

Aktualisierte Leitlinien zur Hepatitis C-Therapie

Die aktualisierten Leitlinien der DGVS zur Therapie der Hepatitis C erfassen jetzt alle in Deutschland verfügbaren Regime. Sie geben klare Empfehlungen gemäß dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Die Erkenntnisse unterliegen derzeit allerdings einem raschen Wandel und in den Erläuterungen zu den einzelnen Empfehlungen steht nicht selten „...bis zum Vorliegen von weiteren Studienergebnissen.“ Es ist daher wichtig, bei Therapieentscheidungen gegebenenfalls auch neuere Studiendaten zu berücksichtigen.

GENOTYP 1

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN ¹	TE ²	BOC/TVR ³	TN ¹	TE ²	BOC/TVR ³
SOF + LDV	8	x ⁴					
SOF + LDV	12	x	x	x			
SOF + LDV + RBV	12				x	x	x
SOF + LDV	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
SOF + LDV + RBV	24				(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
PTV/r + OMV + DSV (1b) ⁶	12	x ⁶	x ⁶				
PTV/r + OMV + DSV + RBV	12	x ⁷	x ⁷		x ⁸	x ⁸	
PTV/r + OMV + DSV + RBV	24				x ⁸	x ⁸	
SOF + SMV +/- RBV	12	(x) ⁹	(x) ⁹		(x) ⁹	(x) ⁹	
SOF + DCV +/- RBV	12	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰	(x) ¹⁰			

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir und / oder Telaprevir;

⁴ Für Frauen und für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen;

⁵ Nur bei negativen Prädiktoren wie z.B. dekompensierte Leberzirrhose oder Versagen einer DAA Vortherapie;

⁶ (1b), Nur für Patienten mit einer HCV Subtyp 1b Infektion;

⁷ Für Patienten mit einer HCV Subtyp 1a Infektion;

⁸ Bei Patienten mit einer HCV Subtyp 1a Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥20ng/ml, Thrombozyten <90/nl, Albumin <35g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen;

⁹ Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten von Phase 3 Studien vorliegen;

¹⁰ Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten zu Patienten mit Leberzirrhose bzw. aus Phase 3 Studien.

Tab.1 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 1

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR +/- RBV

Standard sind 12 Wochen Therapiedauer. Ein Verkürzung wird empfohlen bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose und einer Ausgangsviruslast <6 Mio IU/ml sowie bei therapie-naiven Frauen ohne Zirrhose. Bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit IL28CC kann die Therapie mit Sofsbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin ebenfalls auf 8 Wochen verkürzt werden. Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Ausnahmefall erfolgen.

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/R + DASABUVIR +/- RBV

Standard sind 12 Woche Therapiedauer.

Bei therapie-naiven Patienten mit GT1b ohne Zirrhose braucht man kein Ribavirin. Bei GT1a sowie bei Leberzirrhose wird stets Ribavirin empfohlen. Bei Patienten mit GT1a und Zirrhose sollte bei ungünstigen Parametern (AFP >20 ng/ml, THrombozyten <90/nl, Albumin <30 g/l) die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden. Gleiches gilt für Therapieversager auf Interferon/Ribavirin. Zu Versager auf eine Tripletherapie mit Telaprevir/Boceprevir gibt es keine Daten.

SIMEPREVIR + SOFOSBUVIR +/- RBV

Diese Kombination ist nur für Patienten mit Interferon-Kontraindikation/Unver-

träglichkeit PLUS dringlicher Therapieindikation zugelassen. Sie wird derzeit bei Therapiealternativen bis zum Vorliegen von Phase-3-Studien nicht empfohlen.

DACLATASVIR + SOFOSBUVIR +/- RBV

Diese Kombination wird angesichts von Alternativen bis zum Vorliegen von Phase-3-Studien nicht generell empfohlen.

SOFOBUVIR +/- RBV

Diese Kombination wird nur im Rahmen der Indikation bei Lebertransplantation empfohlen.

SIMEPREVIR + DACLATASVIR

Diese Kombination wird bis zum Vorliegen weiterer Studienergebnisse nicht empfohlen.

SOFOBUVIR, PEG-IFN + RBV

Diese Kombination wird angesichts Interferon-freier Optionen nicht mehr empfohlen.

SIMEPREVIR, PEG-IFN + RBV

Diese Kombination wird angesichts Interferon-freier Optionen nicht mehr empfohlen.

DACLATASVIR, PEG-IFN + RBV

Diese Kombination ist nicht zugelassen und wird nicht empfohlen.

PEG-IFN/RBV

Wird generell nicht empfohlen.

GENOTYP 2

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + RBV	12	x	x	x	x ⁴
SOF + DCV +/- RBV	12		(x) ³		(x) ³

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ Bei Versagen einer Therapie mit SOF und RBV.

⁴ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Triple-Therapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.

Tab. 2 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 2

SOFOSBUVIR + RBV +/- PEG-IFN
Standard sind Sofosbuvir+RBV über 12 Wochen. Bei Patienten mit Re-Therapie

und Leberzirrhose kann eine Verlängerung auf 16 Wochen erwogen werden. Die Tripletherapie Sofosbuvir + PEG-IFN +

RBV ist eine Alternative bei kompensierter Zirrhose und fehlender Kontraindikation für IFN. Eine Verlängerung auf 24 Wochen wird in keinem Fall empfohlen.

DACLATASVIR + SOFOSBUVIR +/- RBV

Nach Versagen von Sofosbuvir + RBV könnte im Einzelfall die Gabe von Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV über 12 Wochen erwogen werden.

PEG-IFN + RBV

Diese Option wird generell nicht mehr empfohlen.

GENOTYP 3

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + RBV	24	x	x	x ⁴	(x) ^{3,4}
SOF + DCV	12	x	x		
SOF + LDV + RBV	12	(x) ³	(x) ³		
SOF + DCV + RBV	24				x ⁴
SOF + LDV + RBV	24				(x) ^{3,4}

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ Diese Therapie ist nur mit Einschränkungen zu empfehlen (siehe Erläuterungen)

⁴ Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Triple-Therapie mit SOF, PEG-Interferon und RBV durchgeführt werden.

Tab.3 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 3

SOFOSBUVIR + RBV

Für therapienaive und vorbehandelte Patienten wird Sofosbuvir + RBV über 24 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und IFN-Verträglichkeit kann alternativ auch Sofos-

buvir + PEG-IFN + RBV gegeben werden.

DACLATASVIR + SOFOSBUVIR +/- RBV

Daclatasvir + Sofosbuvir über 12 Wochen kann bei Erst- oder Re-Therapie bei Patienten ohne Leberzirrhose empfohlen

werden. Bei Patienten mit Zirrhose nach Therapieversagen stellt Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV über 24 Wochen bei fehlenden Alternativen eine Option dar.

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR + RBV

12 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV stellt bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten unter Umständen eine Alternative zu 24 Wochen Sofosbuvir + RBV bzw. 12 Wochen Daclatasvir + Sofosbuvir dar. Bei Re-Therapie von Patienten mit Leberzirrhose kann Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV über 24 Wochen im Einzelfall eine Option sein.

PEG-IFN + RBV

Diese Kombination wird nicht mehr empfohlen.

GENOTYP 4

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
SOF + LDV	12	x	x		
SOF + LDV + RBV	12			x	x
PTV/r + OMV + RBV	12	x	x		
SOF + SMV +/- RBV	12	(x) ³	(x) ³	(x) ³	(x) ³
SOF + DCV +/- RBV	12	(x) ³	(x) ³		

¹ TN, therapie-naiv;

² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

³ Diese Therapie ist nur mit Einschränkungen zu empfehlen (siehe Erläuterungen)

Tab. 4 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV Genotyp 4

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR + RBV

Standard bei Erst- und Re-Therapie ist Sofosbuvir/Ledipasvir über 12 Wochen

Therapiedauer. Bei Zirrhose sollte zusätzlich RBV gegeben werden.

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/R + RBV

Bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose wird diese Kombination über 12 Wochen empfohlen, bei Verträglichkeit mit zusätzlicher Gabe von RBV.

SIMEPREVIR + SOFOSBUVIR +/- RBV

Diese Kombination kann in Analogie zum Genotyp 1 bis zum Vorliegen weiterer Studien nur im Einzelfall empfohlen werden.

DACLATASVIR + SOFOSBUVIR +/- RBV

Diese Kombination kann in Analogie zum Genotyp 1 bis zum Vorliegen wei-

terer Studien nur im Einzelfall empfohlen werden.

SOFOSBUVIR + RBV

Diese Kombination über 24 Wochen wird angesichts kürzerer Optionen nicht empfohlen.

DACLATASVIR + SIMPREVIR

Diese Kombination wird aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen.

SOFOSBUVIR + PEG-IFN + RBV

Diese Kombination kann nur im Rahmen einer Re-Therapie im Einzelfall empfohlen werden.

SIMEPREVIR + PEG-IFN + RBV

Diese Kombination wird nicht mehr empfohlen.

DACLATASVIR + PEG-IFNN + RBV

Diese Kombination wird nicht mehr empfohlen.

GENOTYP 5 UND 6

Als Standard wird Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV über 12 Wochen empfohlen. In Einzelfällen ist eine Therapie mit Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV bzw. mit Sofosbuvir + PEG-IFN + RBV über 12 Wochen möglich.

BESONDERE PATIENTENGRUPPEN

HIV/HCV-KOINFEKTION

Die antivirale Therapie sollte analog zu den Empfehlungen bei HCV-Monoinfektion durchgeführt werden.

DEKOMPENSIERTE ZIRRHOSE SOWIE VOR UND NACH LEBERTRANSPLANTATION

Hierzu liegen wenige bis keine Daten vor. Die Patienten sollten nur in erfahrenen Zentren behandelt werden. Zu beachten sind insbesondere Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR +/- RBV

Für beide Indikationen wird Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV über 12 Wochen empfohlen. Bei mehreren negativen Prädiktoren kann die Therapie in Einzelfällen auf 24 Wochen verlängert werden.

Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und langer Wartezeit bis zur

Transplantation kann unabhängig vom Genotyp eine Therapie über 12-24 Wochen mit dem Ziel der Viruseradikation durchgeführt werden.

SOFOSBUVIR + RBV

Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und langer Wartezeit bis zur Transplantation kann unabhängig vom Genotyp eine Therapie über 12-24 Wochen mit dem Ziel der Viruseradikation durchgeführt werden.

SIMEPREVIR + SOFOSBUVIR

Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen kann bei negativen Prädiktoren im Einzelfall erfolgen.

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/R + DASABUVIR +/- RBV

Diese Kombination wird nicht empfohlen.

DACLATASVIR + SOFOSBUVIR

Bei dekompensierter Zirrhose sollte diese Kombination bis zum Vorliegen von

Studienergebnissen nur in erfahrenen Zentren erfolgen.

Therapieversagen einer DAA-basierten Therapie führt mehr als 70% der Patienten zu Resistenz-assoziierten Mutationen (RAV). Proteasehemmer-assoziierte Mutationen scheinen innerhalb von Monaten zu verschwinden, während NS5A-assoziierte Varianten länger persistieren. Resistenzen gegen den NS5B-Hemmer Sofosbuvir wurden bislang nur vereinzelt beobachtet und waren innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar. Zu den nicht-nukleosidischen Polymerasehemmer liegen zur Persistenz der Mutationen noch keine Daten vor.

Bei Versagen einer DAA-basierten Behandlung empfehlen die Leitlinien bis zum Vorliegen weiterer Studienergebnisse bei dringlicher Therapieindikation virale Resistenzen zu berücksichtigen bzw. ein nicht Kreuz-resistentes Regime einzusetzen, zusätzlich RBV zu geben und ggf. die Therapiedauer auf 24 Wochen zu verlängern.

Dr. Ramona Pauli, München

www.hepatitisandmore.de

• Leitlinien • Fachinformationen • GBA-Beschlüsse • Kongressnews