

Aktuelle Empfehlung der DGVS zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Christoph Sarrazin¹, Thomas Berg², Heiner Wedemeyer³, Stefan Mauss⁴, Matthias Dollinger⁵, Michael Manns³, Stefan Zeuzem¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Med. Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

²Sektion Hepatologie; Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig

³Medizinische Hochschule Hannover

⁴Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie, Düsseldorf

⁵Universitätsklinikum Ulm

Interessenskonflikte:

Christoph Sarrazin	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbott, Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Roche, Vertex. Klinische Studien bzw. Forschungsunterstützung von Abbott, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Qiagen, Roche, Siemens.
Thomas Berg	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Merck/MSD, Roche, Vertex. Klinische Studien bzw. Forschungsunterstützung von Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Novartis, Roche, Vertex.
Heiner Wedemeyer	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbott, Abbvie, Achillon, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, MSD-Merck, Roche. Forschungsunterstützung von Abbott, Gilead, Janssen, Roche.
Stefan Mauss	Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, Boehringer-Ingelheim, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche.
Matthias Dollinger	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Bayer, BMS, Falk, Gore, Roche. Klinische Studien bzw. Forschungsunterstützung von Bayer, Novartis, Roche.
Michael Manns	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GlaxoSmithKline, Idenix, Janssen, Merck, Novartis, Roche Klinische Studien und Forschungsunterstützung von BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck, Novartis, Roche.
Stefan Zeuzem	Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Idenix, Janssen, Merck/MSD, Novartis, Roche, Santaris, Vertex. Durchführung klinischer Studien mit Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Novartis, Roche, Santaris, Vertex.

Präambel

Mit der Zulassung des nukleosidischen NS5B Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir kommt es zu einer wichtigen Erweiterung des Spektrums der Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV) Infektion. Neben einer Verbesserung der dauerhaften virologischen Ansprechraten bei gleichzeitig verkürzter Therapiedauer beim HCV Genotyp 1 und einer ersten Interferon-freien Therapiemöglichkeit, steht nun erstmals auch für Patienten mit einer Genotyp 2-6 Infektion eine direkt antivirale Therapie zur Verfügung.

Vor dem Hintergrund einer damit möglichen kürzeren und nebenwirkungsärmeren Therapie kann eine Triple-Therapie mit den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir nicht mehr als Standardtherapie empfohlen werden.

Die folgenden Empfehlungen sind bis zur Zulassung weiterer Therapiemöglichkeiten gültig und werden im Verlauf mit der Verfügbarkeit neuer Substanzen zeitnah aktualisiert werden.

Aktuell und in naher Zukunft zur Verfügung stehende Medikamente

Zugelassene Medikamente

Aktuell stehen folgende Medikamente zur Therapie der Hepatitis C mit entsprechenden Wirkungsspektren zur Verfügung:

PEG-Interferon alfa: Zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV Genotypen

Ribavirin: Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV Genotypen

Sofosbuvir: Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV Genotypen

Telaprevir: Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für den HCV Genotyp 1

Boceprevir: Als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für den HCV Genotyp 1

Zu erwartende weitere Medikamente / Therapiemöglichkeiten

Im laufenden Jahr ist mit der Zulassung der Protease-Inhibitoren Simeprevir (voraussichtlich April/Mai) und Faldaprevir als auch des NS5A Inhibitors Daclatasvir (voraussichtlich August/September) zu rechnen. Mit diesen weiteren Substanzen werden sich die Therapiemöglichkeiten nochmals erweitern und erste Interferon-freie Therapiekombinationen für alle Genotypen und Vortherapien noch im Laufe des Jahres 2014 ermöglichen.

Ende 2014 / Anfang 2015 werden voraussichtlich weitere Interferon-freie Kombinationstherapien (Sofosbuvir plus Ledipasvir; ABT450r + ABT267 + ABT333 +/-

Ribavirin) mit hoher Wirksamkeit bei der Erst- als auch der Re-Therapie von PEG-Interferon / Ribavirin als auch Triple-Therapieversagern folgen.

Grundsätzlich sollte daher bei der Beratung eines Patienten mit chronischer Hepatitis C die in Kürze zu erwartenden weiteren Medikamentenzulassungen berücksichtigt werden.

Indikation zur Therapie

Die chronische Hepatitis C stellt grundsätzlich eine Indikation zur antiviralen Therapie dar.

Aufgrund der zu erwartenden interferon-freien Therapieoptionen kommt der Abschätzung der Dringlichkeit einer antiviralen Therapie zusammen mit den potentiellen Nebenwirkungen und Erfolgchancen als auch dem Patientenwunsch in vielen Fällen eine hohe Bedeutung zu.

- Bei Patienten mit einer Genotyp 2 Infektion und aktuell bereits verfügbarer interferon-freier Therapie ist keine wesentliche Steigerung der Heilungsraten (SVR) oder der Verträglichkeit durch die Zulassung weiterer Substanzen zu erwarten.
- Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1, 3-6 Infektion und fehlender Leberzirrhose sollte auf Grund der guten Verträglichkeit und den zu erwartenden hohen Erfolgswahrscheinlichkeiten die Verfügbarkeit von interferon-freien Therapieoptionen in naher Zukunft bedacht werden.

Empfehlungen für eine aktuelle antivirale Therapie:

Ersttherapie:

Ersttherapie Genotyp 1, 4-6:

- *Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib)*

Erläuterung:

Hier liegt eine Zulassung auf der Grundlage von Phase 2/3 Studiendaten mit hohen SVR-Raten (ca. 90%) vor (1, 2). Auch für Patienten mit kompensierter Leberzirrhose konnten hohe SVR-Raten (ca. 80%) erzielt werden (1). Eine Therapieverlängerung führte in Phase 2 Studien zu keinem Vorteil bei therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose (2). Die Triple-Therapie mit PEG-IFN, Ribavirin und SOF über 12 Wochen ist daher die empfohlene Therapie für diese Patientengruppe.

Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen wie es nach der Zulassung für Patienten mit negativ prädiktiven Faktoren möglich wäre, sollte bei fehlender Studiendatenlage nicht durchgeführt werden.

Ersttherapie Genotyp 2:

- *Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib)*

Erläuterung:

Hier liegt eine Zulassung für 12 Wochen Therapiedauer auf der Grundlage von mehreren Phase 3 Studien mit hohen SVR-Raten (ca. 90%) vor (1, 3).

Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen wie es in der Zulassung für Patienten mit negativ prädiktiven Faktoren möglich wäre, sollte bei fehlenden Studiendaten nicht durchgeführt werden.

Hohe SVR Raten werden für den Genotyp 2 auch mit einer dualen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin erzielt (70-90%). Jedoch ist die Therapiedauer länger (16-24 Wochen) und die Behandlung nebenwirkungsreicher (4).

Ersttherapie Genotyp 3 :

- *Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib) oder Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*

Erläuterung:

Hier liegt eine Zulassung sowohl für eine Dreifachtherapie mit PEG-IFN, Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen als auch für eine duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen vor.

In den entsprechenden Studie mit der Triple-Therapie wurde jeweils eine kleine Zahl therapie-naiver nicht-zirrhotischer bzw. vor-therapierter Patienten behandelt (5). In den größeren Studie zur interferon-freien dualen Therapie wurden therapie-naive als auch therapieerfahrene Patienten untersucht (1, 3, 6, 7). Ein direkter Vergleich im Rahmen einer prospektiv, randomisierten Studie liegt nicht vor.

Auf der Grundlage der Patientencharakteristika zeigt sich insgesamt eine Gleichwertigkeit der Triple-Therapie mit der IFN-freien Therapie bei allen therapie-naiven Patienten sowie bei der Re-Therapie von nicht-zirrhotischen Patienten. Hier kann zwischen den beiden Therapieoptionen auf der Grundlage der Interferonverträglichkeit gewählt werden.

Patienten mit einer Leberzirrhose scheinen dagegen bei kleinen Patientenzahlen möglicherweise von einer Interferon-haltigen Triple-Therapie im Vergleich zur längeren Interferon-freien Therapie zu profitieren (SVR 83% versus 61%), so dass aktuell bei entsprechender Verträglichkeit die Triple-Therapie über 12 Wochen empfohlen wird (1, 5).

Daten für eine höhere Effektivität bei Verlängerung der Triple-Therapie auf 24 Wochen liegen nicht vor, so dass die Therapieverlängerung nicht empfohlen werden kann.

Hohe SVR Raten werden für den Genotyp 3 auch mit einer dualen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin erzielt insbesondere wenn bereits nach 4 Wochen Behandlung keine HCV RNA mehr nachweisbar ist (70-90%) (4). Für Patienten mit fehlender HCV RNA Negativität nach 4 Wochen müsste aufgrund der niedrigen zu erwartenden SVR Raten dann auf eine Sofosbuvir-basierte Triple-Therapie gewechselt werden. Für Patienten mit nicht nachweisbarer HCV RNA nach 4 Wochen und fehlender Leberzirrhose liegt die empfohlene Therapiedauer bei einer relativ kleinen Subgruppe von Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<800.000 IU/ml) bei 16 Wochen ansonsten bei 24 Wochen.

Re-Therapie nach Versagen von (PEG)-Interferon / Ribavirin:

Re-Therapie Genotyp 1, 4-6:

- *Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad V)*

Erläuterung:

Eine Studie zur Re-Therapie mit der Triple-Therapie aus Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen wurde lediglich bei Patienten mit einer HCV Genotyp 2/3 Infektion durchgeführt und war mit hohen SVR Raten assoziiert

(>80%) (5). Grundsätzliche Überlegungen zur hohen Effektivität der Triple-Therapie bei therapie-naiven Patienten (>90% SVR), bei denen ja Patienten inkludiert waren, die auf eine duale Kombinationstherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin einen Relapse oder Non-Response erlitten hätten, erlauben einen indirekten Rückschluss auch auf eine Effektivität der Sofosbuvir-basierten Triple-Therapie bei PEG-IFN/Ribavirin Therapieversagern (1, 2, 7). Allerdings ist zu vermuten, dass Patienten mit einem Null-Response auf PEG-Interferon / Ribavirin am wenigsten von der Re-Therapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin profitieren, da hier die additiven Effekte der Kombination aus direkt antiviraler und konventioneller Therapie am geringsten ausgeprägt sind. Die SVR Rate von Null-Respondern auf eine Sofosbuvir / Ribavirin Kombinationstherapie lagen in einer kleinen Studie mit 10 Patienten bei 10% (8).

Da im Laufe des Jahres voraussichtlich Interferon-freie Therapieoptionen für diese Patientengruppe mit hohen SVR Raten in klinischen Studien (>90%) zur Verfügung stehen werden (9, 10), sollte eine Triple-Therapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin nur bei entsprechender Dringlichkeit (z.B. Zirrhose, extrahepatische Manifestationen u.a.) jetzt durchgeführt werden.

Für eine Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen zur Steigerung der SVR-Raten bei Patienten mit negativen Prädiktoren liegen keine klinischen Daten vor, so dass dieses Vorgehen nicht allgemein empfohlen wird.

Re-Therapie Genotyp 2:

- *Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib)*

Erläuterung:

Hier liegt eine Zulassung für die 12-wöchige interferon-freie Therapie auf der Grundlage von Phase 3 Studiendaten mit hohen SVR-Raten (>90%) vor (3, 6). Bei Patienten mit Leberzirrhose scheint ein leicht erhöhtes Relapse-Risiko zu bestehen (SVR 60%). Durch eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen, konnte eine Steigerung der SVR-Rate von 60 auf 78% bei diesen Patienten erreicht werden, so dass in diesem Fall eine Therapie über 16 Wochen erwogen werden kann. Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine interferon-haltige

Sofosbuvir-basierte Triple-Therapie für 12 Wochen mit einer SVR-Rate von 93% durchgeführt werden (5).

Für eine generelle Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei negativen Prädiktoren liegen keine Studiendaten vor, so dass dieses Vorgehen nicht empfohlen werden kann.

Re-Therapie Genotyp 3:

- *Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib) oder Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*

Erläuterung:

Im Rahmen einer kleinen Studie mit der interferon-haltigen Triple-Therapie über 12 Wochen konnten 83% der Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose geheilt werden, so dass diese Behandlung bei Interferonverträglichkeit empfohlen wird (5).

Alternativ kann bei entsprechender Unverträglichkeit eine interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen durchgeführt werden, mit der 87% der Patienten bei fehlender Leberzirrhose eine SVR erreichten (6). Bei Patienten mit Leberzirrhose lag die Heilungsrate mit 60% deutlich niedriger. Hier ist eine Effektivität bei längerer Behandlung als 16 Wochen bislang nicht gesichert (3).

Re-Therapie nach Versagen einer Triple-Therapie mit Telaprevir/Boceprevir:

Triple-Therapieversager Genotyp 1:

- *Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad V)*

Erläuterung:

Daten aus klinischen Studien zur Triple-Therapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für diese Patientengruppe liegen nicht vor.

Grundsätzlich ist bei einem virologischen Versagen auf eine Telaprevir/Boceprevir-basierte Triple-Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer fehlenden

Sensitivität des Patienten gegenüber PEG-Interferon alfa (und Ribavirin) auszugehen. Bei einer Re-Therapie könnte daher eine funktionelle Monotherapie mit Sofosbuvir mit einem hohen Risiko für einen Rückfall nach Therapieende resultieren. Die SVR Rate bei einer Sofosbuvir / Ribavirin Kombinationstherapie über 12 Wochen bei Null-Respondern auf PEG-Interferon / Ribavirin lag bei 10% (8).

Für eine Interferon-freie Therapie aus einer Kombination der direkt antiviralen Substanzen Sofosbuvir, Telaprevir, Boceprevir und Ribavirin liegen keine Daten vor, so dass dieses Vorgehen nicht empfohlen werden kann.

Bei fehlenden viralen Resistenzen gegenüber dem NS3 Protease-Inhibitor Simeprevir sind hohe SVR Raten mit einer Kombinationstherapie mit Sofosbuvir in Analogie zu nicht Telaprevir/Boceprevir vorbehandelten Patienten zu vermuten (10). Eine entsprechende Resistenztestung kann ggf. durchgeführt werden (kostenfrei im Labor der Med. Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt).

Für Daclatasvir liegen in Kombination mit Sofosbuvir Studiendaten für Patienten mit Therapieversagen von Boceprevir oder Telaprevir vor, die SVR Raten von über 90% erzielt haben (9). Vor diesem Hintergrund ist in der Regel für diese Patientengruppe ein Zuwarten bis zur Zulassung von Daclatasvir sinnvoll.

Besondere Patientengruppen

Interferon-intolerante Patienten bzw. Patienten mit Kontraindikationen für Interferon alfa:

IFN-Intoleranz/KI Genotyp 1-6:

- *Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 bis 24 Wochen*

Erläuterung

Genotyp 1 und 4 (Evidenzgrad IIb)

Bei therapie-naiven Patienten mit einer Genotyp 1 und 4 Infektion wurden kleinere Studien mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin durchgeführt. Bei einer Ersttherapie mit Patienten mit einem Genotyp 1 bzw. 4 für 12 Wochen konnten SVR-Raten von 53-84% erreicht werden (8, 11, 12). Bei Patienten mit

Leberzirrhose und / oder Re-Therapie nach Non-Response auf PEG-Interferon und Ribavirin waren die SVR Raten deutlich niedriger. Durch eine Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen konnten bei sehr kleinen Patientenzahlen beim Genotyp 1 (Ersttherapie) bzw. 4 (Erst- und Re-Therapie) die SVR Raten gesteigert werden (68-100%) (12, 13). Bei Non-Respondern auf eine Vortherapie liegen keine Daten zu einer 24-wöchigen Sofosbuvir / Ribavirin Therapie vor. Bei 12-wöchiger Therapie lag die SVR Rate bei 10%.

Vor dem Hintergrund der zu erwartenden Zulassung von interferon-freien hochwirksamen Therapieregimen in naher Zukunft kann daher insgesamt nur bei entsprechend hoher Dringlichkeit bei einer Genotyp 1 bzw. 4 Infektion eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen durchgeführt werden.

Genotyp 2 (Evidenzgrad Ib)

Für Patienten mit einer Genotyp 2 Infektion stellt die Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen auf der Grundlage der entsprechenden Zulassungsstudien die empfohlene Standardtherapie dar (1, 3).

Genotyp 3 (Evidenzgrad Ib)

Beim Genotyp 3 stellt die Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin auf der Grundlage entsprechender Zulassungsstudien mit einer Dauer von 24 Wochen eine Alternative gegenüber der IFN-basierten Therapie dar (s.o.) (6).

Genotyp 5 und 6 (Evidenzgrad V)

Für die HCV Genotypen 5 und 6 sind aufgrund des pangenotypischen Wirkungsprofils des nukleosidischen Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir ähnliche Daten zu vermuten. Es liegen jedoch keine klinischen Studiendaten für Interferon-freie Therapien vor, so dass eine entsprechende Therapie nur bei hoher Dringlichkeit im Einzelfall empfohlen werden kann

Für eine Kombination von Sofosbuvir mit Telaprevir oder Boceprevir liegen keine Daten vor. Diese Therapie sollte daher nicht durchgeführt werden.

Für eine Kombinationstherapie von Sofosbuvir mit Simeprevir oder Daclatasvir mit und ohne Ribavirin über 12 Wochen wurden in kleinen Studien sehr hohe SVR Raten (ca. 90%) erreicht. Dabei ist die Wirksamkeit von Simeprevir auf die HCV Genotypen 1, 4 und 6 beschränkt, während für Daclatasvir eine Effektivität bei den HCV Genotypen 1, 2 und 3 nachgewiesen wurde.

HIV/HCV Koinfektion Genotyp 1-6:

- *Die antivirale Therapie sollte analog zu den Empfehlungen bei HCV monoinfizierten Patienten durchgeführt werden (Evidenzgrad IIb)*

Erläuterung

Zur Therapie der HIV/HCV-Koinfektion liegt eine Studie mit einer IFN-freien Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin vor. Hierbei fanden sich SVR Raten für den HCV-Genotyp 1 von 76% bei 24 Wochen Therapie, beim Genotyp 2 von 88% bei 12 Wochen Therapie, und beim Genotyp 3 von 67% bei 12 Wochen Therapie (14). Diese SVR Raten sind vergleichbar mit der Effektivität bei der HCV-Monoinfektion.

Zur Triple-Therapie mit PEG-Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir liegen nur Daten von einer kleinen monozentrischen Studie vor, die ebenfalls im Wesentlichen die Ergebnisse für HCV mono-infizierte Patienten bestätigt (15).

Deshalb kann bei entsprechender Dringlichkeit je nach Interferon-Verträglichkeit eine Interferon-freie bzw. -haltige Therapie mit Sofosbuvir empfohlen werden.

Therapie vor und nach Lebertransplantation

Therapie vor und nach Lebertransplantation

- *Alle Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet sind, sollten bis zur Transplantation mit Sofosbuvir plus Ribavirin behandelt werden (Evidenzgrad IIb)*
- *Patienten mit chronischer Hepatitis C nach Lebertransplantation sollten je nach Verträglichkeit eine Interferon-haltige oder -freie antivirale Therapie mit Sofosbuvir erhalten (Evidenzgrad V)*

Erläuterung

In einer Studie zum Einsatz einer Therapie von Sofosbuvir und Ribavirin bis zur Lebertransplantation konnte die Virusreplikation bei allen Patienten effektiv supprimiert werden. Bei 62% der Patienten wurde zudem eine Re-Infektion nach Transplantation verhindert (16). Für die Gabe nach Lebertransplantation liegen nur

wenige Erfahrungen vor (17). Medikamenteninteraktionen sind zu prüfen und Daten zu Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR) liegen bisher nicht vor. Eine Therapie sollte in jedem Fall in enger Kooperation mit einem erfahrenen Lebertransplantationszentrum durchgeführt werden.

Insgesamt wird bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis C auf der Liste zur Lebertransplantation eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin bis zur Transplantation empfohlen. Für Patienten mit chronischer Hepatitis C nach Lebertransplantation steht grundsätzlich eine interferon-haltige Sofosbuvir Triple-Therapie sowie die duale Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin je nach Interferon-Verträglichkeit zur Verfügung.

Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen

Das Nebenwirkungsprofil von Sofosbuvir ist sehr günstig. In klinischen Studien konnten keine wesentlichen spezifischen Nebenwirkungen von Sofosbuvir nachgewiesen werden, die über die bekannten Nebenwirkungen der Kombinationspartner PEG-Interferon bzw. Ribavirin hinausgingen. Insbesondere sind im Vergleich zu den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir bzw. Simeprevir keine spezifischen Nebenwirkungen im Bereich Anämie, Haut oder einer Erhöhung des indirekten Bilirubins aufgefallen.

Auch das Medikamenteninteraktionspotential von Sofosbuvir ist wesentlich günstiger als bei den Protease-Inhibitoren. Allerdings sind einzelne Medikamenteninteraktionen zu beachten, die der Produktinformation entnommen werden können (Sofosbuvir ist Substrat von P-Glykoprotein, so dass es zu einer Abschwächung der Sofosbuvirkonzentration unter der Gabe von Analeptika, Antikonvulsiva, bestimmten Antibiotika und Johanniskraut kommen kann).

Sofosbuvir sollte nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (<30ml/min eGFR) eingesetzt werden, da die Metabolite renal eliminiert werden und keine Daten zur Dosisanpassung vorliegen.

Referenzen

1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013 May 16;368(20):1878-1887.
2. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients

- with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013 Jun 15;381(9883):2100-2107.
3. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013 May 16;368(20):1867-1877.
 4. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on the Management of HCV Infection. *Z Gastroenterol* 2010 Feb;48(2):289-351.
 5. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PEG-IFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the Lonestar-2 study. *Hepatology* 2013;58(suppl):LB-4.
 6. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the Valence trial. *Hepatology* 2013;58(suppl):1085A.
 7. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013 May;13(5):401-408.
 8. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013 Jan 3;368(1):34-44.
 9. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014 Jan 16;370(3):211-221.
 10. Jacobson IM, Ghalid R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski MS, et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir plus sofosbuvir with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naive and prior null-responder patients: the Cosmos study. *Hepatology* 2014;58(suppl):LB-3.
 11. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Aug 28;310(8):804-811.
 12. Ruane PJ, Ain D, Riad J, Meshrekey R, Stryker R, Wolfe P, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry. *Hepatology* 2013;58(suppl):1090A.
 13. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Ross SJ, Symonds WT, et al. Once-daily sofosbuvir plus ribavirin given 12 or 24 weeks in treatment-naive patients with HCV infection: the Quantum study. *J Hepatol* 2013;58((suppl 1)):845A.
 14. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1,

- 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (Photon-1). *Hepatology* 2013;58(suppl):313A.
15. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, Shen G, Symonds B, McHutchison J, et al. Sofosbuvir and peginterferon alfa-2a/ribavirin for treatment-naive genotype 1-4 HCV-infected patients who are coinfecting with HIV. *Infectious Disease Week 2014* 2014;Abstract 2014.
 16. Curry MP, Forns X, Chung R, Terrault N, Brown R, Fenkel JM, et al. Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology* 2013;58(suppl):314A.
 17. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Curry MP, Kwo P, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of established recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2013;58(suppl):LB-2.