



Der Anfang vom Ende der chronischen Hepatitis C? [CME]

Zusammenfassung: Neue Wirkstoffe mit neuen Wirkprinzipien eliminieren bei chronischer Hepatitis C nach den Ergebnissen erster Studien häufiger das Virus als die Standardtherapie mit Interferon alfa plus Ribavirin und Proteasehemmern der ersten Generation (Telaprevir und Boceprevir). Die neuen Wirkstoffe scheinen auch deutlich besser verträglich zu sein als die Proteaseinhibitoren der ersten Generation. Mit der Kombination neuer Wirkstoffe, z.B. Sofosbuvir plus Ledipasvir in einer Tablette und nur einmal täglicher Einnahme – also einer Therapie ohne Interferon-Injektionen und ohne Ribavirin – wurde bei deutlich kürzerer Therapiedauer und bei Infektionen mit unterschiedlichen Genotypen bei > 85% der Patienten eine komplette Viruselimination erreicht. Dies gelang auch bei Patienten mit bisher sehr geringen Erfolgchancen, z.B. solchen, die auf eine Therapie einschließlich eines Proteaseinhibitors nicht angesprochen hatten, Patienten, bei denen wegen einer psychischen Erkrankung Interferon alfa kontraindiziert ist, und bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose.

Weltweit sind ca. 170-200 Mio. Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus chronisch infiziert. Jährlich sterben mehr als 350.000 an den Folgen (1). In Deutschland ist die Hepatitis C mit ca. 0,5 Mio. chronisch Erkrankten die häufigste klinisch relevante chronische Virusinfektion. Es gibt sechs verschiedene Genotypen des Hepatitis-C-Virus, die regional unterschiedlich häufig sind. Der Genotyp 1 überwiegt weltweit.

Zur Geschichte der Hepatitis-C-Therapie: Vor einem Vierteljahrhundert wurde das Hepatitis-C-Virus entdeckt. Bis dahin fiel die Erkrankung unter die ungenaue Sammelbezeichnung „Non A, non B Hepatitis“. Zunächst war die chronische Virusinfektion nicht heilbar, dann kamen kleine therapeutische Erfolge durch Interferon alfa: bei ca. 15% der Patienten wurde das Virus anhaltend eliminiert (Sustained virological response = SVR). Die SVR ist das primäre Behandlungsziel. Durch Pegylierung von Interferon alfa (Peginterferon alfa) wurde die Pharmakokinetik und damit die Wirksamkeit verbessert. Mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin wurde die SVR auf ca. 50% gesteigert. 2011 wurden die beiden ersten Proteaseinhibitoren, Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Invivo®), zugelassen. Jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa plus Ribavirin (Dreifachkombination) wurden SVR von ca. 70% erzielt. Wir haben in den letzten Jahren über fast alle neuen Wirkstoffe zur Therapie der chronischen Hepatitis C berichtet: über die ersten Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir (2), über eine neue, direkt auf die Hepatitisviren wirkende Substanz, den HCV-NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor Daclatasvir in Kombination mit dem NS3-Proteaseinhibitor Asunaprevir (3) und zuletzt über den oral einzunehmenden

Inhalt

| | |
|---|----|
| Der Anfang vom Ende der chronischen Hepatitis C? . . . | 25 |
| Riociguat zur Behandlung der Pulmonalen Hypertonie | 28 |
| Dabigatran: Publikation zu Messungen von Blutkonzentrationen manipuliert | 30 |
| Nochmals: Mängel bei der Zulassung medizintechnischer Produkte | 30 |
| Effekt von Metformin auf die Myokardfunktion nach Herzinfarkt bei Nicht-Diabetikern | 32 |

Dosisangaben ohne Gewähr.

Nukleotid-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (4). Für Patienten, die auf eine Behandlung mit den bisher zugelassenen Wirkstoffen nicht ansprechen, wird es künftig Alternativen geben (s. Tab. 1 und 2). Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Leberzirrhose waren bisher schlecht oder gar nicht zu behandeln. Probleme gibt es auch bei Patienten, die wegen psychischer Erkrankungen kein Interferon erhalten sollten. Ziel der Behandlung der chronischen Hepatitis C ist die SVR, weil dadurch Folgeerkrankungen, wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom, vermindert werden können und somit auch die Letalität gesenkt werden kann. 2014 ist also für diese Infektion aus verschiedenen Gründen ein bemerkenswertes Jahr (5).

Neue Studienergebnisse: Anfang des Jahres wurden mehrere Studien mit neuen, sehr wirksamen und akzeptabel verträglichen Wirkstoffkombinationen veröffentlicht, und weitere werden sicher folgen. Zwei wollen wir exemplarisch besprechen, denn die immer komplexeren Kombinations-therapien (vgl. Tab. 2) können wahrscheinlich vereinfacht werden. In beiden offenen Studien wurde die Wirksamkeit der Kombination Sofosbuvir plus Daclatasvir (6) sowie Sofosbuvir plus Ledipasvir (7) untersucht und dies bei Patienten mit vorher unbehandelter sowie vorher erfolglos behandelter chronischer Hepatitis C. Daclatasvir (vgl. 3) und Ledipasvir sind die ersten HCV-NS5A-Replikations-Komplex-Inhibitoren. Sie können wie Sofosbuvir (vgl. 4) oral eingenommen werden.

In der ersten Studie (6; gesponsert von Bristol-Myers Squibb und Pharmasset), wurden zunächst 44 unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 und 44 unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 2 oder 3 randomisiert. Sie erhielten Daclatasvir 60 mg und Sofosbuvir 400 mg je einmal täglich oral mit bzw. ohne Ribavirin 24 Wochen lang. Die Studie wurde dann um weitere 123 Patienten mit chronischer Hepatitis C erweitert. Von diesen waren 82 unbehandelt und wurden nur 12 Wochen lang behandelt, und 41 Patienten waren zuvor erfolglos behandelt worden, einschließlich eines Proteaseinhibitors (Telaprevir oder Boceprevir plus Peginterferon alfa plus