

Auf neuen Wirkstoff warten oder gleich behandeln?

Neue Wirkstoffe für die Therapie bei chronischer Hepatitis C, Genotyp 1 in den Pipelines

European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

Symposium «The revolving alphabet soup of hepatitis viral infections», Berlin, 30. April 2013

Bereits die Proteaseinhibitoren der ersten Generation haben die Therapie der chronischen Hepatitis C vom schwer behandelbaren Genotyp 1 erheblich vorangebracht. Sie steigern die Heilungschancen um etwa 30 Prozent, unabhängig davon, ob die Patienten vorbehandelt sind und auf eine Vortherapie angesprochen haben. Nun steht eine Fülle neuer Wirkstoffe vor der Tür, die noch höhere Heilungsraten, weniger Resistenzen und rein orale, interferonfreie Regime bringen sollen.

.....
MANUELA ARAND

Bis die ersten Proteaseinhibitoren eingeführt wurden, bestand das Standardregime für chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infizierte Patienten für alle Genotypen aus pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin (P/R). Vor allem der Genotyp 1 liess sich damit jedoch schwer behandeln: Bei therapie-naiven Patienten lagen die Heilungsraten nur etwa bei 50 Prozent. Bei erfolglos vorbehandelten Patienten fielen sie noch schlechter aus. Wer überhaupt nicht auf die Vortherapie angesprochen hatte, durfte bei erneuter Therapie nur zu 5 Prozent mit Heilung rechnen. Als geheilt gilt ein Patient, wenn auch 24 Wochen nach Ende der Behandlung keine Virus-DNA mehr nachweisbar ist (sustained virological response, SVR).

Die Proteasehemmer der ersten Generation, Boceprevir und Telaprevir, verbessern die Erfolgchancen dramatisch, nämlich bei allen Patientengruppen um etwa 30 Prozent, wie Prof. Dr. Massimo Puoti, Mailand, berichtete. 8 von 10 therapie-naiven Patienten können geheilt werden, aber auch bis zu 40 Prozent der Nonresponder. Der Preis dafür: komplizierte Therapieregime mit komplexen Stoppregeln, zum Teil ausgeprägte Nebenwirkungen, vor allem Rash und Anämie, die ihrerseits gemagt werden wollen, sowie eine grosse Zahl potenzieller Arzneimittelinteraktionen. Zudem dürfen Proteasehemmer nicht in Monotherapie, sondern nur in der Dreifachkombination mit P/R gegeben werden, weil andernfalls eine rasche Resistenzentwicklung droht. Immerhin kann die Behandlung bei einem Gutteil der Patienten verkürzt werden, vor allem bei therapie-naiven und bei Personen mit Relapse, also bei jenen, die einen Rückfall erlitten haben, nachdem sie bei Therapieende Virus-RNA-negativ waren. Das reduziert natürlich auch den Zeitraum des Nebenwirkungs- und Interaktionsrisikos. Die Dreifachkombinationen stellen derzeit ganz klar den Goldstandard der Anti-HCV-Therapie für den Genotypen 1 dar. Die NS2/3-Protease sei nicht der einzige Punkt, an dem das HCV angreifbar sei, erklärte Prof. Puoti. An weiteren Wirkstoffklassen, vor allem an nukleosidischen und nukleotidischen Hemmstoffen der Polymerase, wird derzeit intensiv gearbeitet. Ausserdem werden Proteasehemmer der zweiten und dritten Generation entwickelt, die bei höherer Resistenzbarriere eine stärkere antivirale Potenz aufweisen. Es zeichnet sich bereits ab, dass mit diesen Wirkstoffen noch höhere Heilungsraten erzielt und noch mehr Patienten

verkürzt behandelt werden können. Sogar eine Therapiedauer von zwölf Wochen erscheint inzwischen realistisch – bei der aktuellen Tripletherapie beträgt die Mindestdauer 24 Wochen. Quadrupeltherapien sind in Arbeit, die früheren Nullrespondern deutlich höhere Heilungschancen vermitteln sollen, auch wenn die Studien bisher zu klein sind, um valide Schlüsse zu ziehen. Auch der Wunschtraum vieler Ärzte und Patienten, auf Interferon und seine Nebenwirkungen verzichten zu können, ohne höhere Resistenzraten zu riskieren, scheint sich zu erfüllen. Besonders vielversprechend erscheint der Polymeraseinhibitor Sofosbuvir: Hoch potent und gering resistenzgefährdet, erzielte er in kleinen Studien in Kombination mit Ribavirin SVR-Raten bis zu 100 Prozent. Ausserdem scheint er auch gegen Genotyp 3 zu wirken, den nächsten Problemerkandidaten auf der Liste. Angesichts dieser grossen Zahl vielversprechender Optionen stellt sich die Frage: Wer sollte heute behandelt werden, bei wem lohnt sich das Warten auf die neuen Wirkstoffe? Für Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Hannover, sind Patienten mit Relapse, aber auch therapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem Leberschaden Kandidaten für die Soforttherapie. Erstere, weil ihre Heilungschancen auch bei verkürzter Therapie so gut stehen, Letztere, weil es gilt, die Progression der Leberfibrose zu verhindern. Warten würde er bei Patienten mit geringer Leberpathologie, weil diese Patienten nichts versäumen, wenn sie nicht sofort behandelt werden. Unverzichtbar für eine solche Strategie ist eine saubere Erfassung des Leberschadens, notfalls auch per Leberbiopsie. ❖

Manuela Arand