

Hepatitis C: Behandlung von erfolglos vortherapierten sowie unbehandelten Patienten mit ABT-450/r- und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin

Über neue Wirkstoffe zur Behandlung der chronischen Hepatitis C haben wir kürzlich ausführlich berichtet (1). Für die meisten fehlen jedoch noch Phase-III-Studien. Kürzlich wurde Sofosbuvir zugelassen, das erste Arzneimittel einer neuen Wirkstoffklasse, der Nukleosid-Polymerase-Inhibitoren.

Besonders für Patienten, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben, gab es bisher keine optimalen Behandlungsmöglichkeiten. Diese Patienten können in drei Gruppen eingeteilt werden: 1. "Relapser" sind Patienten, die während der Behandlung zunächst in der HCV-PCR negativ, danach aber wieder positiv geworden sind; 2. die "Partial Responder", bei denen während der Behandlung die HCV-RNS um mindestens zwei Logstufen abgefallen ist und 3. die "Non-Responder", bei denen die Viruslast nie um zwei Logstufen oder mehr abgefallen ist. Bei einer erneuten Therapie mit den zurzeit zugelassenen Wirkstoffen (Triple-Therapie mit Peginterferon, Ribavirin, Protease-Inhibitor) ist die Ansprechrate wie folgt: 69-88% bei den Relapsern, 40-59% bei den Partial Respondern und 29-33% bei Non-Respondern (2, 3).

ABT-450 ist ein neuer Protease-Inhibitor (NS3/4A; vgl. 1), dessen Wirksamkeit durch niedrig dosiertes Ritonavir (Hemmer von CYP3A4) verstärkt wird. Damit reicht eine einmalige Einnahme am Tag aus, um hohe Wirkspiegel aufrecht zu erhalten. Dasabuvir (ABT-333; vgl. 1) ist ein neuer nicht-nukleosidischer HCV-RNS-Polymerase-Inhibitor. In die von AbbVie gesponserte SAPPHIRE-II-Studie (4) wurden Patienten zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen, die eine chronische HCV-Infektion (Genotypen 1a und 1b) hatten und erfolglos mit Peginterferon plus Ribavirin vorbehandelt waren. Die Patienten durften keine Leberzirrhose haben. Zur Zeit des Einschlusses in die Studie sollte die Viruslast > 10.000 IU/ml betragen. Es gab viele Ausschlusskriterien, u.a. eine Koinfektion mit HIV oder HBV, sowie eine Vorbehandlung mit einem Protease-Inhibitor.

Insgesamt 394 Patienten wurden in 76 Zentren in Australien, Nordamerika und Europa rekrutiert. Die Studie war randomisiert (3:1), doppelblind und plazebokontrolliert. Patienten des Verum-Arms bekamen über 12 Wochen ABT-450/r-Ombitasvir (150 mg ABT-450 plus 100 mg Ritonavir plus 25 mg Ombitasvir in einer Tablette) plus zweimal täglich 250 mg Dasabuvir plus 1000 oder 1200 mg Ribavirin/d. Der primäre Endpunkt der Studie war die anhaltende Viruselimination (Sustained virological response = SVR) 12 Wochen nach Ende der Therapie im Vergleich zu der SVR-Rate von 65% in einer historischen Kontrolle.

Im Verum-Arm hatten 286 von 297 Patienten (96,3%) eine SVR (95%-Konfidenzintervall: 94,2%-98,4%) und zwar 95,3% (82 von 86) der Relapser, 100% (65 von 65) der Partial Responder und 95,2% (139 von 146) der Non-Responder. Zwischen den Genotypen 1a und 1b gab es keinen Unterschied. In der Verum-Gruppe wurde häufiger Hautjucken angegeben (13,8%) im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (5,2%; $p = 0,03$), und häufiger entwickelte sich eine Anämie (4,7% vs. 0,3%), was vermutlich auf Ribavirin zurückzuführen ist.

In einer zweiten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie wurde die gleiche Wirkstoffkombination bei 631 *nicht vorbehandelten* Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 geprüft (5). Die SVR lag auch hier > 95%.

Fazit: In diesen beiden multizentrischen Studien zur Hepatitis C wurde mit einer neuen Interferon-freien und insgesamt kurzen Therapie sowohl bei nicht vorbehandelten wie auch bei erfolglos vorbehandelten Patienten eine Ansprechrate von > 95% erreicht.

Literatur

1. AMB 2014, **48**,25. [Link zur Quelle](#)
2. Bacon, B.R., et al. (HCVRESPOND-2 = Retreatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and PegIntron/Rebetol 2): N. Engl. J. Med. 2011, **364**, 1207. [Link zur Quelle](#)
3. Zeuzem, S., et al.(REALIZE): N. Engl. J. Med. 2011, **364**, 2417 [Link zur Quelle](#) . AMB2011, **45**, 51. [Link zur Quelle](#)
4. Zeuzem, S., et al.(SAPPHIRE-II): N. Engl. J. Med. 2014, **370**, 1604. [Link zur Quelle](#)
5. Feld, J.J., et al.(SAPPHIRE-I): N. Engl. J. Med.2014, **370**, 1594. [Link zur Quelle](#)