

Resistenzentwicklung bei Hepatitis C Viren – Aktuelles zur Relevanz viraler Resistenzen gegen Direkt-agierende Antivirale Agenzien (DAAs) in Interferon-freien Regimen

Dr. rer. nat. Frank Wiesmann

Foto: Ursula Kemner

Prävalenz und Ausprägung Resistenz- assoziierter Substitutionen (RASs)

Nicht zuletzt aufgrund der hohen Mutationsrate und genetischen Diversität von Hepatitis-C-Viren können primär-resistente Virusvarianten bereits vor Therapiestart vorliegen und, sofern sie, und das ist entscheidend, replikationsfähig sind, sich unter DAA-Therapie schneller vermehren als Wildtypviren.

^[1] Tatsächlich führt eine Monotherapie mit DAAs, die eine niedrige genetische Resistenzbarriere aufweisen, bereits nach wenigen Tagen zu einer Selektion von Virusvarianten mit starker Resistenz gegen den entsprechenden Wirkstoff. ^[2] Bei virologischem Versagen liegen häufig virale Resistenzen unterschiedlicher Ausprägung vor. ^[3] Mittels Ultra-Deep-Sequenzierung ist es dabei technisch möglich, diese resistenten Virusvarianten zu detektieren, selbst wenn diese nur bis zu 1% der Hauptpopulation ausmachen. Jedoch hat sich gezeigt, dass erst ein Baseline-Schwellenwert (cut-off) von mehr als 10–15% der resistenten Variante (entsprechend den Detektionsraten der Populationssequen-

zierung) wirklich prädiktiv hinsichtlich eines möglichen Therapieversagens ist. Durch eine DAA-Kombinationstherapie aus mehr als einer Substanzklasse bedeutet das Vorliegen von resistenten Varianten vor Therapiestart jedoch nicht zwangsläufig eine geringere Aussicht auf Ausheilung.

NS5A Inhibitoren

Resistenz-assozierte Substitutionen (RAS) gegen NS5A-Inhibitoren werden bei DAA-naiven Patienten häufig detektiert. In klinischen Phase-2 und Phase-3-Studien (N=5046) wurde nach Sequenzierung (cut-off 15%) bei 9%–28% der Patienten mit Genotyp-1a-Infektion und bei 22%–24% der Patienten mit Genotyp-1b-Infektion mindestens eine RAS detektiert. ^[4] Entscheidend ist dabei, dass einige der relevantesten Resistenzmutationen je nach Genotyp und Subtyp unterschiedlich häufig beobachtet werden. Das Ausmaß und die Bedeutung von RAS variiert somit zwischen den unterschiedlichen HCV-Genotypen und auch Subtypen. In einer zusammengeführten Analyse der ASTRAL-Studien

zeigten Genotyp 2, 4 oder 6 infizierte Patienten beispielsweise eine höhere Prävalenz von detektierten NS5A-RAS (70%, 63% bzw. 52%) als HCV-Infizierte mit Genotyp 1 (23%), Genotyp 3 (16%) und Genotyp 5 (18%). Deutliche Unterschiede werden auch zwischen den jeweiligen Subtypen beobachtet: So wird beispielsweise beim Genotyp 1a die RAS Q30H/R mit 5% deutlich häufiger detektiert als beim Genotyp 1b (< 1%). Dagegen verhält es sich bei L31M mit 4% vs. 7,5% umgekehrt. Gleiches gilt für Y93H, die beim Genotyp 1b mit 16,1% deutlich häufiger detektiert wird als beim Genotyp 1a mit nur 2%. ^[4]

NS3-4A Inhibitoren

RASs werden auch im Protease-Inhibitor relevanten Bereich vor Therapiebeginn detektiert. Die am häufigsten detektierte RAS betrifft hier die Position Q80K und liegt fast ausschließlich bei Genotyp-1a-Infizierten vor (29,5% bei 1a vs. 0,5% bei 1b). Auch geografisch bestehen zum Teil deutliche Unterschiede (48,1% bei Patienten aus Nordamerika vs. 19,4% aus Europa und 9,1% aus

Süd-Amerika). Andere RAS werden mit < 1% deutlich seltener detektiert. Darunter die R155K (0,3%) und die D168E (0,4%) (cut-off > 15%).^[5]

NS5B Inhibitoren

Nukleotid-Analoga (Polymerase-Inhibitor)

RAS in NS5B, die die Sensitivität gegen die Klasse der Nukleotid-Analoga beeinträchtigen, werden bei therapienaiven Patienten kaum detektiert. Die RAS S282T wurde bei keinem der 8598 per Ultra-Deep-Sequencing untersuchten Patientenproben (cut-off 1%) aus den klinischen Phase-2 und Phase-3 Studien mit Sofosbuvir detektiert.^[7]

Mit 1,1% der untersuchten 3081 Patienten (Genotyp 1-6) wurde die RAS L159F häufiger detektiert und dies zumeist in Kombination mit der Fitness-assoziierten, kompensatorischen Mutation C316N. Sie wurde hier fast ausschließlich beim Genotyp 1b in Kombination mit der Sekundärmutation C316N detektiert (cut-off > 15%).^[8]

Nicht Nukleosid-Analoga (Polymerase-Inhibitor)

In diese Untergruppe fällt der sogenannte Palm-1-Site-Inhibitor Dasabuvir, der ausschließlich für die Behandlung von HCV-Infektionen vom Genotyp 1 zugelassen ist. Auch hier existieren hinsichtlich der RAS-Häufigkeiten zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den Subtypen. Von den relevanten RAS, die mit einer starken Resistenz korrelieren, liegt die C316Y beim Genotyp 1a in 1,2% vs. 10,9% beim Genotyp 1b vor. Eine ähnliche Prävalenz zeigt sich bei der Substitution S556R/G, die bei 3,1% bzw. 16% der Fälle detektiert wird (cut-off > 15%).^[9,10]

Fazit: Die Prävalenz resistenzrelevanter Mutationen bei therapienaiven Patienten variiert je nach vorliegendem HCV-Genotyp, Subtyp und Ethnizität des Patienten. Einige resistenzrelevante RAS werden fast ausschließlich beim Genotyp 1a, andere nur beim Genotyp

1b detektiert. Dabei ist das Vorliegen der spezifischen Mutation und nicht alleinig die Position entscheidend (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2)

Relevanz von RAS auf den Therapie-Erfolg Interferon-freier Regime

RAS und ihr Einfluss auf die verschriebenen Medikamente werden häufig mit einem Resistenzfaktor angegeben, der den Verlust der Wirkstoff-Sensitivität widerspiegelt. Diese verminderte Sensitivität und die daraus resultierende klinische Effektivität variiert je nach eingesetztem Wirkstoff bzw. eingesetzter Wirkstoffkombination (Abbildung 1).

Sofosbuvir/Ledipasvir

a) RAS vor Therapiebeginn:

Bei therapienaiven Patienten mit vorliegenden NS5A-RAS vor Therapiestart (12 Wochen), hatte dies, unabhängig vom Zirrhose-Status, keinen negativen Effekt auf den Ausheilungserfolg (SVR). Therapeutische Relevanz bei 8- oder 12-wöchiger Behandlung hatte hier erst das Vorliegen von RAS (cut-off > 15%) bei therapie-erfahrenen Patienten mit oder ohne Zirrhose, sofern eine mit starker Resistenz assoziierte RAS vorlag (insbesondere H58D und Y93H/N/F). Interessanterweise betraf dies ausschließlich

Genotyp-1a-Patienten. alle mit bereits zu Therapiebeginn vorliegenden RAS (Resistenzfaktor >100 gegen Ledipasvir).^[4,11] Die beobachteten Effekte konnten durch eine Ergänzung mit Ribavirin jedoch kompensiert werden. Studiendaten zu Non-1-Genotypen sind limitiert und stehen zum Teil noch aus.^[4,11]

b) Resistenzentstehung unter Therapie: Ein virologisches Versagen trat bei 2,4% der 2144 Phase 2 und 3 Patienten mit Genotyp-1-Infektion auf. NS5A-RAS waren bei 74% detektierbar (cut-off > 15%). Drei der 38 Patienten (alle Gt1a) hatten zusätzlich Sofosbuvir-relevante Mutationen selektiert.^[12] Beim Genotyp 4 und 5 lag der Anteil mit virologischem Versagen mit 6,8% und 4,9% vergleichbar niedrig. Auch hier waren NS5A-RAS an Position 93 und NS5B-RAS an Position 282 (S282T) in Kombination mit L159F relevant.^[41] Zur Selektion der S282T in Kombination mit der L159F kam es vermehrt bei erneuter Re-Therapie mit Sofosbuvir/Ledipasvir für 24 Wochen bei vorangegangener 8- oder 12-wöchiger Ribavirin-freier Therapie mit Sofosbuvir/Ledipasvir.^[13,14] Dennoch erreichten 9 von 10 Patienten, die in Folge der ION-4-Studie ein Therapieversagen aufwiesen, nach erneuter Re-Therapie eine SVR.

Abbildung 1: Darstellung der bereits in der EU zugelassenen Wirkstoffe, sowie der zukünftig zu erwartenden Substanzen.

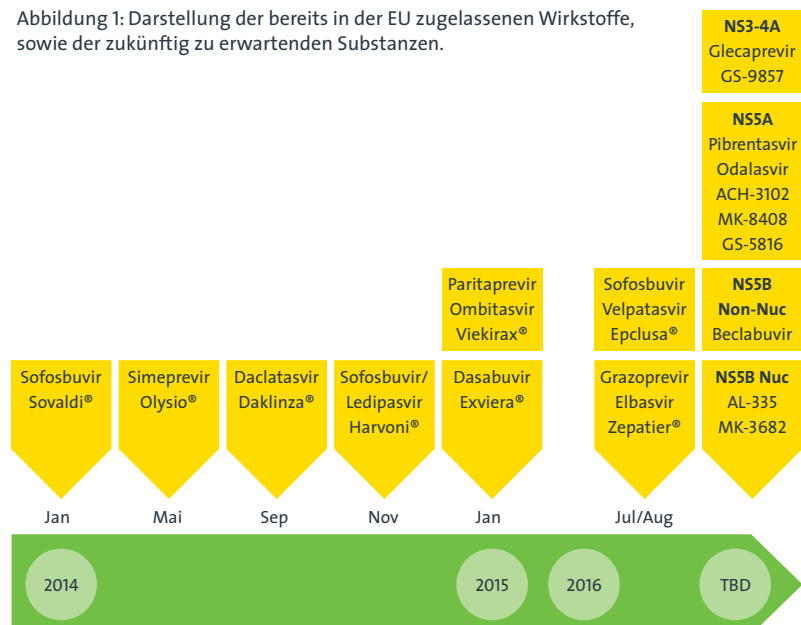


Tabelle 1: Auflistung der wichtigsten RASs, die zu einer verminderten Sensitivität führen.^[40]

Rot markiert sind RASs, assoziiert mit starker Resistenz im Replikon-Model (Resistenzfaktor > 100x), schwarz sind relevante Sekundärmutationen.

NS5A	GT 1a	GT 1b	GT 2	GT 3	GT 4	GT 5	GT 6
28	M28A/G/T/S/V	L28T/M	L28S/F/M/V	M28T	L28V	L28I	
30	Q30E/G/H/K/R Q30C/D/I/L/S/T/Y	R30G/P/H/Q	L30H/S	A30K	L30H		
31	L31M/V/I/F	L31M/V/I/F	L31M/V	L31M/V		L31V	L31V
32	P23L/S	P23L/S					P23L/S
58	H58D/L/R	P58D/S					T58A/N/S
92	A92K/T	A92K					
93	Y93C/H/N/S Y93F/L/R/S/T/W	Y93C/H/N/S	Y93H	Y93H	Y93H/R		
NS5B	GT 1a	GT 1b	GT 2	GT 3	GT 4	GT 5	GT 6
159	L159F	L159F	L159F	L159F			
282	S282T/R	S282T	S282T				
314	L314H						
316	C316Y	C316H/Y/N/W					
368		S368T					
448	Y448C/H	Y448C/H					
553	A553T	A553V					
554	Q554S	G554S					
556	S556R/G	S556G					
559	D559G/N	D559G/N					
NS3-4A	GT 1a	GT 1b	GT 2	GT 3	GT 4	GT 5	GT 6
36	V36A/C/G/L/M	V36A/C/G/L/M					
54	T54A/S	T54A/C/G/S					
55	V55A/I	V55A					
80	Q80H/K/L/R	Q80H/K/L/R					
155	R155G/I/K/M/S/ T/W	R155G/I/K/M/S/ T/W					
156	A156T/V/S	A156T/V/G/F/S					
168	D168H/T/K/V/Y D168A/C/E/G/N	D168H/T/K/V/Y D168A/C/E/G/N					
170	I/V170F/T/V	I/V170A/L/T					

Tabelle 2: Auswirkung spezifischer NS5A-RAS auf den wirkstoffspezifischen Resistenzfaktor

NS5A Inhibitor	Fold Change in EC ₅₀ for GT1a NS5A Variants			
	Q30E	L31M/V	H58D	Y93H/N
ABT-530	2.4	1.1 – 1.3	1.1	6.7 – 7.1
Ledipasvir	3279	393 – 2787	> 1000	4918
Velpatasvir	37	2.1 – 9	NA	81 – 609
Daclatasvir	25205	341 – 3386	500	5432 – 47477
Elbasvir	50	125	NA	600 – 2000
Ombitasvir	1326	2	243	41383 – 66740
Odalasvir	71	1 – 2.4	8	5083
MK-8408	NA	NA	NA	NA

NA, not available

adaptiert nach Poordad F, et al. EASL 2016. Abstract GS11

Fazit: Bei therapie-erfahrenen Gt-1a-Patienten mit zurückliegendem Therapieversagen unter einem NS5A-Inhibitor-haltigen Regime kann eine Erfassung der NS5A-RAS vor erneuter Re-Therapie mit Sofosbuvir/Ledipasvir (außerhalb der Zulassung) insbesondere dann Sinn machen, wenn weitere prognostisch ungünstige Faktoren wie z.B. eine Zirrhose, vorliegen und der Nutzen von Ribavirin sowie die Therapiedauer abgeschätzt werden soll.

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir

a) RAS vor Therapiebeginn:

In den Phase-2 und Phase-3 Studien dieser Dreiklassen-Kombination, sowie in kürzlich publizierten Studien bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von RAS zu Therapiebeginn und der Aussicht auf SVR, unabhängig vom Genotyp und dem Genbereich, in dem die RAS lokalisiert wurden. Einfluss könnte hier auch der generelle Einsatz von Ribavirin beim Genotyp 1a gehabt haben. Erkenntnisse über Genotyp 4 Infektionen, bei denen Ombitasvir mit Paritaprevir ohne Dasabuvir Anwendung finden, sind nicht verfügbar.

b) Resistenzentstehung unter Therapieversagen:

In einer zusammengeführten Analyse der Studienteilnehmer der Phase-2 und Phase-3-Studien wurde in 2,9% der insgesamt 2510 Patienten keine SVR verzeichnet. Bei über 90% dieser 74 Patienten lag eine Genotyp-1a-Infektion vor. Davon wurde bei annähernd drei Viertel der Patienten NS3-RAS verzeichnet und/oder NS5A-RAS. Mit 58% traten NS5B-RASs seltener auf. Eine Zwei- oder Dreiklassenresistenz bestand in dieser Patientenuntergruppe häufig.^[15] In einer auf Genotyp-4 basierenden Studie ohne Dasabuvir, wurde bei 3/135 (2,2%) keine SVR erreicht.^[16] Hier waren in allen drei Fällen NS3- und NS5A-RAS detektierbar (cut-off > 15%).

Fazit: Ein Relapse unter der Dreiklas-

sen-Kombination tritt selten auf, insbesondere beim Genotyp 1b. Bei Therapieversagen werden jedoch häufig RAS gegen zwei oder sogar alle drei Klassen detektiert, was sich je nach vorliegenden Kombinationen von RASs eventuell problematisch hinsichtlich der Re-Therapie insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose darstellen kann.

Sofosbuvir plus Daclatasvir

a) RAS vor Therapiebeginn:

Ergebnisse der Phase-2 und Phase-3-Studien bei 228 Genotyp-1-infizierten Patienten zeigten, dass alle Patienten mit NS5A-RAS zu Beginn, unabhängig vom Zirrhose-Status, dennoch eine SVR erreichten.

Deutliche Unterschiede zeigten sich hingegen in einer Phase-3-Studie bei Genotyp-3-Infizierten ohne und mit Zirrhose. Bei 12-wöchiger Behandlung zeigte sich hier eine SVR bei 97% vs. 58% der Patienten: Insgesamt wurde nur bei annähernd der Hälfte der 13 Y93H-positiv getesteten Patienten auch eine SVR erreicht (cut-off > 15%).^[17,18]

b) Resistenzentstehung unter Therapie
13 Patienten der Phase-3-Studien erzielten keine SVR (überwiegend Gt1a). Davon lag bei 10 eine fortgeschrittene Leberzirrhose vor und bei 3 Patienten eine zurückliegende Lebertransplantation. Bei allen wurden nach Therapieende NS5A-RAS detektiert. In zwei Genotyp-3-Studien zeigte sich in 19/20 Patienten mit Relapse nach Therapieende die NS5A-RAS Y93H.^[19,20,21]

Fazit: Diese Daten legen nahe, dass die Anwesenheit von NS5A RASs zu Therapiebeginn, insbesondere an Position Y93, mit einer reduzierten SVR-Rate assoziiert sind, sofern diese Patienten zu kurz oder ohne Ribavirin behandelt werden und bereits eine Leberzirrhose aufweisen.

Sofosbuvir plus Simeprevir

a) RAS vor Therapiebeginn:

Aus den Phase-2-Studien mit Sofosbuvir plus Simeprevir in Patienten mit

Genotyp-1-Infektion wurde der Einfluss der Q80K zu Therapiebeginn am detailliertesten beschrieben. In einer Phase-3-Studie von nicht-zirrhosischen Patienten, entweder IFN/RBV-erfahren oder nicht bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Q80K. Unterschiede bestanden hingegen beim Vorliegen der Q80K und einer kompensierten Zirrhose (Child-Pugh A) (SVR 74%) im Vergleich zu Patienten ohne Q80K (SVR 92%). NS5B-Substitutionen waren nicht mit einer reduzierten SVR assoziiert (cut-off > 15%).^[22,23,24]

b) Resistenzentstehung unter Therapieversagen

In den Phase-3-Studien bei Patienten ohne Zirrhose zeigten 17% bei 8-wöchiger Therapie und 3% nach 12-wöchiger Therapie einen Relapse. Dominante Simeprevir RAS wurden dabei lediglich in zwei Fällen detektiert. Bei vorliegender kompensierter Zirrhose wurde nach 12-wöchiger Therapie ohne Ribavirin hingegen bei 16/103 (15,3%) der Patienten keine SVR erzielt. Bei 80% wurden hier eine oder mehrere NS3-RAS detektiert, NS5B-RAS hingegen keine (cut-off >15%).^[22,23,24]

Fazit: Diese Daten legen nahe, dass das Vorliegen der Q80K RAS zu Therapiebeginn bei Genotyp-1a-Infektion und dem Vorliegen einer Zirrhose, insbesondere bei IFN/RBV-Therapie-erfahrenen Patienten, eine negative Auswirkung auf die SVR haben kann.

Grazoprevir plus Elbasvir

a) RAS vor Therapiebeginn:

Die Phase-3-Studien der kürzlich zugelassenen „single-tablet“ Therapie-kombination des NS3-4A Inhibitors Grazoprevir und dem NS5A-Inhibitor Elbasvir zeigten nach 12 Wochen bei therapie-naiven Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose unabhängig von NS3-RAS keine Unterschiede in der SVR-Rate. Bei Vorliegen von NS5A-RAS (cut-off > 15%) hingegen bestand ein eindeutiger Unterschied bei mit Genotyp-1a-infizier-

ten Patienten mit NS5A-RAS (58%) und ohne NS5A-RAS (99%). Beim Genotyp 1b wurde kein signifikanter Einfluss auf die SVR beobachtet. [26,27]

Elbasvir-spezifische Mutationen wurden lediglich in 5% der Fälle detektiert, jedoch sank die SVR auf 58%, wenn diese RAS zu Therapiebeginn vorlagen. Am deutlichsten waren diese Unterschiede bei den Substitutionen 28, 30, 31 und 93. Der negative Effekt von NS5A-RAS konnte durch die Addition von Ribavirin und/oder eine Ausweitung der Therapiedauer auf 16 oder 18 Wochen kompensiert werden.

b) Resistenzentstehung unter Therapie: In einer Phase-2-Studie an 514 Genotyp-1-infizierten Patienten wurde bei 5% (26/514) ein virologisches Versagen beobachtet. Hier waren bei 58% bzw. 56% der Fälle dominant vorliegende NS3-RAS bzw. NS5A-RAS (>15%) vorhanden. Patienten, die zuvor ein Therapieversagen unter Telaprevir oder Boceprevir aufwiesen oder bei denen eine Leberzirrhose (Child-Pugh B) vorlag, zeigten in beiden Gensegmenten detektierbare RAS. [28,29,30,31]

Fazit: Diese Erkenntnisse zeigen auf, dass insbesondere NS5A-RAS einen substanziellen Effekt auf das virale Ansprechen bei 12-wöchiger Behandlung mit Grazoprevir/Elbasvir ohne Ribavirin haben, sofern eine Genotyp-1a-Infektion vorliegt oder im Falle einer Genotyp-1b-Infektion ein vorangegangenes Therapieversagen mit IFN-RBV stattgefunden hat. Laut europäischer Zulassungsempfehlung wird daher angeraten, die Therapiedauer mit Grazoprevir/Elbasvir beim Genotyp-1a erst nach erfolgter NS5A-Resistenzanalyse festzulegen. Insbesondere die Positionen 28, 30, 31 und 93 sind dabei entscheidend.

Sofosbuvir plus Velpatasvir

a) RAS vor Therapiebeginn: Dieses Kombinationspräparat aus NS5B-Nukleosid-Analoga und NS5A-Inhibitor als „single-tablet“ wurde erst kürzlich in der EU zugelassen. Die Analy-

se dreier Phase-3-Studien umfasste alle Genotypen 1–6 bestehend aus therapie-naiven- oder therapieerfahrenen Patienten mit beliebigem Zirrhose-Status. Für die Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 wurden keine Effekte auf die SVR-Rate beobachtet.

Bei Genotyp-3-Infektionen lagen die SVR-Raten jedoch niedriger wenn NS5A-RAS zu Therapiebeginn vorlagen (88% (38/43) versus 97% (225/231)). Besonders deutlich war dieser Unterschied bei Anwesenheit der Y93H (SVR 84%) [20,21,22] und/oder bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B) (cut-off > 15%). Hier wurden höhere SVR-Raten bei Hinzunahme von Ribavirin und einer Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen beobachtet (100% versus 98%). [32]

b) Resistenzentstehung unter Therapie: Unabhängig vom Zirrhose-Status zeigte sich bei 0,3% der 624 Phase-3-Studienpatienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ein Relapse. Es handelte sich um zwei Patienten mit NS5A-RAS-positiven Viren (>15%). Bei Genotyp-3-Infektion erreichten hingegen 11/277 Patienten keine SVR (4%). Abgesehen von einem Patienten der sich re-infiziert hatte, zeigten alle übrigen 10 dominante NS5A-RAS nach Therapieende. [34]

Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose hatten 19/22 Fällen RAS im NS5A-Bereich (86,4%), während bei 5/22 Fällen RAS im NS5B-Bereich zusammen mit NS5A-RAS detektiert wurden (22,7%). [32,33,34]

Fazit: Unterschiede hinsichtlich der SVR-Rate wurden bei Genotyp-3-Patienten insbesondere bei Vorliegen einer dekompensierten Zirrhose beobachtet. Eine Evaluierung der NS5A-RAS kann bei der Erwägung einer Re-Therapie mit oder ohne Ribavirin Sinn machen.

Persistenz von RAS nach Therapieversagen

Resistente NS5A Varianten

NS5A-RAS existieren nicht selten in Form von Polymorphismen bereits in der

Quasispezies-Population vor Therapiestart. Es ist daher davon auszugehen, dass ein Großteil der resistenzrelevanten Substitutionen nur einen geringen Einfluss auf die virale Fitness nimmt. Dadurch können diese Mutationen, sofern sie z.B. durch DAAs selektiert wurden ohne Weiteres über Monate oder Jahre in der Viruspopulation persistieren. So zeigten sich bei 58 Patienten einer Monotherapiestudie mit lediglich Ledipasvir, bei denen keine SVR erreicht wurde und NS5A-RAS zum Therapieende vorlagen, nach 12 und 96 Wochen jeweils in 98% (42/43) und 86% (50/58) der Fälle immer noch die gleichen RAS. [35] Diese Ergebnisse bestätigten sich ebenfalls bei Patienten mit Therapieversagen unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir. Zu Woche 24 und 48 nach Therapieende hatten 97% (68/70) und 96% (49/51%) dominierende Viruspopulationen mit NS5A-RAS. Bei Elbasvir/Grazoprevir Regimen waren nach 24 Wochen in allen Fällen noch NS5A-RAS als Hauptpopulation detektierbar. [16,28,29]

Resistente NS5B Varianten

Da Viren mit ausreichender Resistenz gegen Sofosbuvir eine geringe virale Fitness aufweisen, verschwinden diese zumeist unmittelbar nach Aufhebung des Selektionsdrucks durch das Absetzen der antiviralen Wirkstoffe. Die transiente Selektion dieser RAS hat keine Auswirkung auf eine Sofosbuvir-basierte Re-Therapie. [7,8]

Ein wenig anders sieht es bei Resistenzmutationen gegen Dasabuvir aus. Hier waren bei den Patienten ohne SVR und mit NS5B-RAS zum Therapieende nach 24 und 48 Wochen jeweils in 75% (33/44) bzw. 57% (20/35) der Fälle noch NS5B RAS als prädominante Population detektierbar, zumeist ebenfalls mit NS5A-RAS. [16]

Resistente NS3-4A Varianten

Im Gegensatz zu NS5A-RAS verschwinden resistente Virusvarianten mit NS3-RAS progressiv nach Beendigung der antiviralen Therapie. Patienten mit

Telaprevir-Regime ohne erfolgte SVR zeigten in den Phase-3-Studien bei 77% (299/388) RAS im NS3-Genbereich. Die mediane Zeit bis zur vollständigen Reversion zum Wildtypvirus lag hier nach erfolgter Telaprevir- oder Boceprevir-Therapie zwischen 13 und 17 Monaten.^[36] Nach drei Jahren Follow-Up waren noch bei 27% resistente Varianten detektierbar.

Bei Patienten unter Simeprevir-Therapie waren zuvor selektierte RAS im Median nach 6–9 Monaten nicht mehr detektierbar. Unter Paritaprevir/Ombitasvir und Dasabuvir waren diese nach 24 bzw. 48 Wochen noch bei 46% (31/67) bzw. 9% (5/57) detektierbar.^[16]

Die unter Grazoprevir/Elbasvir selektierten RAS A156G/T/V waren nach 30-120 Tagen nicht mehr detektierbar, während ein Austausch an D168 länger persistierte.^[28, 29]

Diese Daten deuten daraufhin, dass wenige Wochen oder Monate nach Beendigung der Therapie die NS3-resistenten Virusvarianten nicht mehr die dominierende Population darstellen. Die Persistenz kann auch hier zwischen den Genotypen bzw. Subtypen variieren. So läuft die Reversion einiger NS3-4A

Varianten beim Genotyp 1a langsamer ab als beim Genotyp 1b.

Optionen der Re-Therapie nach Therapieversagen

Die Ergebnisse zur Re-Therapie von Patienten ohne Therapieerfolg nach 8- oder 12-wöchiger Behandlung mit Sofosbuvir/Ledipasvir ohne Ribavirin mit der gleichen Wirkstoffkombination für 24 Wochen und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin war eher ernüchternd. Eine SVR trat hier nur bei 71% der Patienten ein (29/41). Alle Patienten mit virologischem Versagen wiesen NS5A-RAS vor Therapiebeginn auf.^[14] Eine Re-Therapie mit Sofosbuvir/Ledipasvir ist daher außerhalb der Zulassung.

Aus diesem Grunde basieren neuere Re-Therapie Strategien auf dem Konzept der Anwendung alternativer Kombinationen, wie z.B. Sofosbuvir plus Simeprevir. In einer kleinen 15 Patienten umfassenden Studie wurden Patienten nach Therapieversagen mit einem Daclatasvir-basierten Regime mit Sofosbuvir und Simeprevir erneut therapiert: 13/15 erzielten diesmal eine Ausheilung.^[37] In einer weiteren Studie wurden 20

Patienten außerhalb der Zulassung mit NS5A-Inhibitor Versagen mit einer Kombination aus Sofosbuvir, Ombitasvir/Paritaprevir und Dasabuvir für 12 Wochen mit oder ohne Ribavirin re-therapiert. Der Anteil an Patienten mit einer SVR war auch hier mit 92% (13/14) bei Genotyp 1a und 100% bei Genotyp 1b (6/6) hoch.^[38]

In einer anderen Studie wurden 23 Patienten, die unter 4, 6 oder 8 Wochen Sofosbuvir plus Grazoprevir plus Elbasvir keine SVR erreichten mit der gleichen Therapiekombination außerhalb der Zulassung erneut therapiert, diesmal jedoch für 12 Wochen. Alle Patienten erreichten eine SVR.^[39]

Fazit: Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Sofosbuvir-basierte Re-Therapie mit 1-3 weiteren DAAs in einer Vielzahl der Fälle ähnliche SVR-Raten ermöglichte wie bei erstbehandelten Patienten. Auch die Ergänzung von Ribavirin und/oder eine Therapieverlängerung sind geeignete Optionen. In allen Fällen sollte ein engmaschiges Monitoring durchgeführt werden, da zu den diversen Wirkstoffkombinationen kaum Daten vorliegen.



Autor dieser Ausgabe



Dr. rer. nat. Frank Wiesmann
Virologe, PZB Aachen, Labor Dr. Knechten
Blondelstr. 9, 52062 Aachen

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie Dr. med. Robert Jablonka **Endokrinologie** PD Dr. med. Frank Ackermann **Gynäkologie** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier
Hepatologie Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth **Immunologie** Dr. med. Hans Heiken
Infektiologie Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Dr. med. Christoph Wyen
Innere Medizin Dr. med. Christoph Spinner **Kardiologie** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung** Dr. phil. Eva Wolf, MPH
Lipidologie Prof. Dr. med. Werner O. Richter **Nephrologie** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie** Dr. med. Gabriele Arendt, Dr. med. Thorsten Rosenkranz
Onkologie PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling
Pharmazie Pharmazeutin Nikola Hanhoff, Dipl. Pharm. Nico Kraft, Pharmazeutin Leonie Meemken **Pneumologie** Dr. med. Meike Probst
Psychiatrie Dr. med. Christian Perro **Substitution** Dr. med. Markus Müller **Virologie** Dipl. Biol. Patrick Braun, PD Dr. med. Jens Verheyen
Arzt- und Medizinrecht Rechtsanwältin Christa Klein

Mit freundlicher Unterstützung von  

InXfo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: InXfo GbR, Hirzstraße 17, 50937 Köln
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate



- 1 Pawlotsky JM. Hepatitis C virus population dynamics during infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;299:261–284.
- 2 Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;53:1742–1751.
- 3 Lontok E, Harrington P, Howe A, et al. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: state-of-the-art summary. *Hepatology* 2015;62:1623–1632.
- 4 Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, et al. Prevalence of pretreatment NS5A resistance associated variants in genotype 1 patients across different regions using deep sequencing and effect on treatment outcome with LDV/SOF (abstr). *Hepatology* 2015;62(suppl 1):254A.
- 5 Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2015;62:1008–1014.
- 6 Gane EJ, Svarovskaia ES, Hyland RH, et al. Resistance analysis of treatment-naïve and DAA-experienced genotype 1 patients with and without cirrhosis who received short-duration treatment with sofosbuvir/GS-5816 þ GS-9857 (abstr). *Hepatology* 2015;62(suppl 1):563A.
- 7 Gane EJ, Abergel A, Metivier S, et al. The emergence of NS5B resistant associated variant S282T after sofosbuvir-based treatment (abstr). *Hepatology* 2015;62(suppl 1):322A.
- 8 Svarovskaia ES, Gane E, Dvory-Sobol H, et al. L159F and V321A sofosbuvir-associated hepatitis C virus NS5B substitutions. *J Infect Dis* 2016;213:1240–1247.
- 9 Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2016;64:486–504.
- 10 Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R, et al. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016; February 22–25, 2016; Boston, MA.
- 11 Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, et al. The prevalence and the effect of HCV NS5A resistance associated variants in subjects with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir þ/- RBV (abstr). *J Hepatol* 2015;62(suppl 2):S620.
- 12 Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, et al. Resistance analysis of baseline and treatment-emergent variants in hepatitis C virus genotype 1 in the AVIATOR study with paritaprevir-ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5445–5454.
- 13 McPhee F, Hernandez D, Zhou N, et al. Baseline HCV NS5A resistance-associated variants do not impact SVR12 rates in non-cirrhotic and post-liver transplant patients with genotype 1 infection treated with daclatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin for 12 weeks: an integrated analysis (abstr). *Hepatology* 2015;62(suppl 1):560A.
- 14 Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127–1135.
- 15 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in nonresponders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–1765.
- 16 Kwo P, Gitlin N, Nahass N, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in HCV genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, randomized study. *Hepatology* 2016 Jan 22 [Epub ahead of print].
- 17 Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: a phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* 2015 Dec 24 [Epub ahead of print].
- 18 Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevirelbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1–13. July 2016 HCV resistance to DAA Drugs in IFN-Free Regimens 85
- 19 Jacobson I, Asante-Appiah E, Wong P, et al. Prevalence and impact of baseline NS5A resistance associated variants (RAVs) on the efficacy of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) against GT1a infection (abstr). *Hepatology* 2015;62(suppl 2):1393A.
- 20 Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–2607.
- 21 Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- 22 Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- 23 Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, et al. Baseline and post-baseline resistance analyses of Phase 2/3 studies of ledipasvir/sofosbuvir þ/- RBV (abstr). *Hepatology* 2014; 60(suppl):1128A.
- 24 Abergel A, Loustaud-Ratti V, Metivier S, et al. Ledipasvir/sofosbuvir treatment results in high SVR rates in patients with chronic genotype 4 and 5 HCV infection (abstr). *J Hepatol* 2015;62(suppl 2):S219.
- 25 Lawitz E, Flamm S, Yang JC, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks (abstr). *J Hepatol* 2015;62(suppl 1):S192.
- 26 Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, et al. Long-term followup of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with paritaprevir/r-, ombitasvir and dasabuvir-based regimens (abstr). *J Hepatol* 2015;62(suppl 2):S220.
- 27 Schnell G, Tripathi R, Beyer J, et al. Hepatitis C virus genotype 4 resistance and subtype demographic characterization of patients treated with ombitasvir plus paritaprevir/ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6807–6815.
- 28 Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for HCV infection with advanced cirrhosis or post-liver transplant recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493–1505.
- 29 Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714–725.
- 30 Leroy V, Angus PW, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized Phase III study (ALLY-3þ). *Hepatology* 2016;63:1430–1441.
- 31 Black S, Pak I, Ingravalleo P, et al. Resistance analysis of virologic failures in hepatitis C genotype 1 infected patients treated with grazoprevir/elbasvir þ/- ribavirin: the C-WORTHY study (abstr). *J Hepatol* 2015;62(suppl 2):S677.
- 32 Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir, elbasvir, and ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after failure of pegylated interferon and ribavirin with an earlier-generation protease inhibitor: final 24-week results from C-SALVAGE. *Clin Infect Dis* 2016;62:32–36.
- 33 Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (CEDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319–e327.
- 34 Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, et al. Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1-infected patients with Child-Pugh class B cirrhosis (CSALT Part A) (abstr). *J Hepatol* 2015;62(suppl 2):S193.
- 35 Dvory-Sobol H, Wyles D, Ouyang W, et al. Long-term persistence of HCV NS5A variants after treatment with NS5A inhibitor ledipasvir (abstr). *J Hepatol* 2015;62 (suppl 2):S221.
- 36 Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin Infect Dis* 2013;57:221–229.
- 37 Hézode C, Chevaliez S, Scoazec G, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients who previously failed on an HCV NS5A inhibitor-containing regimen (abstr). *Hepatology* 2015;62(suppl 1):763A.
- 38 Poordad F, Bennett M, Sepe TE, et al. Retreatment of HCV genotype 1 DAA-failures with ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir, and sofosbuvir (abstr). *Hepatology* 2015;62(suppl 1):1392A.
- 39 Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, et al. C-SWIFT Retreatment (Part B): 12 weeks of elbasvir/grazoprevir with sofosbuvir and ribavirin successfully treated GT1-infected subjects who failed short-duration all-oral therapy (abstr). *J Hepatol* 2015;62(suppl 2):1386A.
- 40 Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs In Interferon-Free Regimens, *Gastroenterology* 2016;151:70–86.