

Standardtherapie mit neuen DAA

Interferonfrei zu hohen Heilungsraten bei Hepatitis C

Das Datenmaterial zu den neuen direkten antiviralen Agenzien (DAA) wird immer umfangreicher. Die Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C, unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung oder von eventueller Koinfektion mit dem HI-Virus.

Erst 1989 wurde das Hepatitis-C-Virus (HCV) überhaupt entdeckt, 2015 können wir sagen: Eine chronische Hepatitis C ist heilbar! Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, ergänzte einleitend, dass der Begriff Heilung als anhaltende Virusfreiheit im Sinne einer negativen HCV-RNA im Serum definiert werde. Als Parameter für die Heilung bei chronischer Hepatitis C werde heute die sogenannte Sustained Virological Response, SVR, nach 12 Wochen (SVR-12) herangezogen. Im Gegensatz dazu könne durch adäquate Behandlung einer Hepatitis-B- und HIV-Infektion die virale Aktivität zwar supprimiert, das Virus aber nicht gänzlich eliminiert werden, so Zeuzem, der damit wesentliche Unterschiede aufzeigte.

SVR-12-Raten im Schnitt bei 96 Prozent

«Grundlage für den Durchbruch in der HCV-Therapie war die Entwicklung von neuen, hoch wirksamen DAA», sagte Zeuzem. «Damit können wir erstmals interferonfreie und für manche Patienten sogar ribavirinfreie Regime anbieten.» Gemäss einer Analyse, in der alle relevanten interferonfreien Phase-3-Studien bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion berücksichtigt wurden, liegen die SVR-12-Raten unter den neuen DAA bei 96 Prozent (1). Zeuzem fasste die in der zitierten Publikation genannten Vorteile der neuen DAA zusammen: «Die Behandlung ist von kurzer Dauer, sie wird gut vertragen und ist für therapienaive und vorbehandelte Patienten mit und ohne Zirrhose geeignet.» Als Beispiele für interferonfreie Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Hepatitis C nannte Prof. Dr. Jean-Michel Pawlotsky, Universität Paris-Est, das Nukleotidanalogen Sofosbuvir (SOF), das spezifisch die NS5B-HCV-RNA-Polymerase hemmt, sowie dessen Fixkombination mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir (LDV) (2, 3). Mit dieser Fixkombination LDV/SOF, die in der Schweiz Anfang 2015 zugelassen wurde, war erstmals eine orale DAA-basierte Behandlung ohne Ribavirin und/oder pegyliertes Interferon als «Single-pill»-Therapie – eine Tablette täglich – möglich (3). Grundlage für die Zulassung waren die Ergebnisse des ION-Studienprogramms, so Pawlotsky. Der primäre Endpunkt in den Studien ION-1, ION-2 und ION-3, die SVR-12, wurde in den ribavirinfreien Armen (n = 863) von 93 bis 99 Prozent der Patienten, unabhängig von Therapiedauer, Vorbehandlung und Ausmass der Leberschädigung, erreicht, das bei guter Verträglichkeit (4–7). Andere Studien bestätigen die Wirksamkeit der neuen DAA bei HCV-Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung. Prof. Dr. Marc Bourlière, Marseille, verwies zunächst auf die Dringlich-

keit: «Weltweit sind etwa 27 Prozent aller Leberzirrhosen und 25 Prozent aller hepatozellulären Karzinome auf eine chronische HCV-Infektion zurückzuführen» (8). Der französische Hepatologe fasste die Ergebnisse der multizentrischen und prospektiven SOLAR-1-Studie zusammen, die vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1- oder Genotyp-4-Infektion und der CTP-(Child-Turcotte-Pugh-)Klassen B und C sowie Post-Transplant-Patienten aller CTP-Klassen einschloss. Fazit am Beispiel der 24-wöchigen LDV/SOF+Ribavirin-Therapie: «98 Prozent der Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten eine SVR-12, wobei das Ansprechen mit einer deutlichen Verbesserung von gängigen Laborparametern wie Albumin, ALT, INR und Bilirubin einherging.» (9)

Auch bei fortgeschrittener Erkrankung wirksam

Ähnliche Trends zeigten sich bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit dekompensierter Zirrhose, wiederum dargestellt am Beispiel des Outcomes nach 24 Behandlungswochen (LDV/SOF +/- Ribavirin): 89 Prozent der Patienten mit CTP-B und 90 Prozent mit CTP-C erzielten eine SVR-12 (10). «Auch bei diesen Patienten war das virologische Ansprechen mit einer Verbesserung von Bilirubin, Albumin, MELD- und CTP-Scores assoziiert», bestätigte Bourlière. Schliesslich konnten 98 (Fo-F1) bis 67 Prozent (CTP-C) der Patienten mit Reinfektion der Transplantleber eine SVR-12 erzielen, wenn sie 24 Wochen lang mit LDV/SOF + Ribavirin behandelt wurden – wobei auch in diesem Kollektiv eine deutliche Verbesserung der leberassoziierten Laborparameter beobachtet wurde (11). Zudem wurden beim EASL in Wien die Ergebnisse der ION-4-Studie präsentiert, in der 96 Prozent der HCV/HIV-koinfizierten Patienten Ansprechraten erreichten, die mit jenen von HCV-monoinfizierten Populationen vergleichbar sind (12). Diese Studien bestätigen die Empfehlungen der aktualisierten EASL-Guidelines zur Behandlung der Hepatitis C (13). Prof. Dr. Graham R. Forster, Hepatologe am Queen-Mary-Spital der Universität London, fasste zusammen: «Eine interferonfreie DAA-basierte Therapie ist die beste Option bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-Patienten mit und ohne Zirrhose sowie bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion.»

Uli Kiesswetter

Quelle: «Conquering C – Going Beyond Cure.» Satellitensymposium der Firma Gilead im Rahmen der 50. Jahrestagung der European Association for the Study of the Liver (EASL), 24. April 2015 in Wien.

Referenzen:

1. Liang J, Ghany MG. Therapy of Hepatitis C – Back to the Future. *N Engl J Med* 2014; 370: 2043–2047.
2. siehe Fachinformation Sovaldi® in der aktuellen Fassung.
3. siehe Fachinformation Harvoni® in der aktuellen Fassung.
4. Afdhal N et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *New Engl J Med* 2014; 370: 1889–1898.
5. Afdhal N et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *New Engl J Med* 2014; 370: 1483–1493.
6. Kowdley KV et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *New Engl J Med* 2014; 370: 1879–1888.
7. Alqahtani S et al. Safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin for the treatment of patients with chronic HCV genotype 1 infection: an analysis of the phase 3 ION trials. Poster #1944, AASLD 2014.
8. Averhoff FM et al. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Suppl 1): S10–15.
9. Reddy KR et al. Ledipasvir and Sofosbuvir in Patients with Genotype 1 HCV and Compensated Cirrhosis: An Integrated Safety and Efficacy Analysis. *Hepatology* 2015. doi:10.1002/hep.27826.
10. Flamm SL et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. AASLD 2014; oral #239.
11. Reddy KR et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. AASLD 2014; oral #8.
12. Cooper C et al. A Single-Tablet Regimen of Ledipasvir/Sofosbuvir for 12 Weeks in HCV Genotype 1- or 4-Infected Patients With HIV-1 Co-infection: the Phase 3 ION-4 Study. EASL 2015; Abstract P1353.
13. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015, doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025.