

Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften:

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, Dietrich Hüppe⁶, Michael Manns⁷, Stefan Mauss⁸, Jörg Petersen³, Karl-Georg Simon⁹, Ingo van Thiel¹⁰, Heiner Wedemeyer⁷, 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

⁶Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne, Wiescherstr. 20, 44623 Herne

⁷Medizinische Hochschule Hannover

⁸Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie, Grafenberger Allee 128a, 40237 Düsseldorf

⁹MVZ für Gastroenterologie und Hepatologie, Franz-Kail-Str. 2, 51375 Leverkusen

¹⁰Deutsche Leberhilfe e.V., Krieler Str. 100, 50935 Köln

Interessenskonflikte:

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

Dietrich Hüppe	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von MSD, Janssen, Roche, BMS, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Abbvie, Gilead, Falk.
Michael Manns	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von 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, Achillon, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, MSD-Merck, Novartis, Roche, Siemens. 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, Novartis, Roche.

Präambel

Mit der Zulassung neuer direkt antiviral wirksamer Medikamente kommt es zu einer wichtigen Erweiterung des Spektrums der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Infektion. Neben einer Verbesserung der dauerhaften virologischen Ansprechraten bei gleichzeitig verkürzter Therapiedauer für konventionelle PEG-Interferon / Ribavirin basierte Triple-Therapien stehen auch hocheffektive, kurze und nebenwirkungsarme Interferon-freie Therapiemöglichkeiten für bestimmte Patientengruppen zur Verfügung.

Vor diesem Hintergrund kann eine Triple-Therapie aus PEG-Interferon, Ribavirin und den Proteaseinhibitoren Boceprevir bzw. Telaprevir nicht mehr als Standardtherapie empfohlen werden.

Die folgenden Empfehlungen gelten für Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C, sind bis zur Zulassung weiterer Therapiemöglichkeiten gültig und werden im Verlauf mit der Verfügbarkeit neuer Substanzen zeitnah aktualisiert.

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: Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen

Protease-Inhibitoren

Simeprevir (SMV): Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4

Telaprevir (TVR): Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1 (nicht mehr als Standardtherapie empfohlen)

Boceprevir (BOC): Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1 (nicht mehr als Standardtherapie empfohlen)

NS5A-Inhibitoren

Daclatasvir (DCV) Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 4

Nicht-nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

Bisher keine

Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

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

Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime und Effektivität bei den verschiedenen HCV-Genotypen

Therapie	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
PEG-Interferon + Ribavirin + Sofosbuvir	x	x	x	x	x	x
PEG-Interferon + Ribavirin + Simeprevir	(x)			(x)		
PEG-Interferon + Ribavirin + Daclatasvir				(x)		
Sofosbuvir + Ribavirin	(x)	x	x	(x)	x	x
Sofosbuvir + Simeprevir +/- Ribavirin	x			x		
Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirin	x	(x)	x	x		

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) und Daclatasvir (bzw. BMS790052).

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
- Daclatasvir plus PEG-Interferon und Ribavirin: Phase 3
- Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin: unkontrollierte Phase-2-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 zugrunde liegt.

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.

In den Empfehlungen wird dabei nicht notwendigerweise die Nutzenbewertung des GBA berücksichtigt. Dies bezieht sich insbesondere auf Konstellationen, bei denen der GBA mit "Zusatznutzen ist nicht belegt" bewertet bzw. solche, zu denen der GBA keine Stellungnahme hinsichtlich eines Zusatznutzens abgegeben hat:

- SOF + PEG-IFN/Ribavirin bei PEG-IFN/Ribavirin vorbehandelten Patienten mit dem HCV Genotyp 1 (Zusatznutzen nach GBA nicht belegt).

Hier liegen überzeugende Modellierungen bzw. Daten von Patienten nach Versagen einer PEG-IFN/Ribavirin Vortherapie in Kombination mit mindestens einer direkt antiviralen Substanz vor (s.u.).

- SOF + PEG-IFN/Ribavirin bei therapie-naiven oder vorbehandelten Patienten mit dem HCV Genotyp 3, 4, 5 oder 6 (Zusatznutzen nach GBA nicht belegt).

Hier liegen Studiendaten zu allen HCV Genotypen vor, auch wenn aufgrund des seltenen Vorkommens die Patientenzahlen teilweise sehr klein sind und nicht für alle HCV Genotypen alle Vortherapiekonstellationen untersucht wurden. Zudem ist die 12-wöchige Therapie mit SOF + PEG-IFN/Ribavirin bei entsprechender IFN-Verträglichkeit auch kostengünstiger als eine alternative 24-wöchige IFN-freie Therapie mit SOF plus Ribavirin (s.u.).

- SOF + PEG-IFN/Ribavirin bei BOC bzw. TVR plus PEG-IFN/Ribavirin vorbehandelten Patienten mit dem HCV Genotyp 1 (keine Bewertung durch den GBA).

Hier liegen erste Daten einer entsprechenden Studie vor (s.u.).

- SOF + Ribavirin bei therapie-naiven oder vorbehandelten Patienten mit dem HCV Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (keine Bewertung durch den GBA).

Hier liegen teilweise klinische Studiendaten vor. Für zahlreiche Patienten vor und nach Lebertransplantation stellt die Gabe von SOF und Ribavirin zudem die einzige Therapiemöglichkeit und in vielen Fällen eine lebensrettende Maßnahme dar. Für Patienten mit den seltenen HCV Genotypen 5 und 6 ist die Kombinationstherapie aus SOF und Ribavirin die einzige IFN-freie und damit im Falle einer IFN-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation die einzige Therapieoption.

Darüber hinaus liegt für die Kombinationstherapie aus SMV/SOF bzw. DCV/SOF bisher keine Nutzenbewertung des GBA vor.

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

Weitere zu erwartende Medikamente

Im November / Dezember 2014 ist mit der Zulassung des NS5A-Inhibitors Ledipasvir in Kombination mit Sofosbuvir zu rechnen. Anfang 2015 werden voraussichtlich 3 weitere Substanzen für eine antivirale Vielfachkombinationstherapie (Protease-Inhibitor ABT-450/r, NS5A-Inhibitor Ombitasvir, nicht-nukleosidischer Polymerase-Inhibitor Dasabuvir +/- Ribavirin) folgen. Mit diesen Substanzen werden sich die Therapiemöglichkeiten nochmals erweitern und für beide Therapieregime liegen Daten von großen Phase-3-Studienprogrammen vor.

Bei der Beratung eines Patienten mit chronischer Hepatitis C für eine antivirale Therapie sollten die in Kürze zu erwartenden weiteren Medikamentenzulassungen berücksichtigt werden.

Versagen auf eine SOF-basierte Therapie

Patienten mit einem Therapieversagen auf eine SOF-basierte Therapie (SOF + PEG-IFN/Ribavirin, SOF + Ribavirin, SOF/SMV +/- Ribavirin, SOF/DCV +/- Ribavirin) wurden bisher nicht 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. Eine kostenfreie Resistenztestung ist im Labor der Med. Klinik 1 des Klinikums der Goethe-Universität, Frankfurt am Main möglich (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, email sarrazin@em.uni-frankfurt.de).

Indikation zur Therapie

Die chronische Hepatitis C stellt grundsätzlich eine Indikation zur antiviralen Therapie dar.

Die Dringlichkeit zur antiviralen Therapie sollte vor dem Hintergrund der aktuell und in Zukunft zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen beurteilt werden. Das Stadium der Lebererkrankung, der HCV Geno-/Subtyp, die Präsenz präexistenter HCV-Resistenzvarianten und die Vortherapie 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.

- Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion wird für Ende 2014 bzw. Anfang 2015 die Zulassung robuster Interferon-freier Therapieregime erwartet. Für einen Teil der Patienten wird voraussichtlich bei einer Therapiedauer von 12 Wochen ein Verzicht auf Ribavirin und für bestimmte Subgruppen eine Verkürzung der Therapiedauer auf 8 Wochen möglich sein.
- Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion steht bereits aktuell mit Sofosbuvir plus Ribavirin eine effektive Interferon-freie Therapie zur Verfügung. Eine wesentliche Steigerung der Heilungsraten (SVR) durch die Zulassung weiterer Substanzen ist nicht zu erwarten.
- Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion steht neben der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin mit der Zulassung von Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir eine weitere interferon-freie Therapiemöglichkeit zur Verfügung.
- Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion stehen mit der Kombination von Sofosbuvir mit Simeprevir bzw. mit Daclatasvir Interferon-freie Therapieregime zur Verfügung, die gegenwärtig in Studien evaluiert werden. Weitere Kombinationstherapien befinden sich in der klinischen Prüfung.
- Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion wird in der nächsten Zeit keine Zulassung neuer Therapieregime auf der Grundlage von spezifischen Studien erwartet.

Empfehlungen für eine aktuelle antivirale Therapie:

HCV-Genotyp 1:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion werden unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, viraler Resistenzen, des Zirrhosestatus, der Dringlichkeit der Behandlung und der individuellen Interferonverträglichkeit (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib, IIb bzw. V)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen bei Interferon-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikationen (Evidenzgrad IIb)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 bzw. 24 Wochen (Evidenzgrad IIb bzw. V)*

Erläuterungen:

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 (1, 2) (Ib). In der Subgruppe der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose lag die SVR-Rate mit ca. 80% etwas niedriger (1). 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 Genotyp und wird daher nicht empfohlen (2).

Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

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). Für Patienten mit Interferon-Kontraindikation ist auch die Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin für eine Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen (IIb). Die Response auf diese Therapie ist jedoch sehr variabel, so dass vor dem Hintergrund besserer Therapieoptionen (siehe unten) eine Re-Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin außerhalb der Lebertransplantationsindikation bzw.

Kontraindikationen für Simeprevir bzw. Daclatasvir nicht empfohlen wird. 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) (3) und bei HCV-Genotyp-2/3-Infektion durchgeführt und war mit einer hohen SVR Rate assoziiert (>80%) (4) (IIb). Daten zu Effektivität einer Therapieverlängerung auf 24 Wochen liegen nicht vor, weshalb dieses Vorgehen nicht empfohlen wird.

Re-Therapie nach Boceprevir- oder Telaprevir-basierter Triple-Therapie

Eine Triple-Therapie mit Sofosbuvir stellt grundsätzlich eine Therapieoption für diese Patienten dar, da Sofosbuvir keine Kreuzresistenz gegenüber Proteaseinhibitoren aufweist. Kontrollierte Studien zur Effektivität der Sofosbuvir-Tripletherapie bei Patienten mit Therapieversagen nach Protease-inhibitor-basierter Therapie fehlen jedoch. Eine SVR-Rate von 74% konnte kürzlich im Rahmen einer Interimsanalyse einer kleinen prospektiven Studie (n=50) nachgewiesen werden (3) (IIb). Eingeschlossen wurden Patienten, die keine SVR auf eine Vortherapie mit mindestens einem Protease-Inhibitor (GS-9451 oder GS-9256) in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin und ggf. weiteren direkt antiviralen Substanzen erreicht hatten (48% mit Relapse) und anschließend über 12 Wochen eine Sofosbuvir-basierte Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin erhielten (3). Für den NS5A-Inhibitor Daclatasvir liegt in Kombination mit Sofosbuvir eine Studie mit Patienten mit Therapieversagen auf die Gabe von Boceprevir bzw. Telaprevir vor, die eine SVR-Rate von über 90% erzielt hat (5, 6) (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) oder in Einzelfällen bei Kontraindikationen gegenüber der Gabe von Simeprevir bzw. Daclatasvir nicht empfohlen (7-9) (IIb).

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 konnten 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 verkürzen (10-12). 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 alternativen 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 (13).

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 wird der Einsatz der Simeprevir, PEG-IFN/Ribavirin Tripletherapie nur bei fehlender Q80K-Variante empfohlen (IIb). Eine kostenfreie Resistenztestung ist im Labor der Med. Klinik 1 des Klinikums der Goethe-Universität, Frankfurt am Main möglich (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, email sarrazin@em.uni-frankfurt.de).

Zusammenfassend kann aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen sowie fehlender relevanter Kostenersparnis die konventionelle Triple-Therapie aus Simeprevir plus PEG-Interferon und Ribavirin nicht als Standardtherapie 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 bei langer Dauer, hohem Nebenwirkungspotential und geringer Effektivität nicht empfohlen wird (14) (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.

Sofosbuvir und Simeprevir +/- Ribavirin

Ersttherapie oder Re-Therapie nach PEG-Interferon/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. 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 (15). 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%). Bis zum Vorliegen der Ergebnisse von laufenden größeren Phase-3-Studien wird bei bestehenden Voraussetzungen für die Therapie die Gabe von Sofosbuvir und Simeprevir über 12 Wochen als Erst- oder Re-Therapie bei Genotyp-1-Patienten empfohlen. Bei entsprechender Verträglichkeit kann die zusätzliche Gabe von Ribavirin erwogen werden. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen wird bei fehlender Evidenz einer höheren Wirksamkeit auch für Subgruppen mit möglichen negativen Prädiktoren für das Therapieansprechen (z.B. kompensierte Leberzirrhose) nicht generell empfohlen (15) Ausnahmen können Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose (Child B, Thrombopenie, portale Hypertension, Hypalbuminämie) darstellen (s.u.).

Eine Resistenzanalyse soll bei Interferon-freier Genotyp-1a-Infektion vor Einleitung der Therapie in Betracht gezogen werden und kann kostenfrei im Labor der Med. Klinik 1, Frankfurt am Main durchgeführt werden (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, email sarrazin@em.uni-frankfurt.de).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Mit der Zulassung von Daclatasvir wird das Spektrum der direkt antiviralen Therapie der HCV-Infektion erstmals um die Substanzklasse der NS5A-Inhibitoren erweitert, bei der grundsätzlich keine Kreuzresistenzen mit NS3 Protease-Inhibitoren der ersten (Boceprevir, Telaprevir) und zweiten Generation (Simeprevir) vorhanden sind.

Ähnlich wie für die IFN-freie Therapie mit Simeprevir und Sofosbuvir liegen allerdings auch für die Kombinationstherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir klinische Daten bisher lediglich aus wenigen, relativ kleinen Phase-2-Studien vor (5).

Eine grundsätzliche Einschränkung der Zulassung für Patienten mit IFN-Unverträglichkeit bzw. IFN-Kontraindikationen und hoher Therapiedringlichkeit liegt nicht vor. Allerdings wurden generell keine Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Leberzirrhose in die abgeschlossenen Studien eingeschlossen, so dass die Wirksamkeit der Therapie und die optimale Therapiedauer bis zum Vorliegen von Ergebnissen aus weiteren noch laufenden Studien hier nicht bekannt sind (5).

Die Bedeutung von prä-existenten resistenten Varianten im Bereich des NS5A-Proteins für ein Therapieversagen bzw. eine Reduktion der SVR-Chance beim Einsatz von Daclatasvir sind nicht hinreichend untersucht. Die Prävalenz von prä-existenten Varianten im Bereich des NS5A-Gens liegen bei ca. 15% und in großen Phase-3-Studien fand sich ein Trend zu einem etwas häufigerem virologischen Rückfall beim

Vorliegen von prä-existenten Resistenzen (6, 16, 17). Eine kostenfreie Resistenztestung ist im Labor der Med. Klinik 1 des Klinikums der Goethe-Universität, Frankfurt am Main möglich (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, email sarrazin@em.uni-frankfurt.de).

Ersttherapie

Bei der Ersttherapie von Patienten ohne Leberzirrhose mit dem NS5A-Inhibitor Daclatasvir 60mg einmal täglich und dem nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir 400mg einmal täglich mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin erreichten insgesamt 43 von 44 Patienten bei einer 12-wöchigen und 77 von 82 Patienten bei einer 24-wöchigen Gabe einen SVR (98% bzw. 94%). Damit erscheint eine Therapiedauer von 12 Wochen ausreichend und die zusätzliche Gabe von Ribavirin bei fehlendem Effekt auf die Heilungsrate als verzichtbar (5).

Klinische Daten zur Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose liegen bisher nicht vor. Diese Patientengruppe wird aktuell in einer laufenden Phase-3-Studie untersucht. Erste Ergebnisse werden auf dem amerikanischen Leberkongress im November erwartet.

Daher wird die Therapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose als eine Therapieoption empfohlen (IIb).

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann im Einzelfall eine Kombinationstherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir über maximal 24 Wochen empfohlen werden (V). Dabei sollten die Ergebnisse der laufenden Studien hinsichtlich einer möglicherweise ausreichenden Therapiedauer von 12 Wochen im Verlauf zur Beurteilung der optimalen Therapiedauer einbezogen werden, die voraussichtlich im November 2014 vorgestellt werden.

Der mögliche Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Ribavirin kann aus der vorliegenden kleinen Phase-2-Studie nicht abschließend beurteilt werden, so dass Ribavirin je nach Verträglichkeit zusätzlich gegeben werden kann (V).

Re-Therapie nach PEG-Interferon plus Ribavirin

Klinische Studiendaten zur Therapie von Patienten mit Daclatasvir und Sofosbuvir nach Versagen einer vorangegangenen Behandlung mit PEG-Interferon und Ribavirin liegen bislang nicht vor. Aufgrund der hohen Heilungsraten bei therapie-naiven Patienten (94-98%) als auch bei Patienten mit einem Versagen auf eine Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir ohne Leberzirrhose erscheint eine hohe

Effektivität auch bei dieser Patientengruppe als sehr wahrscheinlich (5). Daher kann eine Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose nach Versagen einer dualen Kombinationstherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin als eine Therapieoption empfohlen werden (V).

Für Patienten mit Leberzirrhose und für die zusätzliche Gabe von Ribavirin wird auf den Kommentar bei der Ersttherapie verwiesen.

Re-Therapie nach Boceprevir / Telaprevir Triple Therapie

Für Patienten mit Versagen auf eine vorangegangene Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir standen bisher keine geprüften Therapieoptionen zur Verfügung. Bei einer Re-Therapie mit dem nukleosidischen Polymeraseinhibitor Sofosbuvir in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Daclatasvir wird aufgrund fehlender Kreuzresistenzen eine hohe antivirale Effektivität sichergestellt. In der entsprechenden Phase-2-Studie konnte bei 40 von 41 Patienten unabhängig vom Nachweis von Resistenzen im Bereich der NS3 Protease und unabhängig von der zusätzlichen Gabe von Ribavirin ein SVR erreicht werden (98%) (5). Allerdings wurde bisher nur eine Therapiedauer von 24 Wochen untersucht und Patienten mit einer Leberzirrhose waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Nach Therapieversagen auf eine Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir wird bei Patienten ohne Leberzirrhose eine Kombinationstherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir empfohlen (IIb). Bei der Therapiedauer sollten in Äquivalenz zur Situation der therapie-naiven Patienten 12 Wochen ausreichend sein.

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir über bis zu 24 Wochen durchgeführt werden (V).

Insgesamt sollten dabei die Ergebnisse der laufenden Studien hinsichtlich einer ausreichenden Therapiedauer von 12 Wochen, die voraussichtlich im November 2014 vorgestellt werden, einbezogen werden. Damit besteht die Möglichkeit, die Dauer der Behandlung unter der laufenden Therapie nach den Studienergebnissen ggf. auf 24 Wochen zu verlängern bzw. auf 12 Wochen zu verkürzen.

PEG-Interferon + Ribavirin + Daclatasvir

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 (18). 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 (18). 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.

Simeprevir + Daclatasvir

Mit der Verfügbarkeit von Simeprevir und Daclatasvir wäre auch eine Kombination der 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 Rate bei nicht vorthera-pierten Patienten aufgrund zahlreicher Virusdurchbrüche bei lediglich 67% (19). 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 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 (20-23).

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)*

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) (1, 24).

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 (IIb) (24).

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 darstellt (4, 25) (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 (5). 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 (24), 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 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 (23).

Genotyp 3:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, des Leberfibrosestadiums und der Interferonverträglichkeit (siehe Erläuterungen) folgende

Therapieoptionen empfohlen:

- *Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb)*
- *Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten mit Leberzirrhose (Evidenzgrad V)*

Erläuterung:

Sofosbuvir-basierte Therapie

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

Hier liegt eine Zulassung sowohl für eine Dreifachtherapie mit PEG-Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen als auch für eine duale Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen vor.

In den entsprechenden Studien mit der konventionellen Triple-Therapie wurde jeweils eine kleine Zahl therapie-naiver nicht-zirrhotischer bzw. vor-therapierter Patienten einschließlich solcher mit Leberzirrhose behandelt (4, 25) (IIb). In den größeren Studien zur interferon-freien dualen Therapie wurden therapie-naive als auch therapieerfahrene Patienten ohne und mit Leberzirrhose untersucht (1, 24, 26) (Ib). Ein direkter Vergleich IFN-basierten mit der 24-wöchigen IFN-freien Therapie im Rahmen einer prospektiv, randomisierten Studie liegt nicht vor.

Auf der Grundlage der Patientencharakteristika zeigt sich insgesamt eine Gleichwertigkeit der konventionellen Triple-Therapie mit der IFN-freien Therapie bei allen therapie-naiven Patienten sowie bei der Re-Therapie von nicht-zirrhotischen Patienten. Hier kann zwischen den beiden Therapieoptionen auf der Grundlage der Interferonverträglichkeit gewählt werden.

Vortherapierte Patienten mit einer Leberzirrhose scheinen dagegen bei kleinen Patientenzahlen möglicherweise von einer Interferon-haltigen Triple-Therapie im Vergleich zur längeren Interferon-freien Therapie zu profitieren (SVR 83% versus 61%), so dass aktuell bei entsprechender Verträglichkeit die Triple-Therapie über 12 Wochen empfohlen wird (1, 4) (IIb).

Bei entsprechender Interferon-Unverträglichkeit sollte eine interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen durchgeführt werden. Hier liegen Studiendaten zur Erst- und Re-Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer SVR-Rate von 85-94% bei fehlender Leberzirrhose vor (26) (Ib). Bei Patienten mit Leberzirrhose lag die Heilungsrate bei therapie-naiven Patienten bei 92% während sie bei der Re-Therapie mit 60% deutlich niedriger war. Hier ist eine Effektivität bei längerer Behandlung als 16 Wochen bislang nicht gesichert (24).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

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

Für die HCV-Genotyp-3-Infektion liegen aktuell 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 einen SVR erreichen konnten (5).

Insgesamt ist die Datenlage für die Genotyp 3 Infektion und den verschiedenen Therapieoptionen insbesondere für Patienten mit Leberzirrhose begrenzt. Die Triple-Therapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin über 12 Wochen wurde bei 24 Patienten (davon 12 mit Zirrhose) untersucht (4). Für die IFN-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen wurden insgesamt 250 Patienten eingeschlossen (davon 58 mit Zirrhose) (26). Die Heilungsraten für therapie-naive und vortherapierte Patienten ohne Leberzirrhose lagen dabei bei 83 bis 94%. Daher sollte entweder die konventionelle Triple-Therapie mit PEG-Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen oder die IFN-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen durchgeführt werden. Eine zusätzliche Gabe von Daclatasvir bei der IFN-freien Therapie über 24 Wochen erscheint nicht gerechtfertigt (V).

Für Patienten mit Leberzirrhose sind die Daten für Sofosbuvir plus Ribavirin entweder sehr begrenzt (nicht vorbehandelt, n=13) oder die SVR-Rate unbefriedigend (vorbehandelt, n=45 mit einer SVR von 60%), so dass in diesen Fällen eine IFN-freie Behandlung mit Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin über 24 Wochen durchgeführt werden kann (V) (26). Auch hier werden in aktuell laufenden Studien eine mögliche Therapiedauer von 12 Wochen und die Notwendigkeit der Gabe von Ribavirin untersucht. Die Präsentation erster Ergebnisse wird für November 2014 erwartet.

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%) (23). 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 (23). 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.

Genotyp 4:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion werden unter Berücksichtigung der Interferonverträglichkeit, des Vortherapiestatus und der Dringlichkeit zur Behandlung (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib bzw. V)*
- *Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin für 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen bei Interferon-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikationen (Evidenzgrad V)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 bzw. 24 Wochen (Evidenzgrad V)*

Erläuterung:

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 (1) (Ib). In Analogie zur Situation beim Genotyp 1 ist das dauerhafte virologische Ansprechen bei Leberzirrhose vermutlich etwas verringert. Ebenfalls in Analogie zum Genotyp 1, bei der eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen in Phase-2-Studien nicht zu einer Steigerung der SVR-Rate bei Patienten mit negativen Prädiktoren (fortgeschrittene Leberfibrose, hohe Ausgangsviruslast, fehlender IL28B CC Genotyp) führte, wird die Verlängerung der Therapie nicht empfohlen (2).

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%) (4). Grundsätzliche Überlegungen zur hohen Effektivität der Triple-Therapie bei therapie-naiven Patienten (>90% SVR), bei denen ja Patienten eingeschlossen waren, die auf

eine duale 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 (1, 4, 25). 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). Auch hier liegen keine Daten zu einer Therapieverlängerung auf 24 Wochen vor, weshalb dieses Vorgehen nicht empfohlen wird.

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. Die längere Therapie zeigte somit einen Trend zu höheren SVR-Raten (27) (IIb). Sowohl für Patienten mit Interferon-Verträglichkeit als auch solchen mit Interferon-Unverträglichkeit bestehen alternative Behandlungsoptionen mit 12-wöchiger Therapiedauer (konventionelle Sofosbuvir-basierte Triple-Therapie bzw. Sofosbuvir plus Simeprevir oder Daclatasvir), weshalb die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin nicht allgemein empfohlen wird.

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) (28) (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) möglich (28). 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 untersucht (29). Eine kostenfreie Resistenztestung ist im Labor der Med. Klinik 1 des Klinikums der Goethe-Universität, Frankfurt am Main möglich (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, email sarrazin@em.uni-frankfurt.de). Insgesamt kann die Simeprevir-basierte Triple-Therapie aufgrund der robusteren Patientenzahlen (n=107) als Alternative zur Sofosbuvir-basierten Triple-Therapie (n=28) trotz der längeren Therapiedauer durchgeführt 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-Vorthherapie 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) (28). Das Vorliegen einer Leberzirrhose war ein zusätzlicher negativer Prädiktor (28). Aufgrund der langen Therapiedauer, den damit assoziierten zahlreichen Nebenwirkungen und der beschränkten Wirksamkeit wird diese Therapie nicht empfohlen.

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 (28, 29). Ergebnisse entsprechender Studien mit Simeprevir und Sofosbuvir beim Genotyp 4 liegen bisher nicht vor. Eine Therapie von HCV-Genotyp-4-Patienten kann daher bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit von Interferon-alfa sowie hoher Dringlichkeit der antiviralen Therapie entsprechend den Erläuterungen beim Genotyp 1 durchgeführt werden (V). 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 sind nicht hinreichend untersucht (29). Eine kostenfreie Resistenztestung ist im Labor der Med. Klinik 1 des Klinikums der Goethe-Universität, Frankfurt am Main möglich (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, email sarrazin@em.uni-frankfurt.de).

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) (18).

In Einzelfällen kann die Daclatasvir-basierte Triple-Therapie über 24 Wochen bei entsprechendem anhaltendem raschen virologischen Ansprechen bei Patientenzahlen oberhalb des anekdotischen Niveaus (n=82) bei Versagen anderer Therapien durchgeführt werden (V).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Ähnlich wie bei Simeprevir wurde eine IFN-freie Therapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion bisher nicht untersucht. 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 (5).

Eine Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 bis 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion kann daher bei hoher Dringlichkeit der antiviralen Therapie entsprechend den Erläuterungen beim Genotyp 1 durchgeführt werden, bis weitere Studiendaten vorliegen (V).

Die Bedeutung und Häufigkeit der Genotyp-4-Subtypen als auch von viralen Varianten im Bereich des NS5A Proteins für das virologische Therapieversagen sind nicht hinreichend untersucht. Eine kostenfreie Resistenztestung ist im Labor der Med. Klinik 1 des Klinikums der Goethe-Universität, Frankfurt am Main möglich (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, email sarrazin@em.uni-frankfurt.de).

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.

Genotyp 5 und 6:

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

- *Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Sofosbuvir plus Ribavirin für 12-24 Wochen (Evidenzgrad V)*

Erläuterung:

Alle Patienten mit einer Infektion mit einem der 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 Therapieansprechen (1) (Ib). Studien zur Behandlung von Patienten mit Versagen einer PEG-Interferon/Ribavirin Vortherapie liegen nicht vor. Die Wirksamkeit anderer direkt antiviraler Substanzen für die Genotypen 5 und 6 ist nicht ausreichend validiert. Eine Triple-Therapie mit PEG-IFN, Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen ist daher unabhängig vom Vortherapiestatus die empfohlene Therapie für diese kleine Patientengruppe.

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.

Bei Patienten mit Kontra-Indikationen bzw. Unverträglichkeit gegenüber Interferon-alfa kann trotz fehlender Studien eine alleinige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12-24 Wochen auf der Grundlage einer pangenotypischen antiviralen Aktivität von Sofosbuvir als einzige zur Verfügung stehende IFN-freie Therapieoption durchgeführt werden (V).

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 Therapie (30). Diese SVR-Raten sind vergleichbar mit der Effektivität bei der HCV-Monoinfektion.

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 bestätigt (31).

Deshalb kann bei entsprechender Dringlichkeit je nach Interferon-Verträglichkeit eine Interferon-freie bzw. -haltige Therapie mit Sofosbuvir empfohlen werden.

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 auf Grund der längeren Therapiedauer (24 – 48 Wochen) und den damit verbundenen Nebenwirkungen verglichen mit Sofosbuvir nicht als Standardtherapie empfohlen werden.

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

Therapie vor und nach Lebertransplantation sowie bei dekompensierter Leberzirrhose

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

- *Sofosbuvir plus Ribavirin (Evidenzgrad IIb)*
- *Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb)*
- *Sofosbuvir plus Simeprevir +/- Ribavirin für 12-24 Wochen (Evidenzgrad IIb)*

Erläuterung

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 verhindert (32) (IIb). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und entsprechend langer Wartezeit bis zur Lebertransplantation kann ebenfalls unabhängig vom HCV-Genotyp auch eine Triple-Therapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin über 12 Wochen mit dem Ziel einer Viruseradikation (SVR) durchgeführt werden (1) (Ib). Weiterhin steht für Patienten mit einer Genotyp-1- oder -4-Infektion und kompensierter Leberzirrhose bei Interferon-Kontraindikationen bzw. -Unverträglichkeit die interferon-freie Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Simeprevir mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin zur Verfügung, bei der ebenfalls das Ziel einer Viruseradikation und definierter Therapiedauer (s.o.) mit hoher Wahrscheinlichkeit erreicht werden kann (33, 34) (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 auf bis zu 24 Wochen kann im Einzelfall bei Patienten mit negativen Prädiktoren (Child B, Thrombozytopenie, portale Hypertension, Hypalbuminämie)) durchgeführt werden. 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 noch im Laufe des Jahres 2014 erwartet. Aktuell sollte der Einsatz von Daclatasvir bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose nur im Rahmen von klinischen Studien bzw. erfahren 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 (35). Ähnliches gilt für die Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir (36). 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.

Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen der direkt antiviralen Substanzen

Sofosbuvir

Das Nebenwirkungsprofil des nukleotidischen Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir ist günstig. In klinischen Studien konnten keine wesentlichen spezifischen Nebenwirkungen von Sofosbuvir nachgewiesen werden, die über die bekannten Nebenwirkungen der Kombinationspartner PEG-Interferon bzw. Ribavirin hinausgingen. 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 (1, 24). Laborchemisch wurde in Einzelfällen eine Erhöhung der Amylase bzw. der Lipase ohne einen klinischen Hinweis für eine Pankreatitis beobachtet (1, 24).

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 und Johanniskraut kommen kann). Sofosbuvir sollte außerhalb von klinischen Studien nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR) eingesetzt werden, da die Metabolite renal eliminiert werden und keine Daten zur Dosisanpassung vorliegen.

Simeprevir

Der NS3 Protease-Inhibitor Simeprevir besitzt ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die Erstgenerationssubstanzen 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 relativ 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, 12, 15). 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 keine 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 (5, 18).

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/).

Referenzen

1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian

- GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N.Engl.J.Med.* 2013;368:1878-1887.
2. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, Bernstein DE, Afdhal N, Vierling JM, Gordon SC, Anderson JK, Hyland RH, Dvory-Sobol H, An D, Hindes RG, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Nelson DR, Jacobson IM. 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.
 3. Pol S, Sulkowski M, Hassanein T, Gane E, Liyun N, Ho H, Kanwar B, Brainard D, Subramanian M, Symonds WT, McHutchison JG, Bennett M, Jacobson IM. 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.
 4. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, Hyland RH, An D, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. 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.
 5. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinesrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:211-221.
 6. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:1483-1493.
 7. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hindes RG, Berrey MM. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N.Engl.J.Med.* 2013;368:34-44.
 8. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, Kohli A, Barrett L, Proschan M, Herrmann E, Shivakumar B, Gu W, Kwan R, Teferi G, Talwani R, Silk R, Kotb C, Wroblewski S, Fishbein D, Dewar R, Highbarger H, Zhang X, Kleiner D, Wood BJ, Chavez J, Symonds WT, Subramanian M, McHutchison J, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottlilil S. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804-811.
 9. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, Rodriguez-Torres M, Lawitz EJ. 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.

10. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Scott J, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. 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.
11. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. 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.
12. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. 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.
13. Vermehren J, Aghemo A, Falconer K, Susser S, Lunghi G, Zeuzem S, Colombo M, Weiland O, Sarrazin C. Clinical significance of residual viremia detected by two real-time PCR assays for response-guided therapy of HCV genotype 1 infection. *J Hepatol* 2014;60:913-919.
14. Reddy K, Zeuzem S, zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil F, Andreone P, George J, Dammers E, Fu M, Kurland D, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Verbinnen T, Jessner W. 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 ATAIN study. *Hepatol. Int.* 2014;8:S397.
15. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. 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-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014.
16. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Brau N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:1889-1898.
17. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:1879-1888.
18. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, Tatum HA, Waked I, Esmat G, Lawitz EJ, Rustgi VK, Pol S, Weis N,

- Pockros PJ, Bourliere M, Serfaty L, Vierling JM, Fried MW, Weiland O, Brunetto MR, Everson GT, Zeuzem S, Kwo PY, Sulkowski M, Brau N, Hernandez D, McPhee F, Wind-Rotolo M, Liu Z, Noviello S, Hughes EA, Yin PD, Schnittman S. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014.
19. Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki JP, Laustaud-Ratti V, Gea F, Buti M, Beumont-Mauviel M, Boparai N, Picchio G, Noviello S. Daclatasvir in combination with simeprevir with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. 21st Conferences on Retroviruses and Opportunistic Infections 2014.
 20. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Dibisceglie AM, Reddy KR, Bzowej N, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg R, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 2011;364:2405-2416.
 21. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N.Engl.J Med.* 2011;364:1195-1206.
 22. Sarrazin C, Schwendy S, M"ller B, Dikopoulos N, Buggisch P, Encke J, Teuber G, Goeser T, Thimme R, Klinker H, Boecher W, Schulte-Frohlinde E, Prinzling R, Herrmann E, Zeuzem S, Berg T. Improved responses to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin by individualizing treatment for 24-72 weeks. *Gastroenterology* 2011;141:1656-1664.
 23. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnose und Therapie der Hepatitis C Virus (HCV) Infektion. *Z Gastroenterol* 2010;48:289-351.
 24. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N.Engl.J.Med.* 2013;368:1867-1877.
 25. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, Afdhal NH, Bernstein DE, DeJesus E, Freilich B, Nelson DR, Dieterich DT, Jacobson IM, Jensen D, Abrams GA, Darling JM, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Sulkowski MS, Bzowej NH, Hyland RH, Mo H, Lin M, Mader M, Hindes R, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Muir A. 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.
 26. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hezode C, Esteban R. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N.Engl.J.Med.* 2014;370:1993-2001.

27. Ruane PJ, Ainsworth D, Meshrekey R, Riad J, Soliman M, Mikhail S, Wolfe PR, Kersey K, Doehle B, Jiang D, Symonds WT. 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.
28. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, Zoulim F, Grange JD, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Jessner W. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or treatment-experienced chronic HCV genotype 4-infected patients: final results of a phase III trial. *Journal of Hepatology* 2014;60:S535-S535.
29. Lenz O, Vijgen L, Berke JM, Cummings MD, Fevery B, Peeters M, De SG, Moreno C, Picchio G. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2-6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J.Hepatol.* 2013;58:445-451.
30. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer A, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Symonds B, McHutchison J, Naggie S, Dietrich D. 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.
31. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, Shen G, Symonds B, McHutchison J, Gonzalez M. 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.
32. Curry MP, Forns X, Chung R, Terrault N, Brown R, Fenkel JM, Gordon F, O'Leary J, Kuo A, Schiano T, Everson G, Schiff E, Befeler A, McHutchison JG, Symonds WT, Denning J, McNair L, Arterburn S, Moonka D, Gane E, Afdhal N. Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology* 2013;58:314A.
33. Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski MS, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay K, Beumont-Mauviel M, Jacobson IM. 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.
34. Sulkowski M, Jacobson IM, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi Z, Corregidor A, Fevery B, Callewaert K, Symonds B, De La Rosa G, Picchio G, Ouwerkerk-Mahadevan S, Lambrecht T, Lawitz E. 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.
35. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Curry MP, Kwo P, Fontana R, Gilroy R, Teperman L, Muir A, McHutchison JG, Symonds WT, Denning J, McNair L, Arterburn S, Terrault N, Samuel D, Forns X. 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.

36. Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, Durand C, Ferenci P, D'Offizi G, Knop V, Telese A, Lenci I, Andreoli A, Zeuzem S, Angelico M. 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.