Hepatitis C

Neue Wirkstoffe und Resistenzmechanismen

Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der etablierten interferonfreien Therapieregime konnten auf dem diesjährigen ILC in Barcelona in beeindruckenden Real-World-Registerstudien bestätigt werden, insbesondere auch durch das deutsche Hepatitis-C-Register.

Zwei weitere Therapieregime stehen nun unmittelbar vor der europäischen Zulassung: Die Kombination aus Grazoprevir (NS3-Inhibitor) und Elbasvir (NS5A-Inhibitor) wird ihren Stellenwert insbesondere bei HCV-Genotyp-1b-Patienten zu behaupten suchen. Zudem ist die Kombinationstherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz (inklusive Patienten mit Dialysepflicht) sicher und ohne Dosisanpassung anwendbar. Die entsprechenden Phase-III-Studiendaten

wurde bereits im vergangenen Jahr vorgestellt. Aktuell wurden die Daten zu speziellen Patientenpopulationen wie Patienten mit Hämophilie nachgereicht [1].

Die Zulassung der Kombination aus Velpatasvir (NS5A-Inhibitor) und Sofosbuvir wird ebenfalls noch im Jahr 2016 erwartet. Eine Therapieverkürzung ist bei diesem Regime nicht vorgesehen. Allerdings ist bei fast allen Patienten eine Ribavirin-freie Therapie möglich, was insbesondere beim HCV-Genotyp 2 ein Novum darstellt. Aktuell wurden Resistenzanalysen vorgestellt, wonach Baseline-NS5A-RAV anscheinend lediglich beim HCV-Genotyp 3 eine Rolle spielen [2], sowie umfangreiche Sicherheitsdaten (keine therapieassoziierten schwerwiegenden Nebenwirkungen) nachgereicht [3].

Trotz der vielen zur Verfügung stehenden Therapieregime befinden sich mehrere weitere neue Substanzen in der HCV-Drug-Pipeline, die in den kommenden Jahren auf den Markt drängen. Hier fokussiert sich die Forschung zunehmend auf Patienten mit DAA (direct acting an-

In der „HCV-Drug-Pipeline“ befinden sich weitere neue Substanzen.

tiviral drug)-Therapieversagen. Aber auch die Möglichkeiten einer Therapieverkürzung bei Patienten mit Genotyp 3 oder Patienten mit Zirrhose werden untersucht.

Re-Therapie nach DAA-Versagen

Auch wenn keine entsprechende Zulassung besteht, mit den derzeit zugelassenen HCV-Medikamenten ist eine Re-Therapie nach DAA-Therapieversagen durch einen Substanzklassenwechsel unter Berücksichtigung des Resistenzstatus möglich [4]. Da ein solcher Therapieansatz jedoch häufig eine 24-wöchige Behandlungsdauer und/oder die Hinzunahme von Ribavirin voraussetzt, arbeiten die Pharmaunternehmen aktuell an zwei Behandlungsprinzipien: Eine Therapie mit zwei DAAs der 2. Generation (NS3- und NS5A-Inhibitor), die auch gegen alle relevanten RAV wirksam ist [5] oder eine Multi-Target-Therapie, die an den bekannten drei viralen Nichtstrukturproteinen (NS3, NS5A und NS5B) angreift [6–9]. Beide Therapieansätze schienen zu

funktionieren, die Ergebnisse der aktuell vorgestellten Phase-II-Daten müssen aber in größeren Phase-III-Studien bestätigt werden, die teilweise bereits angelaufen sind.

HCV-Genotyp 3

Für den Genotyp 3 stellt die Kombination aus Velpatasvir und Sofosbuvir eine neue Ribavirin-freie Behandlungsoption auch für Patienten mit kompensierter Zirrhose dar. Das Vorliegen der NS5A-Mutation Y93H scheint hier jedoch möglicherweise klinische Relevanz zu besitzen [10]. Mit der 8- bzw. 12-wöchigen Kombinationstherapie ABT-493 (NS3-Inhibitor der 2. Generation) und ABT-530 (NS5A-Inhibitor der 2. Generation) konnten in einer kleinen Phase-II-Studie alle HCV-Genotyp-3-Patienten ohne bzw. mit Zirrhose geheilt werden [11–12]. Daher scheint selbst für diesen schwierigen Genotyp eine Therapieverkürzung auf acht Wochen möglich, die aktuell in einer größeren Phase-III-Studie evaluiert wird.

Resistenzen

Detaillierte Resistenzanalysen zur 3D-Therapie bzw. zur Kombination aus Velpatasvir und Sofosbuvir zeigen, dass bei einer DAA-Ersttherapie kein wesentlicher Einfluss von Baseline-RAV auf das Therapieansprechen besteht [13]. Eine routinemäßige Resistenztestung vor einer entsprechenden DAA-Ersttherapie muss nicht erfolgen.

(Johannes Vermehren)

Hepatitis-Akademie;
Literaturverzeichnis beim Verlag