Telaprevir und Boceprevir, zwei Proteaseinhibitoren des Hepatitis-C-Virus

Francesco Negro
Services de Gastroentérologie et hépatologie et de Pathologie clinique, Hôpitaux Universitaires, Genève

Telaprevir und Boceprevir sind zwei effektive Wirkstoffe, durch welche die NS3/4A-Serinprotease des Hepatitis-C-Virus (HCV) gehemmt wird. Diese spielt eine Schlüsselrolle bei der Synthese des viralen Polyproteins, indem sie die proteolytische Spaltung katalysiert. Auf dieselbe Weise sorgt das Enzym ferner für die Inaktivierung mehrerer intrazellulärer Faktoren des Wirtsorganismus, die normalerweise die angeborene Immunantwort auslösen würden. Demzufolge besteht ein doppeltes Interesse an einer Hemmung der viralen Serinprotease, da dadurch sowohl die Replikation als auch die verheerenden Auswirkungen des Virus auf bestimmte Immunabwehrfunktionen des Wirtsorganismus verhindert werden.

Hauptindikation

Telaprevir und Boceprevir sind zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei nicht sowie erfolglos vorbehandelten Patienten zugelassen. Sie dürfen nicht als Monotherapie verschrieben werden, sondern ergänzend zur Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin, da andernfalls eine äusserst rasche Selektion resistenter Virusstämme erfolgt [1]. Die Entscheidung für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C hängt von mehreren Faktoren ab. Im Prinzip ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einem Metavir-Leberfibrose-Score von bzw. über F2 angezeigt. Die Entscheidungsfindung wird jedoch noch von Faktoren wie dem Alter, den Chancen auf ein virologisches Ansprechen, eventuellen Komorbiditäten sowie Kontraindikationen beeinflusst. Zudem raten zahlreiche Fachleute Hepatitis-C-Patienten mit geringem Progressionsrisiko aufgrund der ziemlich heftigen Nebenwirkungen der derzeitigen Therapien und aufgrund der Entwicklung neuer wirksamer sowie besser verträglicher Wirkstoffe in den nächsten 2–3 Jahren, die eventuell sogar die Behandlung mit Interferon alpha ersetzen könnten, zum Abwarten.

Resultate und Vergleich mit anderen Therapien

Seit 2001 besteht die Standardtherapie bei chronischer Hepatitis C in einer, je nach Genotyp des HCV und des Ansprechtyps während der Verabreichung, 16- bis 72-wöchigen Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin. Mit dieser Zweifachkombination konnte bei 40–50% der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, bei 80% mit den Genotypen 2 und 3 und bei einem dazwischen liegenden Prozentsatz mit Genotyp 4 eine Heilung erzielt werden, definiert als anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), gleichzusetzen mit einem negativen Virus-RNA-Nachweis im Blut 24 Wochen nach Therapiebeginn.
Bei der zusätzlichen Gabe eines Proteaseinhibitors stieg die SVR-Rate bei behandlungsnaiven Patienten mit Genotyp 1 auf rund 70% [2–4]. Bei bereits zuvor behandelten Patienten variiert die SVR-Rate bei einer erneuten Behandlung mit Tripletherapie abhängig vom Ansprechtyp während der Vorbehandlung. Aufgrund dessen ist die Heilungsrate bei den Patienten, die vollständig auf die Vorbehandlung angesprochen, jedoch nach Behandlungsende ein Rezidiv erlitten haben, bei einer erneuten Therapie (mit ca. 80%) am höchsten, während die SVR-Rate bei denjenigen, die auf die Vorbehandlung nur teilweise angesprochen haben (Absinken der Viruslast um mindestens 2 log10-Stufen nach 12 Wochen Zweifachtherapie, jedoch mit noch nachweisbarer Virus-RNA), lediglich rund 50% beträgt und die vormaligen Non-Responder (Absinken der Viruslast um weniger als 2 log10-Stufen nach 12 Wochen Zweifachtherapie) nur in 30–40% der Fälle auf eine Heilung hoffen können [5–7].
Telaprevir und Boceprevir sind ausschliesslich für HCV-Infektionen vom Genotyp 1 zugelassen. Für die anderen Genotypen ist nach wie vor die bisherige Therapie zu empfehlen. Diese kann auch bei Infektionen vom Genotyp 1 bei Patienten mit mehreren günstigen Ansprechfaktoren, wie einer geringen Ausgangsviruslast (<400 000 IU/ml) oder dem Fehlen einer fortgeschrittenen Leberfibrose und raschem virologischem Ansprechen (negativer HCV-RNA-Nachweis im Blut 4 Wochen nach Beginn der Zweifachtherapie), zur Anwendung kommen. In diesem Fall ist die ergänzende Behandlung mit einem Proteaseinhibitor nicht erforderlich, weshalb bei Patienten mit besonders günstigem Ausgangsprofil ein vierwöchiger Behandlungsversuch mit der klassischen Zweifachtherapie begonnen werden kann.
Die Therapieschemata und Bestimmungen zum vorzeitigen Therapieabbruch im Fall eines unzureichenden virologischen Ansprechens sind kompliziert und von der Art des verabreichten Medikaments, dem Vorliegen einer Leberzirrhose und (ggf.) dem Ansprechtyp bei der Vorbehandlung abhängig. Daher hat die Schweizerische Vereinigung für das Studium der Leber einen Review veröffentlicht, um die Anwendung von Proteaseinhibitoren zu vereinfachen [8].

Anwendung und Vorsichtsmassnahmen

Telaprevir wird alle 8 Stunden in einer Dosis von 2 Tabletten à 375 mg nach einer Mahlzeit mit mindestens 20 g Fettgehalt eingenommen, da es so besser absorbiert

Interessenkonflikte: Prof. Negro ist Advisor für Roche, MSD, Gilead sowie Janssen und hat für seine Forschungen finanzielle Unterstützung von Roche und Novartis erhalten.

wird. Von Boceprevir sind alle 8 Stunden 4 Kapseln à 200 mg zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Die Einhaltung der maximalen Zeitabstände zwischen den Einnahmen ist aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der Wirkstoffe von absoluter Wichtigkeit und sorgt durch die damit verbundene ganztägige Aufrechterhaltung einer ausreichenden Wirkstoffkonzentration dafür, die Selektion resistenter Virusstämme zu verhindern. Da Ribavirin zweimal täglich oral eingenommen werden muss, kann den Patienten vorgeschlagen werden, dies morgens zusammen mit der ersten und abends mit der letzten Dosis des Proteaseinhibitors zu tun. Die Telaprevir- und Boceprevirdosis darf auf keinen Fall reduziert werden.

Telaprevir und Boceprevir können die Verstoffwechslung anderer Medikamente beeinflussen, die ebenfalls über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert werden. Daher sollte auf potentielle medikamentöse Interaktionen besonders geachtet werden. Zu den Medikamenten, die während einer Behandlung mit Proteaseinhibitoren kontrainidiziert sind, gehören Statine, oral eingenommenes Midazolam und Sildenafil. Bei der Einnahme von Citalopram kann es zu einer Verringerung der Wirkstoffkonzentration kommen. Auch einige CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin oder Johanniskraut dürfen nicht angewendet werden, da diese die Wirkstoffkonzentration der Proteaseinhibitoren im Blut verringern können. Daher ist es ratsam, vor Behandlungsbeginn alle verfügbaren Datenbanken, wie die der Universität Liverpool, welche ständig aktualisiert wird, zu konsultieren [9]. Von den häufig zur Behandlung der Nebenwirkungen von Virostatika eingesetzten Medikamenten können Paracetamol, Metoclopramid (jedoch nicht Domperidon) sowie Dextromethorphan ohne Interaktionsrisiko verordnet werden.

Therapien mit Telaprevir und Boceprevir haben nicht nur eine erhöhte antivirale Wirkung, sondern auch mehr Nebenwirkungen zur Folge. Bei Patienten, die Telaprevir einnehmen, besteht ein um 55% erhöhtes Risiko für ekzematöse und juckende Hautausschläge im Vergleich zu Patienten unter Zweifachtherapie. Bei ca. 5% dieser Patienten sind die Symptome stark ausgeprägt (>50% der Körperoberfläche). Bei 0,4% der Patienten wurde vom Auftreten eines DRESS-Syndroms *(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)* berichtet, während ein Stevens-Johnson-Syndrom nur selten auftrat (<0,1%). All diese Hautreaktionen klingen nach dem Absetzen der Behandlung wieder ab [10]. Bei ca. einem Viertel der Patienten bestehen ferner anorektale Beschwerden (insbesondere Afterjucken, gelegentlich mit Schmerzen). Die häufigste Nebenwirkung ist jedoch eine Anämie. Bei einem Drittel der Patienten, die Telaprevir einnahmen, wurden Hämoglobinwerte von <100 g/l festgestellt, gegenüber 14% bei denjenigen unter Zweifachtherapie. Eine sofortige Reduktion der Ribavirindosis ist normalerweise ausreichend, um die Anämie unter Kontrolle zu bringen, manchmal entsteht diese jedoch so schnell, dass den Patienten nur noch Bluttransfusionen helfen können, die vollständige Behandlung nicht abbrechen zu müssen. Auch wenn in diesem Fall keine klassische Indikation vorliegt, kann eine Erythropoetinbehandlung verordnet werden.

Auch bei der Behandlung mit Boceprevir ist eine Anämie mit einem gegenüber der Zweifachtherapie um 20% erhöhten Risiko die häufigste Nebenwirkung. Diese ist zunächst durch eine Reduktion der Ribavirindosis und allenfalls durch Bluttransfusionen sowie eine Erythropoetintherapie zu behandeln. Boceprevir kann ferner zur Verschlimmerung der typischerweise unter der Behandlung mit Interferon alpha auftretenden Neutropenie beitragen. Die Therapie besteht in diesem Fall zunächst in der Reduktion der Interferon-alpha-Dosis und einer eventuellen zusätzlichen Filgrastimgabe.

Die während der Zulassungsstudien von Telaprevir und Boceprevir festgestellte Toxizität wurde durch Beobachtungsstudien nach der Markteinführung bestätigt. Im Fall einer fortgeschrittenen Lebererkrankung wirkt sich diese noch stärker aus. Es wurde von schweren Infektionen und tödlichen Sepsisfällen berichtet [11]. Aus all diesen Gründen wird dringend empfohlen, eine Behandlung mit Telaprevir oder Boceprevir in enger Zusammenarbeit mit einem Referenzzentrum durchzuführen.

Weitere Indikationen

Bisher liegen nur wenige Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten vor, die mit HCV und HIV infiziert sind. Diese Daten stammen aus zwei kleinen Phase-II-Studien. Die vorläufigen Resultate, die auf internationalen Kongressen präsentiert werden, sind mit SVR-Raten von 74 (Telaprevir) [12] und 61% (Boceprevir) [13] jedoch ermutigend. Bezüglich des Interaktionsrisikos mit antiretroviralen Medikamenten müssen Vorsichtsmassnahmen ergriffen werden. Für eine Hepatitis-C-Behandlung mit Proteaseinhibitoren ist die vorherige Zustimmung der Krankenversicherung einzuholen.

Kosten

Der Preis für beide Proteaseinhibitoren ist hoch. Eine zwölfwöchige Therapie mit Telaprevir kostet 34 334.85, eine vierwöchige Therapie mit Boceprevir 4432.95 Franken, was im Falle der Behandlung einer Leberzirrhose Gesamtkosten in Höhe von 48 762.45 Franken bedeutet. Zusätzlich fallen noch die Kosten an für das pegylierte Interferon alpha, das Ribavirin und für die mit dem Einverständnis der Krankenkasse eventuell angewendeten Erythrozyten- und/oder Leukozyten-Wachstumsfaktoren.

Korrespondenz:
Prof. Francesco Negro
Services de Gastroentérologie
et hépatologie et de Pathologie clinique
Hôpitaux Universitaires
CH-1211 Genève 14
Francesco.Negro[at]hcuge.ch

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.