

MICHAEL KRAUS, ALTÖTTING

Interferon-frei ganz ohne Nebenwirkungen?

Mit den Interferon- und zum Teil Ribavirin-freien antiviralen Therapien wurde die Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion nicht nur bezüglich der Heilungsraten, sondern auch hinsichtlich der Verträglichkeit revolutioniert.

Die bekannten, häufig zu Therapieabbrüchen führenden Interferon-Toxizitäten gehören der Vergangenheit an. In der französischen CUPIC-Studie, in der Patienten mit Leberzirrhose mit einem Proteasehemmer der ersten Generation (Boceprevir oder Telaprevir) und pegyliertem Interferon sowie Ribavirin behandelt wurden, kam es in einem hohem Prozentsatz zu schweren, zum Teil lebensbedrohlichen Toxizitäten (49,922 % SAE = Severe adverse events) (Hézode C et al, 2014). In den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien wird die duale Therapie mit Interferon plus Ribavirin sowie die Tripletherapie mit Boceprevir oder Telaprevir generell

nicht mehr empfohlen. Lediglich in Kombination mit Simeprevir oder Sofosbuvir ist die Tripletherapie mit pegyliertem Interferon/Ribavirin noch eine alternative Therapiestrategie.

MIT/OHNE RIBAVIRIN

Die Zulassungsstudien der neuen direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) verzichteten nahezu ausschließlich auf einen Interferon-basierten Vergleichsarm.

Doch bereits der Vergleich mit historischen Kontrollen zeigt die bessere Verträglichkeit. In einigen Studien, in denen es einen Placeboarm gab, lag die Nebenwirkungsrate der Interferon- und Ribavi-

rin-freien Regime auf Placeboniveau. Die Toxizität der aktuellen Interferon-freien Therapieverfahren geht im Wesentlichen nur noch auf Ribavirin zurück. In einer Analyse der Safety-Daten von vier Phase-3-Studien des 3D-Regimes gab es in den Armen mit Ribavirin 2,4 % SAE im Vergleich zu 0,5 % ohne Ribavirin. Lediglich bei 2/202 Patienten ohne Ribavirin sowie 3/593 Patienten mit Ribavirin musste die Behandlung abgebrochen werden (Everson et al, 2014).

INTERFERON 12 WOCHEN ERTRÄGLICH?

In einer neueren Studie (BOSON-Studie) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Genotyp III wurde 16 und 24 Wochen Sofosbuvir + Ribavirin und 12 Wochen Sofosbuvir + pegyliertes Interferon/Ribavirin (pegIFN/RB) verglichen. Hier waren die Interferon-freien Regime besser verträglich. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen waren jedoch in allen Gruppen gleichermaßen sehr selten und in der Interferon-Gruppe sogar am seltensten (2 % vs. <1 %). Offenbar ist eine 12-wöchige Interferon-Behandlung trotz der häufigen Nebenwirkungen für viele Patienten – zumindest im Studien-setting – erträglich (Abb. 1).

SIMEPREVIR

Zum Proteasehemmer Simeprevir gibt es jetzt auch Daten aus dem klinischen Alltag. Eine aktuelle Analyse der Kohorte HCV-TARGET belegt die gute Verträglichkeit von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit/ohne Ribavirin. Einzige spezifische Nebenwirkung ist die Photosensitivität. So wurde bei 6,1 % der Patienten unter Simeprevir + Sofosbuvir und bei 12,5 % der Patienten unter Simeprevir + Sofosbuvir + Ribavirin, aber bei keinem unter Sofosbuvir + Ribavirin eine Photosensitivitätsreaktion beobachtet (Reddy KR et al, 2015).

3D-REGIME

Das Unternehmen AbbVie führte mit MALACHIT-1 und -2 zwei Studien durch, in denen eine Telaprevir-basierte Tripletherapie mit dem 3D-Regime (Parietaprevir/Ritonavir/Ombitasvir plus Dasabuvir) mit oder ohne Ribavirin verglichen wurden. In diesem Regime ist der Proteasehemmer Parietaprevir in Fixkombination mit dem Booster Ritonavir und dem NS5A-Hemmer Ombitasvir enthalten. Dabei zeigte sich erwartungsgemäß die deutlich bessere Verträglichkeit des Interferon-freien sowie des Interferon- und Ribavirin-freien Regimes (Abb. 2). Einzige Nebenwirkung, die unter 3D + Ribavirin häufiger auftrat, war eine Erhöhung des indirekten Bilirubins. Dies geht auf den inhibitorischen Effekt von Parietaprevir auf den Bilirubintransporter OATP1B1 und OATP1B3 sowie die dosisabhängige Hämolyse durch Ribavirin zurück.

VERTRÄGLICHKEIT BEI ZIRRHOSE

Auch bei Zirrhose gibt es nahezu keine Probleme mit der Verträglichkeit. In einer Studie an mehr als 500 Zirrhotikern mit GT1 waren unter Sofosbuvir/Ledipasvir unerwünschte Wirkungen \geq Grad 3 mit 8 % selten. Lediglich wenn die Patienten Ribavirin erhielten, stieg die Nebenwirkungsrate von 1 % auf 15 %. Gravierende Nebenwirkungen (SAE) traten bei 9/262 in der Ribaviringruppe und bei 15/251 in der Gruppe ohne Ribavirin auf. Medikationsbedingte SAE wurden bei 2 % bzw. 1 % der Patienten beobachtet (Bourliere M et al, 2014). Selbst bei dekompensierter Leberzirrhose war die Verträglichkeit der neuen DAA in Studien ausgesprochen gut. In der Studie SOLAR-2 (Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin) wurden Patienten mit CPT A-C und einem CPT-Score <13 behandelt. Nebenwirkungen waren sehr selten. In ALLY-1 (Sofosbuvir + Dac-

n %	Arm A + C 3D + RBV N = 153	Arm D 3D N = 83	Arm B + E TPV + pegIFN/RBV N = 75
Kopfschmerz	41 (27 %)	16 (19 %)	23 (31 %)
Übelkeit	32 (21 %)	7 (8 %)	30 (40 %)
Juckreiz	19 (12 %)	5 (6 %)	26 (35 %)
Müdigkeit	21 (14 %)	4 (5 %)	23 (31 %)
Anämie	10 (7 %)	1 (1 %)	34 (45 %)
Exanthem	12 (8 %)	0	17 (23 %)
Asthenie	11 (7 %)	2 (2 %)	15 (20 %)
Appetit vermindert	6 (4 %)	1 (1 %)	17 (23 %)
Fieber	4 (3 %)	2 (2 %)	16 (21 %)

Abbildung 2: Nebenwirkungen in Malachit-I (> 20% in einem Arm): Ombitasvir/Paritaprevir/r und Dasabuvir ± RBV vs. TVR/Peg/RBV Foster G et al, 2015

lasvir + Ribavirin) wurden Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit MELD >25 behandelt. Doch selbst bei diesen schwer kranken Patienten kam es in keinem Fall zu einer Medikation-assoziierten SAE. Gravierende Nebenwirkungen gingen meist auf die Progression der Grunderkrankung zurück. Nur sehr wenige Patienten mussten die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrechen und meist nicht wegen Medikamenten-Unverträglichkeit. Ob die Rate an leichteren Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden mit der Schwere der Erkrankung zunimmt, lässt sich aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht sicher sagen. Die Anämie-Rate in diesen Studien war vergleichsweise gering, was aber in der „DAA-Ära“ auf die weniger aggressive Dosierung von Ribavirin zurückgehen könnte. In SOLAR-2 lag die durchschnittliche Ribavirin-Dosis beispielsweise bei 600 mg/d (Manns M et al, 2015).

NEBENWIRKUNGEN DURCH INTERAKTIONEN

Das größte Risiko von Nebenwirkungen ist durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten gegeben. Insbesondere die Proteasehemmer interagieren mit

vielen anderen Substanzen. Dabei kann es zum Abfall mit unzureichender Wirksamkeit oder zum Anstieg von Wirkspiegel mit entsprechenden Toxizitäten kommen. Dass auch der als wenig „interaktiv“ geltende NS5B-Hemmer Sofosbuvir solche Effekte haben kann, belegt die Warnung der FDA vor gefährlichen Bradykardien bei der Kombination von Sofosbuvir und Amiodaron.

ZUSAMMENFASSUNG

Direkt antivirale Regime sind durch den Wegfall des „Interferon-Parts“ sehr gut verträglich. Nebenwirkungen werden im Wesentlichen nur noch von dem optionalen Ribavirinanteil bestimmt. Interaktionen mit anderen Medikamenten können allerdings durch Anstieg des Spiegels der Komedikation unerwünschte Wirkungen verursachen. Inwiefern direkt antivirale Substanzen seltene Toxizitäten auslösen, lässt sich allerdings anhand der derzeit durchgeführten Studien nicht mit Sicherheit ausschließen. Hier wird man die größeren Phase-IV-Studien bzw. Registerdaten abwarten müssen.

Prof. Dr. Dr. med. Michael R. Kraus
Medizinische Klinik II
Kreiskliniken Altötting-Burghausen
Vinzenz-von-Paul-Str. 10, 84503 Altötting
m.kraus@krk-aoe.de
Literatur beim Verfasser

Nebenwirkungen (> 15% in einem Arm)

Patienten %	SOF + RBV 16 Wochen n=196	SOF + RBV 24 Wochen n=199	SOF + PEG/RBV 12 Wochen n=197
Müdigkeit	36	41	46
Kopfschmerz	31	36	36
Schlafstörung	24	28	25
Übelkeit	16	17	25
Exanthem	12	14	20
Grippe-ähnlich	4	4	19
Appetit vermindert	7	8	18
Myalgie	6	10	17
Belastungsdyspnoe	11	11	15
Fieber	3	4	15

Abbildung 1: Nebenwirkungen (> 15% in einem Arm) unter Sofosbuvir+Ribavirin vs. Sofosbuvir + pegyliertem Interferon+Ribavirin. BOSON-Studie. Foster G et al, 2015