

Hepatitis D

Hohe Suppressionsraten mit neuartigem Entry-Inhibitor

Als erster Vertreter einer neuen Substanzklasse von Entry-Inhibitoren hat sich Bulevirtide (Myrcludex B) in einer Studie der Phase IIb als effektiv bezüglich der Virussuppression sowie als gut verträglich erwiesen. In Kombination mit PEG-Interferon lieferte die neue Therapie die besten Ergebnisse, die bei Patienten mit einer Hepatitis-D/B-Koinfektion bisher erzielt wurden: Bei über der Hälfte der Behandelten konnte die Deltavirus-RNA-Konzentration langfristig unter die Nachweisgrenze gesenkt werden.

«D steht für diabolisch» – so beschrieb Prof. Heiner Wedemeyer aus Essen (D) die Situation, mit der sich Patienten und ihre Ärzte bisher bei der Diagnose einer Hepatitis D konfrontiert sahen. Diese Leberentzündung, der eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und dem sogenannten Delta-Virus zugrunde liegt, gilt als die schlimmste Form einer infektiösen Hepatitis. Sie wurde erstmals im Jahr 1977 beschrieben und betrifft heute nach aktuellen Schätzungen weltweit etwa 15 bis 20 Millionen Menschen aller Altersgruppen (1). Die Leberentzündung kann sowohl akut als auch chronisch verlaufen, tritt aber grundsätzlich nur bei Koinfektionen mit beiden Viren auf. Eine chronische HBV/HDV-Koinfektion ist häufig mit der raschen Entwicklung einer Leberzirrhose und mit einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom assoziiert (1). Zudem sind die derzeit verfügbaren Therapieoptionen nur begrenzt (2) – als einzige bisherige Option ist die Interferontherapie bei etwa jedem vierten Patienten wirksam, eine parallele Hepatitis-B-Therapie ist dabei obligatorisch.

Als neues Therapieprinzip wurde der Entry-Inhibitor Bulevirtide entwickelt. Die Substanz blockiert die Kopplung der Delta-Viren an das Membranpeptid NTCP (Natrium-Taurocholat-Kotransport-Polypeptid) und verhindert so die Virusaufnahme in die Leberzellen. Dadurch werden die Infektion weiterer Leberzellen verhindert und eine Erholung des Lebergewebes ohne weitere Zellinfektionen ermöglicht.

Die klinische Effektivität einer Kombinationstherapie aus Bulevirtide und pegyliertem Interferon alpha 2a (PEG-IFN- α 2a) wurde in der Phase-IIb-Studie MYR203 bestätigt, deren 72-Wochen-Daten von Wedemeyer auf der diesjährigen EASL-Jahrestagung in Wien vorgestellt wurden: Insgesamt 60 Patienten mit HBV/HDV-Koinfektion wurden in vier Therapiegruppen randomisiert: Die Therapie mit PEG-IFN (1 \times wöchentl. 180 μ g s.c.) wurde entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit zwei unterschiedlichen Bulevirtide-Dosierungen (1 \times tgl. 2 mg bzw. 5 mg s.c.) durchgeführt; die vierte Gruppe erhielt eine Monotherapie mit Bulevirtide (1 \times tgl. 2 s.c.). Alle Gruppen erhielten die Therapie über 48 Wochen. Als primärer Endpunkt

wurde der Anteil der Patienten mit HDV-RNA unter der Nachweisgrenze nach 72 Wochen – also 24 Wochen nach Therapieende – bestimmt.

In Woche 72 war die PEG-IFN-Monotherapie mit einer medianen HDV-RNA-Reduktion um 0,26 log und einer ALT-Normalisierung bei 1 von 15 Patienten (7%) assoziiert. Unter der Bulevirtide-Monotherapie lag die mediane HDV-RNA-Reduktion bei 1,08 log, und der ALT-Wert wurde bei 3 von 15 Patienten (20%) normalisiert. Demgegenüber erzielten die beiden Kombinationstherapiegruppen eine mediane HDV-RNA-Reduktion um 1,48 beziehungsweise 4,04 log; eine Normalisierung ihrer ALT-Spiegel erreichten 12 von 30 Patienten (40%).

Die Verträglichkeit der Therapie erwies sich dabei als gut, und es wurde keine schwere Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Gabe von Bulevirtide berichtet.

«Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Bulevirtide eine vielversprechende Therapie für die chronische HDV-Infektion darstellt», so das Fazit von Wedemeyer. Die vorliegenden Daten seien die besten, die jemals in einer Studie zur Therapie der Hepatitis D erzielt worden seien. «Die Kombination von Bulevirtide mit PEG-Interferon hat das Potenzial, bei manchen Patienten die HBV/HDV-Koinfektion zu heilen.» ▲

Adela Žatecky

Referenzen:

1. Koch C et al.: Pathogenesis of and new therapies for hepatitis D. *Gastroenterology* 2019; 156(2): 451–476.e1.
2. Rizetto M et al.: Targeting hepatitis D. *Semin Liver Dis* 2018; 38(1): 66–72.

Quelle: General Session III beim 54. Jahrestreffen der European Association for the Study of the Liver (EASL), 10.–11. April 2019 in Wien.