

HOLGER HINRICHSSEN, KIEL

Zukünftige Therapieoptionen bei der Hepatitis C Protease- und Polymeraseinhibitoren

Die Zulassung des ersten Proteaseinhibitors wird voraussichtlich 2012 erfolgen. Aufgrund der höheren SVR-Raten und der möglicherweise kürzeren Therapiedauer werden die direkt antiviralen Substanzen vermutlich auch rasch weite Verbreitung finden. Dann wird es sich zeigen, ob sich auch im klinischen Alltag so gute Ergebnisse wie in den Studien erreichen lassen oder ob Nebenwirkungen, Compliance, Resistenzen und Therapiekosten den Erfolg limitieren. Fest steht schon jetzt, dass die Tripletherapie noch schwieriger zu steuern ist als die Standardtherapie und in die Hand von erfahrenen Ärzten gehört.

2004 wurde in einer Proof of Concept-Studie erstmals die Wirksamkeit einer direkt wirkenden antiviralen Substanz auf die Replikation des Hepatitis C-Virus bewiesen. Hierbei handelte es sich um einen Proteaseinhibitor. Jetzt, fünf Jahre später, sind die ersten beiden Substanzen Telaprevir und Boceprevir in die klinische Phase III der Zulassung vorgestoßen. Sollten keine neuen Toxizitätsprobleme auftreten, ist mit einer Zulassung des ersten Proteaseinhibitors in den USA im IV. Quartal 2011 und in Europa im I. Quartal 2012 zu rechnen.

SVR-RATEN BIS 80%

Auf dem kürzlich zurückliegenden amerikanischen Kongress für Lebererkrankungen AASLD wurden die neuesten Ergebnisse zur Behandlung mit einem Proteaseinhibitor in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin vorgestellt. Aus den bisherigen Studien der Phase II wird ersichtlich, dass eine Behandlung mit der 3fach-Therapie bei Genotyp 1 in bis zu 80% der Fälle zu einer dauerhaften Virusfreiheit führt, auch schwer zu behandelnde Patienten profitieren und die Therapiedauer bei mehr als 50% der behandelten Patienten auf 24 Wochen verkürzt werden kann (Abb. 1). Neben den Proteaseinhibitoren werden zusätzlich noch Polymeraseinhibitoren zur Behandlung der Hepatitis C entwickelt. Diese befinden sich derzeit noch in

und Ribavirin zugelassen werden und nur bei HCV-Genotyp 1 wirken. Damit bleiben die heute bestehenden Kontraindikationen für eine antivirale Therapie grundsätzlich unverändert bestehen. Patienten, die heute nicht mit Interferon/Ribavirin behandelt werden können (schwere psychiatrische Erkrankungen, unkontrollierte

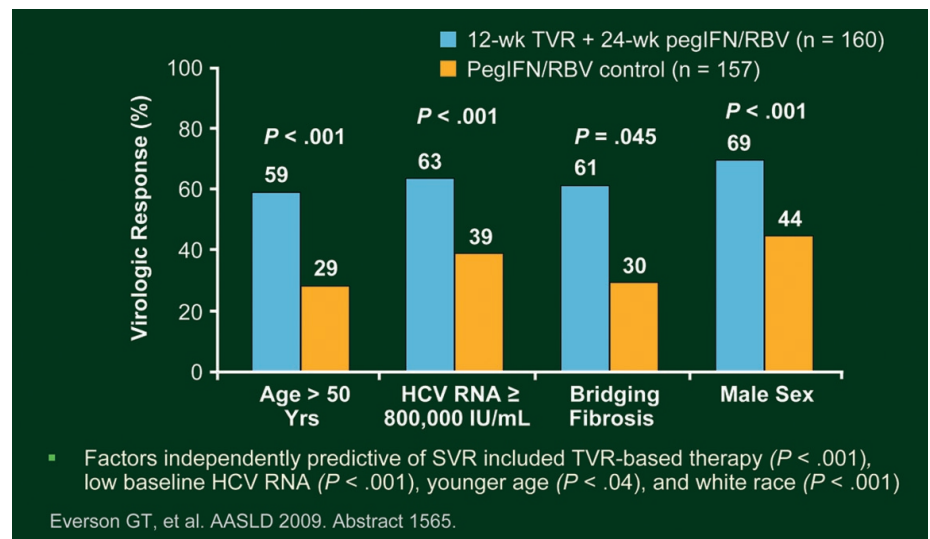


Abb. 1: PROVE 1 and 2 Pooled Subanalysis: TVR in Difficult-to-Cure Pts

früheren Phasen der klinischen Entwicklung, aktuell in der Phase II. Generell ist die antivirale Potenz dieser Substanzen nicht so hoch wie die der Proteaseinhibitoren, dafür sind sie nicht nur beim Genotyp 1, sondern unter Umständen auch bei anderen Genotypen gut wirksam. Was wird sich also ändern, wenn die/der erste Proteaseinhibitor zur Behandlung der Hepatitis C zugelassen wird? Können alle Patienten mit den neuen Substanzen behandelt werden?

KONTRAINDIKATIONEN BLEIBEN

Zunächst einmal muss man festhalten, dass Proteaseinhibitoren vorerst nur in Kombination mit pegyliertem Interferon

Autoimmunerkrankungen, schwere Herz-Kreislaufkrankungen ...) werden auch in nächster Zukunft nicht mit der Tripletherapie behandelt werden können. Da zudem nicht absehbar ist, ob die Dosis von Interferon und/oder Ribavirin in der Dreifachtherapie reduziert werden kann, muss man sogar mit einer zusätzlichen Toxizität rechnen. Dies hat sich zumindest in den bisher veröffentlichten Studien so dargestellt. Aufgrund der Nebenwirkungen ist sogar mit einer höheren Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen zu rechnen. In den bisherigen Studien haben bis zu 20% der Patienten die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen.

GEFAHR RESISTENZENTWICKLUNG

Die besseren Chancen auf eine SVR unter Tripletherapie im Vergleich zur Standardkombinationstherapie bei gleichzeitiger Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen bei mehr als der Hälfte der Patienten sind klare Vorteile der Proteasehemmer. Aus diesem Grund ist ein breiter Einsatz der DAA (direct acting antivirals) zu erwarten. Bei breitem Einsatz der neuen Substanzen, sind jedoch Fehler in der Anwendung und Indikationsstellung nicht zu vermeiden. Welche Folgen kann das für unsere Patienten haben? Die bisher in Phase III befindlichen Proteaseinhibitoren müssen regelmäßig dreimal täglich exakt alle acht Stunden eingenommen werden (08:00, 16:00 und 24:00 Uhr). Eine fehlerhafte Einnahme kann bei der hohen HCV-Replikationsrate rasch zur Resistenzentwicklung führen. Doch wie ist die Compliance der Patienten außerhalb von klinischen Studien?

Das Vermeiden von Resistenzen hat auch bei der FDA eine hohe Priorität. Aus diesem Grund wurden beispielsweise Null-Responder auf pegyliertes Interferon und Ribavirin von der Behandlung mit Boceprevir im Rahmen einer Tripletherapie primär ausgeschlossen. Ob diese Daten auch auf andere Proteaseinhibitoren wie Telaprevir übertragbar sind, ist derzeit noch unklar. Es sollte jedoch vor Einsatz eines Proteaseinhibitors bei Non-Respondern genau geprüft werden, ob eine Nullresponse (<1 log Viruslastabfall nach 4 bzw. 12 Wochen) oder aber zumindest ein partielles Ansprechen vorgelegen hat.

PROBLEME: ANÄMIE UND EXANTHEM

Mit welchen Nebenwirkungen haben wir zu rechnen? Zum einen können bereits unter der Standardkombinationstherapie bekannte Nebenwirkungen durch den Proteasehemmer in der Dreifachtherapie verstärkt werden. Die Anämie, eines der häufigsten Probleme, kann soweit verstärkt werden, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Erythropoitin notwendig wird.

Daneben sind insbesondere für Telaprevir dermatologische Nebenwirkungen beschrieben, die bis zum Therapieabbruch führen können. Beschrieben sind allergische Hautreaktionen, die soweit ausgeprägt sein können, dass es an ein Lyell-Syndrom erinnert. Schwere Hautveränderungen treten allerdings sehr selten auf und sind nach Absetzen der Substanz reversibel.

THERAPIEDAUER

Die Behandlungsdauer mit der Dreifachkombination sowie die Gesamtbehandlungsdauer werden sowohl im Hinblick auf die Nebenwirkungen als auch im Hinblick auf die Kosten entscheidend sein. Telaprevir wird derzeit für eine 12wöchige Tripletherapie plus 12 Wochen Standardtherapie, Boceprevir für eine Tripletherapie über 48 Wochen entwickelt. Die Proteaseinhibitoren der zweiten Generation werden sogar für eine Behandlungsdauer von nur vier Wochen getestet. Im Prinzip gilt, je länger die Behandlungsdauer, desto geringer dürfen die Nebenwirkungen ausgeprägt sein.

ZUKUNFTSMUSIK

Noch weiter in der Zukunft liegen Interferon/Ribavirin-freie Therapieregime aus direkt antiviralen Substanzen. Erste Ergebnisse der Kombination aus einem Protease- und Polymeraseinhibitor (Studie INFORM-1) weisen auf einen synergistischen Effekt beider Substanzen mit bislang fehlender Resistenzentwicklung hin. Der in dieser Studie eingesetzte Proteaseinhibitor der Firma Roche musste aktuell jedoch aufgrund von Toxizität von seiner optimalen Dosis reduziert werden. Das finale Ergebnis der Interferon/Ribavirin-freien Therapie ist nicht vor Ende 2011/2012 zu erwarten. ■

PD Holger Hinrichsen

Preetzer Chaussee 134 · 24146 Kiel

E-Mail:

holger.hinrichsen@gastroenterologie-kiel.de

Literatur beim Verfasser

Impressum

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Thomas Berg, Leipzig
Prof. Wolfram Gerlich, Gießen
Prof. Michael Manns, Hannover
Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn
Prof. Michael Roggendorf, Essen
Prof. Hans L. Tillmann, Leipzig
Prof. Stefan Zeuzern, Homburg/Saar

Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli
Berg-Isel-Str. 14a · 81547 München
redaktion@hepatitisandmore.de

Graphische Gestaltung

Renate Ziegler, Regensburg

Internet

www.hepatitisandmore.de

Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

Druck

awi-printmedien, München

Erscheinungsweise

zweimal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 12,- € zzgl. Versandkosten
Jahresabonnement: 20,- €
inkl. MwSt. und Versandkosten
Abonnements müssen drei Monate vor Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
VR Bank München Land
BLZ 701 664 86 • Kto-Nr. 246 484

Copyright

ISSN: 1863-1908

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, Taufkirchen

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.