Therapie der Hepatitis C – Status quo und Ausblick

Mondsee, 18. April 2010

Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler
4. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital

- Grundlagen: Epidemiologie, Übertragung, Diagnostik
- Therapie von Interferon-naiven Patienten
- Therapie von Nonrespondern und Relapsern
- Neue Entwicklungen

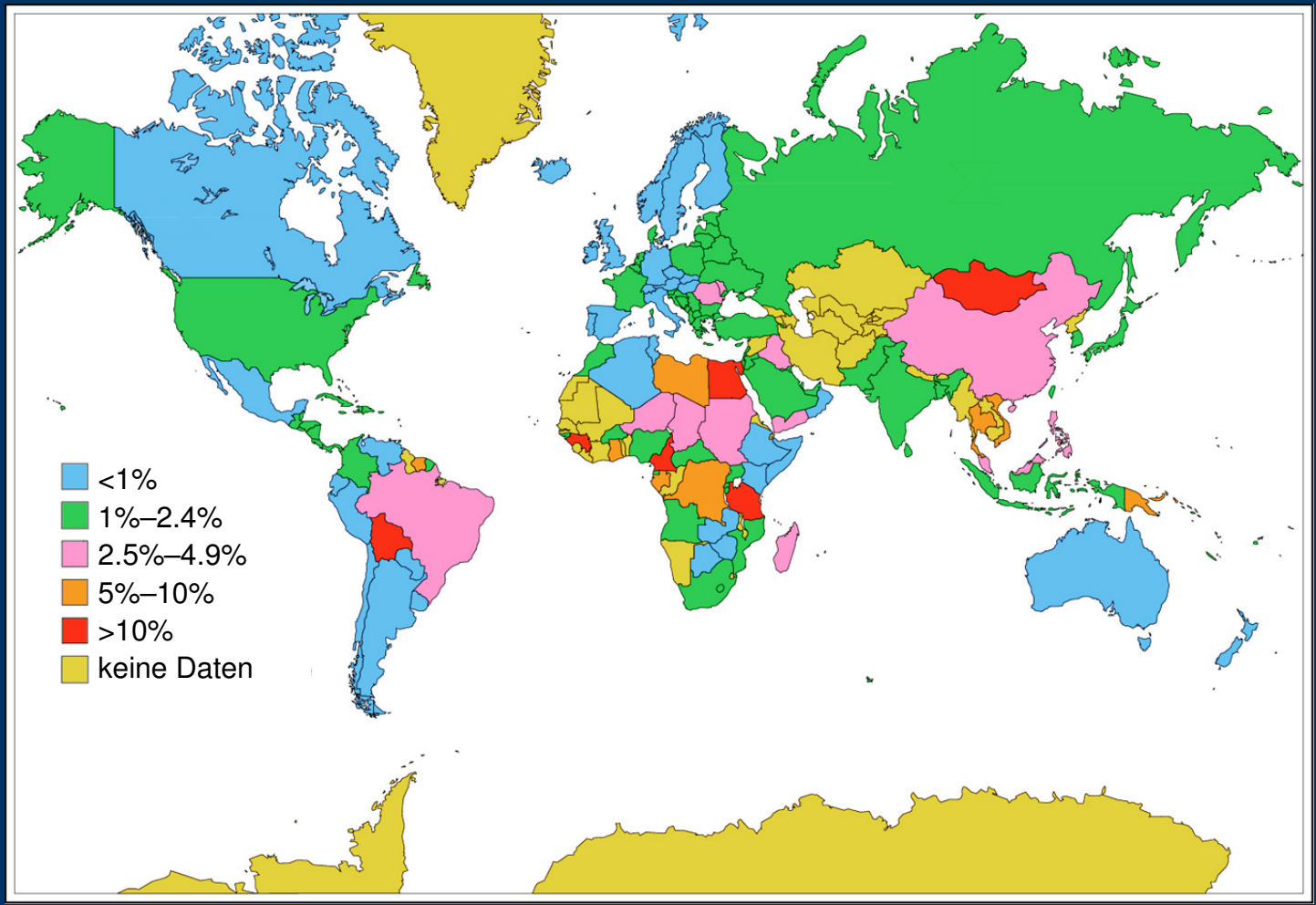
Hepatitis C - Epidemiologie

~ 200 Mio. Infizierte weltweit

~ 80.000 Infizierte in Österreich

Derzeit bereits häufigste Indikation für LTX in Österreich

HCV Infektion: Weltweite Prävalenz

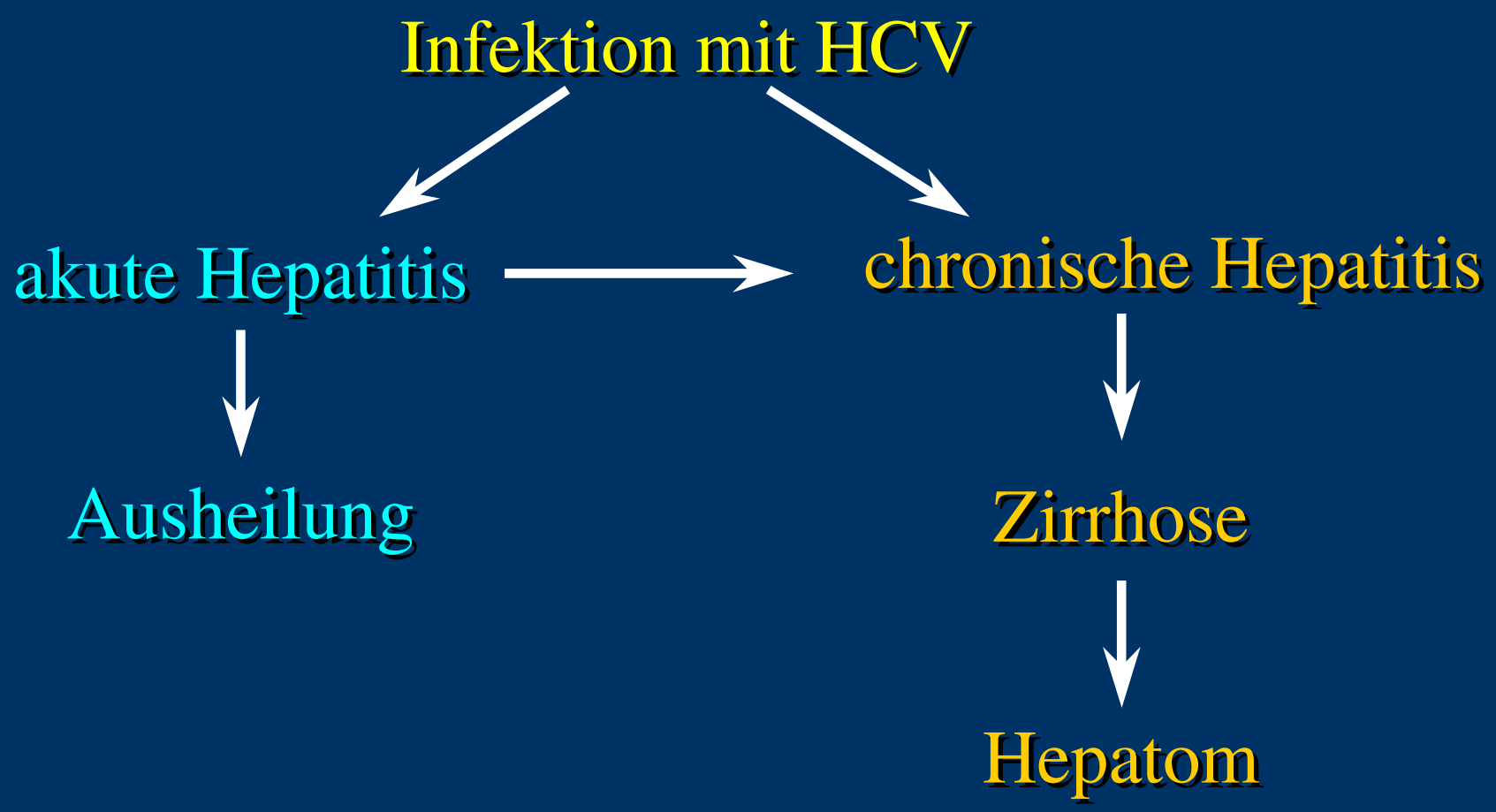


WHO. *Wkly Epidemiol Rec.* 2000;75:18-19.

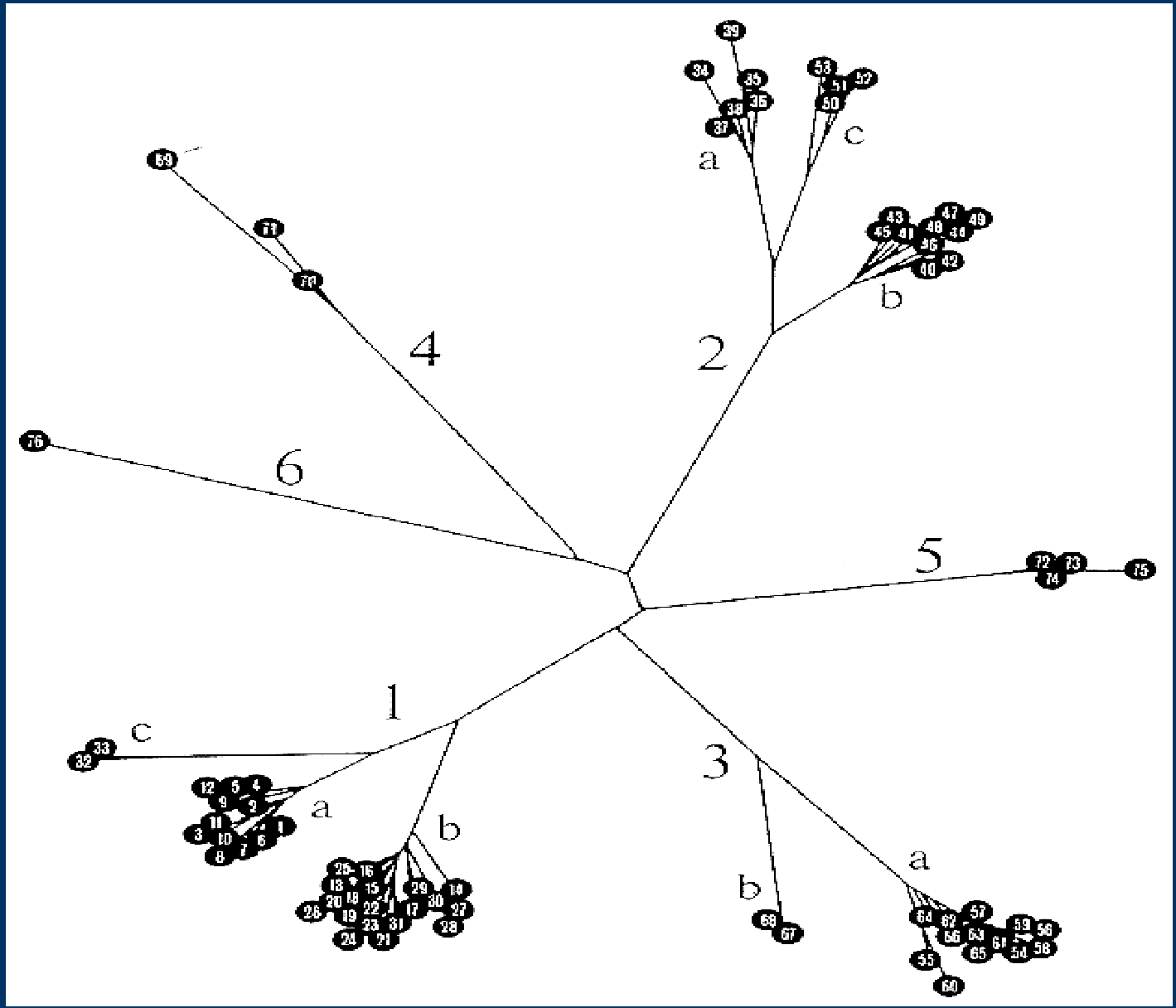
Chronische Hepatitis C - Übertragung

- Blut und Blutprodukte (Bluttransfusionen)
- i.v.-Drogenabusus
- Plasmaspenden
- Piercen, Tätowieren
- Sexualkontakte
- Während Geburt von Mutter auf Kind (Risiko etwa 5%)
- Bei 40% bleibt Infektionsmodus unklar

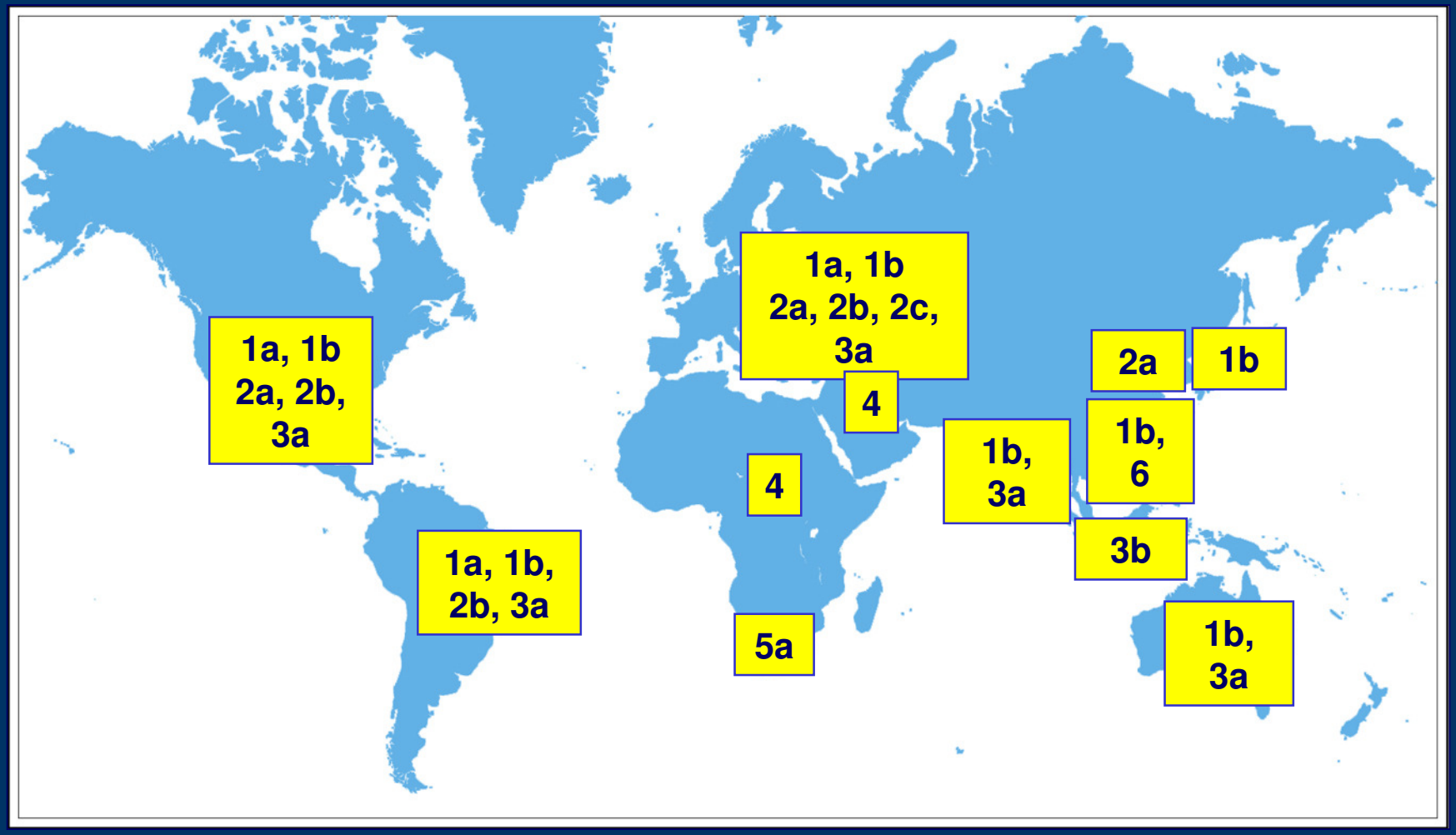
Hepatitis C Virus - induzierte Lebererkrankungen



Genotypen des Hepatitis C Virus



HCV Infektion: Weltweite Verteilung der Genotypen



Fang JWS et al. *Clin Liver Dis.* 1997;1:493-514.

Bedeutung der HCV-Genotypen

- Kein Einfluss auf Schwere der Lebererkrankung
- Kein relevanter Einfluss auf Spontanverlauf
- Unterschiedliche Therapiedauer

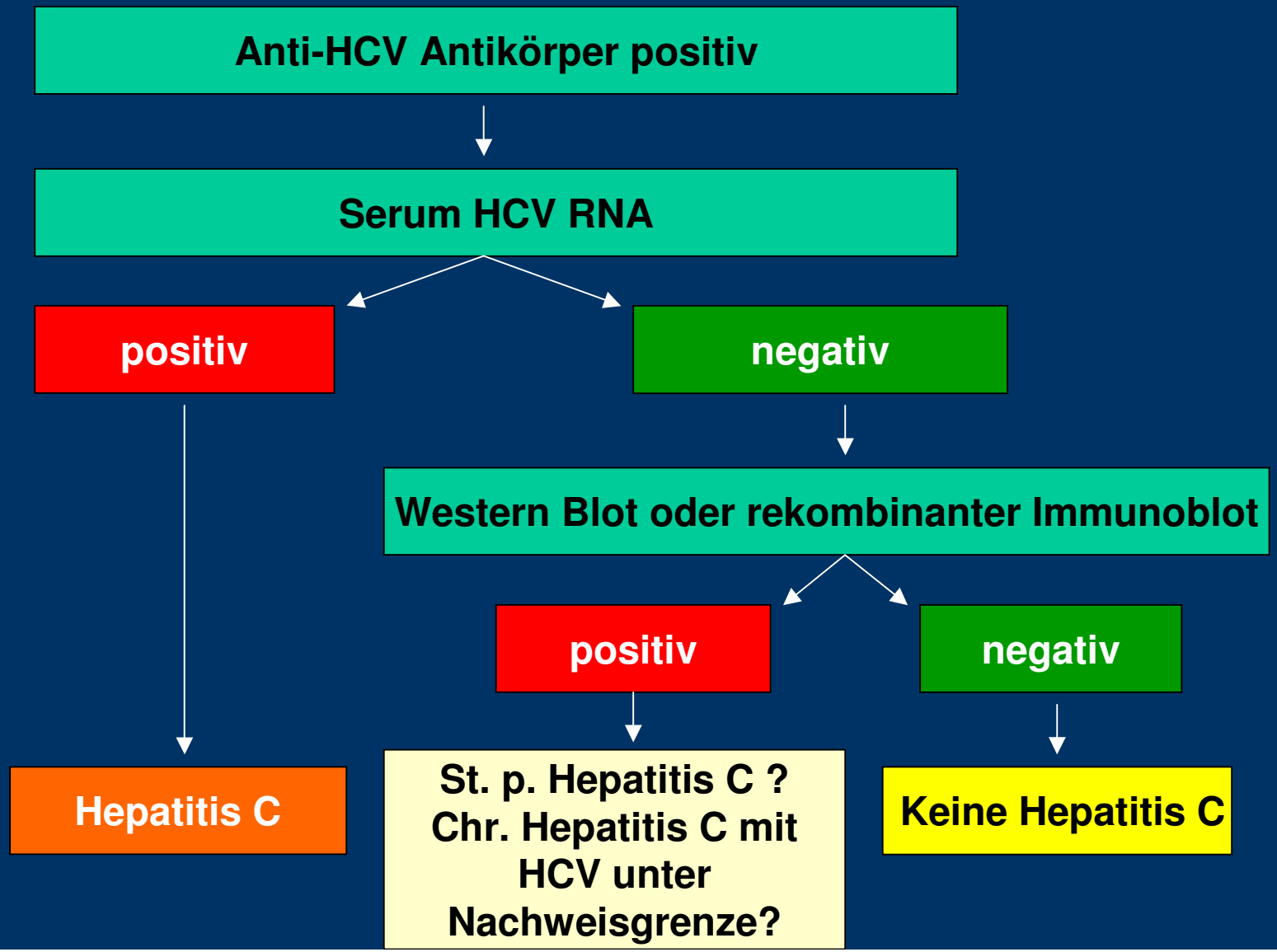
  Genotyp 1 und 4: 6-18 Monate

  Genotyp 2 und 3: 3-6 Monate
- Unterschiedliche Ribavirindosis
- Unterschiedliche Heilungschancen

  Genotyp 1 und 4: 50%

  Genotyp 2 und 3: 80-90%

Vorgehen bei Verdacht auf chronische Hepatitis C



- Grundlagen: Epidemiologie, Übertragung, Diagnostik
- **Therapie von Interferon-naiven Patienten**
- Therapie von Nonrespondern und Relapsern
- Neue Entwicklungen

Therapieziele

- Normalisierung der Transaminasen
- HCV-RNA (PCR) neg.
- Besserung der Histologie
- Besserung der Lebensqualität
- Senkung des Hepatomrisikos
- Normalisierung der Lebenserwartung

Aktuelle Standardtherapie der chron. Hepatitis C

Pegyliertes Interferon-α

Pegasys® (Peginterferon α-2a) 180µg 1 x wö. s.c.

PegIntron® (Peginterferon α-2b) 1,5µg/kg KG 1 x wö. s.c.

Plus

Ribavirin (Copegus®, Rebetol®)

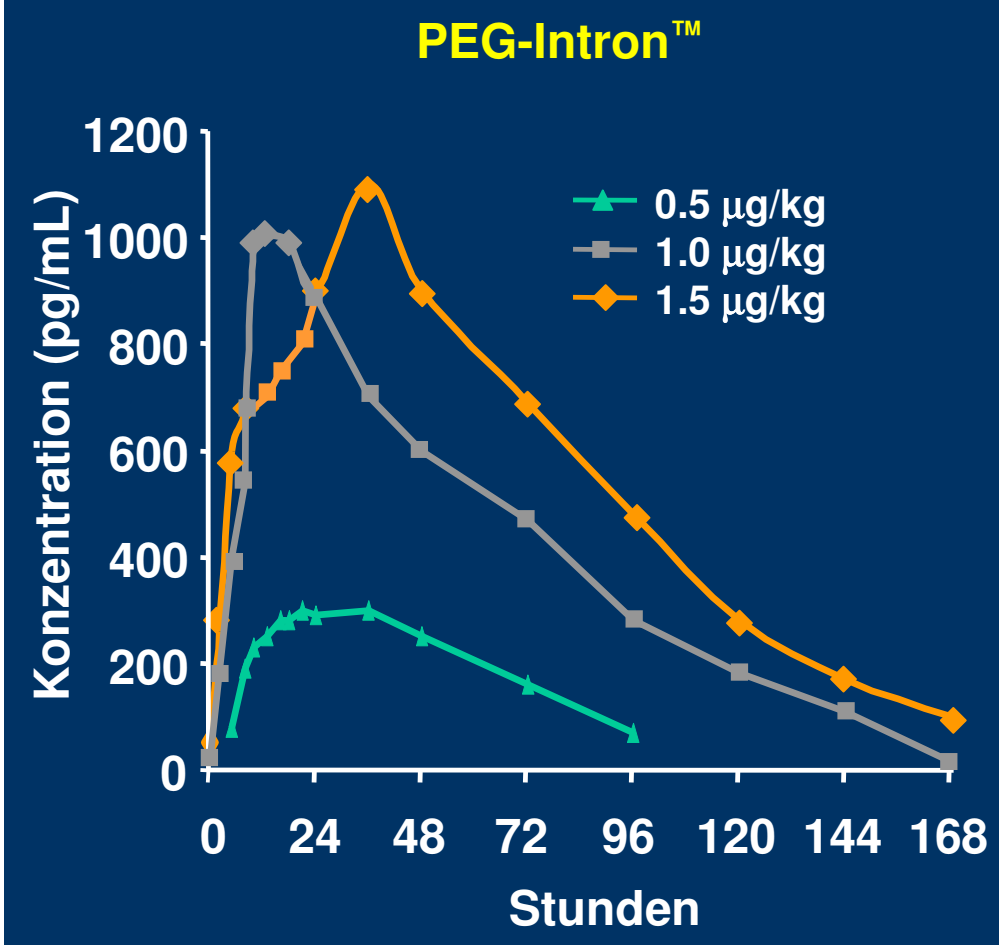
1000-1200 mg tgl. (Genotyp 1 und 4)

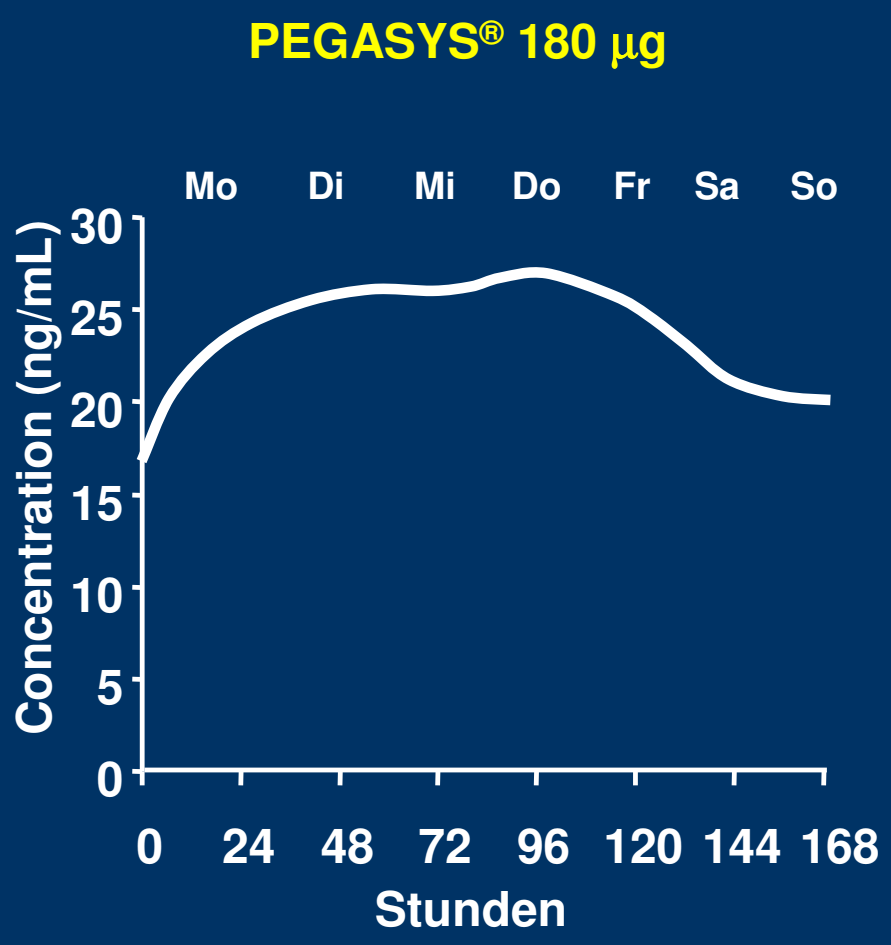
800 mg tgl. (Genotyp 2 und 3)

Therapiedauer: 6-18 Monate bei Genotyp 1 und 4

3-12 Monate bei Genotyp 2 und 3

Pegylierte Interferone - Pharmakokinetik





Adaptiert von Glue P et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:556-567.

Modi MW. AASLD Annual Meeting. 2000.

Ansprechtypen auf antivirale Therapie

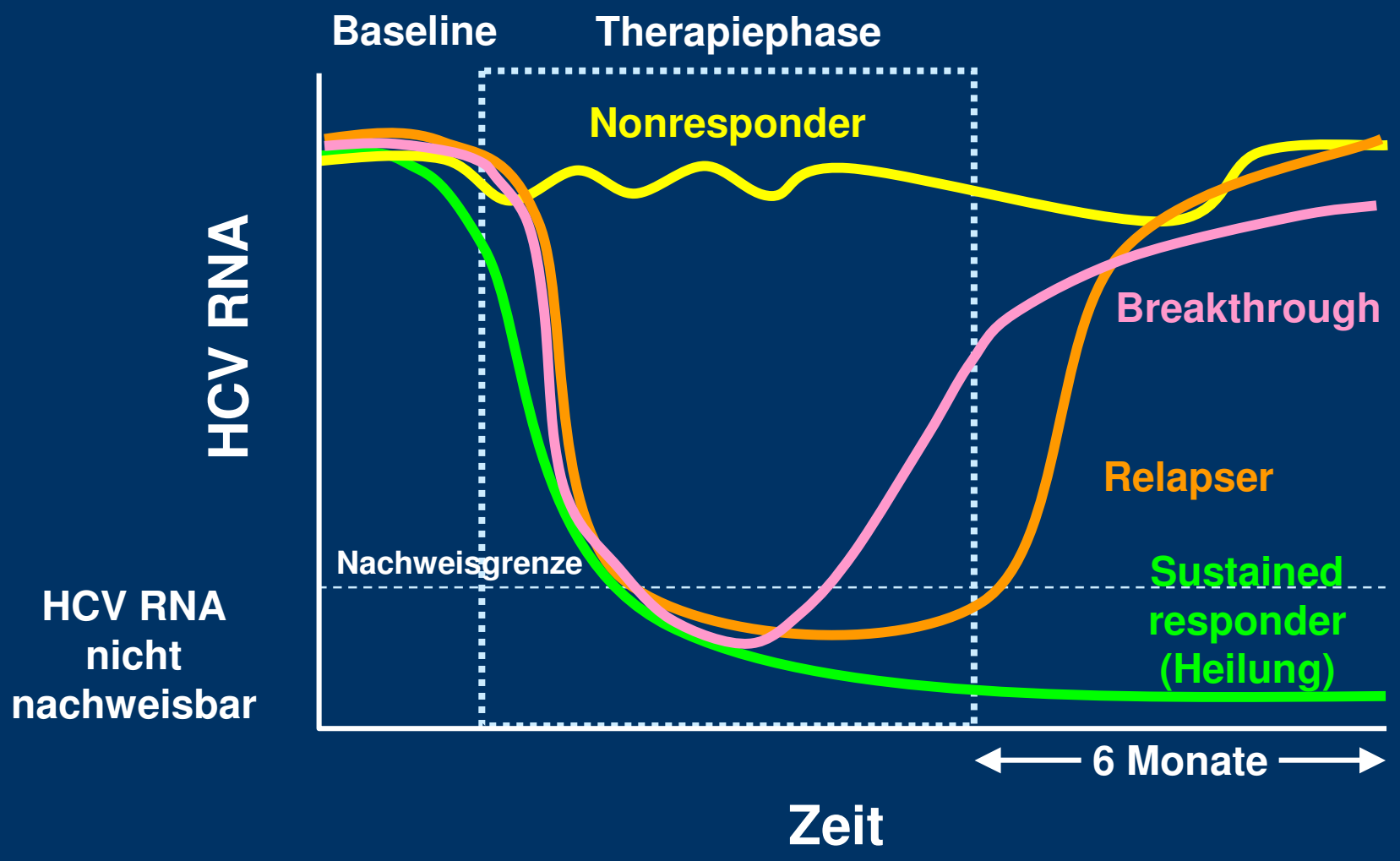
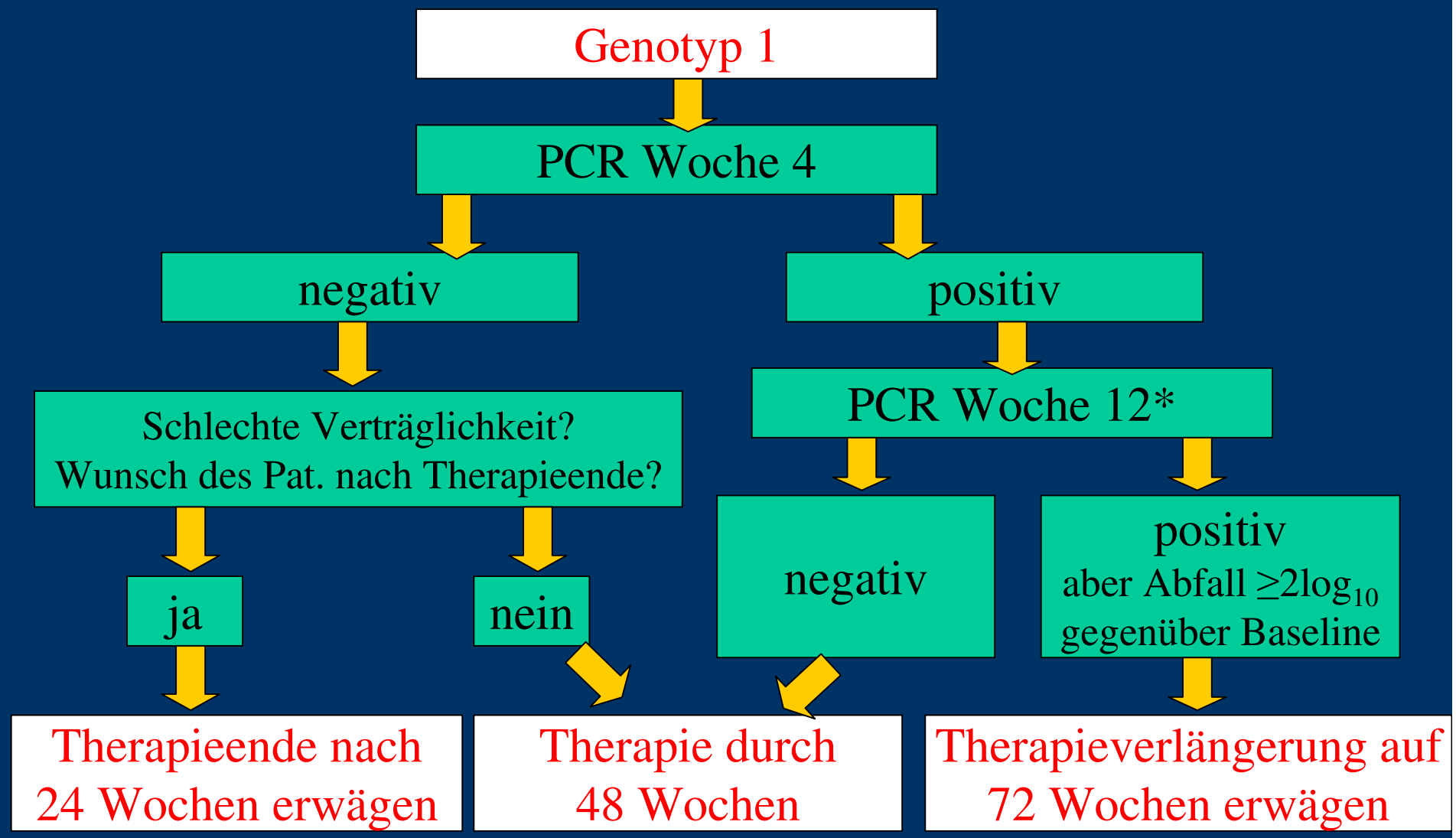


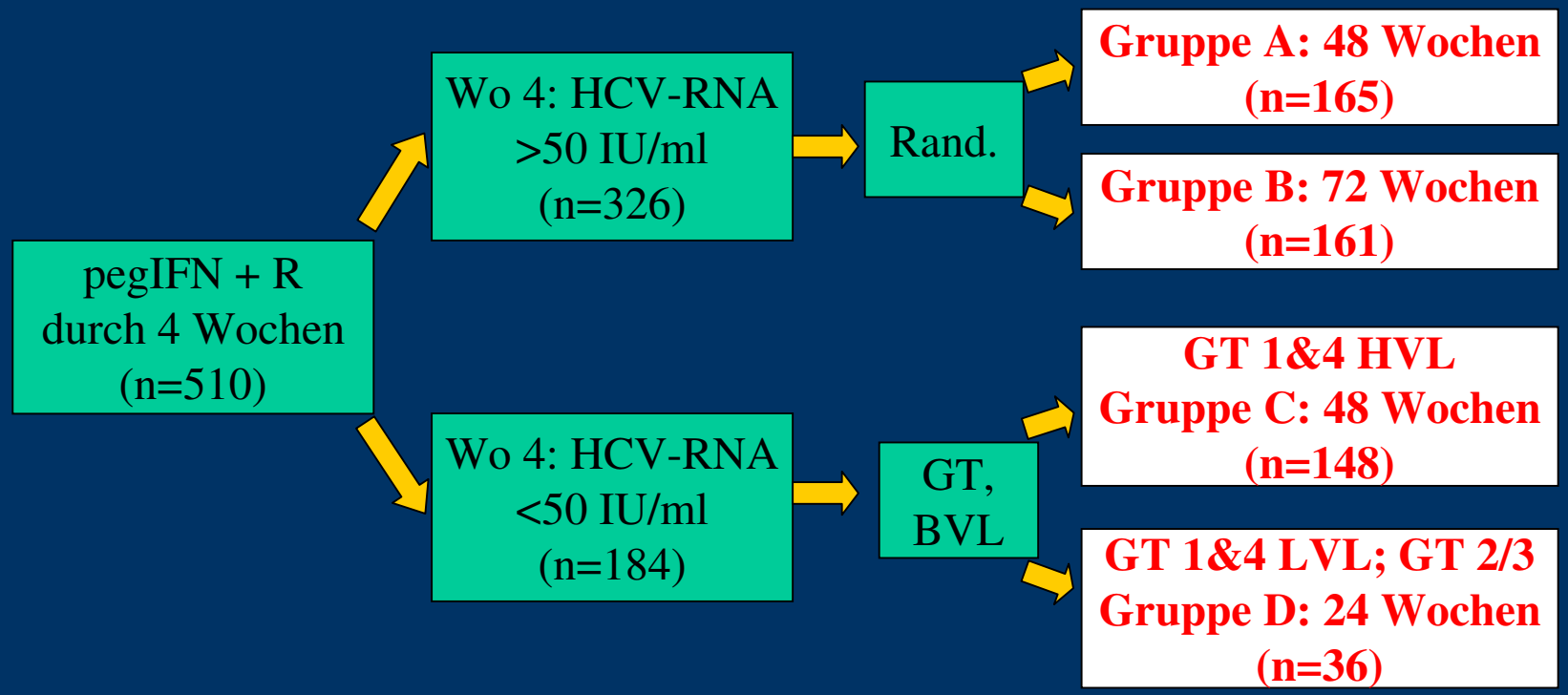
Abb. 3: Empfohlene Therapiedauer bei Genotyp 1



* Falls der Virustiter zu Woche 12 nicht um $\geq 2\log_{10}$ gegenüber Baseline abgesunken ist, wird die Therapie beendet. Bei positiver PCR zu Woche 24 wird die Therapie ebenfalls vorzeitig beendet.

48 vs. 72 Wochen Therapie bei chron. Hepatitis C Studiendesign

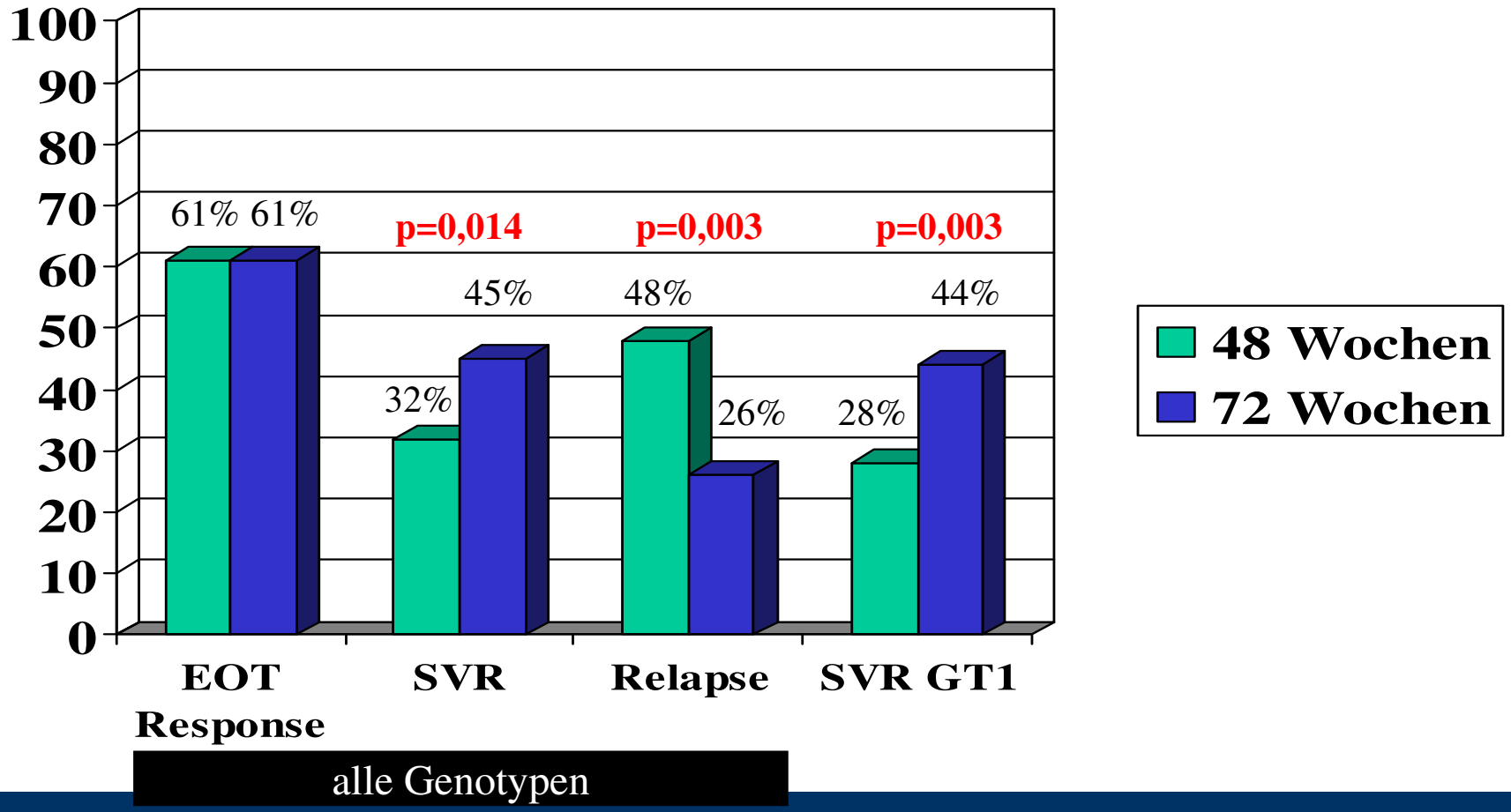
- 510 IFN-naive Patienten mit chronischer Hepatitis C (GT 1: n=371; GT 2: n=20; GT 3: n=90; GT 4: n=27; nicht bestimmbar: n=2)
- **Therapie:** PegIFN alfa 2a 180µg + Ribavirin 800 mg



- HVL: >800.000 IU/ml; LVL: ≤800.000 IU/ml

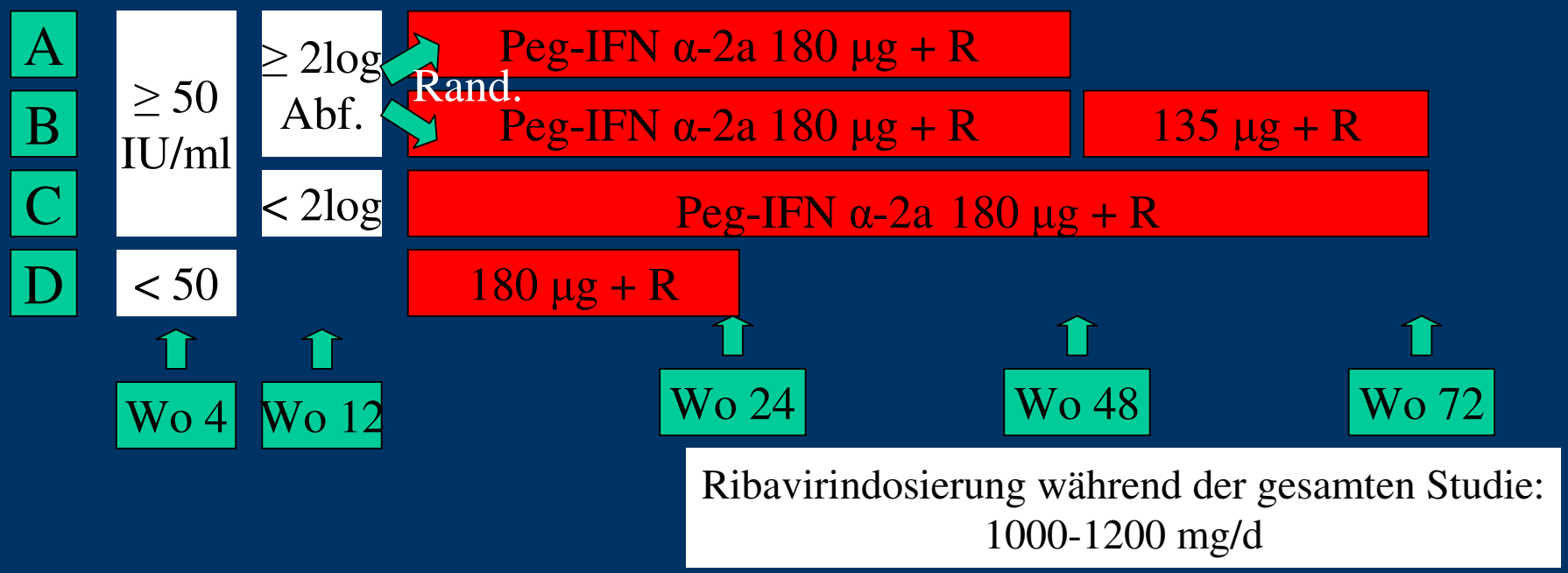
Sánchez-Tapias JM et al. Gastroenterology 2006; 131: 451-460

48 vs. 72 Wochen Therapie bei chron. Hepatitis C Resultate



Sánchez-Tapias JM et al. Gastroenterology 2006; 131: 451-460

Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen bei Genotyp 1 „Superrespondern“



Ribavirindosierung während der gesamten Studie: 1000-1200 mg/d

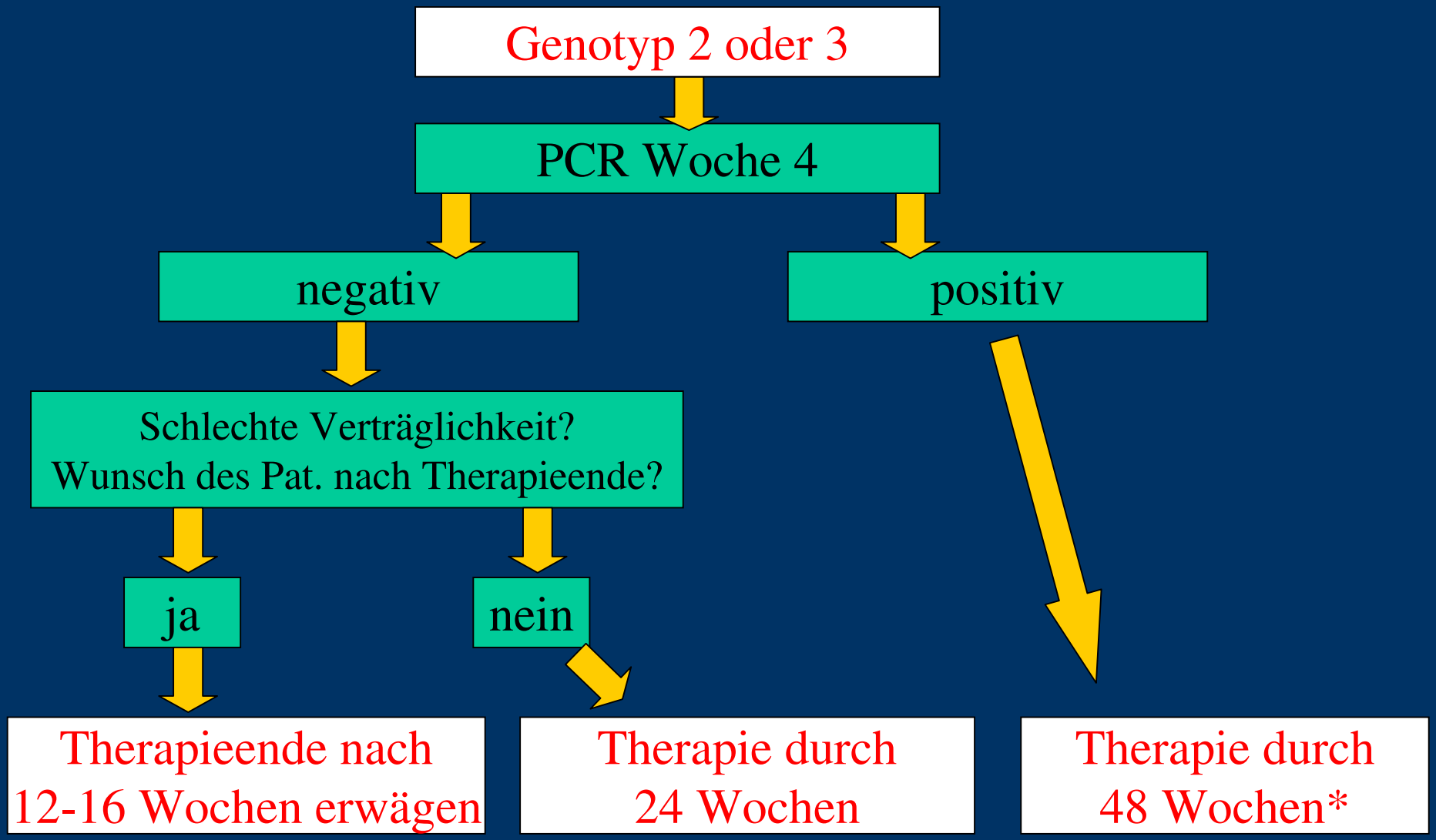
Ergebnisse Gruppe D:

- SVR bei 78,8% (89/113; PP-Analyse)
- Baseline viral load:

≤ 400.000 IU/ml:	SVR: 81,3% (52/64)
400.000 – 800.000 IU/ml:	SVR: 80,6% (25/31)
> 800.000 IU/ml:	SVR: 66,6% (12/18)

Ferenci et al. Gastroenterology 2008; 135: 451-458

Abb. 4: Empfohlene Therapiedauer bei Genotyp 2 und 3



* entsprechend den neuen Guidlines, obwohl es dafür keine Daten gibt.

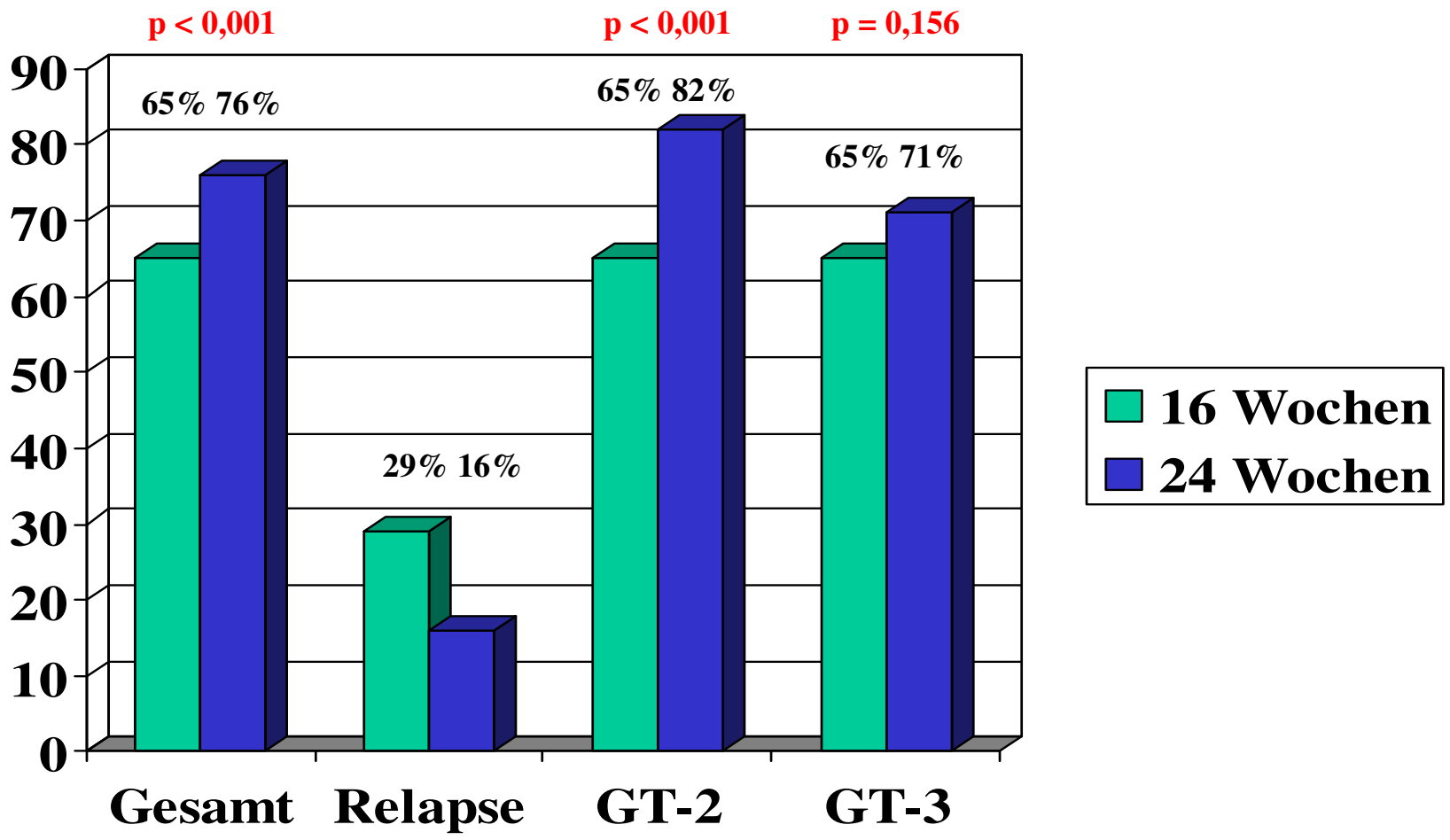
ACCELERATE Study
16 versus 24 Wochen Therapie bei HCV Genotyp 2/3

- **Design:** Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie
- **Patienten:** **1469** IFN-naive Patienten mit Genotyp 2/3
- **Therapie:** Peginterferon α-2a 180 µg/Wo. plus Ribavirin 800 mg/d

  Therapiedauer 16 versus 24 Wochen

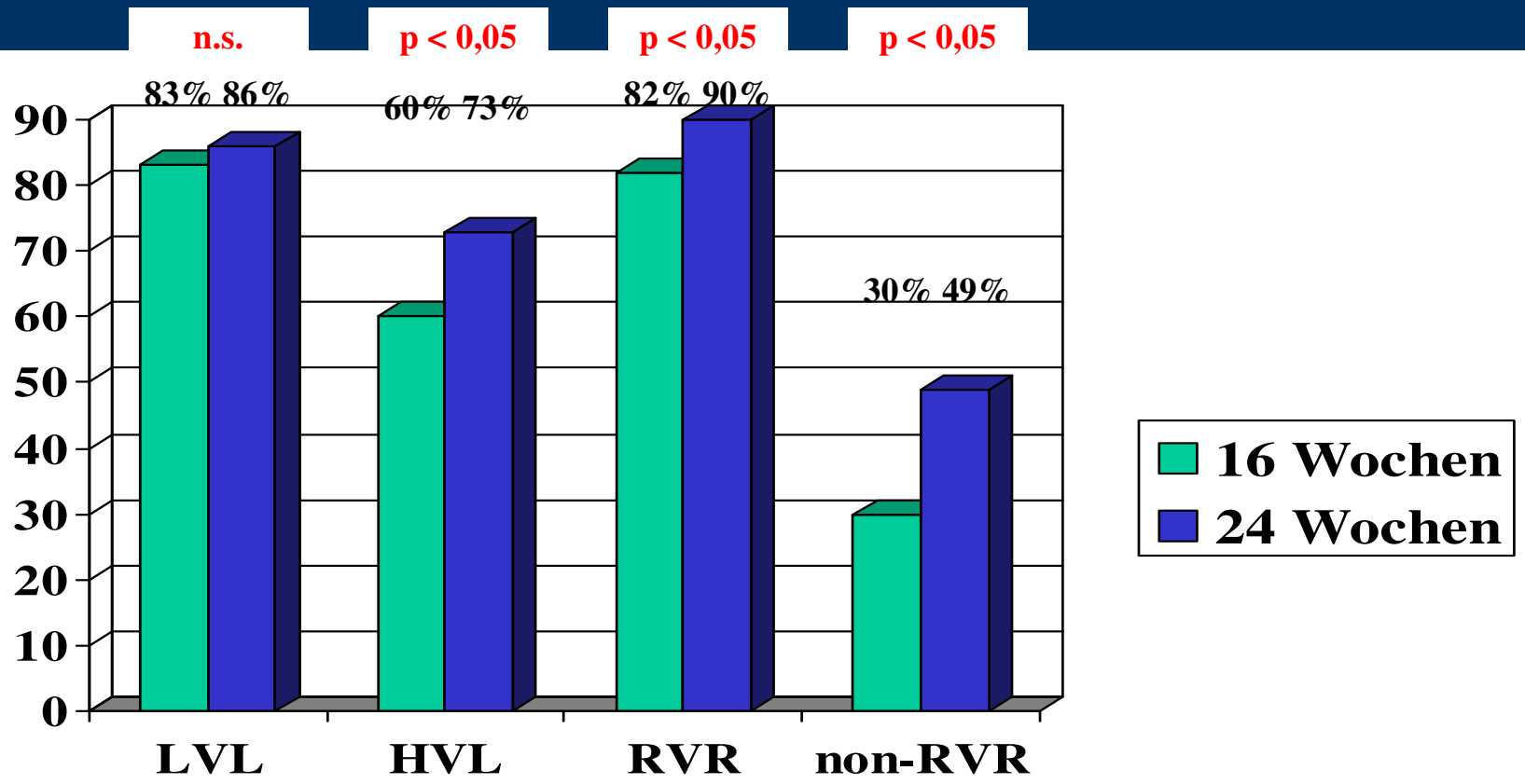
Shiffman ML et al. N Engl J Med 2007

ACCELERATE Study
16 versus 24 Wochen Therapie bei HCV Genotyp 2/3



Shiffman ML et al. N Engl J Med 2007

ACCELERATE Study
16 versus 24 Wochen Therapie bei HCV Genotyp 2/3



LVL: low viral load (≤ 400.000 IU/ml)
HVL: high viral load (> 400.000 IU/ml)
RVR: rapid virological response
(PCR zu Woche 4 < 50 IU/ml)

Shiffman ML et al. N Engl J Med 2007

Nebenwirkungen von Interferon α plus Ribavirin

Zu Therapiebeginn:

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

Dauer meist etwa 2 Wochen

Nebenwirkungen von Interferon α plus Ribavirin

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

Kontraindikationen gegen Interferon α

- Endogene Depressionen, Schizophrenie, Epilepsie
- Schwere Allgemeinerkrankung
- Autoimmunerkrankung
- Fortgeschrittene Leberzirrhose (Stadium CHILD-PUGH B und C)
- Hepatische Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizenblutung
- Schwangerschaft oder unzureichende Empfängnisverhütung
- Thrombozytopenie, Leukozytopenie
- Aktiver Drogen- oder Alkoholabusus
- Psoriasis und andere Hauterkrankungen

Kontraindikationen gegen Ribavirin

- Anämie (Ribavirin führt bei praktisch allen Patienten zu einem Abfall der Hämoglobinwerte um etwa 2 g/dl)
- Symptomatische koronare Herzkrankheit
- Vorsicht bei Vorliegen von vaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Adipositas)
- Gicht
- Schwangerschaft oder insuffiziente Kontrazeption (unabhängig davon, ob der Mann oder die Frau therapiert werden)
- Vorsicht bei Alter über 65 Jahren

Interferon-α plus Ribavirin

Vorteile der Therapie:

- definitive Heilungschance

  (50% Genotyp 1; 80-90% Genotyp 3)
- Hinweise, dass auch bei fehlender Dauerheilung der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst wird

Nachteile der Therapie:

- lange Therapiedauer (3-18 Monate)
- subcutane Injektionen
- keine Heilungsgarantie
- Nebenwirkungen

Probleme bei der Betreuung von Hepatitis C Patienten mit Drogenabusus

- Oft bestehen viele Probleme gleichzeitig:
  - chronische Hepatitis C
  - Drogenabusus
  - Psychiatrische Probleme (z.B. Depressionen)
  - Arbeitslosigkeit
  - Beziehungsprobleme
  - Obdachlosigkeit
- Der erste Schritt besteht in der Erstellung einer Problemhierarchie
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hepatologen, Drogentherapeuten, Psychiatern, Sozialarbeitern etc. entscheidend
- Die Möglichkeit zu einer solchen interdisziplinären Zusammenarbeit ist in Zentren am besten gegeben

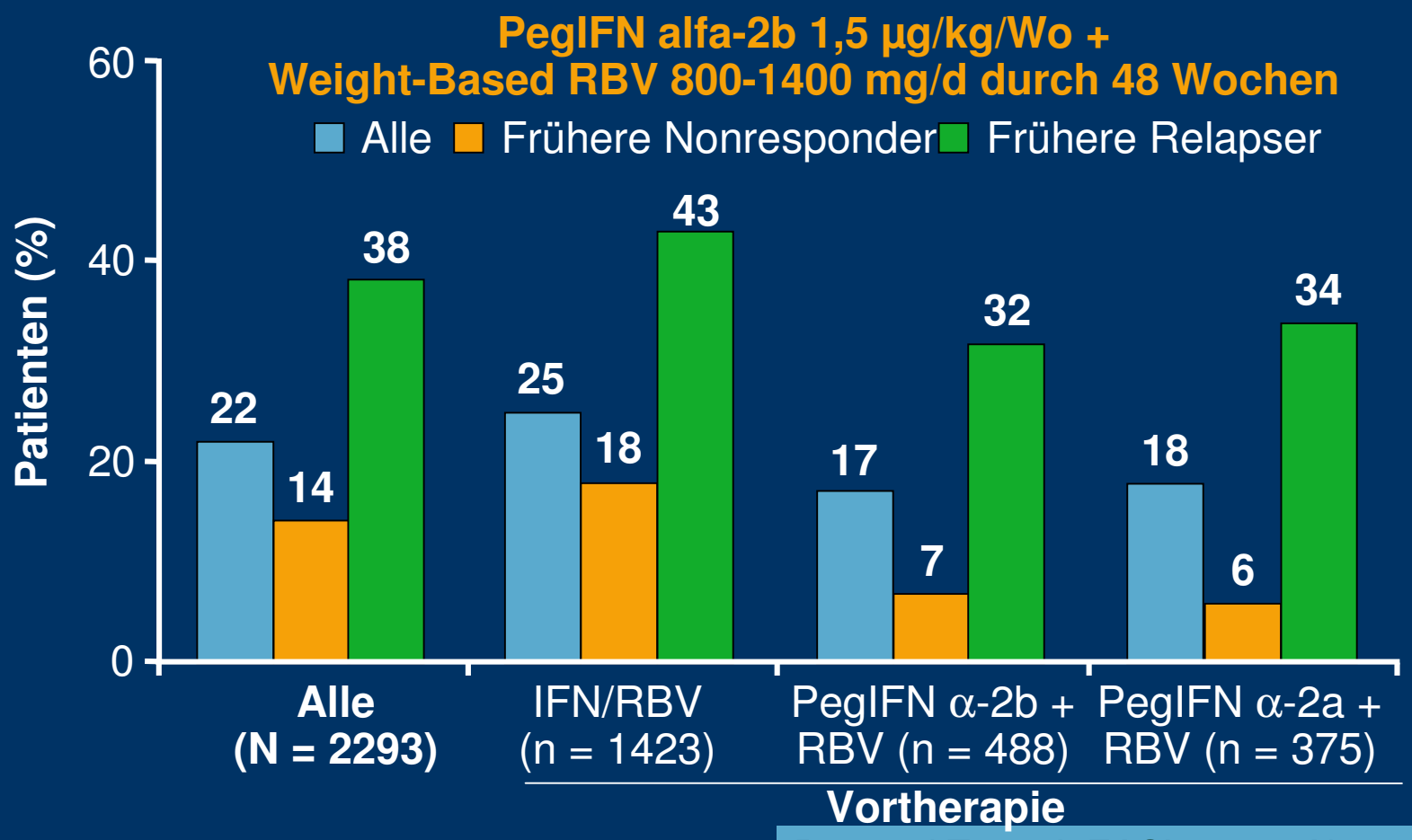
Welcher Patient sollte behandelt werden und welcher nicht?

Individuelle Entscheidung durch Spezialistenteam nach sorgfältigem Abwägen aller Vor- und Nachteile

Patient muss in einem „stabilen psychischen Zustand“ sein

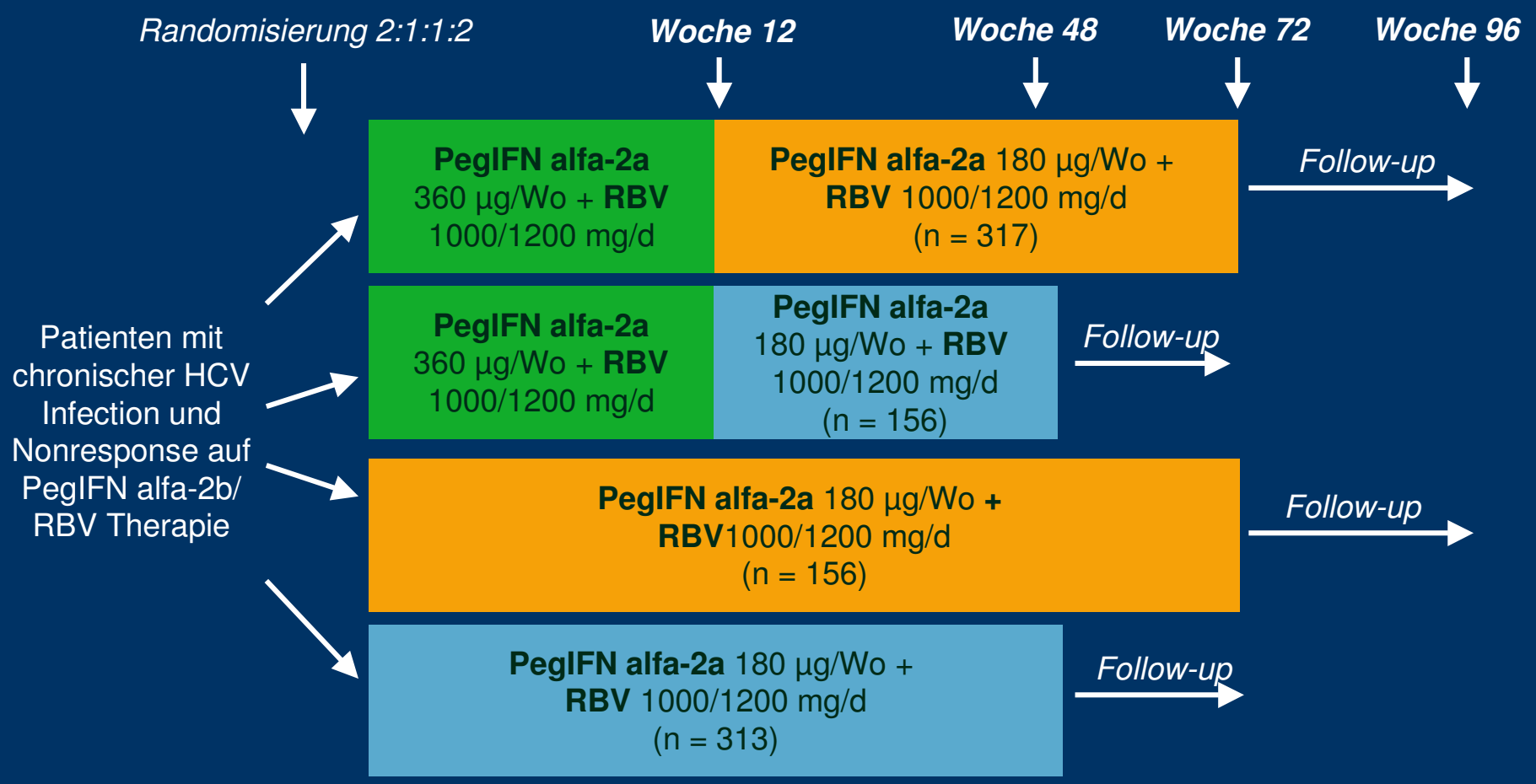
- Grundlagen: Epidemiologie, Übertragung, Diagnostik
- Therapie von Interferon-naiven Patienten
- **Therapie von Nonrespondern und Relapsern**
- Zukunftsperspektiven

SVR in Abhängigkeit von Art und Response auf frühere Therapie (EPIC[3])



Poynard T, et al. EASL 2008. Abstract 988.

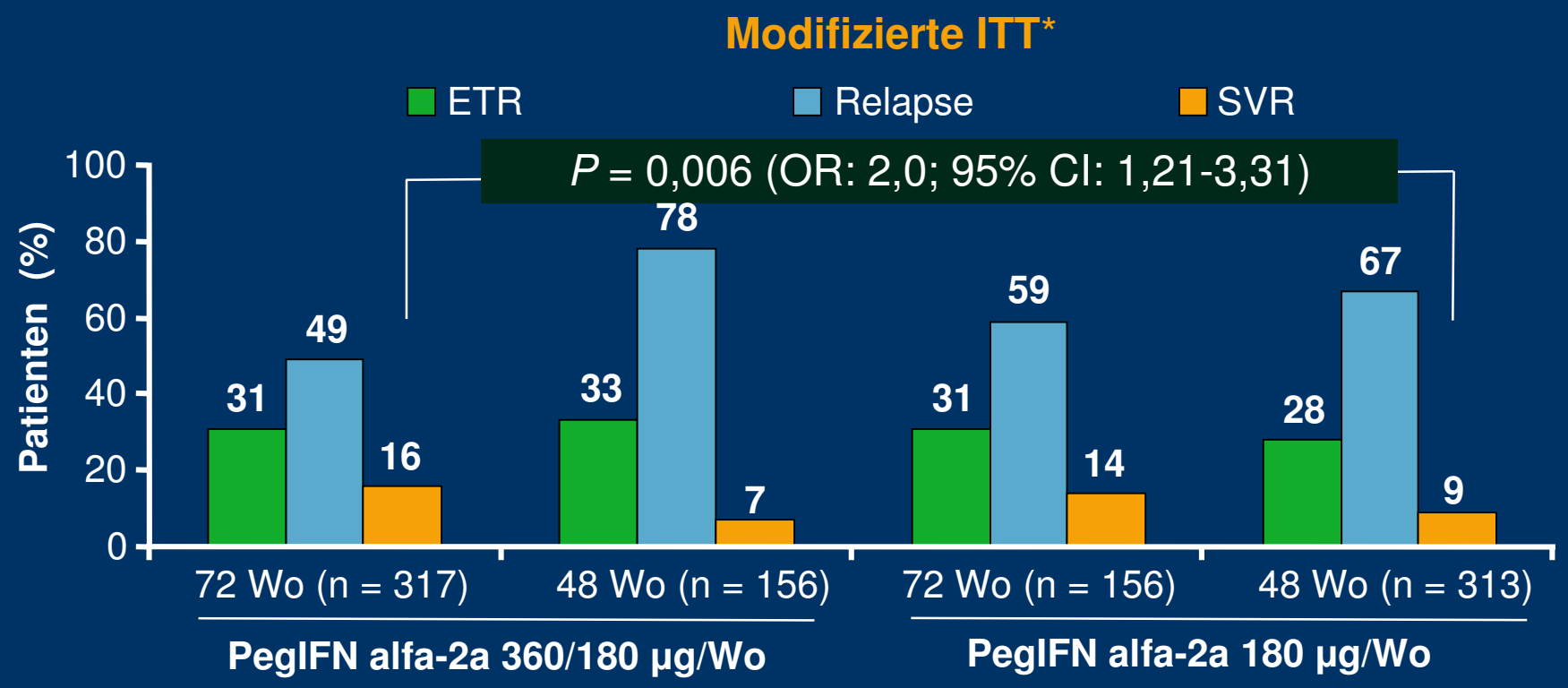
REPEAT: PegIFN alfa-2a Therapie von PegIFN alfa-2b + RBV Nonrespondern



Jensen D, et al. AASLD 2007. Abstract LB4.

REPEAT: Kein Benefit durch Hoch-Dosis Induktionstherapie

- Verlängerte Therapiedauer erhöhte nicht ETR, aber verminderte Relapserate



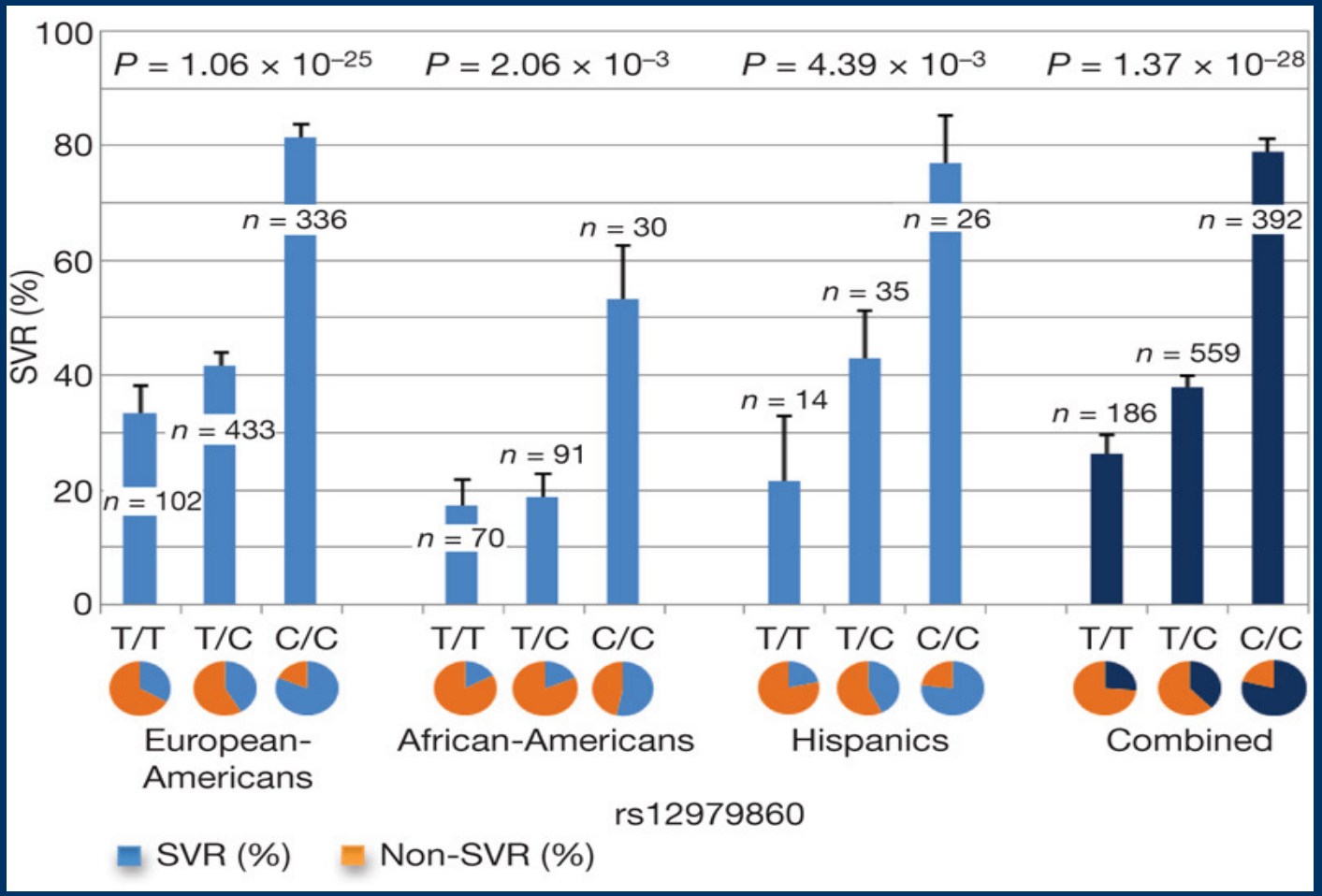
*Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten

Jensen D, et al. AASLD 2007. Abstract LB4.

- Grundlagen: Epidemiologie, Übertragung, Diagnostik
- Therapie von Interferon-naiven Patienten
- Therapie von Nonrespondern und Relapsern
- **Neue Entwicklungen**

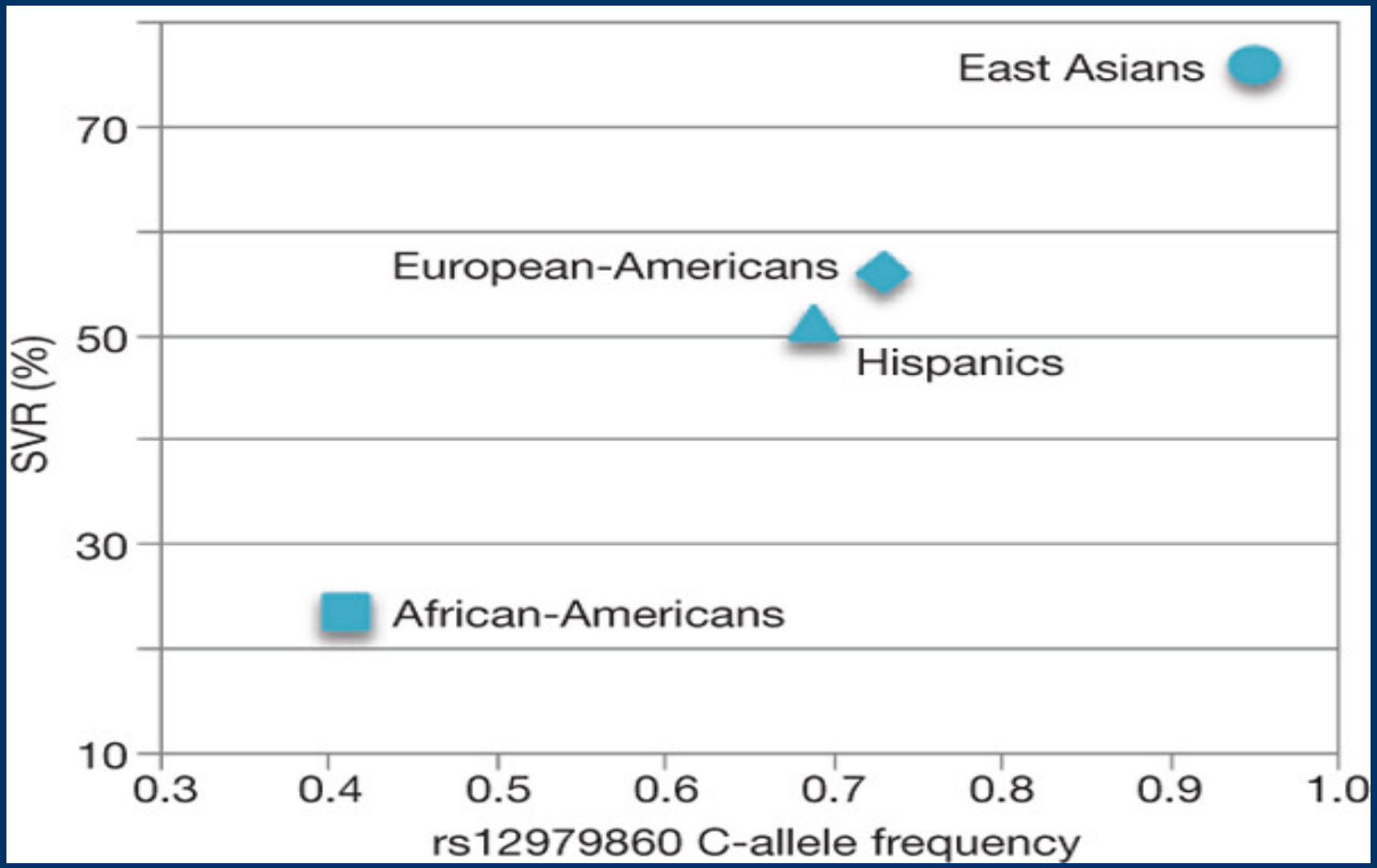
IL-28B Polymorphismen und SVR

Percentage of SVR by genotypes of rs12979860.



DL Ge *et al. Nature* 461, 399-401 (2009) doi:10.1038/nature08309

IL-28B Polymorphismen und SVR



DL Ge *et al. Nature* 461, 399-401 (2009) doi:10.1038/nature08309

Probleme mit Standardtherapie – Wunschzettel ans Christkind

- „Nur“ 40-50% der GT-1 Patienten und 80-85% der GT-2/3 Patienten können derzeit geheilt werden

  → Therapiekonzepte für Relapser und Nonresponder dringend benötigt
- Höhere Heilungsraten bei Therapie-naiven Patienten wären wünschenswert
- Derzeit können – aufgrund von Kontraindikationen oder schlechter Compliance – nur etwa 40% aller Patienten therapiert werden

  → Therapiekonzepte mit weniger Nebenwirkungen und Kontraindikationen erforderlich (ohne IFN und RBV)

- Kürzere Therapiedauer und geringere Kosten

Neue Therapiekonzepte bei chronischer Hepatitis C (Auswahl)

- Modifikationen der derzeitigen Standardtherapie

- Neue Substanzen
  - Neue Interferone
  - STAT-C
  - „Zufallstreffer“: - Nitazoxanide
    - Silibinin

Neue Therapiekonzepte bei chronischer Hepatitis C (Auswahl)

- **Modifikationen der derzeitigen Standardtherapie:**

  - 48 Wochen Therapiedauer bei GT-2/3 falls keine RVR (PCR zu Woche 4 positiv)

  - höhere Ribavirindosis

  - längere Zweittherapie bei Nonrespondern und Relapsern

Neue Therapiekonzepte bei chronischer Hepatitis C (Auswahl)

- Modifikationen der derzeitigen Standardtherapie

- **Neue Substanzen**
  - Neue Interferone
  - STAT-C
  - „Zufallstreffer“: - Nitazoxanide
    - Silibinin

Albumin-IFN Therapie von IFN/PegIFN Nonrespondern

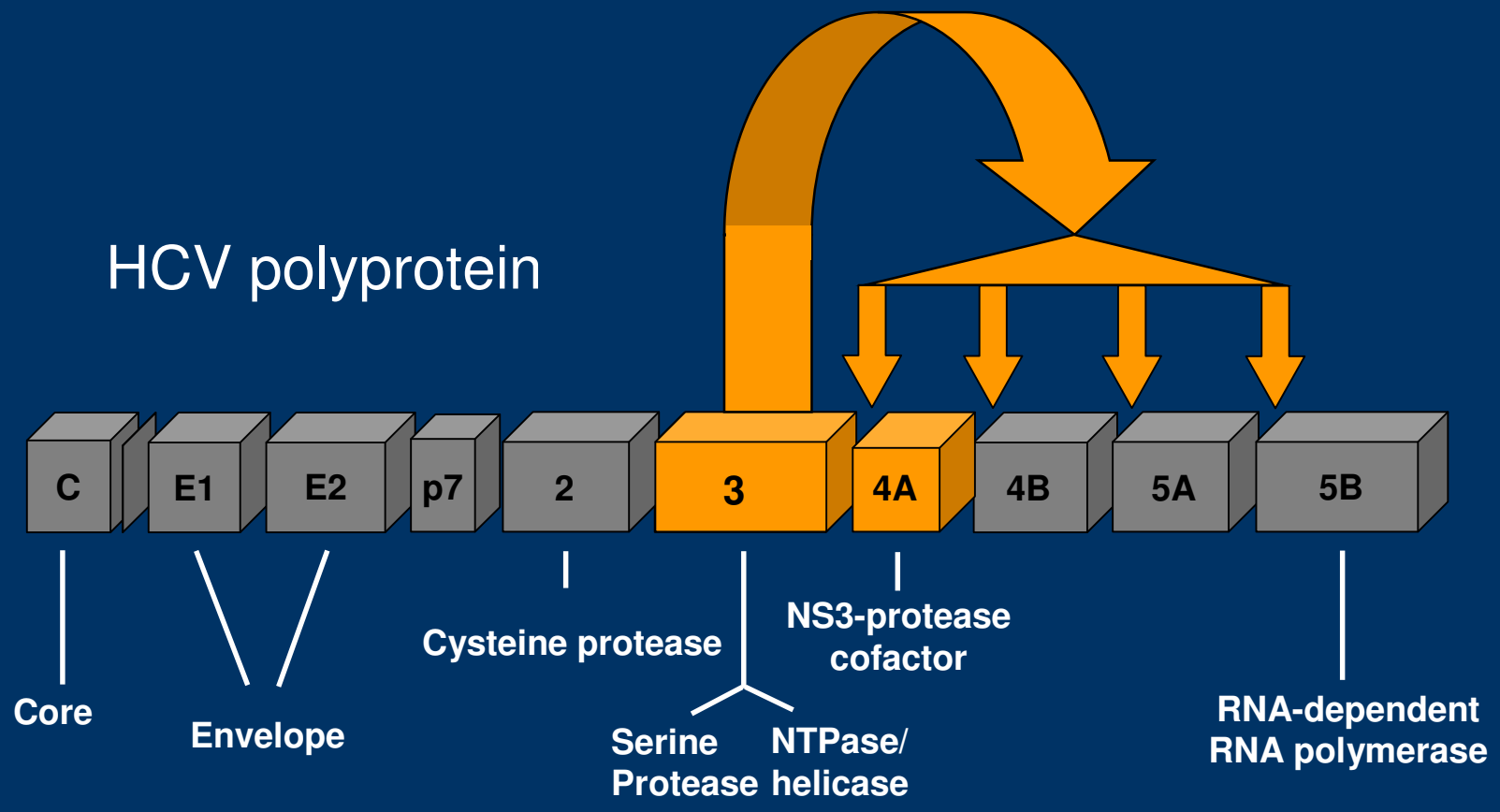
SVR, % (n/N)	AlbIFN alfa-2b + RBV*				
	alle 4 Wo	alle 2 Wo			
	1200 µg	900 µg	1200 µg	1500 µg	1800 µg
Alle Patienten	25 (6/24)	30 (7/23)	13 (3/24)	9 (2/22)	9 (2/22)
GT1, PegIFN/RBV Nonresponder	15 (2/13)	15 (2/13)	13 (2/16)	7 (1/15)	6 (1/18)

*RBV 1000-1200 mg/d entsprechend dem Körpergewicht

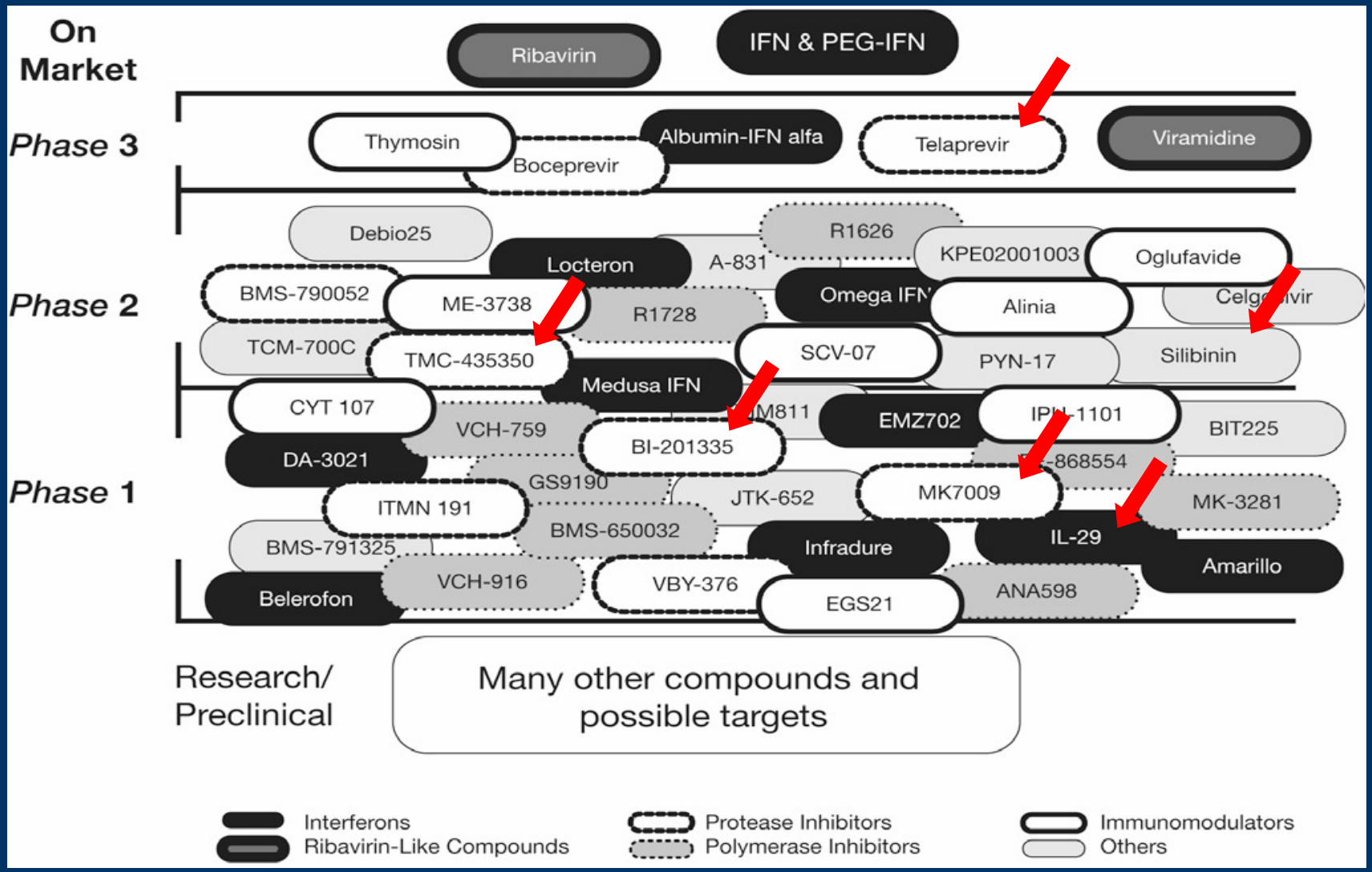
- Insgesamte SVR-Rate: 17,4%
- SVR-Rate bei GT1 PegIFN + RBV Nonrespondern: **10,7%**

Nelson D, et al. AASLD 2007. Abstract 51.

STAT-C Targets Under Investigation
NS3/4A Protease Function I



Neue Substanzen in der Therapie der chronischen Hepatitis C



Thompson A et al. J Hepatol 2009; 50: 184-194

Inhibitoren viraler Enzyme
Therapien in Entwicklung

Viral Enzyme Inhibitors

Polymerase

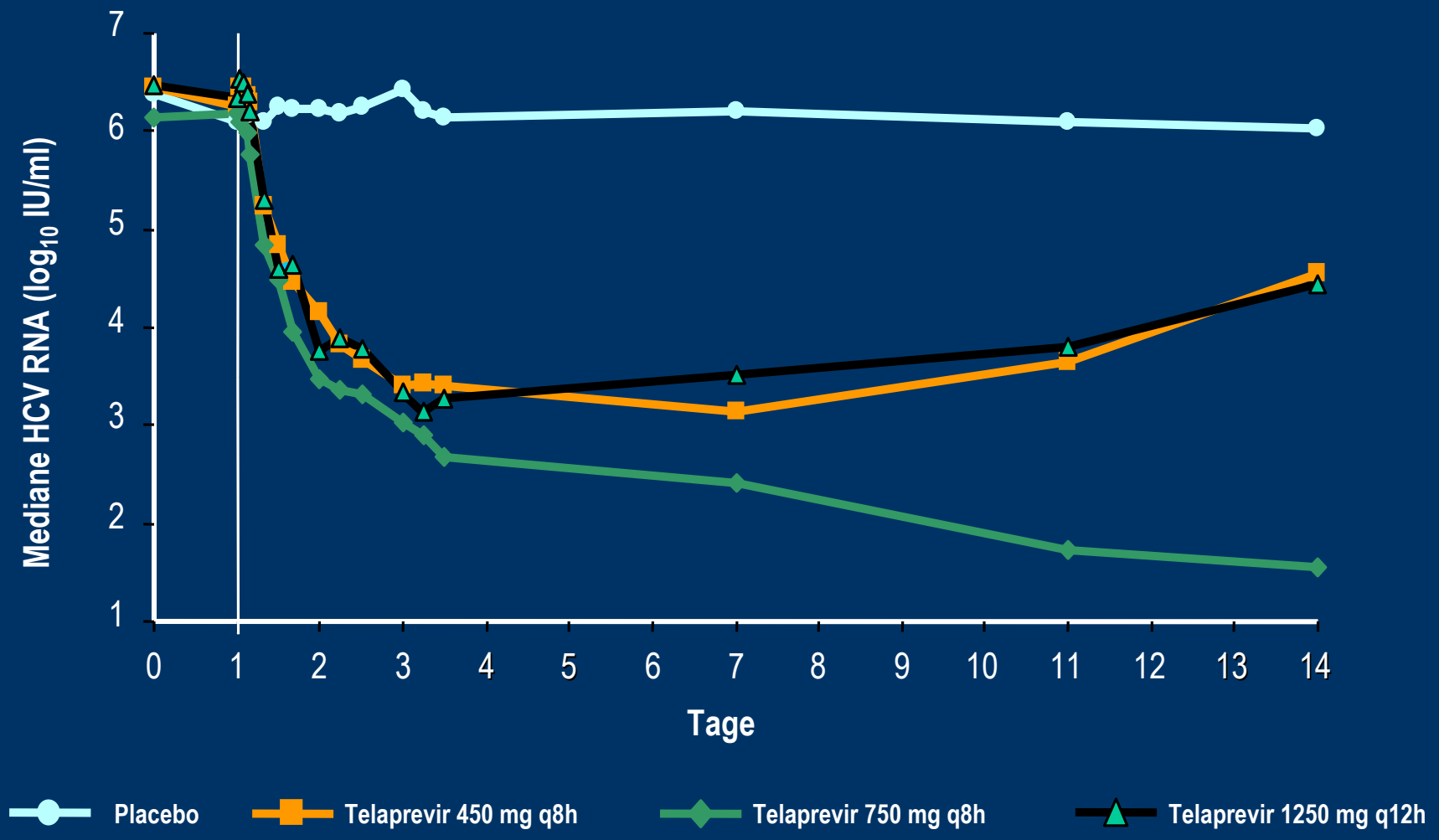
Protease

STAT-C

Specifically Targeted Antiviral Therapy for HCV

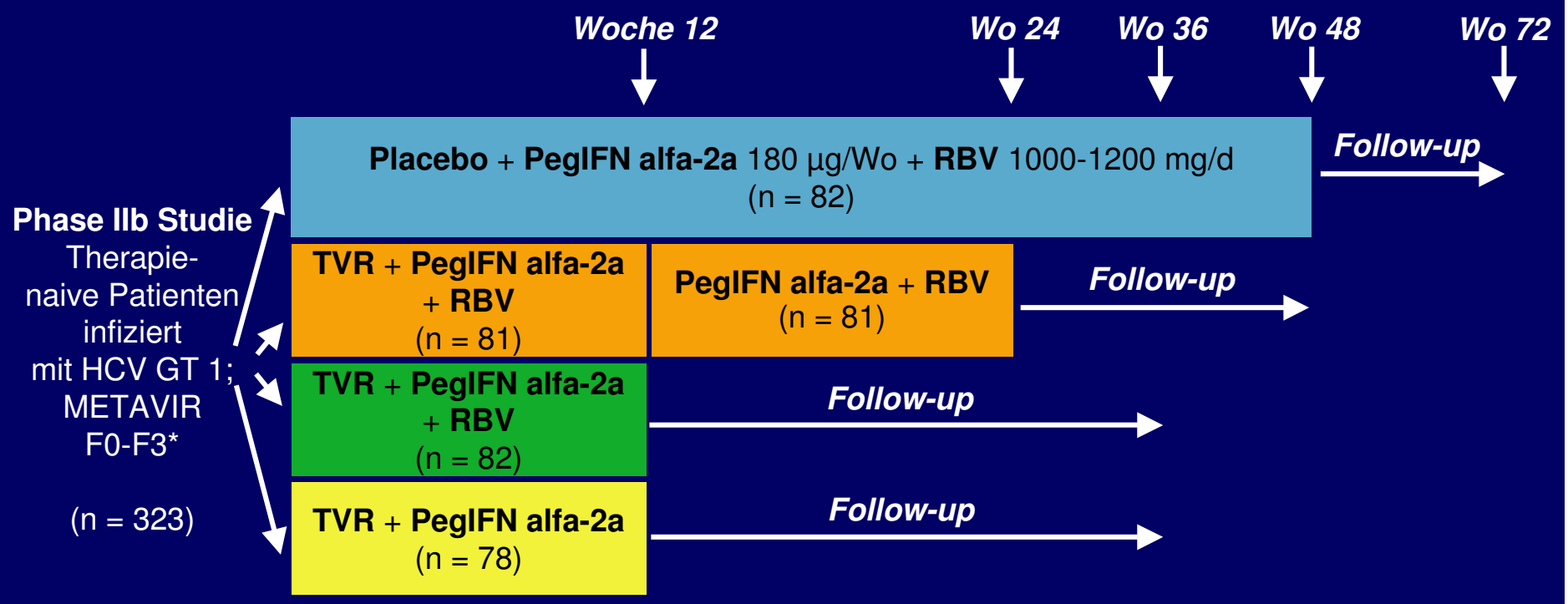
Telaprevir Monotherapie - Phase Ib Studie

Medianer HCV RNA-Titer im Verlauf



Reesink HW, et al. *Hepatology.* 2005;42:234A. Reprinted with permission from Dr. H. Reesink.

PROVE 2: Telaprevir + PegIFN ± RBV bei Therapie-naiven HCV GT 1 Patienten



*Patienten erhielten TVR 1250 mg loading dose; anschließend 750 mg alle 8 Stunden oder Placebo je nach Arm, in den sie randomisiert worden waren. Patienten erhielten 12 oder 24 Wochen Therapie unabhängig davon, ob sie RVR hatten oder nicht.

Hézode C, et al. NEJM 2009; 360: 1839-1850.

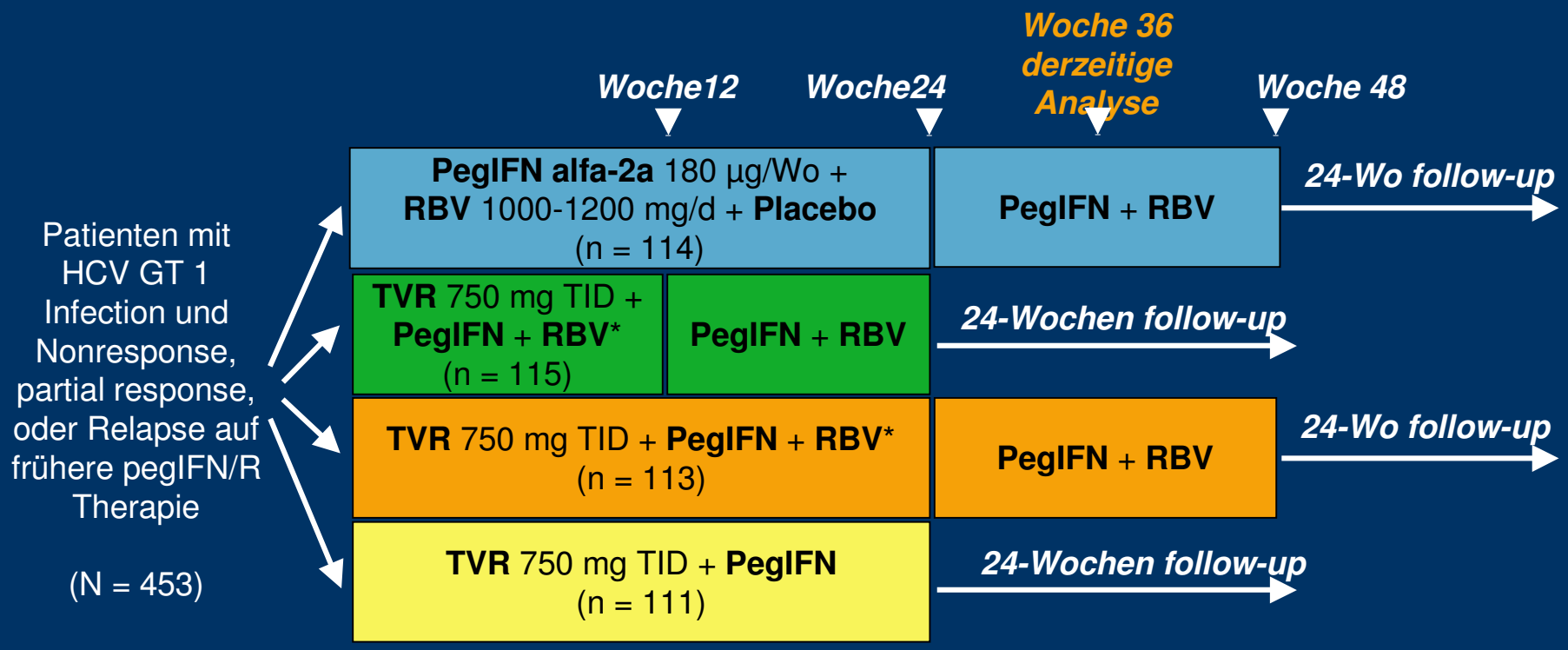
PROVE 2: Virologisches Ansprechen

Outcome	PegIFN/RBV 48 (SOC-Arm) (n = 82)	TVR-Arme		
		TVR/PegIFN/RBV 12 → PegIFN/RBV 12 (n = 81)	TVR/PegIFN/ RBV 12 (n = 82)	TVR/PegIFN 12 (kein RBV) (n = 78)
negative HCV RNA, %				
▪ Woche 4	13	69	80	50‡
▪ Woche 12	43	73	80	62
▪ **SVR**	**46**	**69***	**60†**	**36‡**
Relapse, % (n/N)	22 (10/45)	14 (8/57)	30 (19/63)	48 (22/46)

*P = 0,004
†P = 0,12
‡P > 0,20

Hézode C, et al. NEJM 2009; 360: 1839-1850.

PROVE 3: TVR + PegIFN ± RBV bei früheren Nonrespondern/Relapsern



Nonresponse	HCV RNA positiv während gesamter Therapie und zu Therapieende
Relapse	HCV RNA negativ zu Therapieende, aber HCV RNA positiv während follow-up
Breakthrough	Zunächst HCV RNA negativ, aber HCV RNA positiv zu Therapieende

McHutchison J, et al. AASLD 2008. Abstract 269.

PROVE 3: Virologische Response

Response	Kontroll-Arm (n = 114)	TVR-Arme		
		24 Wo (n = 115)	48 Wo (n = 113)	Kein RBV (n = 111)
RVR, %	0	61	50	47
EVR, %	8	75	66	53
HCV RNA negativ zu Woche 24, %	33	70	56	48
Virologic breakthrough, % ▪ Woche 1-12, n ▪ Woche 13-24, n	3 0 3	12 9 5	12 9 5	32 29 6
SVR12, % ▪ Frühere Nonresponder ▪ Frühere Relapser ▪ Frühere Breakthroughs	N/A	52 41 73 44	N/A	21 11 46 20

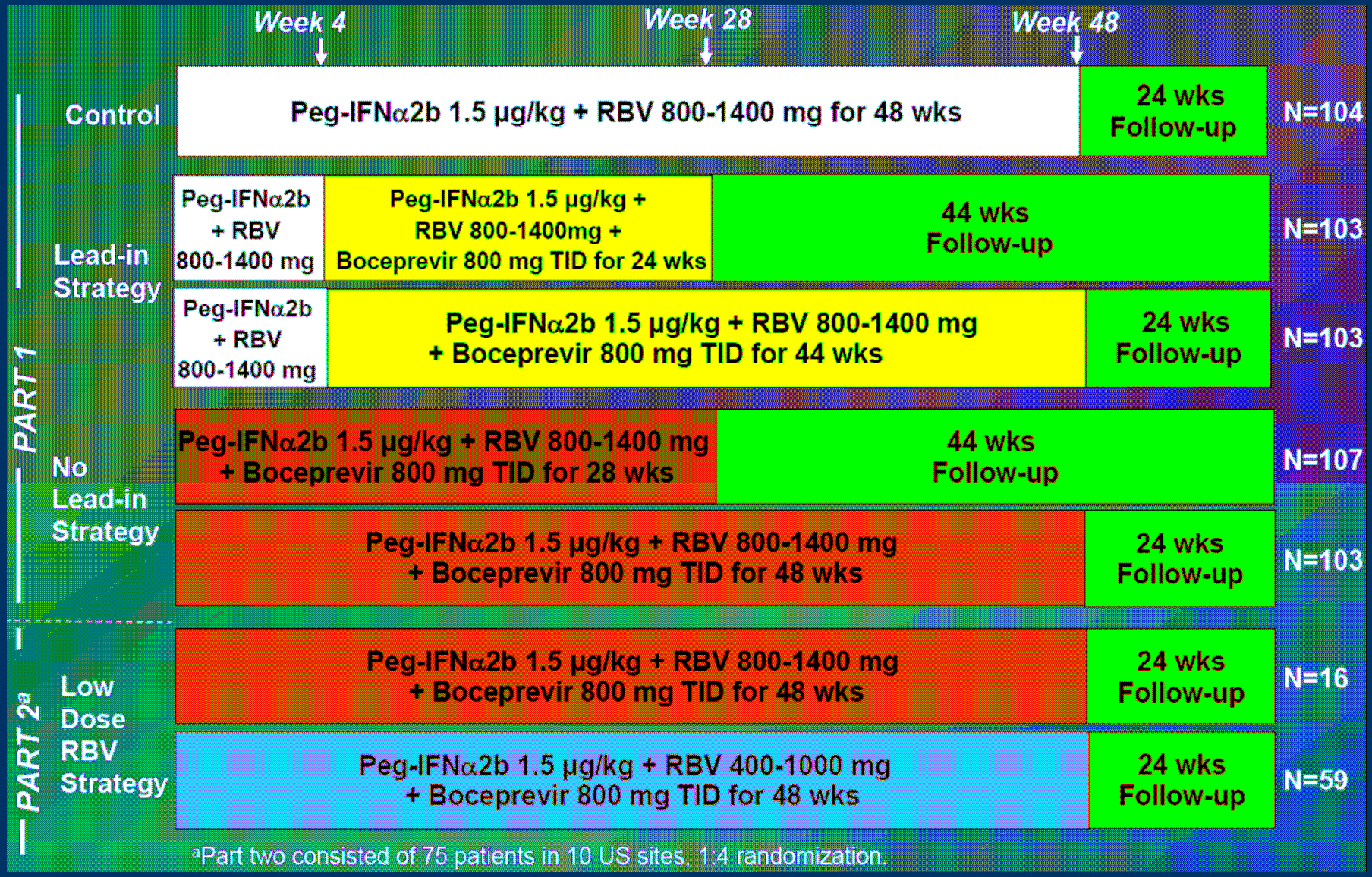
McHutchison J, et al. AASLD 2008. Abstract 269.

PROVE 3: Adverse Events

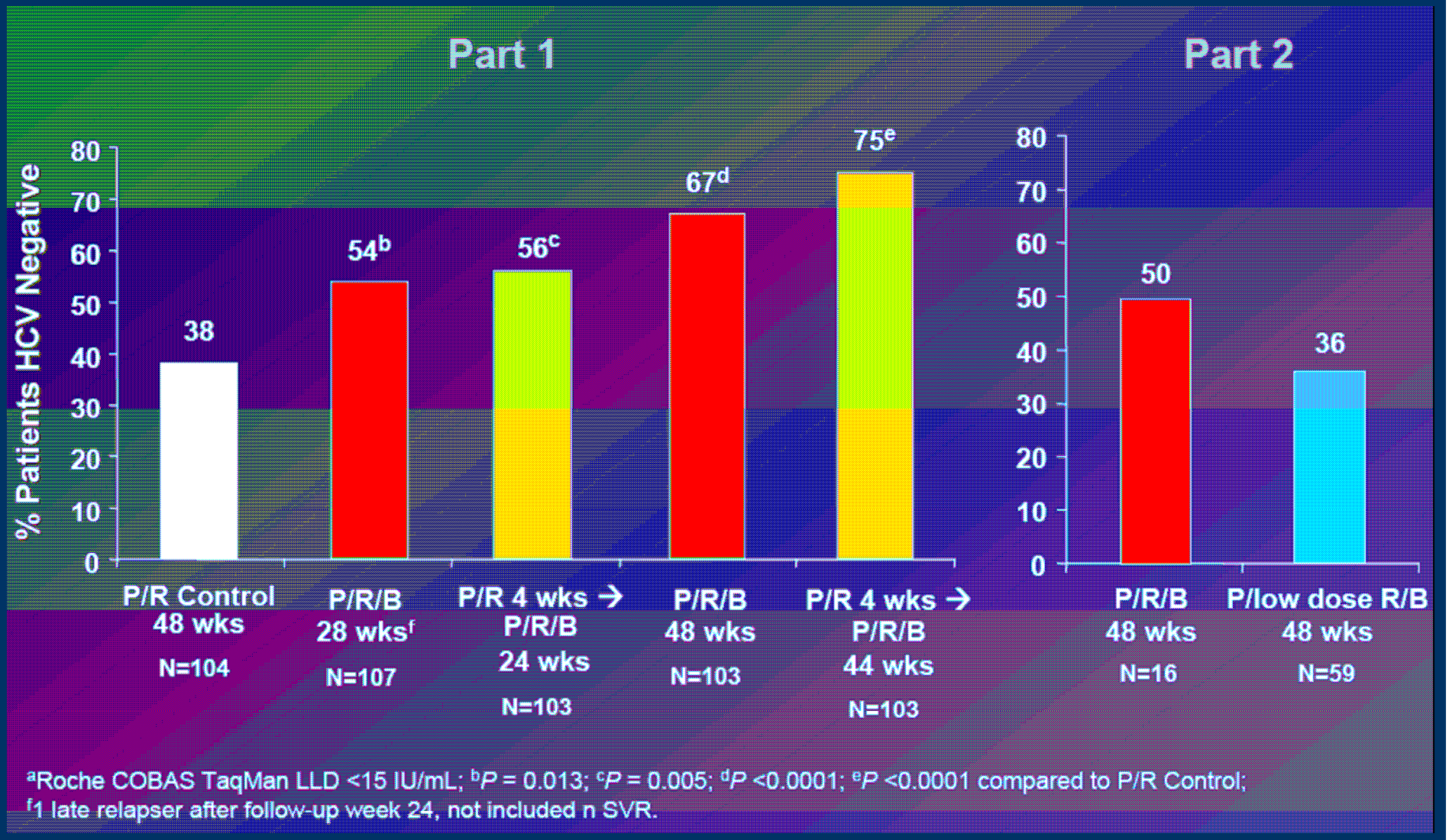
Adverse Events,* %	Kontroll-Arm (n = 114)	TVR-Arme		
		24 Wo (n = 115)	48 Wo (n = 113)	Kein RBV (n = 111)
Müdigkeit	55	64	57	45
Exanthem	17	51	54	42
Übelkeit	33	34	47	21
Pruritus	12	36	43	32
Diarrhöe	18	32	41	25

McHutchison J, et al. AASLD 2008. Abstract 269.

SPRINT-1 Study Design



Sustained Virologic Response[a]



[a]Roche COBAS TaqMan LLD <15 IU/mL; [b]$P = 0.013$; [c]$P = 0.005$; [d]$P < 0.0001$; [e]$P < 0.0001$ compared to P/R Control;
[f]1 late relapser after follow-up week 24, not included n SVR.

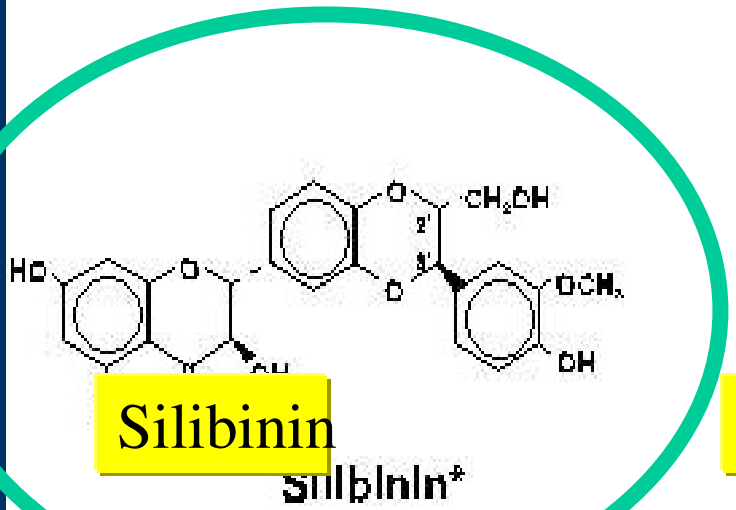
Neue Therapiekonzepte bei chronischer Hepatitis C (Auswahl)

- Modifikationen der derzeitigen Standardtherapie

- Neue Substanzen
  - Neue Interferone
  - STAT-C
  - **„Zufallstreffer“:** - Nitazoxanide
    - Silibinin

Isomere von Silymarin

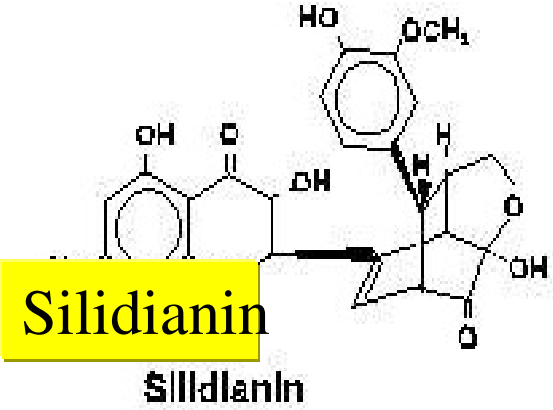
Silybum marianum *G.*



Silibinin

Isosilibinin

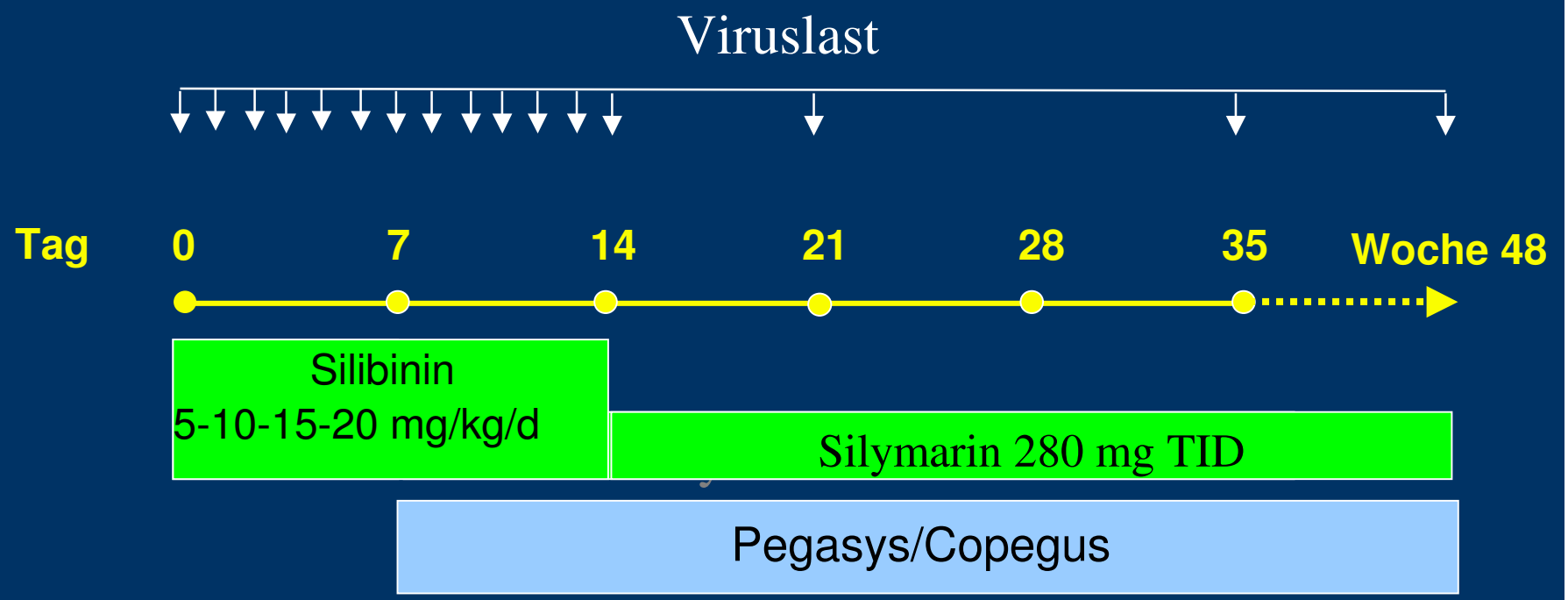
Silicristin



Silidianin

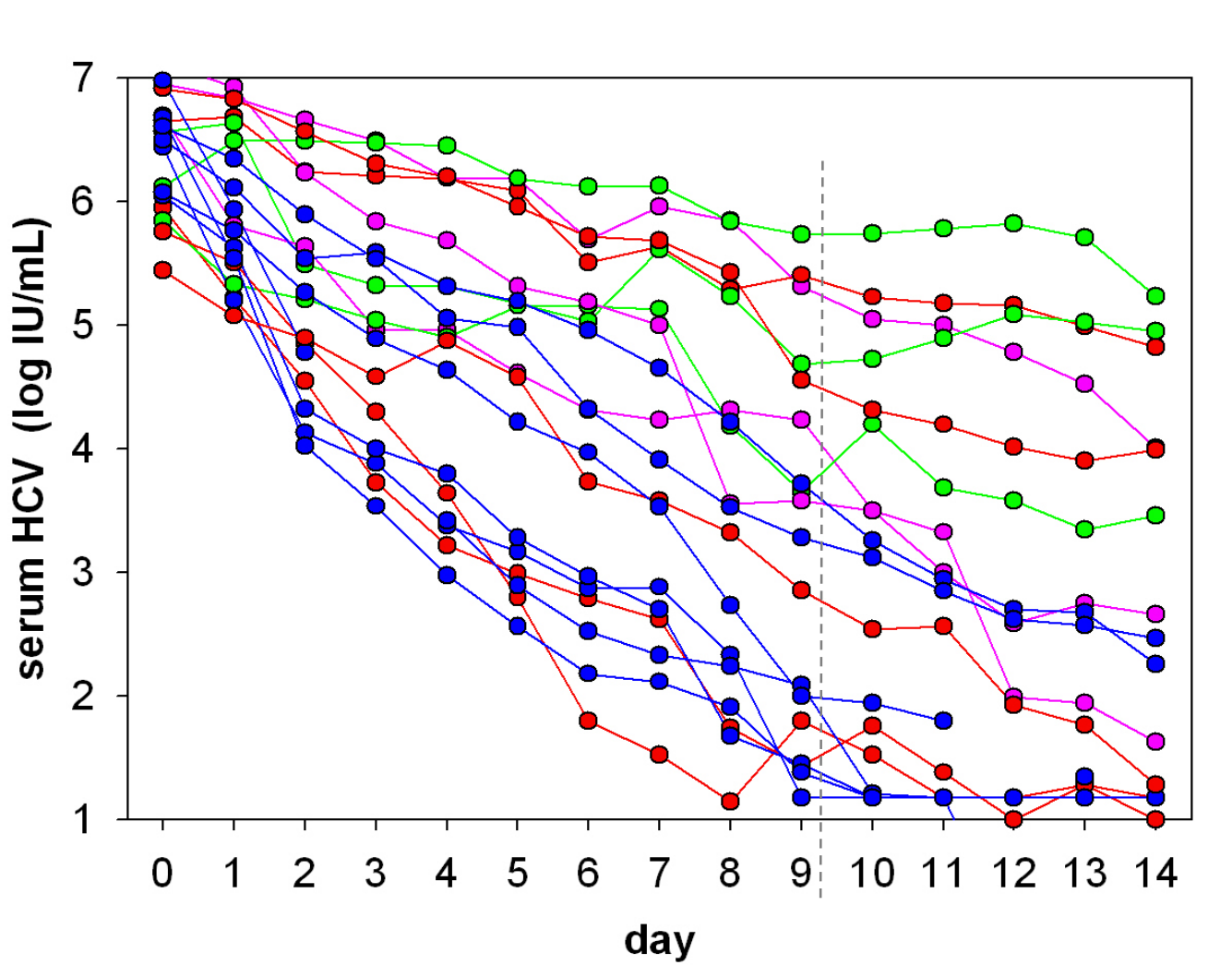
Ferenci P et al. AASLD 2008: Abstract 63

Studien Protokoll 2
(Patienten: 20 Nonresponder)



Ferenci P et al. AASLD 2008: Abstract 63

Virale Kinetik – 14 d Infusionen mit Silibinin, + PEGIFN/RBV (ab Tag 8)



Silibinin
5 mg/kg
10 mg/kg
15 mg/kg
20 mg/kg

Ferenci P et al. AASLD 2008: Abstract 63

Therapie der chronischen Hepatitis C – Zukunftsprognose

pegIFN + RBV	derzeitiger Standard
↓	
pegIFN + RBV + Proteasehemmer kürzere Therapiedauer (24 Wochen?)	in 3 Jahren
↓	
pegIFN + mehrere neue Substanzen ± RBV ?	in 8 Jahren ?
↓	
mehrere neue Substanzen ??? (kein IFN, kein RBV)	in 10 Jahren ?? In Australien läuft bereits eine Studie mit Proteaseinhibitor plus Polymeraseinhibitor; Prove of concept bei einem Schimpansen

Schlussfolgerungen

- Die chronische Hepatitis C ist heute bei 50% der Patienten mit Genotyp 1 und 4 und bei 80-90% der Patienten mit Genotyp 2 und 3 heilbar.
- Die Standardtherapie besteht in einer Kombination aus pegyliertem Interferon-α plus Ribavirin.
- Nebenwirkungen sind häufig (können jedoch oft erfolgreich behandelt werden).
- Die Indikation zur Therapie muss daher nach sorgfältiger Abwägung aller Vor- und Nachteile durch einen Spezialisten gestellt werden.
- Viele Patienten sind aufgrund von Kontraindikationen für die Therapie ungeeignet; eine frühzeitige Diagnosestellung ist wichtig.
- An weiteren Verbesserungen der Therapie wird intensiv gearbeitet; Proteasehemmer werden wahrscheinlich in Kürze Marktreife erlangen.
- Die Therapie der chronischen Hepatitis C steht kurz vor einem Quantensprung.