

# Therapien bei Hepatitis C

Maximilian David Schneider, Christoph Sarrazin

## Übersicht

Einleitung	95
Neue Substanzen	96
DDA-Kombinationen (interferonfrei)	101
ABT450r + Ombitasvir + Dasabuvir	103
Negative Prädiktoren	103
Empfohlene Therapieregime	103

## Einleitung

**Hepatitis C.** Die chronische Virushepatitis C stellt einen der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose und/oder eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar. Weltweit sind etwa 150 Mio. Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. In Deutschland ist von einer Prävalenz von etwa 0,2–0,4% der Bevölkerung mit einer aktiven Infektion auszugehen [1, 2]. Der Hauptübertragungsweg des Virus waren vor Etablierung eines HCV-Screenings bei Blutspendern verunreinigte Blutprodukte. Mittlerweile findet die Transmission meist durch intravenösen Drogenabusus, Nadelstichverletzungen oder gleichgeschlechtlichen Sexualkontakt unter Männern statt. Bei vielen Patienten liegen mittlerweile Infektionsverläufe von mehr als 30 Jahren vor, sodass die Komplikationen wie dekompensierte Leberzirrhose, Leberversagen und Leberzellkarzinom deutlich zunehmen [3].

**Therapie im Wandel.** Durch die Entwicklung direkt antiviral wirksamer Substanzen (direct-acting antivirals, DAA) haben sich die Therapie der chronischen HCV-Infektion und deren Erfolgsaussichten in den letzten Jahren dramatisch geändert. Bereits vor Entdeckung des HCV 1989 [4] wurde mit relativ geringer Effektivität die damals noch Non-A-Non-B-Hepatitis genannte Erkrankung durch eine verhältnismäßig unspezifische Therapie mit Interferon  $\alpha$  behandelt [5]. In den 1990er Jahren wurden erste größere und syste-

matische Studien zur HCV-Therapie durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein auch heute noch weitgehend ungeklärter synergistischer Effekt von Interferon  $\alpha$  und Ribavirin, was zur Etablierung dieser Kombination als Standardtherapie führte [6]. Durch die Entwicklung der pegylierten Form des Interferon  $\alpha$  (PEG-IFN) konnten die Applikation und Effektivität der Therapie beim HCV-Genotyp 1 auf 40–50% nochmals verbessert werden [7]. Als problematisch erwies sich neben dem begrenzten virologischen Ansprechen eine relativ lange Behandlungsdauer zwischen 24 und 72 Wochen, gepaart mit einem ausgeprägten Nebenwirkungsspektrum.

**Erste direkt antivirale Substanzen.** Mit der Zulassung der ersten zielgerichteten, direkt antiviralen Substanzen Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TVR) 2011 konnten eine signifikante Verbesserung der Heilungsraten sowie häufig eine Verkürzung der Therapiedauer beim HCV-Genotyp 1 erzielt werden. Zusätzliche unerwünschte Wirkungen kamen jedoch hinzu. Zudem traten neue Probleme durch Medikamenteninteraktionen und häufige Einnahmeintervalle auf. Für die übrigen HCV-Genotypen 2–6 standen aufgrund fehlender oder eingeschränkter Wirksamkeit keine neuen Therapieoptionen zur Verfügung.

Das HCV ist ein einzelsträngiges, umhülltes RNA-Virus mit ca. 9600 Basenpaaren, das für mindestens 3 strukturbildende Proteine (C=Kern, E1 + E2=Hüllprotein)

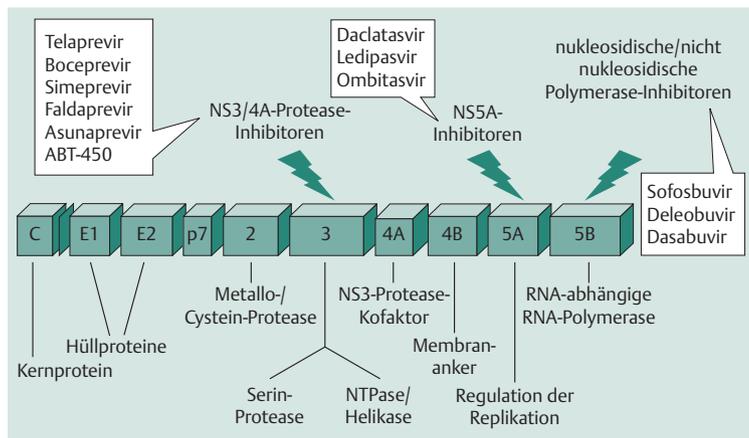


Abb. 1 Angriffspunkte direkt wirksamer antiviraler HCV-Substanzen.

und 7 nicht strukturbildende (NS) Proteine (p7, NS2, 3, 4A, 4B, 5A, 5B) kodiert. Letztere sind maßgeblich für die Replikation des Virus und bieten daher Angriffspunkte für direkt wirksame Substanzen (Abb. 1).

Boceprevir und Telaprevir sind Inhibitoren der NS3/4A-Serinprotease und greifen dadurch direkt in den Replikationszyklus des Virus ein. Da eine Monotherapie zu einer raschen Resistenzentwicklung mit konsekutiver Unwirksamkeit der Proteasehemmer führt und andere direkt antivirale Substanzen nicht zur Verfügung standen, mussten beide Substanzen jeweils gemeinsam mit PEG-IFN und Ribavirin gegeben werden. Die sog. konventionelle Triple-Therapie beinhaltet eine Dreifachtherapie mit DAA und PEG-IFN/Ribavirin über 12 Wochen, die je nach virologischem Ansprechen (rapid virologic response, RVR = HCV-RNA negativ zu Therapiewoche 4) als duale Therapie mit PEG-IFN/Ribavirin über insgesamt 24–48 Wochen fortgeführt wird.

**Neue direkt antivirale Substanzen.** Die zweite Welle der DAA hat mit der Zulassung von Sofosbuvir und Simeprevir Ende 2013 / Anfang 2014 sowie den noch in 2014

bevorstehenden Zulassungen von Daclatasvir und Faldaprevir begonnen. Diese Substanzen führen zu einer weiteren Verbesserung der Ansprechraten bei besserer Verträglichkeit und einfacheren Einnahmeregimen.

Der Artikel soll ein Überblick über die nun und in naher Zukunft zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sein und Therapieempfehlungen, die sich aus der aktuellen Studienlage ableiten lassen, geben.

## Neue Substanzen

Mit der Ende 2013 in den USA bzw. Anfang 2014 in Europa erfolgten Zulassung von Sofosbuvir und Simeprevir und der bevorstehenden Zulassung von Daclatasvir im Laufe des Jahres in Europa stehen neue Therapieoptionen zur Verfügung. Erstmals wird damit eine effektive interferonfreie Therapie für praktisch alle Patientengruppen möglich sein. In Tab. 1 sind die wichtigsten Eigenschaften der einzelnen DAA-Substanzklassen dargestellt.

**Aufgrund der höheren Toxizität, der längeren Dauer und begrenzten Effektivität sowie der stärkeren Arzneimittelinteraktionen kann eine Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir nicht mehr als Standardtherapie beim Genotyp 1 empfohlen werden.**

**SVR.** Das Therapieziel der HCV-Behandlung ist ein anhaltendes virologisches Ansprechen nach Beendigung der Therapie (sustained virologic response, SVR). Ursprünglich wurde von einer Heilung der HCV-Infektion ausgegangen, wenn eine negative HCV-RNA auch 24 Wochen nach Ende der Therapie vorlag (SVR24). Da bereits eine 12 Wochen nach Therapieende nicht nachweisbare HCV-RNA einen SVR24 in mehr als 99% der Fälle voraussagt, hat sich ein SVR12 mittlerweile als Standard zur Messung der Heilungsrate etabliert [9].

**Tabelle 1**

**Eigenschaften der einzelnen DAA-Substanzklassen (nach [8]).**

	NS3/4A-Protease-Inhibitoren	NS5A-Inhibitoren	Nukleosidische NS5B-Inhibitoren	Nicht nukleosidische NS5B-Inhibitoren
Resistenzbarriere	--	--	++	--
Abdeckung verschiedener Genotypen	+ / ++	++	+++	-
Antivirale Aktivität	++ → +++	+++	++ → +++	++ → +++

## Sofosbuvir

### ■ Studiendaten

Sofosbuvir ist ein nukleosidischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase des HCV-NS5B-Proteins. Die Substanz selbst ist ein Prodrug und wird intrahepatisch in das aktive Nucleosid-Triphosphat GS-461203 umgewandelt. GS-461203 wird durch die NS5B-Polymerase während der Replikation in die HCV-RNA eingebaut und inhibiert durch einen Kettenabbruch die Replikation. Bereits in vitro konnte eine pangenotypische Aktivität von Sofosbuvir nachgewiesen werden [10]. Sofosbuvir wird hauptsächlich renal eliminiert. Eine Dosisanpassung der Standarddosis von 400 mg einmal täglich ist oberhalb einer GFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht erforderlich, Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. Dialysepatienten liegen derzeit nur unzureichend vor. Für die aktuelle Zulassung wurden insgesamt 5 Phase-3-Studien durchgeführt.

**Triple-Therapie.** Die NEUTRINO-Studie untersuchte das Ansprechen auf eine Therapie mit Sofosbuvir und PEG-IFN/Ribavirin als Triple-Therapie über 12 Wochen bei Patienten mit HCV-Genotyp 1, 4, 5 und 6. Hierbei waren jedoch die Zahlen der Genotyp-5- und -6-Patienten sehr gering (1 bzw. 5 Patienten). Dennoch zeigte sich bei all diesen Patienten ein SVR. Beim Genotyp 1 wurde eine SVR-Rate von 89% erreicht, wobei sich ein etwas schlechteres Ansprechen beim Subtyp 1b im Vergleich zum Subtyp 1a zeigte (82 vs. 92%). 96% der Genotyp-4-Patienten erreichten einen SVR [11]. In zwei kleinen Studien wurden auch Genotyp-2/3-Patienten mit der Sofosbuvir-Triple-Therapie über 12 Wochen behandelt. Dabei erreichten therapie-naive bzw. vortherapierte Patienten eine SVR-Rate von 92 bzw. 89% [12, 13]. Daten zu vortherapierten Patienten mit Genotyp 1 und 4–6 liegen nicht vor.

**Interferonfreie Therapie, Genotyp 2/3.** In den übrigen Zulassungsstudien wurden Genotyp-2- und -3-Patienten interferonfrei mit Sofosbuvir und Ribavirin behandelt. Bekanntermaßen weisen diese Patienten ein besseres Ansprechen auf die PEG-IFN/Ribavirin-Therapie auf, sodass diese Studien als Nichtunterlegenheitsstudien ausgelegt waren. Therapieunerfahrene Patienten wurden in der FISSION-Studie für 12 Wochen mit Sofosbuvir/Ribavirin oder für 24 Wochen mit PEG-IFN/Ribavirin behandelt. Insgesamt zeigte sich ein vergleichbares Ansprechen unter den beiden Therapien (jeweils 67% SVR). Die SVR-Rate im interferonfreien Regime war beim Genotyp 3 jedoch deutlich schlechter als beim Genotyp 2 (56 vs. 97%) [11]. Ein ähnliches

Ergebnis lieferte die POSITRON-Studie, bei der Genotyp-2/3-Patienten ohne Möglichkeit einer Interferontherapie (Intoleranz, Kontraindikation oder Patientenwunsch) in 61 bzw. 93% der Fälle einen SVR erreichten.

Unter der Sofosbuvir-basierten Therapie wird immer ein Ansprechen mit Abfall der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze beobachtet. Patienten ohne SVR hatten daher einen Relapse mit Wiederauftreten des HCV nach Therapieende. Bereits in der Ära der PEG-IFN/Ribavirin-Therapie konnte bei einigen Relapsen ein Therapieerfolg durch eine Verlängerung der Dauer der Re-Therapie erzielt werden. Passend dazu zeigte sich bei therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp-3-Infektion durch eine 16- statt 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir/Ribavirin ein Anstieg der SVR-Rate von 30 auf 62% (FUSION-Studie). Hierdurch stiegen ebenfalls die SVR-Raten von 86 auf 94% beim Genotyp 2 [14]. Das Konzept der Therapieerweiterung beim Genotyp 3 wurde daraufhin in der VALENCE-Studie weiter analysiert. Durch eine 24-wöchige Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie konnte ein SVR bei 85% dieser Patienten erreicht werden. Therapieerfahrene Patienten hatten erwartungsgemäß häufiger ein Therapieversagen: Lag die SVR-Rate bei Patienten ohne Zirrhose noch bei 87%, konnte dies nur bei 60% der vortherapierten Patienten mit Zirrhose erreicht werden. Zudem bestätigte die VALANCE-Studie die Effektivität der 12-wöchigen Therapie beim Genotyp 2 (SVR-Rate 93%) [15].

**Interferonfreie Therapie, Genotyp 1.** Für Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion liegen Daten aus Phase-2-Studien zur interferonfreien Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin vor. Bei der Ersttherapie lagen die SVR-Raten bei ca. 50% [16]. Bei 10 eingeschlossenen Nullrespondern (Definition: weniger als 2 log Abfall der HCV-RNA während einer PEG-IFN/Ribavirin-Vortherapie) zeigte sich zwar ein Ansprechen auf eine 12-wöchige Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie mit Abfall der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze, bei 9 Patienten trat jedoch nach Ende der Therapie ein Relapse auf [17]. Die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin wurde daher beim Genotyp 1 nicht weiter entwickelt.

**Sofosbuvir besitzt eine pangenotypische Wirksamkeit mit hoher antiviraler Aktivität sowie eine hohe Resistenzbarriere. Die Triple-Therapie aus Sofosbuvir und PEG-IFN/Ribavirin ist die neue Standardbehandlung der HCV-Infektion. Beim Genotyp 2 und IFN-Unverträglichkeit ist eine Kombinationstherapie mit Sofosbuvir und Ribavirin möglich.**

### ■ Nebenwirkungen

In den Therapiestudien mit Sofosbuvir zeigte sich keine für die Substanz spezifische unerwünschte Wirkung. In Kombination mit PEG-IFN/Ribavirin wurde im Wesentlichen das für diese beiden Medikamente bekannte und relativ ausgeprägte Nebenwirkungsprofil beobachtet. Da nur ein Teil der Zulassungsstudien placebokontrolliert durchgeführt wurde, ist nur eingeschränkt nachweisbar, ob einige Nebenwirkungen möglicherweise durch Sofosbuvir verstärkt werden. Insbesondere die niedrige Quote an Patienten, die unter Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten (0–0,5%), lässt jedoch auf ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil schließen.

### ■ Resistenzen, Medikamenteninteraktionen

Sofosbuvir wird einmal täglich als Tablette eingenommen. Die Einzeldosis beträgt 400 mg.

**Nichtansprechen und RAV.** Unter einer Protease-Inhibitor-basierten Therapie treten als Folge eines Therapieversagens häufig resistente Virusvarianten (resistance-associated variants, RAV) auf, u. a. im Rahmen eines sog. Breakthrough der Viruslast unter Therapie. In der Regel sind diese Varianten aufgrund des hohen Umsatzes der HCV-Replikation (etwa  $10^{12}$  Virione pro Tag) im zeitlichen Verlauf nicht mehr nachweisbar. Der Einfluss auf erneute Therapien ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Ein Nichtansprechen auf eine Sofosbuvir-Therapie stellt bisher ausschließlich ein Relapse mit Wiedernachweisbarkeit des Virus nach Ende der Therapie dar. Die RAV S282T konnte dabei bisher bei nur wenigen Patienten nachgewiesen werden. Einer dieser Patienten erreichte nach Relapse auf 8 Wochen Sofosbuvir und Ledipasvir (LONESTAR-Studie s. u.) schließlich durch Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin über 24 Wochen einen SVR.

**Medikamenteninteraktionen.** Neben der hohen Resistenzbarriere zeichnet sich Sofosbuvir durch geringe Medikamenteninteraktionen aus. Trotz der ausgeprägten intrahepatischen Metabolisierung von Sofosbuvir zur aktiven Substanz GS-461203 und dem inaktiven Hauptmetaboliten GS-331007 werden hier keine relevanten Arzneimittelinteraktionen beobachtet. Es muss lediglich erwartet werden, dass starke Induktoren der Transporter P-gp und BCRP im Darm (Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin) die Aufnahme von Sofosbuvir vermindern können. Daher wird vom gleichzeitigen Einsatz dieser Medikamente abgeraten [18].

## Simeprevir

### ■ Studiendaten

Simeprevir ist ein makrozyklisch aufgebauter NS3/4A-Protease-Inhibitor, der in Kombination mit PEG-IFN/Ribavirin im Rahmen von 3 Phase-3-Zulassungsstudien evaluiert wurde. In der Monotherapie zeigte sich ein virologisches Ansprechen bei den Genotypen 1, 4, 5 und 6 sowie bei der Hälfte der Genotyp-2-infizierten Patienten [19].

**Triple-Therapie.** In der QUEST-1- und -2-Studie wurden HCV-Genotyp-1-infizierte, therapienaive Patienten mit Simeprevir oder Placebo und PEG-IFN/Ribavirin behandelt. Es zeigten sich SVR-Raten zwischen 80 und 81% und damit eine signifikante Steigerung im Vergleich zur Placebogruppe (SVR 50%). Mehr als 85% der mit Simeprevir behandelten Patienten konnten aufgrund eines raschen Ansprechens (HCV-RNA < 25 IU/ml zu Woche 4) die Therapiedauer auf 24 Wochen verkürzen, hiervon erreichten 86 bzw. 91% einen SVR [20, 21]. Die PROMISE-Studie überprüfte die Effektivität der Simeprevir-Triple-Therapie bei Relapse-Patienten mit Genotyp-1-Infektion. Im Vergleich zur Gruppe mit PEG-IFN/Ribavirin + Placebo zeigte sich mit 79% eine signifikant höhere SVR-Rate (Placebogruppe 36%). Auch hierbei konnte die Mehrzahl der Patienten die Therapie auf 24 Wochen verkürzen (93%) [22].

Bisher liegen nur vorläufige Daten zur Simeprevir-Triple-Therapie beim HCV-Genotyp 4 vor. Hier konnte ein Ansprechen bestätigt werden [23]. Da die SVR-Raten bei der Mehrzahl der Patienten bisher nicht vorliegen, kann hierzu aktuell noch keine abschließende Beurteilung erfolgen. Interferonfreie Kombinationstherapien mit Simeprevir werden weiter unten besprochen.

### ■ Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Simeprevir traten innerhalb der Phase-3-Studien bei Patienten, welche die 150-mg-Dosierung erhielten, häufiger Hautreaktionen (28 vs. 20%) mit oder ohne Juckreiz (22 vs. 15%) sowie Übelkeit (22 vs. 18%) und Dyspnoe (12 vs. 8%) auf im Vergleich zur PEG-IFN/Ribavirin-Therapie.

**Hautreaktionen.** Sie zeigen sich in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen und sind von leichter bis moderater Ausprägung, bei 1% der Patienten kam es jedoch auch zu einem schweren Hautausschlag. Eine häufige Hautreaktion war hierbei eine Fotosensitivität, die sich ähnlich wie eine Dermatitis solaris äußerte. Aufgrund dieser potenziellen Nebenwirkung sollten Patienten, die mit Simeprevir behandelt werden (wie auch schon

bei der Ribavirin-Therapie), längere Sonnenexposition meiden und auf besonderen Sonnenschutz achten.

**Bilirubin.** Unter einer Simeprevir-Therapie kam es bei etwa der Hälfte der Patienten zu einem Anstieg des Bilirubins (27% 1,1–1,5-Faches des oberen Normwertes; 18% 1,5–2,5-Faches des oberen Normwertes; 4% 2,5–5-Faches des oberen Normwertes; < 1% mehr als 5-Faches des oberen Normwertes) und – geringer ausgeprägt – auch der alkalischen Phosphatase. Durch Absetzen der Therapie waren diese Laborveränderungen stets rückläufig.

Simeprevir ist ein NS3/4A-Protease-Inhibitor mit hoher antiviraler Aktivität beim HCV-Genotyp 1, 4 und 6. An Nebenwirkungen sind eine Fotosensitivität sowie ein Bilirubinanstieg zu verzeichnen.

#### ■ Resistenzen, Medikamenteninteraktionen

Simeprevir wird einmal täglich mit Nahrung eingenommen. Eine Kapsel enthält 150 mg des Wirkstoffs.

**Q80K-Variante.** Wie auch in der Behandlung mit anderen Proteasehemmern zeigte sich ein durchgehend schlechteres Ansprechen auf die Simeprevir-Therapie beim Subtyp 1a im Vergleich zu 1b. Beim Subtyp 1a ist ein Therapieversagen häufig mit dem Auftreten der RAV Q80K assoziiert. In der QUEST-1- und -2-Studie waren die SVR-Raten bei Genotyp-1a-Patienten und Q80K-Variante im Simeprevir-Therapiearm nicht signifikant besser als in der Placebogruppe (58 vs. 52% SVR). Eine Q80K-Mutation findet sich als präexistente Variante bei 18% der europäischen und 48% der nordamerikanischen Patienten mit Genotyp 1a [24].

Die Q80K-Variante, die bei ca. 20% der europäischen HCV-Subtyp-1a-Patienten vorkommt, ist resistent gegen Simeprevir, sodass vor Therapie ggf. eine Resistenztestung zu empfehlen ist (kostenfrei möglich Med. Klinik 1, Uniklinikum Frankfurt).

**Medikamenteninteraktionen.** Die Metabolisierung von Simeprevir erfolgt hepatisch in erster Linie über CYP3A. Simeprevir wird biliär eliminiert. Daher können Induktoren und Inhibitoren von CYP3A zu signifikanten Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir führen. Die potenziellen Interaktionen sind daher zahlreich und reichen von Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin) über Statine bis hin zu Makroliden oder Azolen. Zu weiteren Details verweisen wir auf die Fachinformation [25].

## Faldaprevir

### ■ Studiendaten

Faldaprevir besitzt als peptidomimetisches lineares Ketoamid einen ähnlichen Aufbau und die gleiche Wirkungsweise wie die Proteasehemmer der ersten Generation Telaprevir und Boceprevir. In vitro zeigte sich eine Wirksamkeit gegen die Genotypen 1, 4, 5 und 6 [26]. In 3 Phase-3-Studien wurde die Wirksamkeit in der Ersttherapie (STARTVerso 1 und 2) und bei Therapieerfahrenen (STARTVerso 3) Patienten untersucht.

**Triple-Therapie als Ersttherapie.** STARTVerso 1 und 2 wiesen das gleiche Studiendesign auf, wurden nur in unterschiedlichen Regionen (Europa und Japan bzw. Nordamerika, Südkorea und Taiwan) durchgeführt. Beide Studien waren durch einen PEG-IFN/Ribavirin-Therapiearm placebokontrolliert. Es wurde auch hier eine konventionelle Triple-Therapie mit Faldaprevir (120 oder 240 mg/d) sowie PEG-IFN/Ribavirin über 12 Wochen und weiteren 12–36 Wochen PEG-IFN/Ribavirin nach virologischem Ansprechen eingesetzt. Ähnlich wie bei der Simeprevir-Triple-Therapie wurde als frühes Therapieansprechen (early treatment response, ETS) und damit Qualifikation für eine insgesamt 24-wöchige Therapie eine HCV-RNA < 25 IU zu Therapiewoche 4 mit in der Folge nicht nachweisbarer HCV-RNA gefordert. Eine zusammenfassende Analyse beider Studien zeigte vergleichbare SVR-Raten bei den unterschiedlichen Faldaprevir-Dosierungen (73 bzw. 72%). In der Gruppe mit PEG-IFN/Ribavirin/Placebo zeigte sich ein SVR in 50% der Fälle. Bei 84% der mit Faldaprevir behandelten Patienten konnte eine Therapieverkürzung erreicht werden [27]. Das Ansprechen war bei asiatischen Patienten mit einer SVR-Rate von 88% besser als bei europäischen (77–78%) und vor allem nordamerikanischen Studienteilnehmern (60–63%).

**Triple-Therapie bei Therapieerfahrenen.** Im Rahmen der STARTVerso-3-Studie wurde nur die 240-mg-Dosierung von Faldaprevir eingesetzt. 679 eingeschlossene Patienten waren zu relativ gleichmäßigen Anteilen Relapser, partielle Responder (mehr als 2 logarithmische Stufen Abfall der HCV-RNA unter Therapie ohne, dass diese negativ wird) und Nullresponder (weniger als 2 logarithmische Stufen Abfall der HCV-RNA unter Therapie). In allen Patientengruppen wurde eine 12–gegenüber einer 24-wöchigen Gabe von Faldaprevir evaluiert, Relapse-Patienten konnten bei einem ETS die Gesamttherapiedauer auf 24 Wochen verkürzen, bei den partiellen und Nullrespondern wurde in jedem Fall eine 48-wöchige Therapie durchgeführt. Erwartungs-

gemäß waren die Erfolgsraten bei Relapsen, die per se ein gutes Ansprechen auf die PEG-IFN/Ribavirin-Therapie zeigen, mit 70% SVR am besten (Kontrollgruppe 14%). Partielle Responder kamen auf 47–58% (Kontrollgruppe 3%), Nullresponder erreichten in 33% der Fälle einen SVR (keine Kontrollgruppe). Die 24-wöchige Faldaprevir-Gabe erbrachte keinen zusätzlichen Nutzen [28].

■ Während eine konventionelle Faldaprevir-Triple-Therapie bei therapienaiven Patienten und Relapsen zu hohen SVR-Raten führt, bleibt die Effektivität bei Nullrespondern eingeschränkt.

### ■ Nebenwirkungen

Unter der Faldaprevir-Therapie zeigte sich gehäuft das Auftreten von Hautreaktionen (5–10%). Aufgrund einer bekannten Fotosensitivität war die Verwendung eines Sonnenschutzes obligat. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö traten (11–20%) im Vergleich zu PEG-IFN/Ribavirin/Placebo (6–7%) vermehrt auf. Insgesamt wurden Nebenwirkungen häufiger unter der 240-mg-Dosis beobachtet.

**Bilirubin.** Insbesondere eine Erhöhung des Bilirubins war eine häufige Erscheinung. Bilirubinerhöhungen um mehr als das 2,5-Fache der Norm traten bei 12% der Patienten unter 120 mg und sogar bei 46–51% der Patienten unter der höheren Dosierung auf. Nach Absetzen von Faldaprevir war die Hyperbilirubinämie immer reversibel. Die Ursache der Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins liegt hauptsächlich in der Hemmung der Bilirubinaufnahme der Hepatozyten sowie der Hemmung des Konjugationsenzym UDP-Glucuronyltransferase-1A1 [29].

### ■ Resistenzen, Medikamenteninteraktionen

Unter der Faldaprevir-Triple-Therapie findet sich ein etwas schwächeres Ansprechen beim Genotyp 1a gegenüber dem Subtyp 1b. Eine hierfür verantwortliche präexistente Mutation ließ sich bisher nicht nachweisen. Nach einem Therapieversagen lassen sich meist die Mutationen R155K (1a) und D168V (1b) nachweisen. Im Median zeigt sich 8–11 Monate nach Therapieende wieder eine Dominanz des Wildtypvirus [30].

Bisher liegen nur wenige Daten zu Medikamenteninteraktionen mit Faldaprevir vor. Faldaprevir ist ein moderater Inhibitor von CYP3A4 sowie ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 [31]. Hierdurch sind potenzielle

Interaktionen möglich, weitere Daten werden mit der Zulassung zur Verfügung stehen.

## Daclatasvir

Daclatasvir ist ein Inhibitor des NS5A-Proteins. NS5A besitzt zahlreiche Funktionen: Neben dem Aufbau und der Verpackung des HCV sowie Beeinflussung intrazellulärer Prozesse reguliert das Protein die HCV-Replikation, vermutlich durch eine Interaktion mit der NS5B-Polymerase [32]. NS5A-Inhibitoren besitzen eine breite genotypische Abdeckung und hohe antivirale Aktivität. Daclatasvir ist hierbei in der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten. Es wird einmal täglich verabreicht, eine Dosis von 60 mg findet in der Phase 3 Anwendung.

### ■ Studiendaten

**Triple-Therapie.** Daten der Phase-3-Studien mit Daclatasvir als konventionelle Triple-Therapie liegen bisher noch nicht vor. Im Rahmen einer placebokontrollierten Phase-2b-Studie (COMMAND-1) mit Daclatasvir und PEG-IFN/Ribavirin in der Ersttherapie bei Patienten mit Genotyp 1 und 4 konnte die Gabe von Daclatasvir 60 mg gegenüber PEG-IFN/Ribavirin die SVR-Rate von 36 auf 64% steigern. Die Effektivität beim Genotyp 1b war im Vergleich zu 1a deutlich besser (87 vs. 58%). Beim Genotyp 4 zeigte sich bei allen 12 Patienten der Kohorte mit Daclatasvir 60 mg ein SVR [33]. Beim Genotyp 2 und 3 erreichte eine höhere Anzahl an Patienten einen SVR durch eine Therapie mit Daclatasvir + PEG-IFN/Ribavirin gegenüber PEG-IFN/Ribavirin (Genotyp 2: SVR 83–88% vs. 63%; Genotyp 3: 69–70% vs. 59%). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten in den Daclatasvir-Armen konnte die Therapie bereits nach 12 oder 16 Wochen Triple-Therapie beenden [34].

**Quadruple-Therapie.** Als sehr effektiv erwies sich die sog. Quadruple-Therapie mit Daclatasvir, dem Protease-Inhibitor Asunaprevir und PEG-IFN/Ribavirin. Hier wurden insgesamt 21 Nullresponder mit der Vierfachkombination oder lediglich mit Asunaprevir und Daclatasvir über 24 Wochen behandelt. Mit der Quadruple-Therapie konnte bei 90% der Patienten ein SVR erzielt werden, wohingegen dies in der DAA-Kombinationstherapie nur bei 36% erreicht wurde. Alle Patienten mit Therapieversagen waren mit dem Genotyp 1a infiziert [35].

Eine Triple-Therapie mit Daclatasvir zeigt eine mäßige, während eine Quadruple-Therapie mit Daclatasvir + Asunaprevir und PEG-IFN/Ribavirin eine hohe Effizienz aufweist.

Effektive interferonfreie Kombinationstherapien mit Daclatasvir werden weiter unten vorgestellt.

#### ■ Nebenwirkungen

Zusammenfassende Sicherheitsdaten zu Daclatasvir liegen bisher nicht vor. In den placebokontrollierten Studien zeigten sich keine spezifischen Nebenwirkungen. Häufiger wurde über trockene Haut, Übelkeit und grippeähnliche Symptome berichtet. Ein leichter Anstieg der Leberwerte und des Bilirubins trat bei einzelnen Patienten auf.

#### ■ Resistenzen, Medikamenteninteraktionen

**Niedrige Resistenzbarriere.** Daclatasvir besitzt eine relativ niedrige Resistenzbarriere. Ein Therapieversagen ist fast immer mit dem Auftreten der Doppelmutation L31 M und Y93H assoziiert. In einer Studie mit Daclatasvir und Asunaprevir bei japanischen Genotyp-1b-Patienten konnte bei nur 42% der Teilnehmer mit präexistenten RAV ein SVR erreicht werden [36]. Die Häufigkeit dieser Mutationen liegt je nach Genotyp und Population zwischen 4 und 23%. Nach Therapieende sind die Mutationen im Vergleich zu beispielsweise Varianten, die nach Proteasehemmer-Therapieversagen auftreten, noch lange detektierbar [37]. Die Persistenz der resistenten Varianten und deren mögliche Bedeutung für erneute Therapien sind derzeit noch nicht ausreichend untersucht.

**Medikamenteninteraktionen.** Bisher liegen nur wenige klinische Daten zu Medikamenteninteraktionen bei Daclatasvir vor. Generell ist Daclatasvir ein Substrat von CYP3A4 und p-Glykoprotein und kann Letzteres inhibieren. Klinisch relevante Interaktionen mit den Immunsuppressiva Tacrolimus und Cyclosporin A [38] sowie den HIV-Medikamenten Efavirenz, Tenofovir und Atazanavir konnten nicht festgestellt werden [39].

## DAA-Kombinationen (interferonfrei)

Wie bei der bereits erwähnten dualen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin ist das Ziel neuer Therapie-regime neben der Effektivitätssteigerung vor allem, die Verträglichkeit einer HCV-Therapie im Vergleich zur interferonhaltigen Therapie zu verbessern. Grippeähn-

liche Nebenwirkungen, Depressionen, Panzytopenie und damit einhergehend Dyspnoe, Infektanfälligkeit und Blutungsrisiken waren über Jahre die regelmäßig auftretenden und nicht selten zum vorzeitigen Therapieabbruch führenden Probleme mit PEG-IFN. Gleichwohl war PEG-IFN auch nach Zulassung der ersten Proteasehemmer unabdingbarer Bestandteil jeder HCV-Therapie. Ziel der DAA-Kombinationstherapie ist es, mehrere Zielstrukturen in der HCV-Replikation anzugreifen. Je nach Effektivität dieser Kombination ist die zusätzliche Gabe von Ribavirin verzichtbar.

### Sofosbuvir + Simeprevir

In der COSMOS-Studie wurden Sofosbuvir und Simeprevir mit oder ohne Ribavirin je nach Therapiearm über 12 oder 24 Wochen bei Genotyp-1-Patienten mit Nullresponse auf eine Vortherapie und maximal F2-Fibrose (Kohorte 1) sowie bei Patienten mit F3- oder F4-Fibrose sowohl in der Ersttherapie als auch bei Nullrespondern kombiniert (Kohorte 2). SVR12-Raten der Kohorte 1 liegen bereits vor und zeigten einen SVR in 79–96% der Fälle. Zur Kohorte 2 liegen bisher nur SVR4-Raten vor, die ebenfalls auf eine hohe Effektivität dieses Therapieregimes hinweisen (SVR4 96–100%). Interessanterweise betrafen alle bisher aufgetretenen virologischen Therapieversagen Patienten mit Genotyp 1a und präexistenter Q80K-Mutation. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei insgesamt 50% der Genotyp-1a-Patienten eine Q80K-Mutation zu Therapiebeginn nachweisbar war und auch bei Q80K-Variante ca. 90% dieser Patienten geheilt wurden. Ein positiver Einfluss der längeren Therapiedauer sowie der Gabe von Ribavirin auf die Heilungsraten lässt sich bisher nicht erkennen [40].

Die Kombination aus Sofosbuvir und Simeprevir ist die erste in Europa verfügbare interferonfreie DAA-Therapie für Genotyp-1-Patienten. Sie weist mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen eine hohe Effektivität bei Genotyp-1-Patienten in der Erst- und Re-Therapie mit und ohne Leberzirrhose auf.

### Sofosbuvir + Daclatasvir

Die Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir mit oder ohne Hinzunahme von Ribavirin wurde im Rahmen einer Phase-2a-Studie bei Patienten mit Genotyp 1, 2 und 3 untersucht. Die Therapiedauer bei Genotyp-1-Patienten in der Ersttherapie lag bei 12 oder 24 Wochen. Patienten nach einem Therapieversagen auf

eine Proteasehemmer-Behandlung und Genotyp-2/3-Patienten wurden 24 Wochen behandelt. Insgesamt wurden exzellente SVR12-Raten bei allen HCV-Genotypen erreicht (Genotyp 1 98%, Genotyp 2 92%, Genotyp 3 89%). Patienten in der Re-Therapie konnten ebenfalls eine SVR-Rate von 98% erzielen. Der Therapieerfolg war unabhängig von der Therapiedauer, der zusätzlichen Ribavirin-Gabe oder den Subtypen 1a und 1b. Ein virologisches Therapieversagen (Breakthrough und Relapse) konnte nur bei 2 der 211 Patienten dokumentiert werden. Die übrigen als Therapieversager klassifizierten Teilnehmer hatten entweder keine SVR12-Blutentnahme, waren jedoch 24 Wochen nach Ende HCV-RNA negativ oder nahmen im Verlauf nicht mehr an der Studie teil („lost to follow-up“) [41].

**Die Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir über 12–24 Wochen erweitert die interferonfreien Therapiemöglichkeiten auf Patienten mit Genotyp 3 und Genotyp-1-TVR/BOC-Therapieversager.**

### Sofosbuvir + Ledipasvir

Die Effektivität einer fixen Kombination von Sofosbuvir und dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir als eine Tablette zusammen mit Ribavirin über 12 Wochen wurde bereits an 34 Patienten in der ELECTRON-Studie getestet. Jeder Patient (sowohl in der Ersttherapie als auch PEG-IFN/Ribavirin-Nonresponder) erreichte hier einen SVR, wobei Patienten mit Zirrhose nicht eingeschlossen waren [42]. Ledipasvir ist in vitro hochwirksam beim Genotyp 1, 4, 5 und 6 und gegenüber Proteasehemmer- und Sofosbuvir-assoziierten RAV [43].

In der LONESTAR-Studie wurde eine interferonfreie Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin bei therapie-naiven Genotyp-1-Patienten über 8 Wochen oder als duale Therapie über 12 Wochen durchgeführt (Kohorte 1). Patienten mit einem virologischen Therapieversagen auf eine vorherige Proteasehemmer-basierte Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir (63–71% Nonresponder) wurden über 12 Wochen mit oder ohne Ribavirin behandelt, wobei die Hälfte dieser Patienten eine Zirrhose hatte (Kohorte 2). Es zeigte sich bei 97 der insgesamt 100 eingeschlossenen Patienten ein SVR. Bei jeweils einem Patienten aus jeder Kohorte trat ein Relapse nach Beendigung der Therapie auf. Als möglicher negativer Prädiktor wiesen beide Patienten NS5A-assoziierte RAV vor Therapiebeginn auf. Umgekehrt konnten weitere 7 Patienten, bei denen diese Mutationen zu Beginn ebenfalls nachgewiesen wurden, geheilt werden [44].

**Die Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir zeigte die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei einfach zu behandelnden Patienten auf.**

### Daclatasvir + Simeprevir

In einer Phase-2-Studie wurde die interferonfreie Therapie mit Daclatasvir und Simeprevir mit oder ohne Ribavirin bei Genotyp-1-Patienten getestet. Sowohl therapie-naive Patienten als auch PEG-IFN/Ribavirin-Nullresponder wurden eingeschlossen. Bei gesunden Probanden wurde zuvor durch die gleichzeitige Gabe von Simeprevir ein Anstieg der effektiven Daclatasvir-Konzentrationen beobachtet, sodass im Rahmen der Studie eine reduzierte Daclatasvir-Dosis von 30 statt 60 mg evaluiert wurde. Beim Genotyp 1b wurde die Therapie für entweder 12 oder 24 Wochen verabreicht. Bei dieser Patientengruppe zeigten sich SVR12-Raten zwischen 50% (Nullresponder, Daclatasvir + Simeprevir für 24 Wochen) und 100% (Nullresponder, Daclatasvir + Simeprevir + Ribavirin für 12 Wochen). Nur wenige Genotyp-1a-Patienten wurden eingeschlossen. Bei diesen wurde nur die 24-Wochen-Therapie mit Ribavirin getestet. In der Ersttherapie erreichten noch 67% der Patienten einen SVR. Unter den PEG-IFN/Ribavirin-Nullrespondern wurde bei keinem der 9 Patienten ein SVR beobachtet [45]. Der Einfluss der möglicherweise zu niedrigen Daclatasvir-Dosis auf das relativ unbefriedigende Ansprechen dieser Kombinationstherapie bedarf weiterer Untersuchungen.

### Faldaprevir + Deleobuvir

In einer Phase-2b-Studie wurden Faldaprevir und der nukleosidische Polymerasehemmer Deleobuvir mit oder ohne Ribavirin bei therapieunerfahrenen Genotyp-1-Patienten verabreicht. Neben der Therapiedauer (16, 28, 40 Wochen) wurden die Dosierung von Deleobuvir (2 × 600 mg/d vs. 3 × 600 mg/d) sowie der Effekt einer zusätzlichen Ribavirin-Gabe untersucht. Die Gesamt-SVR12-Rate lag bei 59%, am vorteilhaftesten erwies sich die Kombination mit Ribavirin und Deleobuvir zweimal täglich über 28 Wochen (SVR 69%). Patienten ohne Ribavirin-Therapie erreichten nur in 39% der Fälle einen SVR. Hierbei fiel eine Breakthrough-Rate von 41% auf (Ribavirin-haltige Regime 11–23%). Zudem war die Nebenwirkungsrate relativ hoch. Insgesamt 9% der Patienten hatten eine schwere unerwünschte Wirkung (serious adverse event, SAE). Insbesondere während der 40-wöchigen Therapie kam es

bei einem Viertel der Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen [46]. Eine Phase-3-Studie bei Genotyp-1b-Patienten, welche die höchsten SVR-Raten in der Phase 2 aufwiesen, zeigte hohe Breakthrough-Raten, weshalb die Weiterentwicklung von Deleobuvir vom Hersteller eingestellt wurde.

## ABT450r + Ombitasvir + Dasabuvir

Die antivirale Mehrfachkombination aus einem Protease- (ABT450r), einem NS5A-(Ombitasvir) und einem nicht-nukleosidischen NS5B Inhibitor (Dasabuvir) mit und ohne Ribavirin wurde in einer großen Phase 2 Studie (Aviator Studie) bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion untersucht [47]. Dabei kam es unabhängig vom Vortherapiestatus zu sehr hohen Heilungsraten (>90%) bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. In einem folgenden umfassenden Phase 3 Studienprogramm wird die optimale Therapiedauer (8, 12, 24 Wochen) und die notwendige zusätzliche Gabe von Ribavirin in Abhängigkeit des HCV Subtyps (1a vs. 1b) und dem Vorliegen einer Leberzirrhose untersucht. Mit einer Zulassung ist Ende 2014/Anfang 2015 zu rechnen.

## Negative Prädiktoren

In der PEG-IFN/Ribavirin-Ära zeigte sich bereits, dass ein Ansprechen auf die antivirale Therapie sowohl von viralen als auch patientenbezogenen Faktoren abhängt. Klassische negative Prädiktoren für ein Therapieansprechen sind:

- HCV-Genotyp bzw. -Subtyp je nach antiviraler Substanz
- hohe HCV-RNA (>800 000 IU/ml) vor Therapiebeginn
- Versagen einer Vortherapie (insbesondere Nonresponse)
- Leberzirrhose, höhergradige Fibrose
- IL-28B-Genotyp CT und TT
- höheres Alter
- schwarze Hautfarbe
- Diabetes mellitus
- Adipositas/hoher BMI

**Stellenwert der Prädiktoren.** Eine retrospektive Analyse der Sofosbuvir-Phase-3-Daten ergab, dass bei Einsatz einer hochpotenten antiviralen Therapie diese negativen Prädiktoren mehrheitlich keine starke Bedeutung haben. Bei vorbehandelten Patienten in der FUSION-

Studie kamen Patienten im 12-Wochen-Sofosbuvir/Ribavirin-Therapiearm ohne Vorliegen einer Zirrhose noch auf eine SVR-Rate von 96%, wohingegen dies bei Patienten mit Zirrhose nur in 60% der Fall war. Ohne den negativen Prädiktor „Versagen einer Vortherapie“ ließ sich dieser Einfluss nicht nachweisen [47]. Im Zulassungstext von Sofosbuvir wird daher bei einigen Patientengruppen eine Therapieverlängerung von Sofosbuvir und Ribavirin auf 24 Wochen empfohlen. In der Kombinationstherapie von Sofosbuvir mit Daclatasvir oder Ledipasvir wurden hohe SVR-Raten ohne signifikanten Einfluss der Vortherapie oder des Fibrosestatus erreicht. In Zukunft wird vermutlich auch unabhängig von einzelnen definierten Faktoren ein Anteil von 5–10% der Patienten auf die HCV-Therapie nicht ansprechen.

■ Je potenter eine Therapiekombination, umso geringer ist der Einfluss prädiktiver Faktoren.

## Empfohlene Therapieregime

Wie die derzeitige Studienlage zeigt, befindet sich die aktuelle Therapie der Hepatitis C in einem sehr dynamischen Prozess. Bei jedem einzelnen Patienten muss daher die Dringlichkeit einer Therapie evaluiert werden und zusätzlich der Therapiewunsch des Patienten berücksichtigt werden. Insbesondere beim Genotyp 1 und 3 sind die aktuell zugelassenen und verfügbaren Regime noch nicht optimal oder weiterhin mit einer PEG-IFN-Therapie verbunden.

In mehreren Studien hat sich die Gabe von Ribavirin in köpergewichtsadaptierter Dosierung (1000 mg/d bei Patienten <75 kg KG, 1200 mg/d bei Patienten >75 kg KG) gegenüber einer reduzierten Dosis als effektiver erwiesen. In der Mehrzahl der bisherigen Studien wurde PEG-Interferon  $\alpha$ 2a verabreicht. Eine vergleichbare Effektivität ist jedoch auch mit PEG-Interferon  $\alpha$ 2b zu erwarten.

Wir verweisen zusätzlich auf die aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)) [48].

Für die unterschiedlichen Patientengruppen und Genotypen ergeben sich aktuelle Therapieempfehlungen, die im Folgenden dargestellt werden.

## Ersttherapie

### ■ Genotyp 1, 4–6

#### Empfehlung

Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen

Wie die NEUTRINO-Studie zeigte, sind bei diesem Patientenkollektiv durch die 12-wöchige Sofosbuvir-Triple-Therapie SVR-Raten von etwa 90% zu erwarten. Auch bei Zirrhosepatienten erwies sich das Regime als effektiv. In der Fachinformation wird bei negativen Prädiktoren zu einer Therapieverlängerung auf 24 Wochen geraten. Eine Empfehlung hierzu lässt sich aus der aktuellen Datenlage nicht ableiten.

Eine mögliche Alternative für Patienten mit Interferon-Intoleranz und dringlicher Therapieindikation ist die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen.

### ■ Genotyp 2

#### Empfehlung

Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen

Bereits unter der PEG-IFN/Ribavirin-Therapie ließen sich beim Genotyp 2 hohe SVR-Raten (70–90%) erzielen. Dennoch kann durch eine interferonfreie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin zum einen die Heilungsrate nochmals gesteigert werden und zum anderen die Therapiedauer verkürzt werden. Die Empfehlung zur Therapie der Genotyp-2-Infektion unabhängig von Vortherapie und Leberfibrosestadium ist daher die Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin über insgesamt 12 Wochen.

### ■ Genotyp 3

#### Empfehlung

- Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen oder
- Sofosbuvir + Ribavirin für 24 Wochen

Wie bereits dargestellt, wurden im Rahmen der interferonfreien Sofosbuvir-Regime erst durch eine Therapieverlängerung hohe SVR-Raten erreicht. Daher kann bei IFN-Unverträglichkeit eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen empfohlen werden. Durch die Therapie mit Sofosbuvir und PEG-IFN/Ribavirin über 12 Wochen erreichten 92% in der Ersttherapie und 83% der vortherapierten Patienten einen SVR, sodass diese Behandlung die Standardtherapie darstellt [12,49].

## Re-Therapie nach PEG-IFN/ Ribavirin-Versagen

Bereits in den Zulassungsstudien von Telaprevir und Boceprevir zeigte sich, dass das Ansprechen in der Vortherapie auf PEG-IFN/Ribavirin ein starker Prädiktor für das Ergebnis einer DAA-haltigen Re-Therapie ist. Patienten mit einem Relapse (HCV-RNA zum Ende der Therapie negativ, nach Beendigung jedoch wieder nachweisbar) haben prinzipiell ein ausreichendes Ansprechen auf PEG-IFN/Ribavirin. Durch Hinzunahme der Proteasehemmer wurden höhere SVR-Raten als bei Patienten in der Ersttherapie erreicht, da hier eben auch Patienten inbegriffen sind, die unter einer PEG-IFN/Ribavirin-Therapie in die Kategorie der Nonresponder gefallen wären. Partielle Responder haben ein gewisses Ansprechen auf die PEG-IFN/Ribavirin-Therapie (Definition: > 2 log<sub>10</sub>-Stufen Abfall der HCV-RNA unter Therapie, ohne dass diese negativ wird) im Gegensatz zu sog. Nullrespondern (< 2 log<sub>10</sub>-Stufen Reduktion der HCV-RNA unter Therapie). Wie zu erwarten, besitzt diese Patientengruppe daher in allen PEG-IFN/Ribavirin-haltigen Therapieregimen die schlechtesten Heilungschancen.

**Patienten mit Relapse auf eine PEG-IFN/Ribavirin-Therapie können aufgrund der grundsätzlichen IFN-Sensitivität mit anzunehmenden hohen SVR-Raten analog zu Patienten in der Ersttherapie behandelt werden.**

### ■ Genotyp 1, 4–6

#### Empfehlung

Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen

Es liegt eine Zulassung für die Triple-Therapie mit Sofosbuvir in der Re-Therapie vor. In einer klinischen Studie wurde dieses Regime bei diesem Kollektiv jedoch nicht untersucht. Dennoch muss aufgrund der höheren SVR-Raten in der Ersttherapie im Vergleich zu TVR/BOC-basierten Therapien von höheren Heilungsraten ausgegangen werden. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA vergleicht die zu erwartenden SVR-Raten mit Patienten der NEUTRINO-Studie, welche die negativen Prädiktoren IL-28-B-Genotyp CT/TT, F3/F4-Fibrose und eine hohe initiale Viruslast aufwiesen. Diese Patienten erreichten in 71% der Fälle einen SVR. Die begrenzte SVR-Chance verdeutlicht aber auch, dass ebendiese Patienten, wenn es die Therapiedringlichkeit erlaubt, noch auf die Zulassung weiterer Substanzen warten sollten.

## ■ Genotyp 2

### Empfehlung

Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen

Patienten in der FUSION-Studie ohne Zirrhose erreichten durch diese Therapie in 90% der Fälle einen SVR. Im Zulassungstext ist bei Vorliegen negativer Prädiktoren eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen zugelassen. Hierzu liegen keine Daten vor. Im Rahmen der FUSION-Studie kamen durch eine 16-wöchige Therapie 7 von 9 Patienten zu einem SVR gegenüber 6 von 10 durch eine 12-wöchige Therapie. Daher ist vielmehr eine Therapie mit Sofosbuvir und PEG-IFN/Ribavirin beim Vorliegen negativer Prädiktoren zu diskutieren: In der LONE-STAR-2-Studie wurde bei 13 von 14 Zirrhosepatienten eine Heilung erzielt (93%) [13].

## ■ Genotyp 3

### Empfehlung

- Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen oder
- Sofosbuvir + Ribavirin für 24 Wochen

Bei Genotyp-3-Patienten führte eine Therapieverlängerung von Sofosbuvir/Ribavirin zu einer Steigerung der SVR-Rate von ca. 30% auf 77% im Gesamtkollektiv. Zu beachten ist hierbei, dass speziell beim Vorliegen einer Zirrhose auch durch die 24-Wochen-Therapie nur eine SVR-Rate von 60% erreicht wurde. Insgesamt 24 Genotyp-3-Patienten wurden in der LONESTAR-2-Studie mit Sofosbuvir und PEG-IFN/Ribavirin über 12 Wochen behandelt. Hier zeigte sich bei Patienten mit und ohne Zirrhose gleichermaßen eine SVR-Rate von 83%, sodass diese Therapie bei hoher Therapiedringlichkeit, Interferontoleranz und kompensierter Zirrhose zu bevorzugen ist [13].

## Re-Therapie nach Proteasehemmer-Therapie beim Genotyp 1

Diese Patientengruppe wurde bisher nur innerhalb von DAA-Kombinationstherapien evaluiert. Beim virologischen Versagen einer Proteasehemmer-basierten Therapie ist vom Vorliegen resistenter Mutationen auszugehen. Zwischen den Proteasehemmern liegt eine breite Kreuzresistenz vor. Diese lässt sich zwar häufig nach mehreren Monaten nicht mehr nachweisen, ihr Einfluss auf eine erneute Proteasehemmer-Therapie wurde bisher jedoch nur in sehr kleinen Studien untersucht. Aktuell kann bei diesen Patienten ohne vorherige Resistenztestung nur eine Therapie mit Sofosbuvir

oder in Zukunft mit einem NS5A-Inhibitor empfohlen werden. Wie oben gezeigt, haben die Kombinationen von Sofosbuvir und Daclatasvir sowie Sofosbuvir und Ledipasvir zu hohen SVR-Raten geführt. Bei hoher Dringlichkeit ist eine Therapie mit Sofosbuvir und PEG-IFN/Ribavirin über 12 Wochen zu überprüfen, auch wenn hierzu bisher keine Daten vorliegen.

Tab.2 fasst die dargestellten Therapieempfehlungen zusammen.

## Therapie vor und nach Lebertransplantation

Die HCV-Infektion ist eine der häufigsten Ursachen für eine Lebertransplantation (LTX). Bei praktisch jedem Patienten tritt post transplantationem eine Re-Infektion auf, die unter Immunsuppression bei bis zu 30% der Patienten innerhalb von 5 Jahren zu einer Re-Zirrhose führt.

**Sofosbuvir + Ribavirin.** Bei 61 zur LTX gelisteten Patienten mit HCV und HCC wurde vor LTX eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin eingeleitet und bis zu 48 Wochen fortgeführt. In dieser Gruppe sind bisher 44 Patienten transplantiert worden, wovon 93% zum Zeitpunkt der Transplantation HCV-RNA negativ waren. Ein SVR12 wurde bei 64% der Patienten erreicht, bei 9 der 10 Patienten mit HCV-Re-Infektion nach LTX wurde die Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie weniger als 30 Tage zuvor beendet [50]. Zu berücksichtigen ist hier, dass es sich im Patientenkollektiv um Patienten mit kompensierter Zirrhose ohne höhergradige Nierenfunktionseinschränkung in relativ gutem Allgemeinzustand handelte (medianer MELD-Score 8).

**FCH.** Eine Sonderform der HCV-Re-Infektion stellt bei ca. 5% der Patienten die fibrosierende cholestatische Hepatitis (FCH) dar. Hier kommt es innerhalb weniger Monate zu einer rapiden Fibrose mit Leberinsuffizienz und hoher Mortalität oder Re-Transplantationsrate. Im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms wurden 44 Patienten mit schwerer HCV-Re-Infektion (45% mit histologisch nachgewiesener FCH) mit Sofosbuvir und Ribavirin und teilweise auch PEG-IFN bis zu 48 Wochen behandelt. Bisher erreichten 56% der Patienten einen SVR, bei 64% zeigte sich eine Verbesserung der klinischen Situation [51].

## HIV/HCV-Koinfektion

Die Koinfektion mit dem HI-Virus (HIV) führt in einer Vielzahl der Fälle zu einer beschleunigten Fibroseprogression. Eine Herausforderung der Therapie besteht in der Interaktion der einzelnen antiviralen Substanzen. Für Sofosbuvir konnten bei gesunden Probanden keine relevanten Medikamenteninteraktionen mit den gängigen antiretroviralen Substanzen Rilpivirine, Darunavir/Ritonavir, Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine und Raltegravir festgestellt werden [52]. Die PHOTON-1-Studie evaluierte die Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten mit den HCV-Genotypen 1–3: Genotyp-1-Patienten in der Ersttherapie wurden über 24 Wochen behandelt und kamen auf eine SVR-Rate von 75%. Beim Genotyp 2 und 3 erreichten in der Ersttherapie über 12 Wochen 88 bzw. 67% einen SVR. Therapieerfahrene Genotyp-2- und -3-

Patienten wurden über 24 Wochen behandelt, wobei sich eine SVR-Rate von 92–94% ergab [53]. Eine Sofosbuvir-Triple-Therapie wurde bisher nicht getestet.

**Prinzipiell stellt bei schwierig zu behandelnden Patienten nach Zulassung von Simeprevir auch die Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir eine Option dar, da zumindest in Kombination mit Tenofovir, Rilpivirine und Raltegravir keine Interaktionen festgestellt wurden.**

Simeprevir-Konzentrationen werden jedoch durch die Koadministration von Efavirenz deutlich reduziert und durch Darunavir/Ritonavir substanzial erhöht, sodass hier ggf. eine HIV-Therapie-Anpassung erfolgen muss [54].

**Tabelle 2**

### Therapieempfehlungen.

	Empfehlung	SVR	Studie	Zu erwartende Therapiealternativen in 2014
<b>Ersttherapie und Relapser</b>				
Genotyp 1, 4–6	Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen	90%	NEUTRINO	Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirin für 12 Wochen Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin für 12 Wochen
Genotyp 2	Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen	93–97%	FISSION, POSITRON, VALENCE	keine
Genotyp 3	Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen	97%	ELECTRON / PROTON	Sofosbuvir + Daclatasvir für 12–24 Wochen
	Sofosbuvir + Ribavirin für 24 Wochen	93%	VALENCE	
<b>Re-Therapie von PEG-IFN/Ribavirin-Nonrespondern</b>				
Genotyp 1, 4–6	Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen	?	keine Daten	Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirin für 12 Wochen Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin für 12 Wochen
Genotyp 2	Sofosbuvir + Ribavirin für 12 Wochen	82–90%	FUSION, VALANCE	keine
Genotyp 3	Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen	83%	LONESTAR-2	Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin für 12–24 Wochen
	Sofosbuvir + Ribavirin für 24 Wochen	77%	VALENCE	
<b>Re-Therapie nach Proteasehemmer-Versagen</b>				
Genotyp 1	Sofosbuvir + PEG-IFN/Ribavirin für 12 Wochen	?	keine Daten	Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin für 12–24 Wochen

## Kernaussagen

### Neue Substanzen

- Nach der Zulassung der Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir im Jahr 2011 erweitern nun 2014 weitere Substanzen das Behandlungsspektrum bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C Infektion.
- Der nukleosidische NS5B-Polymerasehemmer Sofosbuvir erhielt bereits im Januar 2014 in Europa die Zulassung. Im Mai bzw. September wird dies auch für den NS3/4A-Protease-Inhibitor Simeprevir sowie den NS5A-Inhibitor Daclatasvir erwartet. Ende diesen bzw. Anfang nächsten Jahres werden weitere Substanzen und Therapieschemata folgen.

- Im Vergleich zu den Proteasehemmern der ersten Generation weisen die neuen Substanzen eine höhere antivirale Aktivität bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und vereinfachten Einnahmeregimen auf, sodass Boceprevir- oder Telaprevir-haltige Triple-Therapien nicht mehr als Standardtherapie zu empfehlen sind.

### Therapieoptionen

- Gegenwärtig ermöglicht Sofosbuvir als pangenotypisch wirksame Substanz zusammen mit PEG-IFN und Ribavirin eine kurze Triple-Therapie bzw. in Kombination mit Ribavirin erstmals eine interferonfreie Therapie.

- Zudem werden durch die höhere Effektivität auch gute Ansprechraten bei Patienten mit negativen Prädiktoren erreicht.
- Aufgrund der rapiden Entwicklung in der HCV-Therapie sollten die zur Verfügung stehenden und zu erwartenden Therapieoptionen hinsichtlich ihrer Effektivität, Dauer und Verträglichkeit geprüft und mit der Therapiedringlichkeit und dem Therapiewunsch des Patienten abgeglichen werden.

**Interessenkonflikt:** C. Sarrazin erhielt Forschungsunterstützung von Abbott, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Qiagen, Roche und Siemens. Außerdem hielt er Vorträge bei Abbott, Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Falk, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Novartis, Roche und Siemens. Er war beratend tätig für Abbott, Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Roche, Siemens und Vertex. M.D. Schneider erklärt keine Interessenkonflikte.

## Über die Autoren

### Maximilian David Schneider



Dr. med. Maximilian David Schneider, Jahrgang 1983. Studium der Humanmedizin von 2003 – 2009 an der Philipps-Universität Marburg, Approbation 2009. Seit 2010 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik I der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main (Direktor Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem).

### Christoph Sarrazin



Prof. Dr. med., Studium der Medizin in Bonn und Würzburg mit Abschluss Approbation und Promotion 1994. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie und Habilitation am Klinikum der J.W. Goethe-Universität und Forschungsaufenthalt am Georg-Speyer-Haus bis 2002 in Frankfurt am Main.

Wechsel an das Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, im Jahr 2002 mit Ernennung zum außerplanmäßigen Professor 2007. Professur für Hepatologie und Lebertransplantation an der Medizinischen Klinik I des Klinikums der J.W. Goethe-Universität Frankfurt am Main seit 2008.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin  
Medizinische Klinik 1  
Klinikum der J.W. Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main  
E-Mail: sarrazin@em.uni-frankfurt.de

## Literatur

- 1 Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O et al. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 707–715
- 2 Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H et al. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 429–435
- 3 Wiese M, Fischer J, Lobermann M et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology* 2014; 59: 49–57
- 4 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–362
- 5 Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575–1578
- 6 Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426–1432
- 7 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965
- 8 Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 487–503
- 9 Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 51: 1122–1126
- 10 Lam AM, Murakami E, Espiritu C et al. PSI-7851, a pronucleotide of beta-D-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3187–3196
- 11 Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–1887
- 12 Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401–408
- 13 Lawitz E, Poordad F, Brainard D et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013; 58: 1380A
- 14 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
- 15 Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R et al. Sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. *Hepatology* 2013; 58: 733A
- 16 Lalezari J, Nelson D, Hyland R et al. Once-daily sofosbuvir plus ribavirin given for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the QUANTUM Study. *J Hepatol* 2013; 58: S346
- 17 Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus ribavirin in patients with HCV genotypes 1, 2, and 3: The ELECTRON trial. *Hepatology* 2012; 56: 306A–307A
- 18 Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi (Sofosbuvir). [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf)
- 19 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
- 20 Jacobson I, Dore GJ, Foster GR et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2013; 58: S74–S74
- 21 Manns M, Marcellin P, Poordad FPF et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon-α2a or -α2b and ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1 patients: QUEST-2, a randomised Phase III trial. *J Hepatol* 2013; 58: S68–S68
- 22 Forns X, Lawitz E, Zeuzem S et al. Simeprevir (TMC435) with peg-interferon alpha-2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial. *Hepatology* 2013; 58: 737A–737A S1
- 23 Moreno C, Hezode C, Marcellin P et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or experienced patients with chronic HCV genotype 4 infection: Interim results of a phase III trial. 14th European AIDS conference Brussels Belgium Oct 16–19, 2013; Brussels, Belgium
- 24 Lenz O, Fevery B, Verbinen T et al. Resistance analyses of HCV isolates from patients treated with simeprevir in phase IIB/III studies. *Hepatology* 2013; 58: 743A
- 25 Janssen Therapeutics. OLYSIO (simeprevir) prescribing information. <http://www.oly시오.com/shared/product/oly시오/prescribing-information.pdf>
- 26 White PW, Llinas-Brunet M, Amad M et al. Preclinical characterization of BI 201335, a C-terminal carboxylic acid inhibitor of the hepatitis C virus NS3-NS4A protease. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4611–4618
- 27 Jensen D, Asselah T, Dieterich D et al. A pooled analysis of two randomized, double-blind placebo-controlled phase III trials (STARTVerso1&2) of faldaprevir plus pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection. *Hepatology* 2013; 58: 734A–735A
- 28 Jacobson I, Asselah T, Ferenci P et al. STARTVerso3: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of faldaprevir in combination with pegylated interferon alpha-2a and

- ribavirin in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection. *Hepatology* 2013; 58: 742A
- 29 Sane R, Podila L, Mathur A et al. Mechanisms of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia induced by the HCV NS3/4A protease inhibitor BI 201335. *J Hepatol* 2011; 54: 488
- 30 Berger K, Bethell R, Cartier M et al. Analysis of baseline polymorphisms and persistence of emergent variants from phase Ib and II trials evaluating the HCV NS3 protease inhibitor BI 201335. *Hepatology* 2012; 56: 574A–574A
- 31 Sabo JP, Kashuba AD, Ballow CH et al. Cytochrome P450 (CYP) Interactions with the HCV protease inhibitor BI 201335 in healthy volunteers. *Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012; 52: A1248
- 32 Pawlowsky JM. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 375–382
- 33 Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology* 2012; 56: 553A–554A
- 34 Dore GJ, Lawitz E, Hezode C et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 or 16 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT2/3 study. *J Hepatol* 2013; 58: 570–571
- 35 Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012; 366: 216–224
- 36 McPhee F, Toyota J, Chayama K et al. Analysis of HCV resistance variants in a phase 3 trial of daclatasvir combined with asunaprevir for Japanese patients with genotype 1b infection. *Hepatology* 2013; 58: 749A
- 37 Karino Y, Toyota J, Ikeda K et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol* 2013; 58: 646–654
- 38 Bifano M, Adamczyk R, Hwang C et al. Daclatasvir pharmacokinetics in healthy subjects: no clinically-relevant drug-drug interactions with either cyclosporine or tacrolimus. *Hepatology* 2013; 58: 730A–731A
- 39 Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B et al. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther* 2013; 18: 931–940
- 40 Jacobson I, Ghalib R, Rodriguez-Torres M et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (SMV, TMC435) plus sofosbuvir (SOF, GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: The COSMOS study. *Hepatology* 2013; 58: 1379A–1380A
- 41 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
- 42 Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. All-oral sofosbuvir-based 12-week regimens for the treatment of chronic HCV infection: The ELECTRON study. *Journal of Hepatology* 2013; 58: 6–7
- 43 Cheng G, Peng B, Corsa A et al. Antiviral activity and resistance profile of the novel HCV NS5A inhibitor GS-5885. *J Hepatol* 2012; 56: 464–464
- 44 Lawitz E, Poordad FF, Pang PS et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 515–523
- 45 Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki JP et al. Daclatasvir in combination with simeprevir with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston, MA March 3–6, 2014*
- 46 Zeuzem S, Soriano V, Asselah T et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369: 630–639
- 47 Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370: 222–232
- 48 Sarrazin C, Berg T, Wedemeyer H et al. Aktuelle Empfehlung der DGVS zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2014*
- 49 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
- 50 Curry MP, Forns X, Chung RT et al. Pretransplant Sofosbuvir and Ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology* 2013; 58: 314A–315A
- 51 Forns X, Fontana RJ, Moonka D et al. Initial evaluation of the sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent HCV following liver transplantation. *Hepatology* 2013; 58: 732A–733A
- 52 Kirby B, Mathias A, Rossi S et al. No clinically significant pharmacokinetic drug interactions between sofosbuvir (GS-7977) and HIV antiretrovirals at tripla (R), rilpivirine, darunavir/ritonavir, or raltegravir in healthy volunteers. *Hepatology* 2012; 56: 1067A–1067A
- 53 Naggie S, Sulkowski M, Lalezari J et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA March 3–6, 2014*
- 54 Ouwerkerk-Mahadevan S, Sekar V, Peeters M et al. The pharmacokinetic interactions of HCV protease inhibitor TMC435 with RPV, TDF, EFV, or RAL in healthy volunteers. *IDS Conference (Infectious Disease Society Association), San Diego, CA Oct 17–21, 2012*
- 55 AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014*

## CME-Fragen

## CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1 Welche Aussage zum Hepatitis-C-Virus (HCV) ist falsch?

- A Das Hepatitis-C-Virus ist ein RNA-Virus.
- B Die chronische HCV-Infektion ist ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose und/oder eines hepatozellulären Karzinoms.
- C In Deutschland geht man von einer Prävalenz von etwa 0,2–0,4% der Bevölkerung mit einer aktiven HCV-Infektion aus.
- D Heutzutage stellen verunreinigte Blutprodukte die Haupttransmissionsursache für eine HCV-Infektion dar.
- E Etwa 150 Mio. Menschen weltweit sind von einer Hepatitis-C-Infektion betroffen.

2 Welche Aussage ist falsch?

- A Sofosbuvir ist ein nicht nukleosidischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase.
- B Telaprevir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der NS3/4A-Protease.
- C Faldaprevir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der NS3/4A-Protease.
- D Daclatasvir ist ein Inhibitor des NS5A-Proteins.
- E Simeprevir ist ein makrozyklischer NS3/4A-Proteasehemmer.

3 Welche Aussage zur Sofosbuvir-Therapie ist falsch?

- A Sofosbuvir weist eine antivirale Aktivität bei den Genotypen 1–6 auf.
- B In den Zulassungsstudien zeigte die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin hohe SVR-Raten bei Genotyp-1-Nonrespondern.
- C Durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen werden die SVR-Raten bei Genotyp-3-Patienten in der Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin deutlich verbessert.
- D Eine Tablette Sofosbuvir enthält 400 mg des Wirkstoffs.
- E Sofosbuvir ist ein sog. Prodrug.

4 Welche Aussage zur Simeprevir-Therapie ist richtig?

- A Bei Therapieversagen konnten keine resistenten Mutationen unter der Simeprevir-Therapie nachgewiesen werden.
- B Simeprevir wurde auch in einer interferonfreien Studie mit Sofosbuvir evaluiert.
- C In der Zulassungsstudie zeigte sich beim Genotyp 1a und Q80K-Variante durch die Simeprevir-Triple-Therapie eine signifikante Steigerung der SVR-Raten gegenüber der Kontrolle mit PEG-IFN/Ribavirin-Therapie.
- D Aufgrund der primär renalen Elimination treten praktisch keine Arzneimittelinteraktionen bei Simeprevir auf.
- E Die Kombinationstherapie von Simeprevir und Telaprevir zeigte hohe SVR-Raten.

5 Welche Aussage zu Faldaprevir ist falsch?

- A Die Dosierung von Faldaprevir in den Studien betrug 120 oder 240 mg/d.
- B Die Ansprechrate bei therapieerfahrenen Patienten wird durch eine Faldaprevir-Triple-Therapie im Vergleich zur PEG-IFN/Ribavirin-Therapie deutlich verbessert.
- C Faldaprevir besitzt eine Wirksamkeit gegen alle HCV-Genotypen.
- D Bei einigen Patienten tritt unter Therapie mit Faldaprevir eine Bilirubinerhöhung auf.
- E Faldaprevir wurde als interferonfreie Therapie auch in Kombination mit dem nicht nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Deleobuvir getestet.

# CME-Fragen

Therapien bei Hepatitis C

6 Welche Aussage zu Daclatasvir ist falsch?

- A Daclatasvir besitzt klinisch eine höhere Wirksamkeit beim Genotyp 1b als beim Genotyp 1a.
- B Die Bedeutung resistenter Mutationen, die nach einem Therapieversagen mit Daclatasvir auftreten, für eine erneute Therapie ist bisher unklar.
- C Daclatasvir wurde bereits in interferonfreien Kombinationstherapien mit Sofosbuvir, Simeprevir und Asunaprevir getestet.
- D Die interferonfreie Therapie von Asunaprevir und Daclatasvir war beim HCV-Subtyp 1a gleich gut wirksam wie beim Subtyp 1b.
- E Die interferonfreie Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir war auch bei Patienten mit einer Genotyp-3-Infektion hochwirksam.

7 Welche Aussage zu interferonfreien Therapien ist falsch?

- A Die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin beim Genotyp 2 ist das erste hochwirksame zugelassene interferonfreie Therapieregime bei der Hepatitis C.
- B Die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin ist bei den HCV-Genotypen 1 und 3 genauso wirksam wie beim Genotyp 2.
- C Während der Therapie mit Faldaprevir, Deleobuvir und Ribavirin zeigte sich eine relativ hohe Rate an virologischen Durchbrüchen (sog. Breakthrough).
- D Die Kombinationstherapie von Sofosbuvir mit Daclatasvir oder Ledipasvir zeigte auch bei Patienten mit Therapieversagen auf eine vorangegangene Telaprevir/Boceprevir-Triple-Therapie ein sehr gutes Ansprechen.
- E Der Hauptvorteil einer interferonfreien Therapie ist das deutlich geringere Nebenwirkungsspektrum.

8 Welcher dieser Faktoren ist kein klassischer negativer Prädiktor für ein Therapieversagen?

- A hohe HCV-RNA-Viruslast
- B IL-28B-Genotyp CC
- C hoher BMI
- D Leberzirrhose
- E Nullresponse auf eine PEG-IFN/Ribavirin-Vortherapie

9 Welche Aussage zu aktuellen Therapieempfehlungen ist falsch?

- A Ein therapienaiver Genotyp-2-Patient sollte mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen behandelt werden.
- B Bei negativen Prädiktoren sollte die Triple-Therapie aus Sofosbuvir und PEG-IFN/Ribavirin generell für 24 statt für 12 Wochen gegeben werden.
- C Nach einem Relapse auf eine PEG-IFN/Ribavirin-Vortherapie sollte ein Patient analog zu den Empfehlungen in der Ersttherapie behandelt werden.
- D Nach Therapieversagen einer Telaprevir- oder Boceprevir-basierten Therapie bei Genotyp 1 sollte primär kein Proteasehemmer Basis einer Re-Therapie sein bzw. zuvor eine Resistenzanalyse erfolgen.
- E Eine interferonfreie Therapie beim Genotyp 3 mit Sofosbuvir und Ribavirin sollte über 24 Wochen durchgeführt werden.

# CME-Fragen

Therapien bei Hepatitis C

10 Welche Aussage zur Behandlung spezieller Patientengruppen ist falsch?

- A Bei Genotyp-3-Patienten mit Zirrhose ist die Triple-Therapie mit Sofosbuvir einer interferonfreien Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin vorzuziehen.
- B Patienten mit fibrosierender cholestatischer Hepatitis (FCH) nach Lebertransplantation benötigen keine HCV-Therapie, da die FCH eine sehr milde Verlaufsform ist.
- C Bei hochgradiger Niereninsuffizienz ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist Sofosbuvir bisher nicht ausreichend getestet worden.
- D Eine Sofosbuvir-basierte Therapie bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ist aufgrund fehlender Arzneimittelinteraktion mit gängigen antiretroviralen Substanzen gut möglich.
- E Bei Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation besteht eine dringende Therapieindikation.