



**Redaktion**

P.R. Galle, Mainz (Vorsitzender)  
R. Jakobs, Ludwigshafen (Vorsitzender)  
F. Lammert, Homburg/Saar (Vorsitzender)

## Neue Medikamente bei chronischer Hepatitis C: was bleibt offen?

In Europa leben ca. 1,6 Millionen Menschen mit diagnostizierter Hepatitis C. Nach Schätzungen geht man von weiteren ca. 1,8 Millionen nicht diagnostizierten Fällen aus. Obwohl die Hepatitis C mittlerweile die Hepatitis B als häufigste virale Ursache für eine Lebertransplantation in Europa abgelöst hat, gibt es trotz hoher Mortalität und mittlerweile guten Behandlungsoptionen bis dato keine entsprechenden Massnahmen für ein HCV-Screening. Demgegenüber gab es zahlreiche neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Hepatitis C-Therapie, was zu einer zunehmenden Komplexität führt. Seit kurzem sind mit den neuen NS3-Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir potente antivirale Medikamente auf dem Markt, die zu deutlich höheren Heilungsraten führen. Ein anhaltendes Therapieansprechen (sustained virological response – SVR) verbessert dabei nicht nur das Überleben bei Vorliegen einer Leberzirrhose (Cardoso et al., J Hepatol 2010), sondern auch die Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms. Dennoch bleiben viele aktuelle Aspekte offen:

- Die verfügbaren NS3 Protease Inhibitoren haben zwar eine gute Wirksamkeit, aber dies trifft nur auf den Genotyp 1 zu.
- Ehemalige Nullresponder haben geringe SVR-Raten (ca. 14-33%).

- Des Weiteren haben vortherapierte Patienten mit bereits bestehender fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose relativ schlechte SVR-Raten (ca. 19-48%).
- Welches Therapieschema (Boceprevir oder Telaprevir) für welchen Patienten am geeignetsten ist, bedarf weiterer Untersuchungen.
- Ob entstehende Resistenzen für spätere Therapieoptionen eine Rolle spielen, bleibt weitgehend offen.
- Ob wir in Zukunft vollständig auf Interferon und Ribavirin zugunsten von Kombinationsregimen mit NS5A-Inhibitor, NS5B-Polymerase-Inhibitor und NS3-Protease-Inhibitor verzichten können, bleibt ebenso offen.

Viele der oben genannten Gesichtspunkte sind Gegenstand intensiver Forschung:

Erste Studien zeigen, dass sowohl eine Interferon-freie Therapie als auch eine Verkürzung der Therapiedauer in naher Zukunft möglich sein wird. In der Proton-Studie (Lawitz et al., AASLD 2011) zeigte eine Kombinationstherapie mit dem NS5B-Polymerase-Inhibitor PSI-7977, pegyliertes Interferon und Ribavirin über 12 + 12 Wochen SVR-Raten von bis zu 90 % bei Genotyp 1. Die Electron-Studie (Gane et al., AASLD 2011) zeigte, dass diese Kombination auch bei Genotyp

2+3 wirksam ist und die Therapiedauer auf insgesamt 12 Wochen verkürzt werden kann.

Auch für ehemalige Non-responder wird es potentere Substanzen geben. Eine Quadruple-Therapie mit pegyliertem Interferon, Ribavirin, NS5A-Inhibitor und Protease-Inhibitor (BMS-790052 + BMS-650032) erbrachte SVR-Raten von 90% bei Genotyp 1-Nullrespondern (Lok et al., NEJM 2012).

Sicherlich werden im Laufe der nächsten Jahre weitere, noch potentere, antivirale Substanzen auf den Markt kommen, die gegen sämtliche Genotypen wirksam sind und eine höhere Resistenzbarriere aufweisen. Auch eine Verkürzung der Therapiedauer wird möglich sein.

Ob die neuen Medikamente (NS5A-Inhibitoren, NS5B-Polymerase-Inhibitoren) besser verträglich und sicher sein werden, bleibt offen.

Die Komplexität der Behandlungsmodalitäten wird gerade auch im Hinblick auf Medikamenten-Interaktionen deutlich. So gibt es bis dato keine geeigneten Optionen zur Behandlung von Patienten mit Hepatitis C nach Lebertransplanta-

tion, da die Interaktion der NS3-Protease-Inhibitoren mit dem Cytochrom P450-System (v.a. CYP3A4) zu einer Vervielfachung der Medikamentenspiegel der Immunsuppressiva führt, was als potentiell tödlicher Cocktail beschrieben wurde (Charlton et al., Hepatology 2011).

Aktuell behandeln wir bevorzugt Patienten mit hoher Dringlichkeit, die z.B. aufgrund fortgeschrittener Fibrotestadien (≥ F3 nach Desmet) nicht auf die Verfügbarkeit neuer Medikamente warten können. Bei geringer Krankheitsaktivität und milden Fibrotestadien ist es möglich die neuen Entwicklungen abzuwarten.

Die Triple-Therapie hat sicherlich bereits neue Massstäbe gesetzt, die Betreuung dieser Patienten stellt jedoch auch einen teilweise nicht unerheblichen sowohl zeitlichen als auch finanziellen Mehraufwand dar.

**Dr. Tim Zimmermann**

I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
tim.zimmermann@  
unimedizin-mainz.de