

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Therapie der chronischen Hepatitis

C: Der Beginn einer neuen Ära

Stättermayer AF, Ferenci P

Hofer H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (4), 18-23

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Therapie der chronischen Hepatitis C: Der Beginn einer neuen Ära

A. F. Stättermayer, P. Ferenci, H. Hofer

Kurzfassung: Im letzten Jahrzehnt stellte die Kombination aus pegyliertem Interferon- α (PegIFN- α) und Ribavirin (RBV) die Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C dar. Mit der Zulassung der Protease-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir stehen seit 2011 erstmals direkt antiviral wirksame Substanzen („direct-acting antiviral agents“ [DAA]) für die Therapie des HCV-Genotyps 1 zur Verfügung. Zwar konnte hiermit der Therapieerfolg deutlich erhöht werden, gleichzeitig führte die neue Triple-Therapie allerdings auch zu vermehrten Nebenwirkungen und höheren Therapiekosten. Zusätzliche Probleme wie Virusresistenz, Medikamenteninteraktionen und eine hohe Anzahl an täglich einzunehmenden Tabletten erschweren die antivirale Therapie mit Protease-Inhibitoren der ersten Generation. Insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, welche den dringendsten Bedarf für eine antivirale Therapie aufweisen, haben ein hohes Risiko, schwere Nebenwirkungen unter der Triple-Therapie zu entwickeln.

Die Entwicklungen in der Therapie der Hepatitis C sind rasant. So stehen gegenwärtig mit der Zulassung von Sofosbuvir (Sovaldi®, NS5B-Inhibitor), Simeprevir (Olysio®, Protease-Inhibitor) und Daclatasvir (Daklinza®, NS5A-Inhibitor) in Österreich 3 weitere direkt antiviral wirkende Substanzen zur Verfügung, welche in der Kombination bei Genotyp 1 (GT1) und Genotyp 4 (GT4) somit erstmalig eine Interferon-freie Therapie erlauben.

Für die HCV-Genotypen 2 und 3 (GT2, GT3) ist die Interferon-freie Therapie in Form von Sofosbuvir/Ribavirin ebenfalls bereits Realität. Eine Reihe zusätzlicher Substanzen wird in Kürze folgen. Eine Vielzahl von klinischen Studien erbrachte diesbezüglich vielversprechende Ergebnisse. Diese zusätzlichen wirksamen, nebenwirkungsarmen, hocheffektiven und kürzeren Therapien für alle Patienten mit chronischer HCV-Infektion werden in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Chronische Hepatitis C, Direct-acting Antiviral Agents, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Sustained Virologic Response

Abstract: Treatment of Chronic Hepatitis C: The Dawn of a New Era. The combination of pegylated interferon- α (PegIFN- α) and ribavirin (RBV) used to be the standard-of-care treatment for patients with chronic hepatitis C in the last decade. With the approval of the first-generation protease inhibitors telaprevir and boceprevir in 2011, the first direct-acting antiviral agents (DAA) were available for the treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection. This new protease inhibitor (PI)-based triple regimen increased treatment success, but higher rates of side effects were encountered. Furthermore, emergence of viral resistance, drug-drug interactions and a high pill burden complicated antiviral therapy in the era

of first-generation protease inhibitors. Especially patients with advanced liver disease, who have a high need for antiviral treatment, have a high risk of treatment failure and severe side effects.

Clinical development of new antivirals is emerging fast. Sofosbuvir (Sovaldi®, polymerase inhibitor with pangenotypic activity), simeprevir (Olysio®, protease inhibitor), and daclatasvir (Daklinza®, NS5A-Inhibitor) have been approved recently, and in combination their use enables for the first time interferon-free treatment in HCV genotype 1 and 4 infection. In genotype 2 and 3 infection, interferon-free treatment with the combination of sofosbuvir/ribavirin has also been approved in 2014. A considerable number of additional different DAAs are going to be available in the near future. This will further improve response rates and change the landscape of antiviral therapy of chronic hepatitis C. Besides the available substances, additional DAAs have shown promising results in phase 2 and 3 clinical trials and have the potential to further increase cure rates and simplify treatment regimen for patients with chronic hepatitis C. These highly efficient, good tolerable, and short treatment regimens for HCV will be available soon. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (4): 18–23.**

Key words: chronic hepatitis C, direct-acting antiviral agents, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, sustained virologic response

■ Einleitung

Die antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon- α (PegIFN- α) und Ribavirin (RBV) stellte im letzten Jahrzehnt die Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C dar. In Abhängigkeit vom viralen Genotyp konnte damit eine Ausheilung der Virusinfektion („sustained virologic response“ [SVR]) bei 45–50 % (bei Genotyp 1 und 4) und bis zu 80 % (bei Genotyp 2 und 3) der Patienten erzielt werden [1]. Im Jahr 2011 erfolgte die Zulassung der ersten beiden „direct-acting antiviral agents“ (DAA) – der Protease-Inhibitoren (NS3/4A-Inhibitoren) Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®) – zur Therapie der chronischen Hepatitis C mit Genotyp 1. Zusammen mit PegIFN- α und RBV (so genannte Triple-Therapie) konnten die SVR-Raten in den klinischen Phase-III-Studien bei therapienaiven Patienten auf ca. 70 % (25–30 % über der Kontrollgruppe mit dualer Therapie) gesteigert werden [2, 3]. Allerdings sind die SVR-Raten

bei Patienten mit Leberzirrhose sowie Nullrespondern auf die Vortherapie weiterhin unbefriedigend. Zudem gehen die Interferon-basierten Triple-Therapien insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose mit einem starken Nebenwirkungsprofil (Anämie, Sepsis, schwere dermatologische Nebenwirkungen etc.) und somit häufig einem vorzeitigen Therapieabbruch einher [4, 5].

Seit Kurzem stehen mit Sofosbuvir (Sovaldi®), einem nukleosidischen Polymerase-Inhibitor (NS5B-Inhibitor), Daclatasvir (Daklinza®), einem NS5A-Inhibitor, und Simeprevir (Olysio®), einem „second wave“-Protease-Inhibitor, weitere und potentere DAAs zur Therapie der chronischen Hepatitis C zur Verfügung. Es besteht in der Kombination dieser Substanzen somit für Patienten mit HCV-Genotyp-1- und -4-Infektion erstmalig die Möglichkeit einer wirkungsvollen Interferon-freien Therapie [6, 7]. Für Patienten mit HCV-Genotyp 2 und 3 gibt es mit der Kombination von Sofosbuvir und Ribavirin ebenfalls bereits die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie. Daclatasvir besitzt ebenfalls Wirksamkeit bei HCV-Genotyp-3-Infektion.

Neben den „second wave“-Protease-Inhibitoren (NS3/4A-Inhibitoren) ist eine Reihe an (nicht-) nukleosidischen NS5B-Inhibitoren sowie NS5A-Inhibitoren in klinischer Erprobung. Interferon-freie Kombinationstherapien aus mehreren DAAs

Eingelangt am 24. Juni 2014; angenommen nach Revision am 8. September 2014
Aus der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Ao. Univ. Prof. Dr. Harald Hofer, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währingergürtel 18–20;
E-Mail: harald.hofer@meduniwien.ac.at

sind gegenwärtig im Zentrum des Interesses, da diese für Patienten mit Interferon-Intoleranz, Therapieversager auf vorherige Behandlungen bzw. Patienten mit fortgeschrittener (dekompenzierter) Leberzirrhose hoffnungsvolle Therapieoptionen darstellen.

■ Interferon-basierte Triple-Therapien

Triple-Therapien mit Protease-Inhibitoren (NS3/4A-Inhibitoren)

Protease-Inhibitoren (PI) zeigen prinzipiell eine starke antivirale Wirksamkeit. Die neuen so genannten „second-wave“-Protease-Inhibitoren Simeprevir, Faldaprevir, Asunaprevir, Vaniprevir, Danoprevir und ABT-450/r (Paritaprevir) weisen im Vergleich zu den älteren Substanzen Boceprevir und Telaprevir zudem auch ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil sowie einfachere Dosierungsschemata auf. Allerdings haben auch diese Substanzen keine oder nur geringe Wirksamkeit bei GT3 und wie die älteren PI nur eine niedrige Resistenzbarriere (v. a. bei GT1a) [8]. Mit Neceprevir (ACH-2684) und Grazoprevir (MK-5172) befinden sich allerdings bereits pangenotypische Protease-Inhibitoren der zweiten Generation in klinischer Entwicklung, die über höhere Potenz, ein breiteres Wirkspektrum und ein besseres Resistenzprofil verfügen [9].

Simeprevir (SMV)

Simeprevir ist ein „second-wave“-NS3/4A-Protease-Inhibitor. In der Triple-Therapie in Kombination mit PegINF- α /RBV erfolgt die Einnahme 1× täglich mit 150 mg über 12 Wochen. 2 Phase-III-Studien (QUEST-1 [10] und QUEST-2 [11]) bei therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1 zeigten ähnli-

che Resultate. Ein SVR₁₂ wurde bei 81 % (QUEST-2) und bei 80 % (QUEST-1) der mit SMV behandelten Patienten erzielt, in der Placebo-Gruppe nur bei 51 % bzw. 50 %.

Bei 86 % bzw. 91 % der SMV-Gruppen konnte die Therapie-dauer auf 24 Wochen verkürzt werden (falls die HCV-RNA < 25 IU/ml zur Woche 4 und negativ zur Woche 12 war). Die Patienten der Placebo-Gruppe wurden alle über 48 Wochen therapiert. In der QUEST-2-Studie (europäische Patienten) waren die SVR₁₂-Raten bei Patienten mit GT1a und 1b vergleichbar (80 % bzw. 82 %), in der QUEST-1-Studie (US-amerikanische Patienten) waren sie bei GT1a- (71 %) niedriger als bei GT1b-Patienten (90 %). Insbesondere GT1a-Patienten mit der Resistenzmutante Q80K zeichneten sich durch einen geringeren Therapieerfolg aus: So war die SVR₁₂-Rate bei Patienten mit Q80K-Polymorphismus nur unwesentlich höher als bei Patienten der Placebo-Gruppe (58 % vs. 55 %). Der Unterschied im Ansprechen in Bezug auf die unterschiedlichen IL28B-Genotypen war bei Patienten, die SMV erhielten, deutlich kleiner (CC: 96 %, TC: 80 %, TT: 58 %) als bei Patienten in der Placebo-Gruppe (CC: 81 %, TC: 41 %, TT: 19 %). Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (METAVIR: F3 und F4) hatten niedrigere SVR₁₂-Raten als Patienten mit milder Fibrose (66 % vs. 85 %).

In der ATTAIN-Studie wurde SMV mit Telaprevir verglichen und konnte den wesentlichen Vorteil von SMV mit besserer Verträglichkeit, geringeren RBV-induzierten Anämieraten und dem Fehlen der Hautprobleme, wie sie in der Therapie mit Telaprevir auftraten, bestätigen [12]. Die häufigste Nebenwirkung unter SMV war eine milde, transiente Hyperbilirubinämie.

Tabelle 1: Übersicht der zugelassenen und in klinischer Prüfung befindlichen DAAs

Inhibitor-Klasse	Inhibitor	Resistenz-Barriere	Wirksamkeit	Studien-Phase
NS3/4A-Protease-Inhibitoren („first generation“)	Telaprevir	Niedrig/mittel (v. a. GT1a)	Hoch bei GT1 Mittel bei GT2 und GT4 Keine bei GT 3	Zugelassen
	Boceprevir			Zugelassen
	Simeprevir			Zugelassen
	Faldaprevir			Phase 3*
	Asunaprevir			Phase 3
	Vaniprevir			Phase 3
	Paritaprevir			Phase 3**
	Danoprevir			Phase 3
NS3/4A-Protease-Inhibitoren („second generation“)	Grazoprevir	Mittel	Sehr hoch (auch bei GT3)	Phase 2
	Neceprevir			Phase 2
NS5A-Inhibitoren	Daclatasvir	Niedrig	Hoch (pangenotypisch?)	Zugelassen
	Ledipasvir			Phase 3**
	Ombitasvir			Phase 3**
	IDX-719			Phase 2
	MK-8742			Phase 2
Nukleosidische NS5B-Inhibitoren	Sofosbuvir	Mittel/hoch	Hoch (pangenotypisch)	Zugelassen
	Mericitabine			Phase 2*
	VX-135			Phase 2
	IDX-184			Phase 2
Nicht-nukleosidische NS5B-Inhibitoren	Dasabuvir	Niedrig	Mittel/hoch	Phase 3**
	Deleobuvir			Phase 3*
	Lomibuvir			Phase 2
	GS-9669			Phase 2
	BMS-791325			Phase 2

* Entwicklung eingestellt

** Zulassungsantrag gestellt

Im Rahmen der PROMISE-Studie (Phase III) wurde bei Relapsen auf PegINF- α /RBV in der SMV-Gruppe eine deutlich höhere SVR-Rate (79,2 % [n = 106/260]) als in der Placebo-Gruppe (36,1 % [n = 48/133]) [13] erreicht. Insgesamt erreichten 77,2 % (n = 200/259) der mit SMV therapierten Patienten einen „rapid virological response“ (RVR) und bei 92,7 % (n = 241/260) konnte die Gesamttherapiedauer auf 24 Wochen verkürzt werden. Von diesen hatten schließlich 83,0 % (n = 200/241) einen SVR₁₂. Patienten mit GT1a und der Q80K-Mutation zu Therapiebeginn erzielten signifikant niedrigere SVR₁₂-Raten als Patienten mit GT1a ohne Q80K-Mutation (46,7 % [n = 14/30] vs. 78,5 % [n = 62/79]).

Eine antivirale Wirksamkeit von SMV konnte auch bei den HCV-Genotypen 2, 4, 5 und 6 gezeigt werden, allerdings nicht bei HCV-Genotyp 3 [14]. In einer weiteren Phase-III-Studie (RESTORE [15]) für insgesamt 107 GT4-infizierte Patienten (therapienaiv, Relapser, Partial- und Nullresponder) erzielten 65,4 % (n = 70/107) der Patienten einen SVR₁₂. In der Gruppe der naiven Patienten sowie der Relapser hatten immerhin 82,9 % (n = 29/35) bzw. 86,4 % (n = 19/22) einen SVR₁₂. Selbst bei vormaligen Partial- und Nullrespondern konnten noch 60,0 % (n = 6/10) bzw. 40,0 % (n = 16/40) einen SVR₁₂ erreichen.

Faldaprevir (FDV)

Faldaprevir ist ein weiterer „second-wave“-Protease-Inhibitor. In der STARTVerso1-Studie [16] wurden bei Patienten der Verrum-Gruppen höhere SVR₁₂-Raten (80 % [240 mg] bzw. 79 % [120 mg]) als bei Patienten in der Placebo-Gruppe (52 %) erzielt. Auch bei therapieerfahrenen Patienten konnte der Therapieerfolg durch zusätzliche Gabe von FDV deutlich gesteigert werden.

In die STARTVerso3-Studie [17] wurden insgesamt 678 therapieerfahrene Patienten mit GT1 eingeschlossen. Bei Relapsen lag die SVR₁₂-Rate sowohl bei Patienten mit 12-wöchiger als auch mit 24-wöchiger FDV-Gabe bei 70 %. Bei Partialrespondern war die SVR₁₂-Rate mit 58 % (12 Wochen FDV) bzw. 47 % (24 Wochen FDV) und bei Nullrespondern mit 33 % deutlich niedriger. Die Weiterentwicklung von FDV wurde allerdings wegen der enttäuschenden Daten mit einer Interferon-freien Kombination [18] eingestellt.

Triple-Therapien mit NS5A-Inhibitoren

NS5A-Inhibitoren zeichnen sich durch eine hohe antivirale Wirksamkeit und eine pangenotypische Aktivität aus. Die wichtige Rolle des NS5A-Proteins im Rahmen der viralen Replikation („viral assembly“) machen NS5A-Inhibitoren zu einem vielversprechenden Bestandteil für zukünftige Therapie-regime (insbesondere in Kombination mit weiteren DAAs in Interferon-freien Therapieformen). Dennoch ist der exakte Mechanismus der antiviralen Hemmung der NS5A-Inhibitoren derzeit noch nicht genau bekannt.

Der erste NS5A-Inhibitor, der in Europa bereits zugelassen ist, ist Daclatasvir (DCV, Daklinza®). In der COMMAND-1-Studie – einer Phase-IIb-Studie – erzielten 100 % aller therapienaiven GT4- und 64 % aller GT1- (GT1a: 58 %, GT1b: 87 %) infizierten Patienten, die eine Kombination aus DCV 60 mg 1× täglich mit PegINF- α /RBV erhielten, einen SVR₁₂

[19]. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit der Placebo-Gruppe.

Für therapienaive Patienten mit GT2 oder -3 fanden sich in einer weiteren Phase-II-Studie in der Kombination von DCV mit PegINF- α /RBV über 12 oder 16 Wochen höhere SVR-Raten sowohl bei GT2 (83 % vs. 63 %) als auch bei GT3 (69 % bzw. 67 % vs. 59 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe, die insgesamt 24 Wochen Therapie erhielt [20]. Allerdings war der Anteil an Patienten mit Leberzirrhose sehr gering.

Triple-Therapien mit Polymerase-Inhibitoren (NS5B-Inhibitoren)

Innerhalb der NS5B-Inhibitoren unterscheidet man 2 Typen:

- Nukleosidische NS5B-Inhibitoren (z. B. Sofosbuvir)
- Nicht-nukleosidische NS5B-Inhibitoren (z. B. Deleobuvir, Dasabuvir)

Letztere haben ihre Bindungsstelle außerhalb des aktiven Zentrums der Polymerase, was zu einer Konformationsänderung und somit einem Funktionsverlust des Proteins führt.

Von den Polymerase-Inhibitoren wurde nur Sofosbuvir in der Triple-Therapie mit PegINF- α /RBV untersucht. In die NEUTRINO-Studie (Phase III) wurden insgesamt 327 therapienaive Patienten mit HCV-GT1, -4, -5 oder -6 eingeschlossen [21]. Alle erhielten Sofosbuvir in einer Dosis von 400 mg täglich in Kombination mit PegINF- α /RBV über 12 Wochen. Insgesamt hatten 90 % der Patienten (n = 295) einen SVR₁₂ aufzuweisen. Auch Patienten mit GT4 zeigten mit 98 % SVR₁₂ ein sehr gutes Ansprechen, obwohl der Anteil an GT4-Patienten gering war (n = 28). Ebenso fand sich auch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die SVR₁₂-Raten bei Patienten mit GT1a oder 1b. Patienten mit Zirrhose hatten zwar ein schlechteres Therapieansprechen als Nicht-Zirrhotiker, dieses war jedoch mit 80 % (im Vergleich zu 92 %) immer noch sehr gut. Ähnliches gilt für Patienten mit dem IL28B-non-CC-Genotyp: 87 % vs. 98 %.

■ Interferon-freie Therapien

Interferon-freie Therapie bei HCV-Genotyp 1

Sofosbuvir/Ledipasvir

Mit der Kombinationstherapie Sofosbuvir und dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir (LDV) ist eine Interferon-freie Kombination zur Zulassung eingereicht. Beide Substanzen werden als gemeinsame Formulierung als eine Tablette 1× täglich eingenommen. In der ION-1-Studie [22] wurden insgesamt 865 therapienaive Patienten mit GT1 mit SOF/LDV ± RBV über 12 oder 24 Wochen behandelt. Etwa 16 % (n = 136) der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte eine Leberzirrhose. Im 12-wöchigen Therapiearm hatten 99 % (n = 211/214) der Patienten ohne RBV und 97 % (n = 211/217) der Patienten mit RBV einen SVR₁₂. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen ergab keinen weiteren Vorteil. Die Daten hinsichtlich SVR₁₂ zu den 24-wöchigen Behandlungsarmen waren mit 98 % (n = 212/217; ohne RBV) bzw. 99 % (n = 215/217; mit RBV) ident.

In einer zweiten Phase-III-Studie (ION-2 [23]) wurden insgesamt 440 vorbehandelte (z. T. nach Therapie mit DAAs) HCV-GT1-Patienten behandelt, davon 20 % (n = 88) mit Leberzir-

rhose. Auch hier gab es zwei 12-wöchige ($\pm$ RBV) und einen 24-wöchigen Therapiearm (mit RBV). Die SVR₁₂-Raten lagen in allen 3 Therapiearmen deutlich über 90 %. Auch für Therapieversager auf Triple-Therapie mit Protease-Inhibitoren der ersten Generation konnten ausgezeichnete SVR-Raten gezeigt werden (100 %, n = 51/51).

Die ION-3-Studie [24] schließlich verglich zwei 8-wöchige Therapiearme mit SOF/LDV ($\pm$ RBV) mit einem 12-wöchigen Therapiearm (SOF/LDV ohne RBV) bei 647 therapie-naiven GT1-Patienten ohne Leberzirrhose. In allen 3 Studienarmen lag die SVR₁₂-Rate deutlich über 90 %. Der RBV-freie Studienarm über 8 Wochen war den beiden anderen Armen hinsichtlich Response nicht unterlegen.

Tabelle 2: Übersicht verschiedener Phase-III-Studien mit Interferon-freien Therapieeregimen bei HCV-GT1-Patienten

Studie	N	Patienten	Zirrhose	DAAs	RBV	Dauer	SVR ₁₂
ION-1	865	GT1 (naiv)	15 %	SOF/LDV	–	12	98,6
					+	12	97,2
					–	24	97,7
					+	24	99,1
ION-2	440	GT1 (vorbehandelt)	20 %	SOF/LDV	–	12	93,6
					+	12	96,4
					–	24	99,1
					+	24	99,1
ION-3	647	GT1 (naiv)	0 %	SOF/LDV	–	8	94,0
					+	8	93,1
					–	12	95,4
PEARLII	179	GT1b (vorbehandelt)	0 %	PTV/r OTV/DSB	–	12	100
					+	12	96,6
PEARLIII	419	GT1b (naiv)	0 %	PTV/r OTV/DSB	–	12	99,0
					+	12	99,5
PEARLIV	305	GT1a (naiv)	0 %	PTV/r OTV/DSB	–	12	90,2
					+	12	97,0
TURQUOISE-II	380	GT1 (naiv/ vorbehandelt)	100 %	PTV/r OTV/DSB	+	12	91,8
					+	24	95,9

RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; LDV: Ledipasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; OTV: Ombitasvir; DSB: Dasabuvir

Paritaprevir/r/Ombitasvir/Dasabuvir

Eine Reihe an klinischen Phase-III-Studien mit einer Kombinationstherapie – bestehend aus dem Protease-Inhibitor Paritaprevir (150 mg, „geboostert“ mit niedrig dosiertem [100 mg/d] Ritonavir), dem ko-formulierten NS5A-Inhibitor Ombitasvir (25 mg) und dem nicht-nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Dasabuvir (250 mg, 2 $\times$ täglich) – über 12 Wochen erbrachte vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit GT1. Bei therapie-naiven, nicht-zirrhosen Patienten mit GT1b (PEARL-III-Studie [25]) lag die SVR₁₂-Rate sowohl mit als auch ohne RBV bei über 99 %. Auch bei mit GT1a infizierten Patienten (PEARL-IV-Studie [26]) wurden sowohl mit RBV (97,0 %) als auch ohne RBV (90,2 %) hohe Erfolgsraten erzielt.

Bei therapieerfahrenen Patienten mit GT1b (PEARL-II-Studie) lag die SVR₁₂-Rate im RBV-Arm bei 96,6 %; im Therapiearm ohne RBV erzielten alle inkludierten Patienten einen SVR₁₂ [26].

Im Rahmen der TURQUOISE-II-Studie [27] wurden ausschließlich Patienten mit Zirrhose behandelt. Die GT1-Patienten mit Zirrhose erhielten eine Kombinationstherapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir mit RBV über 12 oder 24 Wochen. Im 12-wöchigen Therapiearm erzielten 91,8 % (n = 191/208) der behandelten Patienten einen SVR₁₂. Die SVR₁₂-Rate war bei Patienten mit einer Therapie über 24 Wochen mit 95,9 % (n = 165/172) höher.

Sofosbuvir/Simeprevir

Mit Simeprevir und Sofosbuvir stehen 2 bereits zugelassene DAAs in Interferon-freier Kombination zur Verfügung, für welche bei HCV-GT1 sowohl in der Erst- als auch in der Retherapie nach Therapieversagen eine sehr gute Wirksamkeit

gezeigt werden konnte. In der COSMOS-Studie – einer Phase-IIa-Studie – wurden insgesamt 162 Patienten mit HCV-GT1 in 2 Kohorten behandelt [6, 7]. Kohorte 1 bestand aus insgesamt 80 Nullrespondern mit milder Leberfibrose (METAVIR: F0-2). Die Patienten erhielten Sofosbuvir und Simeprevir 1 $\times$ täglich mit oder ohne RBV über 12 bzw. 24 Wochen. Die SVR₁₂-Raten lagen in allen 4 Therapiearmen bei > 90 %. Ein Vorteil für die zusätzliche Gabe von RBV bzw. eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen konnte nicht gefunden werden. Insgesamt hatten nur 4 Patienten einen Relapse; alle hatten GT1a und waren positiv in Bezug auf die Q80K-Mutante. In Kohorte 2 wurden insgesamt 82 Patienten (therapie-naiv und Nullresponder) mit fortgeschrittener Leberfibrose (METAVIR: F3-4) eingeschlossen. Die Gesamt-SVR₁₂-Rate war mit 94,3 % mit jener der Patienten mit milder Fibrose vergleichbar. Wie schon in Kohorte 1 hatten weder Therapie-dauer noch RBV einen Einfluss auf das Therapieansprechen. Die SVR₁₂-Raten von Patienten mit GT1a und Q80K-Mutante waren in Kohorte 2 vergleichbar mit jenen der Patienten ohne Q80K-Mutante oder mit GT1b.

Sofosbuvir/Daclatasvir

Ebenfalls ausgezeichnete Daten wurden kürzlich in einer Studie mit DCV in Kombination mit SOF bei Therapieversagen nach Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir publiziert [28]. Im Rahmen dieser Studie (Phase IIa) wurden 41 nicht-zirrhose Patienten mit SOF und DCV mit oder ohne RBV über 24 Wochen behandelt. Die überwiegende Mehrheit hatte GT1a und bei 48 % der Patienten war vor Therapiebeginn eine Resistenz-Mutante gegenüber Protease-Inhibitoren nachweisbar. Insgesamt hatten 95 % der Patienten in der RBV-Gruppe und alle Patienten ohne RBV einen SVR₁₂. Vergleichbar hohe SVR₁₂-Raten (95 %) fanden sich bei weiteren

126 therapienaiven Patienten mit GT1 ohne Zirrhose mit unterschiedlichem Therapieregime (12 oder 24 Wochen, mit/ohne RBV, lead-in mit SOF).

Interferon-freie Therapie bei HCV-Genotyp 2 und 3

Im Rahmen der FISSION-Studie [14] wurden insgesamt 499 therapienaive Patienten mit GT2 oder -3 behandelt. Die Patienten erhielten entweder SOF 400 mg täglich in Kombination mit RBV über 12 Wochen oder PegINF- α /RBV über 24 Wochen. Die SVR₁₂-Raten waren gleich hoch bei Patienten der SOF-Gruppe und der Kontrollgruppe (jeweils 67 %) und das Studienziel („non inferiority“) wurde erreicht. Der Therapieerfolg unterschied sich jedoch bei GT2- und GT3-Patienten beträchtlich. Patienten mit GT2 zeigten sehr gute Ergebnisse (SVR₁₂ 97 % vs. 78 %) sowohl bei zirrhatischen als auch bei nicht-zirrhatischen Patienten. Demgegenüber steht eine SVR₁₂-Rate von 56 % bei GT3-Patienten in der SOF-Gruppe gegenüber 63 % in der Kontrollgruppe. Vor allem bei Patienten mit GT3 und Vorhandensein einer Zirrhose zeigten sich schlechte Ergebnisse in der 12-wöchigen Interferon-freien Therapie.

In der POSITRON-Studie (Phase III) [29] wurden insgesamt 278 Patienten mit GT2 oder -3 eingeschlossen. 207 erhielten eine Kombinationstherapie mit SOF und RBV über 12 Wochen. Die Patienten hatten eine Kontraindikation, Intoleranz oder fehlende Zustimmung hinsichtlich eines Interferon-basierten Therapieregimes. Die SVR₁₂-Rate lag insgesamt bei 78 %, Patienten mit GT2 hatten eine SVR₁₂-Rate von 93 %, während diese bei GT3-Patienten mit 61 % deutlich niedriger war. 81 % der Patienten ohne Zirrhose (GT2: 92 %, GT3: 68 %) und 61 % der Patienten mit Zirrhose (GT2: 94 %, GT3: 21 %) hatten einen SVR₁₂ vorzuweisen. Auch hier zeigen sich somit bei GT3-Patienten mit Zirrhose eingeschränkte SVR-Raten bei einer Therapiedauer von 12 Wochen.

In der FUSION-Studie [17] wurden insgesamt 201 therapieerfahrene GT2- und GT3-Patienten (Relapser und Nullresponder) mit SOF/RBV über 12 oder 16 Wochen behandelt. Über 30 % der behandelten Patienten wiesen eine Leberzirrhose auf. 50 % der Patienten mit 12-wöchiger und 73 % der Patienten mit 16-wöchiger Therapie hatten einen SVR₁₂. Auch in der FUSION-Studie hatten sowohl Zirrhose als auch GT3 einen negativen Einfluss auf das Therapieansprechen. Eine Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen konnte die SVR-Rate sowohl bei Patienten mit GT3 und Zirrhose als auch bei GT2-Patienten verbessern.

In der VALENCE-Studie [30] wurden insgesamt 73 GT2- über 12 Wochen und 261 GT3-Patienten (jeweils therapienaiv und -erfahren) über 24 Wochen mit SOF/RBV behandelt. Die Gesamt-SVR₁₂-Rate betrug bei GT2 93 % und bei GT3 84 %. In der Subgruppe der vorbehandelten GT3-Patienten mit Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate allerdings bei 60 % (n = 27/45), bei therapieerfahrenen GT2-Zirrhotikern lag sie immerhin bei 88 %. Eine diesbezügliche Auswertung der Phase-III-Studien hinsichtlich prädiktiver Faktoren ergab, dass männliches Geschlecht, Körpergewicht > 75 kg, hohe Viruslast (> 800.000 IU/ml), erfolglose Vortherapie, IL28B-non-CC-Genotyp und das Vorhandensein einer Leberzirrhose

seinen ungünstigen Effekt auf den Erfolg einer Therapie mit SOF/RBV haben [31].

In allen 4 Phase-III-Studien zeigte sich ein ausgezeichnetes Ansprechen während der Therapie und bei keinem der Patienten konnte eine NS5B-relevante Virusmutante festgestellt werden. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der Interferon-freien Therapie mit SOF/RBV waren ausgezeichnet.

Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass bei Patienten mit GT3 und Zirrhose die Wirksamkeit der Therapie nicht hinreichend zufriedenstellend ist. Möglicherweise würden diese Patientengruppen von einer Therapieverlängerung und/oder einer zusätzlichen Gabe eines NS5A-Inhibitors profitieren. Diesbezüglich zeigte eine Studie mit SOF und DCV mit/ohne RBV über 24 Wochen bei GT2- und GT3-infizierten Patienten hohe Response-Raten (SVR₂₄: 93 %). Allerdings war die Patientenzahl (n = 44) insgesamt eher niedrig und nur 6 Patienten hatten bereits eine Leberzirrhose [28].

■ Zusammenfassung

Die Ergebnisse der zahlreichen Studien weisen allesamt auf eine deutliche Verbesserung des Therapieerfolges sowie der Verträglichkeit der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C hin. Auch die erhoffte nebenwirkungsarme, hoch-effektive Interferon-freie Therapie scheint in greifbare Nähe gerückt zu sein. Dies eröffnet Therapieoptionen mit hoher Erfolgsaussicht selbst für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder für Patienten nach Lebertransplantation [32].

Bei allem gebotenen Optimismus bleiben natürlich einige Fragen zu klären. Zum einen betrifft dies sicherlich die Entwicklung von Resistenzen (hierbei insbesondere bei GT1a) gegenüber den neuen DAAs. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage nach der optimalen Therapiedauer sowie der zusätzlichen Gabe von RBV. Weiters haben die bisherigen Studien gezeigt, dass gerade bei Patienten mit GT3 mit den in naher Zukunft verfügbaren Substanzen noch nicht optimale Therapieerfolge erzielt werden können. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und dem dringendsten Bedarf einer antiviralen Therapie, die in den Studienergebnissen nur eingeschränkt abgebildet ist. Letzten Endes stellt sich auch noch die Frage nach der Finanzierbarkeit der neuen Therapien. Es bleibt zu hoffen, dass diese auch in Zukunft einer breiten Patientengruppe zur Verfügung stehen werden.

■ Interessenkonflikt

A. F. Stättermayer ist Mitglied des Gilead Speakers Bureau.

H. Hofer ist Mitglied des Gilead Speakers Bureau und ist Advisor von Gilead, AbbVie, BMS und Janssen Österreich.

P. Ferenci ist Mitglied des Global Advisory Boards und des Speakers Bureau von Roche. Er ist weiters Advisor von Boehringer-Ingelheim, Janssen, AbbVie, Idenix, Achilleon, Gilead und MSD und erhält einen Research Grant von Roche Austria.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Mit der Zulassung von Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir stehen seit diesem Jahr 3 neue und wirkungsvolle Therapieoptionen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zur Verfügung. Zahlreiche weitere DAAs werden in Kürze folgen.
- Die Kombination der neuen DAAs ermöglicht erstmals auch eine erfolversprechende Interferon-freie Therapie insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder Kontraindikationen gegenüber Interferon.
- Mit den neuen Therapien kann die Therapiedauer verkürzt und der Therapieerfolg deutlich erhöht werden.

1. Bei welchem Genotyp zeigt Simeprevir keine antivirale Wirksamkeit?
 - a) Genotyp 1a
 - b) Genotyp 1b
 - c) Genotyp 3
 - d) Genotyp 4
2. Welche Prädiktoren haben einen ungünstigen Effekt auf den Therapieerfolg bei Sofosbuvir-basierten Therapieregimen?
 - a) Männliches Geschlecht
 - b) Hohe Viruslast (> 800.000 IU/ml)
 - c) IL28B-non-CC-Genotyp
 - d) Leberzirrhose
3. Welche Eigenschaften treffen nicht auf Daclatasvir zu?
 - a) Hohe Resistenzbarriere
 - b) Pangenotypische Wirksamkeit
 - c) Starke antivirale Effektivität
 - d) Niedriges Nebenwirkungspotenzial

Lösung

Literatur:

1. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245–64.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405–16.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1207–17.
4. Rutter K, Ferlitsch A, Maieron A, et al. Safety of triple therapy with telaprevir or boceprevir in hepatitis C patients with advanced liver disease-predictive factors for sepsis. J Hepatol 2013; 58: 30.
5. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in multicentre cohort of the French early access program (ANRS C020-CUPIC)-NCT01514890. J Hepatol 2013; 59: 434–41.

6. Sulkowski M, Jacobson IM, Ghalib R, et al. Once daily simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 prior nullresponders with METAVIR F0-2: COSMOS study subgroup analysis. International Liver Congress 2014, London, Abstract 7.
7. Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype 1 prior null-responder/treatment-naïve patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with METAVIR F3-4 (cohort 2). International Liver Congress 2014, London, Abstract 165.
8. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 26: 487–503.
9. Clark VC, Peter JA, Nelson DR. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. Liver Int 2013; 33: 80–4.
10. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/riba-

virin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. International Liver Congress 2013, Amsterdam, Abstract 1425.

11. Manns M, Marcellin P, Poordad FP, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial. International Liver Congress 2013, Amsterdam, Abstract 1413.

12. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, 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. Abstract presented at APASL 2014.

13. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir and peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 2014; 146: 1669–79.

14. Moreno C, Berg T, Tanwandee T, et al. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2–6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. J Hepatol 2012; 56: 1247–53.

15. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, 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. International Liver Congress 2014, London, Abstract 1319.

16. Ferenci P, Asselah T, Foster GR, et al. Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: final results from STARTVerso1, a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Hepatol 2013; 58: Abstract 1416.

17. Jacobson I, Asselah T, Ferenci P, et al. STARTVerso3: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of faldaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection. The Liver Meeting 2013, Washington D.C., Abstract 1100.

18. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, et al. Faldaprevir and Deleobuvir for HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2013; 369: 630–9.

19. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. Hepatology 2012; 56: Abstract 755.

20. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 or 16 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT2/3 study. J Hepatol 2012; 56: Abstract 1418.

21. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic Hepatitis C infection. N Engl J Med 2013; 368: 1878–87.

22. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1889–98.

23. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370: 1483–93.

24. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1879–88.

25. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370: 1983–92.

26. Andreone P, Colombo MG, Enejsa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97 % and 100 % sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014; 147: 359–65.

27. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1973–82.

28. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014; 370: 211–21.

29. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013; 368: 1867–77.

30. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; 370: 1993–2001.

31. Foster GR, Strasser S, Christensen C, et al. Sofosbuvir based regimens are associated with high SVR rates across genotypes and among patients with multiple negative predictive factors. International Liver Congress 2014, London, Abstract 66.

32. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, et al. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. Am J Transplant 2013; 13: 1601–5.

Dr. Albert F. Stättermayer

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien, Promotion 2008. Seither in Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie. Mitglied der Arbeitsgruppe für virale Hepatitis, Subinvestigator in zahlreichen klinischen Phase-II- und -III-Studien in der Therapie der chronischen Hepatitis B und C. Mehrere Publikationen auf dem Gebiet der viralen Hepatitis.



Richtige Lösungen: 1c, 2abcd, 3a

[!\[\]\(d263118e0bfd47dc6bc704167d936b83_img.jpg\) Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)