

## Therapie der chronischen Hepatitis C ist wirksamer und einfacher geworden

Über die deutlichen Fortschritte in der Therapie der chronischen Hepatitis C haben wir mehrfach berichtet (1-3). Bei sehr vielen Patienten kann jetzt eine „anhaltende Viruselimination“ (SVR = Sustained Viral Response) erreicht werden, wenn auch die Kosten hierfür sehr hoch sind (4). Neben guter Wirksamkeit sind für die Patienten aber auch die Zahl der einzunehmenden Tabletten, die Therapiedauer und die Nebenwirkungen wichtig. Mit der Wirkstoff-Kombination Ledipasvir plus Sofosbuvir (Harvoni®) in einer nur einmal täglich einzunehmenden Tablette kann innerhalb von 12 Wochen bei fast allen Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 eine SVR erreicht werden (2). Der Genotyp 1 ist in Deutschland der häufigste. Für andere Genotypen, die in Deutschland wesentlich seltener sind, waren so einfache Therapien bisher nicht verfügbar. Nun wurden zwei von Gilead Sciences finanzierte Phase-III-Studien publiziert, in denen die Wirksamkeit der Kombination von Sofosbuvir plus Velpatasvir in einer Tablette täglich bei chronischer Hepatitis C mit verschiedenen Genotypen geprüft wurde (5, 6).

In die erste Studie (5) wurden insgesamt 740 Patienten mit chronischer Hepatitis C mit den Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 eingeschlossen, darunter auch Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Die Randomisierung erfolgte ca. 5:1 gegen Plazebo. Die Patienten der Verum-Gruppen (n = 624) erhielten 400 mg Sofosbuvir (Nukleotid-Polymerase-Inhibitor) plus 100 mg Velpatasvir (neuer NS5A-Inhibitor; vgl. 3) in einer Tablette einmal täglich für 12 Wochen, die der Plazebo-Gruppe (n = 116) entsprechend eine Tablette ohne Wirkstoffe. Die Patienten des Genotyps 5 wurden wegen der Seltenheit nicht randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie war die SVR 12 Wochen nach Beendigung der Therapie.

Von den 624 Patienten der Verum-Gruppen hatten 34% den Genotyp 1a, 19% den Genotyp 1b, 17% den Genotyp 2, 19% den Genotyp 4, 6% den Genotyp 5 und 7% den Genotyp 6. Insgesamt waren 8% Schwarze, 19% hatten eine kompensierte Zirrhose, und 32% der Patienten waren schon vorbehandelt. Fast alle Patienten erreichten die SVR (618 von 624; 99%). Im Einzelnen: Genotyp 1a: 206 von 210 (98%); Genotyp 1b: 117 von 118 (99%); Genotyp 2: 104 von 104 (100%); Genotyp 4: 116 von 116 (100%); Genotyp 5: 34 von 35 (97%) und Genotyp 6: 41 von 41 (100%). Zwei Patienten mit Genotyp 1 hatten einen Rückfall. Keiner der 116 Patienten, die Plazebo einnahmen, hatte eine SVR.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten insgesamt bei 15 Patienten (2%) in den Verum-Gruppen und bei keinem in der Plazebo-Gruppe auf. Am häufigsten waren Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nasopharyngitis und Übelkeit. Eine Patientin in der Verum-Gruppe mit Genotyp 1a (52 Jahre) unterbrach die Therapie frühzeitig nach 16 Tagen wegen einer Angstattacke. In der Plazebo-Gruppe unterbrachen 2 von 116 (2%) die Therapie frühzeitig wegen erhöhter Aminotransferase-Werte (AST).

Sie überschritten vorher festgelegte Werte. In den Verum-Gruppen traten Hämoglobinwerte 10 g/dl bei 2 Patienten und Lymphozytenwerte zwischen 350 und 500/mm<sup>3</sup> bei 3 Patienten auf, dagegen bei keinem in der Plazebo-Gruppe. Die individuellen Nebenwirkungen insgesamt unterschieden sich wenig in den beiden Gruppen.

In der zweiten Studie wurden Patienten mit chronischer Hepatitis C mit den Genotypen 1-6 und dekompenzierter Leberzirrhose (Child-Pugh-Turcotte Stadium B) eingeschlossen (6). Die meisten dieser 267 Patienten (78%) hatten eine Infektion mit Genotyp 1, 15% Genotyp 3, die übrigen hatten die anderen Genotypen. Die Patienten wurden 1:1:1 in 3 Gruppen randomisiert: Sofosbuvir plus Velpatasvir, Sofosbuvir plus Velpatasvir plus Ribavirin jeweils für 12 Wochen oder Sofosbuvir plus Velpatasvir für 24 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war ebenfalls die SVR 12 Wochen nach Beendigung der Therapie.

In diesem schwierig zu behandelnden Kollektiv war die SVR in der Gruppe 12 Wochen Sofosbuvir plus Velpatasvir insgesamt, d.h. alle Genotypen zusammen genommen, 83% (95%-Konfidenzintervall = CI: 74%-90%); in der Gruppe 12 Wochen Sofosbuvir plus Velpatasvir plus Ribavirin betrug sie 94% (CI: 87%-98%) und in der Gruppe 24 Wochen Sofosbuvir plus Velpatasvir 86% (CI: 77%-92%). Bei Patienten mit Genotyp 3-Infektion scheint sich die zusätzliche Behandlung mit Ribavirin besonders günstig auszuwirken. Allerdings trat in dieser Gruppe Anämie als bekannte Nebenwirkung häufiger auf.

**Fazit:** Die früher komplizierte Behandlung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ist einfacher geworden: Mit einer Wirkstoffkombination (hier Sofosbuvir plus Velpatasvir) in einer Tablette pro Tag konnte bei fast allen Patienten innerhalb von 12 Wochen eine anhaltende Viruselimination (SVR) erreicht werden. Bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose erhöht die zusätzliche Therapie mit Ribavirin die SVR von 83% auf 94%.

## Literatur

1. AMB 2013, **47**,28b. [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2014, **48**,61a. [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2014, **48**,25. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2015, **49**,16DB01. [Link zur Quelle](#)
5. Feld, J.J., et al.(ASTRAL-1): N. Engl. J. Med. 2015. [Link zur Quelle](#)
6. Curry, M.P., et al.(ASTRAL-4): N. Engl. J. Med. 2015. [Link zur Quelle](#)