

## Neue orale Kombination bei Hepatitis C hoch wirksam

Mit dem derzeitigen Standard Peginterferon alfa/Ribavirin werden längst nicht alle Hepatitis-C-Infektionen beseitigt. Mit zwei neuen oral applizierbaren Wirkstoffen könnten sich die Heilungsraten jetzt jedoch deutlich verbessern. In einer offenen Studie wurde mit Daclatasvir/Sofosbuvir bei den meisten therapienaiven Patienten mit einer Hepatitis C der Genotypen 1, 2 oder 3 ein nachhaltiges virologisches Ansprechen erzielt. Zudem erwies sich die Kombination bei bereits behandelten Patienten mit Genotyp 1 als hochwirksam.

### NEJM

Die chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist eine der Hauptursachen für die Entwicklung von Leberzirrhosen und Leberzellkarzinomen.

### Merksätze ....

- ❖ Mit dem Standard Peginterferon alfa/Ribavirin sind längst nicht alle HCV-Infektionen heilbar.
- ❖ Mit Daclatasvir/Sofosbuvir können die meisten therapienaiven Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2 oder 3 geheilt werden.
- ❖ Mit Daclatasvir/Sofosbuvir kann bei Patienten mit Genotyp 1 auch nach einem Fehlschlag mit Proteaseinhibitoren eine hohe Heilungsrate erzielt werden.
- ❖ Die Zugabe von Ribavirin ist bei Daclatasvir/Sofosbuvir zur Verbesserung der Heilungschancen nicht erforderlich.

Seit 2007 hat die Anzahl HCV-assoziiierter Todesfälle in den USA stetig zugenommen. Mittlerweile sterben hier mehr Menschen an Hepatitis C als an einer Infektion mit HIV (human immunodeficiency virus). Die Hepatitis C wird in sechs Hauptgenotypen klassifiziert. Die HCV-Genotypen 1, 2 und 3 treten weltweit auf. Den Subtyp 1a findet man vorwiegend in den USA, während Subtyp 1b in Europa, Japan und China vorherrscht.

Die derzeitige Standardbehandlung mit Peginterferon alfa/Ribavirin (Peginterferon alfa-2a: Pegasys®; Peginterferon alfa-2b: Cylatron®, Pegintron®; Ribavirin: Copegus®, Rebetol®) ist bei etwa 40 Prozent der Infektionen mit HCV-Genotyp 1 und bei etwa 75 Prozent der Patienten mit den HCV-Genotypen 2 oder 3 mit einem nachhaltigen virologischen Ansprechen verbunden (HCV-RNA nach der Behandlung nicht mehr nachweisbar). Beim Genotyp 1 kann das Ansprechen mit einer Zugabe von Boceprevir (Victrelis®) oder Telaprevir (Incivo®) verbessert werden, die Dreierkombination ist jedoch mit unerwünschten Wirkungen, einer komplizierten Dosierung und der Entwicklung viraler Resistenzen verbunden. Für Patienten, die auf diese Regime nicht ausreichend ansprechen, stehen derzeit keine Alternativen zur Verfügung.

Die Heilungschancen könnten sich jetzt mit zwei neuen, oral applizierbaren Wirkstoffen verbessern. Dabei handelt es sich um den NSSA-(Nichtstrukturprotein-5A-)Replikationskomplex-Inhibitor Daclatasvir (nicht im AK der Schweiz) und den nukleotidanalogen NSSB-Polymerase-Hemmer Sofosbuvir (Sovaldi®). Beide Substanzen weisen eine starke antivirale Aktivität und eine grosse Wirkungsbandbreite im Hinblick auf verschiedene Genotypen auf.

Jedes Medikament ist in Kombination mit Peginterferon alfa/Ribavirin bei den HCV-Genotypen 1, 2 und 3 wirksam. Mit Sofosbuvir plus Ribavirin kann bei den Genotypen 1, 2 und 3 auch ohne Peginterferon alfa/Ribavirin eine Beseitigung der Viren erreicht werden.

In einer offenen Studie untersuchten Mark Sulkowski von der Johns Hopkins University School of Medicine (Baltimore, USA) und seine Arbeitsgruppe nun die Wirksamkeit und die Sicherheit der Kombination Daclatasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2 oder 3. Zusätzlich evaluierten sie die neue Kombination an Patienten mit Genotyp 1, bei denen mit Peginterferon alfa/Ritonavir plus Telaprevir oder Boceprevir kein ausreichendes Ansprechen erreicht werden konnte.

### Methoden

Im Rahmen der Studie erhielten zunächst 44 therapienaive Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 sowie 44 therapienaive Patienten mit den Genotypen 2 (26 Patienten) oder 3 (18 Patienten) randomisiert einmal täglich Daclatasvir (60 mg) und Sofosbuvir (400 mg) mit oder ohne Ribavirin über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Anschliessend wurde die Studie um 123 (82 therapienaive und 41 bereits behandelte) Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 erweitert. Die therapienaiven Patienten erhielten Daclatasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen. Die 41 Patienten, bei denen zuvor Peginterferon alfa/Ribavirin plus Telaprevir oder Boceprevir fehlgeschlagen war, wurden 24 Wochen lang behandelt.

Als primären Wirksamkeitsendpunkt definierten die Forscher den Anteil der Patienten mit nachhaltigem virologischen Ansprechen (HCV-RNA < 25 IU/ml) in Woche 12 nach Behandlungsende. Zu den sekundären Endpunkten gehörte das nachhaltige virologische Ansprechen in den Wochen 4 und 24 nach Therapieende.

In Subgruppenanalysen untersuchten die Wissenschaftler den Einfluss der HCV-Subtypen 1a und 1b, den Einfluss der IL-(Interleukin-)28B-Varianten CC oder Non-CC im menschlichen Genom und den Einfluss von Ribavirin auf den Behandlungserfolg.

### Virologisches Ansprechen

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 211 Patienten behandelt. In Woche 12 nach Therapieende hatten 98 Prozent der 126 therapienaiven und ebenfalls 98 Prozent der zuvor behandelten 41 Patienten mit Genotyp 1 ein nachhaltiges virologisches Ansprechen erreicht. Von den Patienten mit Genotyp 2 erreichten 92 Prozent und von den Patienten mit Genotyp 3 89 Prozent ein nachhaltiges virologisches Ansprechen in Woche 12.

In den Subgruppenanalysen wurden vergleichbare Raten eines nachhaltigen virologischen Ansprechens beobachtet. Beim HCV-Subtyp 1a betrug die Heilungsrate 98 Prozent (129 von 132 Patienten) und beim Subtyp 1b 100 Prozent (35 Patienten). Beim IL28B-CC-Genotyp ermittelten die Forscher eine Heilungsrate von 93 Prozent (57/61 Patienten), beim IL28B-Non-CC-Genotyp (147/150 Patienten) betrug sie 98 Prozent. Mit Ribavirin wurde bei 94 Prozent der Patienten (85 von 90) und ohne Ribavirin bei 98 Prozent (119 von 121) ein nachhaltiges virologisches Ansprechen erreicht.

In Woche 24 nach Behandlungsende waren bei 95 Prozent der therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 und bei 93 Prozent der therapienaiven Patienten mit Genotyp 2 oder 3 keine HCV-Viren nachweisbar.

### Virologischer Durchbruch, Rezidiv, Resistenzen

Bei den Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 2 wurde weder ein virologischer Durchbruch während der Therapie noch ein Rezidiv nach Behandlungsende beobachtet. Lediglich bei einem ohne Ribavirin behandelten Patienten mit Genotyp 3 kam es zum Rezidiv. Bei diesem Teilnehmer lag eine Resistenz gegenüber Daclatasvir vor.

HCV-Varianten mit verminderter Suszeptibilität gegenüber Daclatasvir wurden zu Studienbeginn bei 8 Prozent der Patienten mit Genotyp 1, bei 61 Prozent der Teilnehmer mit Genotyp 2 und bei 28 Prozent der Teilnehmer mit Genotyp 3 beobachtet. Dennoch wurde bei allen Teilnehmern mit Resistenzen gegenüber Daclatasvir – mit Ausnahme des oben beschriebenen Patienten – ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreicht. Resistenzen gegenüber Sofosbuvir wurden nicht beobachtet.

### Sicherheit

Als häufigste unerwünschte Wirkungen wurden Fatigue, Kopfschmerzen und Übelkeit beobachtet. Ein Patient beendete die Behandlung vorzeitig aufgrund einer Fibromyalgie, ein weiterer wegen eines Schlaganfalls. An schweren unerwünschten Einzelereignissen wurden Gastroenteritis, Kolitis, Schlaganfall, pleuritische Schmerzen, Psoriasisexazerbation und Hypokaliämie beobachtet.

### Diskussion

Insgesamt konnte bei 98 Prozent aller Patienten mit HCV-Genotyp 1 ein nachhaltiges virologisches Ansprechen erzielt werden – unabhängig vom Subtyp oder von einer zuvor fehlgeschlagenen Behandlung mit Proteaseinhibitoren. Von den Patienten mit Genotyp 2 oder 3 konnten 91 Prozent geheilt werden. Zudem war die Kombination auch bei HCV-Varianten mit bisher schlechteren Heilungschancen wie Subtyp 1a (im Vergleich zu Subtyp b) und Genotyp 3 oder bei dem schlechter auf Interferon ansprechenden Non-CC-IL28B-Genotyp mit einem nachhaltigen virologischen Ansprechen verbunden. Die Studie zeigt somit, dass mit der Kombination eines NS5A- und eines NS5B-Inhibitors bei einer breiten Palette von HCV-Patienten eine Heilung erzielt werden kann.

Virologische Durchbrüche und Rezidive waren selten und traten bei Genotyp 1 und 2 gar nicht auf, obwohl zu Studienbeginn bei 27 Patienten daclatasvirresistente HCV-Varianten nachgewiesen worden waren. Sofosbuvirresistente HCV-Varianten wurden nicht festgestellt. Diese Beobachtungen weisen nach Ansicht der Autoren darauf hin, dass Resistenzentwicklungen bei der Kombination Daclatasvir/Sofosbuvir eher unwahrscheinlich sind.

In der Vergangenheit wurden viele Regime zur Behandlung der HCV-Erkrankung mit und ohne Ribavirin untersucht. Meist waren die Ansprechraten ohne Ribavirin niedriger. Das wurde im Zusammenhang mit Peginterferon alfa/Ribavirin plus Proteaseinhibitor sowie bei interferonfreien Regime wie Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 beobachtet. In der hier vorgestellten Studie war das Ansprechen auf Daclatasvir/Sofosbuvir mit und ohne

Ribavirin dagegen vergleichbar. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass nicht bei jedem oralen, direkt antiviral wirkenden Regime die Zugabe von Ribavirin erforderlich ist. Da Ribavirin zweimal täglich appliziert werden muss, mit hämolytischer Anämie verbunden ist und hoch teratogen wirkt, sind Regime ohne diese Substanz wünschenswert und sollten nach Ansicht der Autoren weiter untersucht werden. ❖

### Petra Stölting

Sulkowski MS et al.: Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *NEJM* 2014; 370(3): 211–221.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von den Herstellern Bristol-Myers Squibb (Daclatasvir) und Gilead (Sofosbuvir) entworfen, durchgeführt und ausgewertet.