

### Einfache Therapie für verschiedenste Typen von Hepatitis C-Patienten

Die perorale Therapie der chronischen Hepatitis C ist in jüngster Zeit Realität geworden, allerdings variiert die Erfolgsrate mit den Genotypen. Der Wunsch nach einer einfachen Behandlung für alle Genotypen bleibt offen.

In einer von Gilead Sciences finanzierten randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-3-Doppelblindstudie wurden 740 unbehandelte und behandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C, auch solche mit kompensierter Leberzirrhose, mit Genotyp 1, 2, 4, 6 in einem 5:1-Design entweder mit dem Nukleotid-Polymerasehemmer Sofosbuvir (400mg/d) in fixer Kombination mit dem NS5A-Hemmer Velpatasvir (100mg/d) oder Placebo einmal täglich während 12 Wochen behandelt. Ausgeschlossen waren Patienten mit vorgängigem Therapieversagen auf Sofosbuvir oder einem NS5A-Hemmer. Entsprechende Patienten mit Genotyp 5 wurden offen mit der Sofosbuvir-Velpatasvir-Kombination behandelt. 624 Patienten erhielten eine Behandlung, davon hatten 34% Genotyp 1a, 19% 1b, 17% 2, 19% 4, 6% 5, 7% 6. 8% waren schwarz, 19% hatten eine Zirrhose und 32% waren vorbehandelt. Ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR, Heilung) wurde bei 99% der Behandelten festgestellt, 2 Patienten mit Genotyp 1 erlitten einen virologischen Rückfall.

Von den 116 Patienten unter Placebo erlangte keiner eine SVR. Nebenwirkungen traten bei 78% der Behandelten und bei 77% der Unbehandelten auf, hämatologische Probleme mit Anämie, Lympho-, Leuko- oder Thrombopenie vereinzelt bei Behandelten. Als ernst taxierte Nebenwirkungen unter Behandlung waren u.a. akuter Herzinfarkt, Appendizitis, Bronchitis, COPD, Influenza, Epilepsie, Lungenkrebs, Palpitationen, akute Neuronitis vestibularis und ein Fall von plötzlichem Tod, wobei in allen Fällen ein ursächlicher Zusammenhang mit der Behandlung unwahrscheinlich war.

Zusammenfassend erwies sich die einmal tägliche Behandlung mit einer fixen Kombination von Sofosbuvir und Velpatasvir als hoch effektive Behandlung einer chronischen Hepatitis C mit Genotyp 1, 2, 4, 5, 6, mit oder ohne Vorbehandlung oder kompensierter Zirrhose. Die Behandlung von Patienten mit Genotyp 3 und mit dekompensierter Zirrhose erfolgt in einer parallelen Phase-3-Studie: Die SVR lag nach 12-wöchiger Therapie bei 83%, welche durch Zusatz von Ribavirin auf 94% angehoben werden konnte.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quellen:

1. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. J.J. Feld et al.: NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa1512610
2. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. M.P. Curry et al.: NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa1512614

Interaktionen nicht vergessen

### Stellt Morphium eine Gefahr für Herzinfarktpatienten unter Ticagrelor dar?

Gemäss aktueller Guidelines ist die Gabe von Opioiden, insbesondere Morphium, zur Bekämpfung von Infarktschmerzen sowohl bei STEMI wie auch NSTEMI gängige Praxis. Theoretische Erwägungen lassen indessen vermuten, dass zwischen Morphium und oralen P2Y12-Rezeptorhemmern eine Medikamenteninteraktion bestehen könnte. So wurde 2014 nachgewiesen, dass unter Morphium die Absorption von Clopidogrel verlangsamt erfolgt, der Plasmaspiegel der aktiven Metaboliten reduziert und deren therapeutischer Effekt vermindert sind.

Zur Beantwortung der Frage haben Forscher im Umfeld der polnischen Nicolaus Copernicus Universität den Einfluss von Morphium auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ticagrelor und dessen aktive Metabolite in der randomisierten, doppel-blinden IMPRESSION-Studie untersucht. 35 Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurden mit 5mg Morphium, weitere 35 mit Placebo behandelt, bei allen 70 wurde anschliessend eine Ladedosis von 180 mg Ticagrelor verabreicht. Die Pharmakokinetik wurde mittels Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie gemessen, die Plättchenhemmung mittels drei verschiedener Plättchenfunktionstests.

Die AUC der Ticagrelor-Exposition war unter Morphium um 36% ( $p=0.003$ ) und die der aktiven Metaboliten um 37% ( $p=0.008$ ) gesenkt gegenüber Placebo. Zudem wurde die maximale Plasmakonzentration erst nach 4 statt 2 Stunden ( $p=0.004$ ) erreicht. Alle Plättchenfunktionstests zeigten eine stärkere Plättchenhemmung unter Placebo und eine grössere Thrombozytenreaktivität unter Morphium.

Die Autoren schliessen daraus, dass Morphium die Exposition und Wirkung von Ticagrelor bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt verzögert und abschwächt. Somit kann es bei diesen das Risiko für thrombotische Komplikationen insbesondere in Zusammenhang mit koronaren Interventionen erhöhen. Ein gleichartiger Effekt konnte schon früher auch für Prasugrel nachgewiesen werden und besteht somit für alle P2Y12-Rezeptorhemmer. Falls eine Indikation für die Behandlung mit einem solchen besteht, was bei akutem Myokardinfarkt im Prinzip immer der Fall ist, sollte Morphium zurückhaltend und nur bei vernichtenden Schmerzen verabreicht werden.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quelle: Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. Kubica J. et al.: Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):245-52.