

Neues zur HCV Therapie

*58. Jahrestagung der Deutschen STD-Gesellschaft
Bochum, 18. September 2009*



Christoph Sarrazin
Klinikum der J. W. Goethe-Universität
Medizinische Klinik 1
Frankfurt am Main

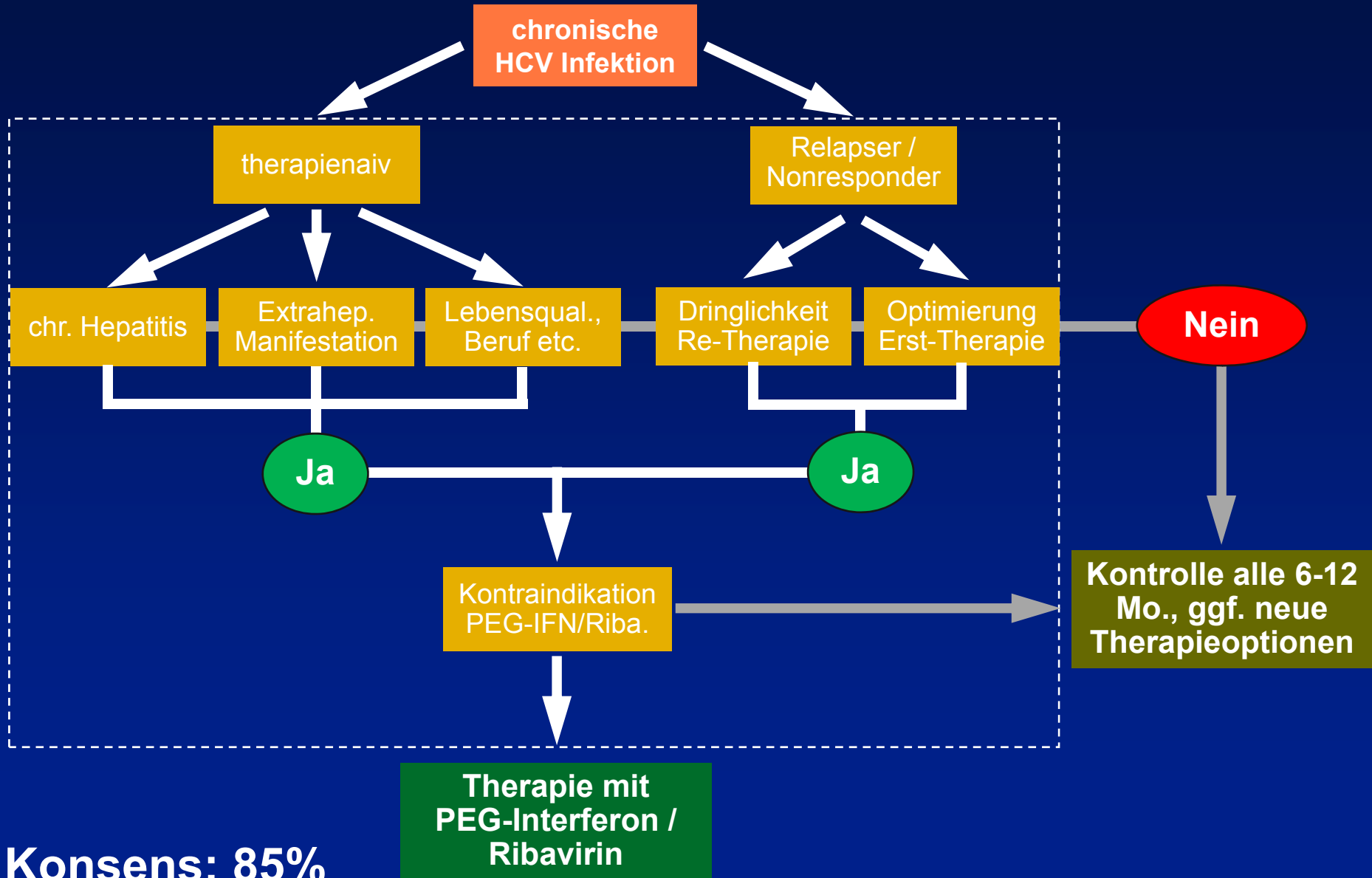
Diagnostik der chr. Hepatitis C

Wann, was testen?

- **ca. 0,5% der Bevölkerung hat eine chr. Hepatitis C (ca. 1/2 Mill. Patienten)**
- **ca. 4% in der Normalbevölkerung haben erhöhte Leberwerte**
- **ca. 20% der Patienten mit einer chronischen Hepatitis C hat normale Leberwerte**
- **ca. 80% der Patienten mit chr. Hepatitis C hat Risikofaktoren: Transfusionen, Immigration, gr. OPs, Drogen, HWG, Tätowierungen, Piercings etc.**

➤ **HCV Antikörper Test (budgetneutral)**

Therapieindikation bei chr. Hepatitis C



Therapie der chronischen HCV-Infektion

Ersttherapie womit?

Empfehlung:

- Die **Standardtherapie** erfolgt mit einem **pegylierten Interferon** alfa in Kombination mit **Ribavirin** [A]
- Bei Kontraindikationen für Ribavirin wird eine Monotherapie mit einem pegylierten Interferon alfa durchgeführt [A]
- Ribavirin sollte körperlsgewichtsadaptiert dosiert werden [A]
- Die **Therapiedauer** richtet sich im Wesentlichen nach dem HCV-Genotyp, der HCV-RNA-Konzentration vor Therapie und dem virologischen Verlauf unter der Behandlung [A]
- Die Therapie sollte bei fehlendem virologischem Ansprechen (Non-Response) vorzeitig beendet werden [A]

Konsens: 98%

Therapie

prädiktive Parameter für dauerh. Ansprechen

<i>Parameter</i>	<i>OR</i>
➤ HCV Genotyp 2 oder 3	3,3-6,0
➤ normale GGT (<0,95-fach der Norm)	5,7
➤ niedrige HCV RNA Konzentration (<8x10⁵ IU/ml)	1,9-2,9
➤ erhöhte GPT/ALT (>3-fach der Norm)	1,8
➤ geringe Fibrose	1,6
➤ Alter <40 Jahre (Dauer der Infektion?)	1,4
➤ gute Compliance	1,8
➤ (weibliches Geschlecht)	1,5

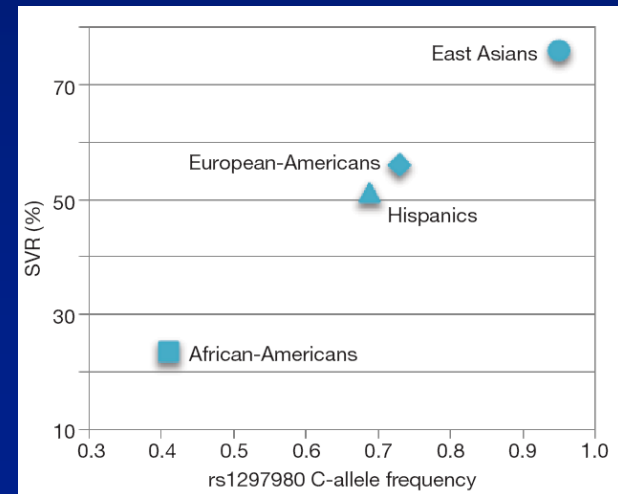
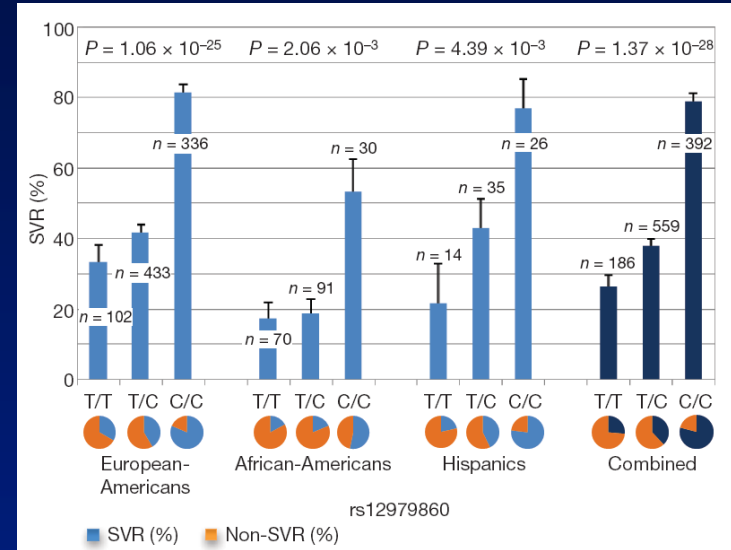
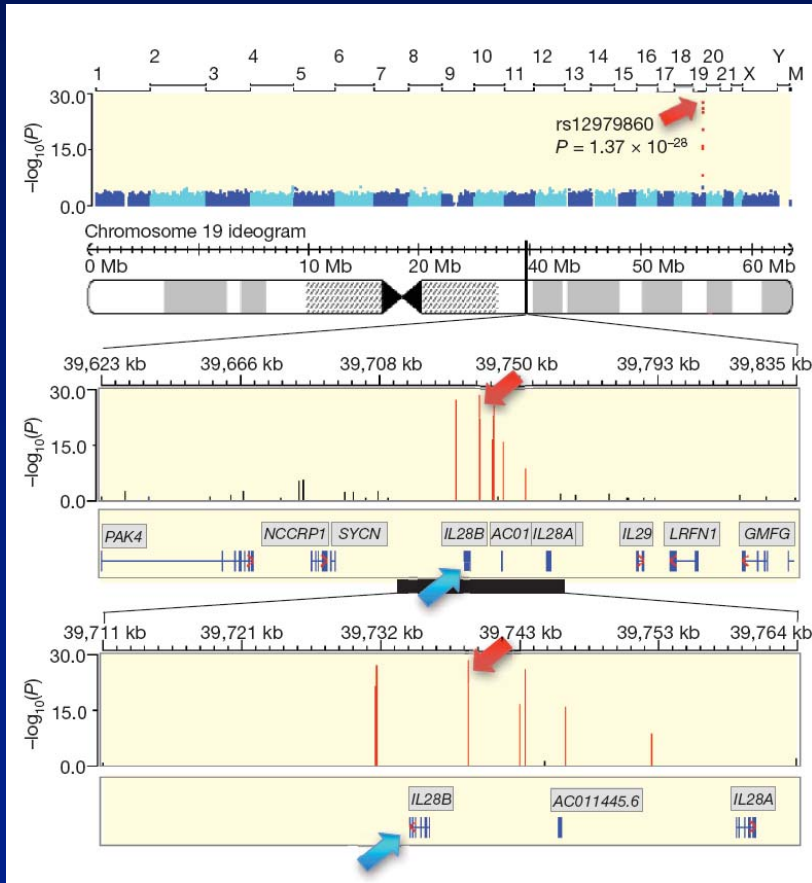
Poynard et al. Lancet 1998
Poynard et al. Hepatology 2000
Manns et al. Lancet 2001

Fried et al. NEJM 2003
Berg und Sarrazin et al. Hepatology 2003
Hadziyannis et al. Ann Intern Med 2004

Therapie PEG/Riba Genotyp 1

neuer prädiktiver Parameter für dauerh. Ansprechen

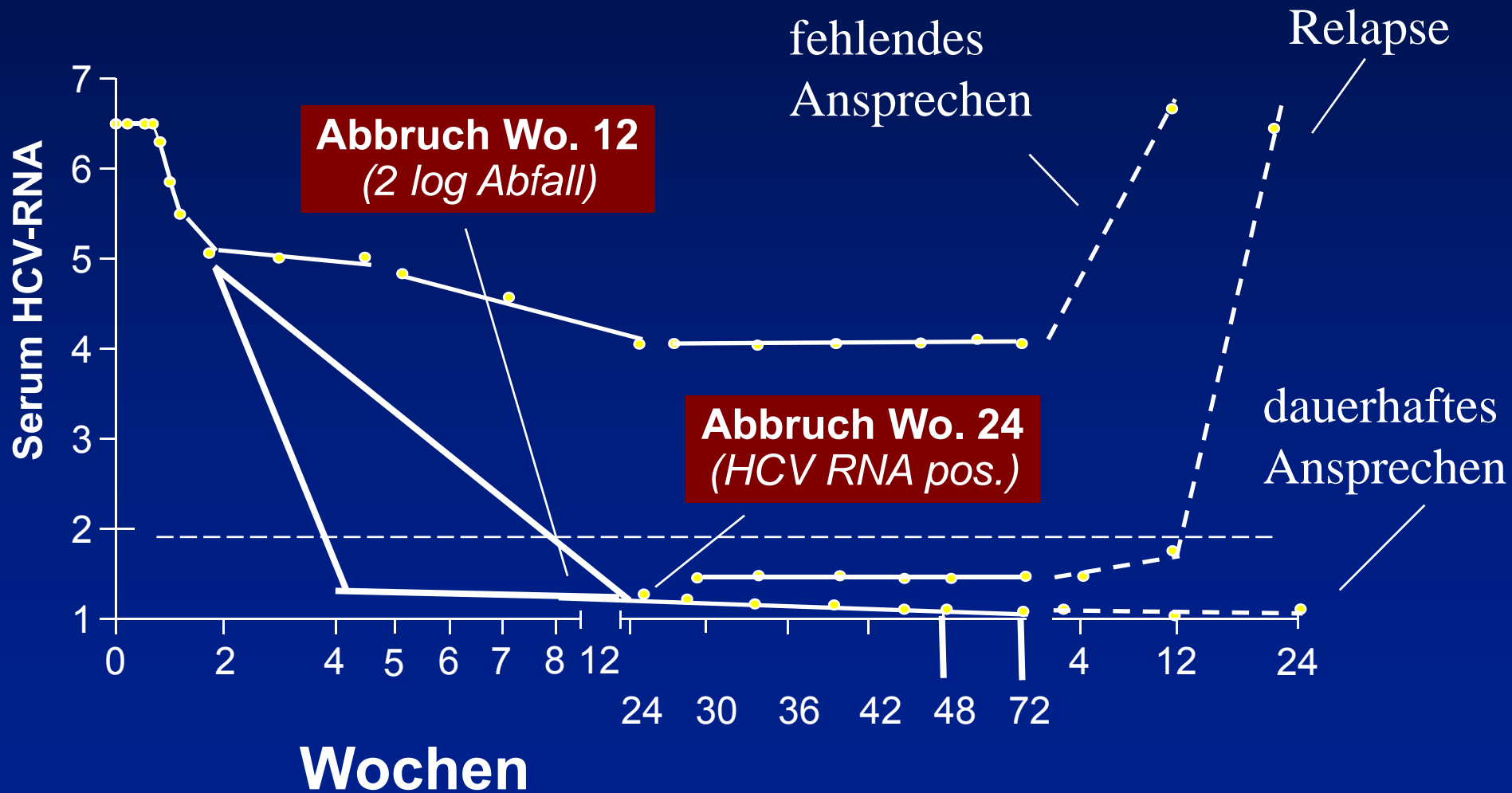
IL28B Polymorphismus (Interferon omega Gen)



Entwicklung Therapie GT 1 / 2,3

Individualisierung der Therapiedauer:

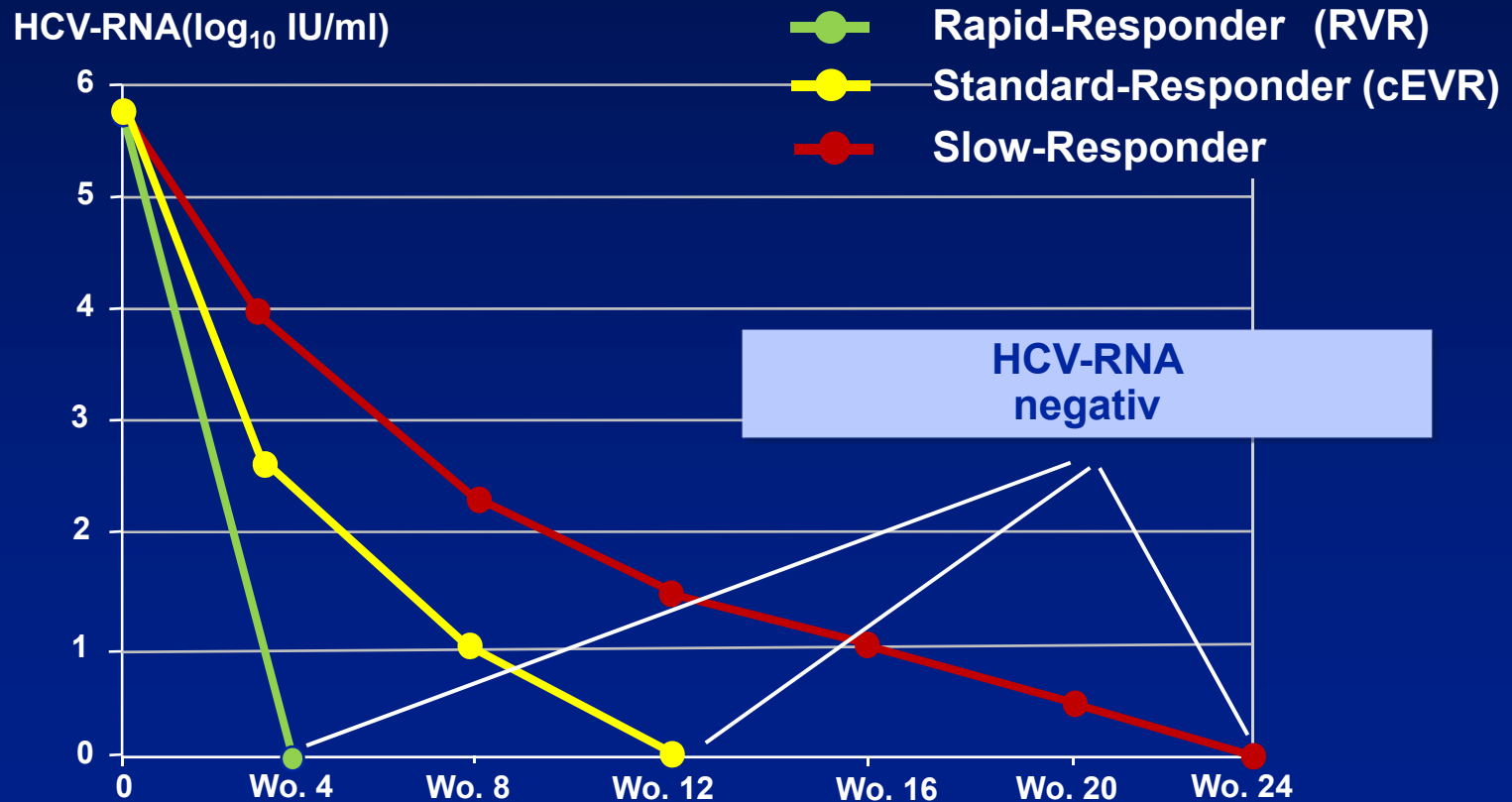
HCV RNA Negativierung unter Therapie / Stopp-Regeln



Individualisierte Therapie der Hepatitis C

PEG-Interferon alfa2a/2b + Riba 0,8-1,4g/die

Therapiedauer in Abhängigkeit der HCV RNA Negativierung

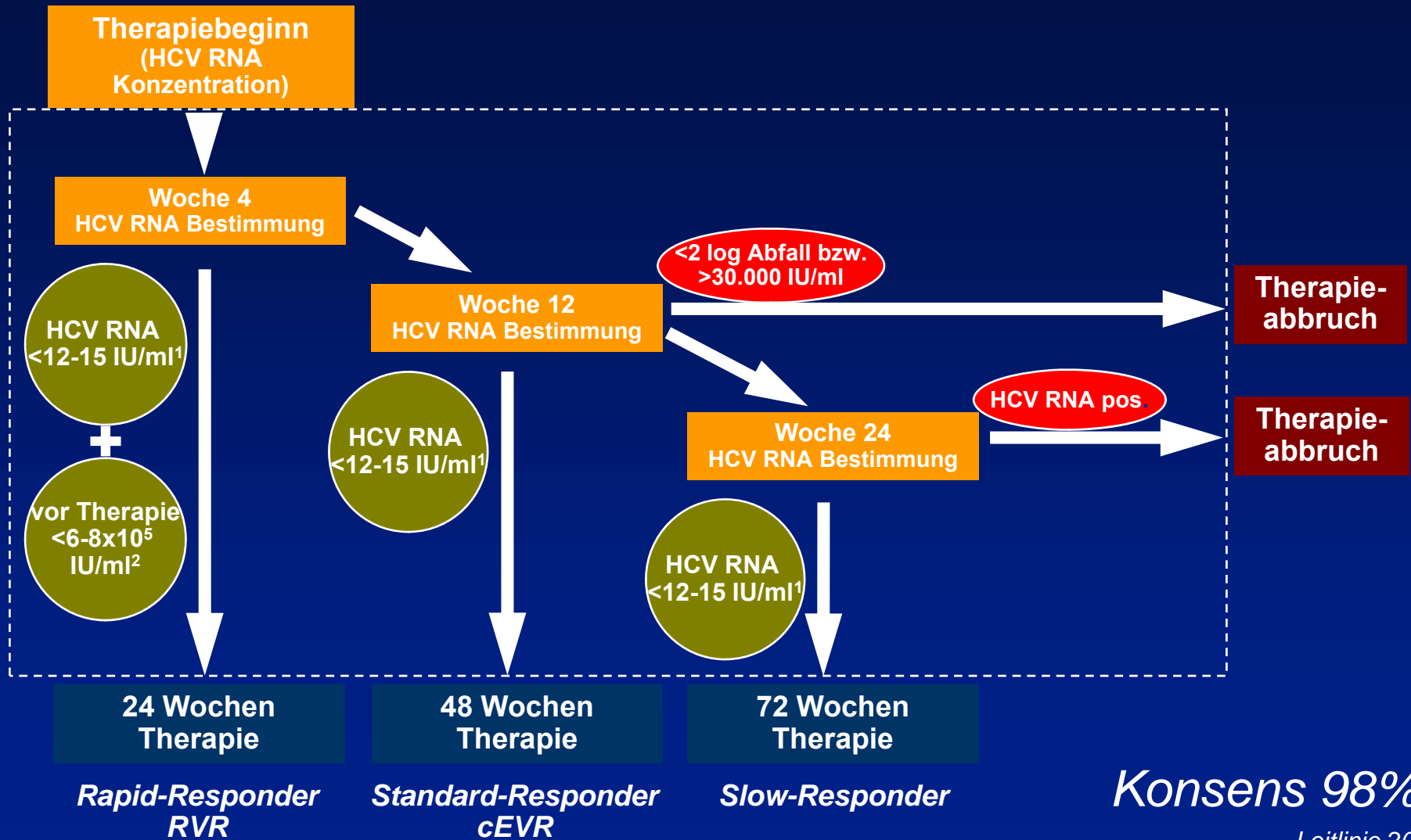


Therapiedauer: 16, 24,

48,

72 Wochen

Standardtherapie HCV Genotyp 1/4

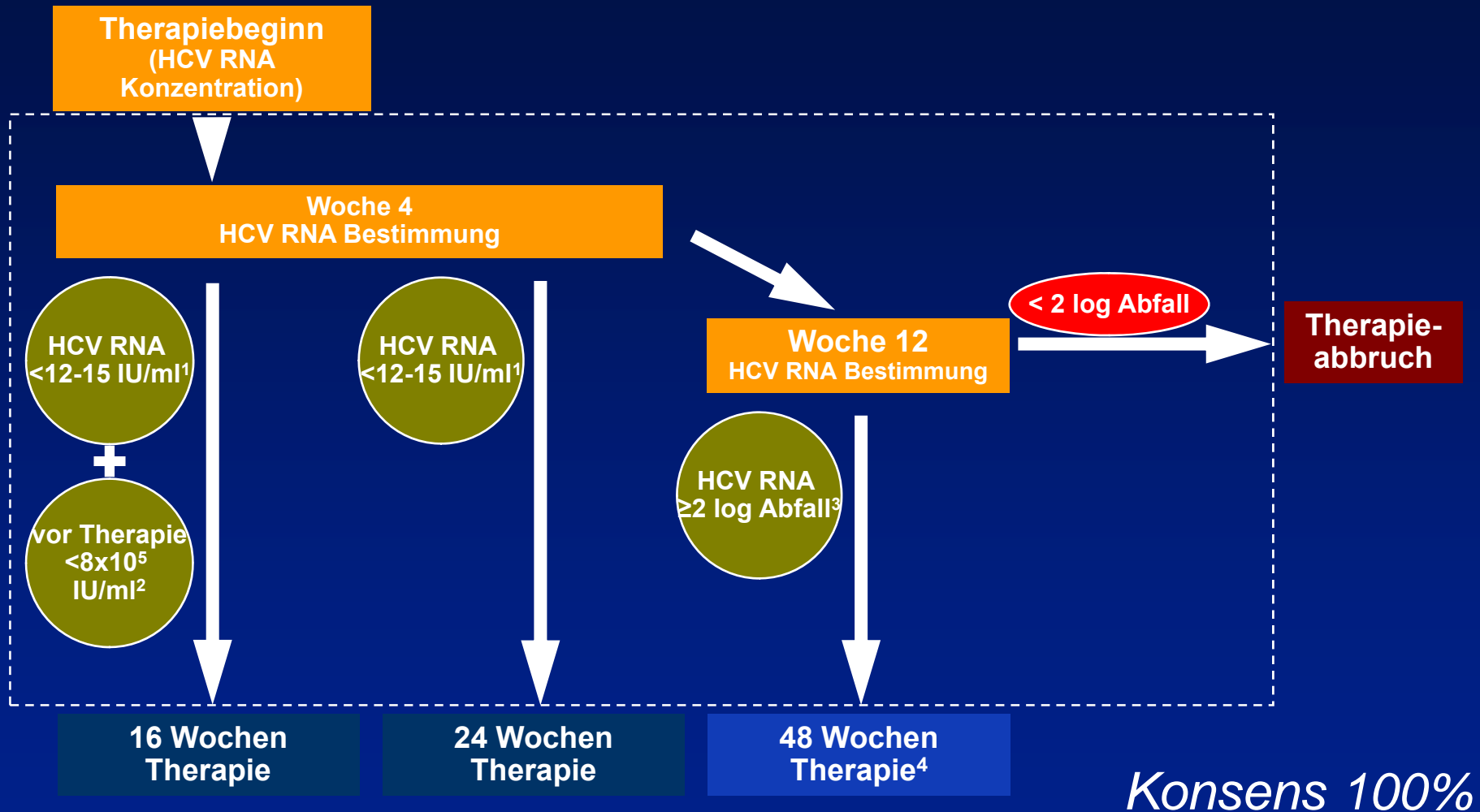


Leitlinie 2009
Sarrazin et al., Z Gastroenterol
2009 in press

¹ HCV RNA mit einem hochsensitiven Assay nicht nachweisbar, <math><12-15 \text{ IU/ml}</math> oder <math><50 \text{ IU/ml}</math> je nach verwendetem Assay.

² Grenzwert für Ausgangsviruslast vor Therapie in den zugrundeliegenden Studien für PEG-Interferon alfa 2b bei 600.000 und für PEG-Interferon alfa 2a bei 800.000 IU/ml. Ggf. keine Therapieverkürzung bei negativen Prädiktoren wie fortgeschrittene Fibrose / Zirrhose, metabol. Syndrom, Insulinresistenz, Steatosis hepatis. Keine Daten bei Patienten mit normalen Transaminasen.

Standardtherapie HCV Genotyp 2/3



¹ HCV RNA mit einem hochsensitiven Assay nicht nachweisbar, $<12-15 \text{ IU/ml}$ oder $<50 \text{ IU/ml}$ je nach verwendetem Assay.

² Ggf. keine Therapieverkürzung bei negativen Prädiktoren wie fortgeschrittene Fibrose / Zirrhose. Ggf. Berücksichtigung weiterer negativer Prädiktoren wie Steatosis hepatis und niedrige ALT-Konzentration vor Therapiebeginn. Keine Daten bei Patienten mit normalen Transaminasen.

³ Bei fehlendem Abfall der HCV RNA unter die Nachweisgrenze ($<12-15 \text{ IU/ml}$) bis Woche 24 Therapieabbruch empfohlen.

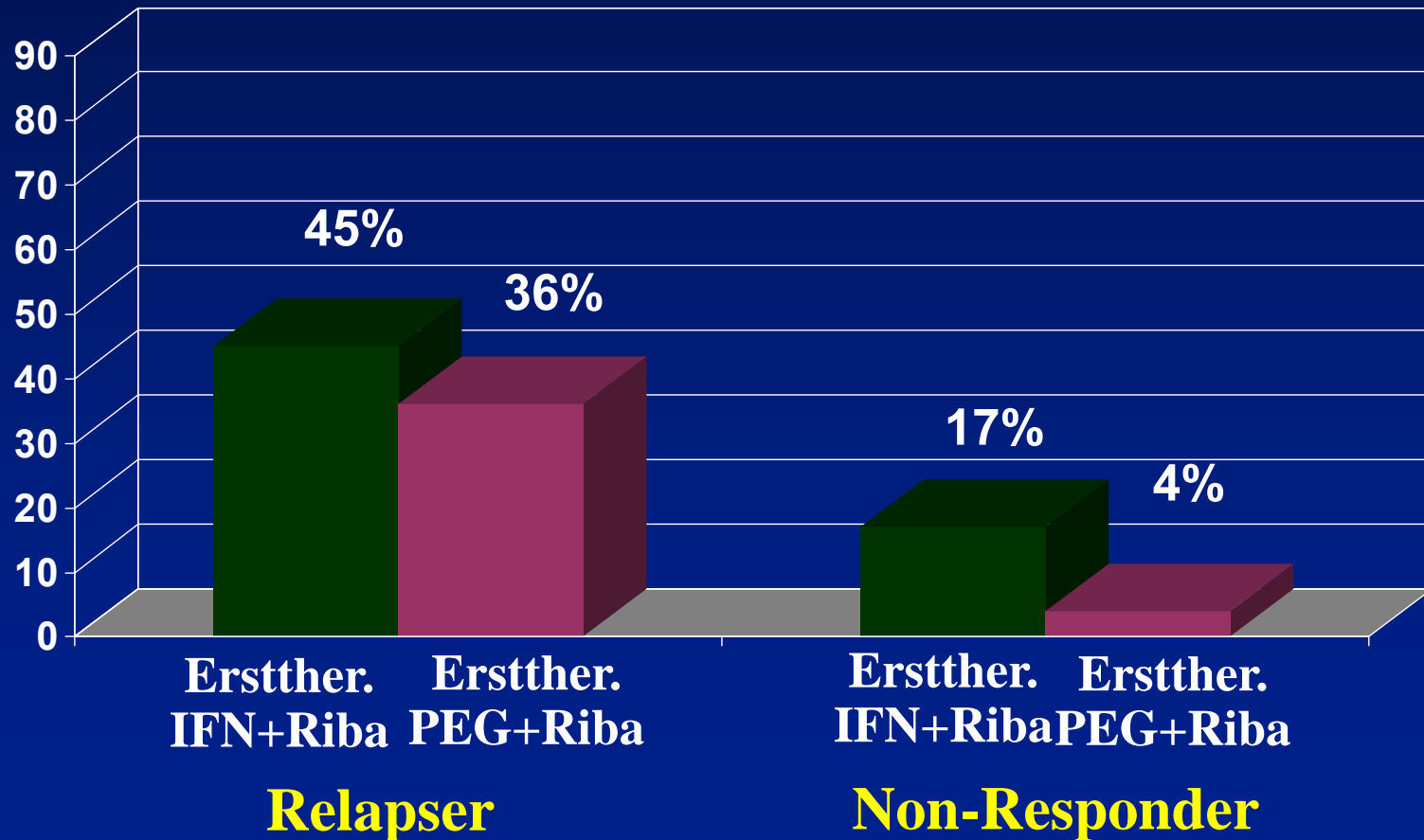
⁴ Therapiedauer 36, 48, ggf. 72 Wo. bei „slow-response“ bisher nicht genau bekannt. Wird gegenwärtig in prospektiven Studien untersucht.

Therapie der chronischen HCV-Infektion

Relapser und Non-Responder

Therapie mit PEG-IFN2b + Ribavirin f. 48 Wo.
(EPIC3 Studie)

dauerhaftes virologisches
Ansprechen (%)

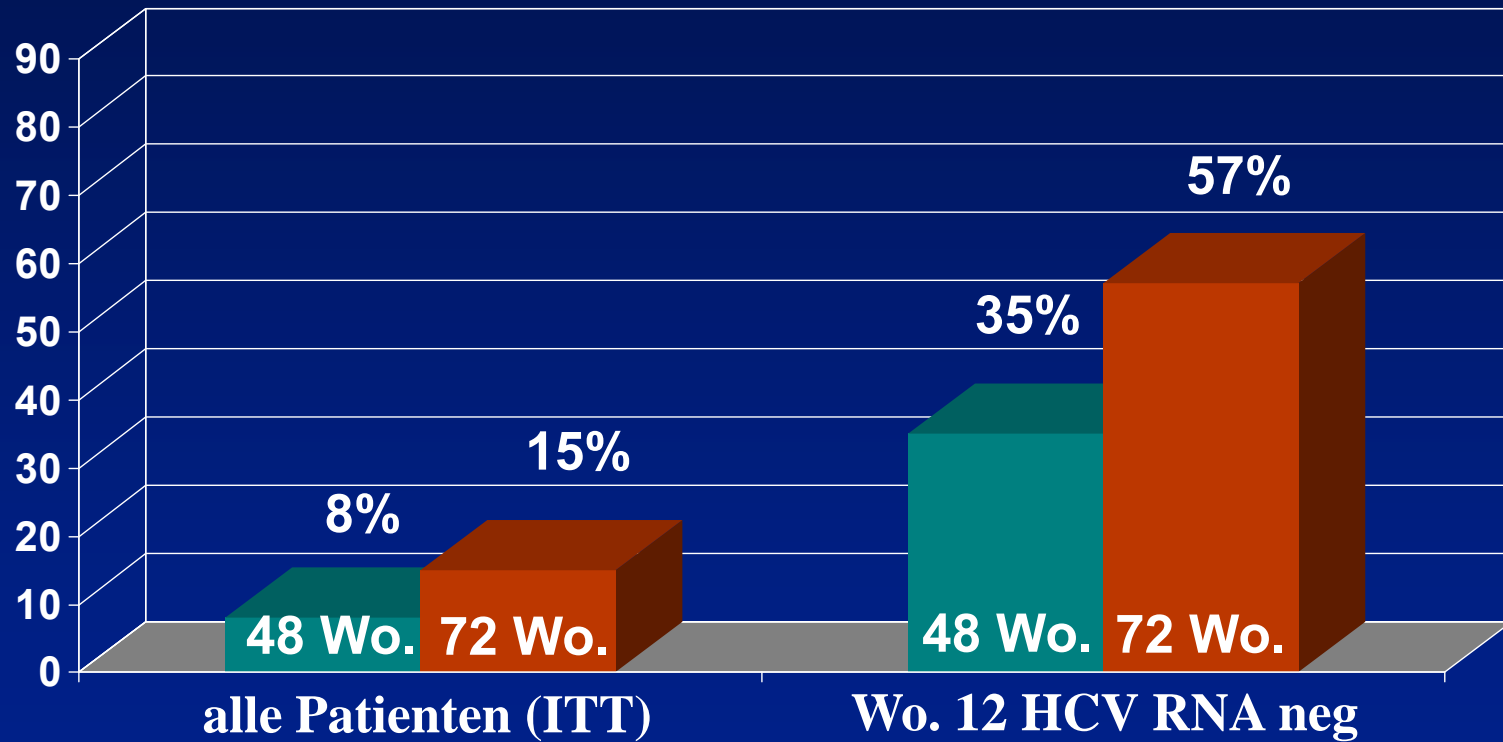


Therapie der chronischen HCV-Infektion

Relapser und Non-Responder

Therapie mit PEG-IFN2a + Ribavirin f. 48 bzw. 72 Wo.
(REPEAT Studie)

dauerhaftes virologisches
Ansprechen (%)



alle Patienten (ITT)

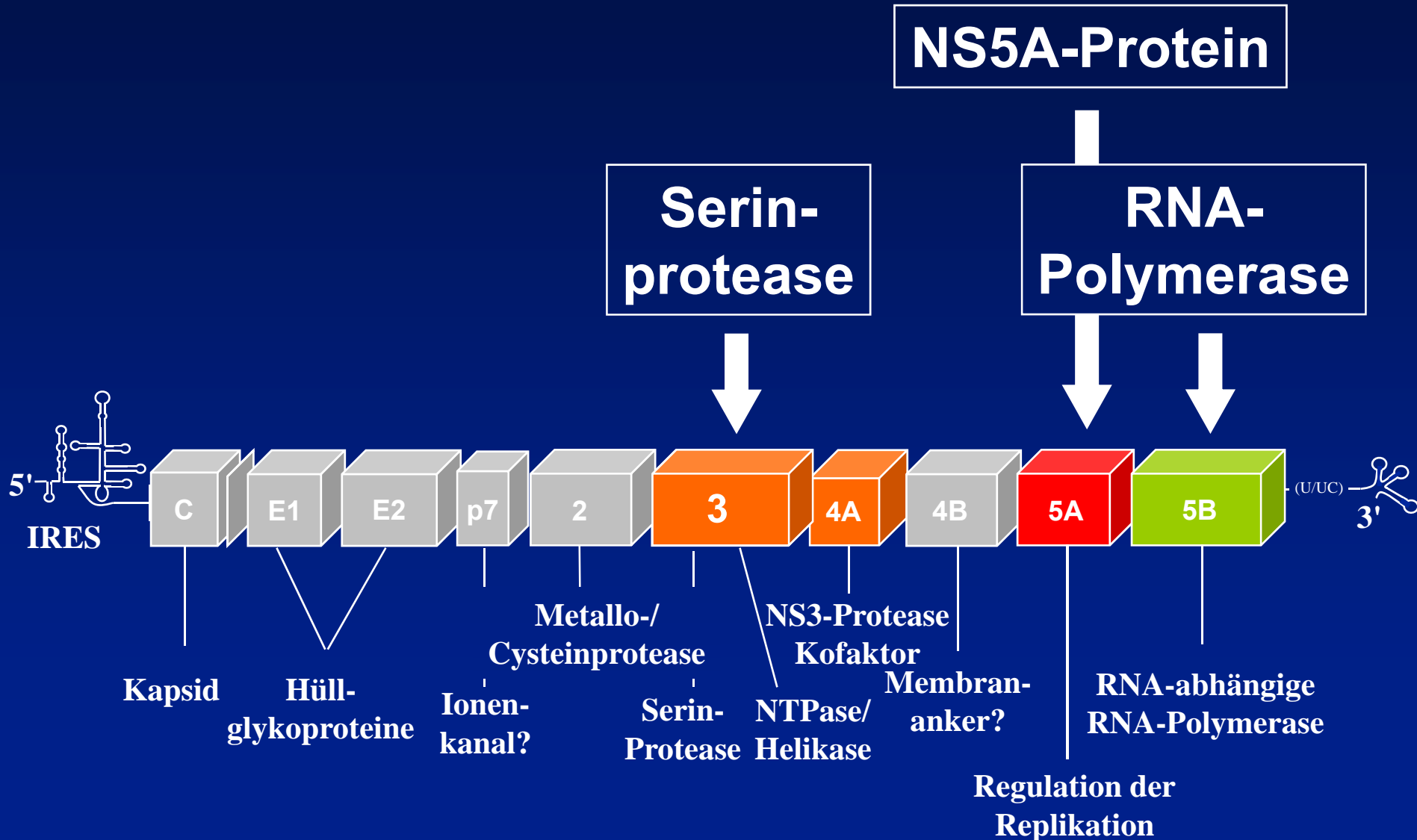
Wo. 12 HCV RNA neg

Ersttherapie PEG+Riba

Nonresponder

Direkt antivirale Therapie der Hepatitis C

Specifically Targeted Antiviral Therapy Hepatitis C (STAT-C)



Viele Substanzen in klinischer Entwicklung

Welche Medikamente sind in Phase 3?

Protease (NS3/4A) Inhibitoren

BILN 2061	Boehringer Ingelheim	Phase 1	Stop
VX950 / Telaprevir	Vertex/Tibotec	Phase 3	
SCH503034 / Boceprevir	Schering-Plough	Phase 3	
ACH-806	Achillion/Gilead	Phase 1	Stop
ITMN 191/R7227	InterMune/Roche	Phase 2	
TMC435350	Medivir/Tibotec JJ	Phase 2	
BI 201335	Boehringer Ingelheim	Phase 2	
MK7009	Merck	Phase 2	

...

Polymerase (NS5B) Inhibitoren

NM283 (nuc)	Idenix	Phase 2	Stop
R1626 (nuc)	Roche	Phase 2	Stop
R7128 (nuc)	Pharmasset/Roche	Phase 2	
BILB 1941(nn)	Boehringer Ingelheim	Phase 1	Stop
HCV796 (nn)	Wyeth	Phase 2	Stop
VCH759 (nn)	ViroChem	Phase 1	
GS9190 (nn)	Gilead	Phase 1	
PF-00868554 / Filubivir (nn)	Pfizer	Phase 1	
VCH916 (nn)	ViroChem	Phase 1	

...

NS5A-Inhibitor

BMI-700052	BMS	Phase 1	
------------	-----	---------	--

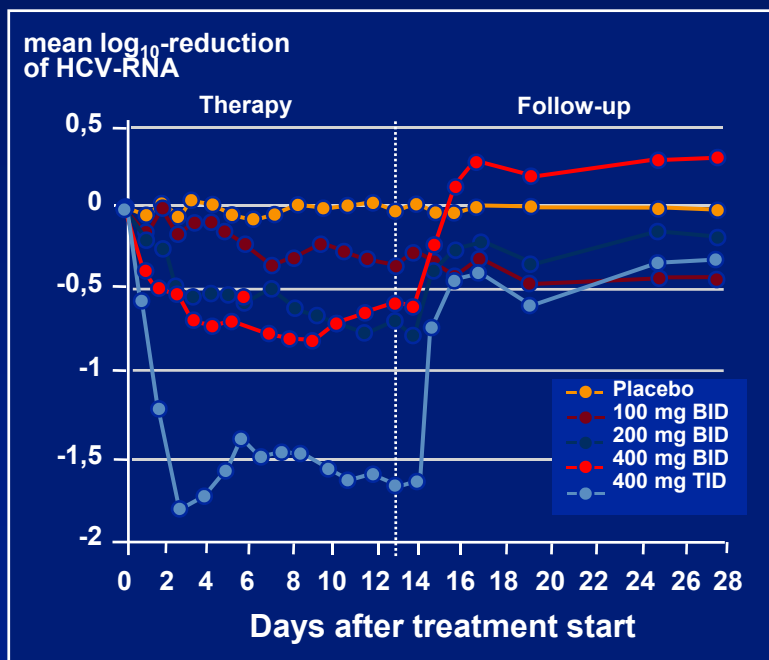
...

Prove of principle studies

Monotherapy with direct antiviral drugs

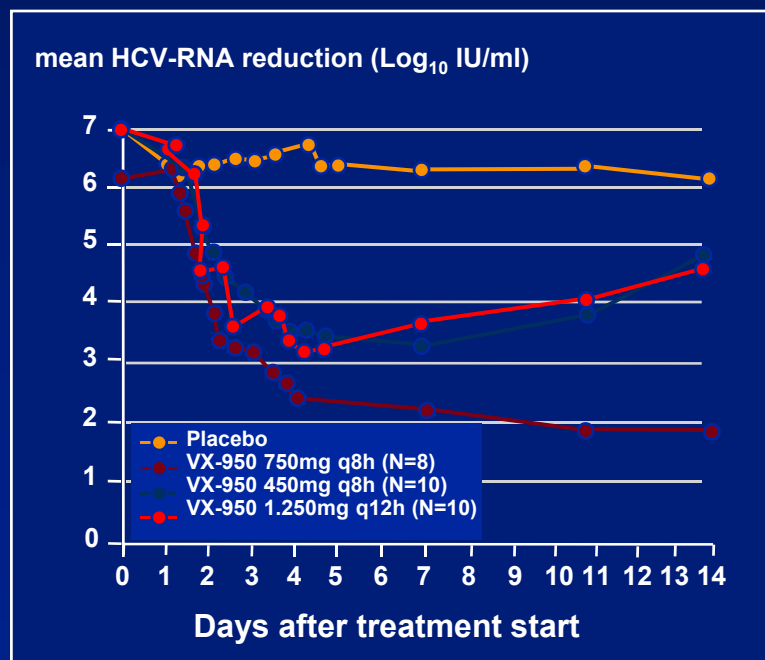
Protease-Inhibitor
Boceprevir (SCH503034)
HCV-Genotype 1, NR

Monotherapy for 14 Days



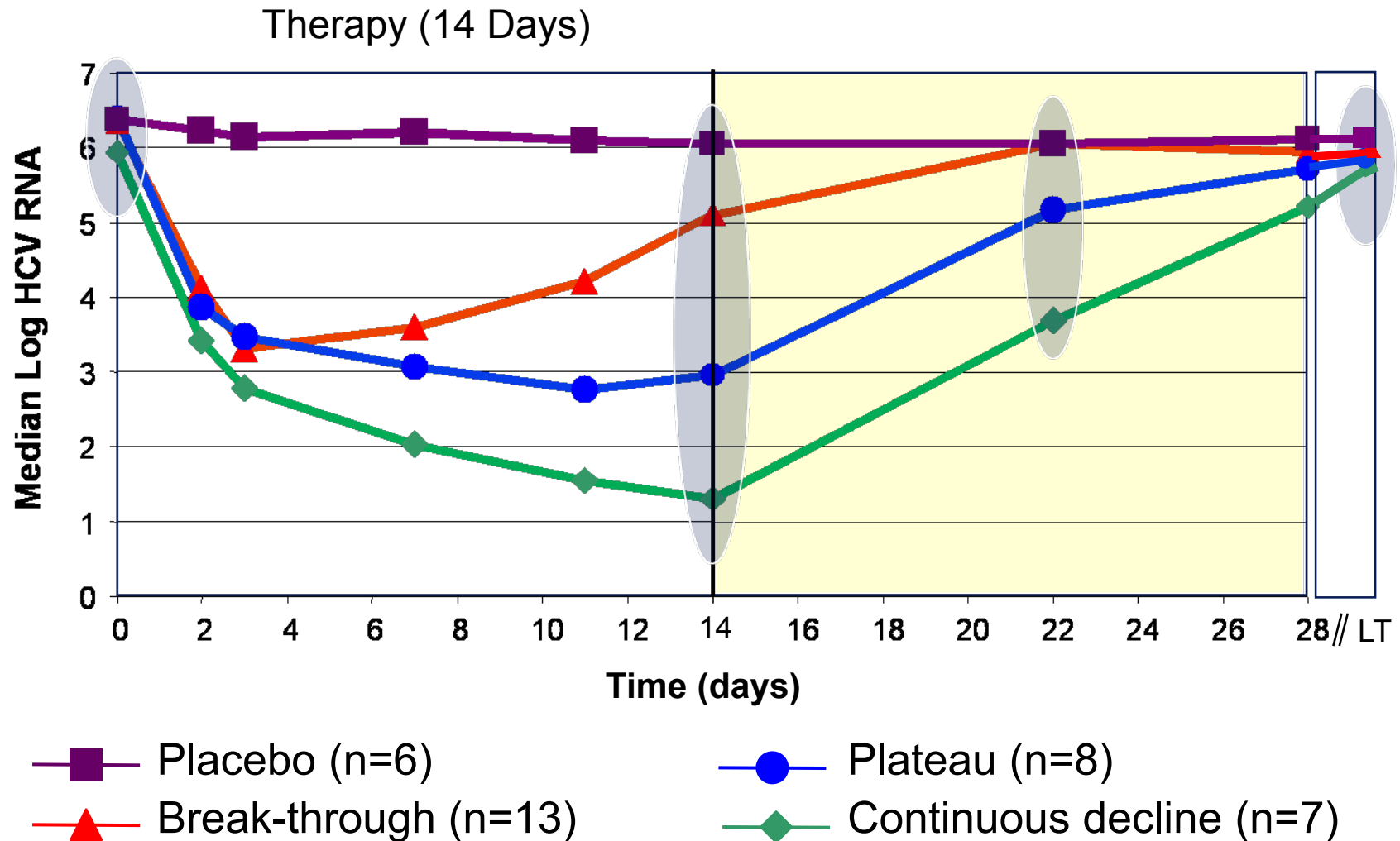
Protease-Inhibitor
Telaprevir (VX-950)
HCV-Genotype 1, naive

Monotherapy for 14 Days



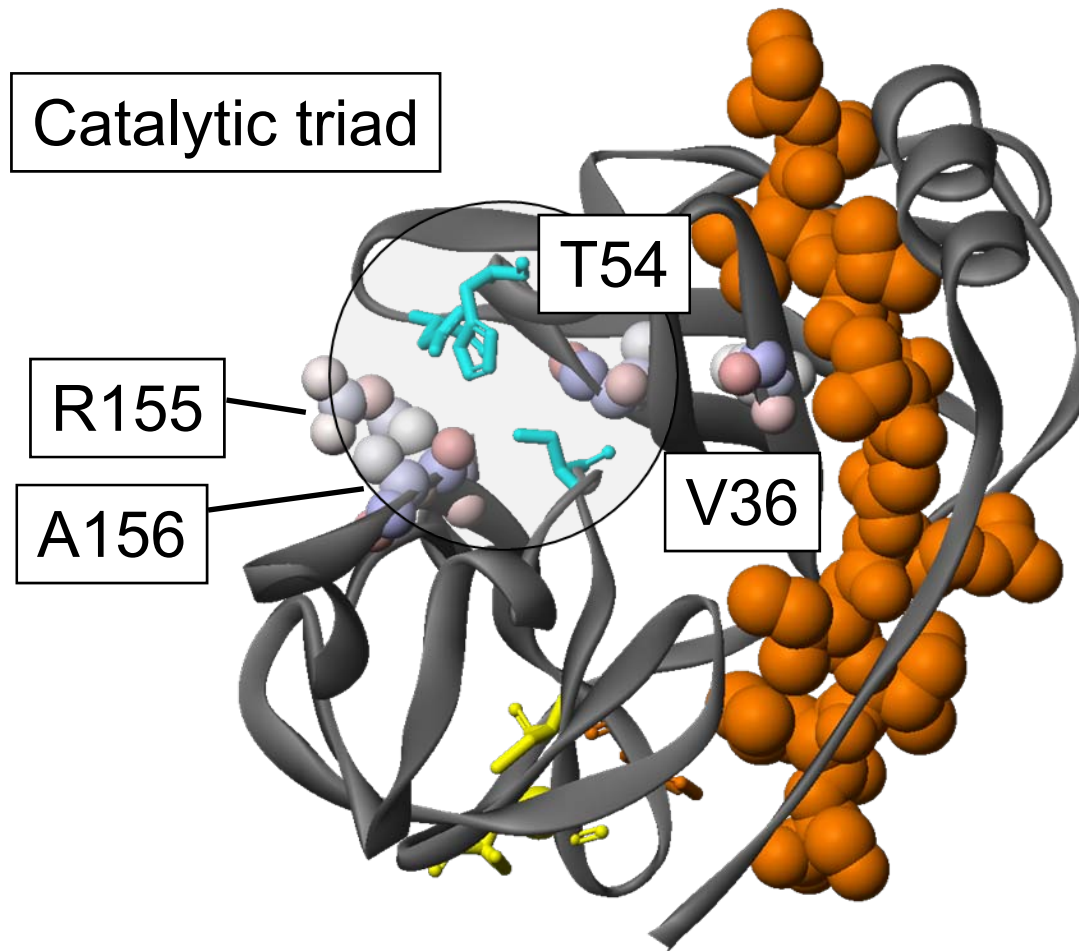
Telaprevir (VX950)

Genotype 1, naive, 3x450, 3x750, 2x1250 mg /die



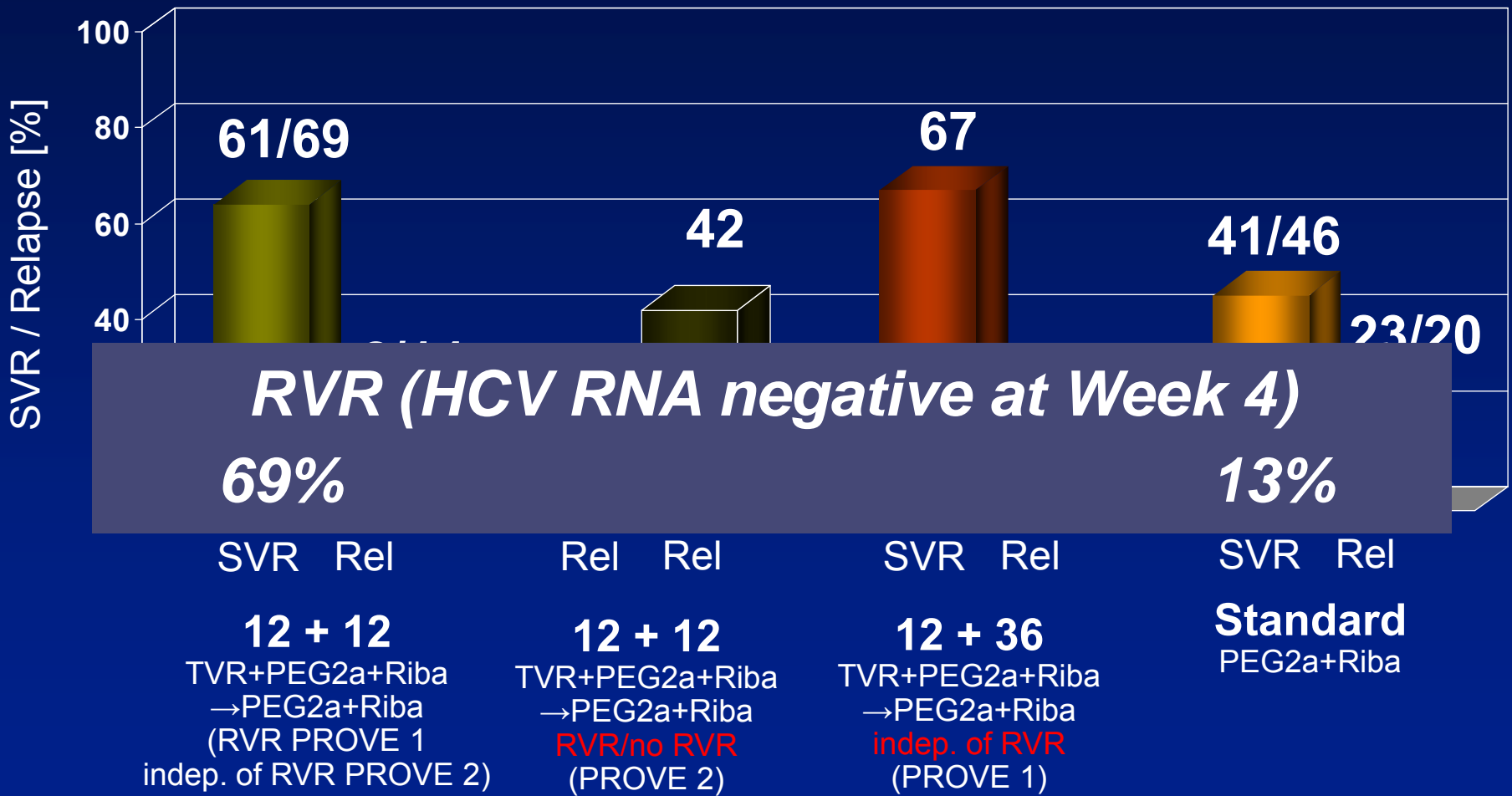
HCV NS3-4A protease

Localization of resistance mutations



Final Results PROVE 1/2 Studies (USA/EU)

HCV Genotype 1, naive, Telaprevir + PEG2a + Riba



Zusammenfassung

- **Diagnose HCV-Infektion: Dran denken! Risiko!**
- **Therapieindikation:**
chr. Hepatitis C, extrahep. Manif., Lebensqual., Dringlichkeit, Patientenwunsch
- **Individ. Therapie PEG-Interferon und Ribavirin:**
- nach Genotyp, Viruslast und Viruskinetik
- **Non-Responder und Relapser:**
- Optimierungsmöglichkeit, Dringlichkeit, Ther.-Verläng.
- **Management von Nebenwirkungen**
- **Warten auf neue Therapiemöglichkeiten (GT1)**

Neues zur HCV Therapie

*58. Jahrestagung der Deutschen STD-Gesellschaft
Bochum, 18. September 2009*



Christoph Sarrazin
Klinikum der J. W. Goethe-Universität
Medizinische Klinik 1
Frankfurt am Main