



Interferonfreie Therapie der Hepatitis C

Christoph Werner

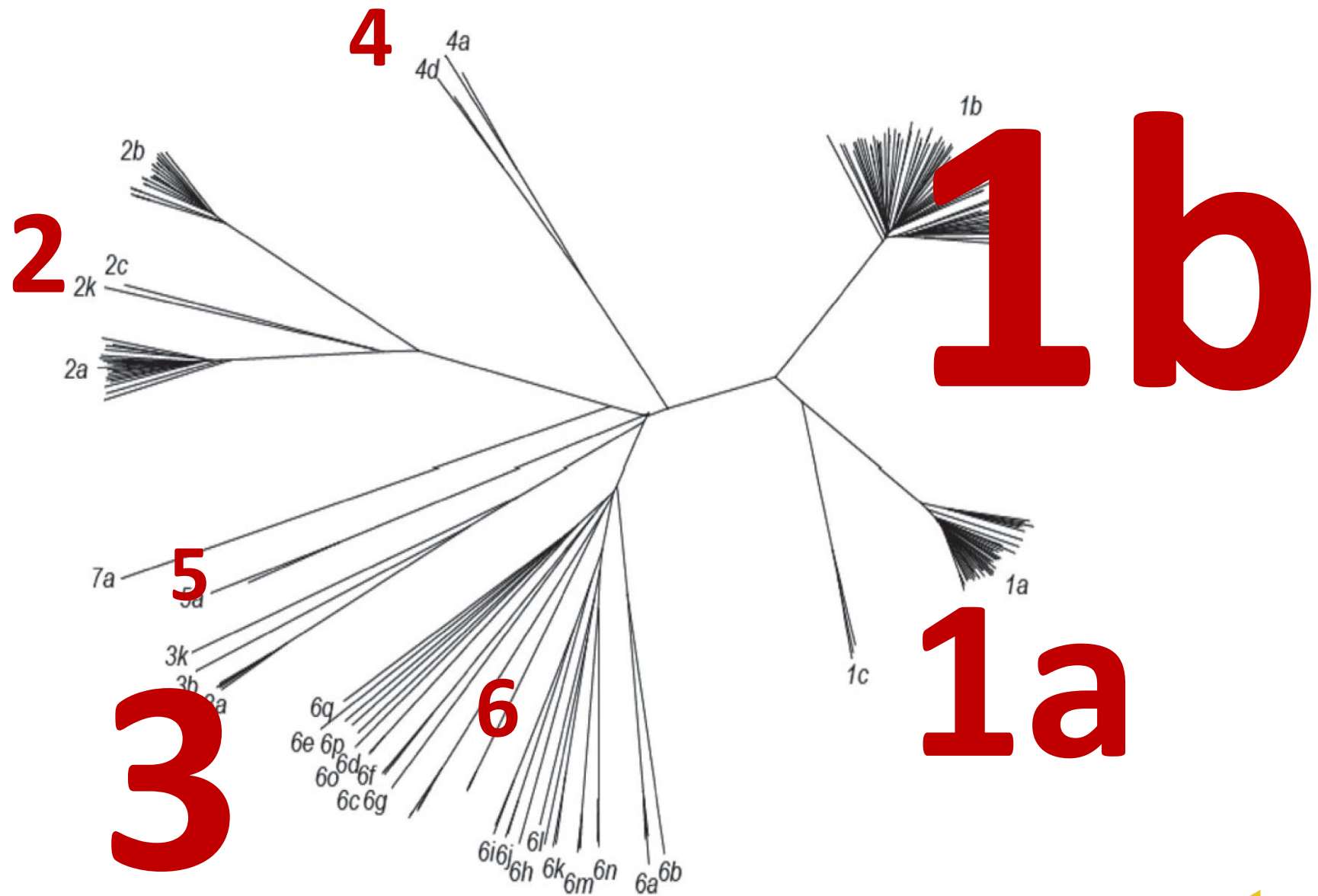
Wie häufig ist Hepatitis C?



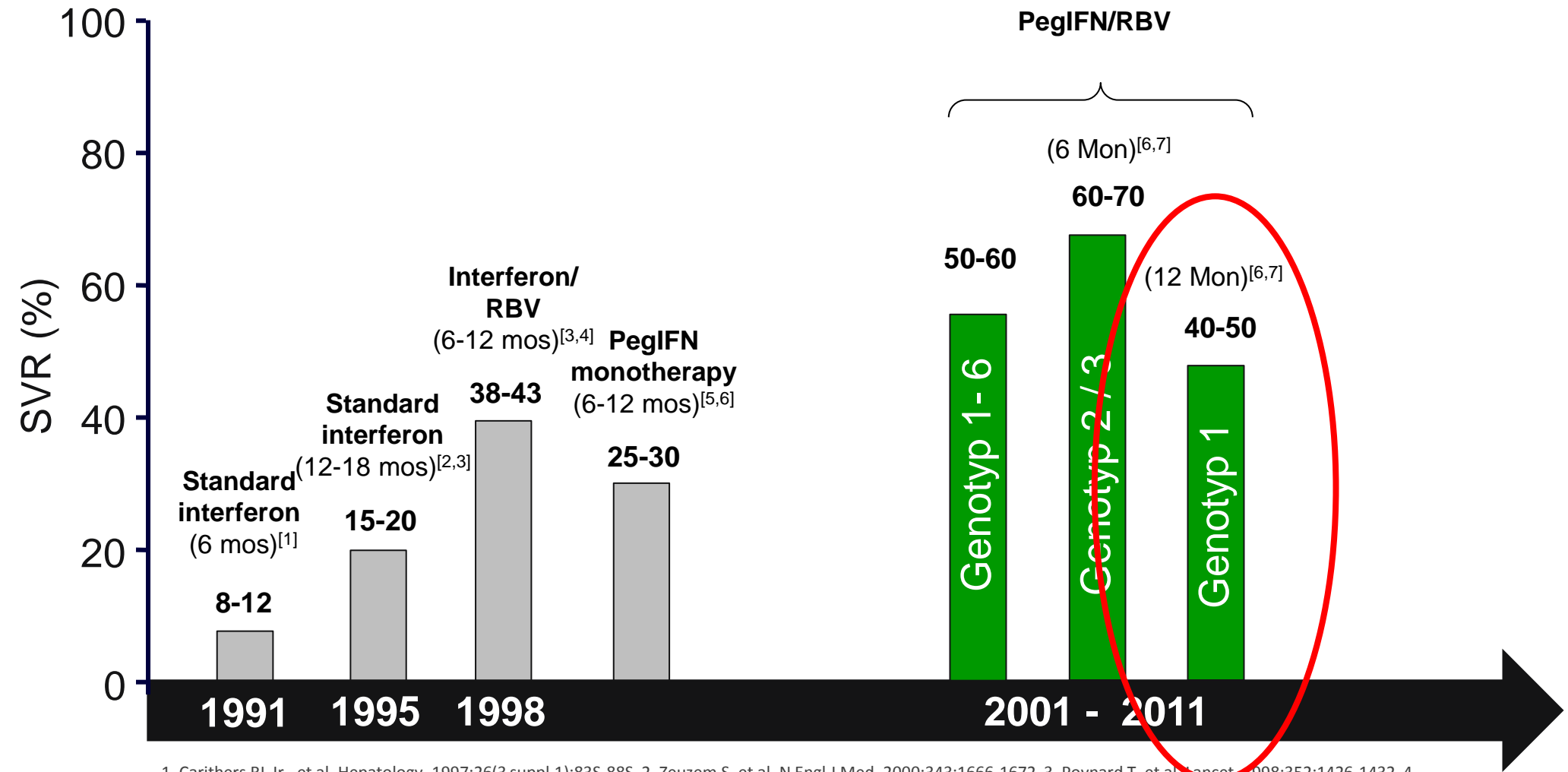
Fettlebererkrankung (N-/AFLD, N-/ASH)	2.000.000
Hepatitis C	600.000 – 800.000
Hepatitis B	400.000 – 500.000
Hämochromatose	
Hepatitis D	40.000*
Autoimmune Hepatitis	4.000 – 12.000
Primär biliäre Zirrhose	4.000 – 12.000
Primär sklerosierende Cholangitis	2.000 – 4.000
Morbus Wilson	2.500

170 Millionen HCV-Infizierte weltweit

HCV – ein heterogenes Virus



Therapie der chronischen Hepatitis C: 1991 – 2011

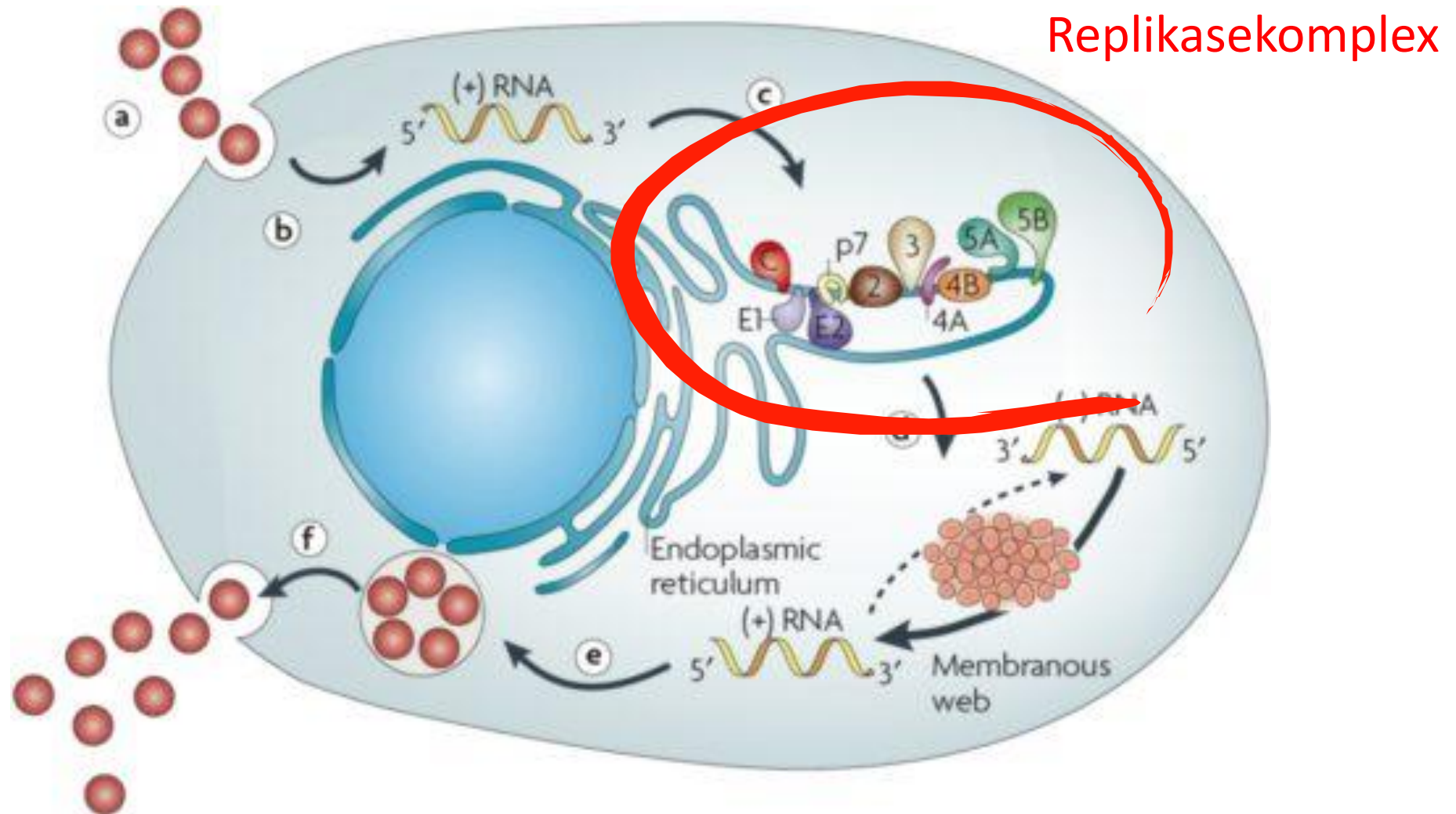


1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.

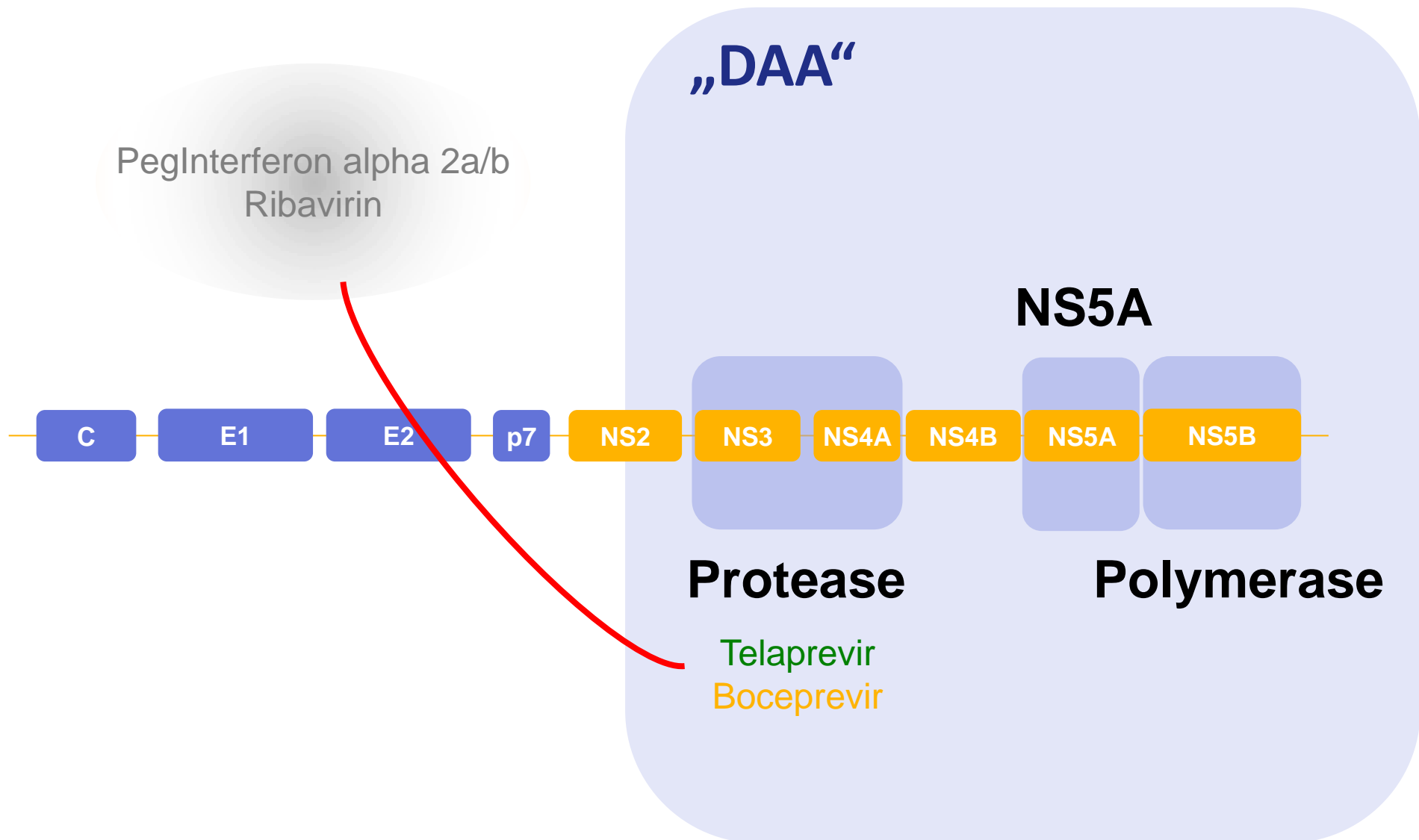
Neue Therapieprinzipien bei der Hepatitis C - Ansatzpunkte



HCV - Replikationszyklus

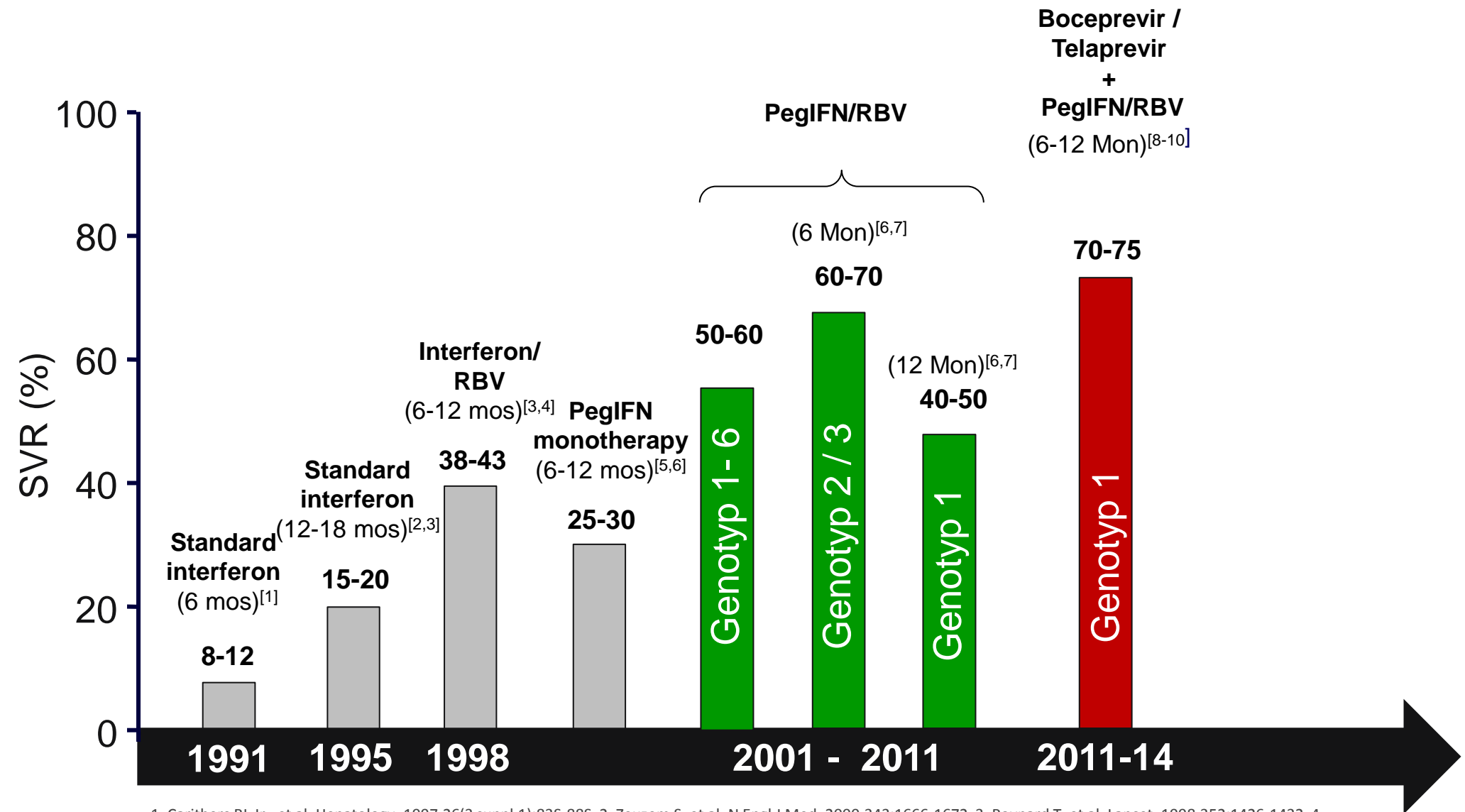


Neue Therapieprinzipien bei der Hepatitis C - erste DAA 2011



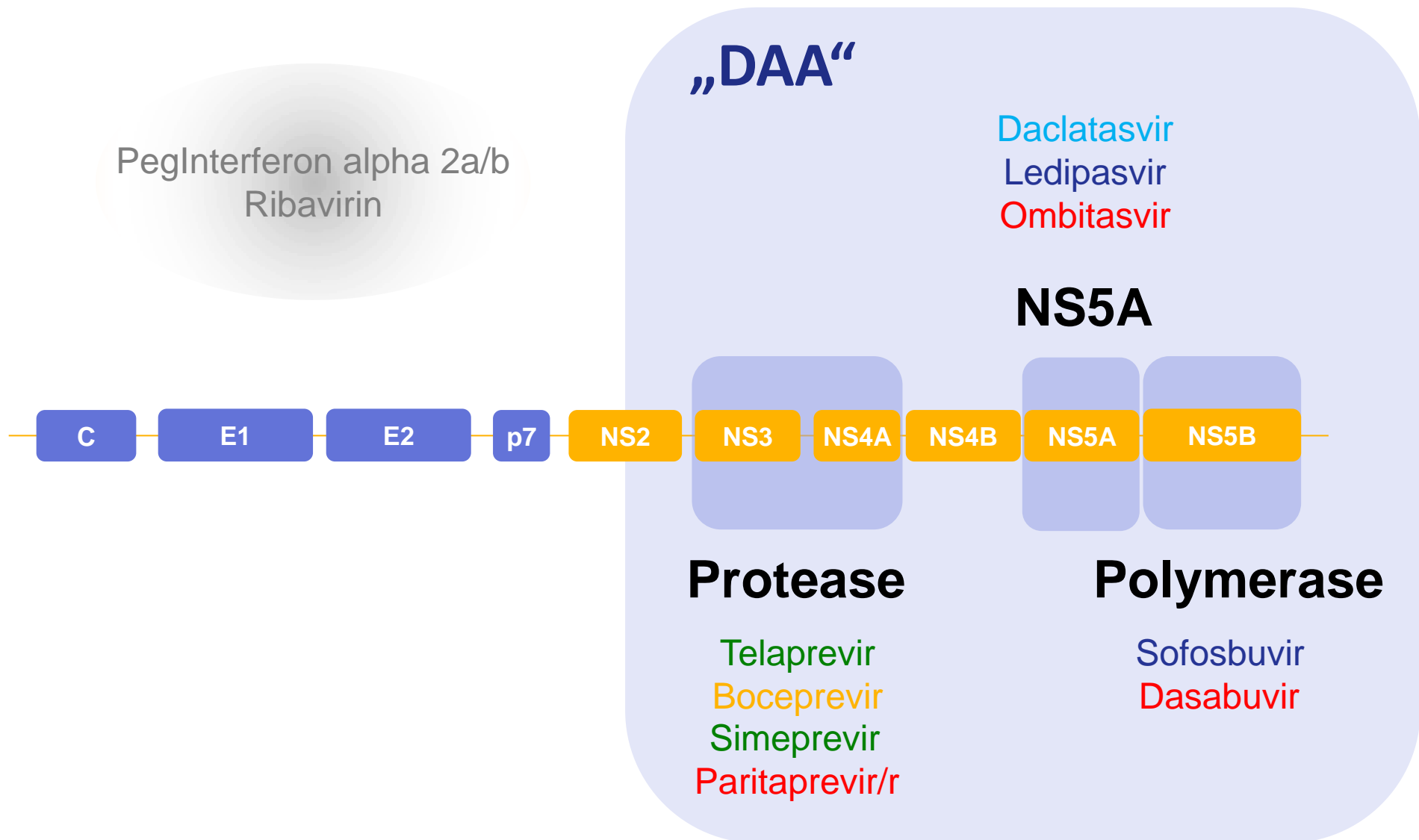
DAA: direkt antiviral wirksame Substanzen

Therapie der chronischen Hepatitis C: 2011 – 2014



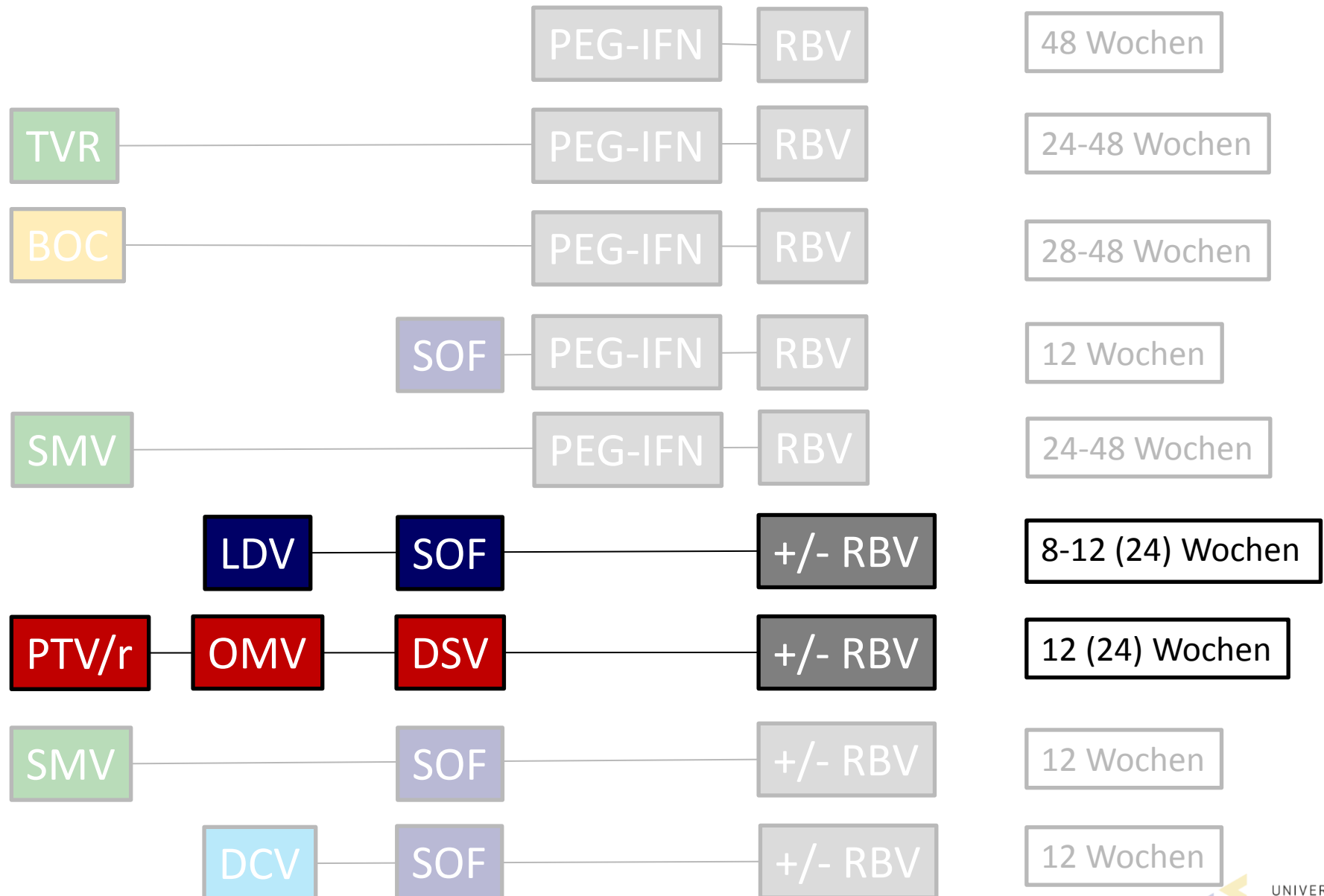
1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.

Neue Therapieprinzipien bei der Hepatitis C - DAA seit 2014



DAA: Direkt antiviral wirksame Substanzen

Wer die Wahl hat ... zugelassene Kombinationsmöglichkeiten bei HCV GT 1

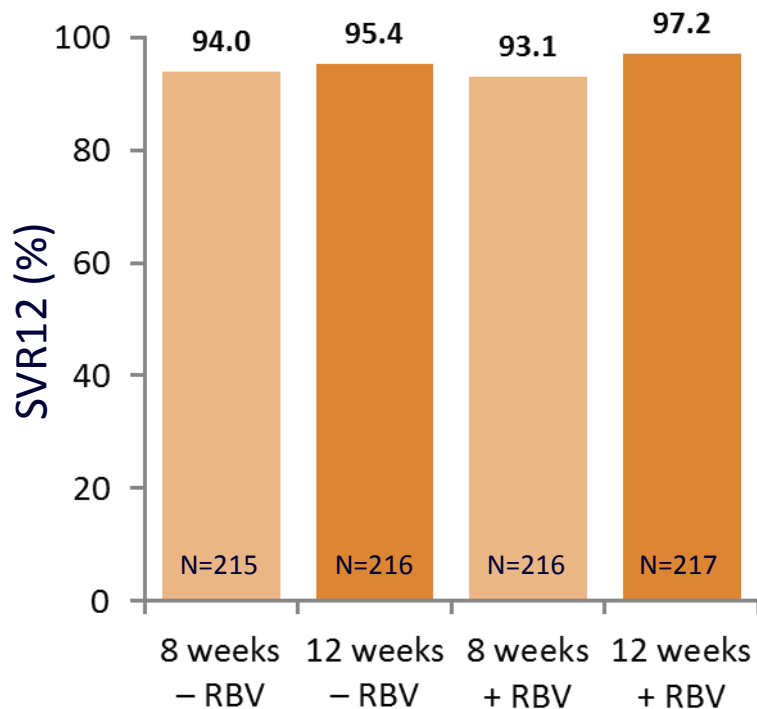


Beispiele für die antivirale Potenz der DAA therapienaive und vorbehandelte Patienten

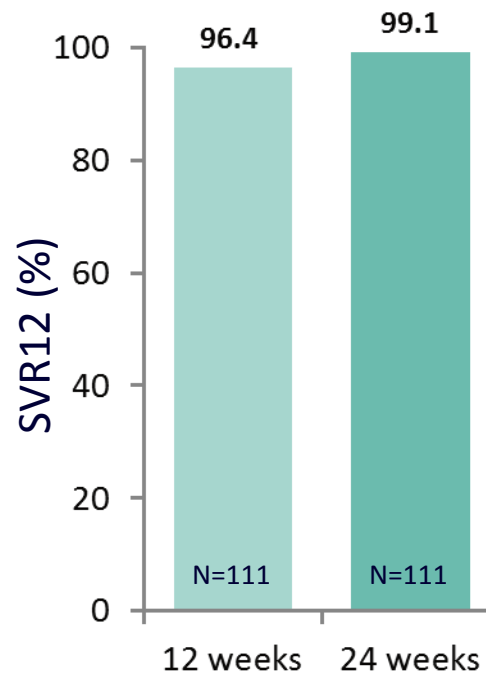


Sofosbuvir + Ledipasvir (STR) ± Ribavirin

ION1/3:² GT1 Naive
SOF + LDV ± RBV
für 8 oder 12 Wochen

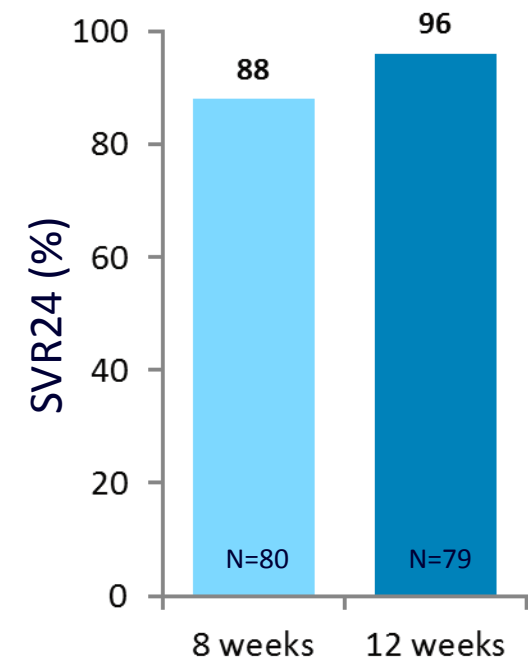


ION2:² GT1 vorbehandelt
SOF + LDV + RBV
für 12 oder 24 Wochen



PTV/r+DSV+OMV ± RBV

AVIATOR:¹ GT1 Naive
ABT-450/r (paritaprevir/r) /
ABT-267 (ombitasvir) + ABT-333
(dasabuvir) + RBV
für 8 oder 12 Wochen



1. Kowdley KV, et al. N Engl J Med 2014; 370:222–232;

2. Afdhal N, et al. New Engl J Med 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1402454;

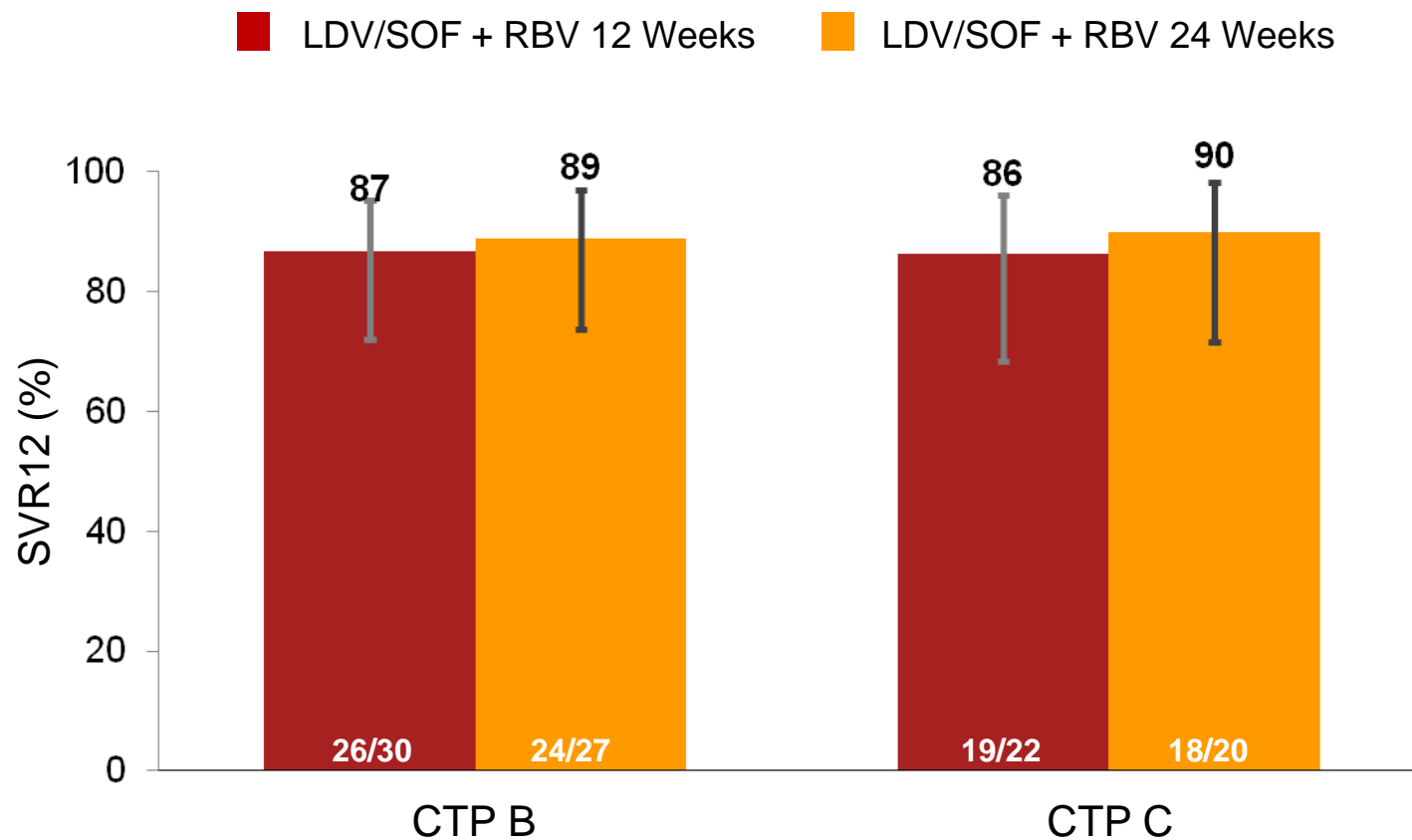
3. Kowdley K, et al. New Engl J Med 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1402355;

4. Afdhal N, et al. New Engl J Med 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1316366.

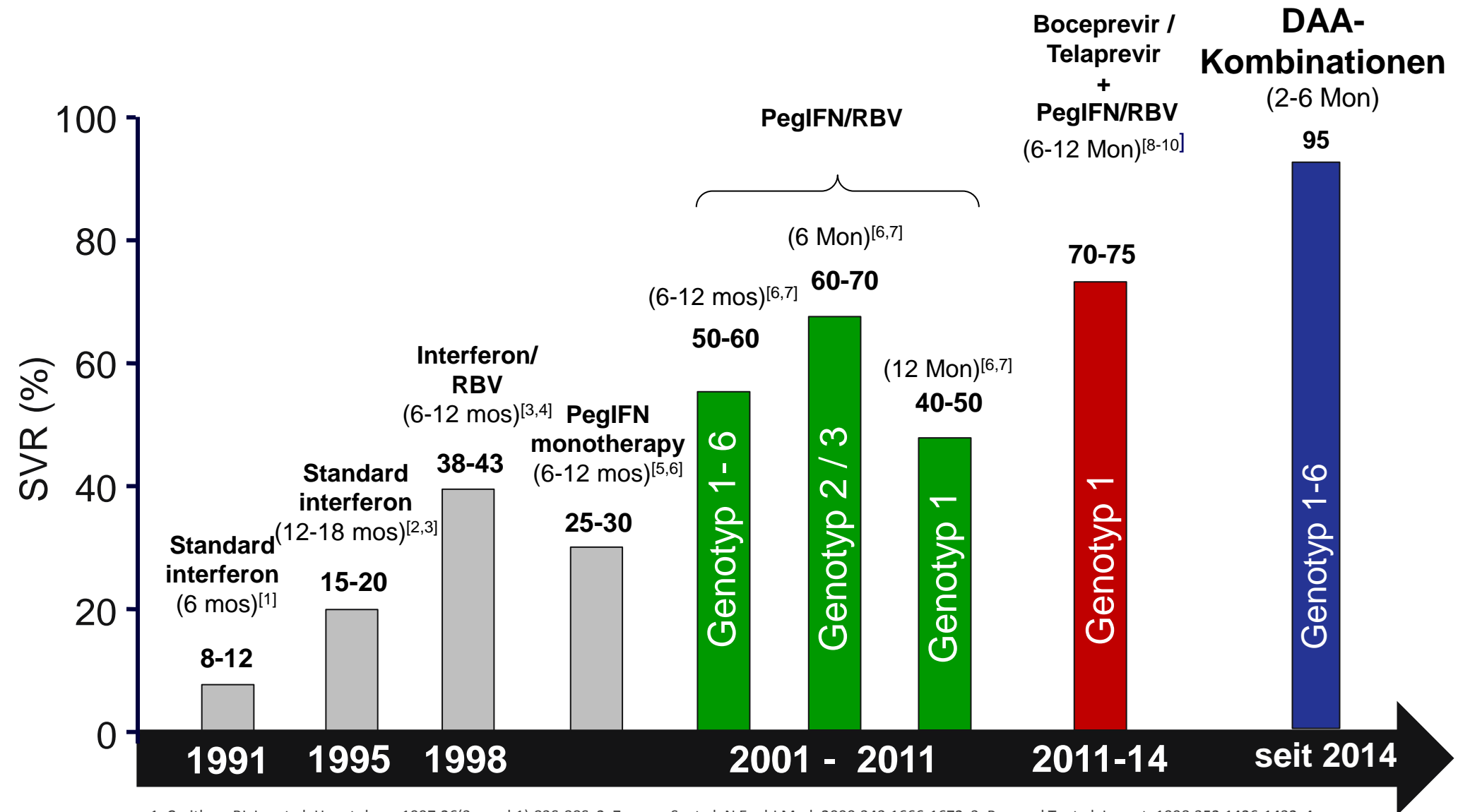
Beispiele für die antivirale Potenz der DAA dekompensierte Leberzirrhose Child B/C GT 1/4



Kombination von Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin



Therapie der chronischen Hepatitis C: 1991 – 2015



1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.



- HCV GT 1: 94 – 100%
- HCV GT 2: 86 – 97%
- HCV GT 3: 83 – 94%
- HCV GT 4: 94 – 100%
- HCV GT 5: 96%

Hervorragende Aussichten!



Exzellente!

- ...für alle bisher getesteten DAAs der 2. Generation
- ...für alle bisher getesteten Kombinationen unterschiedlicher DAA`s

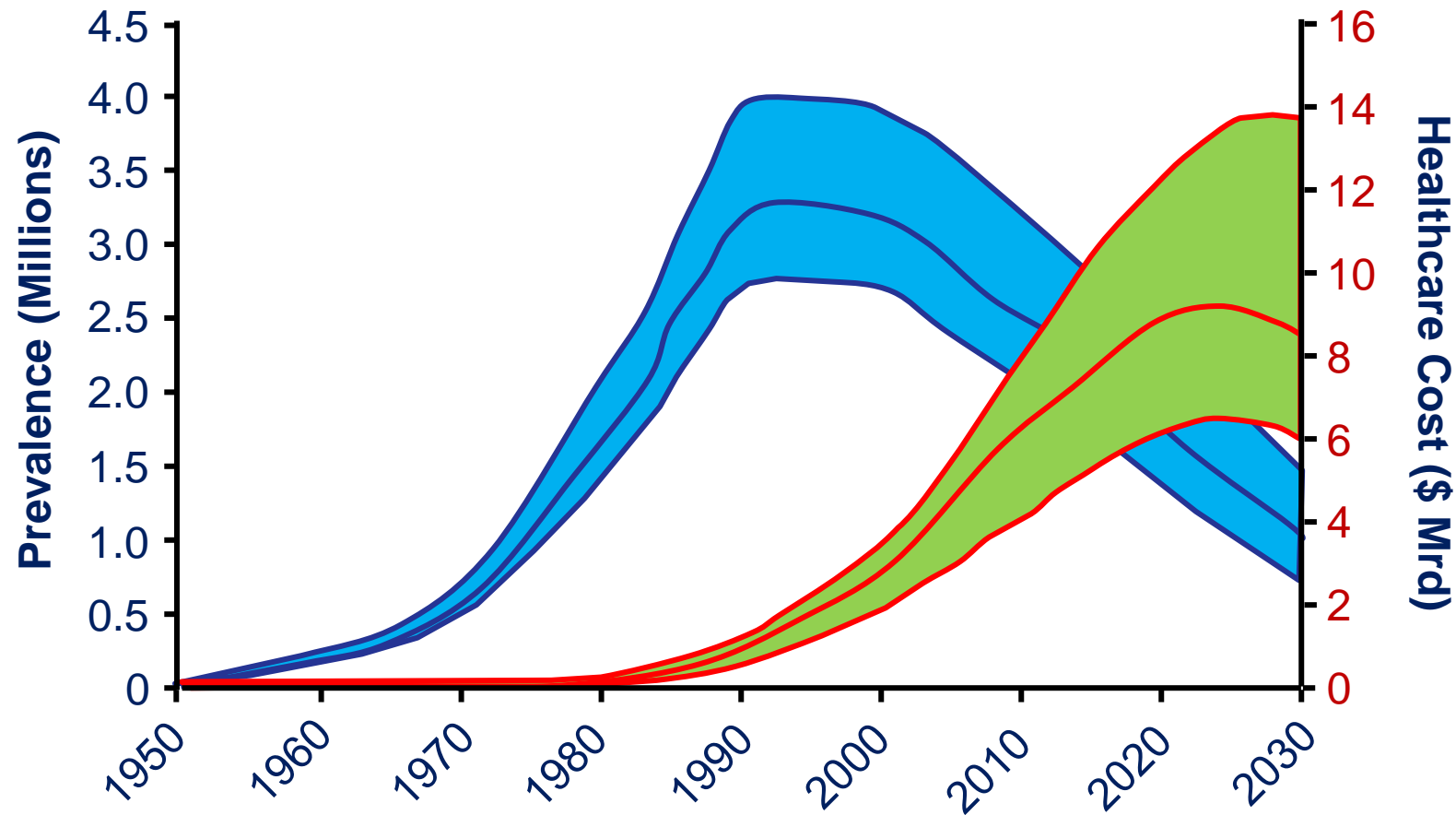
- ...geringes Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten
- ...wenig Tabletten und kurze Therapiedauer



Stand 12/2014	Therapiekosten für 12 Wochen	Stand 02/2015	Therapiekosten für 12 Wochen
Sofosbuvir	ca. 60.000,- €	Sofosbuvir	ca. 50.000,- €
Simeprevir + Sofosbuvir	ca. 49.000,- € ca. 60.000,- €	Simeprevir + Sofosbuvir	ca. 49.000,- € ca. 50.000,- €
Daclatasvir + Sofosbuvir	ca. 50.000,- € ca. 60.000,- €	Daclatasvir + Sofosbuvir	ca. 40.000,- € ca. 50.000,- €
Ledipasvir + Sofosbuvir (STR)	ca. 66.000,- €	Ledipasvir + Sofosbuvir (STR)	ca. 66.000,- €
		Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	ca. 56.000,- €

Therapiekosten werden weiter sinken!

Therapiekosten 2015-2030: ca. 120 Mrd. \$ (100.000 Pat./Jahr mit 80.000 \$ / Patient)



Kostensteigerung durch:

- Therapie der Hepatitis C
- Therapie der Komplikationen im Endstadium der Hepatitis C
- Therapie des HCV-assoziierten HCCs



- Die interferonfreie Therapie der Hepatitis C ist seit 2015 Standard:
- hervorragende Heilungsraten von 90-100%
- geringe Nebenwirkungen, insbesondere im Vergleich zu früheren Therapieregimes
- kurze Therapiedauer von 8 – 12 (24) Wochen
- Die Kosten der Therapie sind hoch und stellen eine Belastung für die Gesundheitssysteme dar



Leberzentrum Tübingen

Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim 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
SOF + LDV	8	x ⁴					
SOF + LDV	12	x	x	x			
SOF + LDV + RBV	12				x	x	x
SOF + LDV	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
SOF + LDV + 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	
SOF + SMV +/- RBV	12	(x) ⁹	(x) ⁹		(x) ⁹	(x) ⁹	
SOF + DCV +/- RBV	12	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰			

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (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 (1b), 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 ≥20ng/ml, Thrombozyten <90/nl, Albumin <35g/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.



Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim 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 ⁴
SOF + DCV +/- RBV	12		(x) ³		(x) ³

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ Bei Versagen einer Therapie mit SOF und RBV.

⁴ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Triple-Therapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.



Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim 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 ⁴	(x) ^{3,4}
SOF + DCV	12	x	x		
SOF + LDV + RBV	12	(x) ³	(x) ³		
SOF + DCV + RBV	24				x ⁴
SOF + LDV + RBV	24				(x) ^{3,4}

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

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

⁴ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Triple-Therapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.



Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 4

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

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

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



Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion werden unter Berücksichtigung der Interferonverträglichkeit (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Ledipasvir plus Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 Wochen (IIb)*

HIV/HCV Koinfektion Genotyp 1-6:

- *Die antivirale Therapie sollte analog zu den Empfehlungen bei HCV monoinfizierten Patienten durchgeführt werden (Evidenzgrad IIb)*



Für Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose sowie vor und nach Lebertransplantation werden unter Berücksichtigung der Interferonverträglichkeit (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin über 12-24 Wochen
(Evidenzgrad IIb)*
- *Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir +/- Ribavirin nur bei maximal kompensierter Zirrhose für 12-24 Wochen
(Evidenzgrad IIb)*
- *Sofosbuvir plus Ribavirin (Evidenzgrad IIb)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12-24 Wochen
(Evidenzgrad IIb bzw. V; s.u.)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12-24 Wochen
(Evidenzgrad V)*