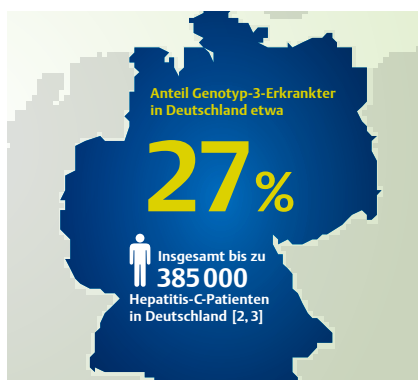


Kürzere Hepatitis-C-Therapie bei nicht-zirrhotischen Genotyp-3-Patienten: 12 Wochen Daclatasvir



Noch immer besteht für einige Patienten mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ein hoher therapeutischer Bedarf. Hierzu zählen auch Erkrankte mit dem Genotyp 3, dem in Deutschland zweithäufigsten und am schwierigsten zu behandelnden Genotyp. Für diese Gruppe ist der NS5A-Inhibitor Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir die erste 12-wöchige Interferon- und Ribavirin-freie Therapie bei Patienten ohne Zirrhose. Aktuelle Subgruppenanalysen der Phase-III-Studien und Auswertungen aus dem „Real Life“ des europäischen Härtefallprogramms bestätigen die hohen Heilungsraten und die gute Verträglichkeit von Daclatasvir bei Genotyp-3-Patienten aus der Phase-III-Studie ALLY-3.

Der Genotyp (GT) 3 ist einer der am schwierigsten zu behandelnden Genotypen. Einerseits waren die Ansprechraten unter den bisherigen Therapieregimen niedrig [1], andererseits besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, da die Lebererkrankung im Vergleich zum GT1 aggressiver verläuft: Eine schwere Steatose ist 25% häufiger, die Fibrose schreitet schneller voran und auch das Zirrhose- und Sterberisiko ist höher (Abb. 1) [4–8]. In Deutschland sind rund ein Drittel der HCV-Patienten mit dem

GT3 infiziert [9]. Auch in der Gruppe der i.v.-Drogenkonsumenten, von denen bis zu 54% von einer aktiven, potenziell behandlungsbedürftigen HCV-Infektion betroffen sind [10], liegt der Anteil des GT3 gemäß Schätzungen bei 30%. Allerdings ist trotz des dringenden Therapiebedarfs die Diagnoserate in der Gruppe der Drogenkonsumenten gering. In dieser Gruppe wurden von den Erkrankten mit einer diagnostizierten HCV-Infektion bisher lediglich 35% behandelt [10].

ALLY-3 – bis zu 100% Heilungsrate
Daclatasvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln steht seit August 2014 für die Behandlung von HCV-Patienten mit GT1–6 zur Verfügung [11]. Im September 2015 hat die Europäische Kommission eine Erweiterung der Therapieempfehlungen genehmigt [11]; Für GT3-Patienten ohne Zirrhose wird nun die Anwendung von Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen ohne Ribavirin empfohlen – es ist für diese Patientengruppe die erste 1 × tgl.

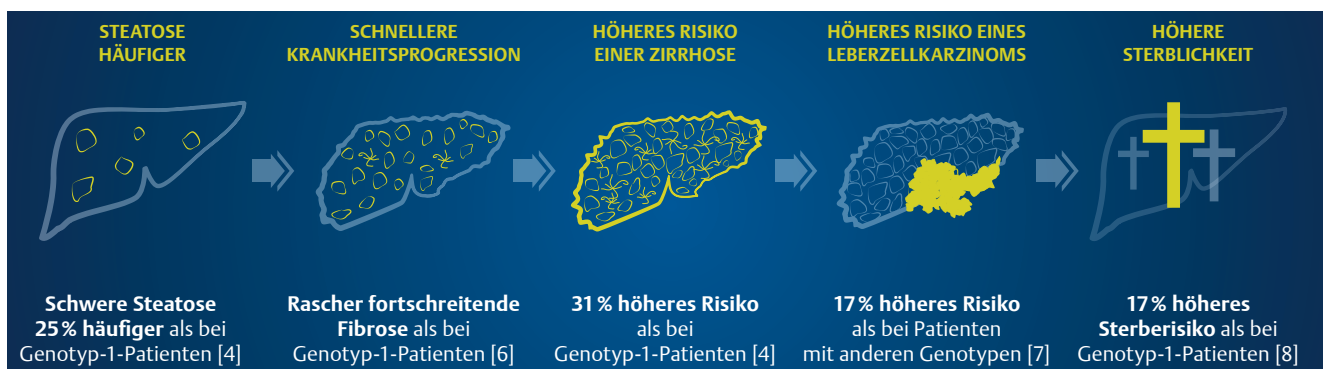


Abb. 1 Hepatitis-C-Genotyp 3: Hoher therapeutischer Bedarf; mod. nach [4, 6–8].

einzunehmende, ausschließlich orale Therapieoption über eine so kurze Behandlungsdauer. Im Addendum der deutschen S3-Leitlinie wurde bereits im April 2015 auf Basis der Phase-III-Daten aus der ALLY-3-Studie bei GT3-Patienten ohne Zirrhose eine Therapiedauer von 12 Wochen ohne Ribavirin und ohne Interferon empfohlen [12, 13].

In der offenen Studie ALLY-3 erhielten 101 therapienaive und 51 vorbehandelte GT3-Patienten 12 Wochen lang 1 × tgl. 60 mg Daclatasvir plus 400 mg Sofosbuvir: Unabhängig von einer Vortherapie erreichten 96% der nicht-zirrhösen GT3-Patienten eine SVR12 [13]. Die Rate war dabei bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten vergleichbar (97 und 94%). Bei den Patienten mit Zirrhose war der Anteil derer, die eine SVR12 erzielten, geringer (63%). Eine Subanalyse der ALLY-3-Studie zeigte, dass jeweils 100% der vorherigen Nullresponder und partiellen Responder und 81% der vorherigen Relapser eine SVR12 erzielten [14]. Inwieweit die Zugabe von Ribavirin oder eine Therapieverlängerung die Ansprechraten bei GT3-Patienten mit Zirrhose verbessert, wird zurzeit in der Studie ALLY-3+ untersucht.

Gut verträgliche Kombination

Das ALLY-Studienprogramm mit DCV+SO \pm RBV umfasst neben ALLY-3 auch die Studien ALLY-1 (Patienten mit Leberzirrhose und nach Transplantation) und ALLY-2 (HIV/HCV-koinfizierte Patienten), in denen ebenfalls GT3-Patienten eingeschlossen wurden. Eine gepoolte Analyse von 182 GT3-Patienten aus diesen 3 Studien zeigte eine gute Verträglichkeit bei allen 3 Patientengruppen [15]. Es wurden keine Therapie-induzierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) beobachtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (AE) – Kopfschmerzen, Müdigkeit und Diarrhö – waren meistens geringgradig ausgeprägt. Das Nebenwir-

kungsprofil von DVC+SO \pm F unterschied sich bei Patienten mit und ohne Zirrhose nicht. Eine HIV-Koinfektion wirkte sich nicht negativ auf die SVR12-Rate aus, genauso wenig wie die HCV-Therapie auf den Erfolg der HIV-Therapie (s. Kasten). Eine Dosisanpassung der HIV-Medikamente war nicht nötig.

HIV/HCV-Koinfektion: keine Sonderstellung mehr

Nach der aktuellen Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von Daklinza gibt es keinen Unterschied mehr in der Therapie der HIV/HCV-Koinfektion und der HCV-Monoinfektion [11]. Die Kombination aus DCV+SO \pm RBV erzielte hohe Heilungsraten – sowohl in der Studie ALLY-2 (therapienaiv 97% und vorbehandelt 98%) als auch im europäischen CUP (92%) [18, 19].

Schwerstkranke GT3-Patienten in der Praxis

Eine aktuelle Auswertung des europäischen Compassionate-Use-Programms (CUP) bestätigt, dass auch schwerstkranken GT3-Patienten im Behandlungsalltag mit DCV+SO \pm RBV hohe Heilungschancen haben [16]. In diesem CUP wurden vor Zulassung von Daclatasvir 485 HCV-Patienten, darunter waren 102 GT3-Patienten, mit hohem Risiko für Dekompensation und Tod innerhalb von 12 Monaten und keiner anderen Therapieoption über 24 Wochen behandelt. 87% (Wirksamkeitsanalyse 71/82) der GT3-Patienten erreichten eine SVR12. Die zusätzliche Gabe von Ribavirin hatte keinen Einfluss auf die Heilungschance (SVR12 ohne Ribavirin 86 vs. 88% mit Ribavirin). Neben der Ausheilung der Hepatitis C trat bei diesen schwerstkranken Patienten auch eine Verbesserung Leberfunktion ein, gemessen anhand der ALT, Gesamtbilirubin, Albumin und Thrombozyten.

Im Rahmen des französischen Daclatasvir-CUP wurden 284 GT3-Patienten mit

fortgeschrittener Lebererkrankung 12 oder 24 Wochen lang mit DCV+SO \pm RBV behandelt [17]. Von ihnen erzielten 97% der nicht-zirrhösen Patienten eine SVR12, 87% der Child-Pugh-A-Patienten und 82% der zirrhösen Patienten.

Literatur

- Jacobson IM et al. N Engl J Med 2013; 368: 1867–1877
- Razavi H et al. J Viral Hepat 2014; 21(Suppl 1): 34–59
- Deuffic-Burban S et al. Gastroenterology 2012; 143: 974–985
- Lonardo A et al. J Viral Hepat 2006; 13: 73–80
- Asselah T et al. Gut 2006; 55: 123–130
- Bochud PY et al. J Hepatol 2009; 51: 655–666
- Nkontchou G et al. J Viral Hepat 2011; 18: e516–e522
- McCombs J et al. JAMA Int Med 2014; 172: 204–212
- Bruggmann P et al. J Viral Hepat 2014; 21 (Suppl 1): 5–33
- Robert Koch-Institut. Epidem Bullen 2015/22
- Fachinformation Daklinza®; Stand Oktober 2015
- Sarrazin C et al. Z Gastroenterol 2015; 53: 320–334
- Nelson DR et al. Hepatology 2015; 61: 1127–1135
- Nelson DR et al. J Hepatol 2015; 62 (Suppl 2): S624; Abstract P0782
- Bernstein D et al. AASLD 2015; Abstract 726
- Welzel TM et al. AASLD 2015; Abstract 37
- Hezode C et al. AASLD 2015; Abstract 206
- Wyles D et al. CROI 2015; Abstract 151LB
- Rockstroh J et al. AASLD 2015; Abstract 1058
- WHO 2014; <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>; Stand April 2014
- Jezequel C et al. J Hepatol 2015; 62 (Suppl 2): S589; Abstract P0709

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift für Gastroenterologie, 54. Jahrgang, Heft 1, Januar 2016
Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift für Gastroenterologie.

Berichterstattung: Andrea Warpakowski, Itzstedt
Redaktion: Felix Lörch, Stuttgart

Titelbild: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Eine Sonderpublikation unterstützt von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2016 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

HCV-Diagnose: 5 einfache Fragen [20]

Eine frühe HCV-Therapie verhindert Komplikationen: Neben der Risikoreduktion für extrahepatische Manifestationen und einem geringeren Risiko für Transmissionen, verbessert sich mit einer Heilung der chronischen HCV-Infektion auch das Langzeitüberleben [21]. Eine frühzeitige Therapie setzt jedoch eine rechtzeitige Diagnose voraus. Laut den WHO-Richtlinien zu Hepatitis C reichen für das Screening auf Hepatitis C 5 einfache Fragen:

- ehemals oder aktiver intravenöser Drogenkonsum?
- Bluttransfusion vor 1992?
- Migrationshintergrund?
- erhöhte Transaminasen, v. a. GPT?
- frühere / derzeitige Inhaftierung?