

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Therapie der chronischen Hepatitis

C Genotyp 1 – Update 2015

Gschwantler M, Moser S, Karpi A

Gutic E

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2015; 13 (3), 7-13

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 – Update 2015

M. Gschwantler, S. Moser, A. Karpi, E. Gotic

Zusammenfassung: Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat sich während der vergangenen zwei Jahre fundamental verändert. Durch eine Kombination von zwei oder drei neuen DAAs („direct acting antiviral agents“) kann bei fast allen Patienten eine Elimination des Virus praktisch ohne Nebenwirkungen erzielt werden. Auch bei den meisten Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose konnte nach virologischer Heilung innerhalb weniger Wochen eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet werden. Derzeit stehen in Österreich folgende neue DAAs für die Therapie zur Verfügung: Die Proteasehemmer Simeprevir und Paritaprevir, die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir, Ledipasvir und Ombitasvir, sowie die Polymerasehemmer Sofosbuvir und Dasabuvir. Die effektivsten Therapieregime beim Genotyp 1 sind

die Kombinationen Sofosbuvir/Simeprevir, Sofosbuvir/Daclatasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir und Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir.

Schlüsselwörter: Chronische Hepatitis C, Genotyp 1, Simeprevir, Paritaprevir, Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Sofosbuvir, Dasabuvir.

Abstract: Treatment of chronic hepatitis C genotype-1 – Update 2015. Treatment of chronic hepatitis C has changed dramatically during the past two years. By combining two or three new DAAs (direct acting antiviral agents) elimination of the virus without relevant side effects can be achieved in nearly all patients. Also in most patients with decompensated cirrhosis improve-

ment of liver function can be observed within a few weeks after virologic cure. At present in Austria the following DAAs are approved: the proteaseinhibitors simeprevir and paritaprevir, the NS5A-inhibitors daclatasvir, ledipasvir and ombitasvir, and the polymeraseinhibitors sofosbuvir and dasabuvir. Effective regimens against genotype-1 comprise the following combinations sofosbuvir/simeprevir, sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir and paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (3): 7–13.**

Keywords: chronic hepatitis C, genotype-1, simeprevir, paritaprevir, daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, sofosbuvir, dasabuvir.

■ Einleitung

Auf dem Gebiet der chronischen Hepatitis C hat während der vergangenen zwei Jahre eine „therapeutische Revolution“ stattgefunden, für die in der Medizingeschichte nur wenige Parallelen zu finden sind: Durch viele Jahre hindurch stellte die Kombination aus pegyliertem Interferon plus Ribavirin die Standardtherapie dar. Diese Therapie hatte allerdings mehrere gravierende Nachteile: Die SVR-Raten betrugen beim Genotyp 1 nur etwa 40–50 %, die Therapiedauer war mit 24–72 Wochen relativ lang und Nebenwirkungen waren häufig [1]. Aus diesen Nebenwirkungen leiteten sich eine Reihe von Kontraindikationen ab. Ein besonderes Problem bestand darin, dass Interferon bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (CHILD-PUGH Stadium B und C) kontraindiziert ist, so dass gerade jene Patienten, die eine Therapie am dringendsten benötigen, nicht behandelt werden konnten.

Während der vergangenen Jahre wurden gezielt Substanzen entwickelt, die bestimmte Schritte im HCV-Replikationszyklus hemmen. Diese Substanzen werden unter dem Begriff „direct acting antiviral agents“ (DAA) zusammengefasst. Insbesondere gegen die viralen Enzyme NS3/4A-Protease, NS5B-Polymerase und NS5A wurden Hemmstoffe synthetisiert, die als Proteaseinhibitoren, Polymeraseinhibitoren bzw. NS5A-Inhibitoren bezeichnet werden.

Anfang 2013 wurden die beiden ersten Proteasehemmer Telaprevir (Incivo®) und Boceprevir (Victrelis®) in der Europäischen Union zugelassen. Da diese sogenannten „Proteasehemmer der ersten Generation“ als Monotherapie verabreicht rasch zu einer Resistenzbildung führten, mussten sie in Kom-

bination mit Peginterferon und Ribavirin eingesetzt werden. Dies führte dazu, dass die SVR-Rate bei therapienaiven Genotyp 1-Patienten auf 67–75 % angehoben werden konnte und bei den meisten Patienten eine Verkürzung der Therapiedauer auf 24–28 Wochen möglich war [2, 3]. Leider waren die Proteasehemmer der ersten Generation nicht frei von Nebenwirkungen: Sowohl Telaprevir als auch Boceprevir verstärkten die Ribavirin-induzierte hämolytische Anämie; zusätzlich verursachte Telaprevir relativ häufig Hautausschläge, Boceprevir Geschmacksstörungen. Das Hauptproblem der neuen Tripletherapien bestand jedoch darin, dass sie nach wie vor Interferon beinhalten und daher weiterhin Patienten mit Kontraindikationen gegen Interferon nicht behandelt werden konnten. Dies führte dazu, dass die beiden Proteasehemmer der 1. Generation in Österreich inzwischen praktisch nicht mehr zum Einsatz kommen.

Anfang 2014 wurde mit Sofosbuvir (Sovaldi®) der erste Polymerasehemmer zugelassen, im Mai 2014 mit Simeprevir (Olysio®) ein „Proteasehemmer der 2. Generation“. Es folgten die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir (Daklinza®) und Ledipasvir (Handelsname in Kombination mit Sofosbuvir: Harvoni®), sowie Anfang 2015 der Proteasehemmer Paritaprevir (der in Kombination mit Ritonavir verabreicht wird), der NS5A-Inhibitor Ombitasvir (Handelsname für die Kombination Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir: Viekirax®) sowie der Polymerasehemmer Dasabuvir (Exviera®). Alle genannten Substanzen werden oral eingenommen und zeichnen sich durch ein fast vollständiges Fehlen von Nebenwirkungen aus. Zahlreiche Phase-II- und -III-Studien zeigten, dass durch Kombination von zwei oder drei dieser neuen DAAs (aus unterschiedlichen Klassen) eine erfolgreiche Therapie der chronischen Hepatitis C auch ohne Interferon möglich ist. Da alle genannten Substanzen eine hohe antivirale Aktivität gegen den Genotyp 1 aufweisen, haben wir (im Unterschied zur Therapie beim Genotyp 3) die Qual der Wahl zwischen mehreren hocheffektiven, interferonfreien Therapieregimen.

Aus der 4. Medizinischen Abteilung, Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler, Wilhelminenspital, 4. Medizinische Abteilung, Montleartstraße 37, A-1160 Wien, E-mail: Michael.Gschwantler@wienkav.at

Grundsätzlich sind Sofosbuvir und Simeprevir auch in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin für die Therapie des Genotyps 1 zugelassen [4–7]. Trotzdem sollten wegen der hohen Toxizität grundsätzlich nur mehr Interferon-freie Therapieregime eingesetzt werden. Das Ziel des vorliegenden Artikels besteht darin, die derzeit in Österreich für die Therapie des Genotyps 1 zugelassenen Interferon-freien Therapieoptionen zusammenzufassen.

Im Unterschied zu den Genotypen 2 und 3 kommt es beim Genotyp 1 nach einer Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin sehr häufig zum Auftreten eines Relapses. Daher muss Sofosbuvir mit einem anderen DAA (Simeprevir, Daclatasvir oder Ledipasvir) kombiniert werden.

■ Therapie von Genotyp 1-Patienten im präzirrhotischen Stadium oder mit kompensierter Zirrhose

Zur Interferon-freien Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 stehen derzeit vier Regime zur Verfügung. Aufgrund der niedrigeren Kosten werden derzeit von den Krankenkassen in Österreich als „First-line“-Therapie nur die beiden Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir bzw. Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir refundiert.

Sofosbuvir plus Simeprevir

In der COSMOS-Studie wurde die Wirksamkeit einer Kombination aus Sofosbuvir (400 mg 1 × tgl.) plus Simeprevir (150 mg 1 × tgl.) bei Genotyp 1-Patienten untersucht. In diese Studie wurden 2 Patientengruppen eingeschlossen: Kohorte 1 bestand aus 80 Patienten mit einem METAVIR-Score von F0–F2 und Nullresponse auf Peginterferon/Ribavirin, Kohorte 2 aus 87 Patienten mit METAVIR-Score F3–F4, die entweder therapienaiv oder Nullresponder auf Peginterferon/Ribavirin waren. Beide Kohorten wurden in 4 Therapiearme randomisiert und mit Sofosbuvir plus Simeprevir mit oder ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen behandelt. In beiden Kohorten lagen die SVR12-Raten in allen Therapiearmen über 90 % [8]. Die hervorragenden Ergebnisse dieser Phase-II Studie konnten inzwischen in mehreren „Real-world“-Studien bestätigt werden [9–11].

Grundsätzlich stellt eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir plus Simeprevir eine hocheffektive Therapie bei Genotyp 1-Patienten im präzirrhotischen Stadium oder mit kompensierter Zirrhose dar. Die EASL-Guidelines empfehlen bei Patienten mit Genotyp 1 im präzirrhotischen Stadium eine 12-wöchige Therapie ohne Ribavirin, bei Patienten mit Leberzirrhose entweder eine 12-wöchige Therapie mit Ribavirin oder eine 24-wöchige Therapie ohne Ribavirin [12]. Derzeit wird dieses Regime jedoch aufgrund der hohen Kosten von den Krankenkassen als „First-line“-Therapie nicht refundiert.

Sofosbuvir plus Daclatasvir

In einer Phase-II-Studie wurden 126 Genotyp 1-Patienten (im präzirrhotischen Stadium) über 12 oder 24 Wochen mit Sofosbuvir (400 mg 1 × tgl.) plus Daclatasvir (60 mg 1 × tgl.) mit oder ohne Ribavirin behandelt. Die SVR12-Rate betrug insgesamt 98 %. Es war kein Unterschied zwischen der 12-wöchigen und der 24-wöchigen Therapiedauer bzw. zwischen

den Ribavirin-hältigen und den Ribavirin-freien Therapie-regimen erkennbar. Zusätzlich wurden im Rahmen der Studie 41 Patienten, die auf eine Telaprevir- oder Boceprevir-basierte Tripletherapie nicht angesprochen hatten, mit Sofosbuvir plus Daclatasvir mit Ribavirin (n = 20) oder ohne Ribavirin (n = 21) über 24 Wochen behandelt. Die SVR12-Raten betrugen 95 % in der Gruppe mit und 100 % in der Gruppe ohne Ribavirin. Insgesamt konnte in der Studie bei keinem einzigen Patienten ein virologisches Therapieversagen dokumentiert werden (die in der ITT-Analyse als Therapieversager gewerteten Patienten waren „lost to follow-up“ oder erschienen zu spät zu Kontrollen) [13].

In der ALLY-1-Studie (Phase-III) wurden vorwiegend Genotyp 1-Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder nach Lebertransplantation über 12 Wochen mit Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin behandelt. Die SVR-Rate bei Patienten mit CHILD-PUGH-A-Zirrhose (ohne Lebertransplantation) betrug 92 % [14]. Die Ergebnisse bei Patienten mit CHILD-PUGH-B- und CHILD-PUGH-C-Zirrhose werden im Abschnitt „Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose“ diskutiert. Diese Ergebnisse konnten inzwischen in mehreren (vorläufig nur als Abstract vorliegenden) „Real-world“-Studien – insbesondere auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (siehe unten) – reproduziert werden [15, 16].

Insgesamt belegen die bisher publizierten Studien eindrucksvoll die hohe Effektivität der Kombination Sofosbuvir plus Daclatasvir beim Genotyp 1. Die EASL-Guidelines empfehlen bei Patienten mit Genotyp 1 im präzirrhotischen Stadium eine 12-wöchige Therapie ohne Ribavirin, bei Patienten mit Leberzirrhose entweder eine 12-wöchige Therapie mit Ribavirin oder eine 24-wöchige Therapie ohne Ribavirin [12]. Aufgrund der hohen Therapiekosten wird die Kombination Sofosbuvir plus Daclatasvir derzeit bei Genotyp 1-Patienten in Österreich von den Krankenkassen nicht als „First-line“-Therapie refundiert (Die wichtigste Bedeutung der Kombination Sofosbuvir/Daclatasvir liegt derzeit in der Therapie des Genotyps 3).

Sofosbuvir plus Ledipasvir

In den ION-Studien wurde die Wirksamkeit der Kombination Sofosbuvir 400 mg (1 × tgl.) plus Ledipasvir (90 mg 1 × tgl.) bei Genotyp 1-Patienten getestet. Die beiden Wirksubstanzen sind in einer Tablette (Harvoni®) vereint, die einmal täglich eingenommen werden muss.

In der ION-1-Studie wurden 865 therapienaive Genotyp 1-Patienten (16 % davon mit kompensierter Zirrhose) in 4 Gruppen randomisiert und mit Sofosbuvir/Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen behandelt. Die SVR12-Raten in den 4 Therapiegruppen schwankten zwischen 97 % und 99 % [17].

In die ION-2-Studie wurden 440 Patienten (20 % davon mit kompensierter Zirrhose) eingeschlossen, die auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin mit oder ohne Proteasehemmer nicht angesprochen hatten. Wie in der ION-1-Studie wurden die Patienten in 4 Gruppen randomisiert und mit Sofosbuvir/Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen behandelt. Die SVR12-Raten betru-

gen 94 % für Sofosbuvir/Ledipasvir über 12 Wochen, 96 % für Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 12 Wochen und jeweils 99 % für Sofosbuvir/Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin über 24 Wochen [18].

In der ION-3-Studie wurde geprüft, ob bei therapienaiven Genotyp 1-Patienten ohne Leberzirrhose die Therapiedauer auf 8 Wochen verkürzt werden kann. Dem entsprechend wurden 647 Patienten, welche die genannten Kriterien erfüllten, in drei Gruppen randomisiert und mit Sofosbuvir/Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin über 8 Wochen oder mit Sofosbuvir/Ledipasvir über 12 Wochen therapiert. Die SVR12-Raten in den 3 Gruppen betrugen 93 % (Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 8 Wochen), 94 % (Sofosbuvir/Ledipasvir über 8 Wochen) bzw. 95 % (Sofosbuvir/Ledipasvir über 12 Wochen) [19].

Patienten, die auf eine vorhergehende Tripletherapie mit Peginterferon, Ribavirin und einem Proteasehemmer nicht angesprochen haben, stellen ein besonders schwer zu behandelndes Patientenkollektiv dar. Solche Tripletherapieversager mit kompensierter Leberzirrhose wurden in die SIRIUS-Studie eingeschlossen und erhielten entweder 12 Wochen hindurch Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin oder über 24 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir (ohne Ribavirin). In beiden Therapiegruppen konnten sehr hohe SVR12-Raten erzielt werden (96 % versus 97 %) [20].

Die genannten Phase-III-Studien belegen eindrucksvoll die hohe antivirale Wirksamkeit der Kombination Sofosbuvir/Ledipasvir beim Genotyp 1. Die EASL-Guidelines empfehlen eine 8-wöchige Therapie ohne Ribavirin bei therapienaiven, präzirrhotischen Patienten und eine 12-wöchige Therapie ohne Ribavirin bei therapieerfahrenen, präzirrhotischen Patienten. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose wird entweder eine 12-wöchige Therapie mit Ribavirin oder eine 24-wöchige Therapie ohne Ribavirin empfohlen. Bei Patienten mit zahlreichen negativen Prädiktoren wird sogar eine 24-wöchige Therapie mit Ribavirin empfohlen [12]. Ob die im Zulassungstext und von der EASL empfohlene zusätzliche Gabe von Ribavirin bzw. die Therapieverlängerung auf 24 Wochen wirklich für alle Patienten mit Leberzirrhose sinnvoll ist, ist allerdings derzeit heftig umstritten und sollte durch zukünftige Studien geklärt werden.

Paritaprevir/Ritonavir plus Ombitasvir plus Dasabuvir

Die Firma AbbVie entwickelte für die Therapie des Genotyps 1 eine Kombination aus drei DAAs mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Bestandteile dieses sogenannten „3D-Regimes“ sind der Proteasehemmer Paritaprevir (150 mg 1 × tgl.), der NS5A-Inhibitor Ombitasvir (25 mg 1 × tgl.) und der Polymerasehemmer Dasabuvir (250 mg 2 × tgl.). Zusätzlich enthält die Kombination Ritonavir (100 mg 1 × tgl.), welches durch eine Hemmung des Enzyms Cytochrom-P450 3A4 die Halbwertszeit von Paritaprevir so verlängert, dass dieses nur einmal täglich verabreicht werden muss. Paritaprevir/Ritonavir und Ombitasvir sind in einer Tablette vereint, die nur einmal täglich eingenommen werden muss (Viekirax®), Dasabuvir wird zweimal täglich verabreicht (Exviera®). Dieses 3D-Regime kann mit oder ohne Ribavirin angewendet werden.

Im Rahmen des Phase-III-Programms wurde zunächst die Wirksamkeit einer 12-wöchigen Gabe dieses 3D-Regimes in Kombination mit Ribavirin untersucht: In der placebokontrollierten SAPPHERE-I-Studie, in die 631 therapienaive Patienten ohne Leberzirrhose eingeschlossen wurden und in der placebokontrollierten SAPPHERE-II-Studie, in der 394 therapieerfahrene Patienten ohne Leberzirrhose therapiert wurden, betrugen die SVR12-Raten nach einer 12-wöchigen Therapie mit dem 3D-Regime in Kombination mit Ribavirin (1000–1200 mg tgl. je nach Körpergewicht) 96,2 % (SAPPHERE-I-Studie) bzw. 96,3 % (SAPPHERE-II-Studie). Die Verträglichkeit der Therapie war ausgezeichnet: Lediglich Juckreiz und unspezifische gastrointestinale Symptome traten als typische Nebenwirkungen von Ribavirin unter der Therapie etwas häufiger auf als in den Placeboarmen [21, 22].

Da Ribavirin (auch wenn es ohne Interferon verabreicht wird) nicht frei von Nebenwirkungen ist, wurde in drei weiteren Phase-III-Studien (PEARL-II, PEARL-III, PEARL-IV) untersucht, ob das 3D-Regime bei Genotyp 1-Patienten im präzirrhotischen Stadium ohne Wirkungsverlust auch ohne Ribavirin eingesetzt werden kann. In die PEARL-II-Studie wurden 179 therapieerfahrene Genotyp 1b-Patienten, in die PEARL-III-Studie 419 therapienaive Genotyp 1b-Patienten und in die PEARL-IV-Studie 305 therapienaive Genotyp 1a-Patienten (alle ohne Leberzirrhose) eingeschlossen. In allen drei Studien wurden die Patienten jeweils in zwei Therapiearme randomisiert: Im einen Arm bestand die Therapie aus den drei DAAs mit Ribavirin, im anderen Arm aus den drei DAAs ohne Ribavirin; die Therapiedauer betrug stets 12 Wochen. In der PEARL-II-Studie betrugen die SVR12-Raten 96,6 % (mit Ribavirin) bzw. 100 % (ohne Ribavirin) [23]. In der PEARL-III-Studie konnten SVR-Raten von 99,5 % (mit Ribavirin) bzw. 99,0 % (ohne Ribavirin) erzielt werden [24]. In der PEARL-IV-Studie betrugen die SVR-Raten 97,0 % (mit Ribavirin) bzw. 90,2 % (ohne Ribavirin); dieser Unterschied war statistisch signifikant [24].

Schließlich wurde noch die TURCOISE-II-Studie durchgeführt, in die ausschließlich Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (CHILD-PUGH-A; n = 380) eingeschlossen wurden und mit dem 3D-Regime in Kombination mit Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen behandelt wurden. Die SVR-Raten betrugen 91,8 % nach 12-wöchiger Therapie bzw. 95,9 % nach 24-wöchiger Therapie [25].

Aus den Daten kann gefolgert werden, dass bei präzirrhotischen Patienten jedenfalls eine 12-wöchige Therapie ausreichend ist. Beim Genotyp-1b ist die zusätzliche Gabe von Ribavirin nicht erforderlich. Allerdings deuten die Daten darauf hin, dass bei präzirrhotischen Patienten mit Genotyp-1a durch die Kombination mit Ribavirin die SVR-Raten um etwa 7 % erhöht werden können. Beim Genotyp-1a wird daher von den aktuellen EASL-Guidelines die zusätzliche Gabe von Ribavirin empfohlen [12]. Dies findet nicht die Zustimmung aller österreichischen Experten; zumindest sollten jedoch vor Therapiebeginn Vor- und Nachteile einer Kombination mit Ribavirin mit dem Patienten diskutiert werden.

Betreffend Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigt die TURCOISE-II-Studie, dass eine 12-wöchige Therapie ausrei-

chend ist. Ein Nachteil der Studie besteht jedoch darin, dass sie keinen Ribavirin-freien Arm enthielt. Laut Zulassungstext wird daher die zusätzliche Gabe von Ribavirin empfohlen. Ob dies – insbesondere für Genotyp 1b-Patienten – jedoch wirklich einen relevanten Vorteil bringt, ist derzeit noch unklar. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose und Genotyp-1a wird derzeit vom Zulassungstext und den EASL-Guidelines aufgrund von Subgruppenanalysen der Phase-III-Daten sogar eine 24-wöchige Therapie in Kombination mit Ribavirin empfohlen; dies wird in der Praxis jedoch nur teilweise umgesetzt.

■ Schwierig zu behandelnde Patientengruppen mit Genotyp 1

Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose

Die antivirale Therapie von Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose stellt aus mehreren Gründen eine besondere Herausforderung dar: Durch die im Rahmen der portalen Hypertension gestörte Vaskularisation und die Fibrose ist es nicht selbstverständlich, dass überall im Lebergewebe Wirkstoffe in ausreichender Konzentration zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sollte ein eventuelles Nebenwirkungspotential bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besonders zum Tragen kommen. Umso erstaunlicher ist es, dass mit den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten auch ein Großteil aller Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose virologisch geheilt werden kann. Allerdings können nicht alle modernen DAAs bei Patienten mit deutlicher Beeinträchtigung der Leberfunktion uneingeschränkt empfohlen werden: Die beiden Proteasehemmer Simeprevir und Paritaprevir werden in der Leber metabolisiert, sodass die Gefahr einer Akkumulation bei stark eingeschränkter Leberfunktion besteht. Da entsprechende Safety-Daten bisher fehlen, wird empfohlen, diese beiden Substanzen bei Patienten mit CHILD-PUGH-C-Zirrhose nicht einzusetzen. Im Gegensatz dazu ist bei den NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir sowie bei dem Polymerasehemmer Sofosbuvir keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion nötig.

Bei Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose wurden bisher die Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir bzw. Sofosbuvir/Daclatasvir am besten untersucht. In die SOLAR-1-Studie wurden 108 Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose ohne Lebertransplantation in der Anamnese (davon 59 Patienten mit CHILD PUGH-B- und 49 Patienten mit CHILD-PUGH-C-Zirrhose) eingeschlossen und mit Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 12 oder 24 Wochen behandelt. Die SVR-Raten variierten zwischen 86 % und 89 % und waren unabhängig von Zirrhosestadium und Therapiedauer. Bei den meisten Patienten konnte 4 Wochen nach Therapieende eine Verbesserung von MELD-Score und CHILD-PUGH-Score im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Nur bei wenigen Patienten kam es zu einer Verschlechterung der beiden Scores [26]. In der nach demselben Protokoll wie die SOLAR-1-Studie durchgeführten SOLAR-2-Studie wurden fast idente Resultate erzielt [27].

In der bisher nur als Abstract vorliegenden ALLY-1-Studie wurden vorwiegend mit Genotyp 1 infizierte Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose über 12 Wochen mit Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin behandelt. Die SVR12-Rate betrug

94 % bei CHILD-PUGH-B-Zirrhose bzw. 56 % bei CHILD-PUGH-C-Zirrhose (wobei allerdings die in die Studie eingeschlossene Anzahl von Patienten mit CHILD-PUGH-C-Zirrhose mit 16 sehr gering war) [14].

Die sehr gute Wirksamkeit der Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir bzw. Sofosbuvir/Daclatasvir bei Patienten mit Genotyp 1 und dekomensierter Leberzirrhose konnte inzwischen auch in mehreren „Real-world“-Kohorten nachvollzogen werden [11, 15, 16, 28].

Die genannten Studien zeigen, dass auch bei Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus NS5A-Inhibitor plus Ribavirin über 12 (bis 24) Wochen in den meisten Fällen eine virologische Heilung möglich ist. Bei den meisten Patienten führt die Viruselimination kurzfristig zu einer Besserung der Leberfunktion. Die Bedeutung von Ribavirin bei Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose ist derzeit noch unklar und sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Patienten nach Lebertransplantation

Vor Entwicklung der DAAs stellte die antivirale Therapie von Patienten mit HCV-Rezidiv nach Lebertransplantation ein großes Problem dar, da Interferon-basierte Therapien nur geringe Erfolgsaussichten hatten und meist von schweren Nebenwirkungen begleitet waren [29]. Moderne Interferon-freie Therapieregime veränderten diese Situation radikal.

In die SOLAR-1-Studie wurden auch 5 Gruppen von Patienten nach Lebertransplantation eingeschlossen: Patienten im präzirrhotischen Stadium, Patienten mit CHILD-PUGH-A-, -B- bzw. -C-Zirrhose sowie Patienten mit cholestatisch fibrosierender Hepatitis wurden mit Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 12 oder 24 Wochen therapiert. Die SVR12-Raten lagen zwischen 96 % und 98 % bei Patienten ohne Zirrhose oder mit CHILD-PUGH-A-Zirrhose und zwischen 85 % und 88 % bei CHILD-PUGH-B-Patienten. Bei Patienten mit CHILD-PUGH-C-Zirrhose betrug die SVR-Rate 60 % nach 12-wöchiger Therapie bzw. 75 % nach 24-wöchiger Therapie, wobei allerdings die Gesamtzahl an CHILD-PUGH-C-Patienten in der Studie sehr gering war (n = 9). Bei allen 6 Patienten mit cholestatisch fibrosierender Hepatitis war die Therapie erfolgreich. Für keine Patientengruppe war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 12-wöchigen und der 24-wöchigen Therapiedauer nachweisbar [26]. In der bisher nur als Abstract vorliegenden SOLAR-2-Studie wurden mit demselben Therapieschema sehr ähnliche Ergebnisse erzielt [27].

In die ALLY-1-Studie wurden 41 Genotyp 1-Patienten nach Lebertransplantation eingeschlossen. Die meisten von diesen hatten noch keine Leberzirrhose. Durch eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir plus Daclatasvir plus Ribavirin konnte bei 95 % eine virologische Heilung erzielt werden [14]. Auch in einer französischen Studie, in der 116 Genotyp 1-Patienten nach Lebertransplantation mit Sofosbuvir/Daclatasvir ± Ribavirin behandelt wurden, war die SVR-Rate vergleichbar [30]. In einer weiteren französischen Studie wurden 15 Patienten mit cholestatisch fibrosierender Hepatitis über 24 Wochen mit Sofosbuvir plus Daclatasvir behandelt, was bei allen zu einer

virologischen Heilung führte [31]. Auch die Kombination Sofosbuvir plus Simeprevir wurde nach Lebertransplantation in mehreren Studien untersucht und zeigte ebenfalls hohe Heilungsraten [32].

Im Rahmen der CORAL-1-Studie wurden 34 Genotyp 1-Patienten nach Lebertransplantation ohne oder mit nur geringer Fibrose (F0–F2) mit dem AbbVie 3D-Regime plus Ribavirin über 24 Wochen behandelt. Es konnte bei 97 % eine SVR12 erzielt werden. Aufgrund von Wechselwirkungen war ein engmaschiges Monitoring der Plasmaspiegel der zur Immunsuppression eingesetzten Calcineurin-Inhibitoren erforderlich [33].

Insgesamt zeigen die Studien, dass mit den derzeit zugelassenen Interferon-freien Therapieregimen auch im Posttransplant-Setting sehr hohe SVR-Raten erzielt werden können. Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit der besonders schwer verlaufenden cholestatisch fibrosierenden Hepatitis. Bei Patienten mit Dekompensation sollte aufgrund einer möglichen Toxizität von Proteaseinhibitoren nach Möglichkeit ein Regime ohne Proteasehemmer bevorzugt werden. Insbesondere beim AbbVie 3D-Regime muss auf Wechselwirkungen mit Calcineurin-Inhibitoren geachtet werden. Bisher wurden in fast allen größeren Studien Ribavirin-hältige Schemata verwendet. Bei welchen Patientengruppen nach Lebertransplantation die Gabe von Ribavirin wirklich nötig ist, müssen zukünftige Studien zeigen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz waren im Zeitalter der Interferontherapie nur sehr schwer behandelbar – insbesondere da Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sehr schwere Nebenwirkungen verursachte [34]. Erste kleine Studien zeigen, dass auch Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sowie Hämodialyse-Patienten mit den neuen DAAs gut behandelbar sind.

Alle im AbbVie 3D-Regime enthaltenen DAAs werden hepatisch metabolisiert und benötigen daher keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. In der RUBY-I-Studie wurden 20 nicht-zirrhose Genotyp 1b-Patienten mit dem 3D-Regime (ohne Ribavirin) über 12 Wochen und 20 nicht-zirrhose Genotyp 1a-Patienten mit dem 3D-Regime mit Ribavirin ebenfalls über 12 Wochen behandelt. Präliminäre Daten zeigten eine gute Verträglichkeit; alle 10 Patienten, die bereits die Visite 4 Wochen nach Therapieende absolviert hatten, hatten eine SVR4 erreicht [35].

Sofosbuvir wird zu 80 % renal eliminiert; zur Anwendung und optimalen Dosierung bei schwerer Niereninsuffizienz bzw. bei hämodialysepflichtigen Patienten liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Eine Verlängerung der Dosierungsintervalle erscheint sinnvoll. Bei schwerer Niereninsuffizienz wurden erhöhte Simeprevir-Expositionen beschrieben; die optimale Dosierung von Simeprevir in dieser Situation wurde noch nicht ausreichend untersucht. Für Daclatasvir ist auch bei schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Kleinere Fallserien zur Therapie mit Sofosbuvir/Simeprevir bzw. Sofosbuvir/Daclatasvir bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden bereits als Abstract publiziert [36, 37].

Patienten mit Relapse nach DAA-Therapie

Der Großteil aller Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 kann mit den neuen DAA-Regimen virologisch geheilt werden. Bei einem geringen Anteil kommt es jedoch zu einem Relapse nach Therapieende. Studien zur optimalen „Second-line“-Therapie dieser Patienten wurden bisher nicht durchgeführt. Folgende Faktoren sollten bei einer Zweittherapie bedacht werden: Resistenzen gegen Sofosbuvir wurden bisher nicht beschrieben. Resistenzen gegen Proteasehemmer, die sich unter der Therapie entwickeln, verschwinden innerhalb weniger Monate nach Therapieende, während Resistenzen gegen NS5A-Inhibitoren über Monate, wenn nicht Jahre, persistieren. Bei Fehlen entsprechender Daten empfehlen wir derzeit folgende Vorgangsweise: Bei Relapse nach Sofosbuvir/Simeprevir setzen wir als „Second-line“-Therapie Sofosbuvir in Kombination mit einem NS5A-Inhibitor ein, nach Relapse auf Sofosbuvir plus NS5A-Inhibitor verschreiben wir als Zweittherapie Sofosbuvir/Simeprevir. Betrug die Therapiedauer der Ersttherapie 12 Wochen, so empfehlen wir meist eine Zweittherapie durch 24 Wochen in Kombination mit Ribavirin. Eine genaue Resistenzanalyse, die derzeit jedoch nur an wenigen europäischen Referenzzentren durchgeführt wird, kann für die Wahl der Zweittherapie hilfreich sein – insbesondere bei Relapse nach Gabe des AbbVie 3D-Regimes.

■ Offene Fragen

Trotz der beeindruckenden Erfolge Interferon-freier Therapieregime bleiben zahlreiche Fragen offen:

1) Es bleibt abzuwarten, ob sich in Zukunft Kombinationen von zwei oder drei DAAs durchsetzen werden. Eng verknüpft mit dieser Problematik ist auch die Frage nach der minimal erforderlichen Therapiedauer. Mit einer 8-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir/Ledipasvir wurde bei therapie-naïven Patienten ohne Leberzirrhose eine SVR12-Rate von 94 % erzielt [19]. Kleine Pilotstudien deuten darauf hin, dass zumindest bei manchen Patienten durch eine Kombination aus drei DAAs die Therapiedauer auf 6 Wochen reduziert werden kann. Dies scheint jedoch die Untergrenze der derzeitigen Möglichkeiten darzustellen: Nach Gabe von drei hochpotenten DAAs über nur 4 Wochen sank die SVR12-Rate auf enttäuschende 39 % ab [38].

2) Derzeit ist unklar, welche Patienten Ribavirin benötigen und welche nicht. Betrachtet man nur randomisierte Studien, so existiert eigentlich derzeit nur für nicht-zirrhose Genotyp 1a-Patienten, die über 12 Wochen mit dem AbbVie 3D-Regime behandelt werden, ein klarer wissenschaftlicher Beleg für den Vorteil einer zusätzlichen Gabe von Ribavirin, obwohl man auch bezüglich dieser Patientengruppe darüber diskutieren kann, ob eine Steigerung der SVR-Rate von 6,8 % die generelle Gabe von Ribavirin rechtfertigt. Ein besonderes Problem an der derzeitigen Datenlage liegt darin, dass keine einzige randomisierte Studie, die an Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose durchgeführt wurde, einen Ribavirin-freien Arm aufwies. Andererseits ist gerade bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion die Verträglichkeit von Ribavirin eine sehr schlechte. Umso wichtiger wären weitere Studien, um die Möglichkeit einer Interferon- und Ribavirin-freien Therapie in dieser Patientengruppe zu untersuchen. Analoges gilt für Patienten nach Lebertransplantation.

Es sollte auch bedacht werden, dass bisher keine einzige Studie zur Dosisfindung von Ribavirin im Rahmen der DAA-Regime durchgeführt wurde. Bei den meisten Studien wurde Ribavirin in der in Kombination mit Interferon üblichen Dosierung gegeben. Viele Experten sind jedoch der Ansicht, dass im Rahmen der Interferon-freien Therapien eine deutlich niedrigere (und damit besser verträgliche) Ribavirindosis ausreichend wäre. In Ermangelung entsprechender Daten könnte eine mögliche Strategie in der Praxis daher darin bestehen, im Zweifelsfall Ribavirin zu geben und bei schlechter Verträglichkeit die Dosis deutlich zu reduzieren.

3) Für zahlreiche Patientengruppen muss die optimale Therapiedauer noch genauer definiert werden.

4) Es konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eine virologische Heilung innerhalb von wenigen Wochen zu einer Besserung der Leberfunktion führt. Leider scheint jedoch bei manchen Patienten ein „Point of no return“ überschritten zu sein, so dass es trotz Viruselimination zu einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion kommt. Dieser „Point of no return“ kann derzeit für einen individuellen Patienten noch nicht definiert werden.

5) Derzeit wird heftig diskutiert, ob „schlechte“ CHILD-PUGH-C-Patienten vor oder nach der Lebertransplantation therapiert werden sollen. Für eine Therapie vor der Lebertransplantation würde sprechen, dass dadurch ein Rezidiv der Hepatitis C nach der Lebertransplantation verhindert werden könnte, das oft große Probleme in der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen eine Abstoßungsreaktion machen kann. Für eine Therapie nach der Lebertransplantation könnte sprechen, dass möglicherweise die Zeit vor der Transplantation zu kurz ist, um die antivirale Therapie abzuschließen und eine vorübergehende klinische Besserung durch die Viruselimination eine Verzögerung der Transplantation zur Folge haben könnte.

■ Aktuelle Probleme

Im Prinzip erfüllen die modernen DAA-Regime fast alle Anforderungen, die wir an eine „ideale“ Therapie der chronischen Hepatitis C stellen: Die Heilungsraten betragen fast 100 %, die Therapie hat keine relevanten Nebenwirkungen, ist für alle Patienten – auch jene mit dekompensierter Leberzirrhose oder Status nach Lebertransplantation – geeignet, die Therapiedauer ist mit 8–12 Wochen relativ kurz und der Einnahmehinweis ist einfach. Ein gewisses Problem besteht darin, dass bei allen DAA-Therapien – insbesondere aber beim AbbVie 3D-Regime – „Drug-drug-interactions“ beachtet werden müssen. Diese sind in der Praxis an sich gut beherrschbar, erfordern jedoch eine gute Mitarbeit des Patienten. Es ist wichtig, allen Patienten einzuschärfen, jede Begleitmedikation vor der ersten Einnahme auf Kompatibilität mit der HCV-Therapie überprüfen zu lassen. Für eine rasche Entscheidung, welche Komedikation möglich bzw. welche Therapieumstellungen nötig sind, ist die Internetseite www.hep-druginteractions.org sehr hilfreich.

Das Hauptproblem der neuen DAAs liegt jedoch in den hohen Kosten. Dies führt dazu, dass derzeit Interferon-freie Therapieregime in Österreich von den Krankenkassen nur für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (F3 und F4) refundiert

werden. Es ist geplant, dass ab 1. August 2015 die Therapiekosten auch für Patienten mit F2 übernommen werden.

Aufgrund der derzeit verfügbaren Therapieregime wäre die Hepatitis C im Prinzip die erste virale Erkrankung, die mithilfe einer Therapie ausgerottet werden könnte. Dies ist auch das erklärte Ziel der WHO. Aufgrund der hohen Therapiekosten und aufgrund des Fehlens systematischer Screeningprogramme ist es bis dorthin jedoch wohl noch ein sehr weiter Weg.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Zur Therapie der chronischen Hepatitis C sollten heute wenn möglich nur mehr Interferon-freie Therapieregime eingesetzt werden.

Durch Kombination von zwei oder drei neuen DAAs ist eine virologische Heilung ohne relevante Nebenwirkungen bei fast allen Patienten möglich.

Auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose führt die virologische Heilung meist zu einer Besserung der Leberfunktion.

Die effektivsten Therapieregime beim Genotyp 1 sind die Kombinationen Sofosbuvir/Simeprevir, Sofosbuvir/Daclatasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir und Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir.

1) Welches der folgenden Regime wird nicht für die Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 empfohlen?

- a) Sofosbuvir/Ledipasvir
- b) Sofosbuvir/Daclatasvir
- c) Paritaprevir/Ritonavir//Ombitasvir/Dasabuvir.
- d) Sofosbuvir/Ribavirin

2) Bei welcher der folgenden Substanzen handelt es sich um einen Polymerasehemmer?

- a) Simeprevir
- b) Sofosbuvir
- c) Ritonavir
- d) Daclatasvir

3) Bei welcher Patientengruppe ist eine Interferon-freie Therapie mit den neuen DAAs kontraindiziert?

- a) bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose
- b) bei Patienten nach Lebertransplantation
- c) bei Patienten mit schwerem Nierenversagen
- d) bei keiner der genannten Patientengruppen

Lösung

■ Interessenkonflikt

Michael Gschwantler ist als Advisor für AbbVie, BMS, Gilead und Janssen tätig und hat Vortragshonorare von AbbVie,

BMS, Gilead und Janssen erhalten. Stephan Moser, Asia Karpi und Enisa Gutic erhielten Vortragshonorare von BMS.

Literatur:

1. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al.; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010; 138: 503–12.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al.; SPRI-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
4. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87.
5. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 403–13.
6. Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 414–26.
7. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 1669–79.
8. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384: 1756–65.
9. Dieterich D, Bacon B, Flamm E et al. Final evaluation of 955 HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir +/- simeprevir in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S621.
10. Alam I, Manch R, Naggie S et al. Effectiveness of simeprevir (SMV)-containing regimens among patients with chronic hepatitis C virus (HCV) in various US practice settings: interim analysis of the SONET study. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S646–S647.
11. Karpi A, Moser S, Gutic E et al. Efficacy of interferon-free all-oral regimens in the treatment of chronic hepatitis C outside from clinical trials – a „real life experience“. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 502.
12. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
13. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al.; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211–21. Erratum in: *N Engl J Med* 2014; 370: 1469.
14. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S261.
15. Welzel TM, Herzer K, Ferenci P et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV in patients with severe liver disease: interim results of a multicenter compassionate use program. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S619–S620.
16. Pol S, Bourliere M, Lucier S et al., on behalf of HEPATHER Study Group. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S258–S259.
17. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al.; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889–98.
18. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al.; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483–93.
19. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al.; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879–88.
20. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 397–404.
21. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594–603.
22. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604–14.
23. Andreone P, Colombo MG, Enejoa JV et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359–65.
24. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983–92.
25. Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973–82.
26. Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al.; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015; in press.
27. Manns M, Forns X, Samuel D et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the prospective SOLAR 2 trial. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S187.
28. Foster GR, McLauchlan J, Irving W et al.; HCV Research UK EAP Group. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S190–S191.
29. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49: 274–87.
30. Coilly A, Fougere C, De Ledinghen V et al. The association of sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation: results from a large French prospective multicentric ANRS CO23 CUPILT cohort. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S236.
31. Leroy V, Dumortier J, Coilly A et al.; ANRS CO23 CUPILT Study Group. Efficacy of sofosbuvir and daclatasvir in patients with fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; in press.
32. Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D et al. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2015; 21: 823–30.
33. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2375–82.
34. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 172–82.
35. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-I study. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S257.
36. Beinhardt S, Kozbial K, Schmidt A et al. Real life experience with interferon/ribavirin-free antiviral treatment in renal transplant recipients and endstage renal disease-patients on dialysis infected with hepatitis C virus. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S667.
37. Nazario HE, Ndungu M, Modi A. Safety and efficacy of sofosbuvir + simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected patients with end-stage renal disease or GFR < 30 mL/min. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S635.
38. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez JA et al. C-SWIFT: grazoprevir/elbasvir + sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl 2): S192–S193.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler

Geboren 1963 in Wien. Nach Matura am Schottengymnasium der Benediktiner Medizinstudium an der Universität Wien (1981–1987; Promotion sub auspiciis praesidentis). Während der Turnusausbildung Tätigkeit im Psychiatrischen KH Baumgartner Höhe, im Wilhelminenspital und in der KA Rudolfstiftung. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin (1991–1997) und zum Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie (1997–2000) bei Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss an der 4. Medizinischen Abteilung der KA Rudolfstiftung. Habilitation im Oktober 2000. Sekretär der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie von 1999 bis 2003. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Virushepatitis, *Helicobacter pylori*, kolorektale Adenome, endoskopische Diagnostik und Therapie von Dünndarmerkrankungen. Seit 1. Jänner 2004 Vorstand der 4. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals Wien.



Richtige Lösungen: 1d, 2b, 3d

[!\[\]\(2b9000c261447981d88674ebdb52dc1e_img.jpg\) Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)