



Gefängnismedizin-Tage 2015 in Frankfurt

HCV und Substitution:

Aktuelle Behandlungsregime und ein Blick in die Zukunft

Ulrich R. M. Bohr

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Mögliche Interessenkonflikte

Berater- und Vortragstätigkeiten

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA

GILEAD Sciences GmbH

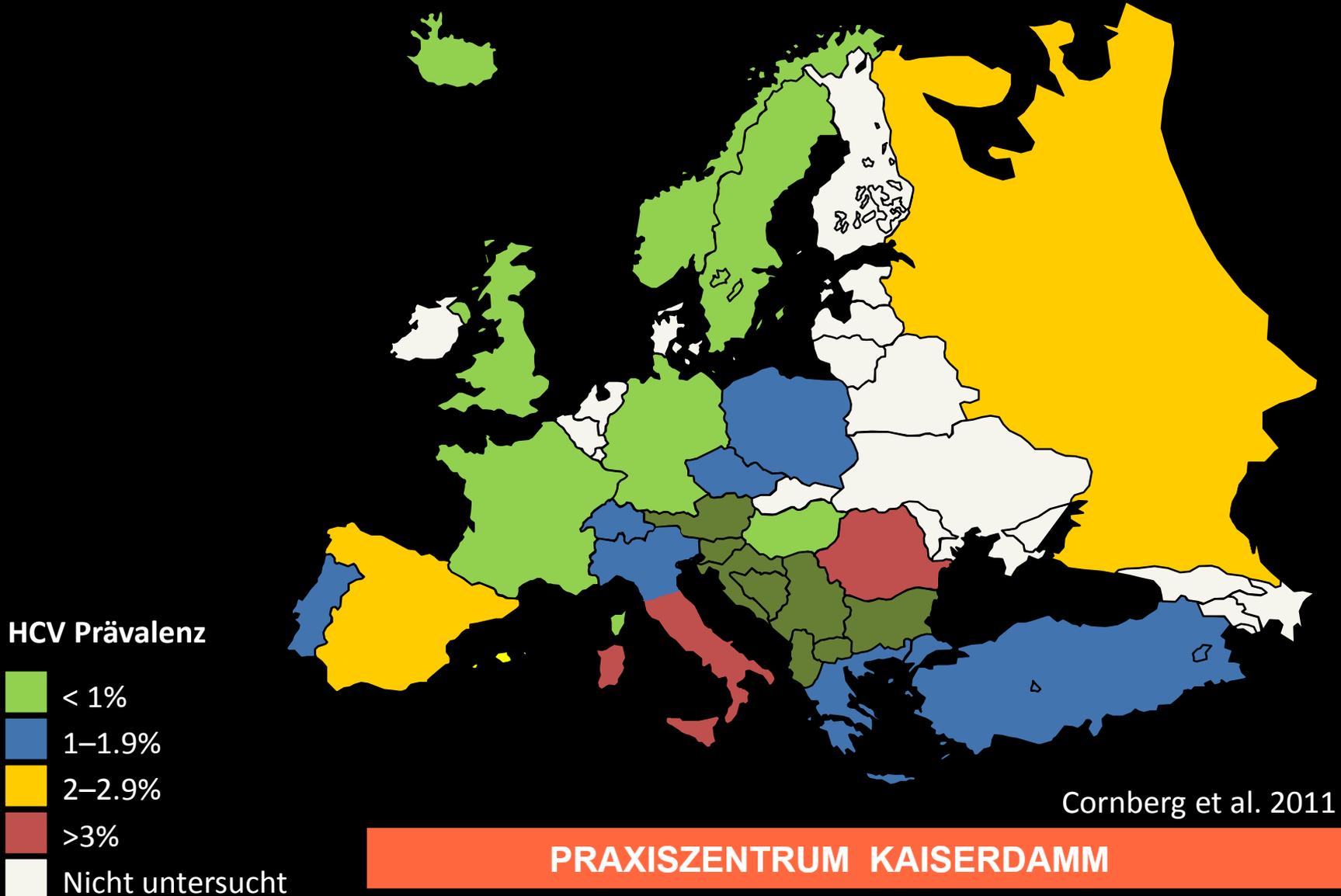
Janssen-Cilag GmbH

MSD Sharp & Dohme GmbH

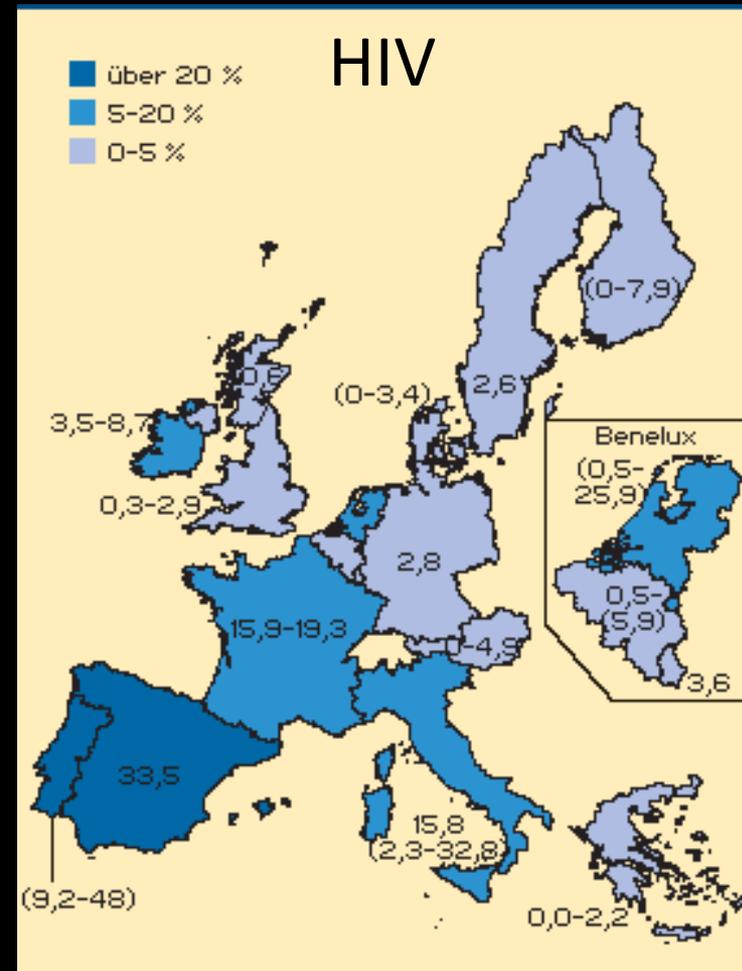
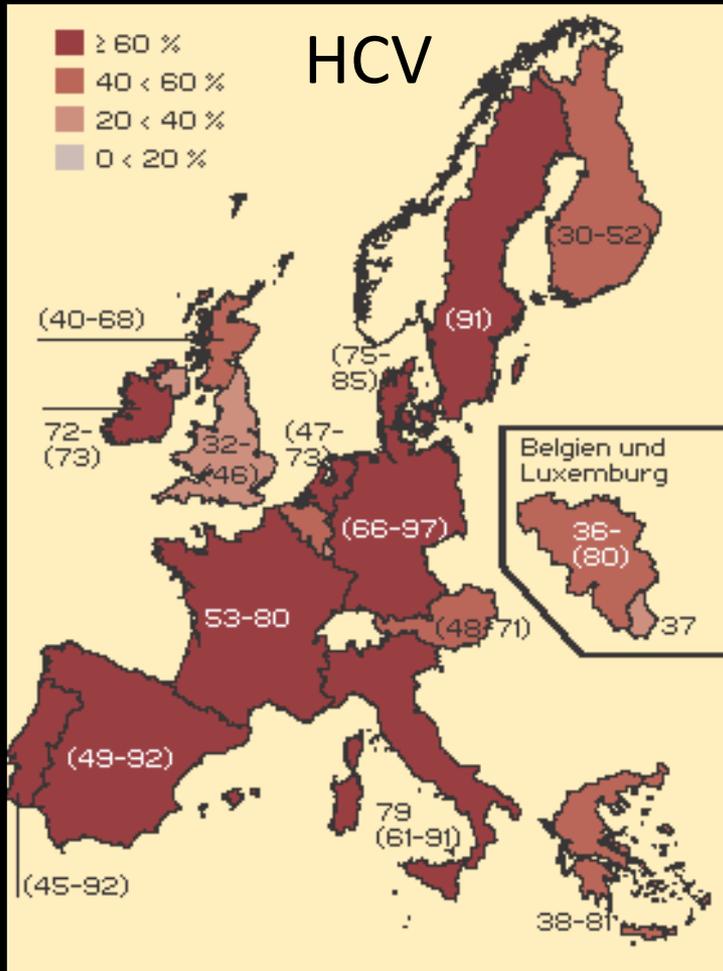
ViiV Healthcare GmbH

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Hepatitis C – Prävalenz in Europa



Prävalenz von HCV und HIV bei IVDU in Europa



emccda 2002,2003

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Hepatitis C - Diagnostisches Vorgehen

V. a. akute Hepatitis C → HCV-RNA

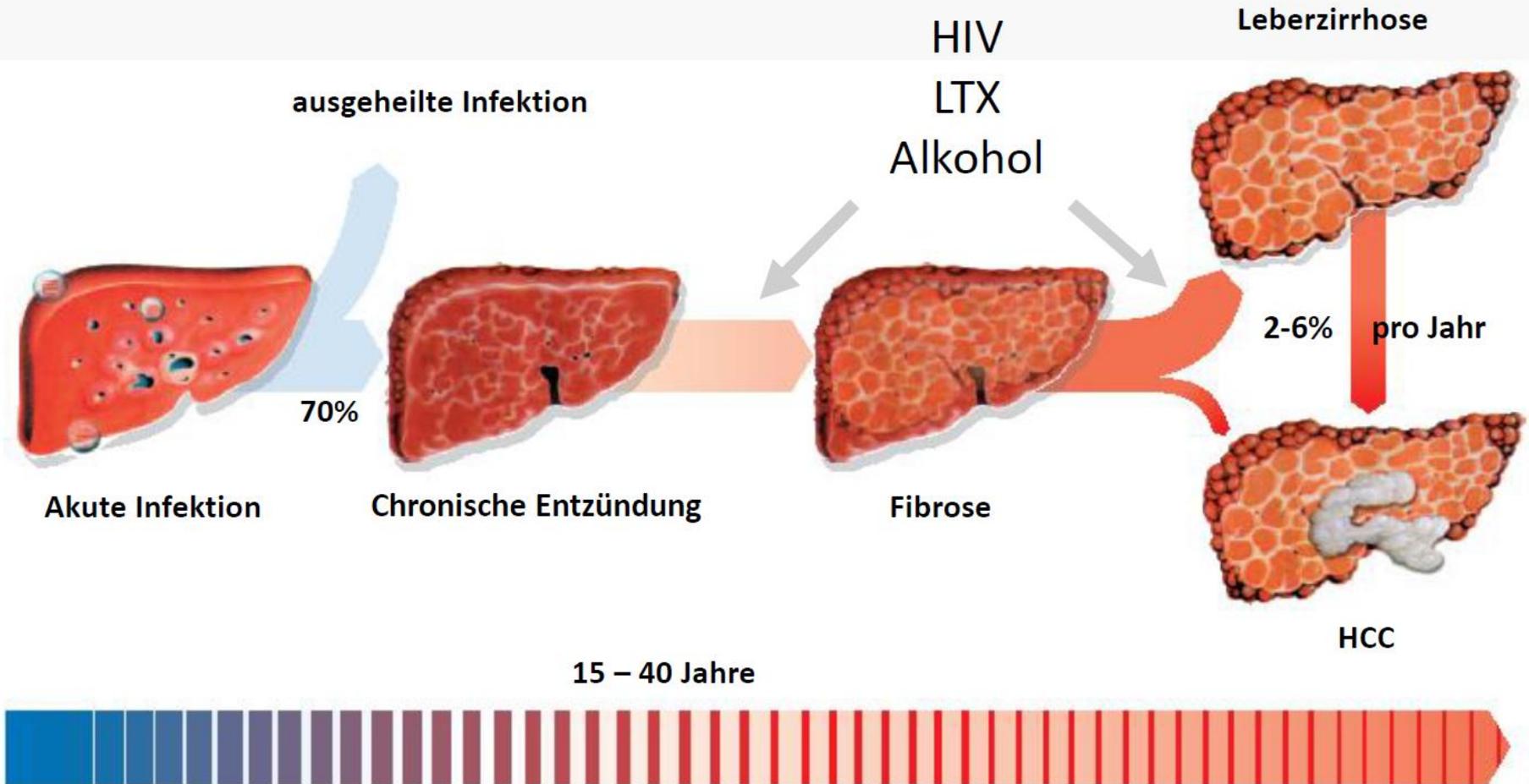
V. a. chron. Hepatitis C → HCV-AK
↓
HCV-RNA
HCV-Genotyp

Eine frühe Diagnose ist wichtig für die Prognose!

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Dres. Moll / Gölz / Bohr / Schleeauf / Naumann • Kaiserdamm 24 • 14057 Berlin • Tel. 030-301139-0 • Fax 030-301139-99

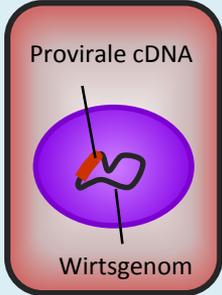
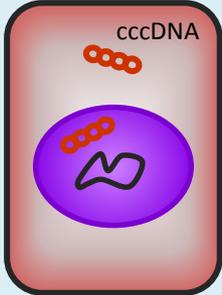
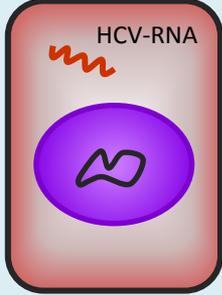
Natürlicher Verlauf der HCV-Infektion



PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Hepatitis C ist heilbar

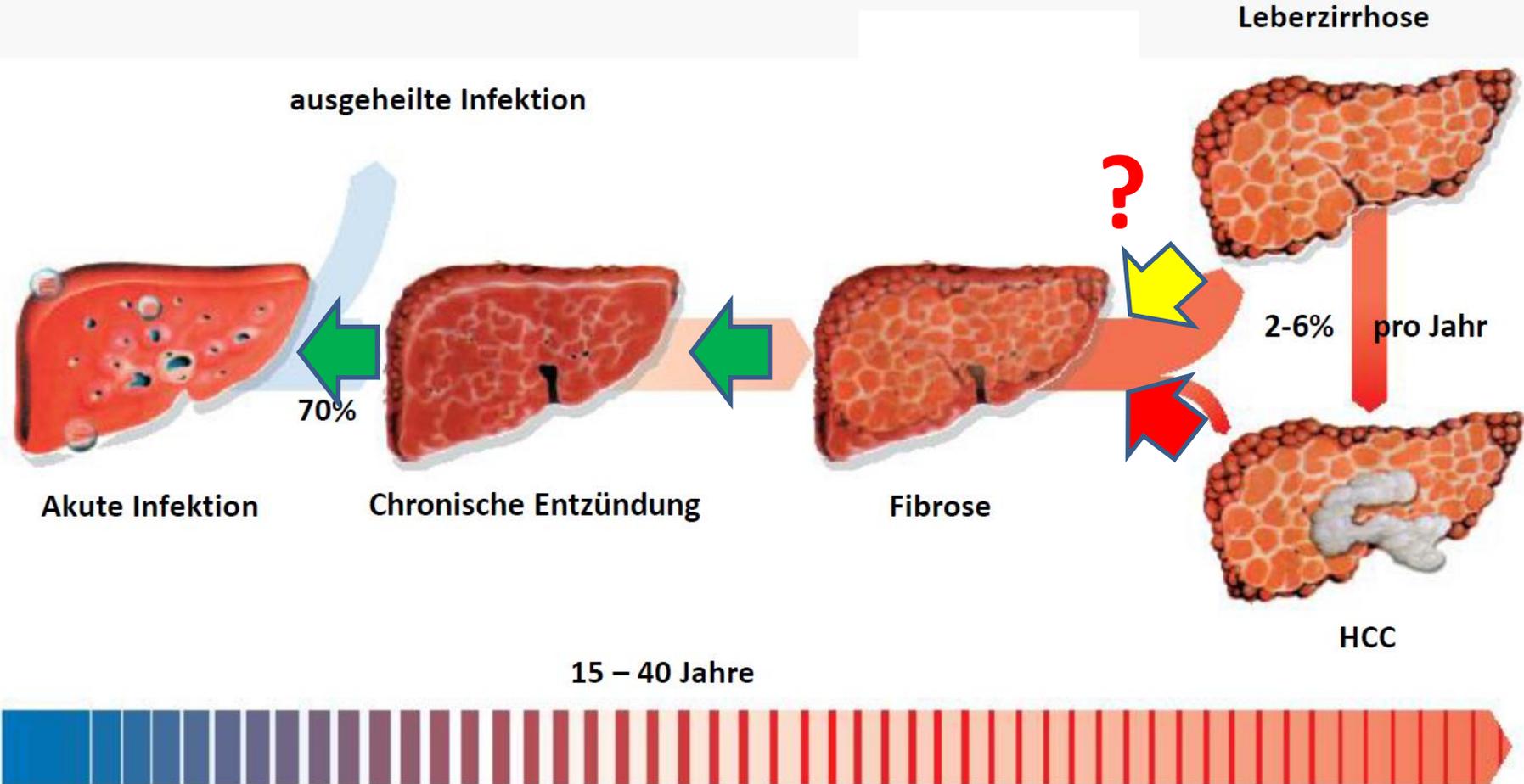
cDNA: komplementäre DNS
cccDNA: kovalent geschlossene zirkuläre DNS.

	HIV	HBV	HCV
Tägliche Virusproduktion	10^{10}	$10^{12} - 10^{13}$	10^{12}
Halbwertszeit von freien Viren (Std.)	1	3 – 24	2 – 3
Halbwertszeit von intrazellulären Viren (Std.)	Tage	Monate	Stunden
Intrazelluläres Virusreservoir	<p>JA</p>  <p>In Wirtsgenom integrierte provirale cDNA</p>	<p>JA</p>  <p>Stabile cccDNA persistiert in Hepatozyten</p>	<p>NEIN</p>  <p>Virale RNA wurde nicht in DNA konvertiert und liegt nur im Zytoplasma vor</p>
Behandlungsziel	Lebenslange Virussuppression	Langfristige Virussuppression	Clearance (SVR)

Soriano et al. 2008, Kieffer et al. 2010

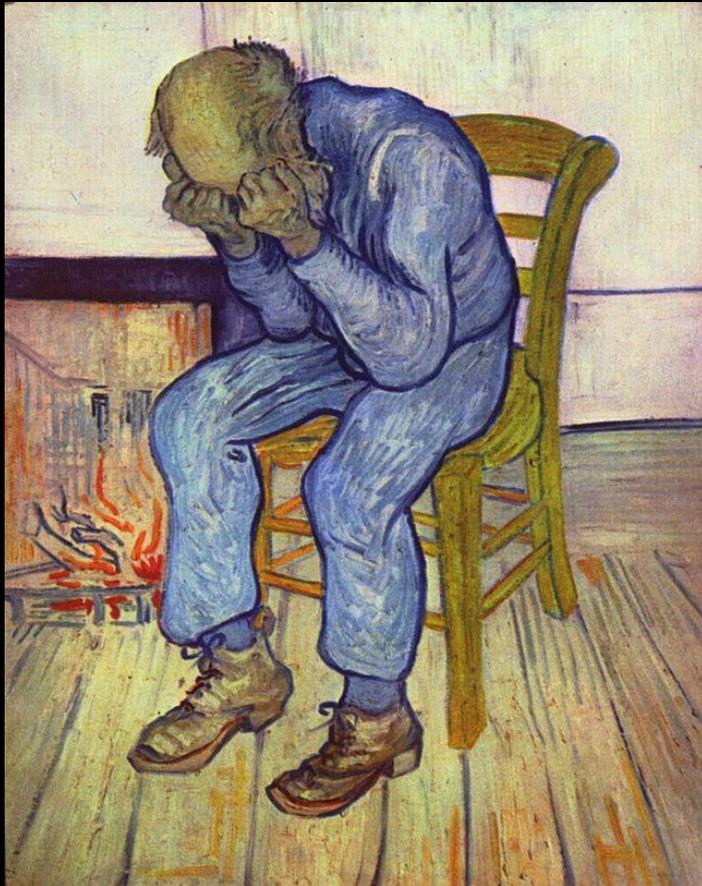
PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Chancen der Heilung



PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Psychiatrische Komorbidität bei IVDU



An der Schwelle zur Ewigkeit
Vincent van Gogh, 1890

Untersuchung von IVDU (n = 347):

Angststörung	15%
Depressive Störungen	7%
Narzistische PKS	22%
Psychotische Störung	10%
Borderline PKS	16%
Dissoziale PKS	7%
Keine psychiatrische Erkrankung	23%

Gölz 2008

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Fibrosegradbestimmung

Schnelle, **schmerzlose** und absolut nicht-invasive Untersuchung der Leber...

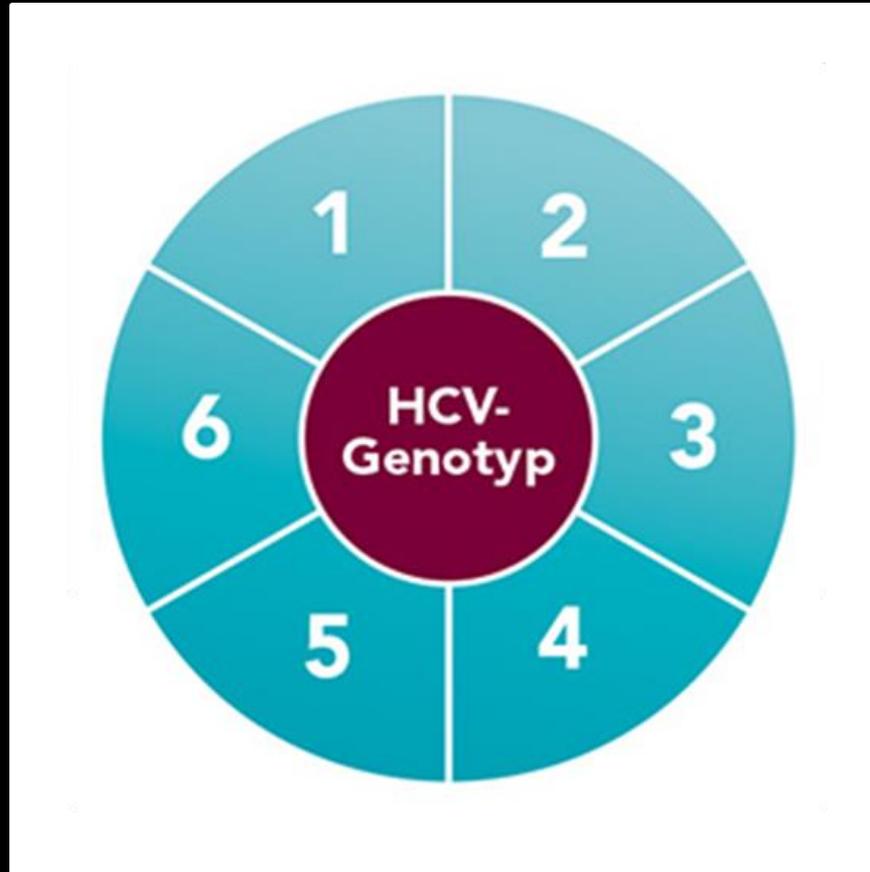


Haben Sie jemals davon gehört – **FibroScan®** ?

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Dres. Moll / Gölz / Bohr / Schleeauf / Naumann • Kaiserdamm 24 • 14057 Berlin • Tel. 030-301139-0 • Fax 030-301139-99

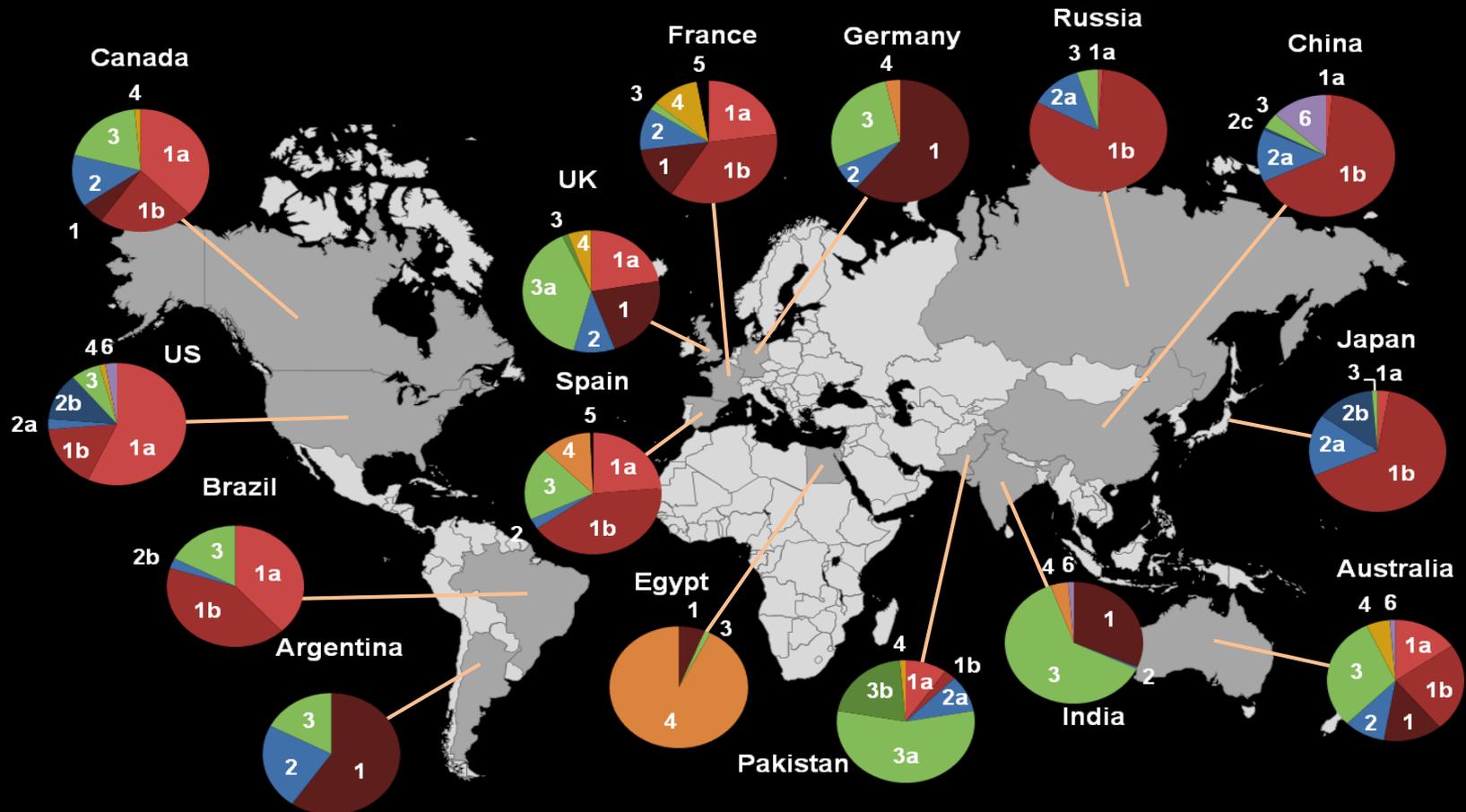
HCV-Genotyp



PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

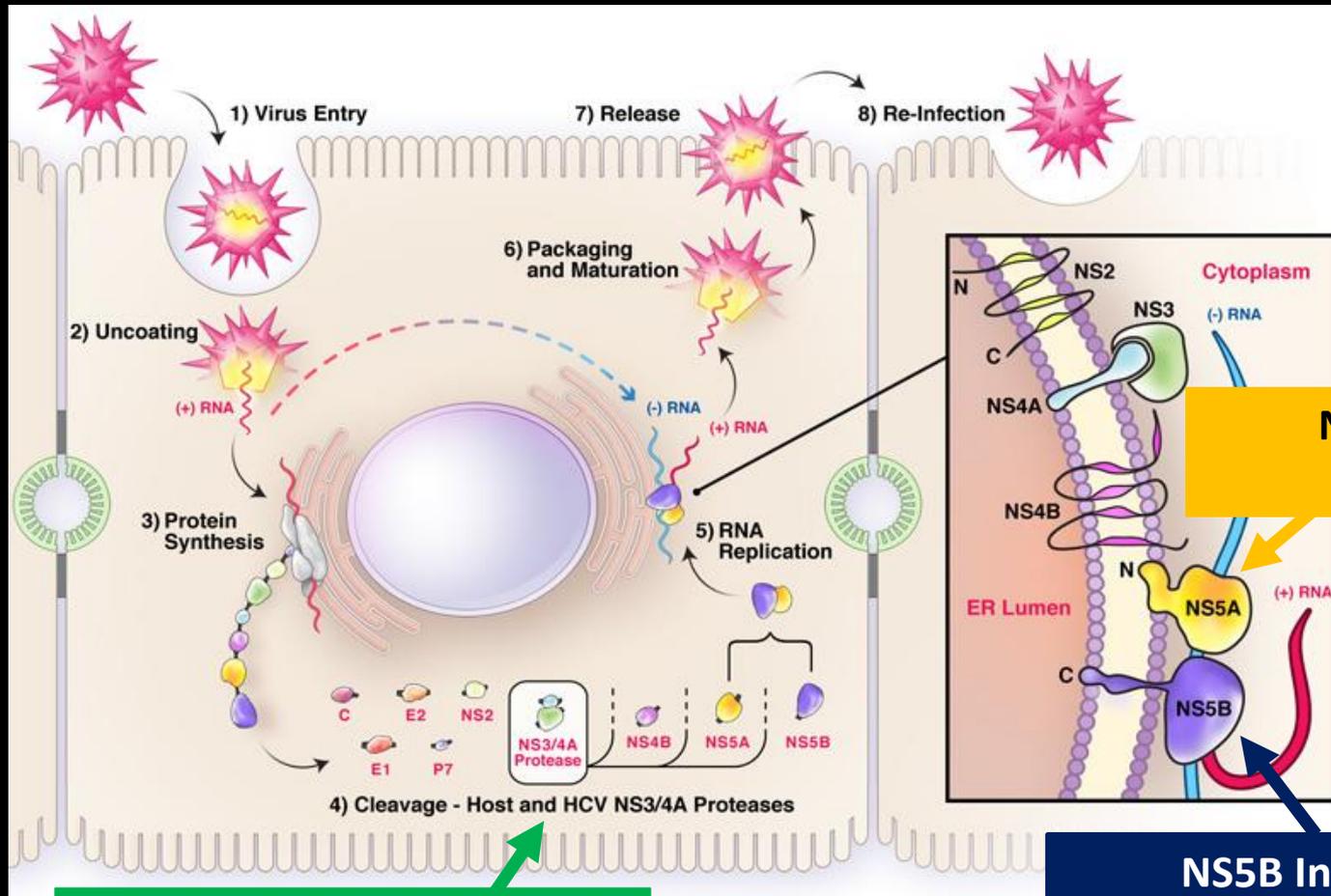
Dres. Moll / Gölz / Bohr / Schleeauf / Naumann • Kaiserdamm 24 • 14057 Berlin • Tel. 030-301139-0 • Fax 030-301139-99

Verteilung der Hepatitis C Genotypen



PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

HCV-Replikationszyklus



NS3/4A Protease Inhibitoren (-previr)

NS5A Inhibitoren (-asvir)

NS5B Inhibitoren (-buvir)

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

HCV direct acting agents (DAAs)

NS3/4A Protease Inhibitoren (-previr)

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Paritaprevir/r

NS5A Inhibitoren (-asvir)

Daclatasvir
Ledipasvir
Omitasvir

NS5B Inhibitoren (-buvir)

Sofosbuvir
Dasabuvir

Pipeline

Faldaprevir
Asunaprevir
MK-5172
GS-9451
Narlaprevir
Danoprevir/r
Vaniprevir
Sovaprevir
ACH-2684
ABT-493
VX-500
IDX-320

MK-8742
Samatasvir (GSK2336805)
ACH-2928
BMS-824383
PPI-461
PPI-667
AZD-7295
ACH-3102
ABT-530

GS-9669
ABT-072
Filibuvir
Setrobuvir (ANA-598)
BMS-791325
Tegobuvir
RG7129
Lomibuvir (VX-222)
TMC-649128
MK-3281
INX-189
IDX-375
Mericitabine
VX-135 (ASL-2200)

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

HCV direct acting agents (DAAs)

NS3/4A Protease Inhibitoren
(-previr)

NS5A Inhibitoren
(-asvir)

NS5B Inhibitoren
(-buvir)

Telaprevir
Incivo®

Daclatasvir
Daklinza®

Sofosbuvir
Sovaldi®

Boceprevir
Victrelis®

Ledipasvir

Harvoni®

Sofosbuvir

Simeprevir
Olysio®

Paritaprevir/r

Viekirax®

Omitasvir

Dasabuvir

Exviera®

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit und HCV-Therapie: Medikamenteninteraktionen

Analgesics	Daclatasvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	OBV/PTV/r	OBV/PTV/r + DSV	Simeprevir	Sofosbuvir
Buprenorphine	◆	■(1)	■(1)	■(1)	◆	◆
Diamorphine	◆	◆	■(1)	■(1)	◆	◆
Methadone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Morphine	◆	◆	■(1)	■(1)	◆	◆

◆ No clinically significant interaction expected

■ Potential interaction that may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration

- (1) No a priori dose adjustment is required for the opioid. Monitor for side effects and decrease dose, if needed. No change in exposure of HCV-medicament.

Fall: Frau 50J mit HIV/HBV/HCV-Koinfektion, IVDU

- Chronische HCV-Infektion Genotyp 1a, ED 2002
 - Aktuell: HCV-RNA 4.495.099 Kop/ml
 - GOT 88,2 U/l (10-35), GPT 56,4 U/l (10-35), GGT 66 U/l (0-40)
 - keine Synthesestörung, Thrombozyten 212
 - Fibroseggrad F3-4 (FibroScan 13,4 kPa)
 - 2007 PEG-IFN/RBV: Non Response
 - 2013 TPV/PEG-IFN/RBV: Abbruch wegen STOP-Kriterien, (IL28B: T/C)
- HIV-Infektion ED 2002, CDC B2 (Carcinoma in situ der Portio 2009)
 - Aktuell: ART mit TDF/FTC + RAL seit 01/2013 (Umstellung für die HCV 3-fach Therapie)
 - CD4 = 1026/ μ l (36%), VL = 0 Kop/ml
 - HLA-B5701 negativ
 - ART: Vorbehandlung, mit TDF + 3TC +ATV/r
 - Keine Resistenzen
- HBV-Infektion ED 2002
 - Aktuell: HBV-DNA = 0 IU/ml, HBs-AG +, Anti HBs -, AntiHBc +, Hbe-AG +, Anti-Hbe -
- Polytoxikomanie mit führender Opiatabhängigkeit
 - IVDU, Substitutionstherapie seit 2002
 - Aktuell: Substitution 08/2014 beendet nach Abdosierung, kein Substanzgebrauch
- Psoriasis vulgaris
- Migraine
- Multiple Sklerose ED 1991, Diagnose in der Schwangerschaft, keine Schübe ab 1992

#19876

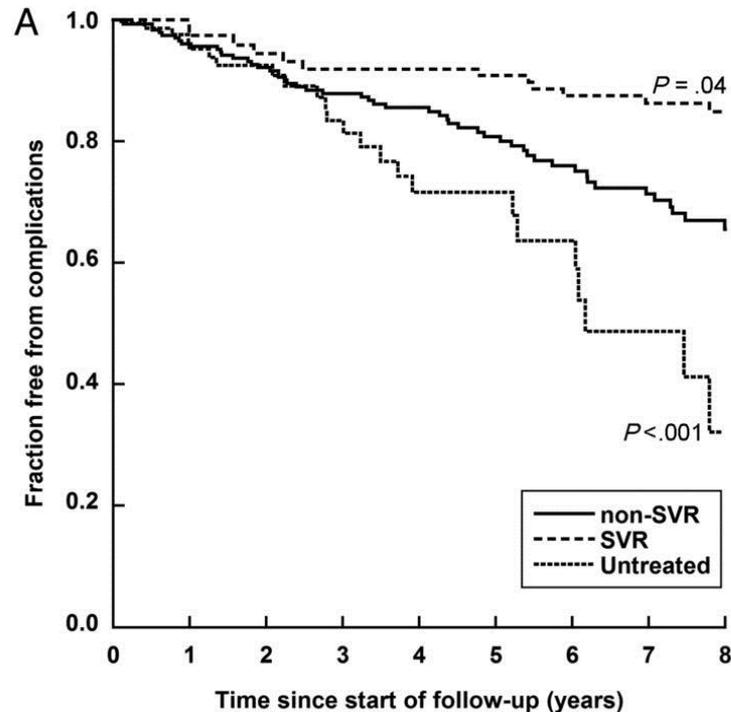
PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Fall: Frau 50J mit HIV/HBV/HCV-Koinfektion, IVDU

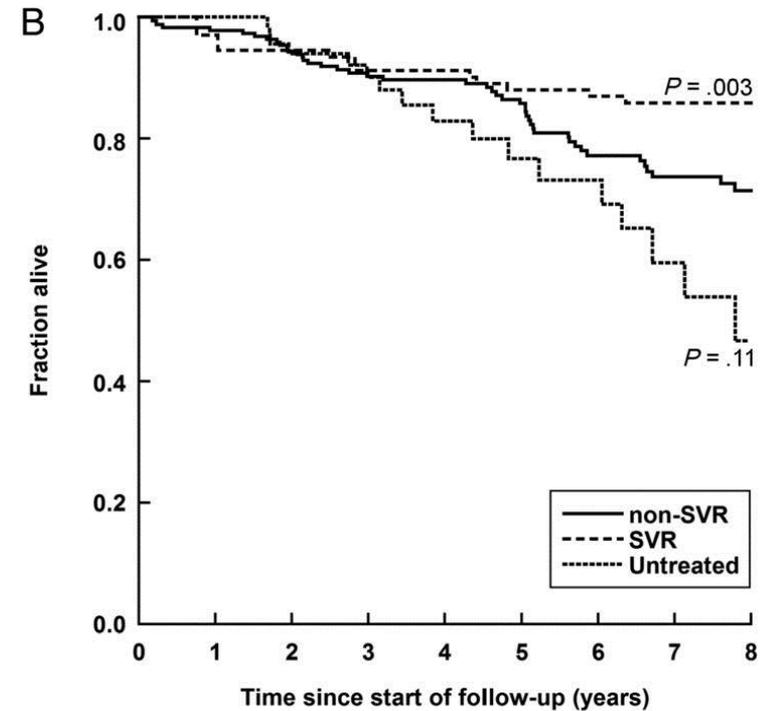
1. Wann behandeln?

- A: Behandlung ist nicht (mehr) möglich
- B: Behandlung ist im Moment nicht notwendig
- C: so schnell wie möglich

Cumulative risk of complications or death in HCV-infected Patients with Child-Pugh Class A Cirrhosis



No. at risk for non-SVR:	127	176	135	85	44
SVR:	24	67	81	77	61
Untreated:	200	58	26	13	3



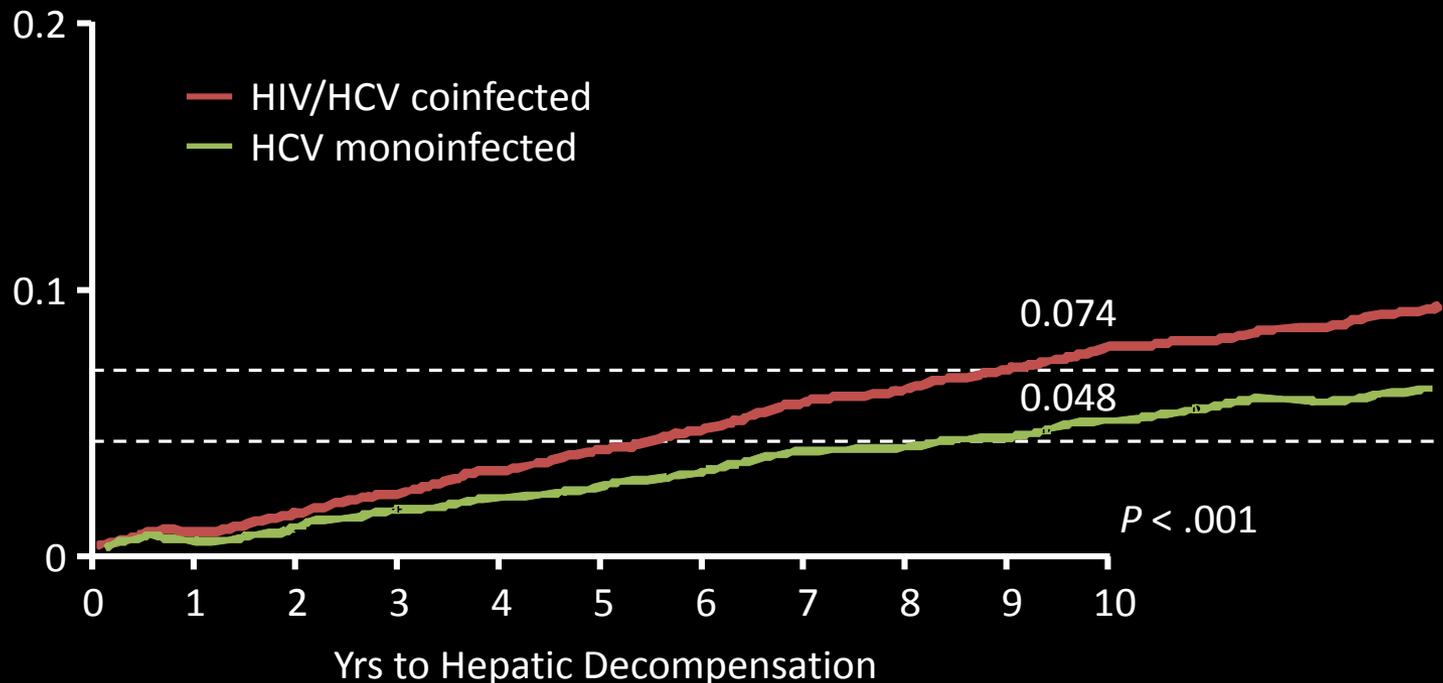
No. at risk for non-SVR:	127	176	135	85	44
SVR:	24	67	82	77	61
Untreated:	200	58	26	13	3

Aleman S et al. Clin Infect Dis. 2013;57:230-236

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

HIV/HCV Coinfection vs Monoinfection: Cumulative Incidence of Decompensation

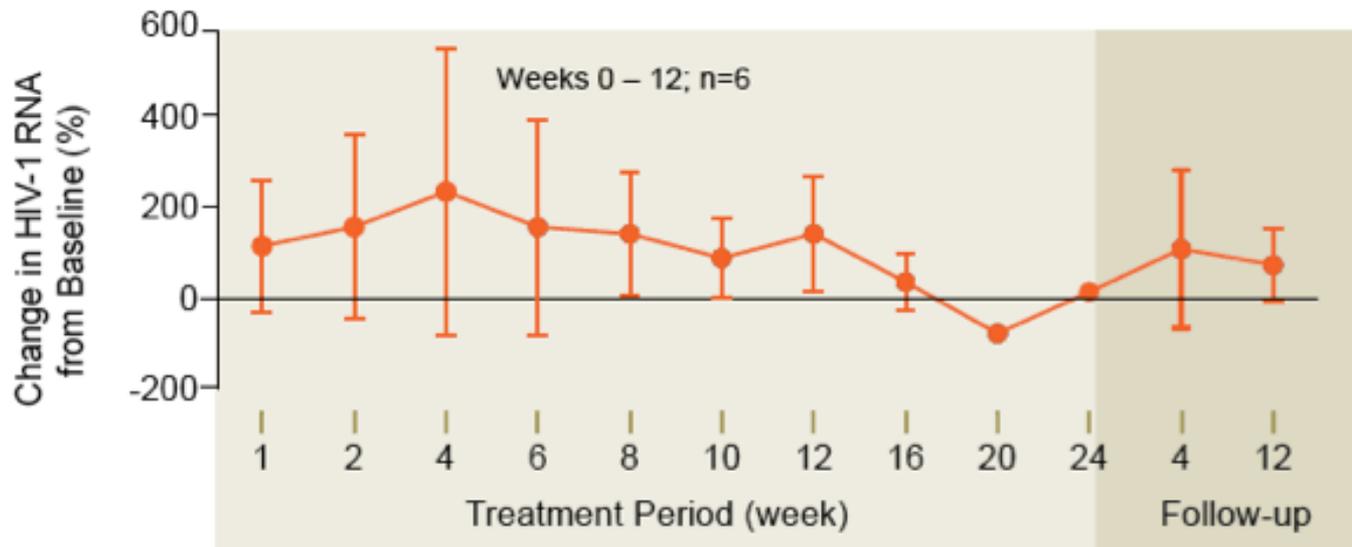
- 10-year hepatic decompensation risk 83% higher in coinfecting patients
 - Adjusted HR 1.83 (95% CI: 1.54-2.18)



Lo Re V, et al. IAC 2012. Abstract WEAB0102

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Ist eine HCV-Behandlung sicher hinsichtlich HIV?



- ◆ Two patients with transient HIV viral breakthrough
 - Both with documented nonadherence to ART
- ◆ No decrease in CD4 T-cell % with treatment
 - Decrease in absolute CD4 T-cells consistent with known ribavirin-mediated decrease in lymphocytes

PHOTON-1 Study

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Fall: Frau 50J mit HIV/HBV/HCV-Koinfektion, IVDU

2. Welche Therapie?

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Dres. Moll / Gölz / Bohr / Schleeauf / Naumann • Kaiserdamm 24 • 14057 Berlin • Tel. 030-301139-0 • Fax 030-301139-99

Kontraindikationen für Interferone

- Schwere psychiatrische Erkrankung (auch in der Vorgeschichte)
- Schwere Leberfunktionsstörungen
 - ohne HIV Leberzirrhose Child B \geq 7 Punkte
 - bei HIV/HCV-Koinfektion Leberzirrhose Child A \geq 6 Punkte
- über die Hepatitis B od. C hinaus bestehende weitere Leberschädigung
- Autoimmunerkrankungen/Prädisposition für Autoimmunerkrankungen
- schwere schwächende Erkrankungen
- Herzkrankheiten (auch in der Anamnese)
- Kombination mit Medikamenten, die d. Immunsystem unterdrücken
- Kombination mit potenz. myelosuppr. Substanzen
- Schilddrüsenerkrankung, die sich medikamentös nicht ausreichend einstellen lässt
- Psoriasis
- ophthalmolog. Störungen (z. B. diabet. od. hypertensive Retinopathie)
- nach Transplantation

DGVS-Therapieempfehlungen HCV Genotyp 1

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN ¹	TE ²	BOC/TVR ³	TN ¹	TE ²	BOC/TVR ³
LDV + SOF	8	x ⁴					
LDV + SOF	12	x	x	x			
LDV + SOF + RBV	12				x	x	x
LDV + SOF	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
LDV + SOF + RBV	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
PTV/r + OMV + DSV (1b) ⁶	12	x ⁶	x ⁶				
PTV/r + OMV + DSV + RBV	12	x ⁷	x ⁷		x ⁸	x ⁸	
PTV/r + OMV + DSV + RBV	24				x ⁸	x ⁸	
SMV + SOF ± RBV	12	(x) ⁹	(x) ⁹		(x) ⁹	(x) ⁹	
DCV + SOF ± RBV	12/24	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰			

¹ TN, therapienaiv.

² TE, therapieerfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

³ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir und/oder Telaprevir.

⁴ Für Frauen und für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen.

⁵ Nur bei negativen Prädiktoren wie z. B. dekompenzierte Leberzirrhose oder Versagen einer DAA-Vortherapie.

⁶ Nur für Patienten mit einer HCV-Subtyp 1b-Infektion.

⁷ Für Patienten mit einer HCV-Subtyp 1a-Infektion.

⁸ Bei Patienten mit einer HCV-Subtyp 1a-Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90/nl, Albumin < 35 g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen.

⁹ Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten von Phase-3-Studien vorliegen.

¹⁰ Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten zu Patienten mit Leberzirrhose bzw. aus Phase-3-Studien vorliegen.

Fachinformation Harvoni

Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4</i>		
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen. – 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). – 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. – 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

Fachinformation Harvoni

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Kosten der DAAs (4 Wochen-Packung)

Sofosbuvir (Sovaldi®)	19.999,46 €
Simeprevir (OLYSIO®)	16.245,96 €
Daclatasvir (Daklinza®)	13.325,25 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)	22.260,88 €
Paritaprevir/r/Omitasvir (Viekirax®)	16.995,00 €
Dasabuvir (Exviera®)	1.655,00 €

Rote Liste Online, Stand 12/2015

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

DGVS-Therapieempfehlungen HCV Genotyp 2

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + RBV	12	x	x	x	x ³
DCV + SOF ± RBV	12		(x) ⁴		(x) ⁴

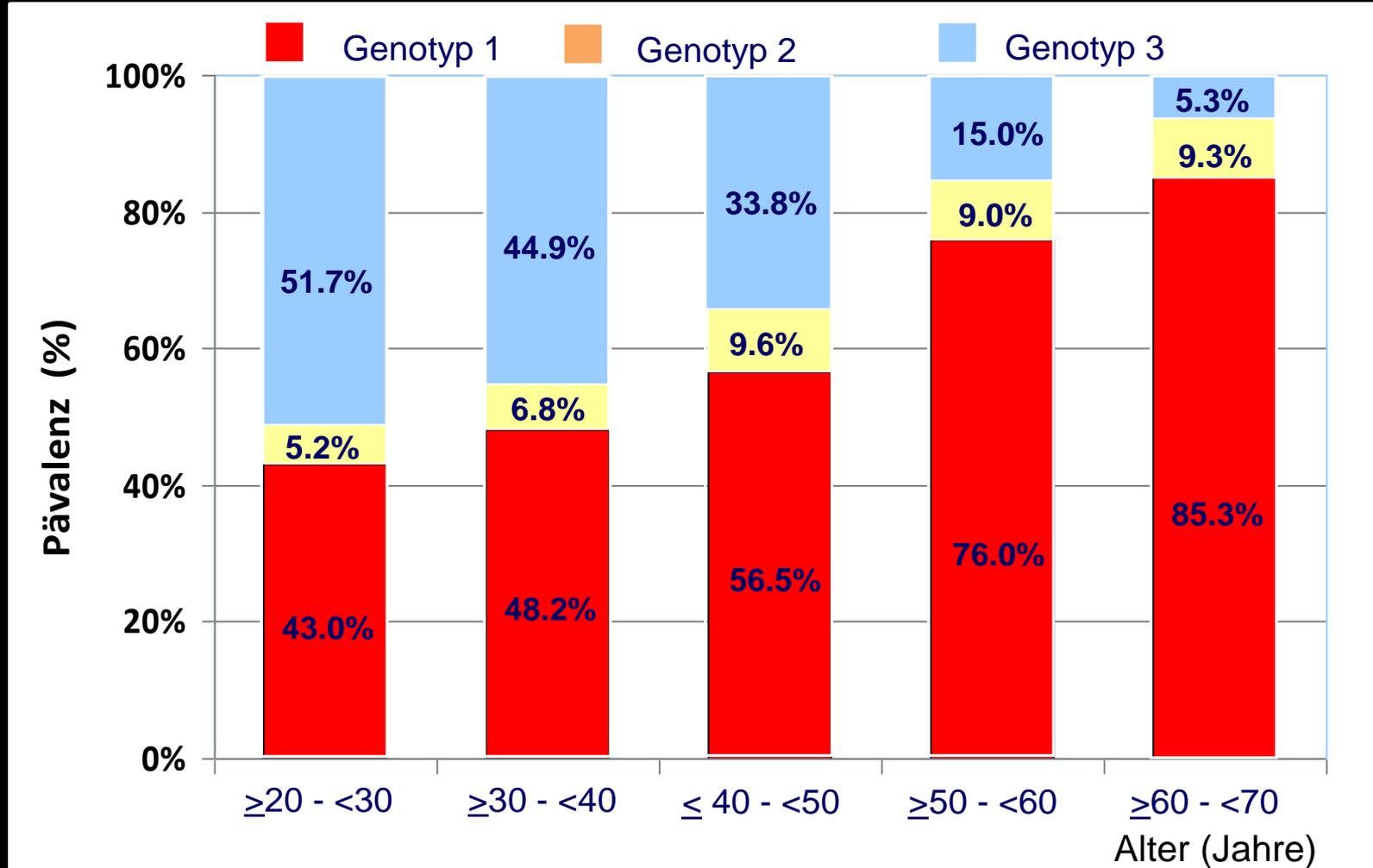
¹ TN, therapienaiv.

² TE, therapieerfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

³ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Dreifachtherapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.

⁴ Bei Versagen einer Therapie mit SOF und RBV.

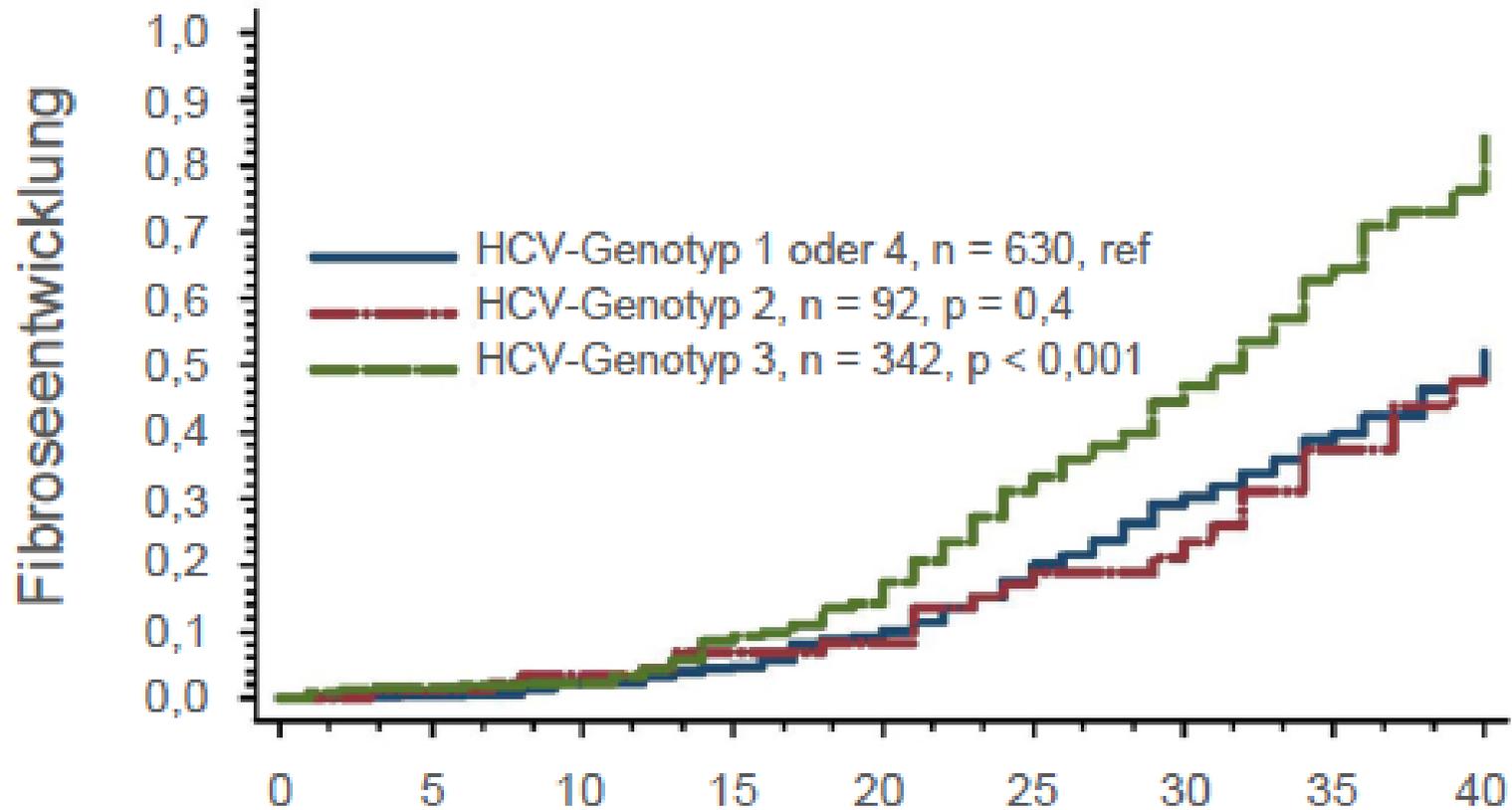
HCV Genotypen: Altersabhängige Prävalenz in Deutschland



Hüppe D et al., Z Gastroenterol 2009; 47:152

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

HCV-Genotyp und Fibroseentwicklung



Bochud et al. J Hepatol 2009

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

DGVS-Therapieempfehlungen HCV Genotyp 3

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + RBV	24	x	x	x ³	(x) ^{3,4}
DCV + SOF	12	x	x		
LDV + SOF + RBV	12	(x) ⁴	(x) ⁴		
DCV + SOF + RBV	24				x ³
LDV + SOF + RBV	24				(x) ^{3,4}

¹ TN, therapienaiv.

² TE, therapieerfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

³ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Dreifachtherapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.

⁴ Diese Therapie ist nur mit Einschränkungen zu empfehlen (s. Erläuterungen).

DGVS-Therapieempfehlungen HCV Genotyp 4

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
LDV + SOV	12	x	x		
LDV + SOV + RBV	12			x	x
PTV/r + OMV + RBV	12	x	x		
SMV + SOF ± RBV	12	(x) ³	(x) ³	(x) ³	(x) ³
DCV + SOF ± RBV	12	(x) ³	(x) ³		

¹ TN, therapienaiv.

² TE, therapieerfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

³ Diese Therapie ist nur mit Einschränkungen zu empfehlen (s. Erläuterungen).

Zusammenfassung

Eine rechtzeitige Behandlung kann Komplikationen verhindern.

Durch die neuen Therapieoptionen können heute Patienten behandelt werden, die früher wegen fortgeschrittener Leberschädigung oder Kontraindikationen nicht behandelt werden konnten

Die modernen Therapien sind deutlich verträglicher aber auch teurer geworden

Eine sorgfältige Indikationsstellung ermöglicht optimale Heilungschancen und spart Kosten

Es ist nicht immer einfach die beste Therapie auszuwählen!

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

PRAXISZENTRUM KAISERDAMM

Dres. Moll / Gölz / Bohr / Schleeauf / Naumann • Kaiserdamm 24 • 14057 Berlin • Tel. 030-301139-0 • Fax 030-301139-99

