

Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Dezember 2016

in Kooperation mit folgenden Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)

Deutsche Leberstiftung

Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)

Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG)

Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG)

Deutsche Leberhilfe e.V.

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS)

Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) "

Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ)

Präambel

Die Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurden im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie zur „Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie“ erarbeitet und in einer Konsensuskonferenz sowie Delphi-Runden mit den Mitgliedern der Leitlinie (Seite 59f) abgestimmt.

Eine Online-Vorabveröffentlichung des Therapieteils der Leitlinie ist aufgrund der raschen Weiterentwicklung, widersprüchlicher Informationen aus internationalen Leitlinien und fehlenden eindeutigen Therapiealgorithmen aus den Fachinformationen bei hohen Therapiekosten notwendig.

Aktuell verfügbare Therapieoptionen

Für die Therapie der Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Infektion sind Kombinationstherapien aus direkt antiviralen Agentien (DAA), Ribavirin und ggf. PEG-Interferon alfa zugelassen. Für die verschiedenen Gruppen von Patienten auf der Grundlage des HCV-Geno- und Subtyps, möglicher Vortherapien und dem Fibrosestadium stehen dabei mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Grundsätzlich sind bei der Wahl unter den Therapieoptionen die Effektivität zum Erreichen eines dauerhaften virologischen Therapieansprechens (SVR), mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen sowie die Therapiedauer zu beachten.

Als DAA-Therapie wird eine Behandlung mit einem Interferon-freien Therapieregime betrachtet. Die Empfehlungen für die DAA-Ersttherapie gelten daher für alle Patienten, die bislang keine Therapie erhalten haben (therapie-naiv / TN), auf eine Behandlung mit (PEG)-Interferon-alfa mit und ohne Ribavirin nicht angesprochen haben (therapie-erfahren /TE) sowie Patienten, die mit einer Triple-Therapie (Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin) vorbehandelt wurden.

Mit der Einführung der Interferon-freien Therapieoptionen für praktisch alle HCV Genotypen und Therapiekonstellationen und dem direkten oder indirekten Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu Interferon-basierten Therapieschemata in allen Aspekten stellt die DAA-Therapie den Therapiestandard dar. In der vorliegenden Leitlinie werden daher bis auf wenige Ausnahmen ausschließlich Interferon-freie DAA-Therapien besprochen.

Zugelassene Substanzen zur Therapie der Hepatitis C

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

Grazoprevir (GZR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Grazoprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Elbasvir verfügbar.
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 verfügbar.
Simeprevir (SMV):	In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. <i>Simeprevir ist in Österreich nicht mehr erhältlich.</i>
Boceprevir (BOC):	<i>In Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht mehr erhältlich.</i>
Telaprevir (TVR):	<i>In Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht mehr erhältlich.</i>

NS5A-Inhibitoren

Daclatasvir (DCV)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6.
Elbasvir (EBR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Elbasvir ist nur in fixer Kombination mit dem Protease-Inhibitor Grazoprevir verfügbar.
Ledipasvir (LDV)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6. Ledipasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.
Ombitasvir (OBV)	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.
Velpatasvir (VEL)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Velpatasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir 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): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Sofosbuvir ist alleine und in fixer Kombination mit den NS5A Inhibitoren Ledipasvir und Velpatasvir verfügbar.

Evidenzgrade und zugrundliegende 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), Dasabuvir (bzw. ABT-333), Grazoprevir (bzw. MK-5172), Elbasvir (bzw. MK-8742) und Velpatasvir (bzw. GS-5816). Suchzeitraum: 2009 bis Juli 2016; Trefferzahl: 2771; 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 OR Grazoprevir OR MK-5172 OR Elbasvir OR MK-8742 OR Velpatasvir OR GS-5816) AND (therapy OR treatment OR prophylaxis OR prevention) NOT (animals (mh) AND ("2009/01/01"[Date - Create] : "2016/09/29"[Date - Create]) AND clinical trial).

Übersicht über das Design der zugrundeliegenden 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, Phase-3-Studie ohne die kontrollierte Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und Kohortenstudien nach Zulassung.
- Daclatasvir plus PEG-Interferon und Ribavirin: Phase 3.

- Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin: unkontrollierte Phase-2-Studien, Phase-3-Studien ohne die kontrollierte Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und Kohortenstudien nach Zulassung.
- Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin: Phase-2- und 3-Studien gegen historische Kontrollen.
- Paritaprevir/r plus Ombitasvir je nach Genotyp mit und ohne Dasabuvir +/- Ribavirin: Phase-2- und 3-Studien teilweise gegen Placebo und gegen eine Telaprevir Triple-Therapie.
- Grazoprevir plus Elbasvir +/- Ribavirin: Phase-2- und 3-Studien teilweise gegen Placebo.
- Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin: Phase-2- und 3-Studien teilweise gegen Placebo bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin.

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. Ebenfalls wurden kleine Phase-3-Studien bei denen wichtige Subgruppen bzw. der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Ribavirin oder einer unterschiedlichen Therapiedauer nicht untersucht wurden, mit dem Evidenzgrad IIb bewertet, da ihre Aussagekraft eingeschränkt und eine eindeutige Therapieempfehlung nicht gegeben werden kann. Wenn keine klinischen Studiendaten für bestimmte Patientengruppen (HCV-Genotyp, Vortherapiestatus, Leberzirrhose) vorliegen, wurde ein Evidenzgrad V vergeben.

Die vorliegenden Leitlinien-Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C beruhen auf dem Konsens der Expertengruppe, dem wiederum die Bewertung der recherchierten Publikationen und der Daten aus den 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 zu erwartende Medikamente

Im Jahr 2017/18 ist mit der Zulassung weiterer direkt antiviraler Substanzen zu rechnen. Hierbei handelt es sich voraussichtlich um Substanzen der 2. Generation der NS3 Protease- und NS5A-Inhibitoren und mögliche weitere nukleotidische Polymerase-Inhibitoren. Die Optimierung der Therapie durch weitere Medikamentenzulassungen und der Nutzen zusätzlicher Therapieoptionen durch neuere Substanzen richtet sich im Wesentlichen auf die Therapiedauer und die Behandlung von Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie und muss abgewartet werden.

Empfehlungen für die antivirale Therapie:

Übersicht

- 1. Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie mit allen Fibrosestadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose behandelt werden?**
 - 1.1. HCV-Genotyp 1**
 - 1.2. HCV-Genotyp 2**
 - 1.3. HCV-Genotyp 3**
 - 1.4. HCV-Genotyp 4**
 - 1.5. HCV-Genotyp 5 und 6**
- 2. Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie mit dekompenzierter Zirrhose behandelt werden?**
- 3. Wie sollen Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie behandelt werden?**
- 4. Wann soll eine Resistenzanalyse erfolgen**
- 5. Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Niereninsuffizienz**
- 6. Wie soll die Therapie überwacht werden?**

1. Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie mit allen Fibrosestadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose behandelt werden?

- Die Therapie sollte mit einem Interferon-freien Therapieregime durchgeführt werden (Evidenzgrad Ia / A).
- Bei bekannter Ribavirin-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt eingesetzt werden (Evidenzgrad IIa / B).

Starker Konsens: 100%

1.1. HCV-Genotyp 1

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, des HCV Subtyps, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch Tabelle Therapieregime):

- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 8, 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Grazoprevir plus Elbasvir +/- Ribavirin für 12 oder 16 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Dasabuvir +/- Ribavirin für 8, 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb / B)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb / B)*

Starker Konsens: 98%

Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 1¹

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN ²	TE ³	BOC/TVR ⁴	TN ²	TE ³	BOC/TVR ⁴
LDV + SOF	8	x ⁵					
LDV + SOF	12	x	x	x	x ⁶	x ⁶	x ⁶
VEL + SOF	12	x	x	x	x	x	x
PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)	12	x	x		x ⁸	x ⁸	
PTV/r + OBV + DSV (1b)	8	x ⁹					
PTV/r + OBV + DSV (1b)	12	x	x		x	x	
GZR + EBR (1a)	12	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷
GZR + EBR (1b)	12	x	x	x ⁷	x	x	x ⁷
DCV + SOF +/- RBV ¹¹	12	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰
SMV + SOF +/- RBV ¹¹	12	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰		(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	

¹ HCV-Genotyp 1a (1a) oder 1b (1b). Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen;

² TN, therapie-naiv;

³ TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

⁴ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin;

⁵ Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen;

⁶ Bei negativen Prädiktoren, wie z.B. Versagen auf eine Vortherapie und / oder Thrombozytenzahlen < 75.000/μl kann zusätzlich Ribavirin gegeben und / oder die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden;

⁷ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast >800.000 IU/ml oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A Gens (M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Bei einer Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden;

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 Bei Patienten mit einer HCV Genotyp-1b-Infektion und fehlender Leberzirrhose sollte eine Therapie über 8 Wochen erfolgen; siehe auch Erläuterungen.

¹⁰ Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie Zirrhose oder Versagen auf eine Vortherapie sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie ggf. auf 24 Wochen verlängert werden.

¹¹ Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase 3 Untersuchungen mit eingeschränkter Zulassung bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit dieser Therapieregime in der Schweiz und in Österreich.

Erläuterungen:

Ledipasvir und Sofosbuvir +/- 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-naïve 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 Ledipasvir und Sofosbuvir bei hoher SVR-Rate (94% versus 96%) vergleichbare Relapse-Raten für die 8- versus 12-wöchige Therapie (2%) ³ (Ib). Die Anwendbarkeit eines Grenzwertes der HCV RNA Konzentration wird erschwert, da aus klinisch virologischen Untersuchungen bekannt ist, dass die gemessenen HCV RNA Konzentrationen zwischen unterschiedlichen HCV RNA Assays trotz Standardisierung auf internationale Einheiten erheblich abweichen können ⁴. Daten für Grenzwerte der HCV RNA Konzentration für eine Therapieverkürzung von den verschiedenen in der klinischen Routine eingesetzten Assays liegen nicht vor. Allerdings scheint mit dem Einsatz verschiedener HCV RNA Tests in der Praxis eine sichere Therapieverkürzung möglich zu sein, da hohe SVR Raten in Kohortenstudien berichtet wurden (s.u.). Ebenfalls fanden sich sehr niedrige Relapse-Raten nach 8-wöchiger Therapie bei Frauen (LDV/SOF, 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%). Die hohen Ansprechraten auf eine 8-wöchige Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir ohne die Gabe von Ribavirin wurden in der Praxis in mehreren Kohortenstudien

bestätigt. Im Deutschen Hepatitis C Register wurde eine SVR-Rate von 98% in der per Protokollanalyse bei der 8-wöchigen Therapie von 827 Patienten berichtet ⁵.

Damit wird als Therapie für therapie-naive Patienten die Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden, insbesondere wenn weitere negative Prädiktoren, wie eine Thrombozytenzahl $< 75.000/\mu\text{l}$ vorliegen (Ib). Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Ausnahmefall erfolgen (Ib). Bei der Ersttherapie von Patienten ohne Zirrhose mit bestätigter Ausgangsviruslast < 6 Millionen IU/ml sollte die Behandlung auf 8 Wochen verkürzt werden (Ib).

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 ⁶ (Ib). Eine integrierte Analyse aller Zirrhosepatienten aus dem Phase 2/3 Studienprogramm (n=513) zeigte eine 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 (Ib). Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben werden (Ib). Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Einzelfall erwogen werden.

Velpatasvir und Sofosbuvir

Ersttherapie und Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin mit und ohne einem Protease-Inhibitor

Insgesamt 393 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion wurden zur Untersuchung der Effektivität der Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir (n=328) im Vergleich zu Placebo (n=65) im Rahmen einer Phase-3-Studie über 12 Wochen behandelt ⁷. Die SVR-Raten betrugen 98% und 99% bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a- bzw. -1b-Infektion (Ib). Ein virologischer Rückfall wurde bei jeweils einem HCV-Genotyp 1a bzw. 1b infizierten Patienten beobachtet. Unterschiede hinsichtlich des Zirrhosestatus oder der Vortherapie fanden sich entsprechend nicht ⁷. Eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei der Ersttherapie wurde in den Phase-3-Studien nicht evaluiert. In einer Phase-2-Studie wurden hier ohne und mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei 60 Patienten deutlich niedrigere SVR-Raten beobachtet (81-90%), so dass eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei der Behandlung mit Velpatasvir und Sofosbuvir nicht durchgeführt werden sollte ⁸.

Damit wird zur Behandlung von therapie-naiven als auch vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, unabhängig davon ob eine kompensierte Zirrhose vorliegt, die Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen empfohlen (Ib).

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) ^{9, 10}. Bei Patienten mit Zirrhose wurde zusätzlich die Bedeutung der Therapiedauer (12 versus 24 Wochen) untersucht (n=160) ¹¹. 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 ⁹ (Ib). Für den HCV-Genotyp 1a war die SVR-Rate mit der Gabe von Ribavirin signifikant höher als ohne (97% versus 90%) ⁹ (Ib).

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde beim HCV-Genotyp 1a nur die 3-fach DAA Kombination mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin in den Phase-3-Studien untersucht ¹¹. 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 ^{11, 12} (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 (IIb; Posthoc-Analyse siehe Fachinformation).

Bei 60 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und kompensierter Leberzirrhose wurde in einer einarmigen prospektiven Phase-3-Studie die Gabe der 3-fach DAA Therapie ohne Ribavirin untersucht ¹³. Hier fand sich eine SVR-Rate von 100% (Ib).

In einer weiteren einarmigen, prospektiven Studie wurde eine 8-wöchige Ersttherapie bei nicht-zirrhatischen Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion untersucht (n=166). Die SVR-Rate 12 Wochen nach Therapieende betrug 98% (162/166). Die Ursache des fehlenden dauerhaften virologischen Ansprechens war bei 2 Patienten ein Relapse und bei einem Patienten ein vorzeitiger Therapieabbruch. Bei einem weiteren Patienten, der einen Virusdurchbruch unter Therapie aufwies, fand sich in der HCV Sequenzierung eine HCV Genotyp 6 Infektion (Garnet Studie, EASL 2016 und EASL Spec Conference Paris 2016).

Damit wird als Ersttherapie für alle Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion eine 12-wöchige 3-fach DAA-Therapie ohne Ribavirin empfohlen (Ib). 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). Bei Patienten mit einer HCV Genotyp-1b-Infektion ohne Leberzirrhose sollte bei einer Erstbehandlung die Therapiedauer auf 8 Wochen verkürzt 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 (n=394) sowie bei Patienten mit Leberzirrhose der Vergleich der Therapiedauern von 12 und 24 Wochen (n=220) untersucht ^{11, 14}. Patienten mit einem Versagen auf eine Vortherapie mit Boceprevir oder Telaprevir waren von der Therapie ausgeschlossen.

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose erfolgte darüber hinaus in einer separaten Studie die Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin (n=179) ¹⁵. In einer einarmigen Studie wurde schließlich auch die Therapie ohne Ribavirin bei HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten mit Zirrhose untersucht ¹³.

Insgesamt wurde eine hohe SVR-Rate von 96% für die Re-Therapie über 12 Wochen erreicht ¹⁴. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Leberzirrhose lag die SVR-Rate auch ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin bei 100% ¹⁵. Für Patienten mit Leberzirrhose und HCV-Genotyp-1b-Infektion wurde ebenfalls eine SVR-Rate ohne die Gabe von Ribavirin von 100% erreicht ¹³. 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 ¹⁴. 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 unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose die Gabe der 3-fach DAA Kombinationstherapie über 12 Wochen empfohlen (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).

Grazoprevir und Elbasvir +/- Ribavirin

Die Zulassung der Kombinationstherapie aus dem NS3 Protease- und NS5A Inhibitoren der 2. Generation Grazoprevir und Elbasvir erfolgte im Wesentlichen in 2 großen Phase-3-Studien. Für therapie-naive Patienten wurde dabei die Kombination aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo untersucht ¹⁶,

während bei vorthherapierten Patienten die zusätzliche Gabe von Ribavirin und die Therapiedauer von 12 versus 16 Wochen in einer 4-armigen Studie evaluiert wurde¹⁷. Für therapie-naive (n=157) bzw. vorthherapierte (n=61) Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wurden unter der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen SVR-Raten von 92% und 90% erreicht^{16, 17}. Während die Präsenz von NS3-Resistenzen keine Rolle spielten, fanden sich in der gepoolten Analyse aus verschiedenen Studien mit einer Therapie aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen bei HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit und ohne NS5A-Baseline-Resistenzen SVR-Raten von 53% versus 97% (Fachinformation). Bei einer Therapieverlängerung auf 16 Wochen und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin lagen die SVR-Raten bei kleinen Patientenzahlen mit (n=4) und ohne (n=51) NS5A-Resistenzen bei 100% (Fachinformation). Insgesamt konnten bei 7% der Patienten entsprechende NS5A-Resistenzen vor Therapiebeginn nachgewiesen werden. Für Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast von ≤ 800.000 IU/ml HCV RNA fand sich unabhängig von anderen Prädiktoren eine hohe SVR-Rate (98%) für die 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir. Damit spielen bei niedriger Ausgangsviruslast NS5A-Resistenzen vermutlich keine Rolle. Dies wird durch eine Assoziation der Viruslast mit dem IL28B Genotyp und NS5A-Resistenzen erklärt. Letztlich ist eine niedrige Ausgangsviruslast ein Surrogatmarker für das Fehlen der Haupt-NS5A-Resistenz Y93H¹⁸. Bei einer HCV RNA Konzentration > 800.000 IU/ml (n=381) betrug die SVR-Rate bei einer 12-wöchigen Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir 91%. Bei einer Therapieverlängerung auf 16 Wochen und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin (n=49) wurde eine SVR-Rate von 94% erreicht. Die Rate an HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤ 800.000 IU/ml HCV RNA betrug 27% in der gepoolten Analysen aller Studien (Fachinformation). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion wurden in den beiden Phase-3-Studien bei der Ersttherapie (n=131) bzw. bei der Re-Therapie nach Versagen einer vorausgegangenen Behandlung mit PEG-Interferon und Ribavirin (n=34) mit der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen eine SVR-Rate von 99% bzw. 100% erreicht^{16, 17} (Ib).

In der zusammengefassten Analyse aller Studien lagen die SVR-Raten auf die 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit und ohne NS5A-Baseline-Resistenzen bei 92% (36/39) und 99% (259/260). Dabei fanden sich insgesamt bei 14% der Patienten entsprechende NS5A-Resistenzen mit einer mehr als 5-fachen Reduktion der Effektivität von Elbasvir (Fachinformation).

Patienten mit einem Versagen auf eine Triple-Therapie mit einem Protease-Inhibitor und PEG-Interferon/Ribavirin wurden in einer eigenen einarmigen Studie untersucht und erhielten Grazoprevir/Elbasvir und Ribavirin über 12 Wochen. Die SVR-Rate betrug 96% ¹⁹. Andere Prädiktoren wie z.B. das Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose oder der Vortherapiestatus hatten in den Zulassungsstudien keinen Einfluss auf die SVR-Rate.

Damit wird für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion ist die Standardtherapie ebenfalls Grazoprevir plus Elbasvir über 12 Wochen. Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast über 800.000 IU/ml und / oder präexistenten NS5A Resistenzen sollte jedoch zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden (Ib).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Für die Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir liegen prospektiv kontrollierte Daten aus wenigen, relativ kleinen Phase-2-Studien (n=167) ²⁰ sowie zwei ebenfalls relativ kleinen Phase-3-Studien vor ^{21, 22} (IIb). Dabei wurden einzelne Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose (n=12) mit der Gabe aus Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen sowie Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion und HIV Koinfektion (n=168) mit der Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir über 8 oder 12 Wochen untersucht ^{21, 22}. In der letzteren Studie war auch eine kleine Zahl von Patienten mit kompensierter Zirrhose integriert ²². Die achtwöchige Therapie war einer zwölfwöchigen Therapiedauer unterlegen (SVR 12 76% gegenüber 96%).

Die SVR-Raten unter einer Behandlung mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit und ohne Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen betrugen 94-98% in den Phase-2-Studien. Einschlossen waren dabei auch Patienten mit Therapieversagen auf Boceprevir/Telaprevir (n=41) ²³.

Die SVR-Raten bei der 12-wöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir betrugen in der Phase-3-Studie 96–98% ²². Bei Patienten mit einer Child-A Zirrhose und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin lag die SVR-Rate bei 92% ²¹.

Prospektive, kontrollierte Daten zur Evaluation der Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bzw. der Therapiedauer als auch bei Patienten mit einer HCV-Monoinfektion wurden in den vorliegenden Studien nicht erhoben (IIb).

Daher kann der Einsatz von Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose erwogen werden. Allerdings ist der zusätzliche Effekt von Ribavirin nicht bekannt und es stehen besser evaluierte, alternative Therapieregime zur Verfügung (IIb).

Simeprevir und Sofosbuvir +/- 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). In der Zwischenzeit wurden zusätzlich Daten aus zwei Phase-3-Studien publiziert ^{24, 25}.

Die Therapie aus Sofosbuvir und Simeprevir wurde in Phase 2 Studien 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 ²⁶. 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 ^{27, 28}. Die Therapiedauer (12 versus 24 Wochen) und der Wert der zusätzlichen Gabe von Ribavirin wurden in diesen Kohortenstudien nicht systematisch untersucht.

In den Phase-3-Studien wurde lediglich die Kombinationstherapie aus Simeprevir plus Sofosbuvir über 8 und 12 Wochen evaluiert (IIb). Die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde hier nicht untersucht. Bei Patienten ohne Leberzirrhose (n=155) konnte mit der 12-wöchigen Therapie eine SVR-Rate von 97% erreicht werden. Der HCV-Subtyp 1a versus 1b und das Vorliegen der Q80K-Variante spielte dabei keine Rolle (SVR-Raten von 96-97%). Eine mögliche Steigerung der SVR Rate durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde nicht untersucht. Bei vorthera-pierten Patienten (n=40) lag die SVR-

Rate mit 95% jedoch leicht niedriger als bei therapie-naiven Patienten (n=115) mit 97% ²⁴. Bei Patienten mit Leberzirrhose (n=103) betrugen die SVR-Raten beim HCV-Genotyp 1a bzw. Genotyp 1b 83% und 84%. Hier konnte eine wesentliche Bedeutung der Q80K-Resistenzvariante nachgewiesen werden. Während HCV-Genotyp-1a-infizierte Patienten mit Q80K lediglich eine SVR-Rate von 74% aufwiesen, lag diese bei fehlender Q80K-Variante mit 92% signifikant höher ²⁵.

Daher kann der Einsatz von Simeprevir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose erwogen werden. Allerdings ist der zusätzliche Effekt von Ribavirin nicht bekannt und es stehen besser evaluierte, alternative Therapieregime zur Verfügung (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 nicht empfohlen ²⁹⁻³¹ (IIb).

Simeprevir + Daclatasvir

Mit der Verfügbarkeit von Simeprevir und Daclatasvir ist 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 vorthera-pierten Patienten aufgrund zahlreicher Virusdurchbrüche bei lediglich 67% ³². 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 nicht empfohlen.

1.2 Genotyp 2:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch Tabelle Therapieregime):

- *Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 Wochen als Ersttherapie bei Patienten ohne Zirrhose (Evidenzgrad Ib / A)*

Starker Konsens: 97%

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
VEL + SOF	12	x	x	x	x
SOF + RBV	12	x			

¹ TN, therapie-naiv;

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

Erläuterung:

Velpatasvir und Sofosbuvir

Die Gabe des pangenotypischen NS5A-Inhibitors in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion wurde in 2 Phase-3-Studien evaluiert ^{7, 33} (Ib).

Im Rahmen einer placebo-kontrollierten Studie mit Einschluss von Patienten mit verschiedenen HCV-Genotypen wurden 104 Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion eingeschlossen, die alle einen SVR (100%) erreichten ⁷.

In einer kontrollierten Studie im Vergleich zur Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin wurden insgesamt 266 Patienten eingeschlossen ³³. Hier wurde mit einer SVR-Rate von 99% unter Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu 94% unter Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Kombinationstherapie aus Velpatasvir plus Sofosbuvir nachgewiesen. Ebenfalls

fand sich ein besseres Nebenwirkungsprofil von Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu Sofosbuvir und Ribavirin.

Damit stellt die Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen unabhängig vom Vortherapiestatus mit einer Interferon-basierten Therapie und dem Vorliegen einer Zirrhose die Standardtherapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion dar (Ib).

Sofosbuvir plus 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) ^{34, 35 36}.

Bei Patienten ohne Leberzirrhose lagen die SVR-Raten bei der Ersttherapie bei 97% (88/91) und bei der Re-Therapie bei 90% (56/62) bei jeweils 12-wöchiger Therapiedauer.

Insgesamt wurden nur wenige therapie-naive (n=14) bzw. vorbehandelte (n=18) Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Hier lagen die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie bei den therapie-naiven Patienten bei 86% (12/14) und bei den vortherapierten Patienten bei 72% (13/18). Durch eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen konnte eine Steigerung der SVR-Rate auf 78% (7/9) bei vortherapierten Patienten erreicht werden ³⁵.

Schließlich wurden im Kontrollarm der Zulassungsstudie von Velpatasvir und Sofosbuvir insgesamt 132 Patienten mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen behandelt ³³. Die SVR-Raten bei der Erst- bzw. Re-Therapie von Patienten ohne Zirrhose betrugen hier 96% (92/96) und 81% (13/16). Bei Patienten mit Zirrhose lagen die entsprechenden SVR-Raten bei 93% (14/15) und 100% (4/4). Unter der Gabe von Ribavirin wurden im Vergleich zur Ribavirin-freien Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir weniger Nebenwirkungen (Anämie, Müdigkeit und Schlaflosigkeit) gefunden.

Bei einem Teil der Patienten mit einem Relapse nach Therapieende lag offensichtlich eine Infektion mit einer viralen Chimäre vor, die mit kommerziellen Routineassays zur HCV-Genotypisierung nicht erkannt wird ³⁷. Dabei handelt es sich typischerweise um eine virale Rekombination aus einem HCV-Genotyp 2k/1b, die häufig bei Patienten mit einem Migrationshintergrund aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion gefunden wird, bei der es unter eine Therapie mit

Sofosbuvir und Ribavirin in >80% der Fälle zu einem Relapse kommt und die wie ein HCV-Genotyp 1 behandelt werden sollte ³⁸. Bei entsprechendem Verdacht sollte eine Sequenzierung im nicht-strukturellen HCV Genom zur Identifizierung des HCV-Genotyps erfolgen.

Damit kann eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen zur Ersttherapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion ohne Leberzirrhose durchgeführt werden.

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 (IIb) ²⁰. Die SVR-Rate betrug 96% (25/26). Weiterhin wurden einzelne Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion mit fortgeschrittener Leberzirrhose (n=5, SVR 80%)), sowie einzelne Patienten mit HIV-Koinfektion (n=13, SVR 100%) in zwei Phase-3-Studien mit einer Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin und einer Therapiedauer von 12 Wochen untersucht ^{21, 22}. Systematische Studien zur Evaluation der optimalen Therapiedauer bzw. der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei vor-therapierten Patienten und von Patienten mit Zirrhose liegen nicht vor.

Daher wird der Einsatz von Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin angesichts vorhandener, besser evaluierter alternativer Therapieregime nicht als primäre Therapieoption empfohlen (IIb).

1.3 Genotyp 3:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch Tabelle Therapieregime):

- *Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Evidenzgrad Ib / A)*

Starker Konsens: 98%

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
VEL + SOF	12	x ³	x ³	x ³	x ³
DCV + SOF	12	x ³	x ³		

¹ TN, therapie-naiv;

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

³ Bei Vorliegen von präexistenten NS5A Resistenzen (im Wesentlichen Y93H) sind reduzierte SVR-Raten zu erwarten (VEL/SOF 84% DCV/SOF 68%). Die SVR-Raten waren ebenfalls bei therapie-erfahrenen Patienten und bei Patienten mit Zirrhose leicht erniedrigt. In diesen Fällen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

Erläuterung:

Velpatasvir und Sofosbuvir

Die Kombinationstherapie aus dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion über 12 Wochen wurde in einer großen Phase-3-Studie bei 277 Patienten in kontrolliert, prospektiv und randomisierter Weise im Vergleich zur 24-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin bei 275 Patienten untersucht ³³ (Ib).

Insgesamt fand sich eine statistisch signifikante Überlegenheit für Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu Sofosbuvir plus Ribavirin (SVR 95% versus 80%).

Dies traf auch für die jeweiligen Subgruppen von Patienten mit und ohne Vortherapie bzw. mit und ohne Zirrhose zu (SVR 89–98% versus SVR 58–90%).

Insgesamt fanden sich unter der Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit und ohne Zirrhose (91% versus 97%) sowie bei Patienten mit und ohne Vortherapie (90% versus 97%) jeweils leicht niedrigere SVR-Raten.

Ein wesentlicher Prädiktor für ein Therapieversagen auf die Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir stellt die Existenz von Baseline-NS5A-Resistenzen dar, die bei 16% der Patienten gefunden wurden. Hier fand sich eine SVR-Rate von 88% mit präexistenten NS5A-Resistenzen im Vergleich zu 97% bei Patienten ohne Resistenzen^{33, 39}. Den stärksten Effekt hatte hierbei die Hauptresistenzvariante im NS5A-Protein Y93H mit einer SVR-Rate von 84% (siehe auch Kapitel Resistenzen). Eine systematische Untersuchung, ob die zusätzliche Gabe von Ribavirin zu einer Steigerung der SVR-Rate bei Patienten mit Baseline-NS5A-Resistenzen führt, liegt nicht vor. Bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose und einer HCV-Genotyp-3-Infektion war jedoch bei einer 12-wöchigen Therapie die zusätzliche Gabe von Ribavirin der reinen Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir überlegen (SVR 85% versus 50%)⁴⁰.

Damit wird die Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen als Standardtherapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion empfohlen (Ib). Bei präexistenten NS5A-Resistenzen, Vortherapie mit PEG-Interferon/Ribavirin oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- 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 für die Zulassung zunächst 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 konnten²⁰.

Im Rahmen einer ersten Phase-3-Studie wurde die Effektivität einer Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir ohne Ribavirin über eine Dauer von 12 Wochen bei 152 Patienten mit und ohne Zirrhose⁴¹ und im Verlauf in einer zweiten Phase-3-Studie bei 50 Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose über eine Dauer von 12 oder 16 Wochen mit der Gabe von Ribavirin evaluiert⁴².

Bei Patienten ohne Leberzirrhose konnte mit der zwölfwöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir unabhängig vom Vortherapiestatus eine hohe SVR-Rate erreicht werden (96%). Bei Patienten mit Leberzirrhose gelang eine Viruseradikation jedoch nur in 63% der Fälle ⁴¹. Unter der Hinzunahme von Ribavirin und einer Therapiedauer von 12 bzw. 16 Wochen betrugen die SVR-Raten 83% und 89% ⁴².

Der stärkste Prädiktor für das Therapieansprechen stellte die präexistente Hauptresistenz-NS5A-Variante Y93H gegenüber Daclatasvir dar, die bei 9% der Patienten vor Therapiebeginn nachgewiesen wurde. Bei Patienten ohne Zirrhose und einer 12-wöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Y93H-Variante lagen die SVR-Raten bei 67% und 98%. Bei Patienten mit Zirrhose lagen die entsprechenden SVR-Raten bei 25% und 68% ^{41, 42}.

Durch die Hinzunahme von Ribavirin lag die SVR-Rate bei Patienten mit Zirrhose aber ohne Y93H-Variante bei 91%, was für eine Steigerung der Effektivität der Therapie im Vergleich zur 12-wöchigen Therapie ohne Ribavirin (68%) spricht. Ob auch bei Patienten mit Y93H-Variante und Leberzirrhose durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin die SVR-Rate gesteigert werden kann, ist zu vermuten, kann aber aufgrund der geringen Zahl an Patienten mit Zirrhose und Y93H-Mutation (n=2) und einer SVR-Rate von 50% (1/2) aus der Studie nicht eindeutig abgeleitet werden ^{41, 42}.

Die zugelassene Therapiedauer für Patienten mit Zirrhose beträgt aktuell weiterhin 24 Wochen. Kontrollierte Daten zur optimalen Dauer der Therapie (12 bzw. 16 Wochen im Vergleich zu 24 Wochen) bei Patienten mit Leberzirrhose liegen nicht vor.

Damit kann die Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen für Patienten ohne Leberzirrhose als eine Therapieoption empfohlen werden (Ib). Bei präexistenten NS5A-Resistenzen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V). Für Patienten mit Leberzirrhose wird die Therapie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen aufgrund alternativer, besser evaluierter Therapieoptionen nicht mehr empfohlen.

Sofosbuvir und 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 ³⁶ (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 ³⁵.

Im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Velapatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen mit 95% lagen die SVR-Raten mit 80% nach Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen signifikant niedriger. Dies traf für alle Subgruppen der Patienten (Vortherapiestatus und Zirrhose) zu ³³.

Damit wird die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen angesichts vorhandener, besser evaluierter und effektiverer Therapieregime nicht mehr als primäre Therapieoption empfohlen (Ib).

Ledipasvir und Sofosbuvir + Ribavirin

Ledipasvir weist im Vergleich zum HCV-Genotyp 1 beim Genotyp 3 in vitro eine um den Faktor 1000 geringere antivirale Aktivität auf ^{43, 44}. 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 ⁴⁵. In einer zweiten kleinen Studie (n=28) mit ebenfalls 12 Wochen Therapiedauer konnte eine hohe SVR-Rate bei vorthapierten 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 ⁴⁵.

Resistenzanalysen von Patienten mit Relapse auf eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir (n=17) wiesen in keinem Fall eine Selektion von NS5A-Resistenzen auf ⁴⁶. Dies spricht zumindest für eine allenfalls geringe antivirale Aktivität des NS5A-Inhibitors Ledipasvir gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten. Die beobachteten SVR-Raten sind damit vermutlich im Wesentlichen auf die Aktivität von Sofosbuvir mit und ohne die Gabe von Ribavirin zurückzuführen.

Daher wird die Durchführung einer Kombinationstherapie mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion nicht empfohlen.

1.4 Genotyp 4:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch Tabelle Therapieregime):

- *Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb / B)*
- *Grazoprevir plus Elbasvir +/- Ribavirin für 12 oder 16 Wochen (Evidenzgrad IIb / B)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb / B)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb / B)*

Starker Konsens: 100%

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
VEL + SOF	12	x	x	x	x
PTV/r + OBV + RBV	12	x	x	x	x
LDV + SOF	12	x	x	x ³	x ³
GZR + EBR	12	x ⁴	x ⁴	x ⁴	x ⁴
SMV + SOF ⁵	12	x	x	x	x
DCV + SOF +/- RBV ⁵	12	x	x		

¹ TN, therapie-naiv;

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

³ Bei Patienten mit Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

⁴ Bei Patienten mit negativen Prädiktoren, wie z.B. Versagen auf eine Vortherapie, einer Ausgangsviruslast über 800.000 IU/ml HCV RNA oder einer Leberzirrhose ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und / oder die Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht genau bekannt (siehe Erläuterungen);

⁵ Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase 3 Untersuchung durchgeführt wurde (geringe Patientenzahlen bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin). Siehe auch Erläuterungen. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit von Simeprevir in Österreich.

Erläuterungen:

Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin

In vitro weist der NS5A-Inhibitor Ledipasvir äquivalente antivirale Aktivitäten beim HCV-Genotyp 1 und 4 auf. Klinisch 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 Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen erhielten (IIb) ⁴⁷. Die SVR-Raten für Patienten ohne und mit Leberzirrhose (n=7) lagen bei 95%. Zusätzlich wurden in einer weiteren Phase-2-Studie Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei 44 Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion untersucht (IIb) ⁴⁸. Die SVR-Rate betrug 93% unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer Zirrhose (n=10). Ein Therapieversagen war mit präexistenten NS5A-Resistenzen sowie der Infektion mit dem HCV-Genotyp 4r assoziiert ⁴⁸.

Aufgrund dieser Daten kann daher in Analogie zum HCV-Genotyp 1 eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit Leberzirrhose kann aufgrund der geringen bisher untersuchten Fallzahl in den Zulassungsstudien ebenfalls in Analogie zur Situation bei HCV-Genotyp 1 zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Velpatasvir plus Sofosbuvir

Die Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir wurde im Rahmen einer großen plazebo-kontrollierten Phase-3-Studie untersucht, in die 138 therapie-naive und vortherapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion mit und ohne Zirrhose eingeschlossen wurden (Ib) ⁷. Von den 116 Patienten, die eine Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen erhielten, erreichten alle (100%) eine Viruseradikation (SVR).

Daher sollten Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer Leberzirrhose mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt werden (Ib).

Grazoprevir plus Elbasvir

Im Rahmen der beiden Phase-3-Studien zur Evaluation der Kombinationstherapie aus Grazoprevir und Elbasvir wurden 18 therapie-naive und 37 vortherapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion eingeschlossen (IIb) ^{16, 17}. Zusätzlich wurden in

zwei weiteren Studien therapie-naive Patienten, die teilweise mit HIV koinfiziert waren, über 12 Wochen mit Grazoprevir und Elbasvir behandelt (IIb) ⁴⁹. Die SVR-Rate nach einer 12-wöchigen Kombinationstherapie mit Grazoprevir und Elbasvir lag über alle Studien bei 94%. Patienten mit einer Leberzirrhose (83%, 10/12) wiesen niedrigere SVR-Raten auf als solche ohne Zirrhose (96%, 51/53). Ein virologisches Therapieversagen wurde ausschließlich bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast über 800.000 IU/ml HCV RNA gefunden (n=2; SVR Rate bei Patienten mit >800.000 IU/ml und 12-wöchiger Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir 94%, 34/36). Patienten, die über 16 Wochen mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin behandelt wurden (n=8) erreichten in 100% der Fälle einen SVR ¹⁷.

Eine Evaluation der Effektivität einer Therapieverlängerung bzw. der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei Patienten mit einer Zirrhose und / oder einer Baseline-Viruslast > 800.000 IU/ml liegt nicht vor.

Daher kann bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast >800.000 IU/ml HCV RNA kann Ribavirin zusätzlich gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden

Paritaprevir/r, Ombitasvir und 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 vor (Ib) ⁵⁰. Die SVR-Raten betrugen 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 pro Studienarm ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin nicht geklärt.

Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (n=120) wurden im Rahmen einer eigenen Studie mit der Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin untersucht (Ib) ⁵¹. Die SVR-Raten betrugen nach 12- und 16-wöchiger Therapie 97% und 98%. Als Prädiktor für eine Viruseradikation stellte sich der fehlende Nachweis von NS5A Resistenzen vor Therapiebeginn mit SVR-Raten von 97% und 100% bei Patienten mit und ohne Resistenzen dar (Ib) ⁵¹.

In einer Studie aus Ägypten wurden 160 Patienten mit und ohne Leberzirrhose untersucht. Die SVR-Raten nach einer Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin über 12 Wochen lagen bei 94% und 97% ⁵².

Damit sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion die Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin über 12 Wochen unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer Zirrhose durchgeführt werden (Ib).

Simeprevir plus Sofosbuvir

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 ^{53, 54}. Es besteht eine Zulassungsbeschränkung für Patienten mit dringender Therapieindikation bzw. Interferon-Unverträglichkeit.

Zwischenzeitlich wurde eine Phase-2-Studie bei 63 Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion aus Ägypten mit und ohne Zirrhose mit der Gabe von Simeprevir und Sofosbuvir über 8 oder 12 Wochen durchgeführt (IIb) ⁵⁵. Die SVR-Raten bei der 8-wöchigen und 12-wöchigen Therapiedauer betrugen 75% und 100%.

Eine Therapie von Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion mit Simeprevir und Sofosbuvir wird aufgrund der Zulassungsbeschränkung und besser evaluierter Therapiealternativen nicht generell empfohlen (IIb).

Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Die Zulassung der Kombinationstherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir beruht auf den Ergebnissen einer Phase-2-Studie 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 ²⁰.

Im Rahmen von zwei Phase-3-Zulassungsstudien wurden 4 Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion und fortgeschrittener Zirrhose sowie 3 Patienten ohne Zirrhose für eine Therapie über 12 Wochen mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit (Zirrhose) und ohne (Patienten ohne Zirrhose) die zusätzliche Gabe von Ribavirin eingeschlossen. Die SVR-Raten betrugen 100% (IIb) ^{21, 22}.

Eine Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin wird aufgrund der beschränkten Patientenzahlen und alternativen, besser evaluierten Therapieoptionen nicht generell empfohlen (IIb).

Sofosbuvir und Ribavirin

Die duale Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin ohne die Gabe von PEG-Interferon beim Genotyp 4 zeigte in einer Studie mit 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.⁵⁶ (IIb). Da alternative, besser evaluierte 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.

1.5 Genotyp 5 und 6:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch Tabelle Therapieregime):

- *Ledipasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Evidenzgrad I Ib / B)*
- *Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Evidenzgrad I Ib / B)*

Starker Konsens: 100%

Tabelle: Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 5 und 6

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
LDV + SOF	12	x	x	x	x
VEL + SOF	12	x	x	x	x

¹ TN, therapie-naiv;

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

Erläuterung:

Ledipasvir und Sofosbuvir

Ledipasvir weist in vitro eine hohe antivirale Aktivität bei HCV-Genotyp 5 und 6 Isolaten auf ⁴⁴.

Therapie-naive und vortherapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion (n=41), von denen 9 eine Leberzirrhose aufwiesen, wurden im Rahmen einer französischen Phase-2-Studie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt. Ein SVR wurde bei 95% (39/41) aller Patienten und bei 89% (8/9) der Patienten mit Zirrhose erreicht (I Ib). Eine Vortherapie oder das Vorliegen einer Zirrhose waren bei kleinen Fallzahlen keine negativen Prädiktoren für das Therapieansprechen ⁵⁷.

In einer weiteren Studie aus Neuseeland wurden 25 therapie-naive bzw. vortherapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt. Zwei Patienten hatte eine Leberzirrhose. Die SVR-Rate betrug 96% (24/25) (I Ib) ⁵⁸.

Daher sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 5 oder 6 Infektion eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie fehlendes Ansprechen auf eine Vortherapie oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Velpatasvir und Sofosbuvir

Velpatasvir weist gegen verschiedene HCV-Genotyp-5- und -6-Isolate in vitro hohe antivirale Aktivitäten auf. Im Rahmen der placebo-kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie mit der Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen wurden 35 Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion und 41 Patienten mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion eingeschlossen. Die Patienten waren entweder therapie-naiv oder vortherapiert und 5 bzw. 6 Patienten mit dem HCV-Genotyp 5 bzw. 6 wiesen eine Zirrhose auf. Die SVR-Rate betrug 97% (34/35) beim HCV-Genotyp 5 und 100% beim HCV-Genotyp 6 (IIb). Alle Patienten mit Leberzirrhose erreichten ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen⁷.

Damit sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion eine Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie fehlendes Ansprechen auf eine Vortherapie oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Daclatasvir und Sofosbuvir

Für Daclatasvir ist eine hohe antivirale in-vitro-Aktivität bei HCV-Genotyp-5- und -6-Isolaten vorhanden und es besteht grundsätzlich eine Zulassung auch für diese Genotypen (Fachinformation). Klinische Studiendaten für eine Kombinationstherapie aus Daclatasvir plus Sofosbuvir liegen für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion nicht vor. Im Rahmen einer Phase-3-Studie wurde ein Patient mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion über 12 Wochen behandelt, der einen SVR erreichte²¹.

Daher wird aufgrund anderer verfügbarer und besser evaluierter Therapieregime eine Behandlung von Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion mit Daclatasvir nicht generell empfohlen.

2. Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie mit dekompenzierter Zirrhose behandelt werden?

Für Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose werden unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin beim HCV Genotyp 1-6 für 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad Ib / A)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin beim HCV Genotyp 1-6 für 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad IIb / B)*
- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin beim HCV Genotyp 1, 4, 5 oder 6 über 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad IIb / B)*

Protease-Inhibitor basierte Regime sollten bei dekompenzierter Zirrhose nicht gegeben werden (Evidenzgrad IV / B).

Starker Konsens: 98%

Erläuterung

Die Behandlung von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose sollte in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Aufgrund der hepatischen Metabolisierung und möglicher toxischer Effekte, über die in Einzelfällen nach der Zulassung berichtet wurde, sollten HCV-NS3-Protease-Inhibitoren wie Grazoprevir, Paritaprevir und Simeprevir nicht bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose (Child B und C) eingesetzt werden⁵⁹. Für die Gabe von NS5A-Inhibitoren wie Daclatasvir, Ledipasvir oder Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und ggf. Ribavirin bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose, die einen primären renalen Metabolisierungsweg aufweisen, wurde über ein gehäuftes Auftreten von Infektionen, Laktatazidosen und anderen Komplikationen berichtet⁶⁰⁻⁶². Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit der antiviralen Therapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, so dass bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose aufgrund der insgesamt erhöhten Suszeptibilität durch die Initiierung einer

antiviralen Therapie vermutlich das Risiko für Komplikationen leicht erhöht wird⁶³.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance <30ml/min) ist eine Sofosbuvir-basierte antivirale Therapie nicht zugelassen, wurde jedoch in einzelnen Fällen erfolgreich und ohne Hinweise für schwere Nebenwirkungen durchgeführt (siehe unten).

Grundsätzlich ist bei der dekompensierten Leberzirrhose die Indikation und Möglichkeit zur Lebertransplantation zu prüfen. Auf der Grundlage der bisherigen Erfahrungen scheinen die meisten Patienten mit einem niedrigen bis mittleren MELD-Wert von einer antiviralen Therapie mit anhaltender Verbesserung der Leberfunktion zu profitieren, während in der Mehrzahl der Patienten mit höheren MELD-Werten (typischerweise MELD > 20) trotz Viruseradikation keine klinische Verbesserung zu erwarten ist (siehe auch Kapitel Transplantation)⁶⁴⁻⁶⁶.

Daclatasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin

Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 bis 4-Infektion und dekompensierter Zirrhose (n=48) wurden im Rahmen einer Phase-3-Studie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen behandelt. Die SVR-Raten betrugen 94% und 56% bei Patienten mit Child-B- und -C-Zirrhose. Vergleichsuntersuchungen mit und ohne Ribavirin bzw. zwischen einer Therapiedauer von 12 und 24 Wochen liegen nicht vor.

Damit sollte bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eine Therapie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb).

Ledipasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin

Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B und C) vor oder nach Lebertransplantation wurde in mehreren Studien untersucht^{67, 68}. In einer Studie mit allerdings überwiegend Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde auch ein Vergleich zwischen einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen versus Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen durchgeführt⁶⁹.

Insgesamt zeigten sich in der Child-B-Situation (n=108) SVR-Raten von 86% und 92% nach einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen. Bei Patienten mit einer Child-C-Zirrhose (n=101) lagen die SVR-Raten

mit 84% und 81% niedriger^{67, 68}. In der Studie mit mehrheitlich kompensierter Zirrhose (n=154) erreichten 96% der Patienten, die Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen erhalten hatten, und 97% derjenigen, die eine 24-wöchige Therapie mit lediglich Ledipasvir und Sofosbuvir erhalten hatten, einen SVR⁶⁹.

Studiendaten zu Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion liegen nicht vor. Die grundsätzliche Effektivität der Therapie ist jedoch bei Patienten mit kompensierter Zirrhose gezeigt worden^{48, 57, 58}.

Damit sollte bei Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose eine Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen erfolgen (IIb). Bei Kontraindikationen für die Gabe von Ribavirin kann eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen erfolgen. (V).

Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin

Bei 275 Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose und Infektion mit den HCV-Genotypen 1–4 sowie einem Patienten mit HCV-Genotyp 6 wurde in einer 3-armigen Phase-3-Studie die Kombinationstherapie aus Velpatasvir, Sofosbuvir für 12 oder 24 Wochen sowie eine Therapie aus Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen evaluiert (Ib)⁴⁰.

Die SVR-Raten bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, die Velpatasvir und Sofosbuvir ohne und mit Ribavirin über 12 Wochen erhalten hatten, lagen bei 88% und 96%. Die längere Therapie über 24 Wochen ohne Ribavirin führte in 92% der Fälle zu einem SVR und zeigte damit keine signifikante Steigerung der Effektivität. Bei den HCV-Genotypen 2 und 4 erreichten alle Patienten mit der 12-wöchigen Therapie mit und ohne Ribavirin ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen. Bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose und einer HCV-Genotyp-3-Infektion konnte lediglich mit der 3-fach-Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen eine SVR von 85% erreicht werden, während die Kombinationstherapien ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen lediglich bei jeweils 50% der Patienten zu einem SVR führten⁴⁰.

Damit sollte zur Therapie von Patienten mit dekompenzierter Zirrhose eine Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen durchgeführt werden (Ib). Während bei den HCV-Genotypen 1, 2, 4-6 bei eingeschränkter Verträglichkeit auch eine Therapie ohne Ribavirin möglich ist, sollte beim HCV-

Genotyp 3 die Behandlung möglichst unter Einschluss von Ribavirin erfolgen (Ib)
Eine Therapie über 24 Wochen sollte nur im Einzelfall erfolgen.

3. Wie sollen Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie behandelt werden?

Für die Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie können derzeit noch keine Empfehlungen auf der Grundlage von kontrollierten Studien gegeben werden. Nach den Ergebnissen von Pilotstudien und aufgrund virologischer Grundsätze wird bei dringender Indikation folgendes Vorgehen möglichst auf der Grundlage einer Resistenzanalyse empfohlen (Evidenzgrad II / B):

- Behandlung mit mind. 2 DAAs und ggf. zusätzlich Ribavirin
- Wechsel bzw. Hinzunahme von NS3-Protease- bzw. NS5A-Inhibitor im Vergleich zur Vortherapie
- Ggf. Therapieverlängerung auf 24 Wochen
- Multitarget-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir plus Sofosbuvir oder Grazoprevir, Elbasvir und Sofosbuvir insbesondere bei Resistenzen gegenüber NS3-Protease- und NS5A-Inhibitor

Starker Konsens: 98%

Erläuterung

Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-basierte Triple Therapie mit einem Protease-, NS5A- oder NS5B-Inhibitor können mit einer Interferon-freien DAA-Therapie mit Wechsel der Substanzklasse wie oben dargestellt behandelt werden ^{1, 7, 22, 70}.

Für Patienten mit einem virologischen Versagen einer Interferon-freien DAA-Therapie liegt bisher keine in Studien evaluierte Standardtherapie vor.

Bei einem Therapieversagen können resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) gegenüber den eingesetzten DAAs bei 80-90% der Patienten nachgewiesen werden ^{1, 7, 16, 46, 71, 72}. Die Dauer der Nachweisbarkeit von viralen Resistenzen mit einer populationsbasierten Sequenzierung bei Patienten mit Therapieversagen reicht in den

meisten Fällen bei Resistenzen gegenüber Protease-Inhibitoren über wenige Monate bis zu einem Jahr^{46, 73, 74}. Nach Einsatz eines nicht-nukleosidischen NS5B Inhibitors (Dasabuvir) sind RAVs in ca. 50% der Fälle nach einem Jahr weiterhin nachweisbar⁷⁵. RAVs gegenüber dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir wurden bisher nur in wenigen Einzelfällen nachgewiesen und scheinen eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Wochen aufzuweisen⁷⁶⁻⁷⁸. Bei einem Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor persistieren die selektionierten RAVs dagegen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle über Jahre^{46, 79}.

Eine Wiederholung des eingesetzten DAA-Therapieregimes ohne Beachtung von viralen Resistenzen ist nicht zu empfehlen. In einer Studie mit einer wiederholten Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir wurde trotz Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen ein SVR bei Patienten mit NS5A-RAVs lediglich in 60% und bei dem Vorliegen der Hauptresistenzvariante Y93H/N in nur 33% beobachtet⁸⁰.

Bei einer dringlichen Indikation für eine erneute antivirale Therapie wie z.B. bei Patienten mit Leberzirrhose oder schwerer extrahepatischer Manifestation erfolgt die erneute Behandlung bis zum Vorliegen von Studienergebnissen daher auf der Grundlage virologischer Überlegungen und Daten von kleineren Kohorten.

Versagen auf Sofosbuvir plus Ribavirin

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion können alle für die DAA-Ersttherapie oben empfohlenen Kombinationstherapien eingesetzt werden (IIb)⁸¹.

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion sollte ggf. das Vorliegen einer viralen Chimäre (HCV-Genotyp 2k/1b) überprüft werden (siehe oben). Bei Nachweis einer Genotyp 2/1 Chimäre sollte eine Genotyp-1-spezifische Therapie durchgeführt werden. Als Re-Therapie einer echten Genotyp-2-Infektion ist eine Behandlung mit einem NS5A-Inhibitor (Daclatasvir oder Velpatasvir) in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen zu empfehlen (IIb)³⁸.

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion ist eine Re-Therapie mit einem NS5A-Inhibitor (Daclatasvir oder Velpatasvir) in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 bis 24 Wochen zu empfehlen (IIb)⁸².

Versagen auf Simeprevir plus Sofosbuvir

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und Versagen auf Simeprevir plus Sofosbuvir ist eine Re-Therapie unter Einschluss eines NS5A-Inhibitors zu empfehlen (IIb). In kleinen Kohorten von HCV-Genotyp-1-infizierten

Patienten war eine Re-Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen in ca. 90% der Fälle erfolgreich^{82, 83}. Ebenso erreichten die Mehrzahl der Patienten einen SVR, die eine Re-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen erhielten⁸².

Versagen auf NS5A-Inhibitor plus Sofosbuvir

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und einem Versagen auf eine DAA-Kombinationstherapie mit einem NS5A-Inhibitor in Kombination mit Sofosbuvir ist, nach Durchführung einer Resistenztestung und fehlenden hochgradigen RAVs (Varianten an Position R155 oder D168), eine Re-Therapie unter Einschluss eines NS3-Protease-Inhibitors zu empfehlen (IIb). Hier liegen Daten von kleinen Kohorten vor, die eine Re-Therapie mit Simeprevir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen erhielten. Die SVR-Raten betrugen zwischen 87 und 100%^{4, 70}. Alternativ scheint auch eine Re-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir sowie Ribavirin möglich zu sein, bei der ebenfalls über hohe SVR-Raten berichtet wurde⁸².

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion ist bei Versagen auf Daclatasvir plus Sofosbuvir eine Re-Therapie mit dem neueren NS5A-Inhibitor Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen zu empfehlen, da kein Protease-Inhibitor mit antiviraler Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-2-Isolaten zur Verfügung steht (V).

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion steht ebenfalls keine alternative Substanzklasse zur Verfügung, da keiner der zugelassenen NS3 Protease-Inhibitoren eine hohe antivirale Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten aufweist und auch der nicht-nukleosidische NS5B Inhibitor Dasabuvir wirkungslos ist. Für den NS3 Protease-Inhibitor Grazoprevir existiert in der zugelassenen Dosierung eine mäßige Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten. In einer Kombinationstherapie mit Elbasvir und Ribavirin über 18 Wochen erreichten 57% der Patienten einen SVR⁸⁴.

Velpatasvir weist gegenüber NS5A-RAVs, die unter Daclatasvir selektioniert wurden, in vitro eine höhere antivirale Aktivität als Daclatasvir auf⁸⁵. Daher wäre bei Versagen auf Daclatasvir eine Re-Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen zu empfehlen (V).

Mit der Zulassung eines HCV-Genotyp-2- und -3- wirksamen NS3-Protease-Inhibitors, der das Spektrum der Therapiemöglichkeiten erweitern würde, ist nicht vor 2018 zu rechnen.

Versagen 3D-Therapie

Bei Patienten mit einem Versagen auf die Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ist mit viralen Resistenzen gegenüber allen 3 eingesetzten Substanzklassen zu rechnen⁷⁵. Eine Re-Therapie sollte daher den nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir einschließen. Entsprechend den vorliegenden RAVs sollten die weiteren DAAs als Kombinationspartner ausgewählt werden. In einer kleinen Kohorte von Patienten mit multiplen RAVs gegenüber NS3-Protease-, NS5A- und nicht-nukleosidischem NS5B Inhibitoren wurde eine multi-target antivirale Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Sofosbuvir untersucht. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b erfolgte die Therapie über 12 Wochen. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wurde zusätzlich Ribavirin gegeben und bei Vorliegen einer Zirrhose die Therapie auf 24 Wochen verlängert. Die SVR-Rate betrug 95% (21/22)⁸⁶. Somit kann eine entsprechende Behandlung bei Versagen auf eine 3D Therapie empfohlen werden (IIb).

Zukünftige Entwicklungen

Für die Re-Therapie nach Versagen auf eine DAA-Therapie wurden in mehreren Studien multi-target-Ansätze untersucht. Hierbei wurde neben der 3D-Therapie plus Sofosbuvir und ggf. Ribavirin wie oben dargestellt auch eine Kombinationstherapie aus Grazoprevir, Elbasvir und Sofosbuvir sowie die bisher nicht verfügbaren Kombinationstherapien aus Velpatasvir, Sofosbuvir und dem Protease-Inhibitor Voxilaprevir (GS-9857) und die Kombination aus den zwei Zweitgenerations-NS3-Protease- und NS5A-Inhibitoren Glecaprevir und Pibrentasvir mit einer Therapiedauer von jeweils 12 Wochen untersucht. Der Anteil an eingeschlossenen Patienten (n=22 bis n=128) mit RAVs lag zwischen 60% und 89% und die SVR-Raten lagen bei 94-100%⁸⁶⁻⁸⁹. Bei einer Bestätigung der Ergebnisse in größeren Studien könnte die zukünftige Re-Therapie bei Versagen auf eine DAA-Ersttherapie aus einer multi-target-DAA-Therapie bestehen.

4. Wann sollte eine Resistenzanalyse erfolgen?

- Eine virale Resistenzanalyse vor einer Ersttherapie mit einem Interferon-freien Therapieregime sollte nicht generell erfolgen (Evidenzgrad IIb / B).
- Vor einer Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir für 12 Wochen sollte bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion eine NS5A Resistenzanalyse erfolgen (Evidenzgrad IIb / B).
- Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion kann eine NS5A Resistenzanalyse vor einer Therapie mit Daclatasvir oder Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir erfolgen (Evidenzgrad V / C).
- Zur Auswahl einer Re-Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Kombinationstherapie sollte eine Resistenzanalyse erfolgen (Evidenzgrad V / C).

Konsens: 94%

Prä-existente oder selektionierte Resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) gegenüber den verschiedenen DAAs 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^{90, 91}. 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 hoch-signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne prä-existente virale Resistenzen (38% versus 90% SVR). Die Prävalenz von RAVs lag bei 11% der Patienten⁹². Für die zugelassenen DAA-Kombinationstherapien führen prä-existente RAVs insbesondere im Kontext mit anderen negativen Prädiktoren zu einer Verringerung der SVR Rate.

HCV-Genotyp 1

Für die aktuell im deutschsprachigen Raum beim HCV-Genotyp 1 am meisten eingesetzten Therapien liegen inzwischen genaue Daten zum Einfluss von RAVs auf das virologische Therapieansprechen bei einer DAA-Ersttherapie vor. Dabei zeigt sich, dass RAVs nicht generell zu einem Therapieversagen führen. Vielmehr wird bei Patienten mit mehreren negativen Prädiktoren wie der Infektion mit dem HCV-Subtyp 1a, einem Versagen auf eine Interferon-basierte Vortherapie und einer bereits vorhandenen Zirrhose und zusätzlich nachweisbaren RAVs eine Verringerung der SVR-Rate im Vergleich zu Patienten ohne RAVs gefunden^{72, 85}. Bei der Beurteilung der Bedeutung von RAVs ist zudem wichtig, dass nur die DAA-Substanz-spezifischen Resistenzen beurteilt werden, die in einer Häufigkeit von mindestens 15% in der Quasispezies nachweisbar sind (populations-basiertes Detektionsniveau), da in der Regel bei einer Einbeziehung von unspezifischen Varianten und selten in der Quasispezies vorhandenen RAVs kein relevanter Einfluss auf die SVR nachweisbar ist^{72, 85}.

Ledipasvir und Sofosbuvir

Für die zugelassenen Kombinationstherapien aus Ledipasvir und Sofosbuvir konnte eine verminderte SVR-Rate bei präexistenten RAVs im Bereich des NS5A-Gens insbesondere bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion, Re-Therapie und Zirrhose gefunden werden. Bei allen anderen Patienten waren minimale Veränderungen der SVR-Raten mit einem Unterschied von 1-5% zwischen Patienten mit und ohne Baseline-RAVs nachweisbar, so dass eine generelle Resistenztestung vor Therapiebeginn nicht empfohlen wird (Ib)^{93, 94}.

Velpatasvir und Sofosbuvir

Bei der Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir konnte bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit SVR-Raten von 100% und 99% bei Patienten mit und ohne RAVs kein Einfluss von Resistenzen auf das Therapieansprechen auch bei verschiedenen Subgruppen mit negativen Prädiktoren gefunden werden, so dass hier ebenfalls keine Resistenztestung empfohlen wird^{7, 39}.

3D-Therapie

Ähnlich ist die Situation für die zugelassenen Therapieoptionen der Behandlung mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin. Präexistente Resistenzen im Bereich des NS3, des NS5A oder des NS5B Gens hatten keinen signifikanten Einfluss auf das virologische Therapieansprechen. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion lagen die SVR-Raten mit und ohne Resistenzen bei 99-100%. Die SVR-Raten von Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion mit und ohne RAVs im Bereich des NS3- und des NS5A-Gens lagen für die zugelassenen Therapien jeweils zwischen 96–97 % und 96–97%⁹⁵. Damit

wird auch für die 3D Therapie keine Resistenztestung vor Beginn einer DAA-Ersttherapie empfohlen (Ib).

Grazoprevir und Elbasvir

Bei der Behandlung mit Grazoprevir und Elbasvir hatten RAVs im Bereich der NS3-Protease keinen wesentlichen Einfluss auf das Therapieansprechen. Bei einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 1b wurde ebenfalls kein signifikanter Einfluss von prä-existenten Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens mit SVR-Raten von 92% und 99% bei Patienten mit und ohne RAVs gefunden^{16, 17}. Bei einer Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen und einer HCV-Genotyp-1a-Infektion lagen die SVR-Raten bei Patienten mit und ohne Baseline-RAVs jedoch bei 53% und 97%^{16, 17}. Lag eine Ausgangsviruslast (<800.000 IU/ml) vor, konnte kein klinisch relevanter Einfluss von Baseline-RAVs nachgewiesen werden. Durch eine Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen und Hinzunahme von Ribavirin wurde eine SVR bei allen Patienten unabhängig vom Nachweis von NS5A-RAVs erreicht. Baseline-RAVs im NS5A-Gen fanden sich bei 7% der HCV-Genotyp-1a- und 14% der HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten (Fachinformation).

Damit wird für die Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir eine Resistenztestung vor Therapiebeginn nicht bei HCV-Genotyp 1b-infizierten Patienten, wohl aber bei einer HCV-Genotyp-1a-Infektion empfohlen, wenn die HCV-RNA über 800.000 IU/ml beträgt (IIb). Bei Patienten mit nachweisbarer NS5A Resistenz (M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, Y93C/H) sollte eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir auf 16 Wochen verlängert und zusätzlich Ribavirin gegeben werden (IIb).

HCV-Genotyp 2

Sofosbuvir-basierte Therapien

Bei einer Therapie des HCV-Genotyp 2 mit Sofosbuvir und Ribavirin oder Velpatasvir und Sofosbuvir fanden sich keine Hinweise für eine Bedeutung von prä-existenten Resistenzen im Bereich des NS5A- oder NS5B-Gens für das virologische Therapieansprechen. Präexistente Resistenzen gegenüber Ribavirin oder Sofosbuvir sind bisher nicht bekannt und bei Patienten mit und ohne RAVs im NS5A-Protein fanden sich identische SVR-Raten mit jeweils 99-100%^{33, 39, 72}.

Virale Chimären

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion und einem Versagen auf eine Interferon-basierte Vortherapie bzw. eine Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin ist an eine virale Rekombinante zu denken. Diese stellt in der Regel eine Chimäre zwischen dem HCV-Genotyp 2k und 1b dar, wird typischerweise durch kommerzielle HCV-

Genotypisierungsassays lediglich als HCV-Genotyp 2 erkannt und wird insbesondere bei Patienten mit einem Migrationshintergrund aus Ländern der ehemaligen UDSSR gefunden. Die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin führt in der Regel zu einem Relapse, während mit HCV-Genotyp-1-basierten Therapien hohe SVR-Raten erreicht werden^{37,38}.

HCV-Genotyp 3

Daclatasvir und Sofosbuvir

Bei der Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen wurden erhebliche Unterschiede der SVR-Rate zwischen Patienten mit und ohne Baseline-RAVs im NS5A Gen nachgewiesen. Während die SVR-Raten bei fehlendem Nachweis der Y93H Variante bei 92% lagen konnten nur 54% der Patienten mit vorhandener Y93H Resistenz im NS5A Gen geheilt werden. Dies galt sowohl für Patienten mit (68%, 19/28 versus 25%, 1/4) als auch ohne Leberzirrhose (98%, 105/107 versus 67%, 6/9)⁴¹. Vermutlich ist durch eine Therapieverlängerung auf 16 oder 24 Wochen und die Hinzunahme von Ribavirin eine Steigerung der SVR-Rate möglich, wenngleich hierzu prospektive kontrollierte Studiendaten fehlen⁴². NS5A-Resistenzen wurden in 6-9% der Patienten vor Therapiebeginn nachgewiesen^{41,96}.

Daher kann insbesondere für Patienten ohne Leberzirrhose und einer geplanten Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen eine Resistenztestung durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit nachweisbarer Y93H Variante kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Velpatasvir und Sofosbuvir

Bei Patienten mit und ohne prä-existente NS5A-Resistenzen, die in 12% der Fälle nachgewiesen wurden, und einer Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen lagen die SVR-Raten bei 88% und 97%^{33,39}. Für die Hauptresistenzvariante Y93H zeigte sich die größte Differenz mit einer SVR-Rate von 84% versus 96%. Der Effekt war sowohl bei Patienten mit (50% versus 93%) als auch in abgeschwächter Form ohne Leberzirrhose (91% versus 99%) nachweisbar. Es ist zu vermuten, dass durch eine Hinzunahme von Ribavirin und ggf. eine Verlängerung der Therapiedauer eine Steigerung der SVR-Rate erreicht werden kann. Bisher liegen jedoch lediglich Daten aus einer Studie bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose und einer Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen vor. Hier lag die SVR-Rate bei fehlender Y93H-Resistenz bei 91% (10/11 Patienten). Von den zwei Patienten mit Y93H erreichte einer eine SVR (50%, 1/2).

Damit kann bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion und einer geplanten Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir eine Resistenzanalyse durchgeführt und bei Vorliegen von einer Y93H NS5A-Resistenz zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

HCV-Genotyp 4–6

Die Bedeutung viraler Resistenzen bei der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-, -5- oder -6-Infektion ist aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Zulassungsstudien nicht gut bekannt und wenig untersucht. Aufgrund der zahlreichen vorkommenden verschiedenen HCV Subtypen im Bereich des HCV-Genotyp 4 sind jedoch unterschiedliche antivirale Effektivitäten der DAAs möglich ^{7, 39, 72}. So findet sich beispielsweise eine verringerte antivirale Aktivität von Ledipasvir beim HCV-Genotyp 4r, so dass in der Zulassungsstudie 2 von 3 Patienten mit diesem seltenen Subtyp einen Rückfall nach Therapieende aufwiesen ⁴⁸. Insgesamt wird aufgrund der fehlenden Daten und Konsequenzen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4–6-Infektion aktuell keine Resistenztestung vor Beginn einer DAA-Therapie empfohlen (V).

Patienten mit Versagen auf eine DAA-Therapie

Bei Patienten mit Therapieversagen auf eine DAA-basierte Therapie sind direkt nach Therapieende bei 72-85% der Patienten RAVs nachweisbar ^{73, 75, 92, 97}. 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, persistieren RAVs gegenüber den NS5A-Inhibitoren langfristig über Jahre ^{73, 98-100}. RAVs gegenüber Sofosbuvir wurden bisher nur bei einzelnen Patienten beobachtet und waren innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar ⁷⁶. Insgesamt scheint die Bedeutung von RAVs für die Re-Therapie bei Patienten mit DAA-Therapieversagen eine größere Rolle zu spielen als bei der Ersttherapie ⁸⁰. Etablierte Therapieregime auf der Grundlage von Phase 3 Studien liegen bislang nicht vor. Daher richtet sich die Re-Therapie nach virologischen Prinzipien (siehe oben) und eine Resistenztestung vor Beginn und zur Auswahl einer geeigneten Re-Therapie kann bis zum Vorliegen weiterer Daten durchgeführt werden (V).

5. Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Niereninsuffizienz

5.1. Wie sollen Nebenwirkungen behandelt werden?

- Die Nebenwirkungen der Interferon-freien DAA-Kombinationstherapie sind gering ausgeprägt und es soll eine symptomatische Behandlung unter Beachtung ev. Medikamenteninteraktionen erfolgen (Evidenzgrad Ib / A).
- Die typischen Ribavirin-assoziierten Nebenwirkungen wie eine Hämolyse sollen durch eine stufenweise Dosisreduktion behandelt werden (Evidenzgrad Ib / A).
- Bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose ist mit verstärkten und - aufgrund der eingeschränkten Erfahrung - mit bisher nicht bekannten Nebenwirkungen zu rechnen, so dass eine Behandlung nur durch entsprechend erfahrene Ärzte erfolgen sollte (Evidenzgrad II / B).

Konsens: 88%

5.2. Was soll hinsichtlich möglicher Medikamenteninteraktionen beachtet werden?

- Vor dem Einsatz jeglicher direkt antiviraler Substanzen sollen mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten, Heilpflanzen oder Drogen geprüft werden (Evidenzgrad Ib / A).
- Ggf. ist eine Anpassung der Dosierung, zeitlicher Einnahmeabstände oder eine Pausierung der Ko-Medikation notwendig.

Starker Konsens: 100%

5.3. Wie sollen Patienten mit einer Niereninsuffizienz behandelt werden?

- Patienten mit einer GFR ≥ 30 ml/min sollen wie Patienten mit einer normalen Nierenfunktion behandelt werden (Evidenzgrad Ib / A).
- Patienten mit einer GFR < 30 ml/min und einer HCV -Genotyp -1- oder -4 -Infektion können mit Grazoprevir plus Elbasvir und ggf. Ribavirin behandelt werden (Evidenzgrad Ib / A).
- Patienten mit einer GFR < 30 ml/min und einer HCV -Genotyp -1- oder -4 -Infektion können mit Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus ggf. Dasabuvir und ggf. Ribavirin behandelt werden (Evidenzgrad IIb / B).
- Bei der Behandlung von Patienten mit einer GFR < 30 ml/min und einer HCV Genotyp 2, 3, 5, 6 Infektion kann eine individualisierte Therapie durchgeführt werden (Evidenzgrad IV / C).
- Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin ist eine Dosisanpassung entsprechend der GFR notwendig (Evidenzgrad IIb / A).

Starker Konsens: 100%

Erläuterungen

Insgesamt gilt für alle direkt antiviralen Substanzen die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung für Frauen und Männer 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 Verhütung 6 Monate über das Behandlungsende notwendig. Ebenfalls ist für alle direkt antiviralen Substanzen eine Prüfung auf mögliche Medikamenteninteraktionen notwendig. Aufgrund der zahlreichen möglichen Interaktionen wird hierzu jeweils auf die Fachinformation und einschlägigen Internetseiten verwiesen, mit deren Hilfe die möglichen Wechselwirkungen rasch und einfach überprüft werden können (z.B. www.hep-druginteractions.org). Grundsätzlich kommen Wechsel auf andere DAA-Regime, Dosisanpassungen der DAA- oder der Begleittherapie sowie Pausierungen der Begleitbehandlungen zum Management von Medikamenteninteraktionen in Frage.

Einzelmedikamente

Simeprevir

Simeprevir ist ein NS3-Protease-Inhibitor, der als Hartkapsel mit einer Dosis von 150mg einmal täglich verabreicht wird.

Nebenwirkungen

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. Leichte bis mittelschwere Hautausschläge und Hautveränderungen aufgrund einer Photosensitivität wurden beobachtet und letztere sollten mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen wie dem Meiden von Sonnenexposition und der Verwendung von Sonnenschutzcremes prophylaktisch behandelt werden. Weiterhin ist eine leichte Erhöhung des indirekten Bilirubins bekannt, die transient ist und sich bei allen Patienten nach Ende der Therapie zurückbildet, durch die gleichzeitige Gabe von Ribavirin aber verstärkt werden kann ^{26, 90, 91}. Aufgrund der hepatischen Metabolisierung und möglicher Toxizitäten bei einer Beeinträchtigung des Abbauweges, sollte Simeprevir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden.

Medikamenteninteraktionen

Aufgrund einer Interaktion mit dem Cytochrom-P450-System als auch OATP1B1- und P-gp-Transporter sind unter der Gabe von Simeprevir Medikamenteninteraktionen sorgfältig zu berücksichtigen, die eine Reihe von häufigen Ko-Medikationen betreffen und zu erheblicher wechselseitiger Erhöhung oder Erniedrigung von Medikamentenspiegeln führen können.

Niereninsuffizienz

Simeprevir wird primär in der Leber verstoffwechselt und biliär ausgeschieden. Die renale Elimination spielt keine wesentliche Rolle. Für Simeprevir liegen keine kontrollierten Studiendaten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR) vor. Allerdings ist aufgrund der hepatischen Metabolisierung und Erfahrungen aus kleinen Kohorten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse bei einer Standarddosierung mit Simeprevir 150mg pro Tag keine relevante Toxizität und kein Wirkungsverlust zu erwarten, so dass der Einsatz im Einzelfall im Rahmen einer DAA-Kombinationstherapie möglich ist ¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

Daclatasvir

Daclatasvir ist ein NS5A-Inhibitor, der in einer Dosierung von 60mg als Standarddosis sowie als 30mg- und 90mg-Tablette mit einer einmal täglichen Gabe zur Verfügung steht.

Nebenwirkungen

Der NS5A-Inhibitor Daclatasvir war in den verschiedenen klinischen Studien sehr gut verträglich^{21-23, 41}. 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^{20, 107}.

Medikamenteninteraktionen

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, die ebenfalls mit möglichen Medikamenteninteraktionen einhergeht. Für eventuelle Dosisanpassungen aufgrund von Medikamenteninteraktionen steht Daclatasvir neben der Standarddosierung von 60mg pro Tag auch in einer Dosierung mit einer 30mg Tablette oder einer 90mg Tablette zur Verfügung.

Niereninsuffizienz

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. Der Einsatz von Daclatasvir in Kombination mit anderen DAAs (insbesondere Sofosbuvir) wurde in kleinen Kohortenstudien untersucht, war nicht mit erhöhten Toxizitäten assoziiert und kann daher im begründeten Einzelfall mit einer Standarddosierung von 60mg einmal täglich durchgeführt werden^{101, 103, 106}.

Sofosbuvir

Sofosbuvir ist ein nukleotidischer NS5B-Polymeraseinhibitor und wird als 400mg Tablette einmal täglich dosiert.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Sofosbuvir ist günstig. In klinischen Studien konnten außer einer erhöhten Rate an leichten Kopfschmerzen keine wesentlichen spezifischen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Insbesondere sind im Vergleich zu den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir keine spezifischen Nebenwirkungen im Bereich des Knochenmarks, Haut oder eine Erhöhung des (indirekten) Bilirubins aufgefallen^{34, 35}. Laborchemisch wurde in Einzelfällen eine Erhöhung der CK, der Amylase bzw. der Lipase ohne einen klinischen Hinweis für eine Pankreatitis beobachtet^{34, 35}. In Kombination mit

anderen DAAs wurde über Herzrhythmusstörungen berichtet (siehe unter Medikamenteninteraktionen).

Medikamenteninteraktionen

Das Medikamenteninteraktionspotential von Sofosbuvir ist im Vergleich zu den NS3-Protease-Inhibitoren wesentlich geringer. 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. Weiterhin wurde unter der gleichzeitigen Einnahme von Sofosbuvir mit anderen DAAs und Amiodaron von Herzrhythmusstörungen und lebensbedrohlichen Bradykardien berichtet ¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Vor dem Beginn einer DAA-Therapie ist daher aufgrund der langen Halbwertszeit eine Beendigung der Behandlung mit Amiodaron über mindestens 6 Monate zu empfehlen. Bei einer unverzichtbaren Einnahme von Amiodaron und einer DAA-Therapie ist eine Indikation für einen Herzschrittmacher zu prüfen.

Niereninsuffizienz

Sofosbuvir ist nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR) zugelassen, da Sofosbuvir und seine Metabolite renal eliminiert werden und eine >100% Steigerung der AUC von Sofosbuvir beobachtet wurde ¹¹¹. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Steigerung der AUC der Metabolite als auch zu einer Entfernung von ca. 18% der verabreichten Sofosbuvir Dosis durch die Dialyse ¹¹¹. In kleinen Kohortenuntersuchungen wurde die Gabe von Sofosbuvir-basierten Therapieregimen insbesondere in Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir sowie den NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir untersucht. Dabei wurde Sofosbuvir entweder in der normalen Dosierung von 400mg pro Tag, in einer halben Dosierung von 200mg pro Tag oder jeden zweiten Tag mit 400mg eingenommen. Insgesamt wurde in keinem Fall von schweren Nebenwirkungen oder Laborveränderungen berichtet. In einer Studie fanden sich weder eine Akkumulation von Sofosbuvir noch relevante pharmakokinetische Veränderungen der zusätzlich gegebenen DAAs ¹⁰¹. Das virologische Therapieansprechen war mit SVR-Raten zwischen 80% und 90% in den verschiedenen Kohorten sehr gut ¹⁰¹⁻¹⁰⁶. In einer Untersuchung wurde jedoch bei einem Teil der Patienten über eine erhöhte Rate von Anämien, eine Verschlechterung der Nierenfunktion und schwere Nebenwirkungen berichtet, so dass engmaschige Kontrollen notwendig erscheinen ¹⁰³. Damit kann in einem erfahrenen Zentrum bei Patienten mit fehlenden anderen Therapieoptionen (insbesondere bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5, 6) eine Behandlung mit

einem Sofosbuvir-basierten Therapieregime in einer Dosierung mit 400mg pro Tag bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz / Dialyse unter entsprechend engmaschiger Überwachung durchgeführt werden (IIb).

Dasabuvir

Der nicht-nukleosidische NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir wird nicht als Monotherapie, sondern ausschließlich als zweimal tägliche Dosierung einer jeweils 250mg-Tablette in Kombination mit Paritaprevir/r und Ombitasvir verabreicht. Hinsichtlich der Verträglichkeit, der Medikamenteninteraktionen und der Anwendung bei der Niereninsuffizienz wird daher auf die Stellungnahme zu Paritaprevir/r und Ombitasvir verwiesen (siehe oben).

Ribavirin

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogen mit Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren. Der Wirkmechanismus bei der Therapie der HCV-Infektion ist nicht genau bekannt. Es wird ausschließlich in einer Kombinationstherapie mit anderen DAAs und ggf. PEG-Interferon alfa eingesetzt. Die Standarddosis beträgt je nach Körpergewicht 1000mg (< 75kg) bzw. 1200mg ($\geq$ 75kg) pro Tag aufgeteilt auf 2 Dosen morgens und abends in Form von 200mg oder 400mg Tabletten/Kapseln.

Nebenwirkungen

In der Kombinationstherapie mit anderen DAA wurde im Wesentlichen über eine leichte Anämie, ggf. mit Hyperbilirubinämie, leichte bis mäßiggradige Hautausschläge, Pruritus, Reizhusten und Schlaflosigkeit berichtet. Dosisreduktionen waren bei ca. 5% der Patienten, ein Therapieabbruch bei <3% der Patienten notwendig ^{1, 3, 17, 21, 36}.

Medikamenteninteraktionen

Das Potential für Interaktionen von Ribavirin mit anderen Medikamenten wird insgesamt als sehr gering angesehen. Ribavirin interagiert nicht mit den Cytochrom-P450-Enzymen. Einzelne mögliche Interaktionen mit HIV-Medikamenten bzw. mit Azathioprin aufgrund der Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase sind zu beachten (Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Aufgrund der renalen Elimination ist der Abbau von Ribavirin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50ml/min deutlich reduziert. Exakte Anleitungen zur Dosisanpassung existieren nicht und müssen individuell angepasst werden. Der Einsatz von Ribavirin mit entsprechender Dosisreduktion bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse wird daher nur in erfahrenen Zentren empfohlen.

Kombinationspräparate

Grazoprevir und Elbasvir

Der NS3-Protease-Inhibitor Grazoprevir in einer Dosis von 100mg und der NS5A-Inhibitor Elbasvir mit einer Dosis von 50mg stehen ausschließlich als fixe Kombination in einer Tablette mit einer einmal täglichen Dosierung zu Verfügung.

Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien, die teilweise im Vergleich zu Placebo durchgeführt wurden, fand sich insgesamt ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil^{16, 17}. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Pruritus, Arthralgie und Müdigkeit. Ein Therapieabbruch war bei <1% der Patienten notwendig.

Bei weniger als 1% der Patienten kam es zu einer signifikanten Erhöhung der ALT (>5-fach des Normalwertes), die auf die Gabe von Grazoprevir zurückzuführen ist. Höhere ALT-Werte wurden bei Frauen, Asiaten und älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit einer Häufigkeit von 2% gefunden. Eine Überwachung der Leberwerte in 4-wöchentlichen Abständen unter der Behandlung mit ggf. Beendigung der DAA-Therapie bei klinischen Symptomen oder laborchemischen Hinweisen für eine höhergradige Leberentzündung wird empfohlen. Eine leichte und transiente Erhöhung des Bilirubins fand sich bei 0,4% der Patienten.

Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Da der Protease-Inhibitor Grazoprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen toxische Nebenwirkungen verursacht, sollte die Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV).

Medikamenteninteraktionen

Aufgrund von Interaktionen mit dem CYP3A-System sowie den P-gp bzw. OATP1B Transportern können erhebliche Interaktionen mit anderen Medikamenten bestehen. Entsprechend sind Medikamenteninteraktionen vor Therapiebeginn zu berücksichtigen und Kontraindikationen zu beachten bzw. Dosisanpassungen, Pausierungen oder Umstellungen notwendig.

Niereninsuffizienz

Der Abbau von Grazoprevir und Elbasvir erfolgt primär über eine oxidative Metabolisierung durch CYP3A mit einer Ausscheidung im Stuhl. Eine klinisch relevante Veränderung der Elimination bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse fand sich nicht. Ebenfalls wurde weder Grazoprevir noch Elbasvir durch die Dialyse relevant eliminiert. In einer großen Studie wurde Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-

Infektion und terminaler Niereninsuffizienz oder Dialyse (n=224) untersucht. Hierbei fanden sich bei sehr guter Verträglichkeit auch bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose keine schweren Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher antiviraler Aktivität und hohen SVR-Raten (99%) ¹¹². Daher wird eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion einschließlich bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose empfohlen (Ib).

Paritaprevir/r und Ombitasvir

Der NS3-Protease-Inhibitor Paritaprevir (150mg), geboostet mit Ritonavir (100mg) ist ausschließlich als Kombinationspräparat mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir (25mg) als einmal tägliche Gabe in Form von 2 Tabletten verfügbar. Während bei einer HCV-Genotyp-4-Infektion lediglich die Kombination aus Paritaprevir/r und Ombitasvir gegeben wird, erfolgt bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion zusätzlich die Gabe von Dasabuvir.

Nebenwirkungen

Insgesamt fand sich in den Zulassungsstudien sowohl im Vergleich zu Placebo als im Vergleich zu einer Triple-Therapie mit Telaprevir ein günstiges Nebenwirkungsprofil ^{10, 11, 14, 113}.

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 <1% der behandelten Patienten vor. Unter der Therapie kann es zu einer transienten Hyperbilirubinämie kommen, die leicht bis mäßig ausgeprägt ist und sehr selten (<1%) höhere Werte als das 3-fache des oberen Normalbereichs erreicht. Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Da der Protease-Inhibitor Paritaprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen von möglichen toxischen Nebenwirkungen berichtet wurde, soll die Therapie mit Paritaprevir/r und Ombitasvir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV) ⁵⁹.

Medikamenteninteraktionen

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, CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2, OATP, OCT1, BCRP, P-gp, UGT1A1). Entsprechende Interaktionen und notwendige

Dosisanpassungen kommen daher bei vielen Medikamenten vor und sind bei gleichzeitiger Verabreichung zu berücksichtigen.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) untersucht. Es fanden sich keine Veränderungen der Exposition, so dass ein Einsatz auch bei schwerer Niereninsuffizienz möglich ist. In einer Studie bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten ohne Zirrhose, aber mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. Dialyse, wurden keine wesentlichen Medikamentenspezifische Nebenwirkungen oder Toxizitäten bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit beobachtet (SVR 90%) ¹¹⁴. Damit ist der Einsatz von Paritaprevir/r, Ombitasvir mit und ohne Dasabuvir sowie mit und ohne Ribavirin bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und terminaler Niereninsuffizienz bzw. Dialyse möglich.

Ledipasvir und Sofosbuvir

Der NS5A-Inhibitor Ledipasvir ist in einer einmal täglichen Dosierung von 90mg ausschließlich als Kombinationstablette mit dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir in einer Dosierung von 400mg erhältlich.

Nebenwirkungen

Die Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir erwies sich in den klinischen Studien als sehr gut verträglich. In einer Placebo-kontrollierten Studie fand sich für die Gabe von Sofosbuvir plus Ledipasvir über 12 Wochen lediglich eine leichte Häufung von Kopfschmerzen, Müdigkeit und gastrointestinalen Beschwerden mit milder Ausprägung. Ein nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch unter der Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir war in keinem Fall notwendig. Ebenfalls wurden keine relevanten, höhergradigen Laborveränderungen gefunden ¹¹⁵. Mögliche Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich unter dem Abschnitt zu dieser Substanz (siehe oben). Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Medikamenteninteraktionen

Aufgrund der fixen Komedikation sind Medikamenteninteraktionen für Sofosbuvir ebenfalls 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. Die Löslichkeit von Ledipasvir sinkt bei steigendem pH im Magen. Daher wurde eine

mögliche Beeinflussung der antiviralen Aktivität unter gleichzeitiger Einnahme von Säure-reduzierenden Medikamenten untersucht. In einer großen Kohortenstudie wurde eine leicht erniedrigte SVR-Rate (-5%) bei Patienten mit versus ohne Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) beobachtet. In Folgeuntersuchungen fanden sich uneinheitliche Ergebnisse und es stellte sich heraus, dass vermutlich nur eine hohe Dosis bzw. zweimal tägliche Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren einen leichten negativen Effekt auf die antivirale Aktivität hat ¹¹⁶⁻¹¹⁸. Hohe Dosen von H2-Rezeptor-Antagonisten und Antazida haben vermutlich einen ähnlichen Effekt. Im Falle einer PPI- oder äquivalenten Therapie ist daher eine zeitliche Versetzung der Medikamente um ca. 4h mit Beginn der DAA-Einnahme zu empfehlen.

Niereninsuffizienz

Ledipasvir wird vermutlich langsam oxidativ metabolisiert und biliär ausgeschieden. Im Stuhl als wesentlicher Ausscheidungsort wird hauptsächlich unverändertes Ledipasvir gefunden. Die Pharmakokinetik von Ledipasvir bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz war nicht verändert. Eine Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik bei HCV-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Hämodialyse liegt nicht vor. Allerdings ist bei praktisch fehlender renaler Elimination keine relevante Veränderung der Metabolisierung zu erwarten und der Einsatz von Ledipasvir bei der terminalen Niereninsuffizienz ist grundsätzlich möglich ¹⁰³. Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind die Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

Velpatasvir und Sofosbuvir

Der NS5A-Inhibitor Velpatasvir (100mg) wird ausschließlich als fixes Kombinationspräparat zusammen mit dem nukleotidischen NS5B Polymeraseinhibitor Sofosbuvir (400mg) als Tablette für eine einmal tägliche Dosierung angeboten.

Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien im Vergleich zu Placebo als auch zu einer Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin fand sich ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil ^{7, 33, 40}. Der Anteil der Patienten, welche die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, betrug 0,2%. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden bei ca. 3% der Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit, die jedoch auch unter Placebo ähnlich häufig berichtet wurden. Mögliche Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich unter dem Abschnitt zu dieser Substanz

(siehe oben). Bei einer zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu beachten.

Medikamenteninteraktionen

Velpatasvir ist ein Inhibitor des P-gp-Transporters, des BCRP-, des OATP1B1- und des OATP1B3-Transporters. Entsprechend sind eine Reihe von möglichen Medikamenteninteraktionen bei gleichzeitigen anderen Therapien zu erwarten und zu berücksichtigen. Ähnlich wie bei der Gabe von Ledipasvir/Sofosbuvir wird auch die gleichzeitige Einnahme von Velpatasvir und Sofosbuvir mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren nicht empfohlen, da die Löslichkeit von Velpatasvir ebenfalls bei steigendem pH im Magen sinkt. Im Falle einer PPI- oder äquivalenten erheblichen säuresupprimierenden Therapie ist eine zeitliche Versetzung mit einer Einnahme zunächst von Velpatasvir und Sofosbuvir und im Abstand nach ca. 4h dann die Einnahme der säuresuppressiven Therapie zu empfehlen (Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Velpatasvir ist ein Substrat von CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 mit langsamen Umsatz und vermutlich biliärer Exkretion und Ausscheidung im Stuhl. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30ml/min) war die Konzentration von Velpatasvir (AUC) um 50% erhöht (Fachinformation). Studien oder klinische Erfahrungen zum Einsatz von Velpatasvir bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind zudem die Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

6. Wie soll die Therapie überwacht werden?

- Eine HCV -RNA -Messung kann unter Therapie erfolgen, um die Adhärenz und die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen (Evidenzgrad IIb / B).
- Eine minimale Restvirämie im Verlauf unter Therapie und am Therapieende (<25 IU/ml) ist nicht mit einem Therapieversagen assoziiert und sollte daher nicht zu einem Therapieabbruch oder einer Therapieverlängerung führen (Evidenzgrad IIb / B).
- Bei der Gabe von Ribavirin soll der Hämoglobinspiegel überwacht und ggf. eine Dosisreduktion vorgenommen werden (Evidenzgrad Ia / A).
- Die sonstige Überwachung soll auf der Grundlage des eingesetzten Therapieregimes sowie den individuellen Charakteristika des Patienten erfolgen (Evidenzgrad Ia / A).
- Zur Bestimmung des abschließenden Therapieansprechens soll eine HCV-RNA Messung frühestens 12 Wochen nach Therapieende erfolgen (Evidenzgrad Ia / A). Weitere Kontrollen der HCV RNA können im Verlauf erfolgen (Evidenzgrad V / C).
- Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Leberzirrhose soll eine Surveillance für die Entstehung möglicher Komplikationen einschließlich eines Leberzellkarzinoms im Verlauf erfolgen (Evidenzgrad Ia / A).

Starker Konsens: 98%

Erläuterung

Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit der DAA-Therapien ist eine engmaschige Kontrolle zur rechtzeitigen Erfassung von klinischen Nebenwirkungen und Laborveränderungen in der Regel nicht notwendig. Bei einzelnen Therapieregimen wie z.B. der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir wird die Überwachung der Leberwerte alle 4 Wochen unter Therapie empfohlen. Bei der Gabe von Ribavirin ist die Überwachung des Hämoglobinwertes notwendig. Ansonsten erfolgt die Kontrolle unter Therapie auf der Grundlage des eingesetzten Therapieregimes und der individuellen Charakteristika des Patienten (Begleiterkrankungen, Ko-Medikation, Nebenwirkungen etc.).

Zur Überprüfung der antiviralen Effektivität der Therapie kann eine HCV-RNA-Messung während der Behandlung erfolgen. Virale Durchbrüche sind jedoch extrem selten und die Adhärenz war in Anwendungsbeobachtungen sehr gut. Eine minimale Restvirämie wird in Abhängigkeit des eingesetzten hochsensitiven HCV-RNA-Assays auch spät unter Therapie und zum Therapieende nicht selten beobachtet. Dabei handelt es sich in der Regel um HCV-RNA-Konzentrationen im nicht quantifizierbaren oder minimalen Bereich < 25 IU/ml. Da solche Restvirämien ein virologisches Therapieversagen nicht vorhersagen können, sollte die Behandlung wie geplant durchgeführt werden. Es ist weder ein Therapieabbruch noch eine Therapieverlängerung notwendig ¹¹⁹.

Das abschließende Therapieansprechen wird durch eine Messung der HCV-RNA mindestens 12 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie bestimmt. Bei fehlendem Nachweis der HCV-RNA liegt ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (SVR) mit Eradikation der HCV Infektion vor. Spätere Rückfälle sind sehr selten. Bei Nachweis der HCV-RNA insbesondere im niedrig quantitativen Bereich 12 Wochen nach Therapieende oder im weiteren Verlauf sollte zunächst eine Kontrolle zum Ausschluss eines falsch positiven Befundes erfolgen ¹²⁰. Bei einer Bestätigung der nachweisbaren HCV-RNA ist neben einem Rückfall (Relapse) auch eine erneute Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus möglich, die in entsprechenden Studien nicht selten die Erklärung für die positive HCV-RNA war ¹²¹.

Eine Kontrolle 48 Wochen nach Therapieende und im weiteren Verlauf kann sinnvoll sein, um Spät rückfälle und Neuinfektionen bei Risikokollektiven zu diagnostizieren (C).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Leberzirrhose bleibt das Risiko für mögliche Komplikationen der Lebererkrankung und insbesondere für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms auch nach Erreichen eines SVR bestehen, so dass eine regelmäßige Surveillance empfohlen wird (siehe auch Leitlinie zum Leberzellkarzinom / HCC) (A).

Danksagung

Wir danken den Mitgliedern der Arbeitsgruppe 4 (Therapie) sowie allen Teilnehmern der Leitlinie für ihren aktiven Beitrag an der Erstellung dieser Online-Vorabveröffentlichung:

Christoph Sarrazin, Tim Zimmermann, Markus Backmund, Thomas Berg, Peter Buggisch, Markus Cornberg, Peter Ferenci, Holger Hinrichsen, Dietrich Hüppe, Michael Manns, Stefan Mauss, Beat Müllhaupt, Jörg Petersen, Karl-Georg Simon, Rudolf Stauber, Ingo Van Thiel, Johannes Vermehren, Heiner Wedemeyer, Stefan Zeuzem

Leitlinienkoordination:

C. Sarrazin (Wiesbaden), S. Zeuzem (Frankfurt)

Wissenschaftlicher Sekretär:

T. Zimmermann (Mainz)

AG1 (Diagnose):

Leitung: P. Schirmacher (Heidelberg), J. Timm (Düsseldorf)

Mitglieder: M. Friedrich-Rust (Frankfurt), H.U. Kasper (Münster), H. Kessler (Graz), C. Niederau (Oberhausen), J. Petersen (Hamburg), U. Protzer (München), H. Zeichhardt (Berlin), H. Holzmann (Wien), U. Drebber (Köln).

AG2 (Prophylaxe und akute Hepatitis C):

Leitung: H. Wedemeyer (Hannover)

Mitglieder: S. Ciesek (Essen), N. Grüner (Dachau), M. Gschwantler (Wien), J. Nattermann (Bonn), J. Reimer (Hamburg), J. Schulze zur Wiesch (Hamburg), E. Steinmann (Hannover), R. Thimme (Freiburg), J. Wiegand (Leipzig), R. Zimmermann (Berlin).

AG3 (Therapieindikation):

Leitung: T. Berg (Leipzig)

Mitglieder: C. Berg (Tübingen), H. Hinrichsen (Kiel), D. Hüppe (Herne), A. Kautz (Köln), M. Kraus (Altötting), D. Moradpour (Lausanne), M. Schäfer (Essen), G. Teuber (Frankfurt), M. Trauner (Wien).

AG4 (Therapie):

Leitung: C. Sarrazin (Wiesbaden)

Mitglieder: M. Backmund (München), P. Buggisch (Hamburg), M. Cornberg (Hannover), P. Ferenci (Wien), B. Müllhaupt (Zürich), R. Stauber (Graz), I. van Thiel (Köln), J. Vermehren (Frankfurt), T. Zimmermann (Mainz).

AG5 (Transplantation):

Leitung: U. Neumann (Aachen), H. Schmidt (Münster)

Mitglieder: S. Beckebaum (Essen), I. Graziadei (Innsbruck), H. Heinzow (Münster), K. Herzer (Essen), M.W. Welker (Frankfurt), M. Sterneck (Hamburg), C. Strassburg (Bonn).

AG6 (Coinfektionen):

Leitung: U. Spengler (Bonn)

Mitglieder: C. Boesecke (Bonn), S. Christensen (Münster), H. Klinker (Würzburg), M. Peck (Klagenfurt), J. Rockstroh (Bonn), A. Rauch (Bern), P. Ingiliz (Berlin), S. Mauss (Düsseldorf).

AG7 (Kinder):

Leitung: S. Wirth (Wuppertal)

Mitglieder: P. Gerner (Freiburg), T. Lang (Starnberg), M. Melter (Regensburg), E.D. Pfister (Hannover), A. Schmidt-Choudhury (Bochum).

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. Vermehren J, Maasoumy B, Maan R, et al. Applicability of Hepatitis C Virus RNA Viral Load Thresholds for 8-Week Treatments in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:1228-34.
5. Buggisch P, Böker KHW, Günther R, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir treatment for 8 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1 infected patients under real-life conditions: data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2).
6. 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.
7. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-607.
8. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naïve Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:818-26.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol* 2016;64:301-7.
14. 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.
15. 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-+.
16. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.
17. Kwo P, Gane E, Peng CY, et al. Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- ribavirin for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE treatment experienced trial. . *Journal of Hepatology* 2015;62(Suppl 2):S674.
18. Peiffer KH, Sommer L, Susser S, et al. Interferon lambda 4 genotypes and resistance-associated variants in patients infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 3. *Hepatology* 2016;63:63-73.
19. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis* 2016;62:32-6.
20. 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.
21. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-505.
22. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714-25.

23. 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;370:211-21.
24. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. *Hepatology* 2016.
25. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* 2016;64:360-9.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, et al. Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Hcv Infection: the Quantum Study. *Journal of Hepatology* 2013;58:S346-S346.
32. Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Hepatol* 2016;64:292-300.
33. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-17.
34. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N.Engl.J.Med.* 2013;368:1878-1887.
35. 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.
36. 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.
37. Hedskog C, Doehle B, Chodavarapu K, et al. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virological response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology* 2015;61:471-80.

38. Susser S, Dietz J, Barak M, et al. Prevalence and clinical importance of hepatitis C virus genotype 2k/1b chimeras. *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S136.
39. Hezode C, Reau N, Svarosvskaia ES, et al. Resistance analysis in 1284 patients with genotype 1 to 6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase 3 Astral-1, Astral-2, Astral 3 and Astral 4 studies. . *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S399.
40. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-28.
41. 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.
42. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016;63:1430-41.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Susser S, Dietz J, Vermehren J, et al. European RAVs database: frequency and characteristics of RAVs in treatment-naïve and DAA-experienced patients (oral presentation). *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S139.
47. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1049-54.
48. Abergel A, Metivier S, Samuel D, et al. Ledipasvir Plus Sofosbuvir for 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Genotype 4 Infection. *Hepatology* 2016.
49. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319-27.
50. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015.
51. Asselah T, Hezode C, Qaqish RB, et al. High SVR rates in patients with genotype 4 chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir co-administred with Ribavirin (Agate-I). *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S827.

52. Waked I, Shiha GE, Qaqish RB, et al. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with ribavirin achieves high sustained virologic response (SVR) rates in Egyptian adults with chronic HCV genotype 4 infection (Agata-II). *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S772.
53. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. 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.
54. 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.
55. El Raziky M, Gamil M, Hammad R, et al. Treatment of hepatitis C genotype 4 patients with simeprevir and sofosbuvir: preliminary results from a phase IIa partially randomised, open-label trial conducted in Egypt (Osiris). *Hepatology* 2015;62(Suppl):784A.
56. 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.
57. Abergel A, Asselah T, Metivier S, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:459-64.
58. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1454-1461 e1.
59. Poordad F, Nelson DA, Feld J, et al. Pooled safety assessment of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasbuvir +/- ribavirin in HCV infected patients with Child-Pugh A compensated cirrhosis. Optimize Workshop, 12 April 2016, Barcelona 2016.
60. Padegimas A, Forde KA, Goldberg LR, et al. Myo-pericarditis secondary to ledipasvir-sofosbuvir therapy. *J Hepatol* 2016;64:1196-8.
61. Marchan-Lopez A, Dominguez-Dominguez L, Kessler-Saiz P, et al. Liver failure in human immunodeficiency virus - Hepatitis C virus coinfection treated with sofosbuvir, ledipasvir and antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:752-3.
62. Welker MW, Luhne S, Lange CM, et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol* 2016;64:790-9.
63. Hoofnagle JH. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;64:763-5.
64. Zimmermann T, Beckebaum S, Berg C, et al. [Expert recommendations: Hepatitis C and transplantation]. *Z Gastroenterol* 2016;54:665-84.
65. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016.

66. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016.
67. Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Compensated Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108-117.
68. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-97.
69. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404.
70. Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology* 2016;63:1809-16.
71. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology* 2016;64:370-80.
72. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2016;64:486-504.
73. Lenz O, Verbinen 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.
74. Krishnan P, Beyer J, Mistry N, et al. In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of ombitasvir, an inhibitor of hepatitis C virus NS5A. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:979-87.
75. 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.
76. 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.
77. Svarovskaia ES, Gane E, Dvory-Sobol H, et al. L159F and V321A Sofosbuvir-Associated Hepatitis C Virus NS5B Substitutions. *J Infect Dis* 2016;213:1240-7.
78. Hedskog C, Dvory-Sobol H, Gontcharova V, et al. Evolution of the HCV viral population from a patient with S282T detected at relapse after sofosbuvir monotherapy. *J Viral Hepat* 2015;22:871-81.
79. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, et al. Long-term follow-up of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with paritaprevir/r, ombitasvir, and dasabuvir-based regimens. *Journal of Hepatology* 2015;62(Suppl 2):S220.

80. Lawitz E, Flamm S, Yang J, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. *Journal of Hepatology* 2015;62:S192.
81. Wyles D, Pockros P, Morelli G, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology* 2015;61:1793-7.
82. Vermehren J, Susser S, Dietz J, et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database (oral presentation). *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S188.
83. Wilson EM, Kattakuzhy S, Sidharthan S, et al. Successful Retreatment of Chronic HCV Genotype-1 Infection With Ledipasvir and Sofosbuvir After Initial Short Course Therapy With Direct-Acting Antiviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2016;62:280-8.
84. Gane E, Nahass R, Luketic V, et al. Efficacy of 12 or 18 weeks of grazoprevir plus elbasvir with ribavirin in treatment-naïve, noncirrhotic HCV genotype 3 infected patients. . *Journal of Hepatology* 2015;62(Suppl 2):S621.
85. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70-86.
86. Poordad F, M. B, Sepe T, et al. Ombitasvir/Paritaprevir/R, Dasabuvir and Sofosbuvir treatment of patients with HCV genotype 1-infection who failed a prior course of DAA therapy: The Quartz-I study. . *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S767-S768.
87. Lawitz E, Kowdley K, Curry M, et al. High efficacy of sofosbuvir, velpatasvir plus GS-9857 for 12 weeks in treatment-experienced genotype 1-6 HCV infected patients, including those previously treated with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S139.
88. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, et al. C-SWIFT retreatment final results: highly successful retreatment of GT1-infected patients with 12 weeks of elbasvir/grazoprevir plus sofosbuvir and ribavirin after failure of short duration all-oral therapy. . *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S763.
89. Poordad F, Gordon S, Asatryan A, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 in HCV genotype 1 infected patients who have failed direct acting antiviral-containing regimens: the Magellan-I study. *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S160.
90. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014.
91. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014.
92. 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.

93. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, et al. Prevalence of Resistance-Associated Substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and Outcomes of Treatment with Ledipasvir and Sofosbuvir. *Gastroenterology* 2016.
94. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarosvskaia ES, et al. The prevalence and effect of HCV NS5A resistance associated variants in subjects with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin. *Journal of Hepatology* 2015;62(Suppl 2):S620.
95. Sarrazin C, Sulkowsk M, Krishnan P, et al. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen with and without RBV in GT1a and GT1b-infected patients. . *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S214.
96. Dietz J, Susser S, Berkowski C, et al. Consideration of Viral Resistance for Optimization of Direct Antiviral Therapy of Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients. *PLoS One* 2015;10:e0134395.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;65:40-7.
102. Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015;63:763-5.
103. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807-16.
104. Perumpail RB, Wong RJ, Pham EA, et al. A New Standard of Care? Standard Dose Sofosbuvir in an HCV-Infected Liver Transplant Recipient Undergoing Hemodialysis. *Dig Dis Sci* 2016;61:39-41.
105. Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver Int* 2016;36:798-801.

106. Singh T, Guirguis J, Anthony S, et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int* 2016;36:802-6.
107. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014.
108. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015;149:1378-1380 e1.
109. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015;373:1886-8.
110. Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology* 2015;149:1315-7.
111. Gane EJ, Robson RA, Bonacini M, et al. Safety, Anti-Viral Efficacy and Pharmacokinetics (PK) of Sofosbuvir (SOF) in Patients with Severe Renal Impairment. *Hepatology* 2014;60:667a-667a.
112. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-45.
113. Dore GJ, Conway B, Luo Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol* 2016;64:19-28.
114. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590-8.
115. 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.
116. Terrault N, Zeuzem S, Di Bisceglie A, et al. Treatment outcomes with 8, 12 and 24 week regimen of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of hepatitis C infection: analysis of a multicenter prospective observational study. *Hepatology* 2015;62(Suppl):256A.
117. DeVreese L, Giguere P, Corsi D, et al. Influence of proton pump inhibitors and H2 receptor antagonists on direct acting antiviral HCV sustained virologic response. *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S790.
118. Afdhal N, Bacon B, Curry M, et al. No effect of proton pump inhibitor (PPI) use on SVR with Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF): Real world data from 2034 genotype 1 patients in the Trio network. *Journal of Hepatology* 2016;64(Suppl 2):S222.

119. Maasoumy B, Vermehren J, Welker MW, et al. Clinical value of on-treatment HCV RNA levels during different approved sofosbuvir-based antiviral regimens. *J Hepatol* 2016.
120. Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. *Hepatology* 2012;55:1048-57.
121. Sarrazin C, Svarovskaia ES, Martin R, et al. HCV reinfection cases in phase 3 studies of sofosbuvir. *Journal of Hepatology* 2015;62(Suppl 2):S222.