DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 46, S. 11a; Ausgabe 02 / 2012

Chronische Hepatitis C Genotyp 1 – neue, direkt auf die Viren wirkende Arzneimittel

In Deutschland sind ca. 0,5 Mio. Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert, die meisten mit dem Genotyp 1. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko, eine Leberzirrhose oder/und ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln und leiden manchmal auch unter schwer behandelbaren Autoimmunphänomenen (1, 2). Unter diesen Aspekten ist es ein dringliches Ziel, die chronische Infektion zu heilen. Wir hatten über Fortschritte durch die kürzlich zugelassenen Proteaseinhibitoren Telaprevir (3-5) und Boceprevir (4, 6) berichtet. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Gabe dieser neuen Wirkstoffe zur Standardtherapie die anhaltende Virus-Elimination (Sustained Virologic Response = SVR) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 von ca. 50% auf 70% gesteigert werden kann (5, 6). Jetzt wurden in einer Pilotstudie zwei neue, direkt auf die Viren wirkende Substanzen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 eingesetzt, die auf eine Standardtherapie mit Peginterferon plus Ribavirin nicht angesprochen hatten (Non-Responder; 7).

In diese Phase-IIa-Studie wurden 21 Non-Responder mit Genotyp-1-Infektion eingeschlossen. Diese Patienten hatten praktisch keine Chance, durch eine Wiederholung der Standardtherapie (Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin) von der Infektion befreit zu werden. Elf Patienten erhielten nach Randomisierung 24 Wochen lang den NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor Daclatasvir (einmal 60 mg/d) plus den NS3-Proteaseinhibitor Asunaprevir (zweimal 600 mg/d; Gruppe D+A) und zehn Patienten zusätzlich die Standardtherapie (Gruppe D+A+S). Endpunkt dieser Pilotstudie war die SVR zwölf Wochen nach Absetzen der Behandlung.

Bei allen zehn Patienten der Gruppe D+A+S war die HCV RNA 12 Wochen nach Ende der Therapie und bei neun Patienten auch noch 24 Wochen nach Ende der Therapie nicht mehr nachweisbar (10 IU/ml = SVR). In der Gruppe D+A hatten vier Patienten eine SVR 12 und 24 Wochen nach Ende der Therapie. Bei sechs Patienten entwickelten die Hepatitis-Viren eine Resistenz gegen beide Wirkstoffe. Ein weiterer Patient dieser Gruppe hatte nach Ende der Behandlung ein Rezidiv. Die häufigste beobachtete UAW war Diarrhö. Erwähnenswert ist, dass 90% aller Patienten den IL28B-Genotyp hatten, der mit schlechtem Ansprechen auf die Standardtherapie korreliert ist (8). Die Studie zeigt klar, dass sich bei der Kombination Daclatasvir plus Asunaprevir ohne gleichzeitige Standardtherapie häufig Resistenzen gegen beide Wirkstoffe entwickeln. Bei Kombination mit der Standardtherapie wird dies verhindert. Bei den sechs Patienten, die eine Resistenz gegen Daclatasvir und Asunaprevir entwickelt hatten, konnte auch durch eine anschließende Standardtherapie keine SVR erreicht werden.

Fazit: Bei chronischer Hepatitis C können neue Wirkstoffe (hier die Kombination des NS5A-Replikationskomplex-Inhibitors Daclatasvir mit dem NS3-Proteaseinhibitor Asunaprevir) zusätzlich

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

zur Standard-Kombinationstherapie PEG-Interferon alfa-2a plus Ribavirin die Heilungsraten offenbar noch weiter erhöhen. Unter der Kombination von Daclatasvir plus Asunaprevir *ohne zusätzliche Standardtherapie* sind die Ergebnisse wegen Resistenzbildung gegen die beiden neuen Wirkstoffe schlecht.

Literatur

1. Rosen, H.R.: N. Engl.J. Med. 2011, **364**, 2429. Link zur Quelle
2. AMB 2012, **46**,14. Link zur Quelle
3. AMB 2009, **43**, 36. Link zur Quelle
4. AMB 2010, **44**, 68. Link zur Quelle
5. AMB 2011, **45**, 51. Link zur Quelle
6. AMB 2011, **45**, 44. Link zur Quelle
7. Lok, A.S., et al.: N.Engl. J. Med. 2012, **366**, 216. Link zur Quelle
8. AMB 2010, **44**,85b. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.