



# Medikamentöse Therapie der Hepatitis C

## Ein Update

Marcus M. Mücke, Frankfurt am Main

**Die Therapie der chronischen Hepatitis-C-Erkrankung hat sich durch die Einführung direkt antiviraler Medikamente (DAAs) revolutioniert. Mit der Zulassung neuer, hoch effektiver Wirkstoffkombinationen in 2016 und 2017 haben sich abermals grundlegende Veränderungen ergeben: Mittlerweile ist der Einsatz von kosteneffektiven, pangentypisch wirkenden Therapieregimen bei einer Vielzahl der Patienten Realität. Damit sind Ausheilungsraten von über 95 % bei (fast) allen Patientengruppen bei exzellentem Nebenwirkungsprofil alltäglich. Abhängig vom Genotyp, einer etwaigen Vortherapie und dem Grad der Leber- bzw. Nierenerkrankung beträgt die Therapiedauer in der Regel 8 bis 12 Wochen.**

Arzneimitteltherapie 2018;36:380–6.

Mit mehr als 70 Millionen infizierten Individuen weltweit gehört die Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektion weiterhin zu den Hauptverursachern chronischer Lebererkrankungen und ist mit erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert [39]. Die akute HCV-Infektion nimmt bei etwa 50 bis 70 % der Patienten die chronische Verlaufsform an. Dabei kommt es abhängig von verschiedenen Faktoren wie Alter, Alkoholkonsum oder viraler Koinfektionen (z. B. mit dem Hepatitis-B-Virus [HBV] oder dem humanen Immunodefizienzvirus [HIV]) bei durchschnittlich 20 bis 30 % der Patienten innerhalb von 30 Jahren zur Entwicklung einer Leberzirrhose [41].

Ziel der antiviralen Therapie einer chronischen HCV-Infektion ist deshalb die Viruseradikation [44, 53]. Nach aktuellem Stand wird diese durch eine negative Viruslast 12 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie definiert. Eine sogenannte *sustained virologic response* (SVR) ist dabei mit einer verminderten Leberinflammation und Fibroseprogression, teilweise sogar mit einer Fibroseregression, assoziiert [7, 42]. Bei Patienten mit Leberzirrhose führt eine Viruseradikation zu einer Risikoreduktion für ein hepatozelluläres Karzinom oder eine Ösophagusvarizenblutung [4, 22]. Zudem berichten Patienten mit SVR über eine verbesserte Lebensqualität und sie weisen eine geringere Gesamtsterblichkeit auf [46, 50].

### In Deutschland eingesetzte antivirale Therapieregime

Mit der Zulassung direkt antiviraler Medikamente (DAAs) wurde die Therapie der chronischen HCV revolutioniert.

Die einst zugelassenen Therapieregime basierend auf pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN- $\alpha$ ) in Kombination mit Ribavirin (RBV) gehören aufgrund ihres schweren Nebenwirkungsprofils und den im Vergleich dazu geringen Heilungsraten der Vergangenheit an [44, 53]. Zur Interferon-freien Therapie der chronischen Hepatitis C sind seit Januar 2014 in Deutschland insgesamt 13 direkt antiviral wirksame Substanzen meist als fix koformulierte Präparate zugelassen worden. Je nach Wirkungsmechanismus unterscheidet man folgende Substanzklassen:

**Polymerase-Inhibitoren** (Wirkstoffname endet auf „-*buvir*“) hemmen die NS5B-Polymerase. Dabei unterscheidet man nukleos(t)idische Polymerase-Inhibitoren, die als Triphosphat im aktiven Zentrum der NS5B-Polymerase einen Kettenabbruch der viralen RNA bewirken (Sofosbuvir), von nicht-nukleos(t)idischen Inhibitoren, die zu einer allosterischen Hemmung der NS5B-Polymerase führen (Dasabuvir).

**Protease-Inhibitoren** sind gegen die NS3/4A-Serinprotease gerichtet (Name endet auf „-*previr*“; Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir, Glecaprevir, Voxilaprevir).

**NS5A-Protein-Inhibitoren** wie Daclatasvir, Ledipasvir, Omnitaspvir, Velpatasvir, Elbasvir und Pibrentasvir hemmen das NS5A-Protein, welches an der HCV-Replikation und Modulation von zellulären Abläufen beteiligt ist; ihr Name endet auf „-*asvir*“ [53].

Dr. med. Marcus M. Mücke, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a. M., E-Mail: marcus.muecke@kfgu.de

**Abkürzungsverzeichnis**

DAA	Direkte antivirale Arzneimittel
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLE	Glecaprevir
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBV-R	HBV-Reaktivierung
HCV	Hepatitis-C-Virus
LDV	Ledipasvir
PEG-IFN- $\alpha$	Pegyliertes Interferon alfa
PIB	Pibrentasvir
RBV	Ribavirin
SOF	Sofosbuvir
SVR	Sustained virologic response
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir

Die zusätzliche Gabe von Ribavirin, dessen antivirale Wirkungsmechanismen bis heute nicht vollständig verstanden sind, kann heute weitgehend vermieden werden.

**Pangenotypische Kombinationsverfahren**

**Sofosbuvir/Velpatasvir**

Die pangenotypische (d. h. bei allen HCV-Genotypen einsetzbare), fixe Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) ist seit Juli 2016 zugelassen. Eine Tablette des Präparats wird einmal täglich mahlzeitenunabhängig eingenommen. Die Therapiedauer beträgt unabhängig vom Fibrosestadium 12 Wochen. In der Zulassungsstudie wurden SVR-Raten von 97 bis 100 % bei allen HCV-Genotypen erreicht. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, mit Ausnahme vom Genotyp 3 (SVR 93 % bei Zirrhose und 91 % bzw. 89 % bei Vortherapie ohne und mit Leberzirrhose) [20, 24].

**Glecaprevir/Pibrentasvir**

Die fixe Kombination des Protease-Inhibitors Glecaprevir mit dem NS5A-Inhibitor Pibrentasvir wirkt ebenfalls pangenotypisch und ist seit Juli 2017 erhältlich. Mit einer Mahlzeit werden einmal täglich drei Tabletten eingenommen. Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist eine 8-wöchige Therapie ausreichend. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose sollten 12 Wochen Therapie erhalten. In den entsprechenden Phase-III-Studien konnten ähnlich hohe SVR-Raten erreicht werden [7, 23, 53]. Eine Ausnahme stellen Genotyp-3-infizierte, therapieerfahrene Patienten mit oder ohne Leberzirrhose dar: Hier wird eine 16-wöchige Therapie empfohlen. Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) kann bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min/m<sup>2</sup>) eingesetzt werden, ist aber – wie alle Regime, die

Protease-Inhibitoren enthalten – bei dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [25, 36].

**Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir**

Als erste Dreifachkombination aus Polymerase-, NS5A-, und Protease-Inhibitor ist Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) ebenfalls pangenotypisch wirksam. Die Kombination ist seit Juli 2017 zugelassen. Der Patient nimmt eine Tablette täglich mit einer Mahlzeit ein. SOF/VEL/VOX zeigte in den Phase-III-Studien hohe SVR-Raten bei Patienten mit und ohne Zirrhose sowie auch bei Patienten mit DAA-Vortherapie [10, 28]. Die Therapiedauer beträgt abhängig von etwaiger Vortherapie und Zirrhosestatus 8 bis 12 Wochen. Da die Kombination die bisher einzig wirksame und zugelassene Therapie bei Patienten ist, die mit einem direkt antiviralen Medikament vorbehandelt sind, sollte sie für diese Patienten vorbehalten werden. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose darf SOF/VEL/VOX nicht eingesetzt werden.

**Genotypen-restringierte Kombinationstherapie**

**Sofosbuvir/Ledipasvir**

Das Kombinationspräparat aus Polymerase- und NS5A-Inhibitor wirkt bei den HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6; eine Tablette wird einmal täglich für 12 Wochen Therapie eingenommen. Bei unbehandelten, nicht-zirrhosischen Patienten mit Genotyp-1-Infektion, die keine Leberzirrhose aufweisen, kann die Therapie auf 8 Wochen verkürzt werden [5, 29]. Die initial zusätzlich geforderte HCV-Viruslast von < 6 Millionen I.E./ml scheint gemäß aktueller Daten aus dem Deutschen Hepatitis-C-Register keine entscheidende Rolle mehr zu spielen [11]. Aufgrund aktueller Rabattverträge mit anderen effektiven Wirkstoffkombinationen hat dieses Regime jedoch aktuell kaum noch einen Stellenwert in der klinischen Praxis.

**Elbasvir/Grazoprevir**

Mit der fixen Kombination des NS5A-Inhibitors Elbasvir mit dem Protease-Inhibitor Grazoprevir können hohe SVR-Raten bei Patienten mit Genotyp-1- oder -4-Infektion erreicht werden [52]. Mit der Zulassung stellte dieses Therapieregime die erste hoch wirksame und sichere Therapieoption bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/m<sup>2</sup>) bei diesen Genotypen dar [43]. Die Therapiedauer des „single tablet“-Regimes beträgt in der Regel 12 Wochen. Unter bestimmten Umständen muss die Therapie auch bei nicht-zirrhosischen Patienten auf 16 Wochen plus RBV erweitert werden (z. B. Genotyp-1a-Infektionen mit einer Viruslast > 800 000 I.E./ml und/oder präexistenter NS5A-Resistenz). Längere Behandlungen mit oder ohne Ribavirin haben auch hier aktuell kaum noch einen Stellenwert in der klinischen Praxis. Möglicher-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

**Tab. 1.** Zugelassene Therapieregime der chronischen Hepatitis C bei therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose (in Reihenfolge der Zulassung aufgeführt) [16, 44]

HCV-Genotyp (GT)	Therapieregime	Therapiedauer
GT 1	Sofosbuvir/Ledipasvir	Für 8–12 Wochen <sup>a</sup>
	Sofosbuvir/Velpatasvir	Für 12 Wochen
	Elbasvir/Grazoprevir	Für 12 Wochen <sup>b</sup>
	Glecaprevir/Pibrentasvir	Für 8 Wochen
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Für 8 Wochen <sup>c</sup>
GT 2	Sofosbuvir/Velpatasvir	Für 12 Wochen
	Glecaprevir/Pibrentasvir	Für 8 Wochen
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Für 8 Wochen <sup>c</sup>
GT 3	Sofosbuvir/Velpatasvir	Für 12 Wochen
	Glecaprevir/Pibrentasvir	Für 8 Wochen
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Für 8 Wochen <sup>c</sup>
GT 4	Sofosbuvir/Ledipasvir	Für 12 Wochen
	Sofosbuvir/Velpatasvir	Für 12 Wochen
	Elbasvir/Grazoprevir	Für 12 Wochen <sup>b</sup>
	Glecaprevir/Pibrentasvir	Für 8 Wochen
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Für 8 Wochen <sup>c</sup>
GT 5/6	Sofosbuvir/Ledipasvir	Für 12 Wochen
	Sofosbuvir/Velpatasvir	Für 12 Wochen
	Glecaprevir/Pibrentasvir	Für 8 Wochen
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Für 8 Wochen <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Bei einer HCV-Viruslast < 6 Millionen I.E./ml oder weibliches Geschlecht kann eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen erfolgen.

<sup>b</sup> Bei HCV-Viruslast < 800 000 I.E./ml oder fehlender NS5A-Resistenz

<sup>c</sup> Nach aktuellen Leitlinien sollte Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir nicht bei therapienaiven Patienten zum Einsatz kommen, sondern den DAA-Versagern vorbehalten bleiben.

weise kann jedoch eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei Genotyp-1b-infizierten Patienten ohne höhergradige Leberfibrose erwogen werden. Erste vorläufige Daten hierzu aus der noch laufenden STREAGER-Studie sind auf dem Amerikanischen Leberkongress 2017 vorgestellt worden [3], eine Zulassung für die Therapieverkürzung ist jedoch bisher nicht erfolgt.

### Weitere Therapieregime

Mit der Weiterentwicklung neuer direkt antiviraler Medikamente haben die folgenden Therapieregime in Deutschland insbesondere aus wirtschaftlichen Gründen, teils auch aufgrund noch besserer Alternativen, an Bedeutung verloren: Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV, Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV, Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir ± RBV.

Die Kombinationstherapie Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV, die in den Jahren 2014 und 2015 in Deutschland zur Therapie von Genotyp-1-Infektionen verwendet wurde [31], wird aus wirtschaftlicher Sicht (Simeprevir muss zusätzlich mit Sofosbuvir kombiniert werden) aktuell nicht mehr zur Therapie eingesetzt. Das entsprechende Präparat ist in Deutschland nicht mehr erhältlich.

Daclatasvir, der 2014 erste in Deutschland verfügbare NS5A-Inhibitor, der mit Sofosbuvir ± RBV kombiniert wurde und für die Therapie aller HCV-Genotypen zugelassen ist [49], kann aus ähnlichen Gründen wie die zuerst genannte Kombinationstherapie in Deutschland nicht mehr wirtschaftlich eingesetzt werden. Das Präparat ist in Deutschland vom Hersteller nicht mehr erhältlich.

Mit der Einführung der Nachfolgekombination GLE/PIB im Juli 2017 wurde die Kombination Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir ± Dasabuvir ± RBV, die bis dahin zur Therapie der Genotypen 1 und 4 eingesetzt werden konnte, in Deutschland vom Hersteller vom Markt genommen und ist nicht mehr erhältlich.

### Aktuelle Therapieempfehlungen der chronischen Hepatitis C

Abhängig vom HCV-Genotyp und dem Schweregrad der Leberzirrhose und etwaiger Vortherapien/erworbener Resistenzen und der Nierenfunktion können mittlerweile bei fast allen Patienten 8- bis 12-wöchige Therapieregime mit Ausheilungsraten > 95 % angewendet werden [44]. Zu beachten ist, dass Sofosbuvir-haltige Therapieregime bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollen. Insbesondere bei Patienten mit einer GFR

< 30 ml/min/m<sup>2</sup> (Sofosbuvir besitzt hierfür keine Zulassung) sollten die Therapieregime Glecaprevir/Pibrentasvir (pan-genotypisch) und Elbasvir/Grazoprevir (Genotyp 1 oder 4) Verwendung finden. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C) sind Regime, die Protease-Inhibitoren enthalten, kontraindiziert [44].

Vor Therapiebeginn sollten sorgfältig etwaige Komedikationen erfragt und potenzielle Medikamenteninteraktionen beachtet werden [27, 47]. Ein nützliches und kostenfreies Tool wird auf der Internetseite der Universität Liverpool (<https://hep-druginteractions.org>) angeboten. Grundsätzlich sollten vor einer Verordnung von DAAs die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften und die genauen Zulassungstexte beachtet werden.

### Therapie der akuten Hepatitis C

Eine Therapie der akuten Hepatitis C wird im Allgemeinen nicht empfohlen [44]. Bis 2013 erfolgte, falls erforderlich, noch eine Therapie mit PEG-IFN. Mittlerweile ist bekannt, dass eine akute Hepatitis C vom Genotyp 1 bei Monoinfizierten effektiv mit Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) über sechs Wochen ausgeheilt werden kann (SVR 100%) [17]. Für die Anwendung von DAAs bei akuter Hepatitis C bei den Genotypen 2, 3, 4, 5 und 6 liegen bisher keine ausreichenden Daten vor. Generell scheint eine Kombination von mindestens zwei direkt antiviralen Substanzen sinnvoll. Eine abschließende Bewertung aus den bisher nur auf Kongressen vorgestellten Ergebnissen kann aktuell jedoch noch nicht erfolgen. Eine Zulassung zur Therapie der akuten Hepatitis C besitzen DAAs nicht [44].

### Therapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion

Für Patienten mit Genotyp-1-Infektion stehen unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, einer etwaigen Vortherapie, des HCV-Subtyps sowie entsprechender Komedikation, Komorbidität und gegebenenfalls viraler Resistenzen alle oben aufgeführten Kombinationspräparate mit entsprechend angeführter Therapiedauer zur Verfügung (Tab. 1) [16, 44]. Da sich die Genotypen-restringierten und pan-genotypischen Kombinationspräparate hinsichtlich ihrer Effektivität und ihres Nebenwirkungsprofils nur unwesentlich unterscheiden, müssen die aktuellen Preise nach Lauer-Taxe sowie Struktur- und Rabattverträge der Hersteller mit den Krankenkassen beachtet werden. Im Zweifelsfall sollte sich der behandelnde Arzt vor Beginn einer Therapie mit der jeweiligen Krankenkasse bezüglich der „Wirtschaftlichkeit“ der Präparate abstimmen. Im Allgemeinen sollte gemäß aktuellen Empfehlungen SOF/VEL/VOX bei DAA-Versagen und nicht für therapienaive Patienten (egal welchen Genotyps) eingesetzt werden [16, 44].

### Therapie der chronischen HCV-Genotyp-2-Infektion

Patienten mit Genotyp-2-Infektion sollten unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, einer etwaigen Vortherapie sowie entsprechender Komedikation und Komorbidität entweder mit GLE/PIB für 8 Wochen ohne Zirrhose oder 12 Wochen bei Zirrhose oder mit SOF/VEL für 12 Wochen (unabhängig vom Zirrhosestatus) behandelt werden (Tab. 1).

### Therapie der chronischen HCV-Genotyp-3-Infektion

Für den Genotyp 3 stehen unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, einer etwaigen Vortherapie und gegebenenfalls viraler Resistenzen zwei Therapieoptionen im klinischen Alltag zur Verfügung [16, 44]: SOF/VEL kann unabhängig von Zirrhosestatus für 12 Wochen verschrieben werden. Bei einer Vortherapie mit einem IFN-Regime, insbesondere beim Vorliegen von Resistenzen, sollte die zusätzliche Gabe von RBV gewichtsadaptiert erwogen werden. Die zweite Option ist GLE/PIB für 8 Wochen bei Patienten ohne Zirrhose und ohne Vortherapie, für 12 bis 16 Wochen bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose bzw. Vortherapie.

### Therapie der chronischen HCV-Genotyp-4-Infektion

Patienten mit Genotyp-4-Infektion sollten unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, einer etwaigen Vortherapie sowie entsprechender Komedikation, Komorbidität und gegebenenfalls viraler Resistenzen eine der folgenden Therapien erhalten: SOF/VEL für 12 Wochen, SOF/LDV für 12 Wochen, Elbasvir/Grazoprevir ± RBV für 12 bzw. 16 Wochen oder GLE/PIB für 8 bis 12 Wochen.

### Therapie der chronischen HCV-Genotyp-5- und -6-Infektion

Die Infektionen mit dem HCV-Genotyp 5 und 6 sind in Deutschland sehr selten. Aktuell empfohlene Therapien sind SOF/LDV über 12 Wochen (hier existieren gute Daten insbesondere für den Genotyp 5 [2]), SOF/VEL über 12 Wochen [20] oder GLE/PIB für 8 bis 12 Wochen [6, 30].

### Therapieoptionen bei ausgewählten Patientengruppen Therapieversager

Prinzipiell besteht bei jedem Therapieversager die Indikation zur Re-Therapie. Die Dringlichkeit einer Re-Therapie nach einem DAA-Versagen sollte unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren sowie aktuellen Therapieoptionen geprüft werden [44]. SOF/VEL/VOX ist die erste und einzige Therapiekombination, die zur Re-Therapie von DAA-Versagern in Europa zugelassen ist. Daten der

**Tab. 2.** Empfohlene Erstlinientherapie bei therapie-naiven Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh B/C) gemäß aktueller Leitlinien

HCV-Genotyp (GT)	Therapieregime
GT 1	Sofosbuvir/Velpatasvir + RBV <sup>°</sup> für 12 Wochen*
	Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV <sup>°</sup> für 12 Wochen*
GT 2	Sofosbuvir/Velpatasvir + RBV <sup>°</sup> für 12 Wochen*
GT 3	Sofosbuvir/Velpatasvir + RBV <sup>°</sup> für 12 Wochen*
GT 4	Sofosbuvir/Velpatasvir + RBV <sup>°</sup> für 12 Wochen*
	Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV <sup>°</sup> für 12–24 Wochen*
GT 5/6	Sofosbuvir/Velpatasvir + RBV <sup>°</sup> für 12 Wochen* <sup>#</sup>

<sup>°</sup> Beginn mit niedriger Ribavirin-(RBV-)Dosis (600 mg), falls tolerabel schrittweise Dosissteigerung empfohlen

\* Bei RBV-Intoleranz sollte eine Verlängerung auf 24 Wochen erwogen werden.

<sup>#</sup> Unzureichende Daten für Genotyp 5/6 bei dekompensierter Leberzirrhose vorhanden, Empfehlung basiert auf Studien von Patienten mit kompensierter Leberzirrhose

POLARIS-1- und POLARIS-4-Studien zeigten hohe SVR-Raten unabhängig vom Vorliegen resistenter Virusvarianten („resistance-associated variants“, RAV), sodass eine Resistenztestung vor der Re-Therapie mit diesem Regime nicht notwendig erscheint [10]. Eine entsprechende Resistenztestung kann jedoch nach SOF/VEL/VOX-Versagen erforderlich werden, um eine individuelle Re-Therapie zu ermöglichen. GLE/PIB ist zudem in den USA und Kanada, aber nicht in Europa zur Re-Therapie bei Genotyp-1-DAA-Versagern (basierend auf den Daten der Magellan-1-Studie) zugelassen [40].

### Therapie bei dekompensierter Leberzirrhose

Insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose sollte eine zeitnahe HCV-Eradikation angestrebt werden, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern [36]. Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Profile und daraus resultierenden Sicherheitsbedenken sollten Therapieregime, die Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleos(t)idischen Polymerase-Inhibitoren enthalten, bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C) nicht verwendet werden [37]. Generell sollten alle Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eine antivirale Therapie in erfahrenen Zentren, idealerweise an Lebertransplantationszentren, erhalten.

Bei Betrachtung der in Deutschland aktuell verfügbaren und eingesetzten Therapieoptionen (s. pangenotypische und Genotypen-restringierte Kombinationstherapien) bleiben nur Kombinationen aus Sofosbuvir mit einem NS5A-Inhibitor: SOF/VEL und SOF/LDV mit oder ohne RBV für 12 bis 24 Wochen (Tab. 2).

In der ASTRAL-4-Studie [14] zeigten sich bei den insgesamt 267 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zufriedenstellende SVR-Raten insbesondere bei denen, die mit SOF/VEL + RBV für 12 Wochen (94 %) oder ohne

RBV für 24 Wochen (86 %) behandelt wurden. Bei Patienten, die ohne RBV eine 12-wöchige Therapie erhielten, lag der Eradikationserfolg bei 83 %. Insbesondere Genotyp-3-Patienten profitierten von der zusätzlichen Gabe von RBV. Die SOLAR-1-Studie zeigte zudem eine gute Verträglichkeit und Effektivität bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion, die mit SOF/LDV behandelt wurden (87 % bei 12 Wochen Therapie, 89 % bei 24 Wochen Therapie) [13]. Dabei zeigte die SOLAR-2-Studie, dass insbesondere Patienten mit Genotyp-4-Infektion von einer 24-wöchigen Therapie profitierten (94 % vs. 78 % bei 12 Wochen) [34]. Da SOF/VEL pangenotypisch und in Kombination mit RBV bei allen Genotypen für 12 Wochen eingesetzt werden kann, hat es SOF/LDV in der alltäglichen Praxis weitestgehend ersetzt.

Schwerwiegende Nebenwirkungen und Todesfälle sind selten, werden jedoch unter Therapie bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose beschrieben [13, 14, 48]. Fernandez-Carriol und Kollegen berichteten einen deutlichen Anstieg schwerer Nebenwirkungen bei Patienten mit Child-Pugh-B/C-Zirrhose im Vergleich zu Patienten mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A 50 % vs. Child-Pugh B/C 12 %). Die Sterblichkeit stieg dabei von 0,9 % auf 6,4 %. Insbesondere Patienten mit hohem MELD-Score (≥ 18) schienen ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko zu haben [21]. Die Abwägung, ob ein Patient mit fortgeschrittener Leberzirrhose therapiert werden sollte, wird zusätzlich erschwert, wenn sich der Patient bereits auf einer Warteliste zur Lebertransplantation befindet. Die aktuelle Konsensus-Empfehlung der International Liver Transplantation Society [45] empfiehlt bei Patienten mit dekompensierter Child-Pugh-B/C-Zirrhose und/oder MELD-Score < 20 ohne dringende Transplantationsindikation, eine HCV-Eradikation mit DAAs durchzuführen. Patienten mit fortgeschrittener dekompensierter

Leberzirrhose (MELD-Score > 30) oder Patienten, welche in den nächsten drei Monaten wahrscheinlich lebertransplantiert werden, sollten zunächst keine HCV-Therapie erhalten. Alle anderen Patientengruppen benötigen individuelle Therapiestrategien. In jedem Fall sollte das Vorgehen unbedingt mit dem zugehörigen Lebertransplantationszentrum abgestimmt werden.

### Therapie bei HBV/HCV-Koinfektion

Die HBV/HCV-Koinfektion ist häufig in HBV-endemischen Ländern, insbesondere in Asien. In der westlichen Welt ist sie eher selten anzutreffen [32], dennoch findet sich auch hier eine Seroprävalenz von anti-HBc – als Hinweis auf eine durchgemachte HBV-Infektion – in bis zu 35 % der mit HCV infizierten Patienten [12, 15]. Zwar werden die SVR-Raten der HCV-Therapie durch eine HBV-Koinfektion nicht beeinflusst [26], die Veröffentlichung von insgesamt 29 Fallberichten über eine mögliche HBV-Reaktivierung (HBV-R) unter DAA-Therapie bei Patienten mit aktiver, aber auch durchgemachter Hepatitis B führte zu entsprechenden Warnungen durch die amerikanischen und europäischen Behörden [9, 19]. Zahlreiche Studien haben mittlerweile das Risiko einer HBV-R untersucht [8, 33, 38]. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse wurde das Risiko einer HBV-R bei HBs-Antigen-positiven Patienten auf 24 % geschätzt [35]. Eine HBV-R-assoziierte Hepatitis trat in 9 % der Fälle auf. Insbesondere Patienten mit einer quantifizierbaren HBV-DNA ( $\geq 20$  I.E./ml) zu Beginn der DAA-Therapie hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine HBV-R-assoziierte Hepatitis. Patienten mit durchgemachter HBV-Infektion (HBsAg-negativ/anti-HBc-positiv) hingegen hatten nur ein geringes Risiko für eine HBV-R (1,4 %), ohne dass eine HBV-R-assoziierte Hepatitis beobachtet werden konnte. Aktuell empfehlen die Leitlinien bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion eine Therapie der Hepati-

tis B vor Einleitung einer HCV-Therapie bei allen Patienten mit Therapieindikation zur Hepatitis B [1, 18, 44]. Bei allen anderen koinfizierten Patienten kann eine enge Überwachung oder die prophylaktische Gabe von Tenofovir oder Entecavir erwogen werden. Patienten mit durchgemachter HBV-Infektion sollten engmaschig überwacht werden. Bei einem Anstieg der Transaminasen unter Therapie ist eine HBV-DNA-Testung anzuraten.

### Fazit für die Praxis

Heutzutage zeichnen sich alle aktuell eingesetzten Therapieregime bei Hepatitis C durch eine hohe Effektivität bei gleichzeitig exzellentem Nebenwirkungsprofil aus. Die Therapiedauer beträgt heute in der Regel nur noch 8 bis 12 Wochen, in Einzelfällen 16 Wochen, je nach Vortherapie, Genotyp und Grad der Leberzirrhose. Protease-Inhibitoren sind bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh B/C) kontraindiziert. Diese Patienten sollten an ein Lebertransplantationszentrum angebunden werden. Sofosbuvir-haltige Therapieregime sind bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/m<sup>2</sup>) nicht zugelassen. Vor Therapiebeginn sollten immer die aktuellen Leitlinien, Empfehlungen der Fachgesellschaften und Zulassungstexte der antiviral wirkenden Substanzen und etwaige Interaktionen mit der Komedikation beachtet werden.

### Interessenkonflikterklärung

Außerhalb dieser verfassten Arbeit hat Marcus M. Mücke Reisekostenunterstützungen von AbbVie, Gilead und Intercept, ein Forschungsgrant von Gilead, sowie Honorare für Vortragstätigkeiten von AbbVie erhalten.

### Drug therapy of hepatitis C

Treatment of chronic Hepatitis C virus (HCV) infections has been revolutionized since the development of direct acting antivirals (DAAs). Since the latest approvals of highly effective DAAs in 2016 and 2017, treatment options have radically changed again: Lately, pan-genotypic treatment regimens have become cost-effective for the majority of HCV infected patients. Sustained virologic response rates of greater than 95 % can now be achieved in almost every patient with a minimum of treatment associated side effects. Depending on genotype, treatment experience and severity of liver disease or renal impairment, treatment duration of 8 to 12 weeks is common in most cases.

*Key words:* hepatitis C virus, HCV treatment, direct acting antivirals, liver cirrhosis

### Literatur

1. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org> (accessed 30th Sept, 2017).
2. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:459–64.
3. Abergel A, Loustaud-Ratti V, Di Martino V, Gournay J, et al. A phase 3, French multicenter, open-label study to investigate the efficacy of Elbasvir/Grazoprevir fixed-dose combination for 8 weeks in treatment-naïve HCV GT1b-infected patients with non-severe fibrosis: STREAGER study. *Hepatology* 2017;66:1254A–72A.
4. Afdhal N, Asselah T, Everson G. HCV eradication results in reduction of hepatic venous pressure gradient 48 weeks after end of treatment. Final results



**Dr. med. Marcus M. Mücke** studierte Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und arbeitet als ärztlicher und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. S. Zeuzem). Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen

die Hepatitis C sowie die Komplikationen der Leberzirrhose, im Besonderen die Rolle von Darmbarriere und Infektionen auf das Fortschreiten der Erkrankung.

- of the study of sofosbuvir plus ribavirin in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2016;64:221–2.
5. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–98.
  6. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:417–26.
  7. Bachofner JA, Valli PV, Kroger A, Bergamin I, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* 2017;37:369–76.
  8. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology* 2017;66:27–36.
  9. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: A review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med* 2017;166:792–8.
  10. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134–46.
  11. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S, Gunther R, et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017 Nov 11; pii:S0168–8278(17)32431–5.
  12. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22–6.
  13. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–59.
  14. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–28.
  15. De Maria N, Colantoni A, Friedlander L, Leandro G, et al. The impact of previous HBV infection on the course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3529–36.
  16. Deterding K, Manns MP, Wedemeyer H. Aktuelle Arzneimitteltherapie der Hepatitis C: Sinnvolle Therapiealgorithmen unter Berücksichtigung ökonomischer Aspekte. *Internist* 2018;59:401–9.
  17. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:215–22.
  18. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
  19. FDA Drug Safety Communication. FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. Oct 4, 2016 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm> (Zugriff 08.01.2017).
  20. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–607.
  21. Fernandez Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatology* 2017;65:1810–22.
  22. Finkelmeier F, Dultz G, Peiffer KH, Kronenberger B, et al. Risk of de novo hepatocellular carcinoma after HCV treatment with direct-acting antivirals. *Liver Cancer* 2018;7:190–204.
  23. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062–8.
  24. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–17.
  25. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448–55.
  26. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia ES, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV infection in patients coinfecting with HBV. *Antivir Ther* 2016;21:605–9.
  27. Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, et al. Drug-drug interactions with novel oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort. *Clin Infect Dis* 2016;62:561–7.
  28. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113–22.
  29. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–88.
  30. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263–71.
  31. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, 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.
  32. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101–8.
  33. Liu CH, Liu CJ, Su TH, Fang YJ, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving interferon-free direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C virus infection. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx028.
  34. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685–97.
  35. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:172–80.
  36. Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Managing hepatitis C in patients with the complications of cirrhosis. *Liver Int* 2018;38(Suppl 1):14–20.
  37. Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Special populations: treating hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis and/or advanced renal impairment. *Liver Int* 2017;37(Suppl 1):19–25.
  38. Mücke VT, Mücke MM, Peiffer KH, Weiler N, et al. No evidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection treated with direct-acting antivirals for hepatitis C in a large real-world cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:432–9.
  39. Polaris Observatory HCVC. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–76.
  40. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253–60.
  41. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825–32.
  42. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–13.
  43. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–45.
  44. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012]. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“. *Z Gastroenterol* 2018;56: 756–838.
  45. Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, Gane E, et al. International liver transplantation society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant candidates. *Transplantation* 2017;101:945–55.
  46. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–93.
  47. Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:856–65.
  48. Welker MW, Luhne S, Lange CM, Vermehren J, et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol* 2016;64:790–9.
  49. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut* 2016;65:1861–70.
  50. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Han KH, et al. Sofosbuvir and ledipasvir is associated with high sustained virologic response and improvement of health-related quality of life in East Asian patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2018 Jul 4; doi: 10.1111/jvh.12965.
  51. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354–69.
  52. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1–13.
  53. Zeuzem S. Treatment options in hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:11–21.



# Medikamentöse Therapie der Hepatitis C

## Fragen zum Thema

1. **Arzneimittel bei Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. Welche Aussage ist korrekt?**
  - A. Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN) in Kombination mit Ribavirin (RBV) ist erste Wahl bei chronischer Hepatitis C
  - B. Daclatasvir ist ein NS5B-Polymerase-Inhibitor
  - C. Voxilaprevir richtet sich gegen die NS3/4A-Serinprotease
  - D. Die Endung *-buvir* deutet auf einen NS5A-Protein-Inhibitor hin
2. **Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL). Welche Aussage ist falsch?**
  - A. Die Fixkombination SOF/VEL wurde 2016 in Europa zugelassen
  - B. Drei Tabletten werden einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen
  - C. In der Zulassungsstudie betrug die Rate der anhaltenden Viruskontrolle (SVR) bei den HCV-Genotypen 1 und 2  $\geq 97\%$
  - D. Die Therapie dauert 12 Wochen – unabhängig vom Fibrosestadium
3. **Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB). Welche Aussage ist falsch?**
  - A. Drei Tabletten werden einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen
  - B. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose sollten 12 Wochen behandelt werden
  - C. Genotyp-3-infizierte, therapieerfahrene Patienten sollten 16 Wochen behandelt werden
  - D. Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR)  $< 30 \text{ ml/min/m}^2$  sollen GLE/PIB nicht erhalten
4. **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX). Welche Aussage ist falsch?**
  - A. SOF/VEL/VOX ist für Patienten mit dekompensierter Zirrhose kontraindiziert
  - B. Die Dosierung beträgt eine Tablette täglich, zusammen mit einer Mahlzeit
  - C. Die Therapiedauer beträgt unabhängig vom Zirrhosestatus 12 Wochen
  - D. Die Therapie sollte Patienten vorbehalten werden, die bereits mit direkt wirkenden antiviralen Medikamenten (DAA) vorbehandelt sind
5. **Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV). Welche Aussage ist falsch?**
  - A. Aktuelle Daten des Deutschen Hepatitis-C-Registers zufolge sollte die initiale Viruslast bei  $< 6 \text{ Mio. I.E./ml}$  liegen
  - B. SOF/LDV ist nicht für Patienten mit HCV-Genotyp 2 vorgesehen
  - C. Die Dosierung beträgt einmal täglich eine Tablette
  - D. Bei therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose und mit Genotyp-1-Infektion reichen acht Wochen Therapie
6. **Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR). Welche Aussage ist falsch?**
  - A. Die Fixkombination erreicht hohe SVR-Raten bei Patienten mit Genotyp-1- oder -4-Infektion
  - B. EBR/GZR ist für Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 30 \text{ ml/min/m}^2$ ) nicht empfehlenswert
  - C. Möglicherweise ist für Genotyp-1b-Patienten ohne höhergradige Leberfibrose eine achtwöchige Therapie ausreichend
  - D. Die Dosierung beträgt einmal täglich eine Tablette
7. **Welche Aussage ist falsch? Die akute Hepatitis C ...**
  - A. stellt für gewöhnlich keine Therapieindikation dar
  - B. vom Genotyp 1 kann bei Monoinfizierten effektiv mit SOF/LDV über sechs Wochen behandelt werden
  - C. sollte bei Vorliegen des Genotyps 6 mit SOF/VEL/VOX behandelt werden
  - D. wurde bis 2013, falls erforderlich, mit PEG-IFN therapiert
8. **Chronische HCV-Infektion. Welche Aussage ist falsch (unter Berücksichtigung von Zirrhosestatus, etwaiger Vortherapien, Komedikation, Komorbidität, Resistenzen)?**
  - A. Bei Genotyp 1 kommen prinzipiell alle aufgeführten Kombinationspräparate infrage
  - B. Bei Genotyp 2 kommt u. a. SOF/VEL für 12 Wochen (unabhängig vom Zirrhosestatus) infrage
  - C. Bei Genotyp 3 stehen vier Therapieoptionen zur Verfügung
  - D. Bei Genotyp 4 kommen SOF/VEL für 12 Wochen, SOF/LDV für 12 Wochen, EBR/GZR  $\pm$  RBV für 12 bzw. 16 Wochen oder GLE/PIB für 8–12 Wochen infrage

9. Welche Aussage ist richtig? Zur Therapie bei dekompensierter Leberzirrhose ...

- A. kommen Kombinationen aus Sofosbuvir und einem NS5A-Inhibitor mit oder ohne RBV infrage
- B. kommen für eine zeitnahe Eradikation Protease-Inhibitoren infrage
- C. ist SOF/LDV der Vorzug gegenüber SOF/VEL zu geben
- D. und einem MELD-Score < 20 sollte zunächst keine HCV-Therapie angestrebt werden

10. Welche Aussage zur Hepatitis-C-Therapie ist falsch?

- A. Prinzipiell besteht bei Therapieversagen die Indikation zur Re-Therapie
- B. GLE/PIB ist in Europa zur Re-Therapie bei Genotyp-1-DAA-Versagern zugelassen
- C. HCV-Infektionen sind Hauptverursacher chronischer Lebererkrankungen
- D. Vor Therapiebeginn sollten aktuelle Leitlinien, Empfehlungen der Fachgesellschaften und Zulassungstexte der DAAs beachtet werden



**Zertifizierte Fortbildung online**

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen?  
Die Fragen können Sie online vom 1. November bis zum 15. Dezember 2018  
beantworten unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de), Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 1-2/2019

Auflösung aus Heft 9/2018: 1B, 2A, 3C 4C, 5D, 6A, 7B, 8B, 9C, 10B

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2018/003; 1.1.2018–15.1.2019) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Weitere Informationen unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de).

