

Die Behandlung von Substitutionspatienten mit Hepatitis C Möglichkeiten und Grenzen

Anna Kreil

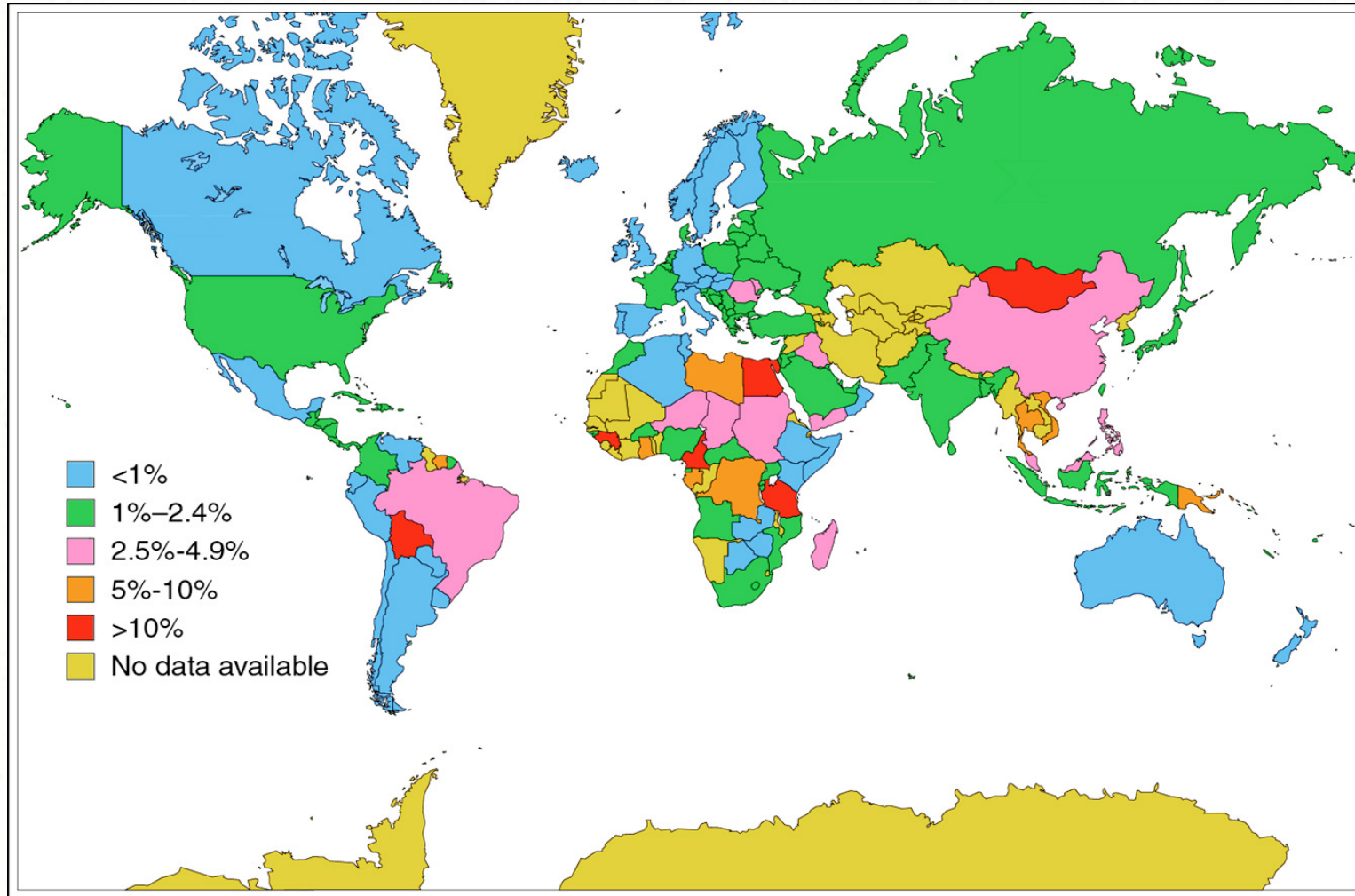
**14. Substitutions-Forum Schloss Mondsee
10. April 2011**

Otto Wagner Spital, Wien
Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien
anna.kreil@wienkav.at

Überblick

- Epidemiologie HCV
- Verlauf und Komplikationen
- Derzeitige Therapiestrategien und NW
- Zukunftsaussichten
- Möglichkeiten und Grenzen bei Substitutionspatienten
- Projekt Interfall
- Zusammenfassung

Weltweite Prävalenz

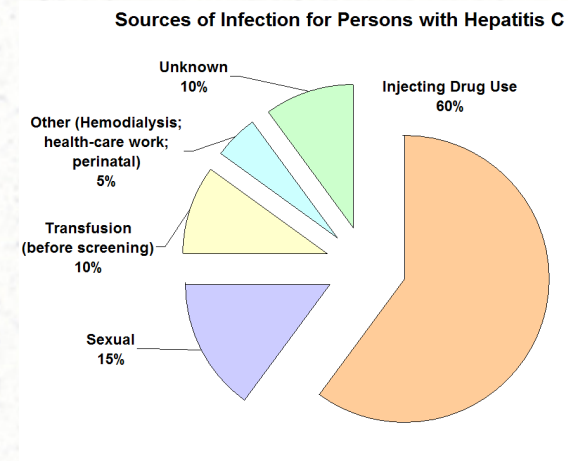


Hepatitis C - Epidemiologie

- Kleines, einzelsträngiges RNA-Virus, Flaviviren
- ~ 200 Mio. Infizierte weltweit
- ~ 50-80.000 Infizierte in Österreich

Übertragung

- Blut und Blutprodukte (Bluttransfusionen)
- Plasmaspenden
- **i.v.-Drogenabusus**
- Piercen, Tätowieren
- Sexualkontakte (<1%)
- Während Geburt von Mutter auf Kind (Risiko etwa 5%)
- Bei bis zu 10-40% bleibt Infektionsmodus unklar



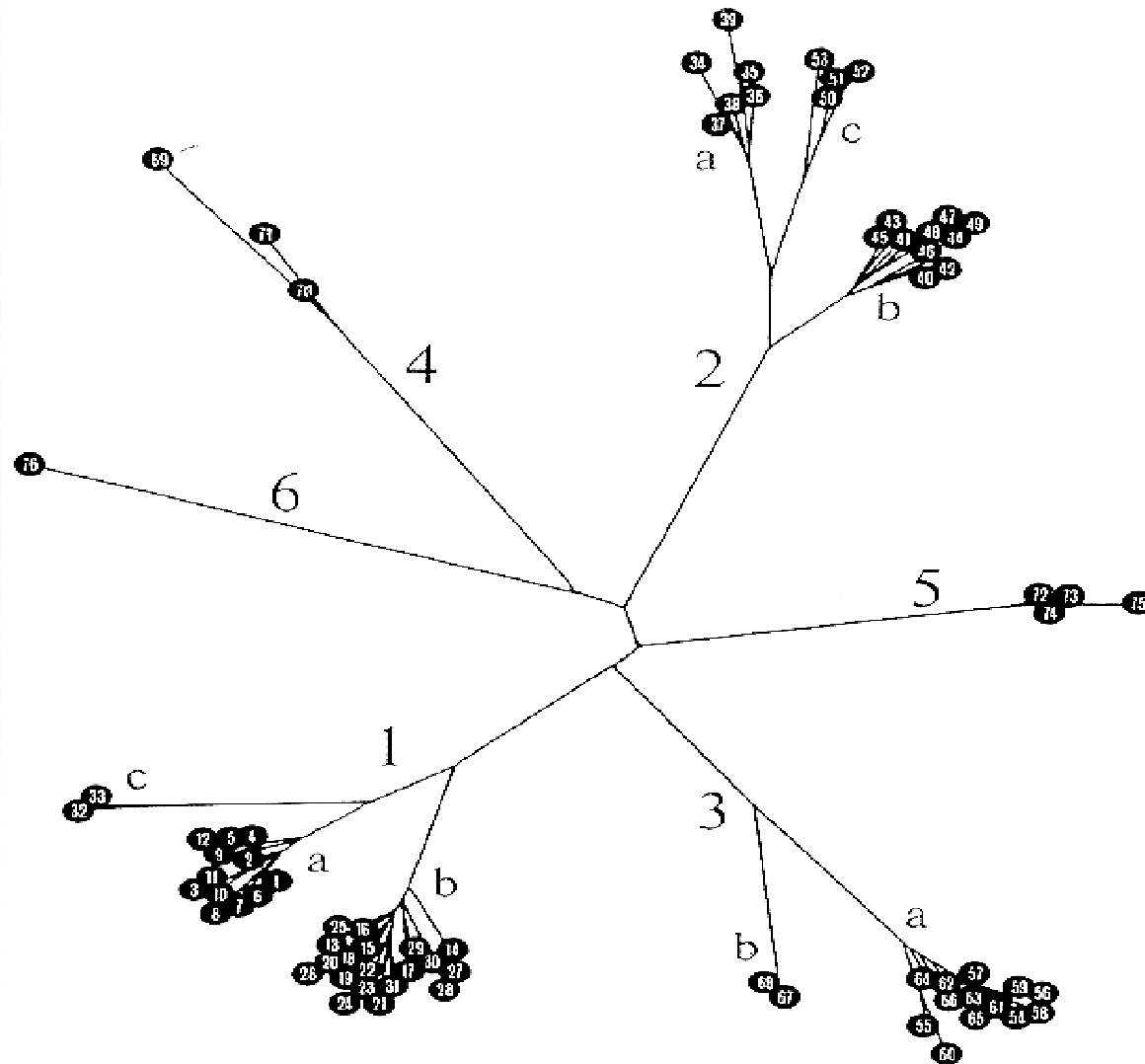
Infektionsraten IVDA

- 6 Monate nach Beginn IVD Prävalenz schon >75%, d.h. Infektion bereits früh
- Nach 1 Jahr IVD 50-80%
- Nach 8 Jahren intravenösem Drogenkonsum 99%
- > 50% aller Neuinfektionen sind auf IVD zurückzuführen

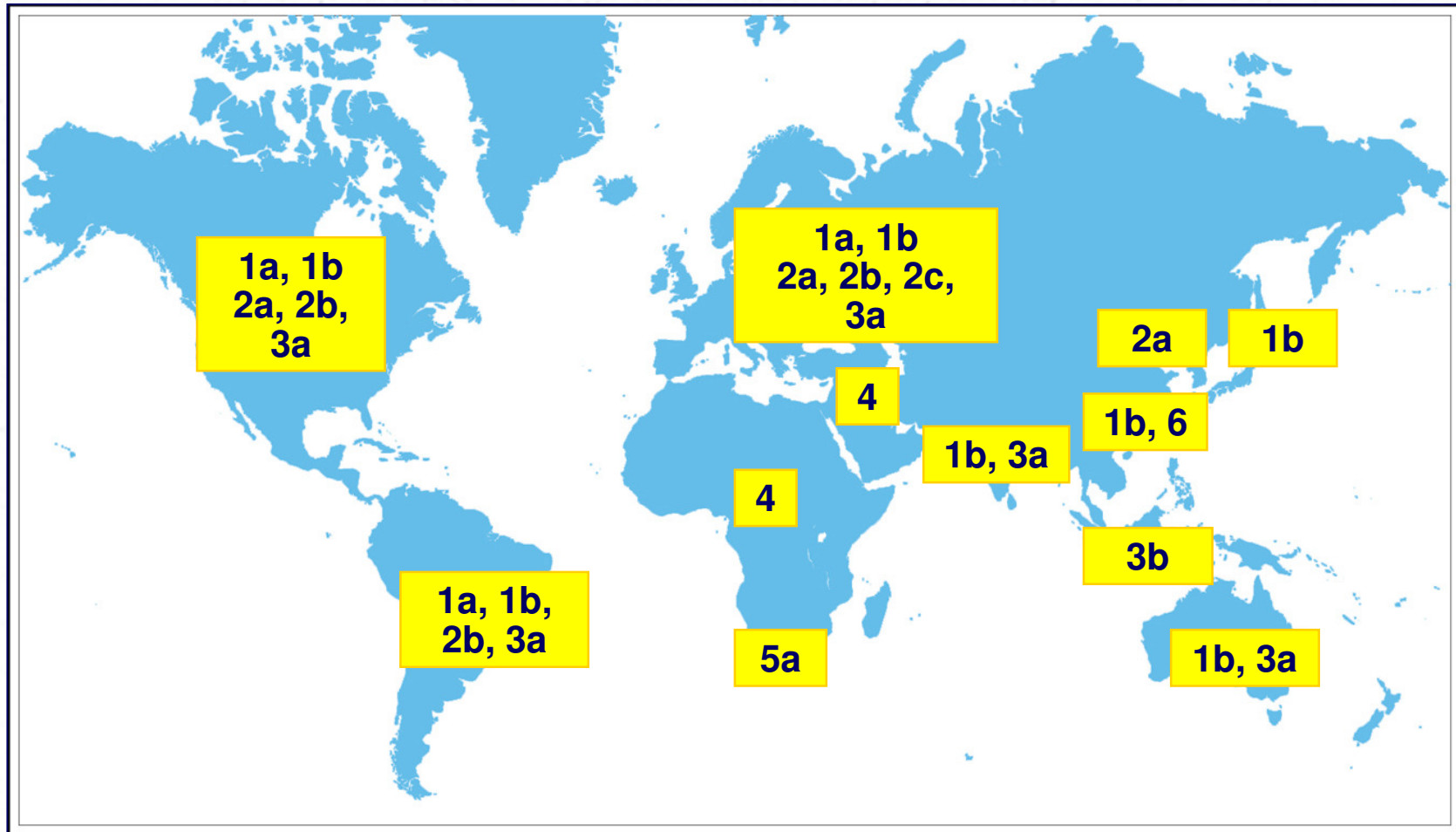
- **Behandlung als Präventionsmassnahme**

Thomas DL, et al. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:212-220. Des Jarlais DC, et al. *AIDS*. 2005;19(suppl 3):S20-S25. Vassilev ZP, et al. *Int J STD* 2006;17:621-626. Kemp R, et al. *N Z Med J*. 1998;111:50-53.

HCV Genotypen



HCV Infektion: Weltweite Verteilung der Genotypen



Bedeutung der HCV-Genotypen

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

Hepatitis C Virus - induzierte Lebererkrankungen

Infektion mit HCV

akute Hepatitis (<20%)



Ausheilung
(+/- Therapie)

chronische Hepatitis (>80%)

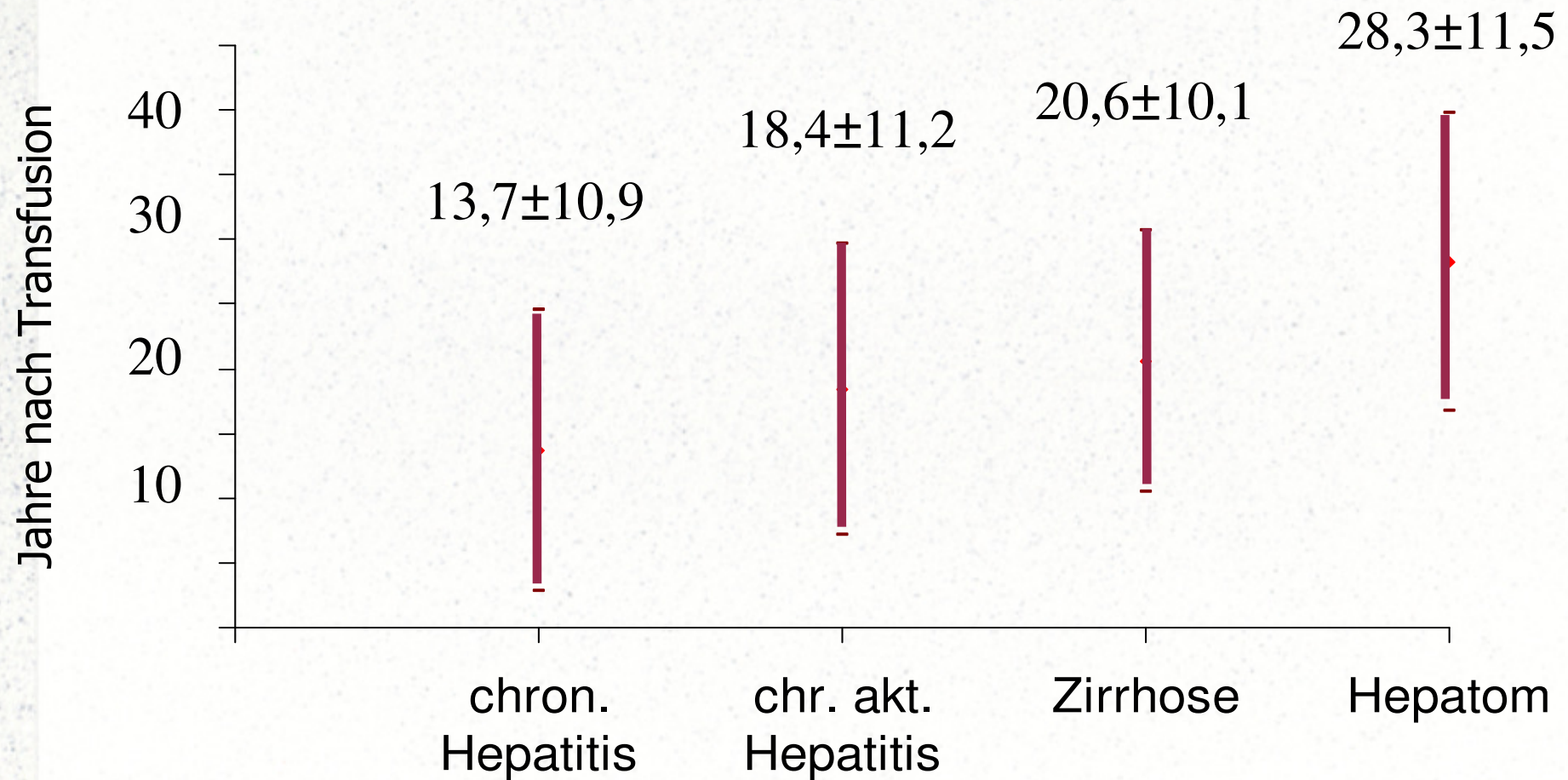


Zirrhose (bis zu 30%)



Hepatom

Mittleres Zeitintervall zwischen Transfusion und Hepatitis C assoziierten Erkrankungen (n=131)



Komplikationen

- Leberzirrhose mit portaler Hypertension
 - Aszites
 - SBP
 - Varizenblutung
- HCC
- Extrahepatische Manifestationen

Extrahepatische Manifestationen

- Hämatologische Manifestationen (Leukopenie, Thrombopenie,..)
Essential mixed cryoglobulinemia (palpable Purpura, Athralgien, Schwäche)
Monoklonale Gammopathie, Lymphome
- Autoimmunerkrankungen (SLE, Sjögren, ITP,...)
- Schilddrüsenenerkrankungen
- Nierenerkrankungen (membranoprolif. GN,...)
- Dermatologische M. (Lichen planus, Porphyria cut. tarda,...)
- Muskuloskeletale (MG, CMP,...) und neurokognitive M.

Diagnostik bei Hepatitis C

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- erhöhte Transaminasen (mind. 6 Monate)
- Hepatitis C AK pos;
HCV-RNA (PCR) pos. (quantitativ)

- Histologie
- (PCR aus Lebergewebe)

Faktoren die den Therapieerfolg beeinflussen

Patient

- Alter
- Geschlecht
- Adipositas
- Alkohol
- Rasse
- IL28 Polymorphismus

Virus

- Genotyp
- Virusmenge

Therapieversagen

Krankheitsfaktoren

- Koinfektion
- Fortgeschrittene Fibrose

Therapie

- Nebenwirkungen
- Compliance
- Dauer
- Dosis

Aktuelle Standardtherapie bei chronischer HCV

Pegyliertes Interferon- α

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

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

Plus

Ribavirin (Rebetol®, Copegus®)

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

800 mg tgl. (Genotyp 2 und 3)

Therapiedauer:

(24-)48 (72) Wochen bei Genotyp 1 und 4

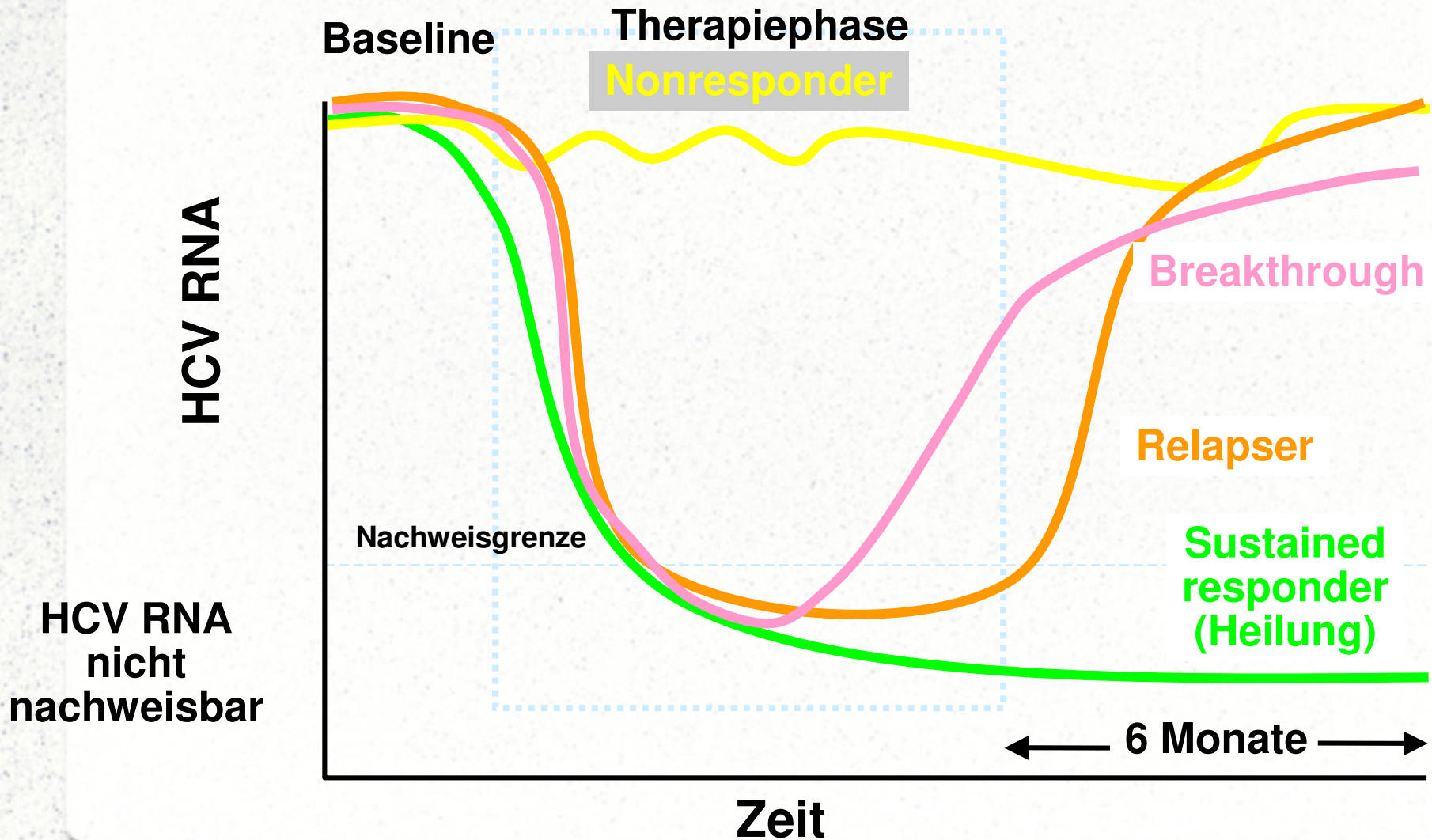
(12-)24 (48) Wochen bei Genotyp 2 und 3

Therapieziele

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

- Normalisierung der Lebenserwartung

Ansprechtypen auf antivirale Therapie



Prognosefaktoren für Therapieerfolg

- Genotyp 2 und 3 besser als 1 und 4
- Viruskonzentration im Serum
niedrige Viruskonzentration besser als hohe
- Histologie zirrhotisches Stadium ungünstig
- Alter Prognose besser bei niedrigem Alter
- Keine Coinfektion (HBV, HIV)
- (Interferonsensitivität)

Vortest mit konventionellem Interferon

Neumann AU et al. *Science*. 1998

Jessner W. et al. *Lancet* 2001

Therapieerfolg - Ansprechrate

sustained virological response:

(SVR, HCV PCR negativ 6 Monate nach Therapieende)

☞ GT 1/4 40-55 %

☞ GT 2/3 75-85 %

Fried MW et al. *N Engl J Med.* 2002

Manns MP et al. *Lancet.* 2001

Nebenwirkungen von Interferon α plus Ribavirin

Zu Therapiebeginn:

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

Dauer meist etwa 2-6 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
- Gleichzeitige Heparintherapie
- 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

Depression während Interferontherapie

Therapie der Wahl:

Seropram® (Citalopram) oder
Seroxat® (Paroxetin)

Strategie I:

Bereits vor Beginn der antiviralen Therapie mit
antidepressiver Therapie beginnen

Strategie II:

Erst beim Auftreten von Symptomen mit
antidepressiver Therapie beginnen

Konsequenzen?

- Dosisreduktion in bis zu 40 % der Patienten
- Abbruch der Therapie in bis zu 20% der Patienten

 Reduktion der Ansprechrate!

Pro und Contra der antiviralen Therapie bei HCV

Pro

- Jungendliches Alter
- Keine Comorbidität
- Keine Kontraindikationen
- Hohes Fibrosestadium
- Genotypen 2/3
- Kurze Krankheitsdauer
- Hohe Interferonsensitivität
- Kein Kinderwunsch
- Gute Compliance
- Therapiewunsch

Contra

- Fortgeschrittenes Alter
- Begleiterkrankungen
- Kontraindikationen
- Niedriges Fibrosestadium
- Genotypen 1/4
- Lange Krankheitsdauer
- Niedrige Interferonsensitivität
- Kinderwunsch
- Schlechte Compliance
- Kein Therapiewunsch

*Welcher Patient sollte womit
behandelt werden und wie lange?*

Individuelle Entscheidung!!

Neues der letzten Jahre

- Therapiedauer

GT 1 72 vs. 48 W late/nonresponder

24 vs. 48 W rapid early responder

REPEAT Study Jensen D et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005

Berg T et al. *Gastroenterology* 2006

Sanchez-Tapias JM et al. *Gastroenterology* 2006

- GT 2/3 16 (14/12) vs. 24 W responder

Ferenci P et al. *Hepatology* 2005

Jensen DM et al *Hepatology* 2006

Dalgard O et al. *Heptology* 2004

Mangia A et al. *NEJM* 2005

Neue Substanzen (GT 1)

- + **Telaprevir** (Proteaseinhibitor)

bisherige Studien zeigten höhere RVR und höhere SVR,
aber auch NW (Anämie, GI, Exanthem)

McHutchison JG, N Engl J Med. 2009 Apr 30;360(18):1827-38.

- + **Boceprevir** (Proteaseinhibitor)

Manns MP. Curr Opin Investig Drugs. 2009 Feb;10(2):181-9.

- andere...

Substitutionspatienten

Möglichkeiten und Grenzen

Vorurteile des Arztes

- Incompliance und Adherence mit hoher Drop-out Rate (80/80/80-Regel)
- geringer Therapieerfolg
- hohe Re-Infektionsrate durch Rückfälle
- unbeherrschbare psychiatrische Komplikationen
- hohe Todesrate durch andere Erkrankungen
- kein Interesse an körperlicher Gesundheit

Vorurteile des Patienten

- Nebenwirkungen
- Depressionen
- Rückfall
- Nadeln(!!!)
- Häufige Kontrollen

Re-Infektionsrate bei IVDA

Studie		FU	Reinfektionsrate
Ravnal 1998		2-18a	0-5%
Backmund 2001		1a	0
McHutchinson 2001		7a	1,8%
Maylin 2008		3a	2 %
Farley 2008		Ca 2a	ca.10 % (Gefängnis)

IVDA-Relaps

Studie			IVDA Relaps
Ravnal 1998		5a	> 50 %
Dalgard 2002		Ca 1,5a	33 %
Backmund 2001		1a	56 %

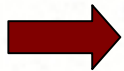
SVR-Raten

Studie	Pat.no	Therapie	SVR
Backmund et al 2001	50	3xwö IFN/Riba	36 %
Mauss et al 2004	50	PEG- α 2b/Riba	42 %
Sylvestre et al 2005	76	3xwö IFN/Riba	28 %
Schaefer et al 2007	18	Peg/Riba	72 %
Guadagnino et al 2007	53	Peg/Riba	55%
Belfiori et al 2007	24	PEG-a2b/Riba	29 %
Belfiori et al 2009	52	Peg/Riba	36/64%

Psychiatrische Erkrankungen

- Früher KI für antivirale Therapie mit IFN/Ribavirin: aktiver IVDA (6 Monate), schwere Depressionen oder bipolare Störungen, wahnhaftige Störungen, Schizophrenie/Psychosen, Angststörungen, Borderlinepersönlichkeiten,
- Aktiver Alkoholkonsum

psychiatrische Stabilität bzw. psychiatrische
Vortherapie und Substitutionstherapie
ermöglicht Interferontherapie



Interdisziplinärer Ansatz

Steigerung der Adherence

- Evaluierung der Substanzabhängigkeit und Therapie
- Evaluierung psychiatrischer Comorbiditäten/Therapie
- Evaluierung der Hepatologischen Erkrankung

→ Therapieindikation stellen und laufende interdisziplinäre Kontrolle gewährleisten

Integriertes interdisziplinäres Setting

Backmund et al, CID 2005; 40:S330-5
Sylvestre et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19:741-7

Entzug, Therapie oder beides?

- **Nicht beides gleichzeitig beginnen!**

Aufgrund der sich potenzierenden Symptomatik dramatisch reduzierte Compliance und Adherence für Entzug als auch für HCV-Therapie

- Unter stabiler Substitution Therapie möglich (vor allem GT 2/3 kurze Dauer)
- Im Rahmen eines Langzeitentzugs HCV-Therapiebeginn möglich

Projekt INTERFALL

*Patientenzahlen
in der Diagnostikambulanz (11/06-2/09)*

ca. 500 Pat.

HCV AK neg (ca 37%)



Weitere Beobachtung und
regelmäßiges screening

HCV Ak pos (ca 63%)

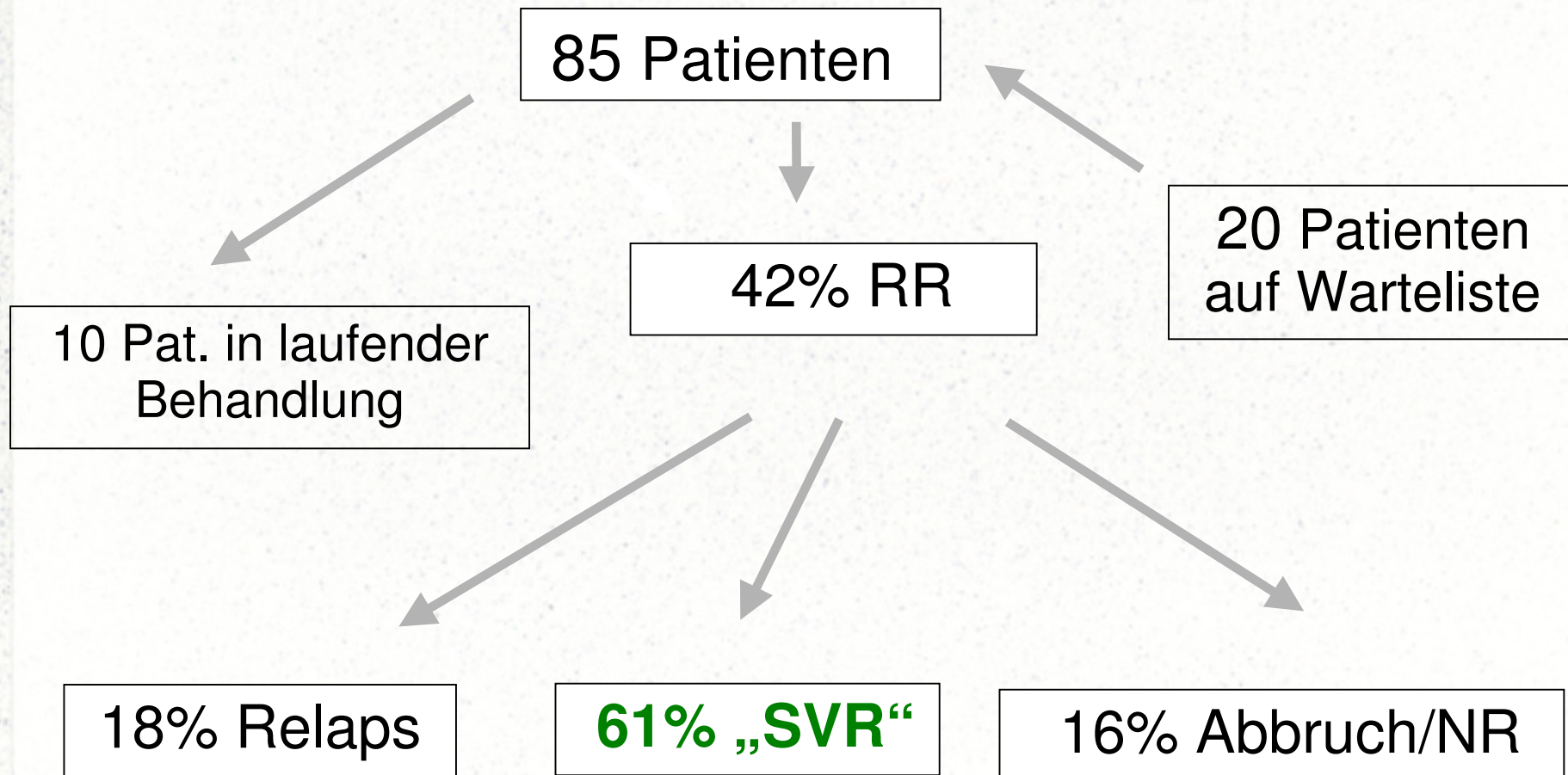


HCV PCR pos (28%)



HCV-Therapie (21%)

Therapie



Compliance und Therapiedauer

- Ca 70 % der Patienten zeigten eine sehr gute Compliance (wöchentliche Visiten) unter Therapie mit vollständiger Therapiedauer, Compliance nach TE eher schlecht
- 18 % mit gelegentlichem „Nichterscheinen“
- 12 % Reduktion der Therapiedauer um 4-10 Wochen.

Zusammenfassung

- Effektive Therapie bei Substitutionspatienten, trotz kontinuierlichem IVDA Backmund et al, Hepatolo 2001; Dalgard et al, Eur Addict Res 2002; Robaeys et al, Acta Gastroenterol Belg 2005,...
- Responserate (SVR) mit Nicht-Substitutionspatienten vergleichbar Cobra Wittchen et al, Suchtmed 2005, Backmund et al, Suchtmed 200, Schaefer, Hepatology 2007
- Reinfektionsrate 2-5 % Dalgard et al, Eur Addict Res 2002 Grebely et al. AASLD 2007, abstr. 296 Gölz et al.
- NW und Komplikationen im integrierten interdisziplinären Setting gut managebar Schaefer et al, Hepatol 2003; Jowett et al, QJM 2001; Neri et al, Clin Ther 2002

Zusammenfassung II

- Substitution reduziert IVDA und Neuinfektionsrate
- Nebenwirkungsprofil und Sicherheit ähnlich wie bei

Nicht-Substanzabhängigen Schaefer et al, Hepatol 2003; Jowett et al, QJM 2001; Neri et al, Clin Ther 2002

HCV suspizieren – diagnostizieren – therapieren
integriertes Setting - interdisziplinäre Expertise



**VIELEN DANK FÜR
DIE AUFMERKSAMKEIT!**