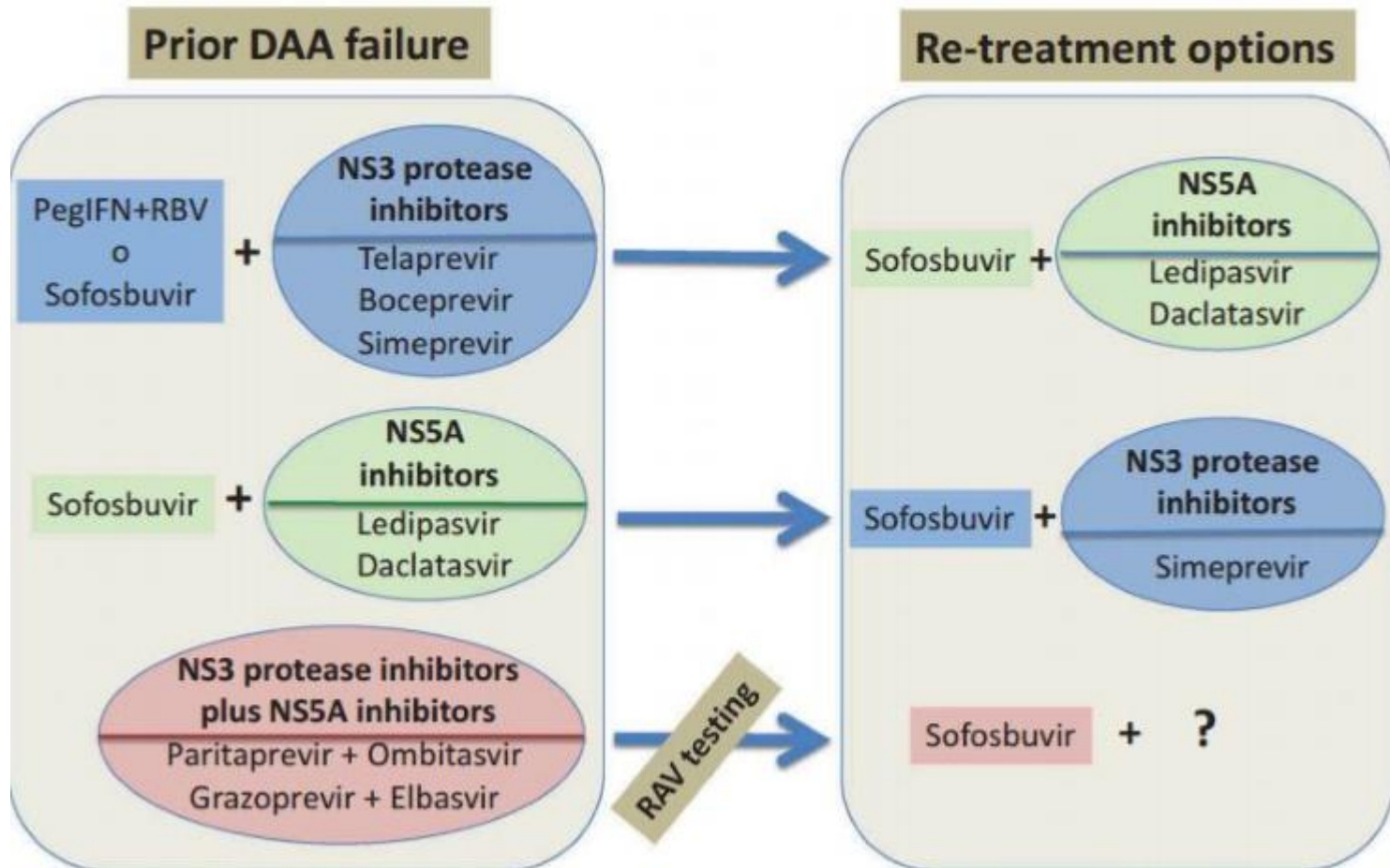
Tedavi öncesinde

- 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

DEA İLE TEDAVİDE BAŞARISIZLIK?



NS3A/4A PROTEAZ İNH. DİRENCİ !

- Grazoprevir hariç direnç bariyeri düşüktür
- Çapraz direnç yüksektir
- Proteaz inhibitörleri ile re-treatment önerilmez

Q80K

- NS3A/4A'da 80.kodonda oluşan mutasyondur
- Kuzey Amerika'da %48
- Avrupa'da %20 oranında saptanmaktadır
- Genotip 1a da yaygındır
- Genotip 1b'de klinik açıdan anlamlı değildir

K80Q mutasyonu bakılma gereksizliği

- 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

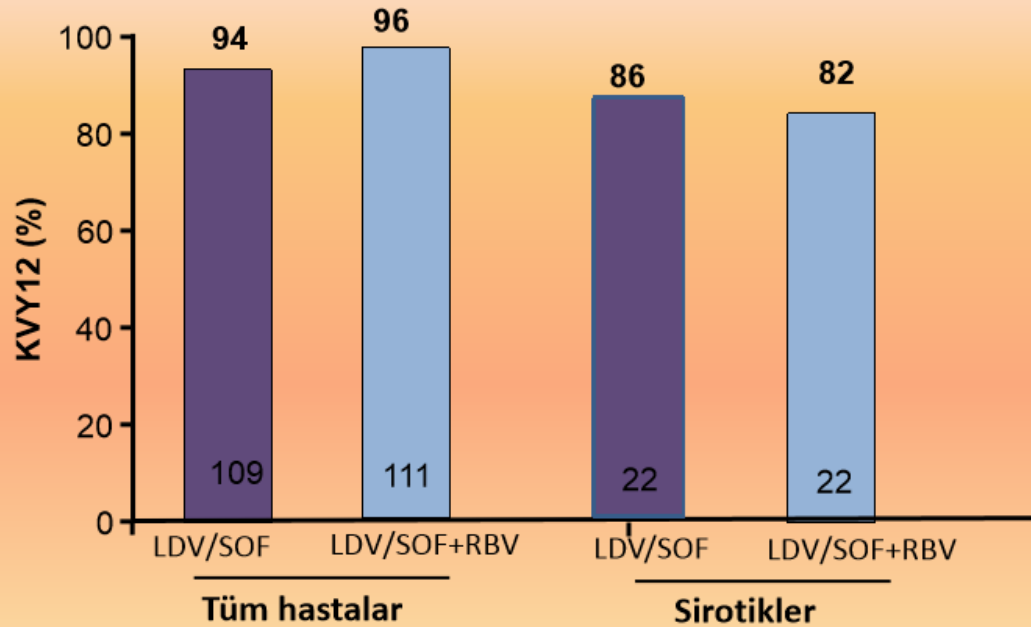
4. Sofosbuvir + PegIFN + Ribavirin

Ne yapılmalı?

ION-2: GT1 hastalar Ledipasvir/Sofosbuvir $\pm$ Ribavirin

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

Süre: 12 hafta



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 inhibitör direnci !

- Direnç bariyerleri düşüktür
- Daklatasvir direnci olanlarda, **elbasvir** veya **samatasvir** verilebilir
- Hem doğal hem de tedavi sırasında kazanılmış mutasyonlar tedavi başarısızlığına yol açabilir
- Doğal polimorfizm oranı %10-15'tir

NS5A Domain1 (213 aa)

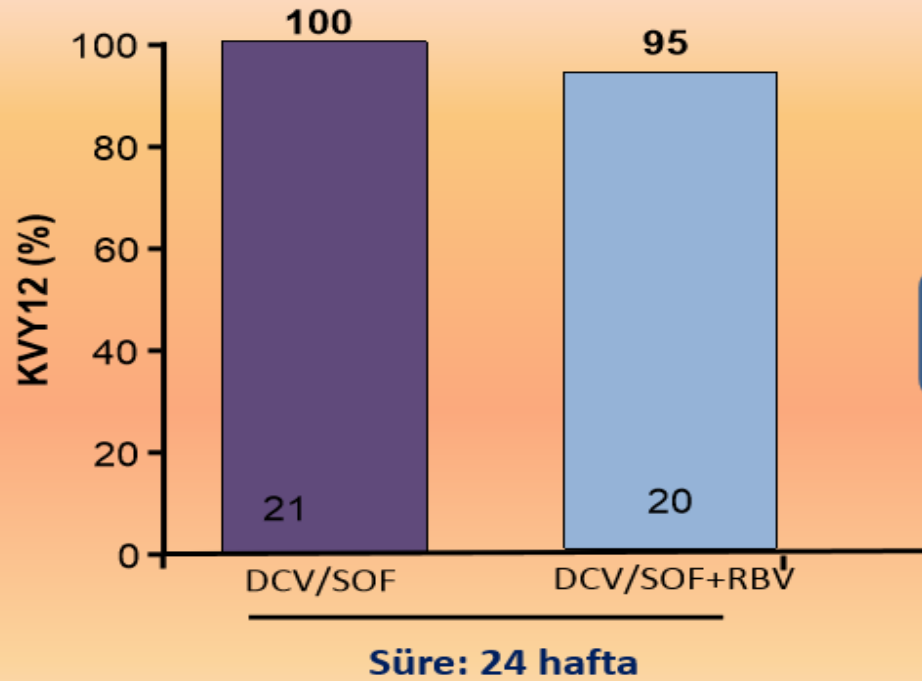
	K/F/Q24	M/M/L/L/F28	P29	Q/R/Q/L30	L31	P32	H/P/T58	E62	A/I/Q	Y93	
<u>Daclatasvir</u>	H	A F S T M S M T T V G	S X	D G K H E H S G P H Q K R T	I F M F M M M I M V V M V V	L L L L L S X S	D S A R N P S	D	K R	C H H H H N N R N	//
<u>Ledipasvir</u>	G N R	A T G T		E H L R G K T	M M M M M M V V V V V I	L L L L L F F S S S	S38 H/P/T58 D D		K T	C C H H F H N H N S	//
<u>Ombitasvir</u>	A	T F S T V V T S V M		R E H	V V V V V F F		H/P/T58 D A N S			C H H H H N N N S	//

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

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

Nasıl bir yol izlenmeli?

Tedavi Süresini Uzatmak Daclatasvir/Sofosbuvir $\pm$ Ribavirin



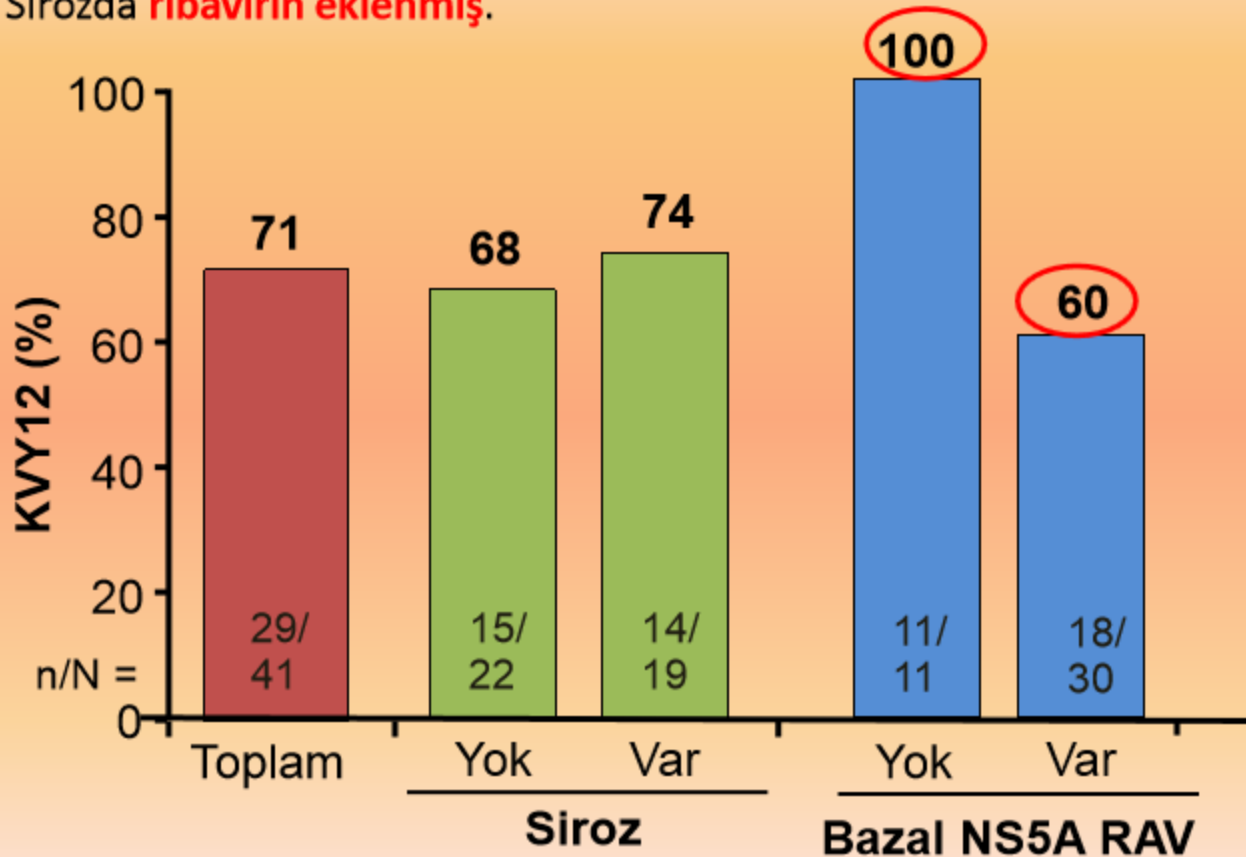
Fibroz: F0-4

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

LONESTAR Çalışması: 24 hafta

LDV/SOF ± RBV

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



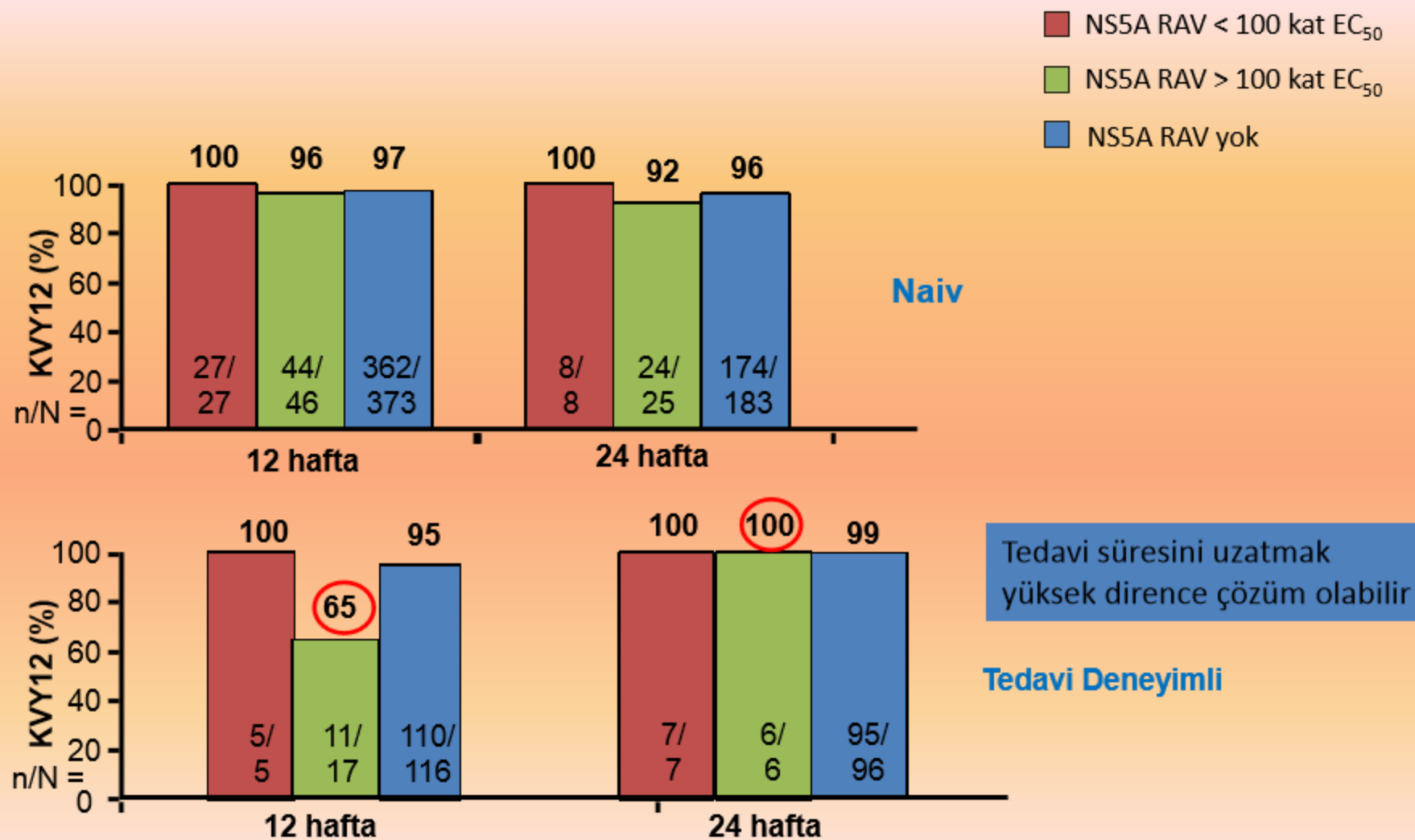
Bazal RAV'ların Sayısı Etkili mi?:

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



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.

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.

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

	Genotip	NS5A RAV (-)	NS5A RAV (+)
12 haftalık tedavide KVY12 % (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

NS5B Polimeraz İn. Direnci

- **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.

Sofosbuvir Direnci

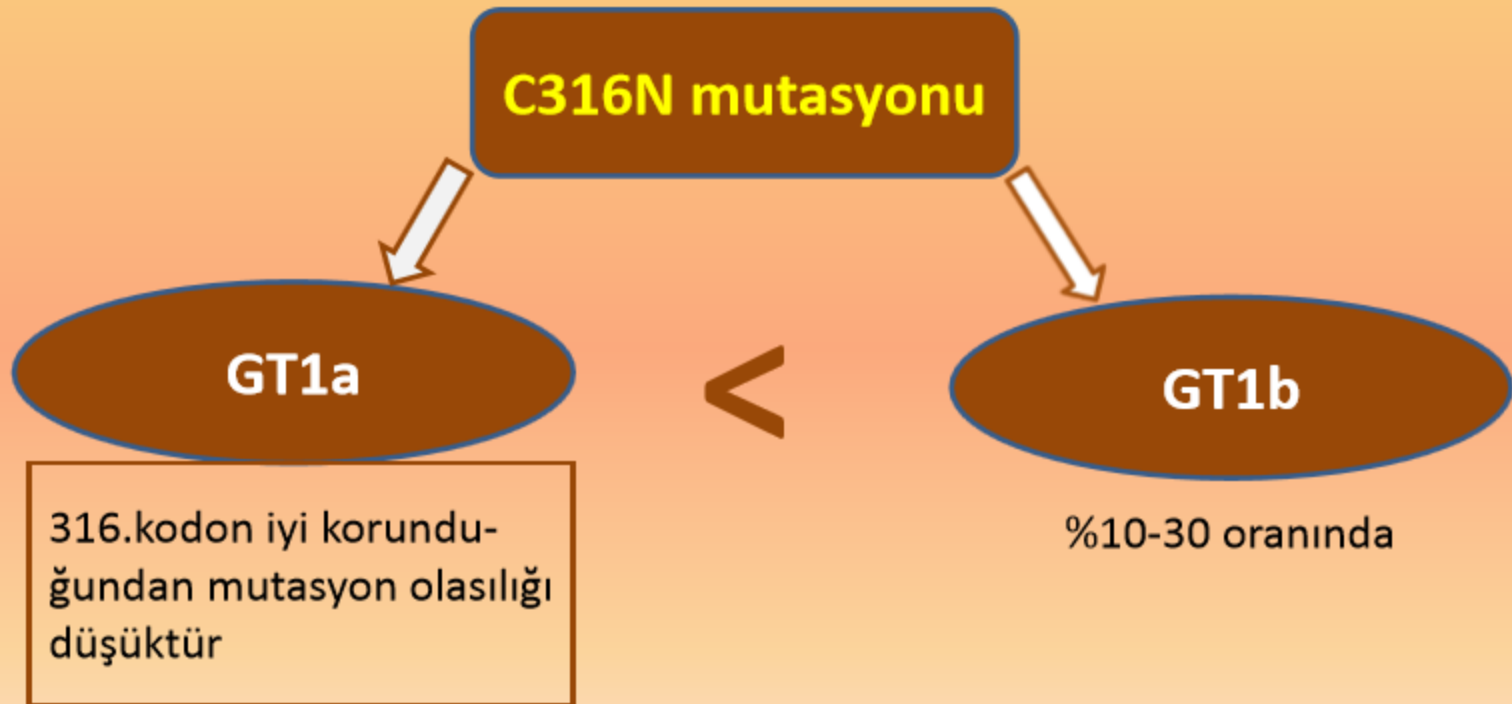
Sofosbuvir duyarlılığını azaltan ana mutasyondur.



Diğer genotiplerde başka mutasyonlar da bildirilmiştir.

SOF + PegIFN + RBV Tedavisinde Doğal Varyant Etkisi

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



Çözüm ne olabilir?

***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 KYY: %76
- SOF + PRO/PROD + RBV

NS5B + NS5A İnhib. 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)	

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 2 veya 3

Daklatasvirli tedavi başarısız olursa direnç testi yapılmalıdır.



NS5A RAV pozitifse
SOF+ PegIFN+ RBV ile KVV 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 yanıtızsızlar (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 RAS (+) $\longrightarrow$ SMV + SOF + RBV
- Elbasvir/Grazoprevir
- Ribavirin eklemek tedavi süresini kısaltma (12 hafta) avantajı sağlar.

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.

Sonuç olarak

- Doğal polimorfizm NS5A inhibitörlerinde sorun oluşturmaktadır
- Tedavi başarısızlığı olanlarda, DEA'lara karşı varyant saptanabilir (sofosbuvir için nadirdir)
- NS3 dirençli varyantlar düşük replikasyona sahiptir, zamanla kaybolurlar
- NS5A dirençli varyantların kaybolma ihtimali daha düşüktür

- NS5A'lı rejimle başarısız olunmuş ise ve acilen tedavi gerekiyorsa NS3 ve NS5A RAV testleri önerilir
- DEA kombinasyon tedavilerinde yanıtsızlık var ise yanıtı etkileyen faktörlerin değerlendirilir
- Başarısızlık durumunda; süre uzatımı, ribavirin eklemek ve yeni kombinasyonlar etkin olabilir

Beni dinlediğiniz için teşekkür ederim

Kronik HCV tedavisi hakkında ki görüşünüz nedir?

a) Kür mü?

b) Şifa mı?

c) Hikaye mi?

