

Der Leser akzeptiert mit Weiterblättern innerhalb des PDFs die folgenden Nutzungsbestimmungen:

Die urheberrechtlichen Nutzungs- und Verwertungsrechte an der folgenden Sonderpublikation und den darin enthaltenen Beiträgen sowie an Teilen daraus, auch an Abbildungen und Tabellen, nachfolgend als „Inhalt“ bezeichnet, stehen ausschließlich der Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH, Wiesbaden zu.

Die Inhalte dürfen begrenzt auf 12 Monate seit Veröffentlichung nur zu privaten bzw. eigenen Zwecken im Sinne § 53 Urhebergesetz (UrhG) genutzt werden. Jede weitere Nutzung der Inhalte, insbesondere Vervielfältigung und Verbreitung, Übersetzung, Bearbeitung oder Umgestaltung ist untersagt, ebenso die öffentliche Wiedergabe, insbesondere die öffentliche Zugänglichmachung.

Ausnahmegenehmigungen hierzu sind ausschließlich bei der Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH, Wiesbaden, einzuholen.

Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH
Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden
Telefon: 0611-9746-0
Sonderpublikationen@medical-tribune.de

INTER MEDICAL REPORT

Geringeres Risiko von Wechselwirkungen unter Protease-Inhibitor-freien Therapieoptionen

Drug-Drug-Interaktionen in der HCV-Therapie mit DAA beachten

Bei der Therapie chronischer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektionen hat ein Protease-Inhibitor(PI)-freies, pangenotypisches DAA(Direct Acting Antiviral)-Regime ein insgesamt geringeres Wechselwirkungspotenzial als eine PI-haltige, pangenotypische DAA-Kombination und ist mit weniger schwerwiegenden Wechselwirkungen assoziiert.¹⁻⁴

Die Entwicklung potenter DAA hat die Therapie chronischer HCV-Infektionen in den vergangenen Jahren revolutioniert. Insbesondere die hohe Rate an anhaltendem virologischem Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) von durchschnittlich über 95 % und die kurze Behandlungsdauer von in der Regel acht bis zwölf Wochen können als medizinische Meilensteine betrachtet werden.⁵

Zum Therapieerfolg tragen außerdem die gute Verträglichkeit sowie eine einmal tägliche Einnahme der DAA bei. Dies gilt für die beiden pangenotypischen Behandlungsoptionen Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL, Epclusa®) und Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) sowie für die Kombination Elbasvir/Grazoprevir (ELB/GRZ), die für die Genotypen 1 und 4 zugelassen ist.⁶⁻⁸

Wechselwirkungen: Mögliche Mechanismen

Eine Herausforderung bei der Behandlung chronischer HCV-Infektionen können potenzielle Wechselwirkungen (Drug Drug Interactions, DDI) zwischen der HCV-Medikation und weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen sein.³ Dabei können DDI beispielsweise das Ansprechen auf die HCV-Medikation beeinträchtigen oder zu einer erhöhten Rate an

unerwünschten Ereignissen führen.³ Zu den Hintergründen einer erhöhten Wechselwirkungsrate gehört u.a., dass alle Protease-Inhibitoren (PI) über eine mehr oder weniger starke Hemmung des Cytochrom-P450-Systems (hauptsächlich CYP3A4) die Ausscheidung anderer Arzneistoffe reduzieren und deren Serumspiegel erhöhen.¹

Einer Untersuchung der Hochschule Hannover zufolge werden Wechselwirkungen bei SOF/VEL überwiegend durch Veränderungen des Magen-pH-Wertes hervorgerufen. Bei ELB/GRZ werden die DDI vor allem über Cytochrome-P450(CYP)-Enzyme und das Transportprotein BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) vermittelt. Bei GLE/PIB sind mehrere Mechanismen gleichzeitig an den Interaktionen beteiligt – pH-Wert-Veränderungen im Magen, Hemmung von CYP-Enzymen, des Effluxtransporters P-Glykoprotein und des Transportproteins OATP (Organic Anion Transport Polypeptide).³

RW-Daten: DDI in relevantem Ausmaß identifiziert

Wechselwirkungen im Zusammenhang mit DAA-Regimen können in drei Schweregrade (Level) eingeteilt werden: Level 1 (potenziell schwache DDI), Level 2 (potenzielle DDI) und Level 3 (kontraindiziert).^{2,4}

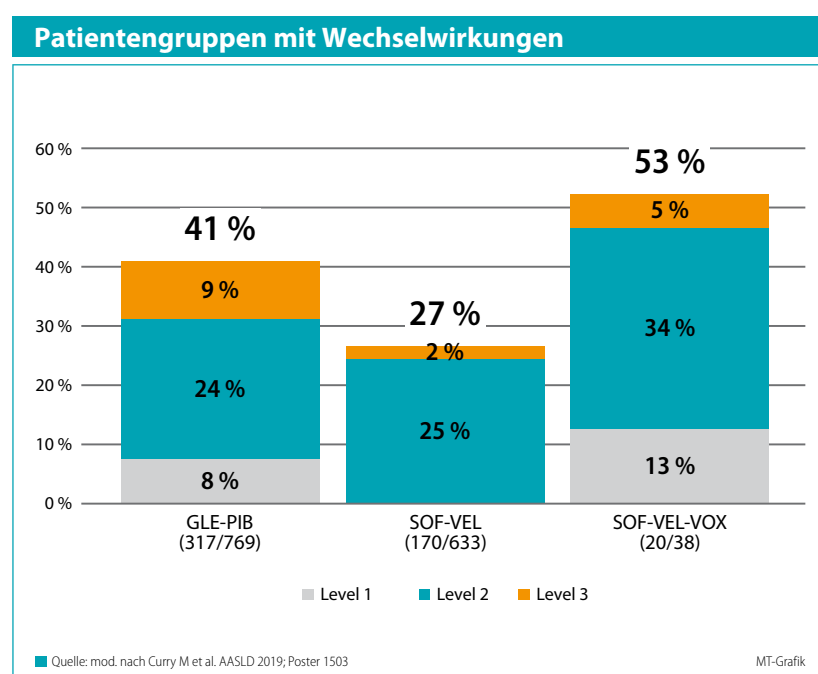


Abb. 1: Die Real-World-Daten zeigen ein geringeres DDI-Risiko für das PI-freie Regime SOF/VEL im Vergleich zu GLE/PIB und SOF/VEL/VOX.²

Um das Risiko für Wechselwirkungen im klinischen Alltag zu evaluieren, wurden in den USA 2214 DAA-Verordnungen analysiert. 35 % (769) der Patienten hatten eine Verordnung für GLE/PIB, 29 % (633) für SOF/VEL und 2 % (38) für SOF/VEL/VOX (Vosevi®) erhalten. Die Auswertung der Daten ergab eine Gesamtrate an potenziellen Wechselwirkungen von 41 % (317/769) für GLE/PIB, 27 % (170/633) für SOF/VEL und 53 % (20/38) für SOF/VEL/VOX (Abb. 1). Am häufigsten waren im DDI Level 2 im Zusammenhang mit Analgetika (GLE/PIB [139/317, 44 %]) und Protonenpumpeninhibitoren (SOF/VEL [83/170, 49 %]; SOF/VEL/VOX [6/20, 30 %]).

43 % (963/2214) der HCV-Patienten erhielten Wirkstoffe, die ein

potenzielles Interaktionsrisiko bargen mit GLE/PIB, 31 % (687/2214) mit SOF/VEL und 38 % (848/2214) mit SOF/VEL/VOX). Level 3-Risikoprofile wurden dabei beobachtet bei 8 % (183/2214) der GLE/PIB-Patienten, 1 % (21/2214) der SOF/VEL-Patienten und 14 % (312/2214) der SOF/VEL/VOX-Patienten.

Aus den Daten von Curry et al. lässt sich auch ableiten, dass es bei PI-haltigen DAA wie GLE/PIB u.a. zu Anstiegen der Konzentration von Analgetika, Antipsychotika/Neuroleptika und Statinen kommen kann. Diese Konzentrationsverschiebungen könnten im Einzelfall – wenn sie nicht berücksichtigt werden – sicherheitsrelevante Aspekte mit sich bringen.^{1,2} Bei PI-freien pangenotypischen DAA wie SOF/VEL kann es auch zu Konzentrationsverschiebungen der Wirkstoffe kommen, diese betreffen jedoch, außer bei Statinen, überwiegend die DAA selbst. DDI im Zusammenhang mit Statinen scheinen bei PI-freien DAA mit weniger Kontraindikationen assoziiert zu sein.^{1,2}

Interaktionen bei Patienten mit ZNS-Komorbiditäten

Eine retrospektive nicht-interventionelle Studie mit 3430 HCV-Patienten zeigt, dass etwa ein Drittel von ihnen zusätzlich ZNS-wirksame Arzneimittel einnimmt, darunter Antikonvulsiva, Opioid-Analgetika, Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika, Sedativa und Hypnotika.⁴ Sicras et al. zufolge können PI-haltige, pangenotypische DAA die Anzahl an DDI mit ZNS-wirksamen Wirkstoffen erhöhen. Die Arbeitsgruppe wertete DDI im Zusammenhang mit GLE/PIB und einem ZNS-wirksamen Arzneimittel in 1,6 % der Fälle als potenziell schwach, in 26,5 % der Fälle

als signifikant. Unter SOF/VEL wurden 4,4 % schwache DDI und keine signifikanten DDI identifiziert.⁴ Unter SOF/VEL/VOX waren es 4,4 % schwache und 6,8 % signifikante Interaktionen. Für alle drei Regime betrug die Rate an Kontraindikationen 2,7 % (Abb. 2). Daraus lässt sich ableiten, dass bei einem Patienten, dessen Psychotherapie gut eingestellt und stabil ist, die Wahl eines geeigneten DAA mit entsprechend günstigem Wechselwirkungsprofil einer Dosisanpassung des Antipsychotikums oder gar einem Wechsel vorzuziehen ist.

HCV-Therapie bei Drogengerauchern

Bei Drogengerauchern mit einer HCV-Infektion haben DAA-assoziierte Wechselwirkungen eine weitere Konsequenz: Da trotz Substitution bei jedem zweiten Patienten mit Beikonsum zu rechnen ist,⁹ müssen auch illegale Substanzen, wie GHB (Liquid Ecstasy) und Opioide, in die Überlegungen einbezogen werden. Im Falle von Opioiden und insbesondere beim in der Szene verbreiteten Fentanyl können Nebenwirkungen bis hin zur Atemdepression drohen.¹ Mit Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL, Epclusa®) steht ein PI-freies Regime zur Verfügung, das mit seinem günstigen Wechselwirkungsprofil gute Voraussetzungen für die Behandlung von HCV-Patienten hat – auch bei Drogengerauchern.

- University of Liverpool. <https://www.hepdruginteractions.org/> (Stand November 2019)
- Curry M et al. AASLD 2019; Poster 1503
- Schulte B et al. EASL 2019; Poster THU-178
- Sicras Mainar A et al. GEHEP 2019; Poster 26
- Sarrazin C et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“; AWMF-Register-Nr.: 021/012
- Fachinformation Epclusa®; Stand: März 2020
- Fachinformation Maviret®; Stand: März 2020
- Fachinformation Zepatier®; Stand: Januar 2020
- <https://www.aerztezeitung.de/Politik/In-der-Methadon-Substitution-ist-der-illegale-Beikonsum-fast-die-Regel-369839.html> (Letzter Zugriff: April 2020)

ZNS-Wirkstoffinteraktionen bei pangenotypischen DAA pro Patient

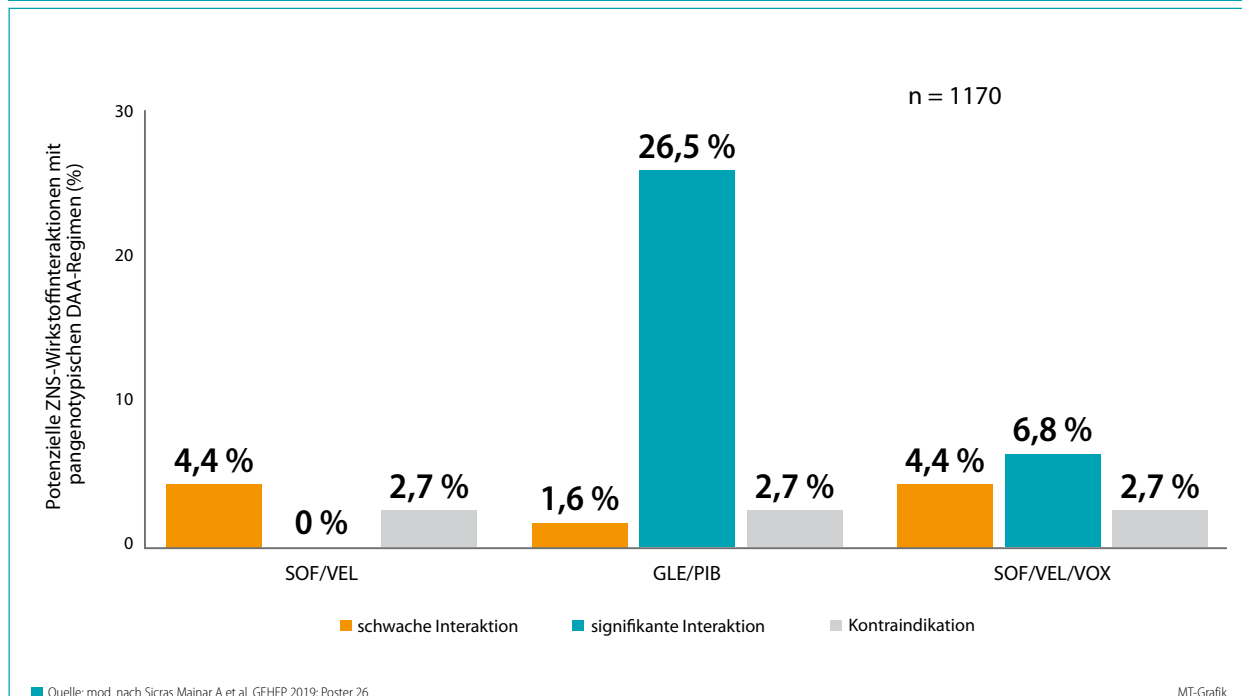


Abb. 2: Proteaseinhibitoren können das potenzielle Risiko von DDIs, die das ZNS betreffen, erhöhen.⁴

Fazit für die Praxis

- Die Vermeidung von Wechselwirkungen für den Patienten kann ein entscheidendes Kriterium bei der Wahl einer HCV-Therapie sein.
- Vor Beginn einer HCV-Therapie sollte ein DDI-Check erfolgen – hierfür bieten sich Fachinformationen sowie die Liverpooleser Datenbank an (<https://www.hepdruginteractions.org>).

Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Sofosbuvir und Velpatasvir. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir. Sonstige Bestandteile: *Tablettenkern:* Copovidon, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid. **Anwendungsgebiet:** Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein (P-gp) Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP) Induktoren sind (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut) da die gleichzeitige Anwendung zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führt und zu einem Verlust der Wirksamkeit von Epclusa führen könnte. **Nebenwirkungen:** **Häufig** ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Hautausschlag. **Gelegentlich** ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Angioödem. **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit. In Kombination mit Ribavirin, verminderte Hämoglobinkonzentration. Herzrhythmusstörungen. Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir enthaltenden Behandlungsregimen in Kombination mit Amiodaron und/oder anderen Herzfrequenz senkenden Arzneimitteln beobachtet. Erkrankungen der Haut. Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Packungen mit 28 Filmtabletten. Verschreibungspflichtig. Stand: März 2020. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GILEAD Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Epclusa ist zu melden an die Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com, und/oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de.

Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir. Sonstige Bestandteile: *Tablettenkern:* Hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Lactose (als Monohydrat), Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose. *Filmüberzug:* Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiet:** Vosevi wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke P-Glykoprotein (P-gp) Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP) Induktoren sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin oder Dabigatranetexilat oder mit Ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, wie kombinierte orale Verhütungsmittel oder vaginale Hormonringe. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig** ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit. **Häufig** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Abdominale Schmerzen, verminderter Appetit, Erbrechen, Myalgie, Hautausschlag, Gesamtbilirubin erhöht. **Gelegentlich** ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Muskelspasmen, Angioödem. **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:** Herzrhythmusstörungen. Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir enthaltenden Behandlungsregimen in Kombination mit Amiodaron und/oder anderen Herzfrequenz senkenden Arzneimitteln beobachtet. Erkrankungen der Haut. Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom. Gesamtbilirubin. In den Phase-3-Studien wurde aufgrund der Hemmung von OATP1B1 und OATP1B3 durch Voxilaprevir eine Erhöhung des Gesamtbilirubins um weniger oder gleich des 1,5-Fachen der oberen Normgrenze bei 4 % der Patienten ohne Zirrhose und bei 10 % der Patienten mit kompensierter Zirrhose beobachtet. Die Gesamtbilirubinwerte fielen nach Abschluss der Behandlung mit Vosevi ab. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Packungen mit 28 Filmtabletten. Verschreibungspflichtig. Stand: Februar 2020. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GILEAD Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Vosevi ist zu melden an die Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com, und/oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de.