

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie gelesen: Sofosbuvir for  
previously untreated chronic  
hepatitis C infection**

Baminger H

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (3), 25-26

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://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](http://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

## Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger, Wien

### ■ Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection

Lawitz E et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87.

#### Einleitung

Etwa 170 Million Menschen haben weltweit eine chronische Hepatitis C-Virus- (HCV-) Infektion und mehr als 350.000 von ihnen sterben jährlich an Lebererkrankungen, die durch HCV hervorgerufen werden [1, 2]. Für zuvor unbehandelte Fälle einer HCV-Genotyp 1-Infektion (in den USA mehr als 70 % der chronischen HCV-Infektionen) besteht die derzeitige Standardbehandlung in einer 12- bis 32wöchigen Gabe eines oralen Proteaseinhibitors (PI) in Kombination mit einer 24- bis 48wöchigen Gabe von Peginterferon-alfa-2a (PegIFN) plus Ribavirin (RBV), wobei die Therapiedauer vom Ansprechen auf die Behandlung und dem Stadium der hepatischen Fibrose bestimmt wird [3–5]. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2 oder -3 sind keine direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffe anerkannt und die empfohlene Behandlung erfolgt mit PegIFN + RBV über 24 Wochen [6].

Obwohl in klinischen Studien 60–80 % der zuvor unbehandelten Patienten unter dieser Behandlung einen andauernden Therapieerfolg (sustained virologic response, SVR) erreicht haben [3, 4, 7, 8], bleiben viele Patienten wegen absoluter oder relativer Kontraindikationen oder fehlender Bereitschaft zur Interferonbehandlung unbehandelt. Darüber hinaus hat die PI-Therapie verschiedene Nachteile, wie eine niedrige genetische Barriere bei der Entwicklung von Resistenzen, Sicherheitsprobleme, potentielle Medikamenteninteraktionen oder komplizierte Einnahmeschemata mit einer hohen Medikamentenbelastung [9, 10].

Sofosbuvir (SBV) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der HCV-Polymerase-Inhibitoren mit einer ähnlichen In-vitro-Aktivität bei allen HCV-Genotypen [11]. In Phase-2-Studien zeigte SBV bei einem Regime von 400 mg SBV + PegIFN plus RBV für 12 oder 24 Wochen eine SVR von 87–92 % in zuvor unbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion [12, 13] bzw. zeigten alle 40 zuvor unbehandelten HCV-Genotyp-2 oder -3-Patienten eine SVR nach einer 12wöchigen Behandlung mit SBV und RBV (mit oder ohne PegIFN) [14]. Aufgrund des Wirkmechanismus von SBV und der hohen genetischen Barriere gegen Resistenzentwicklung konnte in klini-

schen Studien bislang kein virologischer Breakthrough beobachtet werden.

Zwei Phase-3-Studien (NEUTRINO und FISSION) an zuvor unbehandelten Patienten mit HCV-Infektionen wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer 12wöchigen Therapie mit Einnahmeschemata, welche SBV beinhalten, zu untersuchen. In beiden Studien war der primäre Endpunkt SVR 12 Wochen nach dem Ende der Therapie.

#### Methoden und Resultate

##### NEUTRINO-Studie

Die NEUTRINO-Studie war eine einarmige Studie mit SBV + PegIFN plus RBV mit 327 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1, -4, -5 oder -6-Infektion (Genotyp 1: 89 %; Genotyp 4: 9 %; Genotyp 5 oder 6: 2 %; dies entspricht der HCV-Genotyp-Verteilung in den USA) über 12 Wochen. 17 % der Patienten waren Afroamerikaner, 71 % hatten einen Non-CCIL28B-Genotyp und 17 % eine Zirrhose. 400 mg SBV (Gilead Sciences) wurde 1x täglich oral mit RBV (Ribasphere, Kadmon) (1000 mg < 75 kg, 1200 mg > 75 kg Körpergewicht), 180 µg PegIFN alfa 2a (Pegasys, Roche) wurden subkutan 1x wöchentlich verabreicht. Insgesamt erreichten 295 von 327 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1, -4, -5 oder -6-Infektion SVR 12 Wochen nach Behandlungsende und es wurde damit eine SVR-Rate von 90 % (95 % CI: 87–93) beobachtet. Die SVR-Raten waren bei den verschiedenen HCV-Genotypen ähnlich: 89 % bei HCV-Genotyp-1 (92 % bei HCV-Genotyp-1a und 82 % bei HCV-Genotyp-1b) und 96 % (27 von 28) bei HCV-Genotyp-4. Der einzige HCV-Genotyp-5-Patient und alle 6 HCV-Genotyp-6-Patienten erreichten eine SVR. Statistisch wurde der Nachweis erbracht, dass SBV + PegIFN plus RBV gegenüber einer historischen Ansprechrate von 60 % überlegen ist ( $p < 0,001$ ).

##### FISSION-Studie

In der FISSION-Studie, einer Nichtunterlegenheitsstudie mit 499 Patienten mit HCV-Genotyp-2 oder -3, erhielten die randomisierten Patienten entweder SBV + RBV für 12 Wochen oder PegIFN + RBV für 24 Wochen. Die Dosierung für SBV und RBV war gleich wie in der NEUTRINO-Studie. Die RBV-Dosis bei Patienten in der PegIFN + RBV-Gruppe war 800 mg täglich in zwei Gaben. In der FISSION-Studie lag die SVR-Rate bei beiden Studiengruppen (SB + RBV bzw.

PegIFN + RBV) bei jeweils 67 %. Die Ansprechraten waren in der SBV + RBV-Gruppe (56 % vs. 97 %) ebenso wie in der SBV + PegIFN + RBV-Gruppe (63 % vs. 78 %) bei Patienten mit Genotyp 3-Infektion niedriger als bei jenen mit Genotyp 2-Infektion.

### Diskussion

In der FISSION-Studie waren in der SBV + RBV-Gruppe die Ansprechraten niedriger bei Patienten mit Genotyp-3-Infektion als bei solchen mit Genotyp-2-Infektion (56 % vs. 97 %) sowie niedriger bei Patienten mit als bei Patienten ohne Zirrhose (47 % vs. 72 %). Hohe SVR-Raten wurden bei Patienten beobachtet, welche historisch gesehen ein schlechteres Ansprechen zeigen, wie z. B. Afroamerikaner oder jene mit dem nachteiligen IL28BCT/TT-Genotyp.

In der NEUTRINO-Studie war die Ansprechrate von 81 % bei Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose niedriger als bei Patienten ohne Zirrhose, dies ist aber trotzdem die höchste Rate bei einer derartigen Population [15].

In der randomisierten Studie treten bei SBV + RBV weniger Nebenwirkungen auf als bei PegIFN + RBV. Grippeähnliche Symptome und neuropsychiatrische Nebenwirkungen waren bei Patienten unter SBV + RBV weniger häufig als bei jenen mit PegIFN + RBV. Obwohl die Anämie-Raten in beiden Armen ähnlich waren, wurden Neutropenie und Thrombozytopenie in der SBV + RBV-Gruppe nicht beobachtet.

Auch zeigte sich bei Patienten mit Genotyp-1, -4, -5 oder -6, welche für 12 Wochen SBV + PegIFN plus RBV bekamen, eine sehr niedrige Therapieabbruchrate (2 %) im Vergleich zu historischen Raten bei Patienten mit längeren Interferonhaltigen Therapien [7, 16]. In der Zirrhose-Untergruppe wurde die Therapie bei 1 von 54 Patienten abgebrochen. Dies ist für Patienten mit Genotyp-1-Infektion und Zirrhose bedeutsam, welche oft inakzeptable Nebenwirkungen bei 48 Wochen dauernden empfohlenen Therapien von PegIFN + RBV in Kombination mit einem oralen Proteaseinhibitor der ersten Generation haben.

### Konklusion

In der einarmigen Studie von SBV in Kombination mit PegIFN plus RBV hatten Patienten mit vorwiegend HCV-Ge-

notyp-1 oder -4-Infektion eine SVR-Rate von 90 % nach 12 Wochen. In einer Nichtunterlegenheitsstudie hatten Patienten mit einer HCV-Genotyp-2 oder -3-Infektion, welche entweder SBV oder PegIFN mit RBV erhalten haben, annähernd identische SVR-Raten von 67 %.

### Literatur:

- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333–42.
- Hepatitis C: fact sheet no. 164. World Health Organization, Geneva, 2012 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>).
- 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.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon B et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433–44.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–74.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124–34.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
- Assis DN, Lim JK. New pharmacotherapy for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 294–305.
- Wyles DL. Beyond telaprevir and boceprevir: resistance and new agents for hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med* 2012; 20: 139–45.
- Lam AM, Murakami E, Espiritu C et al. PSI-7851, a pronucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3187–96.
- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013; 381: 2100–7.
- Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401–8.
- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368: 34–44.
- Bourlière M, Wendt A, Fontaine H et al. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33 (Suppl 1): 46–55.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580–93.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

Korrekturwerkstatt

A-1230 Wien, Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: [office@korrekturwerkstatt.at](mailto:office@korrekturwerkstatt.at)

# 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](#)