

# Neue Virostatika zur Behandlung von Hepatitis C

Francesco Negro

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

## Wirkungsweise

Die Zulassung zweier neuer Virostatika mit direkter Wirkung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) wird für 2014 erwartet: Sofosbuvir und Simeprevir. Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Analogon und dient der RNS-abhängigen RNS-Polymerase, die von der NS5B-Region des HCV-Genoms kodiert wird, als falsches Substrat. Sofosbuvir bewirkt nach dem Einbau in die entstehende RNS eine Hemmung der viralen RNS-Synthese. Seine antivirale Aktivität ist hochwirksam gegen alle HCV-Genotypen. Simeprevir ist ein starker Inhibitor der NS3-4A-Serinprotease der Genotypen 1 und 4 des HCV. Diesem Enzym kommt – aufgrund der proteolytischen Spaltung – eine Schlüsselrolle bei der Reifung des viralen Polyproteins zu. Über diesen Mechanismus ist die HCV-Serinprotease zudem für die Inaktivierung mehrerer intrazellulärer Faktoren der angeborenen Immunantwort verantwortlich. Die Blockade der Aktivität dieser Protease ist daher mit einem doppelten Nutzen verbunden: Es wird sowohl die Virusvermehrung gehemmt als auch der schädigenden Wirkung des HCV auf bestimmte Funktionen der angeborenen Immunantwort entgegengewirkt.

## Hauptindikation

Sofosbuvir ist in Kombination mit anderen Arzneistoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C indiziert. Die verfügbaren Daten rechtfertigen die Anwendung von Sofosbuvir zur Ersttherapie bei Patienten, die mit den HCV-Genotypen 1 bis 4 infiziert sind. Über den Einsatz von Sofosbuvir bei bereits behandelten Patienten mit den HCV-Genotypen 1 und 4 liegen dagegen keine Phase-3-Studien vor, so dass kein optimales Behandlungsschema für die erneute Behandlung dieser Patienten erstellt werden kann. Simeprevir, noch nicht offiziell zugelassen, ist voraussichtlich in Kombination mit Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin zur Bekämpfung der HCV-Genotypen 1 und 4 von Nutzen.

Prinzipiell ist die Anwendung bei Patienten indiziert, die einen Metavir-Leberfibrose-Score von F3 oder darüber aufweisen (fortgeschrittene Fibrose, darunter auch kompensierte Zirrhose). Des Weiteren ist die Anwendung bei einem Fibrose-Score von F2 gerechtfertigt, was auf eine mässiggradige Fibrose mit wenigen fibrösen Septen hinweist. Die meisten F2-Patienten können jedoch auf die für 2015 erwartete Zulassung antiviraler Kombinationen ohne Interferon warten, die eine grössere Wirksamkeit und eine bessere Verträglichkeit aufweisen, sofern eventuelle Kofaktoren für die Entwicklung

der Leberfibrose unter Kontrolle gebracht wurden. Diese abwartende Haltung kann auch bei Patienten eingenommen werden, bei denen sich die Fibrose auf die Portalfelder beschränkt (F1) oder die gar keine Leberfibrose aufweisen (F0), und bei denen das Risiko eines Fortschreitens der Lebererkrankung gering ist.

## Resultate und Vergleich mit anderen Regimen

Bei therapienaiven Patienten führte eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin bei 89% der Genotyp-1-Patienten, bei 96% der Genotyp-4-Patienten und bei 100% der Genotyp-5- und Genotyp-6-Patienten zur Heilung [1]. Zuvor lag die Heilungsrate bei Genotyp-1-Patienten, die 48 Wochen mit der klassischen Kombination Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin behandelt wurden, bei etwa 50%. Durch eine Behandlung mit Simeprevir, Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin kann das Virus bei 80% der Genotyp-1-Patienten und bei 83% der Genotyp-4-Patienten vollständig eliminiert werden [2, 3].

Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine Behandlung fehlgeschlagen war, wurden nicht in Phase-3-Studien zu Sofosbuvir eingeschlossen. Eine hohe Eliminierungsrate ist jedoch auch nach einer 12-wöchigen Re-Therapie mit der Dreifach-Kombination möglich, zumindest bei Patienten, die auf eine Ersttherapie mit Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin angesprochen, dann aber einen Rückfall erlitten haben. Für die Re-Therapie mit Simeprevir, Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin liegen hingegen Daten vor: Hat der Patient in der Vergangenheit angesprochen und dann einen Rückfall erlitten, liegt die Erfolgsrate bei etwa 79%; hat der Patient teilweise angesprochen, liegt sie bei 70%, und hat der Patient gar nicht angesprochen, bei 44% [4, 5]. Vergleichbare Resultate wurden bei Genotyp-4-Patienten beobachtet [3]. Insgesamt sind Wirksamkeit und Sicherheitsprofil der Regime mit Sofosbuvir oder Simeprevir signifikant überlegen im Vergleich zur klassischen Zweifachtherapie, auch wenn diese mit einem Proteasehemmer wie Telaprevir oder Boceprevir kombiniert wird. Der Einsatz von Telaprevir oder Boceprevir ist deshalb nicht mehr zu rechtfertigen (Tab. 1 [↻](#)).

Patienten mit Genotyp 2 und 3 haben in Phase-3-Studien von einer interferonfreien Behandlung – das heisst, mit einer alleinigen Kombination aus Sofosbuvir und Ribavirin – profitiert, die deutlich besser verträglich war als die klassische Zweifachtherapie mit Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin. Eine 12- bis 24-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin hat sich als sehr wirksam ge-

Prof. Negro ist Advisor für Roche, MSD, Gilead, Janssen, Novartis, Boehringer Ingelheim sowie Bristol-Myers Squibb und hat für seine Forschungen finanzielle Unterstützung von Roche, Gilead und Novartis erhalten.

**Tabelle 1**

Überblick der Therapieregime für die verschiedenen Patientenkategorien mit chronischer Hepatitis C.

HCV	Behandlung	Patientenkategorie	Heilungsrate	Ref.
1	SOF + PEG + RBV (12 Wochen)	Behandlungsnaive	89%	1
	SMV + PEG + RBV (24–48 Wochen)	Behandlungsnaive	80%	2
		Ansprechen auf/Rezidive nach PEG + RBV	79%	4
	SMV + PEG + RBV (48 Wochen)	Teilweises Ansprechen auf PEG + RBV Non-Responder auf PEG + RBV	70% 44%	5
2	SOF + RBV (12 Wochen)	Behandlungsnaive	97%	1
		Therapieversagen in der Vergangenheit	86%	6
	SOF + RBV (16 Wochen)	Therapieversagen in der Vergangenheit	94%	6
3	SOF + RBV (12 Wochen)	Behandlungsnaive	56%	1
		Therapieversagen in der Vergangenheit	30%	6
	SOF + RBV (16 Wochen)	Therapieversagen in der Vergangenheit	62%	6
	SOF + RBV (24 Wochen)	Behandlungsnaive	94%	7
		Therapieversagen in der Vergangenheit	79%	
4	SOF + PEG + RBV (12 Wochen)	Behandlungsnaive	96%	1
	SMV + PEG + RBV (24–48 Wochen)	Behandlungsnaive	83%	3
		Ansprechen auf/Rezidive nach PEG + RBV	86%	
	SMV + PEG + RBV (48 Wochen)	Teilweises Ansprechen auf PEG + RBV Non-Responder auf PEG + RBV	60% 40%	

PEG = Peginterferon  $\alpha$ ; RBV = Ribavirin; SOF = Sofosbuvir; SMV = Simeprevir

gen beide Genotypen erwiesen, und zwar sowohl bei erstmals behandelten Patienten als auch bei solchen, bei denen in der Vergangenheit die Behandlung versagt hat. Die Heilungsraten liegen zwischen 68% (Genotyp-3-Patienten mit Zirrhose, bei denen die Behandlung mit der Kombination Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin versagt hat und die 24 Wochen lang mit Sofosbuvir und Ribavirin retherapiert wurden) und 100% (Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose, bei denen in der Vergangenheit kein Versagen der Behandlung mit der Kombination Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin aufgetreten ist und die 16 Wochen lang mit Sofosbuvir und Ribavirin retherapiert wurden) [1, 6, 7].

## Anwendung und Vorsichtsmassnahmen

Sofosbuvir und Simeprevir werden einmal täglich in Form einer Tablette à 400 mg bzw. 150 mg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Sie werden nie als Monotherapie angewendet und ihre Dosis kann nicht verringert werden. Ribavirin muss zweimal täglich oral eingenommen werden, während Peginterferon  $\alpha$  als wöchentliche Dosis subkutan verabreicht wird.

Starke Induktoren des intestinalen P-Glykoproteins (z.B. Rifampicin und Johanniskraut) können die Plasmakonzentration von Sofosbuvir vermindern und sind folglich im Falle seiner Anwendung kontraindiziert.

Simeprevir kann die Verstoffwechslung von Arzneistoffen beeinflussen, die über das Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) metabolisiert werden. Zu den Arzneistoffen, bei denen während einer Behandlung mit Simeprevir Vorsicht angezeigt ist, da sich ihre Konzentration daraus resultierend erhöht, gehören Statine und oral eingenom-

menes Midazolam. Andere Arzneimittel, die nicht gemeinsam mit Simeprevir eingenommen werden dürfen, sind Efavirenz, Nevirapin, Ritonavir und Darunavir. Auch einige CYP-3A4-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut und bestimmte Antikonvulsiva wie Carbamazepin oder Phenytoin dürfen nicht gleichzeitig verschrieben werden, da sie die Plasmakonzentration und somit die Wirksamkeit von Simeprevir verringern können. Auf potentielle Arzneimittelinteraktionen ist also besonders zu achten. Vor Behandlungsbeginn ist es ratsam, einschlägige, fortlaufend aktualisierte Datenbanken, wie die der Universität Liverpool, zu konsultieren [8].

Eine Mutation an Sequenzposition 80 der NS3-Protease, die zum Ersatz eines Glutamins durch einen Lysinrest führt, kann bei mit Subtyp 1a infizierten Patienten die Selektion eines behandlungsresistenten Stammes auf Simeprevir fördern. Es wird daher empfohlen, vor Beginn einer Behandlung mit Simeprevir nach dieser Mutation zu suchen.

## Nebenwirkungen

In den Studien, in denen Sofosbuvir mit Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin kombiniert wurde, entsprachen die häufigsten Nebenwirkungen denjenigen, die auch bei alleiniger Behandlung mit diesen beiden Arzneistoffen zu erwarten sind, ohne dass Sofosbuvir deren Häufigkeit oder Schweregrad erhöht. Zudem wurde bei Studien, in denen Sofosbuvir nur mit Ribavirin kombiniert wurde, keine Nebenwirkung beobachtet, die auf Sofosbuvir zurückzuführen ist. Simeprevir kann mit Fotosensibilitätsreaktionen und Hautausschlägen einhergehen, besonders in den ersten 4 Wochen der Behandlung. Diese Wirkungen sind auch

bei der Standardbehandlung mit Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin zu beobachten, treten bei einer Dreifachtherapie mit Simeprevir jedoch häufiger auf (28 bzw. 20%). Simeprevir kann auch eine leichte und temporäre indirekte Hyperbilirubinämie induzieren.

## Kosten

Der Preis der neuen Virostatika ist hoch. In den Vereinigten Staaten liegt der Verkaufspreis von Sofosbuvir bei etwa 28 000 Dollar pro Monat, in der Schweiz dürfte der Preis etwa 20 000 Franken pro Monat betragen. Der niedrigste Preis von Simeprevir liegt in den Vereinigten Staaten bei 23 368 Dollar und somit etwa 20% unter dem Preis von Sofosbuvir. Dazu kommen noch die allfälligen Kosten für Peginterferon  $\alpha$  und Ribavirin.

---

### Korrespondenz:

Prof. Francesco Negro  
 Services de Gastroentérologie et hépatologie  
 et de Pathologie clinique  
 Hôpitaux Universitaires  
 Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4  
 CH-1211 Genève 14  
[Francesco.Negro\[at\]hcuge.ch](mailto:Francesco.Negro[at]hcuge.ch)

---

### Literatur

- 1 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1878–87.
- 2 Foster GR, Jacobson IM, Dore GJ, Fried M, Manns M, Marcellin P, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve European patients in the QUEST-1 and QUEST-2 phase III trials. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, London, 9–13 April 2014, poster #1127.
- 3 Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Once daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or treatment-experienced chronic HCV genotype 4-infected patients: final results of a phase III trial. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, London, 9–13 April 2014, poster #1319.
- 4 Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study. 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Brisbane, Australia, 12–15 March 2014. Oral presentation.
- 5 Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in European patients who relapsed after previous interferon-based therapy: the PROMISE trial. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, London, 9–13 April 2014. Oral presentation #13.
- 6 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368:1867–77.
- 7 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in patients with HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370:1993–2001.
- 8 <http://www.hep-druginteractions.org>, accessed on April 30, 2014.