

Jetzt geht's in kleinen Schritten weiter

Die Interferon-freie Therapie der chronischen Hepatitis C ist im klinischen Alltag angekommen und sie scheint dort ebenfalls sehr gut zu wirken. Nun geht es erst mal in kleineren Schritten weiter. Auf diesem Kongress wurden viele Studien (auch mit neuen Substanzen) vorgestellt, doch zu vielen grundlegenden Fragen wie der optimalen Therapiedauer, dem Nutzen von Ribavirin usw. fehlen immer noch klare Antworten.

Mit über 10.000 Teilnehmern war dieses Liver Meeting die bisher größte Tagung der amerikanischen Lebergesellschaft AASLD. Im Mittelpunkt stand – wie nicht anders zu erwarten – die Hepatitis C. 2.950 Abstracts zu diesem Thema wurden eingereicht und 423 (!) Arbeiten angenommen. Leider liefen die Sitzungen zu Hepatitis C meist parallel zu anderen Bereichen wie Hepatitis B, Transplantation, NASH. Dennoch waren auch diese Sessions so gut besucht, dass manchmal zu wenig Sitzplätze vorhanden waren. Bei der Hepatitis C dominierten die Studien mit den in den USA zugelassenen Substanzen. Zum Zeitpunkt der Konferenz standen in den USA Sofosbuvir, Simeprevir und die Kombination Sofosbuvir/Ledipasvir zur Verfügung. Die Interferon-freie Kombination Simeprevir/Sofosbuvir war erst kurz zuvor im Rahmen einer Zulassungserweiterung zugänglich gemacht worden. Dabei wurde

anders als in Europa als Therapiedauer bei Zirrhose 24 Wochen empfohlen. Grundlage der Empfehlung war in den USA wie in Europa die COSMOS-Studie. Zur Kombination von Daclatasvir/Sofosbuvir gab es leider nur sehr wenige Daten, denn Daclatasvir ist in den USA nicht zugelassen und die Auswertung des europäischen Compassionate Use Programs läuft noch.

SVR RETTET LEBEN

Die Eradikation von HCV bessert den Verlauf der Lebererkrankung. Aus diesem Grund gilt die chronische Hepatitis C per se in den deutschen Leitlinien als Indikation zur Therapie. Nur das IQWiG hatte vor einigen Jahren die SVR nicht als klinisch relevanten Parameter anerkannt und harte Daten zu Morbidität und Mortalität gefordert. Die Metaanalyse von rund 130 Studien mit über 23.000 Patienten liefert nun Daten dazu. Die SVR

verminderte das 5-Jahres-Risiko zu sterben um 62-84%, das Risiko, ein HCC zu entwickeln um 68-79% und das Risiko einer Lebertransplantation um 90%. Bei Patienten mit Zirrhose und HIV/HCV-Koinfizierten waren der Nutzen sogar noch größer (Hill A et al., #44) (Abb. 1).

AMERIKANISCHE GUIDELINES

Auch die amerikanische Lebergesellschaft betont in ihren laufend aktualisierten Leitlinien (www.hcvguidelines.org), dass die Heilung allen Patienten nutzt (Ausnahme Lebenserwartung <12 Monate NICHT wegen Lebererkrankung). Dennoch empfiehlt sie angesichts der Limitation der Ressourcen des Gesundheitssystems zunächst Patienten mit dringlicher Indikation zu behandeln (höchste Priorität: Metavir F3 oder F4, Transplantierte, Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie mit Organbeteiligung). In die zweite Gruppe mit „hoher Priorität“ fal-

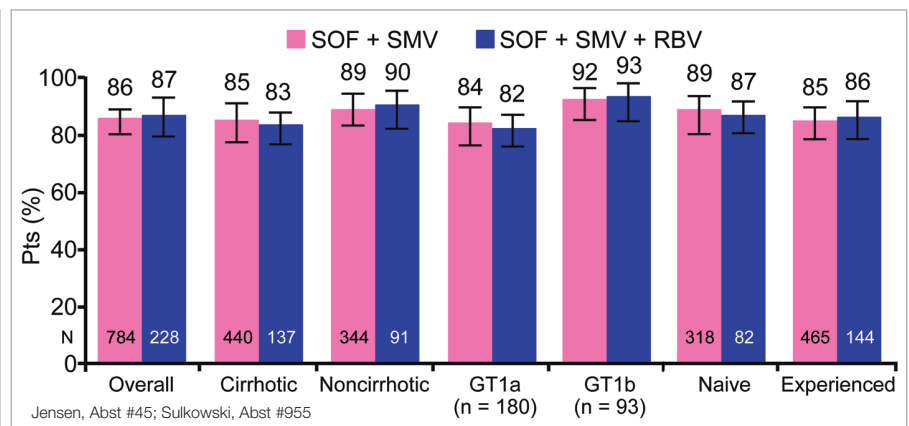
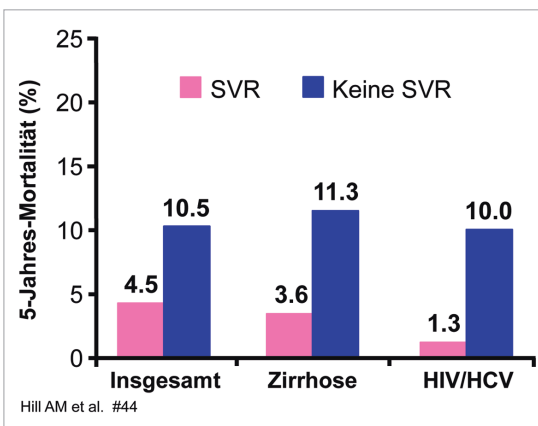


Abb. 1 Metaanalyse 129 Studien mit 23.000 Patienten. 5-Jahres-Gesamtmortalität SVR vs keine SVR

Abb. 2 Kohorte HCV-TARGET. SVR4-Rate nach Therapie mit Simeprevir/Sofosbuvir

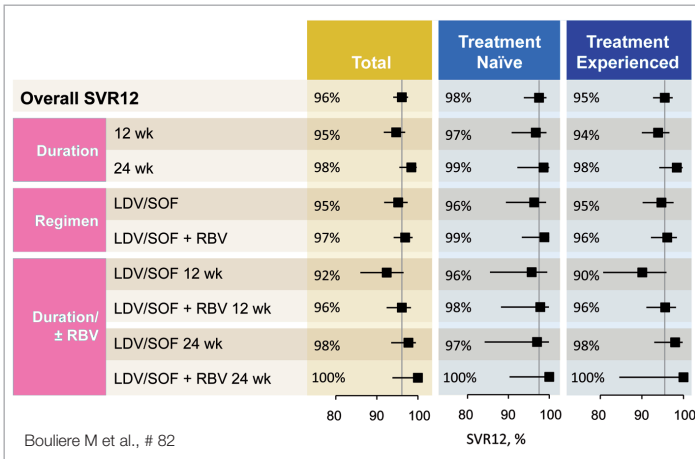


Abb. 3 Ledipasvir/Sofosbuvir bei GT1 mit Zirrhose. Einfluss von Therapiedauer und Ribavirin

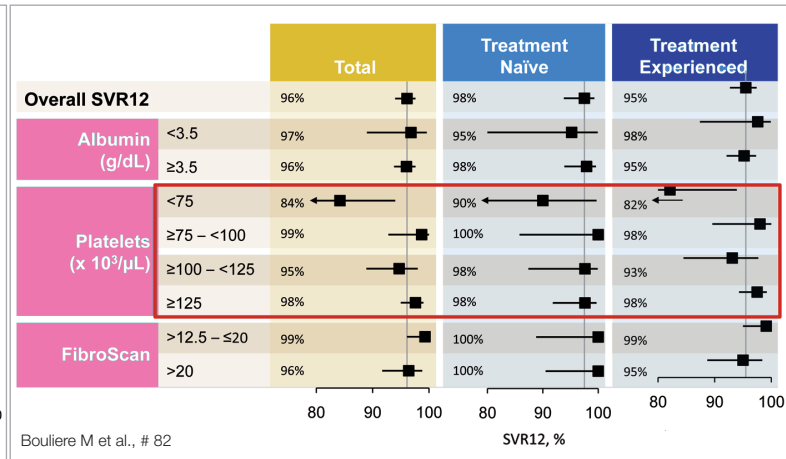


Abb. 4 Ledipasvir/Sofosbuvir bei GT1 mit Zirrhose. Einfluss von Albumin, Thrombozyten und Fibroscan

len unter anderem Patienten mit Metavir F2, HIV/HCV- und HBV/HCV-Koinfizierte. Ebenfalls als wichtige Therapiegruppe werden Patienten mit hohem Transmissionsrisiko genannt, nämlich MSM mit Risikoverhalten, aktive Drogengebraucher, Gefangene, Dialyse-Patienten. Diese Priorisierung wurde auf dem Kongress nicht in Frage gestellt, wenn auch hier und dort leise Kritik zu hören war.

In den kürzlich aktualisierten HIV-Leitlinien der HHS wird ebenfalls die Dringlichkeit der Behandlung der HIV/HCV-Koinfizierten aufgrund der rascheren Progredienz betont.

SVR TROTZ ZIRRHOSE

Vielen Studien haben erneut gezeigt, dass Zirrhotiker schwerer zu heilen sind. Dennoch finden sich auch hier in Studien SVR-Raten über 90%. Mit Spannung erwartet wurden somit die ersten Daten aus dem klinischen Alltag. In der TARGET-Kohorte wurden die Patienten, die im Rahmen des Compassionate Use-Programmes mit Sofosbuvir/Simeprevir behandelt wurden, zusammengefasst. Die Auswertung ergab eine SVR4 von über 80% bei den Zirrhotiker mit GT1a und über 90% bei denen mit GT1b (Abb. 2). Negative Prädiktoren waren neben

GT1a, ein früheres Tripletherapie-Versagen sowie eine frühere Dekompensation. Ribavirin hatte keinen Einfluss. Die Verträglichkeit war sehr gut und nur 2,3% der Patienten brachen wegen Nebenwirkungen ab (Jensen et al., #45; Sulkowski M et al., #955).

Sofosbuvir/Ledipasvir mit/ohne Ribavirin führte bei Zirrhotikern mit GT1 zu einer SVR-Rate von insgesamt 96%. Ribavirin und Subgenotyp hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis (n=513, gepoolte Analyse von mehreren klinischen Studien). Hinsichtlich der Therapiedauer schnitten 12 Wochen ohne Ribavirin bei den Vorbehandelten etwas schlechter ab als 12 Wochen mit Ribavirin oder 24 Wochen Therapie (90% vs 96% bzw. 98%). Ein negativer

Prädiktor waren niedrige Thrombozyten <75.000/μl – hier war jedoch die Patientenzahl gering (Abb. 3 und 4) (Bouliere M et al., #82). Bei Zirrhotikern mit früherem Tripletherapieversagen waren die SVR-

Raten nach 12 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin und 24 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir ohne Ribavirin mit rund 95% vergleichbar. Ursache für das Versagen war in allen Fällen ein Relaps (Bouliere M et al., #LB-6).

DEKOMPENSATION GEBESSERT

Selbst Patienten mit dekompensierter Zirrhose können behandelt und geheilt werden. In einer Pilot-Studie wurden 98 Patienten mit dekompensierter Zirrhose (59 CPTB, 49 CPTC, 95 GT1, 3 GT4) 12 bzw. 24 Wochen mit Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin behandelt. Die Heilungsraten waren mit 87% bei CPTB und 86% bei CPTC erfreulich hoch (Abb. 5). Bei den meisten Patienten besserte sich

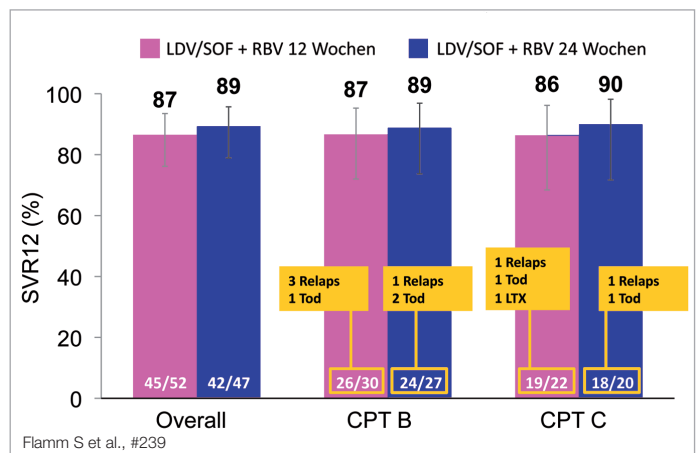


Abb. 5 Ledipasvir/Sofosbuvir bei dekompensierter Zirrhose GT 1 und 4

der CPT- und auch der MELD-Score. Die Therapiedauer hatte keinen Einfluss. Ursache des virologischen Versagens war bei allen Patienten ein Relaps. Gravierende Nebenwirkungen aufgrund der Medikation waren selten und meist Ribavirin-bedingt (Flamm SL et al., #239).

VIRUSKINETIK KEIN PRÄDIKTOR

Bei den neuen direkt antiviralen Medikamenten kennt man bislang nur wenige Prädiktoren für Therapieerfolg. Das frühere Ansprechen auf eine Interferonhaltige Therapie sowie die Viruskinetik haben keine Aussagekraft. Selbst bei Zirrhose hat der Zeitpunkt der vollen Virussuppression keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. Patienten, die in der Studie TURQUOISE II in der ersten oder erst in der achten Woche HCV-negativ waren, hatten die gleichen Heilungschancen (Sulkowski M et al., #1950).

TRANSPLANT-HEPATITIS

Die SVR-Raten bei Leber-Transplantierten sind kaum geringer als bei allen anderen Patienten. In der amerikanischen TARGET-Kohorte wurden 68 GT1-Patienten mit Sofosbuvir/Simeprevir mit/ohne Ribavirin behandelt wurden. 90% hatten die SVR4 erreicht. 6% hatten einen Relapse und nur 3% hatten

nicht angesprochen (Brown R et al., #LB-4). In einer weiteren Multicenter-Beobachtung wurde Sofosbuvir/Simeprevir 12 Wochen gegeben. Hier lagen die SVR-Raten bei über 90% – außer bei den Patienten mit GT1a und Zirrhose (SVR12 64%) (Pungpapong S et al., #9). Ribavirin hatte in beiden Analysen keinen Einfluss. Sofosbuvir/Ledipasvir wurde in einer prospektiven Studie an 223 Transplantierten 12 bzw. 24 Wochen jeweils mit Ribavirin gegeben. Die Heilungsraten waren bei den Patienten mit geringem Leberschaden (F0-F3) sowie bei den Zirrhotikern mit CPTA bei einer SVR12 von 96% sehr gut. Bei Patienten mit schwerster Lebererkrankung (CPT B und C) waren die SVR-Raten dagegen deutlich geringer (85% und 65%). Grund war in der Regel ein Relaps. Die Therapiedauer hatte hier interessanterweise keinen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der Behandlung – allerdings sind die Patientenzahlen klein. Die Verträglichkeit der Medikation war selbst bei fortgeschrittener Zirrhose sehr gut und der MELD-Score besserte sich (Reddy KR et al., #8).

GENOTYP 3

Als schwierig zu behandeln gilt nach wie vor auch der Genotyp 3. Eine Interferonfreie Option, die in Deutschland bereits zur Verfügung steht, ist Sofosbuvir/Daclatasvir. Mit dieser Kombination wurden in der Studie ALLY-3 152 Patienten (20% Zirrhose) 12 Wochen lang behandelt. Die SVR12 erreichten 96% der Patienten ohne Zirrhose (Naive 90%, Vorbe-

handelte 86%). Lediglich bei den Zirrhose-Patienten blieb der Erfolg mit einer SVR-Rate von 63% (Naive 58%, Vorbehandelt 69%) unbefriedigend (Abb. 6). (Anm. der Redaktion: In der deutschen Fachinformation wird empfohlen, Zirrhotiker mit Genotyp 3 24 Wochen zu behandeln.) Ursache des Therapieversagens war in der Regel ein Relaps. Nur in einem Fall kam es zum Versagen während der Therapie (Nelson DR et al., #LB-3). Hohe SVR-Raten bei GT3-Patienten ohne Zirrhose wurden auch nach 8 Wochen Sofosbuvir plus GS-5816 (NS5A-Inhibitor) in der Studie ELECTRON-2 beobachtet (Gane EJ et al., #79).

NEUE REGIME

Das 3D-Regime von Abbvie (PrOD = Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir) steht kurz vor der Zulassung. Das Studien-Programm umfasst alle relevanten Patientenkohorten, so auch Patienten mit Transplantat-Hepatitis. In der noch laufenden Studie CORAL-1 erreichten 97% der GT1-Patienten mit Transplantat-Hepatitis nach 24 Wochen 3DA-Kombination PrOD plus Ribavirin eine SVR. Nur in einem Fall kam es zum Relaps. Die Reduktion der Ribavirin-Dosis hatte keinen Einfluss auf den Therapieerfolg (Mantry P et al., #198). Interaktionen des Proteasehemmers mit den Calcineurin-Inhibitoren wurde in allen Studien ggf. durch Spiegel-gesteuerte Dosisanpassung ausgeglichen. Auf dem Kongress wurden auch Subanalysen und gepoolte Daten zur Kombination PrOD vorgestellt. In einer Zusammenfassung von vier Phase-3-Studien, in denen 1.058 Patienten mit GT1a behandelt wurden, erreichten ohne Zirrhose 96% mit Ribavirin und 90% ohne Ribavirin die SVR. Patienten mit Zirrhose wurden 12 bzw. 24 Wochen behandelt jeweils mit Ribavirin. Hier war die längere Behandlung besser (95% vs 89%) (Ever-

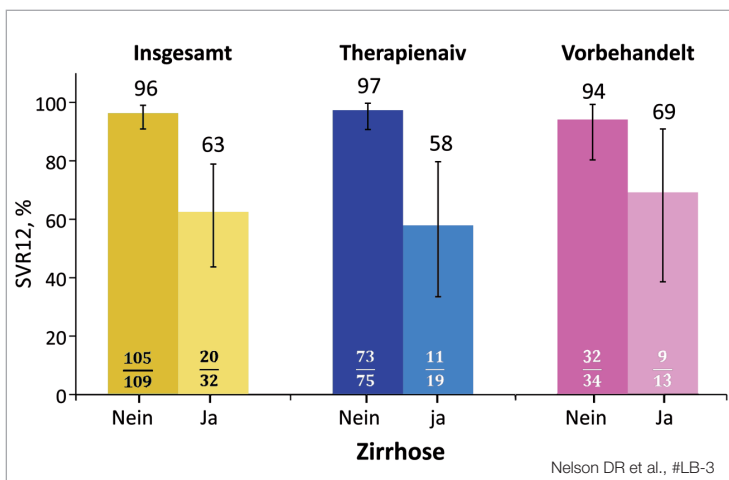


Abb. 6 ALLY 3: Sofosbuvir/Daclatasvir bei Genotyp 3. 34% der Zirrhotiker hatten eine Thrombozytenzahl <100.000/µl

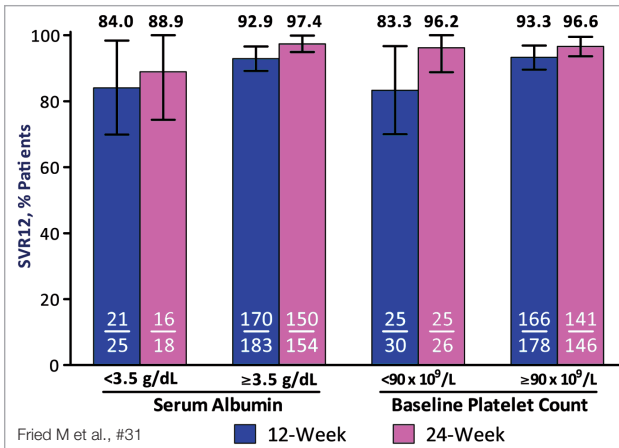


Abb. 7 TURQUOISE-II: Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir bei GT und Zirrhose. 12 vs 24 Wochen. Patienten mit wenig Thrombozyten profitieren von der längeren Therapie.

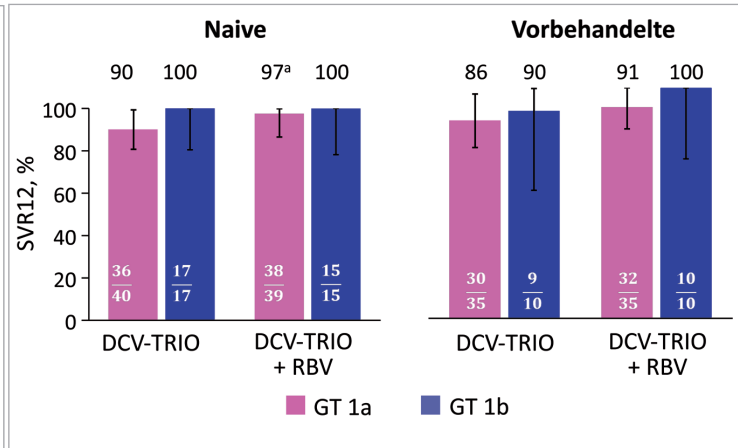


Abb. 8 UNITY-2. DAC-TRIO (Daclatasvir, Asunaprevir, Beclabuvir) bei Zirrhotikern mit GT1. SVR12 nach GT 1-Subtyp.

son GT et al., #83).

In TURQUOISE II wurden 380 Zirrhotiker mit GT1 12 oder 24 Wochen mit PrOD plus Ribavirin behandelt. Die SVR-Rate insgesamt war vergleichbar hoch (92% vs 96%). In der Subgruppenanalyse profitierten Patienten mit GT1a von der längeren Therapiedauer (87% vs 95%) sowie die Patienten mit Thrombozyten <90.000/µl (83% vs 96%) (Abb. 7). Aufschlussreich war die Analyse der Therapieversager. Diese deutet darauf hin, dass ein Zusammentreffen mehrerer ungünstiger Faktoren (insbesondere mehrere Parameter der fortgeschrittenen Zirrhose) das Risiko für ein Versagen erhöht und diese Patienten wohl von einer längeren Therapiedauer profitieren (Fried M et al., #31).

HIV/HCV-KOINFEKTION

Zur Wirksamkeit der HCV-Medikamente bei Koinfizierten wurden bislang stets eigene Studien gemacht. Grund war nicht nur das Interaktionspotential der anti-retroviralen Medikamente, sondern auch die schlechteren Heilungsraten bei HIV-Infizierten. Bei den neuen HCV-Medikamenten spielt jedoch der Immunstatus keine Rolle mehr und die SVR-Raten bei Mono- und Koinfizierten sind vergleich-

bar. So erreichten in der Studie ERADICATE nach 12 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir 49/50 Patienten mit GT1 und ohne Zirrhose die SVR. Nur bei einer Patientin kam es zu einem frühen Relaps. Bei einem weiteren Patienten kam es in Woche 36 zu einem Wiederauftreten von HCV. Die Untersuchung, ob es sich dabei um das gleiche Virus handelt oder eine Reinfektion, läuft noch (Townsend KS et al., #84).

OPIAT-SUBSTITUTION

Stabile Substitutionspatienten haben genauso gute Heilungschancen wie alle anderen. In einer Analyse wurden die Daten von 56 Patienten vorgestellt, die unter stabiler Substitution (Methadon bzw. Buprenorphin) an Phase-2- bzw. Phase-3-Studien mit der 3DA-Kombination von Abbvie PrOD mit/ohne Ribavirin teilgenommen hatten. 54/56 der Patienten (96%) erreichten die SVR. Zwei Patienten ohne SVR hatten die Therapie abgebrochen, einer wegen Non-Compliance, einer wegen eines Sarkoms. In keinem Fall kam es zum virologischen Versagen. Eine Dosisanpassung war weder bei der Substitution noch bei den Hepatitis-Medikamenten notwendig. Es traten keine Entzugserscheinungen auf (Puoti

M et al., #1938). Gleiches zeigte sich auch in der Subanalyse der Studien ION 1-3. Hier waren die SVR-Raten bei 8/12 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir mit/ohne Ribavirin in etwa vergleichbar (Jacobsen I et al., #1945).

SCHLECHTE NIERENFUNKTION

Bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion (GFR<30 ml/Min) sollte Sofosbuvir nicht eingesetzt werden. Diese Patienten Interferon-frei zu behandeln, ist daher derzeit nicht möglich. Eine neue Option könnte hier die PrOD-Kombination sein, denn in einer pharmakinetischen Untersuchung an Gesunden mit einer eingeschränkten GFR bis 15 ml/Min zeigte sich kein klinisch relevanter Einfluss der Nierenfunktionsstörung. Eine Dosisanpassung der antiviralen Kombination scheint nicht erforderlich zu sein (Khatri A et al., #238).

TRIO-THERAPIE

Eine Kombination in der Entwicklung, die voraussichtlich Ende 2015 zur Zulassung kommt, ist die TRIO-Kombination von Bristol-Myers Squibb. Sie besteht aus Daclatasvir (NS5A-Hemmer), Asunaprevir (Proteasehemmer) und Beclabuvir (nicht-nukleosidischer Polymerasehem-

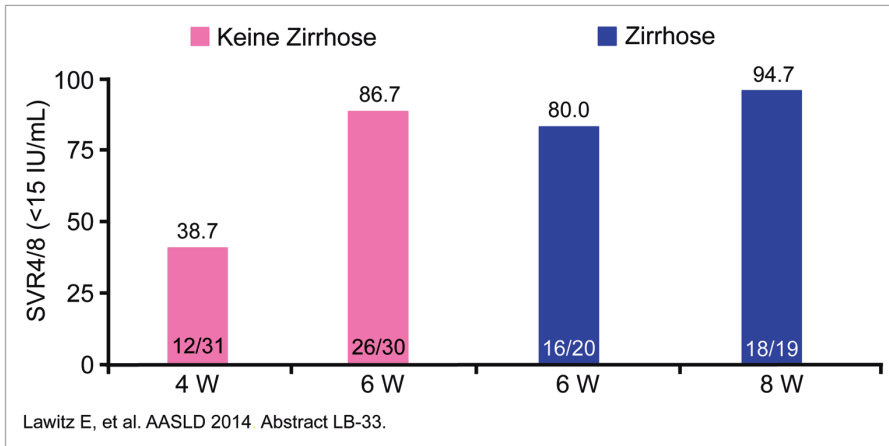


Abb. 9 C-SWIFT. Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir SVR4 bei 4 vs 6 Wochen bei GT ohne Zirrhose und 6 vs 8 Wochen bei GT mit Zirrhose

mer). Das Regime wirkt gegen alle Genotypen. In der Phase-3-Studien UNITY-1 erreichten 92% der Therapienaiven (98% GT1b und 90% 1a) sowie 89% der Vorbehandelten (100% GT1a und 85% GT1b) die SVR (Poordad F et al., #LB-7). An UNITY-2 nahmen GT1-Patienten mit Zirrhose teil. Sie wurden 12 Wochen lang mit TRIO mit/ohne Ribavirin behandelt. Die SVR-Raten lagen bei 98% bei den Naiven und bei 93% bei den Vorbehandelten (Abb. 8). In dieser Studie kam es im Ribavirin-Arm seltener zum Relaps. Mehrere Versager hatten Resistenz-assoziierte Mutationen, doch Polymorphismen vor Therapiebeginn hatten keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. Die Verträglichkeit war sehr gut (Muir A et al., #LB-2).

C-WORTHY

In Studien mit dem Namen C-usw. wird derzeit das Regime Grazoprevir (Proteasehemmer) plus Elbasvir (NS5A-Hemmer) der Firma MSD geprüft. In C-WORTHY wurden Patienten mit GT1 12 mit/ohne Ribavirin behandelt. In der aktuellen Analyse ging es um Therapienaive oder Nullresponder mit Zirrhose, die 12 bzw. 18 Wochen mit/ohne Ribavirin behandelt wurden. Weder die Therapie-dauer noch Ribavirin hatte Einfluss auf

die Heilung. Die SVR lag bei 91-100% (Lawitz G et al., #196).

KURZ, KÜRZER...

In einem anderen Arm der Studie C-WORTHY waren Patienten mit GT1a ohne Zirrhose mit Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir nur 8 Wochen lang behandelt worden. Das Ergebnis mit einer SVR von 83% war jedoch enttäuschend. Nun wurde in C-SWIFT eine 3er-Kombination geprüft und zwar Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir bei naiven Patienten ohne Zirrhose 4 vs 6 Wochen und bei Zirrhose 6 vs 8 Wochen. Die SVR-Raten bei Patienten ohne Zirrhose betragen 39% vs 87% und bei mit Zirrhose 80 vs 95%. Die ultrakurze Therapie war somit nicht befriedigend, doch die Verkürzung auf 6 bzw. 8 Wochen scheint mit einem potenten Regime kein großen Wirkverlust zu bedeuten (Abb. 9) (Lawitz E et al., #LB33).

Acht Wochen Sofosbuvir plus GS5816 (NS5A-Hemmer) mit/ohne Ribavirin, waren dagegen bei Patienten mit GT1 und GT2 nicht ausreichend. Die SVR-Raten bei Patienten mit GT 1 oder 2 ohne Zirrhose lagen bei 77-90%. Meist war es zum Relaps gekommen. Resistenz-assoziierte Polymorphismen bei Studienbeginn verminderten bei Patienten mit

GT2 den Therapieerfolg, nicht jedoch bei GT1. Ribavirin hatte keinen Einfluss (Tran TT et al., #80).

RE-THERAPIE MÖGLICH?

Was tun, wenn bei einem Patienten die Interferon-freie Behandlung nicht funktioniert? Ein viraler Durchbruch und auch ein Relaps sind häufig mit Resistenz-assoziierten Varianten (RAV) verbunden. Anders als bei HIV werden diese HCV-Varianten jedoch nicht archiviert und verschwinden nach ein bis zwei Jahren (Daten von Telaprevir/Boceprevir). Eine Re-Therapie mit dem gleichen Medikament scheint möglich zu sein – das zeigte zumindest eine kleine ältere Untersuchung an Patienten mit Telaprevir-Resistenz. In einer neuen Studie wurden jetzt Patienten mit GT1 (n=51) nach Versagen einer Sofosbuvir-haltigen Therapie 12 Wochen mit der Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin behandelt. Die SVR-Rate lag bei 98%. Kein Patient hatte bei Studienbeginn eine Sofosbuvir-relevante Resistenzmutation



Kongress in aller Kürze...

Negative Prädiktoren für Ansprechen sind ...

- ... Zirrhose
- ... GT3
- ... GT1a
- ... niedrige Thrombozyten bei Zirrhose
- ... mehrere ungünstige Faktoren gleichzeitig

Keine Prädiktoren für Ansprechen sind ...

- ... Virale Kinetik
- ... Reduktion der Ribavirin-Dosierung
- ... Ansprechen auf Interferon
- ... Hautfarbe
- ... IL28-Genotyp
- ... HIV/HCV-Koinfektion
- ... Opiat-Substitution

Patienten mit Zirrhose ...

- ... sind nicht alle gleich
- ... sprechen schlechter an
- ... profitieren ggf. von längerer Therapiedauer
- ... SVR-Raten über 90% sind möglich
- ... kann man auch bei Dekompensation behandeln

Die Rolle von Ribavirin ...

- ... ist noch unklar
- ... wird bei schwer zu behandelnden Patienten häufig noch gegeben
- ... scheint Relaps vorzubeugen

Resistenz-assoziierte Varianten ...

- ... spielen vor Therapiebeginn keine Rolle
- ... sind nach Durchbruch/Relaps häufig
- ... scheinen erfolgreiche Re-Therapie nicht zu behindern

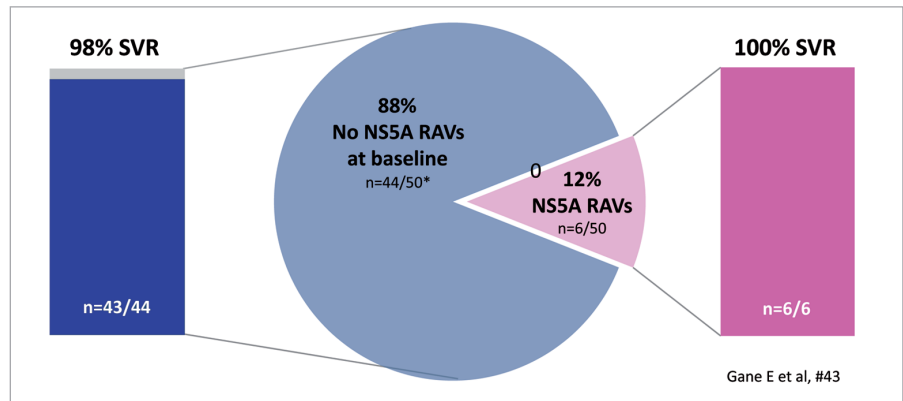


Abb. 10 Re-Therapie nach Sofosbuvir-Versagen mit Sofosbuvir/Ledipasvir. Resistenzanalyse zu Baseline. Keine Sofosbuvir-Resistenzmutation S282T. 2 Patienten NS5B-Mutation L159F. 12% NS5A-Resistenz-assoziierte Polymorphismen

(Abb. 10) (Wyles DL et al., #235, Gane E et al., #43). Ob eine Re-Therapie auch bei der extrem selten vorkommenden Sofosbuvir-Mutation S282T möglich ist, bleibt nach dieser Studie unklar.

HEPATITIS B

Die Hepatitis B steht derzeit im Hintergrund. Die Therapie mit den Polymerasehemmern funktioniert gut. Bei guter Compliance kann die Viruslast bei fast allen Patienten unter die Nachweisgrenze gesenkt werden. Die Hepatitis B-Experten haben jedoch noch andere Ziele im

Visier. Zur Eradikation des Virus, d.h. der ccc-DNA, wird viel geforscht, es gibt jedoch noch kein Klinik-reifes Konzept. Zur Ausheilung, d.h. die körpereigene immunologische Kontrolle von HBV, gibt es mehrere Studien – allerdings ohne entscheidenden Durchbruch. Die Kombination von Interferon und Polymerasehemmer über 48 Wochen konnte zumindest die Rate des HbsAg-Verlusts von 0% unter einem Polymerasehemmer allein auf 9% nach der Kombinationstherapie steigern (Marcellin P et al., #193).

Dr. Ramona Pauli, München

