

Orale Kombinationstherapie mit Daclatasvir bei Hepatitis-C-Virus-Infektion

M. Gschwantler und H. Hofer

Mit Kommentar von Dr. med. Peter Buggisch

IFI – INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN, Hamburg

ZUSAMMENFASSUNG

Die Therapie von Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektionen hat sich in jüngster Zeit von Peg-Interferon-basierten Regimen immer mehr entfernt. Die Basis dafür bilden sogenannte „direct-acting antiviral agents“, die mit den für die Virusreplikation essenziellen HCV-Proteinen interagieren. Daclatasvir ist ein Inhibitor des multifunktionellen Phosphoproteins NS5A, das an der HCV-RNA-Replikation und am Virus-Assembly-Komplex beteiligt ist. Ein weiteres Target ist die HCV-spezifische RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B.

Mit Daclatasvir und dem NS5B-Inhibitor Sofosbuvir wurden interferonfreie, rein orale Kombinationsregime entwickelt, die in den Phase-III-Studien des ALLY-Programms hohe Raten an anhaltendem virologischem Ansprechen zwölf Wochen nach Therapieende (Sustained Virologic Response, SVR12 als Maß für eine virologische Heilung) bewirkten. In der Studie ALLY-1 wurde mit Daclatasvir + Sofosbuvir und zusätzlichem Ribavirin für zwölf Wochen bei mehrheitlich Genotyp (GT)-1b-infizierten Patienten mit Zirrhose oder nach einer vorherigen Lebertransplantation ein Ansprechen erreicht. Auch bei HIV-koinfizierten Patienten wurde in der Studie ALLY-2 mit Daclatasvir + Sofosbuvir als Zugabe zur antiretroviralen Basistherapie eine SVR12-Rate von 96% bei GT-1a-Infektionen und 100% bei GT-1b, 2, 3 oder 4 bewirkt. In ALLY-3 wurde auch für den schwierig zu behandelnden GT-3 eine hohe SVR12-Rate erreicht, 90% für therapienaive und 86% für vorbehandelte Patienten.

Mit der Kombination Daclatasvir + Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin steht eine rein orale Therapieform zur Verfügung, die den alten Interferon-basierten Regimen in puncto Wirksamkeit, Verträglichkeit und Anwenderfreundlichkeit überlegen sind. Auch für spezielle Patientengruppen wie jene mit HIV-Koinfektion, dekompensierter Zirrhose oder nach Lebertransplantation ist diese Kombinationstherapie geeignet.

Eigenschaften von Daclatasvir

Dosierung

Die empfohlene Dosis liegt bei 60 mg einmal täglich peroral mit oder unabhängig von den Mahlzeiten. Daclatasvir muss als Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln angewendet werden; die Empfehlungen zu Behandlungsregimen hängen von HCV-Genotyp und Patientenpopulation ab.

Aufnahme und Verteilung

Orale Bioverfügbarkeit	67 %
AUC _{0–24} (Steady state)	14.122 ng·h/ml
C _{max}	1.534 ng/ml
t _{max}	1–2 Stunden
t _{1/2}	12–15 Stunden
Steady State	4 Tage
Serumproteinbindung	99 %
Verteilungsvolumen	47 l

Metabolisierung und Elimination

Daclatasvir ist ein Substrat von CYP3A, wobei CYP-3A4 die hauptsächlich für den Metabolismus verantwortliche CYP-Isoform ist. Keiner der Metaboliten im Kreislauf wurde mit einem Spiegel höher als fünf Prozent der Konzentration der Ausgangssubstanz gefunden.

Die Elimination erfolgt vorwiegend fäkal. Nach einer oralen Einzeldosis von [¹⁴C]-Daclatasvir fanden sich etwa 88% der Gesamtradioaktivität in den Fäzes (davon 53% als unveränderte Substanz) sowie 6,6% im Urin.

1. Einleitung

Schätzungsweise bis zu 150 Millionen Menschen sind weltweit mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert und tragen somit das Risiko, infolge der chronischen Infektion an Leberzirrhose oder einem hepatozellulären Karzinom zu erkranken (WHO 2014). Die Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon- α (Peg-IFN) und Ribavirin (RBV) war als Standardbehandlung etabliert und hat signifikant zur Verbesserung des Gesundheitszustandes der behandelten Patienten beigetragen. Schwächen dieser Kombinationstherapie sind jedoch eine geringe Erfolgsrate in Form einer dauerhaften virologischen Ausheilung (Sustained Virologic Response, SVR) und die schlechte Verträglichkeit. Nur 40 bis 50 % der Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp 1 (GT 1) erreichten eine SVR (McHutchison et al. 2009). Darüber hinaus führten Nebenwirkungen häufig zu Dosisreduktionen und Behandlungsunterbrechungen und in weiterer Folge zu verminderten Heilungserfolgen.

Daclatasvir gehört zur Reihe der neuen direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffe (direct-acting antiviral agents, DAAs), die das HCV direkt an der Vermehrung hindern und mit denen eine Interferon-freie, kürzere Therapie mit höheren Erfolgsraten erzielt werden kann (Kim do et al. 2014). Hier ist Daclatasvir der erste Vertreter der Inhibitoren des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A; Kohler et al. 2014). NS5A ist ein multifunktionelles Protein, das eine Schlüsselfunktion in verschiedenen Stadien des HCV-Lebenszyklus einnimmt und mit vielen Wirts- und HCV-Proteinen interagiert. Hochselektive HCV-NS5A-Inhibitoren wie Daclatasvir stellen daher vielversprechende Therapieoptionen dar (Gao 2013, He et al. 2006, Nettles et al. 2011).

2. Wirkmechanismus

NS5A ist ein 447 Aminosäuren langes RNA-bindendes Phosphoprotein. Zusammen mit den weiteren viralen Nichtstrukturproteinen p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B und NS5B bildet es den Replikationskomplex, der die Amplifikation des viralen RNA-Genoms an den Membranen des endoplasmatischen Retikulums ermöglicht.

NS5A interagiert außerdem mit einer Vielzahl zellulärer und viraler Faktoren, die den Zusammenbau neuer Viruspartikel steuern (Gouklani et al. 2013, Masaki et al. 2008). Da NS5A jedoch keine bekannte enzymatische Funktion hat, ist die antivirale Wirkung von Daclatasvir (früher BMS-790052) nicht einfach zu erklären. Daclatasvir scheint die Hyperphosphorylierung von NS5A zu inhibieren (Lemm et al. 2010) und die Lokalisation der NS5A-Proteine in der Zelle zu verändern (Lee et al. 2011, Targett-Adams et al. 2011). Es wird vermutet, dass Daclatasvir über diese beiden Mechanismen die Funktionalität neuer Replikationskomplexe verringert (Targett-Adams et al. 2011). In einer Modellierungsstudie wurde zusätzlich vermutet dass Daclatasvir über die virale RNA-Replikation hinaus ein weiteres Stadium des viralen Lebenszyklus blockiert – den Zusammenbau neuer Viruspartikel (Guedj et al. 2013).

3. Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Daclatasvir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion untersucht. Die Daclatasvir-Exposition war bei gesunden und HCV-infizierten Probanden vergleichbar. Die Daten zur Pharmakokinetik wurden der Fachinformation der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entnommen (Fachinformation 2016).

Resorption und Verteilung. Die absolute Bioverfügbarkeit der Formulierung als Tablette ist 67 %. Der Verlauf der Plasmakonzentration (C_{\max} , AUC und C_{\min}) erfolgt annähernd dosisproportional. Daclatasvir wurde nach mehrfachen oralen Dosen in Kombination mit Peg-IFN- α und Ribavirin bei therapie-naiven HCV-GT-1-Patienten rasch resorbiert. Die Spitzenplasmakonzentrationen (C_{\max}) wurden nach ein bis zwei Stunden beobachtet. Bei täglicher Einnahme wurde der Steady State nach vier Tagen erreicht. Die Gabe nach einer fettreichen Mahlzeit führt zu einer verzögerten Resorption mit verringerter Spitzenkonzentration. Nach einer leichten Mahlzeit kam es zu keiner Verringerung. Dennoch kann Daclatasvir mit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Im Steady State betrug die Proteinbindung bei HCV-infizierten Patienten 99 %.

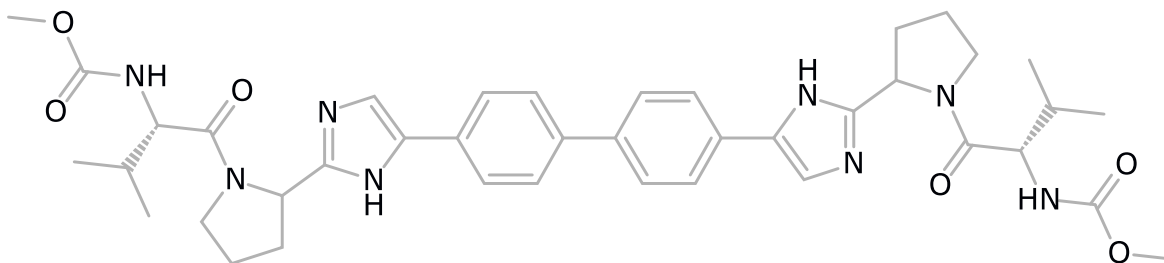


Abbildung 1. Chemische Struktur von Daclatasvir (Quelle: Lee 2013)

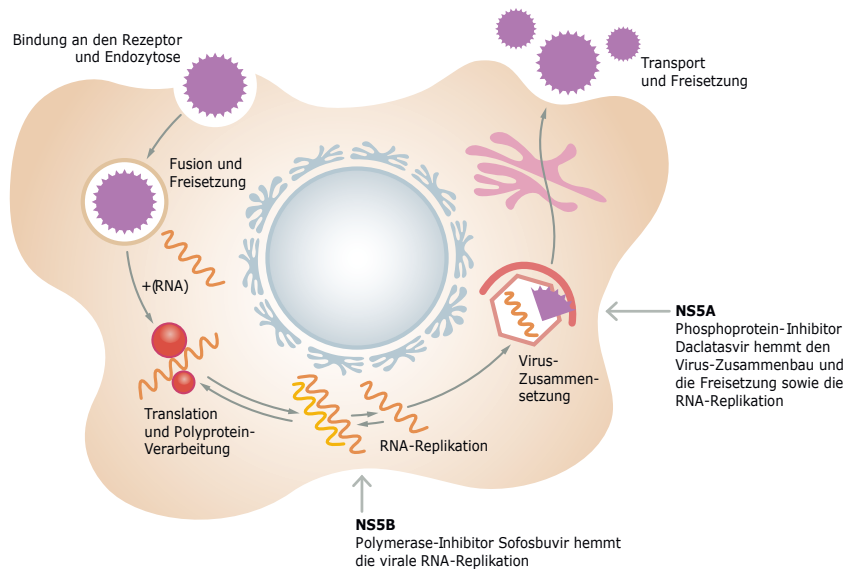


Abbildung 2. Wirkmechanismus von Daclatasvir (Quelle: Asselah and Marcellin 2011)

Metabolisierung und Elimination. In-vitro- und In-vivo-Studien zeigten, dass Daclatasvir ein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 3A ist, mit CYP3A4 als der hauptsächlich verantwortlichen CYP-Isoform. Keiner der Metaboliten wurde im Kreislauf mit mehr als fünf Prozent der Ausgangskonzentration gefunden.

Die Elimination erfolgt vorwiegend fäkal: etwa 88 % einer oralen Einzeldosis von Daclatasvir fanden sich in den Fäzes (53 % als unveränderte Substanz), 6,6 % im Urin (nahezu vollständig als unveränderte Substanz). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Daclatasvir beträgt 12–15 Stunden.

Arzneimittelinteraktionen

Daclatasvir ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glycoprotein-Transporter (P-gp), daher ist ein Wirksamkeitsverlust von Daclatasvir bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4- oder -P-gp-Induktoren anzunehmen. Die Koadministration starker CYP3A4- oder P-gp-Induktoren (u.a. Antikonvulsiva wie Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital; antimykobakteriellen Substanzen wie Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetem Dexamethason oder Johanniskraut-Präparaten) ist daher kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten Induktoren sollte die Daclatasvir-Dosis angepasst werden (*Fachinformation 2016*).

Die gleichzeitige Anwendung von Daclatasvir mit starken CYP3A4-Inhibitoren (u.a. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Troleandomycin, Mibefradil, Clarithromycin, Telithromycin, Säfte oder Produkte mit oder aus Grapefruits oder Seville-Orangen, Conivaptan, Nefazodon) kann den Plasmaspiegel von Daclatasvir erhöhen – bei Koadministration wird daher eine Dosisanpassung von Daclatasvir empfohlen.

Die Koadministration von P-gp-Inhibitoren hat wahrscheinlich einen geringen Einfluss auf die Daclatasvir-Exposition.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, dem Organo-Anion-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, dem Organo-Kation-Transporter (OCT) 1 und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Bei Arzneimitteln, die hiervon Substrate sind, kann die Anwendung von Daclatasvir die systemische Exposition erhöhen und sowohl Wirkung als auch Nebenwirkungen erhöhen. Vorsicht ist besonders geboten bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite.

Für eine genaue Beschreibung der Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln sei auf die Fachinformation (*2016*) verwiesen.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht. Weibliche Probanden zeigten eine geringere, jedoch klinisch irrelevante offensichtliche orale Clearance (CL/F) von Daclatasvir in einer populationspharmakokinetischen Analyse.

Alter. Es liegen nur begrenzte klinische Daten für Patienten mit über 65 Jahren vor. In den klinischen Studien zu Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir oder in Kombination mit Peg-IFN- α waren keine Unterschiede hinsichtlich Pharmakokinetik oder Ansprechraten zwischen jüngeren und älteren Teilnehmern feststellbar. Es ist daher keine Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe erforderlich.

Pharmakokinetik, Wechselwirkungen sowie Sicherheit und Wirksamkeit von Daclatasvir bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Die Anwendung wird daher bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörungen. Bei nicht-HCV-infizierten Probanden mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh A, B bzw. C) zeigte sich, dass nach einer oralen Einzeldosis von 30 mg die C_{max} und AUC des gesamten Daclatasvir niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion waren. Kein klinisch relevanter Einfluss zeigte sich jedoch auf die Konzentration von nicht gebundenem Daclatasvir. Es ist daher keine Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A, Score 5–6), mittlerer (Child-Pugh B, Score 7–9) oder schwerer (Child-Pugh C, Score ≥ 10) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung für Daclatasvir erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen. Bei nicht-HCV-infizierten Probanden mit Nierenfunktionsstörung war die AUC von ungebundenem Daclatasvir nach einer 60 mg oralen Dosis höher als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion (+18 %, +39 %, +51 % bei Kreatinin-Clearance-Werten von 60, 30 bzw. 15 ml/min). Probanden mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die auf Hämodialyse angewiesen waren, zeigten eine um 27 % bzw. 20 % höhere AUC von Daclatasvir bzw. ungebundenem Daclatasvir im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die Dosis muss bei eingeschränkter Nierenfunktion jedoch nicht angepasst werden.

Bezüglich des Kombinationspartners Sofosbuvir ist zu beachten, dass bei schweren Nierenfunktionsstörungen mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² keine Zulassung besteht (*Fachinformation Sofosbuvir 2016*).

4. Pharmakodynamik

4.1. Präklinische Pharmakodynamik

Antivirale Aktivität in Zellkultur. Die inhibitorische Aktivität von Daclatasvir auf die virale Replikation wurde in zellbasierten Replikon-Assays untersucht. Die effektiven Konzentrationen, mit denen Daclatasvir die Replikation verschiedener HCV-Genotypen inhibiert, sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Daclatasvir zeigte weiter additive bis synergistische Interaktionen mit Interferon- α und anderen Inhibitoren des HCV-Replikationszyklus wie Inhibitoren des Nichtstrukturproteins 3 (NS3; HCV-Protease) und nukleosidischen bzw. nicht nukleosidischen Inhibitoren des HCV-Nichtstrukturproteins 5B (NS5B, RNA-abhängige RNA-Polymerase). Es wurde kein Antagonismus der antiviralen Aktivität beobachtet. Es wurde keine klinisch relevante antivirale Aktivität gegen eine Reihe von RNA- und DNA-Viren, einschließlich dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) beobachtet. Dies bestätigt, dass Daclatasvir ein HCV-spezifisches Target inhibiert und hochselektiv für HCV ist (*Fachinformation 2016*).

Resistenz in Zellkultur. Substitutionen, die bei den Genotypen (GT) 1–4 zu Resistenz gegen Daclatasvir führen, wurden in einem zellbasierten Replikonsystem in der N-terminalen 100-Aminosäurenregion von NS5A identifiziert. L31V und Y93H waren häufig beobachtete Resistenzmutationen beim GT 1b, während M28T, L31V/M, Q30E/H/R und Y93C/H/N häufig beobachtete Resistenzmutationen beim GT 1a waren. Diese Substitutionen verursachen eine geringgradige Resistenz ($EC_{50} < 1$ nM) für GT 1b und eine höhergradige Resistenz für GT 1a (EC_{50} bis zu 350 nM). Die resistensten Varianten mit einer singulären Aminosäure-Substitution waren beim GT 2a F28S ($EC_{50} > 300$ nM) und beim GT 3a Y93H ($EC_{50} > 1.000$ nM). Polymorphismen beim GT 4a schienen die Wirksamkeit von Daclatasvir nicht zu beeinträchtigen (EC_{50} 0,007–0,0013 nM); Änderungen an den Aminosäuren 30 und 93 waren die am häufigsten beobachteten Varianten, und die Resistenzgrade waren gering- bis mäßiggradig (EC_{50} 0,9–16 nM; *Fachinformation 2016*).

Kreuzresistenz. HCV-Replikons mit Substitutionen, die Resistenz gegen Daclatasvir vermitteln, blieben vollständig empfindlich gegenüber IFN- α und anderen Anti-HCV-Wirkstoffen mit komplementären Wirkmechanismen wie z.B. NS3-Protease- und nukleosidischen/nichtnukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitoren (*Fachinformation 2016*).

4.2. Klinische Pharmakodynamik

In einer doppelblinden Phase-I-Einzeldosis-Studie wurden Patienten mit chronischer HCV-GT-1-Infektion mit 1, 10 bzw. 100 mg Daclatasvir behandelt (*Gao et al. 2010*). Mit einer Einzeldosis von 10–100 mg wurde nach 24 Stunden eine zehnfach höhere Plasmakonzentration als die für eine 90%ige Hemmung erforderliche mediane effektive Konzentration (EC_{90}) für HCV vom GT 1a und GT 1b erzielt. Bei Verabreichung einer 100 mg-Einzeldosis war nach 24 Stunden der HCV-RNA-Spiegel (IU/ml) um mehr als drei Log-Stufen reduziert ($-3,3 \log_{10}$). In einer doppelblinden, placebokontrollierten Mehrfachdosis-Studie wurden 30 Patienten mit chronischer HCV-GT-1-Infektion im Verhältnis 4:1 zu einer 14-tägigen Behandlung mit Daclatasvir (1, 10, 30, 60 oder 100 mg

Tabelle 1. Antivirale Aktivität in zellbasierten Replikonassays (Quelle: *Fachinformation 2016*)

HCV-Genotyp	Effektive Konzentrationen (50 % Reduktion, EC_{50})
Genotyp 1a	0,003–0,050 nM ¹
Genotyp 1b	0,001–0,009 nM ¹
Genotypen 3a, 4a, 5a und 6a	0,003–1,25 nM
Genotyp 2a	0,034–19 nM
Infektiöser Genotyp 2a (JFH-1)-Virus	0,020 nM

¹je nach Assay-Verfahren

einmal täglich oder 30 mg zweimal täglich) bzw. Placebo randomisiert (Nettles et al. 2011). Der maximale Abfall der HCV-RNA im Vergleich zur Baseline lag bei 2,8–4,1 log₁₀IU/ml. Bei vier von sieben Patienten mit GT-1a-Infektion, jedoch bei keinem der Patienten mit GT-1b-Infektion, fiel der HCV-RNA-Spiegel unter die Detektionsgrenze. Bei den meisten Patienten kam es zu einer erneuten viralen Vermehrung. Fridell et al. (2011) zeigten, dass die auftretenden resistenten Varianten mit jener in Replikonasays korrelierten: Substitutionen in den Positionen 28, 30, 31 und 93 für GT 1a und in den Positionen 31 und 93 für GT 1b.

Monitoring. In den klinischen Studien von Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir oder mit Peg-IFN- α und RBV wurden die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen mit dem HCV-Test COBAS TaqMan (Version 2.0) zur Verwendung mit dem High Pure System gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (Lower Limit Of Quantification, LLOQ) des Tests lag bei 25 IU/ml. Ein virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) wurde definiert als eine HCV-RNA-Konzentration unter diesem LLOQ. In den aktuellen Guidelines zur HCV-Therapie wird inzwischen ein PCR-Test mit einer unteren Bestimmungsgrenze von ≤ 15 IU/ml empfohlen (EASL 2015).

Die SVR24 (nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende) galt bisher als Heilungsparameter für eine Anti-HCV-Therapie. Da die meisten Rezidive jedoch innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Therapieende auftreten, revidierte die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) die SVR24 zu einer SVR12 (SVR in Woche 12 nach Behandlungsende). In rezenten Studien wurde daher in der Regel die SVR12 zum primären Endpunkt bestimmt.

Ein virologischer Durchbruch wurde definiert als eine Zunahme der HCV-RNA-Spiegel um mehr als eine log₁₀-Stufe vom Nadir. Als Rückfall (Relapse) wurde definiert, wenn bei Patienten, die zu Therapieende nicht nachweisbare HCV-RNA erreicht hatten, der RNA Spiegel später wieder über 25 IU/ml anstieg.

5. Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daclatasvir sowohl in Kombination mit Interferon + Ribavirin (Fachinformation 2016; Dore et al. 2015, Pol et al. 2012, Suzuki et al. 2014) als auch in verschiedenen Interferon-freien Kombinationstherapien (z.B. mit dem HCV-NS3-Protease-Inhibitor Asunaprevir (Kumada et al. 2014, Manns et al. 2014, Suzuki et al. 2013). Über 30 Phase-II- und Phase-III-Studien sind registriert und teilweise bereits abgeschlossen. Die vielversprechendsten Ergebnisse zeigten sich bei einer Interferon-freien Kombination mit dem Nukleotid-Analagon-Prodrug und HCV-NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (Übersicht in Tabelle 2).

5.1. Interferonfreie Kombinationstherapie mit Sofosbuvir AI444-040

In dieser Phase-II-Studie (NCT01359644) wurden 126 zuvor unbehandelte Patienten mit GT-1-Infektion, 44 mit GT-2- oder GT-3-Infektionen sowie 41 Patienten mit GT-1-Infektionen, die zuvor erfolglos eine Behandlung mit Telaprevir oder Boceprevir erhalten hatten, untersucht (Sulkowski et al. 2014). Die Patienten erhielten einmal täglich 60 mg Daclatasvir und 400 mg Sofosbuvir sowie teilweise Ribavirin über einen Zeitraum von

Tabelle 2. Daclatasvir + Sofosbuvir-Kombinationstherapien: Ansprechraten nach Patientengruppen in Phase-II- und -III-Studien

Studie (NCT-Nummer)	Referenz	Regime	Patienten	Intent-to-treat population SVR12 (%)
AI444-040 (01359644)	Sulkowski et al. 2014	DCV+SOF±RBV 12 bzw. 24 Wochen	GT 1 therapienaiv	124/126 (98)
		DCV+SOF±RBV 24 Wochen	GT 1 vorbehandelt	40/41 (98)
ALLY-1 AI444-215 (02032875)	Poordad et al. 2016	DCV+SOF+RBV 12 Wochen	GT 2, GT 3 therapienaiv	40/44 (91)
			Alle GT, mit Zirrhose	50/60 (83)
ALLY-2 AI444-216 (02032888)	Wyles et al. 2015	DCV+SOF 12 Wochen	Alle GT, nach Lebertransplantation	50/53 (94)
			alle GT vorbehandelt	51/52 (98)
			alle GT therapienaiv	98/101 (97)
			GT 1 vorbehandelt	43/44 (98)
ALLY-3 AI444-218 (02032901)	Nelson et al. 2015	DCV+SOF 12 Wochen	GT 1 therapienaiv	80/83 (96)
			GT 3 therapienaiv	91/101 (90)
			GT 3 vorbehandelt	44/51 (86)
			GT 3 ohne Zirrhose	105/109 (96)
			GT 3 mit Zirrhose	20/32 (63)

DCV = Daclatasvir, GT = HCV-Genotyp, RBV = Ribavirin, SOF = Sofosbuvir, SVR12 = Sustained Virological Response zwölf Wochen nach Therapieende

24 Wochen. Die SVR12-Rate lag sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten mit GT-1-Infektion bei 98 %. Bei Patienten mit GT-2- bzw. GT-3-Infektionen betrug sie 89 % (93 % ohne und 86 % mit RBV).

Insgesamt 82 der therapie-naiven Patienten mit GT-1-Infektion (rund 80 % GT-1a und 20 % GT-1b) erhielten die Behandlung mit bzw. ohne RBV über nur zwölf Wochen (je n = 41). Bei diesen Patienten lag die SVR12-Rate bei 100 bzw. 95 %.

Compassionate-Use-Programm. Auf der Basis dieser Studie wurde am 22.11.2013 von der EMA eine Empfehlung für ein multizentrisches Compassionate-Use-Programm (CUP) für die Kombinationstherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin für Patienten mit dringendem Therapiebedarf ausgesprochen (EMA 2013) und 2014 unter der Nummer AI444-237 (NCT02097966) registriert. Als Zielgruppe wurden Patienten mit einer GT-1-Infektion mit einem hohen Risiko für Leberversagen oder Tod innerhalb der nächsten zwölf Monate und ohne verfügbare Therapieoptionen definiert. Weiter wurde festgehalten, dass die Kombinationstherapie auch Patienten mit Infektionen anderer Genotypen nutzen könnte.

Bisher wurden im Rahmen von Compassionate-Use-Programmen und klinischen Studien bereits über 6.000 Patienten mit der Kombinationstherapie Daclatasvir + Sofosbuvir ± Ribavirin behandelt.

5.2. Interferonfreie Kombinationstherapie mit Sofosbuvir: Patienten mit Zirrhose oder nach Lebertransplantation

ALLY-1. In dieser Phase-III-Studie (AI444-215, NCT 02032875) wurden 60 Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose (Child-Pugh-Score A, B oder C; MELD-Scores 8–40) und 53 Patienten nach Lebertransplantation (mindestens drei Monate nach Transplantation, alle Immunsuppressiva-Regime waren erlaubt) untersucht (Poordad et al. 2016). Sie erhielten ein zwölfwöchiges Kombinationsregime aus 60 mg Daclatasvir und 400 mg Sofosbuvir und Ribavirin.

Die Studienteilnehmer hatten ein medianes Alter von über 50 Jahren und waren mehrheitlich männlich (63–72 %). Die Mehrheit der Patienten war mit HCV-GT-1a infiziert (57–58 %), es waren jedoch alle Genotypen unter den Studienteilnehmern vertreten. Zwölf Wochen nach Behandlungsende wurde bei 83 % der Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose eine SVR gemessen. Die SVR12-Raten lagen bei 92 bzw. 94 % bei jenen Patienten mit Zirrhose der Child-Pugh-Klassen A bzw. B; in der Child-Pugh-Klasse C lag die SVR12-Rate bei 56 %. Bei neun Patienten kam es zu einem Rückfall, bei einem Patienten blieb die HCV-RNA bis zum Behandlungsende detektierbar. Bei vier dieser zehn Patienten war eine Resistenz-assoziierte NS5A-Variante bereits bei Stu-

dieneintritt vorhanden. Zum Zeitpunkt des viralen Versagens wurden Resistenz-assoziierte Varianten bei allen zehn Patienten festgestellt.

In der Kohorte nach Lebertransplantation erreichten 94 % der Patienten eine SVR12, bei drei Patienten kam es zu einem Rückfall. Bei allen drei Patienten zeigte sich eine Resistenz-assoziierte NS5A-Variante zum Zeitpunkt des viralen Versagens, jedoch nicht bei Baseline.

Compassionate-Use-Programm. Im Rahmen des europäischen CUP wurden 165 bzw. 87 Patienten mit Zirrhose der Child-Pugh-Klassen A bzw. B sowie 18 Patienten mit Zirrhose der Child-Pugh-Klasse C mit der Kombinationstherapie Daclatasvir + Sofosbuvir behandelt. SVR12 wurde in 98 %, 95 % bzw. 100 % erzielt (Welzel et al. 2016).

5.3. Interferonfreie Kombinationstherapie mit Sofosbuvir: Patienten mit HIV-Koinfektion

In dieser Patientengruppe sind Lebererkrankungen häufig. Hier besteht hoher Bedarf an Interferon-freien Therapien, die die Wirksamkeit der antiretroviralen Kombinationstherapie nicht beeinträchtigen und nur zu kontrollierbaren Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Behandlung und anderen Begleitmedikationen führen.

ALLY-2. In dieser Phase-III-Studie (AI444-216, NCT 02032888) wurden insgesamt 203 HIV-infizierte Patienten mit HCV-Koinfektion der Genotypen 1a/1b, 2, 3 und 4 untersucht (63,5–70 % GT-1a; Wyles et al. 2015). Die Studienteilnehmer hatten ein medianes Alter von 50,5–56,5 Jahren, waren mehrheitlich männlich (83–91 %) und kaukasischer Abstammung (56–65 %). Rund ein Viertel der Teilnehmer (n = 52) hatte zuvor bereits eine Behandlung mit Interferon- α erhalten, teilweise auch in Kombination mit NS3-Proteasehemmern, NS5B-Polymerasehemmern, microRNA oder Cyclophilin. In der vorbehandelten Kohorte hatten 29 % eine Zirrhose, in der therapie-naiven Gruppe waren es 8,9 bzw. 10 %. Therapie-naive Patienten wurden 2:1 zu einer Kombinationsbehandlung aus Daclatasvir und Sofosbuvir über zwölf versus acht Wochen randomisiert. Vorbehandelte Patienten erhielten alle das Zwölf-Wochen-Regime.

Nach zwölfwöchiger Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir wurde bei 97 % (98/101) der therapie-naiven Patienten eine SVR12 gemessen, bei vorbehandelten Patienten in 98 % der Fälle (51/52; alle behandelten Patienten). Mit dem achtwöchigen Regime betrug die SVR12-Rate 76 % (38/50, alle Patienten) bzw. 75,6 % bei GT-1-Patienten (31/41). Von den 50 Studienteilnehmern, die das achtwöchige Regime erhalten hatten, erlitten zehn Patienten einen Rückfall, während in den Zwölf-Wochen-Armen nur je ein Patient betroffen war.

Bezogen auf den HCV-Genotyp betrug die SVR12-Rate mit zwölfwöchiger Therapie 96,2% bei Patienten mit GT 1a und 100% bei Patienten mit GT 1b, 2, 3 oder 4 (zwölf Therapie-wochen, naive und vorbehandelte Patienten). In den Gruppen mit zwölfwöchiger Behandlung zeigte sich kein signifikanter Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit, der Baseline-HCV-RNA-Spiegel, des Vorhandenseins einer Zirrhose oder der Zusammensetzung des antiretroviralen Regimes auf die Wirksamkeit der Behandlung. Drei der zehn Patienten, die Rückfälle in der Acht-Wochen-Gruppe erlitten, hatten eine Resistenz-assoziierte NS5A-Variante, in den Zwölf-Wochen-Gruppen war es einer der beiden Betroffenen.

Bei insgesamt zehn der 203 Patienten wurde eine Anzahl der HIV-RNA-Kopien über 50/ml bei Therapieende gemessen, bei sieben wurde bei einer wiederholten Messung ein Wert unter 40 Kopien/ml gemessen. Bei zwei Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einem virologischen Versagen mit über 400 Kopien/ml.

Neben der kürzeren Behandlungsdauer zeigte sich, dass auch ein höherer Baseline-Spiegel an HCV-RNA (≥ 2 MIU/ml), eine Darunavir + Ritonavir (Darunavir/R)-basierte antiretrovirale Therapie und die Behandlung mit einer Daclatasvir-Dosis unter der Standarddosis (30 mg QD statt 60 mg QD) mit einer höheren Rückfallquote assoziiert war.

Die Kombinationstherapie beeinträchtigte jedoch nicht die HIV-Suppression, und es waren keine Modifikationen der bestehenden antiretroviralen Therapien notwendig (Wyles et al. 2015).

Compassionate-Use-Programm. Im Rahmen des europäischen CUP wurden 36 Patienten mit HIV-Koinfektion mit einer Kombinationstherapie aus Daclatasvir + Sofosbuvir behandelt. Es erreichten 97% eine SVR12. 16 HIV-koinfizierte Patienten erhielten die Kombinationstherapie Daclatasvir +

Sofosbuvir + Ribavirin. Bei diesen Patienten lag die SVR12-Rate bei 100% (Welzel et al. 2016).

5.4. Interferonfreie Kombinationstherapie mit Sofosbuvir: HCV-Genotyp 3

Dieser Genotyp hat eine ungewöhnliche Pathophysiologie. Im Vergleich mit anderen HCV-Genotypen ist die Infektion mit GT 3 mit einem erhöhten Risiko für eine Progression zur Leberzirrhose, der Entstehung einer Steatose oder eines Leberkarzinoms und aufgrund dessen mit einer höheren Mortalität assoziiert (Larsen et al. 2010, Nkontchou et al. 2011, Probst et al. 2011).

ALLY-3. In der nicht randomisierten, „Open-label“-Studie ALLY-3 (Studiennummer AI444-218, NCT02032901) wurde die Kombinationstherapie Daclatasvir plus Sofosbuvir bei 152 GT-3-infizierten Patienten getestet (Nelson et al. 2015). Insgesamt 101 Patienten hatten zuvor noch keine Behandlung erhalten, 51 waren bereits vorher behandelt worden, jedoch nicht mit einem NS5A-Inhibitor. In der Studie erhielten die Patienten einmal täglich 60 mg Daclatasvir und 400 mg Sofosbuvir über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Die Teilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Abstammung (90%) und männlich (59%). Das mediane Alter lag bei 55 Jahren. Bei 21% lag bereits eine Zirrhose vor. Primäre Endpunkte waren der Anteil der therapienaiven und der therapieerfahrenen Patienten, die zwölf Wochen nach Behandlungsende eine SVR erreicht hatten.

In der Gruppe der therapienaiven Patienten wurde der primäre Endpunkt bei 91/101 (90%) erreicht. In der Gruppe der vorbehandelten Patienten wurde in 86% der Fälle (44/51) eine SVR12 gemessen. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, HCV-RNA-Spiegel zur

Tabelle 3. Sicherheit und Verträglichkeit von Daclatasvir + Sofosbuvir

Ereignis, n (%)	AI444-040 (Sulkowski et al. 2014)	ALLY-1 (Poordad et al. 2016)	ALLY-2 (Wyles et al. 2015)	ALLY-3 (Nelson et al. 2015)
Tod	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)*	0
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	10	15 (13)*	4 (2)*	1 (1)*
Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen	2	2 (2)	0	0
Grad-3/4-Laboranomalien				
INR > 2x ULN	NR	1 (1)	2 (1)	2 (1)
ALT > 5x ULN		2 (2)	0	0
AST > 5x ULN		3 (3)	1 (0,5)	0
Gesamtbilirubin > 2,5x ULN		11 (10)	8 (4)	0
Lipase > 3x ULN		5 (4)	7 (3)	3 (2)

*nicht therapiebedingt; INR = International Normalized Ratio; NR = nicht berichtet; ULN = Upper Normal Limit

Baseline oder IL28B-Genotyp keinen nennenswerten Einfluss auf die Ansprechraten hatten. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass ein frühes virologisches Ansprechen mit höheren SVR-Raten assoziiert war. Umgekehrt lag der Anteil der Patienten mit Zirrhose, die eine SVR12 erreichten, nur bei 63% (20/32), im Gegensatz zu 96% (105/109) bei jenen ohne Zirrhose. Von den zwölf Patienten mit Zirrhose, die keine SVR12 erzielten, lag nur bei einem ein noch messbarer HCV-RNA-Spiegel am Behandlungsende vor, in den elf anderen Fällen kam es zu einem Rückfall innerhalb von vier Wochen nach Therapieende (Nelson *et al.* 2015).

Compassionate-Use-Programm. Im europäischen CUP wurden 93 Patienten mit GT3-Infektion eingeschlossen. 56 Patienten erhielten die Kombinationstherapie Dacla-

tasvir + Sofosbuvir, 37 Patienten wurden mit Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin behandelt. Mit beiden Regimen wurde eine SVR12-Rate von 92% erreicht (Welzel *et al.* 2016).

6. Verträglichkeit

Bislang erhielten über 6.000 Patienten Daclatasvir im Rahmen von klinischen Studien. Es wurden keine für Daclatasvir spezifischen Sicherheitsbedenken gemeldet. **Tabelle 3** fasst die Studiendaten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Daclatasvir + Sofosbuvir zusammen.

AI444-040/NCT01359644. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Kopfschmerz und Übelkeit. Es kam zu zwei Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Fibromyalgie und Schlaganfall). Schwerwiegende uner-

Tabelle 4. Empfohlene Daclatasvir-Kombinationen und Therapiedauer bei chronischen HCV-Infektionen in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp (Quelle: Fachinformation 2016)

Patientenpopulation*	Regimen und Behandlungsdauer
GT 1 oder 4	
Patienten ohne Zirrhose	DCV+SOF für 12 Wochen
Patienten mit Zirrhose CP-A oder -B	DCV+SOF+RBV für 12 Wochen oder DCV+SOF (ohne RBV) für 24 Wochen
CP-C	DCV+SOF±RBV für 24 Wochen
GT 3	
Patienten ohne Zirrhose	DCV+SOF für 12 Wochen
Patienten mit Zirrhose	DCV+SOF±RBV für 24 Wochen
Rezidivierende HCV-Infektion nach einer Lebertransplantation (GT 1, 3 oder 4)	
Patienten ohne Zirrhose	DCV+SOF+RBV für 12 Wochen
Patienten mit Zirrhose (CP-A oder -B) GT 1 oder 4 GT 3	DCV+SOF+RBV für 12 Wochen DCV+SOF±RBV für 24 Wochen
Patienten mit CP-C-Zirrhose	DCV+SOF±RBV für 24 Wochen

CP = Child-Pugh, DCV = Daclatasvir, GT = Genotyp, Peg-IFN = pegyliertes Interferon, RBV = Ribavirin, SOF = Sofosbuvir,
* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).

Zu Dosierungsempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe Fachinformation.

Anmerkungen:

- Für das zwölfwöchige Behandlungsregime DCV + SOF liegen Daten für therapienaive Patienten mit GT-1-Infektion sowie Daten für GT-3-infizierte Patienten mit F0–F4 und HIV/HCV-koinfizierte Patienten mit GT1-4 vor. Für das zwölfwöchige Behandlungsregime DCV + SOF mit RBV liegen Daten für Patienten mit GT-3-Infektion bei F3–F4 sowie kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose sowie Post-Transplant-Rezidivpatienten vor.
- Bei vorbehandelten Patienten, deren Therapie einen NS3/4A-Proteaseinhibitor beinhaltete, ist eine Verlängerung der Behandlung auf 24 Wochen zu erwägen.
- Bei vorher unbehandelten Patienten mit Zirrhose und positiven Prognosefaktoren kann eine Verkürzung der Behandlung auf zwölf Wochen erwogen werden. Bei negativen Prognosefaktoren (z.B. fortgeschrittene Lebererkrankung) kann die zusätzliche Anwendung von RBV erwogen werden.
- DCV + Peg-IFN + RBV ist ein alternativ empfohlenes Behandlungsregime für mit GT-4-infizierte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Für DCV + Peg-IFN + RBV liegen Daten für behandlungsnaive Patienten vor. DCV wird 24 Wochen lang in Kombination mit 24–48 Wochen Peg-IFN- und RBV angewendet.
- Wenn der Patient nicht nachweisbare HCV-RNA-Titer sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 erreicht, sollten alle drei Komponenten des Regimes insgesamt 24 Wochen lang angewendet werden.
- Wenn der Patient nicht nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht, jedoch nicht in Woche 4 sowie in Woche 12, sollte DCV nach 24 Wochen abgesetzt werden, aber die Behandlung mit Peg-IFN und RBV für eine Gesamtdauer von 48 Wochen weitergeführt werden.

wünschte Ereignisse traten vereinzelt auf (Gastroenteritis, Kolitis, Schlaganfall, Nierenversagen aufgrund von Dehydrierung, Armbruch, Angst, Pleuraschmerz, Verstärkung einer Psoriasis, Hypokaliämie). Die häufigsten abnormen Laborbefunde (Grad 3 oder 4) waren niedrige Phosphatspiegel und erhöhte Glukosespiegel (*Sulkowski et al. 2014*).

ALLY-1. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (bei $\geq 10\%$ der Patienten) waren Kopfweh, Müdigkeit, Anämie, Durchfall, Übelkeit und Gelenkschmerzen. Vier schwere unerwünschte Ereignisse wurden als therapieassoziiert beurteilt: Kopfweh, Anämie, Gelenkschmerzen und nicht kardiale Brustschmerzen. Es kam zu keinen Todesfällen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei zehn bzw. fünf Patienten der Zirrrose- bzw. Transplantationskohorte auf. Davon wurde keines als therapiebedingt eingestuft. Zwei Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, erzielten aber dennoch eine SVR12.

ALLY-2. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall durch Herzversagen vier Wochen nach Therapieende. Dieser war jedoch nicht therapiebedingt. Weiter traten einzelne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (Priapismus, Brustschmerz/

Bekommenheit, Drogenabusus/pulmonale Embolie, Blutdruckkrise/Synkope), die aber ebenfalls nicht mit der Therapie in Zusammenhang gebracht wurden.

ALLY-3. Die Behandlung war gut verträglich: es kam zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Müdigkeit und Übelkeit: sie traten bei über zehn Prozent der Patienten auf. Weitere Komplikationen waren Durchfall, Schlaflosigkeit, Bauchschmerzen und Arthralgien. Es kam zu keinen Todesfällen und nur zu einem schwerwiegenden Ereignis (einer gastrointestinalen Blutung), das jedoch nicht als therapie-bezogen klassifiziert wurde. Bei zwei Prozent der Patienten kam es zu Grad-3-Nebenwirkungen, Grad-4-Nebenwirkungen traten nicht auf. Abnorme Laborbefunde waren selten ($\leq 2\%$), in der Regel nur transient und führten nicht zu klinisch relevanten Blutungen, Pankreatitiden oder Therapieabbrüchen (*Nelson et al. 2015*).

Compassionate-Use-Programm. Im europäischen CUP wurden 485 Patienten mit DCV + SOF behandelt. Es kam zu 18 Todesfällen und zu 93 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, von denen 32 zum Therapieabbruch führten. (*Welzel et al. 2016*).

Expertenkommentar

von Dr. med. Peter Buggisch, IFI – INSTITUT FÜR INTERDISZIPLINÄRE MEDIZIN, Hamburg

Daclatasvir (Daklinza®) ist – in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen – seit August 2014 auf dem europäischen Markt für die Behandlung von HCV-Infektionen zugelassen. Daclatasvir gehört zur Gruppe der direkt wirkenden antiviralen Substanzen; es verhindert die Replikation der Hepatitis-C-Viren, indem es die Funktion des essenziellen viralen Nichtstrukturproteins 5A (NS5A) hemmt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daclatasvir wurde in einer interferonfreien Kombination mit dem NS5B-Hemmer Sofosbuvir in verschiedenen Patientenkollektiven und bei vielen HCV-Genotypen in klinischen Studien untersucht. Besonders hervorzuheben sind die Ergebnisse der ALLY-Studien, die Patienten mit HIV-Koinfektion (ALLY-2) sowie Genotyp-3-infizierte Patienten mit und ohne Zirrrose (ALLY-3) einschlossen. In diesen Studien wurden bei nichtzirrhosen Patienten unter einer 12-wöchigen Kombinationstherapie je nach Vorbehandlungsstatus hohe SVR-Raten von teilweise fast 100 % erzielt.

Wenngleich die Patientenzahlen in den klinischen Studien begrenzt waren, werden doch Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir \pm Ribavirin durch eine umfangreiche Datenlage aus dem Real-life-Setting im Rahmen des weltweiten Compassionate-Use-Programms mit mehr als 6.000 Patienten gestützt. Auch die eigenen Erfahrungen am Leberzentrum des Instituts für interdisziplinäre Medizin (IFI) an der Asklepiosklinik St. Georg in Hamburg bestätigen an signifikanten Patientenzahlen und teilweise bei Patienten mit Substitutionstherapie, fortgeschrittener Leberzirrhose oder lebertransplantierten Patienten die hohe Effektivität und Sicherheit der Kombination.

Aus klinischer Sicht hat die Kombination Daclatasvir + Sofosbuvir daher eindeutig ihre hohe Wirksamkeit gerade beim komplizierten Genotyp 3 sowie auch bei anderen schwierig zu behandelnden Patientengruppen (Post-Ltx, HIV-Koinfektion, fortgeschrittene Fibrose/Zirrrose) in der täglichen Praxis gezeigt. Positiv erweist sich bei Daklinza® das niedrige Wechselwirkungspotential und die Unabhängigkeit von der Nierenfunktion. Zusammen mit der neuen Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir \pm Ribavirin stellt Daclatasvir + Sofosbuvir \pm Ribavirin sicher die Therapie der Wahl für den Genotyp 3 dar, wobei Daklinza® mit der Erfahrung aus der breiten klinischen Anwendung punkten kann. Die Kombinationstherapie Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen sollte im Regelfall nicht mehr eingesetzt werden, wie auch Interferon-basierte Therapien kaum noch benutzt werden. Auch beim Genotyp 3 werden somit Erfolgsraten $>90\%$ zum Regelfall.

7. Dosierung und Verabreichung

Daclatasvir wird einmal täglich in einer Dosierung von 60 mg mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es muss in Kombination mit anderen Medikamenten angewendet werden. Kombinationspartner zu Daclatasvir sowie die empfohlene Therapiedauer bei den verschiedenen HCV-Genotypen sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

Eine Dosisänderung zum Management von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. Es gibt keine virologischen Abbruchkriterien für die Kombinationsbehandlung DCV + SOF. Bei der Kombinationsbehandlung DCV + Peg-IFN + RBV wird ein Behandlungsabbruch empfohlen, wenn die Patienten ein ungenügendes virologisches Ansprechen während der Behandlung zeigen, da in diesem Fall kein dauerhaftes virologisches Ansprechen zu erwarten ist (siehe **Tabelle 4**).

8. Zulassungsstatus

Daclatasvir wurde im August 2014 in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion bei Erwachsenen zugelassen. Seit Januar 2016 kann Daclatasvir auch bei HCV-Patienten mit HIV-Koinfektionen, Leberzirrhose oder Post-Transplantations-Rezidiven angewendet werden. Die Daclatasvir 90 mg Filmtablette wurde im Juni 2016 zugelassen.

9. Bewertung und Aussichten

Grundsätzlich wäre es wünschenswert, zur Therapie der chronischen Hepatitis C nur mehr Interferon-freie und – wenn möglich – auch Ribavirin-freie Therapieregime einzusetzen. Sowohl Daclatasvir als auch Sofosbuvir sind pangentypisch – d.h. sie sind gegen alle HCV-Genotypen wirksam.

Für die Therapie des Genotyp-1 stehen neben Daclatasvir + Sofosbuvir weitere Interferon-freie DAA-Therapieoptionen zur Verfügung. Alle Therapieregime zeichnen sich durch eine vergleichbar hohe Effektivität und das praktisch vollständige Fehlen von Nebenwirkungen aus, sodass letztlich ökonomische Faktoren die Wahl der Therapie entscheidend mitbestimmen: Aus ökonomischen Gründen wird die Kombination Daclatasvir + Sofosbuvir derzeit in Deutschland für die „First-line-Therapie“ des Genotyp-1 nicht refundiert. Ähnliches gilt für den Genotyp-4 und für den Genotyp-2.

Die größte Bedeutung von Daclatasvir liegt derzeit in der Therapie des Genotyp-3, da nur wenige der neuen DAAs gegen diesen Genotyp wirksam sind. Die Kombination Daclatasvir + Sofosbuvir stellt sicher eine der derzeit effektivsten Therapieoptionen bei Genotyp-3 dar. Die ALLY-3 Studie und das weiter oben diskutierte Compassionate-Use-Programm zeigen insgesamt eine hohe Effektivität dieses Regimes bei präzirrhotischen (Therapiedauer: 12 Wochen) und zirrhatischen Patienten (Therapiedauer: 24 Wochen).

Bitte beachten Sie stets die aktuellste Fachinformation.

Abkürzungen

BID	„bis in die“ = zweimal täglich
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAA	Direct-acting Antiviral Agents
DCV	Daclatasvir
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
NS3	Nichtstrukturelles Protein 3 des HCV (Protease)
NS5A	Nichtstrukturelles Protein 5A des HCV (Replikationskomplex)
NS5B	Nichtstrukturelles Protein 5B des HCV (RNA-abhängige RNA-Polymerase)
Peg-IFN	pegyliertes Interferon
P-gp	P-Glycoprotein-Transporter
QD	„quaque die“ = einmal täglich
RBV	Ribavirin
SOF	Sofosbuvir
SVR12	Sustained Virological Response zwölf Wochen nach Therapieende
SVR24	Sustained Virological Response 24 Wochen nach Therapieende

Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler
IV. Abteilung für Innere Medizin
Wilhelminenspital Wien
Montleartstraße 37, 1160 Wien
E-Mail: michael.gschwantler@wienkav.at

Univ.-Prof. Dr. Harald Hofer
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
E-Mail: harald.hofer@meduniwien.ac.at

Literatur

In der Online-Version sind die Links zur PubMed-Datenbank und zu den Kongress-Abstracts verfügbar: www.arzneimittelPROFIL.at

- Asselah T, & Marcellin P: New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C; *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 68–77
- Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, et al.: Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection; *Gastroenterology* 2015; 148 (2): 355–66 e1
- EASL: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015; *Journal of Hepatology* 2015
- EMA: European Medicines Agency advises on compassionate use of daclatasvir EMA/719859/2013 2013
- Fachinformation Daclatasvir (Daklinza®), Bristol-Myers Squibb; Stand 28.1.2016
- Fachinformation Sofosbuvir (Sovaldi®); Gilead; Stand 15.3.2016
- Fridell RA, Wang C, Sun JH, et al.: Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus nonstructural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in humans: in vitro and in vivo correlations; *Hepatology* 2011; 54 (6): 1924–35
- Gao M: Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors; *Curr Opin Virol* 2013; 3 (5): 514–20
- Gao M, Nettles RE, Belema M, et al.: Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect; *Nature* 2010; 465 (7294): 96–100
- Gouklani H, Beyer C, Drummer H, et al.: Identification of specific regions in hepatitis C virus core, NS2 and NS5A that genetically interact with p7 and co-ordinate infectious virus production; *J Viral Hepat* 2013; 20 (4): e66–71
- Guedj J, Dahari H, Rong L, et al.: Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life; *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 (10): 3991–6
- He Y, Staschke KA, & Tan SL. "HCV NS5A: A multifunctional regulator of cellular pathways and virus replication." In *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*, edited by S. L. Tan. Norfolk (UK), 2006
- Kim do Y, Ahn SH, & Han KH: Emerging therapies for hepatitis C; *Gut Liver* 2014; 8 (5): 471–9
- Kohler JJ, Nettles JH, Amblard F, et al.: Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors; *Infect Drug Resist* 2014; 7: 41–56
- Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al.: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection; *Hepatology* 2014; 59 (6): 2083–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24604476>
- Larsen C, Bousquet V, Delarocque-Astagneau E, et al.: Hepatitis C virus genotype 3 and the risk of severe liver disease in a large population of drug users in France; *J Med Virol* 2010; 82 (10): 1647–54
- Lee C: Daclatasvir: potential role in hepatitis C; *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 1223–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204123>
- Lee C, Ma H, Hang JQ, et al.: The hepatitis C virus NS5A inhibitor (BMS-790052) alters the subcellular localization of the NS5A non-structural viral protein; *Virology* 2011; 414 (1): 10–8
- Lemm JA, O'Boyle D, 2nd, Liu M, et al.: Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors; *J Virol* 2010; 84 (1): 482–91
- Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al.: All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study; *Lancet* 2014; 384 (9954): 1597–605
- Masaki T, Suzuki R, Murakami K, et al.: Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles; *J Virol* 2008; 82 (16): 7964–76
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al.: Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection; *N Engl J Med* 2009; 361 (6): 580–93
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al.: All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study; *Hepatology* 2015; 61(4): 1127–35
- Nettles RE, Gao M, Bifano M, et al.: Multiple ascending dose study of BMS-790052, a nonstructural protein 5A replication complex inhibitor, in patients infected with hepatitis C virus genotype 1; *Hepatology* 2011; 54 (6): 1956–65
- Nkontchou G, Ziolk M, Aout M, et al.: HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis; *J Viral Hepat* 2011; 18 (10): e516-22
- Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, et al.: Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial; *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (9): 671–7
- Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al.: Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence; *Hepatology*. 2016 Jan 11. doi: 10.1002/hep.28446. [Epub ahead of print]
- Probst A, Dang T, Bochud M, et al.: Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis; *J Viral Hepat* 2011; 18 (11): 745–59
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al.: Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection; *N Engl J Med* 2014; 370 (3): 211–21
- Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, et al.: A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection; *Antivir Ther* 2014; 19 (5): 491–9
- Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al.: Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options; *J Hepatol* 2013; 58 (4): 655–62
- Targett-Adams P, Graham EJ, Middleton J, et al.: Small molecules targeting hepatitis C virus-encoded NS5A cause subcellular redistribution of their target: insights into compound modes of action; *J Virol* 2011; 85 (13): 6353–68
- Welzel TM, Petersen J, Herzer K, et al.: Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without Ribavirin for the treatment of chronic HCV infection in patients with severe liver disease: results of a european compassionate use programme; EASL Congress 2016; Poster SAT-275
- WHO: Hepatitis C Fact sheet N°164 Update April 2014
- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al.: Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1; *N Engl J Med* 2015; 373(8): 714–25