

Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection

N Engl J Med 370;3, 16.01.2014, Mark S. Sulkowski

Hintergrund

- Weltweit sind 170 Mio. Menschen mit dem Hepatitis C-Virus infiziert. Seit 2007 hat die HCV-die HIV-assoziierte Mortalität übertroffen (Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom).
- Die kombinierte peg. Interferon- und Ribavirintherapie ist in ca 40% beim Genotyp 1 und in ca. 75% bei den GT 2 und 3 mit einer „sustained virological response“ assoziiert. Die Zugabe der Proteaseinhibitoren Telaprevir oder Boceprevir haben beim GT 1 zum besseren Therapieansprechen geführt, sind jedoch mit einer deutlich grösseren Nebenwirkungsrate assoziiert.
- Daclatasvir und Sofosbuvir weisen beide eine potente Aktivität und eine breite Genomabdeckung auf und werden einmal täglich verabreicht. Beide sind effizient in der Behandlung der GT 1, 2 und 3 wenn sie mit peg. Interferon und Ribavirin kombiniert werden. Die Kombination von Sofosbuvir mit Ribavirin weist ebenfalls gute Daten auf.
- Diese Studie evaluiert Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin in vorgängig unbehandelten Patienten mit GT 1, 2 und 3 und in mit Telaprevir oder Boceprevir vorbehandelten Patienten mit GT 1.

Methoden

- Einschlusskriterien: 18-70 Jahre alte Patienten mit einer chronischen Hepatitis C mit dem GT 1, 2 oder 3; HCV-RNA > 100'000 IU/ml; fehlender Hinweis für Leberzirrhose (Biopsie innerhalb der letzten 24 Monate oder analog des Metavir-Scores für Fibrose); Patienten mit GT1 und dokumentiertem virologischen Versagen während oder nach der Behandlung mit Telaprevir/Boceprevir, Ribavirin und peg. Interferon.
- In dieser open-label Studie wurde Patienten in einem 1:1:1 Ratio in folgende Gruppen eingeteilt:
 - A + B: 1 Woche Sofosbuvir gefolgt von 23 Wochen Sofosbuvir + Daclatasvir
 - C + D: Daclatasvir + Sofosbuvir während 24 Wochen
 - E + F: Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin während 24 Wochen
- Patienten mit GT1 wurden in die Gruppen A, C, oder E und Patienten mit GT 2 oder 3 in die Gruppen B, D, oder F eingeteilt.
- 123 Patienten mit GT 1 wurden zusätzlich in folgende Gruppen eingeteilt:
 - G + H (nicht vorbehandelte Patienten): Daclatasvir + Sofosbuvir mit/ohne Ribavirin für 12 Wochen
 - I + J (mit PI vorbehandelte Patienten und darunter virologischem Versagen): Daclatasvir + Sofosbuvir mit/ohne Ribavirin für 24 Wochen
- Test: COBAS TaqMan HCV-Test Version 2.0 von Roche (lower limit of quantification of 25 IU/ml, lower limit of detection of 10 IU/ml). Testung der HCV-VL zum Zeitpunkt Tag 1, 7, 9, 11, 14, und 21, danach alle 2 Wochen bis zum end of treatment und danach 2, 12 und 24 Wochen nach Behandlungsabschluss.
- Primärer Endpunkt: sustained virological response (HCV-VL <25IU/ml zum Zeitpunkt von Woch 12 nach Behandlung)
- Sekundärer Endpunkt: SVR zum Zeitpunkt Woche 4 und 24 nach Therapieende.

Resultate

- Table 1 zeigt „patient characteristics“. Insgesamt wurden 211 Patienten an 18 verschiedenen US-amerikanischen Zentren im Zeitraum von 06/11 – 11/12 eingeschlossen. 44 wiesen einen GT 2 oder 3 und 167 einen GT 1 (wovon 126 therapienaiv und 41 vorbehandelt) auf.
- Virologisches Ansprechen: Der Abfall der VL war steiler für die von Anfang an kombiniert behandelten Patienten.
- Genotyp 2 und 3 (table 2): Alle Patienten hatten eine undetektierbare HCV-RNA während der Behandlungsperiode. 91% aller Patienten hatten eine SVR bei Woche 12 und 93% bei Woche 24.
- Genotyp 1 (table 2): keiner der Patienten wies ein virologisches Versagen unter der Therapie auf und alle hatten eine HCV-RNA < 25 IU/ml bei Behandlungsende. 164/167 (98%) hatten eine SVR bei Woche 12 → 84/85 die 24 Wochen Behandlung (44/44 therapienaiv, 40/41 vorbehandelte Patienten), 80/82 mit 12 Wochen Behandlung behandelt wurden. 120/126 therapienaiven Patienten hatten eine SVR zum Zeitpunkt Woche 24.
- SVR-Raten waren für folgende Gruppen vergleichbar: HCV-Genotyp, IL28B Genotyp, Rasse, Ribavirinstatus, Vorbehandlung mit Proteaseinhibitoren.
- Es gab einen Patienten mit einem virologischen Relaps bei vorbestehender Daclatasvir-Resistenz.
- Kopfschmerzen und Nausea waren die Hauptnebenwirkungen. Bei zwei Patienten musste die Therapie wegen Nebenwirkungen abgerochen werden (Fibromyalgie und Hirnschlag). Die häufigsten Grad 4-Laborabnormitäten waren tiefe Phosphat- und hohe Glucosespiegel.
- Bei den mit Ribavirin behandelten Patienten war der Hb-Wert im Vergleich zu denjenigen Patienten ohne Ribavirin um -2.2 g/dl vs. -0.3 g/dl zum Zeitpunkt von Woche 24 resp. -2.8g/dl vs. -0.9 g/dl nach 12 Wochen Therapie.

Diskussion

- Die Kombinationstherapie von Daclatasvir mit Sofosbuvir ist bei therapienaiven Patienten mit einer HCV Infektion GT 1, 2, und 3 sowie bei mit Proteaseinhibitoren vorbehandelten Patienten mit dem GT 1 mit hohen SVR-Raten assoziiert.
- Die gute Ansprechrate ist im Vergleich zu anderen Kombinationstherapien unabhängig vom GT (und Subtyp) sowie einem vorgängigem Therapieversagen unter Proteaseinhibitor-basierten Regimen.
- Die Ribaviringabe war in mehreren Studien mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert, in dieser Studie ist die Ansprechrate mit oder ohne Ribavirin vergleichbar. Das Studienresultat könnte die antivirale Potenz und die hohe Resistenzbarriere dieser Kombinationstherapie erklären und darauf hinweisen, dass Ribavirin somit nicht mehr notwendig ist.

Limitationen:

- Patienten mit Leberzirrhose wurden nicht in die Studie eingeschlossen.
- Auf table 2 fehlen die Daten für die SVR der mit Proteaseinhibitoren vorbehandelten Patienten zum Zeitpunkt von Woche 24.