

Aktuelle Strategien zur Therapie der Hepatitis C

Christian M. Lange, Frankfurt

In den letzten Jahren kam es zu einer revolutionären Erweiterung des medikamentösen Repertoires zur Therapie der Hepatitis C. Dank der Zulassung der direkt-antiviral wirksamen Arzneimittel Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir und der bevorstehenden Zulassung weiterer potenter Substanzen, kann heute das Hepatitis-C-Virus (HCV) bei den allermeisten infizierten Patienten dauerhaft eliminiert werden. In dieser Übersicht fassen wir die aktuellen Therapieempfehlungen, die Kombinationstherapien mit und ohne pegyliertes Interferon alfa umfassen, zusammen.

Arzneimitteltherapie 2015;33:4–11.

Das Hepatitis-C-Virus (HCV)

Die chronische Hepatitis C ist eine der wichtigsten chronischen Infektionskrankheiten, die weltweit etwa 170 Millionen Menschen betrifft [35]. Die chronische Hepatitis C ist besonders häufig in Teilen Afrikas und Asiens, wohingegen die Prävalenz der Hepatitis C in den meisten Gebieten Europas und Amerikas geringer ist (0,5–2%) [35]. Allerdings wissen auch in Europa viele infizierte Patienten nicht um ihre Erkrankung und entgehen so einer adäquaten Therapie der Hepatitis C [43]. Insbesondere für eine, mittlerweile zumindest theoretisch denkbare, vollständige Eradikation der Hepatitis C müssten daher auch in Deutschland wesentlich umfangreichere Screening-Untersuchungen durchgeführt werden.

Nach akuter Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) kommt es bei etwa 30% der infizierten Patienten zur spontanen Viruselimination, wohingegen die übrigen Patienten eine chronische Hepatitis C entwickeln [35]. Auch wenn die chronische Hepatitis C sehr variabel verläuft, ist sie weltweit eine der führenden Ursachen der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen. Die Zeitdauer von der Infektion mit dem HCV bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose schwankt im Allgemeinen zwischen 10 bis 50 Jahren, wobei Kofaktoren wie einem erhöhten Alkoholkonsum eine große Bedeutung zukommt [21].

Das HCV ist ein einzelsträngiges RNA-Virus der *Flaviviridae*-Familie, das erstmals 1989 als Erreger der non-A-, non-B-Hepatitis beschrieben wurde [4]. Auch für therapeutische Belange ist eine Unterscheidung in mindestens sechs HCV-Genotypen (1–6) und zahlreiche Subtypen (a, b, c, etc.) wichtig, die sich in $\geq 30\%$ beziehungsweise $\geq 10\%$ ihrer RNA-Sequenz voneinander unterscheiden [31]. Das Genom des HCV kodiert für ein großes Polyprotein, das die HCV-Strukturproteine Core, E1 und E2 sowie die Nicht-Strukturproteine p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B enthält [31]. Das Core-Protein bildet das HCV-Nukleocapsid, das E1 und E2, die Rezeptoren für den viralen Zelleintritt, auf sei-

ner Oberfläche trägt [46]. Die nichtstrukturellen Proteine sind in erster Linie essenzielle Enzyme für den HCV-Lebenszyklus [30]. Diese kodierenden Bereiche des HCV-Genoms werden von nichttranslatierten Abschnitten umschlossen (die sogenannten HCV 5' und 3' untranslated regions, UTR), die an der HCV-RNA-Translation beteiligt sind [28, 34]. Mittlerweile wurden gegen fast alle dieser viralen Strukturen spezifische pharmakologische Inhibitoren, sogenannte *directly acting antiviral agents* (DAA) entwickelt, von denen in den letzten Jahren eine Vielzahl in klinischen Studien geprüft wurde (Abb. 1) [21]. Als besonders bedeutsam haben sich mittlerweile Inhibitoren der HCV-NS3/4A-Protease, des HCV-NS5A-Proteins und der HCV-NS5B-Polymerase herauskristallisiert. Die aktuell in Deutschland zugelassenen oder vor der Zulassung stehenden DAA werden unten im Detail dargestellt.

Diagnostik der HCV-Infektion

Zur Diagnostik der HCV-Infektion kommen serologische Verfahren sowie Methoden des Nachweises viraler Nukleinsäuren zum Einsatz. Wird eine chronische Hepatitis C vermutet, genügt zunächst die Suche nach Antikörpern, die gegen das Hepatitis-C-Virus gerichtet sind [40]. Moderne Tests haben hier eine Sensitivität von über 99%. Der Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern sollte eine Messung der HCV-RNA nach sich ziehen, da nur so eine aktive Hepatitis C von einer ausgeheilten Hepatitis C (oder einem falsch-positiven Testergebnis) unterschieden werden kann. Falls eine akute Hepatitis C vermutet wird, sollte neben der serologischen Diagnostik direkt die HCV-RNA gemessen werden (im Zweifel seriell, da die Viruslast initial fluktuieren kann), da Antikörper gegen HCV erst mehrere Wochen nach Infektion nachweisbar sind [40].

Dr. Christian M. Lange, Medizinische Klinik 1, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: Christian.Lange@kgu.de

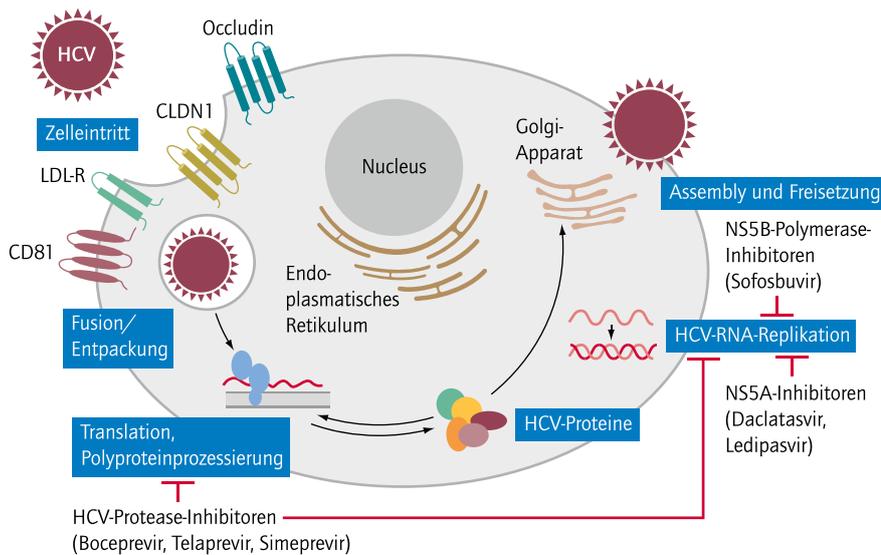


Abb. 1. Schematische Darstellung des HCV-Lebenszyklus mit etablierten therapeutischen Angriffspunkten; CLDN1: claudin-1; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDL-R: low density lipoprotein receptor; SR-B1: scavenger receptor B1

Der quantitative und qualitative Nachweis von HCV-RNA ist auch vor, während und nach einer antiviralen Therapie von großer Bedeutung, da hiermit frühzeitig ein Therapieversagen erkannt werden kann [40]. Von einer Heilung der Hepatitis C wird im Allgemeinen gesprochen, wenn 24 Wochen (oder nach neueren Definitionen 12 Wochen) nach Therapieende keine HCV-RNA im Blut mit einem hochsensitiven Testverfahren nachweisbar ist (sogenannte SVR, sustained virologic response) [40]. Die HCV-RNA wird heutzutage im Wesentlichen PCR-basiert quantifiziert, es gibt jedoch auch andere Verfahren wie die sogenannte Transcription-mediated Amplification (TMA) oder die Branched DNA Hybridization (bDNA-Assays) (Zusammenfassung in Tab. 1). Neben der Quantifizierung der HCV-RNA ist die exakte Bestimmung des HCV-Genotyps (und eventuell Subtyps) vor Therapieeinleitung von wesentlicher Bedeutung, da sich auch moderne Therapieregime wesentlich in ihrer Wirk-

samkeit gegen die einzelnen HCV-Genotypen unterscheiden [21].

Verfügbare Arzneimittel zur Therapie der Hepatitis C

Momentan (Stand November 2014) sind in Deutschland Peginterferon alfa (PEG-IFN- α ; Pegasys[®] und PegIntron[®]), Ribavirin sowie die Protease-Inhibitoren Telaprevir (Incivo[®]), Boceprevir (Victrelis[®]), Simeprevir (Olysio[®]), die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir (Daklinza[®]) und Ledipasvir (Harvoni[®], Kombination mit Sofosbuvir) sowie der nukleosidische NS5B-Inhibitor Sofosbuvir (Sovaldi[®]) zur Therapie der Hepatitis C zugelassen. Die Vielfachkombinationstherapie bestehend aus dem NS3/4A-Inhibitor Paritaprevir/r (Ritonavir-geboostet), dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir und dem nichtnukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir steht kurz vor der Zulassung

(Tab. 2). Mit PEG-IFN- α kann eine immunologisch vermittelte Elimination des HCV erreicht werden [6]. Ribavirin, ein Nukleosid-Analogon mit Aktivität gegen verschiedene Viren, hat als Monotherapie keinen relevanten Einfluss auf die HCV-Viruslast, kann in Kombinationstherapien aber die Wirksamkeit sowohl von PEG-IFN- α als auch von verschiedenen DAA wesentlich steigern [6]. Die Mechanismen der Ribavirin-Wirkung sind wahrscheinlich vielfältig und nicht vollständig aufgeklärt. Im Gegensatz zu PEG-IFN- α und Ribavirin wirken DAA zielgerichtet gegen spezifische Proteine (oder andere Bestandteile) des HCV. Mit Ausnahme von Sofosbuvir, das eine uneingeschränkte Zulassung zur Therapie der Hepatitis C hat, bestehen für die anderen DAA die weiter unten aufgeführten Einschränkungen für bestimmte Patientengruppen.

Die ehemalige Standardtherapie der Hepatitis C, eine nebenwirkungsreiche und langwierige Kombinationstherapie aus PEG-IFN- α und Ribavirin, führte bei 40 bis 50% aller HCV-Genotyp-1-Patienten nach 48-wöchiger Therapie sowie bei 70 bis 90% aller HCV-Genotyp-2- und -3-Patienten nach 24-wöchiger Therapie zu einer dauerhaften Viruselimination [21]. Die Hinzunahme eines DAA zu PEG-IFN- α und Ribavirin im Rahmen einer Dreifachtherapie kann zu einer deutlichen Steigerung der Heilungsraten und teilweise Reduktion der Therapiedauern führen [21]. Telaprevir und Boceprevir waren die ersten DAA, die 2011 zur Therapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen wurden. Eine Monotherapie mit

Tab. 1. Kommerziell verfügbare Assays zum Nachweis von HCV-RNA

Assay	Hersteller	Verfahren	Zulassungsstatus
Qualitative HCV-RNA-Messung			
Amplicor [™] HCV 2.0	Roche Molecular Systems	PCR	FDA, CE
Versant [™] HCV	Siemens Medical Solutions Diagnostics	TMA	FDA, CE
Quantitative HCV-RNA-Messung			
Amplicor [™] HCV Monitor 2.0	Roche Molecular Systems	PCR	CE
HCV SuperQuant [™]	National Genetics Institute	PCR	
Versant [™] HCV RNA 3.0	Siemens Medical Solutions Diagnostics	bDNA	FDA, CE
Cobas AmpliPrep/High pure system/Cobas [®] TaqMan [®]	Roche Molecular Systems	Real-Time PCR	FDA, CE
Abbott RealTime [™] HCV	Abbott Diagnostics	Real-Time PCR	FDA, CE
Artus HCV QS-RGQ assay	Qiagen	Real-Time PCR	CE
Versant [™] HCV 1.0 kPCR assay	Siemens	Real-Time PCR	CE

CE: Conformité Européenne (d. h. verkehrsfähig im europäischen Wirtschaftsraum); FDA: Food and Drug Administration; HCV: Hepatitis-C-Virus; PCR: polymerase chain reaction

Tab. 2. Empfohlene Kombinationstherapien für die verschiedenen HCV-Genotypen (GT)

Therapie	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
PEG-Interferon + RBV + Sofosbuvir	x	(x)	x	x	x	x
PEG-Interferon + RBV + Simeprevir	(x)			(x)		
Sofosbuvir + RBV		x	x	(x)	(x)	(x)
Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV	(x)			(x)		
Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV	x	(x)	x	x	(x)	(x)
Sofosbuvir + Ledipasvir ± RBV	x	(x)	x	x	(x)	(x)
Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir + RBV	x			x		

Teilweise bestehen Einschränkungen des formalen Zulassungsstatus. Beispielsweise sind Sofosbuvir plus Daclatasvir oder Sofosbuvir plus Ledipasvir bei HCV-Genotyp-3-Patienten nur nach vorausgegangenem Therapieversagen oder bei Vorliegen einer Leberzirrhose zugelassen.

GT: Genotyp; PEG: Pegyliert; RBV: Ribavirin

Telaprevir und Boceprevir (sowie mit den meisten anderen DAA) ist wegen einer raschen Resistenzentwicklung und damit verbundenem Therapieversagen nicht möglich [21]. Eine Telaprevir- oder Boceprevir-basierte Dreifachtherapie führt jedoch zu etwa 20% höheren SVR-Raten als PEG-IFN- α und Ribavirin allein [21]. Angesichts neuerer Substanzen, die noch potenter und wesentlich nebenwirkungsärmer als diese ersten DAA sind, werden Telaprevir und Boceprevir heutzutage nicht mehr zur Therapie der Hepatitis C eingesetzt.

Simeprevir

Mit Simeprevir steht ein neuerer Protease-Inhibitor zur Verfügung, der im Vergleich zu Telaprevir und Boceprevir wesentlich besser verträglich ist und der nur einmal täglich verabreicht werden muss [9, 14, 29].

Gelegentlich wurden unter Simeprevir-Therapie Bilirubin-Erhöhungen beobachtet [9, 14, 29]. Simeprevir interagiert mit dem Cytochrom-P450-System und kann zu erheblichen Arzneimittelinteraktionen führen, die unbedingt beachtet werden müssen.

Simeprevir weist eine hohe antivirale Aktivität nicht nur gegen den HCV-Genotyp 1, sondern im Gegensatz zu Telaprevir und Boceprevir auch gegen den HCV-Genotyp 4 auf [27].

Insgesamt konnten in Phase-III-Studien SVR-Raten von etwa 80% bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten erreicht werden, die für 24 bis 48 Wochen mit einer Simeprevir-basierten Dreifachtherapie behandelt wurden [9, 14, 29]. Allerdings stehen noch effektivere und vor allem kürzere Dreifachtherapie-Regime zur Verfügung, sodass auch eine Simeprevir-basierte Dreifachtherapie im Allgemeinen nicht empfohlen wird.

Simeprevir wurde auch in verschiedenen Interferon-freien Therapieregimen geprüft. In einer Phase-II-Studie konnten

mit einer 12- bzw. 24-wöchigen Kombinationstherapie bestehend aus Simeprevir, Sofosbuvir ± Ribavirin bei therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten und bei solchen mit vorausgegangenem Therapieversagen (Nullresponder) SVR-Raten von über 90% erreicht werden [26]. Weder die Zugabe von Ribavirin noch die längere Therapiedauer von 24 Wochen waren in dieser Studie von Vorteil.

Bemerkenswert zur Therapie mit Simeprevir ist, dass eine HCV-Variante (Q80K in NS3/4A),

die eine mäßige Resistenz gegen Simeprevir verleiht, bei etwa 10% aller HCV-Genotyp-1-Patienten schon vor Einleitung einer antiviralen Therapie vorliegt [41]. Bei Vorliegen dieser Variante sollte nach derzeitiger Datenlage eher keine Simeprevir-basierte Therapie durchgeführt werden. Eine entsprechende Resistenzanalyse sollte vor Einleitung der Therapie in Betracht gezogen werden und kann kostenfrei im Labor der Medizinischen Klinik 1, Frankfurt am Main, durchgeführt werden (Partner des Deutschen Zentrums Infektionsforschung, TTU Hepatitis, E-Mail: sarrazin@em.uni-frankfurt.de).

Sofosbuvir

Sofosbuvir wurde Anfang 2014 in Deutschland zur Therapie der Hepatitis C zugelassen. Sofosbuvir ist ein Substrat des P-Glykoproteins, wird renal eliminiert und sollte bei einer Creatinin-Clearance <30 ml/min nicht eingesetzt werden. Sofosbuvir zeichnet sich durch eine hohe antivirale Aktivität gegen alle HCV-Genotypen, eine sehr gute Verträglichkeit sowie insbesondere durch eine hohe genetische beziehungsweise Fitness-Barriere gegen die Entwicklung von Resistenzen aus [21].

Die klinische Bedeutung der hohen Resistenzbarriere gegen Sofosbuvir zeigte sich darin, dass in einer kleinen Studie mit einer Sofosbuvir-Monotherapie bei 60% aller HCV-Genotyp-2-Patienten eine SVR erreicht wurde [12], wohingegen es in den Monotherapie-Studien anderer DAA bei praktisch allen Patienten zu einer Resistenzentwicklung mit viralem Durchbruch kam [21].

Diese Eigenschaften machen Sofosbuvir zu einer Schlüsselsubstanz aktueller Strategien zur Therapie aller HCV-Genotypen. So konnten mit einer nur 12-wöchigen Sofosbuvir-basierten Dreifachtherapie etwa 90% aller therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten und 90 bis 100% aller therapienaiven Patienten, die mit anderen HCV-Genotypen infiziert waren, geheilt werden [19, 23].

In großen Phase-III-Studien wurde gezeigt, dass bei HCV-Genotyp-2-Infektion sogar eine 12-wöchige Therapie bestehend aus Sofosbuvir und Ribavirin allein ausreichend ist, um 90 bis 100% aller therapienaiven und vorthera-pierten Patienten zu heilen [15, 23].

Bei HCV-Genotyp-3-Infektion führte eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin bei 34% bzw. 61% aller therapienaiveren Patienten mit bzw. ohne Leberzirrhose zur

Abkürzungsverzeichnis

DAA	Directly-acting antiviral agent
HCV	Hepatitis-C-Virus
IFN	Interferon
PEG	Pegyliert
SVR	Sustained virologic response

dauerhaften Viruselimination [15, 23], jedoch nur bei 19% bzw. 37% aller Patienten, die in der Vergangenheit erfolglos mit PEG-IFN- α und Ribavirin behandelt wurden. Bei diesen Patienten wurden höhere SVR-Raten nach einer Therapieverlängerung auf 16 (61% und 63%) [15] oder 24 Wochen (62% bzw. 87%) [47] beobachtet.

Bei *HCV-Genotyp-1-Infektion* ist die alleinige Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin jedoch nicht ausreichend wirksam [12]. Neben der dualen Therapie wurden ausgesprochen potente, Interferon-freie Sofosbuvir-basierte DAA-Kombinationstherapien entwickelt (siehe unten), mit denen bei einem großen Teil aller Patienten mit Hepatitis C eine dauerhafte Viruselimination gelingt (allerdings bei derzeit sehr hohen Therapiekosten).

Daclatasvir/Ledipasvir

Inhibitoren des HCV-NS5A-Proteins sind weitere wichtige Bestandteile verschiedener DAA-basierter Kombinationstherapien. Die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir wurden bereits zur Therapie der Hepatitis C zugelassen. Diese (und andere, in Entwicklung befindliche) NS5A-Inhibitoren gehören *in vitro* zu den stärksten Inhibitoren der HCV-Replikation, mit EC_{50} -Werten (EC: effektive Konzentration) im picomolaren Bereich [21].

Daclatasvir und Ledipasvir wirken gegen alle HCV-Genotypen und sind nach bisheriger Erfahrung nebenwirkungsarm und gut verträglich. Allerdings weisen NS5A-Inhibitoren, wie NS3/4A-Inhibitoren, eine geringe Barriere gegen Resistenzentwicklung auf, sodass sie nur als Bestandteil von Kombinationstherapien mit weiteren DAA oder PEG-IFN- α und Ribavirin infrage kommen [21].

Daclatasvir interagiert mit Cytochrom P450-3A4 und P-Glykoprotein, sodass potenzielle Medikamenteninteraktionen zu beachten sind. Im Gegensatz zu Sofosbuvir kumuliert Daclatasvir bei Niereninsuffizienz wahrscheinlich nicht.

Mit einer Daclatasvir-basierten Dreifachtherapie konnten nach 24- bis 48-wöchiger Therapiedauer etwa 64% aller HCV-Genotyp-1-Patienten geheilt werden [13]. Wegen des unzureichenden Therapieerfolgs und der langen Therapiedauer wird die Daclatasvir-basierte Dreifachtherapie nicht empfohlen. Daclatasvir und Ledipasvir sind jedoch hervorragende Kombinationspartner Interferon-freier, Sofosbuvir-basierter DAA-Therapien. So konnten in einer Phase-II-Studie 100% bzw. 86 bis 88% aller HCV-Genotyp-1- bzw. -2- und -3-Patienten mit einer Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir \pm Ribavirin nach 12- bis 24-wöchiger Therapie geheilt werden [42]. Ribavirin führte in dieser Studie nicht zu einer Verbesserung des virologischen Ansprechens, sondern lediglich zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen. In einer weiteren Studie untersuchte man dieselbe Kombinationstherapie bei HCV-Genotyp-1-Patienten, die ein Therapieversagen auf eine Protease-Inhibitor-basierte Dreifachtherapie erlitten hatten. Nach 24-wöchiger Therapie wurden 98% der 41 Patienten geheilt [42]. Ebenfalls sehr hohe SVR-Raten (94–99%) wurden in zwei großen Studien berichtet, in denen man Sofosbuvir und Ledipasvir \pm Ribavirin für 12 bis 24 Wochen bei HCV-Genotyp-1-Patienten (therapienaiv und vorbehandelt) untersuchte [18, 25].

Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin

Diese Vielfachkombinationstherapie, deren Zulassung in Kürze erwartet wird, ist ein hocheffektives Interferon-freies Regime zur Therapie der HCV-Genotyp-1- und -4-Infektion. Mit einer 12-wöchigen Therapie konnten beide HCV-Genotypen bei über 90% aller Patienten, unabhängig von der Vortherapie und vom Vorliegen einer Leberzirrhose, dauerhaft eliminiert werden [7, 37]. Jedoch muss auch bei diesem Regime mit erheblichen Arzneimittelinteraktionen (über Cytochrom P450-3A4) gerechnet werden.

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C

Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion können mit einer Sofosbuvir-basierten Dreifachtherapie für 12 Wochen behandelt werden, die wie oben beschrieben bei etwa 90% aller therapienaiven Patienten zur Heilung führt [19, 22]. Bei vortherapierten Patienten muss für die Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie jedoch mit signifikant niedrigeren SVR-Raten gerechnet werden, auch wenn hierzu umfassende Studiendaten fehlen.

Allerdings stehen für die HCV-Genotyp-1-Infektion sehr wirksame Interferon-freie Therapien zur Verfügung, die derzeit zwar kostenintensiver, aber besser verträglich und sicherer, und zumindest bei vortherapierten Patienten effektiver als die Dreifachtherapie sind. An erster Stelle stehen hier Kombinationstherapien aus Sofosbuvir und den NS5A-Inhibitoren Daclatasvir oder Ledipasvir \pm Ribavirin [1, 2, 18, 25, 42]. Wie oben beschrieben, können mit diesen Therapien, für 12 oder 24 Wochen verabreicht, fast alle Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ohne dekompensierte Leberzirrhose) geheilt werden. Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist eine Therapiedauer von 12 Wochen ausreichend, auf Ribavirin kann verzichtet werden [42]. Ob eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen oder die Gabe von Ribavirin bei Patienten mit kompensierter oder dekompensierter Leberzirrhose von Nutzen ist, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Die IFN-freie Kombination aus Sofosbuvir plus Simeprevir \pm Ribavirin für 12 Wochen führte in einer Phase-II-Studie bei therapienaiven und vortherapierten HCV-Genotyp-1-Patienten ebenfalls bei über 90% der Fälle zur SVR [26]. Somit kann diese Kombinationstherapie zur Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion erwogen werden, allerdings ist die Zulassung von Simeprevir derzeit auf Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Interferon beschränkt.

Therapie der HCV-Genotyp-2-Infektion

Wie oben beschrieben, ist eine duale Therapie aus Sofosbuvir und Ribavirin hocheffektiv zur Therapie der HCV-Genotyp-2-Infektion und sollte als Standardtherapie für diesen Genotyp eingesetzt werden. Allerdings hatten vortherapierte Patienten mit Leberzirrhose nach dualer Therapie etwas niedrigere SVR-Raten [15], sodass in diesem Fall eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen oder eine 12-wöchige Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie mit PEG-IFN- α erwogen werden kann.

Therapie der HCV-Genotyp-3-Infektion

Eine Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ist grundsätzlich auch bei HCV-Genotyp-3-Infektion möglich, die Heilungsraten sind bei diesem Genotyp jedoch signifikant niedriger als beim HCV-Genotyp 2 [15]. Sofosbuvir plus Ribavirin muss bei HCV-Genotyp-3-Infektion daher für 24 Wochen verabreicht werden und sollte nur bei therapienaiven Patienten mit und ohne Leberzirrhose oder bei vortherapierten Patienten ohne Leberzirrhose angewendet werden [47]. Eine 12-wöchige Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie ist als prinzipiell genauso effektiv zu betrachten und kann bei gegebener Interferon-Verträglichkeit zur Anwendung kommen. Bei vortherapierten Patienten mit Leberzirrhose führte die Dreifachtherapie aber zu höheren SVR-Raten als die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin (93% vs. 61%) und sollte daher bei diesen Patienten bevorzugt werden [22, 24].

Eine wirksame, aber kostenintensivere Alternative bei HCV-Genotyp-3-Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere bei vortherapierten Patienten, ist die Kombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin für 24 Wochen. In einer Phase-III-Studie (ALLY-3) wurde Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 12 Wochen bei HCV-Genotyp-3-Patienten untersucht. Bei therapienaiven und therapierefahrenen Patienten ohne Zirrhose wurden mit dieser 12-wöchigen Therapie hohe SVR-Raten erzielt, allerdings nur bei 69% der Patienten mit vorhandener Leberzirrhose [33].

Schließlich wurde Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir und Ribavirin bei HCV-Genotyp-3-Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen untersucht; nach 12-wöchiger Therapie erreichten 77% bzw. 89% der Patienten mit bzw. ohne Leberzirrhose eine SVR [11]. Die Zulassungen von Sofosbuvir plus Daclatasvir oder Ledipasvir beschränken sich jedoch auf eine 24-wöchige Therapie für HCV-Genotyp-3-Patienten mit Leberzirrhose oder vorausgegangenem Therapieversagen. Mit GS-5816 entwickelt Gilead einen NS5A-Inhibitor mit hoher (in vitro picomolarer) antiviraler Effektivität gegen alle HCV-Genotypen inklusive des HCV-Genotyps 3, der in Zukunft kürzer dauernde Kombinationstherapien bei diesem schwierigen Genotypen ermöglichen könnte.

Therapie der HCV-Genotyp-4-Infektion

Die prinzipielle Effektivität von Sofosbuvir plus Ribavirin für die HCV-Genotyp-4-Infektion wurde aktuell in einer größeren (n=167) ägyptischen Studie bestätigt [5]. Die SVR-Raten in dieser Studie betragen 60 bis 100%, wobei niedrigere Heilungschancen bei Patienten mit Leberzirrhose, nach vorausgegangenem Therapieversagen, oder nach 12-wöchiger versus 24-wöchiger Therapiedauer beobachtet wurden. Sofosbuvir- oder Simeprevir-basierte Dreifachtherapien erzielten bei therapienaiven HCV-Genotyp-4-Patienten jedoch konsistent höhere SVR-Raten als Sofosbuvir und Ribavirin [22, 32]. Wegen der kürzeren Therapiedauer der Sofosbuvir-basierten Therapie im Vergleich zur Simeprevir-basierten Dreifachtherapie (12 vs. 24 Wochen) stellt diese die Therapie der Wahl bei HCV-Genotyp-4-Patienten und gegebener Interferon-Sensitivität dar.

Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde Sofosbuvir auch in Kombination mit Ledipasvir für 12 Wochen bei 21 HCV-

Genotyp-4-Patienten evaluiert, von denen 95% eine SVR erreichten [17]. Ähnlich effektiv dürften Kombinationstherapien aus Sofosbuvir und Daclatasvir oder Sofosbuvir und Simeprevir sein, diese Regime wurden in Studien aber nicht weiter evaluiert. In einer weiteren Studie untersuchte man die Wirksamkeit von Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin bei über 100 Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion für 12 Wochen [36]. Im Ribavirin-haltigen Studienarm wurden alle Patienten geheilt, wohingegen bei etwa 10% der ohne Ribavirin behandelten Patienten ein Relapse nach Therapieende beobachtet wurde.

Mit diesen Regimen stehen somit gute Interferon-freie Therapien für den HCV-Genotyp 4 zur Verfügung.

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

Zur Therapie dieser in Europa und den USA seltenen HCV-Genotypen liegen nur wenige Studiendaten vor. Die Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie ist auch bei diesen HCV-Genotypen wirksam und zugelassen und kann analog zu den Empfehlungen der HCV-Genotyp-1-Infektion durchgeführt werden. Eine duale Therapie aus Sofosbuvir und Ribavirin ist bei diesen Genotypen nicht ausreichend untersucht und sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. Auf dem jüngsten Kongress der AASLD (American association for the study of liver diseases) wurden erstmals Ergebnisse einer Studie (n=24) zur IFN-freien Therapie von HCV-Genotyp-6-Patienten vorgestellt. Nach einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir (ohne Ribavirin) erreichten 24 von 25 Patienten eine SVR [11]. Mit der Zulassung von Ledipasvir scheint für diesen hier seltenen Genotyp also eine vielversprechende IFN-freie Therapiemöglichkeit zur Verfügung zu stehen.

DAA-basierte Therapien bei fortgeschrittener Lebererkrankung

Bis vor kurzem lagen kaum Daten zu DAA-basierten Therapien bei dekompensierter Leberzirrhose vor, sodass die oben genannten SVR-Raten und Sicherheitsdaten nicht zwangsläufig auf diese schwerkranke Patientengruppe übertragbar sind. In einer wichtigen, prospektive klinischen Studie untersuchte man nun die Wirksamkeit von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei therapienaiven oder vorbehandelten HCV-Patienten (HCV-Genotyp 1 oder und 4) mit dekompensierter Leberzirrhose [8]. Von 55 Patienten mit einem Child-Pugh-Score B und immerhin 53 Patienten mit Child-Pugh-Score C erreichten beinahe 90% eine SVR (**Kasten Klassifikationen**). Diesbezüglich bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem 12- und 24-wöchigen Therapiearm. Allerdings beendeten drei der Child-Pugh-B-Patienten und sieben der Child-Pugh-C-Patienten die Therapie vorzeitig. Gründe hierfür waren eine erfolgte Lebertransplantation in vier Fällen, drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und drei Todesfälle. Insgesamt kam es in dieser Studie bei 26% zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, bei 4% aller Patienten lag ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vor, das auf die Therapie zurückgeführt wurde (Anämie, Blutung, hepatische Enzephalopathie).

Klassifikationen bei Lebererkrankungen**Child-Pugh-Kriterien**

Einteilung einer Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome. Serumalbumin, Bilirubin, Gerinnungsparameter, Ausmaß eines Aszites und Grad einer Enzephalopathie gehen in die Berechnung ein.

- Child A: 5–6 Punkte
- Child B: 7–9 Punkte
- Child C: 10–15 Punkte

MELD-Score (6–40)

(Meld: Model for end-stage liver disease)

Skala zur Einstufung der Schwere von Lebererkrankungen.

Eingehende Parameter sind das Serum-Creatinin, Gesamt-Bilirubin und das International Normalized Ratio (INR). Niedrige Werte sprechen für eine höhere Überlebenschance.

In einer weiteren Studie wurde die Wirksamkeit von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, die in der Vergangenheit erfolglos mit NS3/4A-Inhibitoren plus PEG-IFN/Ribavirin behandelt wurden, untersucht [3]. Sowohl nach 12-wöchiger als auch nach 24-wöchiger Therapie wurden sehr hohe SVR-Raten erzielt (96% und 97%), was erneut die herausragende antivirale Potenz der Kombination von Sofosbuvir mit einem potenten NS5A-Inhibitor auch bei ehemals schwierig zu heilenden Patientengruppen unterstreicht.

Die HCV-TARGET-Studie ist eine große, longitudinale Beobachtungsstudie, in der die Effektivität und Sicherheit von DAA-Therapien außerhalb klinischer Studien in einem „Real-World-Setting“ charakterisiert wird. In die jetzt vorgestellte Analyse wurden über 1000 Patienten eingeschlossen, die Sofosbuvir-basierte Therapien erhielten (Sofosbuvir+Ribavirin/Sofosbuvir+PEG-IFN+Ribavirin/Sofosbuvir+Simeprevir). Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatte einen MELD-Score ≥ 10 (**Kasten Klassifikationen**). Seit Januar 2014 wurden 26 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und zwei Todesfälle dokumentiert. Bis zur Publikation der Daten wurde die Therapie von lediglich zehn Patienten vorzeitig beendet, was insgesamt für eine gute Verträglichkeit Sofosbuvir-basierter Therapien auch bei fortgeschrittener Lebererkrankung spricht [16].

Auf dem letzten Kongress der AASLD wurden auch einige Interventionsstudien zu noch nicht zugelassenen DAA bei Patienten mit Leberzirrhose vorgestellt. In der TOURQUOISE-II-Studie untersuchte man die Wirksamkeit von Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin bei 380 Patienten mit HCV-Genotyp-1-Patienten und kompensierter Leberzirrhose [10]. Nach 12- bzw. 24-wöchiger Therapie erreichten 91,8% bzw. 96,5% der Patienten eine SVR. Hypalbuminämie und Thrombopenie beeinflussten das Therapieansprechen nicht, sodass eine Evaluation dieser Vielfachkombinationstherapie auch bei dekompensierter Leberzirrhose gerechtfertigt erscheint.

Zwischenfazit

Zusammenfassend scheinen sich die derzeit eingesetzten bzw. in Entwicklung befindlichen IFN-freien Therapie regime auch bei fortgeschrittener Lebererkrankung

zu bewähren. Insgesamt sind die Erfahrungen bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose jedoch noch als begrenzt anzusehen, sodass eine sorgfältige Patientenbeobachtung während der Therapie geboten scheint.

Therapie der chronischen Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

In der Vergangenheit wurde bereits in kleineren Studien gezeigt, dass mit Sofosbuvir plus Ribavirin bei HCV-/HIV-Koinfektion ähnlich hohe SVR-Raten erreicht werden können wie bei der HCV-Monoinfektion. Dies wurde in einer aktuellen Studie bei 497 Patienten aus den PHOTON-I- und II-Studien (Phase III) bestätigt [39]. Die SVR-Raten in dieser Studie betragen 81 bis 90% bei einer Therapiedauer von 24 Wochen für die HCV-Genotypen 1, 3 und 4 bzw. von 12 Wochen für den HCV-Genotyp 2. Deutliche niedriger SVR-Raten zeigten sich in einem Studienarm nach 12-wöchiger Therapie beim HCV-Genotyp 3 (67%) und insgesamt bei Patienten mit Leberzirrhose (77%). In einer weiteren aktuellen Studie (TOURQUOISE-I) untersuchte man Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin bei HCV-Genotyp-1-Patienten und HIV-Koinfektion [45]. Auch mit dieser Therapie wurden hervorragende SVR-Raten von 93,5% und 96,9% nach 12- bzw. 24-wöchiger Therapie berichtet.

Zwischenfazit

Generell scheint somit die HIV-Koinfektion nicht zu einer Beeinträchtigung der Heilungschancen der Hepatitis C zu führen, ein analoges therapeutisches Vorgehen zur HCV-Monoinfektionstherapie erscheint insgesamt gerechtfertigt. Unbedingt beachtet werden sollten hier allerdings mögliche Arzneimittelinteraktionen zwischen den einzelnen antiviralen Substanzen.

Re-Therapie nach Versagen einer Sofosbuvir-basierten Therapie

Sofosbuvir ist die Schlüsselsubstanz aktueller Strategien zur Therapie der chronischen Hepatitis C. In der Vergangenheit wurde bereits gezeigt, dass eine Sofosbuvir-basierte Therapie hocheffektiv bei Patienten sein kann, die auf eine Protease-Inhibitor-basierte Dreifachtherapie nicht angesprochen hatten. Kürzlich wurden nun erstmals Daten zur Re-Therapie nach Versagen einer Sofosbuvir-Therapie vorgestellt [44]. In dieser Studie wurden 51 Patienten mit vorausgegangenem Versagen einer Sofosbuvir-Therapie (Sofosbuvir + PEG-IFN + Ribavirin oder Sofosbuvir+Ribavirin) für 12 Wochen mit Sofosbuvir plus Ledipasvir behandelt. 98% dieser Patienten wurden geheilt, was eindrücklich die antivirale Effektivität und die hohe Resistenzbarriere der Sofosbuvir/Ledipasvir-Kombinationstherapie belegt.

Therapie der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation

Die HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation führt zu einer deutlichen Verschlechterung des Transplantat- und Gesamtüberlebens. Die Therapie der HCV-Reinfektion mit PEG-IFN- α und Ribavirin oder Telaprevir-/Boceprevir-basier-

ten Dreifachtherapien ist nebenwirkungsreich und nicht ausreichend effizient; zu neueren DAA fehlten bisher aussagekräftige Daten. In mehrere aktuellen Studien untersuchte man nun aber Interferon-freie Therapien bei Patienten nach Lebertransplantation, von denen im Folgenden zwei exemplarisch vorgestellt werden.

In einer großen prospektiven Studie wurde die IFN-freie Kombination aus Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei Patienten mit HCV-Genotyp-1- oder -4-Reinfektion nach Lebertransplantation betrachtet [38]. Etwa die Hälfte dieser Patienten hatte bereits eine Zirrhose des Lebertransplantats entwickelt. 65 bis 96% von 223 Patienten erreichten eine SVR, wobei die schlechtesten Heilungsraten bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score C (65%) beobachtet wurden. Während der antiviralen Therapie verstarben fünf der Patienten mit Zirrhose, insgesamt wurde dennoch eine gute Verträglichkeit der Therapie beobachtet.

Mit einer weiteren prospektiven Studie untersuchte man die Wirksamkeit der Kombinationstherapie bestehend aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Reinfektion, die noch keine Leberzirrhose entwickelt hatten [20]. Die SVR-Rate der 35 Patienten betrug 97%. Allerdings müssen für dieses Regime Wechselwirkungen mit Calcineurin-Inhibitoren beachtet werden, wohingegen Sofosbuvir, Daclatasvir, Ledipasvir und Simeprevir die Spiegel der üblicherweise eingesetzten Immunsuppressiva kaum beeinflussen.

Zwischenfazit

Insgesamt kann die HCV-Reinfektion somit gut mit Interferon-freien Therapien behandelt werden, eine Therapie sollte jedoch möglichst vor dem Auftreten einer Zirrhose des Transplantats eingeleitet werden.

Wirtschaftliche Aspekte der HCV-Therapie

Die neuen DAA-basierten Therapieregime stellen zweifellos einen enormen medizinischen Fortschritt dar, sie sind jedoch teilweise mit sehr hohen Therapiekosten verbunden. So kosten momentan 28 Tagesdosen Daclatasvir etwa 13 300 Euro, 28 Tagesdosen Simeprevir etwa 16 200 Euro, 28 Tagesdosen Sofosbuvir etwa 20 000 Euro, und 28 Tagesdosen Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni®) etwa 22 000 Euro (die Preise werden allerdings teilweise neu verhandelt und können sich in Kürze ändern). Insgesamt sollte berücksichtigt werden, dass eine Eradikation des HCV auch erhebliche Kosten, die beispielsweise mit einer Lebertransplantation verbunden sind, einsparen kann. Dennoch erfordert der Einsatz DAA-basierter Regime einige wirtschaftliche Überlegungen, auch im Hinblick auf die Erstattungsfähigkeit durch die Krankenkassen (hier ergeben sich derzeit rasche Änderungen, die jeweils zu Therapiebeginn geprüft werden sollten). Bezogen auf die Erstattungsfähigkeit existieren Therapien, die bereits durch die EMA zugelassen sind, für die aber noch kein G-BA-Votum vorliegt. Hier kann von einer Kostenerstattung gemäß dem Zulassungstext ausgegangen werden. Bei Regimen, für die eine EMA-Zulassung und ein G-BA-Votum vorliegen, ist das G-BA-Votum in Bezug auf die Kostenerstattung verbindlich, gegebenenfalls kön-

nen unter Berücksichtigung der Studienlage und Leitlinien Ausnahmen begründet werden. Schließlich gibt es Fälle, für die weder eine EMA-Zulassung noch ein G-BA-Votum vorliegt (beispielsweise zur Therapie der seltenen HCV-Genotypen 5 oder 6). Hier müssen die aktuellen Leitlinien und die Studienlage berücksichtigt werden, eine Kostenerstattung sollte bei guter medizinischer Begründung auf dieser Basis erfolgen (so ist es ethisch nicht vertretbar, Patienten mit HCV-Genotyp 5- oder 6-Infektion nicht an dem derzeitigen medizinische Fortschritt teilhaben zu lassen, nur weil diese Gruppe in den EMA-Zulassungen kaum berücksichtigt wird).

Letztlich sollte auch der Preis der Therapie berücksichtigt werden, wenn bei gleicher Effektivität und Sicherheit zweier Regime deutliche Preisunterschiede bestehen. So stellen beispielsweise für den HCV-Genotyp 1b sowohl eine Therapie aus Sofosbuvir plus Ledipasvir als auch eine Therapie aus Sofosbuvir plus Simeprevir hervorragende Therapieoptionen im Hinblick auf die Effektivität und Sicherheit dar. Die Therapie mit Sofosbuvir plus Ledipasvir kostet allerdings mit derzeit etwa 66 000 Euro wesentlich weniger als die Therapie mit Sofosbuvir plus Simeprevir (derzeit etwa 110 000 Euro), sodass die erstgenannte Therapie bei praktisch gleicher Wirksamkeit bevorzugt werden muss.

Interessenkonflikterklärung

CL gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Current opportunities for treating chronic hepatitis C

During the last decade, therapeutic opportunities to combat infection with hepatitis C virus (HCV) have been dramatically changing. Due to the recent approval of sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir and simeprevir, and additional potent directly acting antiviral agents (DAA) on the horizon, HCV eradication is possible in the vast majority of HCV infected individuals by DAA combinations with or without pegylated interferon alfa. This review summarizes these exciting developments with a focus on current recommendations for the treatment of chronic hepatitis C.

Key words: Sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, all-oral therapy, interferon-free therapy, HCV

Literatur

1. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.

Dr. med. Christian Lange studierte Humanmedizin an der Universität Tübingen und an der King's College School of Medicine in London, UK. Seit 2007 arbeitet er als wissenschaftlicher Mitarbeiter und Leiter einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe an der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. S. Zeuzem), unterbrochen von einem zweijährigen Forschungsaufenthalt im Labor von Prof. Dr. D. Moradpour am Universitätsklinikum Lausanne. Seine wissenschaftlichen Interessen sind in erster Linie die Erforschung genetischer und nicht-genetischer Determinanten des natürlichen Verlaufs und des Therapieansprechens der Hepatitis C und die Bedeutung des angeborenen Immunsystems für die Progression von Lebererkrankungen. Zu diesen Themen publizierte er vielzitierte Originalarbeiten und erhielt mehrere anerkannte wissenschaftliche Preise.



2. 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.
3. Bourliere M, Bronowicki JP, De Ledinghen V, Hezode C, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. *Hepatology* 2014;60:LB-6.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359–62.
5. Esmat G, Shiha G, Omar RF, Hassany M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of Egyptian patients with chronic genotype 4 HCV infection [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):662A.
6. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967–72.
7. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–603.
8. Flamm SL, Everson G, Charlton M, Denning J, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):320A.
9. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, 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 e3.
10. Fried MW, Forns X, Reau N, Wedemeyer H, et al. TURQUOISE-II: Regimens of ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin achieve high SVR12 rates in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis, regardless of baseline characteristics. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):238A.
11. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):LB-11.
12. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34–44.
13. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307498.
14. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, 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.
15. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–77.
16. Jensen D, O’Leary J, Pockros PJ, Sherman KE, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219.
17. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, et al. All oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID Synergy trial [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):321A.
18. 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.
19. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100–7.
20. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014, published online November 11; doi: 10.1056/NEJMoal1408921.
21. Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, Zeuzem S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med* 2014;6:4–15.
22. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401–8.
23. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–87.
24. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2014 Oct 16; doi: 10.1002/hep.27567.
25. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:515–23.
26. 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.
27. Lenz O, Vijgen L, Berke JM, Cummings MD, et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2–6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol* 2013;58:445–51.
28. Lohmann V. Hepatitis C virus RNA replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:167–98.
29. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, 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.
30. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:113–42.
31. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:453–63.
32. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or treatment-experienced chronic HCV genotype 4-infected patients: final results of a phase III trial. *J Hepatol* 2014;60(Suppl 1):553S.
33. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari J, Lawitz E, et al. All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir and sofosbuvir in patients infected with HCV genotype 3: ALLY-3 Phase 3 study [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):LB-3.
34. Niepmann M. Hepatitis C virus RNA translation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:143–66.
35. Outlook Hepatitis C. *Nature* 2011;474(Suppl):S1–21.
36. Pol S, Reddy KR, Baykal T, Hezode C, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):1129A.
37. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–82.
38. Reddy KR, Everson G, Flamm SL, Denning J, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):200A.
39. Rockstroh KJ, Puoti M, Rodriguez-Torres M, Dieterich D, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for the treatment of HIV/HCV coinfecting patients with HCV Gt1–4 infection: The PHOTON-1 and -2 trials [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):295.
40. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 2010;48:289–351.
41. Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Res* 2014;105:64–71.
42. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–21.
43. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One* 2012;7:e41206.
44. Wyles D, Pockros PJ, Yang JC, Zhu Y, et al. Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):317A.
45. Wyles D, Sulkowski M, Eron JJ, Trinh R, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin [Abstract]. *Hepatology* 2014;60(Suppl 1):1136A.
46. Zeisel MB, Felmlee DJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:87–112.
47. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001.