
Chronische Hepatitis C

Von der Diagnose zur Therapie

Stefan Christensen, Münster
www.cim-ms.de

Hepatitis C

Ansteckungsweg – wen testen?

Blutkontakte



Testen

Laborbudget
Ausnahmeziffer
32006

HIV oder HBV
Infizierte

Drogenkonsum
PWID/nasal

Hämodialyse

Erhöhte
HCV
Exposition

Kinder
HCV+
Mütter

Blutprodukte
oder
Transplantat
vor 1992

Angehörige
HCV
Infizierter

Riskantes
Sexual-
verhalten

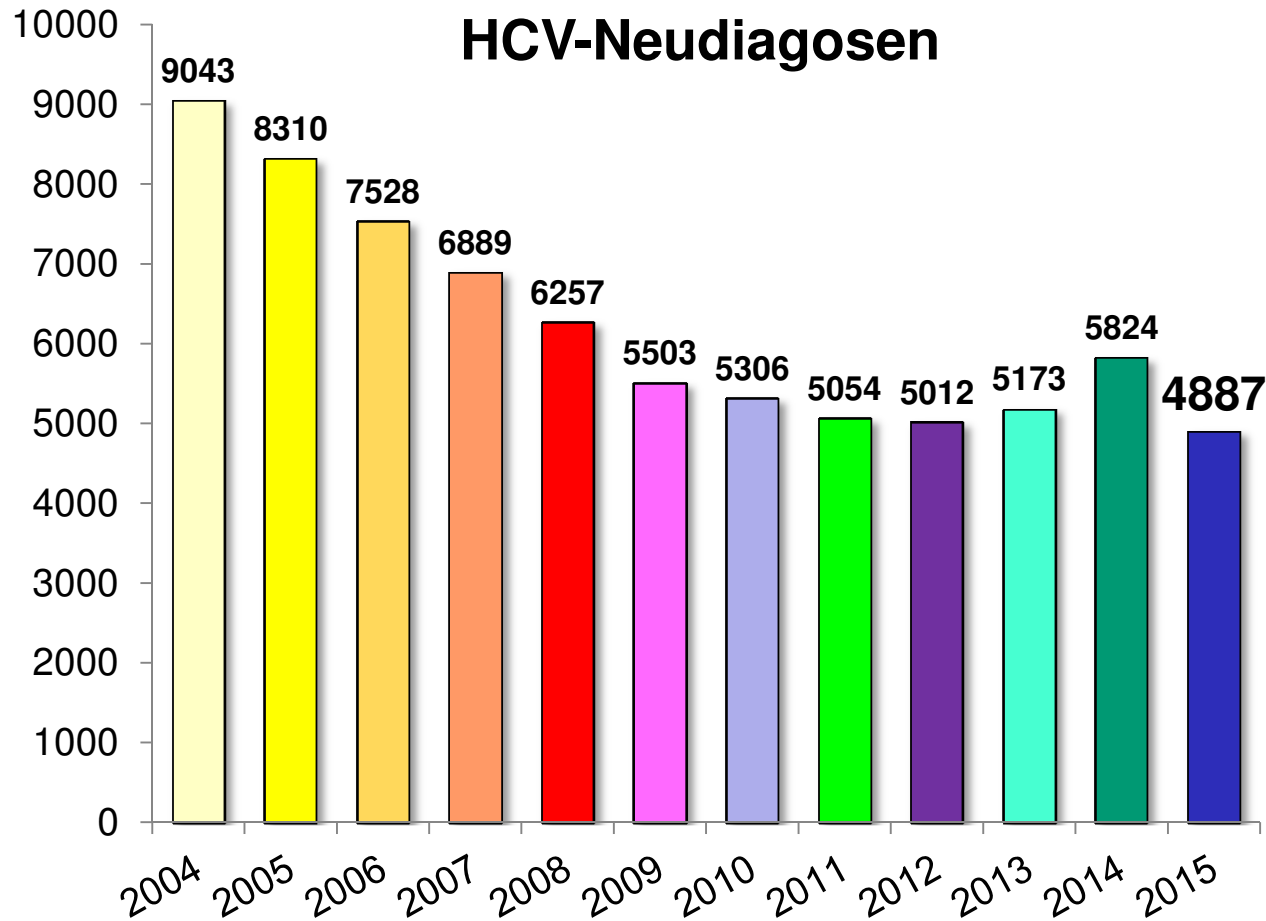
JVA/
Gemeinschafts-
einrichtungen

Tätowierungen
Piercings

Migranten
aus Hoch-
prävalenzländern

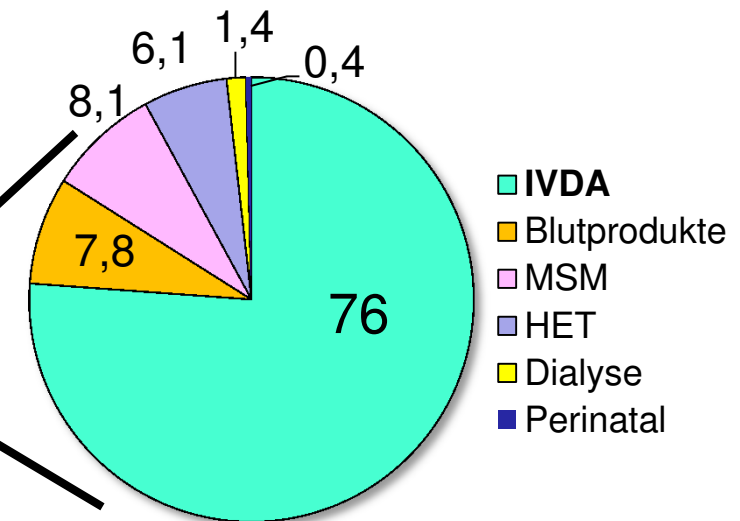
HCV-Infektion

Gemeldete Neudiagnosen 2004 - 2015



Gemeldete Infektionsrisiken

bei n=1170 in %
 (= 23,9% von insgesamt n=4887)



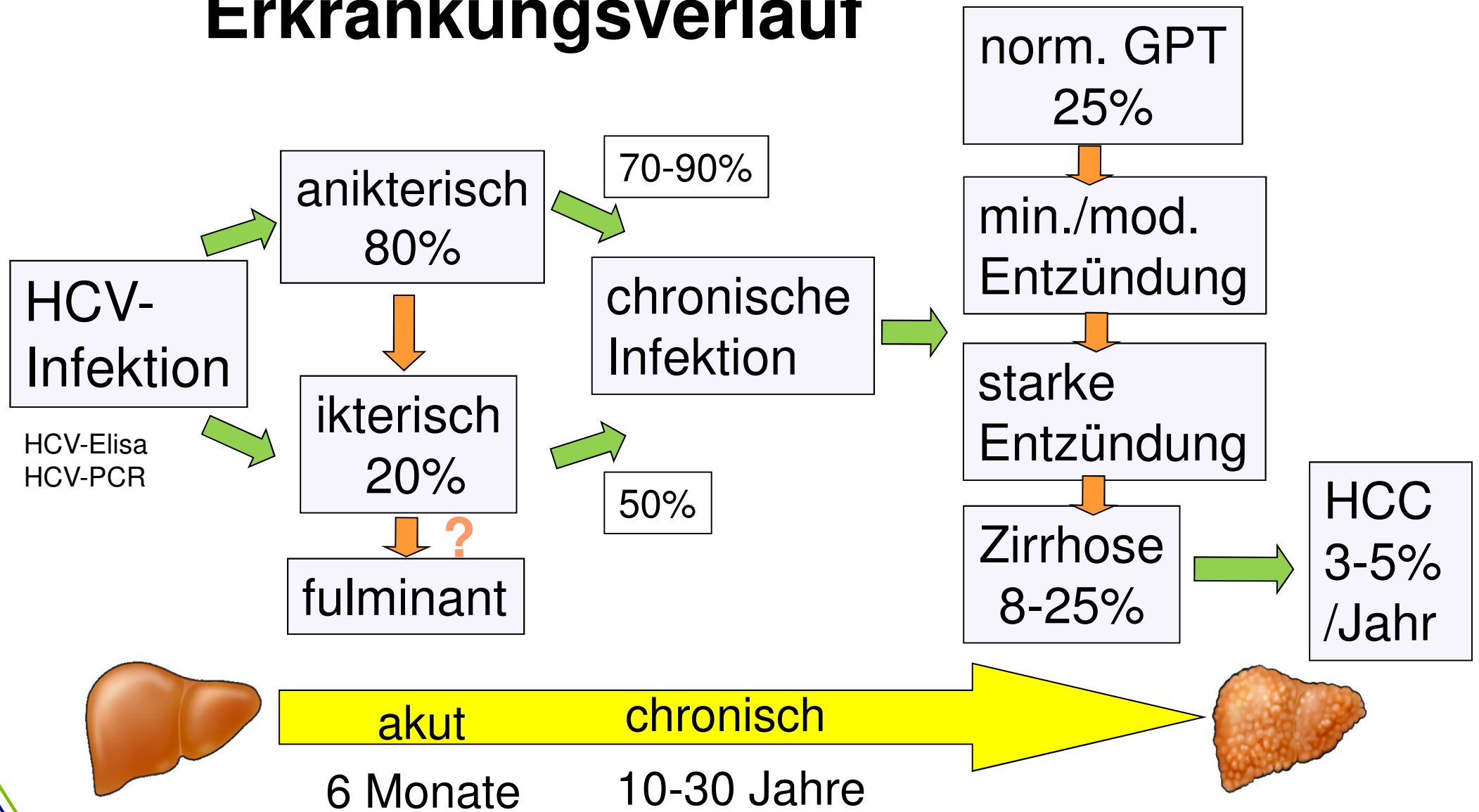
⚠ cave: neue Falldefinition ab 2015: Nachweis von HCV-RNA statt Antikörpertest

Was macht das Hepatitis C Virus in mir und wie stelle ich die Infektion fest



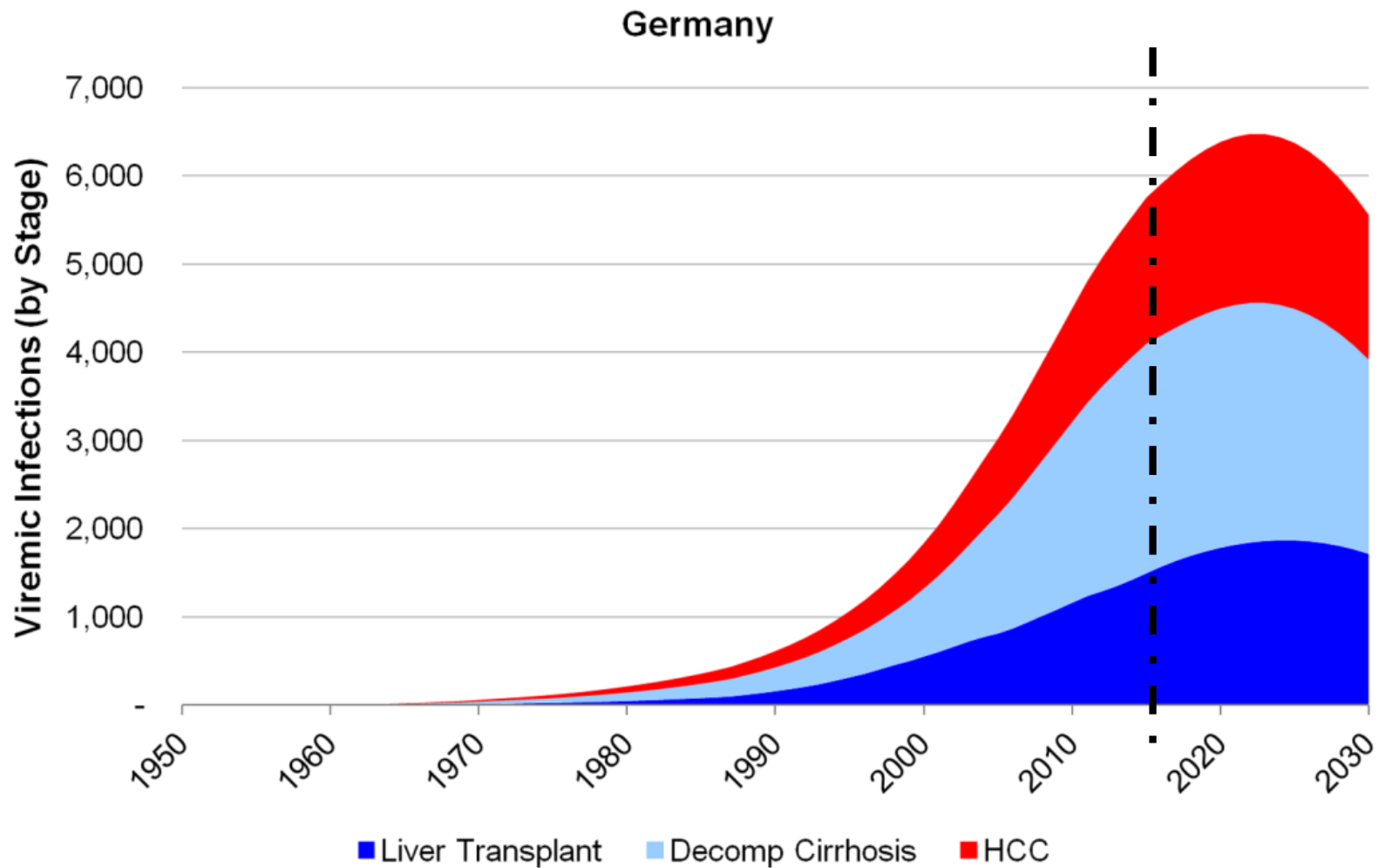
Hepatitis C

Erkrankungsverlauf



Hepatitis C assoziierte Komplikationen in Deutschland

Der Zenit ist noch nicht erreicht..



Deutsche versus europäische (EASL) Leitlinien 2016 - wen mit chronischer Hepatitis C behandeln?



Alle die wollen (keine Einschränkungen, keine Priorisierung)



Alle die wollen und ohne Verzögerung:

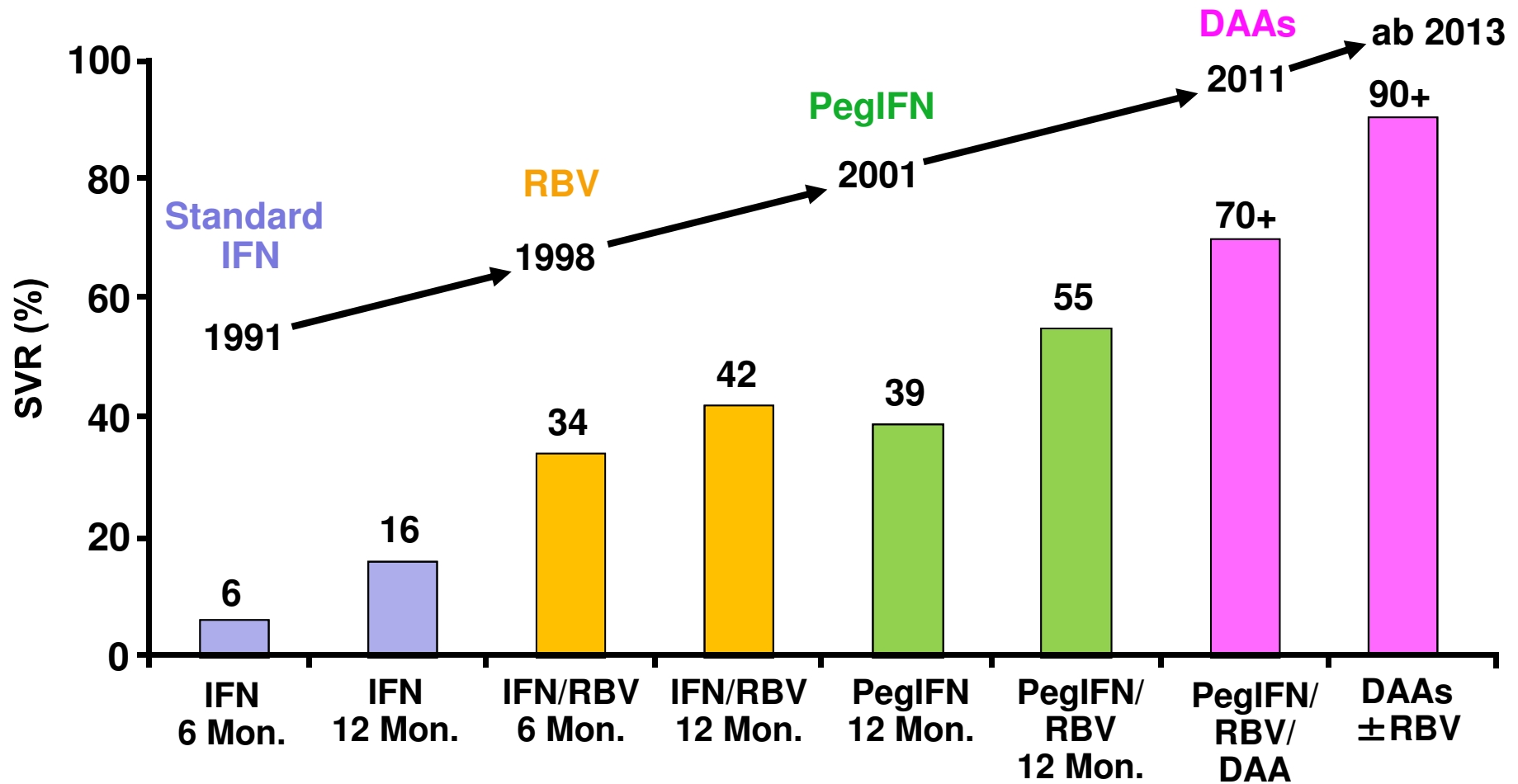
- Signifikante Leberfibrose (F2 oder F3), Leberzirrhose (F4)
- Extrahepatische Komplikationen (z.B. Kryoglobulinämie mit Vaskulitis)
- Nach Lebertransplantation mit Progressionsrisiko oder Komorbiditäten
- Hohes Risiko andere mit HCV zu infizieren
(z.B. PWID, MSM, Kinderwunsch, JVA, Hämodialyse)

Kann man die Hepatitis C Infektion heilen



Chronische Hepatitis C

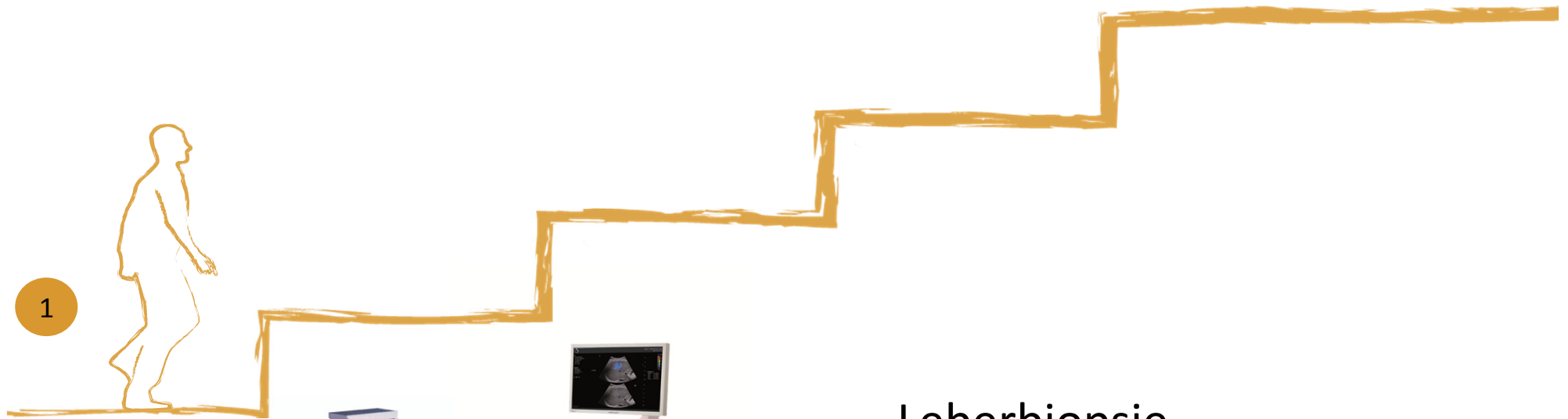
Fortschritte in der Therapie



Hepatitis C Stigmatisierung



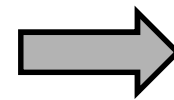
Auf dem Weg zur erfolgreichen Hepatitis C Therapie



1

Indikation

- Fibroestadium
- Vorbehandlung

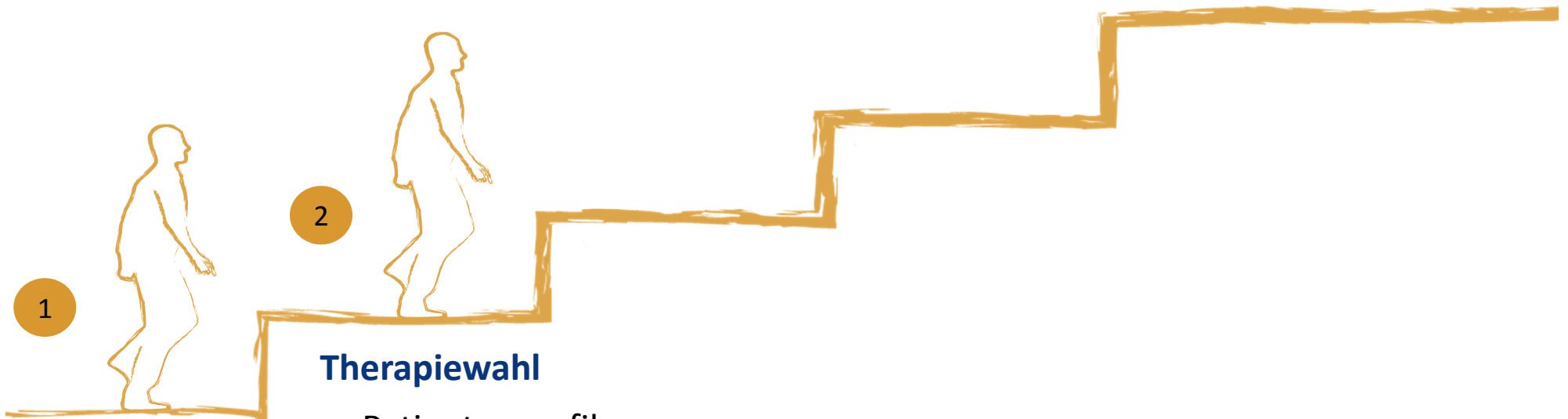


Leberbiopsie



nur in Einzelfällen

Auf dem Weg zur erfolgreichen Hepatitis C Therapie



Indikation

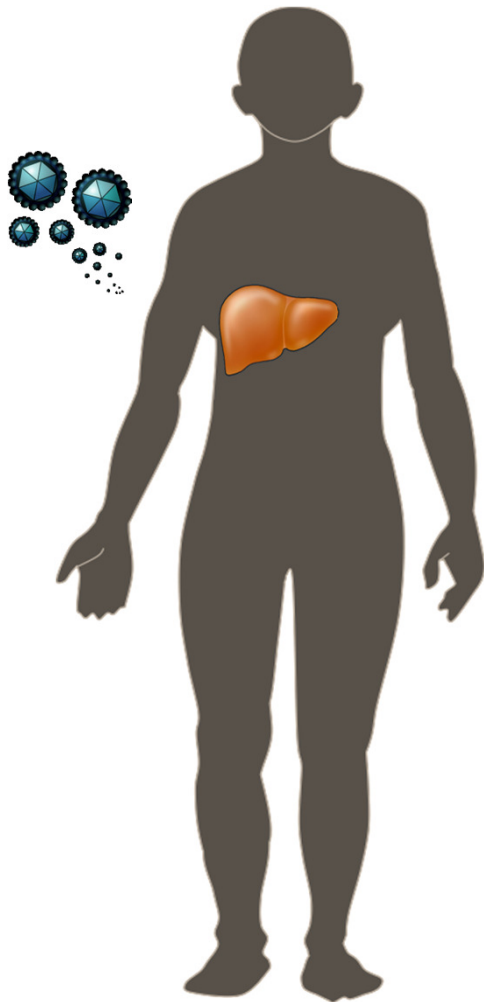
- Fibroestadium
- Vorbehandlung

Therapiewahl

- Patientenprofil
- Komedikation
- Komorbiditäten
- Therapiedauer
- DAA Vorbehandlung
- Ribavirin nötig?

Fall 1

♂, 42 Jahre, HIV+, Labor



Alter	42 Jahre
GPT (U/l, norm. bis 50)	84
Thrombozyten	244 Tsd./ μ l
HCV-PCR	638.400 IU/ml
HCV-Genotyp	1a
IL28B- Polymorphismus	C/T
FibroScan®	7,4 KPa (~ F1-Fibrose)
Sonografiebefund	Normal
HCV Vorbehandlung	nein
Komedikation	TAF/FTC/EVG/c

➤ **Therapiewunsch: welche Therapie?**

Hepatitis C- Vermehrungszyklus – hier wirken die DAA..

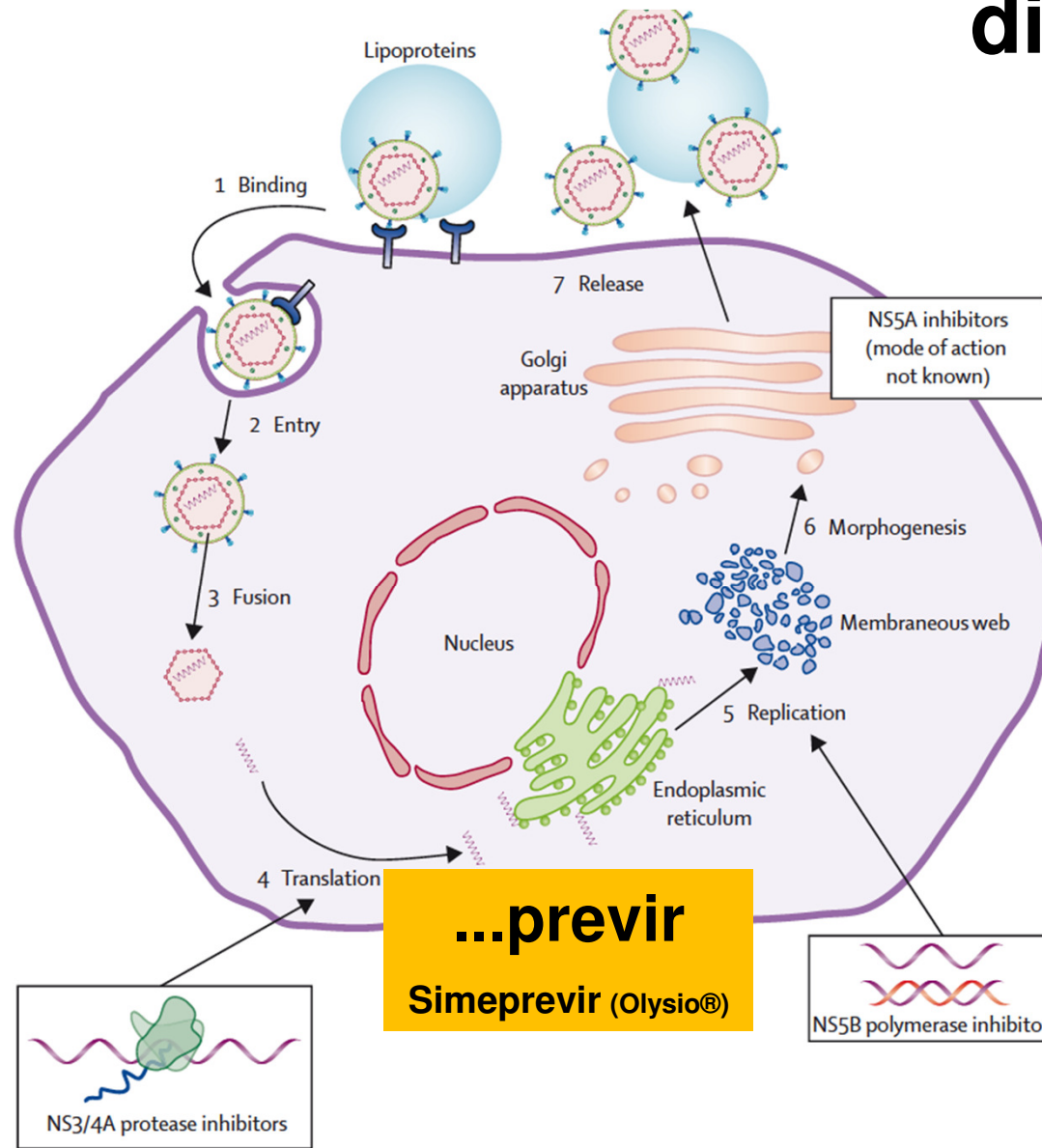
FDC

Harvoni®
(Sofosbuvir/Ledipasvir)

Epclusa®
(Sofosbuvir/Velpatasvir)

Viekirax®
(Paritaprevir/r/Ombitasvir)

Zepatier®
(Grazoprevir/Elbasvir)



...asvir

Daclatasvir (Daklinza®)

...previr

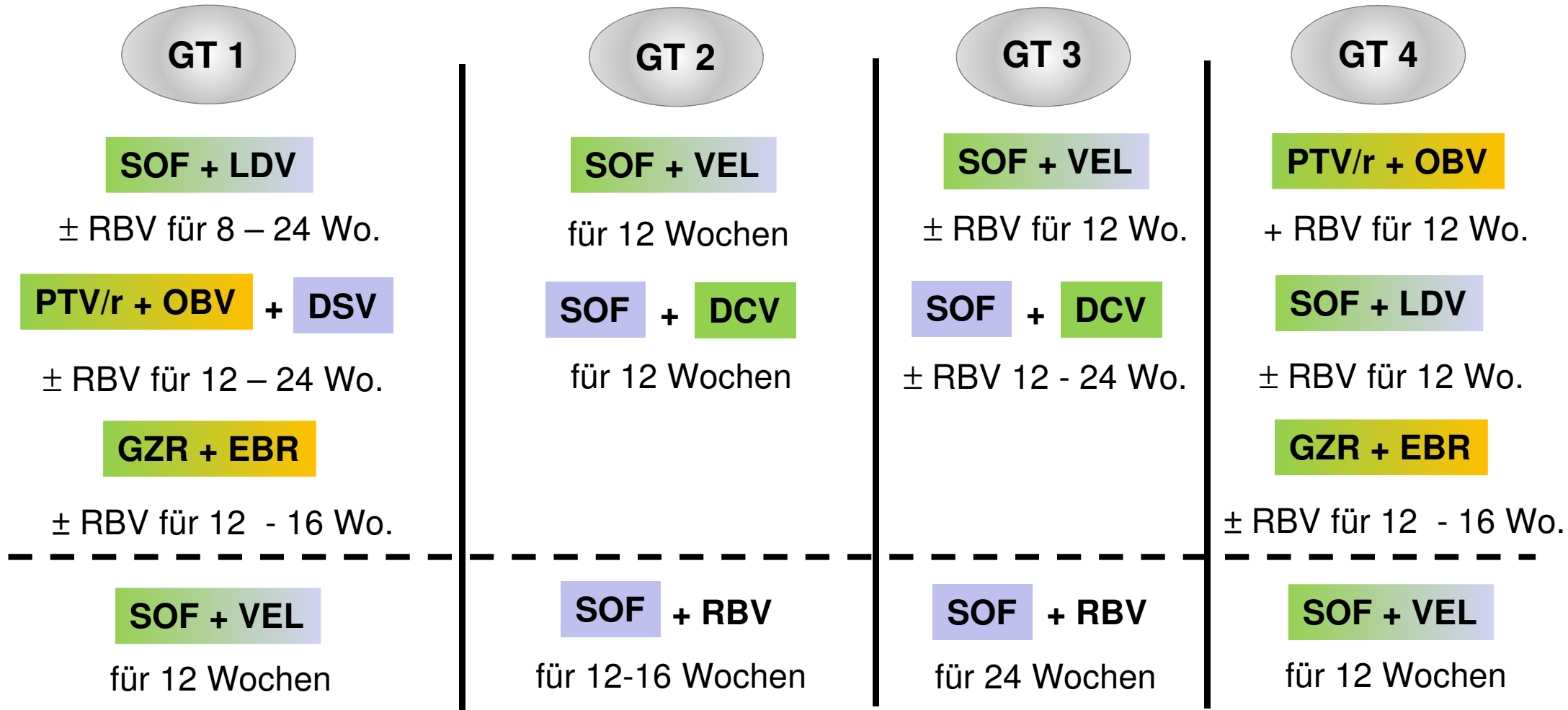
Simeprevir (Olysio®)


...buvir

Sofosbuvir (Sovaldi®)
Dasabuvir (Exviera®)

DAA Therapie der chronischen Hepatitis C 5/2017

für Patienten ohne DAA Versagen



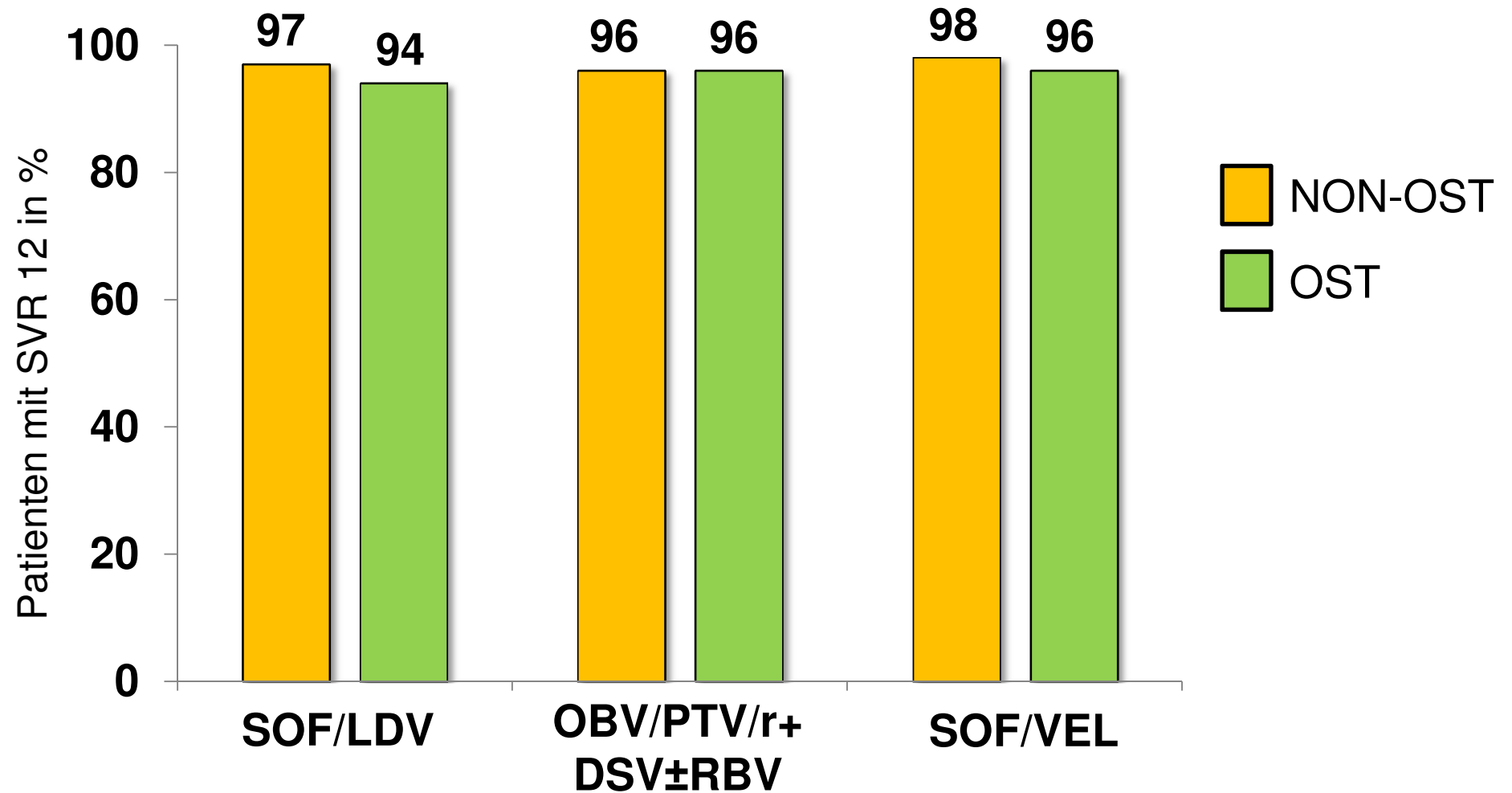
 **Heilung (SVR) = > 90% für die meisten Patienten**

HCV-DAA und Interaktionen mit der ART

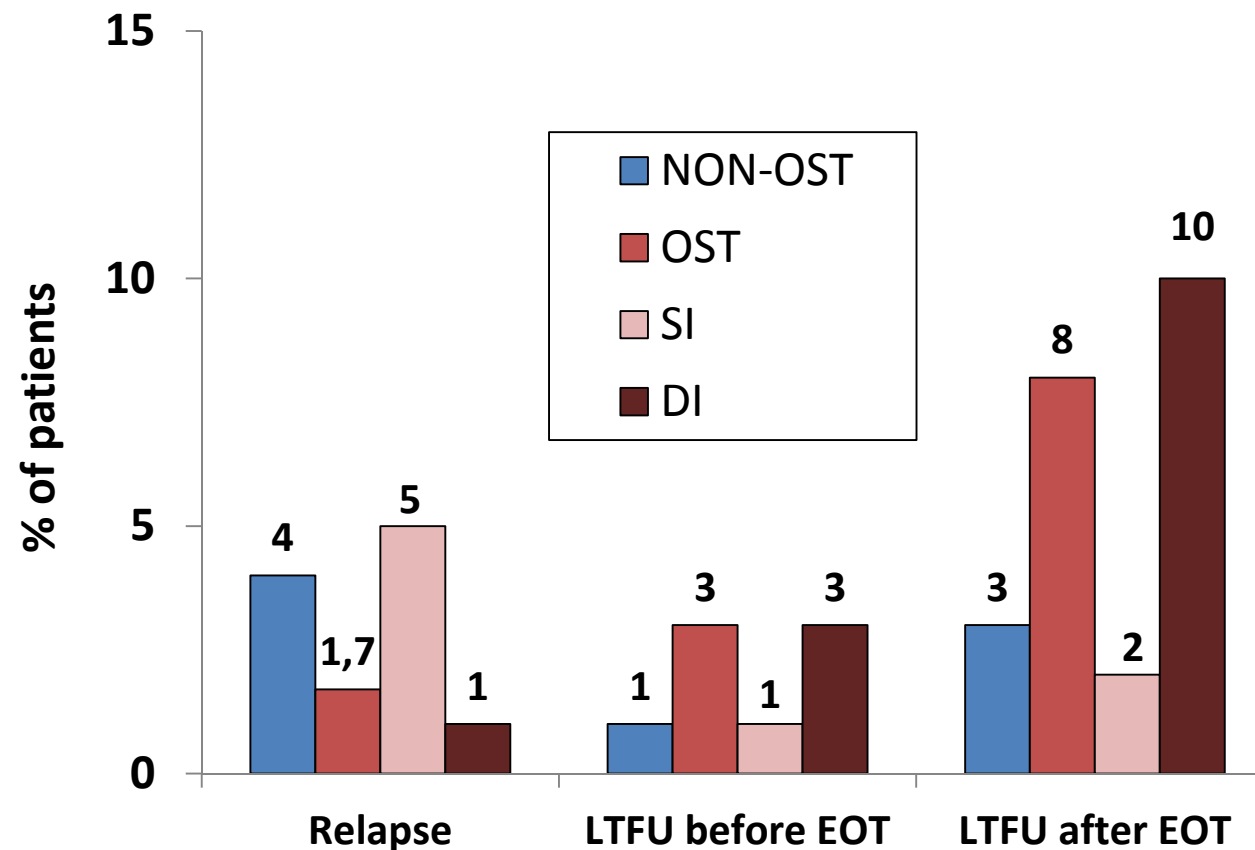
	Elbasvir/ Grazoprevir	Velpatasvir/ Sofosbuvir	Ledipasvir/ Sofosbuvir	PTV/r/OBV + DSV
Wechselwirkungen	Substrat von CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3; Inhibitor von BCRP, P-gp, CYP2C8, 3A4, UGT1A1	Substrat von P-gp, BCRP, OATP, CYP2B6, 2C8, 3A4; Inhibitor von P-gp, BCRP, OATP	Inhibitor/ Substrat von P-gp und BCRP	Inhibit/Sub von UGT1A1, OATP1B1/3, BCRP, CYP3A4, CYP2C8, P-gp
ATV/r	GRZ & ELB ↑, ATV ↑	VEL ↑; ATV ↑	LDV ↑; ATV ↑	ATV ↑; PAR ↑
DRV/r	GRZ & ELB ↑; DRV ↔	VEL ↑; DRV ↔	LDV ↑; DRV ↔	DRV ↓; PAR ↓ <small>nur C-trough</small>
LPV/r	GRZ & ELB ↑; DRV ↔	VEL ↑; LPV ↑	Keine Daten	LPV ↔; PAR ↑
TPV/r	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten
EFV	GRZ & ELB ↓, Efv ↓	VEL ↓; Efv ↔	ION-4 ↔	Keine PK Daten**
RPV	GRZ & ELB ↔; RPV ↔	VEL ↔; RPV ↔	LDV ↔; RPV ↔	PAR ↑; RPV ↑
ETV	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten
RAL	GRZ & ELB ↔; RAL ↑	VEL ↔; RAL ↔	LDV ↔; RAL ↔	PrOD ↔; ↑ RAL
EVG/c	Keine Daten	VEL ↑; SOF ↑	LDV ↑; SOF ↑	Keine Daten
DTG	GRZ & ELB ↔; DLG ↑	VEL ↔; DLG ↔	LDV ↔; DLG ↔	PAR ↓; DLG ↑
MVC	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten
TDF	GRZ & ELB ↔; TFV ↑	VEL ↔; TFV ↑	LDV ↔; ↑TFV	PrOD ↔; TFV ↔



PWID mit OST vs. NON-OST in klinischen Phase III Studien mit 12 Wochen Regimen: SVR 12

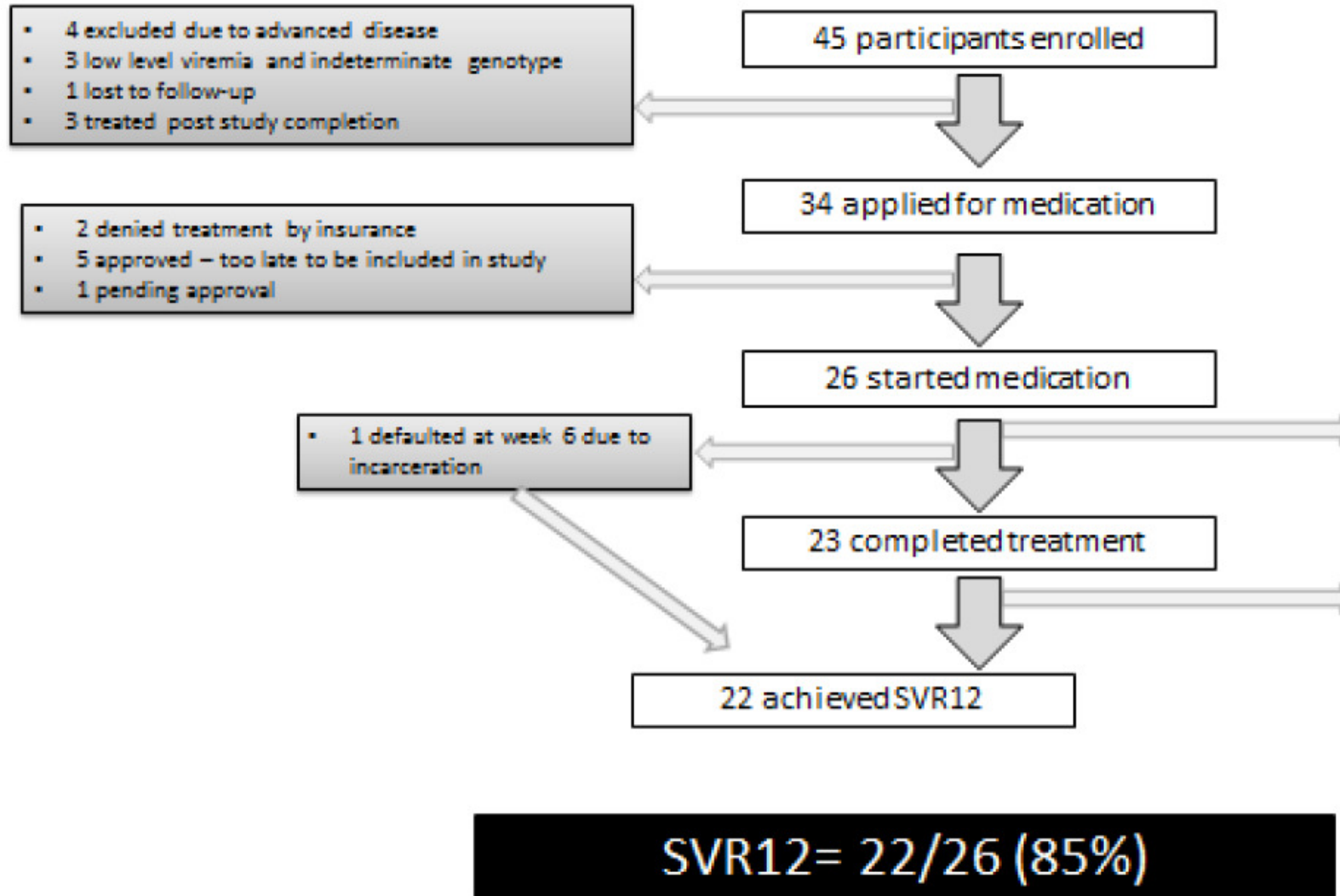


HCV Therapie bei NON-OST (n=5582) und OST Patienten (n=528) (ITT und PP Analyse) – Relapse und LTFU



Relapse: erneuter Virusnachweis nach Therapieende
LTFU: Lost to follow up = nicht mehr zu den Kontrollen erschienen
EOT: End of treatment = nach Therapieende

Therapie der chronischen Hepatitis C mit DAA bei aktiven PWID in einem Nadelaustauschprogramm in den USA



Was kostet eine aktuelle HCV-Therapie?

Kosten (€) bei > 75 kg KG* pro	4 Wo	8 Wo	12 Wo	24 Wo
Harvoni®	17.666,23	35.332,46	52.998,69	105.997,38
Harvoni® + Ribavirin	18.523,03		55.569,09	
Epclusa®	18.851,40		56.554,20	
Epclusa® + Ribavirin	19.708,20		59.124,60	
Zepatier®	11.796,59		35.389,77	
Zepatier® + Ribavirin	12.653,39		37.960,17	
Viekirax® + Exviera®	17.478,72	34.957,44	34.957,44#	
Viekirax® + Exviera® + Ribavirin	18.335,52		37.527,84#	37.527,84#
Viekirax® + Ribavirin	16.778,50		33.557,00#	
Sovaldi® + Ribavirin	17.665,30		52.995,90	105.991,80
Sovaldi® + Daklinza®	25.772,58		77.317,74	154.635,48
Sovaldi® + Daklinza® + Ribavirin	26.629,38		79.888,14	159.776,28

Generisches Ribavirin 200 mg Tbl. kosten ~ 5,08 € pro 200 mg = 853,44 €/Monat (> 75 kg KG*)

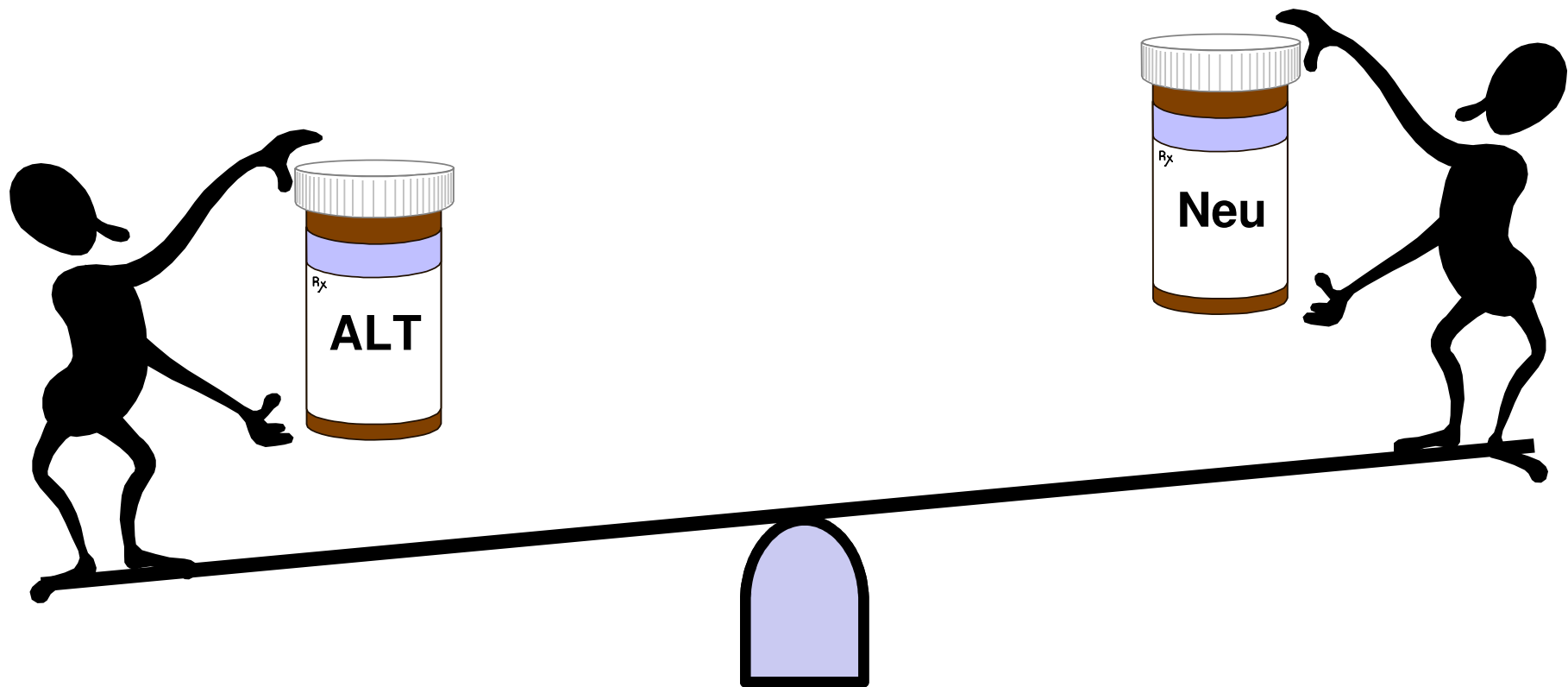
Generisches Ribavirin 400 mg Tbl. kosten ~ 5,10 € pro 200 mg = 856,80 €/Monat (>75 kg KG*)

wenn Rabattvertrag

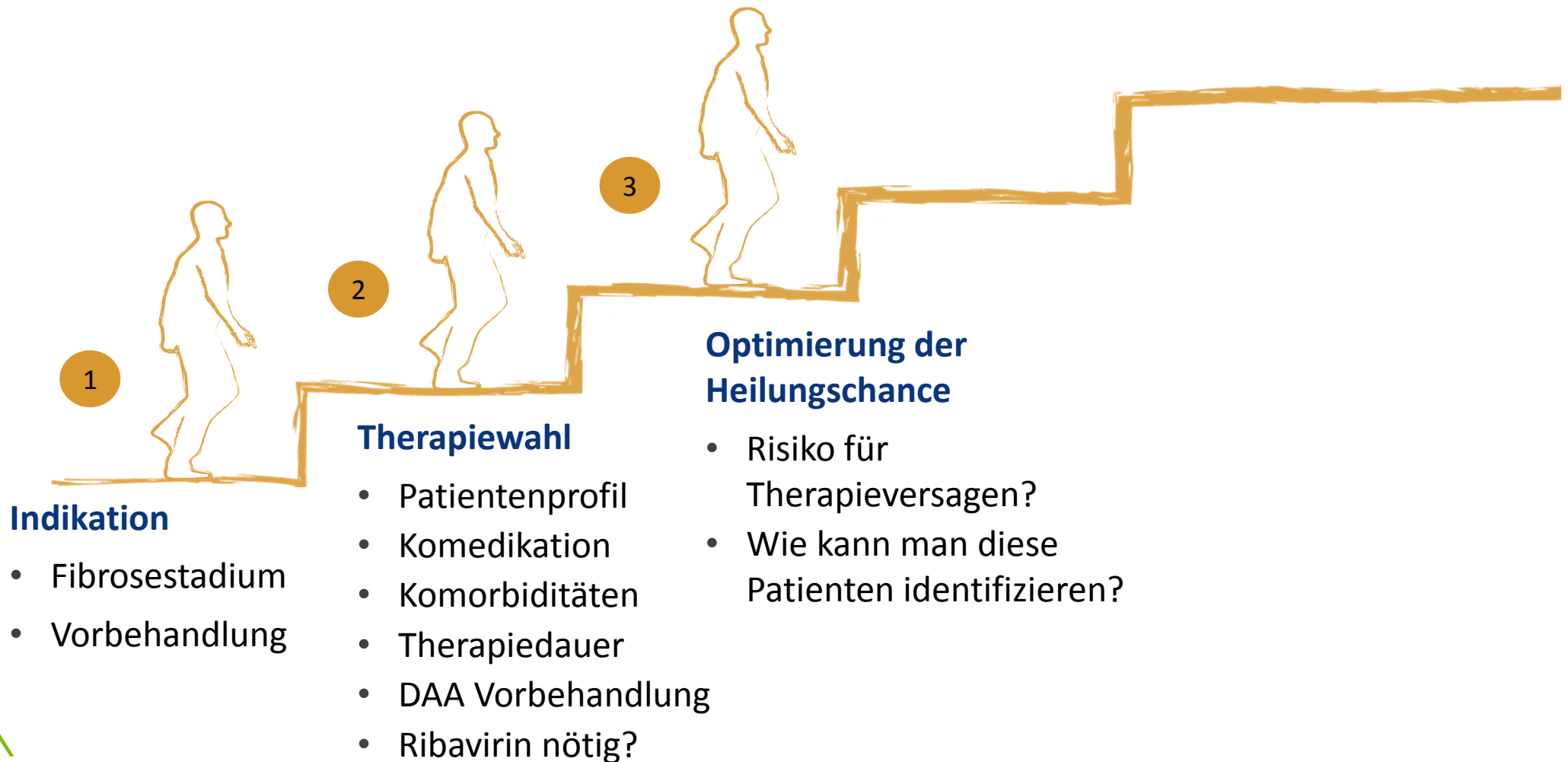
*KG = Körpergewicht

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG

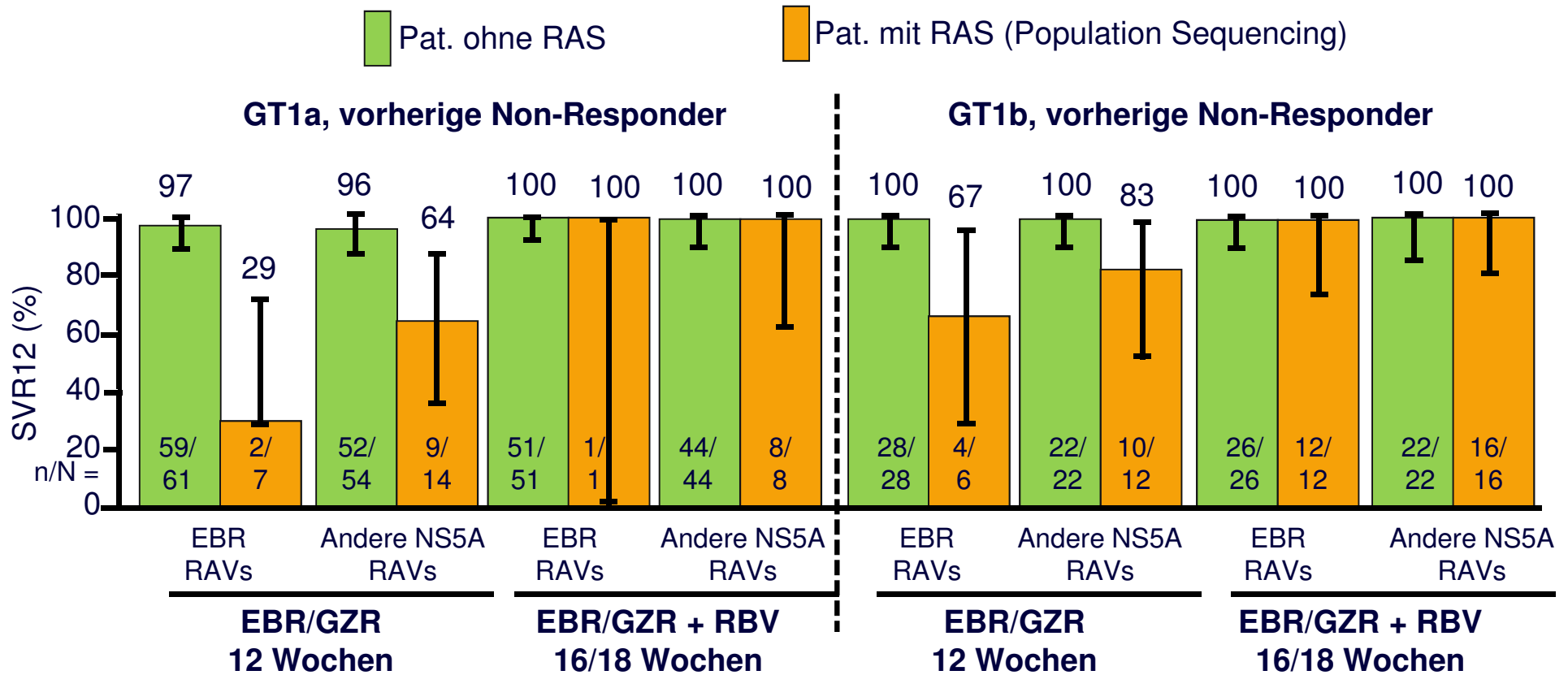
Hat „Neu“ gegenüber „ALT“ einen Zusatznutzen?



Auf dem Weg zur erfolgreichen Hepatitis C Therapie



Elbasvir/Grazoprevir bei vorbehandelten HCV GT1 mit und ohne Baseline NS5A RAS



Übersicht relevanter DAA RASs in vitro mit unterschiedlicher Relevanz für verschiedene GT

NS5A

	28	30	31	32	58	92	93
LDV	AT	EHR	MIV	L	D	K	CHNST
VEL	G	R	IV	L	D	K	HNRW
DCV	ATS	DEHKR	FIMV	L	D		CHN
EBR		HR	FV		D		CH
OBV	TMV	ER	FV		D		CHNS

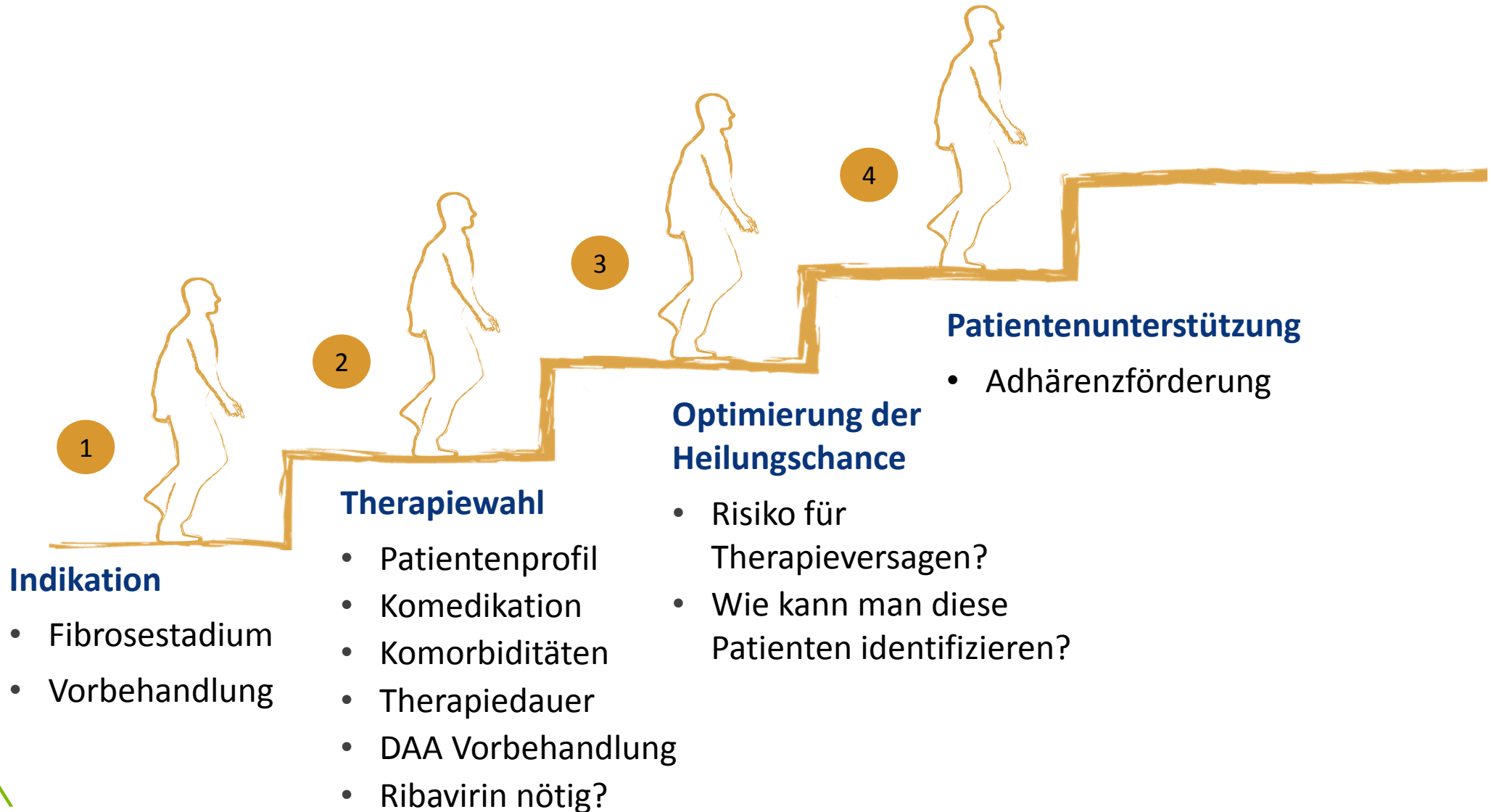
NS3

	43	80	155	156	168	179
SMV	ISV	K	GKQT	TV	AEHIQTV	T
PTV/r	IL		CK	TV	AEHNTVY	
GZR			GK	T	AEGK	

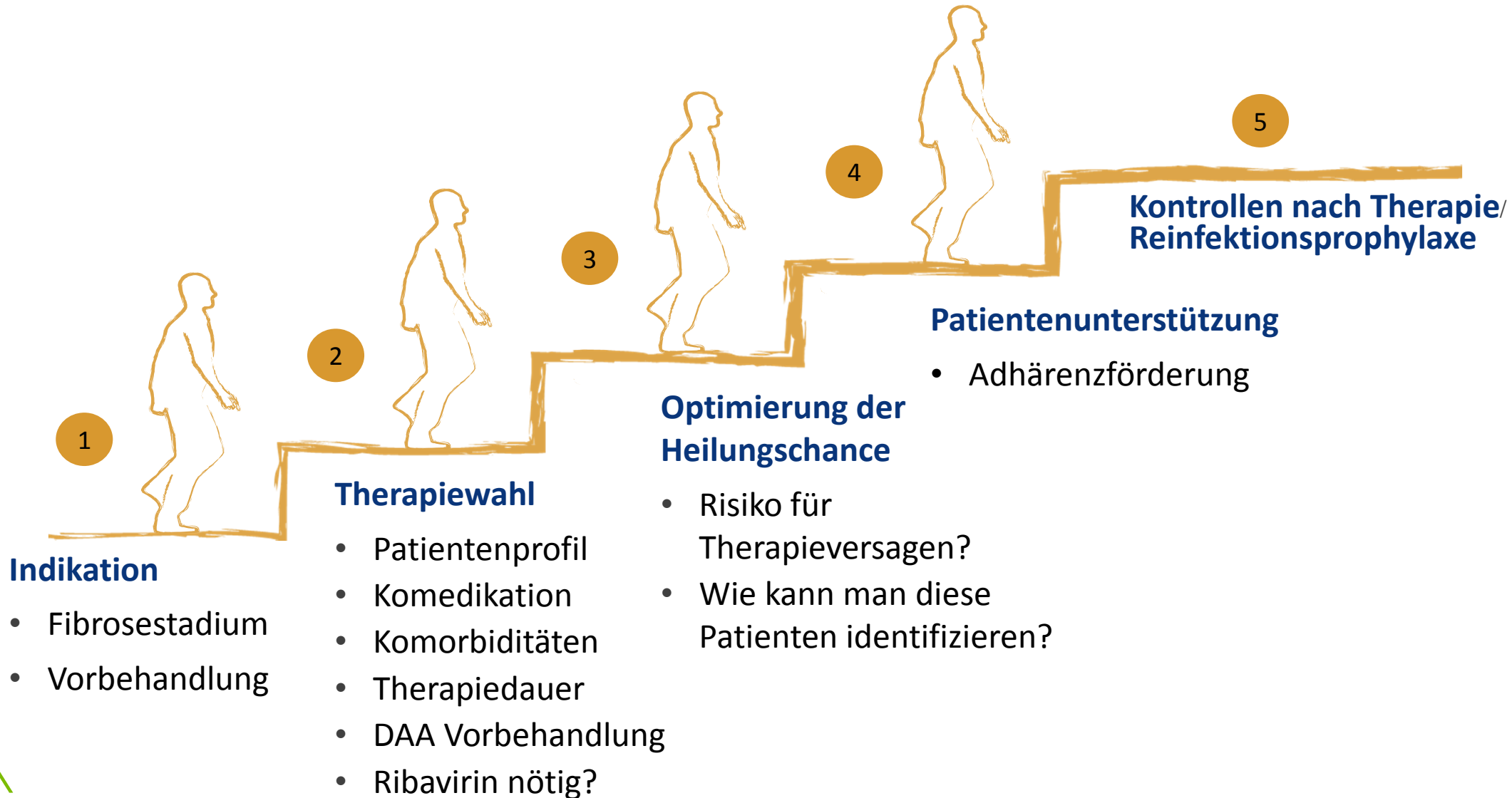
NS5B

	282	316	368	411	448	553	556
SOF	T						
DSV		Y	T	S	HK	V	GNRST

Auf dem Weg zur erfolgreichen Hepatitis C Therapie

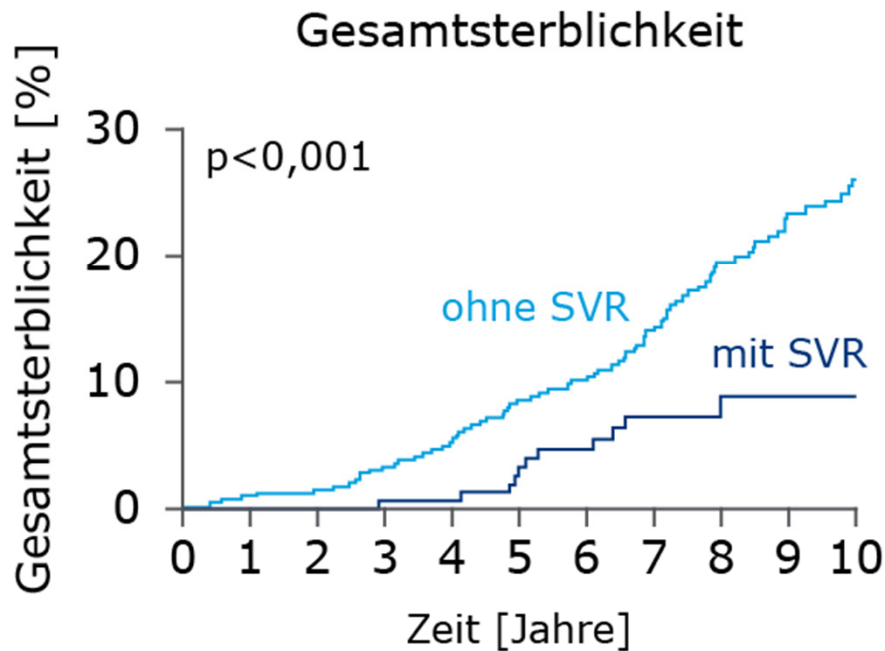


Auf dem Weg zur erfolgreichen Hepatitis C Therapie



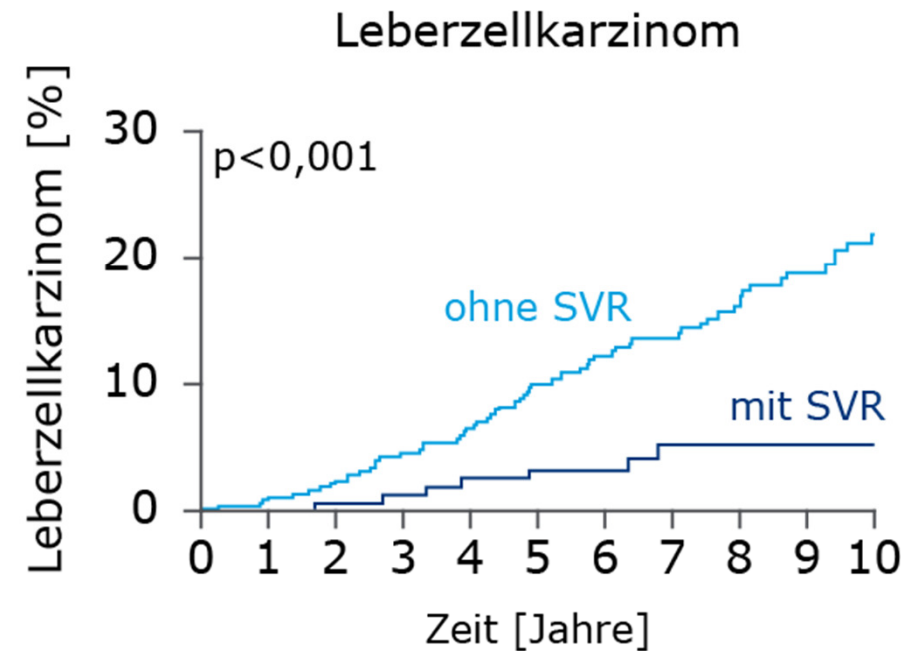
Eine erfolgreiche Hepatitis C Therapie verbessert nicht nur die Lebensqualität sondern auch die Überlebenschancen

- 530 Patienten, Ishak Score 4-6 = fortgeschrittene Lebererkrankung



Anzahl Patienten unter Risiko

Ohne SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
mit SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



Anzahl Patienten unter Risiko

Ohne SVR	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122
mit SVR	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27

→ Sonographie alle 6-12 Monate

→ Ggf. zusätzlich AFP

Fall 3

♂, 61 Jahre, Kontrolle 2,5 Jahre nach HCV Therapie



Hepatitis C- Vermehrungszyklus – hier wirken die DAA..

FDC

Harvoni®
(Sofosbuvir/Ledipasvir)

Epclusa®
(Sofosbuvir/Velpatasvir)

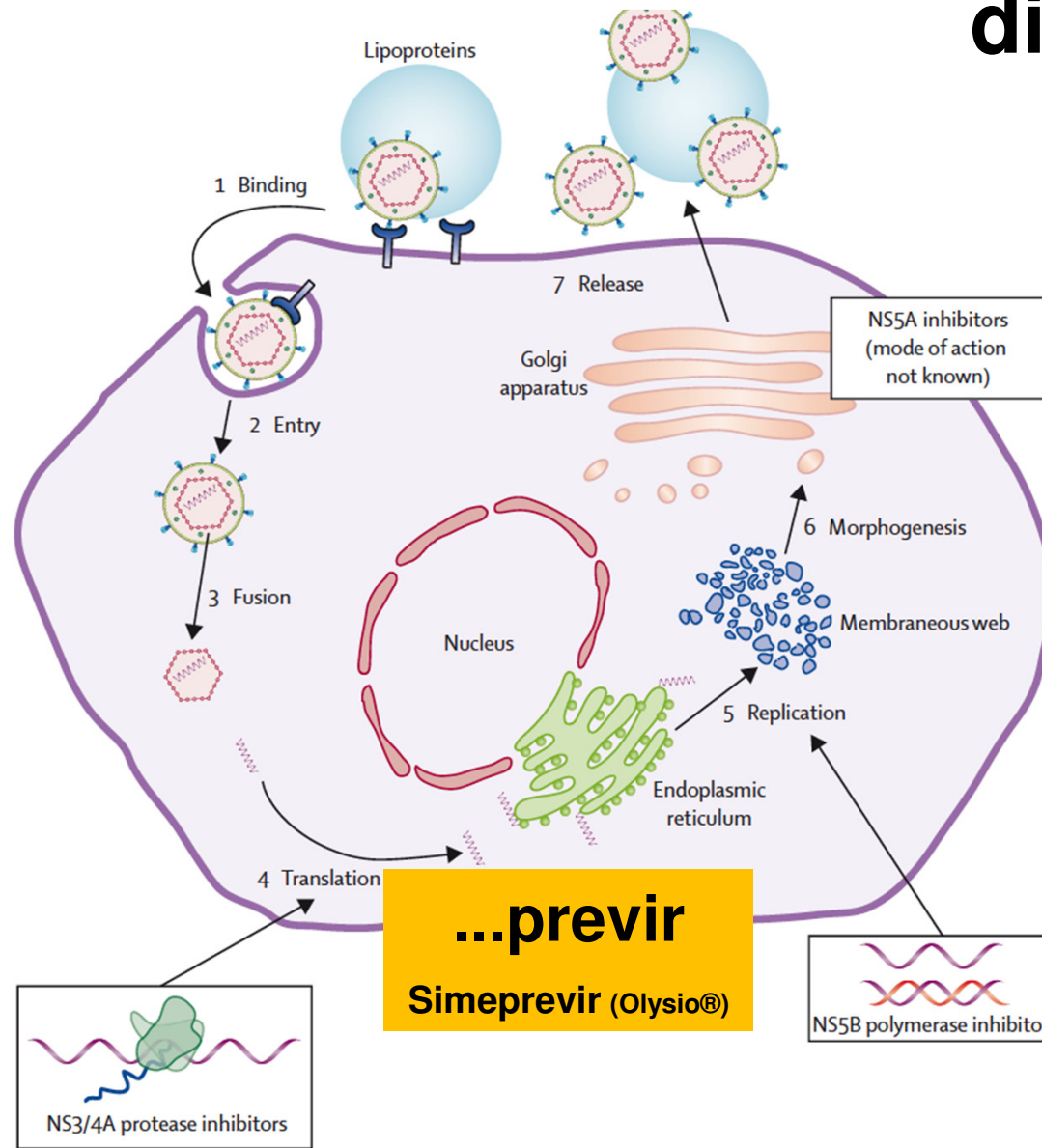
Viekirax®
(Paritaprevir/r/Ombitasvir)

Zepatier®
(Grazoprevir/Elbasvir)

?® GP
Glecaprevir / Pibrentasvir
ABT 493/ABT 530

?®
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir
GS-9857

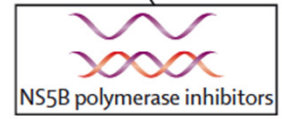
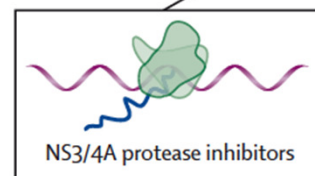
?® MK3
MK-3682/Ruzasvir/Grazoprevir
MK-8408



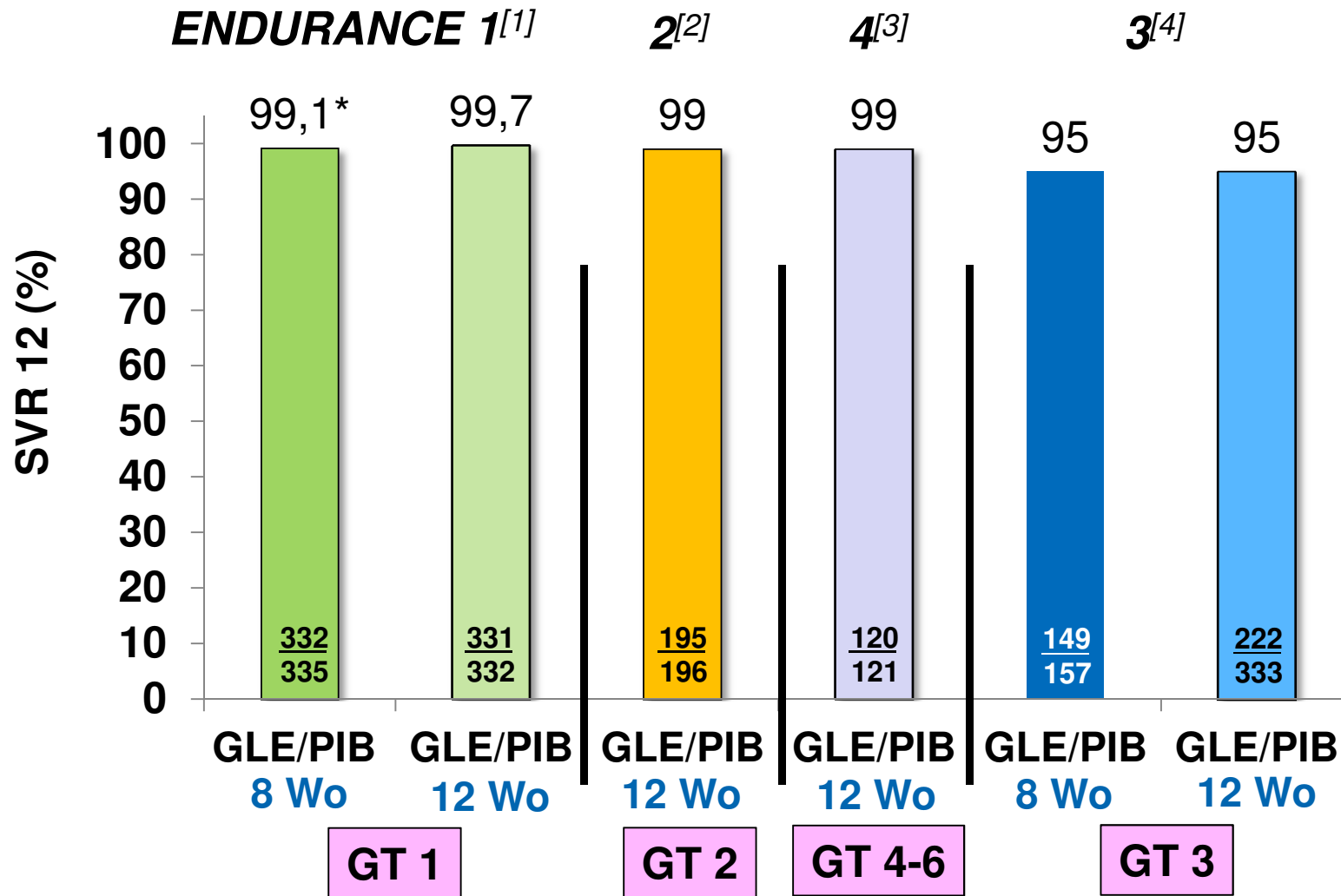
...asvir
Daclatasvir (Daklinza®)

...previr
Simeprevir (Olysio®)

...buvir
Sofosbuvir (Sovaldi®)
Dasabuvir (Exviera®)



ENDURANCE-1,2,4: GLE/PIB für 8-12 Wo bei naiven/IF vorbeh. GT 1,2,3,4,5,6 ohne Zirrhose (0-30% vorbeh., 6-17% F3 Fibrose)



Hepatitis C- Vermehrungszyklus – hier wirken die DAA..

FDC

Harvoni®
(Sofosbuvir/Ledipasvir)

Epclusa®
(Sofosbuvir/Velpatasvir)

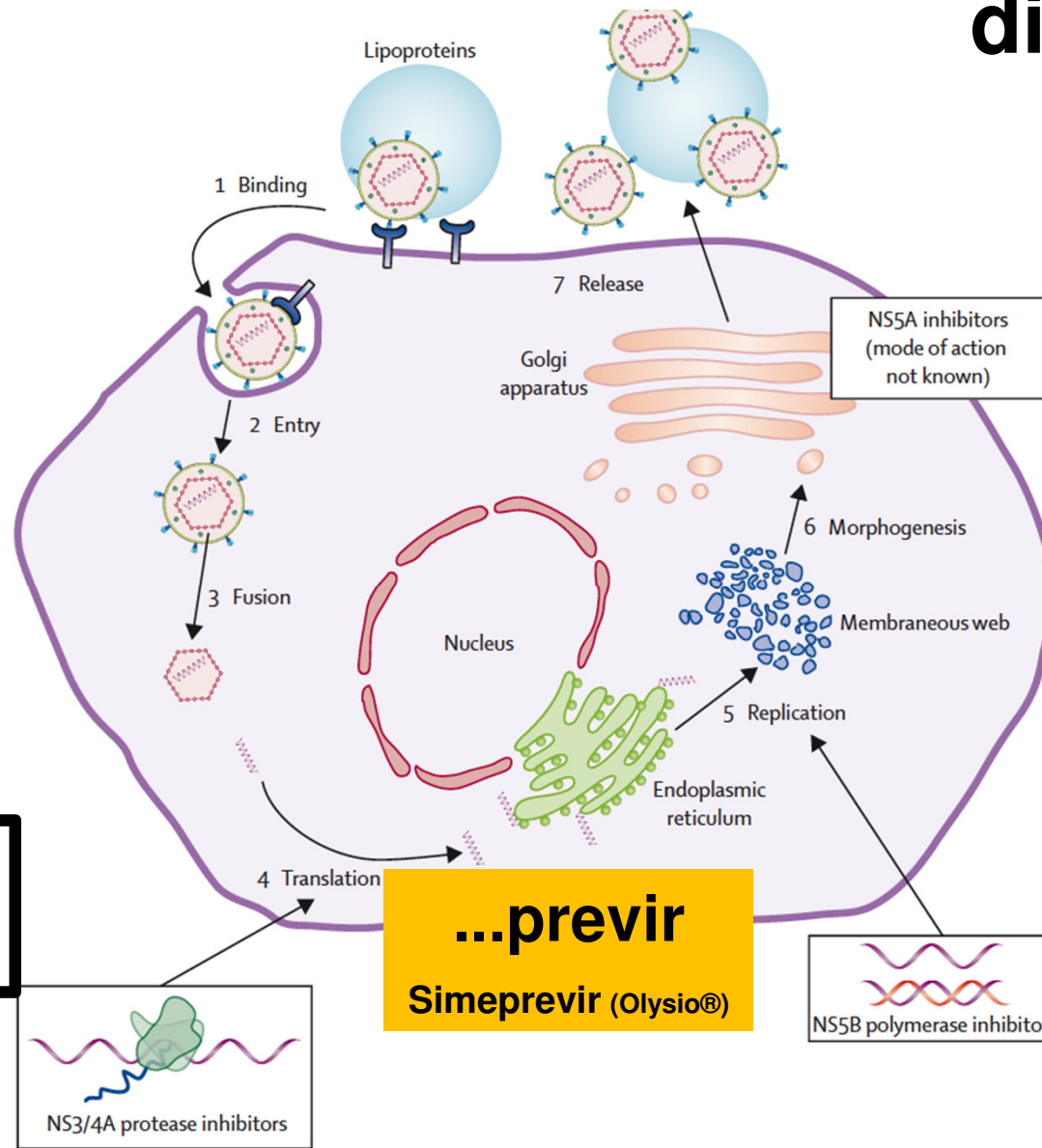
Viekirax®
(Paritaprevir/r/Ombitasvir)

Zepatier®
(Grazoprevir/Elbasvir)

?® GP
Glecaprevir / Pibrentasvir
ABT 493/ABT 530

?®
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir
GS-9857

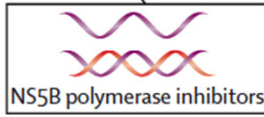
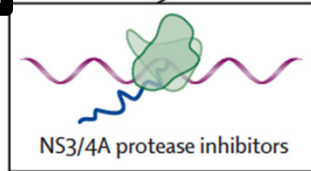
?® MK3
MK-3682/Ruzasvir/Grazoprevir
MK-8408



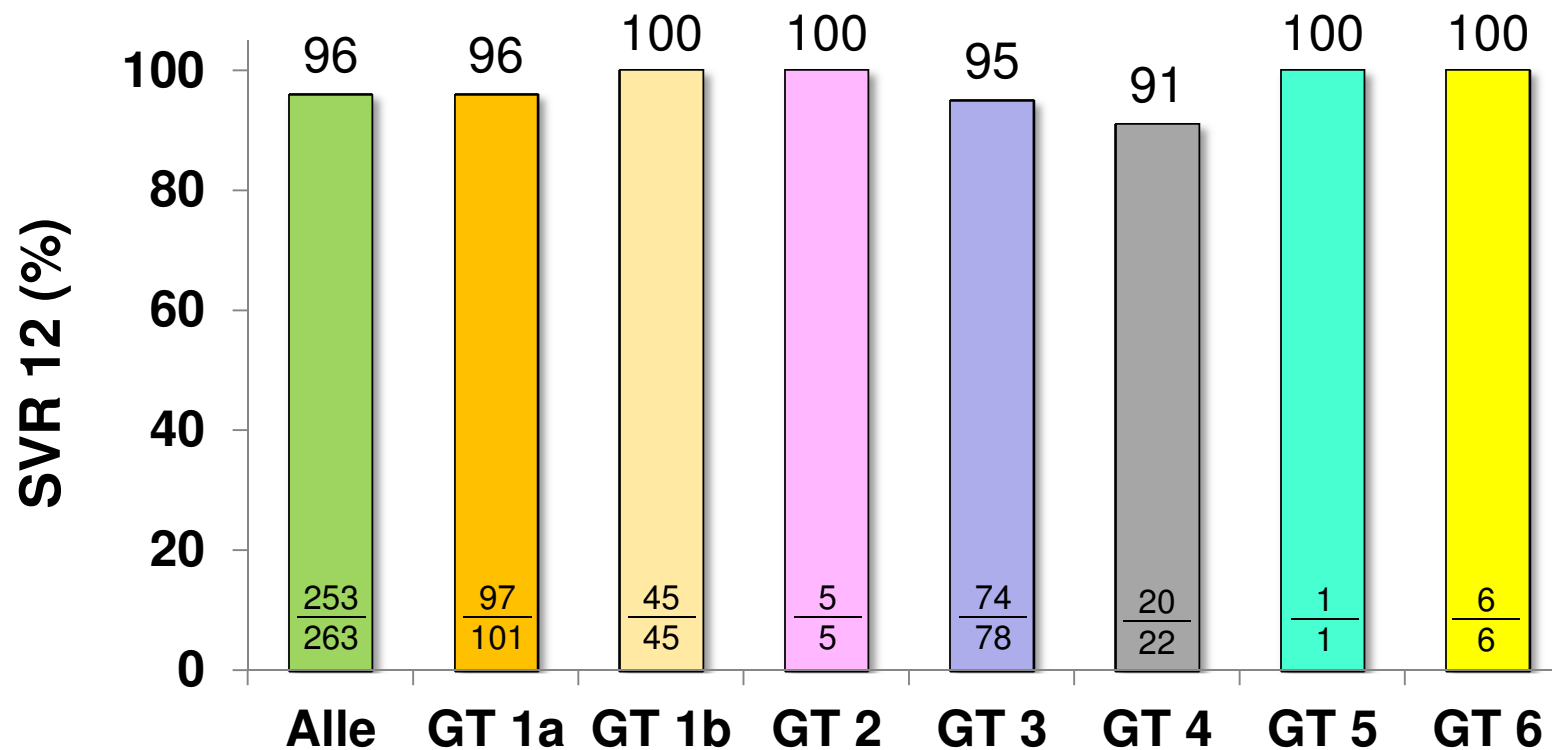
...asvir
Daclatasvir (Daklinza®)

...previr
Simeprevir (Olysio®)

...buvir
Sofosbuvir (Sovaldi®)
Dasabuvir (Exviera®)



POLARIS-1: SOF/VEL/VOX für 12 Wochen bei GT 1-6 Patienten ± Zirrhose nach NS5A DAA Versagen



- SVR12: - Zirrhose (n=113/121) 93% vs. Non-Zirrhose 99%
- Baseline RAS (alle): (n=199/208) 96%
- Virolog. Versagen: n= 7, alle Zirrhose, GT 1a: n=2; GT 3 n=4; GT 4 n=1
- Polaris-3: SOF/VEL/VOX 8 Wo bei naiven GT 3 mit Zirrhose= SVR12 96%

(Foster G. et al, AASLD 2016, #258)

Zusammenfassung

- ① Die Grundlage:
Hepatitis C testen
- ② Die Hepatitis C Therapie will klug gewählt sein
- ③ (Fast) jeder ist heilbar
- ④ Nachkontrollen und Reinfektionsprophylaxe
wenn notwendig