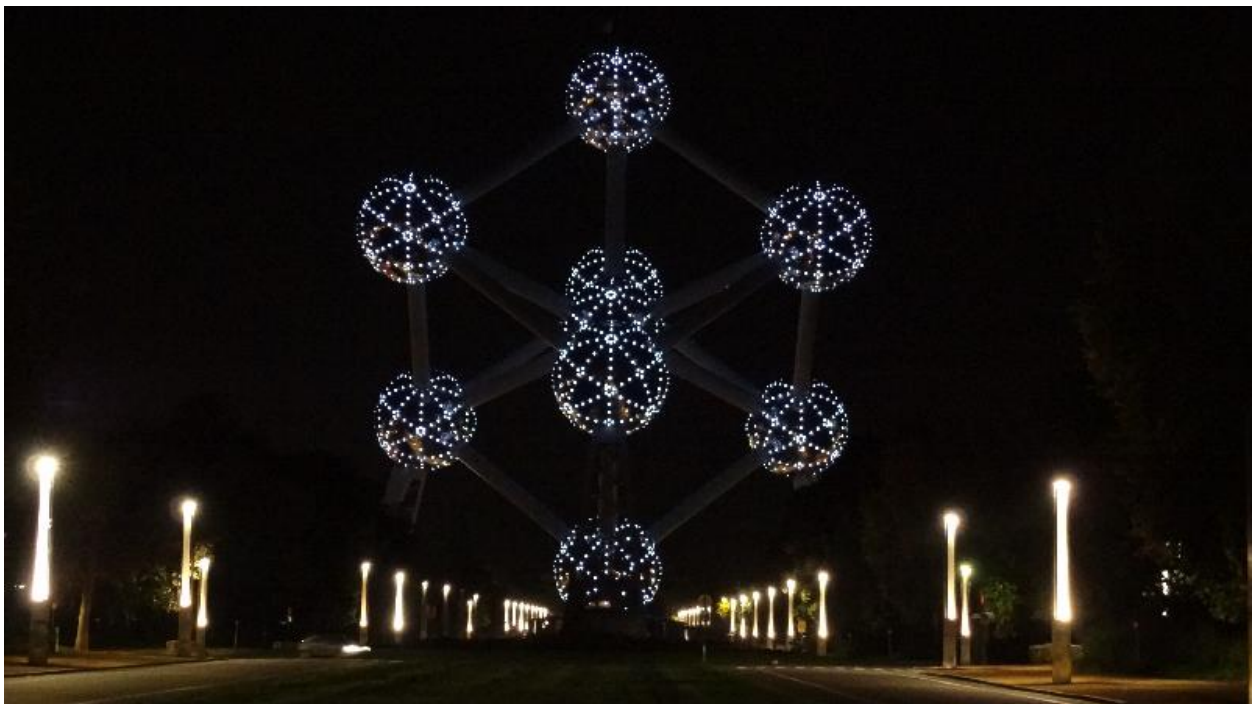




## **2nd International Symposium on Hepatitis care in Substance Users**

**15.-16. September 2011  
in Brüssel (Belgien)**



**Kongressbericht von Andrea Witteck**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung:</b> .....	<b>3</b>
<b>Medikamenteninteraktion: Telaprevir – Methadon</b> ( <i>Rudolf van Heeswijk (Tibotec)</i> ).....	<b>3</b>
<b>QT-Zeit-Verlängerung durch Hepatitis C</b> ( <i>Markus Backmund</i> ).....	<b>4</b>
<b>Hepatitis C-Therapie als Präventionsmassnahme (Kosteneffektivität im Mathematischen Modell)</b> ( <i>Natasha Martin</i> ) .....	<b>5</b>
<b>Verringerung der Hepatitis-Inzidenz bei Drogenkonsumenten</b> ( <i>M. Prins</i> ).....	<b>6</b>
<b>Pegyliertes Interferon Lambda (Peg-IFN-<math>\lambda</math>) als zukünftige Therapieoption</b> ( <i>J. Grebely</i> ).....	<b>8</b>
<b>Optimale HCV-Therapiedauer</b> ( <i>O. Dalgard</i> ) .....	<b>8</b>
<b>Therapie der akuten Hepatitis C</b> ( <i>G. Dore</i> ).....	<b>9</b>
<b>Steigerung von Screening und Prävention mittels neuer Screening-Techniken</b> ( <i>J. Moussalli</i> ).....	<b>10</b>
<b>Die neuen HCV-Proteasehemmer Boceprevir und Telaprevir</b> ( <i>H. Wedemeyer</i> ).....	<b>10</b>
<b>Drogen und die Leber</b> ( <i>S. Mauss</i> ) .....	<b>12</b>

## Einleitung:

Vor zwei Jahren fand das „1st International Symposium on Hepatitis care in Substance Users“ in Zürich (Schweiz) statt. Am 15./16.09.2011 trafen sich erneut an die 200 Kongressteilnehmer zur zweiten Veranstaltung dieser Art in Brüssel (Belgien). Das „3rd International Symposium on Hepatitis care in Substance Users“ wird am 05./06.09.2013 in Berlin (Deutschland) stattfinden.

Die Abstracts zu den diesjährigen Vorträgen und Postern wurden in [Suchtmedizin in Forschung und Praxis 2011;13\(4\):153-196](#) publiziert. Die Slides zu den Vorträgen werden demnächst unter [www.inhsu.com](http://www.inhsu.com) einsehbar sein.

Geplant ist, für das Hepatitis-Management bei Drogenkonsumenten spezielle Guidelines herausgegeben (in Ergänzung zu den bereits bestehenden allgemeinen Hepatitis-Therapierichtlinien). Diese sollen nach Möglichkeit bereits am nächstjährigen [EASL \(18.-22.04.2012 in Barcelona \(Spanien\)\)](#) präsentiert werden.

Es folgt eine persönlich gefärbte Zusammenstellung von Kongressnotizen, welche keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

## Medikamenteninteraktion: Telaprevir – Methadon (Rudolf van Heeswijk (Tibotec))

Die Daten wurden bereits am EASL 2011 in Berlin in Form eines [Posters](#) vorgestellt. Telaprevir ist ein starker CYP3A4-Inhibitor (und gleichzeitig CYP3A4-Substrat). Auch Methadon wird zum Teil über CYP3A4 abgebaut.

15 HCV-negativen Methadon-Substituierten (medianes Alter: 33 Jahre, Range: 23-45 Jahre; medianes Gewicht: 78,5 kg, Range: 65-96 kg) mit einer über 14 Tage stabilen individuellen Methadon-Einmaldosis (Median: 85mg/d, Range: 40-120mg/d) wurden während 7 Tagen zusätzlich 3x tgl. 750mg Telaprevir verabreicht.

Die Telaprevir-Spiegel wurden durch die gleichzeitige Einnahme von Methadon nicht beeinflusst.

Dagegen führte die begleitende Telaprevir-Einnahme zu einer 30%igen Reduktion der  $c_{max}$  und AUC (area under the curve) von R-Methadon (Opioid-Wirkung) und S-Methadon (verantwortlich für QT-Verlängerung). Der rasche Konzentrationsabfall mit anschliessend stabilem Verlauf lässt vermuten, dass es sich bei dem zugrundeliegenden Mechanismus nicht um eine Enzyminduktion handelt.

Tatsächlich wird Methadon von Telaprevir aus der Proteinbindung verdrängt, was zur Folge hat, dass der Anteil des freien und damit wirksamen R-Methadons um 26% zunimmt. Somit bleibt die absolute Menge des freien (nicht Protein-gebundenen) und damit wirksamen R-Methadons trotz 30%iger Reduktion des totalen R-Methadons gleich.

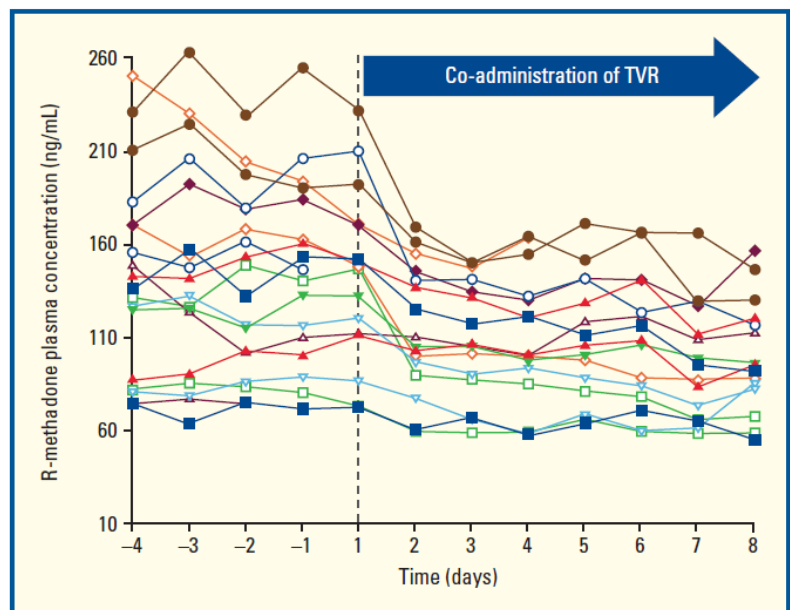


Figure 4. Individual Pre-dose R-methadone Concentrations Alone and During Co-administration with TVR.

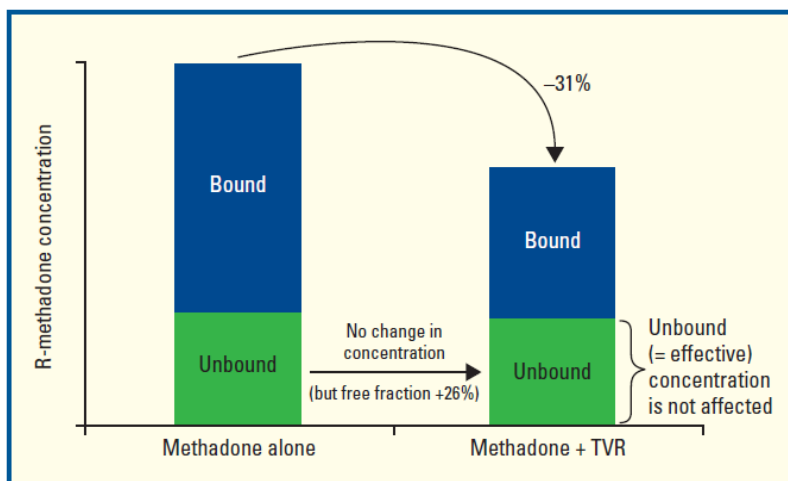


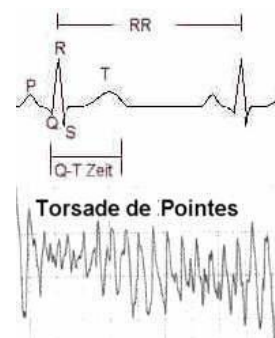
Figure 6. Representation of Effect of Protein Displacement by TVR on R-methadone Concentration (Bound and Unbound Fractions).

Entsprechend wurden in der Studie keine Entzugssymptome beobachtet und es ist bei gleichzeitiger Gabe von Telaprevir und Methadon keine Dosisanpassung notwendig.

Betreffend Interaktionspotential der neuen HCV-Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir mit HIV-Medikamenten wurde auf die folgende Internet-Seite der University of Liverpool verwiesen: [www.druginteractions.org](http://www.druginteractions.org).

### QT-Zeit-Verlängerung durch Hepatitis C (Markus Backmund)

QT-Zeit-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung von Methadon, welche mit einem Risiko für Torsade de points-Tachykardien einhergeht. Da auch diverse Psychopharmaka in der Ko-Medikation von Methadon-Substitutionspatienten zu einer verlängerten QT-Zeit führen können, sind EKG-Kontrollen sinnvoll.



$$QTc = \frac{QT (ms)}{\sqrt{RR (sec)}}$$

Zur Bestimmung der QTc-Zeit wurde bei 99 Patienten eines Methadon-Substitutionsprogramms vor (QTc) und 30min nach Methadon-Substitution (QTc30min) ein EKG geschrieben.

Gut bekannte Risikofaktoren für ein long-QT-Syndrom sind Polymedikation, weibliches Geschlecht und tiefe Kalium-Spiegel. Alle Patienten hatten normale Kalium-Werte. Die HCV-Prävalenz war jedoch erwartungsgemäss sehr hoch.

Mittels „stepwise multivariable regression“ wurde ein Modell entworfen, mit dem die QTc30min am optimalsten vorausgesagt werden kann ( $r^2=0.61$ , d.h. 61% der totalen QTc30min durch das Modell erklärt). Es beinhaltet die folgenden Prädiktoren:

Prädiktor	Koeffizient	95%-CI	p-Wert
HCV	8,07	2,71 bis 13,42	0,004
QTc	0,58	0,46 bis 0,69	<0,0001
Geschlecht	5,20	-0,29 bis 10,70	0,066
Tabak-Abhängigkeit	-9,18	-17,85 bis -0,51	0,041
QT-verlängernde Medikation	8,00	2,66 bis 13,34	0,0042

HCV-Positivität resultierte in einer grösseren Verlängerung der QTc30min-Zeit als weibliches im Vergleich zu männlichem Geschlecht.

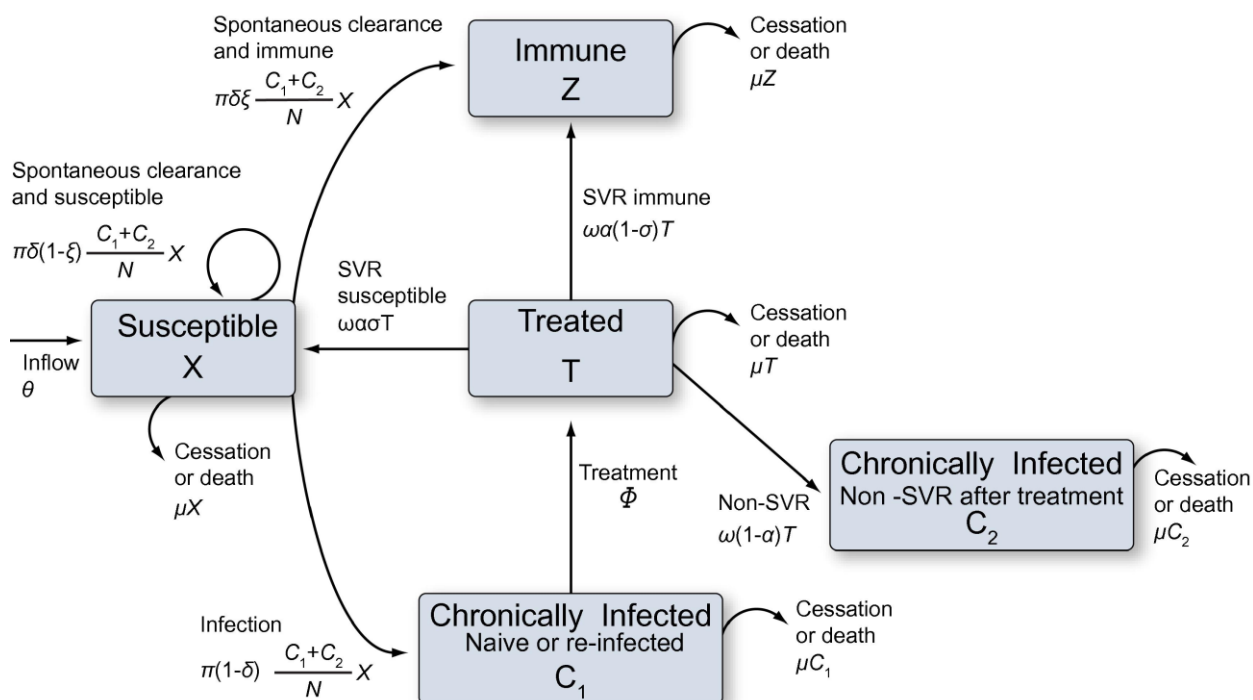
Bislang wurde eine Assoziation zwischen QT-Zeitverlängerung und sowohl HIV- als auch HCV-Infektion nur von einer retrospektiven Studie beschrieben ([Nordin, J Electrocardiol 2006](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550000/)).

## Hepatitis C-Therapie als Präventionsmassnahme (Kosteneffektivität im Mathematischen Modell) (Natasha Martin)

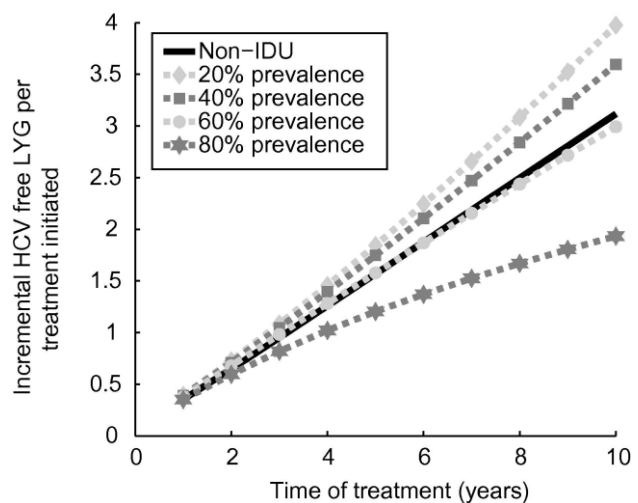
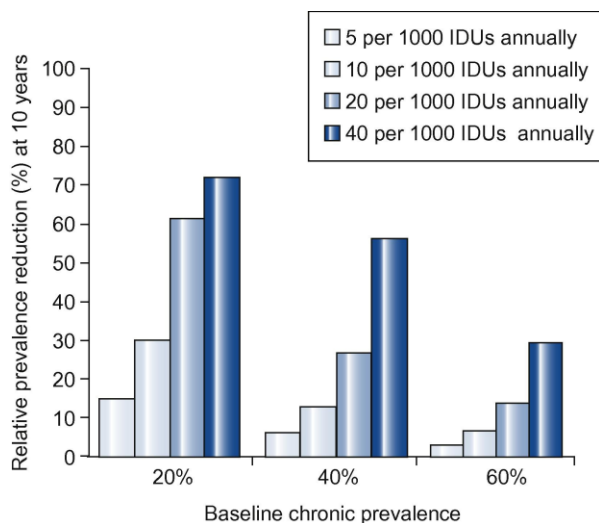
Das diesem Vortrag zugrundeliegende Paper ist bereits im [Journal of Hepatology 2011;54:1137-1144](#) publiziert worden.

Es wurde ein Hepatitis C-Transmissionsmodell bei i.v.-Drogenkonsumenten entwickelt, um den Nutzen der antiviralen Therapie in der Primärprävention der Hepatitis C zu untersuchen. Dabei wurden folgende Annahmen getroffen:

- bei baseline Epidemie im steady state und bislang noch niemand behandelt,
- Vorliegen von Genotyp 1 und Genotyp 2/3 im gleichen Verhältnis (je 50%),
- Hepatitis C-Therapie mit Peg-IFN/RBV (pegyliertes Interferon/Ribavirin) bei chronischer Hepatitis C (keine Re-Therapie bei Versagen der Ersttherapie),
- Wiederansteckung nach Heilung möglich (unveränderte Infektrate nach spontaner Clearance oder Therapieerfolg, d.h. keine Immunität, keine Änderung des Risikoverhaltens) → erneute HCV-Therapie,
- spontane Clearance-Rate: 26%,
- Therapieerfolgsrate (SVR = sustained virological response): 45% für Genotyp 1, 80% für Genotyp 2/3 (durchschnittlich 62,5%),
- variable Behandlungsrate: jährlich 5, 10, 20 oder 40 pro 1000 IDU (intravenous drug users),
- variable Ausgangs-Prävalenz der chronischen Hepatitis C: 20%, 40% oder 60% (etwa einer HCV-Antikörper-Prävalenz von 27%, 53% bzw. 80% entsprechend),
- jährliche IDU-Stopprate: 7,75%, jährliche IDU-Mortalitätsrate: 0,75%, jährliche non-IDU-Mortalitätsrate:  $1/8 \times 0,75\% = 0,09\%$ .



Für eine IDU-Population mit einer baseline-Prävalenz der chronischen Hepatitis C von 20% und jährlichen Behandlungsraten von 5, 10, 20 oder 40 pro 1000 IDUs sagt das Modell nach 10 Jahren eine relative Prävalenzreduktion von 15%, 30%, 62% bzw. 72% voraus. Bei einer Ausgangs-Prävalenz von 40% ist die Prävalenzreduktion nur noch etwa halb so gross und bei einer baseline-Prävalenz von 60% beträgt sie nur noch etwa ein Viertel. (Konkretes Beispiel: 40% baseline-Prävalenz der chronischen Hepatitis C (d.h. ca. 53% HCV-Antikörper-Prävalenz) und jährliche Behandlungsrate 20 pro 1000 IDUs: In einer Population von 4000 IDUs haben 1600 eine chronische Hepatitis C und jährlich werden 80 behandelt.)



Bei einer baseline-Prävalenz der chronischen Hepatitis C von unter 60% (d.h. HCV-Antikörper-Prävalenz < 80%) ist die Anzahl Hepatitis C-freier Lebensjahre (LYG = HCV free life years gained), welche durch die Behandlung aktiver i.v.-Drogenkonsumenten gewonnen werden kann (zusätzlich Vermeidung von Neuinfektionen durch Unterbrechung der Transmissionskette), grösser als diejenige bei der Behandlung von non-/ex-IDUs. Bei sehr hoher baseline-Prävalenz von >60% ist aufgrund des dann sehr hohen Re-Infektionsrisikos von aktiven IDUs die Behandlung von ex/non-IDUs überlegen.

Dies konnte auch in einer Kosteneffektivitätsanalyse bestätigt werden, welche über einen Zeit-Horizont von 50 Jahren die folgenden Interventionen verglichen hat: keine antivirale Therapie („best supportive care“), über 10 Jahre Behandlung von jährlich 10 von 1000 aktiven IDUs mit milder chronischer Hepatitis C und über 10 Jahre Behandlung von jährlich 10 von 1000 non-/ex-IDUs mit milder chronischer Hepatitis. Bei baseline-Prävalenzen <60% ist die Behandlung aktiver IDUs verglichen mit der Therapie von non-/ex-IDUs und keiner Behandlung kosteneffektiver, selbst wenn bei aktiven IDUs eine um 50% geringere Erfolgsrate angenommen wird.

### Verringerung der Hepatitis-Inzidenz bei Drogenkonsumenten (M. Prins)

Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Ansätze, die Hepatitis-Inzidenz zu verringern:

- 1) Neuinfektionen bei Nicht-Infizierten verhindern,
- 2) Übertragungen durch Infizierte vermeiden,
- 3) Re-Infektionen nach Clearance (spontan oder nach Therapie) vorbeugen.

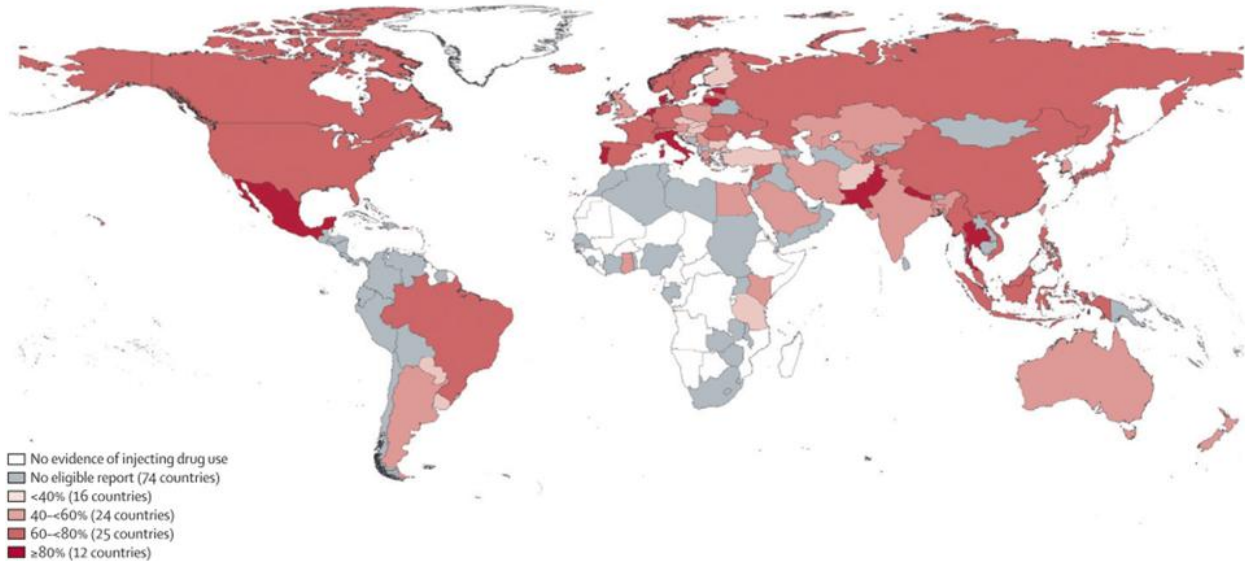
Die parenterale Übertragung via Blut ist Hepatitis B und C gemeinsam. Im Gegensatz zur Hepatitis C (HCV) spielen bei der Hepatitis B (HBV) sexuelle und perinatale Übertragung ebenfalls eine wesentliche Rolle. Die Chronifizierungsrate liegt bei HCV mit ca. 75% deutlich höher als bei HBV mit 5-10%.

In der EU gibt es 0,75-1 Million aktive i.v.-Drogenkonsumenten, entsprechend einer IDU-Rate von ca. 0,3% bei den 15-64jährigen (stabile bis sinkende Tendenz). In Ost-Europa, Australien und Kanada beträgt die IDU-Prävalenz >1%.

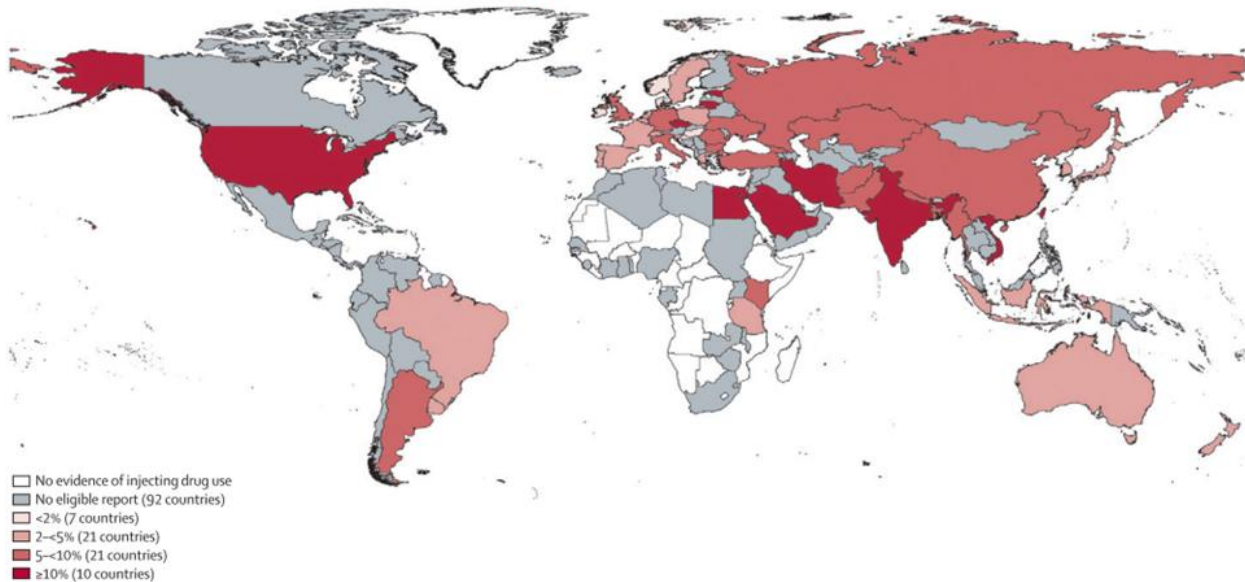
Ein [im Lancet 2011 publizierter Review-Artikel von Nelson et al.](#) liefert eine gute Übersicht bzgl. Hepatitis B und C bei i.v.-Drogenkonsumenten. Weltweit gibt es 10 Millionen HCV-positive IDUs (HCV-Antikörper-Prävalenz 67%, vorwiegend Genotyp 1a und 3a) und mehr als 1 Million HBV-positive IDUs (HBs-Ag positiv). Mit 5-40/100 Jahre ist die Hepatitis B/C-Inzidenz grösser als die HIV-Inzidenz.



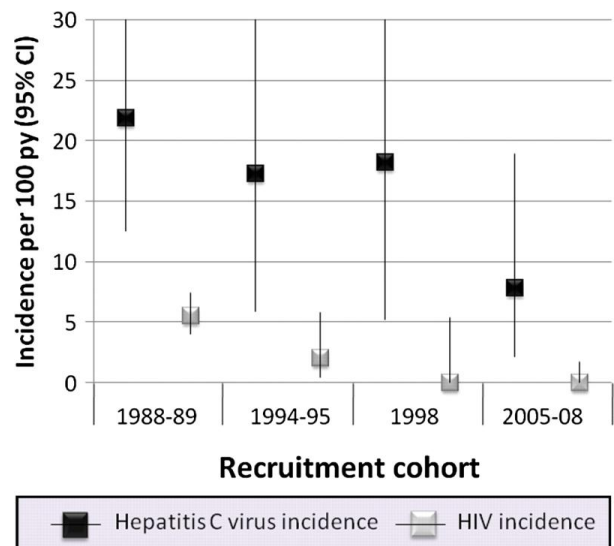
### HCV-antibody prevalence in IDUs



### HBs-Ag prevalence in IDUs



In den vergangenen Jahren ist ein Rückgang der HIV- und HCV-Inzidenz zu beobachten ([Mehta, JID 2010](#)), was darauf hindeutet, dass die Präventionsmassnahmen greifen. Diese beinhalten Impfung (Hepatitis B), „harm reduction“ (OST = opioid substitution treatment, NEP = needle exchange program) und Testen. Einschränkend ist zu erwähnen, dass OST und NEP in der HIV-Prävention deutlich effektiver sind als in der HCV-Prävention und die Hepatitis B-Impfraten zum Teil sehr niedrig. Dafür dass sich ein negativer Test, z.B. via reduziertes Risikoverhalten, präventiv auswirkt, ist die Evidenz unzureichend. Demgegenüber kann die Frühentdeckung einer Infektion – sofern Zugang zur Therapie besteht – weitere



Infektionen verhindern. Die HCV-Treatment uptake-Rate liegt gegenwärtig jedoch bei bescheidenen <1-25%. Auch neue, potentere Medikamente können die HCV-Prävalenz nicht wesentlich beeinflussen, wenn sie nicht zum Einsatz kommen.

### **Pegyliertes Interferon Lambda (Peg-IFN- $\lambda$ ) als zukünftige Therapieoption (J. Grebely)**

Im Zusammenhang mit der Diskussion um IL28B (auf Chromosom 19, kodiert für Interferon- $\lambda$ 3) als prädiktiver Marker für das HCV-Therapieansprechen wurden auch erste Resultate der EMERGE Phase IIB-Studie mit pegyliertem IFN- $\lambda$  erwähnt, welche erstmals von [Zeuzem et al. am EASL 2011 in Berlin](#) präsentiert wurden.

In der noch immer laufenden randomisierten Studie wurden 526 Therapie-naive Patienten mit Ribavirin plus 1x wöchentlich s.c. entweder Peg-IFN- $\lambda$  (240, 180 oder 120ug) oder Peg-IFN $\alpha$ -2a behandelt (Genotyp 1/4: je ca. 100 Patienten pro Therapiearm, Genotyp 2/3: je ca. 30 Patienten pro Therapiearm). Bei Genotyp 1/4 erreichten 38% der Patienten mit Peg-IFN $\alpha$ -2a/RBV und 55% der Patienten mit Peg-IFN- $\lambda$ /RBV eine cEVR (complete early virological response, nach 12 Wochen nicht mehr nachweisbare HCV-RNA). Bei Genotyp 2/3 lagen die cEVR-Raten für beide Kombinationen bei 80-90%, wobei unter Peg-IFN- $\lambda$ /RBV mit 40-75% versus 31% die höheren RVR-Raten zu beobachten waren (RVR = rapid virological response, nach 4 Wochen nicht mehr nachweisbare HCV-RNA).

Erfreulich ist, dass Peg-IFN- $\lambda$  nicht nur mit höheren RVR- und cEVR-Raten, sondern auch mit weniger hämatologischer Toxizität, Grippe- und muskuloskelettalen Symptomen einhergeht und damit besser verträglich ist. Interferon- und Ribavirin-Dosisreduktionen waren seltener nötig (allerdings kein Unterschied bzgl. Depression).

Mögliche Ursache für die bessere Tolerabilität ist, dass IFN- $\lambda$  als „type III interferon“ einen anderen Signaltransduktionsweg hat als IFN- $\alpha$  („typ I interferon“) und einen Rezeptor verwendet, welcher auf weniger Zelltypen vorkommt (höhere Spezifität).



### **Optimale HCV-Therapiedauer (O. Dalgard)**

Bezüglich optimale Dauer der Peg-IFN/RBV-Therapie bei HCV-Genotyp 1, 2 und 3 sei auf die kürzlich [in Hepatology erschienene Meta-Analyse von Di Martino et al.](#) verwiesen, welche auf [www.infekt.ch](http://www.infekt.ch) unter dem Titel „[Dauer der HCV-Therapie: Wie lang ist lang genug?](#)“ zusammengefasst ist.

Mit der aktuellen Standardtherapie (Peg-IFN/RBV) erreichen ca. 70% der HCV-Genotyp 2/3-Patienten eine RVR (nach 4 Wochen nicht mehr nachweisbare HCV-RNA) und kommen somit für eine Therapieverkürzung (16 statt 24 Wochen, wenn RBV Gewichts-adaptiert gegen wird) in Frage. Bei Genotyp 1 sind dies gegenwärtig nur 15% (Therapieverkürzung von 48 auf 24 Wochen, wenn baseline VL<400.000 U/ml). Sobald für Genotyp 1 eine Triple-Therapie verfügbar ist (Peg-IFN/RBV plus HCV-Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir)) könnten 60% dieser Patienten von einer Therapieverkürzung profitieren.

Genotyp 1-Patienten mit einem verzögerten virologischen Ansprechen auf Peg-IFN/RBV (d.h. nach 12 Wochen noch nachweisbare HCV-RNA, aber gegenüber baseline Abfall um >2 log U/ml und erst nach 24 Wochen nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA) sollte die Therapie von 48 auf 72 Wochen ausgedehnt werden. Ob auch Genotyp 2/3-Patienten ohne RVR von einer Therapieverlängerung (48 statt 24 Wochen) profitieren, wird gegenwärtig noch in Studien untersucht.

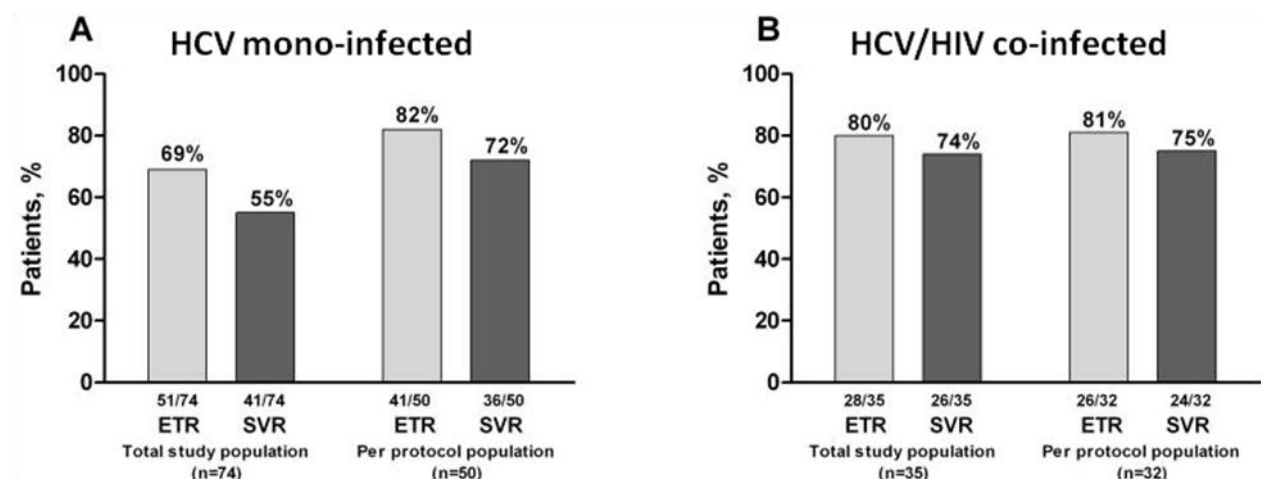


### Therapie der akuten Hepatitis C (G. Dore)

Betreffend akute Hepatitis C wurde auf einen aktuellen [Review-Artikel von Grebely et al.](#) verwiesen. Die SVR-Raten betragen 50-90%.

Die Therapiedauer beträgt Genotypen-unabhängig meist 24 Wochen (Therapiebeginn möglichst in den ersten 12 Wochen nach Ansteckung ([Kamal, Gastroenterology 2006](#); [Corey, J Viral Hep 2010](#))), wobei HCV-Monoinfizierte nur mit Peg-IFN und HCV-HIV-Koinfizierte mit Peg-IFN/RBV behandelt werden. Sollten Zweifel daran bestehen, dass tatsächlich eine akute HCV-Infektion besteht (Infektionsdauer <26 Wochen), empfiehlt es sich, RBV auch bei HCV-Monoinfizierten zu ergänzen.

Im Rahmen der [ATAHC-Studie \(Australian Trial In Acute Hepatitis C\)](#) wurden Patienten mit akuter Hepatitis C während 24 Wochen mit entweder Peg-IFN-Monotherapie (falls HCV-monoinfiziert, n=74) oder Peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie (falls HCV-HIV-koinfiziert, n=35) behandelt (durchschnittliche Infektionsdauer 25 Wochen, d.h. 50% „early chronic“ und 50% „truly acute“; je zur Hälfte Genotyp 1 und Genotyp 2/3; 73% IDUs, 15% MSM). Die SVR-Raten betragen bei den HCV-Monoinfizierten 55% (intention-to-treat) bzw. 72% (per protocol analysis) und bei den HCV-HIV-Koinfizierten 74% (intention-to-treat) bzw. 75% (per protocol analysis).



Anzumerken ist, dass es sich um zwei recht unterschiedliche Populationen gehandelt hat. Während die HCV-Monoinfizierten v.a. heterosexuelle IDUs waren mit weniger stabilen sozialen Verhältnissen, waren die HCV-HIV-Koinfizierten in der Regel MSM (men who have sex with men) in einem stabileren sozialen Umfeld. Vermindertens „social functioning“ mit damit einhergehender verringerter Adhärenz (SVR-Rate 29% versus 63%) sowie IDU in der Vorgeschichte (SVR-Rate 48% (n=63) versus 91% (n=11)) waren mit einem schlechteren HCV-Therapieansprechen assoziiert. Demgegenüber wurde das Outcome durch einen während der Therapie fortgesetzten i.v.-Drogenkonsum nicht beeinflusst.

Diskutiert wurde auch eine Anpassung der Therapiedauer bei akuter Hepatitis C gemäss virologischem Ansprechen unter Therapie:

HCV-RNA	Dauer der Peg-IFN-Therapie
Woche 2 negativ	8 Wochen
Woche 4 negativ	16 Wochen
Woche 6 negativ	24 Wochen
Keine RVR (rapid virological response)	48 Wochen

## Steigerung von Screening und Prävention mittels neuer Screening-Techniken

(J. Moussalli)

In Settings mit tiefer Leberbiopsie-Rate ist auch die HCV-Therapie-Rate tief:

	Setting A	Setting B
Leberbiopsie	13%	39%
HCV-Therapie	3%	12%

Ausserdem besteht eine direkte Korrelation zwischen HCV-Positivität und Venenstatus: „Je schlechter die Venen, desto grösser das Risiko HCV-positiv zu sein.“

Somit stellen Leberbiopsie und venöse Blutentnahme Hindernisse für ein HCV-Screening dar, welche mit neuen HCV-Testmethoden in Kapillarblut bzw. Speichel (z.B. [OraQuick®](#), [Salivette®](#)) sowie nicht-invasiven Methoden zur Bestimmung des Fibrosegrades (z.B. [Fibrotest®](#), [Fibroscan®](#) (neuerdings auch als [mobiles Gerät](#) verfügbar)) umgangen werden können.



Einer Umfrage zu Folge würden 70% der Hausärzte i.v.-Drogenkonsumenten ein HCV-Screening vorschlagen, jedoch nur 6% auch behandeln. Die Therapie wurde als ineffektiv angesehen. Ausserdem bestand der Wunsch nach freiem Zugang zu nicht-invasiven Tests und nach Zusammenarbeit mit einem Hepatitis-Spezialisten.

Die Akzeptanz einer Fibroscan®-Untersuchung bei Drogenkonsumenten ist 100% ([Foucher, J Viral Hep 2009](#)) und damit deutlich höher als die eines Bluttests. Die Untersuchung ist schmerzlos, schnell (5 min), vor Ort durchführbar (mobiles Gerät) und liefert sofortige Resultate, welche den Patienten dazu animieren können, sich mehr um die Gesundheit seiner Leber zu kümmern. Die Untersuchungstechnik ist im Rahmen eines kurzen Trainings leicht erlernbar und die Ultraschall-basierte Lebersteifigkeitsmessung grundsätzlich auch von nicht-ärztlichem Personal durchführbar.

### Die neuen HCV-Proteasehemmer Boceprevir und Telaprevir (H. Wedemeyer)

In dem Vortrag wurden einige wichtige Grundsätze betreffend Einsatz der neuen HCV-Proteasehemmer Boceprevir und Telaprevir zusammengestellt. Beide Substanzen wurden im Mai 2011 von der FDA in den USA zugelassen. Die EMA-Zulassung für Europa erfolgte für Boceprevir im Juli und für Telaprevir im September 2011. Es handelt sich in beiden Fällen um sehr potente Wirkstoffe, welche innert 3-7 Tagen zu einem Abfall der HCV-RNA um 3-5 log U/ml führen. Zugelassen sind beide nur für HCV-Genotyp 1, obgleich sie z.T. auch bei HCV-Genotyp 2 Wirksamkeit zeigen.

Aufgrund einer sehr raschen Resistenzentwicklung verbietet sich ihre Anwendung als Monotherapie. Zwischen Telaprevir und Boceprevir besteht zudem eine Kreuzresistenz, so dass ein kombinierter Einsatz ebenso wenig sinnvoll ist wie ein Wechsel von der einen auf die andere Substanz im Falle eines Therapieversagens. Die Kombination von Telaprevir und Boceprevir mit einem „Peg-IFN/RBV-backbone“ ist somit unumgänglich. Der Einsatz von Telaprevir + Peg-IFN ohne RBV resultierte in der [PROVE2-Studie](#) in einer Reduktion der SVR-

Rate von 60% auf 36%. Selbst eine Dosisreduktion des Ribavirins von 1200mg auf 600mg wirkte sich in der Kombination mit Boceprevir + Peg-IFN negativ auf die Therapieansprechrate aus. Zwar wurde in den Phase III-Studien Boceprevir mit Peg-IFN- $\alpha$ -2b und Telaprevir mit Peg-IFN- $\alpha$ -2a kombiniert, zugelassen sind die beiden HCV-Proteasehemmer jedoch jeweils mit beiden Peg-Interferonen.

Die Therapiedauer richtet sich nach dem virologischen Ansprechen unter der HCV-Therapie („response-guided therapy“), d.h. dass bei Erreichen einer RVR (rapid virological response = Woche 4 bzw. 8 nicht nachweisbare HCV-RNA) die Therapiedauer von 48 auf 24 bzw. 28 Wochen verkürzt werden kann (betrifft 45-65% der Patienten). Das Erreichen einer RVR hat einen hohen prädiktiven Wert bzgl. SVR (sustained virological response = 6 Monate nach Therapieende nicht nachweisbare HCV-RNA). Wird unter Telaprevir bzw. Boceprevir plus Peg-IFN/RBV eine RVR erreicht, liegt die Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen bei 90%.

Zu beachten sind unterschiedliche „stopping-rules“:

	<b>Stopping-rule</b>
<b>Telaprevir</b> (keine lead-in-Phase)	$\geq 1000$ U/ml Woche 4
<b>Boceprevir</b> (4wöchige lead-in-Phase mit Peg-IFN/RBV)	$\geq 100$ U/ml Woche 12



Die 4wöchige lead-in-Phase mit Peg-IFN/RBV hatte in den Boceprevir-Zulassungsstudien keinen Einfluss auf das Therapieansprechen. Sie hat jedoch einige Vorteile, welche sie in bestimmten Situation auch für die Behandlung mit Telaprevir interessant machen:

- Identifikation von Patienten, welche Peg-IFN/RBV nicht tolerieren,
- Identifikation von Patienten mit Non-Compliance/Adherence,
- Verhinderung einer Resistenzentwicklung auf die neuen HCV-Proteasehemmer, indem auf deren Einsatz als funktionelle Monotherapie bei unzureichender Peg-IFN/RBV-Wirksamkeit (HCV-RNA-Abfall um  $<1$  log U/ml nach 4 Wochen = poor lead-in-response) verzichtet wird,
- Identifikation von Peg-IFN/RBV-Super-Respondern, bei denen HCV-Proteasehemmer nicht benötigt werden,
- Bestimmung des Therapieansprechens bei vorbehandelten Patienten.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Namen der Phase-III-Studien:

	<b>Boceprevir</b>	<b>Telaprevir</b>
<b>Therapie-naive Patienten</b>	<a href="#">SPRINT2</a>	<a href="#">ADVANCE</a> <a href="#">ILLUMINATE</a>
<b>Therapie-erfahrene Patienten</b>	<a href="#">RESPOND2</a>	<a href="#">REALIZE</a>

Durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir bzw. Telaprevir kann die SVR-Rate bei Therapienaiven von 44% auf 75%, d.h. ca. 30% gesteigert werden. Bei früheren Non-Respondern/Relapsen beträgt die Steigerung der SVR-Rate sogar ca. 40% (60-67% versus 21%). Zu beachten ist, dass sich die SVR-Raten von früheren Non-Respondern und Relapsen unterscheiden und für die aktuelle Erfolgchance nicht nur das frühere, sondern auch das aktuelle Ansprechen (z.B. während der lead-in-Phase) entscheidend ist. Daneben spielt auch das Fibrosestadium eine nicht unwesentliche Rolle. Beispielsweise beträgt die SVR-Rate bei einem früheren Non-Responder mit Zirrhose lediglich 14% und für einen früheren Non-Responder mit Abfall der HCV-RNA um  $<1$  log U/ml in der lead-in-Phase 15%.

Bezüglich HCV-Therapieansprechen unter den neuen HCV-Proteasehemmern ist auch der HCV-Genotyp 1-Subtyp von Bedeutung, wobei 1b („b“ wie „better“) besser anspricht als 1a.

Die Einnahme von Boceprevir bzw. Telaprevir erfolgt 3x täglich (8stündlich) (z.B. 7-15-23 Uhr, jeweils mit dem Essen (mindestens 20g Fett)), wobei bei Telaprevir auch eine 2x tägliche Verabreichung möglich ist ([Marcellin, Gastroenterology 2011](#)). Spezifische Nebenwirkungen sind Ausschlag, Anämie (Notwendigkeit des Einsatzes von Erythropoetin, bei Telaprevir Verstärkung der Anämie während des Ausschlags), anorektale Symptome (Juckreiz, rektale Blutung) und Geschmackstörungen. Hinzu kommen für Peg-IFN/RBV typische Nebenwirkungen wie Grippe-ähnliche Symptome, Müdigkeit und Depression.

Zu beachten sind ausserdem Interaktionen mit Medikamenten, welche via CYP3A4 abgebaut werden (z.B. Benzodiazepine), da sowohl Boceprevir als auch Telaprevir starke CYP3A4-Inhibitoren sind und zudem noch selbst Substrat dieses Enzyms sind. Bemerkenswert in Hinblick auf die Immunsuppression nach Lebertransplantation ist ein unter gleichzeitiger Gabe von Telaprevir 3fach erhöhter Cyclosporin-Spiegel und 70fach erhöhter Tacrolimus-Spiegel.

### **Drogen und die Leber** (S. Mauss)

Bezüglich Lebertoxizität lassen sich zwei Formen unterscheiden:

- 1) akute Lebertoxizität/Leberversagen
  - Medikamenten-induziert
  - Leberschaden als Kofaktor (z.B. HCV, HBV, NASH)
- 2) Fibrose-Progression bei chronischer Lebererkrankung.

Von den im Opioid-Substitutionsprogramm verwendeten Substanzen haben **Heroin** und **Methadon** keine Hepatotoxizität. Betreffend **Buprenorphin** sind Transaminasenerhöhungen möglich und anekdotische Fälle von Leberversagen beschrieben. Auch **Benzodiazepine** weisen keine Lebertoxizität auf. Dagegen kann „street heroin“ mit lebertoxischen Substanzen kontaminiert sein.

Bei gleichzeitiger Hepatitis C-Infektion kommt es unter dem Einfluss von **Alkohol** zu einer vermehrten Zirrhoseentwicklung (RR 2,33 (95%-CI: 1,67-3,26)) ([Hutchinson, Clin Gastroenterol Hepatol 2005](#); [Mallat, J Hepatol 2008](#); [Monto, Hepatology 2004](#)). Aufgrund der grossen interindividuellen Variabilität, ist eine nicht-toxische Schwelle kaum etablierbar. Die Wirksamkeit der HCV-Therapie wird durch Alkohol dagegen nicht beeinflusst ([Anand, Gastroenterology 2006](#)).

**MDMA** (Methylendioxyamphetamin) (Ecstasy) hat eine direkte Lebertoxizität, wobei sich das akute Leberversagen typischerweise erst nach einer Woche manifestiert.

**Cannabis** beschleunigt die Fibroseprogression ([Hezode, Hepatology 2005](#); [Ishida, Clin Gastroenterol Hepatol 2008](#)), wirkt sich aber eher positiv auf die SVR-Rate aus, möglicherweise weil es während der HCV-Therapie zur psychischen Stabilisierung der Patienten beiträgt ([Sylvestre, Eur J Gastroenterol Hepatol 2008](#)).

Auch das **Rauchen** von Zigaretten hat möglicherweise einen die Fibroseentwicklung beschleunigenden Effekt ([Mallat, J Hepatol 2008](#)). Jedoch ist die Assoziation nicht so klar wie für Alkohol oder Cannabis.

Alle **Kaffee**-Liebhaber dürfen aufatmen. Kaffee-Konsum reduziert nicht nur das Risiko, eine Leberfibrose zu entwickeln ([Costentin, J Hepatol 2011](#); [Modi, Hepatology 2010](#)), sondern führt, wenn täglich mehr als 3 Tassen getrunken werden, zu einer Verdopplung der SVR-Rate (25% statt 12%) ([Freedman, Gastroenterology 2011](#)).





Caffeine >308 mg/day UV  
(n=171) MV\*

Coffee >2 cups/day UV  
(n=171) MV

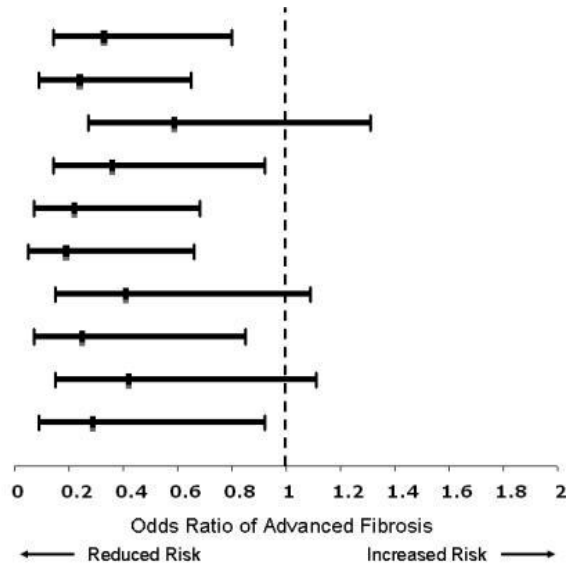


Caffeine >308 mg/day UV  
HCV Patients only  
(n=121) MV

Coffee >2 cups/day UV  
HCV Patients only  
(n=121) MV



Stable Caffeine  
Consumption  
X 5 yrs UV  
MV



UV - Univariate logistic regression  
MV - Multivariable logistic regression adjusted for age, sex, BMI, race, alcohol consumption

Bezüglich des der hepatoprotektiven Wirkung des Kaffees zugrundeliegenden Mechanismus sei auf ein [Editorial von Gressner im Gastroenterology](#) verwiesen, dem die folgende Abbildung entstammt.

