UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

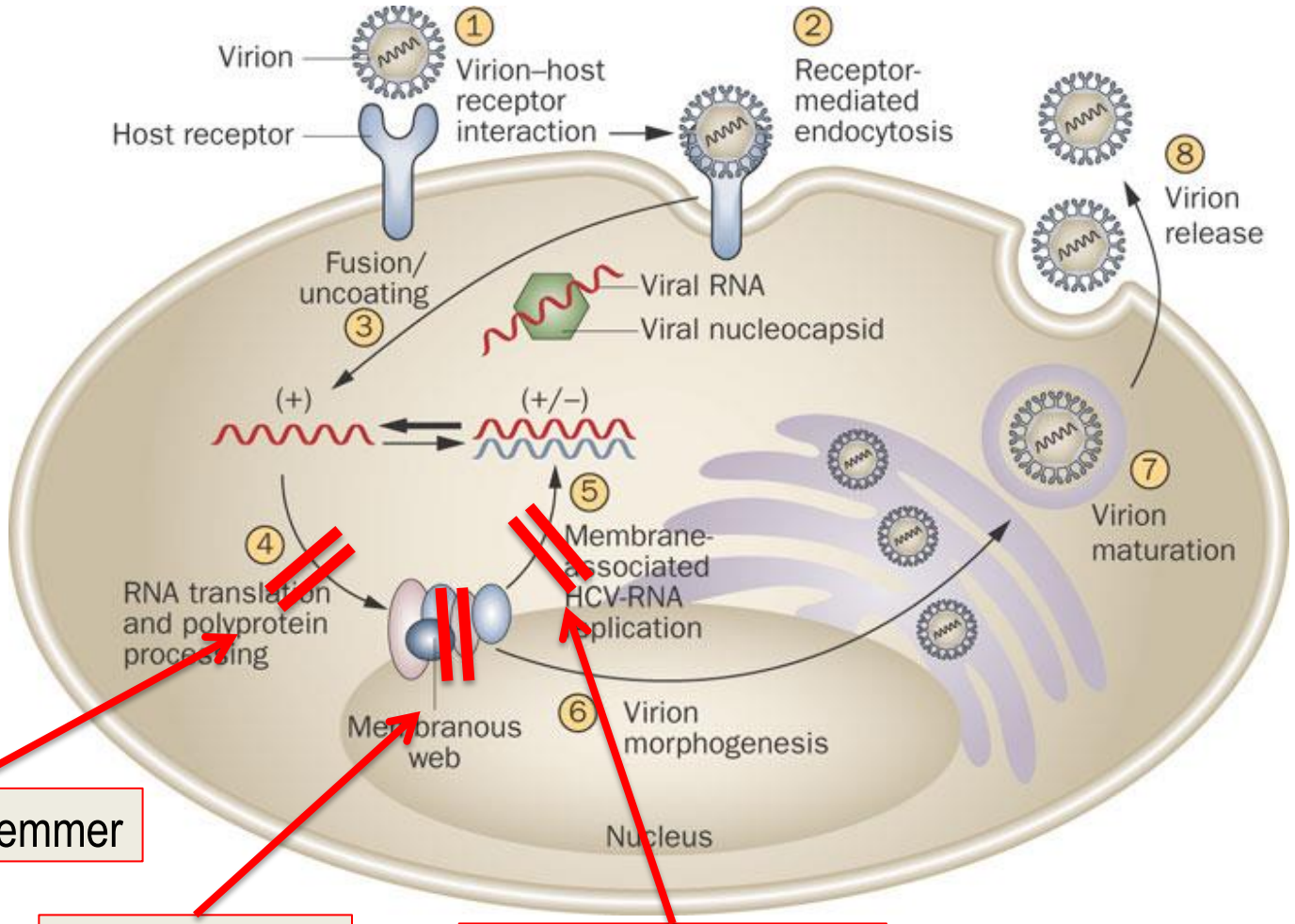
HCV Resistenzsituation - Spielen Resistenzen eine Rolle?

Jörg Timm

PEG Infektiologie Update 2016

Rostock, 6.10.2016

Ziele von direkt antiviralen Substanzen gegen HCV (DAAs)



Protease-Hemmer

NS5A-Hemmer

Polymerase-Hemmer

Source: Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 6, 403-411 (July 2009)

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)

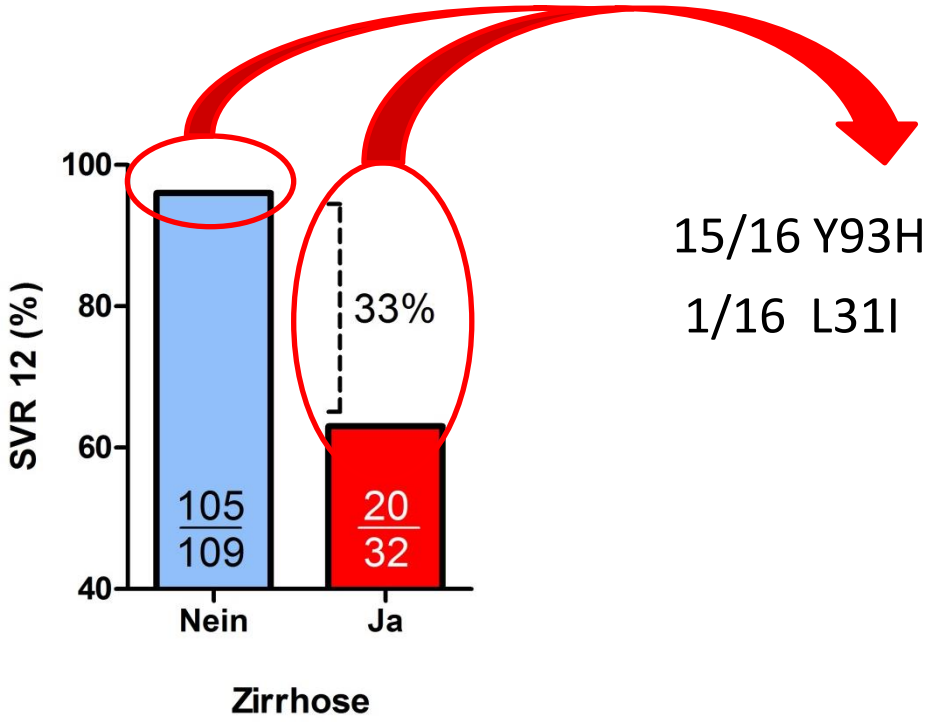
nicht-nukleosidisch:

- Dasabuvir (DSV)

Selektion von Mutationen nach Therapieversagen

Genotyp 3

Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®)



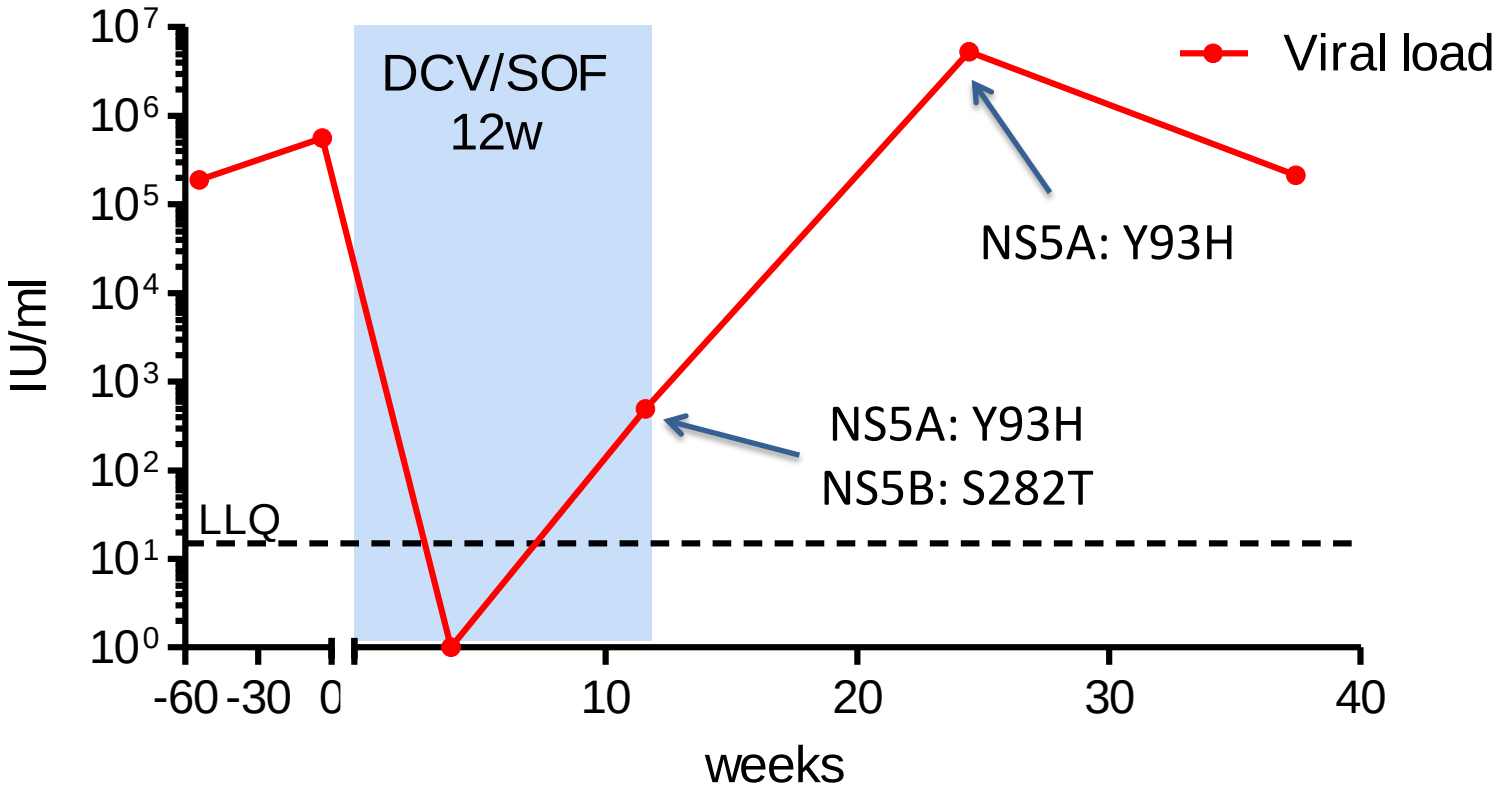
15/16 Y93H in NS5A

1/16 L31I in NS5A

Nelson et al. Hepatology 2015 ALLY-3

Selektion von Mutationen nach Therapieversagen

Genotyp 3

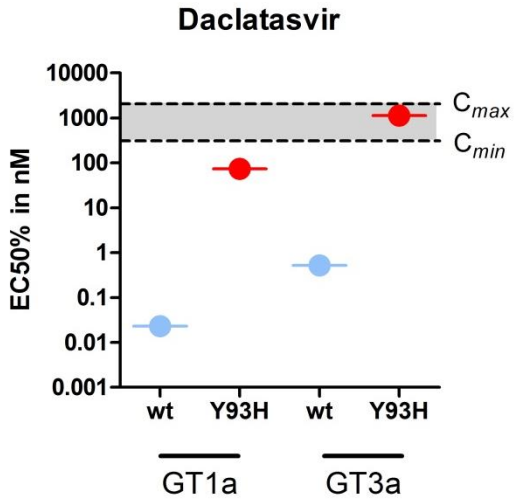


Phänotypisierung von NS5A Varianten

Replicon	DCV EC_{50} (nM)[a]	Fold resistance
JFH/3a NS5A	0.52 ± 0.05	1
Y93H	1120 ± 236	2154

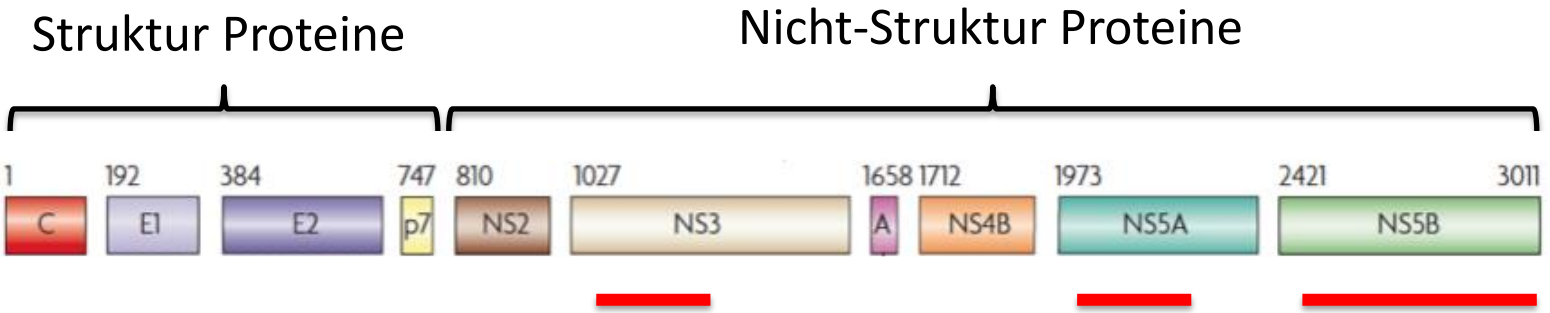
Hernandez et al. J Clin Virol 2013

Bedeutung der Y93H Substitution für NS5A-Hemmer



Wong et al. AAC 2013, Wang et al. AAC 2013, Hernandez et al. J Clin Virol 2013, Lawitz et al. AAC 2016, Liu et al. AAC 2015, FDA/ EMA Zulassungen

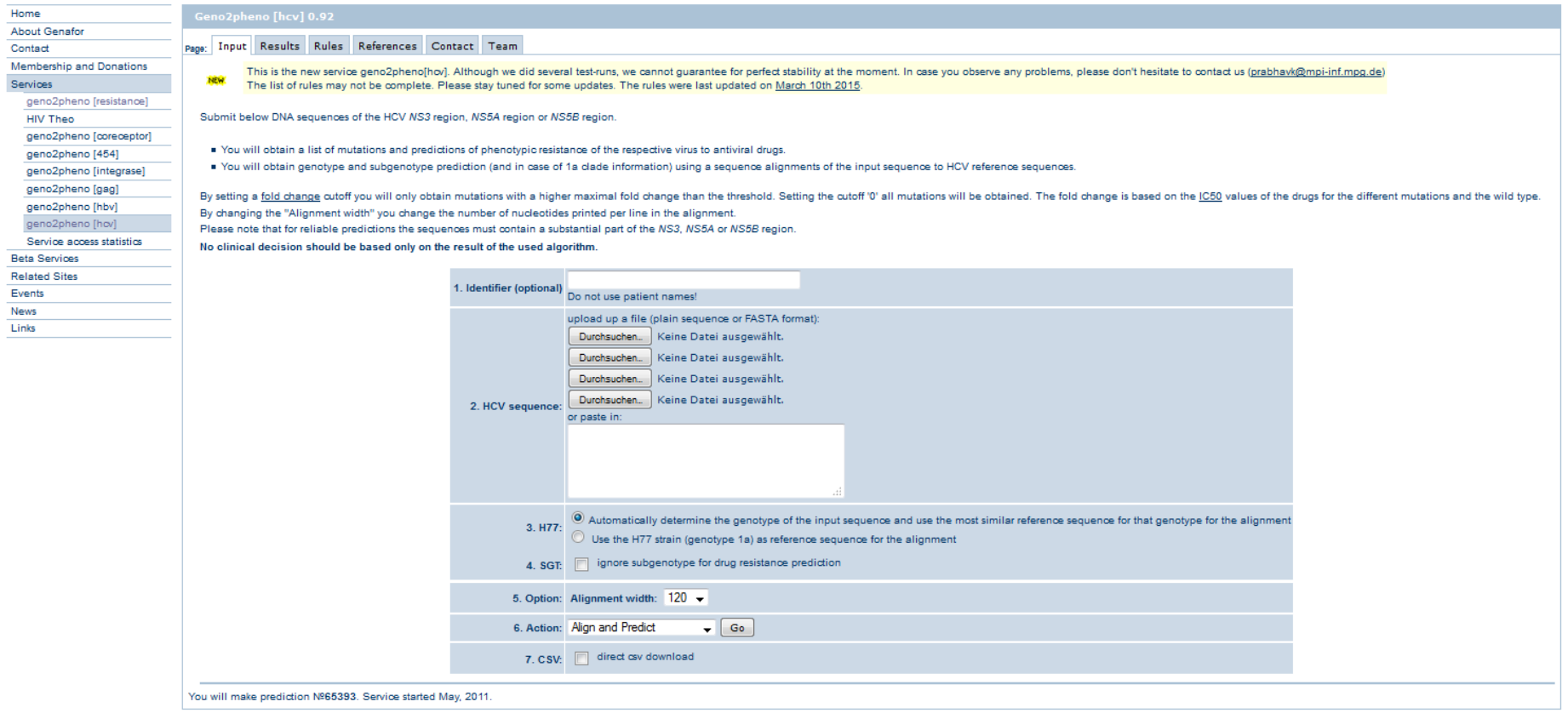
Positionen von Resistenz-assoziierten Varianten (RAV)



Protease-Hemmer	**NS5A-Hemmer**	**Polymerase-Hemmer**
R155	M28	Nucleoside
A156	Q30	S282
D168	L31	
	P32	Non-Nucleoside
		C316
	Y93	Y448
		S556

Geno2pheno [HCV] – Interpretationshilfe

max planck institut informatik

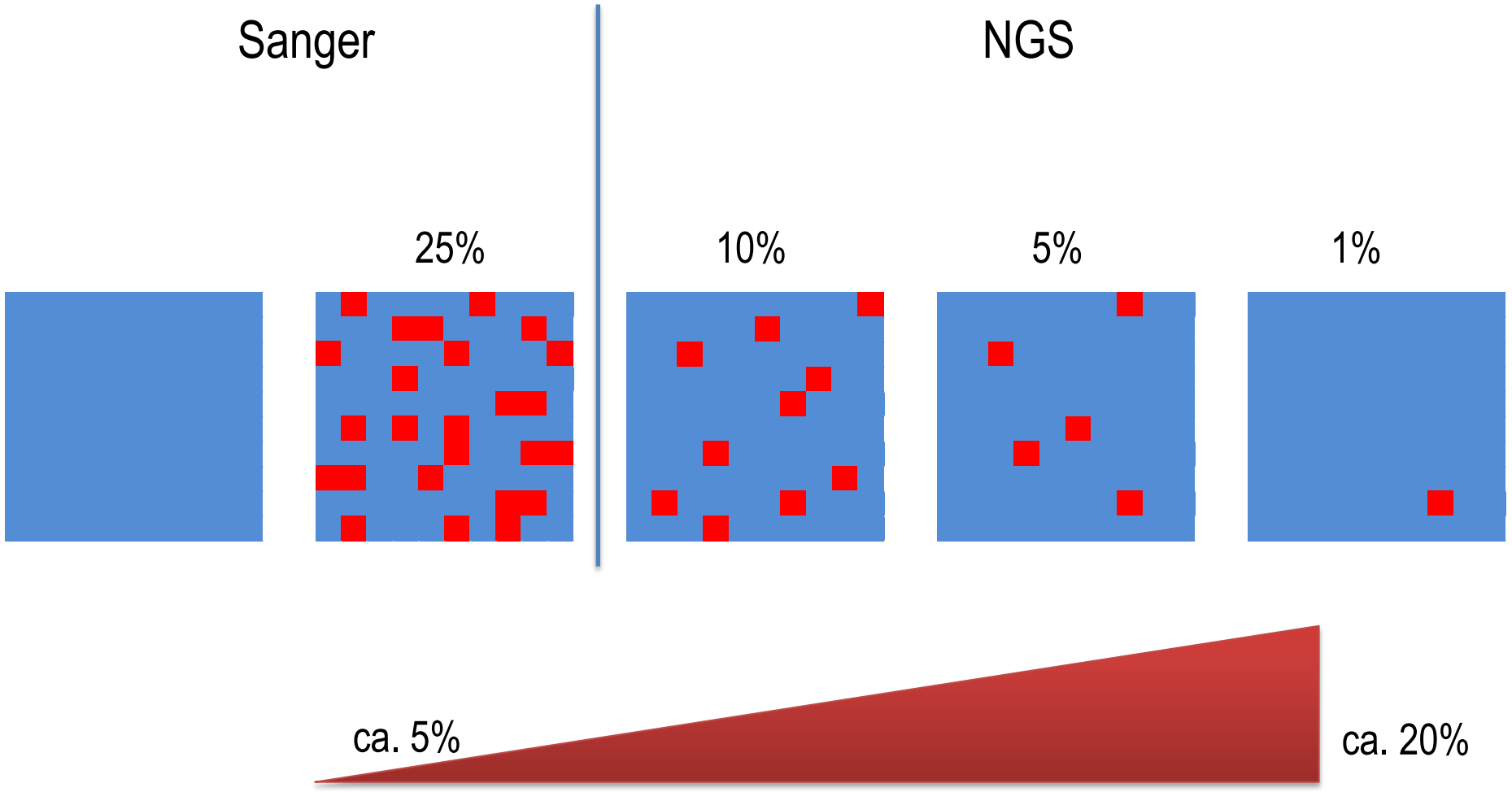


UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

hcv.geno2pheno.org

WELCHE BEDEUTUNG HABEN BASELINE RAVs FÜR DAS THERAPIEANSPRECHEN?

Prävalenz von RAVs in therapie-naiven Patienten – Genotyp 1



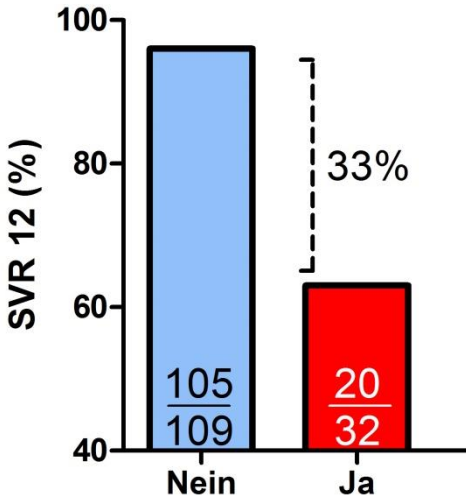
Häufigkeit der NS5A Y93H Resistenz in Therapie-naiven

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

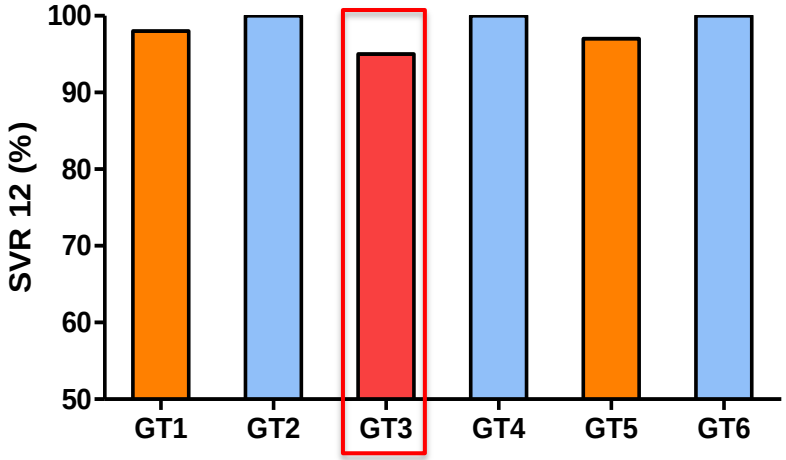
Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®)



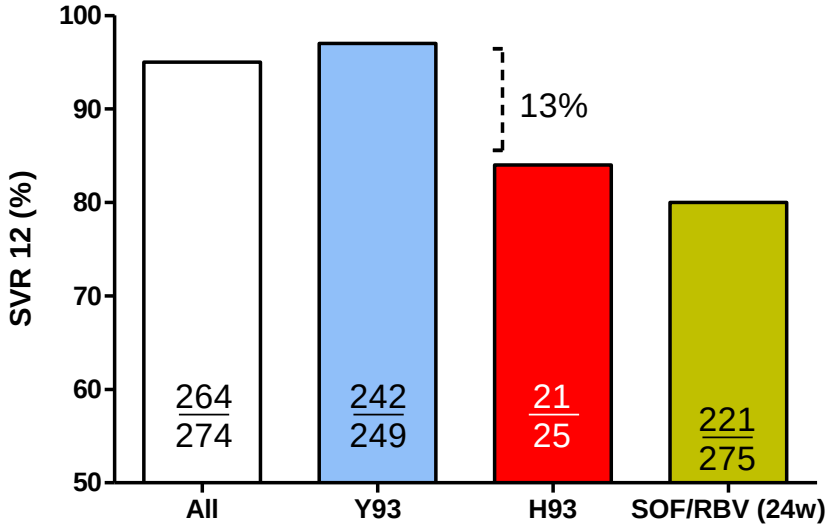
Zirrhose

Nelson et al. Hepatology 2015 ALLY-3

Der Therapieerfolg in Abhängigkeit von RAVs



Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)

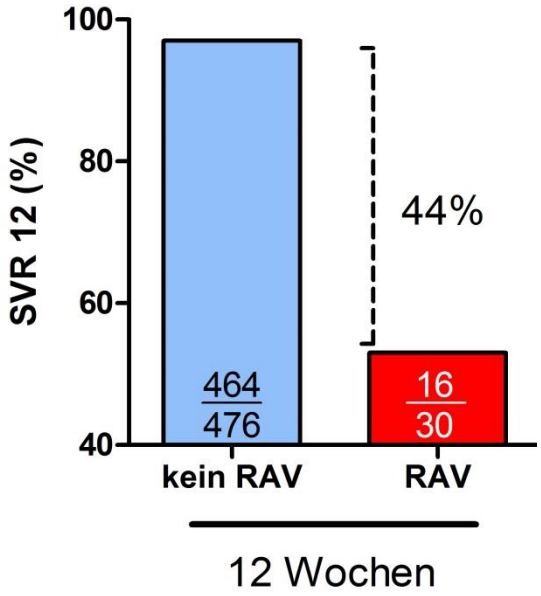


ASTRAL-I, ASTRAL-II, ASTRAL-III

Der Therapieerfolg in Abhängigkeit von RAVs

Genotyp 1a

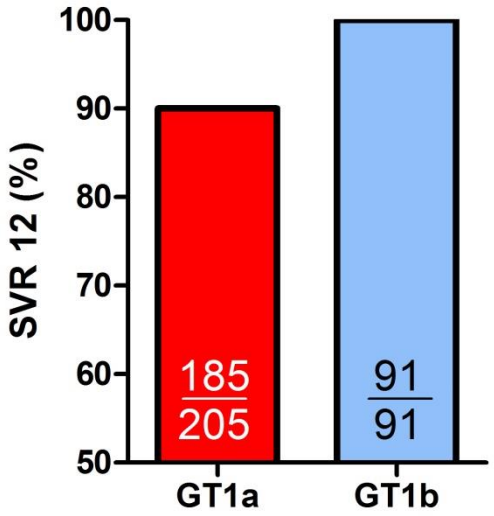
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)



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

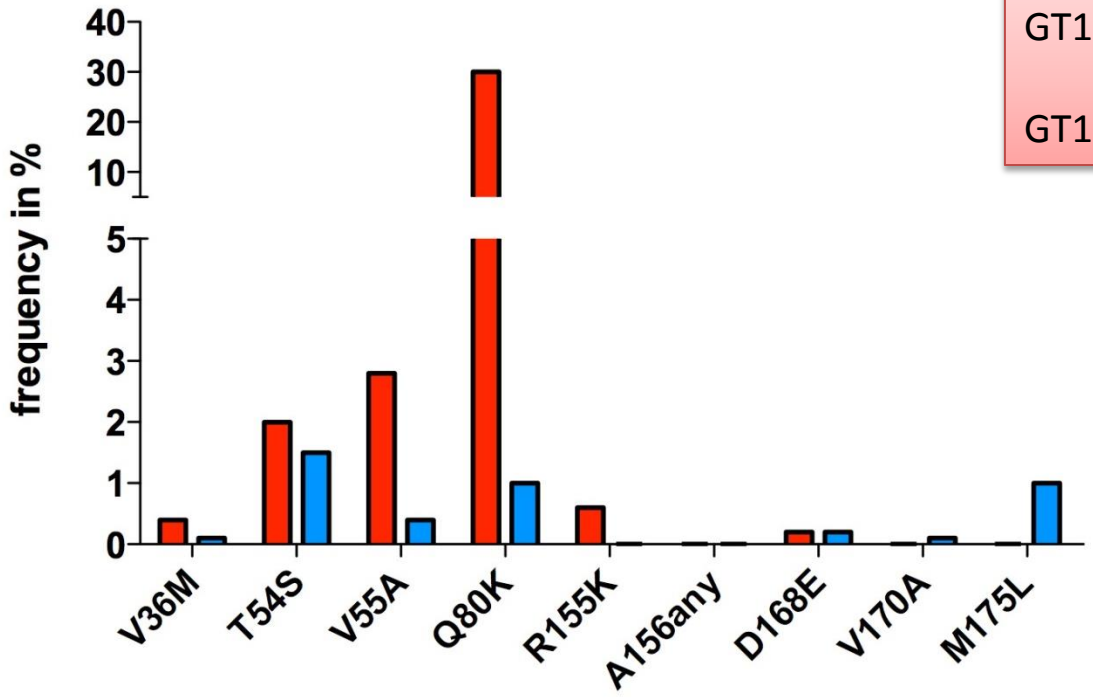
Die Resistenzbarriere - GT1a versus GT1b

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



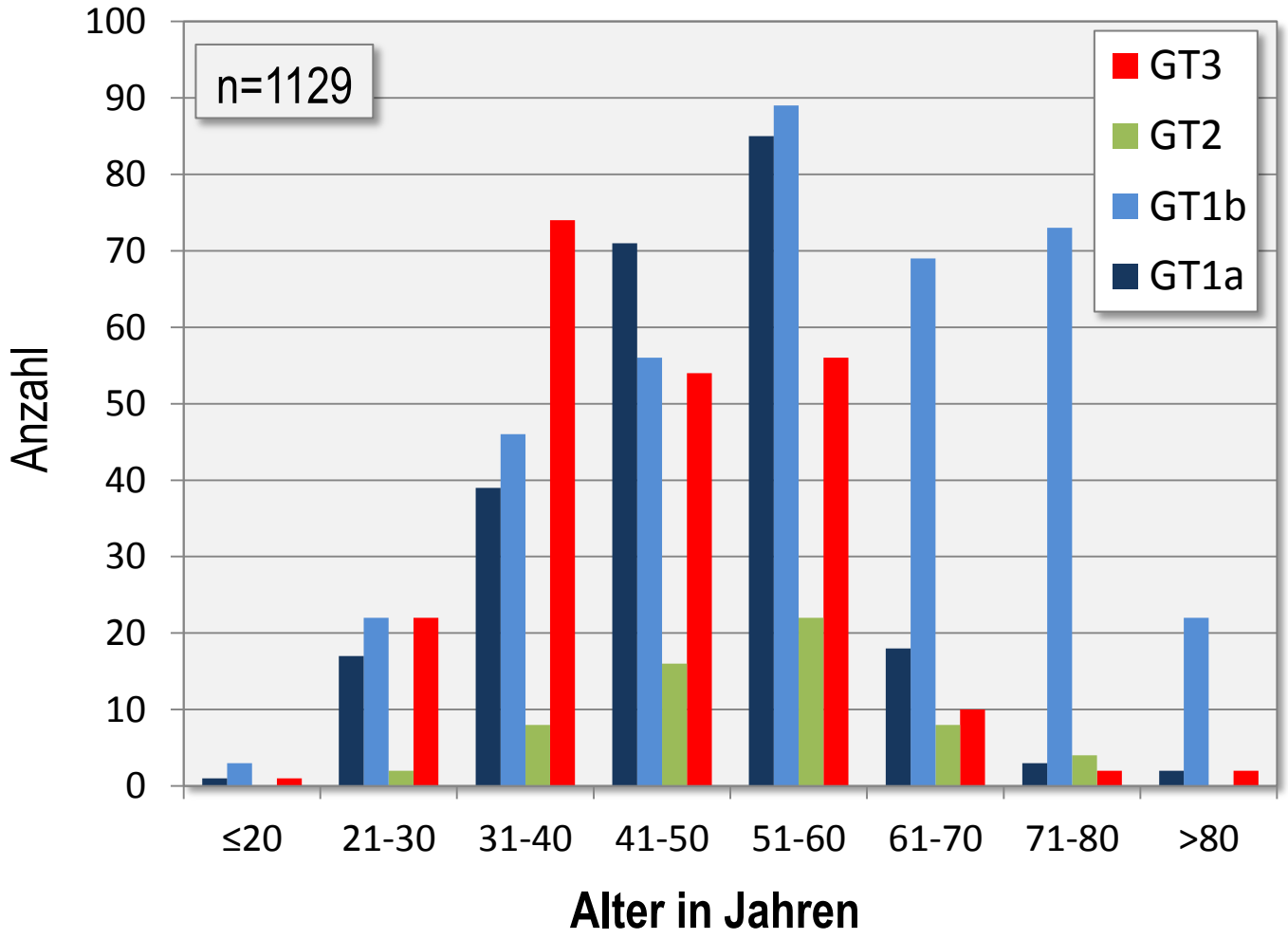
- beim Genotyp 1a muss zusätzlich RBV genommen werden

Die Resistenzbarriere - GT1a versus GT1b



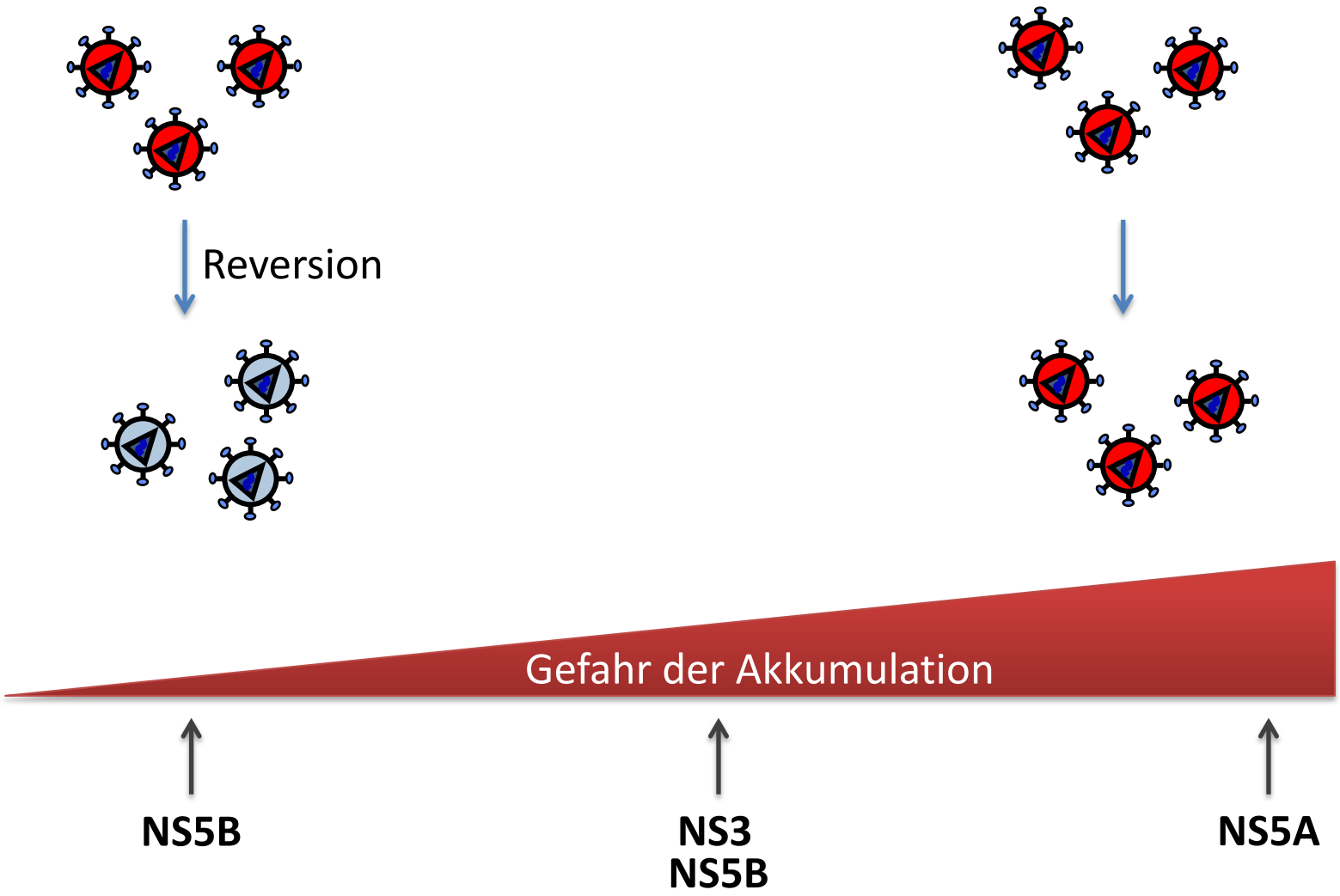
	R155	K155
GT1a	AGA	AAA
GT1b	CGA	AAA

HCV Genotypen in der Leberambulanz am UKD



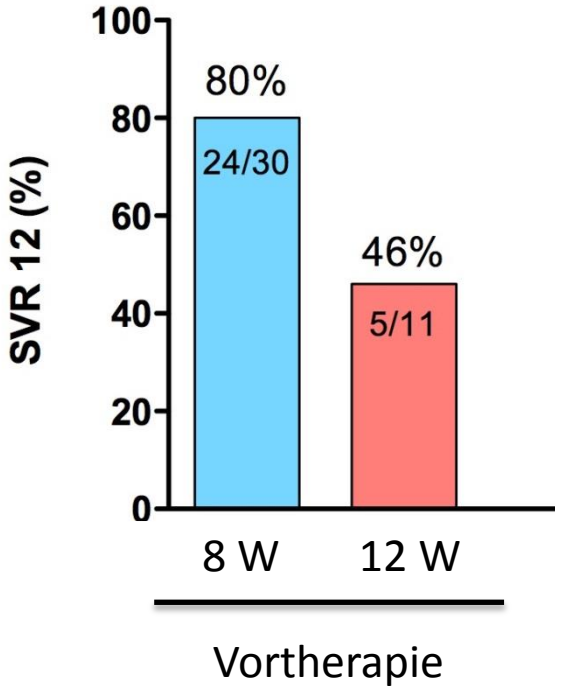
WELCHE ROLLE SPIELEN RESISTENZEN BEI DER RE-THERAPIE?

Schicksal von RAVs nach Therapie



Re-Therapie Genotyp 1 nach SOF/LDV Versagen

Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)

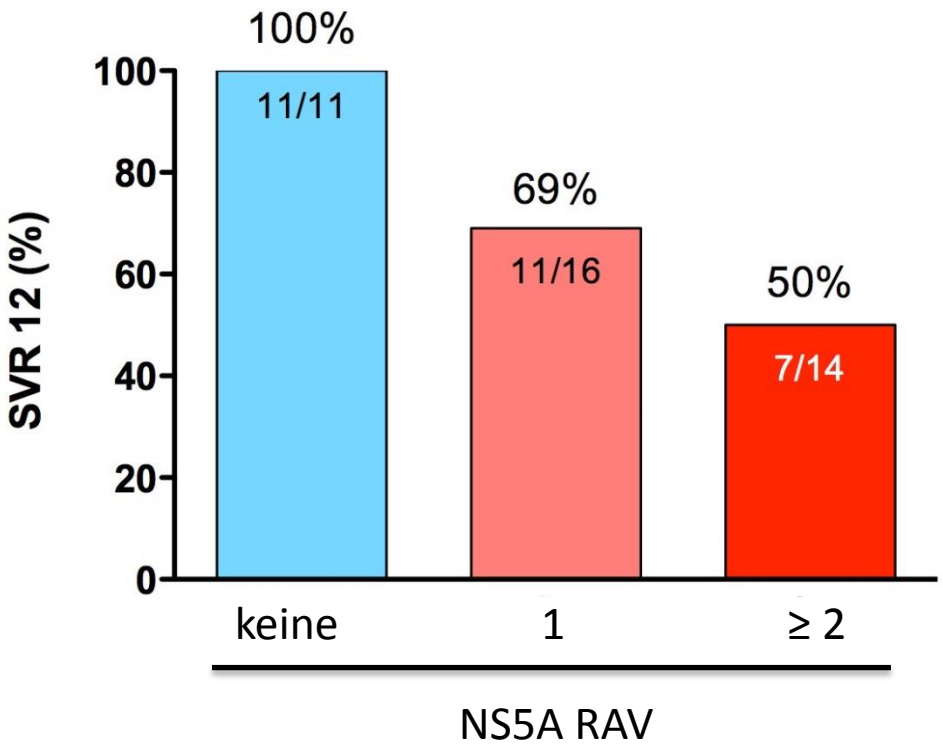


24 Wochen Re-Therapie

50th Annual Meeting of the EASL. Vienna, April 22-26, 2015. Abstract O005.

Re-Therapie Genotyp 1 nach SOF/LDV Versagen

Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)



24 Wochen Re-Therapie

50th Annual Meeting of the EASL. Vienna, April 22-26, 2015. Abstract O005.

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

mpii

Max Planck Institut für Informatik
Prabhav Kalaghatgi
Joachim Buech
Thomas Lengauer