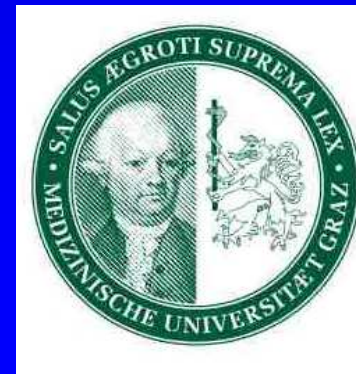


# Fortschritte bei der Therapie von chronischen Virushepatitiden

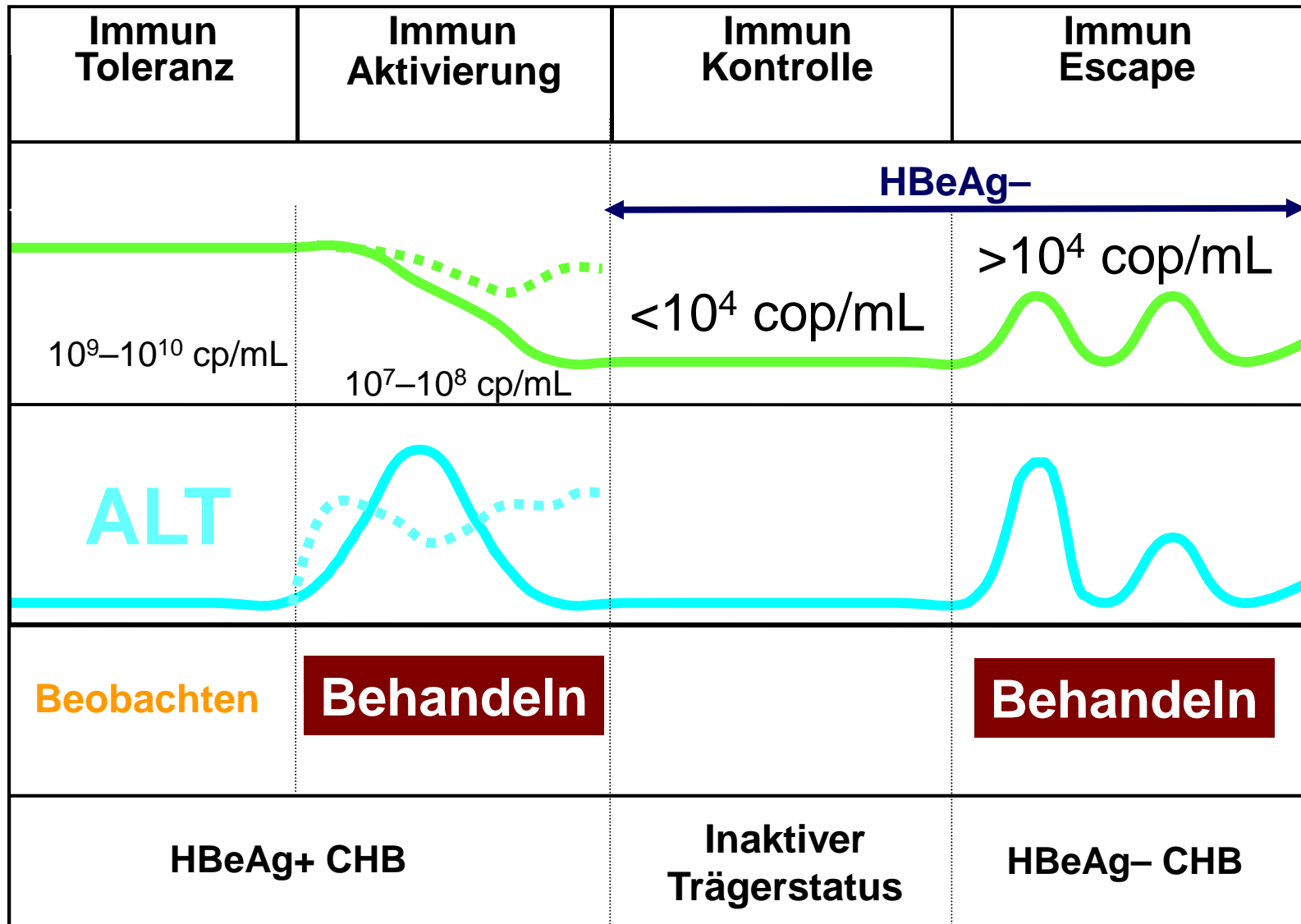


**Rudolf Stauber**

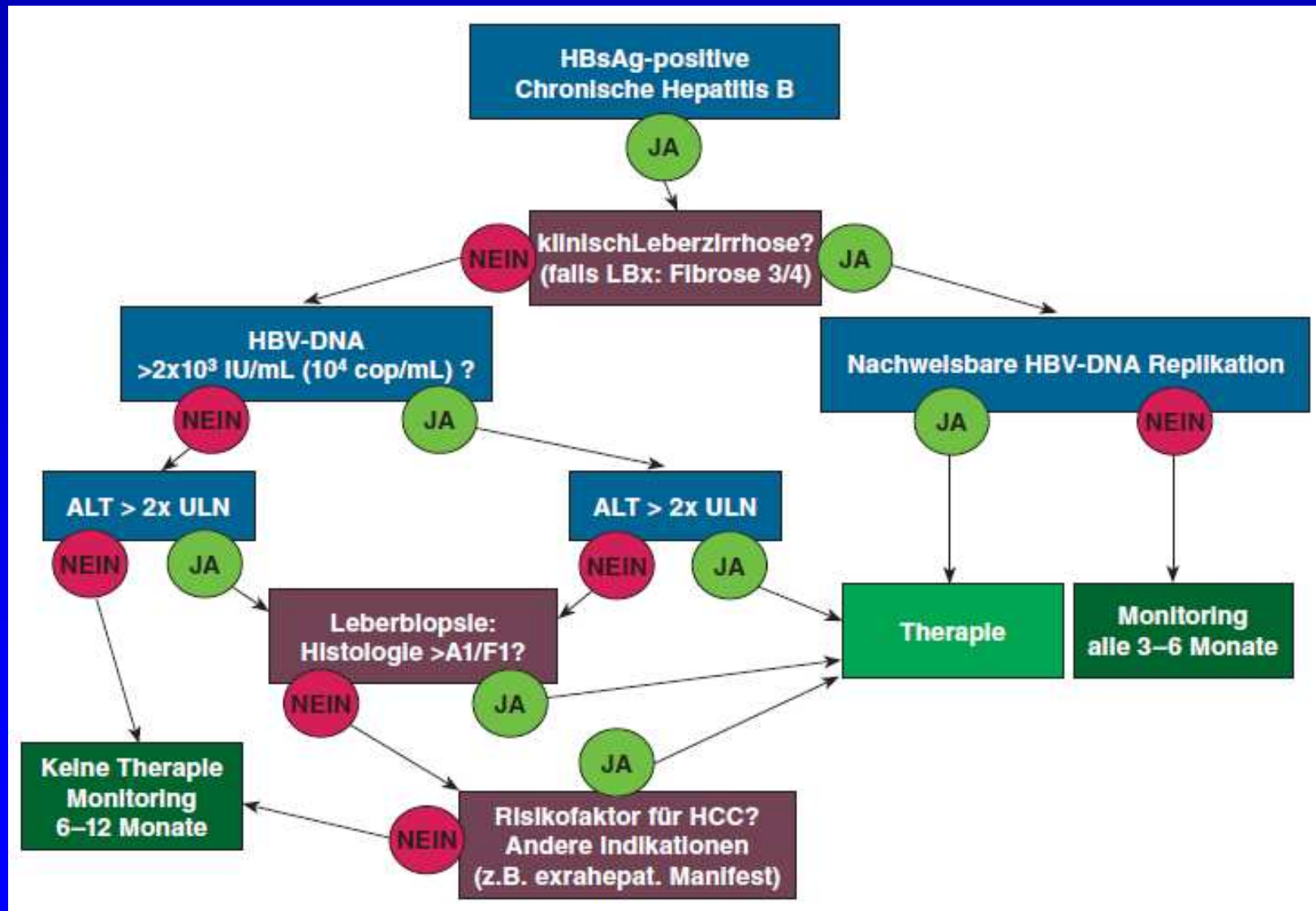
*Univ.-Klinik f. Innere Medizin  
Medizinische Universität Graz*



# 4 Phasen der CHB



# CHB – Wer soll therapiert werden?

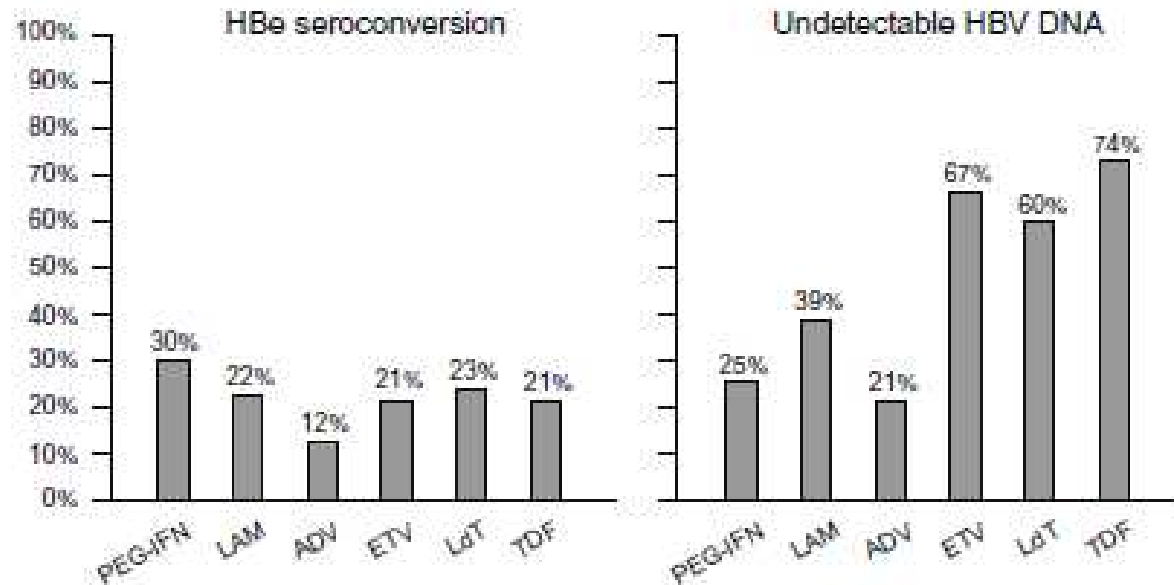


# Therapieoptionen bei CHB

	<i>Registrierung</i>
Interferon- $\alpha$ (IntronA <sup>®</sup> , Roferon-A <sup>®</sup> )	
Lamivudin (Zeffix <sup>®</sup> )	1999
Adefovir (Hepsera <sup>®</sup> )	2003
Peginterferon (Pegasys <sup>®</sup> )	2005
Entecavir (Baraclude <sup>®</sup> )	2006
Telbivudin (Sebivo <sup>®</sup> )	2007
Tenofovir (Viread <sup>®</sup> )	2008

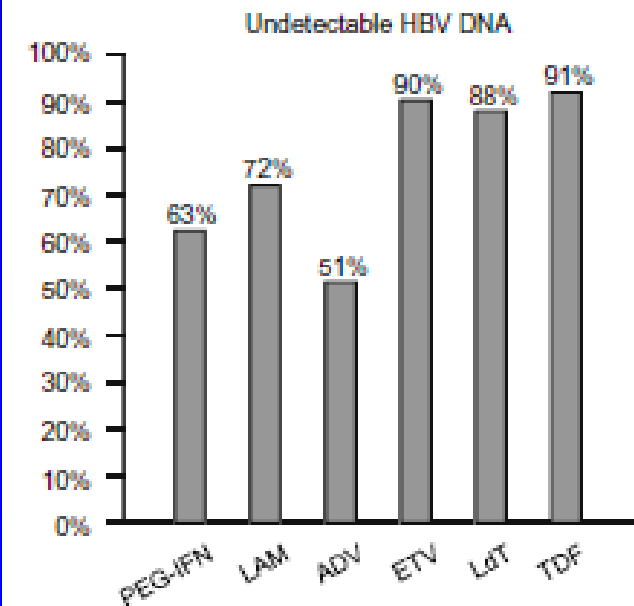
# Nukleos(t)id-Analoga

## Virologische Remission nach 1-jähriger Therapie



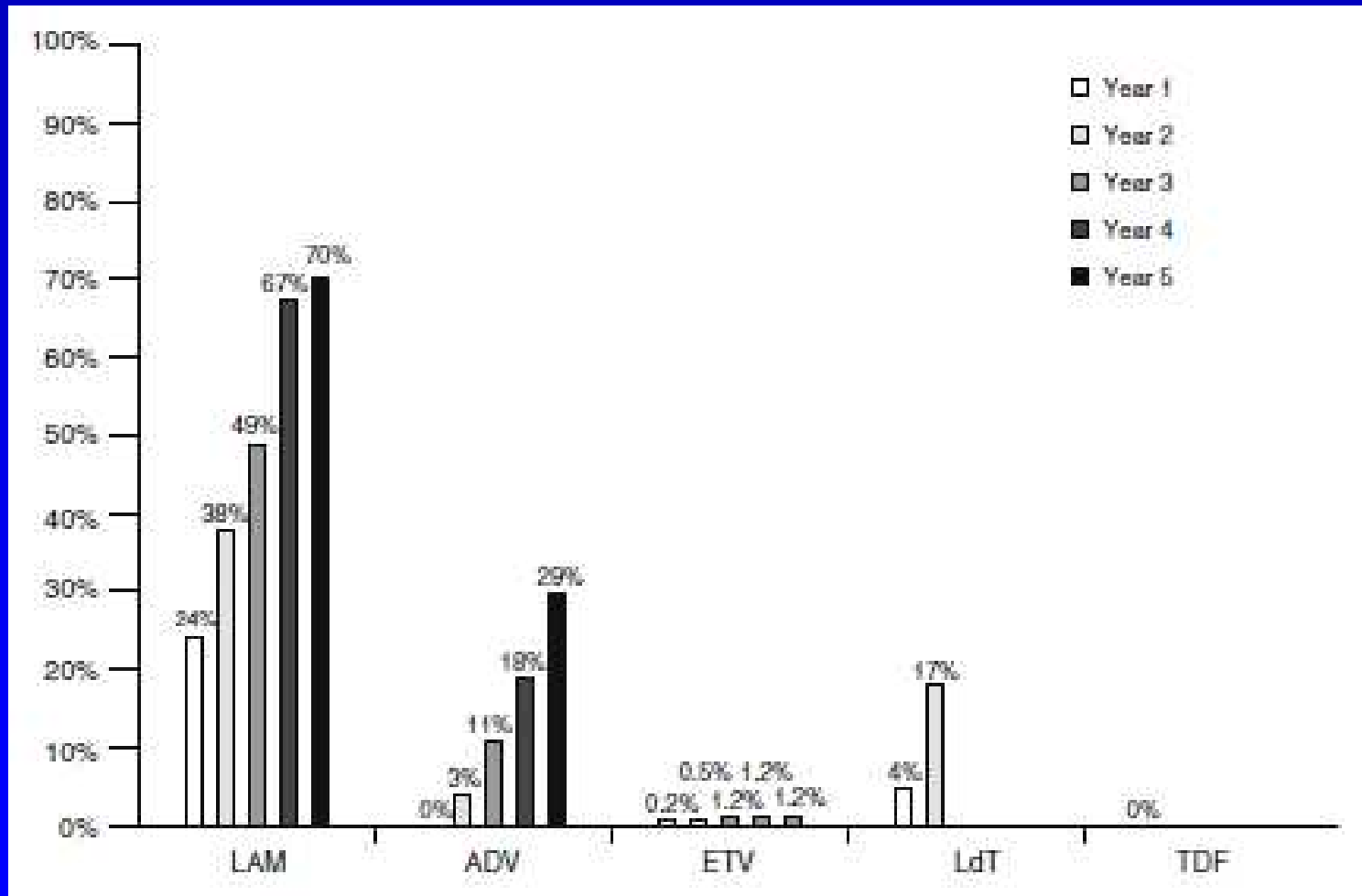
HBe-pos. CHB

HBe-neg. CHB



# Nukleos(t)id-Analoga

## Resistenzraten



# Welche antivirale Substanz ??

- Peginterferon
  - HBeAg pos., jüngerer Pat.
  - limitierte Therapiedauer (12 Monate)
- Nukleos(t)id mit hoher Resistenzbarriere (Entecavir, Tenofovir)
  - Pat. mit Zirrhose
  - Transplantat-Empfänger
  - meist jahrelange Dauertherapie

# Prävention der CHB

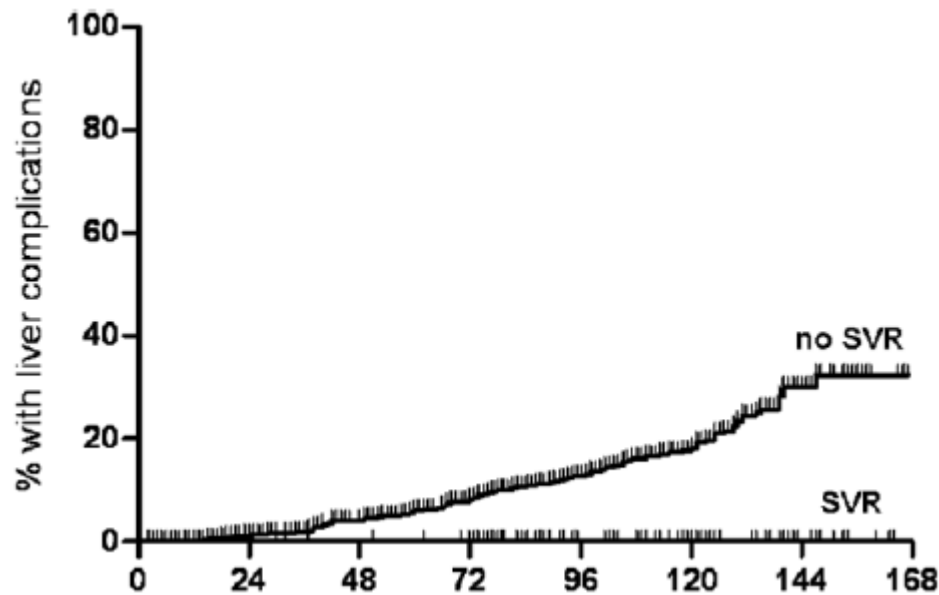
## Impfstrategien

- **Impfung von Risikogruppen**
  - Neugeborene von HBsAg-pos. Müttern
  - Kontaktpersonen von HBV-Trägern
  - Medizinische Berufe
  - Risikopatienten (TX-Kandidaten)
- **Universelle Impfung der Kinder**
  - WHO-Empfehlung seit 1992
  - im Österreichischen Impfplan seit 1997
- **Universelle Impfung der Jugendlichen**

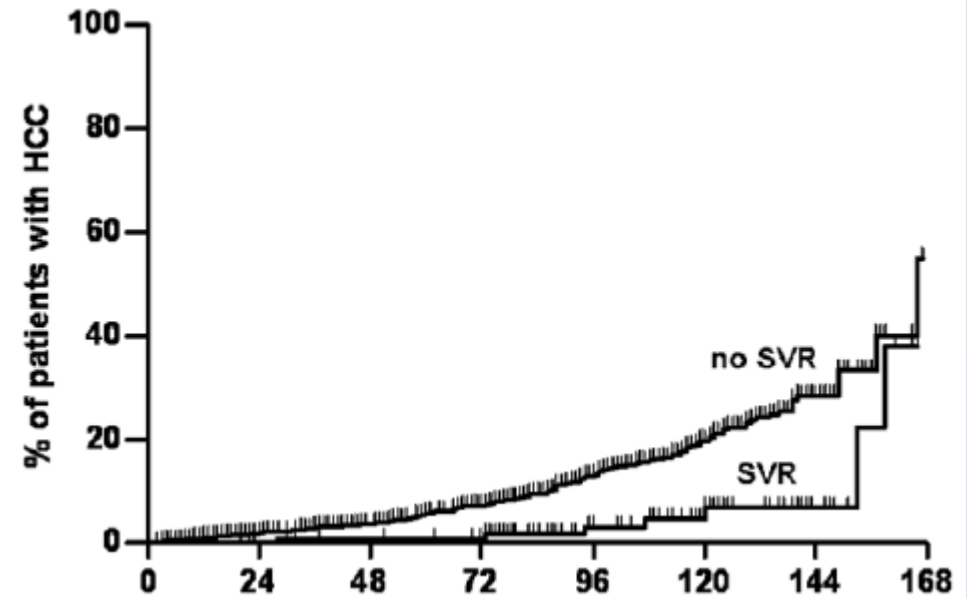
# Therapie der chron. Hepatitis C

	Therapie	SVR
90er Jahre	Interferon- $\alpha$	15%
1999	Interferon- $\alpha$ + Ribavirin - Genotyp 1 - Genotyp 2/3	40% 30% 60%
2001/2002	Peginterferon + Ribavirin - Genotyp 1 - Genotyp 2 - Genotyp 3	50% 90% 80%
2011/2012	Triplekomb. Peg+Riba+DAA - Genotyp 1	70%

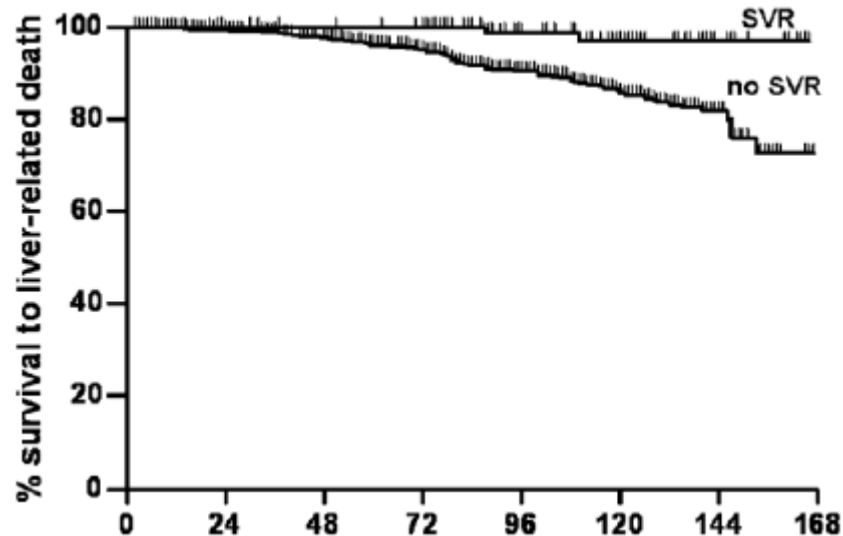
## Komplikationen



## HCC



## Überleben



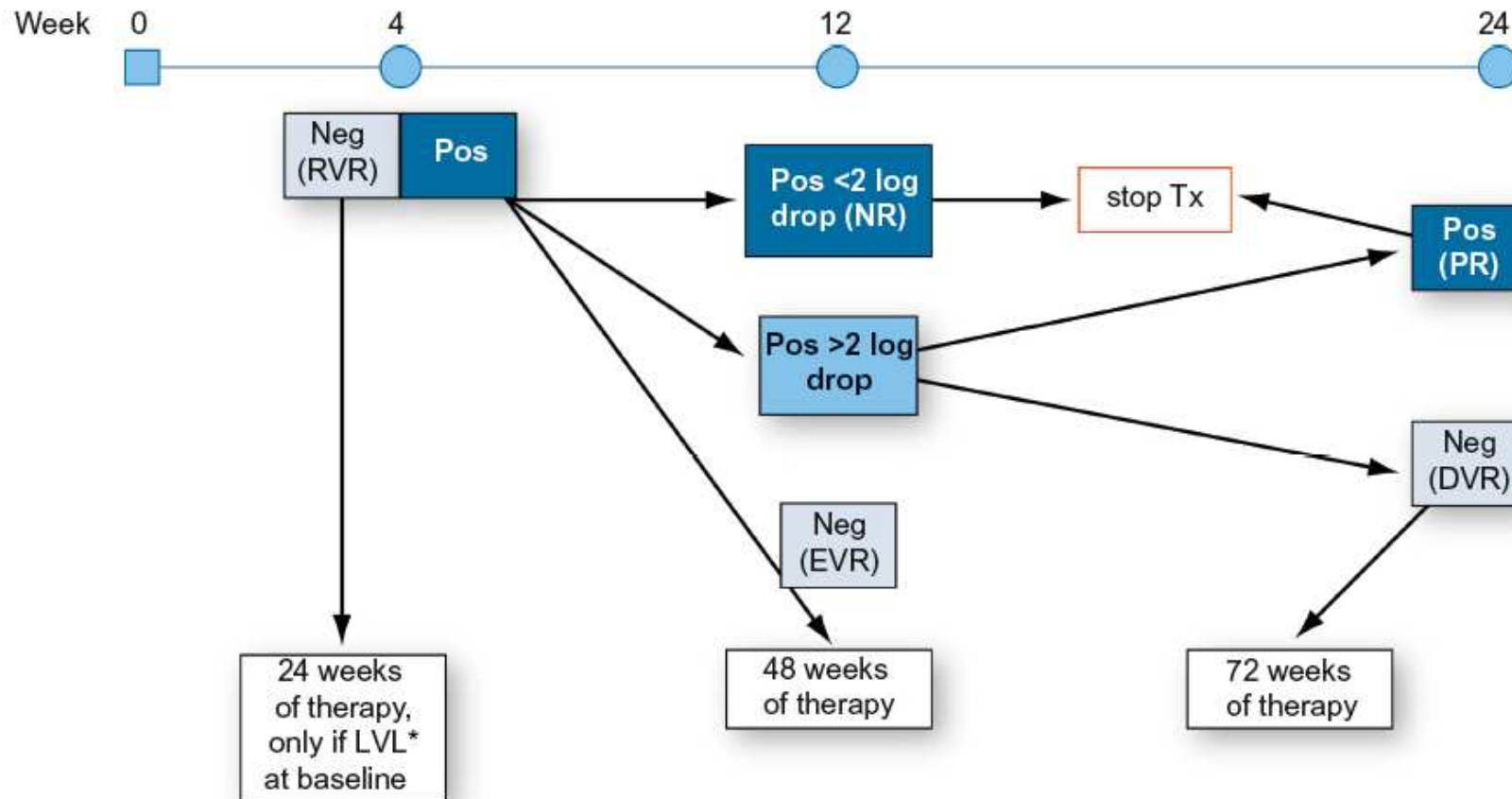
**SVR verbessert  
Outcome**

*Bruno et al,  
Hepatology 2007*

# EASL Practice Guidelines 2011

## Genotyp 1

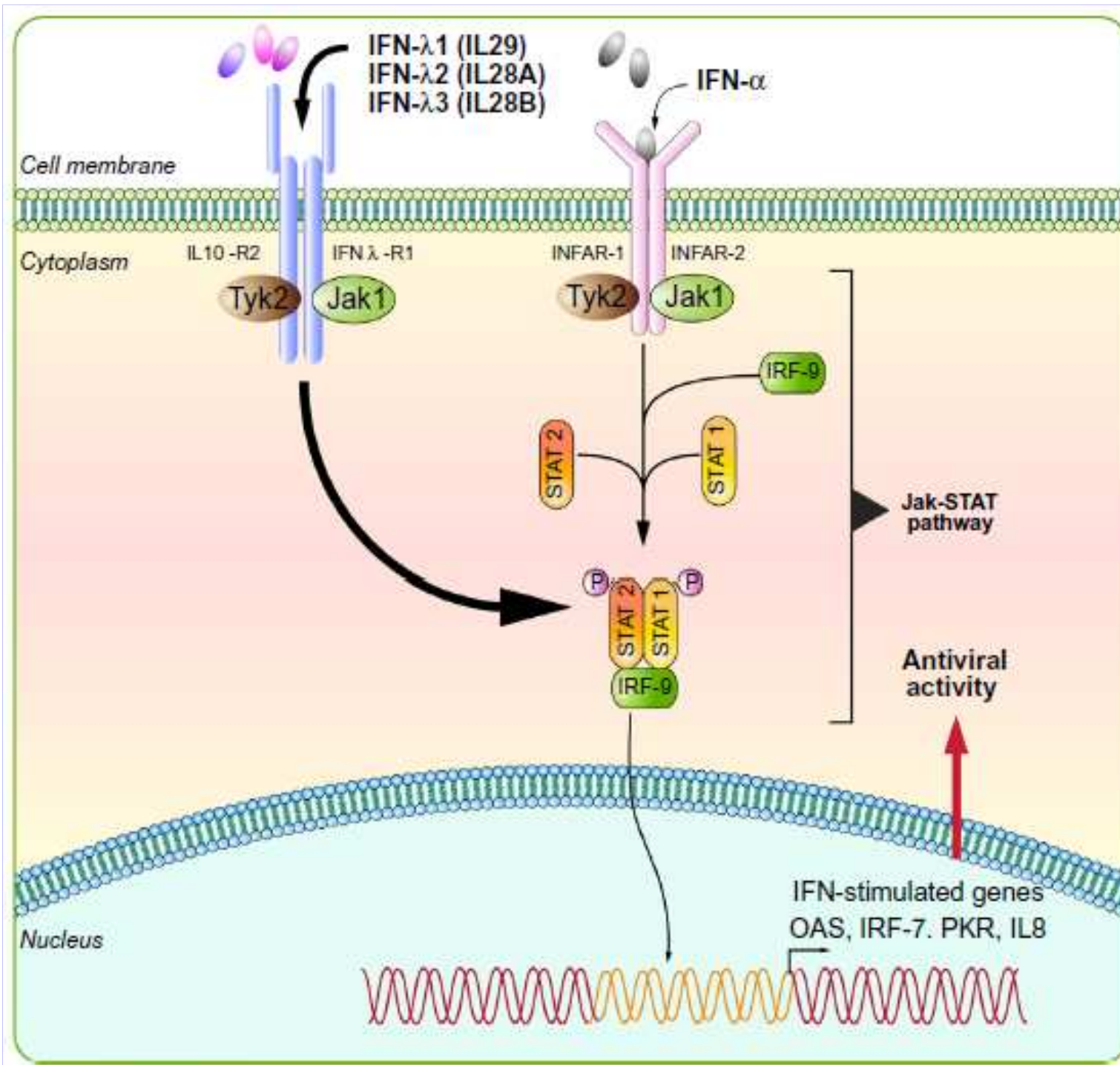
HCV-RNA



\*LVL Y<400,000-800,000 IU/ml

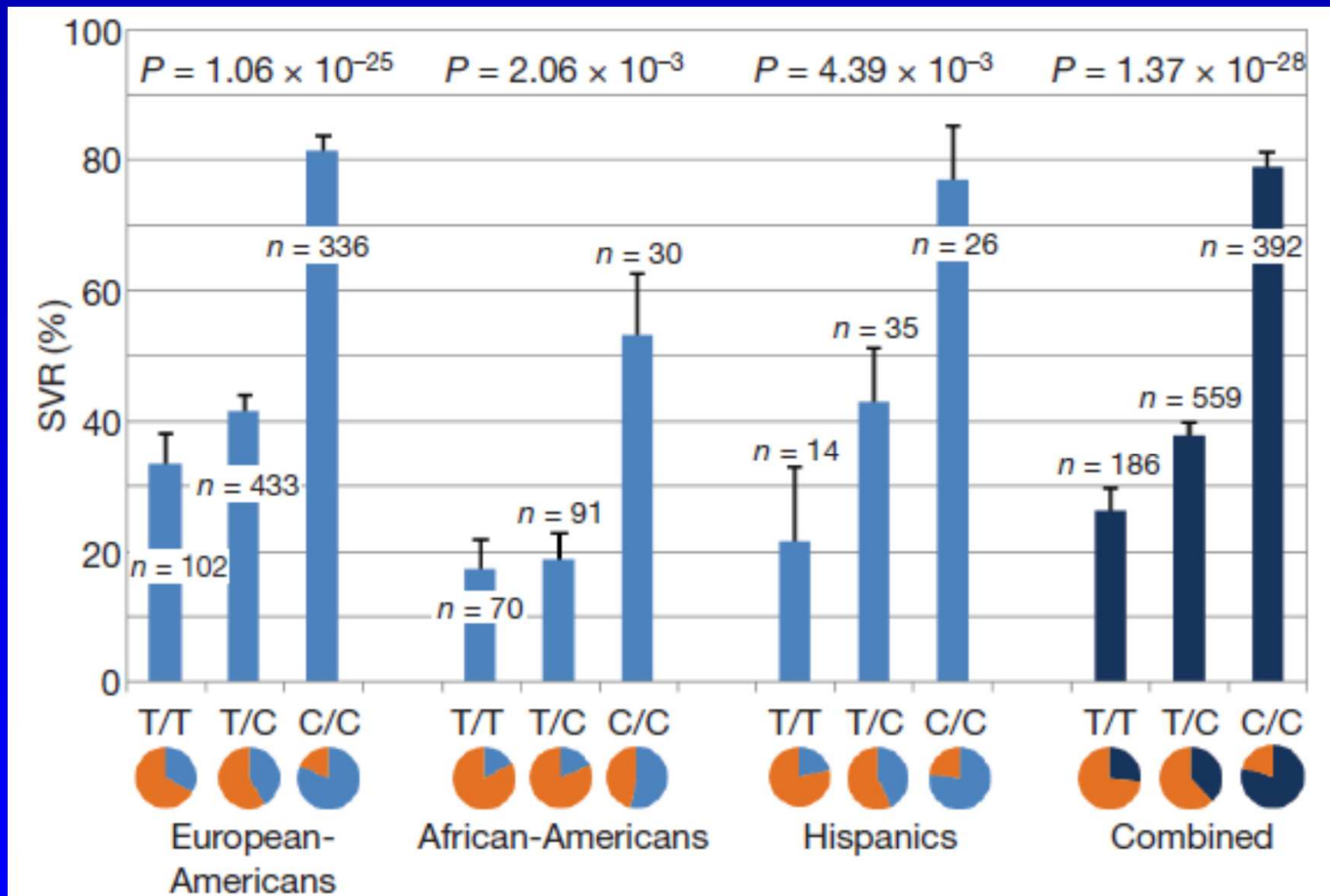
# IL28B Genotypisierung

- Genpolymorphismus in der Region des IL28B-Gens
- IL28B (IFN- $\lambda$ 3) moduliert den antiviralen Effekt von Interferon- $\alpha$  über Jak-STAT pathway
- C/C-Genotyp günstig ( $\uparrow$  SVR)



Asselah

J Hepatol  
2010



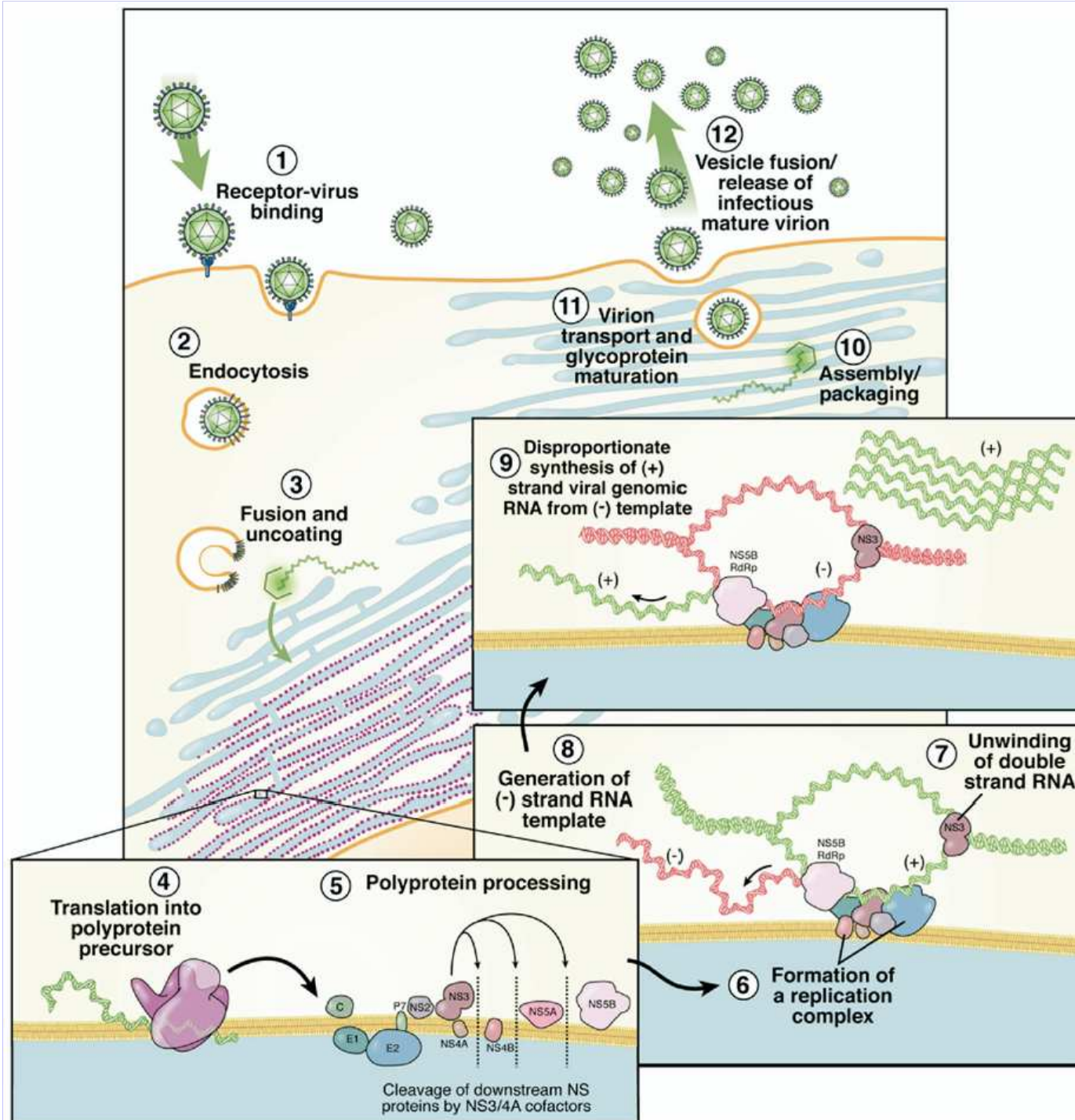
*Ge et al., Nature 2009*

# Direct acting antivirals (DAAs)

## Proteasehemmer

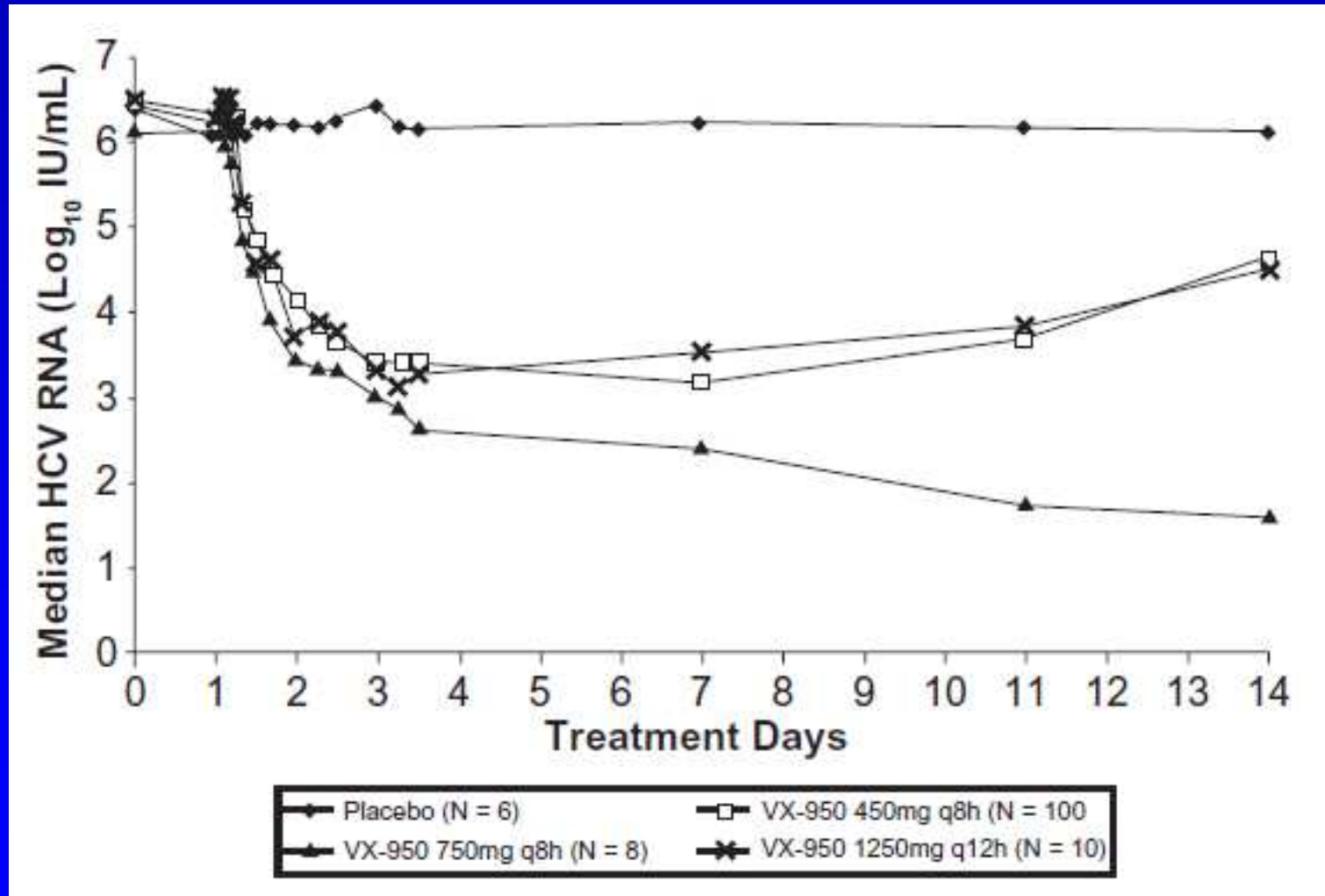
- Telaprevir (VX-950; Incivo<sup>®</sup>)
- Boceprevir (SCH-503034; Victrelis<sup>®</sup>)
- Danoprevir (RO-5190591)
- Vaniprevir (MK-7009)
- TMC 435
- GS-9256, GS-9451
- BI-201335

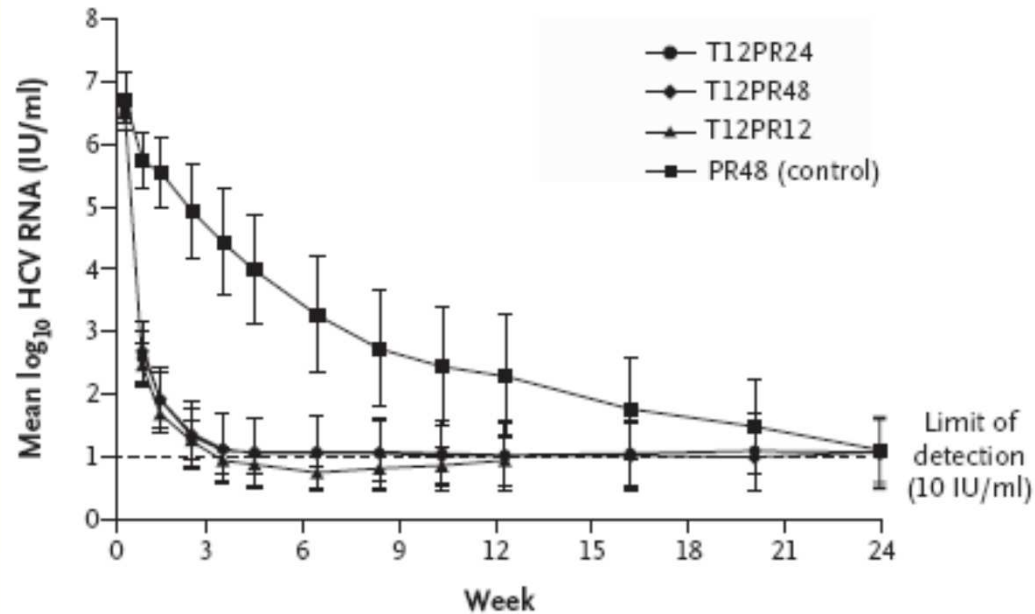
# HCV Life Cycle



*Pawlotsky et al.  
Gastro 2007*

# Telaprevir – Phase 1



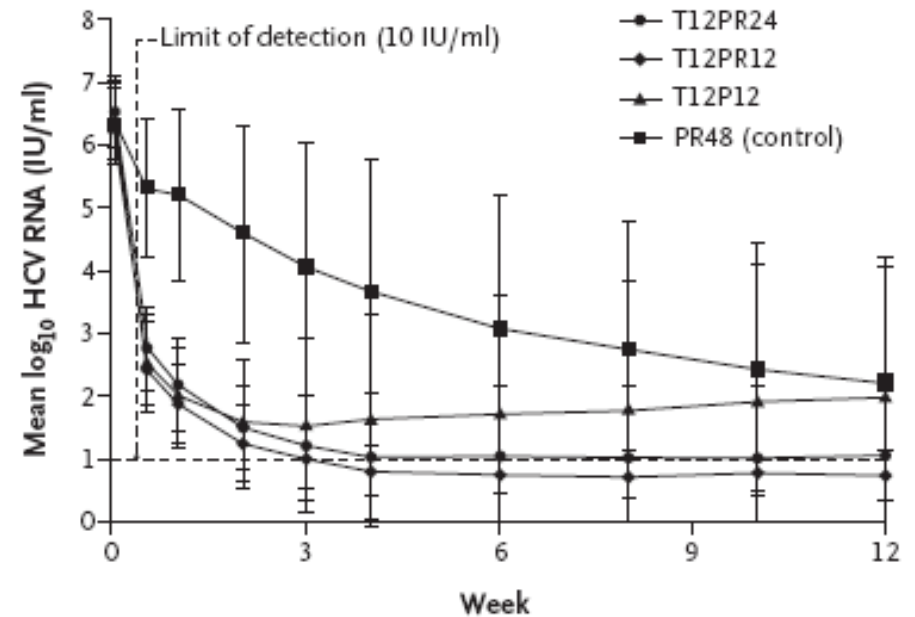


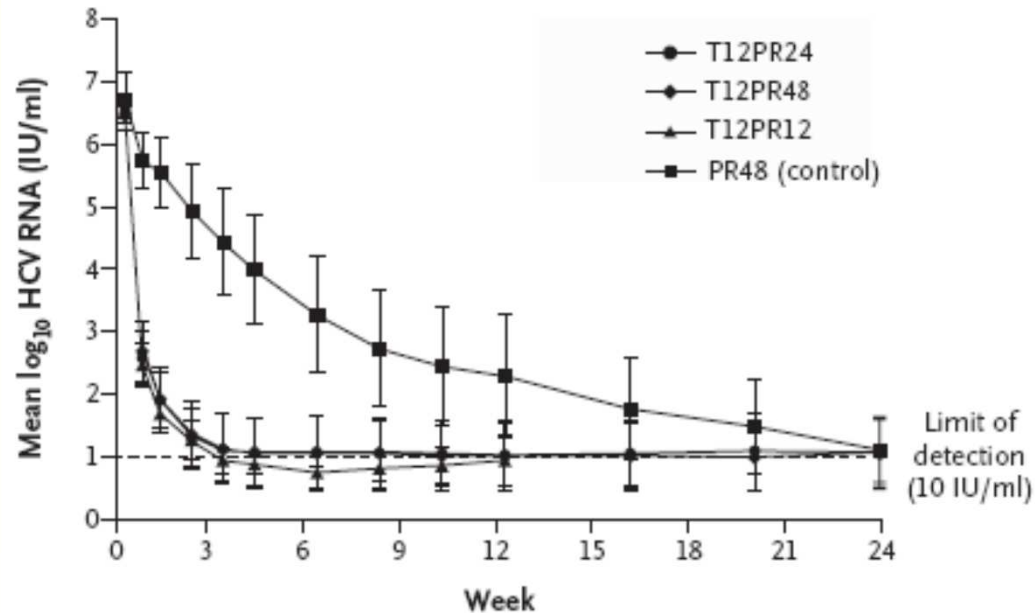
## PROVE-1

*McHutchison et al.,  
NEJM 04-2009*

## PROVE-2

*Hezode et al.,  
NEJM 04-2009*





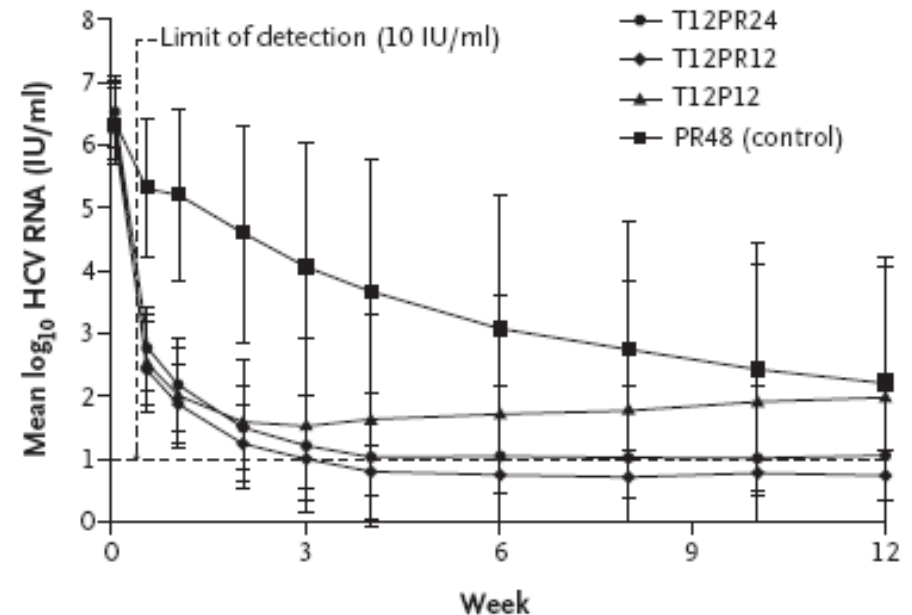
## PROVE-1

*McHutchison et al.,  
NEJM 2009*

**Beschleunigung der Induktionsphase → höhere SVR**

## PROVE-2

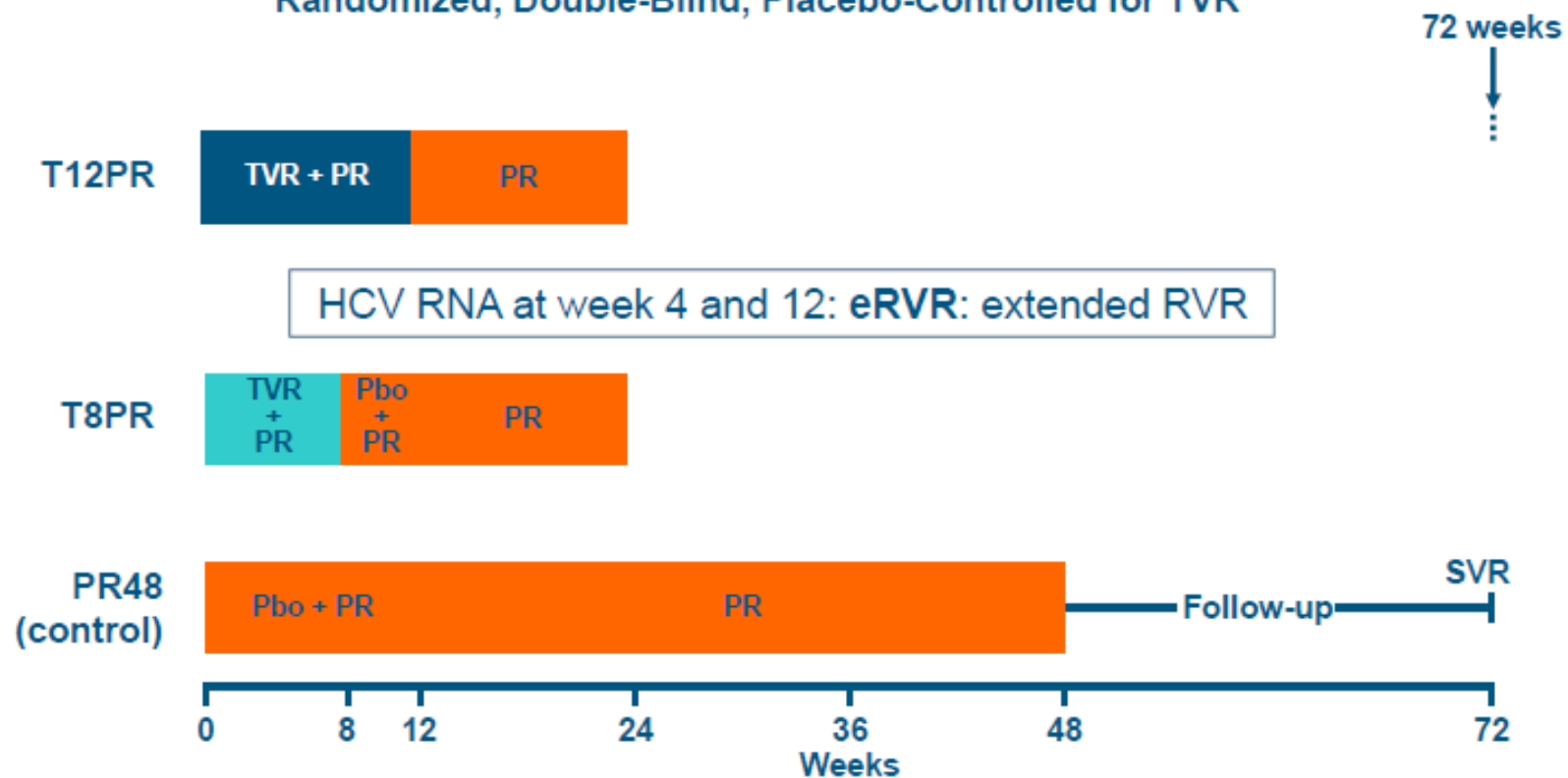
*Hezode et al.,  
NEJM 2009*



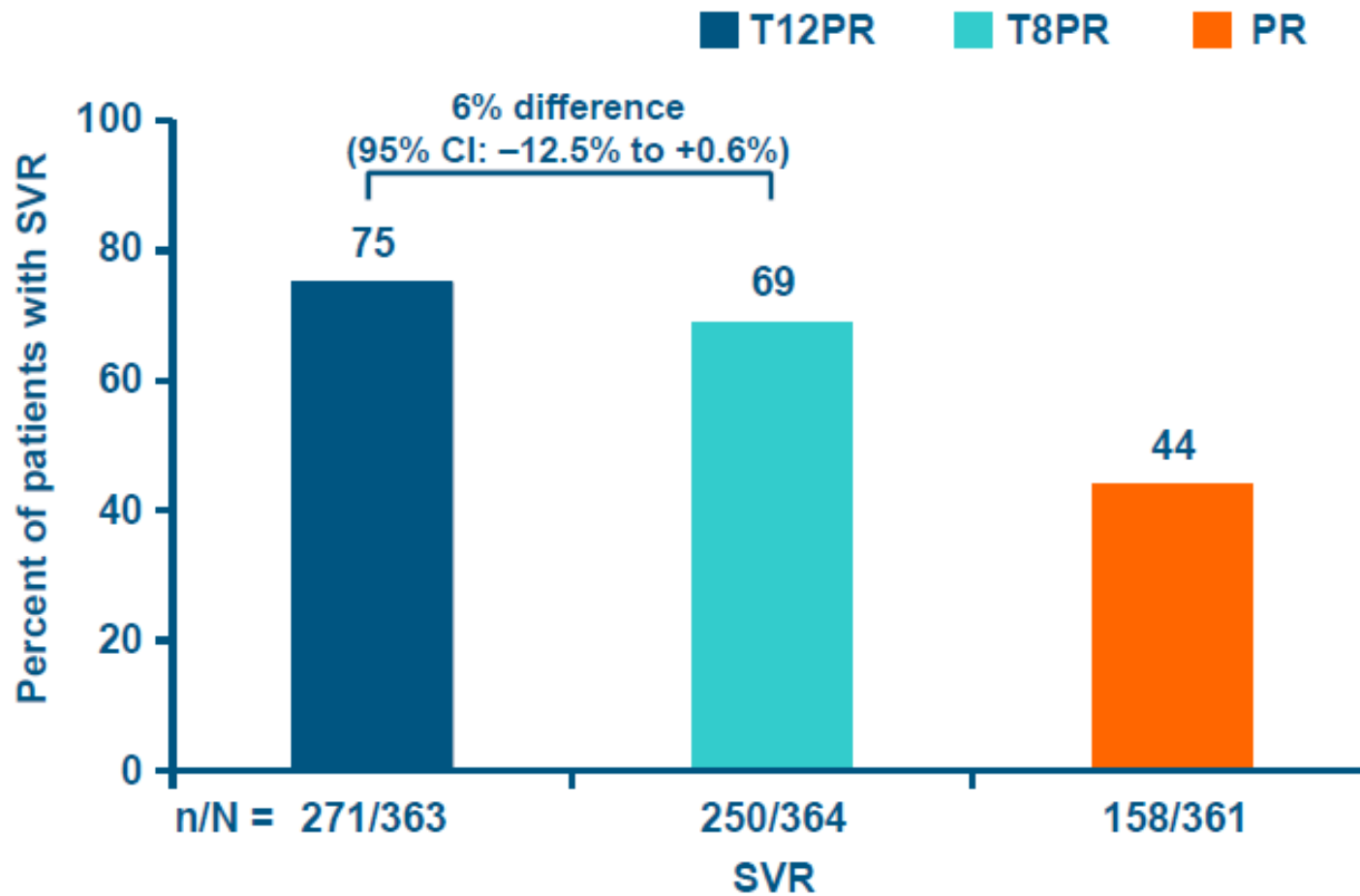
# Therapie-naive Pat / Phase 3

## ADVANCE: Study Design

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled for TVR



## SVR rates in Telaprevir-treated Patients Compared with Peginterferon/Ribavirin Alone



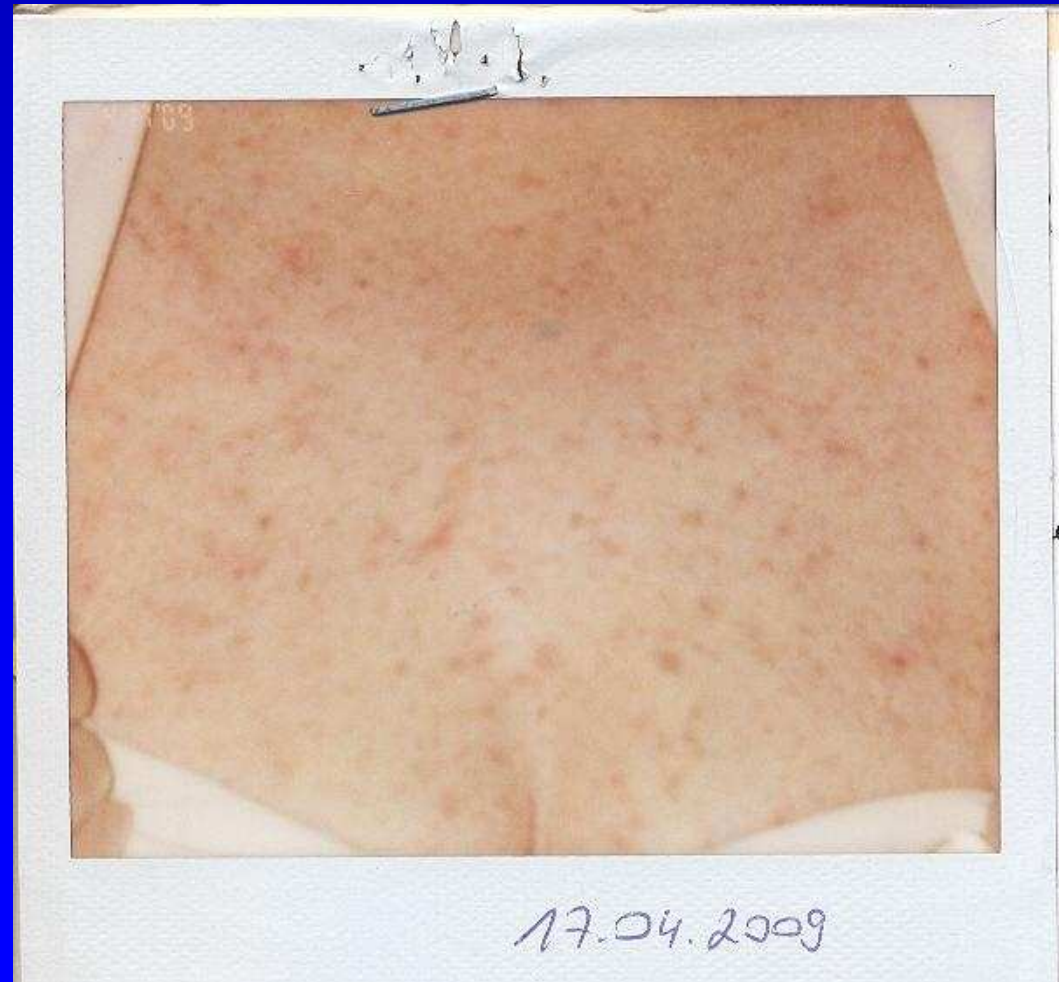
*Jacobson et al., NEJM 2011*

# Telaprevir & Haut

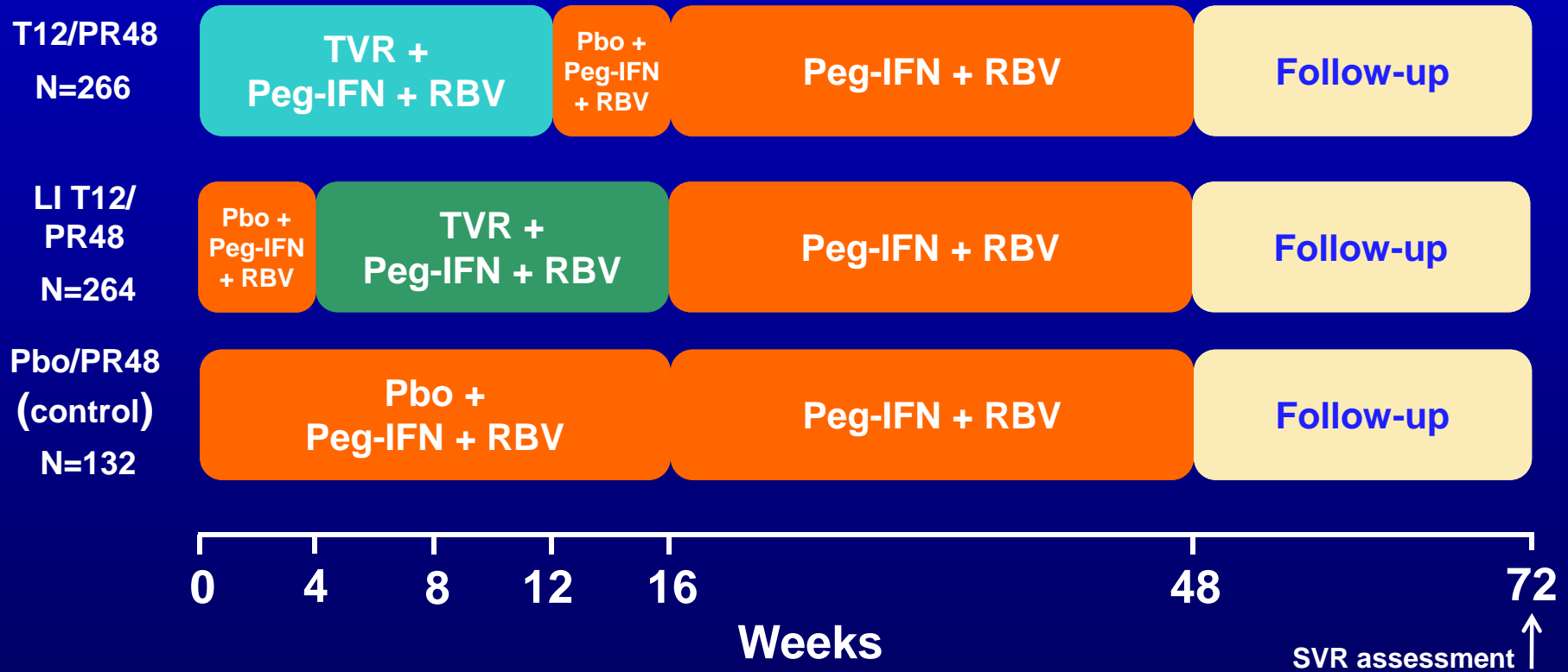
n (%)	PROVE1		PROVE2		ADVANCE**	
	T/PR Groups N=175	Placebo/PR N=75	T/PR Groups N=163	Placebo/PR N=82	T/PR Groups N=727	Placebo/PR N=361
Incidence of rash (any severity)	105 (60)	31 (41)	76 (47)	29 (35)	398 (55)	132 (37)
Severe rash	12 (7%)	1 (1)	11 (7%)	0 (0)	31 (4%)	2 (0.6)
Discontinuation due to rash (all drugs)	12 (7%)	1 (1)	12 (7%)	0 (0)	7 (1%)	0 (0)

Enge Kooperation mit Dermatologie!

# Telaprevir-assoziiertes Exanthem

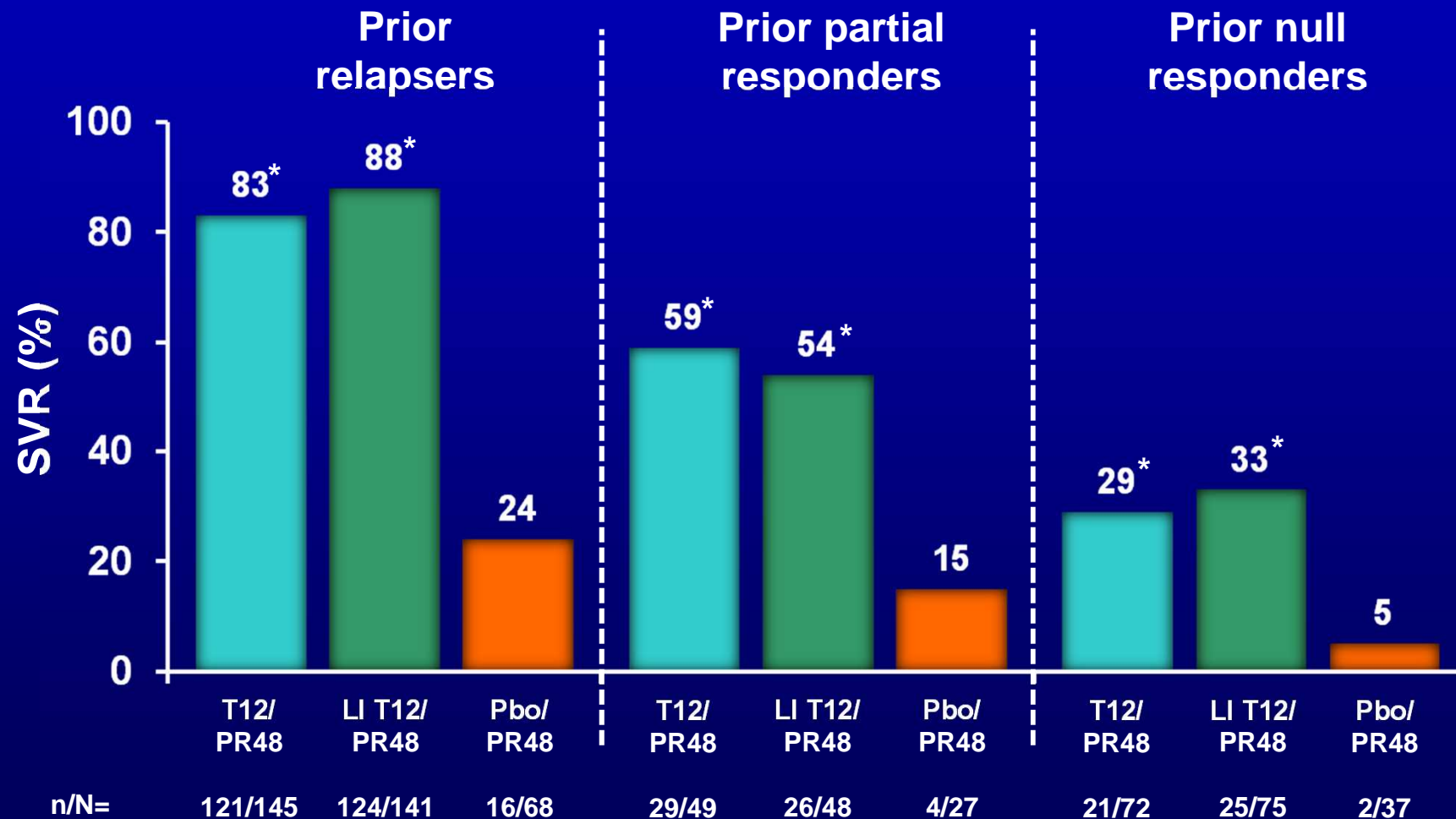


# REALIZE: Study Design (N=662)



*Zeuzem et al., NEJM 2011*

# REALIZE: SVR in Prior Relapsers, Prior Partial Responders and Prior Null Responders



\*p<0.001 vs Pbo/PR48

# DAA bei therapienaiven Pat.

**Tabelle 1:** Phase-3-Studien mit DAA bei bisher unbehandelten Patienten.

Substanz/Studie	% mit eRVR*	Gesamt-SVR %**	% SVR bei eRVR	% SVR bei Kontrollen
TPV ADVANCE	58	75	83–89	44
TPV ILLUMINATE	67	72	92 (24 Wo) 88 (48 Wo)	–
BOC SPRINT 2	44,6	66	96,9	38

# DAA bei Nonrespondern / Relapsen

**Tabelle 2:** Phase-3-Studien mit DAA bei vorbehandelten Patienten.

Substanz/Studie	% SVR-Relapser	% SVR partielle Non-Responder	% SVR Nullresponder**	% SVR bei Kontrollen
TPV* REALIZE	83	59	29	Rel: 44 pNR: 15 NR: 5
BOC* RESPOND 2	75	52		Rel: 29 pNR + NR: 5

# Telaprevir vs. Boceprevir

	Telaprevir (Incivo®)	Boceprevir (Victrelis®)
<b>Lead-in</b>	nein	ja
<b>Dosis</b>	3x750 mg (2x1125 mg)	3x800 mg
<b>DAA Exposition</b>	8-12 Wo	24-44 Wo
<b>Therapieverkürzung</b>	eRVR (58-65%)	RVR8 (44%)
<b>SVR</b>	69-75%	63-66%
<b>Nebenwirkungen</b>	<u>Haut</u> , Pruritus, Anämie, GI	<u>Anämie</u> , Dysgeusie

# CHC - Tripeltherapie

## Neue Stoppregeln

- Boceprevir
  - Wo 12: HCV-RNS  $>100$  IU/ml  $\rightarrow$  STOPP
  - Wo 24: HCV-RNS  $>100$  IU/ml  $\rightarrow$  STOPP
- Telaprevir
  - Wo 4: HCV-RNS  $>1000$  IU/ml  $\rightarrow$  STOPP
  - Wo 12: HCV-RNS  $>1000$  IU/ml  $\rightarrow$  STOPP

# Indikationen für DAA

- Relapser → klare Indikation
- Nonresponder → Benefit moderat
  - Studien mit 4-fach Kombinationen
- Therapienaive Patienten
  - kürzere Therapie mit höheren Heilungsraten
  - Lead-in?
- Nur wirksam bei HCV GT1

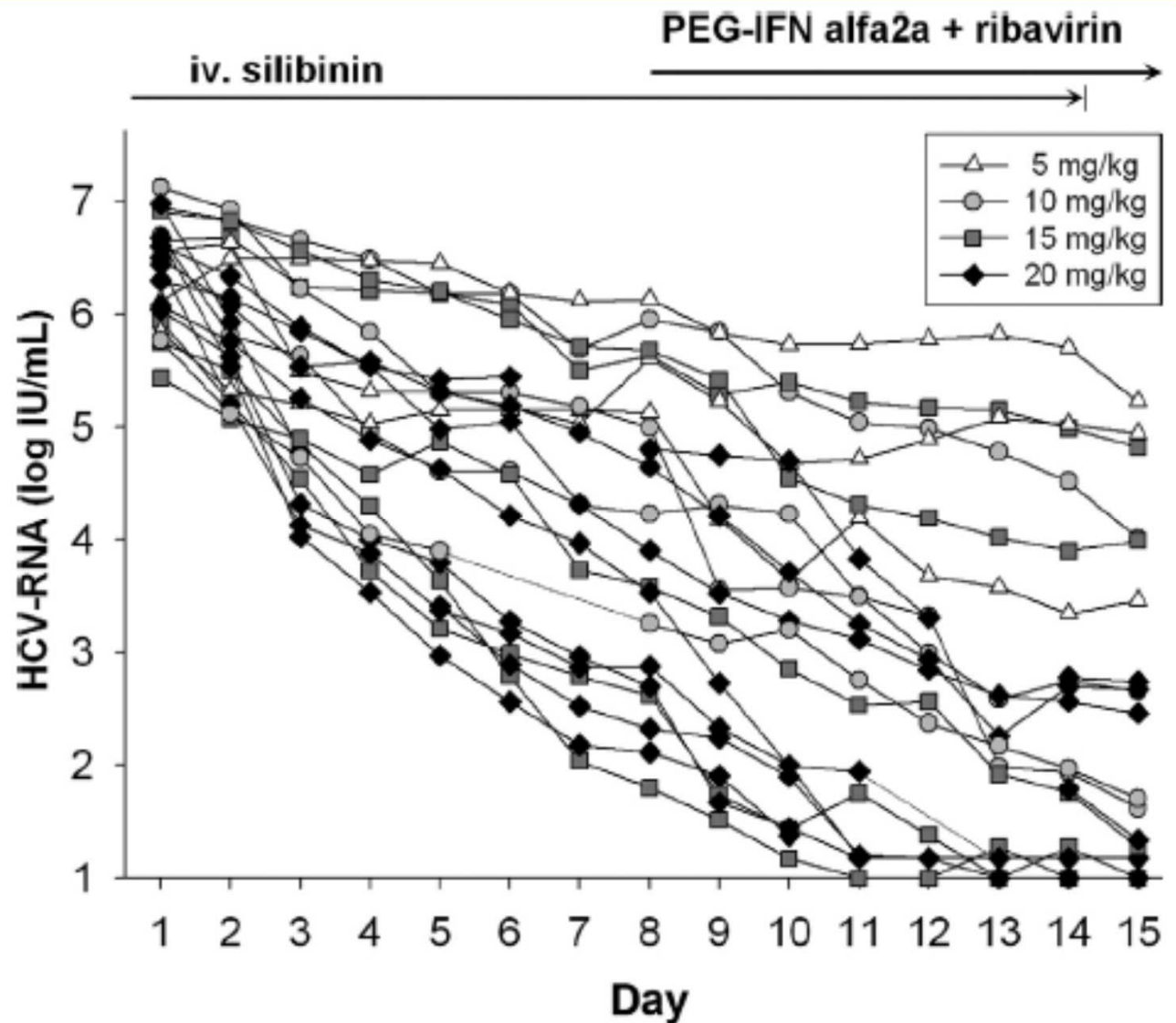
# HCV-spezifische Proteasehemmer

## Aktueller Status

- Boceprevir (Victrelis)
  - EU-Zulassung 07-2011
- Telaprevir (Incivo)
  - EU-Zulassung 09-2011
- Rote Box ab 11-2011 (?)
- Kassenrefundierung ab 05-2012 (?)

# Silibinin i.v. bei HCV GT1 NR

*Ferenci et al., Gastroenterology 2008*



# Silibinin bei HCV GT1 NR (Graz)

- HCV Genotyp 1 "Nullresponder" (n=8)
- Silibinin i.v. Woche 1-3
  - 20 mg/kg pro die (über 2h via Perfusor)
  - 21d kontinuierlich
- Ab Woche 2 zusätzlich Pegasys®/Ribavirin
  - Standarddosis
  - bei Negativierung der HCV-RNS Fortsetzen bis Woche 49

# Silibinin bei HCV GT1 NR (Graz)

	IT, 64a	AH, 40a	AK, 62a	AK, 25a	FP, 52a	HD, 29a	YM, 44a	MR, 57a
BL	2 260 000	3 930 000	7 150 000	6 940 000	7 790 000	6 590 000	216 000	2 860
W1	2 150	94	4 150	47 300	23 700	1 340 000	2 250	204
W2	Neg.	Schw.pos.	Schw.pos.	370	595	570 000	526	Neg.
W3	Schw.pos.	Schw.pos.	Neg.	Schw.pos.	247	353 000	Schw.pos.	Neg.
W13	Neg.	Neg.	53	243 000	Neg.		75 600	Neg.
W49 (EOT)	Neg.	Neg.			Neg.			Neg.
Outcome	<b>SVR</b>	<b>SVR</b>	REL	REL	<b>SVR</b>	NR	NR	REL

# HCV – Awareness ??

- Derzeit sind nur ca. 30% aller HCV- Träger diagnostiziert
- Screening!
  - Pat mit erhöhten LFTs
  - Empfänger von Blut / Blutprodukten vor 1990
  - Drogenpat
  - Gesundenuntersuchung?
- Welt-Hepatitis-Tag **28. Juli**
- [www.worldhepatitisalliance.org](http://www.worldhepatitisalliance.org)

# HCV – Awareness ??

- Derzeit sind nur ca. 30% aller HCV- Träger diagnostiziert
- Screening!
  - Pat mit erhöhten LFTs
  - Empfänger von Blut / Blutprodukten
  - Drogenpat
  - Gesundenuntersuchung?
- Welt-Hepatitis-Tag **28. Juli**
- [www.worldhepatitisalliance.org](http://www.worldhepatitisalliance.org)



# Management der Virushepatitis

## Aktuelle Guidelines

- **HBV**

- ÖGGH 2010 ([www.oegggh.at](http://www.oegggh.at))

- EASL 2009 ([www.easl.eu](http://www.easl.eu))

- **HCV**

- S3-Leitlinie 2010 ([www.oegggh.at](http://www.oegggh.at))

- EASL 2011 ([www.easl.eu](http://www.easl.eu))

**Danke für Ihre  
Aufmerksamkeit!**

[rudolf.stauber@medunigraz.at](mailto:rudolf.stauber@medunigraz.at)

