

Hepatitis C: Auf dem Weg zur Heilung ohne Interferon

Neue Substanzen verändern die Therapie grundlegend

2014 war ein aufregendes Jahr für Hepatologen. Mit den neuen Substanzen zur Behandlung der Hepatitis C ist es erstmals gelungen, eine chronische Virusinfektion auf medikamentösem Weg mit hoher Zuverlässigkeit zu eradizieren. In den kommenden Monaten sind neue Zulassungen zu erwarten, die mit interferonfreien Therapien Heilungsraten jenseits der 90 Prozent versprechen.

Das Jahr 2014 markierte auch ein Jubiläum – vor 25 Jahren war das Hepatitis-C-Virus (HCV) als Verursacher einer damals «Non A Non B» genannten Hepatitis entdeckt worden. Mittlerweile wurden sechs Genotypen beschrieben, von denen der in Westeuropa und den USA verbreitetste Genotyp 1 bis vor Kurzem am schwierigsten zu behandeln war. Man schätzt die Zahl der Infizierten weltweit auf rund 185 Millionen. Die Hepatitis C ist eine der Hauptursachen von Leberkarzinomen und tötet in den Industrienationen weit mehr Menschen als HIV. Eine Impfung ist in nächster Zeit nicht in Sicht. Nun ist die Hepatitis C jedoch die erste heilbare Virusinfektion geworden. Dazu Prof. Dr. med. Michael Manns von der Medizinischen Hochschule Hannover: «Die Elimination des Virus verlängert das Leben der Betroffenen und reduziert nicht nur die leberassoziierte Sterblichkeit, sondern auch die Gesamtmortalität. Der Kampf gegen Hepatitis C war über die

in Kombination mit Peginterferon alpha und Ribavirin zu Heilungsraten zwischen 29 und 83 Prozent. «Für zwei Jahre waren diese Kombinationen Standard. Sie zeigten gute Ansprechraten bei therapienaiven Patienten. Bei vorbehandelten HCV-Infizierten waren sie allerdings lange nicht so erfolgreich. Hinzu kamen die durchaus schwerwiegenden Nebenwirkungen dieser Substanzen, vor allem Anämie. Daher empfiehlt die Deutsche Gastroenterologische Gesellschaft seit 2014, sie nicht mehr zu verwenden», sagt Manns.

Neue Zulassungen revolutionieren die Therapie

Im Laufe des letzten Jahres wurden drei Substanzen zugelassen, die die Behandlung der HCV-Infektion grundlegend verändert haben. Auf den europäischen Markt kamen im Laufe des Jahres 2014 das Nukleotidanalogen Sofosbuvir (Januar), der Proteaseinhibitor der zweiten Generation Simeprevir* (Mai) und Daclatasvir* (August), der erste NS5A-Inhibitor; in der Schweiz kam 2014 Sofosbuvir auf den Markt. Die Daten aller drei Substanzen sprechen für sich. Mit Sofosbuvir wurden in der Neutrino-Studie in Kombination mit Peginterferon alpha und Ribavirin Heilungsraten von 90 Prozent beim

Genotyp 1, bei den übrigen Genotypen bis zu 100 Prozent gesehen (1). Manns: «Die Kombination von Sofosbuvir und Ribavirin wurde auch als erste interferonfreie Therapie mit erfreulichen Heilungsraten eingesetzt. Beim bis anhin schwer behandelbaren Genotyp 1 wirkt Sofosbuvir sehr gut, der schwer behandelbare Genotyp wurde nun Genotyp 3.» Der Nachteil des interferonfreien Regimes liegt in der von 12 auf 24 Wochen verlängerten Behandlungsdauer und den mit den neuen Substanzen einhergehenden Kosten.

Weniger Nebenwirkungen, kürzere Behandlung

Der Proteaseinhibitor Simeprevir verursacht im Gegensatz zu seinen Vorgängern keine Anämie und brachte in einer gepoolten Analyse der Studien Quest-1 und Quest-2 anhaltendes virologisches Ansprechen bei 80 Prozent der Patienten (2, 3). Manns: «Die Wirksamkeit von Simeprevir ist den Pro-

«Der Kampf gegen Hepatitis C war über die vergangenen 25 Jahre ein Meisterstück in Translationsforschung.»

vergangenen 25 Jahre ein Meisterstück in Translationsforschung. Der Weg führte von der Entdeckung des Virus über die Entwicklung diagnostischer Tests und immer besser werdende Therapieversuche bis zur Zulassung des ersten HCV-Proteaseinhibitors.»

In einem Vierteljahrhundert von der Grundlagenforschung in die Praxis

Die Arbeit mit dem HCV ging tief in die Bereiche der Grundlagenforschung. Voraussetzung für die Entdeckung des Lebenszyklus von HCV waren einmal Methoden, das Virus in vitro zu vermehren und Kopien (Replicons) seiner RNA herzustellen. Damit wurden die Protease, die Polymerase und das einzigartige, für die Replikation von HCV wichtige Phosphoprotein NS5A als potenzielle Angriffspunkte für Therapien identifiziert. Diese Einsichten ermöglichten die Entwicklung und schliesslich die Markteinführung der ersten spezifischen HCV-Proteaseinhibitoren. Boceprevir und Telaprevir, die seit 2011 verfügbar sind, wirken beim HCV-Genotyp 1 und führen

*in der Schweiz noch nicht zugelassen (Stand 5.1.2015)

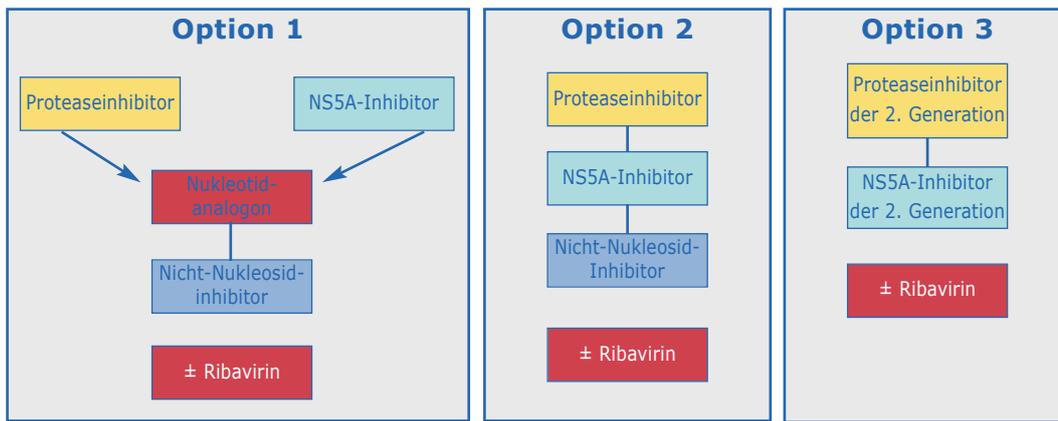


Abbildung: Interferonfreie Kombinationen der Zukunft

teaseinhibitoren der ersten Generation nicht weit überlegen. Allerdings ist die Verträglichkeit viel besser, und die Behandlungsdauer konnte auf 24 Wochen reduziert werden.» In einer kleinen Phase-II-Studie wurden Sofosbuvir und Simeprevir als interferonfreie Kombinationstherapie untersucht. Die Heilungsraten lagen in dieser Studie je nach Subgruppe zwischen 90 und 100 Prozent, wobei Patienten mit Zirrhose nicht schlechter ansprachen als solche ohne Zirrhose (4, 5). Als Ergebnis dieser Studie ist in Europa die Fixkombination Sofosbuvir und Simeprevir seit Mai 2014 für Patienten mit Interferonintoleranz, die dringend behandelt werden müssen, verfügbar.

Die Ansprechraten für den NS5A-Inhibitor Daclatasvir waren in den Studien besonders bei Genotyp 4 ausgezeichnet, beim Genotyp 1a jedoch bei Weitem nicht so gut (6). Manns: «Es wurde sehr schnell verstanden, dass die Zukunft interferonfrei sein wird. Daclatasvir hat sich mittlerweile auch in Kombinationen ohne Interferon bewährt und ist mit dem Inhibitor der Serinprotease NS3 Asunaprevir beim in Japan vorherrschenden Genotyp 1b besonders wirksam. Diese Kombination ist daher mittlerweile in Japan zugelassen. Eine EU-Zulassung ist jedoch nicht in Sicht.» In einer kleinen Studie hat die Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir bei Patienten, die auf die alten Proteaseinhibitoren nicht angesprochen haben, zu Heilungsraten in der Region von 100 Prozent geführt (7). Limitierender Faktor sind wiederum die hohen Kosten der 24-wöchigen Therapie.

Leitlinien werden nur noch online publiziert

Die Entwicklungen in der Behandlung der Hepatitis C vollziehen sich gegenwärtig so rasant, dass in kurzen Abständen neue Empfehlungen und Leitlinien publiziert werden. «Es wird derzeit nur online veröffentlicht, denn sobald etwas gedruckt ist, ist es auch schon wieder überholt», sagt Manns. Diskutiert wird die Rolle, die Interferon in der aktuellen Situation noch spielt. Für Interferon sprechen die breite Verfügbarkeit und die geringen Kosten, dagegen das Risiko von Depression und Anämie unter Therapie. Kontraindikationen wie eine fortgeschrittene Zirrhose oder Thrombopenie können den Einsatz von Interferon verhindern.

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) hat 2014 Empfehlungen für die Behandlung von HCV-Patienten publiziert (siehe *Kasten*) (8). Diese sehen vor, dass grundsätzlich bei allen Infizierten eine Therapie in Betracht gezogen werden sollte. Patienten mit signifikanter Fibrose sollten bevorzugt behandelt werden. Bei Patienten mit geringgradiger Fibrose ist eine Therapie gerechtfertigt. Ist keine oder allenfalls eine leichte Erkrankung vorhanden, sollen Indikationsstellung und Timing der Behandlung individualisiert werden. Manns: «Mit anderen Worten heisst das: Diese Patienten können warten.» Eine kompensierte Zirrhose bedeutet eine klare Indikation zur Therapie, sofern diese nicht aus anderen Gründen kontraindiziert ist, um mittel- und langfristige Komplikationen zu vermeiden. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose sollten, so die EASL, interferonfreie Therapien bevorzugt eingesetzt werden. Unabhängig von einer virologischen Heilung sollte eine bereits eingetretene Zirrhose zu regelmässigen Kontrollen auf ein hepatozelluläres Karzinom führen.

Vorgehen bei Lebertransplantation

Manns betont, dass die neuen therapeutischen Möglichkeiten unbedingt eingesetzt werden sollten, um Reinfektion und Hepatitisrezidiv nach einer Lebertransplantation zu verhindern. Eine Studie, die bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und Leberkarzinom den Einsatz von Sofosbuvir und Ribavirin vor der Transplantation untersuchte, fand bei 64 Prozent keine Reinfektion nach der Transplantation. Patienten, die sehr gut auf die Behandlung ansprachen (also 30 Tage HCV-frei waren), blieben fast ausnahmslos auch nach der Transplantation HCV-frei (9). «Das ist wichtig, denn Hepatitis C ist in der westlichen Welt die häufigste Ursache für Lebertransplantationen. Daher empfiehlt die EASL bei Patienten, die ungefähr dem Kollektiv der Studie entsprechen, eine antivirale Behandlung vor der Transplantation», erläutert Manns.

Hepatitis-C-Guidelines online

Die neuen Hepatitis-C-Guidelines der European Association for the Study of the Liver (EASL) wurden im April 2014 publiziert – erstmals nur online, damit sie in Anbetracht der kommenden Entwicklungen rasch angepasst werden können. Sie finden sie entweder direkt via QR-CODE oder unter: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline

Zu Patienten, die mit dekompensierter Zirrhose auf ihre Transplantation warten, gibt es bis anhin keine Daten. Eine Behandlung mit Sofosbuvir und Rivabirin wird in ausgewählten, spezialisierten Zentren durchgeführt, sollte allerdings nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Mit ersten Ergebnissen wird, so Manns, in Kürze gerechnet. Kommt es nach der Transplantation zu einer Reinfektion, sollte dringend eine Therapie in Erwägung gezogen werden. Manns: «Nach einer Reinfektion verläuft die Fibrose schneller. In manchen Fällen entwickelt sich innerhalb von Monaten eine Zirrhose. In dieser Situation ist eine interferonfreie Therapie vorzuziehen. Tacrolimus oder Cyclosporin können ohne Änderung der Dosis mit allen heute für die HCV-Therapie verfügbaren Regimen kombiniert werden.»

Eine besonders schwierige Population stellen Patienten dar, die trotz dekompensierter Zirrhose nicht auf der Transplantationsliste stehen. Das komme vor allem in Ländern vor, in denen die Transplantation nicht verfügbar sei. Bei diesen Patienten handle es sich, so Manns, um die am schwierigsten zu behandelnde Population überhaupt. Eine interferonfreie Therapie sollte angeboten werden. Allerdings hält die EASL fest, dass zu Wirksamkeit, Sicherheit und realistischen Therapiezielen die Daten fehlen und die Behandlung daher nur in ausgewählten Zentren und vorzugsweise in klinischen Studien erfolgen sollte.

Auf dem Weg in eine interferonfreie Zukunft

Interessant dürfte für Hepatologen auch die nahe Zukunft werden. Denn zahlreiche neue Medikamente befinden sich in der Pipeline der pharmazeutischen Industrie oder stehen bereits kurz vor der Zulassung. Manns: «Die Zukunft wird interferonfrei sein. Aber wie wird sie aussehen? Wir können von einer Wirksamkeit der Therapien jenseits der 90 Prozent ausgehen. Mit signifikanten Toxizitäten ist nicht zu rechnen. Einmal tägliche Einnahme wird die Regel sein, die Behandlungsdauer wird, schon aus Gründen der Compliance, so kurz wie möglich sein. Und die Therapie wird einfach und bei allen Genotypen wirksam sein. Ein Problem wird freilich der Zugang zu diesen Medikamenten bleiben.»

Für interferonfreie Kombinationen sind drei Schemata denkbar (siehe Abbildung). Ein Schema beruht auf einem Nukleotidanalogen im Zentrum, das mit einem Proteaseinhibitor und/oder einem NS5A-Inhibitor kombiniert wird. Möglicherweise kann noch ein Nicht-Nukleosid-Inhibitor hinzugefügt werden. Schema zwei basiert auf einem Proteaseinhibitor in Kombination mit einem NS5A-Inhibitor und möglicherweise einem Nicht-Nukleosid-Polymeraseinhibitor. Eine dritte Möglichkeit stellt schliesslich die Kombination eines Proteaseinhibitors der zweiten Generation mit einem NS5A-Inhibitor der zweiten Generation dar. Alle diese Regime können mit Ribavirin ergänzt werden (10).

Orale Kombinationstherapien

Manns: «Wo stehen wir also 2015? Wir werden mindestens zwei rein orale Kombinationstherapien haben. Allein das «New England Journal» hat im April 2014 sechs Publikationen über die neuen Therapien publiziert.» Erwartet wird die Fixkombination von Sofosbuvir mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir, die in den USA bereits zugelassen ist. Die Behandlungsdauer beträgt 8 bis 24 Wochen.

In der Schweiz bereits zugelassen ist das sogenannte 3D-Regime, bestehend aus dem Proteaseinhibitor Paritaprevir – coformuliert mit Ritonavir – in Kombination mit dem NS5A-In-

hibitor Ombitasvir und dem Nicht-Nukleosid-Polymeraseinhibitor Dasabuvir. Eine Behandlung soll 12 bis 24 Wochen dauern. Manns betont, dass mit diesen beiden Regimen je nach Patientengruppe Heilungsraten zwischen 90 und 100 Prozent beobachtet werden (11). Ribavirin wird nicht mehr benötigt, und für die leicht zu behandelnden Patienten werden 8 Wochen Therapie genügen (12). «Die Frage ist, ob wir mit den neuen Kombinationen die Therapie noch weiter verkürzen können», sagt Manns.

Erfolge auch in schwierigen Populationen

Spektakuläre Erfolge konnten auch in schwierigen Populationen erreicht werden. So wurden mit dem 3D-Regime bei Patienten mit Zirrhose Heilungsraten von 94,2 (Genotyp 1a) beziehungsweise 100 Prozent (Genotyp 1b) nach 24 Wochen Behandlung gesehen (13). Mit diesen neuen Fixkombinationen werde, so Manns, die Zeit der gegenwärtig oft verwendeten Off-label-Kombinationen sehr bald enden. In naher Zukunft sei mit Fixkombinationen zu rechnen, die bei Einnahme einer Tablette pro Tag bei allen Genotypen hochwirksam seien. Manns: «Der Traum heisst «one pill fits all», und diese Pille sollte weltweit verfügbar und finanzierbar sein.»

Reno Barth

Referenzen:

1. Lawitz E et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013; 368 (20): 1878–1887.
2. Jacobson IM et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 384 (9941): 403–413.
3. Manns M et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 384 (9941): 414–426.
4. Sulkowski M et al. Once-daily simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 prior null responders with Metavir Fo-2: COSMOS study subgroup analysis. 49th EASL, 9–13 April 2014, London. Oral abstract O7.
5. Lawitz E et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype 1 prior null-responder/treatment-naïve patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with Metavir F3-4 (cohort 2). 49th EASL, April 9–13, 2014, London. Late breaker oral abstract 165.
6. Hezode C et al. Daclatasvir, an NS5A Replication Complex Inhibitor, Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naïve HCV-Genotype 1 or 4 Patients: Phase 2b COMMAND-1 SVR12 Results. *AASLD Nov 9–13, 2012, Boston.*
7. Sulkowski MS et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014; 370 (3): 211–221.
8. www.easl.eu/_clinical-practice-guideline
9. Curry MP et al. Pretransplant Sofosbuvir and Ribavirin to Prevent Recurrence of HCV Infection after Liver Transplantation. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Washington, DC, November 1–5, 2013. Abstract 213.
10. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014; 146 (5): 1176–1192.
11. Afdhal N et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *Engl J Med.* 2014; 370 (20): 1889–1898.
12. Kowdley KV et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014; 370 (20): 1879–1888.
13. Poordad F et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014; 370 (21): 1973–1982.

Quelle: «Viral hepatitis C: Optimal management today and in the near future», Vortrag im Rahmen der Opening Plenary Session der 22. UEG-Week vom 18. bis 22. Oktober 2014 in Wien.