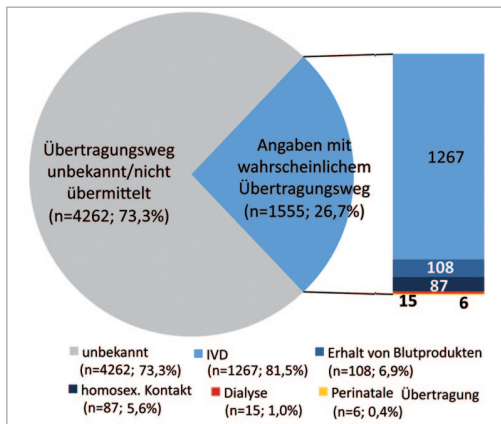


**PATRICK INGILIZ, BERLIN**

# Hepatitis C – Update 2016

*Etwa 25 Jahre nach ihrer Entdeckung scheint die Hepatitis C Virusinfektion ihren Schrecken verloren zu haben. In Deutschland sind seit 2014 Medikamente zugelassen, mit denen quasi jeder Betroffene geheilt werden könnte. Wird die Infektionskrankheit jetzt also eliminiert oder gibt es noch ungelöste Probleme?*

In Deutschland leben (je nach Schätzung) 100-300.000 chronisch HCV-infizierte Menschen und 5-6.000 neue HCV-Diagnosen werden dem Berliner Robert Koch-Institut jährlich gemeldet. Die meisten neuen Diagnosen werden hierzulande bei intravenös Drogengebrauchenden (IVDU) verzeichnet, aber auch bei HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) sowie Migrantinnen und Migranten aus Ländern höherer Prävalenz (Abb. 1).



**Abb. 1** Wahrscheinliche Übertragungswege der übermittelten HCV-Erstdiagnosen, Deutschland, 2014

## ZURÜCKHALTUNG IM HEILUNGSAUSCH

Seit Januar 2014 stehen Medikamente zur Verfügung, mit denen die Hepatitis C nebenwirkungsarm und hocheffektiv behandelt werden kann. Es erfolgte in zeitlicher Reihenfolge die Zulassung von: Sovaldi® (Sofosbuvir), Olysio® (Simeprevir), Daklinza® (Daclatasvir), Harvoni® (Fixkombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir), Viekirax® (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir) und Exviera® (Dasabuvir).

Im Grunde stehen mit diesen Präparaten genügend Optionen zur Verfügung, um für jeden Patienten eine individuelle, Interferon-freie Kombination zu erstellen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Heilung führt. Und anders als bei unseren europäischen Nachbarn (z.B. Österreich, Schweiz, Frankreich, Italien), gibt es in Deutschland keinerlei Vorgaben von Seiten der Politik, Therapien zugunsten von besonders Kranken zu priorisieren oder Patienten ohne dringenden Bedarf erst einmal nicht zu behandeln. Auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) bezeichnet explizit jede HCV-Infektion als behandlungsbedürftig.

Problematisch für das Gesundheitssystem sind allerdings die hohen Therapiekosten von immerhin zwischen 40 und 150.000 Euro pro Heilung. Der von den Krankenkassen befürchtete Ausverkauf ist jedoch ausgeblieben. Laut GKV-Spitzenverband sind im Jahre 2015 etwa 20.000 Menschen mit neuen HCV-Substanzen in Deutschland behandelt worden, deutlich mehr als rund 10.000 in der Interferon-Ära, aber eben auch weniger als von den Krankenkassen kalkuliert.

Die Gründe hierfür sind nicht bekannt, aber liegen vermutlich auch in der Zurückhaltung der Behandler. Vermutlich sind vielerorts in der Tat zunächst die „Kränksten“ behandelt worden. Zudem hat wohl die öffentliche Debatte um die hohen Therapiekosten und die Angst vor Regressen durch die Krankenkassen Wir-

kung gezeigt. In Deutschland wurde zwar nicht durch Richtlinien, aber wohl durch die Behandler priorisiert. Oder es gibt im Einzelfall eben doch noch einige ungeklärte Fragen, was Patienten und Behandler zum Zuwarten bewegt.

## GENOTYP 1 – DER KLASSENPRIMUS

Spätestens seit der Zulassung von Harvoni® und Viekirax®/Exviera® stehen zwei optimale Therapieregime für Patienten mit Genotyp 1-Infektion zur Verfügung, die in der Regel über 12 Wochen eingenommen werden müssen. Real-Life-Kohorten wie die GECCO-Kohorte bestätigen die hohen Heilungsraten aus den Phase 3-Studien um 95% (Abb. 2). Hinzu kommt, dass Harvoni® bei günstigen Ausgangsfaktoren (Frauen, Männer mit niedriger Viruslast, keine Zirrhose, therapienaiv) ein ebenso gutes Ansprechen mit einer nur 8-wöchigen Therapie haben. In der GECCO-Kohorte bestätigten sich dieses Ansprechen, und zwar auch für Patienten mit HIV-Koinfektion. Patienten mit einer Genotyp 1b-Infektion können am kostengünstigsten und Ribavirin-frei (wenn keine Zirrhose) mit Viekirax®/Exviera® behandelt werden. Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose sollten Harvoni® plus Ribavirin erhalten.

## GENOTYP 2 – VORSICHT BEI GENOTYPBESTIMMUNG

Warum eigentlich noch über Genotyp 2-Infektionen reden? Schon zu Interferonzeiten wurden fast alle Patienten mit diesem Genotyp teilweise mit Kurztherapien geheilt und mit Sovaldi® und

Ribavirin über 12 Wochen steht eine optimale Therapie zur Verfügung. In den letzten beiden Jahren mehrten sich allerdings Fallberichte aus verschiedenen Ländern über Relapse insbesondere bei Patienten mit Genotyp 2a/2c. Ursächlich stellte sich heraus, dass es sich hierbei um rekombinante Viren aus HCV-Genotyp 1b und 2k handelte, die sogenannte St. Petersburg-Variante (Abb. 3). Kommen zur Genotyp-Bestimmung nur Line Probe Assays (LiPA) zum Einsatz, wird dieses Virus fehlklassifiziert. Bei Genotyp 2a/2c-Patienten, spätestens aber bei Therapieversagen, sollte eine Sequenzierung der NS5B-Region erfolgen.

### GENOTYP 3 – DAS SORGENKIND

Im Grunde stehen für die Genotyp 3-Infektion schon seit 2014 zwei gute Therapieregime zur Verfügung: Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen oder Sofosbuvir plus Daclatasvir über 12 Wochen bzw. 24 Wochen bei Patienten mit Leberzirrhose. An ersterer bleiben die hohen Kosten zu bemängeln und die Tatsache, das Ribavirin über 24 Wochen zu nicht unerheblichen Nebenwirkungen führen kann. Sofosbuvir plus Daclatasvir konnte lange Zeit nicht verordnet werden, weil die dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgelegten Daten nicht ausreichten, der Kombination einen Zusatznutzen zuzuweisen bzw. sie überhaupt zu bewerten. Vom medizinischen Standpunkt aus gibt es keinen Zweifel an der Wirksamkeit dieser Kombinationen. Real-Life-Daten aus der GECCO-Kohorte bestätigen dies und zeigen mit größer werdender Patientenzahl auch eine deutliche Überlegenheit der Kombination Sofosbuvir plus Daclatasvir (Abb. 2). Nicht zuletzt das Compassionate Use Programm der Firma Bristol-Myers Squibb von Daclatasvir für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose stellte die hervorragende Wirk-

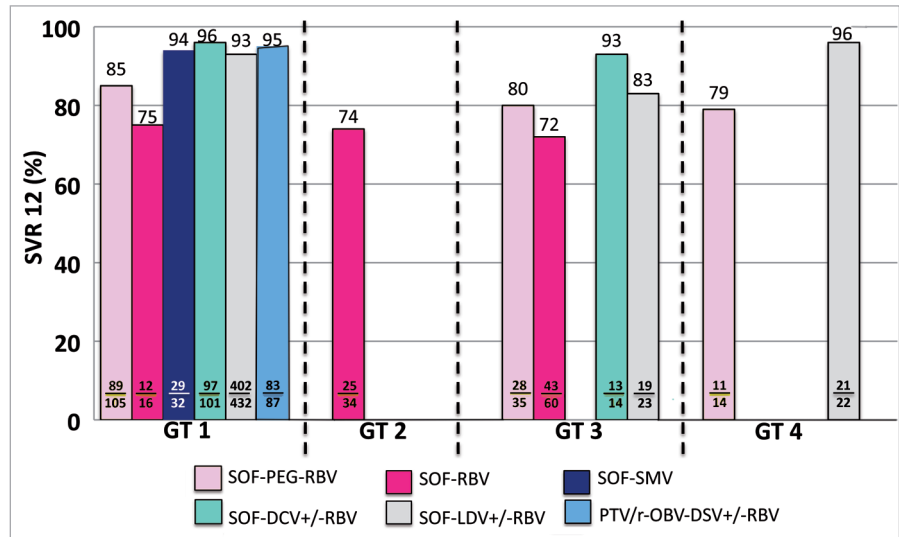


Abb. 2 Ansprechraten nach Genotyp in der GECCO-Kohorte

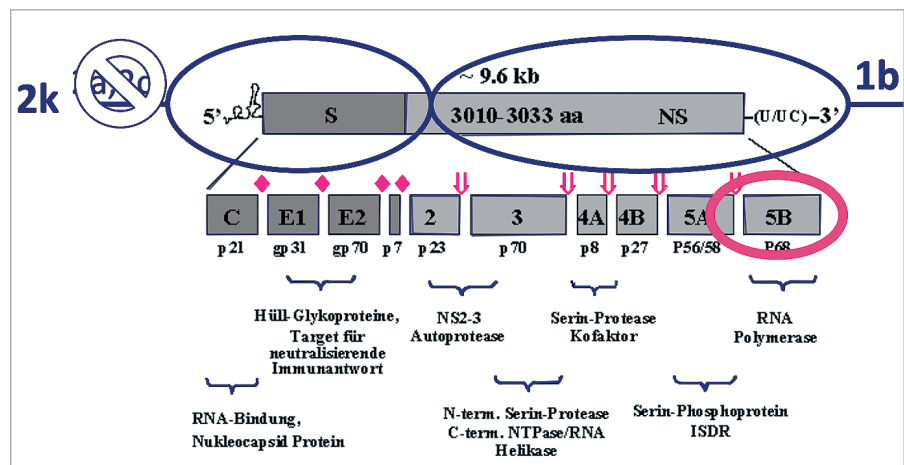


Abb. 3 Rekombinantes Hepatitis C Virus, Genotyp 2k/1b (Kalinina et al., J Virol 2002)

samkeit bei HCV-Monoinfizierten und HIV-HCV-Koinfizierten unter Beweis. Mittlerweile hat es eine Zulassungserweiterung gegeben, die den Behandlern eine größere Sicherheit bei der Verordnung dieser Kombination verschafft.

### ANDERE GENOTYPEN

Die Genotypen 4, 5 und 6 sind in Deutschland insgesamt selten vorzufinden. Bei HIV-positiven MSM werden in etwa 15% der Fälle Genotyp 4-Infektionen beobachtet. Am kostengünstigsten ist die Behandlung mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir und Ribavirin. Ledipasvir/Sofosbuvir hat eine Wirksamkeit gegen all diese Genotypen.

### RESISTENZEN

Die HCV-Resistenztestung war sicherlich eines der umstrittensten Themen des letzten Jahres. Gerade aus Sicht von HIV-Behandlern und Virologen, seit Jahrzehnten geübt in der Interpretation von Genotyp-Tabellen, erscheint es logisch, dass eine Resistenz-assoziierte Mutation im HCV-Genom zum Therapieversagen führen wird. Diese zeichnete sich bereits bei der Einführung der ersten HCV-Proteaseinhibitoren ab, allerdings mit dem kleinen Unterschied, dass diese Mutationen verschwinden und offensichtlich nicht archiviert werden können. Sofosbuvir-assoziierte Mutationen sind mit einem erheblichen Fitnessverlust ver-

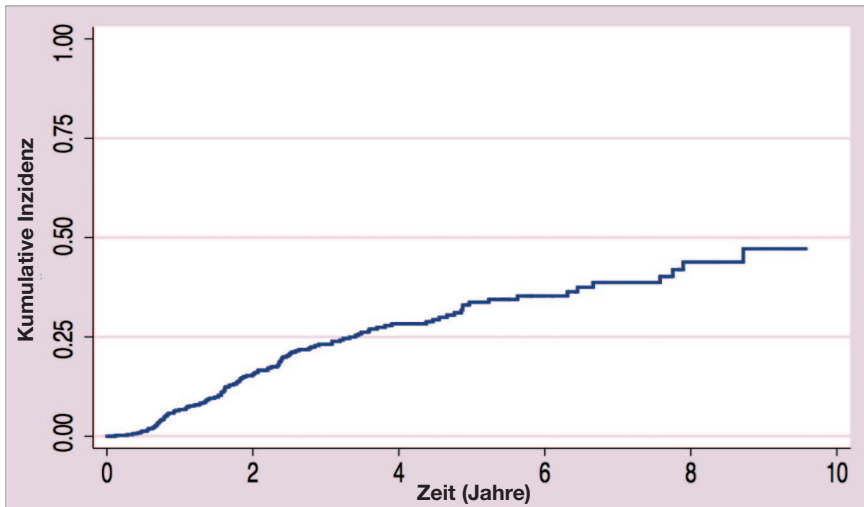


Abb. 4 Inzidenz der Reinfektion in der NEAT-Kohorte (1.583 Patientenjahre Follow-up bei 482 HIV-positiven MSM)

bunden und werden demnach quasi nie beobachtet.

Da fast alle modernen HCV-Therapien NS5A-Inhibitor-basiert sind, kommt Mutationen im NS5A-Gen die größte Bedeutung zu. Je nachdem, ob Populations-basiert- oder tiefensequenziert wird, werden NS5A-Mutationen bei therapie-naiven Patienten in 1 bis etwa 15% der Patienten gefunden. Auch sind sie mit schlechterem Therapieansprechen assoziiert. So sank die Ansprechrates in den Phase 2/3-Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir von 97 auf 93%, wenn eine NS5A-Mutation vorlag. Handelte es sich z.B. um eine Y93H-Mutation, die mit einem über 100-fachen Wirkungsverlust assoziiert ist, so sank die Ansprechrates auf 83%.

Ein HCV-Resistenztest vor Therapiebeginn wird heute dennoch nicht empfohlen. Anders sieht es nach einem Therapieversagen aus. Hier kann ein Resistenztest Sinn machen, eine generelle Empfehlung dazu geben die Fachgesellschaften allerdings derzeit nicht.

#### REThERAPIE

Kommt es zum Therapieversagen einer NS5A-Inhibitor-basierten Therapie, so liegen in der überwiegenden Zahl der

Fälle Resistenzmutationen vor, je länger die Therapie dauerte desto häufiger. Diesen therapieassoziierten NS5A-Mutationen, die deutlich länger persistieren als Mutationen gegen HCV-Proteasehemmer, kommt möglicherweise eine größere Bedeutung als den präexistenten Mutationen zu. Es erscheint nur konsequent, in solch einem Fall eine Rethera-pie mit einem Substanzklassenwechsel anzustreben, also z.B. Nukleotidanalogon plus Proteaseinhibitor. Allerdings liegen hierfür weder ausreichend Studiendaten noch eine Zulassung vor.

#### REINFEKTION

Neue HCV-Infektionen nach erfolgreicher Behandlung einer Hepatitis C werden in Deutschland fast nur noch bei IVDU oder HIV-positiven MSM beschrieben. Bei letzteren kann die Übertragung sexuell oder durch IV-Gebrauch von Drogen sein, z.B. im Setting von intra-venösen Gebrauch von Metamphetamin und damit verbundenen Sexparties. Wird das Risikoverhalten beibehalten, ist die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Infektion erheblich. In der europäischen NEAT-Kohorte, in der HIV-positive MSM nach erfolgreicher HCV-Behandlung beobachtet werden, kam es bei 50%

innerhalb von 10 Jahren zu einer Reinfektion (Abb. 4). Diese Reinfektionsrate nähern sich denen aktiv Spritzdrogengebrauchender an.

#### WAS KOMMT 2016?

Insbesondere zwei neue Kombinationstabletten werden dieses Jahr erwartet. Die Firma MSD bringt den Zweitgenerations-Proteaseinhibitor Grazoprevir und den NS5A-Inhibitor Elbasvir (in den USA: Zepatier®) auf den Markt gegen Genotyp 1 und 4. Die Fixkombination wurde in einem umfangreichen Studienprogramm geprüft. Vorteile sind insbesondere die geringere Tablettenzahl (Fixkombination 1x1) und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Zudem wird der pangenotypische NS5A-Inhibitor Velpatasvir in Fixkombination mit Sofosbuvir erwartet. In den Phase-3-Studien wurde das Medikament in einer starren Therapiedauer von 12 Wochen bei allen Genotypen. Vorteile könnten die Möglichkeit zur Ribavirin-freien Behandlung des Genotyps 2 sowie die gute Wirksamkeit bei Genotyp 3 sein.

#### ZUSAMMENFASSUNG

In Deutschland stehen die notwendigen Medikamente zur Behandlung einer jeden HCV-Infektion zur Verfügung und es gibt keine Einschränkungen bei der Behandlung, obwohl der Druck auf die Kostenträger erheblich ist. Eine Elimination der HCV-Infektion wird allerdings nicht im Sprechzimmer des einzelnen Behandlers entschieden, sondern setzt eine gemeinsame Anstrengung von Politik, Medizin und Patientenverbänden voraus, nicht zuletzt um die vermutlich noch sehr hohe Dunkelziffer an chronisch Infizierten zu verringern.

Dr. med. Patrick Ingiliz  
Zentrum für Infektiologie  
Berlin-Prenzlauer Berg  
Driesener Straße 11 · 10439 Berlin  
E-Mail: [ingiliz@zibp.de](mailto:ingiliz@zibp.de)