

AASLD – Das Ende der Fahnenstange

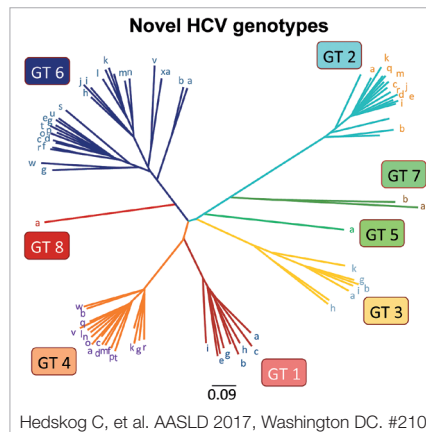


Jetzt ist es soweit. Alle Patienten können geheilt werden und neue Medikamente sind nicht mehr in Sicht. Was bleibt ist die große Aufgabe, die Hepatitis C weltweit zu eliminieren. Bei der Hepatitis B sind zahlreiche neue Ansätze in der Prüfung und bei der NAFLD sind mehrere Medikamente bereits in fortgeschrittenen Stadien der Entwicklung, weshalb dieses Thema in den nächsten Jahren auch im Fokus stehen wird.

Dieser amerikanische Leberkongress war anders. Das Ende der wissenschaftlichen Dominanz der Hepatitis C war deutlich spürbar. Und es waren deutlich weniger Teilnehmer. In den großen Sälen, die noch letztes Jahr bis auf den letzten Platz gefüllt waren, war nicht einmal jeder zweite Platz besetzt. Der Grund ist klar: es gibt keine Therapie-Studien mit neuen Medikamenten mehr (eine Ausnahme Grazoprevir/Elbasvir acht Wochen bei GT1b). Gleichzeitig haben die Real World Daten an Relevanz verloren. Die Regime, die dort abgebildet sind, werden kaum noch eingesetzt und die neuen Medikamente sind nicht einmal ein Jahr auf dem Markt. Dennoch gab es einige spannende Aspekte.

NEUER GT ENTDECKT!

Unter anderem wurden 19 neue HCV-Subtypen und ein ganz neuer Genotyp entdeckt. Zwei von 14.673 HC-Viren in der Gilead Datenbank aus allen HCV-Studien zeigten kein bekanntes Muster und wurden als Genotyp 8 klassifiziert.



Hedskog C, et al. AASLD 2017, Washington DC. #210
Abb. 1 HCV zeigt eine große genetische Diversität. Neu identifiziert: 19 Subtypen und GT8

Beide Patienten stammten aus Indien. Die genetische Abweichung der Viren betrug lediglich 10%. (Abb. 1). Beide Patienten waren nach acht Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir geheilt. (Hedskog C et al., #210).

RISIKOGRUPPEN BEHANDELN!

Vom Ziel der WHO die Hepatitis C bis 2030 zu eliminieren, sind wir noch meilenweit entfernt! In Ressourcen-armen Ländern, insbesondere in Zentral- und

Osteuropa steigt die Prävalenz dramatisch. In den Industrienationen ist dagegen teilweise ein erfreulicher Abfall zu verzeichnen (Abb. 2). Hier gilt es jetzt die sogenannten Risikogruppen zu erreichen und zu behandeln. Die höchsten Reinfektionsraten haben mit 4,2/100 Patientenjahre die Drogengebraucher und mit 7,3/100 Patientenjahre die HIV-positiven MSM. Um HCV bei den HIV-positiven MSM zu eliminieren, muss wie Christoph Boesecke und Kollegen (Boesecke C et al, #1050) errechneten, frühzeitig behandelt werden und eine Verhaltensänderung stattfinden. Leider ist derzeit kein DAA zur Behandlung der akuten Hepatitis zugelassen. Kleine Pilotstudien zeigen aber schon, wie es funktioniert: Bei der akuten HCV-Monoinfektion reichen 6 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir. Bei HIV-Koinfektion heilten 8 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir alle 27 Patienten (26 mit GT1, 1 mit GT4) (Abb. 3). Interaktionen mit der ART gab es nicht, allerdings wurde eine erhöhte Nierentoxizität bei TDF-basierter ART beobachtet (Naggie S et al., #196).

Region	HCV Epidemic 2016	New HCV infections	Number cured	HCV-related deaths	HCV Epidemic 2017	Net change
Asia and Pacific	29,564,900	574,330	456,552	179,810	29,502,868	-62,032
Central and Eastern Europe	6,507,700	322,800	26,110	15,505	6,788,885	+281,185
Latin and South America	3,477,400	27,537	47,859	21,496	3,435,582	-40,548
North Africa and Middle East	7,399,470	156,660	542,724	51,944	6,961,462	-438,008
North America	2,955,600	31,870	216,731	20,829	2,749,910	-205,690
Sub-Saharan Africa	5,069,000	130,800	3,805	21,540	5,174,455	+105,455
Western Europe	2,364,430	35,440	105,821	14,951	2,279,098	-85,332
91 country subtotal	57,338,500	1,279,437	1,399,602	326,075	56,892,260	-446,240
Missing countries	12,216,308	318,375	113,157	57,923	12,363,603	+147,295
Global estimate	69,554,808	1,597,812	1,512,759	383,998	69,255,863	-298,945

Hill AM et al. J Virus Erad 2017; 3: 117-123

Abb. 2 Epidemiologie Hepatitis C weltweit. Veränderung der Prävalenz in der DAA-Ära von 2016 bis 2017

**GRAZOPREVIR/
ELBASVIR 8 WOCHEN**

Die einzige neue Therapiestudie war die Untersuchung von Grazoprevir/Elbasvir 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1b. In einer früheren Arbeit war es in dieser Gruppe lediglich bei Patienten mit F3-Fibrose zum Relaps gekommen. Aus diesem Grund wurden in die Studie STREAGER nur Patienten mit nachgewiesener F0-2-Fibrose eingeschlossen, d.h. einem Fibroscan <9,5 kPa UND Fibrotest weniger als 0,59 bzw. Fibrometer weniger als 0,63. Gezeigt wurde eine Zwischenanalyse, die SVR12-Daten von 53 Patienten. Zwei Patienten hatten einen Relapse, wobei ein Patient nicht GT1b, sondern GT1e hatte. Die SVR12-Rate lag somit bei 98% (Abergel A et al., #LB-5). Dies ist ein Hinweis auf die Möglichkeit einer Therapieverkürzung, die endgültige Auswertung der Studie bleibt allerdings noch abzuwarten. Es wurden auch noch zwei weitere neue Therapiestudien vorgestellt, die allerdings nur deshalb interessant sind, weil sie erklären, warum MSD und Janssen die weitere Entwicklung dieser DAA gestoppt haben. In der Studie C-BREEZE 2 von Merck/MSD mit Ruzasvir/Uprifosbuvir lag die SVR-Rate bei GT3 lediglich bei 76% (Lawitz E et al., #61). In der Studie Omega-1 der Firma Janssen Cilag er-

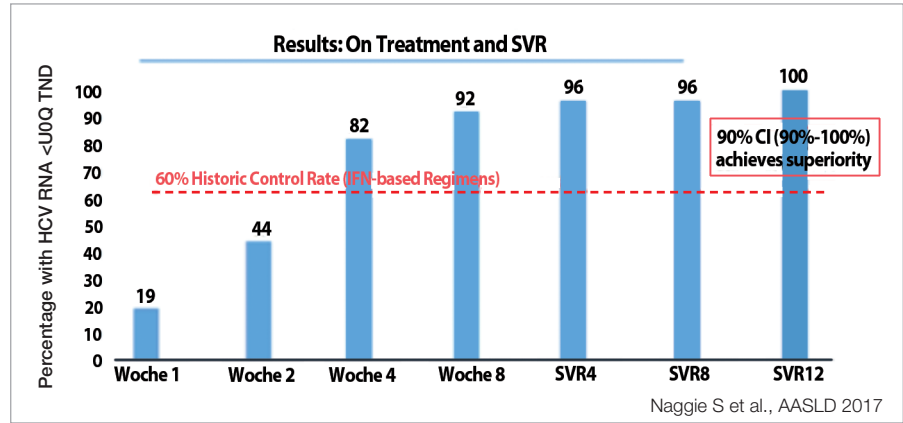


Abb. 3 SWIFT C: 8 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir bei akuter Hepatitis C bei HIV-Infizierten. SVR12

reichten durch Simprevir/Odalasvir/AL-335 Patienten nur 84% der Patienten mit GT2 die SVR12 (Zeuzem S et al., #65).

GEPOOLTE DATEN

Zur kürzlich zugelassenen Fixkombination Glecaprevir/Pibrentasvir wurden gepoolte Daten vorgestellt, die die Wirksamkeit der achtwöchigen Gabe bei naiven Patienten mit GT3 ohne Zirrhose untermauern: 95% (198/203 mITT) wurden geheilt (Abb. 4). Patienten mit Y93H wurden alle geheilt (13/13), von den Patienten mit A30K hatten 84% eine SVR12 (16/19), was aber keine statistische Signifikanz erreichte (Flamm S et al., #62). Naive GT3-Patienten mit Zirrhose wurden 12 Wochen behandelt. Vortherapierte GT3-Patienten – auch mit NS5A- und Proteasehemmer-Vorbehandelte –

erhielten 16 Wochen Glecaprevir/Pibrentasvir. 97% (297/305 mITT) der Patienten wurden geheilt (Abb. 5). Fünf Patienten hatten GT1, drei Patienten GT3 und 2/8 Patienten mit virologischem Versagen waren mit NS5A bzw. PI vorbehandelt (Gane E et al., #74). Auch zur Triplekombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wurden gepoolte Daten der Zulassungsstudien POLARIS präsentiert. In den USA ist diese Kombination anders als in Europa nicht zur 8-Wochen-Therapie zugelassen. Dennoch wird sie auch hierzulande in erster Linie zur Behandlung von DAA-Versagern eingesetzt. Die gute Wirksamkeit bei dieser Indikation unterstrich die Analyse der POLARIS 1-Studie. Hier wurden 147 NS5A-vorbehandelte Patienten 12 Wochen behandelt, 62% mit

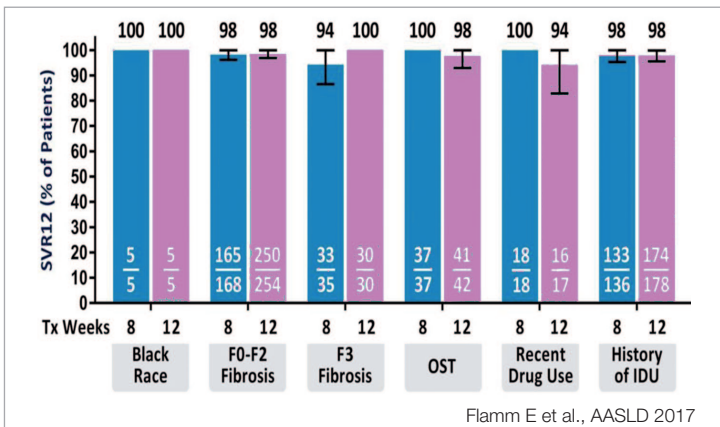


Abb. 4 SVR12 nach 8 oder 12 Wochen Glecaprevir/Pibrentasvir bei therapie-naiven Patienten mit GT3. Analyse der Studien Phase 2/3

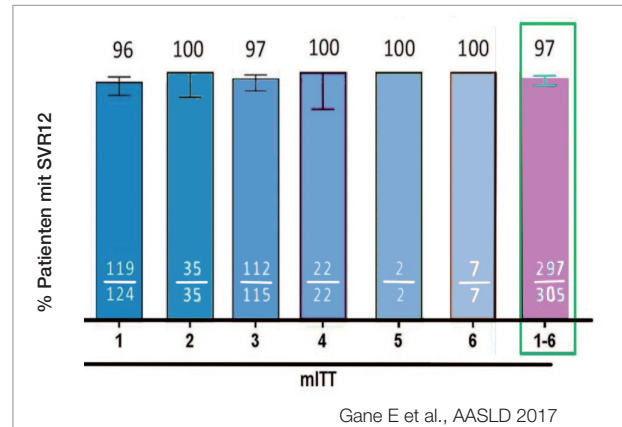


Abb. 5 SVR12 nach 12 Wochen Glecaprevir/Pibrentasvir bei kompensierter Zirrhose GT 1-6. Analyse der Studien Phase 2/3

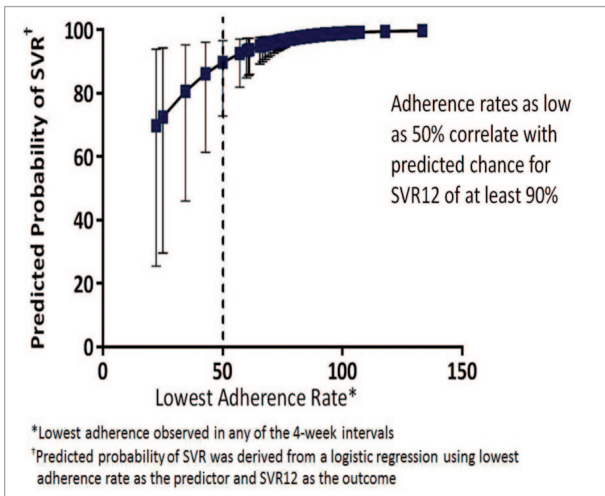


Abb. 6 Impact of Adherence on Predicted SVR12

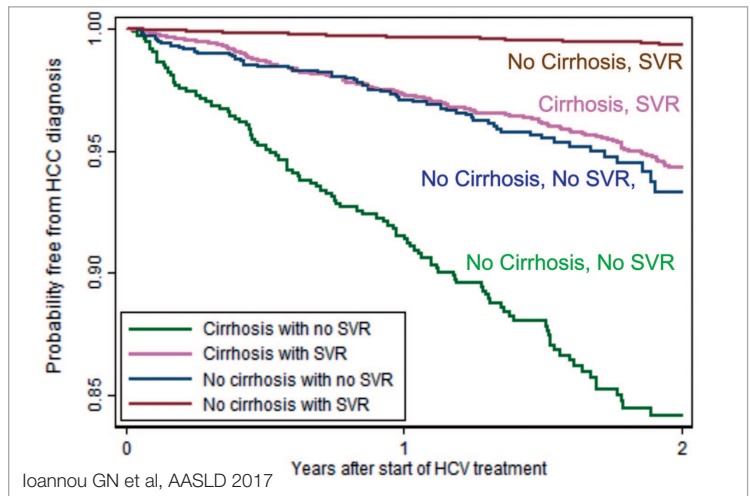


Abb. 7 SVR nach DAA-Therapie und Reduktion des HCC-Risikos

Ledipasvir/Sofosbuvir und 89% hatten RAS. Alle bis auf vier GT1a-Patienten erreichten die SVR12. Zwei der Relapser hatten nach der Therapie neue RAS (Bourliere S et al., #1178).

KOHORTENDATEN

Die Wirksamkeit von Sofosbuvir/Velpatasvir zeigen deutsche und amerikanische Kohorten. In der amerikanischen TARGET-Kohorte wurden 113 Patienten (72% Zirrhose, 66% vorbehandelt) mit Sofosbuvir/Velpatasvir plus Rivarin und 407 Patienten (28% Zirrhose, 17% vorbehandelt) ohne Ribavirin behandelt. Die SVR12 der Patienten mit GT1, 2 oder 3 lag bei 93% bzw. 97%. Einige Patienten hatten auch eine dekompensierte Zirrhose. 15 Patienten erhielten kein Ribavirin, 30 Patienten wurden zusätzlich mit Ribavirin behandelt. Die SVR12 lag in beiden Gruppen bei 93%. Ein gleiches Bild bei den Vorbehandelten: mit/ohne Ribavirin betrug die SVR12 89%/90% (Landis E et al., #1096). In der deutschen GECCO-Kohorte wurden von 148 GT-3 Patienten (22% Zirrhose, 14% Ribavirin) 95% geheilt. Bei Zirrhose wurden in der ITT-Analyse mehr Patienten ohne Ribavirin geheilt als mit Ribavirin (94% vs 87%) und in der PerProtocol-Analyse war es umgekehrt (94% ohne vs 100% mit Riba-

virin). Baseline-RAS hatten keinen Einfluss auf den Therapieerfolg (Christensen S et al., #63).

HOHE FORGIVENESS

In der Interferon-Ära galt die 80er-Regel: Mindestens 80% Adhärenz für eine adäquate Chance auf Heilung. Die DAA-Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir scheint eine deutlich höhere Forgiveness zu haben. In der Auswertung der Daten aus acht Phase-3-Studie mit knapp 3.000 Patienten, die 8 bis 16 Wochen behandelt wurden, nahmen nur wenige (11%) ihre Tabletten nicht vorschriftsmäßig ein. 98% nahmen weniger als 80% der Dosis und 2% mehr als 120% ein. Prädiktoren für die Nicht-Adhärenz waren Alkoholkonsum, Rauchen, GT3, Zirrhose und terminale Niereninsuffizienz. Dennoch wurden von den Nicht-Adhärenenten ebenso wie von den adhärenenten Patienten nahezu alle geheilt (95% vs 98% ITT). Selbst bei einer Adhärenz von weniger als 50% lag die Chance auf Heilung noch bei 90% und darüber (Brown A et al., #198) (Abb. 6).

DAA UND HCC

Die Diskussion, ob DAA das Risiko eines HCC-Rezidivs erhöhen, ging auch in Washington weiter. Es gab einige Datenanalysen, die erneut dagegen sprachen,

aber abgeschlossen ist das Thema noch nicht. Die Entstehung neuer HCCs jedenfalls wird nicht begünstigt. Das belegt die Analyse der Daten der amerikanischen Veteranen. In der Kohorte wurden 1999 bis 2015 über 60.000 Patienten behandelt. 21.000 (35%) davon nur mit DAA. Insgesamt wurden 3.271 HCCs dokumentiert. Patienten mit Zirrhose waren häufiger betroffen als Patienten ohne Zirrhose. Dennoch wurde das relative HCC-Risiko bei Patienten mit und ohne Zirrhose gleichermaßen um 71% gesenkt. Die Art des Regimes hatte darauf keinen Einfluss. Somit profitieren alle Patienten von der SVR und zwar auch die Patienten, die in frühen Stadien der Lebererkrankung behandelt werden (Ioannou GN et al., #142) (Abb. 7). Auch Patienten in späten Stadien profitieren von der Heilung der Hepatitis C. In den SOLAR-Studie, in denen Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt wurden, konnte das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr im Vergleich zu historischen Daten um 60% gesenkt werden (Kim WR et al., #LB-27)

SOF BEI NIERENINSUFFIZIENZ

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz stehen mit Grazoprevir/Elbasvir und Glecapre-

vir/Pibrentasvir gute Therapiemöglichkeiten für alle Genotypen zur Verfügung. Doch manchmal können die Proteasehemmer wegen Interaktionen nicht eingesetzt werden. Wenn noch keine Dialyse notwendig ist, könnte Ledipasvir/Sofosbuvir eine Option sein. In einer offenen Studie wurden 18 Patienten (GT1 oder 4) 12 Wochen mit der vollen Dosis ohne Ribavirin behandelt. Die GFR betrug im Schnitt 25 ml/Min. Alle Patienten wurden geheilt. Die Plasmaspiegel des terminalen Sofosbuvir-Metaboliten GS-331007 waren 6mal höher als in den Phase-3-Studien. Schwere Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen wurden dennoch nicht beobachtet (Lawitz E et al., #1587).

HEPATITIS B

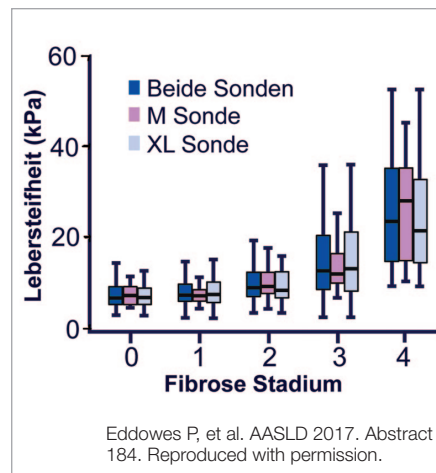
Die Hepatitis B war erneut eher ein Randthema auf dem Kongress. Nur 9% der Vorträge und 9% der Poster beschäftigten sich mit diesem Thema, obwohl zahlreiche neue Substanzen mit neuen Wirkmechanismen entwickelt werden. Da gibt es Kapsid-Inhibitoren, Entryinhibitoren, Immunmodulatoren usw., die allerdings alle noch in sehr frühen Stadien der Entwicklung sind, zu früh jedenfalls, um eine Prognose zum weiteren Verlauf der Entwicklung zu wagen.

Zu den bekannten Therapien wurden Langzeit-Daten zum Switch von Tenofovir-Diproxil auf Tenofovir-Alafenamid präsentiert, die erwartungsgemäß eine Verbesserung von Nierenfunktion (eGFR +5 ml/Min) und Knochen (+2% BMD Hüfte) zeigte. Die virologische Wirksamkeit war gut, es wurde kein Versagen beobachtet (Pan CQ et al., #904). Doch auch Tenofovir ist ein Polymerasehemmer und es wurde jetzt erstmals eine Resistenz beschrieben. Dazu bedarf es allerdings vier Mutationen (rtS106C, rtH126Y, rtD134E und rtL269I) für eine 15,3fache Verminderung der Empfindlichkeit (Lee YH et al., #118; Park ES et al., #1466).

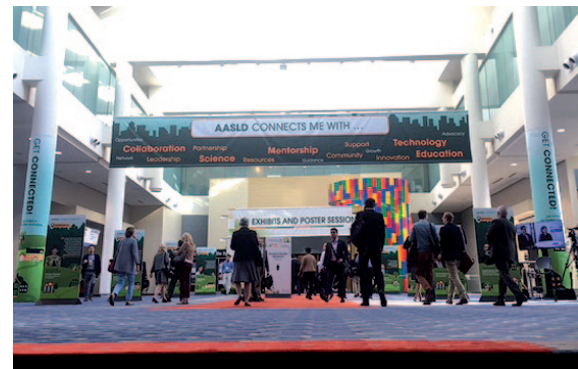
Zur klinisch interessanten Frage, inwieweit die Behandlung der Hepatitis B eine Leberfibrose/-zirrhose verhindert, gab es eine kleine kontrollierte Studie. 114 HBsAg-positive/negative Patienten mit milder Inflammation (GPT 1-2xULN) und einer Viruslast von im Schnitt 3log wurden 3 Jahre lang mit einem Polymerasehemmer oder Placebo behandelt. Auch Placebo hatte beachtliche Erfolge: Nicht nachweisbare HBV-DNA 11% vs 86% und normale GPT 52% vs 77%. Signifikant besser schnitt die Therapie aber hinsichtlich der Fibroseprogression ab: 25% vs 44% Verschlechterung zu einem höheren Fibrosegrad (p=0,42) (Hsu YC et al., #25).

NAFLD IM FOKUS

Im Mittelpunkt der AASLD-Tagung stand ganz klar die NAFLD (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung), denn zahlreiche neue Medikamente befinden sich in frühen und fortgeschrittenen Stadien der Entwicklung. In Phase-2-Studien führten unter anderem der ACC (Acetyl-CoenzymA Carboxylase)-Inhibitor GS-0976 ebenso wie das pegylierte Fibroblasten Wachstumsfaktor-Analogon BMS-986036 zu einer signifikanten Verbesserung der Steatose (Loomba R et



Vergleich XL- und M-Sonde. n=374. Fibrose (Biopsie): F0, 17%; F1, 23%; F2, 23%; F3, 29%; F4, 9%



Im Mittelpunkt des Kongresses: Die Fettleber

al., #LB-9; Sanyal A et al., #182). Was allerdings noch fehlt sind klar definierte diagnostische Kriterien, Surrogatparameter für den Verlauf und für die Indikation zur Therapie. Zum Nachweis einer Leberfibrose scheint der Fibroscan gut geeignet zu sein, wobei die mittlere M-Sonde und die große XL-Sonde für Adipöse überraschenderweise gleich gute Ergebnisse lieferte (Eddowes P et al., #184).

Dr. Ramona Pauli, München