

## Addendum S3-Leitlinie

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

AWMF-Register-Nr.: 021/012

Addendum 04.04.2019

### Autoren (Steuergruppe)

C. Sarrazin<sup>1</sup>, T. Zimmermann<sup>2,3</sup>, T. Berg<sup>4</sup>, H. Hinrichsen<sup>5</sup>,  
S. Mauss<sup>6</sup>, H. Wedemeyer<sup>7</sup>, S. Zeuzem<sup>8</sup>

### 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 Berufsverband 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](mailto: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](mailto: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](mailto:zeuzem@em.uni-frankfurt.de)

## **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, Hepatologie, Pneumologie, Endokrinologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

## **Schlüsselwörter**

Hepatitis C, HCV

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 dekompenzierter 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**

## **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.

## 1 **Präambel**

2 Die rasche Weiterentwicklung der Therapie der Hepatitis C Virusinfektion macht eine  
3 Aktualisierung der Empfehlungen aus der kürzlich erschienen S3-Leitlinie  
4 "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C Virus-Infektion" notwendig.

5 Das vorliegende Addendum beinhaltet Neuerungen zur Indikationsstellung und zur  
6 Therapie und berücksichtigt die Zulassung von und erste Erfahrungen mit neuen  
7 pangenotypischen Therapieregimen sowie Aspekte zur effektiven Umsetzung der  
8 nationalen Strategie zur Elimination der Hepatitis C.

9 Die vorliegenden Leitlinien-Empfehlungen zur Hepatitis C beruhen auf dem Konsens  
10 der Leitliniengruppe, dem wiederum die Bewertung der recherchierten Publikationen  
11 und der Daten aus den Fachinformationen zugrunde liegt.

12 Liegt auf der Grundlage der vorhandenen Daten eine nachgewiesene oder  
13 vermutliche Äquivalenz der antiviralen Effektivität (SVR-Raten) vor, sollten die  
14 Verträglichkeit, mögliche Medikamenteninteraktionen und die Wirtschaftlichkeit auf  
15 der Grundlage der Medikamentenkosten bei der Entscheidung für ein  
16 Therapieregime beachtet werden.

17

### 18 **1. Aktuell verfügbare Therapieoptionen**

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

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

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

8

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

11

<b>NS3-Protease-Inhibitoren</b>	
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
<b>NS5A-Inhibitoren</b>	

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.
<b>Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren</b>	
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.

	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.

1

## 2. Indikation zur Therapie der Hepatitis C

3 Fragestellung:

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

5

6

### Empfehlung 2.1

7

• Alle Patienten mit einer replikativen HCV-Infektion (HCV-RNA nachweisbar) sollen antiviral behandelt werden (A).

8

9

• Bei einer Erstdiagnose einer HCV-Infektion mit typischer Konstellation einer chronischen Infektion kann die antivirale Therapie umgehend begonnen werden (0).

10

11

12

• Erhöhte Transaminasen und/oder der Nachweis einer Fibrose sind keine notwendigen Voraussetzungen für eine antivirale Therapie (I)

13

14

• Für Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose besteht eine dringliche Behandlungsindikation (I).

15

16

• Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, die Elimination des Transmissionsrisikos, Ko-Infektionen mit HBV oder HIV sowie ein

17

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

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

9  
10 **Konsensstärke: 100%, Starker Konsens**

### 11 **Erläuterung**

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

17 Die Unterscheidung einer akuten von einer chronischen Hepatitis C mit einer  
18 alleinigen Definition des Nachweises der HCV-RNA über mindestens 6 Monate ist  
19 klinisch häufig nicht praktikabel und kann zu einer unnötigen Wartezeit bis zum  
20 Beginn einer antiviralen Therapie führen [3]. Bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion  
21 mit einer typischen Konstellation für eine chronische Infektion ist ein formales  
22 Abwarten einer positiven HCV-RNA über 6 Monate medizinisch nicht notwendig. Hier  
23 kann eine antivirale Therapie umgehend begonnen werden. Der Ausschluss einer  
24

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

5 Bei einer akuten bzw. kürzlich erworbenen HCV-Infektion liegt ebenfalls eine  
6 replikative HCV-Infektion vor. Daher sollte auch hier die Therapieindikation geprüft  
7 werden. In Fällen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine spontane Elimination  
8 der kürzlich erworbenen HCV-Infektion und fehlendem hohem Risiko für eine weitere  
9 Übertragung des Virus (z. B. chirurgische Tätigkeit; unkontrollierter i.v.  
10 Drogenabusus) kann zunächst der Spontanverlauf abgewartet werden. Kommt es  
11 jedoch bei einer kürzlich erworbenen HCV-Infektion im Verlauf über einen Zeitraum  
12 von 4 Wochen nach Diagnosestellung nicht zu einem Abfall der HCV-RNA  
13 Konzentration über mindestens 2 log<sub>10</sub> Stufen oder ist nach 12 Wochen noch HCV-  
14 RNA nachweisbar, kann von einer Chronifizierung ausgegangen werden [5,6].  
15 Entsprechende Patienten sollten dann eine antivirale Therapie, wie bei einer  
16 chronischen HCV-Infektion erhalten.

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

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

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

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

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

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

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.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

<b>Konsensstärke: 100%, Starker Konsens</b>
---

**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 Nukleotidanalogs notwendig ist [23,24].

## 1 **3.2 Erst-DAA-Therapie bei unkomplizierten Patienten**

2

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

10

11 Die folgenden Empfehlungen gelten für unkomplizierte Patienten mit folgenden  
12 Charakteristika:

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

16

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

23

24

### 25 **3.2.1 Pangenotypische Therapieregime**

26

27

28 Fragestellung:

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

1

**Empfehlung 3.2**

DAA-naive Patienten ohne dekompensierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz 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**

2

3 **Tabelle 3.1**

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

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

7

8 <sup>1</sup> TN, therapie-naiv (ohne jegliche HCV-Vortherapie);

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

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

15 <sup>4</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 3 Infektion und Leberzirrhose kann zu VEL + SOF zusätzlich Ribavirin  
16 gegeben werden. Ggf. kann das Ergebnis einer NS5A-Resistenzanalyse zur Festlegung der Gabe von  
17 Ribavirin hinzugezogen werden;

1

## 2 **Erläuterungen**

### 3 **Glecaprevir und Pibrentasvir**

4 Glecaprevir und Pibrentasvir stellen NS3-Protease- bzw. NS5A-Inhibitoren der  
5 zweiten Generation mit hoher antiviraler Aktivität und hoher Resistenzbarriere dar  
6 [25-27].

#### 7 *Patienten ohne Leberzirrhose*

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

#### 21 *Patienten mit Leberzirrhose*

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

1 einer nicht DAA-basierten Vortherapie sowie zahlreicher weiterer Prädiktoren hohe  
2 SVR Raten (99%) (Ib) [33]. Ebenfalls wie bei den nicht-zirrhotischen Patienten galt  
3 dies beim HCV Genotyp 3 nur für therapie-naive Patienten mit einer SVR Rate von  
4 98% (Ib) [34]. Aufgrund dieser sehr hohen SVR Raten wurde in einer einarmigen  
5 Folgestudie bei therapie-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose im Vergleich  
6 zu den vorhandenen SVR-Raten über 12 Wochen eine Therapieverkürzung auf 8  
7 Wochen untersucht. Hierbei wurde insgesamt über alle HCV Genotypen eine sehr  
8 hohe SVR Rate von 97,7% erreicht, was auch die Subgruppe der HCV Genotyp-3-  
9 infizierten Patienten mit einer SVR Rate von 95,2% einschloss [35].  
10 Daher wird für alle therapie-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose eine  
11 Behandlung mit Glecaprevir und Pibrentasvir über 8 Wochen empfohlen (Ib). Für  
12 vortherapierte Patienten mit einer HCV Genotyp 1,2,4-6-Infektion beträgt die  
13 Therapiedauer dagegen 12 und für vortherapierte Patienten mit HCV-Genotyp 3-  
14 Infektion 16 Wochen (Ib).

### 15 *HCV Genotyp 3*

16 Aufgrund virologischer Eigenschaften fanden sich bei Patienten mit einer HCV  
17 Genotyp 3 Infektion und zusätzlichen negativen Prädiktoren niedrigere SVR-Raten  
18 unter der Gabe von Glecaprevir und Pibrentasvir im Vergleich zu den anderen HCV  
19 Genotypen. Bei therapie-naiven Patienten mit einer HCV-Genotyp 3 Infektion ohne  
20 und mit Zirrhose lagen die SVR Raten bei einer Therapie über 8 bzw. 12 Wochen bei  
21 95% und 97% in einer integrierten Analyse der Phase 2/3 Studien (Ib) [31,34,36]. In  
22 einer Folgestudie zu einer 8-Wochen Therapie bei Patienten mit kompensierter  
23 Zirrhose konnte auch beim HCV-Genotyp 3 eine sehr hohe SVR-Rate mit 95,2%

1 (60/63) erreicht werden. Zwei Patienten stellten sich nach Therapieende nicht erneut  
2 vor und bei einem Patienten kam es zu einem virologischen Rückfall [35].

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

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

24

25 **Velpatasvir und Sofosbuvir**

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

#### 5 *HCV Genotypen 1, 2, 4-6*

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

#### 22 *HCV Genotyp 3*

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

1 Studie mit einer Gesamt-SVR-Rate von 95% durchgeführt (Ib) [42]. Insgesamt fanden  
2 sich bei bestimmten negativen Prädiktoren wie Patienten mit und ohne kompensierte  
3 Zirrhose (91% versus 97%) sowie Patienten mit und ohne Vortherapie (90% versus  
4 97%) jeweils leicht niedrigere SVR-Raten (Ib) [42]. Diese Ergebnisse werden durch  
5 die Resultate der Veteran Affairs Kohorte bestätigt [44]. Zusätzlich scheinen NS5A  
6 Resistenzen gegenüber Velpatasvir eine Rolle bei Patienten mit Zirrhose zu spielen  
7 [45]. In einer jüngeren Phase 2 Studie aus Spanien mit 101 Patienten mit  
8 kompensierter Zirrhose, die mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen  
9 behandelt wurden, lagen die SVR Raten bei Patienten mit und ohne eine Y93H RAV  
10 (>15% cut-off) im NS5A Gen bei 84% versus 96% (Ib) [46]. Ähnlich fielen auch die  
11 Daten einer integrierten Analyse aller HCV Genotyp 3-infizierten Patienten mit  
12 kompensierter Zirrhose aus dem Zulassungsstudienprogramm zu Velpatasvir und  
13 Sofosbuvir und 12-wöchiger Therapie aus. Hier betragen die SVR Raten mit und  
14 ohne NS5A RAV (>15% cut-off) 80% und 97%. Bei einem Vorliegen der Y93H NS5A  
15 Variante lag die SVR Rate bei 60% (Ib) [47]. Aktuell liegen wenige Daten zu einer  
16 Intensivierung der antiviralen Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten  
17 mit Genotyp 3 Infektion und Zirrhose vor. In der spanischen Studie wurde bei  
18 konstanter Therapiedauer von 12 Wochen in kontrollierter und randomisierter Weise  
19 zusätzlich Ribavirin gegeben [46]. Insgesamt lagen dabei die SVR Raten mit und  
20 ohne Ribavirin bei 96% versus 91%. Dabei konnte mit der zusätzlichen Gabe von  
21 Ribavirin auch bei Patienten mit NS5A RAVs eine SVR von 95% erreicht werden.  
22 Allerdings verfügte die Studie über nicht ausreichend Patienten, um einen statistisch  
23 signifikanten Unterschied nachzuweisen (Ib) [46]. In einer weiteren nicht-  
24 kontrollierten Studie fanden sich bei Patienten mit Zirrhose und NS5A RAV unter der  
25 Gabe von Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin keine Therapieversager (IIIb) [48].

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

6

### 7 **3.2.2 Genotyp-spezifische Therapieregime**

8

9

10 **Fragestellung:**

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

13

14

#### **Empfehlung 3.3**

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

DAA-naive Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 oder 4-Infektion  
ohne dekompensierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene  
Niereninsuffizienz 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**

25

26

27

28

29

**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**

1 **Tabelle 3.2**

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

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

5

6 <sup>1</sup> TN, therapie-naiv (ohne jegliche HCV-Vortherapie);

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

10 <sup>3</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 1a Infektion und einer Ausgangs-Viruslast >800 000 IU/ml oder viralen  
11 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  
12 eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

13 <sup>4</sup> Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen;

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

16

17 **Erläuterungen**

18 **Ledipasvir und Sofosbuvir (GT1)**

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

1 (SVR Raten 94–100 vs. 97–99% für therapie-naive und 82-86% vs. 100% für  
2 vortherapierte Patienten) [17] [49] (Ib). Eine integrierte Analyse aller  
3 Zirrhosepatienten mit HCV Genotyp 1 Infektion aus dem Phase 2/3 Studienprogramm  
4 (n=513) zeigte eine Steigerung der SVR-Rate von 90 auf 96% bei 12-wöchiger Dauer  
5 und der Hinzunahme von Ribavirin. Im Vergleich dazu lag die SVR-Rate bei einer 24-  
6 wöchigen Behandlung zwischen 98 und 100% [50] (Ib).

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

11 Für therapie-naive Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion ohne Leberzirrhose  
12 wurde eine Therapieverkürzung auf 8 im Vergleich zu 12 Wochen untersucht. Bei  
13 insgesamt hohen SVR-Raten (93-96%) ohne signifikante Unterschiede fand sich in  
14 einer "post-hoc" Subgruppenanalyse für die Untergruppe der Patienten mit einer  
15 niedrigen Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml) unter der Gabe von Ledipasvir und  
16 Sofosbuvir bei hoher SVR-Rate (94% versus 96%) vergleichbare Relapse-Raten für  
17 die 8- versus 12-wöchige Therapie (2%) [53] (Ib). Die Anwendbarkeit eines  
18 Grenzwertes der HCV RNA Konzentration wird erschwert, da aus klinisch  
19 virologischen Untersuchungen bekannt ist, dass die gemessenen HCV RNA  
20 Konzentrationen zwischen unterschiedlichen HCV RNA Assays trotz  
21 Standardisierung auf internationale Einheiten erheblich abweichen können [54]. Die  
22 hohen Ansprechraten auf eine 8-wöchige Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir  
23 ohne die Gabe von Ribavirin wurden jedoch in der Praxis in mehreren  
24 Kohortenstudien unabhängig vom eingesetzten HCV RNA Assay bestätigt. Im  
25 Deutschen Hepatitis C Register wurde eine SVR-Rate von 98% in der per

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

14

#### 15 **Grazoprevir und Elbasvir +/- Ribavirin**

16 Die Zulassung der Kombinationstherapie aus dem NS3 Protease- und NS5A  
17 Inhibitoren Grazoprevir und Elbasvir erfolgte im Wesentlichen auf den Daten zweier  
18 großer Phase-3-Studien. Für therapie-naive Patienten wurde dabei die Kombination  
19 aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo untersucht  
20 [57], während bei vorthera-pierten Patienten die zusätzliche Gabe von Ribavirin und  
21 die Therapiedauer von 12 versus 16 Wochen in einer 4-armigen Studie evaluiert  
22 wurde [18]. Eingeschlossen wurden in beiden Studien Patienten mit einer HCV  
23 Genotyp 1- oder 4-Infektion.

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

1 von 92% und 90% erreicht (I) [18,57,58]. In einer Analyse aus verschiedenen Studien  
2 mit der Therapie aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen bei HCV-Genotyp-  
3 1a-infizierten Patienten mit und ohne NS5A-Baseline-Resistenzen fanden sich SVR-  
4 Raten von 53% versus 97% (Fachinformation). Bei einer Therapieverlängerung auf  
5 16 Wochen und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin lagen die SVR-Raten bei kleinen  
6 Patientenzahlen mit und ohne NS5A Resistenzen bei 100% (Fachinformation).  
7 Insgesamt konnten bei 7% der Patienten entsprechende NS5A Resistenzen vor  
8 Therapiebeginn nachgewiesen werden. Für Patienten mit einer niedrigen  
9 Ausgangsviruslast von  $\leq 800.000$  IU/ml HCV RNA fand sich unabhängig von anderen  
10 Prädiktoren eine hohe SVR-Rate (98%) für die 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir  
11 und Elbasvir. Damit spielen bei niedriger Ausgangsviruslast NS5A Resistenzen  
12 vermutlich keine Rolle.

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

17 Patienten mit einem Versagen auf eine Triple-Therapie mit einem Protease-Inhibitor  
18 und PEG-Interferon/Ribavirin wurden in einer eigenen einarmigen Studie untersucht  
19 und erhielten Grazoprevir/Elbasvir und Ribavirin über 12 Wochen. Die SVR-Rate  
20 betrug 96% (I) [59]. Andere Prädiktoren wie z. B. das Vorliegen einer kompensierten  
21 Leberzirrhose oder der Vortherapiestatus hatten in den Zulassungsstudien keinen  
22 Einfluss auf die SVR-Rate.

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

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

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

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

- 1 800.000 IU/ml und/oder präexistenten NS5A Resistenzen sowie bei vortherapierten
- 2 HCV Genotyp 4 infizierten Patienten sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die
- 3 Therapie auf 16 Wochen verlängert bzw. alternative Therapieregime ausgewählt
- 4 werden (Ib).
- 5

Konsultationsfassung April 2020

## 1 4. Besondere Patientengruppen

### 2 4.1 Patienten mit dekompensierter Zirrhose

3

4 Fragestellung:

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

7

#### 8 Empfehlung 4.1

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

12 ➤ *Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 oder 24 Wochen (Ib / A)*

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

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

17

18 **Konsensstärke: 92%, Konsens**

19

#### 20 **Erläuterungen**

21 Die Behandlung von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollte in  
22 erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

23 Aufgrund der hepatischen Metabolisierung und möglicher toxischer Effekte, über die  
24 in Einzelfällen nach der Zulassung berichtet wurde, sollten HCV-NS3-Protease-

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

11 Grundsätzlich ist bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose die  
12 Indikation und Möglichkeit zur Lebertransplantation zu prüfen. Auf der Grundlage der  
13 bisherigen Erfahrungen scheinen die meisten Patienten mit einem niedrigen bis  
14 mittleren MELD-Wert von einer antiviralen Therapie mit anhaltender Verbesserung  
15 der Leberfunktion zu profitieren, während in der Mehrzahl der Patienten mit höheren  
16 MELD-Werten (typischerweise MELD > 20) trotz Viruseradikation keine  
17 ausreichende klinische Verbesserung zu erwarten ist (siehe auch Kapitel  
18 Transplantation) (I) [71-73].

19

#### 20 **Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin**

21 Bei 275 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Infektion mit den HCV-  
22 Genotypen 1–4 sowie einem Patienten mit HCV-Genotyp 6 wurde in einer 3-armigen  
23 Phase-3-Studie die Kombinationstherapie aus Velpatasvir, Sofosbuvir für 12 oder 24  
24 Wochen sowie eine Therapie aus Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12  
25 Wochen evaluiert [74] (Ib).

1 Die SVR-Raten bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, die Velpatasvir und  
2 Sofosbuvir ohne und mit Ribavirin über 12 Wochen erhalten hatten, lagen bei 88%  
3 und 96%. Die längere Therapie über 24 Wochen ohne Ribavirin führte in 92% der  
4 Fälle zu einem SVR und zeigte damit keine signifikante Steigerung der Effektivität.  
5 Bei den HCV-Genotypen 2 und 4 erreichten alle Patienten mit der 12-wöchigen  
6 Therapie mit und ohne Ribavirin ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen.  
7 Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und einer HCV-Genotyp-3-Infektion  
8 konnte lediglich mit der 3-fach-Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin  
9 über 12 Wochen eine SVR von 85% erreicht werden, während die  
10 Kombinationstherapien ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen lediglich bei jeweils  
11 50% der Patienten zu einem SVR führten [74].  
12 Damit sollte zur Therapie von Patienten mit dekompensierter Zirrhose eine Therapie  
13 mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen durchgeführt werden (Ib).  
14 Während bei den HCV-Genotypen 1, 2, 4-6 bei eingeschränkter Verträglichkeit auch  
15 eine Therapie ohne Ribavirin möglich ist, sollte beim HCV-Genotyp 3 die Behandlung  
16 möglichst unter Einschluss von Ribavirin erfolgen (Ib). Eine Therapie über 24 Wochen  
17 sollte nur im Einzelfall erfolgen.

18

### 19 **Ledipasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin**

20 Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir plus Ledipasvir und  
21 Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-  
22 Infektion mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B und C) vor oder nach  
23 Lebertransplantation wurde in mehreren Studien untersucht [75,76]. In einer Studie  
24 mit allerdings überwiegend Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde auch ein

1 Vergleich zwischen einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12  
2 Wochen versus Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen durchgeführt [77].  
3 Insgesamt zeigten sich in der Child-B-Situation (n=108) SVR-Raten von 86% und  
4 92% nach einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 bzw. 24  
5 Wochen. Bei Patienten mit einer Child-C-Zirrhose (n=101) lagen die SVR-Raten mit  
6 84% und 81% niedriger [75,76]. In der Studie mit mehrheitlich Patienten mit einer  
7 kompensierten Zirrhose (n=154) erreichten 96% der Patienten, die Ledipasvir,  
8 Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen erhalten hatten, und 97% derjenigen, die  
9 eine 24-wöchige Therapie mit lediglich Ledipasvir und Sofosbuvir erhalten hatten,  
10 einen SVR [77].  
11 Damit sollte bei Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion und einer  
12 dekompenzierten Zirrhose eine Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin  
13 über 12 Wochen erfolgen (IIb). Bei Kontraindikationen für die Gabe von Ribavirin  
14 kann eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen erfolgen (V).  
15

## 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**

### **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

1 Metabolisierung liegen jeweils Studiendaten zur Behandlung von Patienten mit  
2 schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30ml/min) und Dialyse über 12 Wochen vor.  
3 Dabei wurden jeweils hohe SVR Raten mit 98% über alle HCV Genotypen für  
4 Glecaprevir plus Pibrentasvir und 99% bei Patienten mit einer HCV Genotyp-1  
5 Infektion für Grazoprevir plus Elbasvir bei sehr guter Verträglichkeit beobachtet  
6 [30,79].  
7 Daher wird sowohl für Glecaprevir plus Pibrentasvir als auch für Grazoprevir und  
8 Elbasvir eine Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz äquivalent  
9 zu Patienten ohne Niereninsuffizienz empfohlen (Ib).  
10 Die zusätzliche Gabe von Ribavirin wäre lediglich bei Patienten mit einer HCV-  
11 Genotyp 1a Infektion und dem Einsatz von Grazoprevir/Elbasvir erforderlich.  
12 Aufgrund der alternativen Therapieoption mit Glecaprevir/Pibrentasvir sollte die  
13 Gabe von Ribavirin grundsätzlich vermieden werden. Bei einem Einsatz im  
14 Einzelfall ist eine Dosisanpassung nach glomerulärer Filtrationsrate (GFR) bzw.  
15 nach Wirkspiegel/Anämie notwendig.  
16 Die Gabe von Sofosbuvir-basierten Therapieregimen ist aufgrund einer möglichen  
17 Akkumulation und Toxizität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht  
18 zugelassen [78]. Aus mehreren Anwendungsbeobachtungen werden jedoch Daten  
19 zum Einsatz von Sofosbuvir-basierten Therapien ohne schwere Nebenwirkungen  
20 berichtet [80-83]. Bei Patienten mit einer Kombination aus dekompensierter  
21 Zirrhose und fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann daher ein Einsatz von  
22 Sofosbuvir-basierten Regimen ohne Protease-Inhibitor sinnvoll sein.

### 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**

1

## 2 **Erläuterungen**

3 Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-basierte Triple Therapie mit einem  
4 Protease-, NS5A- oder NS5B-Inhibitor können mit einer Interferon-freien DAA-  
5 Therapie mit Wechsel der Substanzklasse wie oben dargestellt behandelt werden (I)  
6 [17,84-86].

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

12 Die Dauer der Nachweisbarkeit von viralen Resistenzen mit einer  
13 populationsbasierten Sequenzierung bei Patienten mit Therapieversagen reicht in  
14 den meisten Fällen bei Resistenzen gegenüber Protease-Inhibitoren über wenige  
15 Monate bis zu ca. einem Jahr [87,90,91]. Nach Einsatz eines nicht-nukleosidischen  
16 NS5B Inhibitors (Dasabuvir) sind RAVs in ca. 50% der Fälle nach einem Jahr  
17 weiterhin nachweisbar [92]. RAVs gegenüber dem nukleotidischen Polymerase-  
18 Inhibitor Sofosbuvir wurden bisher nur in wenigen Einzelfällen nachgewiesen und  
19 scheinen eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Wochen aufzuweisen mit  
20 Ausnahme beim HCV-Genotyp 4 [93-96]. Bei einem Therapieversagen auf einen  
21 NS5A-Inhibitor persistieren die selektionierten RAVs dagegen in der überwiegenden  
22 Mehrzahl der Fälle über Jahre [87,97].

23 Eine Wiederholung des eingesetzten DAA-Therapieprogrammes ohne Beachtung von  
24 viralen Resistenzen ist nicht zu empfehlen. In einer Studie mit einer wiederholten  
25 Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir wurde trotz Verlängerung der Therapiedauer

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

3

#### 4 **Versagen auf Kombinationstherapien mit DAAs der 1. Generation sowie auf** 5 **Velpatasvir/Sofosbuvir**

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

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

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

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

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

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

22

23 **Versagen auf Glecaprevir/Pibrentasvir oder Voxilaprevir/Velpatasvir/  
24 Sofosbuvir**

1 Für Patienten mit einem Therapieversagen auf Glecaprevir plus Pibrentasvir und Re-  
2 Therapie mit Voxilaprevir plus Velpatasvir plus Sofosbuvir wurde kürzlich eine kleine  
3 Kohortenstudie mit einer SVR-Rate von 94% publiziert. Bei 90% der 31 beobachteten  
4 Patienten lagen dabei NS5A-Resistenzen, die unter der Gabe von  
5 Glecaprevir/Pibrentasvir selektioniert worden waren, vor Beginn der Retherapie vor  
6 [105,106]. In einer weiteren kürzlich vorgestellten Studie wurden Patienten mit einem  
7 Therapieversagen auf Glecaprevir plus Pibrentasvir mit dem gleichen Regime erneut  
8 unter Hinzunahme von Sofosbuvir und Ribavirin für 12 oder 16 Wochen behandelt  
9 [107]. Insgesamt konnte bei 22/23 Patienten (96%) ein SVR erreicht werden. Bei  
10 einem Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und einer Therapie über 16  
11 Wochen kam es zu einem virologischen Rückfall [107].  
12 Daten zur Re-Therapie von Patienten mit Versagen auf Voxilaprevir, Velpatasvir und  
13 Sofosbuvir liegen bisher nicht vor.  
14 Damit kann für Patienten mit einem Therapieversagen auf Glecaprevir und  
15 Pibrentasvir sowie auf eine Multitarget-Triple-Therapie eine erneute Behandlung auf  
16 der Grundlage von virologischen Prinzipien und Daten einer Resistenzanalyse über  
17 12 bis 24 Wochen durchgeführt werden. Bei einem Therapieversagen auf Glecaprevir  
18 und Pibrentasvir wird die Gabe von Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir mit oder  
19 ohne Ribavirin empfohlen. Eine weitere mögliche Therapieoption insbesondere bei  
20 Therapieversagen auf Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir besteht in der Gabe  
21 von Glecaprevir und Pibrentasvir mit hoher Resistenzbarriere und Effektivität auch  
22 gegenüber selektionierten RAVs und der zusätzlichen Gabe von Sofosbuvir sowie  
23 ggf. Ribavirin über 16 Wochen.

24

## 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**

1

## 2 **Erläuterungen**

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

10

## 11 **HCV-Genotyp 1**

### 12 *Grazoprevir und Elbasvir*

13 Bei der Behandlung mit Grazoprevir und Elbasvir hatten RAVs im Bereich der NS3-  
14 Protease keinen wesentlichen Einfluss auf das Therapieansprechen. Bei einer  
15 Infektion mit dem HCV-Genotyp 1b wurde ebenfalls kein signifikanter Einfluss von  
16 prä-existenten Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens mit SVR-Raten von 92% und  
17 99% bei Patienten mit und ohne RAVs gefunden [57,58]. Bei einer Therapie mit  
18 Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen und einer HCV-Genotyp-1a-Infektion  
19 lagen die SVR-Raten bei Patienten mit und ohne Baseline-RAVs jedoch bei 53% und  
20 97% [57,58]. Lag eine Ausgangsviruslast (<800.000 IU/ml) vor, konnte kein klinisch  
21 relevanter Einfluss von Baseline-RAVs nachgewiesen werden. Durch eine  
22 Verlängerung der Therapiedauer auf 16 Wochen und Hinzunahme von Ribavirin  
23 wurde eine SVR bei allen Patienten unabhängig vom Nachweis von NS5A-RAVs  
24 erreicht. Baseline-RAVs im NS5A-Gen fanden sich bei 7% der HCV-Genotyp-1a- und  
25 14% der HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten (Fachinformation) [18].

1 Daher wird für die Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir eine Resistenztestung vor  
2 Therapiebeginn bei einer HCV-Genotyp-1a-Infektion empfohlen, wenn die HCV-RNA  
3 über 800.000 IU/ml beträgt (IIb). Bei Patienten mit nachweisbarer NS5A Resistenz  
4 (M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, Y93C/H) sollte eine Therapie mit  
5 Grazoprevir und Elbasvir auf 16 Wochen verlängert und zusätzlich Ribavirin gegeben  
6 oder ein alternatives Therapieregime ausgewählt werden (IIb).

### 8 **HCV-Genotyp 3**

#### 9 *Velpatasvir und Sofosbuvir*

10 Bei Patienten mit und ohne prä-existente NS5A-Resistenzen, die in 12% der Fälle  
11 nachgewiesen wurden, und einer Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12  
12 Wochen lagen die SVR-Raten bei 88% und 97% [108,109]. Für die  
13 Hauptresistenzvariante Y93H zeigte sich die größte Differenz mit einer SVR-Rate von  
14 84% versus 96%. Der Effekt war sowohl bei Patienten mit (50% versus 93%) als auch  
15 in abgeschwächter Form ohne Zirrhose (91% versus 99%) nachweisbar. Es ist zu  
16 vermuten, dass durch eine Hinzunahme von Ribavirin und ggf. eine Verlängerung der  
17 Therapiedauer eine Steigerung der SVR-Rate erreicht werden kann. Dazu liegen  
18 Daten aus einer Studie bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose und einer  
19 Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen vor. Hier lag die  
20 SVR-Rate bei fehlender Y93H-Resistenz bei 91% (10/11 Patienten). Von den zwei  
21 Patienten mit Y93H erreichte einer eine SVR (50%, 1/2). Der günstige Effekt durch  
22 die Hinzunahme von Ribavirin im Vergleich zu Placebo wurde in der Folge in einer  
23 prospektiven, randomisierten Studie bei Patienten mit Zirrhose und einer Therapie  
24 über 12 Wochen bestätigt. Hier fand sich eine erhöhte SVR Rate und entsprechend

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

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

#### 7 *Glecaprevir plus Pibrentasvir*

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

1 Daher kann bei einer geplanten Therapie mit Glecaprevir und Pibrentasvir über 8  
2 Wochen eine NS5A Resistenzanalyse durchgeführt werden (V).

3

#### 4 **Patienten mit Versagen auf eine DAA-Therapie**

5 Bei Patienten mit Therapieversagen auf eine DAA-basierte Therapie sind direkt nach  
6 Therapieende bei 72-85% der Patienten RAVs nachweisbar [90,92,111,112].  
7 Während die Frequenz von RAVs gegenüber den NS3-Protease-Inhibitoren  
8 typischerweise nach einigen Monaten unterhalb der Nachweisgrenze von  
9 populationsbasierten Sequenzierungsassays abfällt, persistieren RAVs gegenüber  
10 den NS5A-Inhibitoren langfristig über Jahre [90,113-115]. RAVs gegenüber  
11 Sofosbuvir wurden bisher nur bei einzelnen Patienten beobachtet und waren  
12 innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar [94]. Insgesamt scheint die  
13 Bedeutung von RAVs für die Re-Therapie bei Patienten mit DAA-Therapieversagen  
14 eine größere Rolle zu spielen als bei der Ersttherapie [98].

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

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

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

4

5

Konsultationssfassung 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.

1

## 2 6.2 Medikamenteninteraktionen

3

4 Fragestellung:

5 *Was soll hinsichtlich möglicher Medikamenteninteraktionen beachtet werden?*

6

### Empfehlung 6.2\*

7

8

- 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.

9

10

11

12

13

14

**Konsensstärke: 100%, starker Konsens**

**\* Stand 2018**

15

16

17

### 18 **Erläuterungen**

19 Insgesamt gilt für alle direkt antiviralen Substanzen die Notwendigkeit einer  
20 Empfängnisverhütung für Frauen und Männer unter der Behandlung, da keine  
21 Zulassung für eine Therapie in der Schwangerschaft vorliegt. Für die Gabe von  
22 Ribavirin ist aufgrund der langen Halbwertszeit eine sichere Verhütung 6 Monate  
23 über das Behandlungsende notwendig.

24 Ebenfalls ist für alle direkt antiviralen Substanzen eine Prüfung auf mögliche  
25 Medikamenteninteraktionen notwendig. Aufgrund der zahlreichen möglichen

1 Interaktionen wird hierzu jeweils auf die Fachinformation und einschlägigen  
2 Internetseiten verwiesen, mit deren Hilfe die möglichen Wechselwirkungen rasch und  
3 einfach überprüft werden können (z. B. [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).  
4 Grundsätzlich kommen Wechsel auf andere DAA-Regime, Dosisanpassungen der  
5 DAA- oder der Begleittherapie sowie Pausierungen der Begleitbehandlungen zum  
6 Management von Medikamenteninteraktionen in Frage.

### 8 **6.3 Pharmakologische Eigenschaften der DAAs**

#### 10 **Einzelmedikamente**

##### 11 **Sofosbuvir**

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

##### 14 *Nebenwirkungen*

15 Das Nebenwirkungsprofil von Sofosbuvir ist günstig. In klinischen Studien konnten  
16 außer einer erhöhten Rate an leichten Kopfschmerzen keine wesentlichen  
17 spezifischen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Insbesondere sind im  
18 Vergleich zu den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir keine spezifischen  
19 Nebenwirkungen im Bereich des Knochenmarks, Haut oder eine Erhöhung des  
20 (indirekten) Bilirubins aufgefallen [116,117]. Laborchemisch wurde in Einzelfällen  
21 eine Erhöhung der CK, der Amylase bzw. der Lipase ohne einen klinischen Hinweis  
22 für eine Pankreatitis beobachtet [116,117]. In Kombination mit anderen DAAs wurde  
23 über Herzrhythmusstörungen berichtet (siehe unter Medikamenteninteraktionen).

##### 24 *Medikamenteninteraktionen*

1 Das Medikamenteninteraktionspotential von Sofosbuvir ist im Vergleich zu den NS3-  
2 Protease-Inhibitoren wesentlich geringer. Allerdings sind einzelne  
3 Medikamenteninteraktionen zu beachten, die der Produktinformation entnommen  
4 werden können. Sofosbuvir ist Substrat von p-Glykoprotein, so dass es zu einer  
5 Abschwächung der Sofosbuvirkonzentration unter der Gabe von Analeptika,  
6 Antikonvulsiva, bestimmten Antibiotika, Tuberkulostatika und Johanniskraut kommen  
7 kann. Weiterhin wurde unter der gleichzeitigen Einnahme von Sofosbuvir mit anderen  
8 DAAs und Amiodaron von Herzrhythmusstörungen und lebensbedrohlichen  
9 Bradykardien berichtet [118-120]. Vor dem Beginn einer DAA-Therapie ist daher  
10 aufgrund der langen Halbwertszeit eine Beendigung der Behandlung mit Amiodaron  
11 über mindestens 6 Monate zu empfehlen. Bei einer unverzichtbaren Einnahme von  
12 Amiodaron und einer DAA-Therapie ist eine Indikation für einen Herzschrittmacher  
13 zu prüfen.

#### 14 *Niereninsuffizienz*

15 Sofosbuvir ist nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR)  
16 zugelassen, da Sofosbuvir und seine Metabolite renal eliminiert werden und eine  
17 >100% Steigerung der AUC von Sofosbuvir beobachtet wurde [121]. Bei Patienten  
18 mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse kommt es ebenfalls zu einer  
19 signifikanten Steigerung der AUC der Metabolite als auch zu einer Entfernung von  
20 ca. 18% der verabreichten Sofosbuvir Dosis durch die Dialyse [121]. In kleinen  
21 Kohortenuntersuchungen wurde die Gabe von Sofosbuvir-basierten  
22 Therapieregimen insbesondere in Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor  
23 Simeprevir sowie den NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir untersucht. Dabei  
24 wurde Sofosbuvir entweder in der normalen Dosierung von 400mg pro Tag, in einer  
25 halben Dosierung von 200mg pro Tag oder jeden zweiten Tag mit 400mg

1 eingenommen. Insgesamt wurde in keinem Fall von schweren Nebenwirkungen oder  
2 Laborveränderungen berichtet. In einer Studie fanden sich weder eine Akkumulation  
3 von Sofosbuvir noch relevante pharmakokinetische Veränderungen der zusätzlich  
4 gegebenen DAAs [122]. Das virologische Therapieansprechen war mit SVR-Raten  
5 zwischen 80% und 90% in den verschiedenen Kohorten sehr gut [82,83,122-125]. In  
6 einer Untersuchung wurde jedoch bei einem Teil der Patienten über eine erhöhte  
7 Rate von Anämien, eine Verschlechterung der Nierenfunktion und schwere  
8 Nebenwirkungen berichtet, so dass engmaschige Kontrollen notwendig erscheinen  
9 [82]. Damit kann in einem erfahrenen Zentrum bei Patienten mit fehlenden anderen  
10 Therapieoptionen (insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose) eine  
11 Behandlung mit einem Sofosbuvir-basierten Therapieregime in einer Dosierung mit  
12 400mg pro Tag bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz/Dialyse unter  
13 entsprechend engmaschiger Überwachung durchgeführt werden (IIb).

14

### 15 **Ribavirin**

16 Ribavirin ist ein Nukleosidanalogen mit Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren. Der  
17 Wirkmechanismus bei der Therapie der HCV-Infektion ist nicht genau bekannt. Es  
18 wird ausschließlich in einer Kombinationstherapie mit anderen DAAs und ggf. PEG-  
19 Interferon alfa eingesetzt. Die Standarddosis beträgt je nach Körpergewicht 1000mg  
20 (< 75kg) bzw. 1200mg (≥ 75kg) pro Tag aufgeteilt auf 2 Dosen morgens und abends  
21 in Form von 200mg oder 400mg Tabletten/Kapseln.

### 22 *Nebenwirkungen*

23 In der Kombinationstherapie mit anderen DAA wurde im Wesentlichen über eine  
24 leichte Anämie, ggf. mit Hyperbilirubinämie, leichte bis mäßiggradige  
25 Hautausschläge, Pruritus, Reizhusten und Schlaflosigkeit berichtet.

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

### 3 *Medikamenteninteraktionen*

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

### 9 *Niereninsuffizienz*

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

15

## 16 **Kombinationspräparate**

### 17 **Glecaprevir und Pibrentasvir**

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

## 1 *Nebenwirkungen*

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

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

## 15 *Medikamenteninteraktionen*

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

## 24 *Niereninsuffizienz*

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

### 8 **Grazoprevir und Elbasvir**

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

#### 12 *Nebenwirkungen*

13 In den Zulassungsstudien, die teilweise im Vergleich zu Placebo durchgeführt  
14 wurden, fand sich insgesamt ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil [57,58]. Die  
15 häufigsten Nebenwirkungen waren Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen,  
16 Schwindel, Übelkeit, Pruritus, Arthralgien und Müdigkeit. Ein Therapieabbruch war  
17 bei <1% der Patienten notwendig.

18 Bei weniger als 1% der Patienten kam es zu einer signifikanten Erhöhung der ALT  
19 (>5-fach des Normalwertes), die auf die Gabe von Grazoprevir zurückzuführen ist.  
20 Höhere ALT-Werte wurden bei Frauen, Asiaten und älteren Patienten (≥65 Jahre) mit  
21 einer Häufigkeit von 2% gefunden. Eine Überwachung der Transaminasen in 4-  
22 wöchentlichen Abständen unter der Behandlung mit ggf. Beendigung der DAA-  
23 Therapie bei klinischen Symptomen oder laborchemischen Hinweisen für eine  
24 höhergradige Leberentzündung wird empfohlen. Eine leichte und transiente  
25 Erhöhung des Bilirubins fand sich bei 0,4% der Patienten.

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

#### 6 *Medikamenteninteraktionen*

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

#### 12 *Niereninsuffizienz*

13 Der Abbau von Grazoprevir und Elbasvir erfolgt primär über eine oxidative  
14 Metabolisierung durch CYP3A mit einer Ausscheidung im Stuhl. Eine klinisch  
15 relevante Veränderung der Elimination bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz  
16 und Dialyse fand sich nicht. Ebenfalls wurde weder Grazoprevir noch Elbasvir durch  
17 die Dialyse relevant eliminiert. In einer großen Studie wurde Grazoprevir und Elbasvir  
18 bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion und terminaler Niereninsuffizienz  
19 oder Dialyse (n=224) untersucht. Hierbei fanden sich bei sehr guter Verträglichkeit  
20 auch bei Patienten mit kompensierter Zirrhose keine schweren Nebenwirkungen bei  
21 gleichzeitig hoher antiviraler Aktivität und hohen SVR-Raten (99%) [79]. Daher wird  
22 eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir bei niereninsuffizienten Patienten mit  
23 einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion einschließlich bei Patienten mit  
24 kompensierter Zirrhose empfohlen (Ib).

25

## 1 **Ledipasvir und Sofosbuvir**

2 Der NS5A-Inhibitor Ledipasvir ist in einer einmal täglichen Dosierung von 90mg  
3 ausschließlich als Kombinationstablette mit dem nukleotidischen Polymerase-  
4 Inhibitor Sofosbuvir in einer Dosierung von 400mg erhältlich. Seit dem Jahr 2017 ist  
5 die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir auch für Kinder ab 12  
6 Jahren mit einem Gewicht >35kg zugelassen.

### 7 *Nebenwirkungen*

8 Die Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir erwies sich in den klinischen Studien als  
9 sehr gut verträglich. In einer Placebo-kontrollierten Studie fand sich für die Gabe von  
10 Sofosbuvir plus Ledipasvir über 12 Wochen lediglich eine leichte Häufung von  
11 Kopfschmerzen, Müdigkeit und gastrointestinalen Beschwerden mit milder  
12 Ausprägung. Ein nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch unter der Gabe von  
13 Sofosbuvir und Ledipasvir war in keinem Fall notwendig. Ebenfalls wurden keine  
14 relevanten, höhergradigen Laborwertveränderungen gefunden [77]. Mögliche  
15 Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich unter dem  
16 Abschnitt zu dieser Substanz (siehe oben). Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin  
17 sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

### 18 *Medikamenteninteraktionen*

19 Aufgrund der fixen Koformulierung sind Medikamenteninteraktionen für Sofosbuvir  
20 ebenfalls zu beachten (siehe oben). Ledipasvir ist ein Inhibitor des P-gp-Transporters  
21 und des BCRP mit möglicher Hemmung der intestinalen Resorption von anderen  
22 Medikamenten. Weiterhin wurde eine leicht induzierende aber auch hemmende  
23 Wirkung von Ledipasvir auf verschiedene metabolisierende Enzyme (CYP3A4,  
24 CYP2C und UGT1A1) in vitro gefunden. Die Löslichkeit von Ledipasvir sinkt bei  
25 steigendem pH im Magen. Daher wurde eine mögliche Beeinflussung der antiviralen

1 Aktivität unter gleichzeitiger Einnahme von Säure-reduzierenden Medikamenten  
2 untersucht. In einer großen Kohortenstudie wurde eine leicht erniedrigte SVR-Rate (-  
3 5%) bei Patienten mit versus ohne Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren  
4 (PPI) beobachtet. In Folgeuntersuchungen fanden sich uneinheitliche Ergebnisse  
5 und es stellte sich heraus, dass vermutlich nur eine hohe Dosis bzw. zweimal tägliche  
6 Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren einen leichten negativen Effekt auf die  
7 antivirale Aktivität hat [130-132]. Hohe Dosen von H2-Rezeptor-Antagonisten und  
8 Antazida haben vermutlich einen ähnlichen Effekt. Im Falle einer PPI- oder  
9 äquivalenten Therapie ist daher eine zeitliche Versetzung der Medikamente um ca.  
10 4h mit Beginn der DAA-Einnahme zu empfehlen.

#### 11 *Niereninsuffizienz*

12 Ledipasvir wird vermutlich langsam oxidativ metabolisiert und biliär ausgeschieden.  
13 Im Stuhl als wesentlicher Ausscheidungsort wird hauptsächlich unverändertes  
14 Ledipasvir gefunden. Die Pharmakokinetik von Ledipasvir bei Patienten mit leichter  
15 bis schwerer Niereninsuffizienz war nicht verändert. Eine Studie zur Evaluation der  
16 Pharmakokinetik bei HCV-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und  
17 Hämodialyse liegt nicht vor. Allerdings ist bei praktisch fehlender renaler Elimination  
18 keine relevante Veränderung der Metabolisierung zu erwarten und der Einsatz von  
19 Ledipasvir bei der terminalen Niereninsuffizienz ist grundsätzlich möglich (III) [82].  
20 Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind die Einschränkungen des Einsatzes  
21 von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

22

#### 23 **Velpatasvir und Sofosbuvir**

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

#### 5 *Nebenwirkungen*

6 In den Zulassungsstudien im Vergleich zu Placebo als auch zu einer  
7 Kombinationstherapie mit Sofosbuvir und Ribavirin fand sich ein sehr gutes  
8 Nebenwirkungsprofil [74,84,108]. Der Anteil der Patienten, welche die Therapie  
9 aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug 0,2%. Schwere unerwünschte  
10 Nebenwirkungen wurden von ca. 3% der Patienten berichtet. Die häufigsten  
11 Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit, die jedoch auch  
12 unter Placebo ähnlich häufig auftraten. Mögliche Sofosbuvir-spezifische  
13 Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich unter dem Abschnitt zu dieser  
14 Substanz (siehe oben). Bei einer zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die  
15 entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu beachten.

#### 16 *Medikamenteninteraktionen*

17 Velpatasvir ist ein Inhibitor des P-gp-Transporters, des BCRP-, des OATP1B1- und  
18 des OATP1B3-Transporters. Entsprechend sind eine Reihe von möglichen  
19 Medikamenteninteraktionen bei gleichzeitigen anderen Therapien zu erwarten und  
20 zu berücksichtigen. Ähnlich wie bei der Gabe von Ledipasvir/Sofosbuvir wird auch  
21 die gleichzeitige Einnahme von Velpatasvir und Sofosbuvir mit Protonen-Pumpen-  
22 Inhibitoren nicht empfohlen, da die Löslichkeit von Velpatasvir ebenfalls bei  
23 steigendem pH im Magen sinkt. Im Falle einer PPI-induzierten oder äquivalenten  
24 erheblichen säuresupprimierenden Therapie ist eine zeitliche Versetzung mit einer

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

### 3 *Niereninsuffizienz*

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

12

### 13 **Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir**

14 Der NS3/4A Protease-Inhibitor Voxilaprevir (100mg) wird ausschließlich als  
15 koformuliertes Kombinationspräparat zusammen mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir  
16 (100mg) und dem nukleotidischen NS5B Polymeraseinhibitor Sofosbuvir (400mg) als  
17 einzelne Tablette für eine einmal tägliche Dosierung angeboten. Da der Protease-  
18 Inhibitor Voxilaprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen toxische  
19 Nebenwirkungen verursacht, sollte Voxilaprevir nicht bei Patienten mit  
20 dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV).

### 21 *Nebenwirkungen*

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

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

7 Mögliche Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich  
8 unter dem Abschnitt zu dieser Substanz (siehe oben). Bei einer zusätzlichen Gabe  
9 von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu beachten.

#### 10 *Medikamenteninteraktionen*

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

#### 22 *Niereninsuffizienz*

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

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

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

Konsultationsfassung April 2020

1 **7. Überwachung der Therapie**

2 Fragestellung:

3 **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**)

1

## 2 **Erläuterungen**

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

12 Zur Überprüfung der antiviralen Effektivität der Therapie kann eine HCV-RNA-  
13 Messung während der Behandlung erfolgen. Virale Durchbrüche sind jedoch extrem  
14 selten und die Adhärenz war in Anwendungsbeobachtungen sehr gut. Eine minimale  
15 Restvirämie wird in Abhängigkeit des eingesetzten hochsensitiven HCV-RNA-Assays  
16 auch spät unter Therapie und zum Therapieende nicht selten beobachtet. Dabei  
17 handelt es sich in der Regel um HCV-RNA-Konzentrationen im nicht quantifizierbaren  
18 oder minimalen Bereich  $< 25$  IU/ml. Da solche Restvirämien ein virologisches  
19 Therapieversagen nicht vorhersagen können, sollte die Behandlung wie geplant  
20 durchgeführt werden. Es ist weder ein Therapieabbruch noch eine  
21 Therapieverlängerung notwendig [134].

22 Das abschließende Therapieansprechen wird durch eine Messung der HCV-RNA  
23 mindestens 12 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie bestimmt. Bei fehlendem  
24 Nachweis der HCV-RNA liegt ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen  
25 (SVR) mit Eradikation der HCV Infektion vor. Spätere Rückfälle sind sehr selten. Bei

1 Nachweis der HCV-RNA insbesondere im niedrig quantitativen Bereich 12 Wochen  
2 nach Therapieende oder im weiteren Verlauf sollte zunächst eine Kontrolle zum  
3 Ausschluss eines falsch positiven Befundes erfolgen [135]. Bei einer Bestätigung der  
4 nachweisbaren HCV-RNA ist neben einem Rückfall (Relapse) auch eine erneute  
5 Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus möglich, die in entsprechenden Studien nicht  
6 selten die Erklärung für die positive HCV-RNA war [136].

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

10 Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose bleibt das Risiko für mögliche  
11 Komplikationen der Lebererkrankung und insbesondere für die Entwicklung eines  
12 Leberzellkarzinoms auch nach Erreichen eines SVR bestehen, so dass eine  
13 regelmäßige Surveillance empfohlen wird (siehe auch Leitlinie zum  
14 Leberzellkarzinom / HCC) (Ia / A). Dabei ist kein histologischer Nachweis einer  
15 fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose notwendig. Vielmehr kann sich die Indikation  
16 zur HCC-Surveillance auch an klinischen, laborchemischen und bildgebenden  
17 Parametern wie einer (transienten) Elastographie der Leber zum Nachweis der  
18 fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose orientieren [137-139].

1

## 2 8. Literatur

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

- 1 18. Kwo P, Gane EJ, Peng CY et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir  
2 Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With  
3 Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2017; 152: 164-175 e164
- 4 19. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With  
5 and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and  
6 Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1120-1127 e1124
- 7 20. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM et al. Efficacy and Safety of  
8 Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human  
9 Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clinical infectious  
10 diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018;  
11 67: 1010-1017
- 12 21. Wyles D, Brau N, Kottitil S et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of  
13 Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type  
14 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clinical infectious diseases : an official publication  
15 of the Infectious Diseases Society of America* 2017; 65: 6-12
- 16 22. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-  
17 5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection  
18 (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *The lancet HIV*  
19 2015; 2: e319-327
- 20 23. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA et al. Evaluation of hepatitis B reactivation  
21 among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology* 2017; 66:  
22 27-36
- 23 24. Chen G, Wang C, Chen J et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfectd  
24 patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis.  
25 *Hepatology* 2017; 66: 13-26
- 26 25. Ng TI, Krishnan P, Pilot-Matias T et al. In Vitro Antiviral Activity and Resistance  
27 Profile of the Next-Generation Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor Pibrentasvir.  
28 *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2017; 61
- 29 26. Ng TI, Tripathi R, Reisch T et al. In Vitro Antiviral Activity and Resistance Profile of  
30 the Next-Generation Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor Glecaprevir.  
31 *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2018; 62
- 32 27. Lawitz EJ, O'Riordan WD, Asatryan A et al. Potent Antiviral Activities of the Direct-  
33 Acting Antivirals ABT-493 and ABT-530 with Three-Day Monotherapy for Hepatitis  
34 C Virus Genotype 1 Infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015; 60:  
35 1546-1555
- 36 28. Puoti M, Foster GR, Wang S et al. High SVR12 with 8-week and 12-week  
37 glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients  
38 without cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 293-300
- 39 29. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8  
40 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection  
41 Without Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical  
42 practice journal of the American Gastroenterological Association* 2018; 16: 417-426
- 43 30. Gane E, Lawitz E, Pugatch D et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV  
44 and Severe Renal Impairment. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 1448-  
45 1455
- 46 31. Zeuzem S, Foster GR, Wang S et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in  
47 HCV Genotype 1 or 3 Infection. *The New England journal of medicine* 2018; 378:  
48 354-369

- 1 32. Berg T, Naumann U, Stoehr A et al. Real-world effectiveness and safety of  
2 glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from  
3 the German Hepatitis C-Registry. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2019; 49:  
4 1052-1059
- 5 33. Forns X, Lee SS, Valdes J et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C  
6 virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis  
7 (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet*  
8 *Infectious diseases* 2017; 17: 1062-1068
- 9 34. Wyles D, Poordad F, Wang S et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus  
10 genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially  
11 randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2017, DOI: 10.1002/hep.29541
- 12 35. Brown RS, Jr., Buti M, Rodrigues L et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in  
13 treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis:  
14 The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* 2020; 72: 441-449
- 15 36. Flamm S, Mutimer D, Asatryan A et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with  
16 chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis. *Journal of viral*  
17 *hepatitis* 2019; 26: 337-349
- 18 37. Krishnan P, Pilot-Matias T, Schnell G et al. Pooled Resistance Analysis in Patients  
19 with Hepatitis C Virus Genotype 1 to 6 Infection Treated with Glecaprevir-  
20 Pibrentasvir in Phase 2 and 3 Clinical Trials. *Antimicrobial agents and chemotherapy*  
21 2018; 62
- 22 38. Lawitz E, Freilich B, Link J et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-  
23 5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus.  
24 *Journal of viral hepatitis* 2015; 22: 1011-1019
- 25 39. Lawitz EJ, Dvory-Sobol H, Doehle BP et al. Clinical Resistance to Velpatasvir (GS-  
26 5816), a Novel Pan-Genotypic Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS5A Protein.  
27 *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2016; 60: 5368-5378
- 28 40. Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Denning J et al. All-oral therapy with nucleotide  
29 inhibitors sofosbuvir and GS-0938 for 14 days in treatment-naïve genotype 1 hepatitis  
30 C (nuclear). *Journal of viral hepatitis* 2013; 20: 699-707
- 31 41. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype  
32 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2599-  
33 2607
- 34 42. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype  
35 2 and 3 Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2608-2617
- 36 43. Everson GT, Towner WJ, Davis MN et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-  
37 Naïve Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A  
38 Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2015; 163: 818-826
- 39 44. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP et al. Real-world effectiveness of  
40 daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3.  
41 *J Hepatol* 2019; 70: 15-23
- 42 45. Gottwein JM, Pham LV, Mikkelsen LS et al. Efficacy of NS5A Inhibitors Against  
43 Hepatitis C Virus Genotypes 1-7 and Escape Variants. *Gastroenterology* 2018; 154:  
44 1435-1448
- 45 46. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With  
46 and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and  
47 Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1120

- 1 47. Roberts SK, Buti M, Foster GR et al. Sofosbuvir/Velpatasvir for Patients with Chronic  
2 Genotype 3 HCV Infection with Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis of  
3 Phase 2 and Phase 3 Clinical Trials. *Hepatology* 2018; 68: 373a-374a
- 4 48. von Felden J, Vermehren J, Ingiliz P et al. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir and  
5 impact of baseline resistance-associated substitutions in hepatitis C genotype 3  
6 infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2018; 47: 1288-1295
- 7 49. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously  
8 treated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* 2014; 370:  
9 1483-1493
- 10 50. Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M et al. An Integrated Safety and Efficacy  
11 Analysis of > 500 Patients with Compensated Cirrhosis Treated with  
12 Ledipasvir/Sofosbuvir with or without Ribavirin. *Hepatology* 2014; 60: 239a-239a
- 13 51. Kohli A, Kapoor R, Sims Z et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype  
14 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *The Lancet*  
15 *Infectious diseases* 2015; 15: 1049-1054
- 16 52. Abergel A, Metivier S, Samuel D et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in  
17 patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016; 64: 1049-1056
- 18 53. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12  
19 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2014;  
20 370: 1879-1888
- 21 54. Vermehren J, Maasoumy B, Maan R et al. Applicability of Hepatitis C Virus RNA  
22 Viral Load Thresholds for 8-Week Treatments in Patients With Chronic Hepatitis C  
23 Virus Genotype 1 Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the*  
24 *Infectious Diseases Society of America* 2016; 62: 1228-1234
- 25 55. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment  
26 with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2018; 68: 663-671
- 27 56. El-Sayed MH, Hassany M, Ebeid FSE et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks cures  
28 genotype 4 chronic hepatitis C in non-cirrhotic children and adolescents. *Journal of*  
29 *hepatology* 2019; 70: E221-E221
- 30 57. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for  
31 Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus  
32 Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2015;  
33 163: 1-13
- 34 58. Kwo P, Gane E, Peng CY et al. EFFICACY AND SAFETY OF  
35 GRAZOPREVR/ELBASVIR plus +/- RBV FOR 12 WEEKS IN PATIENTS WITH  
36 HCV G1 OR G4 INFECTION WHO PREVIOUSLY FAILED  
37 PEGINTERFERON/RBV: C-EDGE TREATMENT-EXPERIENCED TRIAL.  
38 *Journal of hepatology* 2015; 62: S674-S675
- 39 59. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for  
40 Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon  
41 and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results  
42 From C-SALVAGE. *Clinical infectious diseases : an official publication of the*  
43 *Infectious Diseases Society of America* 2016; 62: 32-36
- 44 60. Asselah T, Reesink H, Gerstoft J et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in  
45 participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. *Liver*  
46 *international : official journal of the International Association for the Study of the*  
47 *Liver* 2018; 38: 1583-1591
- 48 61. Abergel A, Hezode C, Asselah T et al. High Efficacy and Safety of the Combination  
49 HCV Regimen Elbasvir and Grazoprevir for 8 Weeks in Treatment-Naive, Non-

- 1 Severe Fibrosis HCV GT1b-Infected Patients: Final Results of the Streager Study.  
2 Hepatology 2018; 68: 1453a-1454a
- 3 62. Abergel A, Hezode C, Asselah T et al. High efficacy and safety of the combination  
4 HCV regimen elbasvir and grazoprevir for 8 weeks in treatment-naive non-severe  
5 fibrosis HCVGT1b-infected patients: Final results of the STREAGER study. Journal  
6 of hepatology 2019; 70: E207-E207
- 7 63. Yu ML, Hung CH, Cheng PN et al. An open-label, randomized, active-control trial of  
8 8-week versus 12-week elbasvir/grazoprevir in nave HCV genotype-1b patients with  
9 mild fibrosis (EGALITE). Journal of gastroenterology and hepatology 2018; 33: 136-  
10 136
- 11 64. Yu ML, Hung CH, Cheng PN et al. Efficacy of 8 Weeks Versus 12 Weeks of Elbasvir/  
12 Grazoprevir in Treatment-Naive Chronic Hepatitis C Genotype 1b Patients with Mild  
13 Fibrosis: An Open-Label, Randomized, Active Control Trial (EGALITE)-Interim  
14 Report. Hepatology 2018; 68: 595a-596a
- 15 65. Asselah T, Pol S, Hezode C et al. Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir for 8 or  
16 12 Weeks in Participants with Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. Hepatology  
17 2018; 68: 385a-385a
- 18 66. Poordad F, Nelson DR, Feld JJ et al. Safety of the 2D/3D direct-acting antiviral  
19 regimen in HCV-induced Child-Pugh A cirrhosis - A pooled analysis. J Hepatol 2017;  
20 67: 700-707
- 21 67. Padegimas A, Forde KA, Goldberg LR et al. Myo-pericarditis secondary to ledipasvir-  
22 sofosbuvir therapy. J Hepatol 2016; 64: 1196-1198
- 23 68. Marchan-Lopez A, Dominguez-Dominguez L, Kessler-Saiz P et al. Liver failure in  
24 human immunodeficiency virus - Hepatitis C virus coinfection treated with sofosbuvir,  
25 ledipasvir and antiretroviral therapy. J Hepatol 2016; 64: 752-753
- 26 69. Welker MW, Luhne S, Lange CM et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C  
27 virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. J Hepatol 2016; 64: 790-  
28 799
- 29 70. Hoofnagle JH. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of  
30 chronic hepatitis C. J Hepatol 2016; 64: 763-765
- 31 71. Zimmermann T, Beckebaum S, Berg C et al. Expert recommendations: Hepatitis C  
32 and transplantation. Zeitschrift fur Gastroenterologie 2016; 54: 665-684
- 33 72. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE et al. Outcomes after successful direct-acting  
34 antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. J  
35 Hepatol 2016; 65: 741-747
- 36 73. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA et al. Delisting of liver transplant candidates with  
37 chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. J Hepatol 2016; 65: 524-  
38 531
- 39 74. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in  
40 Patients with Decompensated Cirrhosis. The New England journal of medicine 2015;  
41 373: 2618-2628
- 42 75. Charlton M, Gane E, Manns MP et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of  
43 compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation.  
44 Gastroenterology 2015; 148: 108-117
- 45 76. Manns M, Samuel D, Gane EJ et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in  
46 patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a  
47 multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet infectious diseases  
48 2016; 16: 685-697

- 1 77. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or  
2 without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-  
3 responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase  
4 2 trial (SIRIUS). *The Lancet Infectious diseases* 2015; 15: 397-404
- 5 78. Gane EJ, Robson RA, Bonacini M et al. Safety, Anti-Viral Efficacy and  
6 Pharmacokinetics (PK) of Sofosbuvir (SOF) in Patients with Severe Renal  
7 Impairment. *Hepatology* 2014; 60: 667a-667a
- 8 79. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive  
9 and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and  
10 stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study.  
11 *Lancet (London, England)* 2015; 386: 1537-1545
- 12 80. Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12weeks in  
13 hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J*  
14 *Hepatol* 2019; 71: 660-665
- 15 81. Desnoyer A, Pospai D, Le MP et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full  
16 dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic  
17 hepatitis C. *J Hepatol* 2016; 65: 40-47
- 18 82. Saxena V, Koraisly FM, Sise ME et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing  
19 regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver*  
20 *international : official journal of the International Association for the Study of the*  
21 *Liver* 2016; 36: 807-816
- 22 83. Singh T, Guirguis J, Anthony S et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective  
23 in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series.  
24 *Liver international : official journal of the International Association for the Study of*  
25 *the Liver* 2016; 36: 802-806
- 26 84. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype  
27 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2599-  
28 2607
- 29 85. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in  
30 Patients Coinfected with HIV-1. *The New England journal of medicine* 2015; 373:  
31 714-725
- 32 86. Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir  
33 of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-  
34 containing regimen. *Hepatology* 2016; 63: 1809-1816
- 35 87. Susser S, Dietz J, Vermehren J et al. European Ravs Database: Frequency and  
36 Characteristics of Ravs in Treatment-Naive and Daa-Experienced Patients. *Journal of*  
37 *hepatology* 2016; 64: S139-S139
- 38 88. Kwo P, Gitlin N, Nahass R et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in  
39 hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase  
40 3, randomized study. *Hepatology* 2016; 64: 370-380
- 41 89. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in  
42 clinical practice. *J Hepatol* 2016; 64: 486-504
- 43 90. Lenz O, Verbinnen T, Fevery B et al. Virology analyses of HCV isolates from  
44 genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in  
45 Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2015; 62: 1008-1014
- 46 91. Krishnan P, Beyer J, Mistry N et al. In vitro and in vivo antiviral activity and resistance  
47 profile of ombitasvir, an inhibitor of hepatitis C virus NS5A. *Antimicrobial agents and*  
48 *chemotherapy* 2015; 59: 979-987

- 1 92. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G et al. Pooled analysis of resistance in patients treated  
2 with ombitasvir/ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and  
3 Phase 3 clinical trials. *Hepatology* 2014; 60: 1134a-1135a
- 4 93. Svarovskaia ES, Gane E, Dvory-Sobol H et al. L159F and V321A Sofosbuvir-  
5 Associated Hepatitis C Virus NS5B Substitutions. *The Journal of infectious diseases*  
6 2016; 213: 1240-1247
- 7 94. Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N et al. Infrequent development of resistance  
8 in genotype 1-6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2  
9 and 3 clinical trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the*  
10 *Infectious Diseases Society of America* 2014; 59: 1666-1674
- 11 95. Hedskog C, Dvory-Sobol H, Gontcharova V et al. Evolution of the HCV viral  
12 population from a patient with S282T detected at relapse after sofosbuvir  
13 monotherapy. *Journal of viral hepatitis* 2015; 22: 871-881
- 14 96. Vermehren J, Dietz J, Peiffer KH et al. Resistance Analysis in Direct Acting Antiviral-  
15 Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection Treated with  
16 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) - Results from the Frankfurt  
17 Resistance Database. *Hepatology* 2018; 68: 397a-397a
- 18 97. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G et al. Long-Term Follow-up of Treatment-Emergent  
19 Resistance-Associated Variants in Ns3, Ns5a and Ns5b with Paritaprevir/R-,  
20 Ombitasvir- and Dasabuvir-Based Regimens. *Journal of hepatology* 2015; 62: S220-  
21 S220
- 22 98. Lawitz E, Flamm S, Yang JC et al. Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks  
23 of Ledipasvir/Sofosbuvir- Based Regimens with Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks.  
24 *Journal of hepatology* 2015; 62: S192-S192
- 25 99. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir  
26 for Previously Treated HCV Infection. *The New England journal of medicine* 2017;  
27 376: 2134-2146
- 28 100. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP et al. No impact of resistance-associated  
29 substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12weeks  
30 in HCV DAA-experienced patients. *J Hepatol* 2018; 69: 1221-1230
- 31 101. Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP et al. No impact of resistance-associated  
32 substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks  
33 in HCV DAA-experienced patients. *Journal of hepatology* 2018; 69: 1221-1230
- 34 102. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S et al. Effectiveness and safety of  
35 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously  
36 treated with DAAs. *J Hepatol* 2019; 71: 666-672
- 37 103. Degasperis E, Spinetti A, Lombardi A et al. Real-life effectiveness and safety of  
38 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure.  
39 *J Hepatol* 2019; 71: 1106-1115
- 40 104. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in  
41 Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2015;  
42 373: 2618-2628
- 43 105. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous  
44 Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection.  
45 *The American journal of gastroenterology* 2019, DOI:  
46 10.14309/ajg.0000000000000248
- 47 106. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous  
48 Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection.  
49 *The American journal of gastroenterology* 2019; 114: 1550-1552

- 1 107. Wyles D, Weiland O, Yao B et al. Retreatment of patients who failed  
2 glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2019; 70:  
3 1019-1023
- 4 108. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype  
5 2 and 3 Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2608-2617
- 6 109. Hezode C, Reau N, Svarovskaia E et al. Resistance Analysis in 1284 Patients with  
7 Genotype 1 to 6 Hcv Infection Treated with Sofosbuvir/Velpatasvir in the Phase 3  
8 Astral-1, Astral-2, Astral-3 and Astral-4 Studies. *Journal of hepatology* 2016; 64:  
9 S399-S400
- 10 110. Krishnan P, Schnell G, Tripathi R et al. Integrated Resistance Analysis of CERTAIN-  
11 1 and CERTAIN-2 Studies in Hepatitis C Virus-Infected Patients Receiving  
12 Glecaprevir and Pibrentasvir in Japan. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2018;  
13 62
- 14 111. Manns M, Pol S, Jacobson IM et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis  
15 C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet (London,  
16 England)* 2014; 384: 1597-1605
- 17 112. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES et al. Baseline and Post-baseline  
18 Resistance Analyses of Phase 2/3 Studies of Ledipasvir/Sofosbuvir +/- RBV.  
19 *Hepatology* 2014; 60: 1128a-1128a
- 20 113. Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ et al. Evolution of Treatment-Emergent Resistant  
21 Variants in Telaprevir Phase 3 Clinical Trials. *Journal of hepatology* 2011; 54: S4-S4
- 22 114. Reddy KR, Pol S, Thuluvath PJ et al. Long-term follow-up of patients treated with  
23 daclatasvir-based regimens in phase 2 and 3 studies. *Hepatology* 2014; 60: 1154a-  
24 1155a
- 25 115. Howe AY, Long JM, Thompson S et al. Analysis of the Durability of Response and  
26 Persistence of Resistance Associated Variants during Long Term Follow Up after  
27 Boceprevir plus Pegylated Interferon/Ribavirin Therapy-3 Year Analysis. *Hepatology*  
28 2013; 58: 1095a-1095a
- 29 116. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic  
30 hepatitis C infection. *The New England journal of medicine* 2013; 368: 1878-1887
- 31 117. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or  
32 3 in patients without treatment options. *The New England journal of medicine* 2013;  
33 368: 1867-1877
- 34 118. Renet S, Chaumais MC, Antonini T et al. Extreme bradycardia after first doses of  
35 sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a  
36 rechallenge. *Gastroenterology* 2015; 149: 1378-1380 e1371
- 37 119. Fontaine H, Lazarus A, Pol S et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir  
38 Treatment. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1886-1888
- 39 120. Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment  
40 for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned.  
41 *Gastroenterology* 2015; 149: 1315-1317
- 42 121. Flamm SL, Gane EJ, DuFour JFJ et al. Safety of ABT-450/r/Ombitasvir plus  
43 Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV Genotype 1-infected Patients  $\geq$  65  
44 Years of Age: Results From Phase 2 and 3 Trials. *Hepatology* 2014; 60: 1157a-1158a
- 45 122. Desnoyer A, Pospai D, Le MP et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full  
46 dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic  
47 hepatitis C. *J Hepatol* 2016; 65: 40-47

- 1 123. Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose  
2 sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal  
3 disease. *J Hepatol* 2015; 63: 763-765
- 4 124. Perumpail RB, Wong RJ, Pham EA et al. A New Standard of Care? Standard Dose  
5 Sofosbuvir in an HCV-Infected Liver Transplant Recipient Undergoing Hemodialysis.  
6 *Digestive diseases and sciences* 2016; 61: 39-41
- 7 125. Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype  
8 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver*  
9 *international : official journal of the International Association for the Study of the*  
10 *Liver* 2016; 36: 798-801
- 11 126. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for  
12 hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation  
13 recurrence. *Hepatology* 2016; 63: 1493-1505
- 14 127. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV  
15 genotypes 2 and 3. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1993-2001
- 16 128. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high  
17 response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;  
18 67: 263-271
- 19 129. Asselah T, Lee SS, Yao BB et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in  
20 patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6):  
21 an open-label, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol* 2019; 4: 45-51
- 22 130. Terrault N, Zeuzem S, Di Bisceglie AM et al. Treatment Outcomes With 8, 12 and 24  
23 Week Regimens of Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Infection:  
24 Analysis of a Multicenter Prospective, Observational Study. *Hepatology* 2015; 62:  
25 256a-256a
- 26 131. DeVreese L, Giguere P, Corsi D et al. Influence of Proton Pump Inhibitors and H2  
27 Receptor Antagonists on Direct Acting Antiviral Hcv Sustained Virologic Response.  
28 *Journal of hepatology* 2016; 64: S790-S790
- 29 132. Afdhal N, Bacon B, Curry M et al. No Effect of Proton Pump Inhibitor (Ppi) Use on  
30 Svr with Ledipasvir/Sofosbuvir (Ldv/Sof): Realworld Data from 2034 Genotype 1  
31 Patients in the Trio Network. *Journal of hepatology* 2016; 64: S222-S222
- 32 133. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir,  
33 and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized  
34 Trials. *Gastroenterology* 2017; 153: 113-122
- 35 134. Maasoumy B, Vermehren J, Welker MW et al. Clinical value of on-treatment HCV  
36 RNA levels during different sofosbuvir-based antiviral regimens. *J Hepatol* 2016; 65:  
37 473-482
- 38 135. Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not  
39 quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment.  
40 *Hepatology* 2012; 55: 1048-1057
- 41 136. Sarrazin C, Svarovskaia ES, Martin R. HCV reinfection cases in phase 3 studies of  
42 sofosbuvir. *Journal of hepatology* 2015; 62: S222
- 43 137. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an  
44 update on serum and elastography markers. *Expert review of gastroenterology &*  
45 *hepatology* 2019; 13: 361-374
- 46 138. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for  
47 the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-974

- 1 139. Zarski JP, David-Tchouda S, Trocme C et al. Non-invasive fibrosis tests to predict  
2 complications in compensated post-hepatitis C cirrhosis. Clinics and research in  
3 hepatology and gastroenterology 2019, DOI: 10.1016/j.clinre.2019.11.005  
4  
5  
6

Konsultationsfassung April 2020