

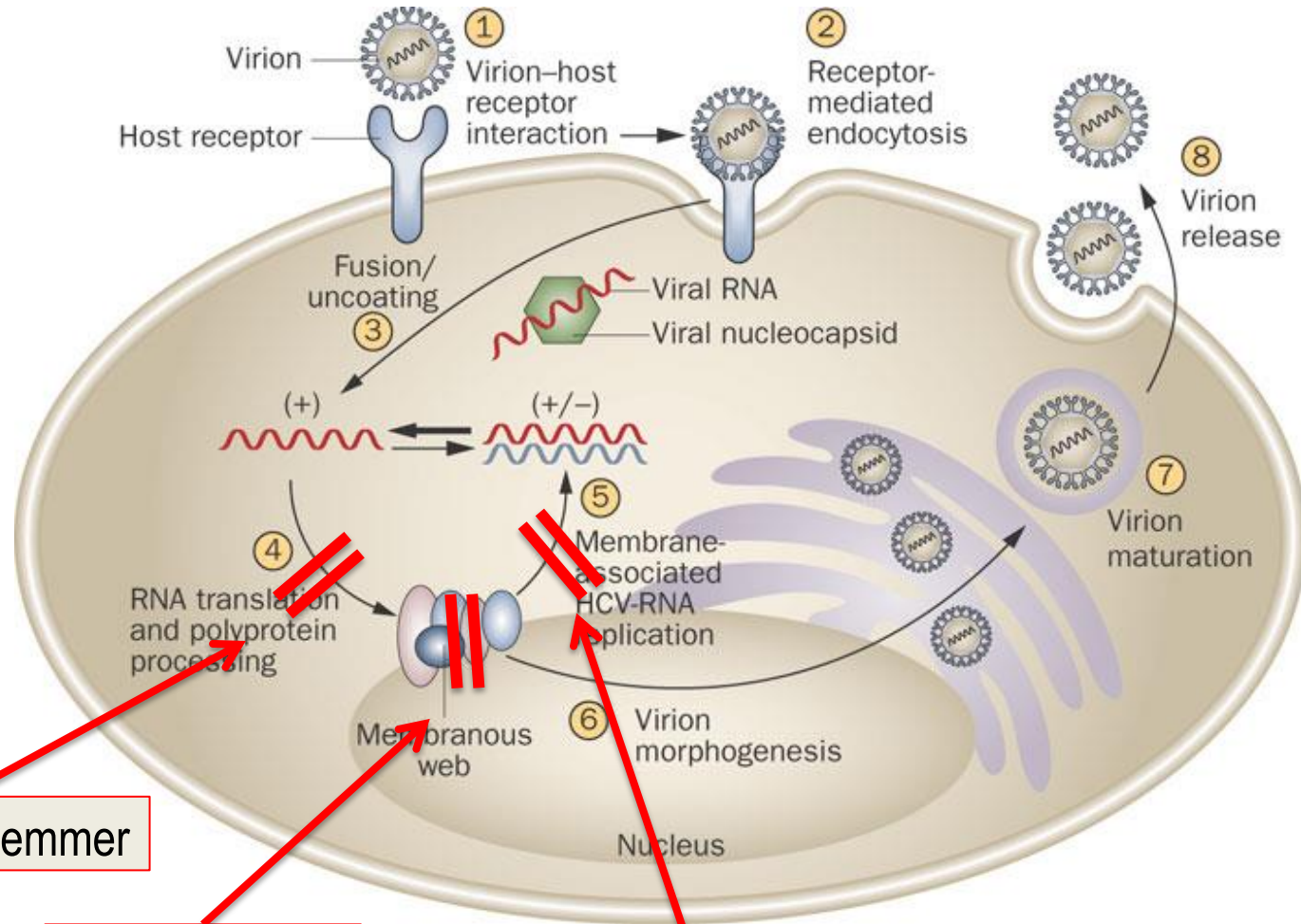
HCV Resistenzsituation - Spielen Resistenzen eine Rolle?

Jörg Timm

PEG Infektiologie Update 2016

Rostock, 6.10.2016

Ziele von direkt antiviralen Substanzen gegen HCV (DAAs)



Protease-Hemmer

NS5A-Hemmer

Polymerase-Hemmer

Zugelassenen DAAs (Stand 9/2016)

Protease-Hemmer

...previr

- ~~Telaprevir (TVR)~~
- ~~Boceprevir (BOC)~~
- Simeprevir (SMV)
- Paritaprevir (PTV)
- Asunaprevir (ASN)
- Grazoprevir (GRZ)

NS5A-Hemmer

...asvir

- Daclatasvir (DCV)
- Ledipasvir (LDV)
- Ombitasvir (OMV)
- Velpatasvir (VEL)
- Elbasvir (EBV)

Polymerase-Hemmer

...buvir

nukleosidisch:

- Sofosbuvir (SOF)

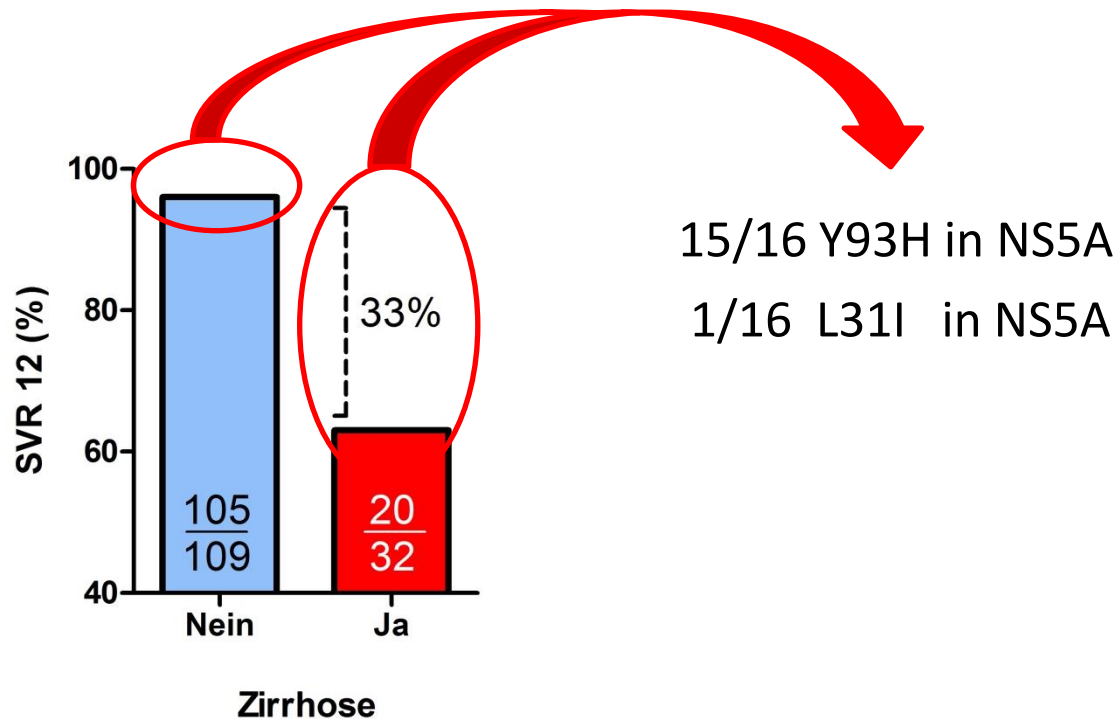
nicht-nukleosidisch:

- Dasabuvir (DSV)

Selektion von Mutationen nach Therapieversagen

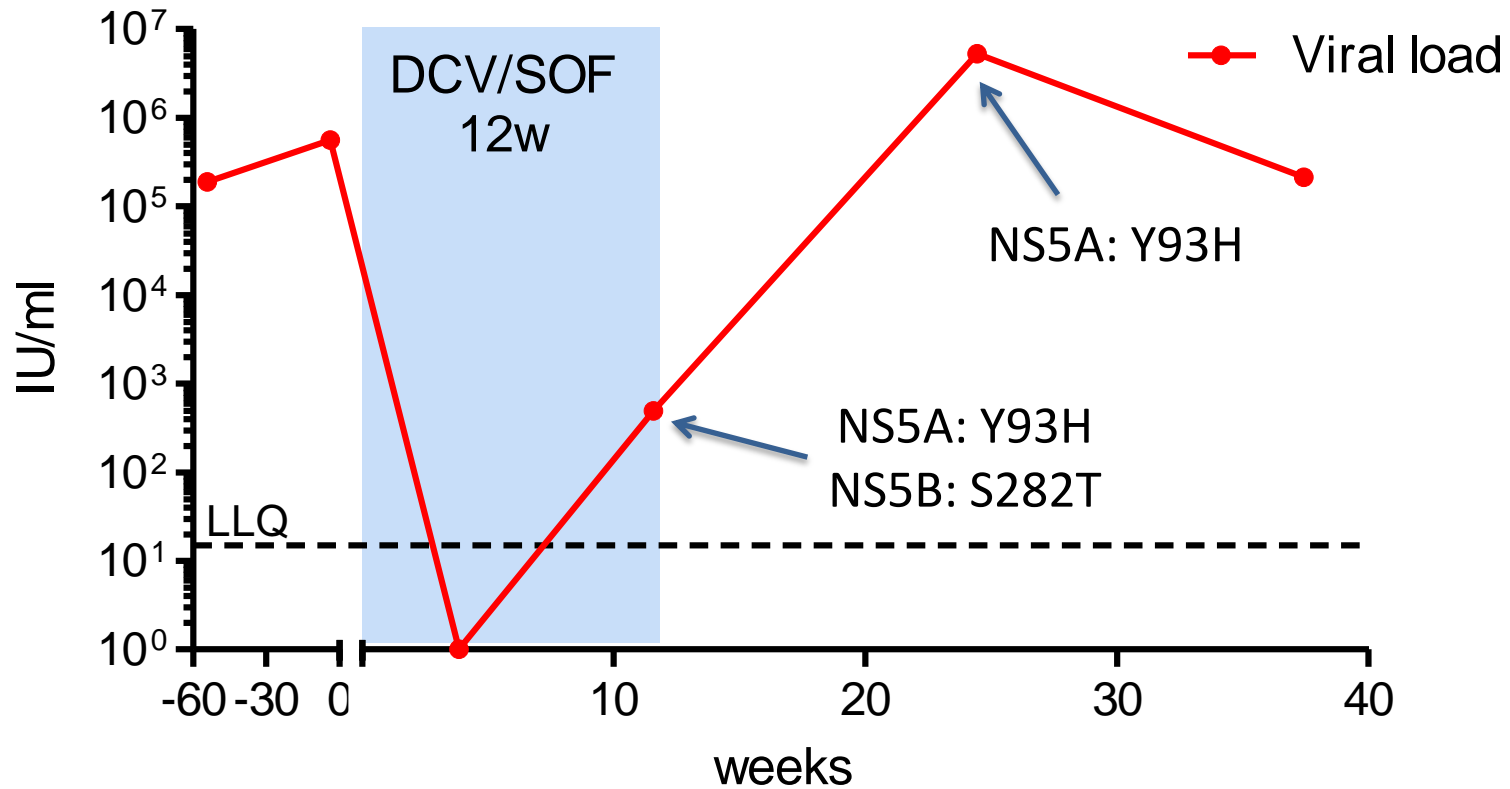
Genotyp 3

Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®)



Selektion von Mutationen nach Therapieversagen

Genotyp 3

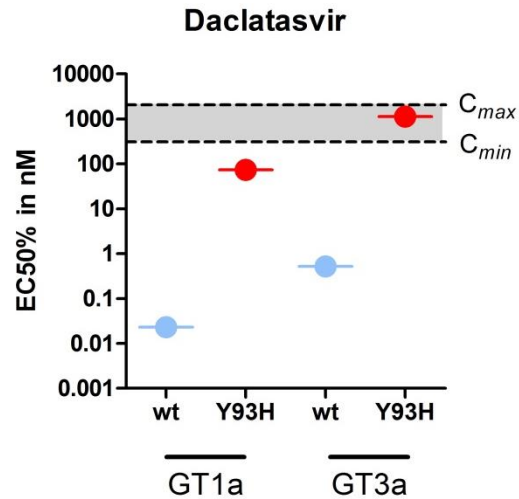


Phänotypisierung von NS5A Varianten

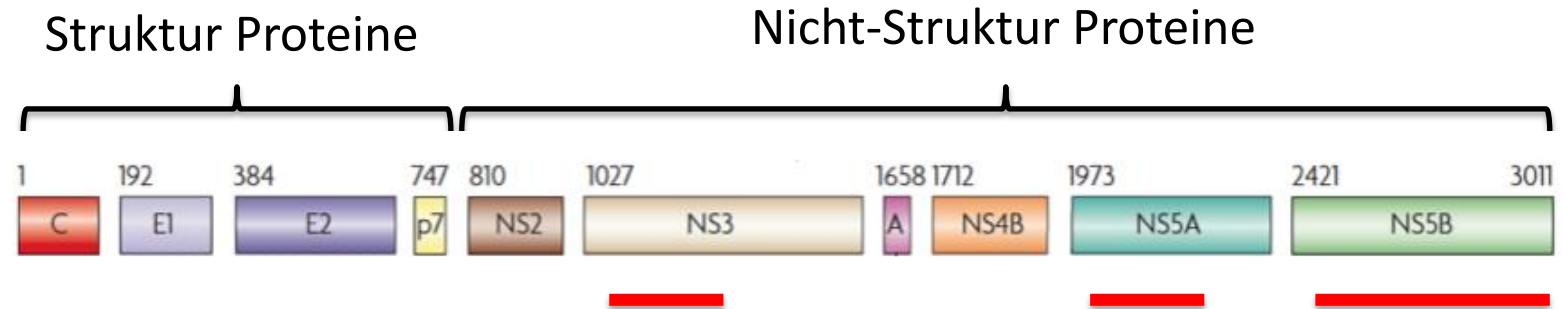


Replicon	DCV EC ₅₀ (nM) ^a	Fold resistance
JFH/3a NS5A	0.52 ± 0.05	1
Y93H	1120 ± 236	2154

Bedeutung der Y93H Substitution für NS5A-Hemmer



Positionen von Resistenz-assoziierten Varianten (RAV)



Protease-Hemmer

R155
A156
D168

NS5A-Hemmer

M28
Q30
L31
P32
Y93

Polymerase-Hemmer

Nucleoside
S282
Non-Nucleoside
C316
Y448
S556

Geno2pheno [HCV] – Interpretationshilfe



max planck
institut
informatik

- Home
- About Genafor
- Contact
- Membership and Donations
- Services
 - geno2pheno [resistance]
 - HIV Theo
 - geno2pheno [coreceptor]
 - geno2pheno [454]
 - geno2pheno [integrase]
 - geno2pheno [gag]
 - geno2pheno [hcv]
 - Service access statistics
- Beta Services
- Related Sites
- Events
- News
- Links

Geno2pheno [hcv] 0.92

Page: [Input](#) [Results](#) [Rules](#) [References](#) [Contact](#) [Team](#)

NEW This is the new service geno2pheno[hcv]. Although we did several test-runs, we cannot guarantee for perfect stability at the moment. In case you observe any problems, please don't hesitate to contact us (prabhayk@mpi-inf.mpg.de)
The list of rules may not be complete. Please stay tuned for some updates. The rules were last updated on [March 10th 2015](#).

Submit below DNA sequences of the HCV NS3 region, NS5A region or NS5B region.

- You will obtain a list of mutations and predictions of phenotypic resistance of the respective virus to antiviral drugs.
- You will obtain genotype and subgenotype prediction (and in case of 1a clade information) using a sequence alignments of the input sequence to HCV reference sequences.

By setting a [fold change](#) cutoff you will only obtain mutations with a higher maximal fold change than the threshold. Setting the cutoff '0' all mutations will be obtained. The fold change is based on the [IC50](#) values of the drugs for the different mutations and the wild type. By changing the "Alignment width" you change the number of nucleotides printed per line in the alignment. Please note that for reliable predictions the sequences must contain a substantial part of the NS3, NS5A or NS5B region. **No clinical decision should be based only on the result of the used algorithm.**

1. Identifier (optional)	<input type="text"/> Do not use patient names!
2. HCV sequence:	upload up a file (plain sequence or FASTA format): <input type="button" value="Durchsuchen..."/> Keine Datei ausgewählt. <input type="button" value="Durchsuchen..."/> Keine Datei ausgewählt. <input type="button" value="Durchsuchen..."/> Keine Datei ausgewählt. <input type="button" value="Durchsuchen..."/> Keine Datei ausgewählt. or paste in: <input type="text"/>
3. H77:	<input checked="" type="radio"/> Automatically determine the genotype of the input sequence and use the most similar reference sequence for that genotype for the alignment <input type="radio"/> Use the H77 strain (genotype 1a) as reference sequence for the alignment
4. SGT:	<input type="checkbox"/> ignore subgenotype for drug resistance prediction
5. Option:	Alignment width: <input type="text" value="120"/>
6. Action:	<input type="button" value="Align and Predict"/> <input type="button" value="Go"/>
7. CSV:	<input type="checkbox"/> direct csv download

You will make prediction N865393. Service started May, 2011.

WELCHE BEDEUTUNG HABEN BASELINE RAVs FÜR DAS THERAPIEANSPRECHEN?

Prävalenz von RAVs in therapie-naiven Patienten – Genotyp 1

Sanger

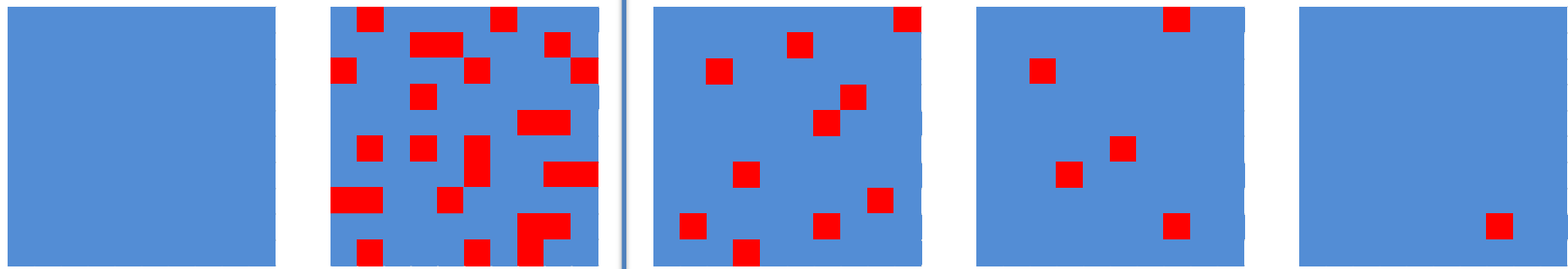
NGS

25%

10%

5%

1%



ca. 5%

ca. 20%



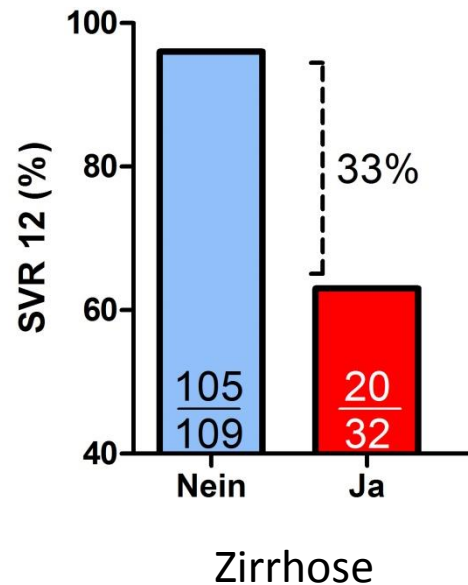
Häufigkeit der NS5A Y93H Resistenz in Therapie-naiven

genotype	cohort	Y93H	region	reference
1a	310	1%	global	LANL HCV database
1a	52	2%	Sweden	Lindström et al. 2015
1a	52	3.8%	Brazil	Peres-da-Silva et al. 2015
1b	206	4.9%	global	LANL HCV database
1b	105	5.7%	Tunisia	Aissa Larousse et al. 2015
1b	54	3.7%	Brazil	Peres-da-Silva et al. 2015
1b	295	7.8%	Japan	Uchida et al. 2014
1b	362	8.2%	Japan	Suzuki et al. 2012
3a	34	3%	Sweden	Lindström et al. 2015
3a	96	8.3%	global	Hernandez et al. 2013
3a	110	3.6%	Germany	Walker et al. 2015

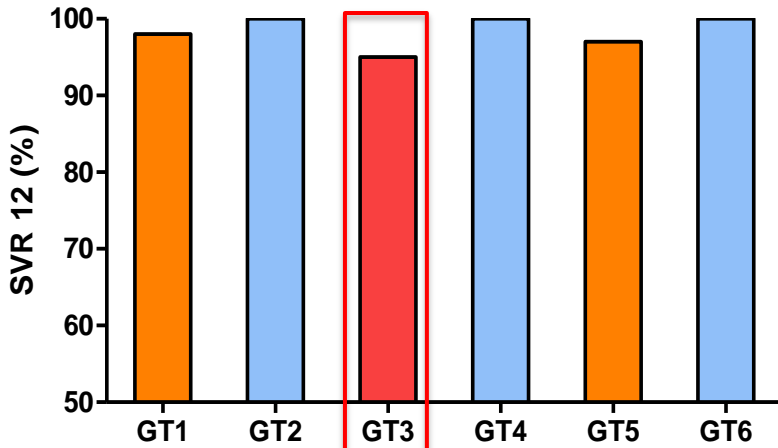
Der Therapieerfolg in Abhängigkeit von RAVs

Genotyp 3

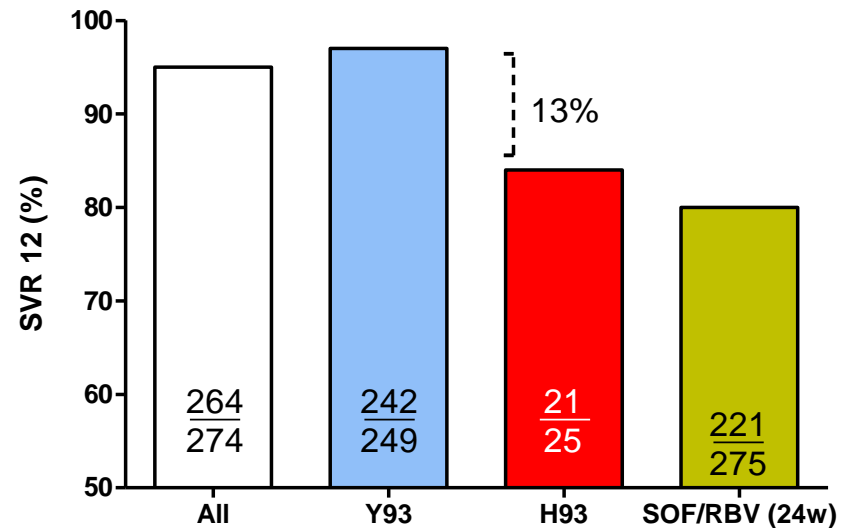
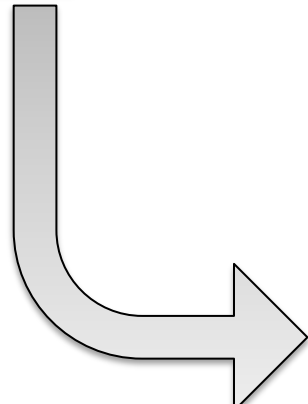
Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®)



Der Therapieerfolg in Abhängigkeit von RAVs



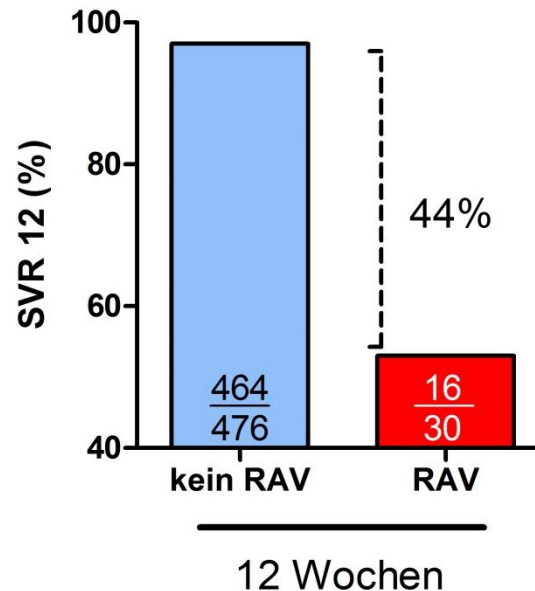
Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)



Der Therapieerfolg in Abhängigkeit von RAVs

Genotyp 1a

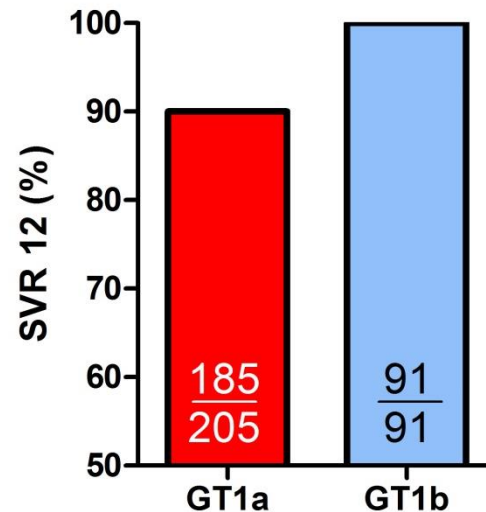
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)



- beim Genotyp 1a müssen vor Therapiestart RAVs in NS5A ausgeschlossen werden

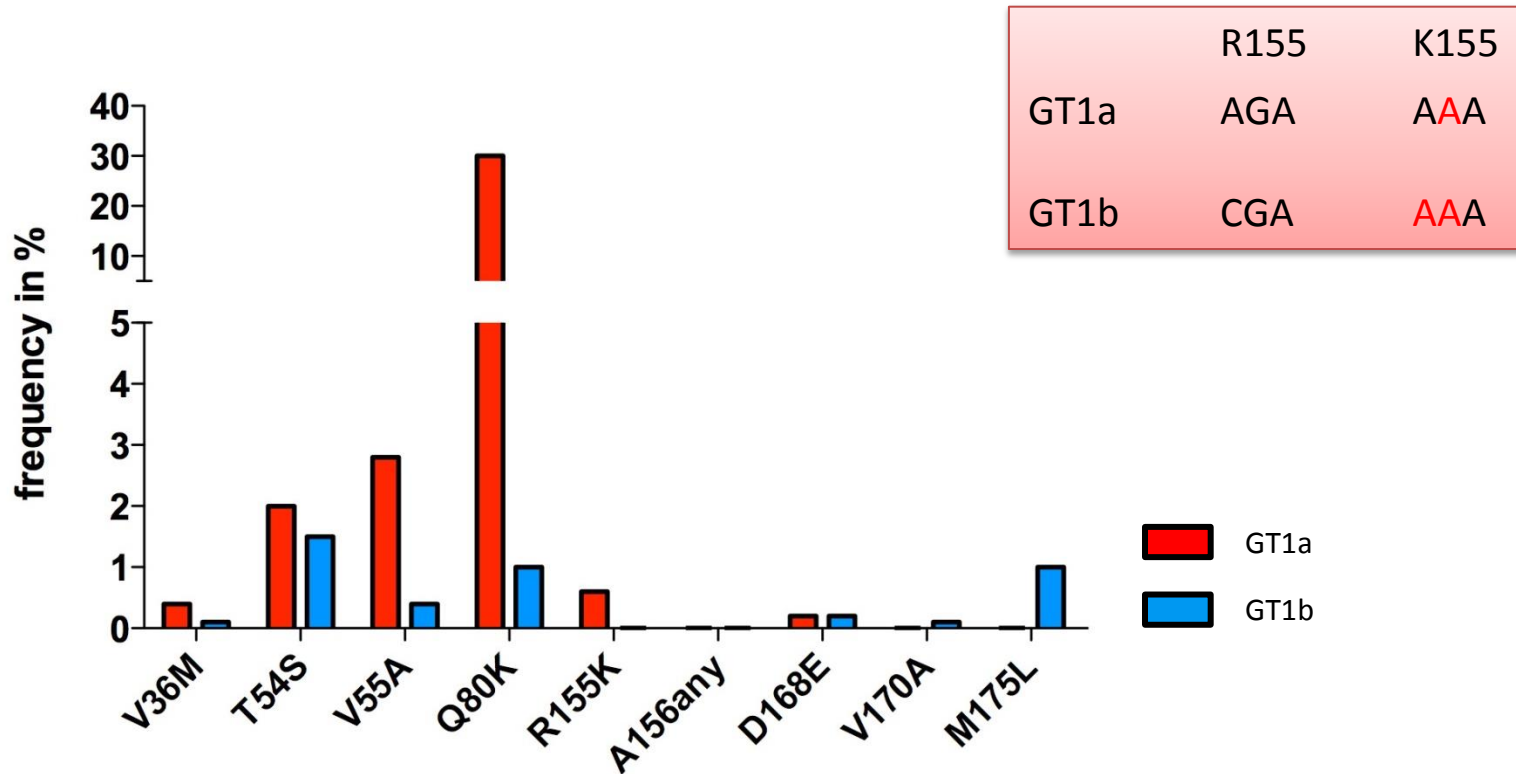
Die Resistenzbarriere - GT1a versus GT1b

Paritaprevir/RTV + Ombitasvir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®)

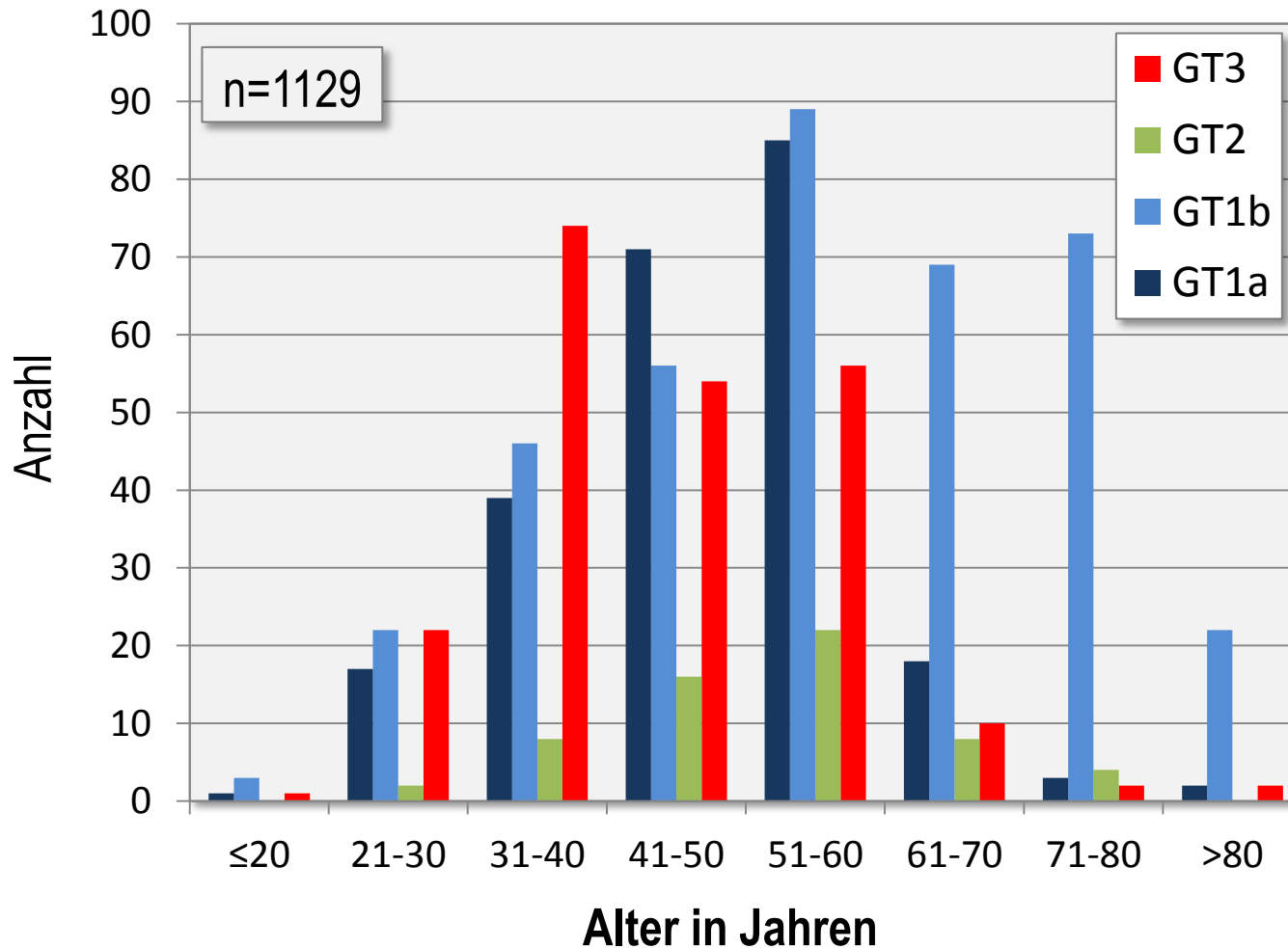


- beim Genotyp 1a muss zusätzlich RBV genommen werden

Die Resistenzbarriere - GT1a versus GT1b

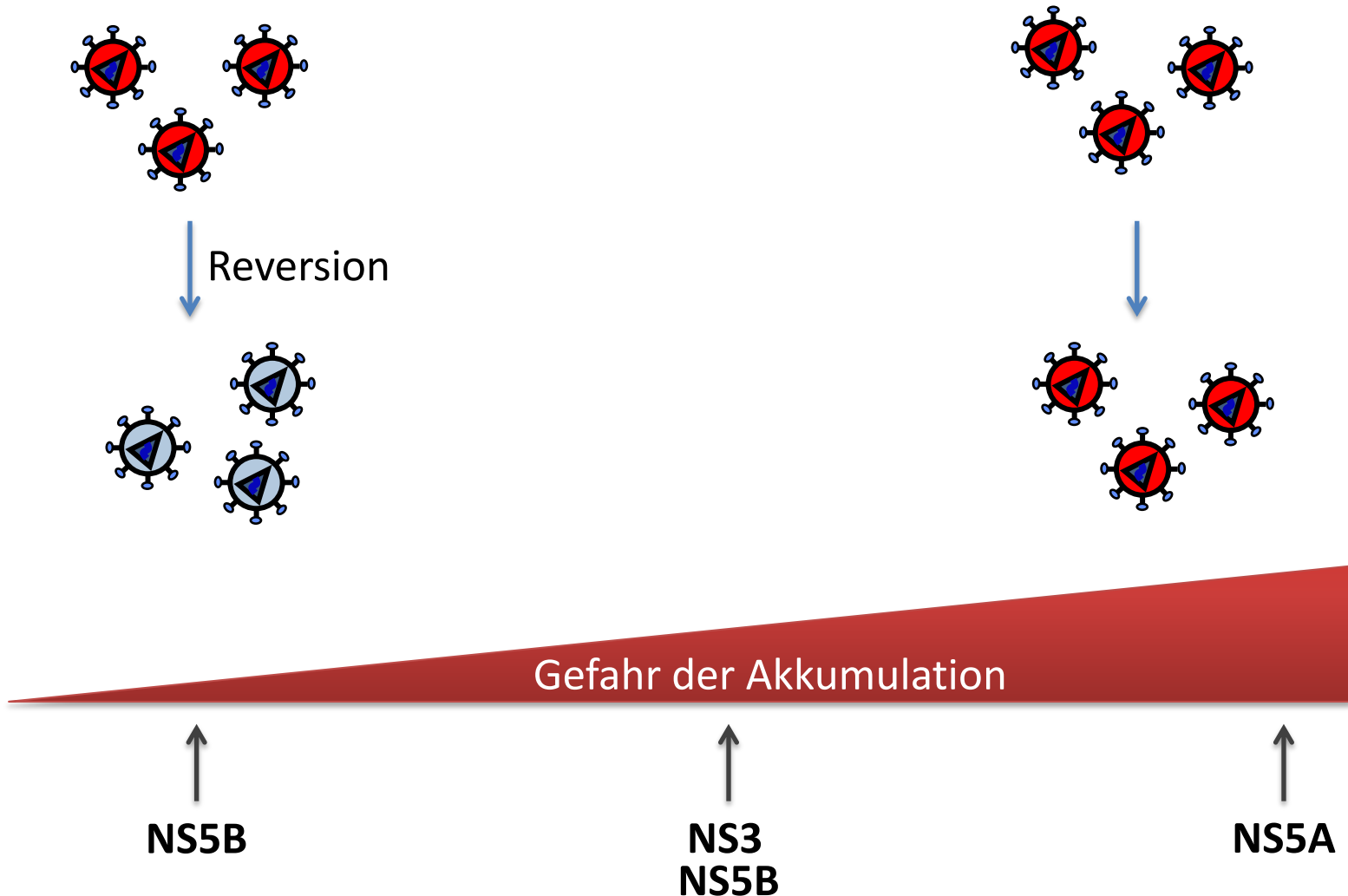


HCV Genotypen in der Leberambulanz am UKD



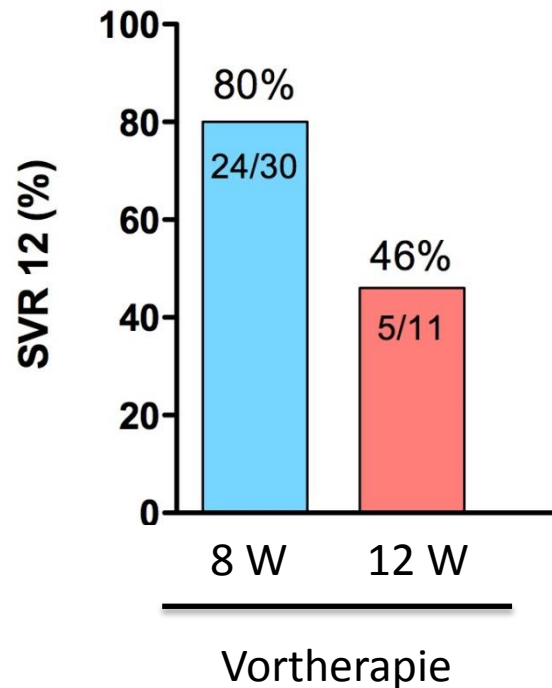
WELCHE ROLLE SPIELEN RESISTENZEN BEI DER RE-THERAPIE?

Schicksal von RAVs nach Therapie



Re-Therapie Genotyp 1 nach SOF/LDV Versagen

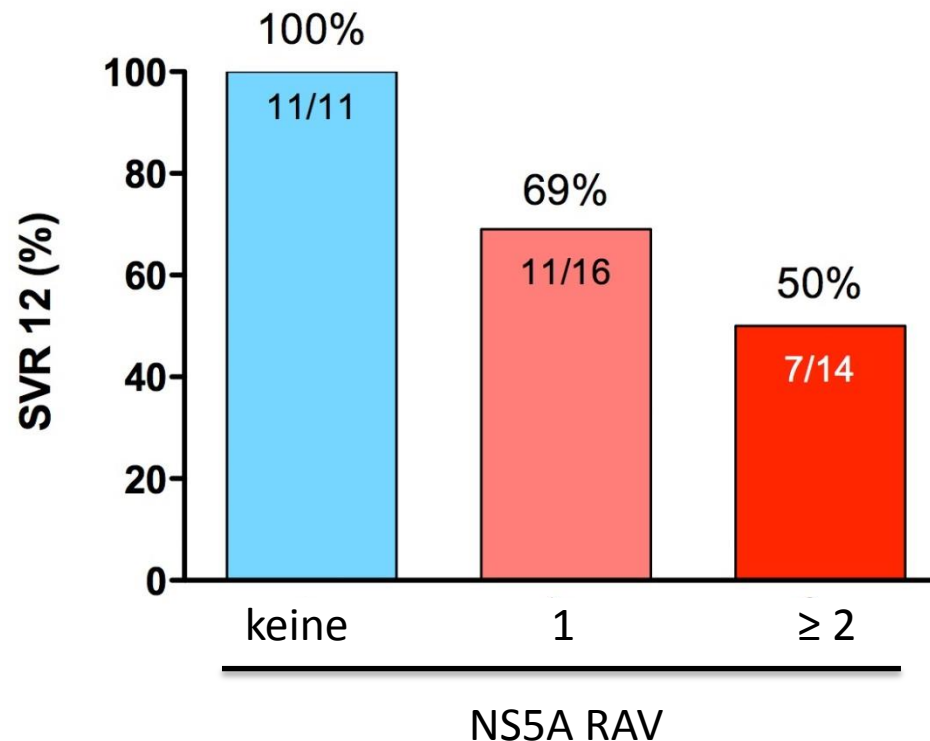
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)



24 Wochen Re-Therapie

Re-Therapie Genotyp 1 nach SOF/LDV Versagen

Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)



24 Wochen Re-Therapie

Zusammenfassung

- Therapieversagen trotz adäquater Therapie ist typischerweise mit Selektion von Resistenz-assoziierten Varianten assoziiert.
- Resistenz-assoziierte Varianten können in Abwesenheit einer Therapie
 - unter negativem Selektionsdruck stehen und durch den Prototyp ersetzt werden.
 - selektiv neutral sein und über einen langen Zeitraum persistieren.
- Der Nachweis von RAVs kann bei bestimmten Konstellationen prädiktiv für das Therapieansprechen sein (GT1a, GT3, nach DAA-Versagen).

Spielen Resistenzen eine Rolle?
Ja, aber...!

Danksagung

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

Institut für Virologie

Andreas Walker
Jennifer Camdereli
Nadine Lübke
Alexandra Niepel
Eugen Bäcker

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Sandra Filke
Sabine Tebbe
Hans Bock
Verena Keitel
Dieter Häussinger



**UNIKLINIK
KÖLN**

Institut für Virologie

Eva Heger
Maria Neumann-Fraune
Eugen Schülter
Elena Knops
Saleta Sierra Aragon
Rolf Kaiser



mp

Max Planck Institut für Informatik

Prabhav Kalaghatgi
Joachim Buech
Thomas Lengauer