

## Und anderswo ...?

### Hepatitis C: eine innovative Therapie

#### Fragestellung

170 Millionen Menschen, davon 9 Millionen in Europa, sind chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Um sich in den Leberzellen ungestört zu vermehren, ist das HCV auf die micro-RNA miR-122 angewiesen, die in den Zellen reichlich vorhanden ist. MiR-122 bindet fest an zwei Regionen der Virus-RNA, verhindert ihren Abbau und stellt auf diese Weise das Überleben des Virus sicher. Der Wirkstoff Miravirsin besteht aus 15 Antisense-Nukleotiden, die an miR-122 binden, wodurch wiederum deren Bindung an die Virus-RNA verhindert wird. Somit kann das HCV weder überleben noch sich vermehren. Ist Miravirsin eine erfolgsversprechende Therapie gegen Hepatitis C?

#### Methode

In der Phase-2a-Studie wurden vier Gruppen mit 9 Patienten untersucht, die noch nie gegen Hepatitis C behandelt worden und Träger des Genotyps 1 waren. Sie wurden randomisiert und bekamen subkutan 3,5 oder 7 mg/kg Miravirsin bzw. Plazebo (4 Wochen lang 5 Injektionen wöchentlich). Während 8 Wochen wurden die Patienten 1×/Woche und bis Woche 14 1× alle 2 Wochen sowie in Woche 18 untersucht. Jedes Mal wurde die Virus-RNA-Menge gemessen.

#### Resultate

Miravirsin bewirkte eine dosisabhängige Senkung der Virus-RNA, also um 1,2 log<sub>10</sub>-Stufen in der 3-mg-, um 2,9 log<sub>10</sub>-Stufen

in der 5-mg- und um 3 log<sub>10</sub>-Stufen in der 7-mg-Gruppe gegenüber 0,4 mg unter Plazebo. Bei vier Patienten der 7-mg-Gruppe war das HCV nach 18 Wochen nicht mehr nachweisbar. Die Senkung war in allen Fällen signifikant. Es wurden keine Virusresistenzen festgestellt. Die Nebenwirkungen in den Verumgruppen entsprachen faktisch denen unter Plazebo. Hauptsächlich traten Übelkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit auf.

#### Probleme

Das in den Leberzellen befindliche Oligonukleotid miR-122 hat eine tumorsupprimierende Wirkung. Daher ist es möglich, dass eine Hemmung von miR-122 durch Miravirsin die Entstehung von Leberkarzinomen begünstigt. Die Studie war jedoch viel zu kurz, um eine solche eventuelle Wirkung festzustellen.

#### Kommentar

In den letzten Jahren wurden einige neue Waffen zur Behandlung von Hepatitis C entwickelt, wobei es sich insbesondere um Polymerase- und HCV-Proteasehemmer handelte. Die Wirkungsweise von Miravirsin ist vollkommen andersartig, und es könnte zusätzlich zu den neu entwickelten Medikamenten eingesetzt werden. Die mögliche Förderung der Entstehung von Leberkarzinomen sollte, wenn sie sich als real herausstellt, dem Rückgang letzterer durch eine mögliche Heilung der Hepatitis C gegenübergestellt werden. In jedem Fall sind an der Hepatitis-C-Front rasche und deutliche Fortschritte zu verzeichnen!

Jansen HL, et al. *New Engl J Med.* 2013;368:1685–94. / AdT

### Azithromycin und Exazerbationen bei Infektionen von Patienten mit Bronchiektasien

Die untersuchten Patienten litten unter nicht durch Mukoviszidose verursachte Bronchiektasien. 43 erhielten 12 Monate lang 250 mg Azithromycin (A) und 40 ein Plazebo. Am Studienende waren in der A-Gruppe im Median 0 und in der Plazebogruppe 2 Exazerbationen aufgetreten. In der Plazebogruppe hatten 32 Patienten mindestens eine Exazerbation erlitten, gegenüber 20 in der A-Gruppe. Probleme: Welche Auswirkung hat die Langzeitbehandlung im Hinblick auf bakterielle Resistenzen? Und 40% der A-Gruppe litten unter mitunter schwerwiegenden Verdauungsstörungen. Wahrscheinlich ist eine Behandlung im Bedarfsfall empfehlenswerter.

Altenburg J, et al. *JAMA.* 2013;309:1251–9. / AdT

### Azithromycin und kardiovaskulärer Tod

Azithromycin (A), ein Makrolidantibiotikum, das häufig zur Behandlung von Sinusitis oder sexuell übertragbaren Krankheiten eingesetzt wird, kann die QT-Strecke verlängern und durch Torsades des pointes den Tod begünstigen. Eine dänische Studie gibt nun Entwarnung: >1 Million Azithromycintherapien wurden mit >7 Millionen Penicillin-V-Therapien und >1 Million Kontrollpersonen verglichen. Resultat: keine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit in der jungen Studienpopulation mit einem Durchschnittsalter von 18–64 Jahren. Laut einigen Studien wäre jedoch bei älteren Patienten und solchen mit hohem kardiovaskulärem Risiko unter Umständen ein EKG sinnvoll.

Vanström H, et al. *New Engl J Med.* 2013;368:1704–12. / AdT

### Valproat bei Schwangeren

Schwangere sollten zur Migräneprophylaxe keine Medikamente vom Typ Valproat einnehmen. Kinder, die in utero Valproat ausgesetzt waren, hatten einen um 8–11 Punkte geringeren IQ als Kinder der Kontrollgruppe. Ausschliesslich Frauen mit Epilepsie oder bipolaren Störungen können mit Valproat behandelt werden, wenn kein anderes Medikament wirksam ist. Die FDA hat Valproat in der Schwangerschaft in die Kategorie X eingestuft: das Risiko überwiegt eindeutig den Nutzen.

Young K. *Physician's First Watch* for May 7, 2013. / AdT

### Arteriosklerose: eine jahrtausendealte Krankheit!

Ein Team neugieriger Forscher hat 137 Mumien aus Ägypten, Peru, Nordamerika (Pueblo-Zivilisation) und den Aleuten, von denen einige 4000 Jahre alt waren, einem CT-Scan unterzogen. 34% (25–60%) wiesen arteriosklerotische Plaques auf, insbesondere an der Aorta und den Femoralarterien. Dies könnte ein durch die soziale Klasse bedingter Effekt sein, vor allem in Ägypten, wo ausschliesslich Personen hohen Standes (Aristokraten, Priester), die eine «reichhaltige» Ernährung erhielten, mumifiziert wurden. Arteriosklerose gehört also seit jeher zum Menschsein!

Thompson R, et al. *Lancet.* 2013;381:1211–22. / AdT

Autor in dieser Ausgabe: Antoine de Torrenté (AdT)