DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 55; Ausgabe 07 / 2024

Die Kombinationstherapie Interferon alfa plus Bulevirtid verbessert die virologischen Ergebnisse bei Hepatitis D [CME]

Das Hepatitis D-Virus (HDV) ist ein nur beim Menschen natürlich vorkommendes, defektes Virus, dessen Aktivität vom gleichzeitigen Vorhandensein des Hepatitis B-Surface-Antigen (HBSAg) abhängig ist. Wir hatten 2023, anlässlich der Publikation der MYR 301-Studie, über die Besonderheiten des Virus und der Hepatitis D berichtet und die Ergebnisse der Studie mit dem ersten spezifischen Wirkstoff Bulevirtid (Hepcludex®) vorgestellt [1]. Zudem hatten wir darauf hingewiesen, dass durch die Kombination des neuen, direkt gegen das Virus gerichteten Wirkstoffs mit einer Immunmodulation durch Interferon alfa-2a die klinischen Ergebnisse möglicherweise verbessert werden können. Nun wurde zu diesem Aspekt eine erste Phase-IIb-Studie publiziert [2].

Methodik: In diese offene, randomisierte Studie wurden Patienten mit PCR-positiver Hepatitis D eingeschlossen, bei denen die Transaminasen bis zum 10-fachen der Norm erhöht waren. Ausschlusskriterien waren eine Leberzirrhose im Stadium B oder C und Thrombozyten-Zahlen unter 90.000/mm^3. Patienten durften in den 6 Monaten zuvor kein Interferon erhalten haben. Die Randomisierung erfolgte 1:2:2:2 in 4 Behandlungsgruppen: 1. s.c. Peginterferon alfa-2a (180 µg pro Woche) für 48 Wochen (Interferon-alleine-Gruppe; n = 24); 2. s.c. Bulevirtid (2 mg/d für 96 Wochen kombiniert mit s.c. Peginterferon alfa-2a (180 µg pro Woche) für die ersten 48 Wochen (niedrig dosierte Bulevirtid plus Interferon-Gruppe; n = 50); 3. s.c. Bulevirtid (10 mg/d für 96 Wochen kombiniert mit s.c. Peginterferon alfa-2a (180 µg pro Woche) für die ersten 48 Wochen (hoch dosierte Bulevirtid plus Interferon-Gruppe; n = 50); 4. s.c. Bulevirtid 10 mg/d für 96 Wochen (hoch dosierte Bulevirtid-alleine-Gruppe; n = 50). Die Randomisierung wurde hinsichtlich einer bestehenden Leberzirrhose stratifiziert. Alle Gruppen wurden nach Ende der Therapie 48 Wochen nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war eine negative PCR für HDV in Woche 24 nach Ende der Therapie. Der primäre Vergleich war vorgeplant zwischen der hoch dosierten Bulevirtid plus Interferon-Gruppe und der hoch dosierten Bulevirtid-alleine-Gruppe.

Ergebnisse: In Woche 24 nach Ende der Therapie war der HDV-RNA-Nachweis im Blut negativ: bei 17% der Patienten in der Interferon-alleine-Gruppe, bei 32% in der niedrig dosierten Bulevirtid plus Interferon-Gruppe, bei 46% in der hoch dosierten Bulevirtid plus Interferon-Gruppe und bei 12% in der hoch dosierten Bulevirtid-alleine-Gruppe. Beim primären vorher festgelegten Vergleich zwischen der hoch dosierten Bulevirtid-alleine-Gruppe und der hoch dosierten Bulevirtid plus Interferon-Gruppe ergab sich ein Unterschied von 34% (95%-Konfidenzintervall = KI: 15-50; p < 0,001), also ein klarer Vorteil zu Gunsten der Kombination von Interferon-alpha-2a mit Bulevirtid. In Woche 48 nach Ende der Therapie waren die Patienten in den Gruppen (in der Reihenfolge wie oben) anteilig weiterhin

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

negativ bei der PCR auf HDV-RNA im Blut: 25%, 26%, 46% und 12%. Die häufigsten Nebenwirkungen (NW) waren in allen vier Armen Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Die Mehrheit der unerwünschten NW waren Grad 1 und 2. Keiner der Patienten wurde HBsAg negativ.

Diese sorgfältige Studie gibt Hoffnung, dass eine zeitlich begrenzte Therapie das HDV dauerhaft eliminieren kann und dadurch die schlechte Prognose dieser Patienten hinsichtlich Entwicklung einer Zirrhose oder höhergradiger Leberschäden mit Entwicklung eines HCC verbessert wird. Allerdings wurde das HBsAg nicht eliminiert. Dies impliziert, dass HBsAg-induzierte Autoimmunerkrankungen durch diese Therapie nicht beseitigt werden.

Diskussion: Die Studie unterstützt unsere Einschätzung von 2011, also lange vor Verfügbarkeit von Bulevirtid, HDV-infizierte Patienten „off label“ 48 Wochen lang mit pegyliertem Interferon zu behandeln (vgl. [3]). Die aus den historischen Studien belegte „sustained response“ von 25% wurde auch in dieser Studie bestätigt. Die alleinige Therapie mit dem teuren direkt wirksamen antivralen Wirkstoff Bulevirtid scheint schlechter wirksam zu sein als die alleinige Therapie mit pegyliertem Interferon. Der Vorteil von Bulevirtid wird erst durch die Kombination mit pegyliertem Interferon erreicht. Erst jahrelange Nachbeobachtungen werden zeigen, ob der virologische Laborbefund „sustained response“ auch die klinische Prognose verbessert. Dass dies lange dauern kann, haben wir kürzlich für die Hepatitis C gezeigt, die viel häufiger ist und besser behandelt werden kann (vgl. [4]).

Fazit

Eine neue Studie zeigt, dass von Patienten mit chronischer Hepatitis D, die eine kombinierte Therapie mit dem direkt wirksamen antiviralen Wirkstoff Bulevirtid plus pegyliertem Interferon-alpha-2a erhalten, deutlich mehr eine anhaltende Elimination des Virus („sustained response“) erreichen als mit pegyliertem Interferon-alpha-2a allein: eine Steigerung von 25% auf 46%. Klinische Endpunkte wird es allerdings erst nach Jahrzehnten geben.

Literatur

1. Wedemeyer, H., et al. (MYR 301 = Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Participants With Chronic Hepatitis Delta): N. Engl. J. Med. 2023, 389, 22. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2213429. Vgl. AMB 2023, 57, 63. (Link zur Quelle)
2. Asselah, T. et al. (MYR 204 = Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Combination With Pegylated Interferon Alfa-2a in Participants With Chronic Hepatitis Delta): N. Engl. J. Med. 2024. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2314134 (Link zur Quelle)
3. AMB 2011, 45, 22. (Link zur Quelle)
4. AMB 2024, 58, 14. (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.