

Doğrudan etkili antivirallere direnç ve tedaviye yanıt vermeyen hastaların yönetimi

Prof Dr Özlem Kandemir

MeÜ Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

11.02.2017

- ✓ HCV **genomu ve proteinlerinin** daha iyi anlaşılması ile daha etkin ve tolerabl çok sayıda **DEA** geliştirildi
- ✓ DEA'lar virusun **yapısal olmayan proteinlerini** hedefleyen ve viral replikasyonu ve enfeksiyonu durduran moleküller
- ✓ **Aktivasyon mekanizmaları** ve terapötik **hedeflerine** göre tanımlanmış **4 sınıf DEA** vardır.

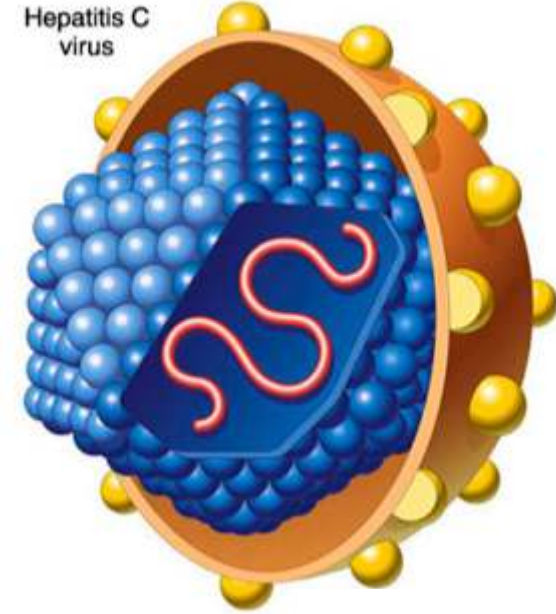
NS3/4A proteaz inhibitörleri

NS5B nükleozid/tid polimeraz inhibitörleri (NPI)

NS5B nonnükleozid polimeraz inhibitörleri (NNPI)

NS5A inhibitörleridir.

HCV



✓ Replikasyon hızı yüksektir

✓ Yanlışlık yapma eğiliminde RNA polimeraza sahip bir RNA virus

Dirençli suşlar tedavi öncesi bulunur

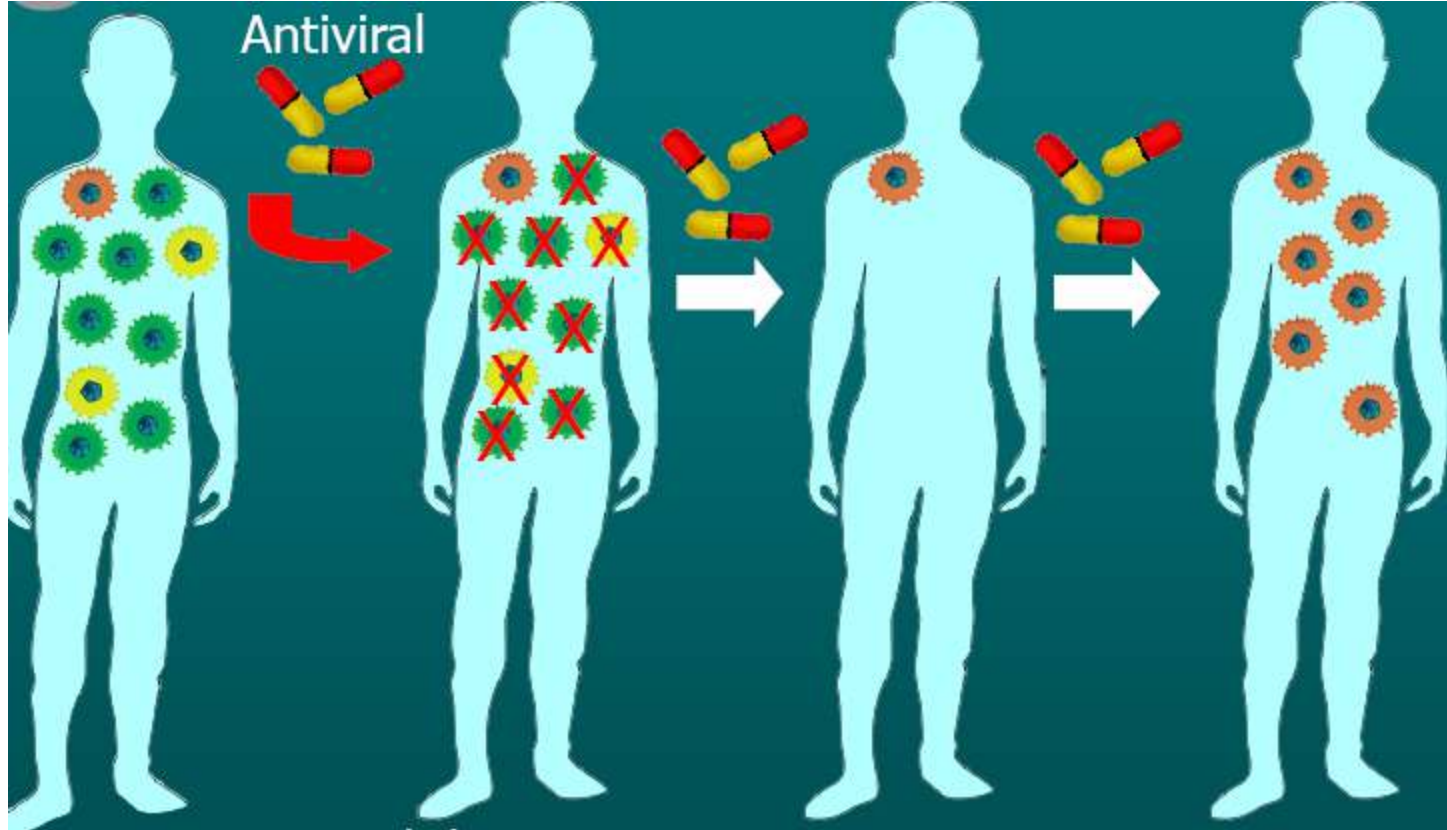


- ✓ HCV popülasyonu her hastada genetik olarak farklı ama yakın ilişkili popülasyonların bir karışımı olarak bulunur
 - her gün~10¹² virus çoğalır
 - her virusta ~1 nükleotid mutasyonu gelişir
 - muhtemel mutant virus kombinasyonları olguların çoğunda **tedavi öncesi** mevcut
- ✓ Dirençli varyantların çoğu relatif olarak **yavaş çoğalır/ çoğalmaz, düşük oranlardadır** ve tedaviye suboptimal yanıt verenlerde seçilebilir
- ✓ Bunun klinik ve mikrobiyolojik önemi DEA lere **direnç gelişimi** ve **tedavi başarısızlığıdır**

IFN'suz tedavi çağında, DEA'lere dirençle ilgili birçok sorun bulunmaktadır

- ✓ Doğal polimorfizmler klinik olarak önemli mi?
- ✓ Önemliyse bu polimorfizmler farklı sınıf DEA'leri eşit mi etkiliyor?
- ✓ Önceki HCV PI rejimleri başarısız olan hastalar için PI'de çarpaz direnç düşünülmeli mi?
- ✓ Öyleyse ne kadar süre için ve direnç testi bunu saptamada bir rol oynar mı?

Dirençli suşlar tedavi sırasında seçilebilir

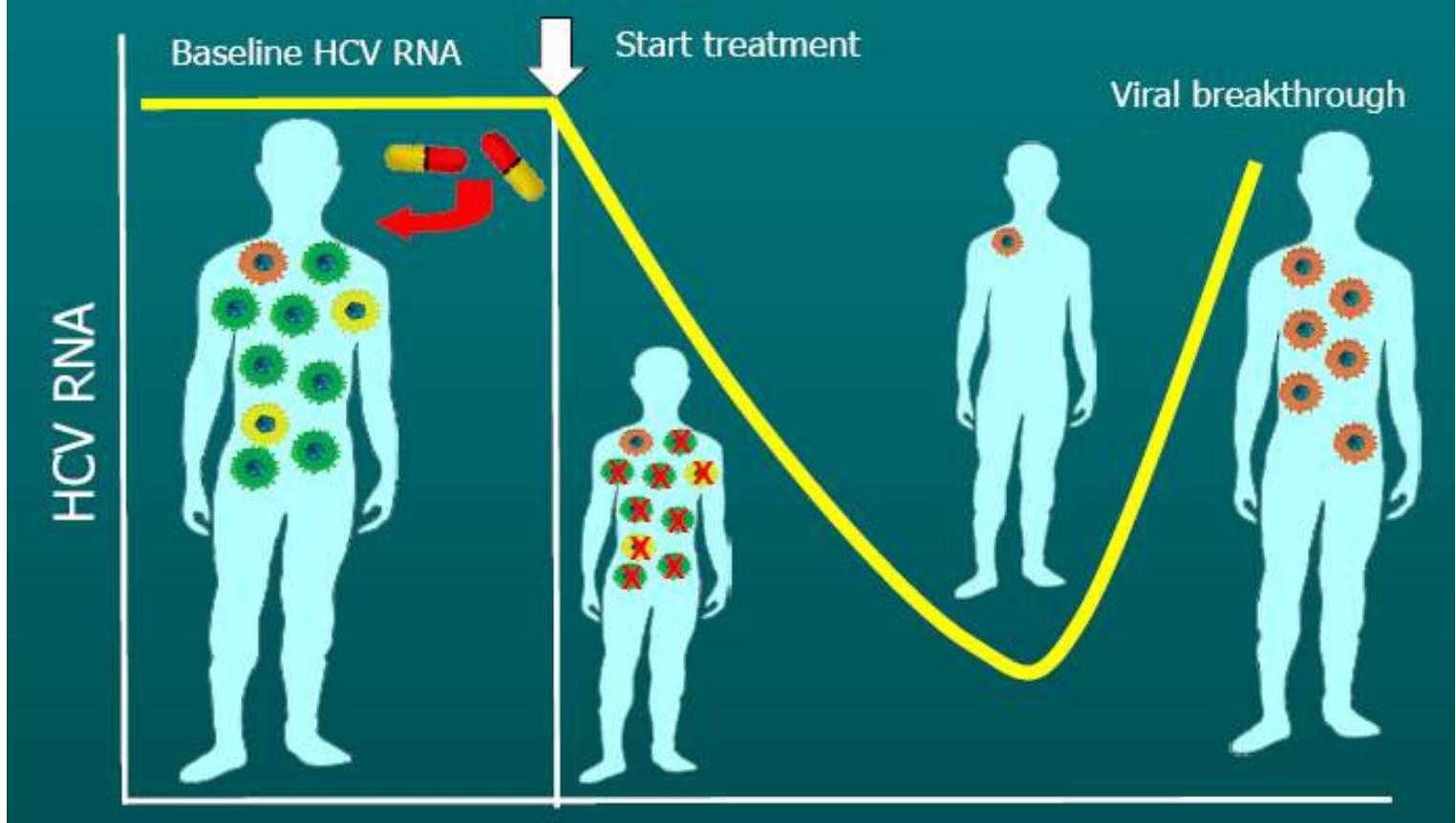


Antiviral tedavi
duyarlı suşları yok eder

Dirençli varyantlar kapsanmaz
Bunlar ortama hakim olur



HCV-RNA yakın takibi tedavi başarısızlığı ve direnci saptayabilir

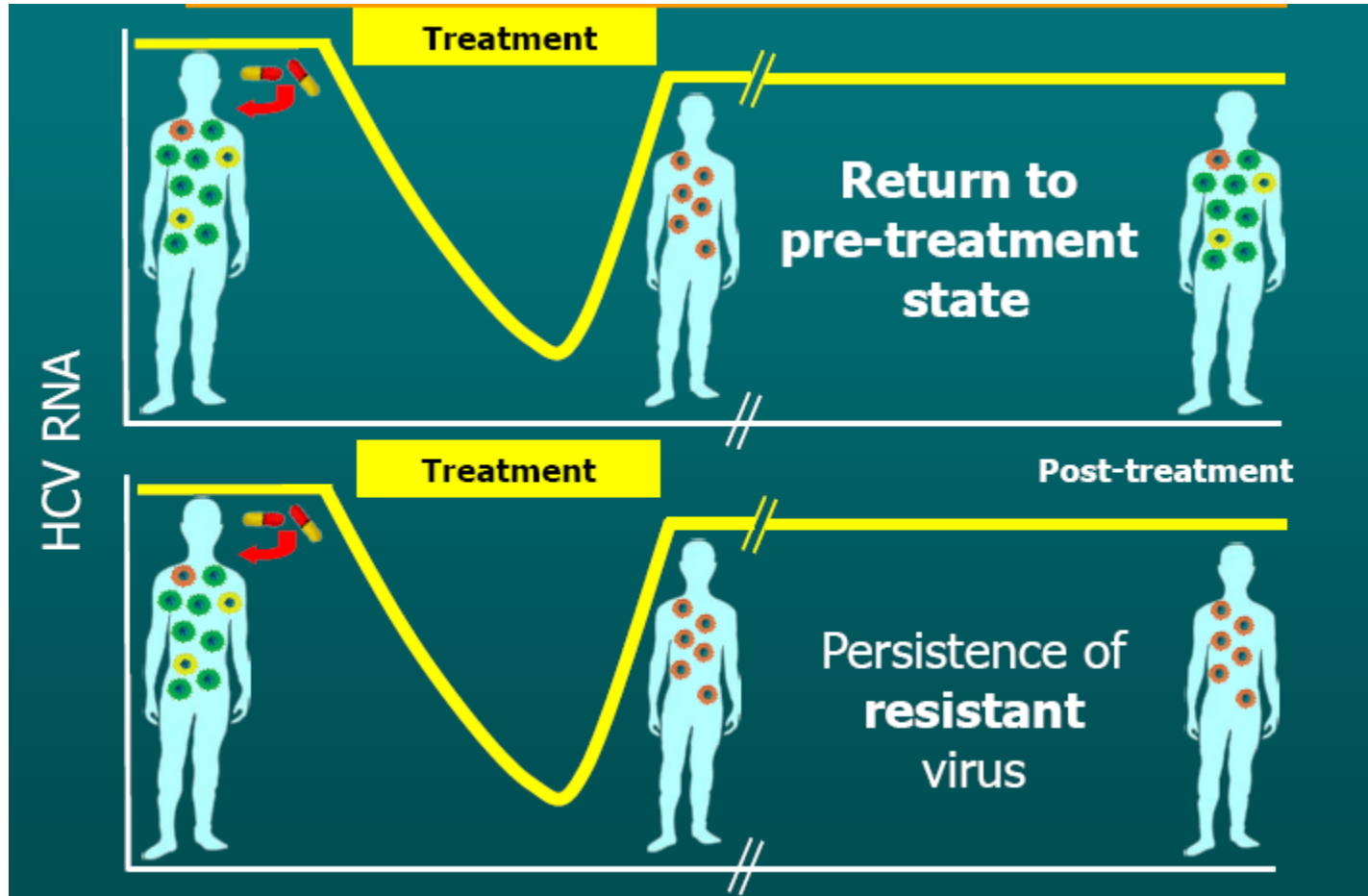


Tedavi öncesi

Tedavi sırasında

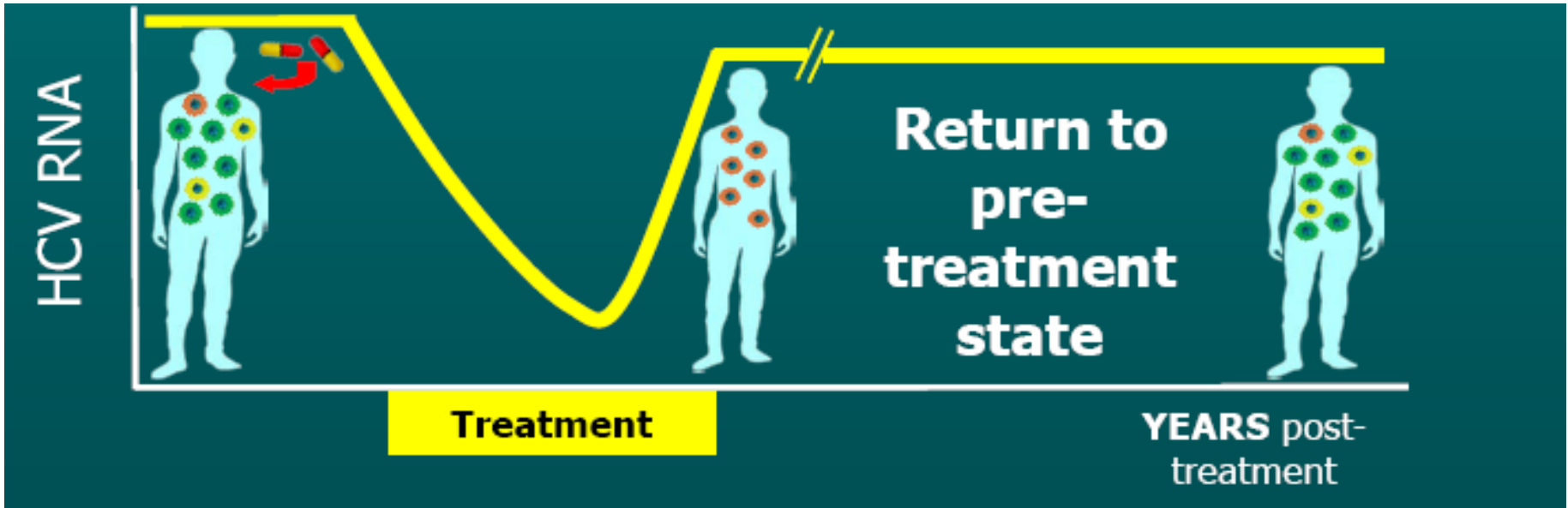
✓ Hasta tedaviye uyumlu ama RNA seviyeleri artıyorsa, DEA tedavisi **kesilmeli**

Tedavi sonrası dirençli varyantlar



Tedavi başarısızlığı sonrası dirençli varyantlı hastaların uzun süreli izlemi

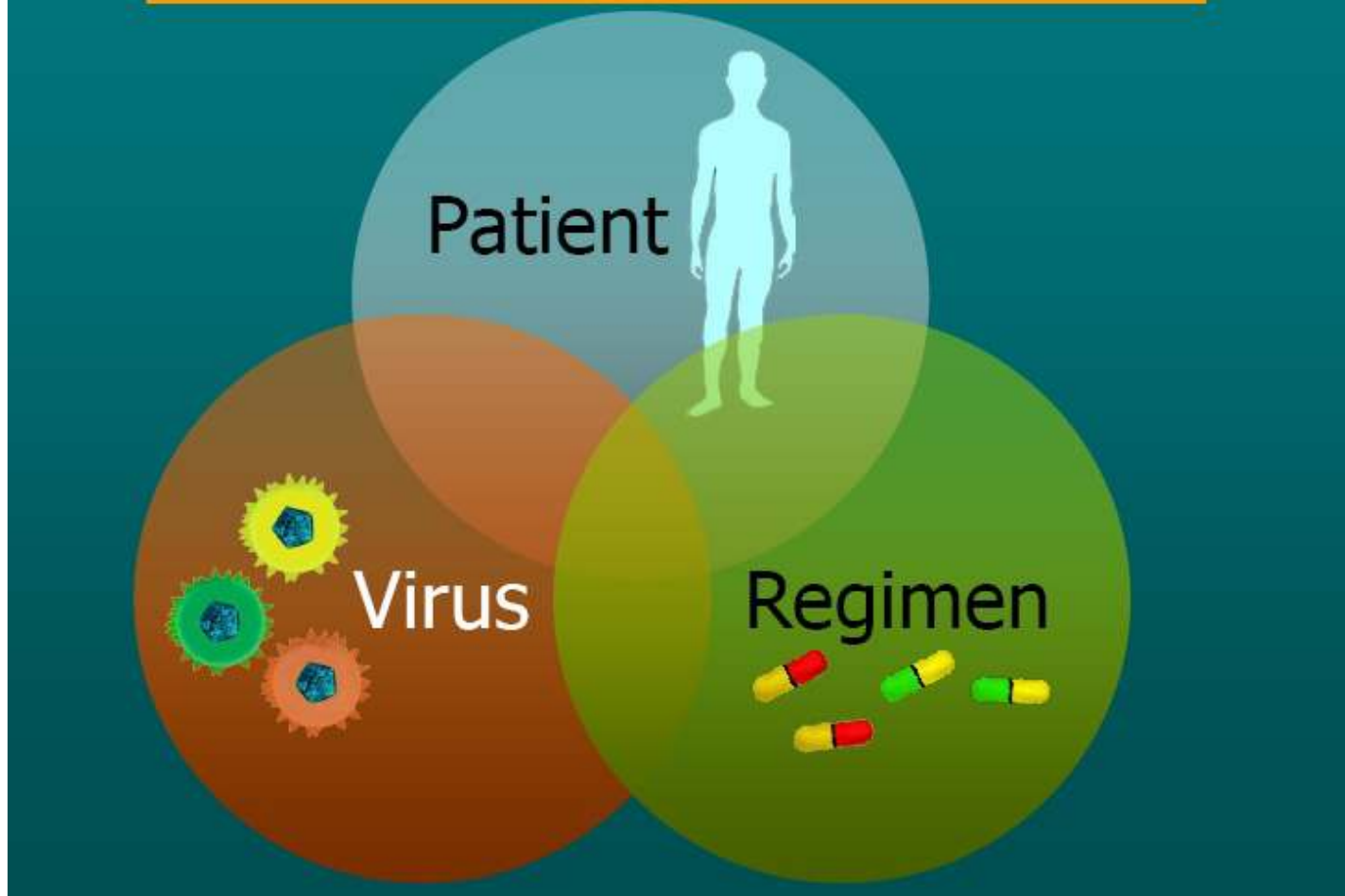
PI dirençli hastalardan HCV popülasyon ve klonal aa analizleri ; ilaç dirençli viral popülasyonun **tedavi öncesi düzeye** inebildiğini



Direnç arşivleniyor mu?

- ✓ PI (TEL/BOC) için hastaların %59-89'unda ortalama 25-29 aylık izlem süresinde dirençli varyantlar saptanmamıştır
- ✓ KVY gelişmeyen ve direnç gelişen 56 hastanın 3 yıllık izleminde
 - Telaprevir: 6/56, %11
 - Boseprevir: 14/56, %25

Cevap üzerine bir çok faktör etkili



Virus

- High genetic barrier
- Low viral fitness of resistant variants
- IFN-responsive

Treatment Regimen

- Good tolerability
- Small pill burden
- Short duration
- Better potency
- Better PK

Patient

- IL28B "C/C"
- Young age
- Low BMI
- Adherent



Virus

- Drug resistance
- High viral load
- Genotype 1

Treatment Regimen

- Poor tolerability
- Adverse events
- Drug interactions

Patient

- IL28B "T/T or C/T"
- HIV coinfection
- Substance abuse
- Insulin resistance
- Elderly
- High BMI
- Poor adherence

Dirence artmış farmakolojik bariyer

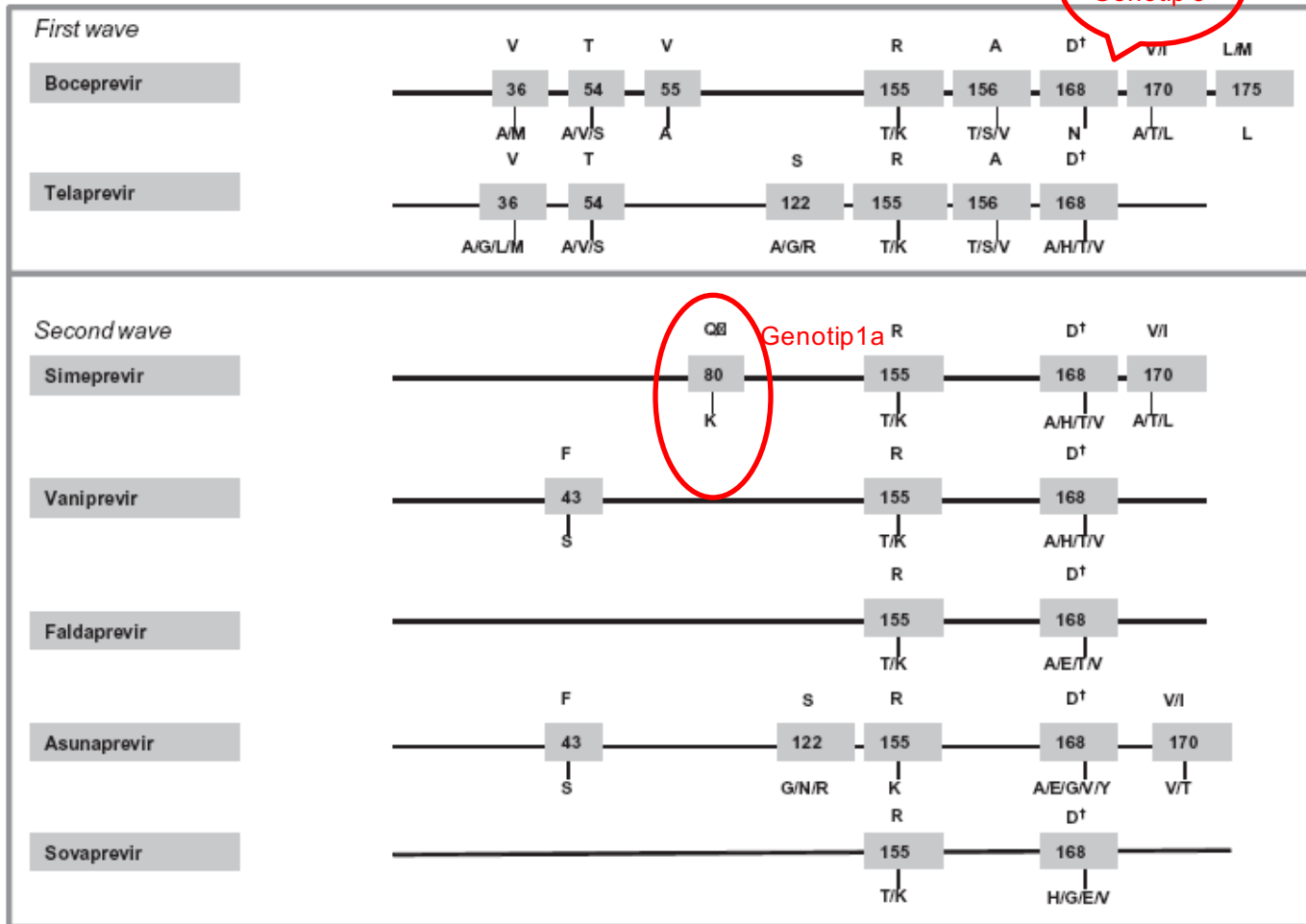
- ✓ Daha yüksek **etkili** (daha güçlü bağlanabilen ilaç)
- ✓ Daha yüksek **ilaç konsantrasyonu**
- ✓ Tolerabilite ve **uyumun** iyi olması
- ✓ **Kombinasyon** ilaç rejimleri ile sağlanır

DEA ajanlar için başlıca HCV direnç paternleri ve mutasyonlar

- ✓ DEA'ye direnç **NS3/4A proteaz, NS5B polimeraz ve NS5A proteininde** farklı pozisyonlarda mutasyonların seçilmesi ile
- ✓ **Genotip /subtip** tarafından etkilenebilen spesifik bir mutasyon profili gösterir.
- ✓ DEA'lerin her sınıfına **direnç genetik bariyer** farklı
- ✓ **Aynı inhibitör** sınıfta bileşikler arasındaki çarpaz direnç kaygısı en fazla **NS3/4A proteaz ve NS5A** inhibitörleriyle.

Proteaz inhibitörlerine direnç

- ✓ NS3/4A proteazda farklı pozisyonlarda birçok mutasyon (subtipe göre değişen) PI'lerine duyarlılıkta kayıpla ilişkili



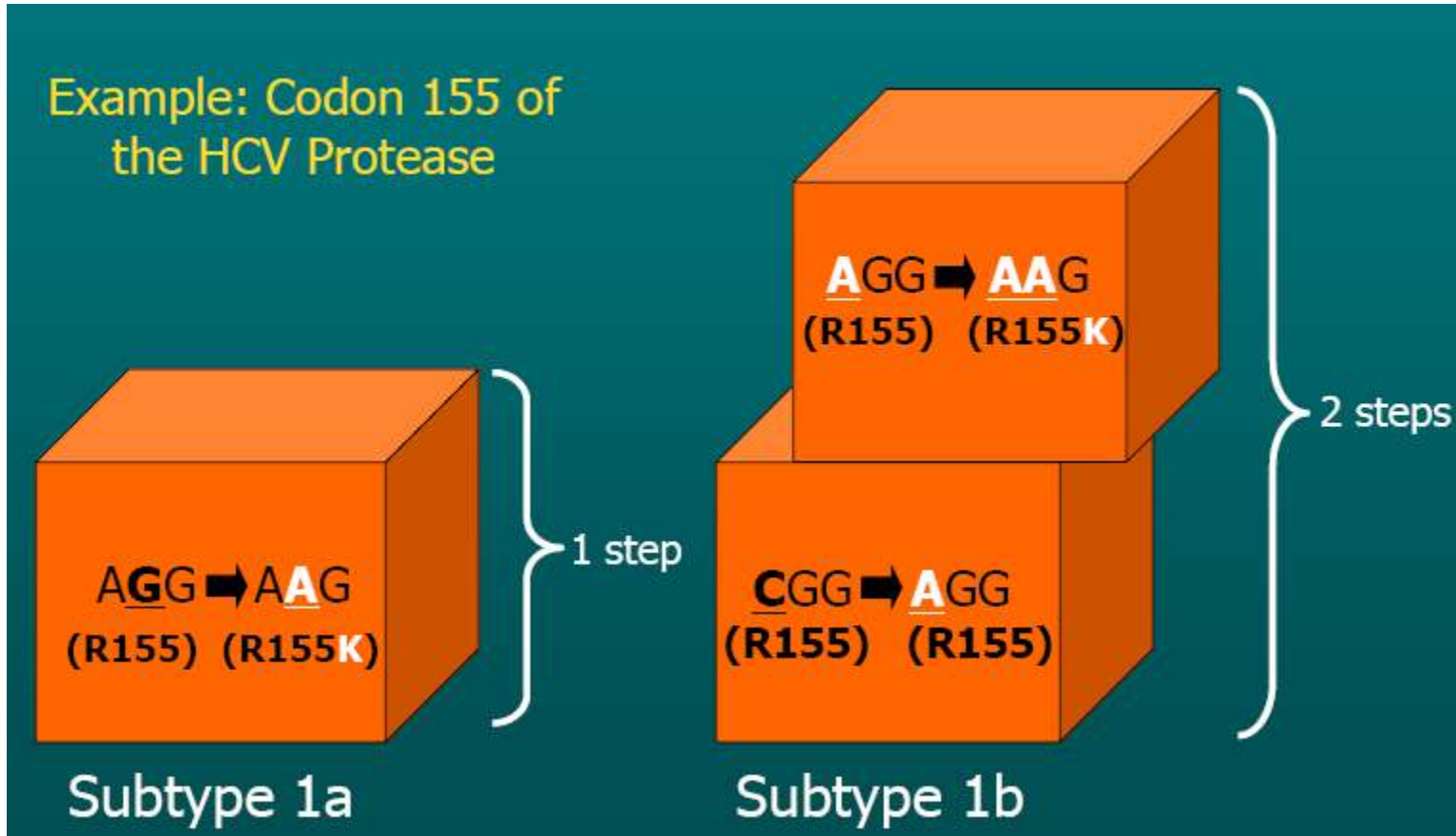
Birinci kuşak PI'lerine (**Telaprevir ve Boseprevir**) direnç

- ✓ Peg-IFN/RBV/DEA kombinasyonlarında **KVY elde edilemeyen** hastaların çoğunda dirençle ilişkili mutasyonlar görüldü:
 - Telaprevir alan hastalarda: %62
 - Boceprevir alan hastalarda: %53

KVY göstermeyen olgularda direnç profili

Variant	% of sequenced patients	
	Subtype 1a	Subtype 1b
WT	16%	46%
V36M	10%	3%
R155K	20%	0%
V36M+R155K	46%	0%
V36A	3%	16%
T54A	<1%	22%
A156S/T	3%	13%

Klinik gözlemler genotip /subtip1b li olguların 1a'lılara göre dirence daha yüksek bariyere sahip olduklarını açıklar (bir aa değişikliği için çok sayıda nükleotid değişikliği gerekir)



- ✓ Simeprevir(1. kuşak 2. dalga): Etkinliği ve dozları daha iyi ama **direnç profilleri TEL/BOC'e benzer, dirence düşük genetik bariyerli**

Main characteristics of the genotype activity and resistance of DAA classes.

	Genotype activity	Cross-resistance	Key resistance mutations
NS5B protease inhibitors	First PI generation: genotypes 1 (1b + 1a) Second PI generation: across all but genotype 3 (D168Q) Pawlotsky (2013)	<u>High</u>	First PI generation WHO (2013), European Association for the Study of the Liver (2011), McHutchison et al. (2009), Pawlotsky et al. (2007), Soriano et al. (2011), Poedrad et al. (2011), Bacon et al. (2011), Jacobson et al. (2011) and Zouren et al. (2011); G1a: R155K, V36M G1b: V36M, T54A/S, A156T Second wave and second PI generation Pawlotsky (2013), Asselah and Marcelin (2013) and Neumann et al. (1998): F43S, Q80K, R155K, H54A/S, A156T

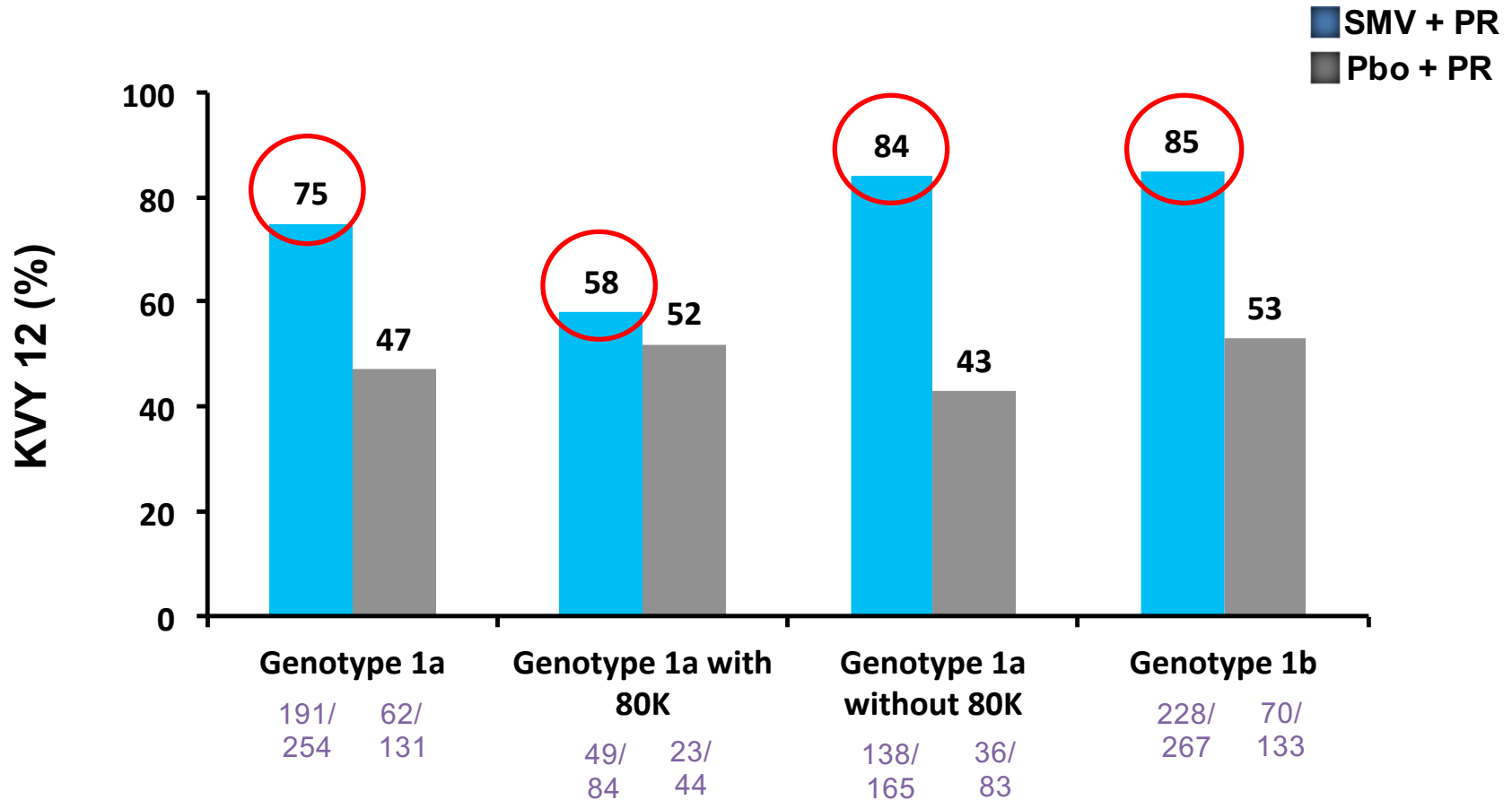
- ✓ İkinci jenerasyon PI **genotip 3** hariç tüm genotiplere etkili, **iyileştirilmiş direnç profiline** sahip (grazoprevir)
- ✓ Direnç profilleri bazen örtüşebilir

Q80K polimorfizmi

- ✓ Tedavi naive olgularda HCV PI'lerine dirençle ilgili **doğal polimorfizmlerin** oranı
 - Olguların **<%1** kodon 36,155,156 veya 168'de mutasyon var
 - %3-7**'sinde 54 ve 55 rezidülerinde değişiklik gözleniyor
- ✓ Bunların varlığı her zaman tedavi başarısızlığını öngörmez
- ✓ Tesbiti için bazal sekans analiz testleri önerilmez
- Q80K** polimorfizmi **genotip 1a'da** sıklıkla (**%19-48**) bulunuyor
- ✓ İnvitro çalışmalar Q80K' nın **simeprevir** duyarlılığını **10 kat** azalttığını göstermiş

Naiiv Hastalarda Tedavi Yanıtı ve Q80K

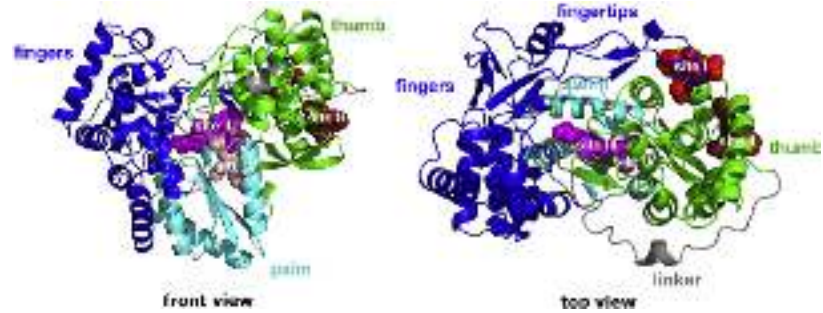
SMV + PR: QUEST 1 ve 2 ortak verisi



- ✓ Amerika'da yüksek oranda Q80K (%48,9)
- ✓ Avrupa'da daha düşük (%19,4) daha düşük
- ✓ Türkiye %6
- ✓ Amerika rehberinde HCV tedavisi için baştan Q80K bakılmalı ve genotip 1a ve mutasyon varsa simeprevire alternatif düşün

NS5B inhibitörleri

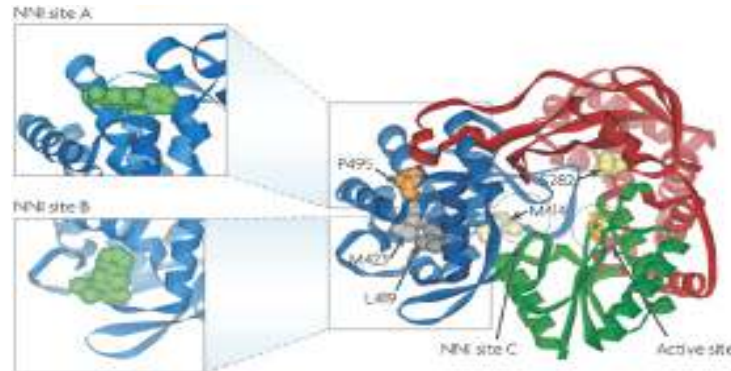
- ✓ NS5B → RNA bağımlı RNA polimeraz
- ✓ Yapısal olarak sağ el motifine benzer (palm, thumb, fingers)



- ✓ İki alana sahiptir

-nükleozid bağlanması için katalitik **bir alan**

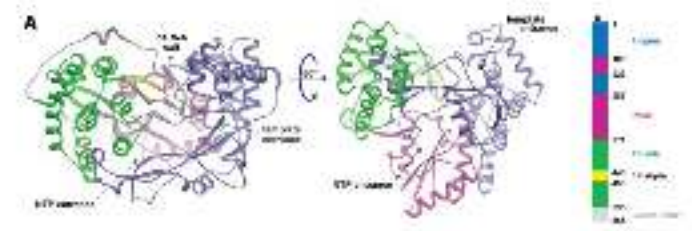
-nonnükleozidlerin bağlandığı allosterik değişiklikten sorumlu **4 alan**



HCV nükleozid/tid polimeraz inhibitörleri

- ✓ Dirence **yüksek bariyerli** ilaçlar, **tüm genotiplere** antiviral etkili
- ✓ Primer **dirençleri yok**, IFN' suz rejimlerin **anahtar** komponenti
- ✓ İn vitro **S282T** bu sınıf için en belli başlı direnç mutasyonu
- ✓ Klinik çalışmalarda bu, ilaçla tedavi başarısızlığı olanlarda **nadir**
- ✓ **Sofosbuvir** bu aile içinde onaylanan ilk DEA'dir

HCV non-nükleozid polimeraz inhibitörleri (NS5B NNPI)



- ✓ Dirence genetik bariyeri **en düşük** olanlar, **genotip1** etkili
- ✓ Farklı sınıfa ait NNPI arasında **çarpaz direnç çok az/yoktur.**
- ✓ Bunlar polimerazın farklı alanları ile etkileşirler.
- ✓ Ancak bazı üst üste gelen direnç profilleri **palm** alanında mevcut
- ✓ Bu ajanların bir kısmına azalmış duyarlılıkla birlikte olan **doğal polimorfizm** varlığı sıklıkla, HCV genotip/subtipleri arasında değişir

- ✓ C316Y varyantları G1a ve 1b'de ve Y448C/H G1b de gösterilmiş
- ✓ C316, M414T, Y448H, S556G yüksek replikasyon kapasiteli, direnç nedeni olabilir

AAC 2015; 59, 1505–1511

- ✓ G 2,3,4, ve 5'de S556G %97-100 sıklıkta doğal varyant

AAC 2014;58:2781–2797

NS5A inhibitörleri

- ✓ Daclatasvir, elbasvir **bütün genotiplere**
- ✓ Ledipasvir **G1,4,5,6**
- ✓ Ombitasvir **G1 ve 4**

- ✓ **Dirence düşük genetik bariyerli özellikle 1a'da**

- ✓ **Kombinasyon tedavilerinde kullanılmalı**

- ✓ DAC direnci ilişkili polimorfizm G1a **M28, A30, L31 ve Y93**, G1b için **L31 ve Y93**'dür
- ✓ **Y93H** popülasyonun **%15** ve **L31M %6,3** saptanmış
- ✓ Diğer RAV'lar popülasyonun **%0.3-3.5'** inde saptanmış
- ✓ NS5A inh'lerine mutasyonları saptamada bazal testlerin yapılması önerilmez
- ✓ Tedavi sonrası NS5A ilişkili RAV'lar **uzun süre persiste** eder

N Engl J Med 2013;368:34–44

N Engl J Med 2011;364:1195–1206

- ✓ **Ledipasvir** daklatasvir tarafından seçilen RAV'lara karşı iyileşmiş etkinlik gösterir
- ✓ Bu NS5A molekülleri arasındaki inhibitör **bağlanma yerlerinde** allosterik farklılıklar sonucu
- ✓ Ancak NS5A inhibitörleri arasında **çarpaz direnç** kodon **31** ve veya **93**'de mutasyonların seçilmesi ile olabilir

Lancet 2014;383, 515–523

N. Engl. J. Med.2014; 370, 1483–1493

Curr. Opin. Virol. 2013; 3, 1–7

Doğal polimorfizmlerin KVV ¼zerine etkisi

- ✓ COMMAND -1 ; daklatasvir+peg+R genotip 1 tedavi naive olgular

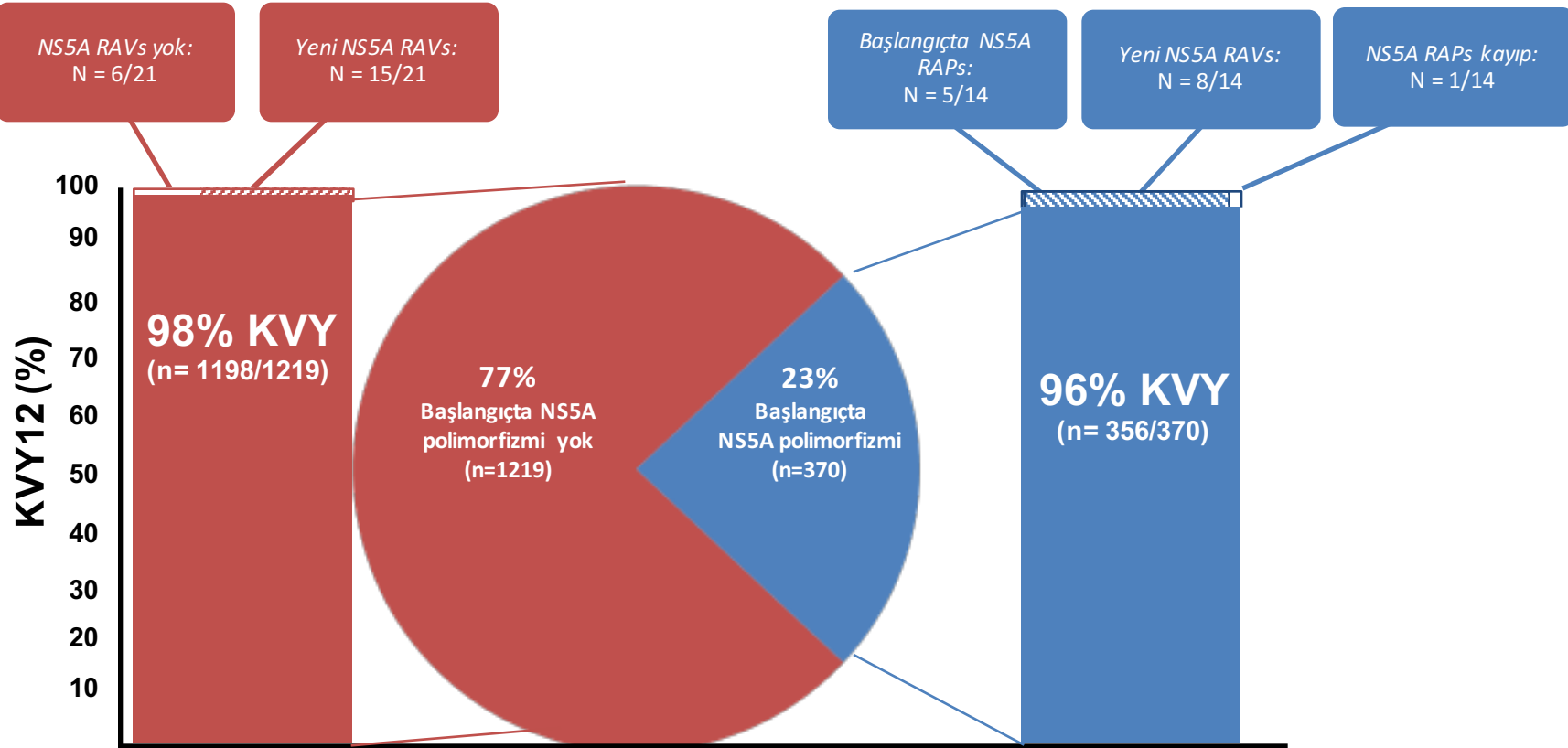
-genotip 1a hastaları için başarisızlık saptanan **%32.7 oranının %10'u** ¼nceden varolan varyantlara sahipmiş (M28T, Q30R/H, **L31M/V/I,** **Y93H/N/C/S/T**).

-Genotip 1b'de **%14.5'lik başarisızlığın %20'si** bazal mutasyona sahipti (daklatasvir direnci ile ilişkili).

J Hepatol. 2012;56, 473

- ✓ HALLMARK çalışmasında 1b hastalarında daklatasvir + asunaprevir, KVV oranı **baseline direnç ilişkili polimorfizmi** olanlarda **%40**, olmayanlarda **%80** bulunmuş

SOF kombinasyon çalışmalarında yüksek KVV (%93-100)



RAP: Direnç ilişkili polimorfizm; RAV: Direnç ilişkili varyans

NS5A dirençli olgularda NS5A+SOF ile %96 KVV

DEA'lere dirençle ilişkili başlıca polimorfizmler ve sıklığı

Drug family	Mutation	Fold-change in EC50	1a	1b	2	3	4	DAA agents potentially affected by specific polymorphisms
NS3/4A protease inhibitors	Q80K →	10.9	19-48% →	0	0	0	0	Simeprevir WHO (2013) Asunaprevir European Association for the Study of the Liver (2011) Sovaprevir WHO (2013)
	D168Q →	>700	0	0	0	99.2% →	0	Second PI generation McHutchison et al. (2009)
NS5B non-nucleoside analogs inhibitors	C316N →	>30*		13.3% →				Setrobuvir Pawlotsky et al. (2007) (NNI-site 3 inhibitors) ABT-072 Pawlotsky et al. (2007) (NNI-site 3 inhibitors) ABT-333 Pawlotsky et al. (2007) (NNI-site 3 inhibitors)
	L419V →	<4			13% →			Filibuvir Soriano et al. (2011) (NNI-site 2 inhibitors) VX-222 Poordad et al. (2011) (NNI-site 2 inhibitors) GS-9669 Poordad et al. (2011) (NNI-site 2 inhibitors)
NS5A inhibitors	L31M →	3-341		7% →				Daclatasvir Bacon et al. (2011) Ledipasvir Jacobson et al. (2011)
	Y93H →	5.4-24		6-12.5% →				Daclatasvir Bacon et al. (2011) Ledipasvir Jacobson et al. (2011)

DEA direnci ile ilgili klinik çalışmalardan dersler

- ✓ DEA'lerin çoğu olağan üstü antiviral etkili
 - ilaç baskısı altında **hızla değişme yeteneğinin** olması
 - DEA **direnci ile ilişkili doğal polimorfizmlerin** varlığı
- ✓ Yeni tedavilerin başarısında muhtemel tehditlerdir
- ✓ NPI ve ikinci jenerasyon PI'leri hariç, direnç gelişimi için **düşük genetik bariyerli**
- ✓ Bu, DEA bazlı rejimlerin **kombine kullanımı** demektir

HCV genotip/subtipinin önemi

- ✓ KYY oranları genotip1b > genotip1a
- ✓ Genel olarak G1b dirence G1a'ya göre daha yüksek genetik bariyer gösterir (PI, NS5A inh ve NNPI)
- ✓ Optimal tedavi için genotip1' de doğru subtipleme önemli

Doğal polimorfizmler

- ✓ Bir çok DEA **dirence düşük bariyerli** (nükleozid/tid analogları hariç)
- ✓ Bu, bazal polimorfizmi olan hastalarda tedavi sırasında direncin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir
- ✓ **NS5A inh'lerine** bazal direnç ilişkili polimorfizmler ihmal edilemeyecek sıklıktadır (**%10-15**) , **düşük cevapla ilişkili**
- ✓ DEA direnci ile ilişkili doğal polimorfizmlerin etkisi **rejimin diğer bileşeni** tam etkili ise göz ardı edilebilir.

Yeniden tedavi seçiminde direnç varyantlarının önemi

- ✓ Popülasyon sekanslama ile RAV' ların saptanamama zamanı

-BOC → G1a 14 ay, G1b 12.5 ay

-TEL → G1a 10.6 ay G1b'de 3 hafta

-SMV → G1a 8.3 ay, G1b'de 5.5 ay

TEL/BOC 30 ay sonra %85
direnç mutasyonları
kaybolmuş

(RAV tipi, HCV genotipi ve virolojik başarısızlığın profiline göre)

- ✓ **PI dirençli varyantların** potansiyel persistansı ve seçilme riski olabilir

- ✓ Düşük direnç bariyerli **PI'leri ile kombinasyon önerilmez**

- ✓ RAV'lar virolojik tedavi başarısızlığı ile ilişkili olabilir.
- ✓ Ancak başarısızlık için sadece bu yeterli değil, negatif prediktif konak ve viral faktörlerinin de eş zamanlı varlığı gerekir
 - ileri dönem KC **fibrozisi**
 - önceki **antiviral** tedaviye **cevap**
 - HCV **genotipi**
 - başlangıç **viral yükü** gibi faktörlerdir

*Önceki tedavilerinde başarısızlık yaşanan olgularda
seçenekler*

Başarısızlık yaşanan tedavi	Öneri	Kanıt düzeyi
PegIFN+R+BOC/TEL	SOF+LDV +R 12hf SOF+DAC +R 12hf	A1
SOF, SOF+R veya SOF+pegIFN+R	SOF+SMV (G1 ve G4) SOF+DAC (tüm genotipler) SOF+LDV(G1,4,5,6) 3D (G1) 2D (G4)	B2
PegIFN+R+SMV (G1 ve4)	SOF+DAC SOF+LDV	B2
PegIFN+R+DAC	SOF+SMV (G1 ve4) SOF+DAC (G2,3,5,6) SOF+LDV (G5 ve6)	B2
SOF+SMV (G1 ve 4)	SOF+DAC SOF+LDV	B2
SOF+DAC veya SOF+LDV	SOF+SMV (G1 ve4) SOF+DAC (G2,3,5,6) SOF+LDV (G5,6)	B2
3D (G1)	SOF+SMV/LDV/DAC	B2
2D (G4)	SOF+SMV/LDV/DAC	B2

*Acil tedavi gerekmiyorsa bekle (A1)

Sonuç

- ✓ Oldukça etkin yeni DEA rağmen %10-15 tedavi başarısızlığı var
- ✓ HCV enf tedavisinde ilaç direnci yaklaşan bir sorun
- ✓ **Direnç mekanizmalarını** bilmek başarısızlık saptanan olgularda ikinci basamak tedavi stratejisini saptamada önemli



TEŞEKKÜRLER.....