

Medikamente zur Behandlung chronischer Lebererkrankungen

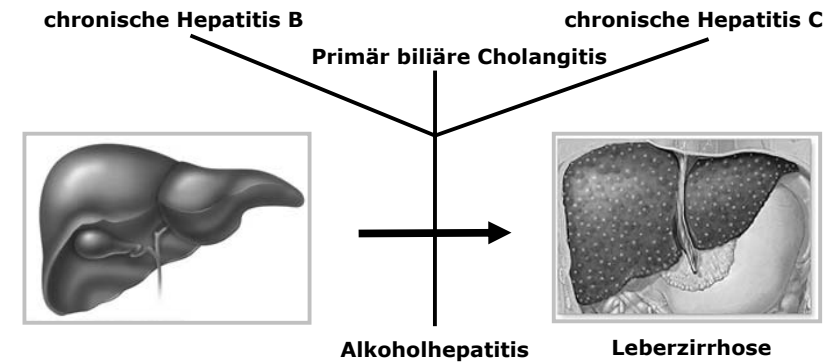
Ziele, Chancen und Risiken

Fortbildung Innere Medizin/Gastroenterologie
St. Franziskus-Hospital Köln und
Apothekerkammer Nordrhein

Prof. Dr. Georg Kojda, Fachpharmakologe,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf

Chronische Lebererkrankungen

Ursachen einer Leberzirrhose (Auswahl)

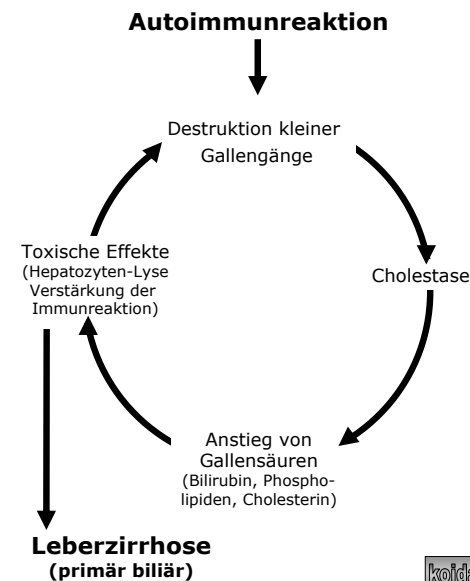


Primär biliäre Cholangitis

Fallbeispiel:

Eine 52-jährige berichtet über seit einem Jahr anhaltende schwerwiegende Müdigkeit und gelegentlichen Juckreiz. Der Hausarzt hatte vor einigen Monaten abnorme Leberwerte bemerkt, die bislang persistieren. Ein Test auf antinukleäre Antikörper war positiv. Während einer früheren Schwangerschaft war derselbe Test ebenfalls positiv. Sie berichtet weder unter Gelbsucht noch unter gastrointestinalen Blutungen zu leiden. Die körperliche und sonographische Untersuchung zeigt keine Auffälligkeiten, während eine Leberbiopsie Stadium I einer primären biliären Zirrhose anzeigt. Es wird eine Behandlung mit Ursodeoxycholsäure empfohlen.
(nach N Engl J Med 2008)

Primär biliäre Cholangitis



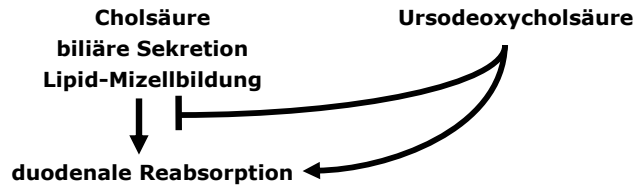
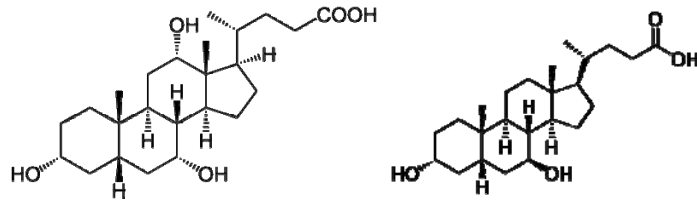
Pathophysiologie

Autoimmunerkrankung
charakterisiert durch eine progressive
Destruction der kleinen Gallengänge
ist durch frühes Auftreten einer
Cholestase charakterisiert
zuerst alkalische Phosphatase (AP)
und Gamma-Glutamyltranspeptidase
(GGT) erhöht,
Anstieg von Serumbilirubin in
fortgeschrittenem Stadium
Nachweis antimitochondrialer
Antikörper (AMA)
Erhöhung des IgM

Primär biliäre Cholangitis

Ursodeoxycholsäure

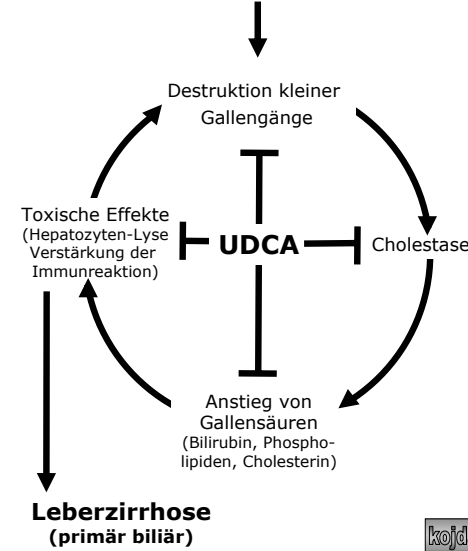
„Letzten Endes wird Ursodeoxycholsäure durch die Therapie mit einem 40-50 %igen Anteil am Gesamtpool zur vorherrschenden Gallensäure.“*



*nach Lindor, NEJM 2007

Primär biliäre Cholangitis

Autoimmunreaktion



Der genaue Wirkmechanismus von UDCA ist nicht bekannt

Ursodeoxycholsäure (UDCA)*

- verringert die enterale Resorption toxischer Gallensäuren
- reduziert die Sekretion von Gallensäuren in die Gallenkapillaren
- stimuliert die Cholerese
- beeinflusst den Ca²⁺-Stoffwechsel der Zelle und die Exozytose
- stabilisiert die Membranstruktur und -funktion
- stabilisiert die Mitochondrienfunktion
- exprimiert Gallensäure-Transporter
- wirkt auf Zellkernfunktionen über Kernrezeptoren
- wirkt antiapoptotisch

*nach Lindor, NEJM 2007

Primär biliäre Cholangitis

Die Langzeitbehandlung mit 13-15 mg UDCA/kg/Tag kann bei Patienten mit primärer biliärer Zirrhose die Leberwerte verbessern und das Überleben bis zur Transplantation verlängern. In früheren Stadien kann UDCA die histologische Progression verzögern.*

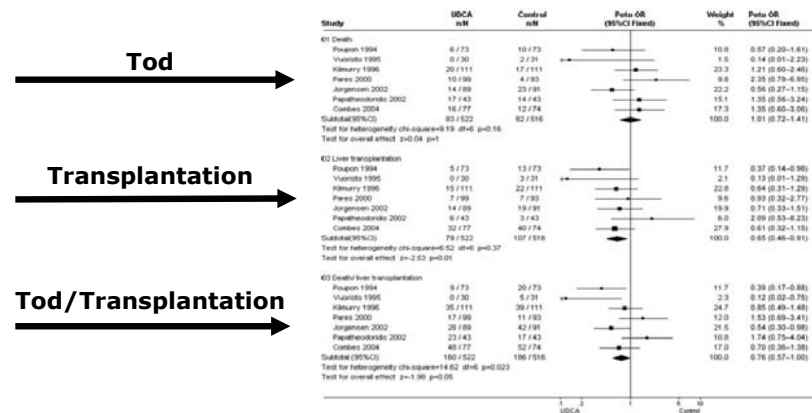
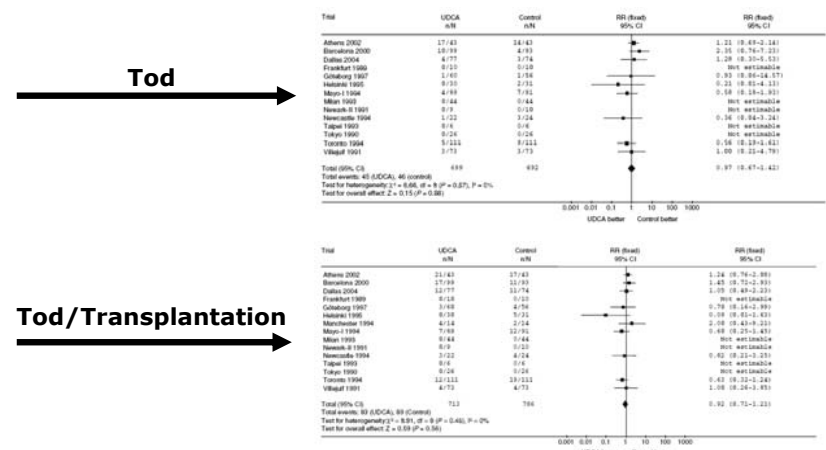


Figure 1. Effects of UDCA on clinical events in trials including extended follow-ups.

*aus Shi, Am J Gastroenterol, 2006

Primär biliäre Cholangitis

„Dieses aktuelle systematische Review zeigt bei Patienten mit primärer biliärer Zirrhose keinen Effekt der Behandlung mit UDCA auf Mortalität und Mortalität/Lebertransplantation.“*



*aus Gong, Am J Gastroenterol, 2007

Könnten sich diese gegensätzlichen Ergebnisse erklären lassen?

Der wichtigste Unterschied zwischen beiden Metaanalysen ist die Auswahl der Studien.

Shi et al. beschränkten sich bei der Studienauswahl auf Untersuchungen mit 12-16 mg/kg UDCA/Tag, mit einer Mindestbehandlungsdauer von 2 Jahren mit einer Intention-to-treat-Analyse (eine Ausnahme)

Gong et al. schlossen auch Untersuchungen mit ≤ 12 mg/Tag (9 von 15 Studien, 8,7-11,5 mg/kg/Tag und mit einer Behandlungsdauer < 2 Jahren (6 von 15 Studien, 3-15 Monate) ein

In beiden Analysen fand sich kein Effekt auf Müdigkeit und Pruritus, während Surrogatparameter (Leberwerte etc.) verbessert waren.

Ein positiver, wenn auch schwach ausgeprägter, Effekt auf patientenrelevante Endpunkte wie die Verlängerung des Überlebens bis zur Transplantation erfordert demnach eine ausreichende Dosierung und Behandlungsdauer.

kojda.de

Nebenwirkungen

Ursodeoxycholsäure ist gut verträglich. Einzige häufige Nebenwirkung sind breiförmige Stühle bzw. Durchfall.

Interaktionen

Ursodeoxycholsäure nicht mit Colestyramin, Colestipol oder Aluminiumhydroxid- und/oder Tonerde-haltigen Antazida kombinieren (binden Ursodeoxycholsäure im Darm und verhindern Resorption)

Kosten

Die bei einem Körpergewicht von 79-93 kg erforderliche Dosierung von 1,25 g/Tag (entspricht 15,9-13,4 mg/Tag) entstehenden **Tages-therapiekosten** reichen von **2,11 €** (Generika) bis **2,80 €** (Ursofalk)

kojda.de

Epidemiologie der HBV-Infektion in Deutschland.

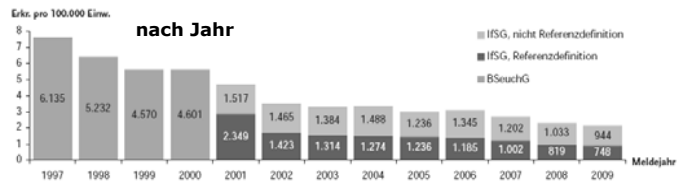


Abb. 1: An das RKI übermittelte Hepatitis-B-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Meldejahr, Deutschland, 1997-2009 (in den Säulen: Anzahl d. Fälle absolut)

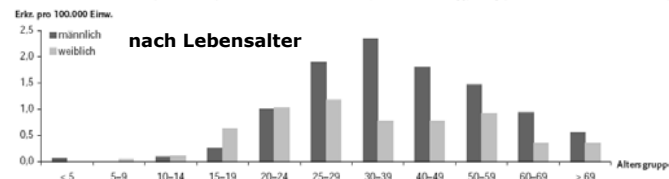


Abb. 3: An das RKI übermittelte Hepatitis-B-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland, 2009 (n=748)

Epidemiologische Bulletin, 25. Mai 2010, Nr. 20

http://www.rki.de/cin_178/nn_468102/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/20_10.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/20_10.pdf

kojda.de

Geimpfte Kinder bei Einschulung

„Es wird dringend empfohlen, dass die Hepatitis-B-Schutzimpfung von allen Personen wahrgenommen wird, für die gemäß der STIKO eine Impfindikation besteht (alle Säuglinge, Kinder und Jugendlichen sowie weitere definierte Gruppen), insbesondere solche mit Sexualverhalten mit hoher Infektionsgefährdung.“*



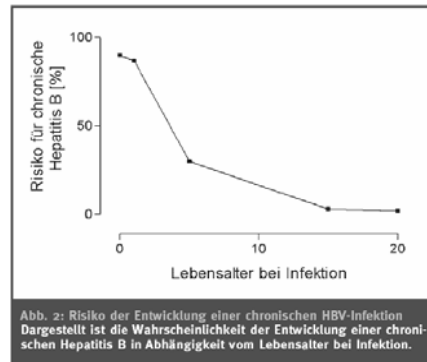
Abb. 4: Anteil gegen Hepatitis B geimpfter Kinder bei Einschulung, 1996-2008, Daten der Schuleingangsuntersuchungen 2008 (Stand: April 2010)

*Epidemiologische Bulletin, 25. Mai 2010, Nr. 20

http://www.rki.de/cin_178/nn_468102/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/20_10.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/20_10.pdf

kojda.de

Risiko der Entwicklung einer chronischen HBV-Infektion

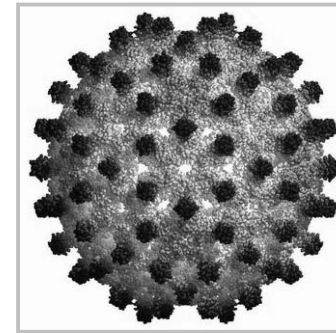


„Während das Risiko einer chronischen Hepatitis B bei infizierten Neugeborenen und Kleinkindern (≤ 1 Jahr) ca. 90 % beträgt, sind Erwachsene, die sich infizieren, „nur“ zu etwa 2 % betroffen.“*

Kojda G. Adefovir – ein Fortschritt bei chronischer Hepatitis B?, Apothekenmagazin 2004;22(7/8):164-165
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothekenmagazin/Editorials/2004-07-08.pdf>

kojda.de

Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis B ist, die Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion zu senken.



hivandhepatitis.com

Therapieempfehlungen*

Bei der Auswahl der Medikamente zur Therapie der Hepatitis B sollte zunächst geprüft werden, ob eine **Alfa-Interferon-therapie** möglich und sinnvoll ist ("Evidenz" durch Fallserien/Kohorten- und Fallkontrollstudien mäßiger Qualität).

Aufgrund der mindestens äquivalenten Ansprechraten, aber einer patientenfreundlicheren Applikation einmal pro Woche ist die Therapie mit **PEG-Interferon alfa empfehlenswerter als Standard-Interferon alfa**

kojda.de

*S3-Leitlinie 2007, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>

Kriterien eines Therapieansprechens sind*:

Virologisch:

- * dauerhafter Abfall der HBV-DNA, mindestens $< 10^4$ Kopien/ml (2×10^3 IU/ml), ideal < 300 Kopien/ml (60 IU/ml).
- * dauerhafte HBe-Serokonversion
- * im Idealfall Verlust des HBsAg

Biochemisch:

- * dauerhafte ALT-Normalisierung

Histologisch:

- * Abnahme des Fibrosestadiums in der Histologie bzw. fehlende Progression
- * Abnahme der entzündlichen Aktivität in der Histologie

Potenzielle Langzeiteffekte:

- * Verhinderung von Zirrhose, hepatozellulärem Karzinom (HCC), Transplantation und Tod

kojda.de

*S3-Leitlinie 2007, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>

Interferon alfa-2a/b Fertigarzneimittel und empfohlene* Dosierung bei Hepatitis B

Interferon alfa-2a (Roferon®) 2,5 - 5 Mio. IU pro m² Körperoberfläche
3 x /Woche f. 4-6 Monate, s.c.



bei 9 Mio IU für 6 Monate: ca. 6.800 €

Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) 180 µg 1 x /Woche für 48 Wochen, s.c.



bei 180 µg für 48 Wochen: ca. 7.400 €

Interferon alfa-2b (Intron A®) 5-10 Mio IU 3 x /Woche (jeden 2. Tag), s.c.
4-6 Monate



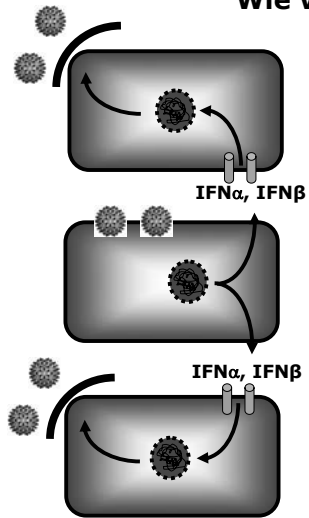
bei 9 Mio IU für 6 Monate: ca. 9.300 €

(PEG-IFN alfa 2b ist nur für die Behandlung der Hepatitis C zugelassen!)

kojda.de

*S3-Leitlinie 2007, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>

Wie wirkt Interferon?

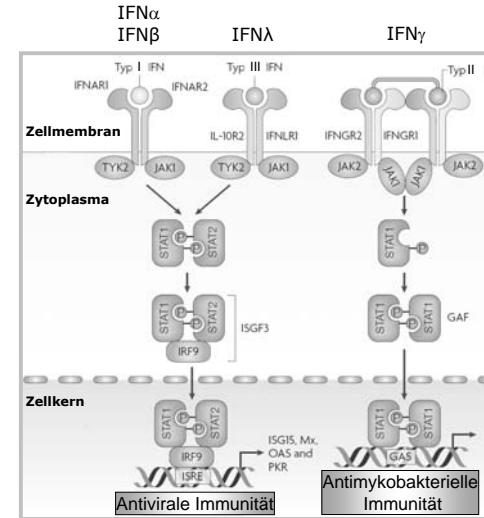


Alle Interferone werden von körpereigenen Zellen, induziert durch Stimuli wie z.B. Viren oder doppelsträngige RNA (IFN-a, IFN-b), gebildet.

Die räumliche Ausdehnung der Wirkung genuin produzierter Interferone ist auf die nächsten Nachbarzellen begrenzt.

Die Bedeutung der Interferone für die Infektabwehr wurde durch die extreme Infektionsanfälligkeit transgener Interferon a/b-defizienter Mäuse belegt.

Wie wirkt Interferon?



Die Aktivierung der Rezeptoren für IFN α/β löst in der Zelle verschiedene Signalkaskaden aus, die letztlich **antivirale und antitumorale** Effekte bewirken. Für die antiviralen Wirkungen werden folgende Signalwege als wichtig angesehen*:

- 1) der Mx GTPase Signalweg
- 2) der 2',5'-Oligoadenylat-synthase-gesteuerte Ribonuclease L Signalweg
- 3) der Proteinkinase R Signalweg
- 4) der ISG15 Ubiquitin Signalweg

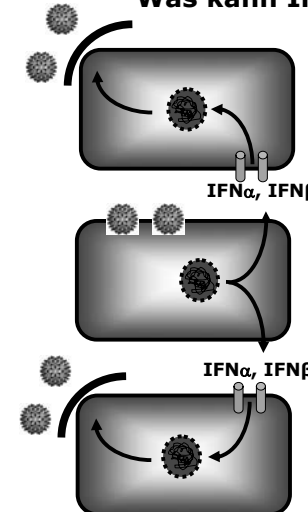
INFAR1= Interferon-Alpha-Rezeptor1
INFAR1= Interferon-Gamma-Rezeptor1
nach: Nat Rev Immunol 2008

*Sadler et al., Nature Reviews Immunology, 2008

Therapeutische Wirksamkeit der α -Interferone (Ansprechraten)			
	gut wirksam	mäßig wirksam	nicht, fraglich (?) oder schlecht wirksam
Tumore	<ul style="list-style-type: none"> •Haarzell-Leukämie (bis 90 %) •chronisch-myeloische Leukämie (60-80 %) 	<ul style="list-style-type: none"> •Non-Hodgkin-Lymphome (niedrig maligne, 25-50 %) •Kaposi-Sarkom (AIDS-assoziiert, 20-60 %) •Plasmozytom (nicht vorbehandelt, 25-50 %) •Nierenzellkarzinom (10-43 %) 	<ul style="list-style-type: none"> •Non-Hodgkin-Lymphome (hoch maligne) •Bronchialkarzinom •Blasenkarzinom (ca. 7 %) •Knochen- und Weichteil-Sarkome (ca. 7 %) •Hirntumoren (ca. 10 %) •Mammakarzinom (ca. 20 %, kurze Dauer) •Kolonreales Karzinom (ca. 25 %) •Plasmozytom (vorbehandelt, 0-20 %)
Virusinfektionen		<ul style="list-style-type: none"> •chronische Hepatitis B, C und D (20-70 %) •Papillomavirus-Infektionen (Kondylome, 40-50 %) 	<ul style="list-style-type: none"> •nicht symptomatische AIDS-Erkrankung (?) •genitale Herpesinfektionen (?) •Zytomegalievirus, Infektionsprophylaxe nach Nierentransplantation (?)
andere Erkrankungen			<ul style="list-style-type: none"> •Kryoglobulinämie (?) •Hämangiom (?) •Multiple Sklerose (?)

aus: Kojda G. Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED-Verlag, Bremem, 2. Auflage 2002

Was kann Interferon bei Hepatitis B?



- dauerhafter Abfall der HBV-DNA
- dauerhafte HBe-Serokonversion
- dauerhafte ALT-Normalisierung
- Abnahme des Fibrorestadiums
- Abnahme der entzündlichen Aktivität
- Verhinderung von Zirrhose, hepatozellulärem Karzinom, Transplantation und Tod

Diese klinisch wünschenswerten Wirkungen treten jedoch nur bei einem Teil der Patienten auf.

Unter Pegylierung wird die kovalente Bindung von Arzneistoffen an Polyethylenglykol verstanden. Dies können unterschiedliche Kettenlängen sowie einkettige und verzweigt-kettige Polyethylenglykolreste sein.

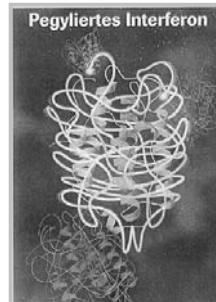
Vorteile der Pegylierung:

Verbesserung der Löslichkeit, Verminderung der Immunogenität
Verlängerung der Halbwertszeit, Verbesserung der Wirksamkeit



Beispiele für Pegylierung:

- Certolizumab (Cimzia®)**
zur Therapie der rheumatoiden Arthritis
- Methoxy-PEG-Epoetin beta (Micera®)**
zur Therapie der renalen Anämie
- Pegfilgastrim (Neulasta®)**
zur Therapie der Neutropenie nach Chemotherapie
- Pegvisomant (Somavert®)**
zur Therapie der Akromegalie
- Pegaspargase (Oncaspar®)**
zur Therapie der akuten lymphatischen Leukämie
- Pegaptanib (Macugen®)**
zur Therapie der altersabhängigen Macula-degeneration



Sehr häufige Nebenwirkungen der Interferone



- Grippe-ähnliche Beschwerden 70-95 %
- Blutbildungsstörungen ≤ 70 %
(z.B. Neutropenie)
- Gastrointestinale Störungen 30-50 %
(z.B. Übelkeit, Erbrechen)
- ZNS-Störungen 20-40 %
(Ermüdung ca. 90 %)
- Hypocalcämie, Hyperglykämie 10-30 %
- Hautreaktionen 10-30 %
(z.B. Alopezie, Exantheme)
- Herz-Kreislauf-Störungen 5-18 %
(z.B. Arrhythmien)



Nukleosid-Analoga
Lamivudin (Zeffix®)
1x100 mg täglich*

4,24 €/Tag, 1.548 €/Jahr



Entecavir (Baraclude®)
1x0,5 mg täglich*
1x1,0 mg bei Patienten
mit Lamivudin-Resistenz*

21,68 €/Tag, 7.913 €/Jahr
43,36 €/Tag, 15.826 €/Jahr



Telbivudin (Sebivo®)
1x600 mg einmal täglich*

16,50 €/Tag, 6.023 €/Jahr



Nukleotid-Analoga
Adefovir dipivoxil (Hepsera®)
1x10 mg täglich*

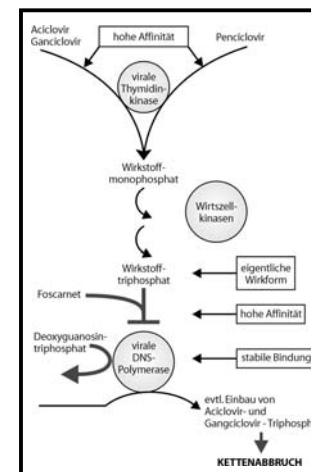
22,85 €/Tag, 8.340 €/Jahr



Tenofovir disoproxil (Viread® 245mg)
1x245 mg täglich

18,08 €/Tag, 6.599 €/Jahr

Replikationszyklus des Hepatitis B Virus und Angriffspunkte der Nukleoside und Nukleotide.



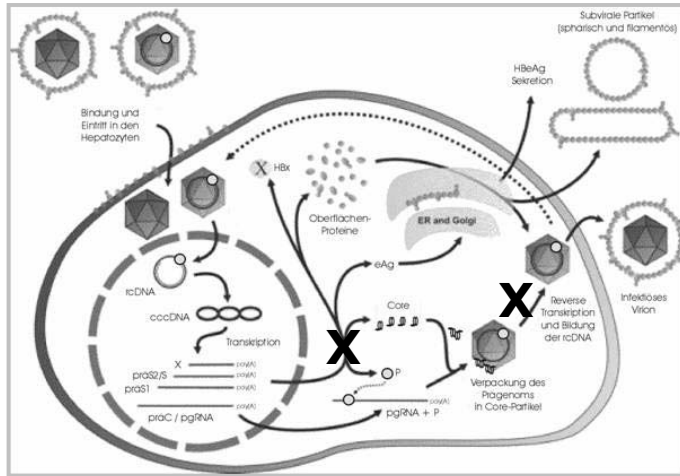
Die Nukleoside und Nukleotide (Nukleosid-P) sind Antimetabolite, d.h. sie dienen zwar als Substrate der Virus-Polymerasen, bewirken aber eine unvollständige DNA-Synthese.

Wirkform sind die intrazellulär gebildeten Triphosphate.

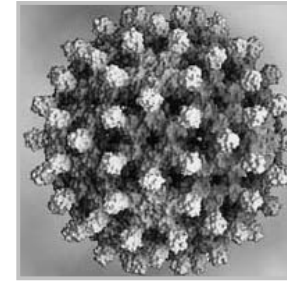
Die Triphosphate binden an die virale Polymerase und hemmen diese durch die Stabilität der Bindung.

Bei Einbau in den wachsenden DNA-Strang kommt es zum Kettenabbruch, d.h. letztlich wird die Virusreplikation gehemmt.

Replikationszyklus des Hepatitis B Virus Angriffspunkte der Nucleoside und Nucleotide.



„Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis B ist, die Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion zu senken.“
Dies betrifft vor allem die Entwicklung von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom



Virologisch:

Etwa 70 % von Patienten mit Komplikationen wie hepatozellulärem Karzinom und Zirrhose sind HBeAG-negativ und bei Patienten > 50 Jahre führt das Verschwinden von HBSAG NICHT zu einer Reduktion des Karzinomrisikos. Eine Viruslast von 10^4 Kopien/ml ist ein starker unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von hepatozellulärem Karzinom und Zirrhose. (nach: Lai et al., NEJM 2008)

„Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis B ist, die Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion zu senken.“
Dies betrifft vor allem die Entwicklung von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom

Alanin-Aminotransferase (ALAT, ALT) - Reaktion



L-Alanin + α -Ketoglutarat = Pyruvat + L-Glutamat.

Leichte Erhöhungen bei:

Lebervorfettung, Lebertumoren, Lebermetastasen, Leberzellekrose, Cholangitis sowie bei Medikamenten oder regelmäßigem Alkoholkonsum

Stärkere Erhöhungen bei:

allen chronischen Hepatitiden, Leberzirrhose, Stauungsleber oder bei toxischen Leberschädigungen

Biochemisch:

Patienten mit ALT-Werten am oberen Rand des Referenzbereichs (m: 41 U/l, w: 34 U/L) haben ein höheres Risiko für die Entwicklung von Komplikationen wie hepatozellulärem Karzinom und Zirrhose als Patienten mit einem ALT-Wert der die Hälfte des oberen Grenzwertes nicht übersteigt.

Das höchste Karzinom- und Zirrhose-Risiko haben Patienten mit ALT-Werten, die den oberen Grenzwert um das 2-3-fache übersteigen.

(nach: Lai et al., NEJM 2008)

„Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis B ist, die Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion zu senken.“
Dies betrifft vor allem die Entwicklung von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom



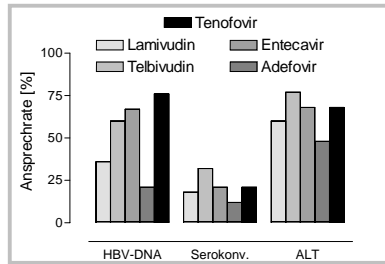
„Die langfristige maximale Senkung der Viruslast – idealerweise unter die Nachweisgrenze - und die Reduktion des ALT-Wertes auf die Hälfte des oberen Referenzwertes zählen zu den wichtigsten Therapiezielen bei HBV Infektionen“

Lai et al., N Engl J Med. 2008

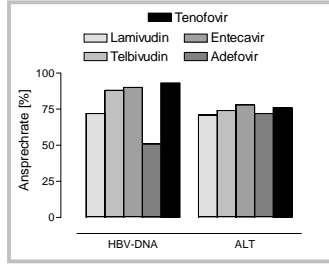
Unterschiede zwischen den Antimetaboliten?

„Nahezu alle klinischen Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis B weisen unterschiedliche Behandlungsdauern und unterschiedliche Kriterien des Therapieansprechens auf. Daher ist ein Vergleich der verschiedenen klinischen Studien nur bedingt möglich.“*

Dennoch erscheint nach einem Jahr Behandlung Adefovir als wirkschwächste und Tenofovir als wirkstärkste Alternative.



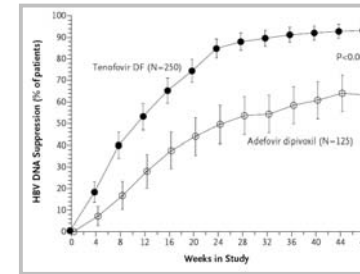
HBeAg-positive Patienten



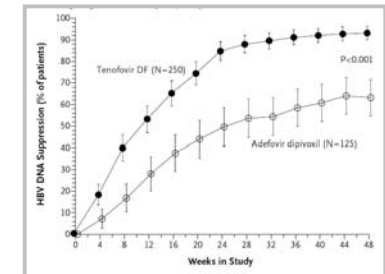
HBeAg-negative Patienten

Direkter Vergleich zwischen Tenofovir und Adefovir

„**Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit chronischer HBV Infektion zeigt eine tägliche Dosis von 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat (136 mg Tenofovir) bei vergleichbarem Risikoprofil einen überlegenen antiviralen Effekt gegenüber einer täglichen Dosis von 10 mg Adefovir.“*



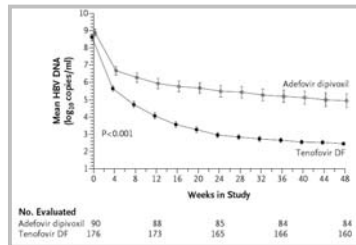
HBeAg-positive Patienten (< 400 Kopien/ml)



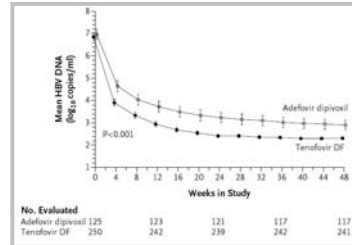
HBeAg-negative Patienten (< 400 Kopien/ml)

Direkter Vergleich zwischen Tenofovir und Adefovir

„**Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit chronischer HBV Infektion zeigt eine tägliche Dosis von 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat (136 mg Tenofovir) bei vergleichbarem Risikoprofil einen überlegenen antiviralen Effekt gegenüber einer täglichen Dosis von 10 mg Adefovir.“*



HBeAg-positive Patienten (Nadir < 400 Kopien/ml)

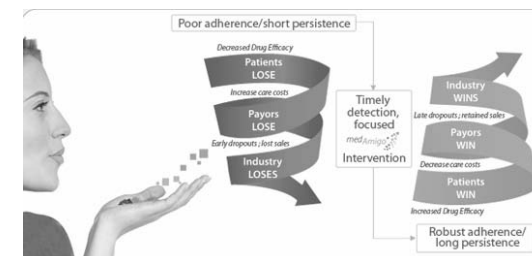


HBeAg-negative Patienten (Nadir < 400 Kopien/ml)

Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis B ist, die Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion zu senken*.

Therapieversager/Resistenzen*

„Bis zu 30 % aller virologischen Durchbrüche, die in klinischen Studien beobachtet werden, sind auf unregelmäßige Medikamenteneinnahmen zurückzuführen. Daher sollte die **Compliance** des Patienten sichergestellt werden, bevor genotypische Resistenztestungen durchgeführt werden.“



Resistenzentwicklung bei Nucleosiden und Nucleotiden*

Im Falle einer Leberzirrhose ist das Auftreten einer Virusresistenz gegen HBV-Polymerasehemmer zu vermeiden, da ein Therapieversagen bei Leberzirrhose mit einem verringertem Überleben assoziiert ist.

Virale Resistenzen können verhindert werden, indem eine Substanz, die die Resistenzentwicklung erschwert (z. B. Entecavir, evtl. in Zukunft auch Tenofovir), oder eine Kombinationstherapie (Nucleosid-Analagon plus Nucleotid-Analagon) eingesetzt wird.

Ein Monitoring des biochemischen und virologischen Ansprechens unter Therapie ist zunächst nach 4 bis 6 Wochen, dann alle 3 Monate erforderlich. Die frühe Identifikation einer viralen Resistenz mit entsprechender frühzeitiger Therapieanpassung ist unbedingt zu fordern

nach Wo 48/52: Lamivudin>>Telbivudin>Entecavir=Adefovir
nach Wo 96/104: Lamivudin>Telbivudin= Adefovir>>Entecavir
nach 3 Jahre: Lamivudin>>Adefovir>>Entecavir

Ansprechraten und Resistenzraten im Vergleich

Table 1. HBV DNA Suppression and Resistance Rates Associated with Different Therapeutic Agents.^a

Variable	Pegylated Interferon	Lamivudine	Adefovir Dipivoxil	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir DF
<i>percent of patients</i>						
HBeAg-positive patients						
Undetectable HBV DNA by PCR [†]						
1 yr	25	36	21	67	60	76
2 yr	NA	NA	40	80	56	NA
3 yr	NA	NA	48	82	NA	NA
Resistance						
1 yr	0	24	0	<1	4	0
2 yr	—	42	NA	<1	25	NA
5 yr	—	76	20	1	NA	NA
HBeAg-negative patients						
Undetectable HBV DNA by PCR [†]						
1 yr	63	72	63	90	88	93
2 yr	NA	NA	71	94	82	NA
3 yr	NA	NA	79	NA	NA	NA
Resistance						
1 yr	0	21	0	<1	3	0
2 yr	—	35	3	<1	11	NA
5 yr	—	NA	29	1	NA	NA

^a Data are from Yuen et al.¹³ Marcellin et al.,^{13,14} Hadziyannis et al.,¹⁵ Tenney et al.,¹⁶ and Liaw et al.¹⁷ HBeAg denotes hepatitis B e antigen, HBV hepatitis B virus, NA not available, and PCR polymerase chain reaction.

[†] The lower limit of detection varied from 40 to less than 200 IU per milliliter (200 to <1000 copies per milliliter).

Vorschläge zur Therapieumstellung bei Unwirksamkeit*

Unwirksame Therapie

Lamivudin

Mögliche Therapiealternative

Entecavir, Adefovir, Telbivudin, Tenofovir

Adefovir bei Lamivudin-naiven Patienten

Entecavir, Telbivudin, Lamivudin, Tenofovir

Adefovir bei Lamivudin-vorbehandelten Patienten

Wechsel von Adefovir auf Tenofovir
Zugabe von Entecavir (unter Beibehaltung von Adefovir)

Adefovir unter kombinierter Therapie mit Lamivudin

Wechsel von Adefovir auf Tenofovir
Wechsel von Lamivudin auf Entecavir

Entecavir

Adefovir, Tenofovir

Telbivudin

Adefovir, Entecavir, Tenofovir

Tenofovir

Entecavir, Telbivudin, Lamivudin

Vorschläge zur Therapieumstellung bei Unwirksamkeit

Der Langzeittherapie bei HBeAG-positiven und -negativen Patienten zur stabilen Unterdrückung der Viruslast gehört aller Voraussicht nach die Zukunft.

Die Resistenzentwicklung wird dabei das wichtigste Problem sein. Kombinationstherapie vermindert die Resistenzentwicklung, steigert jedoch nicht die antivirale Wirkung.

Kombinationen zwischen Nucleosiden und Nucleotiden könnten daher für die Langzeittherapie ideal sein.

Sollte die Resistenzrate von Tenofovir auch nach 5 Jahren Therapie niedriger sein als die von Entecavir (ca. 1,2%), käme auch eine Langzeit-Monotherapie mit diesen Nucleotiden in Betracht.

Lai et al., N Engl J Med. 2008

Therapie bei Niereninsuffizienz und/oder Dialyse

Alle Nucleoside und Nucleotide werden renal eliminiert und erfordern daher bei Niereninsuffizienz eine von der Kreatininclearance (ml/min) abhängige Dosisanpassung. Hierfür ist die Verfügbarkeit von Lösungen vorteilhaft:

Beispiel Lamivudin:

Clearance (ml/min)	Norm	30-50	15-30	5-15	< 5
Dosierung	100 mg	50 mg	25 mg	15 mg	10 mg

Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen bei der Therapie mit Nucleosiden und oder Nucleotiden am Beispiel Tenofovir*

Sehr häufig:

Brechreiz
Diarrhö
Erbrechen
Hypophosphatämie (12-15%)
Magen-Darm-Störung
Schwindel
Übelkeit (11%)
ALT-Erhöhung bis 27 %

Lamivudin:

Resistenzentwicklung bei
Monotherapie ist 24 % nach 1
Jahr und 35 % nach 2 Jahren
ALT-Erhöhung bis 27 %

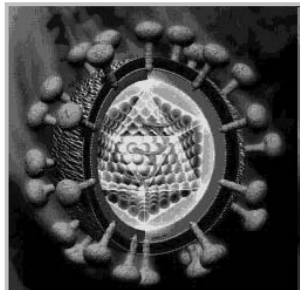
Telbivudin:

Resistenzentwicklung bei
Monotherapie ist 3 % nach 1
Jahr und 11 % nach 2 Jahren

Häufig:

Abdominalschmerzen (3%)
Amylase erhöht (5% über 175 E/l)
Appetitlosigkeit (3%)
Blutbildungsstörung
Blähungen (4%)
CPK-Erhöhung (12% über 782 E/l)
Glukosurie (3%)
Hyperglykämie (2% über 250 mg/dl)
Hypertriglyceridämie (8% über 750 mg/dl)
Müdigkeit
Neutropenie (1%)
Schwächezustand (8%)
Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit -
z.B. wegen Magen-Darm-Störungen (1%)
ALT-Erhöhung (3%)

„Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die **Elimination des Hepatitis-C-Virus** und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion.“*



Hepatitis C Virus
(taylor.com)

Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung, sowie möglicher extrahepatischer Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden.

*Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. S3-Leitlinie 2009, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>

Therapie zur Elimination des Hepatitis-C-Virus.*

Standardkombination:

Peginterferon alfa-2a (Pegasys®)	180 µg 1 x /Woche für 24 (Genotyp 1, 4-6) bzw. 48 Wochen (Genotyp 2,3)
Ribavirin (Copegus®, Rebetol®)	2 x 300-700 mg/Tag (gewichtsadaptiert)

Evidenzbasierte Alternativen:

Interferon alfa-2a (Roferon®)	3 bis 4,5 Mio I.E. 3x pro Woche
Interferon alfa-2b (Intron A®)	3 Mio I.E. 3x pro Woche
Peginterferon alfa-2b (Peg-Intron®)	1,5µg/kg Körpergewicht 1x pro Woche
Peginterferon alfa-2b (Viraferon®)	(nur Hepatitis C)

Nicht evidenzbasierte (vermutlich unwirksame) Arzneistoffe:

Amantadin, Silymarin, Glycyrrhizin, Mistelpräparate

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. S3-Leitlinie 2009, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>

Dauertherapie bei Hepatitis C?

„Eine Fortsetzung als niedrig-dosierte Monotherapie mit PEG-Interferon alfa bei fehlendem virologischen Ansprechen kann gegenwärtig nicht empfohlen werden, da bei drei Studien keine eindeutige Verbesserung des histologischen bzw. klinischen Verlaufes nachweisbar war.“*



Die langfristige Senkung der Viruslast mit PEG-INFa 2a bei fehlendem virologischem Ansprechen hat bei der Therapie der chronischen Hepatitis C keinen klinisch relevanten Effekt.
HALT-C Trial, NEJM 2008

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion.
S3-Leitlinie 2009, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>

kojda.de

Dauertherapie bei Hepatitis C?

Patientenrelevante Endpunkte vs. Surrogatparameter!

Primärer Endpunkt
(kein Effekt)

Tod

hepatische Dekompensation
(Ösophagusvarizenblutung, Aszites, spontane bakterielle Peritonitis, hepatische Enzephalopathie)

hepatozelluläres Karzinom,
Child-Turcotte-Pugh-Score
mindestens 7

bei Patienten mit nicht-zirrhotischer
Fibrose: Verschlechterung des
Fibrosescores (ISHAK) um
mindestens 2 Punkte,

Sekundäre Endpunkte
(Surrogatparameter, verbessert)

HCV-RNA-Abfall (P<0.001)

Alanin-Aminotransferase (ALAT,
ALT) – Abfall (P<0.002)

ALT-Normalisierung (P<0.001)
hepatozelluläres Karzinom,

kojda.de

HALT-C Trial, NEJM 2008



„Allein die Dosis macht das Gift!“



30 – 40 g Alkohol pro Tag

= ca. 0,4 – 0,5l Wein; ca. 2 - 3 Gläser



20 – 30 g Alkohol pro Tag

= ca. 0,2 – 0,3 l Wein; ca. 1 – 2 Gläser

www.deutscheweinakademie.de

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

kojda.de



kojda.de