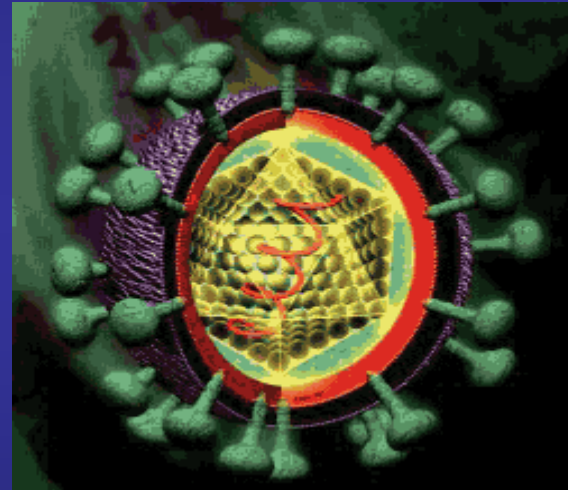
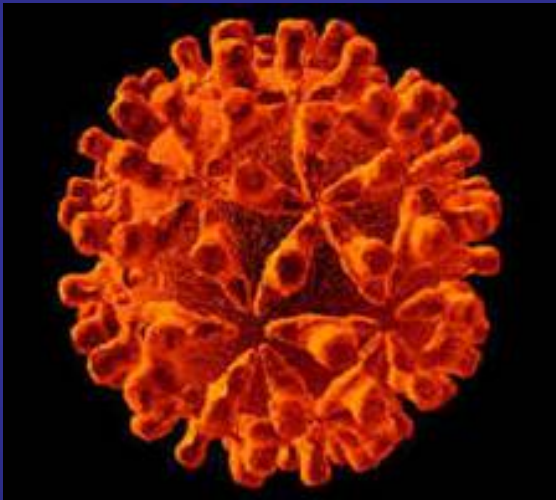


Neue Therapiekonzepte in der Hepatologie



Dr.med.Marco Bernardi

Praxis für Magen-Darmkrankheiten, Seestrasse 90, 8002 Zürich

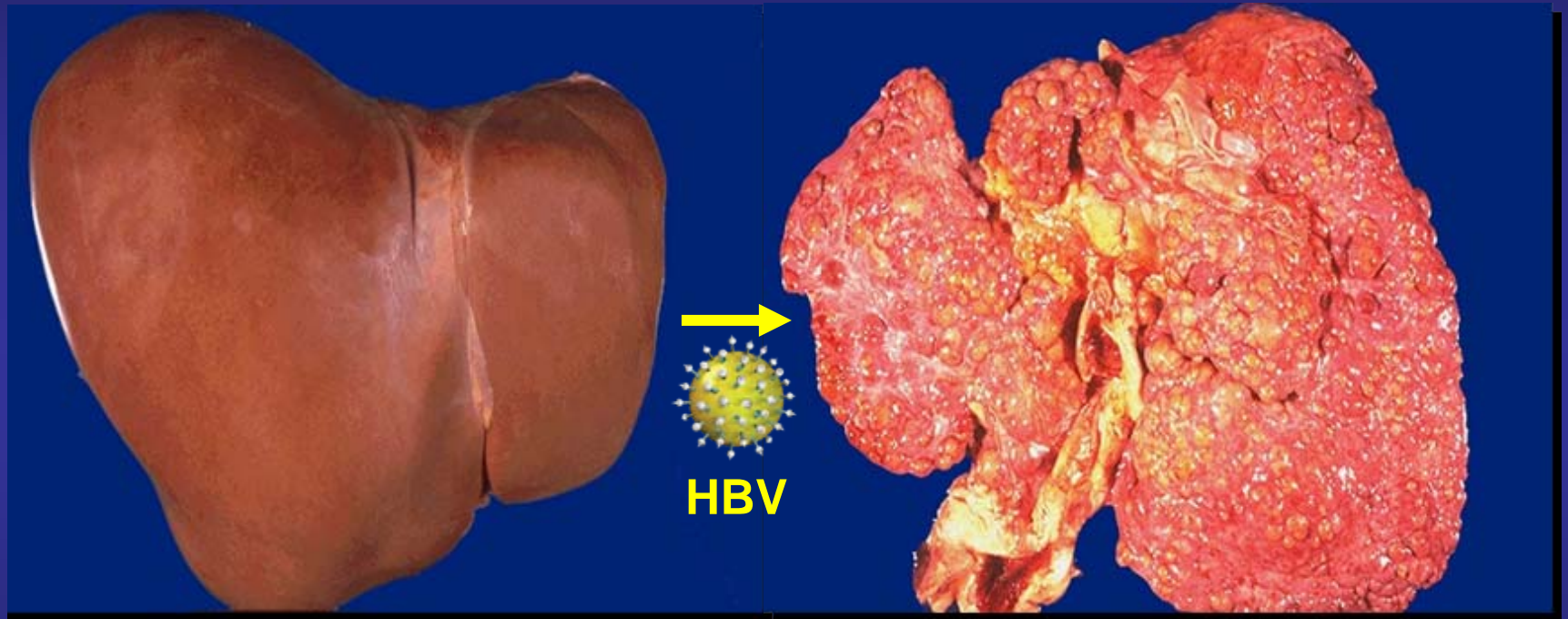
Zentrum für Gastroenterologie und Hepatologie Klinik Im Park

info@magen-darm-praxis.ch , www.magen-darm-praxis.ch

Neue Therapiekonzepte in der Hepatologie

- Chronische Hepatitis B
 - Neue antivirale Medikamente
- Chronische Hepatitis C
 - Neue Therapiekonzepte
- Co-Infektionen

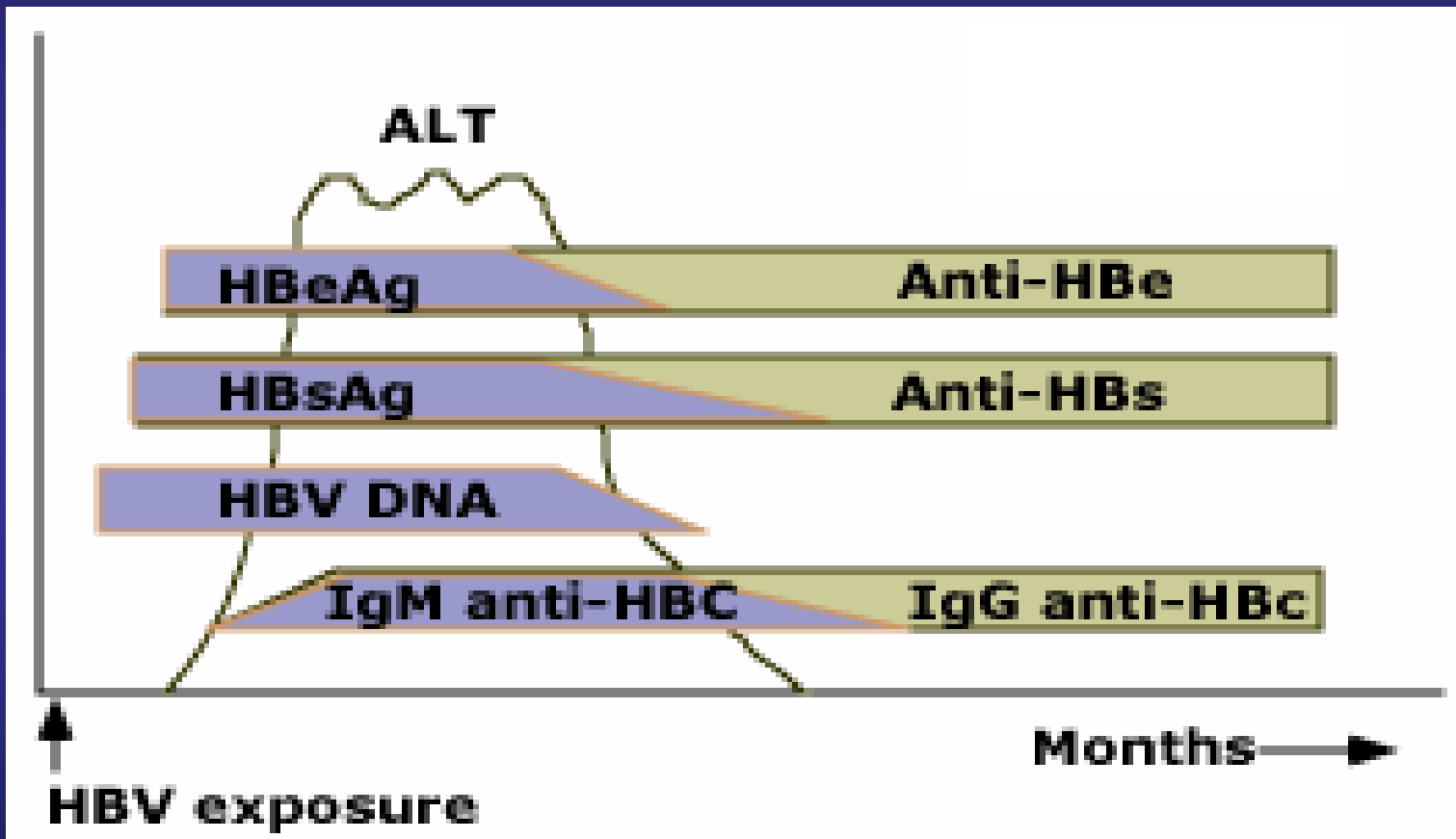
Chronische Hepatitis B



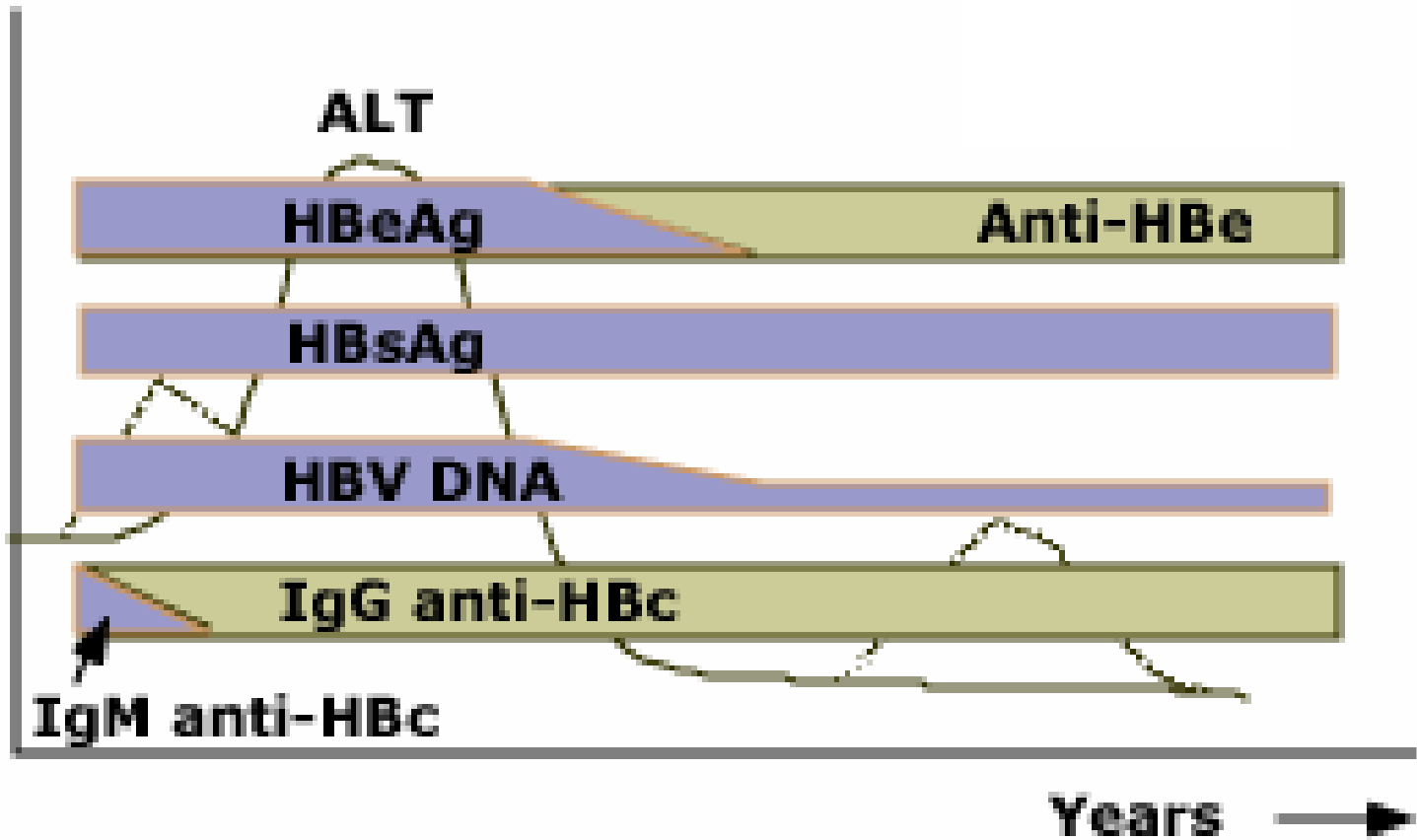
- Normale Leber

Macronoduläre Zirrhose

Akute Hepatitis B



Chronische Hepatitis B



Chronische Hepatitis B

Klinische Stadien und Dynamik der Replikation

immun-tolerant

ALT normal
HBV-DNA $>10^5$
HBe-Ag +
Entzündung +/-

immun-aktiv

chronische Hepatitis

ALT erhöht
HBV-DNA $>10^5$
HBe-Ag + oder anti-HBe +
chronische Entzündung +++

nicht-replikativ

HBs Ag Träger (Carrier)

ALT normal
HBV-DNA $<10^5$
anti-HBe
Entzündung +/-

Hepatitis B Virus Mutanten

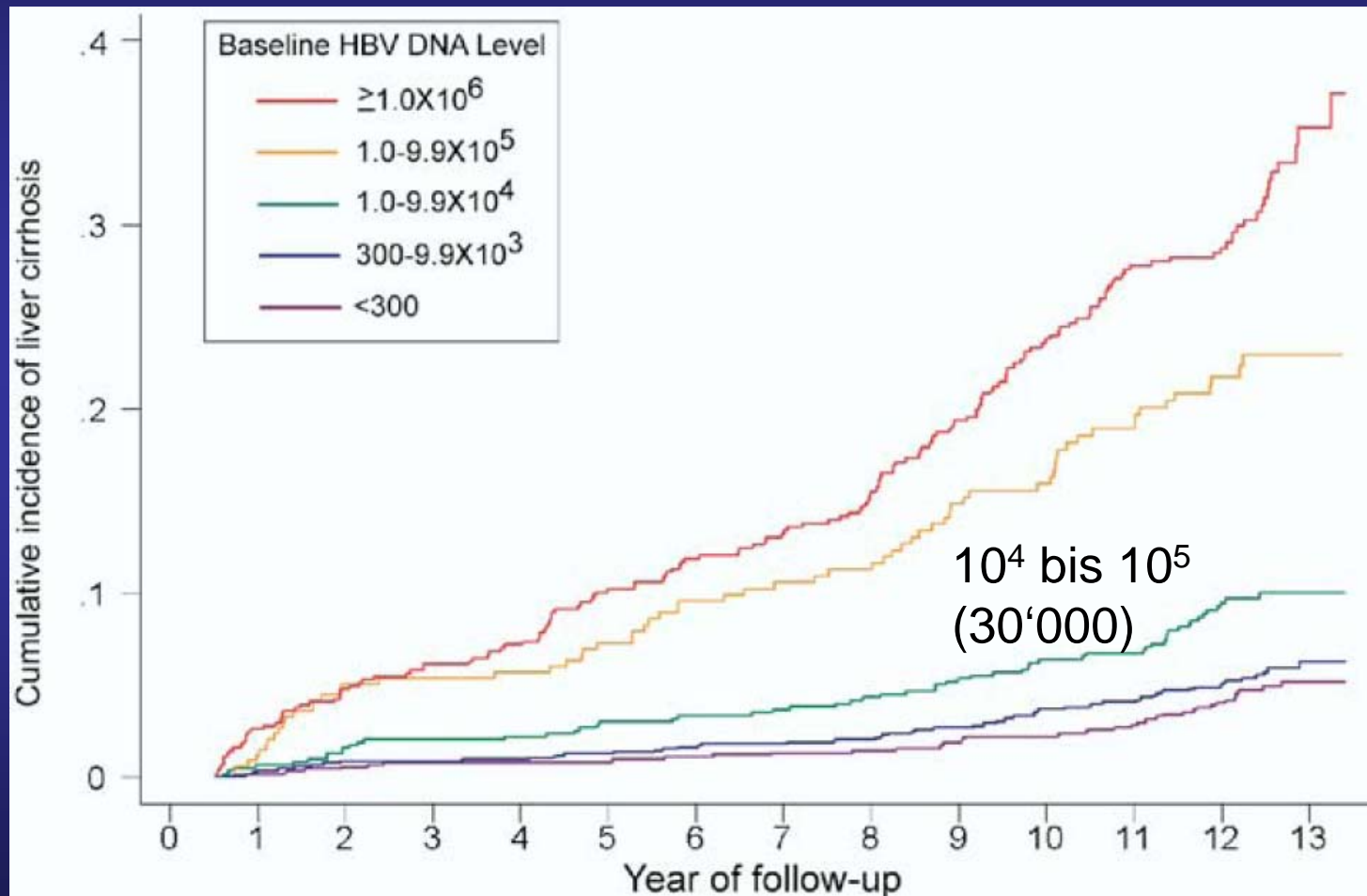
- HBe-Ag negativ (HBV-DNA nachweisbar)
 - Precore Mutanten
 - Fehlende HBe-Ag Synthese
 - Core Promotor Mutanten
 - Verminderte HBe-Ag Synthese (downregulation)

51 jähriger Kambodschaner

- 2004 HBV Screening
- Leberwerte 2-3fach erhöht
- HBs-Ag+, HBe-AG-, anti-HBe+, HBV-DNA 147 pg/ml (Hybridisierung)
- Aktive Hepatitis mit partieller Zirrhose
- Pegasys 180 mikrog/Wo sc. (90)
 - NW, AUF (Koch), Anämie (110 g/l), Thrombopenie (102×10^9), Leukopenie (2.7×10^9)
 - 16 Wochen Therapieabbruch (NW, fehlendes biochemisches und virologisches Ansprechen)
- Lamivudine (Zeffix) 100 mg tgl seit 10/05
 - Normale Transaminasen, HBV-DNA nnwb

Die kumulative Inzidenz einer Leberzirrhose (und HCC) ist häufiger bei höherer Viruslast

Prospective cohort study von 3582 HBV Patienten



Chronische Hepatitis B: Therapieziele

- Normalisierung der Leberwerte
- Serokonversion (HBe-Ag zu anti-HBe)
- Verbesserung der Leberhistologie
- Verzögerung der Progression zur Zirrhose und HCC
- Verbesserung des Überlebens
- Verhinderung der Resistenz

Chronische Hepatitis B: Therapiemöglichkeiten

- Interferon
 - Aktive, replizierende Hep.
 - Pegylierte Interferone alpha (Pegasys, PegIntron)

- 24-48 Wochen
- Nebenwirkungen
- (PegIntron)
- Response rate 30-40%

Nebenwirkungen!

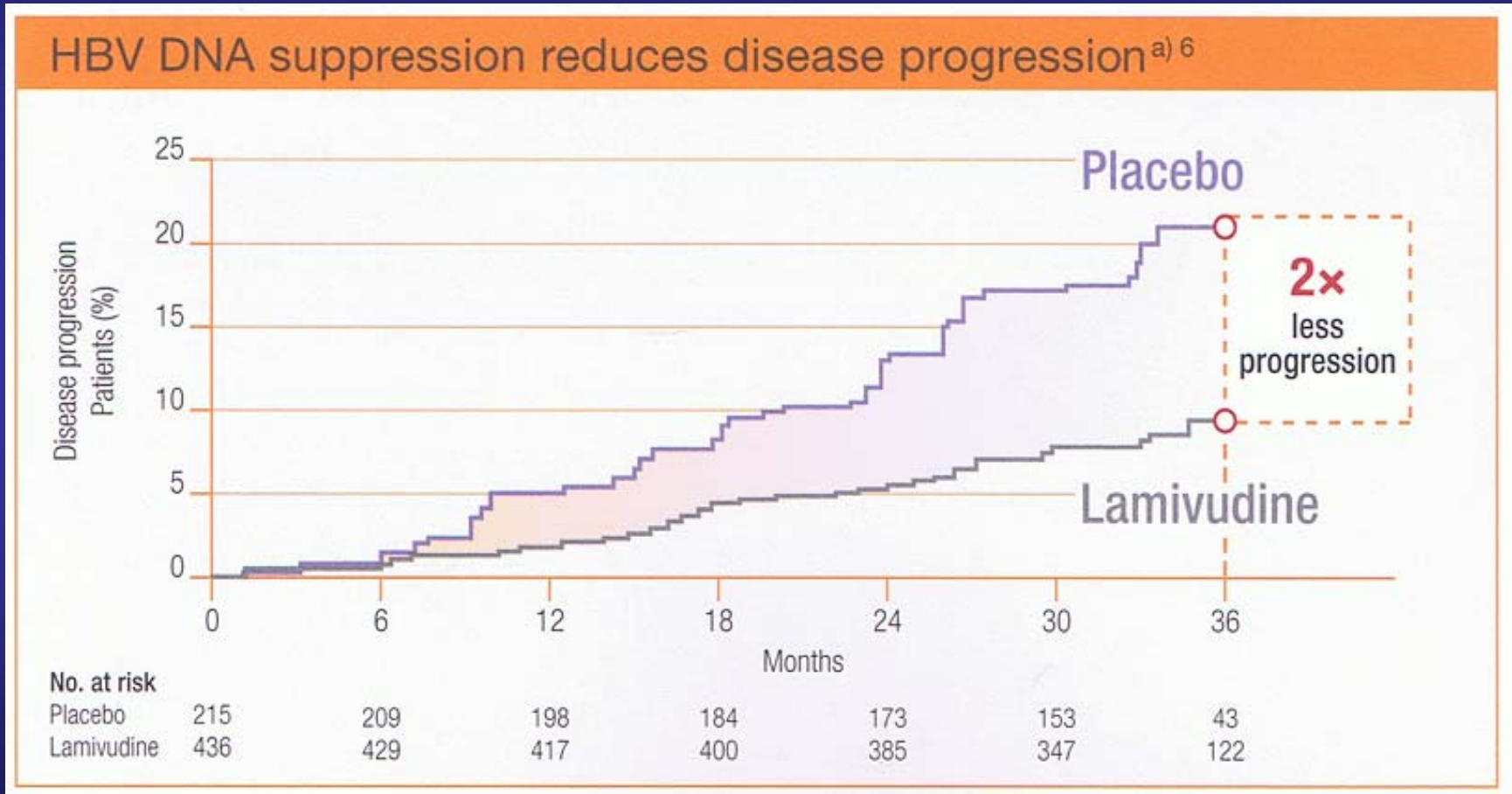
Chronische Hepatitis B: Therapiemöglichkeiten

- Antiviralen Medikamente

– Lamivudine	(Zeffix)	firstline (ad on)	5.42.-
– Telbivudine	(Sebivo)	firstline (ad on)	27.49.
– Adefovir	(Hepsera)	secondline	31.73.
– Entecavir	(Baraclude)	second line	15.86.-
– Tenofovir	(Viread)	Kostengutsprache	

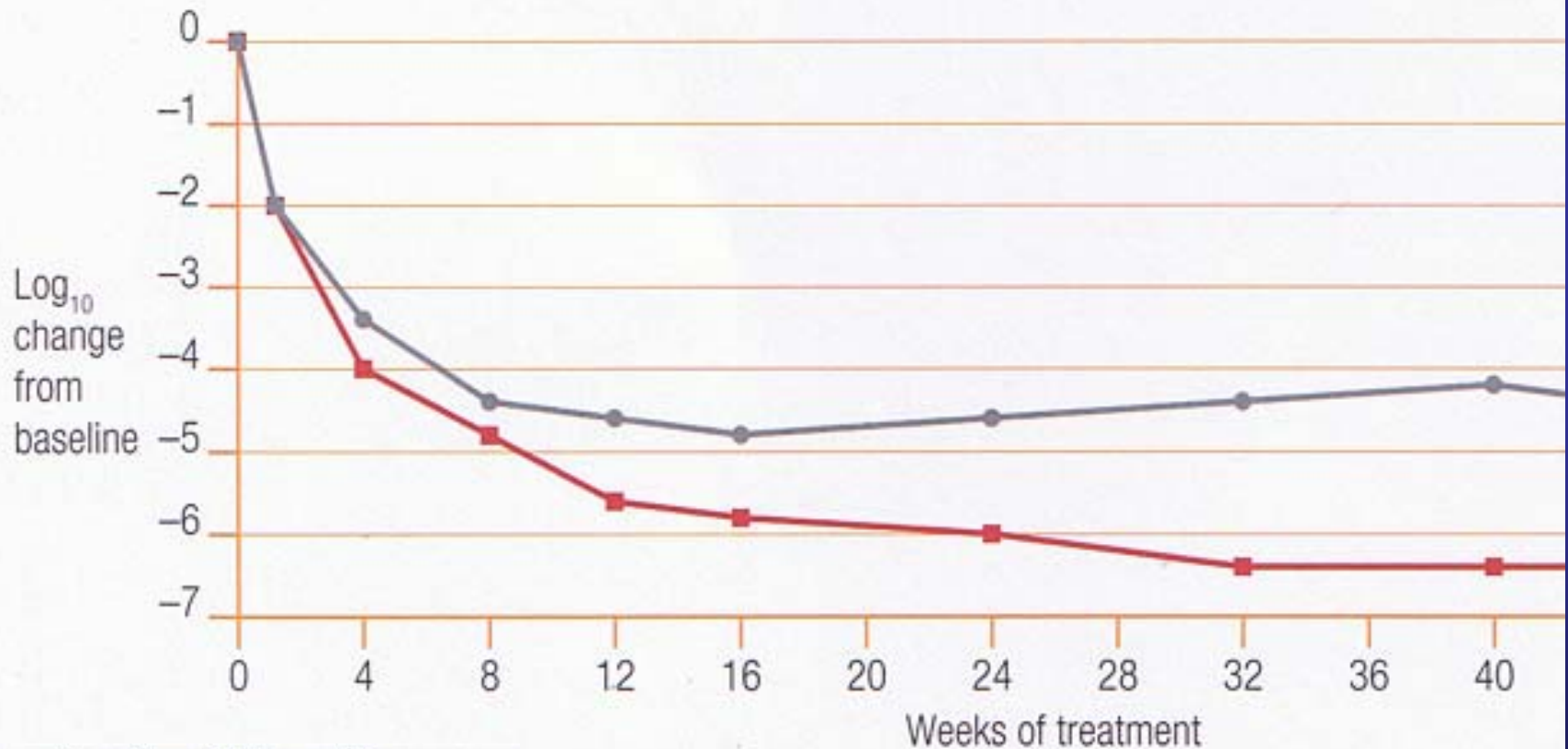
- 1xtgl. po.
- Nebenwirkungsarm
- Therapiedauer (?)

HBV-DNA Suppression vermindert die Krankheitsprogression



Globe Studie

921 HBe+ und 446 HBe- / 2 Jahre
Lamivudine vs. Telbivudine
Virussuppression/Resistenzentwicklung



Lamivudine 100 mg/day (n=19)

Sebivo® 600 mg/day (n=22)

Resistenz gegenüber antiviralen Medikamenten (Mutationen)

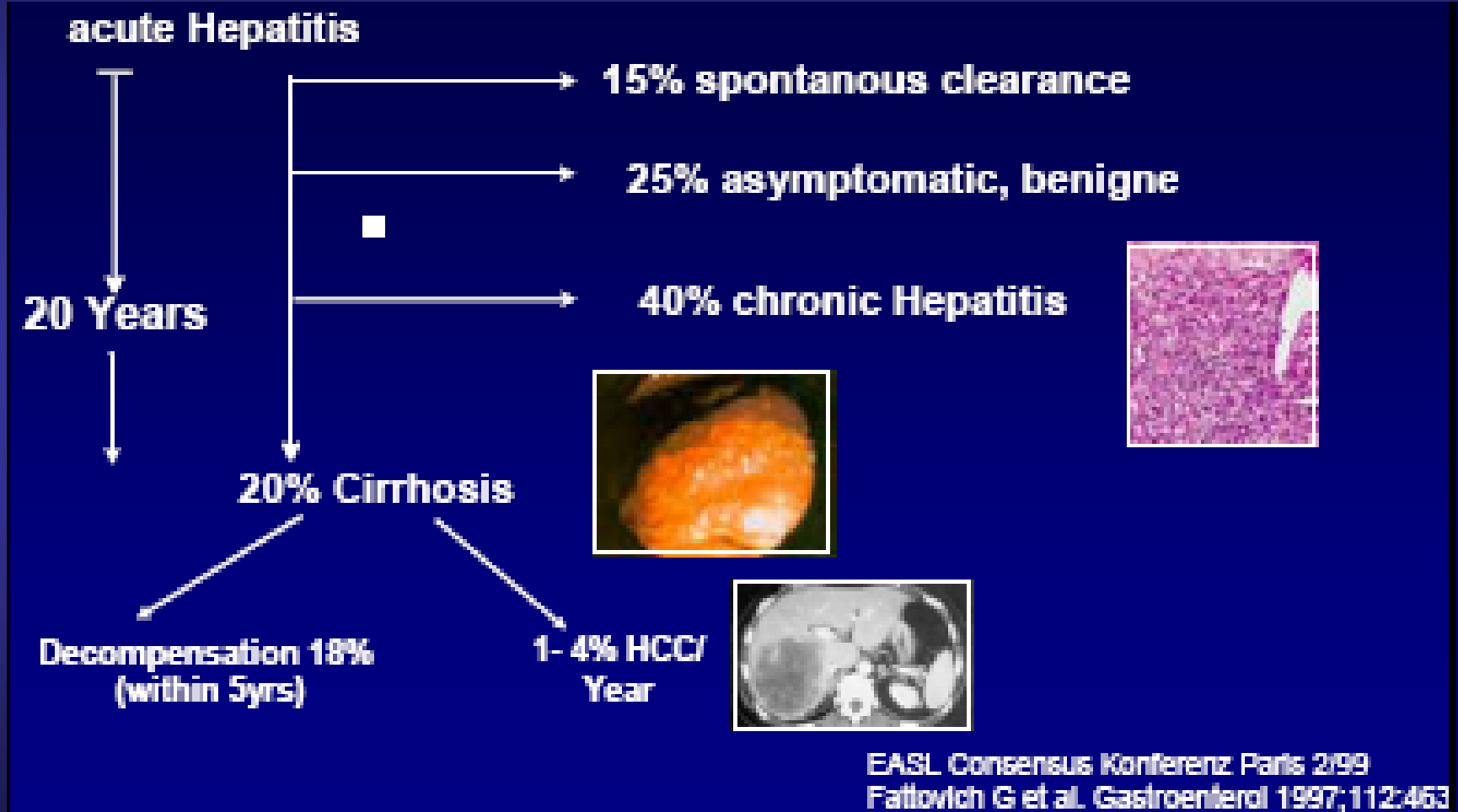
Hepatitis B polymerase mutations associated with virologic rebound by treatment

	V173L	L180M	A181V	T184	S202	M204I	M204V	N236T	M250V	I169
Telbivudine (Sebivo)						■				
Entecavir (Barclude)		■		■	■	■	■		■	■
Adefovir (Hepsera)			■					■		
Lamivudine (Zeffix)	■	■				■	■			

Zusammenfassung CHB

- Moderne nebenwirkungsarme und gut verträgliche Langzeittherapien vermögen die Krankheitsprogression (Fibrose, Zirrhose, Transplantation) zu verzögern
- Wahl des Präparates (Resistenzen, Kosten, Wirksamkeit, Verträglichkeit)
- Mutationen, die unter solchen Behandlungen auftreten führen zu Resistenzen (Monitoring der Transaminasen und HBV-DNA)
- In Zukunft Kombinationstherapien z.B. Adefovir und Lamivudine oder Telbivudine

Chronische Hepatitis C



Chronische Hepatitis C

Evolution der Behandlung

Discovery of HCV genome

Treatment with IFN alfa for 24 or 48 weeks
– 3x weekly dosing – Poor outcomes

SVR <20%

Addition of RBV to IFN alfa improved outcomes

SVR ~40%

Peg-IFN mono – once-weekly dosing

SVR ~40%

Peg-IFN alfa plus RBV becomes gold standard **SVR >55%**

1990

2007

37 jähriger CH St.n.IVD

- 1988 bis 1992 Heroin iv.
- Methadon 40 mg, selten Heroin, soziales Arbeitsprogramm
- Anti-HCV pos 2004

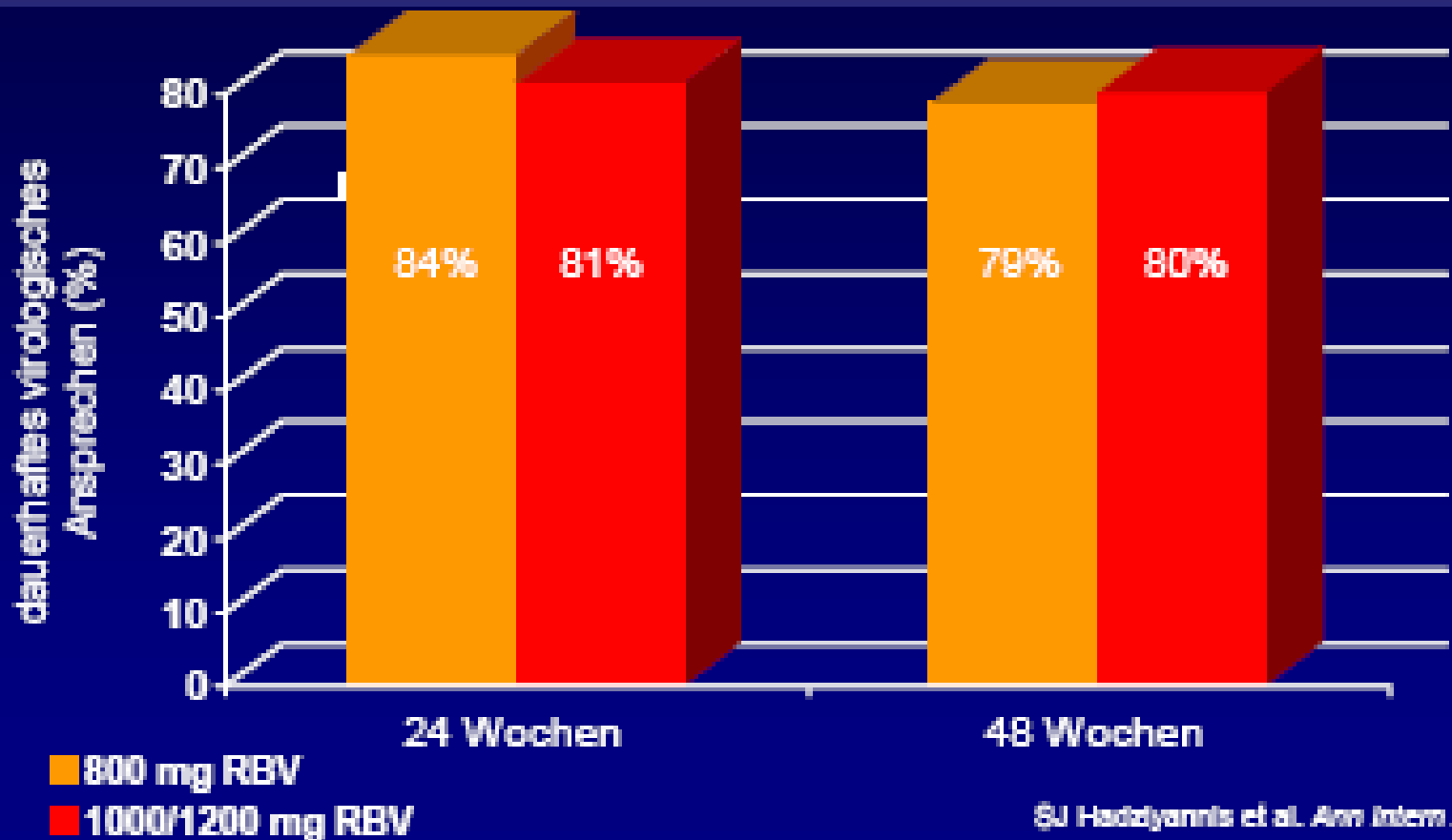
- Leberwerte 1.5fach erhöht
- HCV-RNA 309'505 U/ml, Genotyp 3 A
- HIV-, anti-HBc+, HBV-DNA nnwb (PCR)
- Mild aktive Hepatitis, Metavir 2, Ishak 4

- PegIntron 100 mikrog/Wo sc., 800 mg Rebetol
 - 4 Wochen laborchemisches/virologische Ansprechen (evr)
 - NW, Anämie (80g/l), PegIntron 80 mikrog, Rebetol 600 mg
 - 4 Monate Ansprechen-Therapieende (response)

- Nachkontrollen 3 & 6 Monaten mit anhaltendem Ansprechen (sr)

Chronische Hepatitis C

PEG IFN und RBV (Genotyp 2/3)

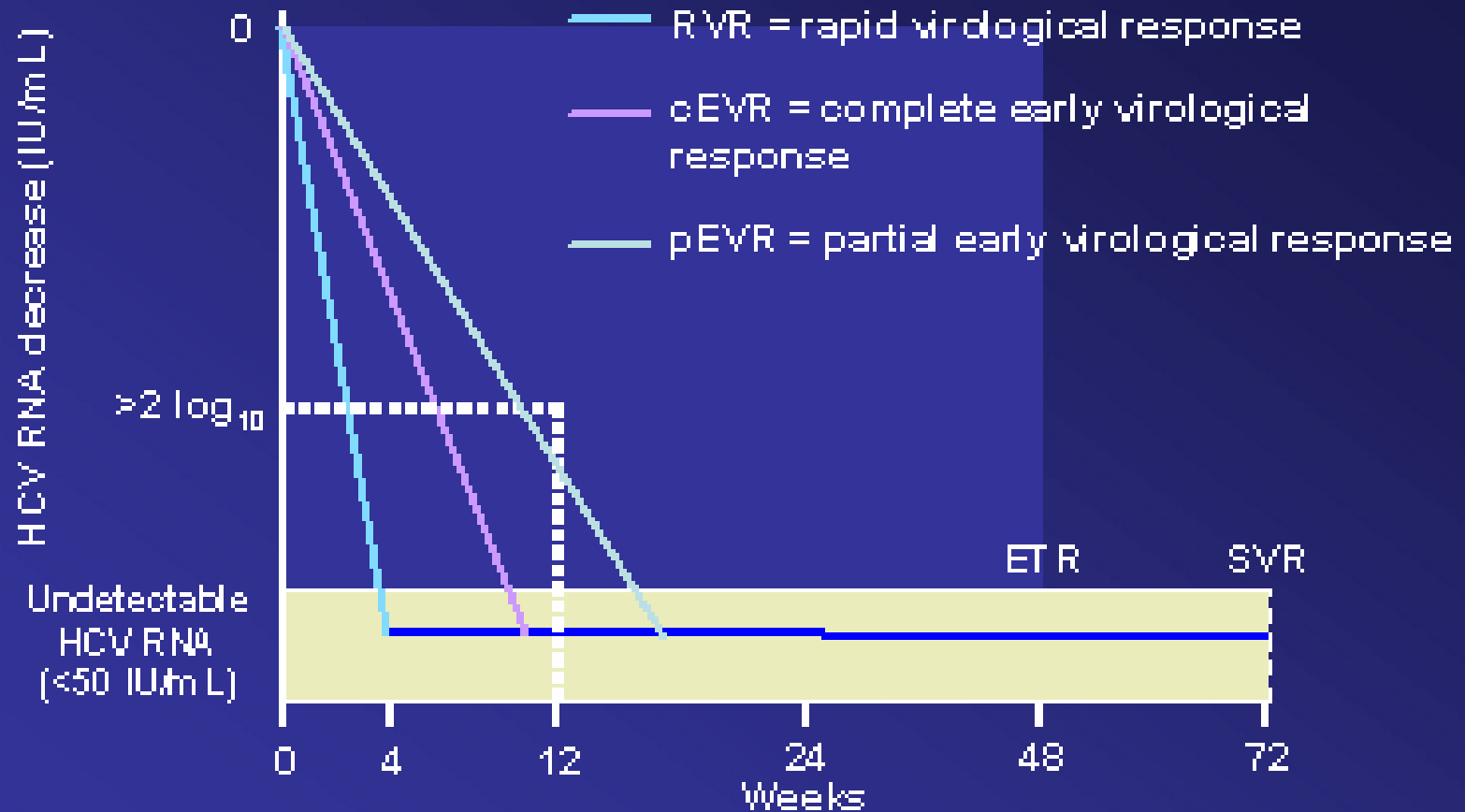


Chronische Hepatitis C Therapie

- Genotyp 1:
 - 48 Wochen (RBV 1200 mg)
- Genotyp 2&3:
 - 24 Wochen (RBV 800mg)

Chronische Hepatitis C

Dynamik der Virämie unter Therapie



Chronische Hepatitis C

Individualisierung der Behandlung

- Genotyp 1: **48** Wochen (RBV 1200 mg)
- Genotyp 2&3: **24** Wochen (RBV 800 mg)

- Genotyp 1: **24** Wochen (RBV 1200 mg)
- Genotyp 2: **16** Wochen (RBV 800 mg)
 - Viruselimination rasch (4 Wochen nwb)
 - Viruslast tief (<600'000 Kopien/ml)
 - Keine fortgeschrittene Lebererkrankung
 - Fibrosescore 1 bis 2
- Alle Genotypen: **72** Wochen (RBV 800-1200 mg)
 - Viruselimination langsam (4 und/oder 12 Wochen nwb)
 - Fibrosescore 3 bis 4

Zusammenfassung CHC

- Individualisierung Therapie
 - Therapiedauer
 - Ribavarindosis

Bessere Compliance

Weniger Nebenwirkungen

Bessere Ansprechraten (bis 80%)

- Zukunft
 - Kombinationsbehandlungen mit Interferonen (tiefere Dosis) und neuen Molekülen

Chronische Hepatitis C

Schwierig zu behandelnde Patienten

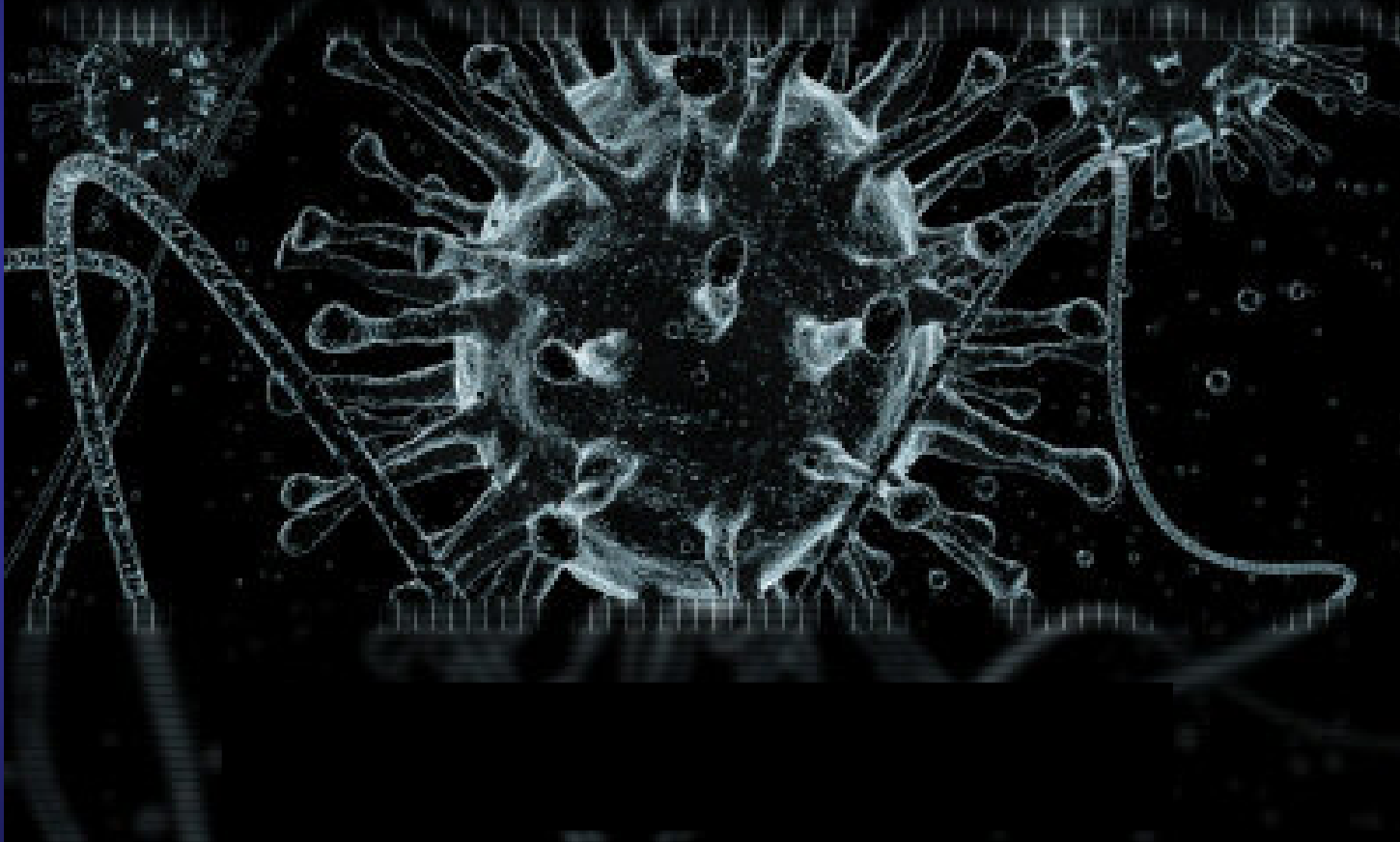
- Suchtpatienten
 - St.n.IVD, fortgesetzter Drogenkonsum, Methadon
- Co infizierte Patienten (HIV, HBV, HCV)
- Fortgeschrittene Lebererkrankungen
- Relapsers und Non-Responders

Co infizierte Patienten HIV, HBV, HCV

- Problematik
 - Krankheitsprogression
 - Fibrose, Zirrhose, HCC
 - Hepatotoxizität durch ART
- Therapie
 - $< 800'000$ IU/ml
 - < 500 /mikrol, ohne oder (mit) ART
- **Case!** Interaktionen mit ART

**HIV für HBV und HCV screenen und
früh im Krankheitsverlauf behandeln**

Fragen?



- Team
- Schwerpunkte
- Praxis
- Klinik Im Park
- Patienteninformationen
- Ärztinformationen
- News**

Kunst in der Praxis
Fortbildung

7. Zürcheroberländer Gastro-Meeting 2007

Donnerstag 23. August 2007, 17.00 bis 19.40 Uhr

Chronische Diarrhoe-3 Fälle

Kolorektale Polypen

Neue Therapien

www.gastropneumo.ch
www.magen-darm-praxis.ch

inbar