

Zukunftsperspektiven der Behandlung der Hepatitis C

Alexandra Bergk, Thomas Berg
Medizinische Klinik m. S. Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und
Stoffwechsel
Charité, Campus Virchow Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Einleitung

Die Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion mit pegyliertem Interferon-alpha (PEG-IFN α) plus Ribavirin ist aktueller Standard. Die Heilungsraten unter dieser Therapie liegen in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren (z.B. HCV Genotyp, Viruslast, Alter des Patienten, oder Höhe der GGT) bei 30-90%. Insbesondere Patienten mit HCV Genotyp-1-Infektion und hoher Viruslast, sowie fortgeschrittener Bindegewebsbildung (Zirrhose) stellen Problempatienten für die Therapie dar. Das breite Nebenwirkungsspektrum von PEG-IFN α und Ribavirin kann darüber hinaus den Einsatz der Therapie erschweren oder dazu führen, dass die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden muss. Eine weitere Optimierung der Hepatitis-C-Therapie ist daher dringend erforderlich. Es wird zurzeit intensiv nach neuen Medikamenten geforscht, die dazu beitragen können, das Therapieansprechen weiter zu steigern und auch die Verträglichkeit der Behandlung zu verbessern. Einige neue Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen werden bereits bei Patienten mit Hepatitis C im Rahmen von Studien geprüft und könnten eventuell in absehbarer Zukunft (3-5 Jahren) für die Therapie der chronischen Hepatitis C zugelassen werden.

Wie lange dauert es, bis ein neuartiges Medikament zugelassen wird?

Die Entwicklung eines neuen Medikaments erfolgt in unterschiedlichen Phasen (Abbildung 1). Zunächst werden Substanzen mit möglicher Wirkung gegen HCV im Labor oder im Tierversuch getestet („präklinische Phase“). Zeigt sich hier eine vielversprechende Wirkung ohne schwere Nebenwirkungen (beim Tier), so kann die Substanz erst in sehr niedrigen und anschließend in höheren Dosen an gesunden freiwilligen Personen bezüglich ihrer allgemeinen Verträglichkeit, ihres Verhaltens im menschlichen Körper und möglicher Nebenwirkungen untersucht werden (Phase I). Verläuft auch diese Phase positiv, werden im nächsten Schritt erstmals Patienten mit der neuen Substanz behandelt („Phase II“-Studie). Hierbei wird überprüft, ob die Therapie wirksam und auch gut verträglich ist. Im letzten Schritt vor der Zulassung (Phase III-Studie) wird die neue Therapie an einer großen Patientenzahl mit der bisherigen Standardbehandlung verglichen und über einen

längeren Zeitraum eingesetzt; die endgültige Zulassung erfolgt nur, wenn eindeutig eine Wirkung nachgewiesen werden kann, die einen Vorteil gegenüber den bereits zugelassenen Medikamenten hat.

Strategien zur Optimierung der HCV-Therapie?

Prinzipiell gibt es 4 verschiedene Ansatzpunkte für eine Optimierung der Therapie der Hepatitis C:

1. die Weiterentwicklung von Interferonen,
2. der Einsatz von Ribavirin-ähnlichen Substanzen,
3. die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente, die eine direkte Hemmung der Virusvermehrung bewirken,
4. sogenannte Immuntherapie (z.B. Impfung als Therapie).

Darüber hinaus werden auch Medikamente erprobt, die keine antivirale Wirkung besitzen, sondern über eine Hemmung der Bindegewebsbildung in der Leber den Verlauf der Erkrankung (d.h. das Fortschreiten zur Zirrhose) verlangsamen oder verhindern sollen. Die unterschiedlichen Strategien werden im Folgenden genauer erläutert. Vermutlich wird jedoch eine Kombination der verschiedenen Behandlungsansätze (Therapeutika) die besten Erfolge erzielen (Abbildung 2)

Weiterentwicklung der Interferone

Albuferon ist eine Weiterentwicklung des bekannten Interferon-alpha (IFN α). Interferon ist eine körpereigene Substanz, die das Immunsystem aktiviert und auch direkt die Virusvermehrung hemmt. Leider ist die Wirkung begrenzt, da IFN α schnell im Körper abgebaut und ausgeschieden wird. Durch die Entwicklung der Verzögerungsinterferone (pegylierte IFN α = PEG-IFN α) konnte eine wesentlich länger anhaltende Wirkung erreicht werden, so dass eine einmalige Gabe in der Woche ausreichend ist.

Die neuartige Verbindung des Interferons mit Albumin (= Albuferon) führt zu einer weiteren Steigerung der Wirkdauer, so dass Injektionen nur noch alle 2-4 Wochen notwendig sein werden. Erste Studien mit Albuferon bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigen eine vielversprechende Wirksamkeit und ein günstiges

Nebenwirkungsprofil (Balan V et al AASLD 2004). Phase III-Studien mit Albuferon in Kombination mit Ribavirin werden aktuell auch in Deutschland durchgeführt.

Die Einnahme von Interferon in Tablettenform ist nicht möglich, weil dieses im Verdauungstrakt inaktiviert wird. Es befinden sich jedoch Medikamente in der Entwicklung, welche zu einer Freisetzung von körpereigenem Interferon führen. Zu dieser Substanzgruppe gehört **Isatoribin (ANA 245)**. In einer vorläufigen Studie an 32 Patienten wurde Isatoribin über 7 Tage gegeben und bewirkte in der höchsten Dosis (800 mg) im Mittel einen Abfall der Viruslast um 0,76 log Stufen. (d.h. eine Abnahme um ca. 75%, z.B. von 100.000 Kopien/ml auf 18.000 Kopien/ml oder von 800.000 Kopien/ml auf 140.000 Kopien/ml) (Horsemans Y AASLD 2004). Allerdings konnte in dieser kurzen Zeit keine Heilung der Hepatitis C erreicht werden und die Viruslast stieg nach Absetzen von Isatoribin wieder auf den Ausgangswert an.

Viramidin: ein neues Ribavirin?

Ribavirin ist ein wichtiger Kombinationspartner für die Interferontherapie. Die Höhe der Ribavirindosis hat einen wesentlichen Einfluss auf den Therapieerfolg. Daher ist es wünschenswert, Ribavirin möglichst hoch zu dosieren. Allerdings ist Blutarmut eine häufige Nebenwirkung von Ribavirin. Dies führt oft dazu, dass die Dosis unter Therapie herabgesetzt werden muss. Ribavirin reichert sich in den roten Blutkörperchen an, führt so zu deren schnellerem Abbau und bewirkt dadurch die Blutarmut (Anämie), die sich als allgemeine Kreislaufschwäche mit Neigung zu Müdigkeit, Schwindel und Luftnot bei Belastung bemerkbar macht. **Viramidin** ist eine Vorstufe von Ribavirin, die erst in der Leber zu Ribavirin umgewandelt wird. Dadurch reichert es sich weniger in den roten Blutkörperchen an und ist damit besser verträglich. Durch die höhere Dosierung von Viramidin (im Vergleich zu Ribavirin) erhofft man sich außerdem eine Steigerung der Heilungsraten. Aktuell liegen die Ergebnisse aus einer Phase II-Studie vor, die belegen, dass Viramidin deutlich seltener zu einer Blutarmut führt als Ribavirin. Allerdings scheinen die Heilungsraten unter der Viramidin-PEG-IFN α Kombination etwas geringer zu sein (jedenfalls nicht höher!) als unter dem bisherigen Standard aus Ribavirin + PEG-IFN α (Abbildung 3).

Zur abschließenden Beurteilung des Stellenwertes von Viramidin müssen daher die Ergebnisse der laufenden Phase III-Studie abgewartet werden.

Direkte Hemmstoffe (Inhibitoren) der Virusvermehrung (Protease/Helicase- und Polymerase-Inhibitoren)

Die Zulassung von Medikamenten, die als Tablette eingenommen werden können und ohne wesentliche Nebenwirkungen zu einer direkten Hemmung der Virusvermehrung führen, würde einen großen Fortschritt in der Behandlung der Hepatitis C darstellen. Aus der Erfahrung mit solchen Substanzen bei der Therapie der Hepatitis B oder HIV-Infektion (AIDS) weiß man, dass mit der kompletten Hemmung der Virusvermehrung die Krankheit zum Stillstand kommt, wenn auch nicht zur Ausheilung.

Eine Vielzahl von sog. HCV-Inhibitoren werden zurzeit bei Patienten mit Hepatitis C getestet. Diese Substanzen hemmen (mit unterschiedlicher Effektivität) bestimmte HCV-Eiweißstoffe, die für die Vermehrung des Virus wichtig sind (Enzyme, z. B. die Protease oder Polymerase) (Tabelle 1).

Die erste Substanz, die bei Hepatitis-C-Patienten zeigen konnte, dass eine direkte Hemmung der Virusvermehrung möglich ist war **BILN2061** (Protease-Hemmer der Firma Boehringer-Ingelheim). In einer Phase I-Studie bei Patienten mit HCV Genotyp 1 zeigte sich bereits innerhalb der 2-tägigen Therapie ein deutlicher und rascher Abfall der Viruslast um 3 Zehnerpotenzen (z.B. von 1.000.000 auf 1000 Kopien/ml). Da sich im Tierversuch jedoch der Verdacht auf schwere Nebenwirkungen ergab, ist es noch unklar, ob die Substanz weiter entwickelt wird.

Weitere interessante Ansätze stellen der Protease-Hemmer der Firma Vertex (**VX-950**) sowie der Polymerase-Inhibitor **Valopicitabin (NM283)** der Firma Idenix dar. VX-950 wurde bereits in einer Phase-II Studie über 14 Tage getestet und zeigte in einer Dosierung von 3 x 750mg/Tag einen sehr raschen Abfall der Viruslast (99,99% (> 4 Log-Stufen = 4 Zehner-Potenzen, z.B. von 1.000.000 auf 100 Kopien/ml) (Reesink et al. DDW 2005). Valopicitabin (NM283) ist als Monosubstanz (alleine gegeben) offenbar weniger wirksam als VX950 (nur ca. 1 Log-Stufen-Abfall nach 2 Wochen Therapie). In Kombination mit Peg-IFNa zeigen jedoch die Zwischenergebnisse laufender Phase II Studien eine Steigerung des Viruslastabfalls

(durchschnittlich 99,9% = 3 log-Stufen) nach 12-wöchiger Therapiedauer (Rodriguez-Torres et al. DDW 2005).

Nachhaltige **Probleme** bei der Therapie der Hepatitis C mit direkten HCV-Inhibitoren zeichnen sich jedoch bereits ab. Dazu gehört, dass

1. die Wirksamkeit der Substanzen offenbar nicht für alle HCV-Genotypen gleich gut ist,
2. mit der Entwicklung von resistenten Virusvarianten im Verlauf der Behandlung zu rechnen ist, d.h. es entstehen Hepatitis-C-Viren, die nicht mehr auf die Therapie ansprechen und
3. viele Substanzen wegen Unverträglichkeit und/oder Unwirksamkeit nicht weiter entwickelt werden. Es ist außerdem unklar, ob durch eine alleinige Therapie mit den genannten HCV-Inhibitoren eine Heilung der Hepatitis C zu erzielen ist, wie man es von der PEG-Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie kennt. Die Zukunft liegt vermutlich in der Kombination dieser direkten antiviralen Substanzen mit z.B. PEG-IFN α und Ribavirin.

Impfung als Therapie (Therapeutische Vakzine) bei Hepatitis C

Als therapeutische Vakzinierung (Impfung) bezeichnet man die Gabe von HCV-Eiweißstoffen (z.B. Bestandteile der Virushülle) bei HCV-infizierten Patienten (z.B. als Injektion unter die Haut). Man erhofft sich dadurch eine spezifische, gegen das Virus gerichtete Aktivierung des Abwehrsystems (Immunsystems), um damit die Krankheitserreger zu eliminieren. Mehrere pharmazeutische Unternehmen (Innogenetics und Intercell) sind an der Entwicklung solcher Impfstrategien beteiligt. Die bisherigen Studien zeigen zwar, dass in gewissem Umfang eine Aktivierung des gegen HCV gerichteten Abwehrsystems möglich ist, jedoch konnte eine deutliche Verminderung der Viruslast bisher nicht erzielt werden. Ob diese Form der Impfung vor oder während einer geplanten PEG-IFN α -Ribavirin-Therapie einen zusätzlichen günstigen Effekt hat, oder den Verlauf der chronischen Hepatitis C (Hemmung der Bindegewebsbildung) günstig beeinflussen kann, wird derzeit untersucht (Innogenetic E2 Hepatology Nevens et al.).

Wie erfahre ich von neuen Therapiestudien und was muss ich tun, um daran teilnehmen zu können?

Klinische Studien werden in der Regel an größeren Zentren wie an Universitätskliniken oder auch in Arztpraxen mit dem Schwerpunkt Lebererkrankungen durchgeführt. Eine Überweisung dorthin sollte durch den behandelnden Hausarzt veranlasst werden. Eine gute Informationsquelle im Internet stellt die Homepage des Kompetenznetz Hepatitis (www.kompetenznetz-hepatitis.de) dar. Hier finden sich sowohl Antworten auf häufig gestellte Fragen, eine Übersicht über die aktuell in Deutschland laufenden Studien, sowie die Möglichkeit einer individuellen Beratung über eine „Telefonsprechstunde“.

Welche Vor- oder Nachteile können mir durch die Teilnahme an einer Studie entstehen?

Grundsätzlich müssen klinische Studien vor ihrer Zulassung in Deutschland durch ein Expertengremium geprüft und genehmigt werden. Von neu entwickelten Substanzen oder der Kombination bekannter Medikamente verspricht man sich entweder eine Verringerung der Nebenwirkungen bei mindestens gleichwertiger Wirkung oder eine Verbesserung der Heilungschancen.

Natürlich können alle neuen Wirkstoffe auch neue, noch unbekannte Nebenwirkungen haben. Daher werden Patienten in solchen Studien besonders sorgfältig beobachtet, um Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen bzw. zu vermeiden.

Um mit realistischen Erwartungen in eine Studie zu gehen, sollten Patienten sich vorher bei den Studienärzten erkundigen, was das Studienziel ist: Ist das Ziel bereits Heilung oder Linderung der Erkrankung? Oder geht es zunächst nur darum, Verträglichkeit und Wirksamkeit über einen begrenzten Zeitraum zu beobachten? Gerade in frühen Phase I oder II-Studien ist das Ziel der Studie meist noch nicht, eine Heilung der Erkrankung zu erreichen bzw. bis zu einem festgelegtem Therapieerfolg weiterzubehandeln. Oft wird ein neuer Wirkstoff nur über einen kurzen, vorher festgelegten Zeitraum verabreicht und dann abgesetzt, auch wenn sich eine deutliche Wirkung gegen die Virusinfektion zeigt. Dieses schrittweise „Vortasten“ in frühen Studien dient der Sicherheit der Patienten, da Nebenwirkungen

manchmal erst auftreten können, wenn sich ein Medikament durch längere Einnahme im Körper anreichert.

In so genannten doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studien bekommt eine Patientengruppe das echte Medikament und die andere zum Vergleich nur ein Scheinmedikament (Placebo). Diese Form von Studie ist wissenschaftlich besonders aussagekräftig: Je besser das echte Medikament im Vergleich zum Scheinmedikament abschneidet, desto größer ist die Wirksamkeit. Weder Arzt noch Patient wissen bzw. können dabei aber beeinflussen, wer das echte Medikament bekommt. Patienten werden aber darüber aufgeklärt, ob es sich grundsätzlich um eine plazebokontrollierte Studie handelt oder nicht.

Interessieren Sie sich für eine spezielle Studie, wird der/die behandelnde Studienarzt/ärztin Ihnen in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch das Konzept der Studie vorstellen und eventuelle Fragen beantworten.

Tabelle 1: Beispiele für die antivirale Aktivität neuer Substanzen im Vergleich zur Standardtherapie mit Peg-Interferon und Ribavirin

Therapie	Dosis	Therapiedauer	Studienphase	HCV RNA Reduktion ¹
VX-950	3 x 750mg/Tag	14 Tage	Phase I	4.4 log ₁₀
BILN2061	2 x 500mg/Tag	2 Tage	Phase I	3 log ₁₀
Valopicitabin (NM283)	800mg/Tag	14 Tage	Phase I/II	1.2 log ₁₀
Valopicitabin (NM283) plus Peg-IFNa-2b	800 mg/Tag 1.0 µg/kg	12 Wochen	Phase II	3.01 log ₁₀
Isatoribin (ANA245)	800mg/Tag	7 Tage	Phase I	0.76 log ₁₀
PEG-IFNa-2a	180 µg/Woche	28 Tage	zugelassen	0.86 log ₁₀
PEG-IFNa-2a + Ribavirin	180 µg/Woche + 1000 mg/Tag	28 Tage	zugelassen	2.37 log ₁₀

¹ 1 log₁₀-Stufe entspricht einer Abnahme der Viruslast um 90%

Legenden zu den Abbildungen

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf bei der Entwicklung neuer Medikamente. Von ca. 5000 Substanzen, die im Labor getestet werden erreicht nur 1 Substanz die Zulassung über einen Entwicklungszeitraum von > 5 Jahren.

Abbildung 2: Strategien zur Optimierung der Therapie der Hepatitis C

Abbildung 3: Anhaltendes virologisches Ansprechen (Heilungen) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C nach 48-wöchiger Behandlung mit unterschiedlichen Virostatika-Dosierungen in Kombination mit PEG-Interferon-alfa-2a im Vergleich zur Standard-Kombination bestehend aus Ribavirin plus Peg-Interferon.