DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 53, S. 39; Ausgabe 05 / 2019

Klinische Endpunkte bei Patienten mit chronischer Hepatitis C nach Therapie mit direkt wirkenden antiviralen Substanzen

Man geht davon aus, dass 1% der Weltbevölkerung (71 Mio. Menschen) mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert ist und jährlich 400.000 Menschen an den Folgen dieser Erkrankung sterben (1). Schwerwiegende Folgen der chronischen Hepatitis C sind Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom (HCC). Wir haben mehrmals über die gute Wirksamkeit der neuen direkt wirkenden antiviralen Substanzen bei der chronischen Hepatitis C berichtet (vgl. 2). In diesen Studien wurde als Endpunkt in der Regel die anhaltende Viruselimination als Surrogatmarker für einen günstigen klinischen Verlauf verwendet. Dies wurde auch immer wieder kritisiert und in einer Studie sogar über eine Zunahme von HCC nach Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Substanzen berichtet (vgl. 3). Nun erschien erstmals eine große Studie, in der die Inzidenz von Tod, HCC und dekompensierter Leberzirrhose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C unter dieser Therapie verglichen wurde mit Patienten ohne diese Therapie (4).

Methodik: Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde in 32 Zentren in Frankreich durchgeführt und von folgenden staatlichen Institutionen bzw. pharmazeutischen Herstellern direkt wirkender antiviraler Wirkstoffe finanziert: France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites, Agence Nationale de la Recherche, Direction Générale de la Santé, MSD, Janssen, Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb und Roche. Es wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine chronische Hepatitis C hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit zusätzlicher chronischer Hepatitis B, dekompensierter Leberzirrhose, manifestem HCC, transplantierter Leber sowie Patienten, die mit Interferon-Ribavirin vorbehandelt waren. Die Endpunkte waren: Tod aus allen Ursachen, HCC und dekompensierte Leberzirrhose. Der Zusammenhang zwischen diesen Endpunkten und den direkt wirksamen antiviralen Substanzen wurde in einem Zeit-abhängigen „Cox proportional hazard model“ untersucht. Die Patienten wurden bis Januar 2018 nachverfolgt. Die mediane Beobachtungszeit betrug 33 Monate.

Ergebnisse: Zwischen August 2012 und Dezember 2015 kamen 10.166 Patienten für die Studie in Frage. Bei 9.895 (97%) Patienten waren Nachbeobachtungsdaten verfügbar, so dass sie in die Analyse eingeschlossen werden konnten. 7.344 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum mit direkt wirkenden antiviralen Substanzen behandelt, und 2.551 Patienten blieben aus nicht mitgeteilten Gründen unbehandelt. Während der Beobachtungsphase starben 218 Patienten (129 Behandelte, 89 Unbehandelte), 258 entwickelten ein HCC (187 Behandelte, 71 Unbehandelte), und 106 entwickelten eine dekompensierte Leberzirrhose (74 Behandelte, 32 Unbehandelte). Die Exposition gegenüber direkt wirkenden antiviralen Substanzen war mit einem erhöhten Risiko für HCC (nicht korrigierte Hazard Ratio = nkHR: 2,77; 95%-Konfidenzintervall = CI: 2,07-3,71) und dekompensierter Leberzirrhose

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

assoziiert (nkHR: 3,83; CI: 2,29-6,42). Nach Anpassung an möglicherweise die Endpunkte beeinflussende Einflussgrößen, wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, geographische Herkunft, Infektionsweg, Fibrose-Score, HCV-Behandlung naiv, HCV-Genotyp, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie sowie einem Modell für Endstadien-Berechnung bei Patienten mit Leberzirrhose war die Exposition gegenüber direkt wirksamen antiviralen Substanzen jedoch mit einer geringeren Inzidenz von Tod aller Ursachen (korrigierte HR: 0,48; CI: 0,33-0,70) und geringerer Inzidenz eines HCC (korrigierte HR: 0,66; CI: 0,46-0,93) assoziiert. Die Behandlung führte nicht zu einer häufigeren Dekompensation der Leberzirrhose (korrigierte HR: 1,14; CI: 0,57-2,27).

Fazit: Die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln ist mit einer Reduktion der Letalität und der Inzidenz des HCC assoziiert und sollte daher die therapeutische Entscheidung maßgeblich beeinflussen.

Literatur

1. WHO Global hepatitis report, 2017. Link zur Quelle
2. AMB 2014, **48**, 25 Link zur Quelle . AMB 2014, **48**, 53a Link zur Quelle . AMB 2015, **49**, 91. Link zur Quelle
3. AMB 2017, **51**, 86a. Link zur Quelle
4. Carrat, F., et al. (HEPATHER = Therapeutic option for hepatitis B and C: a French cohort): Lancet 2019, **393**, 1453. 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.