Addendum S3-Leitlinie

„Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“

AWMF-Register-Nr.: 021/012

Addendum 04.04.2019

Konsultationsfassung April 2020

Autoren (Steuergruppe)

C. Sarrazin[1], T. Zimmermann[2,3], T. Berg[4], H. Hinrichsen[5],
S. Mauss[6], H. Wedemeyer[7], S. Zeuzem[8]

Collaborators

M. Backmund, S. Beckebaum, C. Berg, C. Boesecke, P. Buggisch, S. Christensen, S. Ciesek, M. Cornberg, U. Drebber, P. Ferenci, M. Friedrich-Rust, P. Gerner, I. Graziadei, M. Gschwantler, H. Heinzow, K. Herzer, H. Holzmann, D. Hüppe, P. Ingiliz, H. Kasper, A. Kautz, H. Kessler, H. Klinker, M. Kraus, T. Lang, J. Langhorst, M. Manns, M. Melter, D. Moradpour, B. Müllhaupt, U. Neumann, C. Niederau, M. Peck-Radosavljevic, J. Petersen, E. Pfister, U. Protzer, A. Rauch, J. Reimer, J. Rockstroh, M. Schäfer, P. Schirmacher, H. Schmidt, J. Schulze zur Wiesch, U. Spengler, R. Stauber, E. Steinmann, M. Sterneck, C. Strassburg, G. Teuber, R. Thimme, J. Timm, M. Trauner, I. van Thiel, J. Vermehren, M. Welker, J. Wiegand, S. Wirth, H. Zeichhardt, R. Zimmermann

in Kooperation mit folgenden Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) und Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
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)

Robert Koch-Institut

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin
Medizinische Klinik II mit Schwerpunkt Gastroenterologie
St. Josefs-Hospital
Beethovenstr. 20
65189 Wiesbaden

Tel: 0611 -17 71 251
csarrazin@joho.de

Prof. Dr. med. Tim Zimmermann
Medizinische Klinik II
Klinikum Worms
Gabriel-von-Seidl-Str. 81
67550 Worms

Innere.Medizin.2@klinikum-worms.de

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem
Medizinische Klinik I Gastroent., Hepat., Pneum., Endokrin.
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main

Tel: 069-63 01 45 44
zeuzem@em.uni-frankfurt.de

Konsultationsfassung April 2020

Institute

1. Medizinische Klinik II mit Schwerpunkt Gastroenterologie, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Deutschland
2. Medizinische Klinik II, Klinikum Worms, Worms, Deutschland
3. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland
4. Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
5. Gemeinschaftspraxis, Kiel, Deutschland
6. MVZ, Düsseldorf, Deutschland
7. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
8. Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Hepatatologie, Pneumologie, Endokrinologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Schlüsselwörter

Hepatitis C, HCV

Konsultationsfassung April 2020

1. Aktuell verfügbare Therapieoptionen
2. Indikation zur Therapie der Hepatitis C
3. Therapie der chronischen Hepatitis C
   3.1. DAA-Therapie
   3.2. Erst-DAA-Therapie bei unkomplizierten Patienten
      3.2.1. Pangenotypische Therapieregime
      3.2.2. Genotyp-spezifische Therapieregime
4. Besondere Patientengruppen
   4.1. Patienten mit dekompensierter Zirrhose
   4.2. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz
   4.3. Re-Therapie von DAA-Therapieversagern
5. Resistenzanalysen
6. Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Pharmakologie
   6.1 Behandlung von Nebenwirkungen
   6.2 Medikamenteninteraktionen
   6.3 Pharmakologische Eigenschaften der DAAs
7. Überwachung der Therapie
8. Literatur

Konsultationsfassung April 2020

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Konsultationsfassung April 2020

Präambel

Die rasche Weiterentwicklung der Therapie der Hepatitis C Virusinfektion macht eine Aktualisierung der Empfehlungen aus der kürzlich erschienen S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C Virus-Infektion" notwendig.
Das vorliegende Addendum beinhaltet Neuerungen zur Indikationsstellung und zur Therapie und berücksichtigt die Zulassung von und erste Erfahrungen mit neuen pangenotypischen Therapieregimen sowie Aspekte zur effektiven Umsetzung der nationalen Strategie zur Elimination der Hepatitis C.
Die vorliegenden Leitlinien-Empfehlungen zur Hepatitis C beruhen auf dem Konsens der Leitliniengruppe, dem wiederum die Bewertung der recherchierten Publikationen und der Daten aus den Fachinformationen zugrunde liegt.
Liegt auf der Grundlage der vorhandenen Daten eine nachgewiesene oder vermutliche Äquivalenz der antiviralen Effektivität (SVR-Raten) vor, sollten die Verträglichkeit, mögliche Medikamenteninteraktionen und die Wirtschaftlichkeit auf der Grundlage der Medikamentenkosten bei der Entscheidung für ein Therapieregime beachtet werden.

1. Aktuell verfügbare Therapieoptionen

Für die Therapie der Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Infektion sind Kombinationstherapien aus direkt antiviralen Agentien (DAA), Ribavirin und historisch weiterhin PEG-Interferon alfa zugelassen. Für die verschiedenen Gruppen von Patienten auf der Grundlage des HCV-Geno- und Subtyps, möglicher Vortherapien, dem Vorliegen und Stadium einer Leberzirrhose sowie der Nierenfunktion stehen mehrere Interferon-freie Therapieoptionen zur Verfügung. Bei der Wahl unter den Therapieoptionen sind

Konsultationsfassung April 2020

die Effektivität zum Erreichen eines dauerhaften virologischen Therapieansprechens (SVR), mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen, Begleiterkrankungen, Medikamenteninteraktionen, die Therapiedauer und ggf. wirtschaftliche Faktoren zu beachten.

DAAs, die nicht mehr in Deutschland erhältlich sind, als auch PEG-Interferon alfa, für das es praktisch keine Indikation in der Therapie der Hepatitis C mehr gibt, wurden aus dem vorliegenden Addendum entfernt.

Tabelle 1. Zugelassene und in Deutschland erhältliche Substanzen zur Therapie der Hepatitis C

NS3-Protease-Inhibitoren	
Glecaprevir (GPR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1-6. Glecaprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A Inhibitor Pibrentasvir verfügbar. Glecaprevir ist ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.
Grazoprevir (GZR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Grazoprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Elbasvir verfügbar.
Voxilaprevir (VOX)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV Genotypen 1-6. Voxilaprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir und dem Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir verfügbar
NS5A-Inhibitoren	

Konsultationsfassung April 2020

Elbasvir (EBR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur 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 Therapie für die HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6. Ledipasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir verfügbar. Ledipasvir ist ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Ledipasvir/Sofosbuvir ist in der Schweiz nur limitiert erhältlich.
Pibrentasvir (PBR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1-6. Pibrentasvir ist nur in fixer Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Glecaprevir verfügbar. Pibrentasvir ist ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.
Velpatasvir (VEL)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Velpatasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir sowie in fixer Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Voxilaprevir und Sofosbuvir verfügbar.
Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren	
Sofosbuvir (SOF)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Sofosbuvir ist alleine und in fixer Kombination mit den NS5A Inhibitoren Ledipasvir und Velpatasvir sowie in einer Dreifachkombination mit Voxilaprevir und Velpatasvir verfügbar.

Konsultationsfassung April 2020

	Sofosbuvir ist auch für Kinder ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.
Ribavirin (RBV)	Ribavirin ist formal ein nukleosidischer Polymerase-Inhibitor. Die antivirale Wirkung bei der Hepatitis C ist jedoch nicht genau bekannt. Ribavirin wird in Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für alle HCV-Genotypen eingesetzt.

2. Indikation zur Therapie der Hepatitis C

Fragestellung:

Welche Patienten mit einer HCV-Infektion sollen antiviral behandelt werden?

Empfehlung 2.1

- Alle Patienten mit einer replikativen HCV-Infektion (HCV-RNA nachweisbar) sollen antiviral behandelt werden (A).
- Bei einer Erstdiagnose einer HCV-Infektion mit typischer Konstellation einer chronischen Infektion kann die antivirale Therapie umgehend begonnen werden (0).
- Erhöhte Transaminasen und/oder der Nachweis einer Fibrose sind keine notwendigen Voraussetzungen für eine antivirale Therapie (I)
- Für Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose besteht eine dringliche Behandlungsindikation (I).
- Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, die Elimination des Transmissionsrisikos, Ko-Infektionen mit HBV oder HIV sowie ein

Konsultationsfassung April 2020

Therapiewunsch des Patienten stellen ebenfalls unabhängig von der Erkrankungsaktivität eine Behandlungsindikation dar (I).

- Bei fehlendem Transmissionsrisiko und fehlender fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose kann bei Patienten ohne Therapiewunsch in fortgeschrittenem Alter auf eine antivriale Therapie verzichtet werden (0).
- Bei Kindern und Jugendlichen sollte der Zeitpunkt und die Auswahl der DAA-Kombinationstherapie individuell in einem Zentrum mit Erfahrung für die Behandlung festgelegt werden (B).

Konsensstärke: 100%, Starker Konsens

Erläuterung

Eine replikative HCV-Infektion mit nachweisbarer HCV-RNA stellt unabhängig von der Höhe der Leberwerte und dem Stadium der Leberfibrose ein Risiko für die Entwicklung einer Lebererkrankung, eines Leberzellkarzinoms (HCC), einer extrahepatischen Manifestation sowie für die weitere Übertragung des Virus dar und ist damit eine Indikation für eine antivirale Therapie [1,2].

Die Unterscheidung einer akuten von einer chronischen Hepatitis C mit einer alleinigen Definition des Nachweises der HCV-RNA über mindestens 6 Monate ist klinisch häufig nicht praktikabel und kann zu einer unnötigen Wartezeit bis zum Beginn einer antiviralen Therapie führen [3]. Bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion mit einer typischen Konstellation für eine chronische Infektion ist ein formales Abwarten einer positiven HCV-RNA über 6 Monate medizinisch nicht notwendig. Hier kann eine antivirale Therapie umgehend begonnen werden. Der Ausschluss einer

Konsultationsfassung April 2020

akuten Hepatitis C sollte anhand der CDC-Definition der akuten HCV-Infektion vorgenommen werden (Klinik vereinbar mit akuter Hepatitis C und Ikterus oder erhöhte ALT >200 U/l zusammen mit positivem HCV-Antikörper oder positiver HCV-RNA/HCV-core-Antigen) [4].

Bei einer akuten bzw. kürzlich erworbenen HCV-Infektion liegt ebenfalls eine replikative HCV-Infektion vor. Daher sollte auch hier die Therapieindikation geprüft werden. In Fällen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine spontane Elimination der kürzlich erworbenen HCV-Infektion und fehlendem hohen Risiko für eine weitere Übertragung des Virus (z. B. chirurgische Tätigkeit; unkontrollierter i.v. Drogenabusus) kann zunächst der Spontanverlauf abgewartet werden. Kommt es jedoch bei einer kürzlich erworbenen HCV-Infektion im Verlauf über einen Zeitraum von 4 Wochen nach Diagnosestellung nicht zu einem Abfall der HCV-RNA Konzentration über mindestens 2 log10 Stufen oder ist nach 12 Wochen noch HCV-RNA nachweisbar, kann von einer Chronifizierung ausgegangen werden [5,6]. Entsprechende Patienten sollten dann eine antivirale Therapie, wie bei einer chronischen HCV-Infektion erhalten.

Die WHO hat das Ziel zur Elimination der HCV Infektion bis zum Jahr 2030 definiert, und in Deutschland hat sich die Bundesregierung mit dem Positionspapier BIS2030 diesem Projekt angeschlossen [7].

Neben der daraus resultierenden dringlichen Notwendigkeit bisher nicht bekannte Fälle einer HCV-Infektion zu diagnostizieren, ist dabei die möglichst vollständige Durchführung einer antiviralen Therapie bei allen Patienten mit replikativer HCV-Infektion zur Elimination der Infektion und der damit verbundenen Abwendung einer fortschreitenden Erkrankung als auch einer weiteren Übertragung des Virus [8]. Der Verzicht auf eine antivirale Therapie bei Patienten in fortgeschrittenem Alter und

Konsultationsfassung April 2020

fehlendem Therapiewunsch oder auch bei Patienten mit malignen Erkrankungen und begrenzter Überlebenszeit ist aufgrund der geringen Übertragungswahrscheinlichkeit vertretbar.

Für die Behandlung von Kindern mit möglichen Dosisanpassungen der DAAs und Kombinationstherapien liegen bisher eingeschränkte Studienerfahrungen vor [9,10]. Im Jahr 2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pan-genotypische Therapie für Jugendliche auf der Grundlage einer entsprechenden Studie zugelassen [11]. Die Effektivität, die Dosierung und die Behandlungsdauer ist identisch zur Zulassung bei Erwachsenen, so dass nun für Kinder ab dem 12. Lebensjahr für alle HCV Genotypen eine hochwirksame antivirale Therapie zur Verfügung steht. Für die Gabe von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Kindern von 3-11 Jahren wurden kürzlich Studienergebnisse zu Verträglichkeit und antiviraler Effektivität vorgestellt [12]. Hier ist eine Dosisanpassung der antiviralen Substanzen nach Alter bzw. Gewicht notwendig. Eine Erweiterung der Zulassung wird erwartet.

Für die pan-genotypische Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir wurde ebenfalls eine offene klinische Studie bei Kindern und Jugendlichen ab dem 6. Lebensjahr und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg durchgeführt. Bei insgesamt 175 eingeschlossenen Patienten wurden SVR Raten zwischen 91 und 100% für Infektionen im Wesentlichen mit den HCV Genotypen 1, aber auch 2, 3, 4 und 5 erreicht [13]. Die Dosierung von Velpatasvir und Sofosbuvir richtet sich nach dem Körpergewicht. Die Zulassung durch die EMA wird erwartet und ist durch die FDA in den USA bereits erfolgt.

Seit dem Jahr 2017 ist weiterhin die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 35 kg ab dem 12. Lebensjahr bei einer Infektion mit den HCV Genotypen 1, 4, 5 und 6 zugelassen. Studien für 6-

Konsultationsfassung April 2020

11 als auch für 3-5 Jahre alte Kinder wurden mit einer geringeren Dosierung durchgeführt und publiziert. Die Zulassung einer entsprechenden Formulierung mit 45mg Ledipasvir und 200mg Sofosbuvir ist durch die FDA bereits erfolgt und wird in Europa im Jahr 2020 erwartet [14-16]. Die empfohlene Therapiedauer für Kinder ab 12 Jahre beträgt 12 Wochen und kann bei Vortherapien bzw. bei einer Leberzirrhose auf 24 Wochen verlängert werden. Ebenfalls ist die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin für Kinder ab dem 12. Lebensjahr zugelassen [10].

3. Therapie der chronischen Hepatitis C

3.1. DAA-Therapie

Fragestellung:

Wie sollen Patienten mit einer HCV Infektion behandelt werden?

Empfehlung 3.1

- Die Therapie soll mit einem Interferon-freien Therapieregime durchgeführt werden (Ia / A).
- Bei bekannter Ribavirin-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt eingesetzt werden (IIa / B).
- Patienten mit Koinfektionen mit dem Hepatitis B Virus oder HIV können wie HCV Monoinfizierte behandelt werden (0). Dabei ist zu beachten, dass die DAA-Therapie sehr selten zu einer HBV-Reaktivierung führen kann.

Konsultationsfassung April 2020

Konsensstärke: 100%, Starker Konsens

Erläuterungen

Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen mit dem Risiko einer lebenslangen Persistenz und vorhandenen alternativen Behandlungsoptionen für praktisch alle Patientengruppen soll Interferon-alfa nicht mehr zur Therapie der HCV-Infektion eingesetzt werden. Im Vergleich von Interferon-freien DAA-Kombinationstherapien mit und ohne die Gabe von Ribavirin liegt eine bessere Verträglichkeit bei den Ribavirin-freien Therapieregimen vor. Daher sollte bei bekannter gleicher antiviraler Wirksamkeit und Dauer ein Ribavirin-freies DAA-Regime ausgewählt werden [17-19]. Entsprechend ist Ribavirin in manchen Ländern nicht mehr regulär erhältlich (Österreich).

In zahlreichen Studien wurde bei Patienten mit Koinfektionen mit dem Hepatitis B Virus oder HIV identische Therapieregime eingesetzt, wie bei einer Monoinfektion mit dem Hepatitis C Virus [20-22]. Dabei fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit, so dass keine unterschiedlichen Dosierungen, DAA-Kombinationen oder Therapiedauern bei der Behandlung der HCV/HBV bzw. HCV/HIV-Koinfektion zu berücksichtigen sind. Bei der HIV-Koinfektion ist auf Medikamenteninteraktionen mit der antiretroviralen Therapie zu achten. Die Behandlung einer chronischen Hepatitis C mit DAAs bei einer HBV-Koinfektion kann im Einzelfall zu einer Hepatitis B-Reaktivierung führen, sodass insbesondere bei nachweisbarer HBV-DNA zusätzlich die Gabe eines Nukleotidanalogons notwendig ist [23,24].

Konsultationsfassung April 2020

3.2 Erst-DAA-Therapie bei unkomplizierten Patienten

Durch die Zulassung von pan-genotypischen DAA-Regimen hat sich die Therapie der HCV-Infektion bei unkomplizierten Patienten weiterhin vereinfacht. Es besteht damit die Möglichkeit, eine hoch-effektive antivirale Therapie ohne Bestimmung des HCV-Genotyps durchzuführen. Beim Vorliegen einer Zirrhose bzw. einer Vortherapie sind jedoch je nach pan-genotypischem Therapieregime weiterhin Differenzierungen der Therapiedauer vorhanden, weshalb in entsprechenden Fällen eine HCV-Genotypisierung notwendig ist.

Die folgenden Empfehlungen gelten für unkomplizierte Patienten mit folgenden Charakteristika:

- Keine Vortherapie mit einer Kombinationstherapie aus mehreren DAAs
- Keine dekompensierte Leberzirrhose (Child B/C)
- Keine fortgeschrittene Niereninsuffzienz (GFR < 30ml/min).

Die verschiedenen Therapieoptionen werden unterteilt nach pan-genotypischen Regimen und solchen, die lediglich für die HCV-Genotypen 1 und 4 empfohlen sind, vorgestellt und auf der Grundlage einer vorhandenen Therapieindikation als mögliche einsetzbare DAA-Regime aufgelistet. Der Gebrauch der Verben „soll“, „sollte“ und „kann“ folgt dabei der Nomenklatur der Empfehlungsstärke und bringt keine Ausschließlichkeit zum Ausdruck.

3.2.1 Pangenotypische Therapieregime

Fragestellung:

Wie sollen DAA-naive Patienten - einschliesslich kompensierter Zirrhose – bei einem Einsatz von pangenotypischen Therapieregimen behandelt werden?

Konsultationsfassung April 2020

Empfehlung 3.2

DAA-naive Patienten ohne dekompensierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffzienz sollen bei einem Einsatz von pangenotypischen Therapieregimen wie folgt behandelt werden (siehe auch **Tabelle 3.1**):

- *Glecaprevir plus Pibrentasvir für 8, 12 oder 16 Wochen (Ib / A)*
- *Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib / A)*

Konsensstärke: 94%, Konsens

Tabelle 3.1

Empfehlung zum Einsatz von pangenotypischen Therapieregimen bei DAA-naiven Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN[1] / TE[2]	GT3 +TE[3]	TN[1]	TE[2]	GT3 + TE[3]
GPR + PBR	8	x		x		
GPR + PBR	12				x	
GPR + PBR	16		x			x
VEL + SOF	12	x	x	x	x	x[4]

[1] TN, therapie-naiv (ohne jegliche HCV-Vortherapie);

[2] TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV. Zusätzlich für die Therapie mit GPR + PBR auch Vorbehandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit PEG-Interferon + Ribavirin oder Sofosbuvir + Ribavirin. Zusätzlich für die Therapie mit VEL + SOF auch Vorbehandlung mit Boceprevir, Telaprevir oder andere NS3-Protease-Inhibitoren in Kombination mit PEG-Interferon + Ribavirin);

[3] GT3 + TE, Infektion mit dem HCV-Genotyp 3 und therapie-erfahren im Sinne einer Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV, Sofosbuvir mit PEG-Interferon + Ribavirin oder Sofosbuvir + Ribavirin;

[4] Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 3 Infektion und Leberzirrhose kann zu VEL + SOF zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Ggf. kann das Ergebnis einer NS5A-Resistenzanalyse zur Festlegung der Gabe von Ribavirin hinzugezogen werden;

Konsultationsfassung

Erläuterungen

Glecaprevir und Pibrentasvir

Glecaprevir und Pibrentasvir stellen NS3-Protease- bzw. NS5A-Inhibitoren der zweiten Generation mit hoher antiviraler Aktivität und hoher Resistenzbarriere dar [25-27].

Patienten ohne Leberzirrhose

Für Patienten ohne Zirrhose wurden mit der Gabe von Glecaprevir und Pibrentasvir nach einer integrierten Analyse der Studiendaten unabhängig vom HCV Genotyp, unabhägig von einer HIV-Koinfektion und unabhängig von einer nicht DAA-basierten Vortherapie sowie zahlreicher weiterer Prädiktoren sehr hohe SVR Raten sowohl bei einer Therapiedauer von 8 Wochen (98%) als auch von 12 Wochen (99%) erreicht (Ib) [20,28-32]. Lediglich beim HCV Genotyp 3 wurden aufgrund von Erfahrungen aus Voruntersuchungen ausschließlich therapie-naive Patienten in die Studien für die 8- versus 12-Wochentherapie eingeschlossen (SVR Raten 95% für 8 und 12 Wochen) (Ib) [31]. Daher wird für alle Patienten ohne Zirrhose unabhängig von einer Vortherapie eine Behandlung mit Glecaprevir und Pibrentasvir über 8 Wochen empfohlen (Ib). Für Patienten mit einer HCV-Genoyp 3 Infektion gilt dies nur für therapie-naive Patienten, während therapie-erfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp 3 Infektion über 16 Wochen behandelt werden sollen (Ib).

Patienten mit Leberzirrhose

Bei einer kompensierten Zirrhose fanden sich ähnlich wie bei nicht-zirrhotischen Patienten unter der Therapie mit Glecaprevir und Pibrentasvir über 12 Wochen unabhängig vom HCV-Genotyp, von der Vortherapie, von einer HIV-Koinfektion und

Konsultationsfassung April 2020

einer nicht DAA-basierten Vortherapie sowie zahlreicher weiterer Prädiktoren hohe SVR Raten (99%) (Ib) [33]. Ebenfalls wie bei den nicht-zirrhotischen Patienten galt dies beim HCV Genotyp 3 nur für therapie-naive Patienten mit einer SVR Rate von 98% (Ib) [34]. Aufgrund dieser sehr hohen SVR Raten wurde in einer einarmigen Folgestudie bei therapie-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose im Vergleich zu den vorhandenen SVR-Raten über 12 Wochen eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen untersucht. Hierbei wurde insgesamt über alle HCV Genotypen eine sehr hohe SVR Rate von 97,7% erreicht, was auch die Subgruppe der HCV Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer SVR Rate von 95,2% einschloss [35].

Daher wird für alle therapie-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose eine Behandlung mit Glecaprevir und Pibrentasvir über 8 Wochen empfohlen (Ib). Für vortherapierte Patienten mit einer HCV Genotyp 1,2,4-6-Infektion beträgt die Therapiedauer dagegen 12 und für vortherapierte Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion 16 Wochen (Ib).

HCV Genotyp 3

Aufgrund virologischer Eigenschaften fanden sich bei Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion und zusätzlichen negativen Prädiktoren niedrigere SVR-Raten unter der Gabe von Glecaprevir und Pibrentasvir im Vergleich zu den anderen HCV Genotypen. Bei therapie-naiven Patienten mit einer HCV-Genotyp 3 Infektion ohne und mit Zirrhose lagen die SVR Raten bei einer Therapie über 8 bzw. 12 Wochen bei 95% und 97% in einer integrierten Analyse der Phase 2/3 Studien (Ib) [31,34,36]. In einer Folgestudie zu einer 8-Wochen Therapie bei Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte auch beim HCV-Genotyp 3 eine sehr hohe SVR-Rate mit 95,2%

Konsultationsfassung April 2020

(60/63) erreicht werden. Zwei Patienten stellten sich nach Therapieende nicht erneut vor und bei einem Patienten kam es zu einem virologischen Rückfall [35].

Bei Patienten mit und ohne Zirrhose aber mit einer Interferon-basierten Vortherapie wurde die 8-Wochen Therapiedauer nicht untersucht. Allerdings wurden vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose über 12 im Vergleich zu 16 Wochen therapiert. Hier fanden sich SVR Raten von 90% bei 12 und 95% bei 16 Wochen Therapiedauer (Ib) [36]. Ebenfalls wurden vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose über 16 Wochen mit einer SVR Rate von 94% therapiert [36]. Daher wird beim HCV Genotyp 3 eine 8-Wochentherapie nur bei therapie-naiven Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose empfohlen (Ib). Bei allen Patienten mit einer Interferon-basierter Vortherapie soll die Behandlung 16 Wochen betragen (Ib).

Neben der Vortherapie scheinen beim HCV Genotyp 3 auch virale Resistenzen eine Bedeutung für das virologische Therapieansprechen auf die Kombinationstherapie aus Glecaprevir und Pibrentasvir zu haben. Bei therapie-naiven Patienten mit einer Therapiedauer von 8 Wochen lagen die SVR Raten mit und ohne NS3 bzw. NS5A RAVs bei 86% versus 98% bzw. 91% versus 98% (Ib) [31]. Daher kann im Einzelfall die Durchführung einer Resistenzanalyse vor Beginn einer 8-Wochen Therapie erwogen werden. Bei einer Therapiedauer von 12 bzw. 16 Wochen waren die Unterschiede der SVR Raten bei Patienten mit und ohne RAVs nicht einheitlich nachweisbar (Ib) [37]. Insgesamt sind größere Patientenzahlen notwendig, bevor die Bedeutung von RAVs für das Therapieansprechen beim HCV Genotyp 3 abschließend beurteilt werden kann.

Velpatasvir und Sofosbuvir

Konsultationsfassung April 2020

Velpatasvir ist ein NS5A-Inhibitor der zweiten Generation mit hoher antiviraler Aktivität und hoher Resistenzbarriere [38,39]. Sofosbuvir ist der einzige verfügbare nukleotidische NS5B-Polymerase-Inhibitor mit hoher antiviraler Aktivität und sehr hoher Resistenzbarriere [40].

HCV Genotypen 1, 2, 4-6

In einer großen Phase 3 Studie bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1, 2, 4-6 Infektion wurden mit der Gabe von Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir bei einer Therapiedauer von 12 Wochen unabhängig von einer Vortherapie und dem Vorliegen einer kompensierten Zirrhose sowie zahlreicher weiterer Prädiktoren hohe SVR Raten erreicht (99%) (Ib) [41]. In einer weiteren Phase 3 Studie wurden zusätzliche Patienten mit einer HCV Genotyp 2 Infektion untersucht. Auch hier fanden sich SVR Raten nach einer 12-wöchigen Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir von 99% (Ib) [42]. 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 Patienten mit einer HCV Genotyp 1 oder 2 Infektion deutlich niedrigere SVR-Raten beobachtet (77-90%), so dass eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei der Behandlung mit Velpatasvir und Sofosbuvir nicht durchgeführt werden sollte (Ib) [43]. Daher sollte die Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1, 2, 4-6 Infektion über 12 Wochen unabhängig von einer Vortherapie und dem Vorliegen einer kompensierten Zirrhose gegeben werden (Ib).

HCV Genotyp 3

Für die Behandlung von Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion mit der Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir wurde eine große Phase 3

Konsultationsfassung April 2020

Studie mit einer Gesamt-SVR-Rate von 95% durchgeführt (Ib) [42]. Insgesamt fanden sich bei bestimmten negativen Prädiktoren wie Patienten mit und ohne kompensierte Zirrhose (91% versus 97%) sowie Patienten mit und ohne Vortherapie (90% versus 97%) jeweils leicht niedrigere SVR-Raten (Ib) [42]. Diese Ergebnisse werden durch die Resultate der Veteran Affairs Kohorte bestätigt [44]. Zusätzlich scheinen NS5A Resistenzen gegenüber Velpatasvir eine Rolle bei Patienten mit Zirrhose zu spielen [45]. In einer jüngeren Phase 2 Studie aus Spanien mit 101 Patienten mit kompensierter Zirrhose, die mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt wurden, lagen die SVR Raten bei Patienten mit und ohne eine Y93H RAV (>15% cut-off) im NS5A Gen bei 84% versus 96% (Ib) [46]. Ähnlich fielen auch die Daten einer integrierten Analyse aller HCV Genotyp 3-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose aus dem Zulassungsstudienprogramm zu Velpatasvir und Sofosbuvir und 12-wöchiger Therapie aus. Hier betrugen die SVR Raten mit und ohne NS5A RAV (>15% cut-off) 80% und 97%. Bei einem Vorliegen der Y93H NS5A Variante lag die SVR Rate bei 60% (Ib) [47]. Aktuell liegen wenige Daten zu einer Intensivierung der antiviralen Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit Genotyp 3 Infektion und Zirrhose vor. In der spanischen Studie wurde bei konstanter Therapiedauer von 12 Wochen in kontrollierter und randomisierter Weise zusätzlich Ribavirin gegeben [46]. Insgesamt lagen dabei die SVR Raten mit und ohne Ribavirin bei 96% versus 91%. Dabei konnte mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin auch bei Patienten mit NS5A RAVs eine SVR von 95% erreicht werden. Allerdings verfügte die Studie über nicht ausreichend Patienten, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen (Ib) [46]. In einer weiteren nicht-kontrollierten Studie fanden sich bei Patienten mit Zirrhose und NS5A RAV unter der Gabe von Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin keine Therapieversager (IIIb) [48].

Konsultationsfassung April 2020

Daher wird für alle HCV-Genotyp-3-infizierten Patienten ohne Zirrhose die Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (IV). Alternativ kann auch eine NS5A Resistenzanalyse durchgeführt werden, um nur bei Patienten mit NS5A RAV zusätzlich Ribavirin zu geben (IV).

3.2.2 Genotyp-spezifische Therapieregime

Fragestellung:

Wie sollen DAA-naive Patienten - einschliesslich kompensierter Zirrhose – bei einem Einsatz von Genotyp-spezifischen Therapieregimen behandelt werden?

Empfehlung 3.3

DAA-naive Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 oder 4-Infektion ohne dekompensierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffzienz sollen unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen bei einem Einsatz von genotypspezifischen Therapieoptionen wie folgt behandelt werden (siehe auch **Tabelle 3.2** Therapieregime):

- *Grazoprevir plus Elbasvir für 12 oder 16 Wochen (Ib / A)*
- *Ledipasvir plus Sofosbuvir für 8 oder 12 Wochen (Ib / A)*

Konsensstärke: 80%, Konsens

Konsultationsfassung April 2020

Tabelle 3.2

Empfehlung zum Einsatz von Genotyp-spezifischen Therapieregimen für DAA-naive Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 oder -4 Infektion ohne dekompensierte Leberzirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN[1]	TE[2]	TN[1]	TE[2]
GZR + EBR (Genotyp 1a)	12	x[3]	x[3]	x[3]	x[3]
GZR + EBR (Genotyp 1b / 4)	12	x	x	x	x
LDV + SOF (Genotyp 1)	8	x[4]			
LDV + SOF (Genotyp 1 / 4)	12	x	x	x[5]	x[5]

[1] TN, therapie-naiv (ohne jegliche HCV-Vortherapie);

[2] TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon alfa +/- RBV); Bei GZV/EBR kann bei Vorbehandlung mit Boceprevir, Telaprevir oder anderen NS3-Protease-Inhibitoren in Kombination mit PEG-Interferon + Ribavirin zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

[3] Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 1a Infektion und einer Ausgangs-Viruslast >800 000 IU/ml oder viralen Reistenzen im Bereich des NS5A-Gens (M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

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

[5] Bei negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie und / oder Thrombozytenzahlen <75000/µl kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

Erläuterungen

Ledipasvir und Sofosbuvir (GT1)

Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin über eine Dauer von 12 oder 24 Wochen war mit SVR Raten zwischen 97 und 99% für therapie-naive sowie mit 94-99% für vortherapierte Patienten jeweils mit einer HCV Genotyp 1 Infektion sehr hoch. Weder zwischen den verschiedenen HCV Subtypen 1a und 1b noch zwischen den Gruppen mit und ohne Gabe von Ribavirin fanden sich Unterschiede bei den Ansprechraten. Bei Patienten mit Leberzirrhose waren die SVR Raten niedriger als ohne Zirrhose

Konsultationsfassung April 2020

(SVR Raten 94–100 vs. 97–99% für therapie-naive und 82-86% vs. 100% für vortherapierte Patienten) [17] [49] (Ib). Eine integrierte Analyse aller Zirrhosepatienten mit HCV Genotyp 1 Infektion 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% [50] (Ib).

Für Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion finden sich äquivalente antivirale Aktivitäten von Ledipasvir im Vergleich zum HCV Genotyp 1 und Daten aus klinischen Studien mit einer Behandlung mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen. Die SVR-Raten für Patienten ohne und mit Leberzirrhose lagen bei 93-95% (IIb) [51] [52].

Für therapie-naive Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion ohne Leberzirrhose wurde eine Therapieverkürzung auf 8 im Vergleich zu 12 Wochen 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%) [53] (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 [54]. Die hohen Ansprechraten auf eine 8-wöchige Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir ohne die Gabe von Ribavirin wurden jedoch in der Praxis in mehreren Kohortenstudien unabhängig vom eingesetzten HCV RNA Assay bestätigt. Im Deutschen Hepatitis C Register wurde eine SVR-Rate von 98% in der per

Konsultationsfassung April 2020

Protokollanalyse bei der 8-wöchigen Therapie erreicht (IIIb) [55]. Daten für eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen beim HCV Genotyp 4 wurden in den Zulassungsstudien nicht erhoben. In einer ägyptischen Studie mit 43 nicht-zirrhotischen Kindern und Jugendlichen wurde mit einer 8-wöchigen Therapie eine SVR-Rate von 100% erreicht [56]. Die Datenlage ist jedoch nicht ausreichend um eine 8-wöchige Therapie zu empfehlen. Damit wird als Therapie für Patienten mit einer HCV Genotyp 1 oder 4 Infektion die Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose sollten alternative Therapieoptionen evaluiert werden, bei denen keine Therapieverlängerung bzw. die Hinzunahme von Ribavirin notwendig ist (Ib). Bei der Ersttherapie von Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast < 6 Millionen IU/ml sollte die Behandlung auf 8 Wochen verkürzt werden (Ib).

Grazoprevir und Elbasvir +/- Ribavirin

Die Zulassung der Kombinationstherapie aus dem NS3 Protease- und NS5A Inhibitoren Grazoprevir und Elbasvir erfolgte im Wesentlichen auf den Daten zweier großer Phase-3-Studien. Für therapie-naive Patienten wurde dabei die Kombination aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo untersucht [57], während bei vortherapierten Patienten die zusätzliche Gabe von Ribavirin und die Therapiedauer von 12 versus 16 Wochen in einer 4-armigen Studie evaluiert wurde [18]. Eingeschlossen wurden in beiden Studien Patienten mit einer HCV Genotyp 1- oder 4-Infektion.

Für therapie-naive bzw. vortherapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wurden unter der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen SVR-Raten

Konsultationsfassung April 2020

von 92% und 90% erreicht (I) [18,57,58]. In einer Analyse aus verschiedenen Studien mit der Therapie aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen bei HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit und ohne NS5A-Baseline-Resistenzen fanden sich 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 und ohne 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.

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion wurden in den beiden Phase-3-Studien bei der Ersttherapie (n=131) bzw. bei vortherapierten Patienten mit der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen SVR-Raten von 99% bzw. 100% erreicht [18,57,58] (Ib).

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% (I) [59]. Andere Prädiktoren wie z. B. das Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose oder der Vortherapiestatus hatten in den Zulassungsstudien keinen Einfluss auf die SVR-Rate.

Neben den Daten aus den beiden obigen Studien wurden Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion auch in weiteren Studien über 12 Wochen mit Grazoprevir und Elbasvir behandelt und in einer gepoolten Analyse ausgewertet (IIb) [60]. Die SVR

Konsultationsfassung April 2020

Raten lagen bei der 12-wöchigen Therapie ohne Ribavirin zwischen 88% und 96%. Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin wurden SVR-Raten von 93%-100% erreicht. In einem kleinen Arm mit 16 Wochen Therapiedauer und Ribavirin lag die SVR Rate ebenfalls bei 100%. Eindeutige Aussagen zum Nutzen von Ribavirin und der Therapieverlängerung konnten aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht getroffen werden. Allerdings fanden sich bei vortherapierten Patienten generell geringere SVR Raten (IIb) [60].

Kürzlich wurden zwei Studien mit einer Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer HCV Genotyp 1b Infektion und maximal einer F2-Fibrose auf der Grundlage einer transienten Elastographie der Leber (<9,5 kPa) vorgestellt [61-64]. In der unkontrollierten einarmigen französischen Studie betrug die SVR Rate 97% (IIb) [61,62]. In der kontrolliert, randomisierten Studie aus Taiwan betrugen die SVR Raten 88% im 8- und 100% im 12-Wochen Arm (Ib) [64]. In einer weiteren kleinen Studie aus Frankreich wurden prospektiv, randomisiert therapie-naive Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion für 8 versus 12 Wochen behandelt, wenn maximal eine F2 Fibrose (<9,5 kPa) vorlag. Die SVR Raten betrugen 94% und 96% nach 8 bzw. 12 Wochen Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir (IIb) [65].

Damit wird für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen wird aufgrund einer eingeschränkten Datenlage und fehlender Zulassung nicht empfohlen (IIb). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion ist die Standardtherapie ebenfalls Grazoprevir plus Elbasvir über 12 Wochen. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und einer Baseline-Viruslast über

Konsultationsfassung April 2020

800.000 IU/ml und/oder präexistenten NS5A Resistenzen sowie bei vortherapierten HCV Genotyp 4 infizierten Patienten sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert bzw. alternative Therapieregime ausgewählt werden (Ib).

Konsultationsfassung April 2020

4. Besondere Patientengruppen

4.1 Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Fragestellung:

Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie bei dekompensierter Zirrhose behandelt werden?

Empfehlung 4.1

Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollen unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen eingesetzt werden:

- *Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 oder 24 Wochen (Ib / A)*
- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin beim HCV Genotyp 1 oder 4 über 12 oder 24 Wochen (Ib / A)*

Protease-Inhibitor basierte Regime sind bei dekompensierter Zirrhose nicht empfohlen.

Konsensstärke: 92%, Konsens

Erläuterungen

Die Behandlung von Patienten mit dekompensierter 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-

Konsultationsfassung April 2020

Inhibitoren wie Voxilaprevir, Grazoprevir und Glecaprevir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child B und C) eingesetzt werden (III) [66]. Für die Gabe von NS5A-Inhibitoren wie Ledipasvir oder Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und ggf. Ribavirin bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose, die einen primären renalen Metabolisierungsweg aufweisen, wurde über ein gehäuftes Auftreten von Infektionen, Laktatazidosen und anderen Komplikationen berichtet (III) [67-69]. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit der antiviralen Therapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, so dass bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose aufgrund der insgesamt erhöhten Suszeptibilität durch die Initiierung einer antiviralen Therapie vermutlich das Risiko für Komplikationen leicht erhöht wird (I) [70].

Grundsätzlich ist bei Patienten mit einer 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 ausreichende klinische Verbesserung zu erwarten ist (siehe auch Kapitel Transplantation) (I) [71-73].

Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin

Bei 275 Patienten mit dekompensierter 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 [74] (Ib).

Konsultationsfassung April 2020

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 dekompensierter 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 führten [74].

Damit sollte zur Therapie von Patienten mit dekompensierter 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.

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 [75,76]. In einer Studie mit allerdings überwiegend Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde auch ein

Konsultationsfassung April 2020

Vergleich zwischen einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen versus Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen durchgeführt [77].

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 [75,76]. In der Studie mit mehrheitlich Patienten mit einer kompensierten 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 SVR [77].

Damit sollte bei Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion und einer dekompensierten 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).

Konsultationsfassung April 2020

4.2 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Fragestellung:

Wie sollen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz behandelt werden?

Empfehlung 4.2

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30ml/min bzw. Dialyse) sollen unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten mit einer der folgenden Therapieoptionen behandelt werden:

- *Glecaprevir plus Pibrentasvir für 8, 12 oder 16 Wochen (Ib / A)*
- *Grazoprevir plus Elbasvir beim HCV Genotyp 1 oder 4 für 12 oder 16 Wochen (Ib / B)*

Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin ist eine Dosisanpassung entsprechend der GFR notwendig *(IIb / A)*.

Regime mit nukleotidischen Polymerase-Inhibitoren (Sofosbuvir) sollten bei schwerer Niereninsuffizienz nicht gegeben werden *(IV / B).*

Konsensstärke: 94%, Konsens

Konsens

Erläuterungen

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz entsprechend einer GFR <30ml/min bzw. mit Dialysepflichtigkeit kann es zu einer Akkumulation von nukleotidischen Polymerase-Inhibitoren wie Sofosbuvir und seiner Metabolite aufgrund des primären renalen Eliminationsweges kommen [78]. Für die beiden verfügbaren Kombinationsregime aus Protease- und NS5A-Inhibitoren mit primär hepatischer

Metabolisierung liegen jeweils Studiendaten zur Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30ml/min) und Dialyse über 12 Wochen vor. Dabei wurden jeweils hohe SVR Raten mit 98% über alle HCV Genotypen für Glecaprevir plus Pibrentasvir und 99% bei Patienten mit einer HCV Genotyp-1 Infektion für Grazoprevir plus Elbasvir bei sehr guter Verträglichkeit beobachtet [30,79].

Daher wird sowohl für Glecaprevir plus Pibrentasvir als auch für Grazoprevir und Elbasvir eine Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz äquivalent zu Patienten ohne Niereninsuffizienz empfohlen (Ib).

Die zusätzliche Gabe von Ribavirin wäre lediglich bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 1a Infektion und dem Einsatz von Grazoprevir/Elbasvir erforderlich. Aufgrund der alternativen Therapieoption mit Glecaprevir/Pibrentasvir sollte die Gabe von Ribavirin grundsätzlich vermiedern werden. Bei einem Einsatz im Einzelfall ist eine Dosisanpassung nach glomerulärer Filtrationsrate (GFR) bzw. nach Wirkspiegel/Anämie notwendig.

Die Gabe von Sofosbuvir-basierten Therapieregimen ist aufgrund einer möglichen Akkumulation und Toxizität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht zugelassen [78]. Aus mehreren Anwendungsbeobachtungen werden jedoch Daten zum Einsatz von Sofosbuvir-basierten Therapien ohne schwere Nebenwirkungen berichtet [80-83]. Bei Patienten mit einer Kombination aus dekompensierter Zirrhose und fortgeschrittener Niereninsuffzienz kann daher ein Einsatz von Sofosbuvir-basierten Regimen ohne Protease-Inhibitor sinnvoll sein.

Konsultationsfassung April 2020

4.3 Re-Therapie von DAA-Therapieversagern

Fragestellung:

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

Empfehlung 4.3

Patienten mit Versagen auf eine vorherige DAA-Therapie sollen unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten mit folgender Therapie behandelt werden:

- *Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib / A)*

Für Patienten mit einem Therapieversagen auf die Gabe von Voxilaprevir plus Velpatasvir und Sofosbuvir liegen keine Studiendaten vor. Hier sollte eine Re-Therapie nach virologischen Prinzipien auf der Grundlage einer Resistenzanalyse durchgeführt werden:

- Multitarget-Therapie mit Auswahl der DAAs nach vorhandenen Resistenzen (B)
- Ggf. Hinzunahme von Ribavirin und Therapieverlängerung von 12 auf 16-24 Wochen (B)

Konsensstärke: 98%, starker Konsens

Erläuterungen

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 (I) [17,84-86].

Bei einem Therapieversagen auf ein Interferon-freies DAA-Regime können resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) gegenüber den eingesetzten DAAs bei 80-90% der Patienten nachgewiesen werden [17,57,84,87-89]. Eine Bestimmung von RAVs kann in speziellen Laboren aus virologischen, epidemiologischen Gründen sowie für ein ev. zukünftiges Therapieversagen erfolgen.

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 ca. einem Jahr [87,90,91]. Nach Einsatz eines nicht-nukleosidischen NS5B Inhibitors (Dasabuvir) sind RAVs in ca. 50% der Fälle nach einem Jahr weiterhin nachweisbar [92]. RAVs gegenüber dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir wurden bisher nur in wenigen Einzelfällen nachgewiesen und scheinen eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Wochen aufzuweisen mit Ausnahme beim HCV-Genotyp 4 [93-96]. Bei einem Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor persistieren die selektionierten RAVs dagegen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle über Jahre [87,97].

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

Konsultationsfassung April 2020

auf 24 Wochen ein SVR bei Patienten mit NS5A-RAVs lediglich in 60% und bei dem Vorliegen der Hauptresistenzvariante Y93H/N in nur 33% beobachtet (II) [98].

Versagen auf Kombinationstherapien mit DAAs der 1. Generation sowie auf Velpatasvir/Sofosbuvir

Bei Patienten mit einem Therapieversagen gegenüber der Gabe von DAA-Kombinationstherapien aus Sofosbuvir plus einem NS3-Proteaseinhibitor (z. B. Simeprevir) oder einem NS5A-Inhibitor (z. B. Daclatasvir, Ledipasvir, Velpatasvir) sowie Nukleosid-freie Therapien der 1. Generation (z. B. Grazoprevir plus Elbasvir oder Paritaprevir/r plus Ombitasvir mit oder ohne Dasabuvir/2D/3D) jeweils mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde im Rahmen zweier Phase 3 Zulassungsstudien die Multitarget-Re-Therapie mit Voxilaprevir plus Velpatasvir und Sofosbuvir untersucht (Ib) [99]. Dazu wurden Patienten mit allen HCV Genotypen und unabhängig von weiteren Vortherapien und dem Vorliegen einer Zirrhose eingeschlossen und mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt. Die SVR Raten lagen zwischen 96% und 98% (Ib) [99]. Unterschiedliche SVR-Raten zwischen Patienten mit unterschiedlichen RAVs vor Therapiebeginn fanden sich nicht (Ib) [100]. Bei Patienten ohne Vortherapie mit einem NS5A-Inhibitor wurde zusätzlich die Gabe von Velpatasvir plus Sofosbuvir über 12 Wochen untersucht. Hier lag die SVR Rate mit 90% jedoch deutlich niedriger (Ib) [99].

Insgesamt kam es bei 7 Patienten zu einem virologischen Therapieversagen auf die Re-Therapie mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir. Alle 7 wiesen eine Zirrhose auf und 4 Patienten waren mit dem HCV Genotyp 3 infiziert. Die Gesamt SVR-Rate bei Patienten mit dem HCV Genotyp 3 lag damit bei 94% (Ib) [101]. Insgesamt wurden die hohen SVR Raten einer Re-Therapie mit Voxilaprevir, Velpatasvir und

Konsultationsfassung April 2020

Sofosbuvir in Anwendungsbeobachtungen bestätigt. Dabei fand sich ebenfalls ein schlechteres virologisches Ansprechen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 3 Infektion mit SVR Raten von 79%-80%. Zudem war die SVR-Rate in der kleinen Subgruppe von Patienten mit HCV Genotyp 3 und Zirrhose mit 69% besonders stark erniedrigt [102,103]. Eine Optimierung der Re-Therapie nach DAA-Versagen ist in dieser Patientengruppe daher wünschenwert. In Äquivalenz zu Studiendaten mit HCV Genotyp 3-infizierten Patienten bei der dekompensierten Zirrhose könnte eine zusätzliche Gabe von Ribavirin die Rate an Patienten mit virologischem Therapieversagen reduzieren (Ib) [104].

Die Triple-Therapie mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir war insgesamt gut verträglich. Allerdings fanden sich im Vergleich zu Velpatasvir und Sofosbuvir vermehrte gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö und Übelkeit (Ib) [99].

Patienten mit einem Versagen auf die Gabe von Glecaprevir plus Pibrentasvir sowie solche mit einem Versagen auf die Triple-Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir wurden nicht in die Studie eingeschlossen, so dass für diese Patienten formal keine Zulassung besteht und die Therapieeffektivität unklar ist.

Daher wird die Gabe von Voxilaprevir plus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten mit einem Therapieversagen auf eine Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und einem NS5A-Inhibitor sowie auf nukleosid-freie Regime mit DAAs der 1. Generation empfohlen (Ib). Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Versagen auf Glecaprevir/Pibrentasvir oder Voxilaprevir/Velpatasvir/ Sofosbuvir

Konsultationsfassung April 2020

Für Patienten mit einem Therapieversagen auf Glecaprevir plus Pibrentasvir und Re-Therapie mit Voxilaprevir plus Velpatasvir plus Sofosbuvir wurde kürzlich eine kleine Kohortenstudie mit einer SVR-Rate von 94% publiziert. Bei 90% der 31 beobachteten Patienten lagen dabei NS5A-Resistenzen, die unter der Gabe von Glecaprevir/Pibrentasvir selektioniert worden waren, vor Beginn der Retherapie vor [105,106]. In einer weiteren kürzlich vorgestellten Studie wurden Patienten mit einem Therapieversagen auf Glecaprevir plus Pibrentasvir mit dem gleichen Regime erneut unter Hinzunahme von Sofosbuvir und Ribavirin für 12 oder 16 Wochen behandelt [107]. Insgesamt konnte bei 22/23 Patienten (96%) ein SVR erreicht werden. Bei einem Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und einer Therapie über 16 Wochen kam es zu einem virologischen Rückfall [107].

Daten zur Re-Therapie von Patienten mit Versagen auf Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir liegen bisher nicht vor.

Damit kann für Patienten mit einem Therapieversagen auf Glecaprevir und Pibrentasvir sowie auf eine Multitarget-Triple-Therapie eine erneute Behandlung auf der Grundlage von virologischen Prinzipien und Daten einer Resistenzanalyse über 12 bis 24 Wochen durchgeführt werden. Bei einem Therapieversagen auf Glecaprevir und Pibrentasvir wird die Gabe von Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin empfohlen. Eine weitere mögliche Therapieoption insbesondere bei Therapieversagen auf Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir besteht in der Gabe von Glecaprevir und Pibrentasvir mit hoher Resistenzbarriere und Effektivität auch gegenüber selektionierten RAVs und der zusätzlichen Gabe von Sofosbuvir sowie ggf. Ribavirin über 16 Wochen.

Konsultationsfassung April 2020

5. Resistenzanalysen

Fragestellung:

Wann sollte eine Resistenzanalyse erfolgen?

Empfehlung 5.1

- Eine virale Resistenzanalyse vor einer Ersttherapie mit einem Interferon-freien Therapieregime soll nicht generell erfolgen (IIb / A).
- Vor einer Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir für 12 Wochen soll bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und einer Viruslast von über 800.000IU/ml eine NS5A-Resistenzanalyse erfolgen (IIb / A).
- Bei (vorbehandelten) Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion bzw. Vorliegen einer Zirrhose kann eine NS5A Resistenzanalyse vor einer Therapie mit Velpatasvir plus Sofosbuvir oder Glecaprevir plus Pibrentasvir erfolgen (V / 0).
- Zur Auswahl einer Re-Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Kombinationstherapie mit DAAs der 1. Generation kann eine Resistenzanalyse erfolgen (V / 0).
- Zur Auswahl einer Re-Therapie von Patienten mit einem Versagen auf Glecaprevir plus Pibrentasvir oder Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir sollte eine Resistenzanalyse erfolgen (II / B).

Konsensstärke: 100%, Starker Konsens

Erläuterungen

Prä-existente oder selektionierte Resistenz-assoziierte Substitutionen (RAVs) gegenüber den verschiedenen DAAs beeinflussen die antivirale Aktivität der entsprechenden Substanz und können daher mit einer Verringerung der Viruseradikationsrate assoziiert sein. Allerdings konnte für die Mehrzahl der verfügbaren DAA-Kombinationstherapien keine relevante Bedeutung für das virologische Therapieansprechen bei einer Erst-DAA-Therapie nachgewiesen werden, weshalb keine generelle Resistenzbestimmung empfohlen wird [89].

HCV-Genotyp 1

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 [57,58]. 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% [57,58]. Lag eine Ausgangsviruslast (<800.000 IU/ml) vor, konnte kein klinisch relevanter Einfluss von Baseline-RAVs nachgewiesen werden. Durch eine Verlängerung der Therapiedauer 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) [18].

Konsultationsfassung April 2020

Daher wird für die Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir eine Resistenztestung vor Therapiebeginn 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 oder ein alternatives Therapieregime ausgewählt werden (IIb).

HCV-Genotyp 3

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% [108,109]. 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 Zirrhose (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. Dazu liegen Daten aus einer Studie bei Patienten mit dekompensierter 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). Der günstige Effekt durch die Hinzunahme von Ribavirin im Vergleich zu Placebo wurde in der Folge in einer prospektiven, randomisierten Studie bei Patienten mit Zirrhose und einer Therapie über 12 Wochen bestätigt. Hier fand sich eine erhöhte SVR Rate und entsprechend

Konsultationsfassung April 2020

eine niedriger Relapserate bei Patienten mit im Vergleich zu ohne Ribavirin (96% versus 91% und 2% versus 5%) (IIb) [19].

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

Glecaprevir plus Pibrentasvir

Auch bei der Gabe von Glecaprevir plus Pibrentasvir scheinen präexistente virale Resistenzen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion eine Rolle zu spielen. In der Zulassungsstudie für die 8-Wochentherapie fanden sich deutliche Unterschiede bei den SVR Raten für Patienten mit und ohne NS3 (86% versus 98%) bzw. NS5A (91% versus 98%) RAVs [31]. In der Gesamtanalyse der Bedeutung von Resistenzen im gesamten Zulassungsprogramm konnte ein Trend zu höheren SVR Raten bei einer längeren Therapiedauer von 12 bzw. 16 Wochen beim Vorliegen insbes. von NS5A Resistenzen bei Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion gefunden werden [37,110]. In der Zulassungsstudie für eine 8-wöchige Therapie bei Vorliegen einer kompensierten Zirrhose wurden n=63 Patienten mit einer HCV Genotyp-3 Infektion eingeschlossen. Bei einem kam es zu einem virologischen Therapieversagen, ohne das vor Therapiebeginn virale Resistenzen nachweisbar waren. Von zwei weiteren Patienten ist das abschließende virologische Therapieansprechen nicht bekannt und die Prävalenz von RAVs wurde in der Gruppe der HCV Genotyp 3-infizierten Patienten nicht berichtet [35]. Insgesamt sind die Patientenzahlen aus den verschiedenen Studien zu klein, um eindeutige Therapieempfehlungen aussprechen zu können.

Konsultationsfassung April 2020

Daher kann bei einer geplanten Therapie mit Glecaprevir und Pibrentasvir über 8 Wochen eine NS5A Resistenzanalyse durchgeführt werden (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 [90,92,111,112]. 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 [90,113-115]. RAVs gegenüber Sofosbuvir wurden bisher nur bei einzelnen Patienten beobachtet und waren innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar [94]. Insgesamt scheint die Bedeutung von RAVs für die Re-Therapie bei Patienten mit DAA-Therapieversagen eine größere Rolle zu spielen als bei der Ersttherapie [98].

Allerdings konnte für die Multitarget-Triple-Re-Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir nachgewiesen werden, dass die sehr hohen SVR Raten von 96-98% unabhängig von der Präsenz von RAVs beobachtet wurden [100]. Daher wird keine generelle Resistenzanalyse bei Patienten mit einem Therapieversagen auf eine Kombinationstherapie mit DAAs der 1. Generation empfohlen (Ib). Die Resistenzanalyse kann aber in speziellen Labors aus virologischen, epidemiologischen Gründen und hinsichtlich eines ev. erneuten Therapieversagens erfolgen (V).

Bei der Konstellation eines Therapieversagens auf die Gabe von Glecaprevir und Pibrentasvir oder dem seltenen Fall eines erneuten Therapieversagens auf eine Re-Therapie mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir liegt keine zugelassene Re-

Konsultationsfassung April 2020

Therapieoption vor und die Erfahrungen aus der praktischen Anwendung sind bisher sehr beschränkt. Daher sollte in diesen Fällen eine Resistenzanalyse für die Auswahl einer effektiven Re-Therapie erfolgen (V).

Konsultationsfassung April 2020

6. Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Pharmakologie

6.1 Behandlung von Nebenwirkungen

Fragestellung:

Wie sollen Nebenwirkungen behandelt werden?

Empfehlung 6.1*

- Die Nebenwirkungen der Interferon-freien DAA-Kombinationstherapie sind gering ausgeprägt und es soll eine symptomatische Behandlung unter Beachtung ev. Medikamenteninteraktionen erfolgen (Ib / A).
- Die typischen Ribavirin-assoziierten Nebenwirkungen wie eine Hämolyse sollen durch eine stufenweise Dosisreduktion behandelt werden (Ib / A).
- Bei Patienten mit dekompensierter 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 (II / B).

Konsensstärke: 88%, Konsens *** Stand 2018**

Erläuterungen

siehe Ende des Kapitels.

6.2 Medikamenteninteraktionen

Fragestellung:

Was soll hinsichtlich möglicher Medikamenteninteraktionen beachtet werden?

Empfehlung 6.2*

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

Konsensstärke: 100%, starker Konsens *** Stand 2018**

Konsultation

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.

6.3 Pharmakologische Eigenschaften der DAAs

Einzelmedikamente

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 [116,117]. Laborchemisch wurde in Einzelfällen eine Erhöhung der CK, der Amylase bzw. der Lipase ohne einen klinischen Hinweis für eine Pankreatitis beobachtet [116,117]. In Kombination mit anderen DAAs wurde über Herzrhythmusstörungen berichtet (siehe unter Medikamenteninteraktionen).

Medikamenteninteraktionen

Konsultationsfassung April 2020

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 [118-120]. 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 [121]. 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 [121]. 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

Konsultationsfassung April 2020

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 [122]. Das virologische Therapieansprechen war mit SVR-Raten zwischen 80% und 90% in den verschiedenen Kohorten sehr gut [82,83,122-125]. 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 [82]. Damit kann in einem erfahrenen Zentrum bei Patienten mit fehlenden anderen Therapieoptionen (insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose) 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).

Ribavirin

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogon 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 (≥ 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.

Konsultationsfassung April 2020

Dosisreduktionen waren bei ca. 5% der Patienten, ein Therapieabbruch bei <3% der Patienten notwendig [17,53,58,126,127].

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 (GFR) <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.

<u>Kombinationspräparate</u>

Glecaprevir und Pibrentasvir

Der NS3-Protease-Inhibitor Glecaprevir (100mg) ist ausschließlich als Kombinationspräparat mit dem NS5A-Inhibitor Pibrentasvir (40mg) als einmal tägliche Gabe in Form von 3 Tabletten verfügbar. Damit ergibt sich eine Gesamttagesdosis von 300mg Glecaprevir und 120mg Pibrentasvir, die mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollten. Seit dem Jahr 2019 ist die Kombinationstherapie aus Glecaprevir und Pibrentasvir in obiger Standarddosierung auch für Kinder ab 12 Jahren zugelassen.

Konsultationsfassung April 2020

Nebenwirkungen

Insgesamt fand sich in den Zulassungsstudien sowohl im Vergleich zu Placebo als auch im Vergleich zu anderen direkt antiviralen Therapien ein günstiges Nebenwirkungsprofil [30,31,33,34,128,129].

Als häufigste Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen und Müdigkeit, bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz auch ein leichter Pruritus beschrieben. Schwerwiegende Nebenwirkungen und Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Therapie mit Glecaprevir und Pibrentasvir zur Folge hatten, wurden in 0,1% der Fälle beobachtet. Im Labor findet sich typischerweise früh unter der Behandlung bei 1,3% der Patienten ein transienter und asymptomatischer Anstieg des Gesamtbilirubins über das 2-fache des Normalbereichs [30,31,33,34,128,129]. Da der Protease-Inhibitor Glecaprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen von möglichen toxischen Nebenwirkungen berichtet wurde, soll Glecaprevir und Pibrentasvir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV).

Medikamenteninteraktionen

Glecaprevir und Pibrentasvir sind mit zahlreichen möglichen Stoffwechselinteraktionen assoziiert, die zu Arzneimittelwechselwirkungen im Sinne einer Beeinflussung der Ko-Medikation aber auch der DAAs führen können (Inhibitoren des P-gb, des BCRP und des OATP 1B1/3; Inhibitoren von Cytochrom P450 3A und der UGT 1A1; Inhibitoren des Salztransporters BSEP). Entsprechende Interaktionen und notwendige Dosisanpassungen kommen daher bei zahlreichen Medikamenten vor und sind bei gleichzeitiger Verabreichung zu berücksichtigen (Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Konsultationsfassung April 2020

Die Pharmakokinetik von Glecaprevir und Pibrentasvir wurde bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min) einschließlich von Patienten unter Dialyse untersucht. Es fanden sich ein Anstieg der Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir, der klinisch jedoch nicht signifikant war, bei gleichzeitig hoher Effektivität mit einer SVR Rate von 98% [30], so dass ein Einsatz auch bei schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse empfohlen wird (Ib).

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 [57,58]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Pruritus, Arthralgien 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 Transaminasen 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.

Konsultationsfassung April 2020

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

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 der Komedikation 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 Zirrhose keine schweren Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher antiviraler Aktivität und hohen SVR-Raten (99%) [79]. Daher wird eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir bei niereninsuffizienten Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion einschließlich bei Patienten mit kompensierter Zirrhose empfohlen (Ib).

Konsultationsfassung April 2020

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. Seit dem Jahr 2017 ist die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir auch für Kinder ab 12 Jahren mit einem Gewicht >35kg zugelassen.

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 Laborwertveränderungen gefunden [77]. 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 Koformulierung sind Medikamenteninteraktionen für Sofosbuvir ebenfalls zu beachten (siehe oben). Ledipasvir ist ein Inhibitor des P-pg-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

Konsultationsfassung April 2020

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 [130-132]. 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 (III) [82]. Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind die Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

Velpatasvir und Sofosbuvir

Konsultationsfassung April 2020

Der NS5A-Inhibitor Velpatasvir (100mg) wird ausschließlich als koformuliertes 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 mit Sofosbuvir und Ribavirin fand sich ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil [74,84,108]. Der Anteil der Patienten, welche die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, betrug 0,2%. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden von ca. 3% der Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit, die jedoch auch unter Placebo ähnlich häufig auftraten. 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-induzierten oder äquivalenten erheblichen säuresupprimierenden Therapie ist eine zeitliche Versetzung mit einer

Konsultationsfassung April 2020

Einnahme zunächst von Velpatasvir und Sofosbuvir und im Abstand nach ca. 4h die Einnahme der säuresuppressiven Therapie zu empfehlen (Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Velpatasvir ist ein Substrat von CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 mit langsamem 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 Hepatitis C-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).

Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir

Der NS3/4A Protease-Inhibitor Voxilaprevir (100mg) wird ausschließlich als koformuliertes Kombinationspräparat zusammen mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir (100mg) und dem nukleotidischen NS5B Polymeraseinhibitor Sofosbuvir (400mg) als einzelne Tablette für eine einmal tägliche Dosierung angeboten. Da der Protease-Inhibitor Voxilaprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen toxische Nebenwirkungen verursacht, sollte Voxilaprevir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV).

Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien im Vergleich zu Placebo als auch zu einer Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Velpatasvir fand sich ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil [99,133]. Der Anteil der Patienten, welche die Therapie

Konsultationsfassung April 2020

aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, betrug 0,1%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Muskelschmerzen. Durch die zusätzliche Gabe von Voxilaprevir im Vergleich zur dualen Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir kam es häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen mit einem sehr häufigen Auftreten von Diarrhö und Übelkeit (>10% der Patienten) sowie abdominellen Schmerzen und Erbrechen [99,133].

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

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

Niereninsuffizienz

Voxilaprevir wird als NS3/4A Protease-Inhibitor primär hepatisch eliminiert. Studien zu Patienten mit chronischer Hepatitis C und schwerer oder terminaler Niereninsuffzienz liegen ebenso wie für Velpatasvir nicht vor. Aufgrund des fixen

Konsultationsfassung April 2020

Kombinationspräparates sind insbesondere die Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

Konsultationsfassung April 2020

7. Überwachung der Therapie

Fragestellung:

Wie soll die Therapie überwacht werden?

Empfehlung 7.1*

- Eine HCV -RNA -Messung kann unter Therapie erfolgen, um die Adhärenz und die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen (IIb / 0).
- 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 (IIb / B).
- Bei der Gabe von Ribavirin soll der Hämoglobinspiegel überwacht und ggf. eine Dosisreduktion vorgenommen werden (Ia / A).
- Die sonstige Überwachung soll auf der Grundlage des eingesetzten Therapieregimes sowie den individuellen Charakteristika des Patienten erfolgen (Ia / A).
- Zur Bestimmung des abschließenden Therapieansprechens soll eine HCV-RNA Messung frühestens 12 Wochen nach Therapieende erfolgen (Ia / A). Weitere Kontrollen der HCV RNA können im Verlauf erfolgen (V /0).
- Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose soll eine Surveillance für die Entstehung möglicher Komplikationen einschließlich eines Leberzellkarzinoms unabhängig vom virologischen Ansprechen im Langzeitverlauf nach Therapieende erfolgen (Ia / A).

Konsensstärke: 98%, starker Konsens **(* Stand 2018)**

Erläuterungen

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 Transaminasen 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 [134].

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

Konsultationsfassung April 2020

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 [135]. 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 [136].

Eine Kontrolle 24, bzw. 48 Wochen nach Therapieende und im weiteren Verlauf kann sinnvoll sein, um Spätrückfälle und Neuinfektionen bei Risikokollektiven zu diagnostizieren (C).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose 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) (Ia / A). Dabei ist kein histologischer Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose notwendig. Vielmehr kann sich die Indikation zur HCC-Surveillance auch an klinischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern wie einer (transienten) Elastographie der Leber zum Nachweis der fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose orientieren [137-139].

Konsultationsfassung April 2020

8. Literatur

1. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. Nature reviews Gastroenterology & hepatology 2017; 14: 122-132
2. Manns MP, Buti M, Gane E et al. Hepatitis C virus infection. Nature reviews Disease primers 2017; 3: 17006
3. Dakic Z, Duric P, Fabri M et al. Validity of hepatitis B and hepatitis C case definitions. Journal of infection and public health 2019, DOI: 10.1016/j.jiph.2019.01.061
4. [Anonym]. https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/hepatitis-c-acute/case-definition/2016/.
5. Hajarizadeh B, Grebely J, Applegate T et al. Dynamics of HCV RNA levels during acute hepatitis C virus infection. Journal of medical virology 2014; 86: 1722-1729
6. Thomson EC, Fleming VM, Main J et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. Gut 2011; 60: 837-845
7. [Anonym]. https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/; https://www.bundesregierung.de/breg-de/service/publikationen/bis-2030-strategie-zur-eindaemmung-von-hiv-hepatitis-b-und-c-und-anderen-sexuell-uebertragbaren-infektionen-730444.
8. Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S et al. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. Lancet (London, England) 2019; 393: 1319-1329
9. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. Hepatology 2017; 66: 371-378
10. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2018; 66: 505-515
11. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. Hepatology 2020; 71: 456-462
12. Jonas MM. AASLD. Hepatology (Suppl) 2019; 934A
13. Jonas MM, Romero R, Sokal EM et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Pediatric Patients 6 to <18 Years Old with Chronic Hepatitis C Infection. Hepatology (Suppl) 2019; 748A
14. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. Hepatology 2018; 68: 2158-2166
15. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 weeks is safe and effective in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2018; 68
16. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. Hepatology 2020; 71: 422-430
17. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. The New England journal of medicine 2014; 370: 1889-1898

Konsultationsfassung April 2020

18. Kwo P, Gane EJ, Peng CY et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology 2017; 152: 164-175 e164
19. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. Gastroenterology 2018; 155: 1120-1127 e1124
20. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2018; 67: 1010-1017
21. Wyles D, Brau N, Kottilil S et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2017; 65: 6-12
22. 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. The lancet HIV 2015; 2: e319-327
23. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA et al. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. Hepatology 2017; 66: 27-36
24. Chen G, Wang C, Chen J et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfected patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2017; 66: 13-26
25. Ng TI, Krishnan P, Pilot-Matias T et al. In Vitro Antiviral Activity and Resistance Profile of the Next-Generation Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor Pibrentasvir. Antimicrobial agents and chemotherapy 2017; 61
26. Ng TI, Tripathi R, Reisch T et al. In Vitro Antiviral Activity and Resistance Profile of the Next-Generation Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor Glecaprevir. Antimicrobial agents and chemotherapy 2018; 62
27. Lawitz EJ, O'Riordan WD, Asatryan A et al. Potent Antiviral Activities of the Direct-Acting Antivirals ABT-493 and ABT-530 with Three-Day Monotherapy for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. Antimicrobial agents and chemotherapy 2015; 60: 1546-1555
28. Puoti M, Foster GR, Wang S et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. J Hepatol 2018; 69: 293-300
29. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2018; 16: 417-426
30. Gane E, Lawitz E, Pugatch D et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. The New England journal of medicine 2017; 377: 1448-1455
31. Zeuzem S, Foster GR, Wang S et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. The New England journal of medicine 2018; 378: 354-369

Konsultationsfassung April 2020

32. Berg T, Naumann U, Stoehr A et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry. Alimentary pharmacology & therapeutics 2019; 49: 1052-1059
33. Forns X, Lee SS, Valdes J et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. The Lancet Infectious diseases 2017; 17: 1062-1068
34. Wyles D, Poordad F, Wang S et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. Hepatology 2017, DOI: 10.1002/hep.29541
35. Brown RS, Jr., Buti M, Rodrigues L et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8weeks in treatment-naive patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. J Hepatol 2020; 72: 441-449
36. Flamm S, Mutimer D, Asatryan A et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis. Journal of viral hepatitis 2019; 26: 337-349
37. Krishnan P, Pilot-Matias T, Schnell G et al. Pooled Resistance Analysis in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 to 6 Infection Treated with Glecaprevir-Pibrentasvir in Phase 2 and 3 Clinical Trials. Antimicrobial agents and chemotherapy 2018; 62
38. Lawitz E, Freilich B, Link J et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus. Journal of viral hepatitis 2015; 22: 1011-1019
39. Lawitz EJ, Dvory-Sobol H, Doehle BP et al. Clinical Resistance to Velpatasvir (GS-5816), a Novel Pan-Genotypic Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS5A Protein. Antimicrobial agents and chemotherapy 2016; 60: 5368-5378
40. Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Denning J et al. All-oral therapy with nucleotide inhibitors sofosbuvir and GS-0938 for 14 days in treatment-naive genotype 1 hepatitis C (nuclear). Journal of viral hepatitis 2013; 20: 699-707
41. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. The New England journal of medicine 2015; 373: 2599-2607
42. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. The New England journal of medicine 2015; 373: 2608-2617
43. Everson GT, Towner WJ, Davis MN et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. Annals of internal medicine 2015; 163: 818-826
44. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP et al. Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. J Hepatol 2019; 70: 15-23
45. Gottwein JM, Pham LV, Mikkelsen LS et al. Efficacy of NS5A Inhibitors Against Hepatitis C Virus Genotypes 1-7 and Escape Variants. Gastroenterology 2018; 154: 1435-1448
46. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. Gastroenterology 2018; 155: 1120

Konsultationsfassung April 2020

47. Roberts SK, Buti M, Foster GR et al. Sofosbuvir/Velpatasvir for Patients with Chronic Genotype 3 HCV Infection with Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis of Phase 2 and Phase 3 Clinical Trials. Hepatology 2018; 68: 373a-374a
48. von Felden J, Vermehren J, Ingiliz P et al. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir and impact of baseline resistance-associated substitutions in hepatitis C genotype 3 infection. Alimentary pharmacology & therapeutics 2018; 47: 1288-1295
49. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. The New England journal of medicine 2014; 370: 1483-1493
50. 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
51. 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. The Lancet Infectious diseases 2015; 15: 1049-1054
52. Abergel A, Metivier S, Samuel D et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. Hepatology 2016; 64: 1049-1056
53. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. The New England journal of medicine 2014; 370: 1879-1888
54. 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. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016; 62: 1228-1234
55. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. J Hepatol 2018; 68: 663-671
56. El-Sayed MH, Hassany M, Ebeid FSE et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks cures genotype 4 chronic hepatitis C in non-cirrhotic children and adolescents. Journal of hepatology 2019; 70: E221-E221
57. 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. Annals of internal medicine 2015; 163: 1-13
58. Kwo P, Gane E, Peng CY et al. EFFICACY AND SAFETY OF GRAZOPREVIR/ELBASVIR plus /- RBV 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: S674-S675
59. 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. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016; 62: 32-36
60. Asselah T, Reesink H, Gerstoft J et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 2018; 38: 1583-1591
61. Abergel A, Hezode C, Asselah T et al. High Efficacy and Safety of the Combination HCV Regimen Elbasvir and Grazoprevir for 8 Weeks in Treatment-Naive, Non-

Konsultationsfassung April 2020

Severe Fibrosis HCV GT1b-Infected Patients: Final Results of the Streager Study. Hepatology 2018; 68: 1453a-1454a

62. Abergel A, Hezode C, Asselah T et al. High efficacy and safety of the combination HCV regimen elbasvir and grazoprevir for 8 weeks in treatment-naive non-severe fibrosis HCVGT1b-infected patients: Final results of the STREAGER study. Journal of hepatology 2019; 70: E207-E207
63. Yu ML, Hung CH, Cheng PN et al. An open-label, randomized, active-control trial of 8-week versus 12-week elbasvir/grazoprevir in nave HCV genotype-1b patients with mild fibrosis (EGALITE). Journal of gastroenterology and hepatology 2018; 33: 136-136
64. Yu ML, Hung CH, Cheng PN et al. Efficacy of 8 Weeks Versus 12 Weeks of Elbasvir/ Grazoprevir in Treatment-Naive Chronic Hepatitis C Genotype 1b Patients with Mild Fibrosis: An Open-Label, Randomized, Active Control Trial (EGALITE)-Interim Report. Hepatology 2018; 68: 595a-596a
65. Asselah T, Pol S, Hezode C et al. Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir for 8 or 12 Weeks in Participants with Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. Hepatology 2018; 68: 385a-385a
66. Poordad F, Nelson DR, Feld JJ et al. Safety of the 2D/3D direct-acting antiviral regimen in HCV-induced Child-Pugh A cirrhosis - A pooled analysis. J Hepatol 2017; 67: 700-707
67. Padegimas A, Forde KA, Goldberg LR et al. Myo-pericarditis secondary to ledipasvir-sofosbuvir therapy. J Hepatol 2016; 64: 1196-1198
68. 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: 752-753
69. 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: 790-799
70. Hoofnagle JH. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. J Hepatol 2016; 64: 763-765
71. Zimmermann T, Beckebaum S, Berg C et al. Expert recommendations: Hepatitis C and transplantation. Zeitschrift fur Gastroenterologie 2016; 54: 665-684
72. 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; 65: 741-747
73. 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; 65: 524-531
74. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. The New England journal of medicine 2015; 373: 2618-2628
75. 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
76. 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. The Lancet infectious diseases 2016; 16: 685-697

Konsultationsfassung April 2020

77. 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). The Lancet Infectious diseases 2015; 15: 397-404
78. 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
79. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive 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 (London, England) 2015; 386: 1537-1545
80. Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. J Hepatol 2019; 71: 660-665
81. 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: 40-47
82. Saxena V, Koraishy FM, Sise ME et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 2016; 36: 807-816
83. 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 international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 2016; 36: 802-806
84. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. The New England journal of medicine 2015; 373: 2599-2607
85. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. The New England journal of medicine 2015; 373: 714-725
86. 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: 1809-1816
87. Susser S, Dietz J, Vermehren J et al. European Ravs Database: Frequency and Characteristics of Ravs in Treatment-Naive and Daa-Experienced Patients. Journal of hepatology 2016; 64: S139-S139
88. 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: 370-380
89. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. J Hepatol 2016; 64: 486-504
90. Lenz O, Verbinnen T, Fevery B et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. J Hepatol 2015; 62: 1008-1014
91. 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. Antimicrobial agents and chemotherapy 2015; 59: 979-987

Konsultationsfassung April 2020

92. 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
93. Svarovskaia ES, Gane E, Dvory-Sobol H et al. L159F and V321A Sofosbuvir-Associated Hepatitis C Virus NS5B Substitutions. The Journal of infectious diseases 2016; 213: 1240-1247
94. 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 : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2014; 59: 1666-1674
95. 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. Journal of viral hepatitis 2015; 22: 871-881
96. Vermehren J, Dietz J, Peiffer KH et al. Resistance Analysis in Direct Acting Antiviral-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection Treated with Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) - Results from the Frankfurt Resistance Database. Hepatology 2018; 68: 397a-397a
97. 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: S220-S220
98. Lawitz E, Flamm S, Yang JC 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-S192
99. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. The New England journal of medicine 2017; 376: 2134-2146
100. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP et al. No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12weeks in HCV DAA-experienced patients. J Hepatol 2018; 69: 1221-1230
101. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP et al. No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients. Journal of hepatology 2018; 69: 1221-1230
102. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. J Hepatol 2019; 71: 666-672
103. Degasperi E, Spinetti A, Lombardi A et al. Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure. J Hepatol 2019; 71: 1106-1115
104. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. The New England journal of medicine 2015; 373: 2618-2628
105. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection. The American journal of gastroenterology 2019, DOI: 10.14309/ajg.0000000000000248
106. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection. The American journal of gastroenterology 2019; 114: 1550-1552

Konsultationsfassung April 2020

107. Wyles D, Weiland O, Yao B et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. J Hepatol 2019; 70: 1019-1023
108. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. The New England journal of medicine 2015; 373: 2608-2617
109. Hezode C, Reau N, Svarovskaia E 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: S399-S400
110. Krishnan P, Schnell G, Tripathi R et al. Integrated Resistance Analysis of CERTAIN-1 and CERTAIN-2 Studies in Hepatitis C Virus-Infected Patients Receiving Glecaprevir and Pibrentasvir in Japan. Antimicrobial agents and chemotherapy 2018; 62
111. 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 (London, England) 2014; 384: 1597-1605
112. 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
113. 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: S4-S4
114. 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
115. Howe AY, Long JM, Thompson S et al. Analysis of the Durability of Response and Persistance of Resistance Associated Variants during Long Term Follow Up after Boceprevir plus Pegylated Interferon/Ribavirin Therapy-3 Year Analysis. Hepatology 2013; 58: 1095a-1095a
116. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. The New England journal of medicine 2013; 368: 1878-1887
117. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. The New England journal of medicine 2013; 368: 1867-1877
118. 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 e1371
119. Fontaine H, Lazarus A, Pol S et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. The New England journal of medicine 2015; 373: 1886-1888
120. 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: 1315-1317
121. Flamm SL, Gane EJ, DuFour JFJ et al. Safety of ABT-450/r/Ombitasvir plus Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV Genotype 1-infected Patients >= 65 Years of Age: Results From Phase 2 and 3 Trials. Hepatology 2014; 60: 1157a-1158a
122. 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: 40-47

Konsultationsfassung April 2020

123. 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: 763-765
124. 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. Digestive diseases and sciences 2016; 61: 39-41
125. 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 international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 2016; 36: 798-801
126. 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: 1493-1505
127. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. The New England journal of medicine 2014; 370: 1993-2001
128. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. J Hepatol 2017; 67: 263-271
129. Asselah T, Lee SS, Yao BB et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multicentre, phase 3b trial. Lancet Gastroenterol 2019; 4: 45-51
130. Terrault N, Zeuzem S, Di Bisceglie AM et al. Treatment Outcomes With 8, 12 and 24 Week Regimens of Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Infection: Analysis of a Multicenter Prospective, Observational Study. Hepatology 2015; 62: 256a-256a
131. 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: S790-S790
132. Afdhal N, Bacon B, Curry M et al. No Effect of Proton Pump Inhibitor (Ppi) Use on Svr with Ledipasvir/Sofosbuvir (Ldv/Sof): Realworld Data from 2034 Genotype 1 Patients in the Trio Network. Journal of hepatology 2016; 64: S222-S222
133. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. Gastroenterology 2017; 153: 113-122
134. Maasoumy B, Vermehren J, Welker MW et al. Clinical value of on-treatment HCV RNA levels during different sofosbuvir-based antiviral regimens. J Hepatol 2016; 65: 473-482
135. 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: 1048-1057
136. Sarrazin C, Svarovskaia ES, Martin R. HCV reinfection cases in phase 3 studies of sofosbuvir. Journal of hepatology 2015; 62: S222
137. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. Expert review of gastroenterology & hepatology 2019; 13: 361-374
138. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008; 134: 960-974

Konsultationsfassung April 2020

139. Zarski JP, David-Tchouda S, Trocme C et al. Non-invasive fibrosis tests to predict complications in compensated post-hepatitis C cirrhosis. Clinics and research in hepatology and gastroenterology 2019, DOI: 10.1016/j.clinre.2019.11.005

Konsultationsfassung April 2020