

HCV-Therapie: Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Dasabuvir

Originalpublikationen

Feld JJ, Kowdley KV et al (2014) Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 370:1594-603

Poordad F, Hezode C et al (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 370:1973-82

Zeuzem S, Jacobson IM et al (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 370:1604-14

Mit einer dreifach direkt antiviralen Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir plus Ribavirin über 12 Wochen konnten in der Studie von Feld et al. von 473 Patienten mit Hepatitis C und ohne Leberzirrhose 455 (96%) geheilt werden. Unterschiede in den Ansprechraten in Bezug auf Geschlecht, Alter oder BMI bzw. IL28B-Genotyp fanden sich nicht. Die Rate an Patienten mit virologischem Rückfall war bei einer Genotyp-1a-Infektion etwas höher als bei Genotyp-1b-Infektion. Während auch die Patienten mit Leberzirrhose und Genotyp-1b-Infektion

praktisch alle mit dieser zweiten Standardtherapie mit Gabe von Ribavirin geheilt werden konnten (99%) lag die SVR-Rate bei Patienten mit Leberzirrhose und Genotyp-1a-Infektion mit 89% für 12 Wochen bzw. 94% für 24 Wochen etwas niedriger (Poordad et al.). Eine Subanalyse zeigte jedoch, dass nur Patienten mit AFP > oder = 20 ng/ml, Thrombozyten < 90/nl oder Albumin von < 35 g/l profitierten (Rückfallrate von 21% bei 12 Wochen Therapie und 2% bei 24 Wochen). Die Studie von Zeuzem et al. schloss 297 Patienten mit Rückfall, partieller Response

oder Nullresponse auf eine Vortherapie mit Peg-Interferon alpha und Ribavirin ein. Die Heilungsrate betrug 96%, bei 12-wöchiger dreifach direkt antiviraler Therapie einschließlich Ribavirin. Die SVR-Raten (95–100 %) waren vergleichbar. Unterschiede hinsichtlich der Prädiktoren Geschlecht, Alter, BMI, IL28B-Genotyp, Baseline-Viruslast oder Fibroteststadium fanden sich nicht. Die Relapserate lag bei Patienten mit Genotyp-1a-Infektion etwas höher als bei Genotyp-1b-Infektion. Das Nebenwirkungsprofil war im Wesentlichen von Ribavirin bestimmt.

Originalpublikationen

Afdhal N, Zeuzem S et al (2014); ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 370:1889-98

Afdhal N, Reddy KR et al (2014); ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 370:1483-93

Kowdley KV, Gordon SC et al (2014); ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 370:1879-88

Sofosbuvir plus Ledipasvir bei Hepatitis C

Für die Ersttherapie von Patienten mit Hepatitis C (mit oder ohne Leberzirrhose) konnte mit 12-wöchiger Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir unabhängig von der zusätzlichen Gabe von Ribavirin eine SVR-Rate von 99 % erreicht werden (Afdhal, Zeuzem et al.). Alle 3 Patienten mit einem Rückfall waren mit dem Genotyp 1a infiziert, 2 von diesen hatten eine Leberzirrhose. In der Phase-3-Studie von Afdhal und Reddy et al. erfolgte bei Patienten mit Vortherapie eine Evaluation einer Therapiedauer von 12 vs. 24 Wochen. Insgesamt lagen die SVR-Raten in der 12-Wochen-Gruppe zwischen 82 und 100 %, während unabhängig von der Gabe von Ribavirin oder dem Vorliegen einer Leberzirrhose in der 24-Wochen-Gruppe 99 bis 100 % geheilt wurden. Bei der 12-Wochen-Therapie war es insbesondere so, dass Patienten mit Leberzirrhose Ansprechraten von lediglich 82 bis 96 % aufwiesen. In einer dritten Phase-3-Studie wurde eine The-

rapieverkürzung untersucht (Kowdley et al.). Therapie-naive Patienten ohne Leberzirrhose wurden entweder 8 oder 12 Wochen mit oder ohne die Gabe von Ribavirin mit Sofosbuvir und Ledipasvir behandelt. Insgesamt waren die SVR-Raten statistisch nicht signifikant verschieden und lagen zwischen 93 und 98 % in den verschiedenen Subgruppen. Allerdings fand sich eine vermehrte Rate an Rückfällen in der 8-Wochen-Gruppe. Die Analyse von Subgruppen erbrachte äquivalente SVR-Raten bei einer 8- vs. 12-Wochen-Therapie für Patienten mit niedriger Viruslast vor Therapiebeginn (< 6 Mio. IU/ml), generell bei Frauen und bei Patienten mit einem günstigen IL28B-Genotyp (CC). Bei letzteren sollte jedoch zusätzlich Ribavirin gegeben werden, da hierunter eine weitere Reduktion der Anzahl von Patienten mit Relapse möglich erscheint. Die deutsche Leitlinie hat dies entsprechend berücksichtigt und eine

Empfehlung für eine 8 Wochen-Therapie bei Vorliegen der entsprechenden Prädiktoren ausgesprochen (Sarrazin et al., Adendum S3 Leitlinie Therapie der Hepatitis C. Z Gastroenterol 2015; 53:320-334).

Kommentar

Auf der Grundlage des großen Zulassungsprogrammes haben sich Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir oder Ledipasvir, Sofosbuvir als mögliche Standardtherapien der HCV-Genotyp-1-Infektion etabliert. Für viele Patienten ohne Leberzirrhose und Ersttherapie ist die 8-Wochen-Therapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir eine kostengünstige Option. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) oder Dialyse besteht eine Kontraindikation für Sofosbuvir. Hier ist auf der Grundlage einer entsprechenden Studie die Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir möglich.

Die Beiträge stammen aus dem Handbuch Nephrologie 2015 und entsprechen den Seminarunterlagen des 8. Nephro Update 2015 der med update GmbH

Nephrologie 2015 · 10:358–360
DOI 10.1007/s11560-015-1026-x
© Springer-Verlag
Berlin Heidelberg 2015

Redaktion: K.-U. Eckardt,
Erlangen/Nürnberg

Neue Daten zur globalen Epidemiologie der HCV-Genotypen

Originalpublikation

Gower E, Estes C et al (2014) Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 61(1 Suppl):S45-57

Eine Arbeitsgruppe hat sämtliche Informationen zur Antikörperprävalenz als auch zur Rate an Patienten mit chronischer HCV-Infektion global gesammelt. In der Summe findet sich eine HCV-Antikörperprävalenz bei Erwachsenen von ca. 2 %, über alle Altersgruppen von 1,6 %. Die Zahl er-

wachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C liegt demnach bei 80 Millionen (Range von 64–103 Millionen). Der Genotyp 1 herrscht mit fast 70 % vor, an zweiter Stelle rangiert Genotyp 3 mit 22 %, gefolgt vom Genotyp 2 und 3 mit je 13 %. Während in den meisten Industrienationen die HCV-Genotyp-1-Infektion dominiert, ist es z. B. in Südasien Genotyp 3 und in Nordafrika und dem Mittleren Osten Genotyp 4. Infektionen mit dem Genotyp 5 sind im Wesentlichen auf Südafrika und mit dem Genotyp 6 auf Südostasien beschränkt. In Deutschland ist eine HCV-Genotyp-1-Infekti-

on mit über 50 % am häufigsten gefolgt vom Genotyp 3 mit 27 %. Genotyp-2- und Genotyp-4-Infektionen sind mit 6 % und 3 % dagegen relativ selten.

Kommentar

Die sehr detaillierten Daten zur HCV-Epidemiologie und auch zur Genotypenverteilung lassen wesentliche Rückschlüsse auf die tatsächliche Belastung der Gesundheitswesen durch Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion zu, wie auch eine Schätzung für die verschiedenen Länder und Regionen.

Deutschland: Hepatitis C-Gipfel kommt erst

Originalpublikation

Razavi H, Waked I et al (2014) The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepat. 21 Suppl1:34-59

In einer Untersuchung der Prävalenz und der Konsequenzen der HCV-Infektion für verschiedene europäische Länder stellt sich für Deutschland heraus, dass

die Verteilung nicht ausschließlich auf die Geburtenjahrgänge zwischen 1945 bis 1965 beschränkt ist, sondern vielmehr auch bei jüngeren Patienten ab dem 15. Lebensjahr bis hin zu heute 40-jährigen. Die Zahl der geschätzten Patienten mit chronischer Hepatitis C liegt bei ca. 270.000 (Range 150.000–385.000). Dabei ist jährlich mit einer Rate von 1.500 Patienten mit HCC, 1.300 mit Leber-assoziiertem Tod und 2.400 mit de-kompensierter Zirrhose zu rechnen. Im Verlauf ist mit einer weiteren Zunahme der Komplikationen bis in die frühen 20er-Jahre des Jahrhunderts zu rechnen, bevor es zu einer Abnahme auf Grund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung und einer geringen Rate an Neuinfektionen seit 1990 kommt.

Kommentar

Die Arbeit zur Epidemiologie der Hepatitis C in Deutschland zeigt deutlich, dass der Gipfel der Konsequenzen in Deutschland noch vor uns liegt und erst Anfang der 20er-Jahre des Jahrhunderts erreicht würde. Eine effektive Reduktion dieser Last wäre durch die hocheffiziente antivirale Therapie möglich. Allerdings setzt dies voraus, dass in den nächsten zwei Jahren durch effektive Screeningprogramme auch die bisher undiagnostizierten Fälle einer Therapie zugeführt werden können.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. C. Sarrazin
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Medizinische Klinik 1
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/M.
sarrazin@em.uni-frankfurt.de

► Dialysepatienten haben erhöhtes HCV-Risiko

Da mit der Entdeckung des Hepatitis-C-Virus im Jahr 1989 entsprechende Screening- und Schutzmaßnahmen eingeführt wurden, datiert die Übertragung des Virus bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten im medizinischen Sektor vor das Jahr 1990. Dabei ist es auch im Bereich von Dialyseeinheiten zur erheblichen Verbreitung der Hepatitis-C-Virusinfektion gekommen. In den nordeuropäischen Ländern liegt die Rate an Patienten mit positiven Hepatitis-C-Virusantikörpern bei ca. 5 %. In den meisten südeuropäischen Ländern als auch in den USA findet sich eine Prävalenz von 10 %. Durch die Einführung der entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen ist in vielen Ländern die Prävalenz der Hepatitis C-Virusantikörperpositivität bei Dialysepatienten erheblich gesunken. Als Beispiel kann Italien genannt werden, wo zu Beginn der 90er-Jahre bei 30 % der Dialysepatienten HCV-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Die aktuelle Prävalenz in Italien ist in den letzten 20 Jahren nun auf 8–12 % gesunken. Insgesamt ist zu bedenken, dass die Rate an Hepatitis-C-Virus positiven Patienten auch innerhalb eines Landes und von Dialyse-einheit zu Dialyse-einheit erheblichen Schwankungen unterliegen kann.

Kommentar

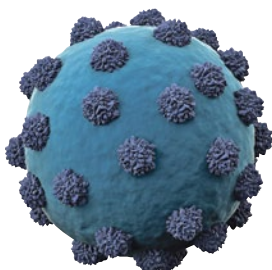
Während die Prävalenz der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion in den meisten europäischen Ländern zwischen 0,5 und 1,5 % liegt, weisen Patienten an der Dialyse mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 5–10 % in Europa ein erheblich höheres Risiko für eine chronische Hepatitis-C-Virusinfektion auf. Hepatitis C stellt dabei die wichtigste große Lebererkrankung bei Dialysepatienten dar, so dass eine sorgfältige Diagnostik bei allen Fällen notwendig ist.

Fabrizi F (2013) SRN Nephrology; ID 159760

► Veranstaltungshinweis



Mainz, 20.–30.04.2016
Nephro Update 2016
9. Nephrologie Update Seminar – unter der Schirmherrschaft der DGfN, DN, GPN, DGIM und KfH
www.nephro-update.com



© Sebastian Schreier / Springer V

Abb. ▲ Ein neues Therapieregime greift in verschiedene Phasen des viralen Lebenszyklus ein

Hier steht eine Anzeige.

