

AMB 2010, 44, 68

Telaprevir und Boceprevir. Neue Optionen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

Man schätzt, dass weltweit ca. 170 Mio. (1), in Deutschland 400000-800000 Menschen an einer chronischen Hepatitis C erkrankt sind. Die Dunkelziffer ist jedoch sehr hoch. Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C besteht zur Zeit aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin. Allerdings kann mit dieser Behandlung bei dem in Europa und Nordamerika häufigsten Genotyp 1 nur in 40-50% eine anhaltende Viruselimination (SVR) erreicht werden (2). Schlecht sind die Erfolgsaussichten bei Patienten, die auf die Standardtherapie nicht ansprechen (Non-responder). Wir haben kürzlich über eine verbesserte Ansprechrate unter Telaprevir berichtet, das die virale Protease hemmt (3). Nun ist eine weitere Phase-II-Studie mit einem anderen Protease-Inhibitor (NS3 = Boceprevir) publiziert worden (4).

Die Studie bestand aus zwei Teilen und wurde von Merck/USA finanziert. Im ersten Teil wurden insgesamt 520 bis dahin unbehandelte Patienten mit chronischer Genotyp-1-Hepatitis C aus 67 Zentren in USA, Kanada und Europa eingeschlossen. Die Patienten wurden im ersten Teil in fünf Gruppen mit folgender Therapie randomisiert:

1. Gruppe (n = 104): die Standardtherapie: PR48 = pegyliertes Interferon alfa plus Ribavirin 48 Wochen),
2. Gruppe (n = 103): zunächst vier Wochen die Standardtherapie, danach zusätzlich weitere 24 Wochen dreimal täglich 800 mg Boceprevir (PR4/PRB24),
3. Gruppe (n = 103): zunächst vier Wochen die Standardtherapie, danach zusätzlich weitere 44 Wochen dreimal täglich 800 mg Boceprevir (PR4/PRB44),
4. Gruppe (n = 107): die Standardtherapie und zusätzlich dreimal täglich 800 mg Boceprevir von Anfang an für 28 Wochen (PRB28),
5. Gruppe (n = 103): die Therapie der 4. Gruppe wurde auf 48 Wochen ausgedehnt (PRB48).

In den Gruppen 2 und 3 wurde ein sogenanntes Lead-in-Design gewählt. Hier steckt der Gedanke dahinter, dass die Viruslast durch die vorausgegangene vierwöchige

Standardtherapie bereits so weit gesenkt ist, dass sich bei Zugabe des Protease-Inhibitors seltener Resistenzen gegen diesen bilden.

Im zweiten Teil der Studie wurden 75 Patienten in zwei Arme aufgeteilt, 16 in den schon bekannten PRB48 und 59 in das gleiche Regime, nur mit niedrigerer Ribavirin-Dosis (statt 800-1400 mg/d hier 400-1000 mg/d). Die Stratifizierung der Gruppen war hinsichtlich Ausgangsviruslast, Alter, Geschlecht, Rasse, Fibrosegrad und Erhöhung der Leberwerte ähnlich. In allen vier Boceprevir-Gruppen zeigte sich ein besseres SVR als unter der Standardtherapie. Die SVR-Ergebnisse waren wie folgt: in Gruppe 4 (PRB 28) 58/107 (54%; $p = 0,013$), in Gruppe 2 (PR4/PRB24) 58/103 (56%; $p = 0,005$), in Gruppe 5 (PRB48) 69/103 (67%; $p < 0,0001$) und in Gruppe 3 (PR4/PRB44) 77/103 (75%; $p < 0,0001$) vs. Standardtherapie (Gruppe 1) 39/104 (38%). In der niedrig dosierten Ribavirin-Gruppe des zweiten Teils der Studie waren „Non-responder“ und „Relapse“ häufiger, ähnlich wie unter der Standardtherapie. In den Boceprevir-Gruppen entwickelten sich häufiger Anämien (227/416 = 55% vs. 35/104 = 34%) und Störungen der Geschmacksempfindung (111/416 = 27% vs. 9/104 = 9%).

Diese SPRINT1- wie auch die Telaprevir-Studien PROVE1-3 (2, 6, 7) zeigen, dass die Zugabe von Protease-Inhibitoren zur Standardtherapie die Viruselimination bei Patienten mit chronischer Genotyp-1-Hepatitis C signifikant verbessern kann (vgl. Tab. 1). Das Lead-in-Design hatte keinen ausgeprägten Effekt, vielmehr war die Dauer der Therapie von entscheidender Bedeutung für die SVR. In der niedrig dosierten Ribavirin-Gruppe des zweiten Teils der Studie waren Non-responder und Relapse häufiger, ähnlich wie unter der Standardtherapie. In den Studien sind aber auch Anämien aufgefallen (hauptsächlich eine UAW von Ribavirin), deren Ausmaß mit der SVR korreliert. Dieser Effekt war auch schon in der Telaprevir-Studie aufgefallen. Ein niedriges Hb scheint die SVR positiv zu beeinflussen. Die bisher publizierten Studien mit verschiedenen Protease-Inhibitoren lassen wegen des unterschiedlichen Designs keinen direkten Vergleich zu. Vorsichtig kann man aber folgern, dass die Verbesserung der SVR etwa gleich groß ist, die UAW unter Boceprevir aber geringer zu sein scheinen. Wegen der möglichen viralen Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren ist es günstig, Alternativen zur Verfügung zu haben. Dies bestätigte sich auch in dieser Studie.

Fazit: Der Protease-Inhibitor Boceprevir verbessert wie auch Telaprevir als Bestandteil einer Kombinationstherapie bei chronischer Genotyp1-Hepatitis C das anhaltende virologische Ansprechen.

Literatur

1. Lauer, G.M., und Walker, B.D.: N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 41.
2. Hutchison, J.G., et al. (PROVE1 = **PRO**tease inhibition for **V**iral **E**valuation1): N. Engl. J. Med. 2009, **360**, 1827.
3. AMB 2009, **43**, 36.
4. Kwo, P.Y., et al. (SPRINT-1 = **S**erine **PR**otease **INH**ibitor **T**herapy-1): Lancet 2010, **376**, 705.
5. Milazzo, L., und Antinori, S.: Lancet 2010, **376**, 662.
6. Hézode, C., et al. (PROVE2 = **PRO**tease inhibition for **V**iral **E**valuation2): N. Engl. J. Med. 2009, **360**, 1839.
7. McHutchison, J.G., et al. (PROVE3 = **PRO**tease inhibition for **V**iral **E**valuation3): N. Engl. J. Med. 2010, **362**, 1292. Erratum: N. Engl. J. Med. 2010, **362**, 1647.
8. Schiff, E., et al.: J. Hepatol. 2008, **48 Suppl. 2**, 46 (Abstr.).

Tabelle 1
Telaprevir oder Boceprevir als Kombinationspartner zur Therapie der chronischen Hepatitis C (modifiziert nach 5)

Studien- design und Ergebnisse	Telaprevir			Boceprevir	
	PROVE1 (2) (n = 250)	PROVE2 (6) (n = 323)	PROVE3 (7) (n = 453)	SPRINT-1 (4) (n = 595)	P03659 (8) (n = 357)
Patienten	Unbehandelte Patienten Genotyp 1	Unbehandelte Patienten Genotyp 1	Frühere Non-responder oder Genotyp-1-Patienten mit Relaps	Unbehandelte Patienten Genotyp 1	Non-responder unter Peginterferon/RBV
Art und Dauer der Therapie	TVR+PEG2a+RBV* 12 Wo. vs. TVR+PEG2a+RBV danach PEG2a+RBV 12 oder 36 Wo. vs. ST 48 Wo.	TVR+PEG2a 12 Wo. vs. TVR+PEG2a+RBV* 12 Wo. vs. TVR+PEG2a+RBV 12 Wo. danach PEG2a+RBV 12 Wo. vs. ST 48 Wo.	TVR+PEG2a+RBV* danach PEG2a+RBV 12+12 Wo. oder 24+24 Wo. vs. TVR+PEG2a 24 Wo. vs. ST 48 Wo.	Boc+PEG2b+RBV* 24 oder 48 Wo. vs. 4 Wo. PEG2a+RBV danach Boc+PEG2b+RBV 24 (Lead-in) oder 44 Wo. vs. ST	Boc (100-800 mg 3x/d)+PEG2b vs. **Boc 400+PEG2b+RBV vs. ST+Plazebo***
Anhaltende Viruselimination	ST 41%; Komb 12 Wo. 35%; Komb 12+24 Wo. 61%; Komb 12+36 Wo. 67%	ST 46%; TVR+PEG2a 12 Wo. 36%; Komb 12 Wo. 60%; Komb 12+12 Wo. 69%	ST 14%; TVR+PEG2a 24 Wo. 24%; Komb 12+12 Wo. 51%; Komb 24+24 Wo. 53%	ST 38%; Komb 28 Wo. 54%; Komb 48 Wo. 67%; Komb/Lead-in 28 Wo. 56%; Komb/Lead-in 48 Wo. 75%	ST 2%; Komb 14%

TVR = Telaprevir; Boc = Boceprevir; PEG2a = pegyliertes Interferon alfa-2; RBV = Ribavirin; PEG2b = pegyliertes Interferon alfa-2b; ST = Standardtherapie (s. Text). * = Komb = Telaprevir (oder Boceprevir) plus PEG2a (oder PEG2b) plus Ribavirin; ** = Patienten, die ansprechen, wechselten zu Boceprevir (800 mg 3x/d)+RBV für 24 Wochen. *** = Wechsel zu Boceprevir, wenn nach 17 Wochen HCV-RNA noch nachweisbar war.