

Hepatitis C, Genotyp 1

Interferon-freie Kombi-Tablette heilt nahezu alle Patienten

Mit einer Fixkombination des NS5A-Inhibitors Ledipasvir und des Nukleotid-Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir können HCV-Patienten mit Genotyp-1-Infektionen, die zuvor nicht auf Interferon-haltige Therapien angesprochen haben, zu 94% bis 99% geheilt werden.

Für Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion des häufigen Genotyps 1, die nicht auf eine Therapie mit Interferon plus Ribavirin (INF/RIB) plus ggf. einem Protease-Inhibitor der 1. Generation (Boceprevir, Telaprevir), ansprachen gab es bisher kaum mehr eine Therapieoption. Seit kurzem aber können diese Patienten behandelt werden. Zur Verfügung stehen zwei in der EU und in den USA zugelassene INF-haltige Therapien:

- 12 Wochen Sofosbuvir plus INF/RIB
- 24 bis 48 Wochen Simeprevir plus INF/RIB

Darüber hinaus bestehen INF-freie Therapieoptionen:

- 24 Wochen Sofosbuvir plus RIB in Fällen, in denen INF kontraindiziert ist
- 12 Wochen Sofosbuvir plus Simeprevir mit oder ohne Ribavirin (Leitlinienempfehlung der American Association for the Study of Liver Diseases).

Diese beiden INF-freien Optionen kosten etwa doppelt so viel wie die beiden erstgenannten INF-haltigen Therapien. Nach Sofosbuvir hat die Firma Gilead nun mit dem HCV NS5A-Inhibitor Ledipasvir

einen weiteren Wirkstoff mit anderem Ansatzpunkt entwickelt, der potent gegen die HCV-Genotypen 1a und 1b wirkt. Beide Medikamente werden einmal täglich oral eingenommen und als Fixkombination angeboten.

Die Wirksamkeit untersuchte eine Phase 3-Studie bei 440 Patienten, die auf INF/PEG, mit oder ohne Protease-Inhibitoren, nicht vollständig angesprochen hatten. 20% dieser Patienten wiesen eine Zirrhose auf, 79% waren mit dem Genotyp 1a und 21% mit dem Genotyp 1b infiziert. Behandelt wurde in vier Gruppen: Die Patienten erhielten Ledipasvir/Sofosbuvir entweder 12 oder 24 Wochen lang, jeweils mit oder ohne Ribavirin.

Eine anhaltende Virussuppression 12 Wochen nach Ende der Therapie (sustained virologic response SVR) hatten 94% (ohne Ribavirin) bzw. 96% (mit Ribavirin) nach 12wöchiger Therapie sowie 99% aller Patienten nach 24wöchiger Therapie, unabhängig von der Ribavirin-Gabe. Häufigste Nebenwirkungen waren Abgeschlagenheit, Kopfweh und Übelkeit. Kein Patient brach die Therapie deshalb ab.

Fazit: Auch für die bisher am schwersten zu behandelnde Gruppe der chronischen mit HCV vom Genotyp 1 erfolglos vorbehandelten Patienten werden neue Therapie-Regime eine Heilung in vermutlich allen Fällen ermöglichen.

▼ WFR

Quelle: N. Afdhal, et al. ; Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2014; 370: 1483-93

Atopische Dermatitis: Gegen IL-4 und IL-13 gerichteter Antikörper bessert schwere Fälle rasch

Der gegen Interleukin-4 und Interleukin-13 gerichtete monoklonale Antikörper Dupilumab zeigte in Studien eine schnelle und ausgeprägte Wirksamkeit bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.

Bei Dupilumab handelt es sich um einen Antikörper, der mit Interleukin-4 und Interleukin-13 zwei Hauptkomponenten der durch T-Helferzellen vom Typ 2 vermittelten Entzündung blockiert. In bisherigen Studien hatte sich eine Wirksamkeit bei eosinophilem Asthma bronchiale angedeutet.

Nun wurden die Ergebnisse von drei Doppelblindstudien bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis publiziert, die auf topische Glukokortikoide und Calcineurin-Inhibitoren nicht ausreichend ansprach. In je einer 4wöchigen und einer 12wöchigen Studie wurde Dupilumab in Monotherapie getestet. In einer weiteren Studie wurde Dupilumab in Kombination mit topischen Steroiden evaluiert. Insgesamt wurden 127 Patienten mit Verum und 80 Patienten in den Kontrollgruppen behandelt.

Der monoklonale Antikörper zeigte eine dosisabhängige, rasche und umfassende Wirkung auf alle erhobenen Parameter der Krankheitsaktivität. In Monotherapie reduzierte Dupilumab bei 85% der Patienten den „Eczema Area and Severity“-Score EASI um mindestens 50% innerhalb von 12 Wochen. In der Kontrollgruppe war dies nur bei 35% der Patienten der Fall. Einen Score von 0–1, entsprechend einer nahezu vollständigen Abheilung, zeigten 40% und 7% der Patienten. Der Juckreiz-Score wurde um 55,7% vs. 15,1% vermindert.

In der Kombinationsbehandlung war Dupilumab noch wirksamer: 100% der Patienten, vs. 50% unter alleiniger Behandlung mit topischen Steroiden, besserten sich innerhalb von vier Wochen im EASI-Score um über 50%. Dabei konnten die Patienten der Dupilumab-Gruppe die Steroidanwendung sogar um über 50% reduzieren. Häufigste Nebenwirkungen des Antikörpers waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die Studie wurde von Regeneron Pharmaceuticals und Sanofi unterstützt.

▼ WFR

Quelle: L.A. Beck, et al. ; Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2014; 371: 130-9

Idiopathische Lungenfibrose

Zwei neue Medikamente verzögern die Krankheitsprogression signifikant



Zwei Studien eröffnen neue Perspektiven für die Therapie der idiopathischen Lungenfibrose: Sowohl Nintedanib als auch Pirfenidon verbessern die Lungenfunktion und verzögern die Krankheitsprogression. N-Acetylcystein hingegen erwies sich als wirkungslos.

Neue Studien zur Therapie der idiopathischen Lungenfibrose gehörten zu den Highlights des diesjährigen US-Jahreskongress der Pneumologen. Alle drei lange erwarteten Studien wurden zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert.

Die idiopathische Lungenfibrose ist mit einer Häufigkeit von 15–45 pro 100'000 Personen relativ seltene Erkrankung, die durch einen progredienten irreversiblen Lungenfunktionsverlust und eine schlechte Prognose gekennzeichnet ist: Das mediane Überleben wird mit ca. drei Jahren angegeben, nur ca. 20% der Patienten überleben mehr als fünf Jahre. Spezifische Therapien standen bisher nicht zur Verfügung.

Pirfenidon

Seit kurzem steht mit Pirfenidon erstmals eine spezifische Therapie zur Verfügung. Das orale Medikament wirkt antifibrotisch und konnte bisher in zwei von drei klinischen Studien eine Wirksamkeit zeigen. Reduziert wurde der jährliche Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC), ein Parameter, der mit der Krankheitsprogression eng korreliert. In der dritten Studie wurde der Endpunkt nicht erreicht.

Aus diesem Grunde hatten die US-Zulassungsbehörden eine weitere Studie verlangt. Die Ergebnisse dieser sog. ASCEND-Studie wurden nun vorgestellt. An der Studie hatten 555 Patienten teilgenommen, die ein Jahr lang entweder mit Pirfenidon oder Plazebo behandelt worden. Primärer Endpunkt war die FVC-Veränderung und Tod nach einem Jahr.

Ergebnis: Nach einem Jahr hatte sich die Lungenfunktion von 16,5% der Patienten unter Pirfenidon sowie 31,8% der Patienten unter Plazebo erheblich verschlechtert oder die Patienten waren verstorben. Als Kriterium galt hierbei ein FVC-Abfall von mindestens 10%. Im Schnitt hatten die Verum-Patienten einen FVC-Abfall von 122 ml und Plazebo-Patienten von 262 ml gezeigt. Auch im 6-Minuten-Gehtest zeigten sich die mit Pirfenidon behandelten Patienten signifikant besser belastbar.

Bei gemeinsamer Auswertung der neuen mit den bisherigen Studiendaten ergab sich darüber hinaus auch ein Vorteil quoad vitam: Insgesamt waren 22 und 42 Patienten verstorben (relative Risikoreduktion um 48%), direkt an der Lungenerkrankung star-

ben 7 und 22 Patienten. Übelkeit und dermatologische Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Begleiterscheinungen unter Pirfenidon.

Nintedanib

Als Alternative zu Pirfenidon wird künftig mit Nintedanib ein oraler Multi-Tyrosinase-Inhibitor zur Verfügung stehen. Die Substanz wurde in zwei gleichzeitigen Phase-3-Studien (INPULSIS-1 und INPULSIS-2) über 52 Wochen bei 1066 Patienten getestet, wobei die Randomisierung zwischen Verum (2x 150 mg/d) und Plazebo im Verhältnis 3:2 erfolgte.

Auch Nintedanib halbierte in etwa den jährlichen Lungenfunktionsverlust. Die FVC sank den beiden Studien im Verumarm um 115 ml bzw. 114 ml, im Plazeboarm hingegen um 240 ml und 207 ml. In einer der beiden Studien wurde auch die Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation signifikant prolongiert. Die häufigste Nebenwirkung von Nintedanib war eine initiale Diarrhö. Wie bei Pirfenidon brachen aber weniger als 5% der Patienten die Therapie nebenwirkungsbedingt ab.

N-Acetylcystein

Die dritte Studie war die sog. PANTHER-IPF-Studie. Sie reflektiert, wie schwer die Behandlung der Erkrankung bisher war.

Ursprünglich war sie gestartet worden, um die Wirksamkeit der Dreierkombination aus Azathioprin, Prednisolon und N-Acetylcystein zu testen. Behandelt wurden die Patienten entweder mit der Kombination, N-Acetylcystein allein oder Plazebo. Doch der Kombinationsarm war aus Sicherheitsgründen abgebrochen worden.

Nun wurden die Ergebnisse des doppelblinden Vergleiches von N-Acetylcystein und Plazebo vorgetragen. 264 Patienten hatten daran teilgenommen. Doch nach im Schnitt 60wöchiger Therapie zeigten sich keine Unterschiede in der Entwicklung der Lungenfunktion. Auch die Sterblichkeit war statistisch in beiden Gruppen vergleichbar, obgleich sie numerisch in der Verumgruppe höher war (4,9% vs. 2,5%). Fazit: Die Patienten haben keinen Nutzen, wenn sie N-Acetylcystein einnehmen.

▼ WFR

Quellen:

1. Jahrestagung der American Thoracic Society, San Diego, Mai 2014;
2. R. Richeldi, et al.; Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis; N Engl J Med 2014; 370: 2071-82
3. T. E. King, et al.; A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370: 2083-92
4. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network: Randomised Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370: 2093-2101