

Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften (2/15):

*Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/
Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche
Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologen,
Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
(GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für
Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG),
Deutsche Leberhilfe e.V.*

Christoph Sarrazin¹, Thomas Berg², Peter Buggisch³, Matthias Dollinger⁴, Holger Hinrichsen⁵, Harald Hofer⁶,
Dietrich Hüppe⁷, Michael Manns⁸, Stefan Mauss⁹, Jörg Petersen³, Karl-Georg Simon¹⁰, Ingo van Thiel¹¹, Heiner
Wedemeyer⁸, Stefan Zeuzem¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Med. Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main.
Email: sarrazin@em.uni-frankfurt.de

²Sektion Hepatologie; Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig

³Leberzentrum Hamburg im IFI an der Askleopios Klinik St. Georg, Lohmühlenstraße 5, 20099 Hamburg

⁴Universitätsklinikum Ulm

⁵Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum Kiel, Preetzer Chaussee 134, 24146 Kiel

⁶Innere Medizin III, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien,
Währingergürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich

⁷Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne, Wiescherstr. 20, 44623 Herne

⁸Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover

⁹Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie, Grafenberger Allee 128a, 40237 Düsseldorf

¹⁰MVZ für Gastroenterologie und Hepatologie, Franz-Kail-Str. 2, 51375 Leverkusen

¹¹Deutsche Leberhilfe e.V., Krieler Str. 100, 50935 Köln

Interessenskonflikte:

Christoph Sarrazin Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbott, Abbvie, Achillion, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Roche. Klinische Studien bzw. Forschungsunterstützung von Abbott, Gilead, Janssen, Qiagen, Roche, Siemens.

Thomas Berg Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Merck/MSD, Roche, Vertex. Klinische Studien bzw. Forschungsunterstützung von Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Novartis, Roche, Vertex.

Peter Buggisch Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Merck/MSD, Roche, Vertex. Klinische Studien von Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Novartis, Roche, Siemens, Vertex.

Matthias Dollinger Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Bayer, BMS, Falk, Gore, Roche. Klinische Studien bzw. Forschungsunterstützung von Bayer, Novartis, Roche.

Holger Hinrichsen	Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, MSD, Roche.
Harald Hofer	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD. Klinische Studien von Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Merck/MSD
Dietrich Hüppe	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von MSD, Janssen, Roche, BMS, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Abbvie, Gilead, Falk.
Michael Manns	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Achillion, Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GlaxoSmithKline, Idenix, Janssen, Merck, Novartis, Roche Klinische Studien und Forschungsunterstützung von BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck, Novartis, Roche.
Stefan Mauss	Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, Boehringer-Ingelheim, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche.
Jörg Petersen	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbott, Abbvie, BMS, Boehringer, Gilead, GSK, Kedrion, Janssen, Merck, MSD, Novartis, Roche. Forschungsunterstützung von BMS, Novartis, Roche.
Karl-Georg Simon	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbvie, Boehringer-Ingelheim, BMS, Falk, Gilead, Janssen, Norgine, MSD, Roche.
Ingo van Thiel	Keine persönlichen finanziellen Zuwendungen durch Herstellerfirmen. Der Arbeitgeber Deutsche Leberhilfe e.V. erhält projektbezogenes Sponsoring von Herstellerfirmen (Auflistung auf: http://www.leberhilfe.org/dokumentation-zusammenarbeit-wirtschaft.html).
Heiner Wedemeyer	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbott, Abbvie, Achillion, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, MSD-Merck, Novartis, Roche, Siemens, Transgene. Forschungsunterstützung von Abbott, Gilead, Janssen, Novartis, Roche.
Stefan Zeuzem	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Novartis, Roche. Durchführung klinischer Studien mit Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck/MSD.

Präambel

Durch die Zulassung der direkt antiviral wirksamen Medikamente gegen verschiedene Proteine des Hepatitis C Virus (HCV) wurde die Möglichkeit einer hocheffektiven, nebenwirkungsarmen Interferon-freien Kombinationstherapie mit relativ kurzer Therapiedauer für praktisch alle Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Infektion eröffnet.

Vor diesem Hintergrund kann eine Interferon-basierte Therapie nicht mehr als Standardtherapie empfohlen werden.

Die folgenden Empfehlungen gelten für erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C.

Aktuell zugelassene Medikamente

Für die Therapie der HCV-Infektion sind PEG-Interferon alfa, Ribavirin und mehrere direkt antiviral wirksame Substanzen zugelassen. Für verschiedene Konstellationen stehen dabei mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Grundsätzlich sind bei der Wahl unter den Therapieoptionen die Effektivität, mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen sowie die Therapiedauer zu beachten.

Aktuell stehen folgende Substanzklassen und Medikamente zur Therapie der Hepatitis C mit entsprechenden Wirkungsspektren zur Verfügung:

Konventionelle Substanzen

PEG-Interferon alfa: Zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.

Ribavirin (RBV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.

Protease-Inhibitoren

Simeprevir (SMV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4.

Paritaprevir (PTV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Paritaprevir wird mit Ritonavir geboostet (PTV/r) und ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A Inhibitor Ombitasvir (OMV) und Ritonavir verfügbar.

Telaprevir (TVR): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1 (nicht mehr als Standardtherapie empfohlen).

Boceprevir (BOC): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1 (nicht mehr als Standardtherapie empfohlen).

NS5A-Inhibitoren

Daclatasvir (DCV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6.

Ledipasvir (LDV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1, 3, 4 und 6. Ledipasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.

Ombitasvir (OMV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Ombitasvir ist nur in fixer Kombination mit dem NS3 Protease-Inhibitor Paritaprevir und Ritonavir verfügbar.

Nicht-nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

Dasabuvir (DSV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1.

Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

Sofosbuvir (SOF): Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.

Evidenzgrade und zugrundeliegende Studien

Die Leitlinienempfehlungen beruhen auf einer systematischen Recherche (pubmed und web of science) und Beurteilung aller Publikationen und Abstracts zur Therapie der Hepatitis-C-Virusinfektion mit den Stichwörtern Telaprevir, Boceprevir, Sofosbuvir (bzw. GS-7977 oder PSI-7977), Simeprevir (bzw. TMC435), Daclatasvir (bzw. BMS790052), Ledipasvir (bzw. GS-5885), Paritaprevir (bzw. ABT-450), Ombitasvir (bzw. ABT-267) und Dasabuvir (bzw. ABT-333). Suchzeitraum: 2009 bis Januar 2015; Trefferzahl: 320; Suchstring: Hepatitis C AND (Sofosbuvir OR Simeprevir OR Daclatasvir OR Telaprevir OR Boceprevir OR GS-7977 OR PSI-7977 OR TMC435 OR BMS790052 OR Ledipasvir OR Paritaprevir OR Ombitasvir OR Dasabuvir OR GS-5885 OR ABT-450 OR ABT-267 OR ABT-333) AND (therapy OR treatment OR prophylaxis OR prevention) NOT (animals (mh) NOT humans (mh)) AND ("2009/01/01"[Date - Create] : "3000"[Date - Create]) AND clinical trial).

Übersicht über das Design der zugrunde liegende Studien:

- Sofosbuvir plus PEG-Interferon und Ribavirin: Phase 3 teilweise gegen historische Kontrollen und teilweise unkontrollierte Phase-2-Studien.

- Sofosbuvir plus Ribavirin: Phase 3 teilweise gegen historische Kontrollen und teilweise unkontrollierte Phase-2-Studien.
- Simeprevir plus PEG-Interferon und Ribavirin: Phase 3.
- Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin: unkontrollierte Phase-2-Studie und Kohortenstudien nach Zulassung.
- Daclatasvir plus PEG-Interferon und Ribavirin: Phase 3.
- Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin: Phase 3 und unkontrollierte Phase-2-Studien.
- Sofosbuvir plus Ledipasvir: Phase 2 und 3 Studien gegen historische Kontrollen.
- Paritaprevir/r plus Ombitasvir mit und ohne Dasabuvir mit und ohne Ribavirin: Phase 2 und 3 Studien.

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Beschreibung
A	Ia	„Evidenz“ durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
	Ib	„Evidenz“ durch eine geeignet geplante RCT
	Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	IIa	„Evidenz“ durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	IIb	„Evidenz“ durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. < 80 % Follow-up)
	IIc	„Evidenz“ durch Outcome-Research-Studien
	IIIa	„Evidenz“ durch systematisches Review gut geplanter Fallkontrollstudien
	IIIb	„Evidenz“ durch eine Fallkontrollstudie
C	IV	„Evidenz“ durch Fallserien/Kohorten- und Fallkontrollstudien mäßiger Qualität
D	V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

Systematische Reviews von Studien liegen bisher nicht vor, weshalb ein Evidenzgrad Ia bzw. IIa nicht vergeben wurde. Phase-3-Studien mit direkter oder historischer Kontrolle wurden mit Ib bewertet, da sie als geeignete kontrollierte Studien durchgeführt und auch entsprechend von den Zulassungsbehörden akzeptiert wurden. Prospektive Phase-2-Studien wurden entsprechend mit dem Evidenzgrad IIb bewertet. Wenn keine klinischen Studiendaten für bestimmte Patientengruppen (HCV-Genotyp, Vortherapiestatus, Leberzirrhose) vorliegen, wurde ein Evidenzgrad V vergeben.

Leitlinien-Empfehlungen, GBA Nutzenbewertung (Deutschland) und Wirtschaftlichkeit

Die vorliegenden Leitlinien-Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C beruhen auf dem Konsens der Expertengruppe, dem wiederum die Bewertung der recherchierten Literatur und ggf. der Fachinformationen zugrunde liegt. Die Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften wurde eingeholt.

Liegt auf der Grundlage der vorhandenen Daten eine nachgewiesene oder vermutliche Äquivalenz der SVR-Raten vor, sollte individuell neben der Verträglichkeit und möglicher

Medikamenteninteraktionen zusätzlich auch die Wirtschaftlichkeit auf der Grundlage der Medikamentenkosten (z.B. Kosten der direkt antiviralen Substanzen, notwendige Dauer der Gabe der direkt antiviralen Substanzen in einer Kombinationstherapie, eventuelle Selektivverträge mit Krankenkassen etc.) beachtet werden.

Die Empfehlungen entsprechen nicht notwendigerweise der Nutzenbewertung des GBA. Dies sollte insbesondere bei Konstellationen berücksichtigt werden, bei denen der GBA mit "Zusatznutzen ist nicht belegt" bewertet hat bzw. solche, zu denen der GBA (noch) keine Stellungnahme hinsichtlich eines Zusatznutzens abgegeben hat:

Weitere Medikamente / Therapiemöglichkeiten und Versagen auf eine DAA-basierte Therapie

Weitere zu erwartende Medikamente

Im Jahr 2016 ist mit der Zulassung weiterer direkt antiviraler Substanzen aus der Klasse der NS3 Protease-, NS5A- und nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren zu rechnen. Die mögliche Optimierung der Therapie durch weitere Medikamentenzulassungen und der Nutzen weiterer Therapieoptionen durch weitere Substanzen muss abgewartet werden.

Versagen auf eine DAA-basierte Therapie

Patienten mit einem Therapieversagen auf eine DAA-basierte Therapie (SOF + PEG-IFN/Ribavirin, SOF + Ribavirin, SOF/SMV +/- Ribavirin, SOF/DCV +/- Ribavirin, SOF/LDV +/- Ribavirin, PTV/r/OMV/DSV +/- Ribavirin) wurden bisher nicht systematisch untersucht, so dass hier keine Empfehlung zur Re-Therapie gegeben werden kann. Im Einzelfall sollte bei dringender Therapieindikation eine erneute Behandlung unter Berücksichtigung der antiviralen Aktivität der verschiedenen direkt antiviralen Substanzen, von viralen Resistenzen bzw. unter Wechsel der Substanzklassen, Hinzunahme von Ribavirin und ggf. Therapieverlängerung auf 24 Wochen erwogen werden.

Indikation zur Therapie

Die chronische Hepatitis C aber auch extrahepatische Manifestationen stellen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar. Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung und Patienten mit einer Leberzirrhose, deren Diagnose auf klinischen, laborchemischen, apparativen oder histologischen Parametern beruhen kann haben eine dringliche Therapieindikation. Auch Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose können eine antivirale Therapie erhalten.

Das Stadium der Lebererkrankung, der HCV Geno-/Subtyp, das virologische Ansprechen auf eine Vortherapie und die mögliche Präsenz präexistenter HCV-Resistenzvarianten sowie potentielle Medikamenteninteraktionen stellen die wesentlichen Faktoren für die differentialtherapeutischen Überlegungen dar. Eine Aufklärung des Patienten über die Therapiealternativen und deren potentiellen Nebenwirkungen bzw. Erfolgchancen durch einen erfahrenen Arzt ist erforderlich. Auch der Patientenwunsch sollte berücksichtigt werden.

Empfehlungen für die antivirale Therapie:

HCV-Genotyp 1:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, des HCV Subtyps und viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 8, 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Dasabuvir +/- Ribavirin für 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 bzw. 24 Wochen (Evidenzgrad IIb bzw. V; s.u.)*

Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 1

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN ¹	TE ²	BOC/TVR ³	TN ¹	TE ²	BOC/TVR ³
SOF + LDV	8	x ⁴					
SOF + LDV	12	x	x	x			
SOF + LDV + RBV	12				x	x	x
SOF + LDV	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
SOF + LDV + RBV	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
PTV/r + OMV + DSV (1b) ⁶	12	x ⁶	x ⁶				
PTV/r + OMV + DSV + RBV	12	x ⁷	x ⁷		x ⁸	x ⁸	
PTV/r + OMV + DSV + RBV	24				x ⁸	x ⁸	
SOF + SMV +/- RBV	12	(x) ⁹	(x) ⁹		(x) ⁹	(x) ⁹	
SOF + DCV +/- RBV	12	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰			

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir und / oder Telaprevir;

⁴ Für Frauen und für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen;

⁵ Nur bei negativen Prädiktoren wie z.B. dekompensierte Leberzirrhose oder Versagen einer DAA Vortherapie;

⁶ (1b), Nur für Patienten mit einer HCV Subtyp 1b Infektion;

⁷ Für Patienten mit einer HCV Subtyp 1a Infektion;

⁸ Bei Patienten mit einer HCV Subtyp 1a Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥20ng/ml, Thrombozyten <90/nl, Albumin <35g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen;

⁹ Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten von Phase 3 Studien vorliegen;

¹⁰ Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten zu Patienten mit Leberzirrhose bzw. aus Phase 3 Studien.

Erläuterungen:

Interferon-freie Therapieregime

Sofosbuvir und Ledipasvir +/- Ribavirin

Ersttherapie

Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin über eine Dauer von 12 oder 24 Wochen wurde in einer großen prospektiven Phase 3 Studie an 865 Patienten untersucht. Die SVR Raten in den verschiedenen Therapiearmen lagen zwischen 97 und 99%. Weder zwischen den verschiedenen HCV Subtypen 1a und 1b (SVR 97-99% vs. 97-100%) noch zwischen den Gruppen mit und ohne Gabe von Ribavirin (SVR 97-100% vs. 98-99%) fanden sich Unterschiede bei den Ansprechraten. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Patienten mit und ohne Leberzirrhose (SVR 94-100% vs. 97-99%) bei allerdings kleinen Fallzahlen (n=33-36) mit jeweils maximal 1-2 Patienten mit virologischem Rückfall pro Gruppe erhoben ¹ (Ib). Außerdem ist zu berücksichtigen, dass in der Mehrzahl aller Patienten die Diagnose der Zirrhose mittels nicht-invasiver Methoden erhoben wurde und ein FibroScanTM Grenzwert für die Diagnose einer Zirrhose von 12 kPa festgelegt wurde. In einer integrierten Analyse aller Patienten mit Leberzirrhose aus dem Phase 2/3 Studienprogramm (n=513) fand sich eine SVR Rate von 96% bzw. 98% für die 12-wöchige Therapie ohne und mit Ribavirin. Bei einer Dauer von 24 Wochen lagen die SVR Raten bei 97% (ohne RBV) und 100% (mit RBV) ² (Ib).

Für therapie-naive Patienten ohne Leberzirrhose wurde eine Therapieverkürzung auf 8 im Vergleich zu 12 Wochen (n=634) untersucht. Bei insgesamt hohen SVR Raten (93-96%) ohne signifikante Unterschiede fand sich in einer "post-hoc" Subgruppenanalyse für die Untergruppe der Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml) unter der Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir bei hoher SVR Rate (94% versus 96%) identische Relapse-Raten für die 8- versus 12-wöchige Therapie (2%) ³ (Ib). Aus klinisch virologischen Untersuchungen ist bekannt, dass die gemessenen HCV RNA Konzentrationen zwischen unterschiedlichen HCV RNA Assays trotz Standardisierung auf internationale Einheiten erheblich abweichen können. Daten für Grenzwerte der HCV RNA Konzentration für eine Therapieverkürzung von den verschiedenen in der klinischen Routine eingesetzten Assays liegen bisher nicht vor. Ebenfalls fanden sich sehr niedrige Relapse-Raten nach

8-wöchiger Therapie bei Frauen (SOF/LDV, Relapse 1%) sowie bei Patienten mit einem IL28B CC Genotyp für die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin (Relapse 0%).

Damit wird als Therapie für therapie-naive Patienten die Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen. Bei der Ersttherapie von Patienten ohne Zirrhose mit bestätigter Ausgangsviruslast < 6 Millionen IU/ml und bei der Ersttherapie von Frauen ohne Leberzirrhose sollte die Behandlung auf 8 Wochen verkürzt werden. Bei der Ersttherapie von Patienten mit einem IL28B CC Genotyp ohne Leberzirrhose kann die Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir plus Ribavirin ebenfalls auf 8 Wochen verkürzt werden. Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Ausnahmefall erfolgen.

Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin mit und ohne Boceprevir/Telaprevir

Bei insgesamt 440 vorbehandelten Patienten einschließlich der Vortherapie mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir (ca. 50% der Patienten) wurde in einer Phase 3 Studie die Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen untersucht. Die SVR Raten lagen zwischen 94 und 99%. Es fand sich kein signifikanter Unterschied für die Therapie mit oder ohne Ribavirin (SVR 96-99% vs. 94-99%), die unterschiedlichen HCV Subtypen 1a und 1b (SVR 95-99% vs. 87-100%) oder für die verschiedenen Vortherapien (SVR Raten zwischen 93 und 100%). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose lagen die SVR Raten nach der 12-wöchigen Therapie niedriger (82-86%) als nach der 24-wöchigen Therapie (100%) bei jedoch niedrigen Fallzahlen mit 22 Patienten pro Therapiegruppe ⁴ (Ib). Eine integrierter Analyse aller Zirrhosepatienten aus dem Phase 2/3 Studienprogramm (n=513) zeigte einer Steigerung der SVR Rate von 90 auf 96% bei 12-wöchiger Dauer und der Hinzunahme von Ribavirin. Im Vergleich dazu lag die SVR Rate bei einer 24-wöchigen Behandlung zwischen 98 und 100% ² (Ib).

Zur Therapie von vorbehandelten Patienten wird daher die Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Einzelfall erwogen werden.

Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir +/- Ribavirin

Ersttherapie

Hier liegen große Phase 3 Studien zur Behandlung von Patienten mit der 3-fach DAA Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ohne Zirrhose über 12 Wochen mit und ohne Gabe von Ribavirin vor (n=1355) ^{5,6}. Bei Patienten mit Zirrhose wurde zusätzlich die Bedeutung der Therapiedauer (12 versus 24 Wochen) untersucht (n=160) ⁷. Dabei zeigte sich, dass für Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion die SVR Raten bei fehlender Leberzirrhose und 12-wöchiger Therapie mit 99% unabhängig von der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sehr hoch waren ⁵ (Ib). Für den HCV Genotyp 1a war die SVR Rate mit der Gabe von Ribavirin signifikant höher als ohne (97 versus 90%) ⁵ (Ib).

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde bisher nur die 3-fach DAA Kombination mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin in den Phase 3 Studien untersucht ⁷. Im Falle einer Infektion mit dem HCV Genotyp 1b konnte hier mit einer 12-wöchigen Therapie eine SVR Rate von 99% erreicht werden ⁷ (Ib). Für Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und Leberzirrhose fanden sich SVR Raten von 92% und 95% bei 12- bzw. 24-wöchiger Therapie in einer integrierten Effektivitätsanalyse ^{7, 8} (Ib). Eine Reduktion der Relapse-Rate von 21 auf 2% wurde durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen bei Patienten mit einem AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl oder einem Albumin < 35 g/l beobachtet (Fachinformation).

Damit wird als Ersttherapie für Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion eine 12-wöchige Therapie mit der 3-fach DAA-Therapie ohne Ribavirin empfohlen. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Für die Ersttherapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion wird die 3-fach DAA-Therapie immer in Kombination mit Ribavirin über 12 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion, Leberzirrhose und einem ungünstigen Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl oder einem Albumin < 35 g/l) sollte die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden (Ib).

Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Für die Re-Therapie nach Versagen einer Behandlung mit PEG-Interferon/Ribavirin wurde die 3-fach DAA-Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin über 12 Wochen untersucht (n=394) ⁹. Patienten mit einem Versagen auf eine Vortherapie mit Boceprevir oder Telaprevir waren von der Therapie

ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion erfolgte darüber hinaus in einer eigenen Studie die Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin (n=179) ¹⁰, während für Patienten mit Leberzirrhose eine Therapiedauer über 12 versus 24 Wochen untersucht wurde (n=220) ⁷. Insgesamt wurde eine hohe SVR Rate von 96% für die Re-Therapie über 12 Wochen erreicht ⁹. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion ohne Leberzirrhose lag die SVR Rate auch ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin bei 100% ¹⁰. Für Patienten mit Leberzirrhose und HCV Genotyp 1b Infektion wird aktuell die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin in einer Studie untersucht. Bei der HCV Genotyp 1a Infektion ohne Leberzirrhose und 12-wöchiger Therapie fanden sich SVR Raten zwischen 94 und 100% für Patienten mit Relapse, partiellem Non-Response und Null-Response auf die Vortherapie ⁹. Bei Patienten mit Leberzirrhose und einer HCV Genotyp 1a Infektion lagen die SVR Raten für Relapser, partielle Non-Responder und Null-Responder bei 93% (14/15), 100% (11/11) und 80% (40/50), bei einer Therapiedauer von 12 Wochen und bei 100%, (13/13) 100% (10/10) und 93% (39/42) bei 24 Wochen Therapie. Eine Reduktion der Relapse-Rate von 21 auf 2% wurde durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen bei Patienten mit einem AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl oder einem Albumin < 35 g/l beobachtet. Lagen diese ungünstigen Prädiktoren nicht vor, waren die Relapse-Raten nach der 12- und 24-wöchigen Therapie mit 1% bzw. 0% vergleichbar niedrig (Fachinformation).

Damit wird zur Re-Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion die Gabe der 3-fach DAA Kombinationstherapie über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben werden bis weitere Studiendaten vorliegen (Ib). Für Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion wird die 3-fach DAA-Kombination plus Ribavirin über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion, Leberzirrhose und einem ungünstigen Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl oder einem Albumin < 35 g/l) sollte die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden. (Ib).

Sofosbuvir und Simeprevir +/- Ribavirin

Die Zulassung der Interferon-freien Kombinationstherapie aus dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und dem NS3 Protease-Inhibitor Simeprevir, mit oder ohne die Gabe von Ribavirin, basiert auf Daten einer Phase-2-Studie (n=167). Diese Kombination ist per Zulassung auf den Einsatz bei Patienten mit

Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Interferon alfa und gleichzeitiger dringender Therapieindikation beschränkt (IIb).

Die Therapie aus Sofosbuvir und Simeprevir wurde mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion mit und ohne Leberzirrhose als Erst- oder Re-Therapie (Null-Responder) untersucht ¹¹. Dabei wurden SVR-Raten von über 90% unabhängig von der Therapiedauer bzw. der Gabe von Ribavirin erreicht. Vier von sechs Patienten mit virologischem Rückfall wiesen bereits vor Therapiebeginn eine resistente Variante (Q80K) für den Protease-Inhibitor Simeprevir auf. Allerdings erreichten die meisten Patienten mit einer Q80K-Variante ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (92%). Daten aus Kohortenstudien nach Zulassung berichten SVR Raten von 80-94% auf, wobei als negative Prädiktoren ein HCV Genotyp 1a, eine (dekompensierte) Leberzirrhose und ein Versagen auf eine Vorbehandlung mit Boceprevir/Telaprevir berichtet werden ^{12, 13}. Die Therapiedauer (12 versus 24 Wochen) und der Wert der zusätzlichen Gabe von Ribavirin wurden in diesen Kohortenstudien nicht systematisch untersucht.

Bis zum Vorliegen der Ergebnisse von laufenden größeren Phase-3-Studien wird bei vorhandenen Therapiealternativen der Einsatz von Sofosbuvir und Simeprevir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen nicht generell empfohlen (IIb).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Ähnlich wie für die IFN-freie Therapie mit Simeprevir und Sofosbuvir liegen auch für die Kombinationstherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir klinische Daten bisher lediglich aus wenigen, relativ kleinen Phase-2-Studien (n=167) vor ¹⁴.

Die SVR Raten unter einer Behandlung mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit und ohne Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen betragen 94-98%. Einschlossen waren dabei auch Patienten mit Therapieversagen auf Boceprevir/Telaprevir (n=41). Allerdings wurden keine Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Leberzirrhose in die Studien eingeschlossen.

Daher wird der Einsatz von Sofosbuvir und Daclatasvir mit oder ohne Ribavirin über 12-24 Wochen bis zum Vorliegen von Ergebnissen aus Phase 3 Studien und angesichts vorhandener alternativen Therapieregimen nicht generell empfohlen (IIb).

Sofosbuvir plus Ribavirin

Die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin ohne die Gabe von PEG-Interferon über 12-24 Wochen zeigte in kleinen Studien ungenügende SVR-Raten mit 36% (Leberzirrhose) bzw. 68% (keine Leberzirrhose) bei therapie-naiven Patienten und 10% bei Null-Respondern und wird daher außerhalb der Indikation im Rahmen der Lebertransplantation (siehe unten) nicht empfohlen¹⁵⁻¹⁷ (IIb).

Simeprevir + Daclatasvir

Mit der Verfügbarkeit von Simeprevir und Daclatasvir wäre auch eine Kombination dieser beiden Substanzen möglich. In einer Phase-2-Studie mit der Gabe von Simeprevir und Daclatasvir mit oder ohne Ribavirin und einer Therapiedauer von 12 bzw. 24 Wochen konnten bei den Genotyp 1b-infizierten Patienten 75-85% in der Ersttherapie und 65-95% der Null-Responder einen SVR erreichen. Beim Genotyp 1a lag die SVR Rate bei nicht vortherapierten Patienten aufgrund zahlreicher Virusdurchbrüche bei lediglich 67%¹⁸. Die mäßigen SVR-Raten sind möglicherweise auch durch eine relativ niedrige Dosierung von Daclatasvir mit 30mg pro Tag zu erklären. Aufgrund der beschränkten Effektivität und limitierter Daten sowie fehlender Zulassung wird die Kombinationstherapie aus Simeprevir und Daclatasvir aktuell bis zum Vorliegen weiterer Studienergebnisse nicht empfohlen.

Interferon-basierte Therapieregime

Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin

Ersttherapie

Hier liegen für die Ersttherapie Daten von einer Phase-2- und einer Phase-3-Studie mit einer SVR-Rate von 89% vor^{19, 20} (Ib). In der Subgruppe der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose lag die SVR-Rate mit ca. 80% etwas niedriger¹⁹. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen führte in einer Phase-2-Studie nicht zu einer Steigerung der SVR-Rate bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie fortgeschrittene Leberfibrose, hohe Ausgangsviruslast oder nicht IL28B CC Genotyp²⁰. Aufgrund mindestens äquivalenter SVR Raten bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und teilweise kürzerer Therapiedauer der Interferon-freien Therapie wird die Gabe von Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin über 12 Wochen nicht mehr als Behandlungsoption empfohlen.

Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin mit und ohne Boceprevir / Telaprevir

Die Zulassung der Sofosbuvir-Tripletherapie für die Re-Therapie beruht auf Modellierungen, die eine SVR-Rate von ca. 70% für Patienten mit Zustand nach Relapse oder partieller Response und ca. 50% für Patienten mit Nullresponse erwarten lassen (V). Eine Studie zur Re-Therapie nach vorangegangener (PEG)-Interferon / Ribavirin Kombinationstherapie mit der Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen wurde zudem bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion (bei zusätzlicher Gabe von verschiedenen direkt antiviralen Substanzen in der Vortherapie; siehe unten) ²¹ und bei HCV-Genotyp-2/3-Infektion durchgeführt und war mit einer hohen SVR Rate assoziiert (>80%) ²² (Iib). Ergebnisse aus Anwendungsbeobachtungen haben SVR Raten von 71-81% bei der Re-Therapie von Patienten mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin erbracht ¹³. Diese Daten schließen auch Patienten mit einer Boceprevir / Telaprevir Vortherapie ein. Aufgrund der fehlenden Zulassungsstudien und unbefriedigenden SVR Raten (50-70%) sowie vorhandenen besser verträglichen alternativen Therapieoptionen wird die Therapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin als Re-Therapie von Patienten mit Versagen auf eine Vorbehandlung mit PEG-Interferon und Ribavirin mit und ohne die zusätzliche Gabe von Boceprevir bzw. Telaprevir nicht empfohlen.

Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin

Ersttherapie oder Relapse auf PEG-Interferon/Ribavirin

Die konventionelle Triple-Therapie aus dem Protease-Inhibitor Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin wurde sowohl als Ersttherapie als auch zur Behandlung von Patienten mit Therapieversagen auf die vorherige Gabe von PEG-Interferon und Ribavirin untersucht.

Bei der Ersttherapie und bei Zustand nach Relapse konnte bei 85-93% der Patienten auf der Grundlage eines raschen Abfalls der HCV-RNA-Konzentration (<25 IU/ml zu Woche 4 und nicht nachweisbar zu Woche 12) die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden ²³⁻²⁵. Patienten mit einer Viruslast ≥ 25 IU/ml zu Woche 4 sollen die Therapie aufgrund eingeschränkter SVR-Chancen (32%) bei gleichzeitig langer Therapiedauer von 48 Wochen beenden und alternative Therapieoptionen angeboten bekommen. Die SVR-Raten bei der auf 24 Wochen verkürzten Therapie lagen bei 83-91%. Allerdings fand sich ein Unterschied bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 4 und solchen mit residualer Virämie < 25 IU/ml mit SVR-Raten von 93% bzw. 69%, so dass nur bei nicht nachweisbarer HCV RNA

SVR-Raten von >90% erreicht werden. Eine nicht nachweisbare HCV RNA zu Woche 4 der Therapie wurde bei 73% der Patienten erreicht. Diese Daten beziehen sich auf den Cobas TaqManTM Assay mit manueller RNA Extraktion. Bei anderen HCV RNA Assays können andere HCV RNA Grenzbereiche für die Steuerung der Therapie zu Woche 4 resultieren ²⁶.

Weiterhin fand sich bei Patienten mit einer Q80K-Variante im Bereich der NS3-Protease, die im Wesentlichen nur bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion vorkommt (in Deutschland beim HCV Subtyp 1a ca. 30%), eine verminderte Effektivität der Simeprevir-basierten Therapie. Bei HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit Nachweis der Q80K-Variante vor Therapiebeginn zeigte sich kein signifikanter Vorteil für die Simeprevir-Triple Therapie gegenüber der Kontrolle mit PEG-Interferon und Ribavirin (58% versus 52% SVR). Dagegen lagen die SVR-Raten bei Genotyp 1a Patienten ohne Q80K-Variante sowie bei Genotyp-1b-Patienten mit der Simeprevir-basierten Triple-Therapie signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit der dualen Therapie (84-85% versus 43-53%). Daher ist der Einsatz der Simeprevir, PEG-IFN/Ribavirin Tripletherapie nur bei fehlender Q80K-Variante zugelassen (Ib).

Zusammenfassend kann aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen, einer Therapiedauer von 24 Wochen und potentiell dauerhafter Interferon-assoziierten Nebenwirkungen die konventionelle Triple-Therapie aus Simeprevir plus PEG-Interferon und Ribavirin nicht als Behandlungsoption empfohlen werden.

Re-Therapie nach partiellem oder Null-Response auf PEG-Interferon/Ribavirin

Bei Patienten mit Null-Response oder partiellem Non-Response auf eine PEG-Interferon / Ribavirin Vortherapie konnten mit einer erneuten Behandlung mit der Simeprevir-basierten Triple-Therapie über 48 Wochen in einer Phase-3-Studie nur unbefriedigende SVR-Raten (43,6-69,7%) erreicht werden, so dass diese Behandlung aufgrund der langen Dauer, hohem Nebenwirkungspotential und geringer Effektivität nicht empfohlen wird ²⁷ (Ib).

Re-Therapie nach Boceprevir / Telaprevir Triple-Therapie

Der Einsatz der Simeprevir Triple-Therapie nach Versagen einer 1. Generation Protease-Inhibitor-Triple-Therapie (Boceprevir / Telaprevir) ist primär nicht zu empfehlen, da zwischen allen NS3-Proteaseinhibitoren Kreuzresistenzen vorliegen können und sich die Wirksamkeit der unterschiedlichen Protease-Inhibitor-basierten

Tripleregime nicht wesentlich voneinander unterscheidet. Entsprechende Studien wurden bislang aufgrund dieser grundsätzlichen Erwägungen auch nicht durchgeführt.

Daclatasvir, PEG-Interferon + Ribavirin

Die konventionelle Triple-Therapie mit PEG-Interferon alfa, Ribavirin und Daclatasvir wurde bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion in einer Phase-2-Studie untersucht ²⁸. Die SVR-Rate bei HCV-Genotyp 1 infizierten Patienten lag insgesamt bei 64% (Subtyp 1a 58%, Subtyp 1b 87%). Dabei konnte die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen bei 67% der Subtyp 1a und 85% der Subtyp-1b-Patienten verkürzt werden ²⁸. Aufgrund der limitierten Daten und begrenzten Effektivität wurde die konventionelle Triple-Therapie aus PEG-Interferon alfa, Ribavirin und Daclatasvir für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion nicht zugelassen und wird entsprechend aktuell nicht empfohlen.

PEG-Interferon + Ribavirin

Hohe SVR-Raten werden für den Genotyp 1 auch mit einer dualen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin bzw. unter Einschluss der Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir erzielt, wenn keine Leberzirrhose vorliegt und die HCV-RNA bereits zu Woche 4 der (Triple)-Therapie nicht mehr nachweisbar ist (SVR-Raten ca. 90%). Jedoch handelt es sich um eine kleine Subgruppe der therapie-naiven Patienten (ca. 10-15% ohne und ca. 40-60% mit Protease-Inhibitoren), die Therapiedauer beträgt 24 bzw. 28 Wochen und die Behandlung ist durch die längere Therapie bzw. die zusätzliche Gabe der Protease-Inhibitoren Boceprevir oder Telaprevir wesentlich nebenwirkungsreicher ²⁹⁻³². Daher wird die duale Kombinationstherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin nicht mehr als Therapieoption empfohlen.

Genotyp 2:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion wird in der Regel (siehe Erläuterung) folgende Therapieoption empfohlen:

- *Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib)*

Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 2

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + RBV	12	x	x	x	x ⁴
SOF + DCV +/- RBV	12		(x) ³		(x) ³

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ Bei Versagen einer Therapie mit SOF und RBV.

⁴ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Triple-Therapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.

Erläuterung:

Erst- oder Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion liegt eine Zulassung für Sofosbuvir und Ribavirin mit einer Therapiedauer von 12 Wochen auf der Grundlage von mehreren Phase-3-Studien mit hohen SVR-Raten bei der Erst- als auch der Re-Therapie vor (86-97%) (Ib)^{19,33}.

Bei Patienten mit Re-Therapie und Leberzirrhose fand sich bei kleiner Fallzahl ein Trend zu einer niedrigeren SVR-Rate (13/18 Patienten, 72%). Durch eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen konnte eine Steigerung der SVR-Rate auf 78% (7/9) bei diesen Patienten erreicht werden, so dass in diesem Fall eine Therapie über 16 Wochen erwogen werden kann (V)³³.

Mit einer Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin als Erst- oder Re-Therapie über 12 Wochen konnten 92-93% der Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose geheilt werden, so dass diese Behandlung eine Alternative für Patienten mit kompensierter Zirrhose und fehlender Kontraindikation für eine Interferon-basierte Therapie darstellt^{22,34} (Iib).

Für eine Therapieverlängerung der interferon-freien oder interferon-haltigen Behandlung auf 24 Wochen bei negativen Prädiktoren liegen keine Studiendaten vor, so dass dieses Vorgehen nicht empfohlen werden kann.

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Für die HCV-Genotyp-2-Infektion liegen Daten von 26 therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose vor, die eine Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin über 24 Wochen erhielten ¹⁴. Die SVR-Rate betrug 96% (25/26). Da die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen allein bereits mit SVR-Raten von 86-97% unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer Leberzirrhose assoziiert ist ³³, stellt diese Kombination weiterhin die Standardtherapie dar (IIb). Bei Patienten mit virologischem Rückfall auf Sofosbuvir und Ribavirin könnte eine zusätzliche Gabe von Daclatasvir von Nutzen sein, so dass die Durchführung dieser Therapie über 12 Wochen im Einzelfall erwogen werden kann (V). Eine entsprechende Untersuchung in zukünftigen Studien ist notwendig.

PEG-Interferon + Ribavirin

Hohe SVR-Raten werden für den Genotyp 2 auch mit einer dualen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin erzielt (70-90%). Jedoch ist die Therapiedauer länger (16-24 Wochen) und die Behandlung aufgrund der längeren Therapiedauer und der Gabe von PEG-Interferon nebenwirkungsreicher ³². Daher wird die duale Kombinationstherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin nicht mehr als Therapieoption empfohlen.

Genotyp 3:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus und des Vortherapiestatus (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Evidenzgrad Ib)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten mit Leberzirrhose (Evidenzgrad V)*
- *Ledipasvir plus Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten mit Leberzirrhose (Evidenzgrad V)*

Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 3

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + RBV	24	x	x	x ⁴	(x) ^{3,4}
SOF + DCV	12	x	x		
SOF + LDV + RBV	12	(x) ³	(x) ³		
SOF + DCV + RBV	24				x ⁴
SOF + LDV + RBV	24				(x) ^{3,4}

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ Diese Therapie ist nur mit Einschränkungen zu empfehlen (siehe Erläuterungen)

⁴ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Triple-Therapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.

Erläuterung:

Sofosbuvir und Ribavirin

Erst- oder Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Für die interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen liegen Studiendaten zur Erst- und Re-Therapie mit einer SVR-Rate von 85-94% bei fehlender Leberzirrhose vor ³⁵ (Ib). Bei Patienten mit Leberzirrhose lag die Heilungsrate bei therapie-naiven Patienten bei allerdings kleinen Patientenzahlen bei 92% (12/13) während sie bei der Re-Therapie mit 60% (27/45) deutlich

niedriger war. Hier ist eine Effektivität bei längerer Behandlung als 16 Wochen bislang nicht gesichert ³³.

In einer Phase 2 Studie mit der konventionellen Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin wurde jeweils eine kleine Zahl therapie-naiver nicht-zirrhotoser bzw. vor-therapierter Patienten einschließlich solcher mit Leberzirrhose behandelt (n=24) ^{22, 34} (IIb). Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde eine SVR Rate von 83% (10/12) unabhängig von der Vortherapie erreicht.

Damit wird aufgrund der besseren Verträglichkeit in der Regel für therapie-naive und vortherapierte Patienten die interferon-freie Therapie aus Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und entsprechender Verträglichkeit kann alternativ auch eine konventionelle Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin gegeben werden (IIb).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Erst- oder Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Daclatasvir weist beim HCV Genotyp 3 in vitro eine vergleichbar hohe antivirale Aktivität auf wie bei HCV Genotyp 1 Isolaten.

Klinisch lagen für die HCV-Genotyp-3-Infektion bisher nur Daten von 18 therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose aus einer Phase-2-Studie vor, von denen 16 (89%) unter einer 24-wöchigen Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin eine SVR erreichen konnten ¹⁴. Bei einer äquivalenten Effektivität der 24-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin alleine wird die Durchführung dieser Therapie nicht empfohlen.

Im Rahmen einer Phase 3 Studie wurde nun die Effektivität einer Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir ohne Ribavirin über eine Dauer von 12 Wochen evaluiert (n=152) ³⁶. Für Patienten ohne Leberzirrhose konnte hierbei unabhängig vom Vortherapiestatus eine hohe SVR Rate erreicht werden (96%). Bei Patienten mit Leberzirrhose gelang eine Viruseradikation jedoch nur in 63% der Fälle. Daten zur Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir, Daclatasvir mit oder ohne Ribavirin bei Patienten mit Leberzirrhose über 24 Wochen liegen bisher nicht vor. Aufgrund der zusätzlichen antiviralen Aktivität von Daclatasvir ist eine Steigerung der Effektivität jedoch zu vermuten. Ob äquivalent zur Situation beim HCV Genotyp 1 bereits durch eine Hinzunahme von Ribavirin zum Sofosbuvir und

Daclatasvir bei einer Therapiedauer von 12 Wochen eine effektive Steigerung der SVR Raten möglich ist, wird aktuell in Studien untersucht.

Damit kann die Gabe von Sofosbuvir und Daclatasvir über 12 Wochen für Patienten ohne Leberzirrhose als eine Therapieoption empfohlen werden (Ib). Für Patienten mit Leberzirrhose und Versagen auf eine Vortherapie stellt bei fehlenden effektiven Therapiealternativen und wahrscheinlichem Nutzen eine Behandlung mit Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin über 24 Wochen eine Therapieoption dar (V).

Ledipasvir und Sofosbuvir + Ribavirin

Erst- oder Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Ledipasvir weist im Vergleich zum HCV Genotyp 1 beim Genotyp 3 eine um den Faktor 1000 geringere antivirale Aktivität auf ^{37, 38}. In einer kleinen Phase 2 Studie (n=51) fand sich entsprechend bei der Erstbehandlung mit Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen eine SVR Rate von lediglich 64%. Durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde die SVR Rate bei einer kleinen Patientenzahl auf 100% gesteigert ³⁹. In einer zweiten kleinen Studie (n=28) mit ebenfalls 12 Wochen Therapiedauer konnte eine hohe SVR Rate bei vortherafierten Patienten ohne Leberzirrhose und der Gabe von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin bestätigt werden (89%). Bei Patienten mit Leberzirrhose (n=22) konnte jedoch eine SVR Rate nur in 73% der Fälle erreicht werden ³⁹. Für die oben genannten Studien liegen bisher keine Resistenzanalysen von Patienten mit fehlendem SVR vor, die zur Beurteilung einer antiviralen Aktivität von Ledipasvir notwendig sind, da auch unter einer Monotherapie mit Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin relativ hohe SVR Raten bei der HCV Genotyp 3 Infektion beobachtet werden können.

Mit dieser Einschränkung stellt die Gabe von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin bei Patienten ohne Leberzirrhose über 12 Wochen eine Therapiealternative zur 24-wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bzw. zur 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir dar (IIb). Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das optimale Therapieregime unbekannt. Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse der Sofosbuvir, Ribavirin Kombinationstherapie bei der Re-Therapie von Patienten mit Leberzirrhose und einem wahrscheinlichen Nutzen durch die Therapieverlängerung kann hier eine Behandlung mit Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin über 24 Wochen im Einzelfall durchgeführt werden (V) Entsprechende

Studienergebnisse zur Therapie von Zirrhosepatienten über 24 Wochen liegen bisher nicht vor.

PEG-Interferon + Ribavirin

Hohe SVR-Raten werden für therapie-naive Patienten ohne Leberzirrhose, die mit dem Genotyp 3 infiziert sind, auch mit einer dualen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin erzielt, insbesondere wenn bereits nach 4 Wochen Behandlung keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist (70-90%) ³². Für Patienten mit noch nachweisbarer HCV-RNA nach 4 Wochen müsste aufgrund der niedrigen zu erwartenden SVR-Raten dann auf eine Sofosbuvir-basierte Triple-Therapie gewechselt werden. Allerdings liegen hierzu keine Studienergebnisse vor. Für Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA nach 4 Wochen und fehlender Leberzirrhose liegt die empfohlene Therapiedauer bei einer relativ kleinen Subgruppe von Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<800.000 IU/ml) bei 16 Wochen ansonsten bei 24 Wochen ³². Insgesamt ist die Therapiedauer länger als bei einer Sofosbuvir-basierten Therapie und die Behandlung aufgrund der längeren Therapiedauer bzw. im Vergleich zur IFN-freien Therapie aufgrund der Gabe von PEG-Interferon nebenwirkungsreicher. Daher wird die duale Kombinationstherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin nicht mehr als Therapieoption empfohlen.

Genotyp 4:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus und des Vortherapiestatus (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb)*
- *Paritaprevir/r plus Ombitasvir und Ribavirin für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Evidenzgrad IIb)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad V)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad V)*

Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 4

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + LDV	12	x	x		
SOF + LDV + RBV	12			x	x
PTV/r + OMV + RBV	12	x	x		
SOF + SMV +/- RBV	12	(x) ³	(x) ³	(x) ³	(x) ³
SOF + DCV +/- RBV	12	(x) ³	(x) ³		

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ Diese Therapie ist nur mit Einschränkungen zu empfehlen (siehe Erläuterungen)

Erläuterungen:

Interferon-freie Therapieregime

Sofosbuvir und Ledipasvir +/- Ribavirin

Erst- und Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

In vitro weist der NS5A Inhibitor Ledipasvir äquivalente antivirale Aktivitäten beim HCV Genotyp 1 und 4 auf. Zusätzlich liegen Daten einer kleinen Phase 2 Studie vor, in der 21 Patienten teilweise mit Zirrhose mit einer HCV Genotyp 4 Infektion als Erst-

oder Re-Therapie eine Behandlung mit Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen erhielten⁴⁰. Die SVR Raten für Patienten ohne und mit Leberzirrhose lagen bei 95%. Aufgrund dieser Daten und der ähnlichen antiviralen Aktivitäten kann daher in Analogie zum HCV Genotyp 1 eine Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen werden (IIb). Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte ebenfalls in Analogie zur Situation bei HCV Genotyp 1 zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin

Erst- und Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Zur Erst- und Re-Therapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion mit Paritaprevir/r und Ombitasvir mit und ohne Gabe von Ribavirin liegen Studiendaten von 135 Patienten vor⁴¹. Die SVR Raten betragen 91% bei der Ersttherapie ohne Ribavirin und jeweils 100% bei der Erst- bzw. Re-Therapie mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin nicht geklärt. Patienten mit Leberzirrhose wurden nicht untersucht. Damit kann die Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und bei entsprechender Verträglichkeit die zusätzliche Gabe von Ribavirin über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose als eine Therapieoption empfohlen werden (IIb).

Sofosbuvir und Simeprevir +/- Ribavirin

Ersttherapie oder Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Die Zulassung der Interferon-freien Kombinationstherapie mit dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und dem NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir mit oder ohne die Gabe von Ribavirin basieren auf den Daten beim HCV-Genotyp 1 (siehe oben) und der grundsätzlichen hohen Wirksamkeit von Simeprevir beim HCV-Genotyp 4 in Phase-1-Studien bzw. in Phase-3-Studien in Kombination mit PEG-Interferon/Ribavirin^{42, 43}. Ergebnisse entsprechender Studien mit Simeprevir und Sofosbuvir beim Genotyp 4 liegen bisher nicht vor. Eine Therapie von HCV-Genotyp-4-Patienten mit Sofosbuvir und Simeprevir kann daher in Analogie zum Genotyp 1 (siehe oben) bis weitere Studiendaten vorliegen nur im Einzelfall empfohlen werden (V).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Ähnlich wie bei Simeprevir liegen für eine IFN-freie Therapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion bisher keine klinischen

Daten vor. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen der Phase-2-Studien bei den HCV-Genotypen 1, 2 und 3, der Wirksamkeit von Daclatasvir *in vitro* sowie bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion in der Triple-Therapie in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin ¹⁴. Eine Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion kann daher in Analogie zum Genotyp 1 (siehe oben) bis weitere Studiendaten vorliegen nur in Einzelfällen empfohlen werden (V).

Sofosbuvir und Ribavirin

Die duale Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin ohne die Gabe von PEG-Interferon beim Genotyp 4 zeigte in einer kleinen Studie mit n=60 Patienten SVR-Raten von 79% bzw. 59% bei therapie-naiven Patienten bzw. bei der Re-Therapie bei einer Therapiedauer von 12 Wochen. Dies konnte auf 100% bzw. 87% mit einer Therapieverlängerung auf 24 Wochen gesteigert werden. ⁴⁴ (IIb). Da alternative interferon-freie Behandlungsoptionen mit 12-wöchiger Therapiedauer bestehen, wird die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen nicht empfohlen.

Daclatasvir und Simeprevir

Sowohl für den NS5A-Inhibitor Daclatasvir als auch für den NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir liegen Daten für eine antivirale Aktivität beim HCV-Genotyp 4 vor. Die Kombinationstherapie aus beiden Substanzen wurde jedoch bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion bisher nicht untersucht, weshalb eine entsprechende Behandlung nicht empfohlen wird.

Interferon-basierte Therapieregime

Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin

Ersttherapie

Hier liegen für die Ersttherapie Daten von einer kleinen Subgruppe von 28 Patienten aus einer Phase-3-Studie mit hoher SVR-Rate (27/28 Patienten, 96%) vor ¹⁹ (Ib). In Analogie zur Situation beim Genotyp 1 ist das dauerhafte virologische Ansprechen bei Leberzirrhose vermutlich etwas verringert ²⁰. Bei vorhandenen interferon-freien Therapiealternativen, schlechterer Verträglichkeit und möglichen langfristigen

Nebenwirkungen kann die Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin nicht mehr sinnvolle Therapieoption empfohlen werden (V).

Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Eine Studie zur Re-Therapie nach vorangegangener (PEG)-Interferon / Ribavirin Kombinationstherapie mit der Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen wurde lediglich bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2/3-Infektion durchgeführt und war mit hohen SVR-Raten assoziiert (>80%)²². Grundsätzliche Überlegungen zur hohen Effektivität der Triple-Therapie bei therapie-naiven Patienten (>90% SVR), bei denen ja Patienten eingeschlossen waren, die bei Behandlung mit einer dualen Kombinationstherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin einen Relapse oder Non-Response erlitten hätten, erlauben einen indirekten Rückschluss auch auf eine Effektivität der Sofosbuvir-basierten Triple-Therapie bei PEG-IFN/Ribavirin Therapieversagern^{19, 22, 34}. Allerdings ist zu vermuten, dass Patienten mit einem Null-Response auf PEG-Interferon / Ribavirin am wenigsten von der Re-Therapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin über 12 Wochen profitieren, da hier die additiven Effekte der Kombination aus direkt antiviraler und konventioneller Therapie am geringsten ausgeprägt sind (V). Insgesamt kann bei alternativen, interferon-freien Therapieoptionen und fehlenden klinischen Daten die Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin als Re-Therapie nur im Einzelfall empfohlen werden (V).

Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin

Ersttherapie oder Relapse auf PEG-Interferon/Ribavirin

Die konventionelle Triple-Therapie aus dem Protease-Inhibitor Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin wurde in einer Phase-3-Studie sowohl als Ersttherapie als auch zur Behandlung von Patienten mit Therapieversagen auf die vorherige Gabe von PEG-Interferon und Ribavirin untersucht (n=107)⁴² (Ib).

Bei der Ersttherapie und bei Relapsen war eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen auf der Grundlage eines raschen Abfalls der HCV-RNA-Konzentration unter der Behandlung (<25 IU/ml zu Woche 4 und nicht nachweisbar zu Woche 12) möglich⁴². Dies wurde in 89% der Fälle erreicht, und die mittlere SVR-Rate bei der verkürzten Therapie lag bei 94%. Da keiner der Patienten mit einer Viruslast ≥ 25 IU/ml zu Woche 4 einen SVR erreichte, sollte die Therapie in diesem Fall abgebrochen und alternative Therapieoptionen gesucht werden. Eine Leberzirrhose war mit niedrigeren

SVR-Raten assoziiert. Die mögliche Bedeutung einer residualen Virämie zu Woche 4 (<25 IU/ml nachweisbar) für einen späteren virologischen Rückfall ist nicht ausreichend untersucht. Ebenso sind die Bedeutung und Häufigkeit der Genotyp-4-Subtypen bzw. von viralen Varianten im Bereich der NS3-Protease (V36, T54, S122, F169) für ein eventuelles Therapieversagen nicht hinreichend untersucht⁴³. Bei vorhandenen, interferon-freien Therapiealternativen und möglichen langfristigen Nebenwirkungen kann die Triple-Therapie aus Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin nicht mehr empfohlen werden (V).

Re-Therapie nach partiellem oder Null-Response auf PEG-Interferon/Ribavirin

Bei Patienten mit Null-Response oder partiellem Non-Response auf eine PEG-Interferon / Ribavirin-Vortherapie konnten in einer kleinen Studie mit einer erneuten Behandlung mit der Simeprevir-basierten Triple-Therapie über 48 Wochen SVR-Raten von 40% (16/40) bzw. 60% (6/10) erreicht werden (Ib)⁴². Das Vorliegen einer Leberzirrhose war ein zusätzlicher negativer Prädiktor⁴². Aufgrund der langen Therapiedauer, den damit assoziierten zahlreichen Nebenwirkungen und der beschränkten Wirksamkeit wird diese Therapie nicht empfohlen (V).

Daclatasvir, PEG-Interferon und Ribavirin

Die Triple-Therapie aus Daclatasvir 60mg täglich, PEG-Interferon und Ribavirin führte bei therapie-naiven Patienten mit einer Genotyp 4 Infektion in zwei placebo-kontrollierten Studien in 82% (67/82) bzw. 100% (12/12) zu einer dauerhaften Viruseradikation (SVR). Dabei wurde die Gabe von Daclatasvir auf die ersten 24 Wochen beschränkt. Die SVR-Raten von Patienten mit und ohne Leberzirrhose waren in der Phase-3-Studie vergleichbar hoch (78% versus 81%). Die Therapiedauer wurde bei Patienten mit virologischem Therapieansprechen zu Woche 4 und 10 der Triple-Therapie auf 24 Wochen begrenzt (67-100% der Patienten), während die übrigen Patienten über 48 Wochen behandelt wurden (Command 4 Studie, Packungsbeilage)²⁸. Bei vorhandenen interferon-freien Therapiealternativen und möglichen langfristigen Nebenwirkungen kann die Daclatasvir-basierte Triple-Therapie nicht als Therapie empfohlen werden (V).

Genotyp 5 und 6:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion werden unter Berücksichtigung der Interferonverträglichkeit (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Ledipasvir plus Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 Wochen (Iib)*

Erläuterung:

In einer kleinen Studie wurden 25 therapie-naive bzw. vortherautierte Patienten mit einer HCV Genotyp 6 Infektion mit Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin über 12 Wochen behandelt. Zwei Patienten hatte eine Leberzirrhose. Die SVR Rate betrug 96% (24/25)³⁹. Aufgrund ähnlicher in vitro antiviraler Aktivitäten von Ledipasvir beim HCV Genotyp 5 und 6 ist eine hohe klinische Effektivität von Ledipasvir auch beim Genotyp 5 zu erwarten³⁸. Studien zur Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir ohne die Gabe von Ribavirin liegen nicht vor. Analog zum Ledipasvir ist auch für Daclatasvir eine hohe antivirale in-vitro Aktivität beim HCV Genotyp 5 und 6 vorhanden und es besteht grundsätzlich eine Zulassung auch für diese Genotypen. Klinische Studiendaten z.B. für eine Kombinationstherapie aus Daclatasvir plus Sofosbuvir liegen allerdings bislang weder für Patienten mit einer HCV Genotyp 5 noch 6 Infektion vor. Die Wirksamkeit anderer direkt antiviraler Substanzen für die Genotypen 5 und 6 ist nicht ausreichend validiert.

Alle Patienten mit einer Infektion mit einem in der westlichen Welt sehr seltenen HCV-Genotypen 5 oder 6 (n=7), die in die Phase-3-Zulassungsstudie zur Ersttherapie mit Sofosbuvir in Kombination mit PEG-Interferon/Ribavirin über 12 Wochen eingeschlossen wurden, erreichten ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen¹⁹ (Iib). Studien zur Behandlung von Patienten mit Versagen einer PEG-Interferon/Ribavirin Vortherauti liegen nicht vor. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen, wie es nach der Zulassung für Patienten mit negativ prädiktiven Faktoren möglich wäre, sollte bei fehlender Studiendatenlage nicht durchgeführt werden.

Daher wird primär eine Therapie mit Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin über 12 Wochen als Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit einer HCV Genotyp 5 oder 6 Infektion empfohlen (V bzw. Iib). In Einzelfällen ist auch eine Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Daclatasvir plus Ribavirin möglich (V). Bei entsprechender Verträglichkeit kann auch eine Triple-Therauti mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin über 12 Wochen erfolgen (Iib).

Besondere Patientengruppen

HIV/HCV-Koinfektion

HIV/HCV Koinfektion Genotyp 1-6:

- *Die antivirale Therapie sollte analog zu den Empfehlungen bei HCV monoinfizierten Patienten durchgeführt werden (Evidenzgrad IIb)*

Erläuterung

Zur Therapie der HIV/HCV-Koinfektion liegt eine Studie mit einer IFN-freien Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin vor. Hierbei fanden sich SVR-Raten für den HCV-Genotyp 1 von 76% bei 24 Wochen Therapie, beim Genotyp 2 von 88% bei 12 Wochen Therapie, und beim Genotyp 3 von 67% bei 12 Wochen Therapie⁴⁵. Diese SVR-Raten sind vergleichbar mit der Effektivität bei der HCV-Monoinfektion. Studien zur Verlängerung der Therapie bei HCV Genotyp 3 Patienten auf 24 Wochen liegen allerdings nicht vor.

Für die Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir wurde für eine Therapiedauer von 12 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose (n=50) eine SVR 12 von 98% erzielt⁴⁶ (IIb). Vergleichbare Ergebnisse erzielte mit einer SVR von 94% die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin in einer weiteren Phase 2 Studie (n=63), in die auch vortherapierte Patienten und Patienten mit kompensierter Leberzirrhose eingeschlossen wurden⁴⁷ (IIb). Die Therapiedauern in dieser zweiarmigen Studie betragen 12 bzw. 24 Wochen.

Zur Triple-Therapie mit PEG-Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir liegen nur Daten von einer kleinen monozentrischen Studie vor, die ebenfalls im Wesentlichen die Ergebnisse für HCV mono-infizierte Patienten bestätigt⁴⁸.

Für Simeprevir liegen nur Studienergebnisse für eine Kombination mit Interferon und Ribavirin für Genotyp 1 Patienten vor, die für nicht vorbehandelte und Relapse Patienten in etwa den Ergebnissen für Telaprevir entsprechen.

Jedoch kann eine interferonhaltige Therapie mit Simeprevir oder Sofosbuvir auf Grund der damit verbundenen Nebenwirkungen nicht als Behandlungsoption empfohlen werden.

Für Daclatasvir stehen derzeit Studien noch aus, so dass nur Therapieempfehlungen in Analogie zu HCV monoinfizierten Patienten abgegeben werden können.

Therapie bei dekompensierter Leberzirrhose sowie vor und nach Lebertransplantation

Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sowie vor und nach Lebertransplantation werden unter Berücksichtigung der Interferonverträglichkeit (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin über 12-24 Wochen (Evidenzgrad IIb)*
- *Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir +/- Ribavirin nur bei maximal kompensierter Zirrhose für 12-24 Wochen (Evidenzgrad IIb)*
- *Sofosbuvir plus Ribavirin (Evidenzgrad IIb)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12-24 Wochen (Evidenzgrad IIb bzw. V; s.u.)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12-24 Wochen (Evidenzgrad V)*

Erläuterung

Die Behandlung von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose bzw. vor und nach Lebertransplantation sollte in klinisch erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B und C) sowie nach Lebertransplantation wurde in mehreren Studien untersucht^{49, 50}. Dabei zeigte sich eine hohe antivirale Aktivität mit SVR Raten von 86-90% unabhängig von der Therapiedauer. Bei vielen Patienten kam es auch zu einer funktionellen Verbesserung der Leberzirrhose⁵⁰. Allerdings wurden auch einzelne Fälle mit klinischer Verschlechterung einschließlich von Todesfällen trotz effektiver Suppression der HCV Replikation beobachtet. Damit wird die Durchführung einer Therapie mit Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin über 12 Wochen bei der dekompensierten Zirrhose sowie vor und nach Lebertransplantation empfohlen (IIb). In Einzelfällen wie bei Patienten mit mehreren negativen Prädiktoren bzw. Versagen auf eine vorangegangene

Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie ist eine Verlängerung auf 24 Wochen möglich. Die Therapie sollte jedoch nur in einem entsprechend erfahrenen Zentrum erfolgen, da die Sicherheit der Behandlung in Abhängigkeit von Leber- und Nierenfunktion noch nicht ausreichend untersucht wurde.

Für die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir liegen Daten zur Therapie von Patienten ohne Leberzirrhose nach Lebertransplantation vor. Aufgrund ausgeprägter Medikamenteninteraktionen insbesondere mit der immunsuppressiven Therapie waren Dosisanpassungen notwendig⁵¹. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose kann es zur Veränderung der Pharmakokinetik der Substanzen aus der 3-fach DAA-Therapie kommen, weshalb das Regime bei diesen Patienten nicht empfohlen wird.

In einer Studie zum Einsatz einer Therapie von Sofosbuvir und Ribavirin unabhängig vom HCV-Genotyp bis zur Lebertransplantation konnte die Virusreplikation bei allen Patienten effektiv supprimiert werden. Bei 62% der Patienten wurde zudem eine Re-Infektion nach Transplantation verhindert⁵² (IIb). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und entsprechend langer Wartezeit bis zur Lebertransplantation kann ebenfalls unabhängig vom HCV-Genotyp auch eine Therapie mit den oben dargestellten interferon-freien Therapieoptionen über 12-24 Wochen mit dem Ziel einer Viruseradikation (SVR) durchgeführt werden^{19, 53, 54} (I-IIb).

Die Verträglichkeit von Simeprevir bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist bisher nicht hinreichend untersucht, so dass der Einsatz außerhalb von erfahrenen Zentren nicht empfohlen werden kann. Eine Therapieverlängerung in Kombination mit Sofosbuvir auf bis zu 24 Wochen kann im Einzelfall bei Patienten mit negativen Prädiktoren (Child B, Thrombozytopenie, portale Hypertension, Hypalbuminämie) erfolgen.

Für die Gabe von Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir bei Patienten mit kompensierter und dekompensierter Leberzirrhose liegen bisher keine publizierten Daten außerhalb von Fallberichten vor. Im Rahmen von gegenwärtig laufenden großen Anwendungsprogrammen wird Daclatasvir auf Einzelfallbasis für zahlreiche schwer zu behandelnde Patienten eingesetzt und erste Studienergebnisse werden im Laufe des Jahres 2015 erwartet. Aktuell sollte der Einsatz von Daclatasvir bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose nur im Rahmen von klinischen Studien bzw. erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Für die Gabe von Sofosbuvir bzw. Simeprevir in Kombination mit Ribavirin bzw. auch PEG-Interferon nach Lebertransplantation liegen nur relativ wenige Erfahrungen vor ⁵⁵. Ähnliches gilt für die Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir ⁵⁶. Medikamenteninteraktionen sind sorgfältig zu prüfen. Daten zu Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR) und dem Einsatz von Sofosbuvir bzw. Simeprevir liegen bisher nicht vor. Für Daclatasvir gibt es keine Beschränkung hinsichtlich der Nierenfunktion. Eine Therapie sollte in jedem Fall in enger Kooperation mit einem erfahrenen Lebertransplantationszentrum durchgeführt werden.

Virale Resistenzen

Prä-existente oder selektionierte Resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) gegenüber den verschiedenen DAA beeinflussen die antivirale Aktivität der entsprechenden Substanz und können daher mit einer Verringerung der Viruseradikationsrate assoziiert sein.

Für die konventionelle Triple-Therapie von HCV Genotyp 1 infizierten Patienten mit Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin hatte die Präexistenz einer Q80K Variante einen signifikant ungünstigen Einfluss auf die SVR Rate^{24, 25}. Daher ist eine Resistenztestung vor Einsatz dieser Therapie notwendig. Für die Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin weisen erste Daten darauf hin, dass Varianten an Position L159, C316 und V321 der HCV Polymerase mit einer verminderten Effektivität einhergehen könnten⁵⁷.

Bei der interferon-freien Therapie gibt es ebenfalls Evidenzen, dass virale Resistenzen die Viruseradikationsrate beeinflussen. Bei der Kombinationstherapie aus einem Protease- und einem NS5A-Inhibitor (Asunaprevir plus Daclatasvir) bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion, die eine zugelassene interferon-freie Therapie in Japan darstellt, fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne prä-existente virale Resistenzen (38% versus 90%). Die Prävalenz von RAVs lag bei 11% der Patienten⁵⁸.

Für die interferon-freien Therapien aus Sofosbuvir in Kombination mit Simeprevir bzw. Daclatasvir liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der Bedeutung von viralen Resistenzen vor¹¹. Das gleiche gilt für die DAA Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir. Hier wurden bisher nur Sequenzuntersuchungen aus einer kleinen und heterogenen Phase 2 Studie publiziert⁵⁹.

Für die interferon-freie Therapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir liegen umfangreiche Sequenzuntersuchungen an einer großen Zahl von Patienten (n=2323) vor. Insgesamt konnten bei 16% der Patienten RAVs gegenüber Ledipasvir im NS5A Gen vor Therapiebeginn nachgewiesen werden, während für Sofosbuvir vor Therapiebeginn in keinem Fall RAVs im NS5B Gen nachgewiesen wurden. Patienten mit einer HCV Subtyp 1a als auch 1b Infektion zeigten jeweils leicht niedrigere SVR Raten im Falle von prä-existenten RAVs im Vergleich zu Patienten ohne NS5A RAVs (91,6% versus 96,4% und 95,4 versus 98,4%). In Subanalysen stellte sich heraus, dass ein Therapieversagen bei prä-existenten RAVs insbesondere dann beobachtet wurde, wenn zusätzlich die Therapiedauer von 12 auf 8 bei der Ersttherapie bzw. 24 auf 12 Wochen bei der Re-Therapie verkürzt wurde und RAVs mit hohem Resistenzniveau vorlagen. Hier lagen die SVR Raten bei 65-83%⁶⁰.

Bei Patienten mit Therapieversagen auf eine DAA-basierte Therapie sind direkt nach Therapieende bei 72-85% der Patienten RAVs nachweisbar⁵⁸⁻⁶¹. Bei der direkt antiviralen Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir fanden sich in 58% der Fälle RAVs gegenüber allen 3 Wirksubstanzen. Während die Frequenz von RAVs gegenüber den NS3 Protease-Inhibitoren typischerweise nach einigen Monaten unterhalb der Nachweisgrenze von populationsbasierten Sequenzierungsassays abfällt, scheinen RAVs gegenüber den NS5A-Inhibitoren längerfristig zu persistieren⁶¹⁻⁶⁴. Für RAVs gegenüber nicht-nukleosidischen Polymerase-Inhibitoren liegen keine ausreichenden Daten zur Persistenz vor. RAVs gegenüber Sofosbuvir wurden bisher nur bei einzelnen Patienten beobachtet und waren innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar⁶⁵.

Zur Re-Therapie von Patienten nach einer interferon-freien DAA Therapie liegen bisher keine systematischen Daten vor. Bei Patienten mit Therapieversagen auf eine DAA-basierte Therapie wird daher bis zum Vorliegen von Studienergebnissen und dringlicher Indikation zur Re-Therapie eine Behandlung mit einem nicht-kreuzresistenten Regime (Wechsel der Substanzklasse mit Ausnahme nukleotidischer Polymerase-Inhibitoren) ggf. mit Verlängerung der Behandlung auf 24 Wochen und zusätzlicher Gabe von Ribavirin empfohlen.

Eine Untersuchung auf virale Resistenzen bei der HCV Infektion ist nicht standardisiert und stellt bisher keine Routinediagnostik dar. Die Durchführung ist in wenigen spezialisierten Laboren in Deutschland möglich und sollte möglichst im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen erfolgen.

Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen der direkt antiviralen Substanzen

Insgesamt gilt für alle direkt antiviralen Substanzen die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung unter der Behandlung, da keine Zulassung für eine Therapie in der Schwangerschaft vorliegt. Für die Gabe von Ribavirin ist aufgrund der langen Halbwertszeit eine sichere Kontrazeption 6 Monate über das Behandlungsende notwendig.

Sofosbuvir

Das Nebenwirkungsprofil des nukleotidischen Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir ist günstig. In klinischen Studien konnten außer einer erhöhten Rate an leichten Kopfschmerzen keine wesentlichen spezifischen Nebenwirkungen von Sofosbuvir nachgewiesen werden. Insbesondere sind im Vergleich zu den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir keine spezifischen Nebenwirkungen im Bereich Anämie, Haut oder einer Erhöhung des (indirekten) Bilirubins aufgefallen^{19, 33}. Laborchemisch wurde in Einzelfällen eine Erhöhung der CK, der Amylase bzw. der Lipase ohne einen klinischen Hinweis für eine Pankreatitis beobachtet^{19, 33}. Auch das Medikamenteninteraktionspotential von Sofosbuvir ist wesentlich günstiger als bei den Protease-Inhibitoren. Allerdings sind einzelne Medikamenteninteraktionen zu beachten, die der Produktinformation entnommen werden können. Sofosbuvir ist Substrat von P-Glykoprotein, so dass es zu einer Abschwächung der Sofosbuvirkonzentration unter der Gabe von Analeptika, Antikonvulsiva, bestimmten Antibiotika, Tuberkulostatika und Johanniskraut kommen kann (siehe Fachinformation und Medikamenteninteraktion unter www.hep-druginteractions.org/).

Sofosbuvir sollte außerhalb von klinischen Studien nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR) eingesetzt werden, da die Metabolite renal eliminiert werden eine >100% Steigerung der AUC von Sofosbuvir beobachtet wurde und keine Daten zur ggf. notwendigen Dosisanpassung vorliegen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Steigerung der AUC als auch zu einer Entfernung von ca. 18% der verabreichten Sofosbuvir Dosis durch die Dialyse.

Simeprevir

Der NS3 Protease-Inhibitor Simeprevir besitzt ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die Substanzen der ersten Generation Boceprevir und Telaprevir.

Simeprevir führt typischerweise nicht zu einer Anämie. Hautveränderungen aufgrund einer Photosensitivität wurden mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen wie dem Meiden von Sonnenexposition und Sonnenschutzcremes nur selten beobachtet. Weiterhin ist eine leichte Erhöhung des indirekten Bilirubins bekannt, die transient ist und sich bei allen Patienten nach Ende der Therapie zurückbildete durch die gleichzeitige Gabe von Ribavirin aber verstärkt werden kann^{11, 24, 25}. Aufgrund einer Interaktion mit dem Cytochrom P450 System sind unter der Gabe von Simeprevir Medikamenteninteraktionen sorgfältig zu berücksichtigen (siehe Fachinformation und Medikamenteninteraktion unter www.hep-druginteractions.org/). Für Simeprevir liegen keine Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR) bzw. dekompenzierter Leberzirrhose vor, so dass der Einsatz hier außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden kann.

Daclatasvir

Der NS5A-Inhibitor Daclatasvir war in den verschiedenen klinischen Studien sehr gut verträglich, wobei bisher nur wenige Daten für Patienten mit Leberzirrhose vorliegen. Als Hauptnebenwirkungen in der Kombinationstherapie mit Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin wurden Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit berichtet. Dabei wurden keine höhergradigen unerwünschten Effekte oder solche, die zu einem Therapieabbruch führten, beobachtet^{14, 28}.

Daclatasvir ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4 und p-Glykoprotein (p-GP), so dass eine gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von Cytochrom P450 bzw. p-GP aufgrund eines Wirkungsverlustes von Daclatasvir kontraindiziert ist. Weiterhin findet sich eine Inhibition von p-GP, OATP 1B1, OCT1 und BCRP durch Daclatasvir. Insgesamt sind die entsprechenden möglichen Interaktionen bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente zu berücksichtigen (siehe Fachinformation und Medikamenteninteraktionen unter www.hep-druginteractions.org/).

Die Pharmakokinetik von Daclatasvir ist bei Patienten mit leichter und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie Dialyse nicht wesentlich verändert, so dass eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Hämodialyse nicht notwendig ist.

Ledipasvir

Der NS5A-Inhibitor Ledipasvir ist ausschließlich als Kombinationspräparat mit dem Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir erhältlich und erwies sich in den klinischen Studien als sehr gut verträglich. In einer Placebo-kontrollierten Studie fand sich für die Gabe von Sofosbuvir,

Ledipasvir über 12 Wochen lediglich eine leichte Häufung von Kopfschmerzen und Müdigkeit mit milder bis moderater Ausprägung. Ein nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch unter der Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir war in keinem Fall notwendig. Ebenfalls wurden keine relevanten, höhergradigen Laborveränderungen gefunden⁶⁶. Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen (leichte Anämie ggf. mit Hyperbilirubinämie, mögliche Hautausschläge, Pruritus, Schlaflosigkeit und Reizhusten) zu berücksichtigen.

Medikamenteninteraktionen für Sofosbuvir sind zu beachten (siehe oben). Ledipasvir ist ein Inhibitor des P-gp Transporters und des BCRP mit möglicher Hemmung der intestinalen Resorption von anderen Medikamenten. Weiterhin wurde eine leicht induzierende aber auch hemmende Wirkung von Ledipasvir auf verschiedene metabolisierende Enzyme (CYP3A4, CYP2C und UGT1A1) in vitro gefunden. Insgesamt sind die zu erwartenden Medikamenteninteraktion gering. Jedoch ist in jedem Fall eine mögliche Interaktion mit gleichzeitig verabreichten Substanzen und Medikamenten zu beachten (siehe Fachinformation und Medikamenteninteraktionen unter www.hep-druginteractions.org/).

Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz sind zu beachten (siehe oben). Die Pharmakokinetik von Ledipasvir bei Patienten mit leichter und schwerer Niereninsuffizienz war nicht verändert. Daten zu Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Hämodialyse liegen nicht vor.

Paritaprevir/r und Ombitasvir

Der Protease-Inhibitor Paritaprevir, geboosted mit Ritonavir ist ausschließlich als Kombinationspräparat mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir verfügbar. Insgesamt fand sich ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Bei Verwendung in Kombination mit Dasabuvir ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurden Erschöpfung und Übelkeit sowie ein Pruritus als Nebenwirkungen mit im Wesentlichen leichter Ausprägung berichtet. Ein nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch kam bei 0,2% der behandelten Patienten vor. Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen (leichte Anämie ggf. mit Hyperbilirubinämie, mögliche Hautausschläge, Pruritus, Reizhusten und Schlaflosigkeit) zu berücksichtigen.

Die Substanzen Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir sind mit zahlreichen induzierenden und inhibierenden pharmakokinetischen Interaktionen untereinander als auch mit anderen Medikamenten assoziiert, die verschiedene Resorptions- und Metabolisierungswege betreffen (CYP3A4, CYP2C19, CAP2C9, CAP2D6, CAP1A2, OATP,

OCT1, BCRP, P-gp, UGT1A1). Entsprechende Interaktionen und notwendige Dosisanpassungen kommen daher bei zahlreichen Medikamenten vor und sind bei gleichzeitiger Verabreichung zu berücksichtigen (siehe Fachinformation und Medikamenteninteraktionen unter www.hep-druginteractions.org/).

Die Pharmakokinetik von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei Patienten mit leichter und schwerer (CrCl <30ml/min) untersucht. Es fanden sich keine Veränderungen der Exposition, so dass ein Einsatz auch bei schwerer Niereninsuffizienz möglich ist. Daten zur Therapie von Dialysepatienten liegen nicht vor, so dass die mögliche Elimination der Substanzen durch die Dialyse nicht bekannt ist.

Dasabuvir

Der nicht-nukleosidische NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir wird nicht als Monotherapie, sondern ausschließlich in Kombination mit Paritaprevir/r und Ombitasvir verabreicht. Hinsichtlich der Verträglichkeit, von Medikamenteninteraktionen und der Anwendung bei der Niereninsuffizienz wird daher auf die Stellungnahme zu Paritaprevir/r und Ombitasvir verwiesen (siehe oben).

Referenzen

1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:1889-1898.
2. Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M, et al. An Integrated Safety and Efficacy Analysis of > 500 Patients with Compensated Cirrhosis Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without Ribavirin. *Hepatology* 2014;60:239a-239a.
3. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:1879-1888.
4. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:1483-1493.
5. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-92.
6. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-603.
7. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-82.
8. Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, et al. Integrated Efficacy Analysis of Four Phase 3 Studies in HCV Genotype 1a-Infected Patients Treated with ABT450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With or Without Ribavirin. *Hepatology* 2014;60:239a-240a.
9. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-14.
10. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. *Gastroenterology* 2014;147:359-+.
11. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014.
12. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:220a-220a.
13. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. *Hepatology* 2014;60:219a-220a.
14. 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;370:211-221.

15. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N.Engl.J.Med.* 2013;368:34-44.
16. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804-811.
17. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, et al. Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Patients with Hcv Infection: the Quantum Study. *Journal of Hepatology* 2013;58:S346-S346.
18. Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir in combination with simeprevir with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. 21st Conferences on Retroviruses and Opportunistic Infections 2014.
19. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N.Engl.J.Med.* 2013;368:1878-1887.
20. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-2107.
21. Pol S, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Successful retreatment with sofosbuvir of HCV genotype-1 infected patients who failed prior therapy with peginterferon and ribavirin plus 1 or 2 additional direct-acting antiviral agents. *Journal of Hepatology* 2014;60:S23-S23.
22. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, et al. Sofosbuvir in combination with PEG-IFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the Lonestar-2 study. *Hepatology* 2013;58:LB-4.
23. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology* 2014.
24. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014.
25. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014.
26. Vermehren J, Aghemo A, Falconer K, et al. Clinical significance of residual viremia detected by two real-time PCR assays for response-guided therapy of HCV genotype 1 infection. *J Hepatol* 2014;60:913-9.
27. Reddy K, Zeuzem S, zoulim F, et al. A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study. *Hepatol. Int.* 2014;8:S397.

28. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014.
29. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 2011;364:2405-2416.
30. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N.Engl.J Med.* 2011;364:1195-1206.
31. Sarrazin C, Schwendy S, M^uller B, et al. Improved responses to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin by individualizing treatment for 24-72 weeks. *Gastroenterology* 2011;141:1656-1664.
32. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnose und Therapie der Hepatitis C Virus (HCV) Infektion. *Z Gastroenterol* 2010;48:289-351.
33. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N.Engl.J.Med.* 2013;368:1867-1877.
34. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect.Dis.* 2013;13:401-408.
35. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:1993-2001.
36. 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 3 Study. *Hepatology* 2015.
37. Link JO, Taylor JG, Xu LH, et al. Discovery of Ledipasvir (GS-5885): A Potent, Once-Daily Oral NS5A Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Medicinal Chemistry* 2014;57:2033-2046.
38. Cheng G, Peng B, Corsa A, et al. Antiviral Activity and Resistance Profile of the Novel Hcv Ns5a Inhibitor Gs-5885. *Journal of Hepatology* 2012;56:S464-S464.
39. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients with HCV Genotype 3 or 6 Infection. *Hepatology* 2014;60:1274a-1275a.
40. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, et al. All Oral Treatment for Genotype 4 Chronic Hepatitis C Infection with Sofosbuvir and Ledipasvir: Interim Results from the NIAID SYNERGY Trial. *Hepatology* 2014;60:321a-321a.
41. Pol S, Reddy KR, Baykal T, et al. Interferon-Free Regimens of Ombitasvir and ABT-450/r With or Without Ribavirin in Patients With HCV Genotype 4 Infection: PEARL-I Study Results. *Hepatology* 2014;60:1129a-1130a.
42. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naive or treatment-experienced chronic HCV

- genotype 4-infected patients: final results of a phase III trial. *Journal of Hepatology* 2014;60:S535-S535.
43. Lenz O, Vijgen L, Berke JM, et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2-6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J.Hepatol.* 2013;58:445-451.
 44. Ruane PJ, Ain D, Meshrekey R, et al. Sofosbuvir plus ribavirin, an interferon-free regimen, in the treatment of treatment-naïve and treatment-experienced patients with chronic genotype 4 HCV infection. *Journal of Hepatology* 2014;60:S503-S504.
 45. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari J, et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (Photon-1). *Hepatology* 2013;58:313A.
 46. Townsend KS, Osinusi A, Nelson AK, et al. High Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of HCV Genotype 1 in Patients Coinfected With HIV on or off Antiretroviral therapy: Results from The NIAID ERADICATE Trial. *Hepatology* 2014;60:240a-241a.
 47. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 Coinfected Patients Treated with ABT-450/r/Ombitasvir, Dasabuvir and Ribavirin. *Hepatology* 2014;60:1136a-1137a.
 48. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, et al. Sofosbuvir and peginterferon alfa-2a/ribavirin for treatment-naïve genotype 1-4 HCV-infected patients who are coinfecting with HIV. *Infectious Disease Week 2014* 2014:Abstract 2014.
 49. Reddy KR, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Post Transplant Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology* 2014;60:200a-201a.
 50. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology* 2014;60:320a-321a.
 51. Mantry PS, Kwo PY, Coakley E, et al. High Sustained Virologic Response Rates in Liver Transplant Recipients With Recurrent HCV Genotype 1 Infection Receiving ABT-450/r/Ombitasvir plus Dasabuvir Plus Ribavirin. *Hepatology* 2014;60:298a-299a.
 52. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and Ribavirin Prevent Recurrence of HCV Infection After Liver Transplantation: An Open-Label Study. *Gastroenterology* 2015;148:100-U519.
 53. Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype 1 prior null-responder/treatment-naïve patients (Cosmos study): primary endpoint (SVR12) results in patients with metavir F3-4 (Cohort 2). *Journal of Hepatology* 2014;60:S524-S524.
 54. Sulkowski M, Jacobson IM, Ghalib R, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 prior null responders with metavir F0-2: Cosmos study subgroup analysis. *Journal of Hepatology* 2014;60:S4-S4.

55. Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of established recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2013;58:LB-2.
56. Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: Potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Dig Liver Dis* 2014.
57. Donaldson EF, Harrington PR, O'Rear JJ, et al. Clinical evidence and bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir. *Hepatology* 2015;61:56-65.
58. 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.
59. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, et al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. *Hepatology* 2014;60:1134a-1135a.
60. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, et al. Baseline and Post-baseline Resistance Analyses of Phase 2/3 Studies of Ledipasvir/Sofosbuvir +/- RBV. *Hepatology* 2014;60:1128a-1128a.
61. Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2014.
62. Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Journal of Hepatology* 2011;54(Suppl. 1):S4-S4.
63. Reddy KR, Pol S, Thuluvath PJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with daclatasvir-based regimens in phase 2 and 3 studies. *Hepatology* 2014;60:1154a-1155a.
64. Howe AY, Long JM, Thompson S, et al. Analysis of the Durability of Response and Persistence of Resistance Associated Variants during Long Term Follow Up after Boceprevir plus Pegylated Interferon/Ribavirin Therapy-3 Year Analysis. *Hepatology* 2013;58:1095a-1095a.
65. Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N, et al. Infrequent Development of Resistance in Genotype 1-6 Hepatitis C Virus-Infected Subjects Treated With Sofosbuvir in Phase 2 and 3 Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59:1666-1674.
66. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination is Safe and Efficacious in Cirrhotic Patients Who Have Previously Failed Protease-Inhibitor Based Triple Therapy. *Hepatology* 2014;60:1270a-1271a.