

Suchterkrankung und Hepatitis C – neue Therapieansätze

Ludwig Kramer

I. Med. Abteilung mit Gastroenterologie

KH Wien - Hietzing

ludwig.kramer@wienkav.at



5. Interdisziplinäres Symposium zur Suchterkrankung

Medizinische, psychologische, psychosoziale
und juristische Aspekte



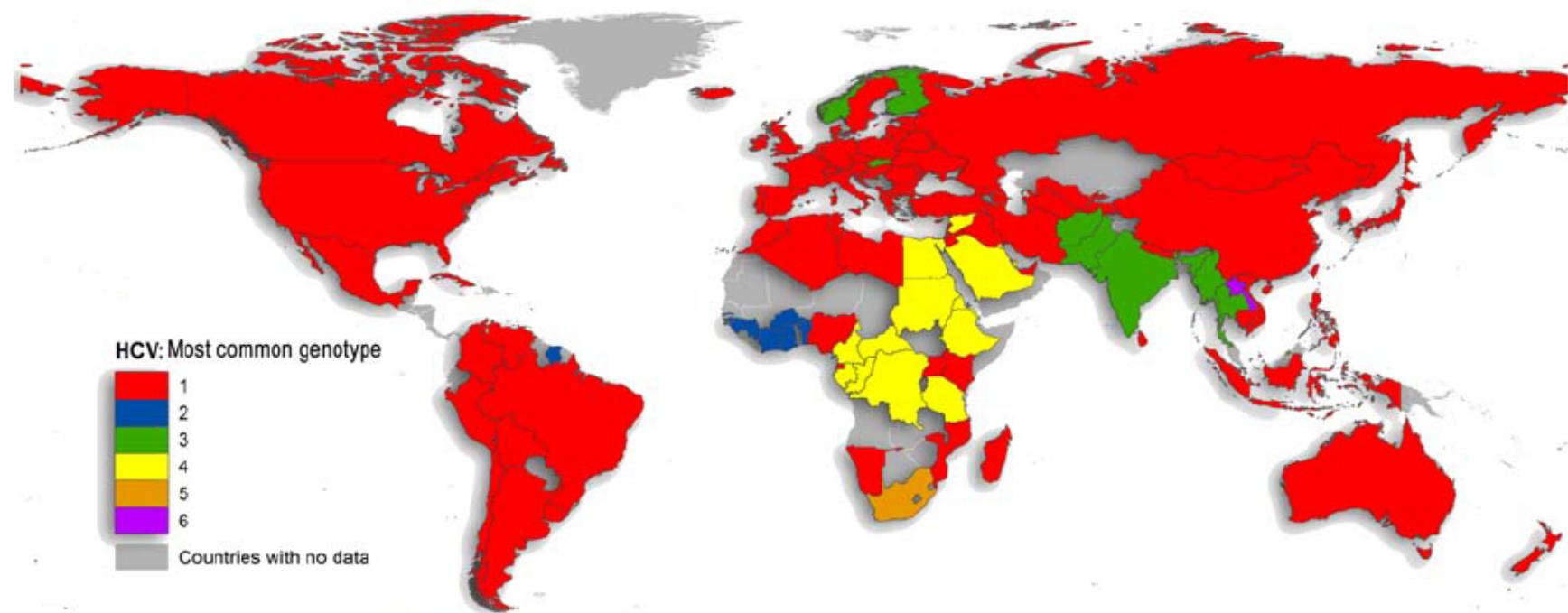
Hepatitis – Erreger

| Virus | HAV | HBV | HCV | HDV | HEV |
|----------------------|-----------------|------------------------|------------|--------------|------------|
| Inkubation d | 1-45 | 30-180 | 15-160 | 30-180 | 14-60 |
| Transmission | Oral | Parenteral | Parenteral | Parenteral | Oral |
| Sexuelle Übertragung | + | +++ | +/- | ++ | +/- |
| Virus-Nukleinsäure | RNA | DNA | RNA | RNA (defekt) | RNA |
| Chronischer Verlauf | 0% | 1-10% (Neugeb. 90%) | >75% | >25% | ? |
| Prophylaxe | Impfung, IgG | Impfung, HBIG | 0 | HBV-Impfung | Impfung |

Hepatitis C – weltweit

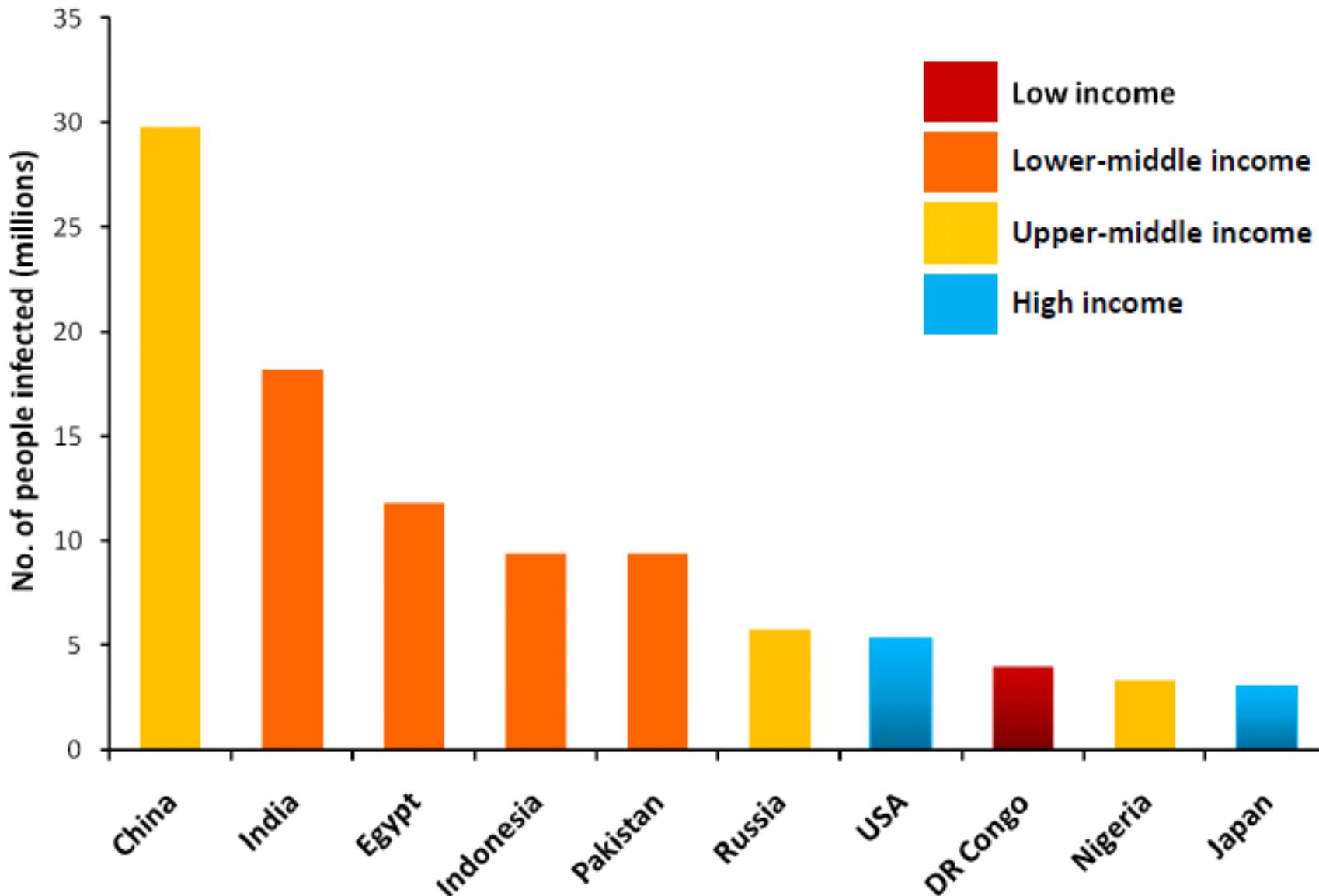
- Etwa 130–210 Millionen Menschen, ca. 2% der Weltbevölkerung, sind infiziert
 - Übliche Schätzung: 170 Mio Personen
- Starke geographische Variationen
 - Ägypten 9%
 - In manchen Regionen bis 50%
 - Europa: 0,2-3 %
 - Österreich 0,2-0,5%
 - Wichtigste Übertragungsquelle: IVD
 - Genotyp 1: ca 70%
 - Genotyp 3: ca. 25%

Hepatitis C: dominante Genotypen



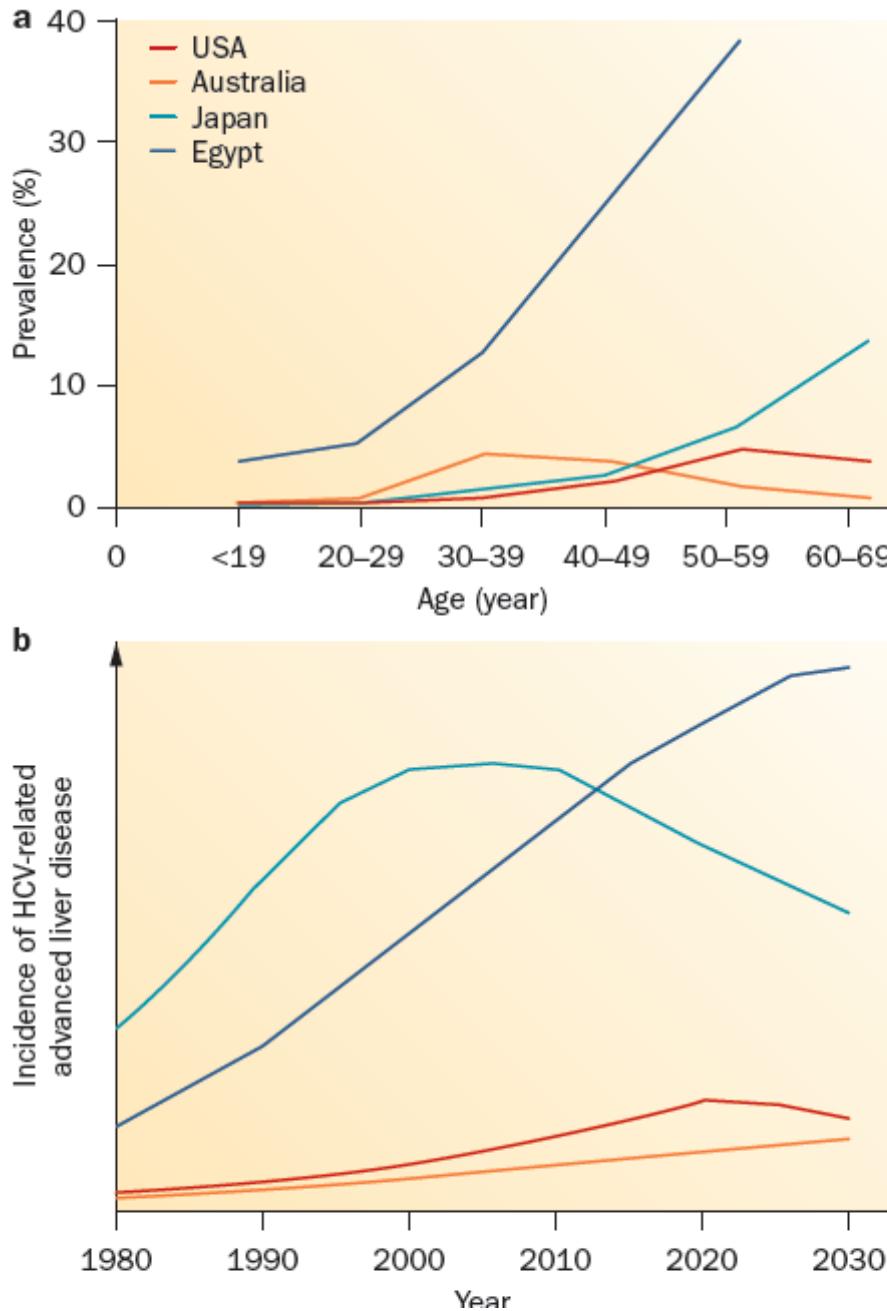
Messina et al, Hepatology. 2015 Jan;61(1):77-87

HCV: in „reichen“ Ländern seltener

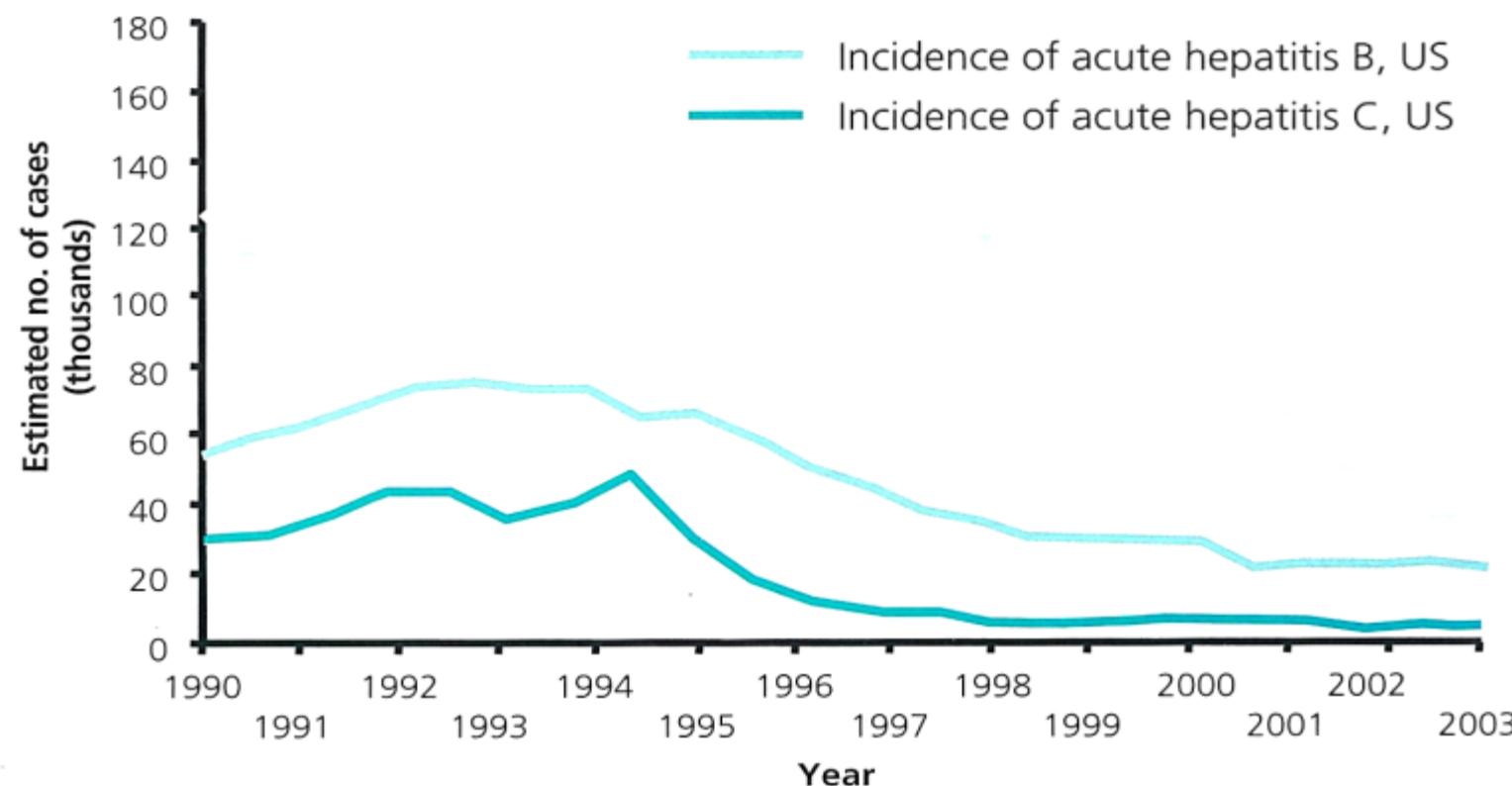


Altersspezifische HCV - Prävalenz

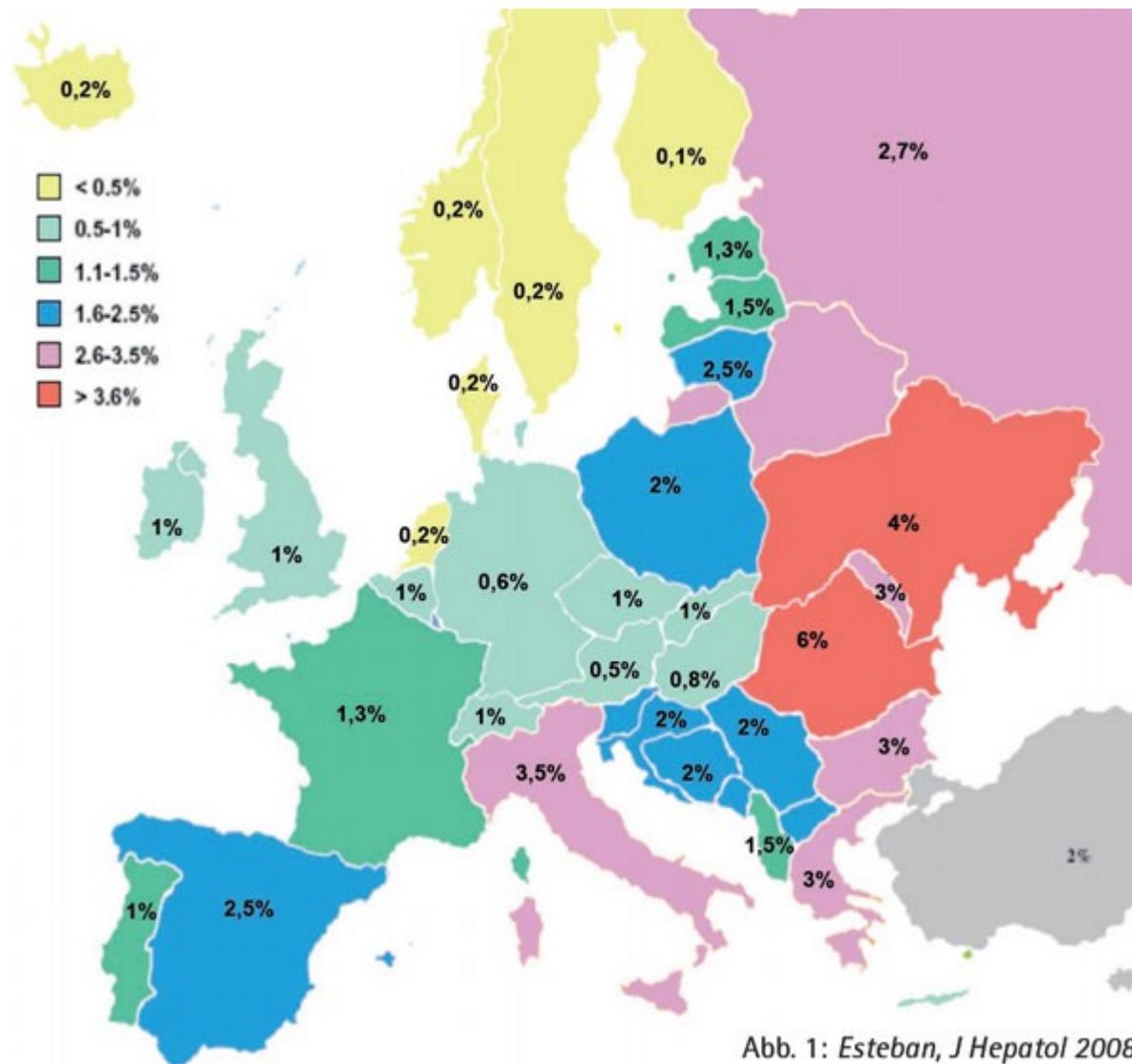
Inzidenz progressiver Lebererkrankung



Rückgang der akuten HBV/HCV Inzidenz in den USA seit 1990er Jahre



Hepatitis C: Häufigkeit in Europa

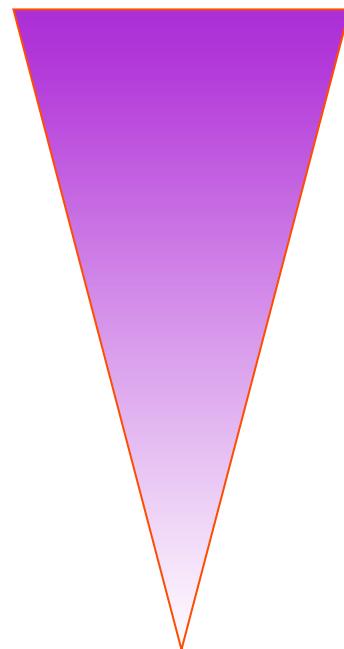


HCV – Infektionswege heute

- Screening der Blutkonserven und Einmalprodukte haben Transfusionen als Infektionsquelle fast völlig ausgeschaltet
- HCV Infektionen heute...
 - primär durch IV (nasale) Drogen
 - Junge IVD – Konsumenten: etwa 30% Infektion
 - Ältere IVDs: ca.70-90% Infektionsprävalenz
 - Weit weniger häufig durch (medizinische) Eingriffe unter schlechten hygienischen Bedingungen
 - Tatoo, Akupunktur
 - Perinatale Übertragung
 - Heterosexuelle Übertragung: weiterhin sehr gering
 - promiskuitive Homosexuelle: vermehrt betroffen

HCV - Übertragungsrisiko

- Maximal



- minimal

Transfusion
IV Drogenkonsum
OPs mit kontaminierten Instrumenten
Plasmaspender
Nadelstichverletzungen
Rolle von Handschuhen, Piercing, Tattoo
Rasieren
Geschlechtsverkehr
(Intensives Küssen??)
Endoskopie (?), OP

Tabelle 3

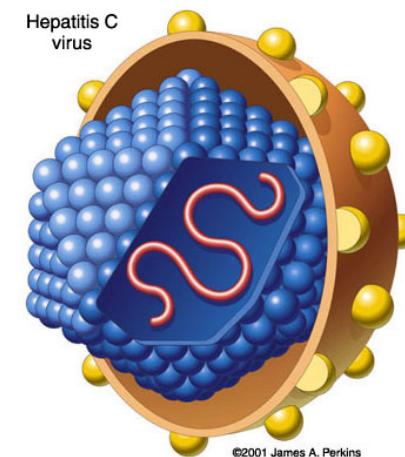
**HCV-Übertragungen von HCV-positiven Chirurgen auf operierte Patienten.
(Mod. nach Viazov 2003^b)**

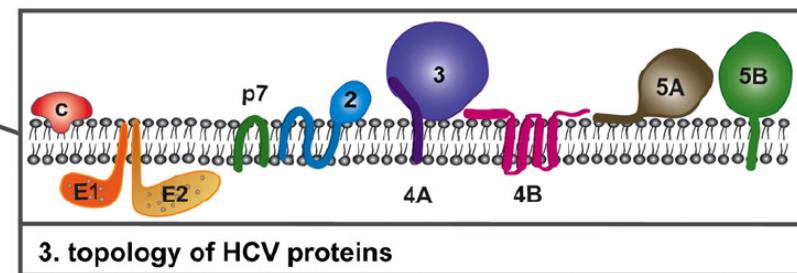
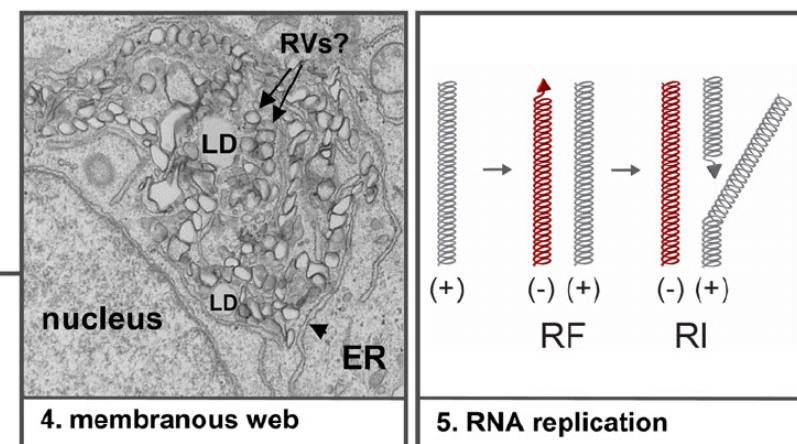
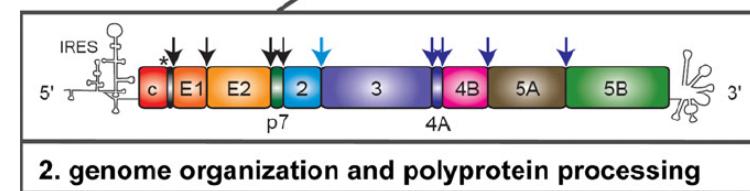
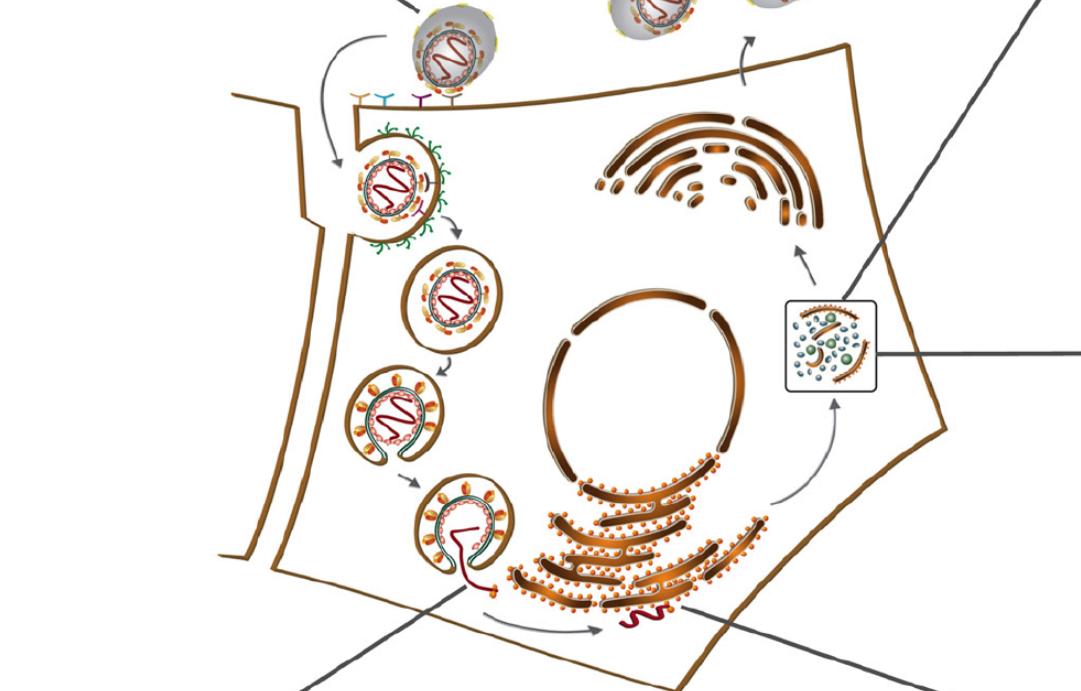
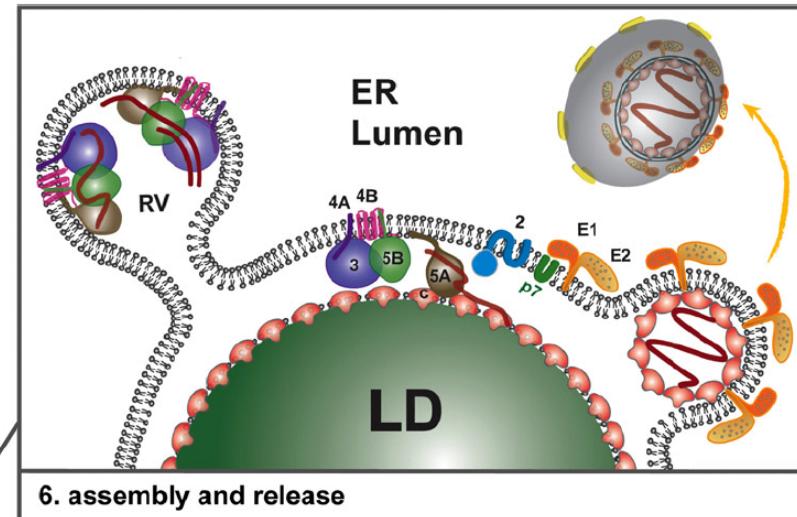
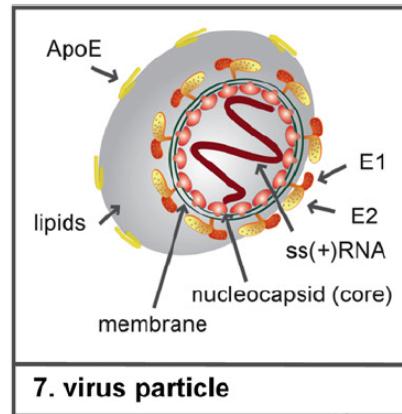
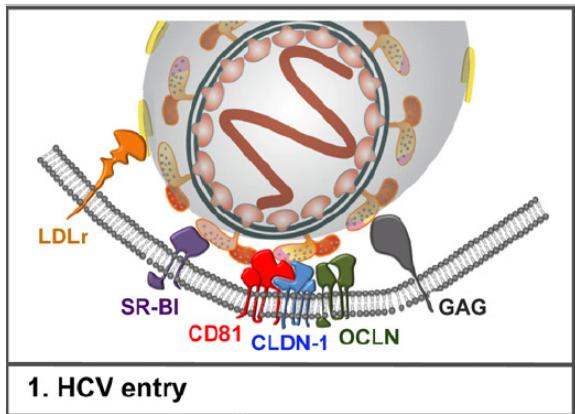
| | Art des Eingriffs | Infizierte Patienten | Untersuchte Patienten | Rate an Infizierten | Virämie Copies/ml | Autor |
|---------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|
| 1 | Thorax | 1 | 278 | 0,36 | >10 ⁶ /ml | Duckworth [39] |
| 2 | Gynäkologie | 8 | 4500 | 0,18 | – | Viazov ^b |
| 3 | Allgemeinchirurgie | 3 | 1900 | 0,16 | – | Viazov ^b |
| 4 | Allgemeinchirurgie | 1 | 732 | 0,14 | – | Viazov ^b |
| 5 | Gynäkologie | 1 | 2286 | 0,04 | 8×10 ⁵ /ml | Ross [7] |
| 6 | Orthopädie | 1 | 207 | 0,48 | 4×10 ⁶ /ml | Ross [8] |
| 7 | Orthopädie | 2 ^a | 1068 | 0,19 | ca. 10 ⁷ /ml ^a | Viazov ^b |
| Gesamt | | 17 | 11.119 | 0,15 | | |

^a Siehe Text, ^b persönliche Mitteilung 2003. Die von Viazov berichteten Fälle durch nichtärztliches Personal bzw. drogenabhängige Ärzte sind hier nicht berücksichtigt.

HCV – das Virus

- RNA – Virus
- Genotypen
 - GT 1, 2 3 = Nordamerika, westliches Europa
 - GT 4 = Afrika Ägypten Mittlerer Osten, teilweise Europa (Immigration)
 - GT 5 = Afrika, Mittlerer Osten
 - GT 6 = Südostasien
 - GT 7 = Zentralafrika
 - GT 8-11: werden dzt. charakterisiert
- mehr als 50 Subtypen





Diagnostik der HCV - Infektion

- Anti-HCV Antikörper (ELISA)
- HCV – RNA (PCR)
 - Inkubationszeit ca. 20 bis 60 Tage
 - Dimension Virämie <10 U/ml bis >100 Millionen U/ml
 - Hochvirämisch: >800.000 U/ml
- Pos. AK und über 3 Monate neg. PCR
 - Abgelaufene HCV Infektion
 - Falsch pos. Befund (bei früheren Tests)
 - Unspezifische Immunstimulation
 - Impfungen, andere Infektionen
 - Bei rheumatologischen Erkrankungen

Folgen der HCV- Infektion

- Akute (selbstlimitierende) Hepatitis
 - Oberbauchsymptome
 - Ikterus
 - Krankheitsgefühl
 - Exanthem
 - Transaminasenerhöhung
 - GPT> GOT
- Chronische Hepatitis

Folgen der chronischen HCV Infektion

- Entzündungsvorgänge im Lebergewebe
- Kumulative Entzündung führt zu Vermehrung von Bindegewebe (Fibrose)
- Fibrose eingeteilt in Grad I-IV (METAVIR)
- Leberzirrhose = Fibrose Grad IV
 - Asymptomatisches Stadium
 - Symptomatisches Stadium
 - Kompensiert
 - Dekompensation
- Fibrosegrad 1,2: geringe Progression
- HCC - hepatzelluläres Karzinom
 - (cholangiozelluläres Karzinom)

Bekommen alle Patienten mit HCV Infektion Leberzirrhose/HCC?

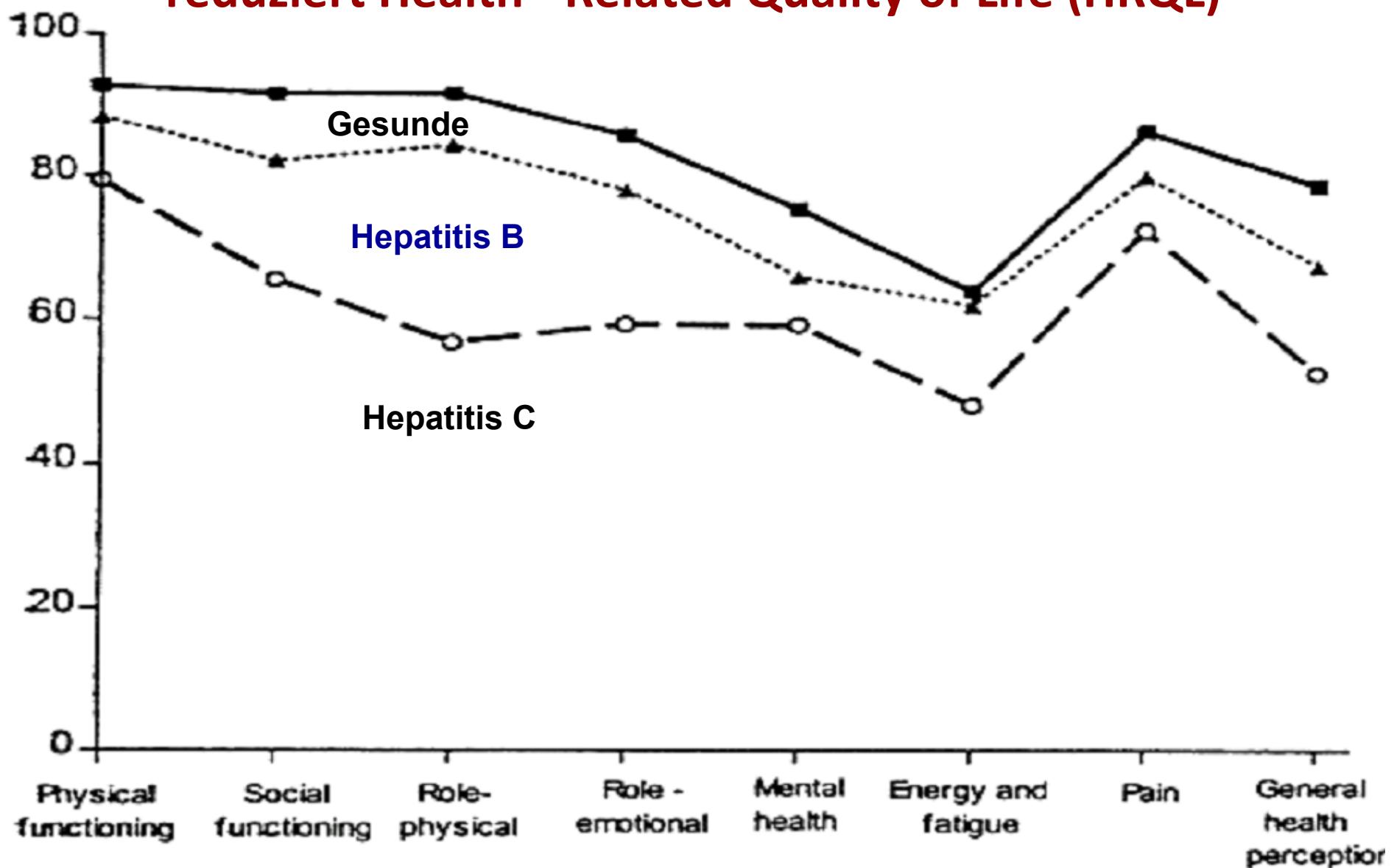
- NEIN
 - Faktoren, die Progression beeinflussen
 - IL-28B Polymorphismus
 - Alkoholkonsum
 - Männliches Geschlecht
 - Unterernährung
 - HIV Infektion, Immunsuppression
 - Diabetes mellitus
 - Adipositas
 - Fettlebererkrankung
 - Fruchtzuckerkonsum?

PNPLA3 - Polymorphismen

- Ursprünglich bei Steatose / nicht alkoholischer Steatohepatitis (NASH) entdeckt (patatin-like phospholipase domain containing 3 „Adiponutrin“)
 - PNPLA3 G-Allel / rs738409 hat bei fast allen Lebererkrankungen einen prognostischen Einfluss
 - Prädiktor für Zirrhose
 - Potential für Therapiemöglichkeit?
 - GG Polymorphismus
 - bis 5-fach geringeres Ansprechen auf PEG IFN / Ribavirin Therapie gegenüber non-GG

Exkurs: HCV und Gehirn

Chronische Hepatitis C (nicht B) reduziert Health - Related Quality of Life (HRQL)

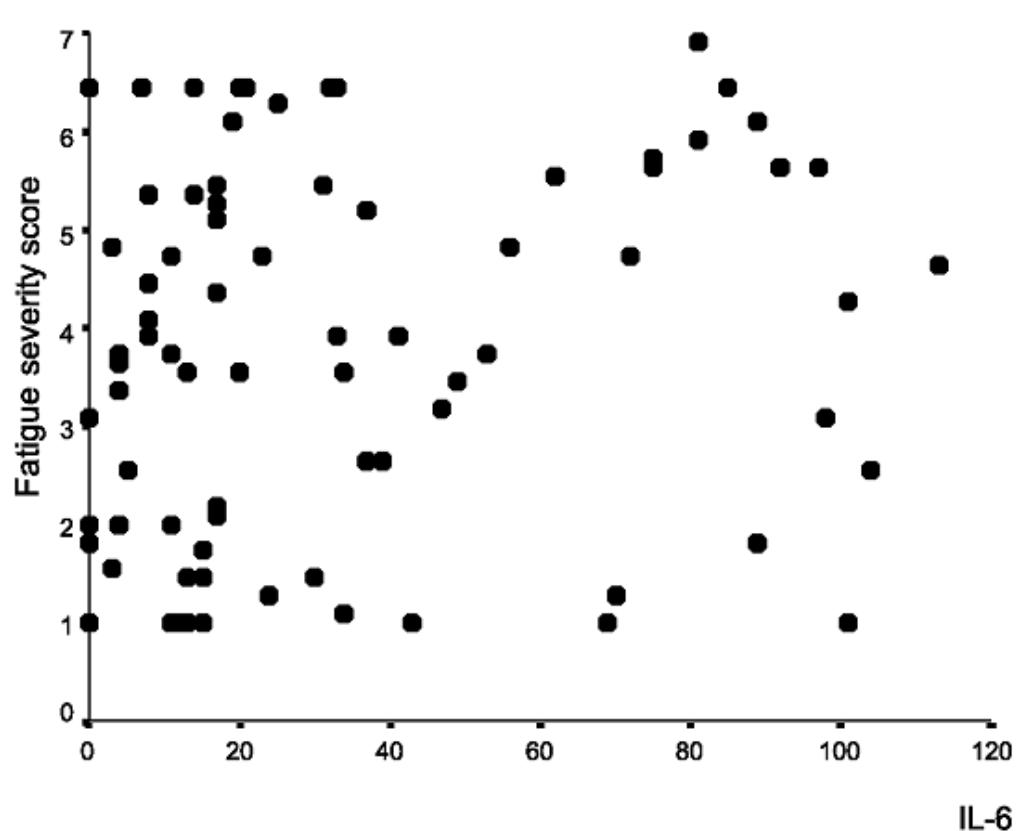


GR Foster et al., Hepatology 1998;27:209

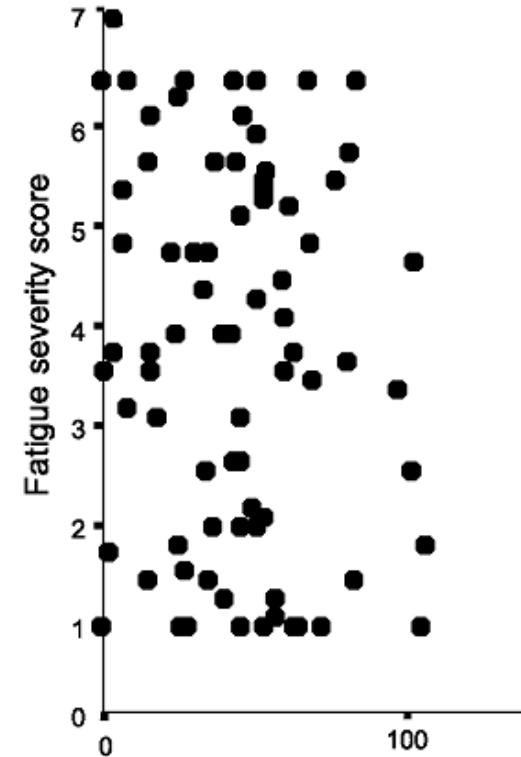
Ursachen reduzierter HRQL / Müdigkeit

- Lebererkrankung?
 - kein Zusammenhang von HRQL und
 - Transaminasen
 - Histologie
 - HBV - Infektion:
 - Hepatitis ähnlich
 - trotzdem bessere HRQL, weniger Depression
- Hepatitis C Virus?
 - Kein Zusammenhang von HRQL und
 - Viruslast
 - Genotyp
 - Entzündungsreaktion

Müdigkeit und Zytokine bei Hepatitis C



IL-6 ($\mu\text{g ml}^{-1}$)



TNF α ($\mu\text{g ml}^{-1}$)

Gershon et al., J Viral Hepatitis, 2000;7:397

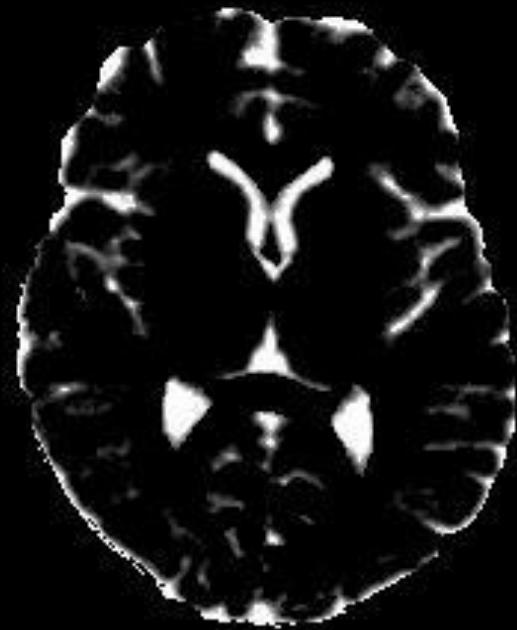
Probleme der Hypothese einer „Gehirninfektion“ durch HCV

- **Gehirnstruktur**
 - kaum anatomische Veränderungen trotz jahrzehntelanger Infektion
 - Virusnachweis (PCR): Kontamination möglich
 - Zellen im Liquor nicht verändert
- **Gehirnfunktion**
 - keine intellektuelle Einschränkung
 - Müdigkeit durch viele Ursachen erklärbar
 - Lebererkankung
 - Medikamente
 - Entzündungsreaktion
 - Depression
 - IVD/Substitution
 - sozio-ökonomische Faktoren
 - Psychiatrische Comorbidität

Studie bei HCV-HIV Coinfektion

- Hintergrund
 - veränderte Stoffwechselspektren im Gehirn bei HCV
 - INFektION des ZNS mit HCV (?)
 - zerebrale Quasispezies-Viren nachweisbar
- Forton et al, J Viral Hep 2004*
- Untersuchungen
 - Quantitative Analyse des Gehirnvolumens bei HIV+HCV versus HIV
- Hypothese
 - Hepatitis durch HIV-Infektion beschleunigt
 - Wenn HCV das Gehirn infiziert, müssten bei HCV/HIV-Infektion vermehrter Schäden (=Atrophie) vorliegen

SIENAX - MRI Volumsanalyse



Liquor

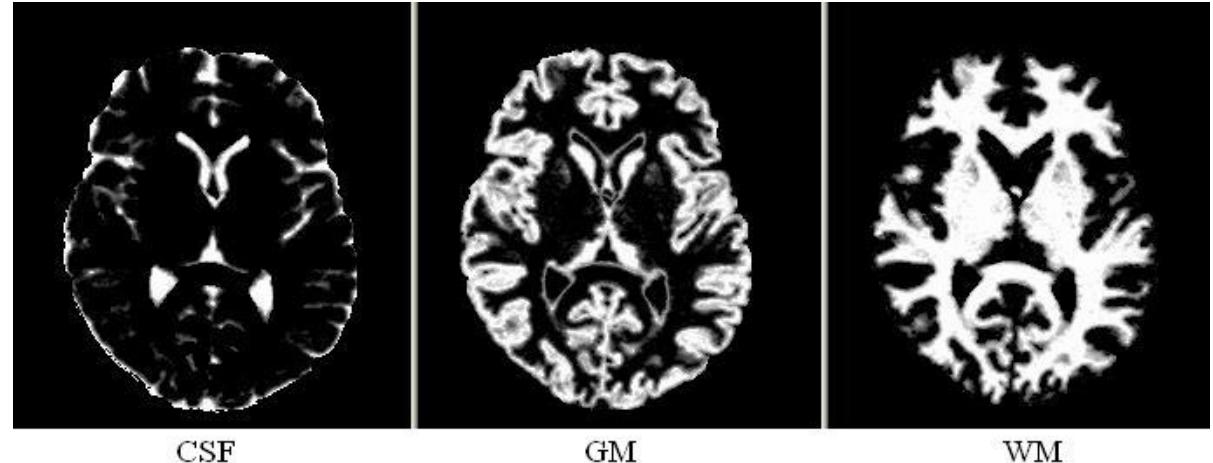


graue Substanz



weisse Substanz

Ergebnisse MRT Studie



Quotient Gehirnparenchym / Gesamtvolumen

- HIV 0,80
- HIV-HCV Coinfektion 0,80
- Gesunde 0,83 p<0.001

Kein Einfluß des Hepatitis C - Status auf das
Gehirnvolumen!

Minimale neurokognitive Dysfunktion bei Hepatitis C

| | HCV Infektion | Passende Kontrollen | p-Wert |
|--------------------------------|---------------|---------------------|--------|
| P300 Latenz (ms) | 357±36 | 344±27 | 0.01 |
| P300 Amplitude (µV) | 12±7 | 18±7 | <0.001 |
| Mini-Mental state score | 29.7±0.6 | 29.6±0.7 | 0.29 |

Keine Korrelation von P300-Parametern mit Müdigkeit, HRQL, Viruslast, Genotyp und Schwere der Lebererkrankung (Zirrhose Child B, C ausgeschlossen)

Kramer et al; J Hepatol 2002;37:349-54

Studie: Flickerfrequenz bei HIV/HCV

- Kritische Flickerfrequenz als Versuch der Objektivierung neurologischer Beeinträchtigung durch HCV



Der HEPAtonom™-Analyzer ist eine tragbare und netzunabhängige Messvorrichtung (Bild oben links). Der Patient verfolgt hierbei einen über eine Kopfbandbrille angebotenen flimmernden Lichtreiz der im Bereich von 25 bis 60 Hz in Schritten von 0,1 -1,0 Hz/sec in absteigender Richtung vorgegeben wird. Die Frequenz ab welcher der Lichtreiz vom Patienten nicht mehr als Flimmern sondern als kontinuierliches Licht wahrgenommen wird, wird als kritische Flimmerfrequenz bezeichnet und gemessen.

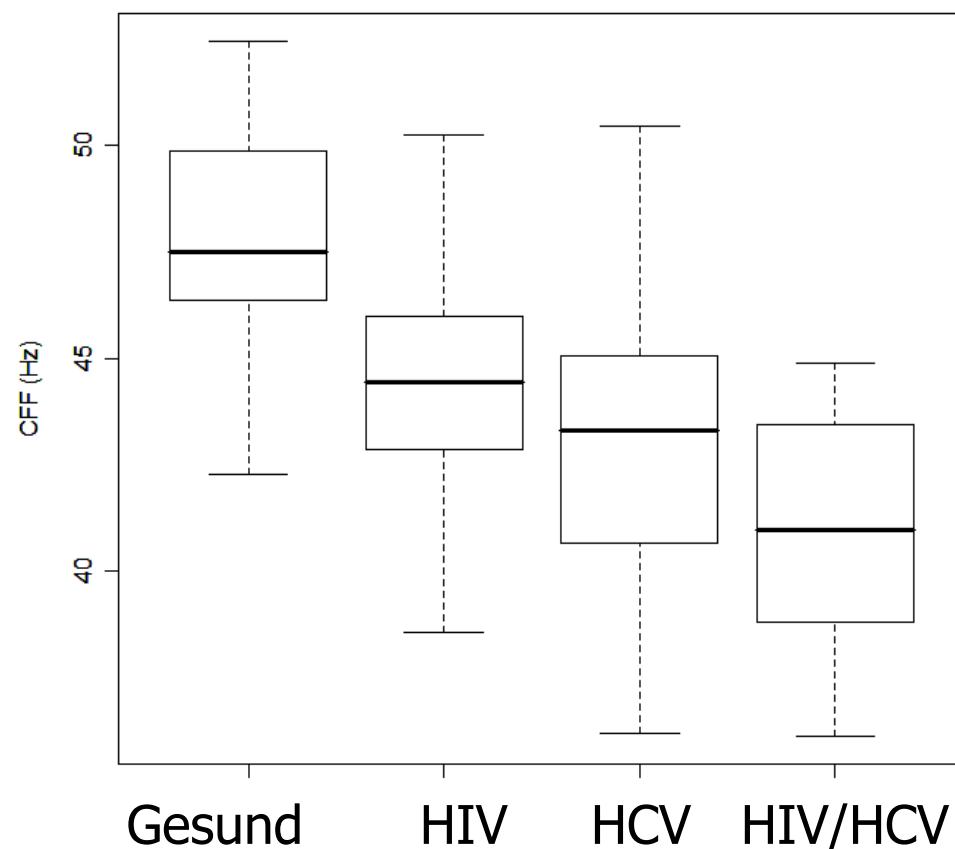
Motor speed and visuo-motor function

| | HIV | HIV/HCV | P value |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| TMT A | 43.5 ± 17.2 | 52.8 ± 27.4 | 0.26 |
| TMT B | 90.4 ± 44.9 | 98.2 ± 36.5 | 0.32 |
| Grooved Pegboard | 71.5 ± 15.2 | 95.6 ± 36.3 | <0.01 |
| Wechsler Digit Symbol | 8.2 ± 3.1 | 5.8 ± 2.9 | <0.01 |
| Visuo-Motor Function | 52.7 ± 14.4 | 37.8 ± 21.3 | <0.02 |

Cozowicz , 2007

Studie 5 / 2007

- Kritische Flickerfrequenz als Versuch der Objektivierung neurologischer Beeinträchtigung



- Korrelation mit
 - Trail A
 - Trail B
 - Grooved pegboard

Cozowicz , 2007

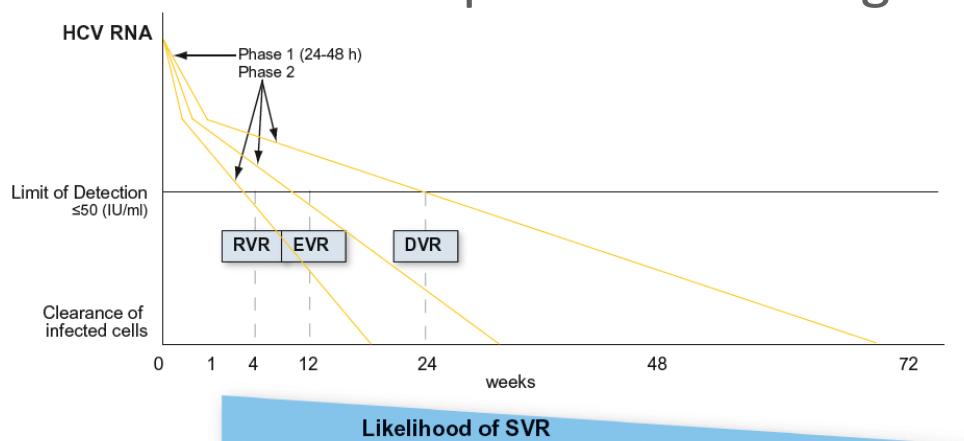
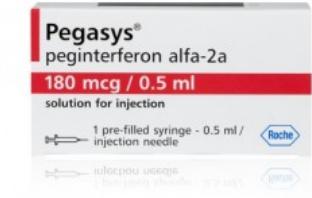
Ist Müdigkeit Folge körperlicher Schwäche? Jamar Handdynamometer bei Hepatitis C

- Patienten mit HCV Infektion waren körperlich nicht schwächer als Gesunde und signifikant besser als Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, cholestatischen Lebererkrankungen und Zöliakie
- Müdigkeit, Depression waren trotzdem häufig

Therapie

Standardtherapie bis 2014

- Pegyliertes Interferon 1x wöchentlich s.c.
 - Peg-IFN alpha 2a (Pegasys)
 - Peg-IFN alpha 2b (PegIntron)
 - Peg- IFN lambda-1a (eingestellt)
- Ribavirin 800/1200 mg 2x p.o.
 - Copegus / Rebetol
 - Hauptnebenwirkung: hämolytische Anämie



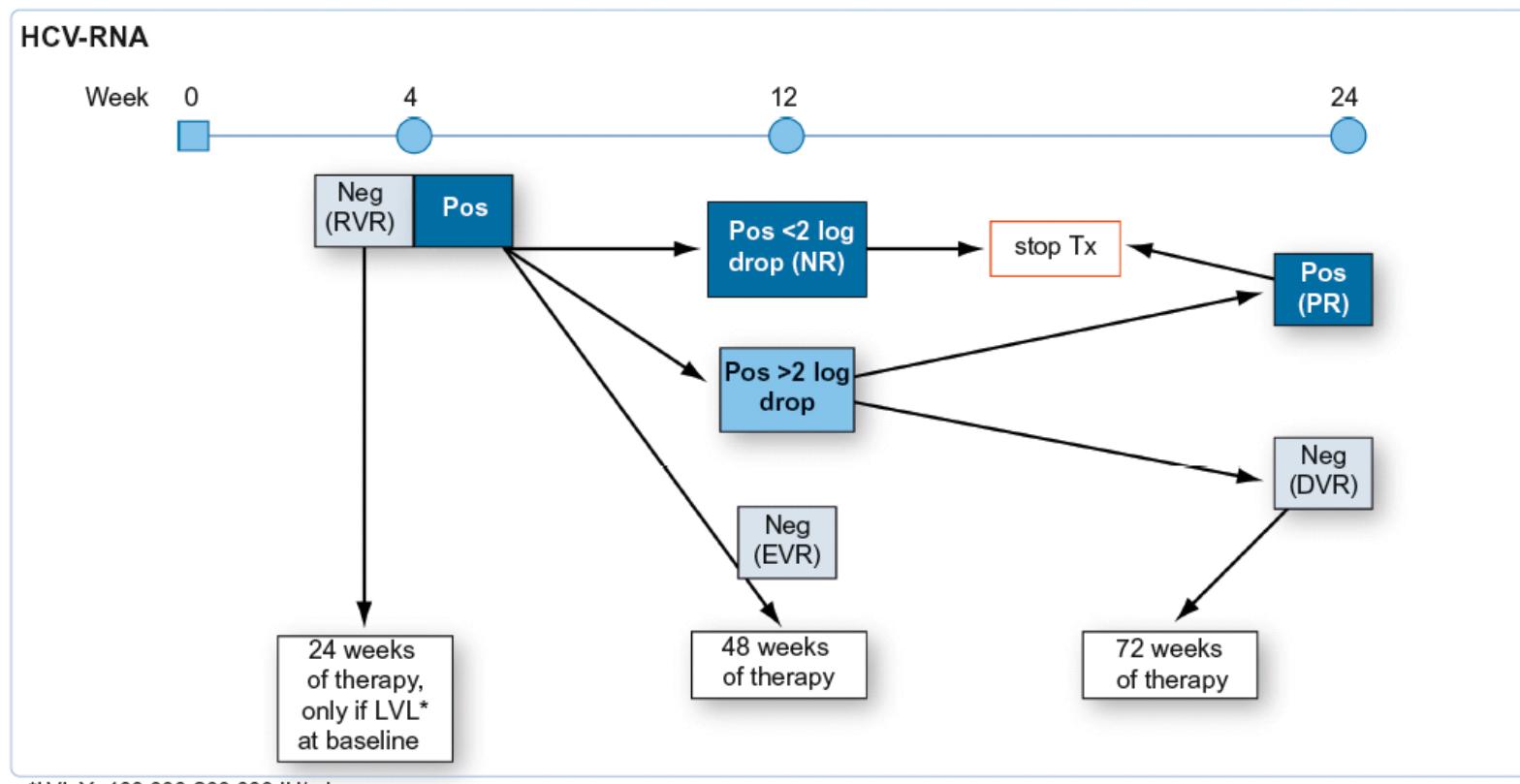
RVR: rapid viral response
EVR: early viral response
DVR: delayed viral response
SVR: sustained viral response

Kontraindikationen IFN

- Dekompensierte Zirrhose
- Unkontrollierte Depression, Psychose
- Unkontrollierte Autoimmunerkrankungen
- Schwangerschaft
- Schwere Leukopenie; Thrombopenie
- Chronische Organversagen
 - COPD, Diabetes, Herzversagen
 - (Hämodialyse)

Konventionelle Therapie bis 2014

Genotyp 1, 4



Konventionelle Therapie GT 2,3

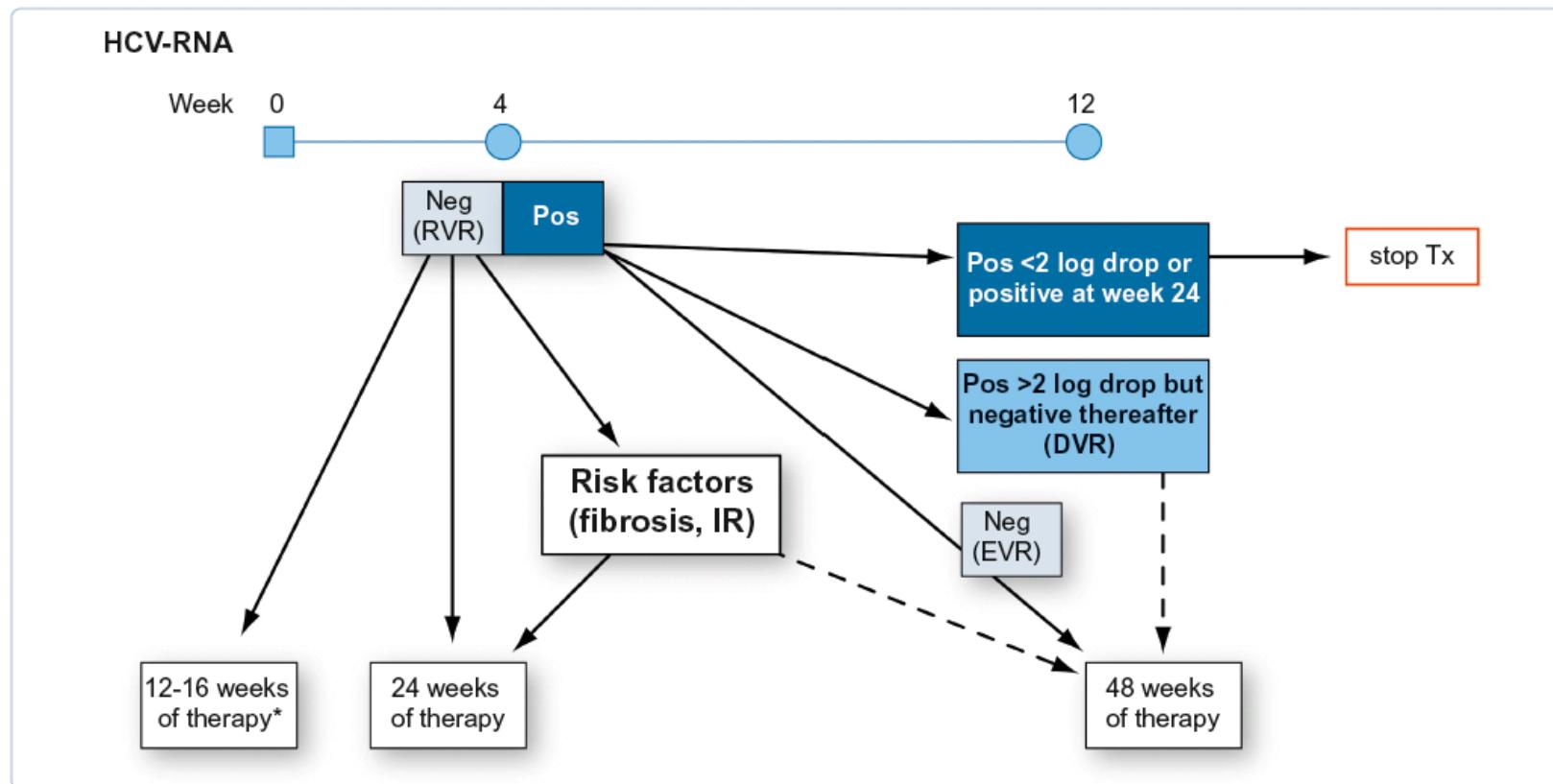


Fig. 3. Response-guided therapy in patients with genotypes 2 and 3 (applies also to genotypes 5 and 6, excluding 12–16 weeks, at a C2 grade of evidence).
*Marginally less effective due to higher relapse rates, especially for G3 with high viral load.

Therapie ab 2012: direkt antivirale Substanzen (I)

- Blockieren die Funktion spezifischer HCV-assoziierte Virusproteine
- **Proteaseinhibitoren NS3/4a**
 - Hemmung der Prozessierung des HCV-Polyproteins an Spaltstellen
- NS3-4A, NS4A-4B, NS4B-5A , NS5A-5B
 - Wiederherstellung der IFN 1 - Signaltransduktion (?)
 - Effekt: bei GT-1 Infektion etwa 70% SVR

Boceprevir (Victrelis®), Simeprevir (Olysio®),
Telaprevir (Incivo®), Daclatasvir (Daklinza®)
Asunaprevir (Sunvepra®), Paritaprevir (viekirax®)

DAAs: direkt antivirale Substanzen (II)

- NS5A-Inhibitoren
 - Sehr hohe antivirale Potenz
 - Ein Molekül kann 10-100 NS5A Moleküle neutralisieren
 - Hemmung von NS5A-Polymeren
 - Z.B. Daclatasvir
 - einmalige Gabe reduziert Viruslast innerhalb von 24 Stunden < 1000 - fach
- Problem bei fast allen Inhibitoren
 - Selektion resistenter Viren
 - ca. 10^{12} HCV-Partikel/Tag
 - hohe Fehlerrate der NS5B-Polymerase
 - » mehr als 10^{10} HCV-Genomvarianten pro Tag
 - » Kombinationstherapien erforderlich !

DAAs: direkt antivirale Substanzen (III)

- NS5B-Inhibitoren
 - Nukleosidische Inhibitoren
 - binden im aktiven Zentrum der Polymerase und werden in wachsende RNA eingebaut
 - Abbruch der RNA Kette („chain termination“)
 - **Hohe genetische Resistenzbarriere**
 - Nicht-nukleosidische Inhibitoren
 - Binden an unterschiedliche (allosterische) Regionen der NS5B-Polymerase und führen zu deren Hemmung.
 - **Niedrige Resistenzbarriere**

Hepatitis C – Behandlung

Proteaseinhibitoren 1. Gen.

- Telaprevir (Incivo)
 - Inhibitor einer nonstructuralen 3/4A (NS3/4A) HCV Serinprotease
 - SVR bei GT 1 75-88 %
- Boceprevir (Incivo)
 - Lead-in-Therapie 4 Wochen
 - Therapiedauer 24 bis 48 Wochen
 - SVR bis 59%

Nebenwirkungen 1st Generation PI

- 1. Incivo – Telaprevir:
 - Hautausschlag, Anämie, Juckreiz, Brechreiz, Durchfall, Erbrechen, Probleme im Anorektum – Juckreiz, Geschmacksveränderungen, Müdigkeit
- 2. Victrelis – Boceprevir
 - Müdigkeiten, Anämie, Kopfschmerzen, Leukopenie, Übelkeit, Geschmacksveränderungen

ORIGINAL ARTICLE

Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection

Eric Lawitz, M.D., Alessandra Mangia, M.D., David Wyles, M.D.,
Maribel Rodriguez-Torres, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Stuart C. Gordon, M.D.,
Michael Schultz, M.D., Ph.D., Mitchell N. Davis, D.O., Zeid Kayali, M.D.,
K. Rajender Reddy, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., Kris V. Kowdley, M.D.,
Lisa Nyberg, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Robert H. Hyland, D.Phil.,
Sarah Arterburn, M.S., Deyuan Jiang, Ph.D., John McNally, Ph.D.,
Diana Brainard, M.D., William T. Symonds, Pharm.D.,
John G. McHutchison, M.D., Aasim M. Sheikh, M.D.,
Zobair Younossi, M.D., M.P.H., and Edward J. Gane, M.D.*

SVR GT 1/4: 90%
SVR GT 2/3: 67%

CONCLUSIONS

In a single-group study of sofosbuvir combined with peginterferon–ribavirin, patients with predominantly genotype 1 or 4 HCV infection had a rate of sustained virologic response of 90% at 12 weeks. In a noninferiority trial, patients with genotype 2 or 3 infection who received either sofosbuvir or peginterferon with ribavirin had nearly identical rates of response (67%). Adverse events were less frequent with sofosbuvir than with peginterferon. (Funded by Gilead Sciences; FISSION and NEUTRINO ClinicalTrials.gov numbers, NCT01497366 and NCT01641640, respectively.)

ORIGINAL ARTICLE

Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection

Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardiner, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Ira Jacobson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Anna S. Lok, M.D., Federico Hinestrosa, M.D., Paul J. Thuluvath, M.D., Howard Schwartz, M.D., David R. Nelson, M.D., Gregory T. Everson, M.D., Timothy Eley, Ph.D., Megan Wind-Rotolo, Ph.D., Shu-Pang Huang, Ph.D., Min Gao, Ph.D., Dennis Hernandez, Ph.D., Fiona McPhee, Ph.D., Diane Sherman, M.S., Robert Hindes, M.D., William Symonds, Pharm.D., Claudio Pasquinelli, M.D., Ph.D., and Dennis M. Grasela, Pharm.D., Ph.D., for the A1444040 Study Group

SVR GT 1: 98%

SVR GT 2: 92%

SVR GT 3: 89%

CONCLUSIONS

Once-daily oral daclatasvir plus sofosbuvir was associated with high rates of sustained virologic response among patients infected with HCV genotype 1, 2, or 3, including patients with no response to prior therapy with telaprevir or boceprevir. (Funded by Bristol-Myers Squibb and Pharmasset (Gilead); A1444040 ClinicalTrials.gov number, NCT01359644.)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of MEDICINE*

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 17, 2014

VOL. 370 NO. 16

Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., David R. Nelson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eugene Schiff, M.D., Ronald Nahass, M.D., Reem Ghalib, M.D., Norman Gitlin, M.D., Robert Herring, M.D., Jacob Lalezari, M.D., Ziad H. Younes, M.D., Paul J. Pockros, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., Sanjeev Arora, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Yanni Zhu, Ph.D., Hadas Dvory-Sobol, Ph.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Mark Sulkowski, M.D., and Paul Kwo, M.D., for the ION-2 Investigators*

SVR GT 1: 98%

SVR GT 2: 96%

SVR GT 3: 92%

CONCLUSIONS

Treatment with a once-daily, single-tablet regimen of ledipasvir and sofosbuvir resulted in high rates of sustained virologic response among patients with HCV genotype 1 infection who had not had a sustained virologic response to prior interferon-based treatment. (Funded by Gilead Sciences; ION-2 ClinicalTrials.gov number, NCT01768286.)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 15, 2014

VOL. 370 NO. 20

Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis

Kris V. Kowdley, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Lorenzo Rossaro, M.D.,
David E. Bernstein, M.D., Eric Lawitz, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., Eugene Schiff, M.D., Reem Ghalib, M.D.,
Michael Ryan, M.D., Vinod Rustgi, M.D., Mario Chojkier, M.D., Robert Herring, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D.,
Paul J. Pockros, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Di An, Ph.D., Evguenia Svarovskaia, Ph.D.,
Robert H. Hyland, D.Phil., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D.,
Andrew J. Muir, M.D., David Pound, M.D., and Michael W. Fried, M.D., for the ION-3 Investigators*

SVR GT 1: 94% ohne Ribavirin 8 Wo

SVR GT 1: 93% mit Ribavirin 8 Wo

SVR GT 1: 95% mit Ribavirin 12 Wo

CONCLUSIONS

Ledipasvir–sofosbuvir for 8 weeks was associated with a high rate of sustained virologic response among previously untreated patients with HCV genotype 1 infection without cirrhosis. No additional benefit was associated with the inclusion of ribavirin in the regimen or with extension of the duration of treatment to 12 weeks.
(Funded by Gilead Sciences; ION-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01851330.)

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Paul Kwo, M.D., Mario Chojkier, M.D., Norman Gitlin, M.D., Massimo Puoti, M.D., Manuel Romero-Gomez, M.D., Ph.D., Jean-Pierre Zarski, M.D., Ph.D., Kosh Agarwal, M.D., Peter Buggisch, M.D., Graham R. Foster, Ph.D., Norbert Bräu, M.D., M.B.A., Maria Buti, M.D., Ph.D., Ira M. Jacobson, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Xiao Ding, Ph.D., Hongmei Mo, M.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., M.H.S., Alessandra Mangia, M.D., and Patrick Marcellin, M.D., Ph.D., for the ION-1 Investigators*

**SVR GT 1: 99% ohne Ribavirin
SVR GT 1: 98% mit Ribavirin
12Wo=24Wo**

CONCLUSIONS

Once-daily ledipasvir–sofosbuvir with or without ribavirin for 12 or 24 weeks was highly effective in previously untreated patients with HCV genotype 1 infection. (Funded by Gilead Sciences; ION-1 ClinicalTrials.gov number NCT01701401.)

ORIGINAL ARTICLE

ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV

Peter Ferenci, M.D., David Bernstein, M.D., Jacob Lalezari, M.D., Daniel Cohen, M.D., Yan Luo, M.D., Ph.D., Curtis Cooper, M.D., Edward Tam, M.D., Rui T. Marinho, M.D., Ph.D., Naoky Tsai, M.D., Anders Nyberg, M.D., Terry D. Box, M.D., Ziad Younes, M.D., Pedram Enayati, M.D., Sinikka Green, M.D., Yaakov Baruch, M.D., Bal Raj Bhandari, M.D., Florin Alexandru Caruntu, M.D., Ph.D., Thomas Sepe, M.D., Vladimir Chulanov, M.D., Ph.D., Ewa Janczewska, M.D., Ph.D., Giuliano Rizzardini, M.D., Judit Gervain, M.D., Ph.D., Ramon Planas, M.D., Christophe Moreno, M.D., Ph.D., Tarek Hassanein, M.D., Wangang Xie, Ph.D., Martin King, Ph.D., Thomas Podsadecki, M.D., and K. Rajender Reddy, M.D.

SVR GT 1a: 97.0% with ribavirin and 95.0% without ribavirin

SVR GT 1b: 99.5% with ribavirin and 99.0% without ribavirin

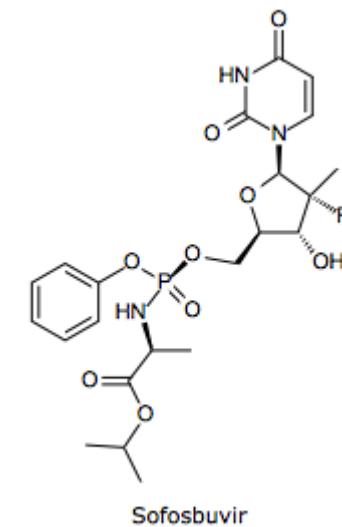
CONCLUSIONS

Twelve weeks of treatment with ABT-450/r–ombitasvir and dasabuvir without ribavirin was associated with high rates of sustained virologic response among previously untreated patients with HCV genotype 1 infection. Rates of virologic failure were higher without ribavirin than with ribavirin among patients with genotype 1a infection but not among those with genotype 1b infection. (Funded by AbbVie; PEARL-III and PEARL-IV ClinicalTrials.gov numbers, NCT01767116 and NCT01833533.)

Sofosbuvir (Sovaldi®)

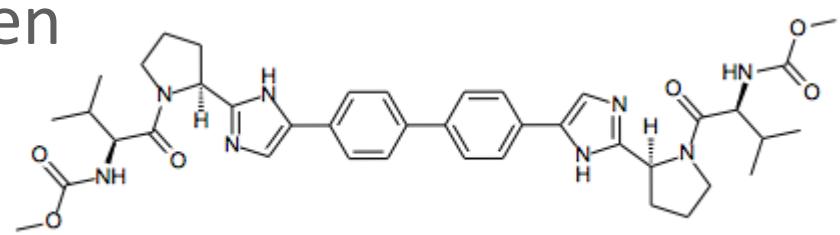
Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®)

- Sofosbuvir ist ein Prodrug, das intrazellulär zum aktiven Uridintriphosphat-Analogon GS-461203 phosphoryliert wird
- Hemmung des viralen Enzyms RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B
- Wirkstoff wird in die RNA integriert und führt zu Kettenabbruch
- Ledipasvir: HCV-NS5A-Inhibitor



Daclatasvir (Daklinza®)

- Effekte beruhen auf der Bindung an das virale Protein NS5A, was zu einer Hemmung der RNA-Replikation und des Assembly (2 step) führt.
- Tabletten werden einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen (Kombinationstherapie)
- Pan-genotypisches Potenzial
 - D. ist Substrat von CYP3A4 und P-Glykoprotein und deshalb anfällig für Arzneimittel-Wechselwirkungen



Evaluation of drug-drug interaction between daclatasvir and methadone or buprenorphine/naloxone

Garimella, Tushar¹; Wang, Reena¹; Luo, Wen-Lin¹; Wastall, Philip¹; Kandoussi, Hamza¹; Demicco, Michael²; Bruce, Douglas³; Hwang, Carey¹; Bertz, Richard¹ and Bifano, Marc¹

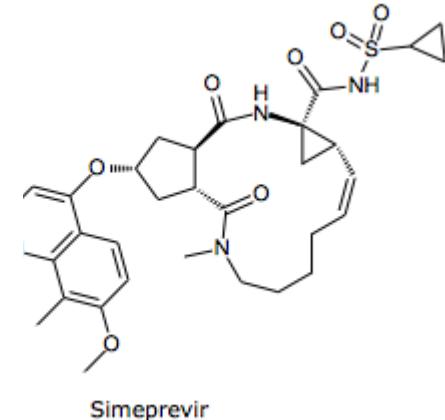
¹Research & Development, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA. ²Research & Development, Anaheim Clinical Trials, Anaheim, CA, USA. ³Clinical Investigation, Yale University, New Haven, CT, USA.

Table 1. Pharmacokinetic parameters and statistical comparisons

| | C _{max} , ng/mL | With DCV | | GMR |
|--------------------|------------------------------|----------------|---------|-------------------|
| | | Adj. Geo. Mean | W/O DCV | (90% CI) |
| R-MET ^a | C _{max} , ng/mL | 103.6 | 96.6 | 1.07 (0.97, 1.18) |
| | AUC _{TAU} , ng·h/mL | 1699.6 | 1569.8 | 1.08 (0.94, 1.24) |
| BUP | C _{max} , ng/mL | 3.3 | 2.5 | 1.30 (1.03, 1.64) |
| | AUC _{TAU} , ng·h/mL | 25.1 | 19.2 | 1.31 (1.15, 1.48) |
| NORBUP | C _{max} , ng/mL | 3.1 | 1.8 | 1.65 (1.38, 1.99) |
| | AUC _{TAU} , ng·h/mL | 42.6 | 26.4 | 1.62 (1.33, 1.96) |

Keine Dosisanpassung erforderlich

Simeprevir (Olysio®)



- nicht-kovalente Hemmung der NS3/4A-Protease
- Zu den möglichen UAW gehören Hautausschlag, Juckreiz und Übelkeit.
- Simeprevir kann die Haut für UV- und Sonnenstrahlung empfindlich machen (Photosensibilisierung). Es hat fruchtschädigende Eigenschaften und wird von CYP3A metabolisiert
- Susbtitutionspatienten: keine Anpassung

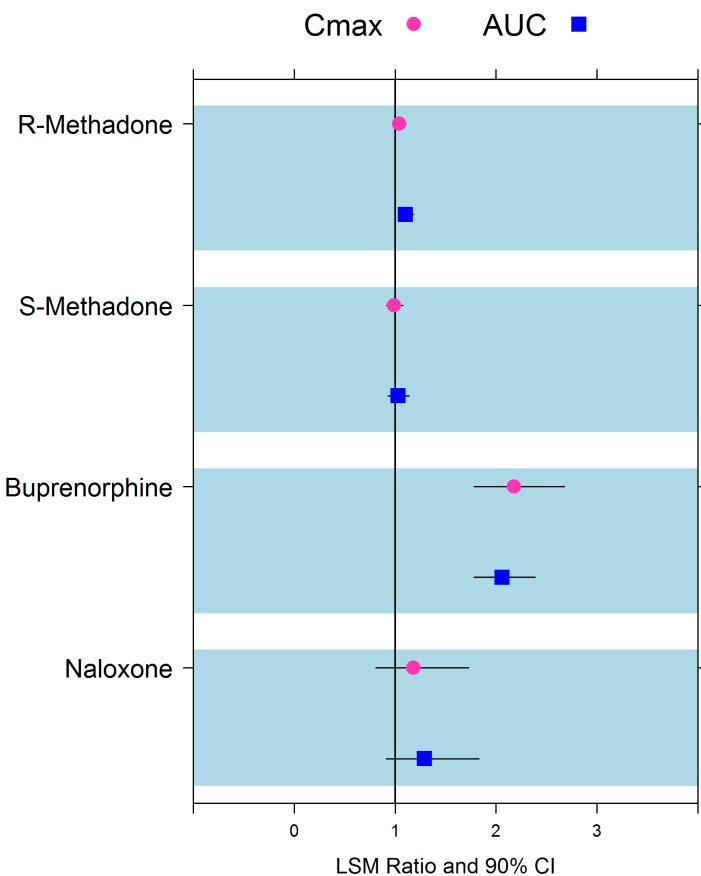
ABT-450/r-Ombitasvir /Dasabuvir (viekirax®, exviera ®)

- EU- Zulassung 15.1.2015
- Effekte beruhen auf der Hemmung der viralen NS3-4A Serinprotease in Kombination mit Proteaseinhibition
- Kombination mit Ribavirin for 12 Wochen
 - Vorteile bei
 - GT1a - v.a.Patienten in USA
 - Leberzirrhose
 - NW:
 - Hämolyt. Anämie

Pharmakologie

| Wirkstoff | Wirkstoffklasse | Genotyp | Funktion |
|--------------|---|----------------|--|
| Paritaprevir | NS3/4A-Protease Inhibitor der 2. Generation: cleavage activation NS4B/5A | 1a, 1b | Inhibition im sub-nanomolren Bereich |
| Ritonavir | Potenter Hemmer des CYP-450 | | Erhöht Paritaprevir Exposition |
| Ombitasvir | NS5A Inhibitor | pangenotypisch | Hemmt NS5A Domäne |
| Dasabuvir | Non-nukleosidischer, RNA-abhängiger Polymeraseinhibitor | 1a, 1b | In Kombination hohe Barriere gegen Resistenz |

Kein klinisch signifikanter Effekt von Viekirax und Exviera auf C max /AUC von Methadon, Buprenorphin oder Naloxon



www.hep-druginteractions.org

Drug-drug Interaction Profile of the All-Oral Anti-Hepatitis C Virus Regimen of Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir and Dasabuvir J Hepatol 2015, in press

- The majority of medications can be coadministered with the 3D regimen of OBV, PTV/r, and DSV without dose adjustment, or with clinical monitoring or dose adjustment.
- Although no dose adjustment is necessary for the 3D regimen when coadministered with 17 of the 20 medications, coadministration with gemfibrozil, carbamazepine, or ethinyl estradiol-containing contraceptives is contraindicated.
- **Methadone, buprenorphine/naloxone: no dose adjustment required**

Status quo in Österreich

- Fibrose 1,2, GT1:
 - *Warten auf* Hauptverband, GKKs
 - Bei eindeutiger medizinischer Behandlungsindikation: behandeln
 - GT3: konventionell 24 Wo PegIFN/RBV
 - Jung und dünn: gute Chance auf SVR
- Fibrose 3/4
 - Sofosbuvir-basierte Therapien
 - Behandlungszentren (HVB) mit Dokumentationspflicht
 - Kombination mit Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir
 - Kombination mit IFN+Riba weiterhin möglich
 - Cave dekomp. Zirrhose, Infektionen, Psychose
 - AbbVie 3D Therapie