

Offenlegung der Interessensbindung nach Artikel

7.7. Verhaltenscodex der Pharmig:

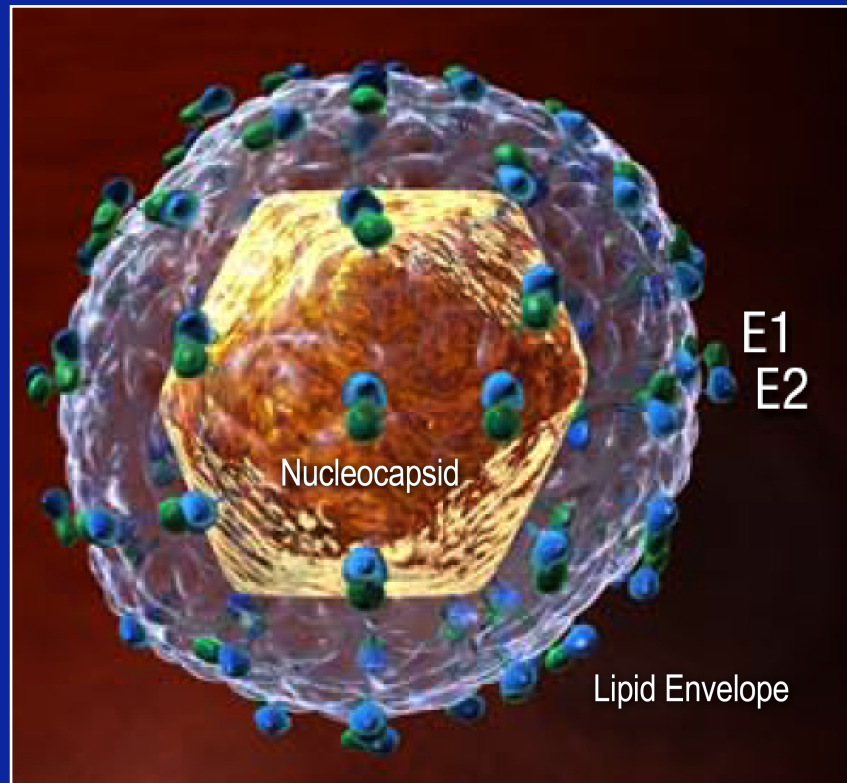
Für diesen Vortrag erhalte ich ein angemessenes Honorar und die Vergütung der Auslagen die mit der Teilnahme an dieser Veranstaltung entstehen.
Es bestehen darüber hinaus keine Interessenskonflikte
(keine Forschungsbeiträge, kein Konsumentenvertrag)

Aktuelle Therapie der Hepatitis C bei Suchtkranken

Harald Hofer

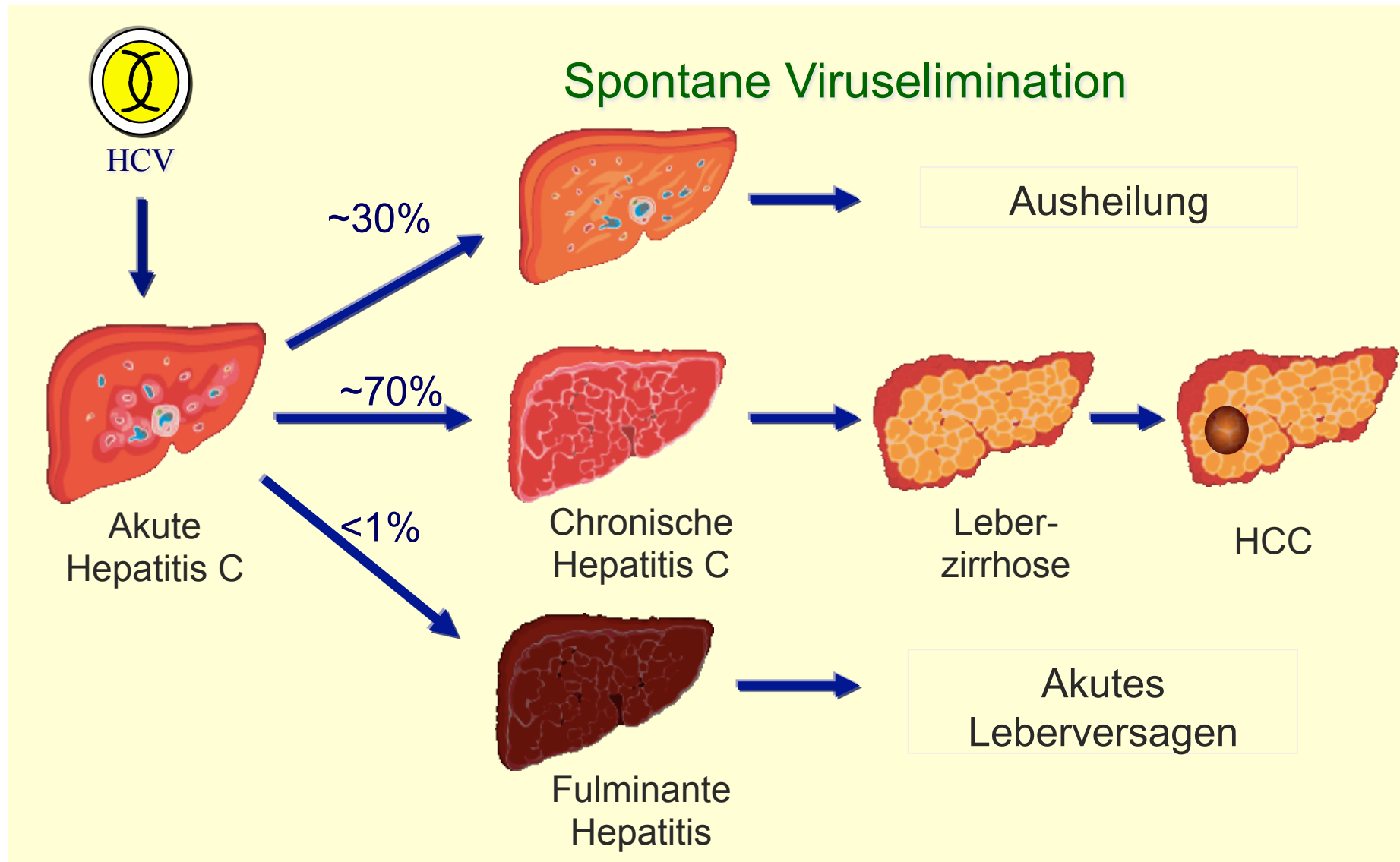
Univ.-Klinik für Innere Medizin III
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Medizinische Universität Wien

Hepatitis C Virus



- 40-70 nm in diameter
- Envelope proteins E1, E2
- Lipid envelope derived from host cell
- Nucleocapsid containing **single-stranded viral RNA** and capsid protein

Natürlicher Verlauf der HCV Infektion



Diagnose

Akute Hepatitis C

Klinik

Abgeschlagenheit
OB-Beschwerden
Ikterus
Enzephalopathie

Labor

Transaminasen ↑↑
Bilirubin ↑
Syntheseparameter ↓
NH₃ ↑

Serologie

HCV-Ak
HCV-RNA
HCV-Genotyp
(HCV-Ag)

Ikterus: “gutes Zeichen”

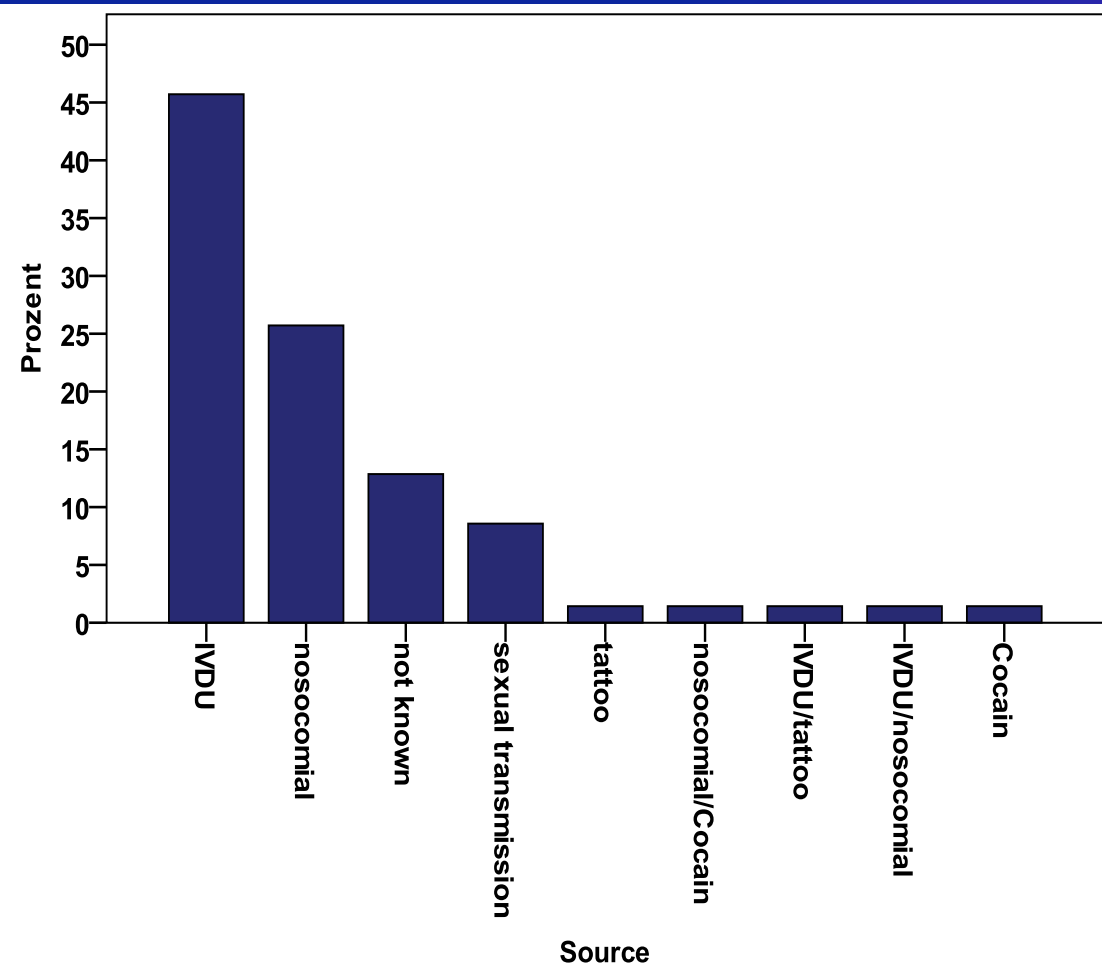
Ikterus:

Gelbfärbung von Skleren und Haut durch Ablagerung von Bilirubin im Gewebe

Ikterische Verlaufsformen der akuten Hepatitis C haben höhere Spontanheilungschancen!

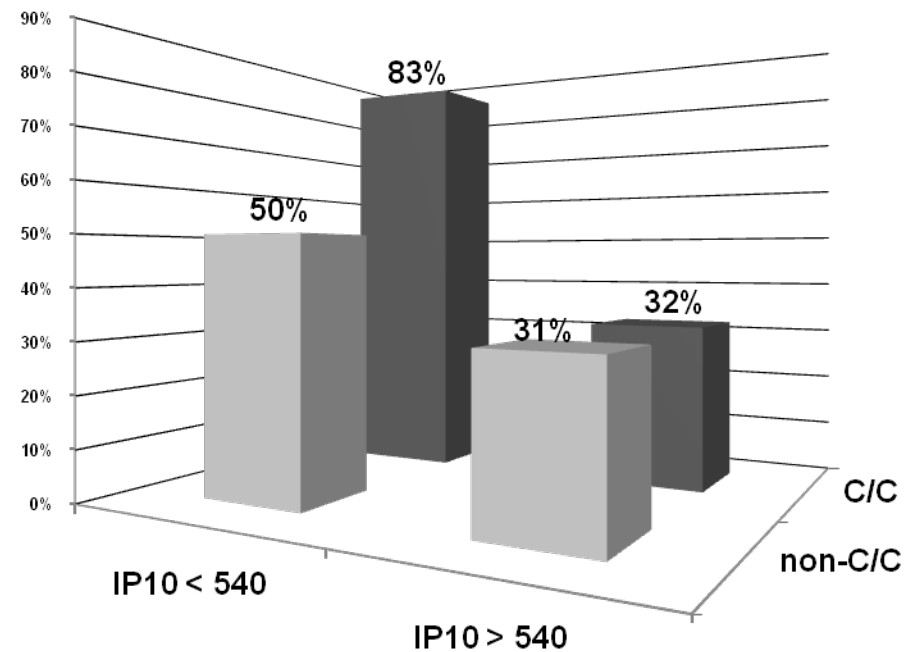
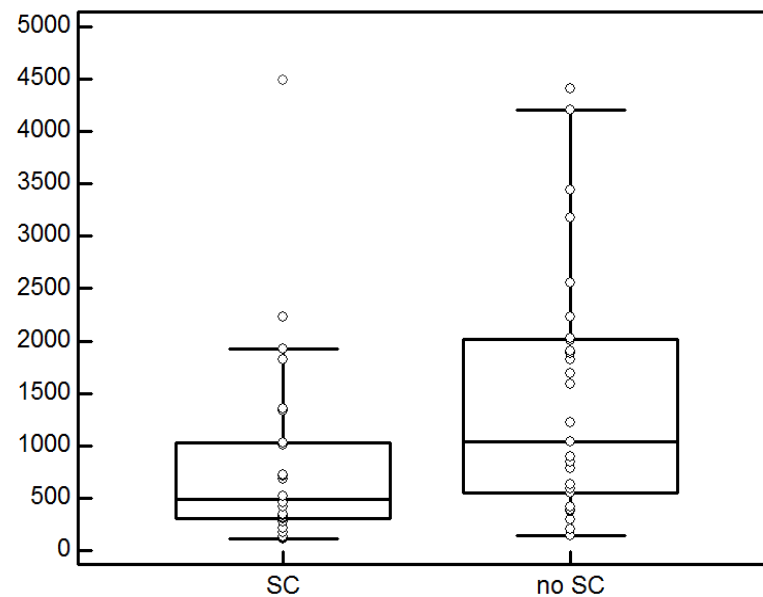


Infektionsquelle



IP-10 und IL-28B als prädiktive Faktoren

120 Patienten mit akuter Hepatitis C



Therapie der akuten Hepatitis C

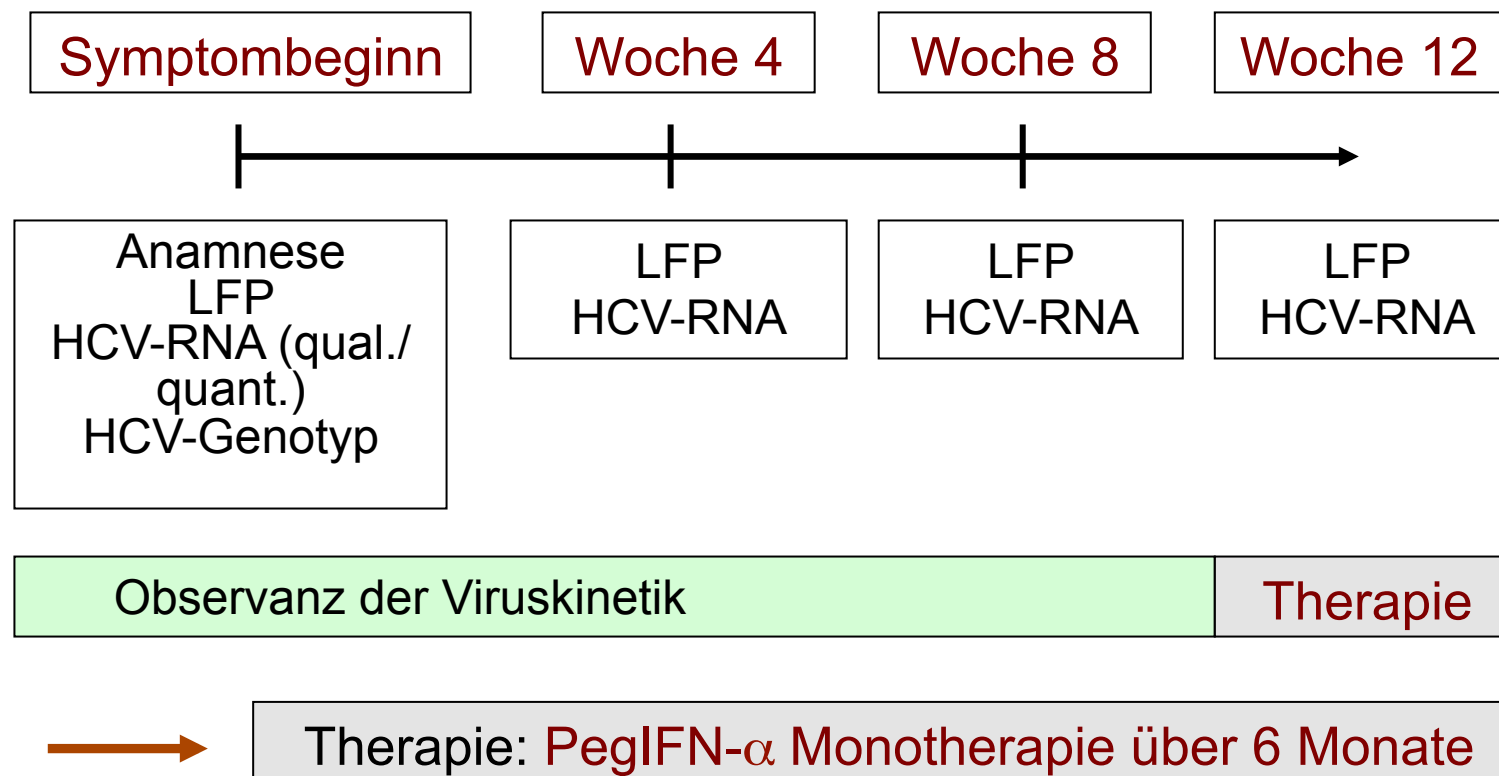
1. Ziel ist die Etablierung der Chronizität zu verhindern
2. Patientenselektion (Pat. ohne spontane Ausheilung)
 - => IFN-assoziierte Morbidität
 - => Therapie assoziierte Kosten
3. Optimaler Zeitpunkt des Therapiebeginnes

	Therapiebeginn	HCV-neg.
Kamal et al., Gastro, 2006	Woche 8/12	95/93%
	Woche 20	76%



Metaanalyse: Licata et al., J Hep,
KEIN Effektivitätsverlust wenn die Therapie 8 -12
Wochen nach Symptombeginn gestartet wird

Therapie der akuten Hepatitis C



Therapie der chronischen Hepatitis C

Der Anfang: Interferon



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report

JH Hoofnagle, KD Mullen, DB Jones, V Rustgi, A Di Bisceglie, M Peters, JG Waggoner, Y Park, and EA Jones **Volume 315:1575-1578**

Treatment of HCV-genotype 1

The Past

The Present

The Future

Interferon-alpha^{1,2}

Peginterferon-alpha^{3,4,5}

PegIFN/RBV - Kombinationstherapie: Effektivität und Toleranz vergleichbar in IVDU

- Zanini et al., (2010): Metaanalyse von 16 prospektiven Studien mit 953 Patienten
- Schulte et al., (2010): Substitutionstherapie



¹Davis et al., NEJM, 1989, ²Poynard et al., NEJM 1995 ³Manns et al., Lancet 2001, ⁴Fried et al., NEJM 2001, ⁵Ferenci et al., Gastro 2008

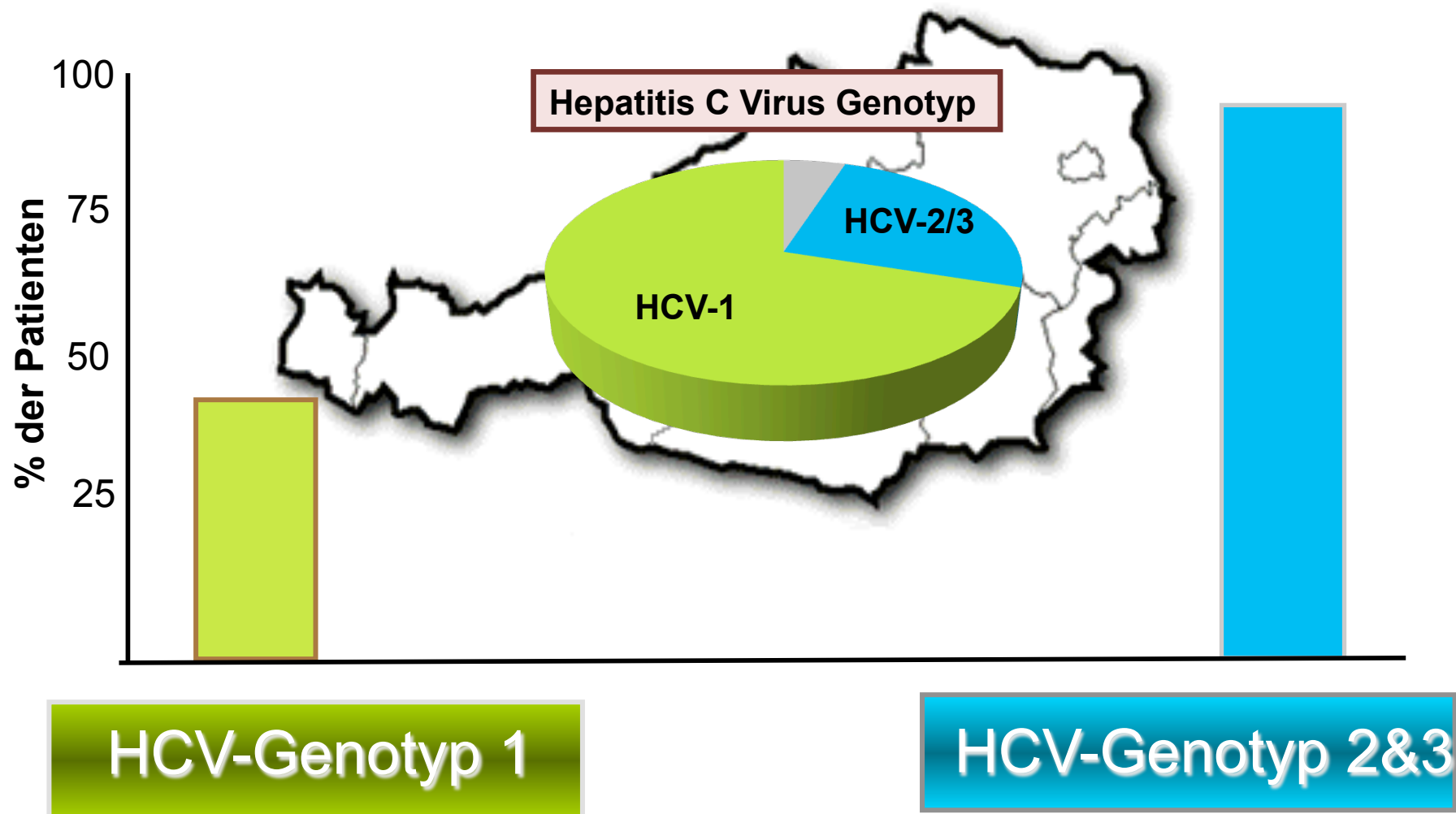
HCV bei Suchtkranken

- Oft bestehen viele Probleme gleichzeitig:
 - chronische Hepatitis C, Koinfektionen (HIV,HBV)
 - Drogenabusus (aktiv, intermittierend, Substitution)
 - Psychiatrische Probleme (z.B. Depressionen)
 - Arbeitslosigkeit
 - Beziehungsprobleme
 - Obdachlosigkeit
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hepatologen, Drogentherapeuten, Psychiatern, Sozialarbeitern etc. entscheidend.
- Die Möglichkeit zu einer solchen interdisziplinären Zusammenarbeit ist in Zentren am besten gegeben

HCV-Genotyp



Ausheilungsraten mit PegIFN/RBV



Antivirale Therapie der Hepatitis C

HCV-Genotyp 2&3

Gute Heilungschancen (80-90%) mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Peginterferon/Ribavirin bei einer Therapiedauer von 12-48 Wochen.



Duale Therapie weiterhin Standard für diese Patientengruppe.

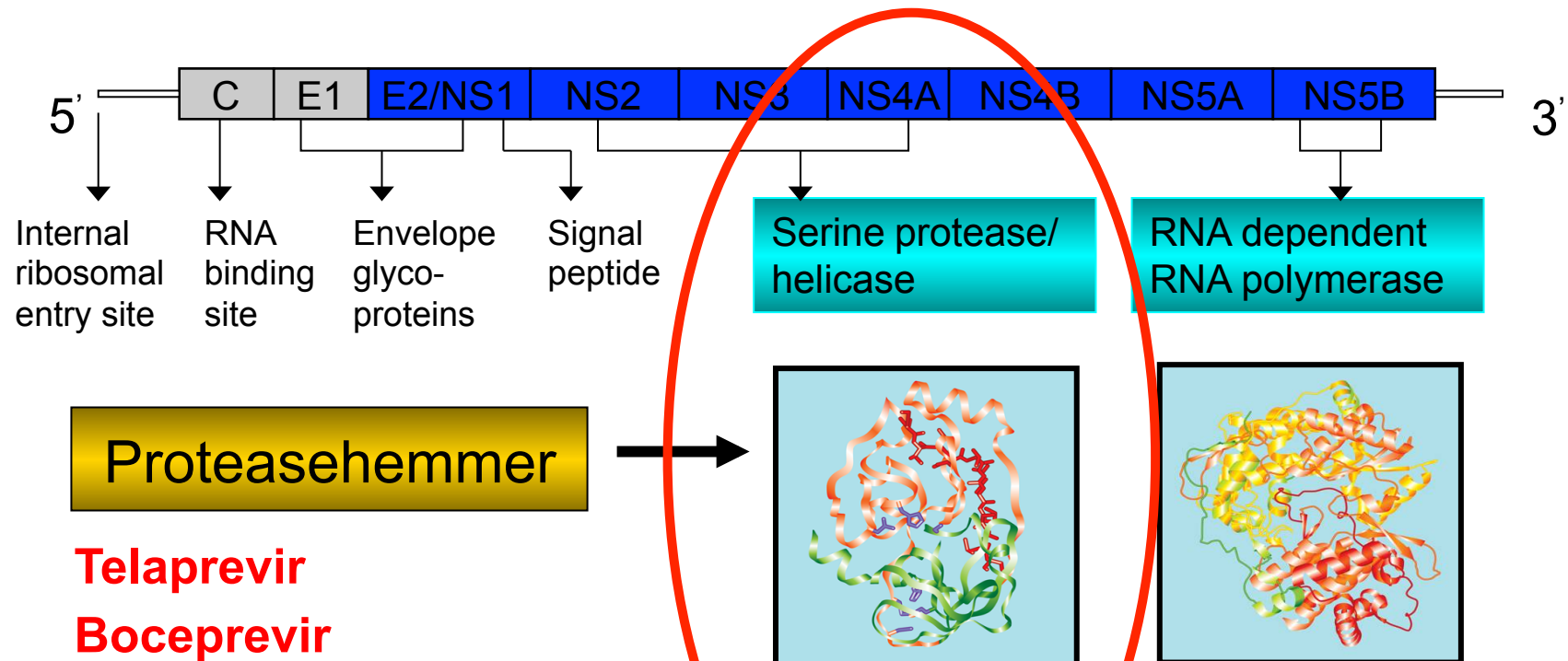
HCV-Genotyp 1

Moderate Heilungschancen (40-50%) mit Peginterferon-alpha/Ribavirin bei einer Therapiedauer von 24-48 Wochen.

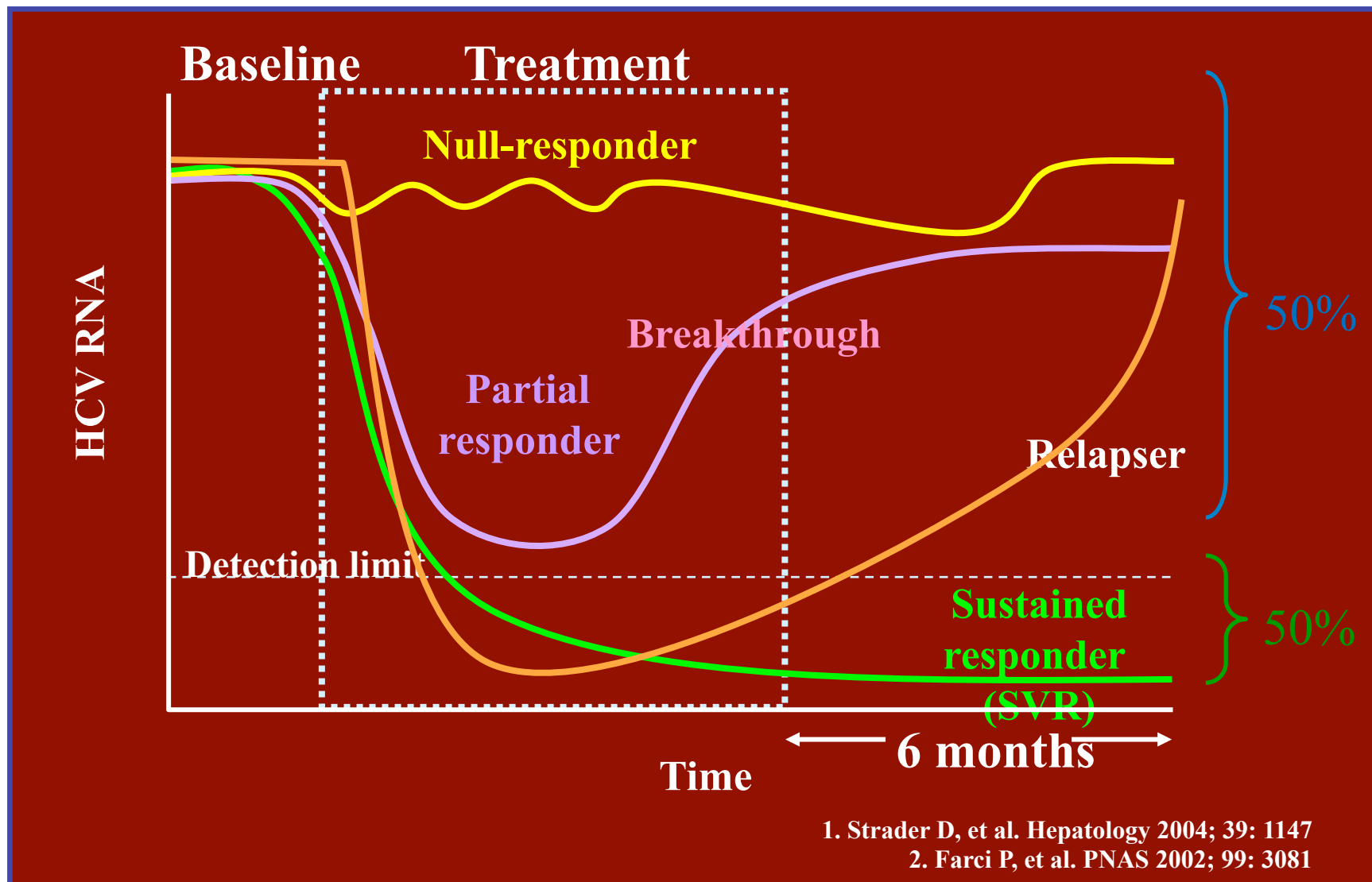


Tripletherapie mit HCV Protease-inhibitoren bei HCV Genotyp-1

Proteasehemmer



Virological response pattern



On Treatment Response – new terms

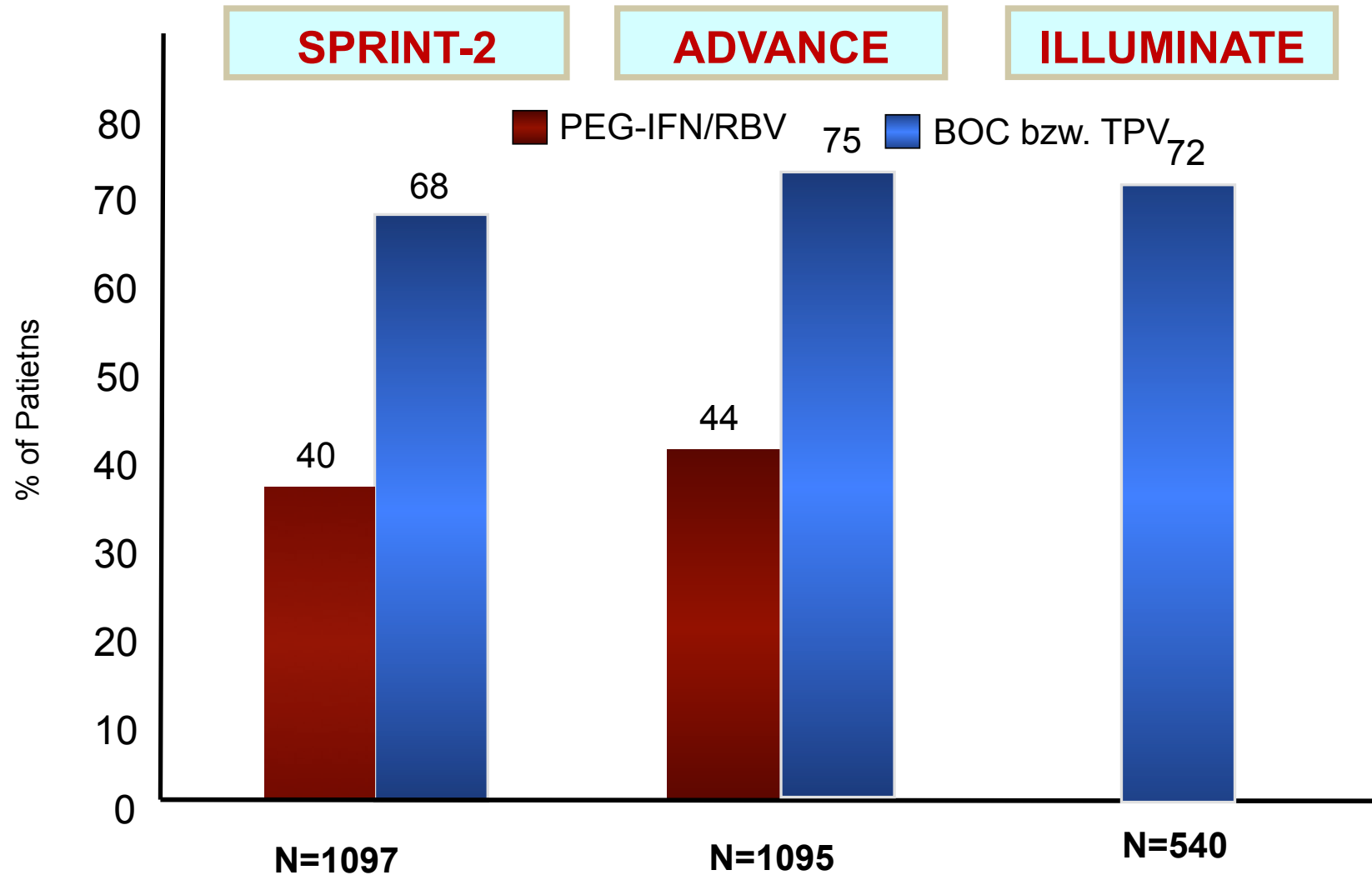
	Telaprevir		Boceprevir	
Extended RVR (eRVR)	Week 4 HCV RNA negative	Week 12 HCV RNA negative	Week 8 HCV RNA negative	Week 24 HCV RNA negative
Futility	Week 4/12 HCV RNA >1000 IU/mL		Week 12 HCV RNA ≥100 IU/mL	

Behandlungsergebnisse

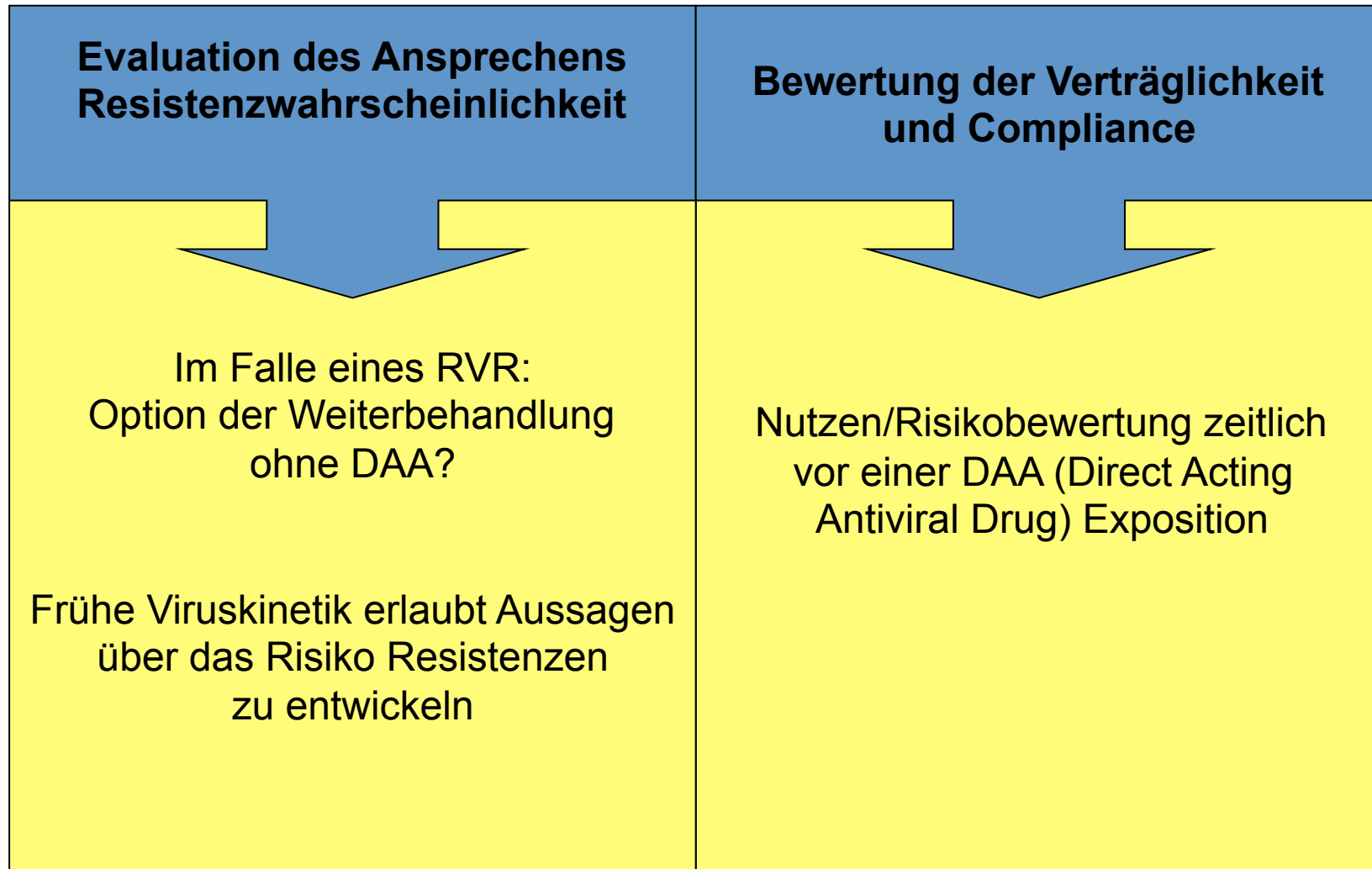
„Nicht-vorbehandelte Patienten“

SPRINT 1-2
ADVANCE
ILLUMINATE

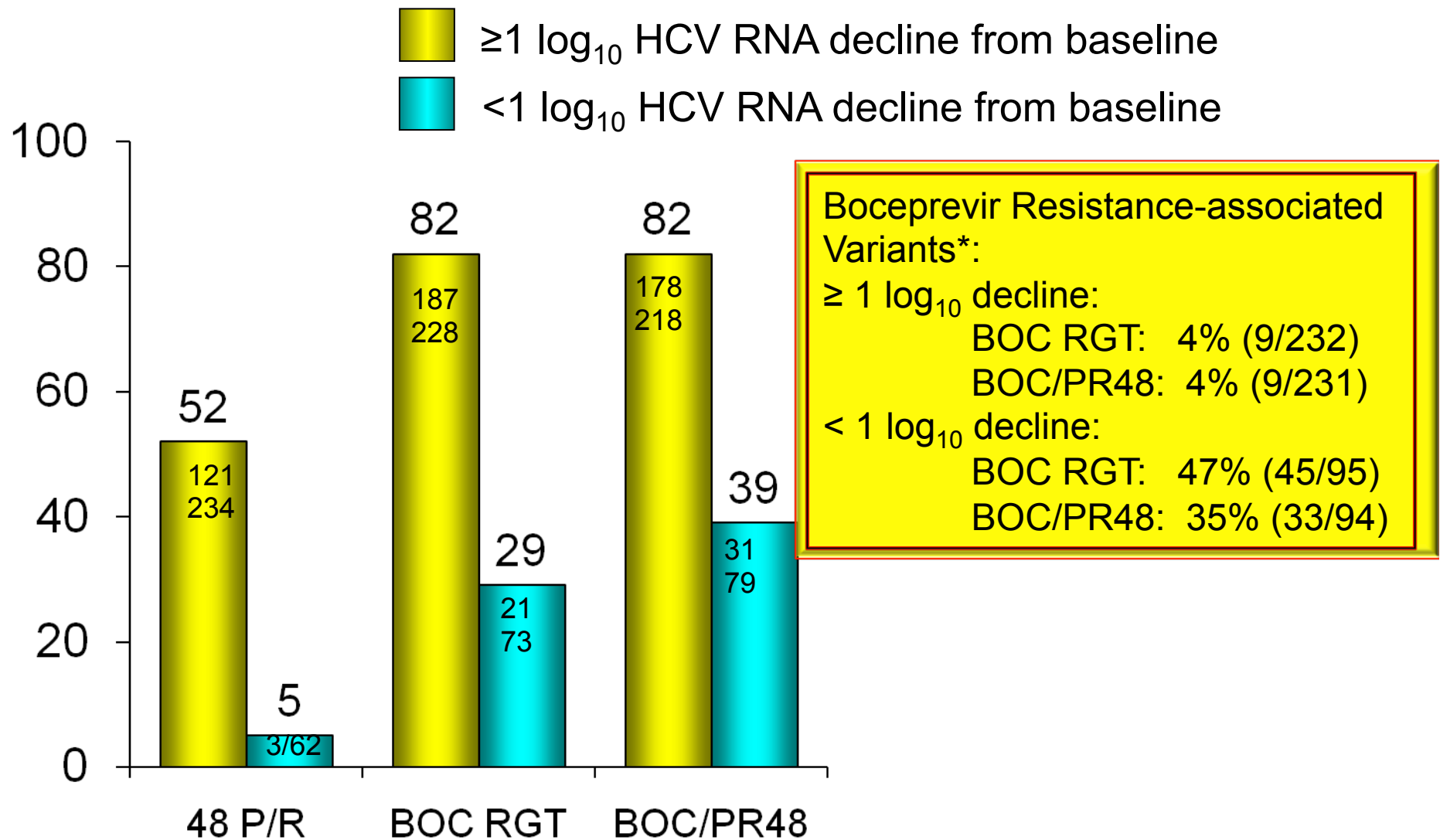
Ausheilungsraten Ersttherapie mit Tripletherapie



Lead in Phase - Boceprevir



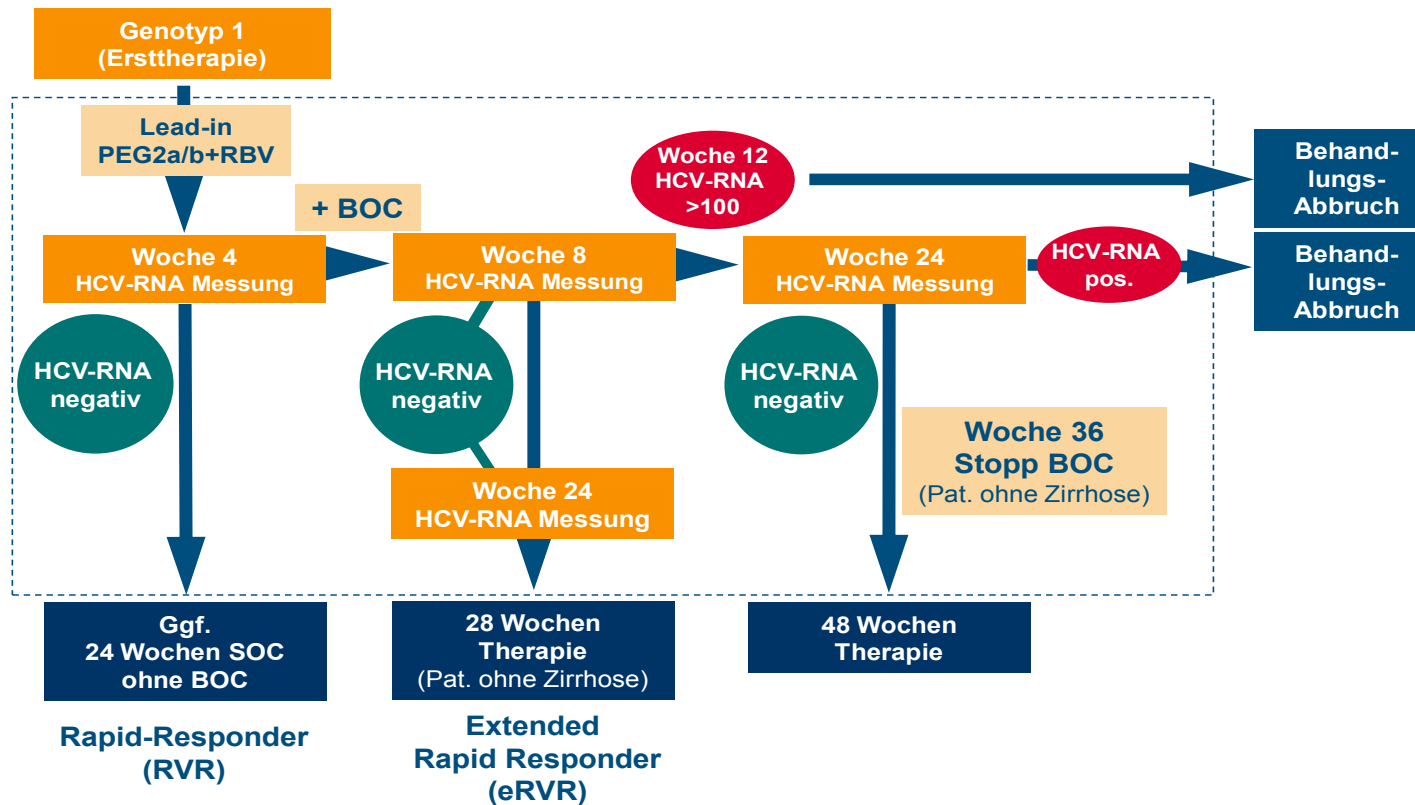
SVR basierend auf Woche 4 lead in



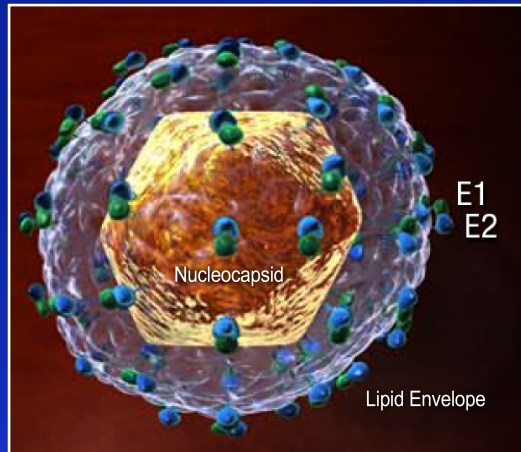
* Boceprevir resistance-associated variants determined with population sequencing

Poordad F et al. Hepatology 2010; 52: 402A (abstract)

Therapieempfehlung Ersttherapie BOC (DGVS/ ÖGGH 2012, Sarrazin et al.)



Faktoren für den Therapieerfolg



Virusfaktoren

Viruslast
Viruskinetik
HCV-Genotyp (1a/b)
Resistenzen



Wirtsfaktoren

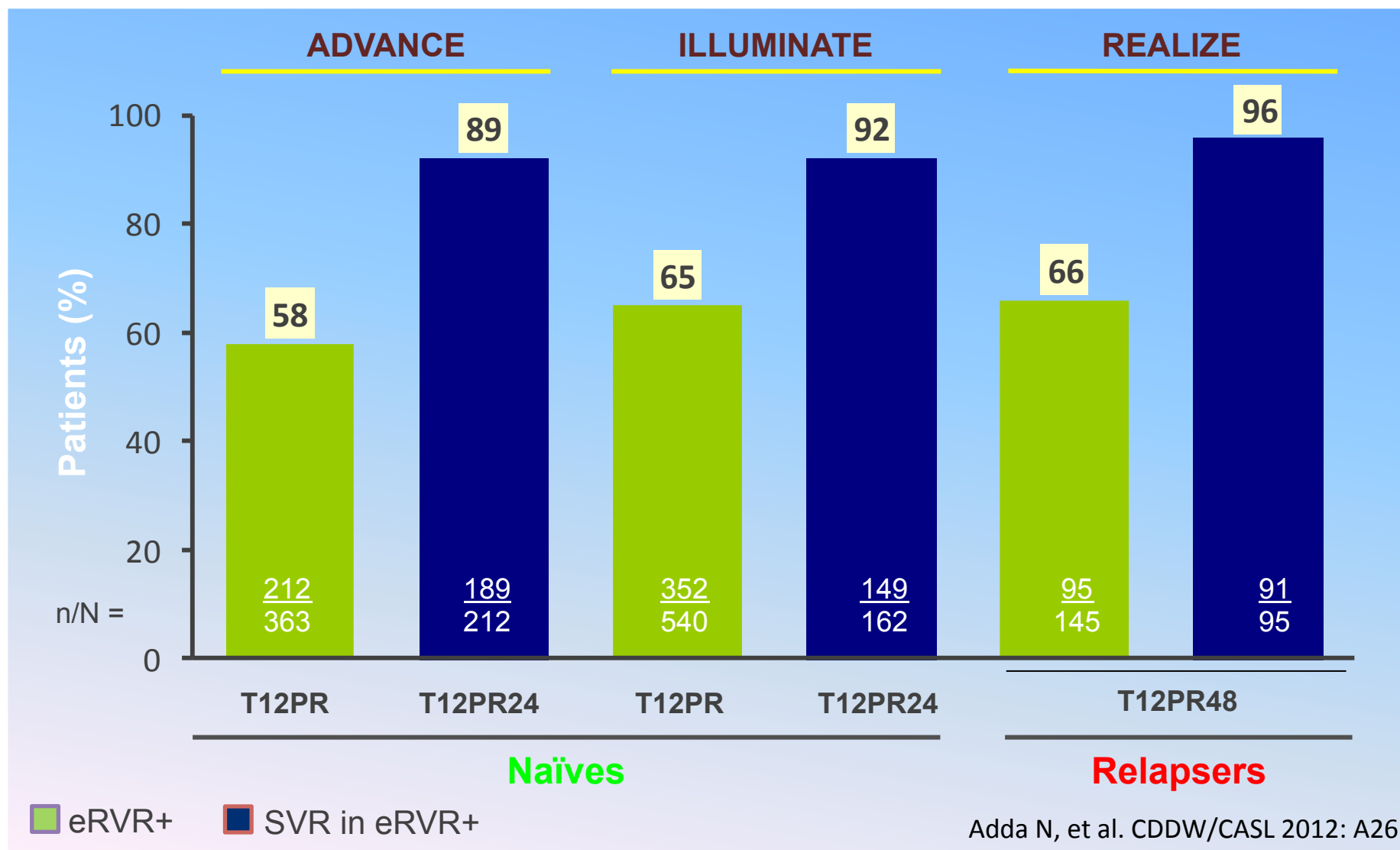
IL-28B SNP
Alter
Fibrose
Insulinresistenz/LDL



Therapie

Vorthherapie
Art/Dauer
Adherence
Nebenwirkungen

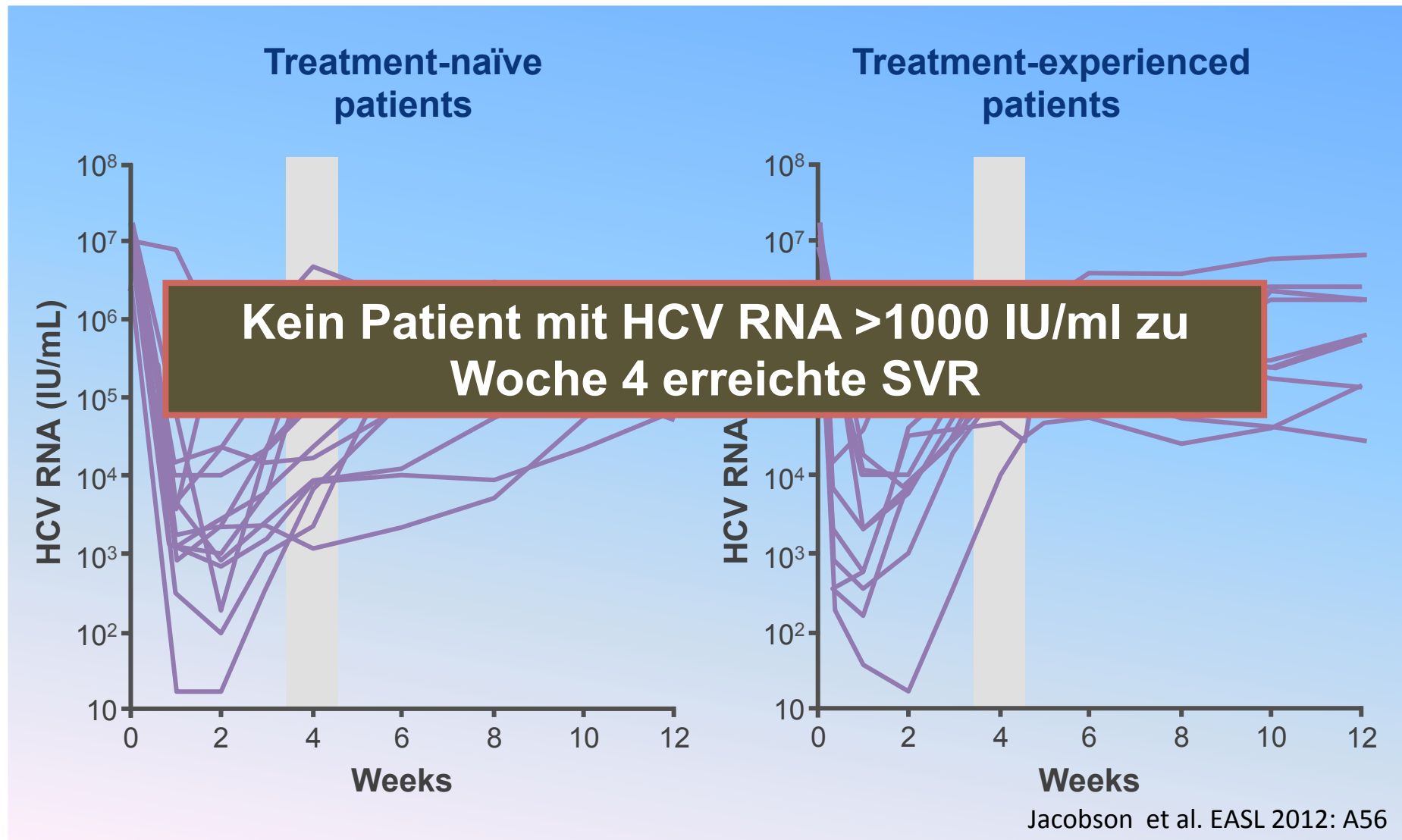
eRVR and SVR rates among treatment-naïve and prior relapsers in telaprevir Phase 2/3 trials



Stopping Rules !!!

	Telaprevir		Boceprevir	
Extended RVR (eRVR)	Week 4 HCV RNA negative	Week 12 HCV RNA negative	Week 8 HCV RNA negative	Week 24 HCV RNA negative
Futility	Week 4/12 HCV RNA >1000 IU/mL		Week 12 HCV RNA ≥100 IU/mL	

Retrospektive Analyse der Viruskinetik bei Pat mit >1000 IU/mL HCV RNA zu Woche 4 in TPV Phase 3 Studien



Behandlungsergebnisse

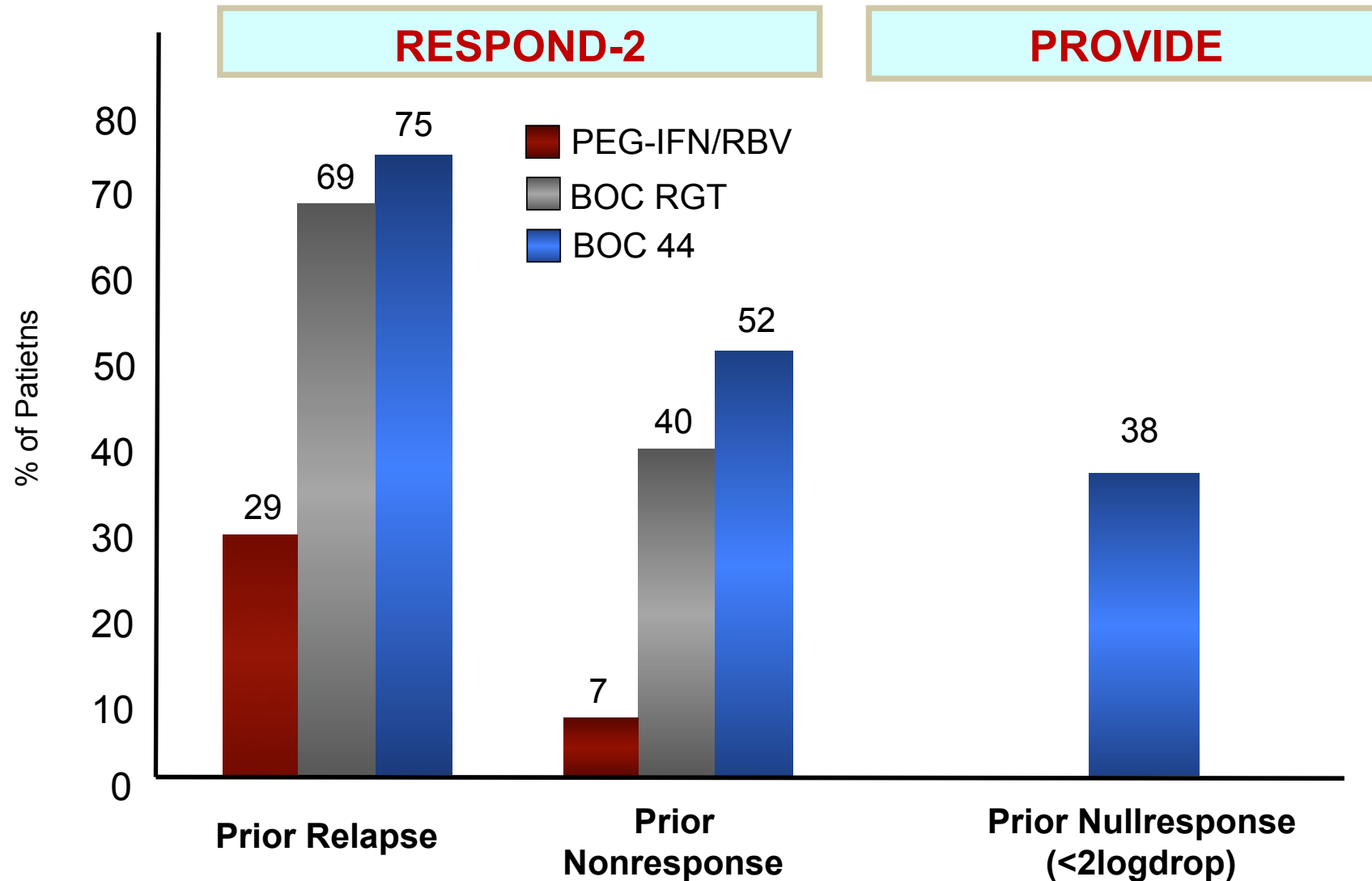
Re-Therapie bei vorbehandelten Pat.

RESPOND-2

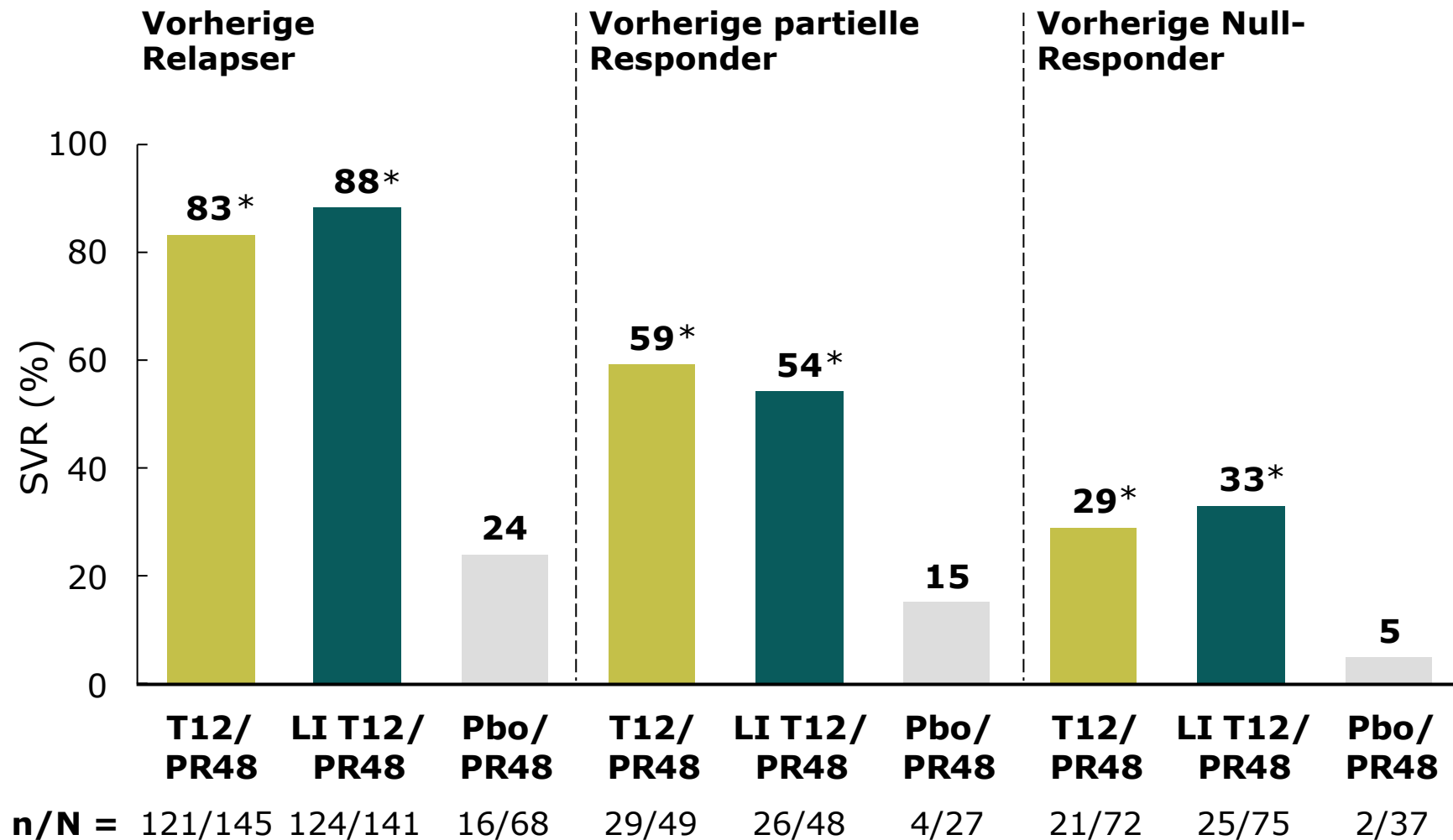
PROVIDE

REALIZE

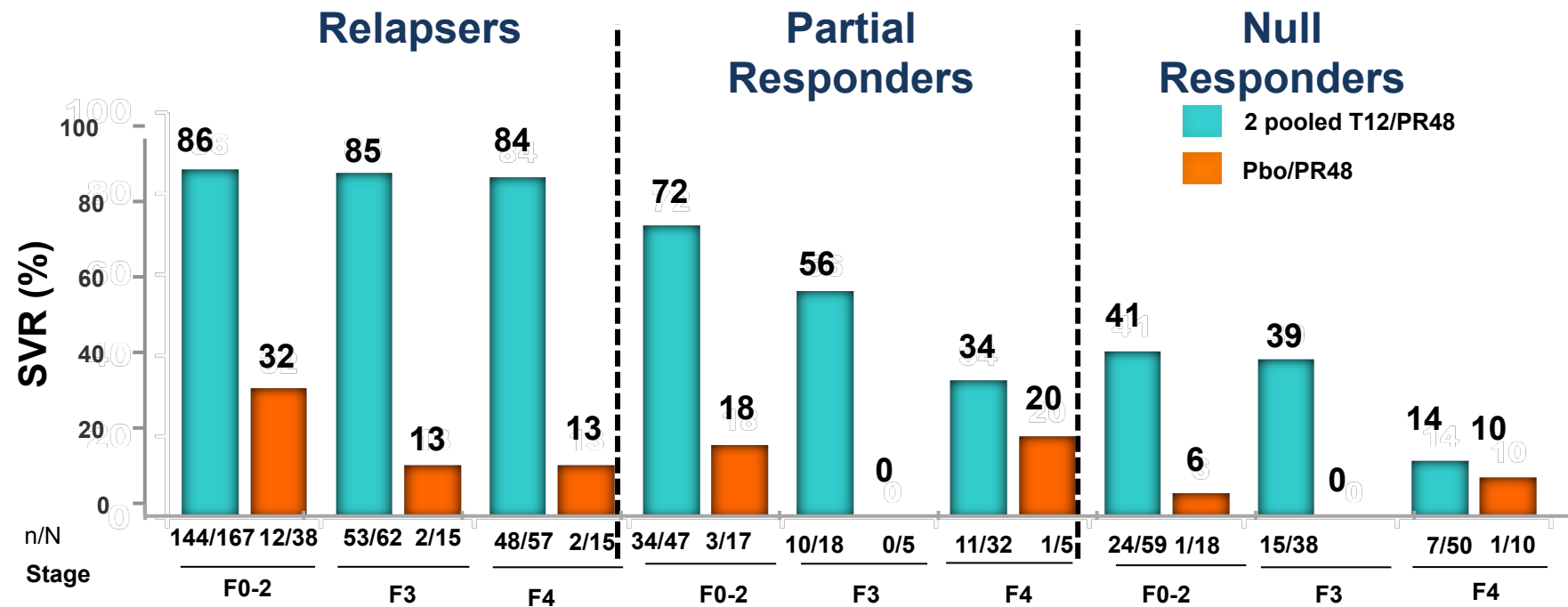
Ausheilungsraten bei vorbehandelten Pat.



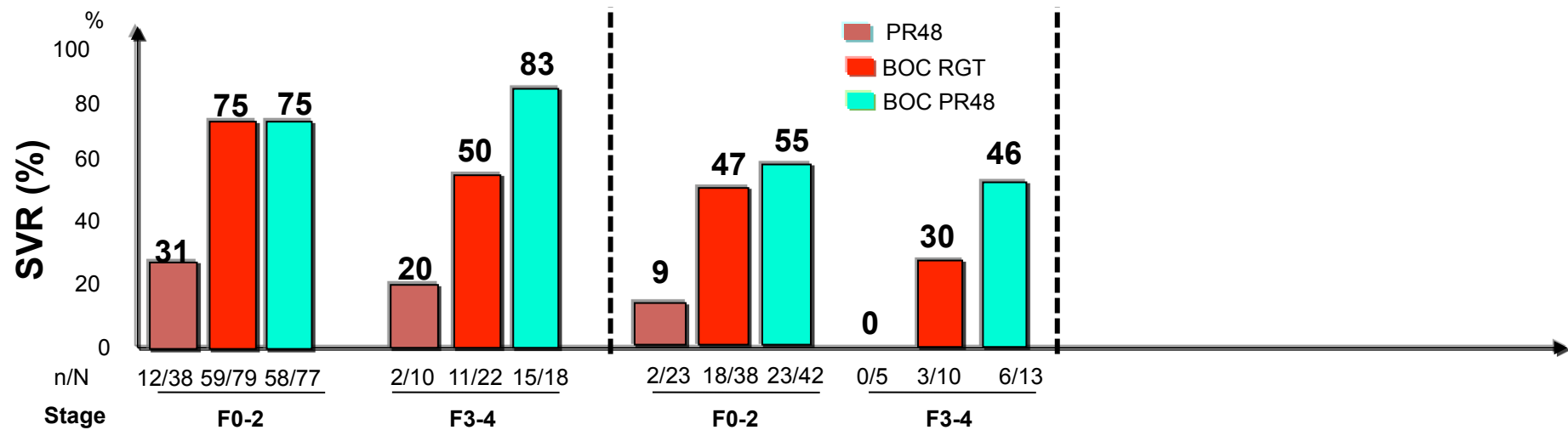
REALIZE: SVR bei vorherigen Relapsen, partiellen Respondern und Null-Respondern



* p<0,001 vs. Pbo/PR48



Zeuzem S, et al. J Hepatol 2011; 54(Suppl)



Bruno S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl.):S4

Probleme mit Proteaseinhibitoren

- Neue Nebenwirkungen
- Virusresistenz
- Medikamenteninteraktionen
- Compliance
- Kosten?

Nebenwirkungen Peg/RBV

Zu Therapiebeginn:

- „Grippeartige“ Symptome
- Fieber, Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Gelenks- und Muskelschmerzen
- Übelkeit

Dauer meist etwa 2 Wochen

Nebenwirkungen Peg/RBV

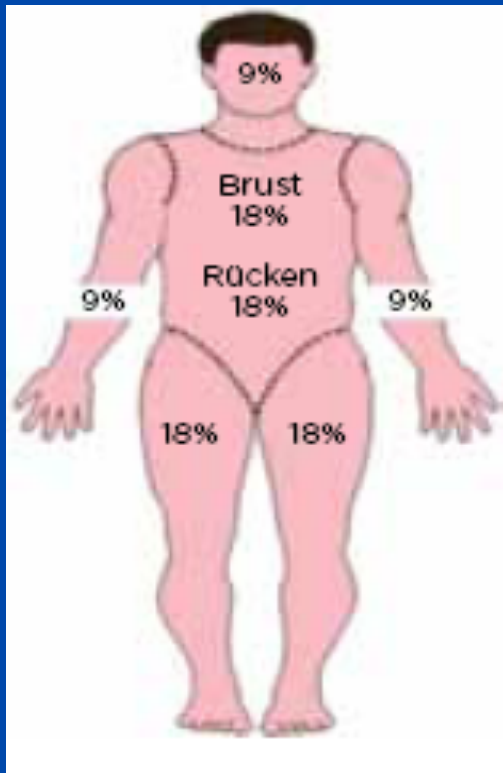
Während der gesamten Therapiedauer:

- Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen
- Gastrointestinale Unverträglichkeit, Übelkeit, Diarrhoe
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie
- Anstieg von Blutfetten und Harnsäure
- Juckreiz, Hautausschläge, Haarausfall
- Gelenks- und Muskelschmerzen
- Austrocknen von Schleimhäuten, chronischer Reizhusten
- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Induktion von Autoimmunerkrankungen
- Teratogenität

Die Haut - Telaprevir

(SCAR: **S**evere **C**utaneous **A**dverse **R**eactions)

>50% der Körperoberfläche



DRESS

Rasch progredientes Exanthem
Fieber
Gesichtsödem
Lymphadenopathie
Eosinophilie, TA-Erhöhung

TEN/SJS

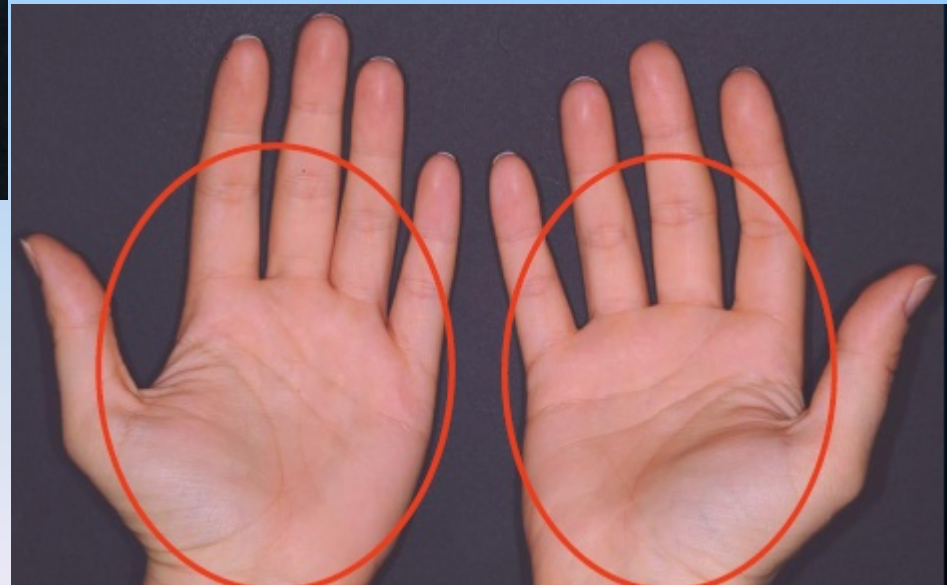
Rasch progredientes Exanthem
Schmerzende Haut
Schleimhautbeteiligung
Blasen, Nekrosen

EM/AGEP

Ausreichende vorbeugende Hautpflege !!



**1 Fingerspitzenportion (0,5g)..
...für 2 Handflächen (2%)**

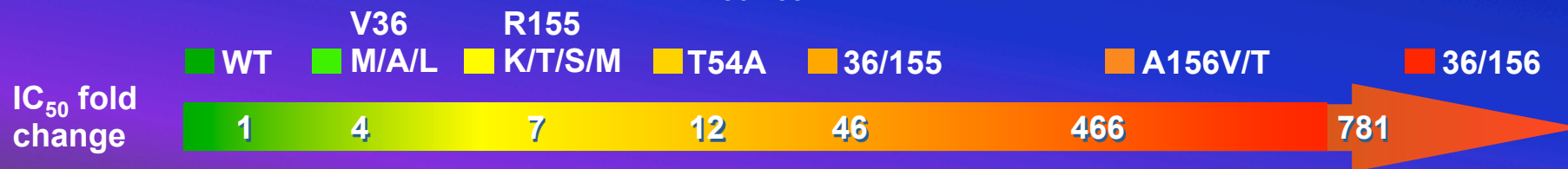
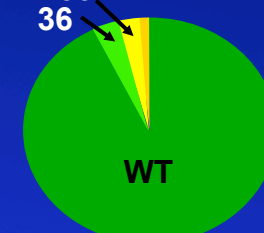
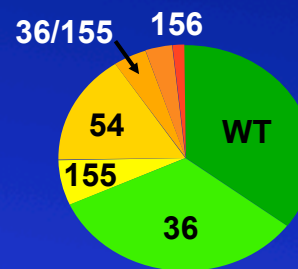
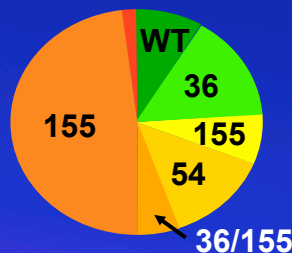
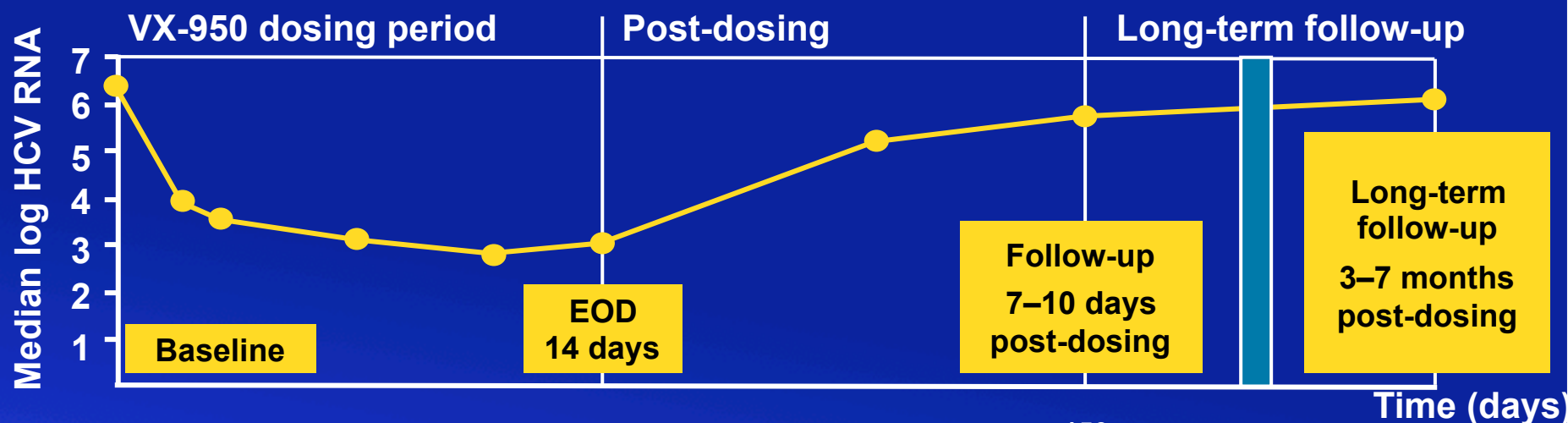


REALIZE (TPV) und UE

Patienten, n (%)	T12/PR48 (N=266)	LI T12/PR48 (N=264)	Pbo/PR48 (N=132)
Müdigkeit	145 (55)	131 (50)	53 (40)
Juckreiz	138 (52)	132 (50)	36 (27)
Kopfschmerz	112 (42)	109 (41)	49 (37)
Hautausschlag	99 (37)	95 (36)	25 (19)
Übelkeit	94 (35)	87 (33)	31 (23)
Grippeähnliche Erkrankung	85 (32)	94 (36)	33 (25)
Anämie	79 (30)	94 (36)	20 (15)
Anorektale Symptome	75 (28)	59 (22)	10 (8)
Schlaflosigkeit	68 (26)	84 (32)	34 (26)
Durchfall	66 (25)	69 (26)	18 (14)
Pyrexie	60 (23)	71 (27)	36 (27)
Husten	62 (23)	66 (25)	26 (20)
Asthenie	51 (19)	60 (23)	38 (29)

Die Hinterlegung kennzeichnet UE mit einer >10 % höheren Inzidenz im T12/PR48-Arm im Vergleich zu Pbo/PR48

Viral Resistance during TPV Mono

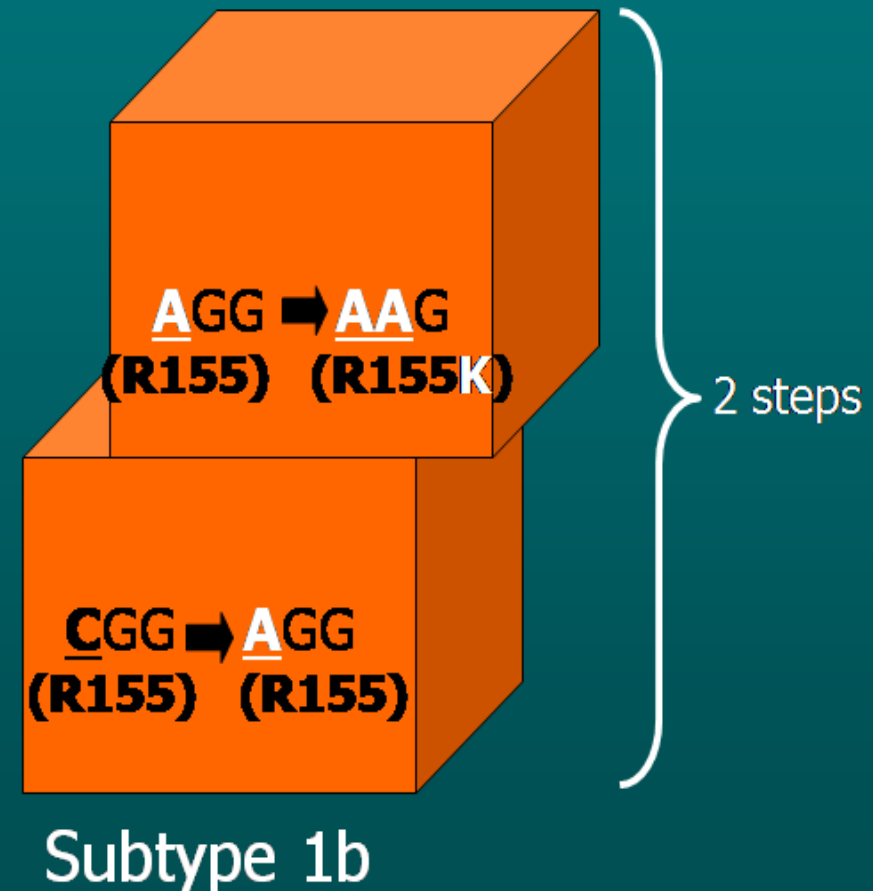
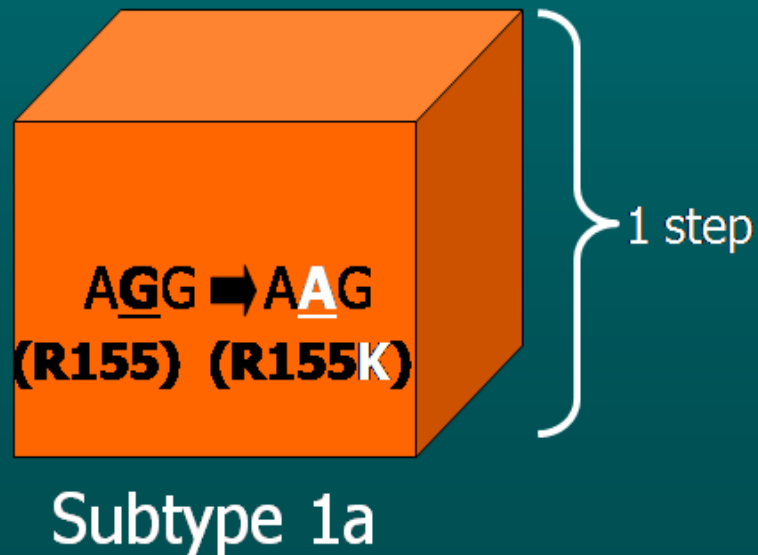


EOD = end of dosing

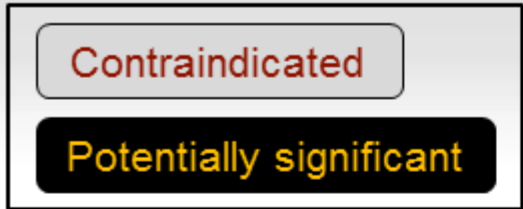
Sarrazin et al, Gastroenterology 2007

Resistenzentwicklung: HCV 1a vs. 1b

Example: Codon 155 of
the HCV Protease



Contraindicated
Potentially significant





LATEST ARTICLES

Case Scenarios – Protease inhibitors for treatment of genotype 1 HCV.

Review - Telaprevir

Meeting Report - Hep DART 2011, Hawaii

Drug Interactions - Telaprevir and oral contraceptives.

Review - Use of nucleoside/tide analogues in HBV treatment.

Drug Interactions - Effect of HIV NRTIs on response to peg-IFN and ribavirin.

[Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

New Comedications Added The interaction charts (web and printed versions) and the HEP iChart app have been updated to includ...

[>>more](#)

Chart Updates

The interactions charts (on line and printable versions) have been updated to include studies from t...

[>>more](#)

DRUG INTERACTION CHARTS



Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts

[CLICK HERE](#)

Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information



UNIVERSITY OF
LIVERPOOL

ASSOCIATED SITES



A comprehensive HIV drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers.

FOLLOW US ON TWITTER



For the latest additions and updates to the site, click the button to follow [hepinteractions](#) on Twitter.

EMAIL UPDATES



[Click here](#) to register for website updates.

Please add noreply@hep-druginteractions.org and hivgroup@liv.ac.uk to your address book to assist in uninterrupted delivery and check your SPAM or BULK folder to ensure emails are not being lost.

INTERACTION CHARTS FOR YOUR SMART PHONE

HEP iChart - a new app for mobile devices

Download for free to **Android** and **Apple** devices (search for HEP iChart)



Apple: Search for HEP iChart in the App Store or [click here for the iTunes preview](#)

Android: [Click here](#) or scan the QR code with your device for a direct link to the download page (select internet/browser option if prompted).



This is an "offline" app that is downloaded to your device (~350 kb). An internet connection is not required to use the app, but

is needed for downloading updates.

Major Sponsors



[Terms & Conditions](#)

The real problem

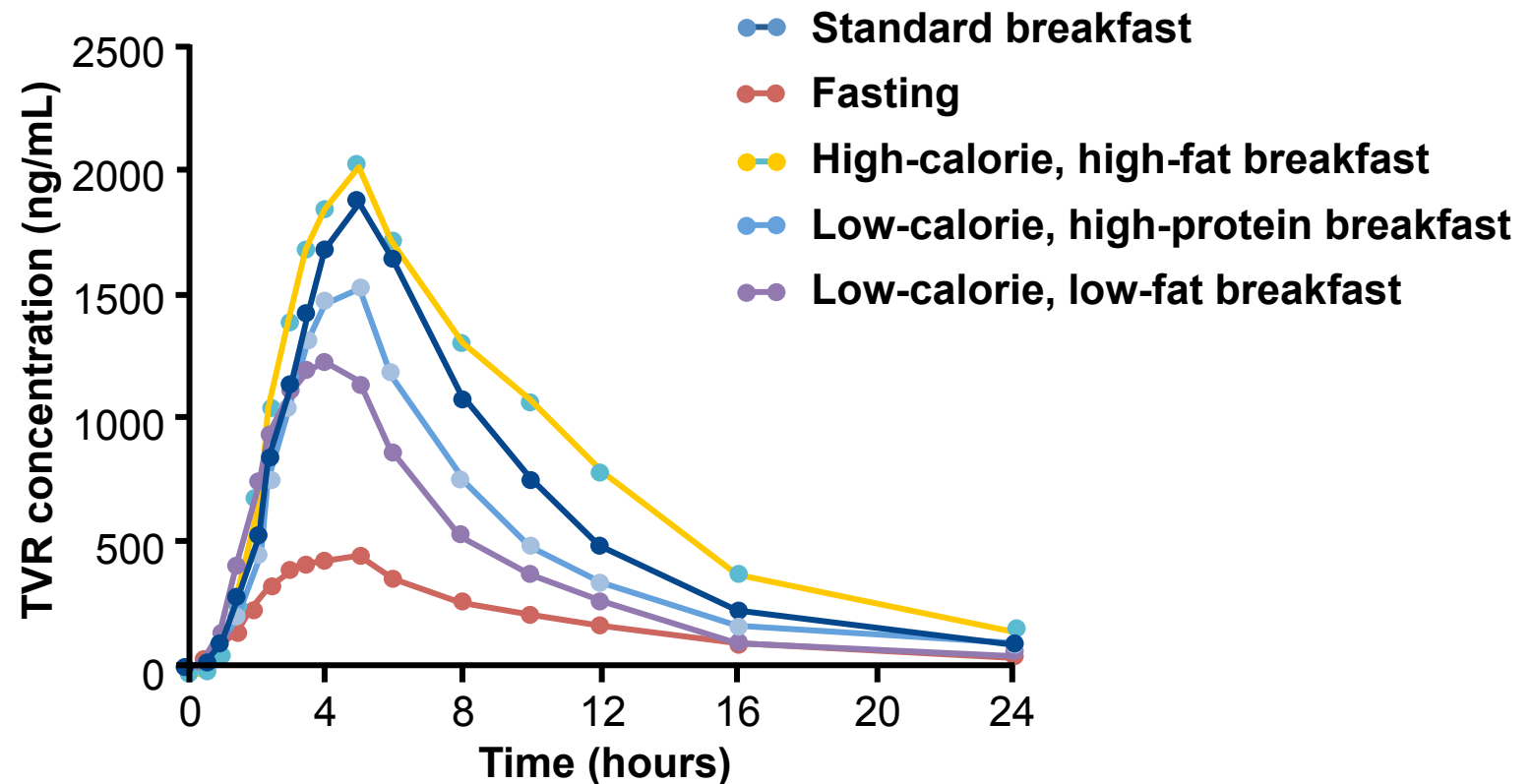


Ribavirin: 6 pills/day
Boceprevir: 12 pills/day
Telaprevir: 6 pills/day

Effect on adherence
Effect on acceptance

Telaprevir exposure reduced after administration in fasted state versus standard breakfast

N=30 HCV-negative volunteers



Die Zukunft?

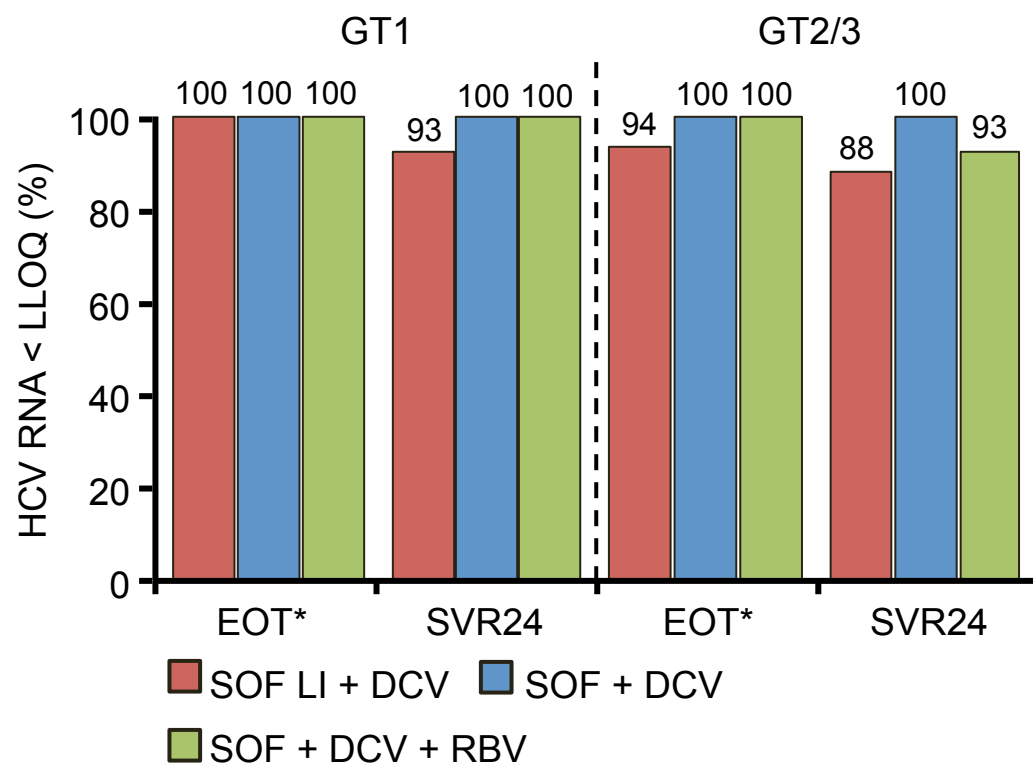
Antiviral	Hersteller	Wirkung	Phase
Telaprevir (Incivo)	Janssen	Protease inhibitor	zugelassen
Boceprevir (Victrelis)	Schering/MSD	Protease inhibitor	zugelassen
Faldaprevir	Böhringer Ingelheim	Protease inhibitor	Phase 3
Simeprevir	Janssen	Protease inhibitor	Phase 3
Mericitabine	Roche/Pharmasset	Nuc Polymerase inhibitor	Phase 2
Danoprevir	Roche/Intermune	Protease inhibitor	Phase 3
Daclatasvir	BMS	NS5a inhibitor	Phase 2
GS-9256	Gilead	Protease inhibitor	Phase 2
Sofosbuvir	Gilead	Nuc Polymerase inhibitor	Phase 2

SVR with 12 or 24 wks. DCV+SOF+RBV

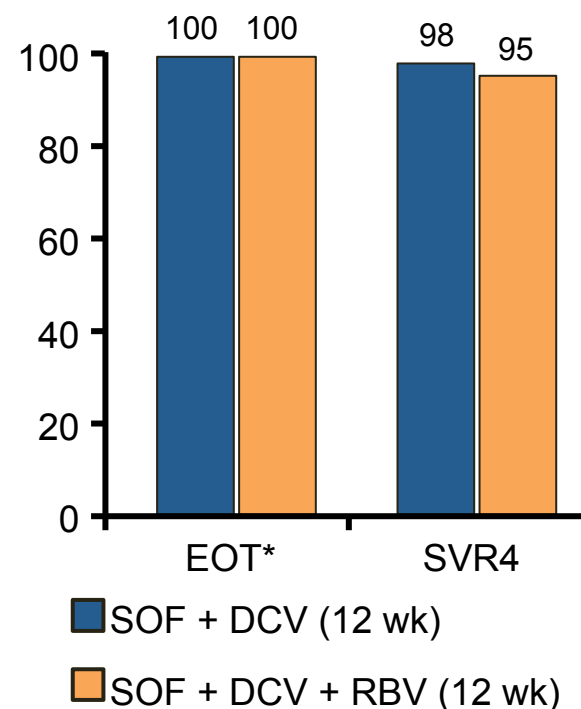
- Very high SVR24 rates with all 24-wk regimens across genotypes

- Similar high SVR4 rates with 12-wk regimens

- SVR12 in all 68 pts who have reached time point



*EOT includes pts who discontinued early, with last visit considered EOT.



Zusammenfassung

- **Antivirale Therapie sinnvoll bei Patienten mit Suchterkrankung**
- **Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen beachten!**
- **Interdisziplinäre Betreuung wichtig**
- **HCV- 1 - Tripletherapie mit Proteaseinhibitoren:**
 - Verbessern SVR in HCV-1 (de-novo, vorbehandelte Pat.)
- **Zweite Generation Proteaseinhibitoren (in Phase III), weniger Nebenwirkungen, 1xtägliche Einnahme**
- **Interferon-freie Therapie und Quadrupeltherapie in klinischer Erprobung**