

LEITLINIE THERAPIE DER CHRONISCHEN HEPATITIS C

Was ist neu?

Die Empfehlungen der DGVS wurden Anfang des Jahres aktualisiert. Der bng ergänzte die ausführlichen Leitlinien durch eine komprimierte Fassung für die Praxis. Es wurden alle derzeit verfügbaren Therapieoptionen entsprechend der aktuellen Datenlage bewertet.

Die S3-Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselstörungen) wird gerade überarbeitet. Der Teil zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurde jedoch schon vorab publiziert. In der neuen Fassung sind jetzt alle derzeit zur Verfügung stehenden Medikamente berücksichtigt. Der bng (Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands) geht in seiner Aktualisierung darüber hinaus unter anderem auch noch auf Indikation und Wirtschaftlichkeit ein*.

INDIKATION

Die Bundesregierung (April 2016) stimmt dem Ziel der WHO zu, das Programm der WHO, die chronische Hepatitis C bis 2030 zu eradizieren. Somit ist prinzipiell jeder Patient mit HCV-Virus – Nachweis >6 Monate ein Kandidat für eine Behandlung. Dennoch sollte die Behandlungsentscheidung im Einzelfall genau überprüft werden. Der bng nennt als Gründe, die gegen eine Therapie zum Entscheidungszeitpunkt sprechen:

- mangelnde Therapietreue
- unkontrollierter Alkoholkonsum
- deutlich reduzierte Lebenserwartung durch Begleiterkrankungen
- Ablehnung der Behandlung durch den Patienten

Für eine Therapie sprechen:

- erhöhtes Progressionsrisiko (z.B. HIV-Koinfektion)
- extrahepatische Manifestation
- Komorbiditäten, die mit der HCV-Infektion in Verbindung stehen könnten

- Tätigkeit in medizinischen/pflegerischen Berufen
- erhöhtes Transmissionsrisiko (z.B. intermittierender Drogengebrauch, Homosexualität, Prostitution)

Kein Grund, eine Behandlung zu verweigern, sind Substitution selbst bei Nachweis von Beikonsum. Bei fortgeschrittenem Lebensalter sollte Nutzen und Risiko sorgfältig abgewogen werden. Bei dekompensierter Zirrhose im Stadium Child B bzw. einem MELD-Score >18 kann die Transplantation mit anschließender HCV-Therapie eine bessere Option sein. Bei allen Entscheidungen gilt es, den Patientenwunsch zu berücksichtigen.

WIRTSCHAFTLICHKEIT

Der Vertragsarzt ist verpflichtet, das Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten, d.h. bei mehreren Therapieoptionen, die gleich geeignet sind, muss er die günstigste wählen. Rabattverträge können nach Meinung des bng nicht entscheidungsweisend sein, wenn sie nicht transparent sind. In diesem Fall ist der öffentlich bekannte Apothekenverkaufspreis maßgebend. Ausnahmen sind bei gleicher Eignung von den Krankenkassen empfohlene Präferenzen, z.B. durch ein von den Kassen vermitteltes „Ampelsystem“. In besonderen Situationen wie z.B. einer von den Leitlinien abweichenden Therapie oder einer Retherapie nach DAA-Versagen sollte man die Zweitmeinung eines erfahrenen Arztes einholen.

RIBAVIRIN

Grundsätzlich werden Interferon-freie Regime empfohlen. Bei bekannter Ribavirin-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt eingesetzt werden. Die Standarddosis beträgt je nach Körpergewicht 1.000 mg (<75 kg) bzw. 1.200 mg (≥75 kg) pro Tag aufgeteilt auf zwei Dosen morgens und abends. Bei Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz muss die Dosis angepasst werden.

PATIENTEN OHNE ZIRRHOSE**HCV-Genotyp 1a und 1b**

Hier stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Für eine Behandlung über 8 Wochen kommt bei nicht vorbehandelten Patienten ohne Leberfibrose/zirrhose unabhängig von der Ausgangsviruslast neuerdings auch das 3D-Regime (Viekirax®+Exviera®) in Frage. Eine achtwöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) ist bei Frauen sowie bei einer Ausgangsviruslast <6 Mio IU/ml möglich.

Eine neue Option bei GT1 ist Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®). Eine Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen und die Zugabe von Ribavirin sollte nur bei Patienten mit GT1a und einer Ausgangsviruslast >800.000 IU/ml oder bestimmten Resistenzen im NS5A-Gen erfolgen. Bei Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ²	TE ³	BOC/ TVR ⁴
LDV + SOF	8	x ⁵		
LDV + SOF	12	x	x	x
VEL + SOF	12	x	x	x
PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)	12	x	x	
PTV/r + OBV + DSV (1b)	8	x ⁶		
PTV/r + OBV + DSV (1b)	12	x	x	
GZR + EBR (1a)	12	x ⁷	x ⁷	x ⁷
GZR + EBR (1b)	12	x	x	x ⁷

¹ Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen
² TN, therapie-naiv; ³ TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);
⁴ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin; ⁵ Für Frauen und für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<6 Millionen IU/ml)
⁶ Bei Patienten mit einer HCV Genotyp-1b-Infektion sollte eine Therapie über 8 Wochen erfolgen
⁷ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast >800.000 IU/ml oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A Gens (M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Bei einer Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

Tab. 1 Genotyp 1a und 1b ohne Zirrhose¹

HCV-Genotyp 2

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x
SOF + RIBA	12	x	

¹ TN, therapie-naiv ² TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV)

Tab. 2 Genotyp 2 alle Subtypen ohne Zirrhose

Zur Behandlung des Genotyp 2 steht neuerdings Velpatasvir/Sofosbuvir (Epclusa®) zur Verfügung. Diese neue Option wird empfohlen – allerdings mit einer Ausnahme: Therapienaive Patienten ohne Zirrhose sollten aus Kostenerwägungen 12 Wochen Sofosbuvir und Ribavirin erhalten, wenn es keine Gründe gegen Ribavirin gibt. In den Zulassungsstudien waren 12 Wochen Sofosbuvir und Ribavirin genauso wirksam wie 12 Wochen Velpatasvir/Sofosbuvir.

HCV-Genotyp 3

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x
DCV+ SOF	12	x	x ³

¹ TN, therapie-naiv; ² TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV)
³ Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose

Tab. 3 Genotyp 3 alle Subtypen ohne Zirrhose

Hier wird Sofosbuvir und Ribavirin nicht mehr empfohlen. Derzeit ist Velpatasvir/Sofosbuvir 12 Wochen bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten Mittel der Wahl.

HCV-Genotyp 4

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ¹	TE ²
LDV + SOF	12	x	x
VEL + SOF	12	x	x
PTV/r + OBV + RBV ³ (ohne DSV!)	12	x	x
GZR + EBR	12	x	x
GZR + EBR + RBV ^{3,4}	16	x	x

¹ TN, therapie-naiv
² TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV)
³ RBV gewichtsadaptiert (800-1.400 mg je nach Körpergewicht)
⁴ kann bei HCV-RNA >800.000 IU/ml laut europäischer Zulassung erwogen werden, basierend auf 5/5 Patienten die bei 16-wöchiger Therapie angesprochen haben, verglichen mit 34/36 (94%) Patienten bei einer 12-wöchigen Therapie

Tab. 4 Genotyp 4 alle Subtypen ohne Zirrhose

Hier wurde das Spektrum der Optionen um Elbasvir/Grazoprevir und Velpatasvir/Sofosbuvir ergänzt. Eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen ist nicht untersucht und wird nicht empfohlen. Bei Leberzirrhose kann eine Therapieverlängerung und/oder die Zugabe von Ribavirin sinnvoll sein.

HCV-Genotyp 5 und 6

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ¹	TE ²
LDV + SOF	12	x	x
VEL + SOF	12	x	x

¹ TN, therapie-naiv;
² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV)

Tab. 5 Therapie der Hepatitis C mit den Genotypen 5 und 6 ohne Zirrhose

Zu diesen Genotypen gibt es nur wenig Studiendaten. Jetzt steht auch Velpatasvir/Sofosbuvir zur Verfügung. Empfohlen werden 12 Wochen Therapie.

PATIENTEN MIT KOMPENSIERTER ZIRRHOSE

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose Child B und C sollten nur in spezialisierten Zentren unter Einbindung von Transplantationszentren behandelt werden, da in diesen Fällen eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung für oder gegen eine Therapie erfolgen muss. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich daher nur auf Patienten mit kompensierter Zirrhose, die ambulant gemäß Fachinformation behandelt werden können. Bei der Planung der Therapie müssen auch bei kompensierter Leberzirrhose negative prädiktive Faktoren berücksichtigt werden. Bei mehreren möglichen Therapiealternativen sollte insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose geprüft werden, ob ein Ribavirin-freies Regime

Parameter	Wert	Prädiktiver Faktor für Regime
Thrombozytenzahl	<75/nl / <90/nl	LDV + SOF / PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)
Albumin	< 35g/l	PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)
AFP	> 20ng/ml	PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)
Vortherapie	PEG-Interferon, Ribavirin +/- Telaprevir/ Boceprevir	LDV + SOF
Viruslast	> 800.000 IU/ml	GZR/EBR (1a)
Resistenzen	NS5a-Resistenzen	GZR/EBR (1a)

Tab. 6 Mögliche negative prädiktive Faktoren bei Patienten mit Leberzirrhose

angewendet werden könnte. Generell sollte bei notwendiger Verlängerung der Therapie >12 Wochen geprüft werden, ob eine alternative Behandlungsmöglichkeit mit kürzerer Therapiedauer, die dann in

der Regel auch kostengünstiger ist, möglich ist. Ausführliche Erläuterungen zu den einzelnen Therapieregimen sind in der aktuellen Leitlinie dargestellt.

HCV-Genotyp 1a und 1b mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ²	TE ³	BOC/ TVR ⁴
LDV + SOF	12	X ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
VEL + SOF	12	x	x	X
PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)	12	X ⁶	X ⁶	
PTV/r + OBV	12	x	X	
GZR + EBR (1a)	12	X ⁷	X ⁷	X ⁷
GZR + EBR (1b)	12	x	x	X ⁷

¹ Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen ² TN, therapie-naiv; ³ TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV); ⁴ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin; ⁵ Bei negativen Prädiktoren, wie z.B. Versagen auf eine Vortherapie und/oder Thrombozytenzahlen <75.000/µl kann zusätzlich Ribavirin gegeben und / oder die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden; ⁶ 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;

Tab. 7 Genotyp 1a und 1b mit kompensierter Zirrhose

Bei therapienaiven Patienten mit GT1b kann das 3D-Regime ebenso wie Elbasvir/Grazoprevir ohne Ribavirin eingesetzt werden. Velpatasvir/Sofosbuvir wird bei GT1a und 1b ohne Ribavirin bei therapienaiven sowie vorbehandelten (inkl. Proteasehemmer) Patienten empfohlen. Bei Elbasvir/Grazoprevir gibt es bei GT1a

ähnlich wie Patienten ohne Zirrhose den Hinweis auf eine Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen und die Zugabe von Ribavirin bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast >800.000 IU/ml oder bestimmten Resistenzen im NS5A-Gen sowie nach Vortherapie mit einem Proteasehemmer.

HCV-Genotyp 2 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x

¹ TN, therapie-naiv; ² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV)

Tab. 8 Genotyp 2 mit kompensierter Zirrhose

Hier steht nur Velpatasvir/Sofosbuvir zur Verfügung

HCV-Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x ³	x ³

¹ TN, therapie-naiv; ² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV); ³ Bei Vorliegen von präexistenten NS5A Resistenzen (im Wesentlichen Y93H) sind reduzierte SVR-Raten zu erwarten (VEL/SOF 84%). Die SVR-Raten waren ebenfalls bei therapie-erfahrenen Patienten und bei Patienten mit Zirrhose leicht erniedrigt. In diesen Fällen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

Tab. 9 Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose

Bei naiven wie vorbehandelten Patienten wird Velpatasvir/Sofosbuvir über 12 Wochen empfohlen. Eine NS5A-Resistenz kann die SVR-Rate bei Zirrhose deutlich reduzieren, so dass die Indikation zur Resistenzbestimmung vor der Therapie großzügig gestellt werden sollte. Beim Vorliegen einer solchen Resistenz wird zusätzlich Ribavirin empfohlen.

Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x
PTV/r + OBV + RBV	12	x	x
LDV + SOF +/- RBV	12	x ³	x ³
GZR + EBR + RBV	16	x ⁴	x ⁴

¹ TN, therapie-naiv; ² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV); ³ Bei Patienten mit Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden. ⁴ Bei Patienten mit negativen Prädiktoren, wie z.B. Versagen auf eine Vortherapie, einer Ausgangsviruslast über 800.000 IU/ml HCV RNA oder einer Leberzirrhose ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und / oder die Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht genau bekannt (siehe Kommentar);

Tab. 10 Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose

Für Ledipasvir/Sofosbuvir und ebenso für die neue Option Elbasvir/Grazoprevir ist die Frage der zusätzlichen Ribaviringabe bzw. der Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht hinreichend geklärt. Hier sollte man dem etablierten Regime Paritaprevir/r + Ombitasvir (ohne Dasabuvir!) und Ribavirin oder Velpatasvir/Sofosbuvir den Vorzug geben.

HCV-Genotyp 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN ¹	TE ²
LDV + SOF +/- RBV	12	x	x
VEL + SOF	12	x	x

¹ TN, therapie-naiv; ² TE, therapie-erfahren (i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV)

Tab. 11 Genotyp 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose

Zur Verfügung steht neben Ledipasvir/Sofosbuvir neuerdings Velpatasvir/Sofosbuvir. Individuell sollte über die zusätzliche Gabe von Ribavirin entschieden werden.

AKUTE HEPATITIS C

Ob durch die frühe Behandlung der akuten HCV Infektion eine relevante Verkürzung der Therapiedauer möglich ist, ist vor dem Hintergrund der widersprüchlichen Ergebnisse der bisher publizierten kleinen Studien zumindest unsicher. Auf Grund der fehlenden Zulassung für die Behandlung der akuten Hepatitis C und der Möglichkeit der spontanen Ausheilung in einem Teil der Patienten rät der bng zur Zurückhaltung bei dieser Indikation.

HEPATITIS HBV/HCV

Die HCV-DAA haben keinen direkten Effekt auf die HBV-Replikation. Die Elimination von HCV kann jedoch prinzipiell die Aktivierung der HBV-Infektion nach sich ziehen. In Einzelfällen wurden deutliche entzündliche Schübe nach Elimination von HCV beschrieben. Aus diesem Grund wird die Testung auf eine HBV-Infektion vor Einleitung einer HCV Therapie und engmaschige Kontrollen dieser koinfizierten Patienten nach Abschluss der HCV-Therapie empfohlen. Gegebenenfalls ist eine präventive therapeutische Intervention bei einer replikativen Hepatitis B mit einem HBV-Polymeraseinhibitor sinnvoll.

RESISTENZTEST

Ein Resistenztest wird empfohlen:

- vor einer Therapie mit Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen bei GT1a und HCV-RNA >800.000 IU/ml
- vor Velpatasvir/Sofosbuvir bei GT3
- vor Rethherapie nach DAA-Versagen

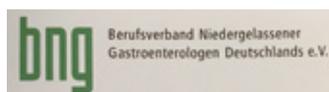
RETHERAPIE

Bei der Auswahl der Medikamente zur Rethherapie müssen die Resistenzanalyse, die Dringlichkeit (Leberzirrhose) und die Therapieadhärenz des Patienten berücksichtigt werden. Das Einholen einer Zweitmeinung ist in dieser Situation empfehlenswert und erhöht die Sicherheit des Verordners.

Zukünftig stehen zur Re-Therapie duale DAA-Therapien der nächsten Generation zur Verfügung nämlich (Glecaprevir + Pibrentasvir) oder Triple-Therapien (z.B. Uprifosbuvir + Ruzasvir + Grazoprevir oder Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir), bei denen das Ansprechen nach DAA-Versagen vor Zulassung untersucht ist.

Dr. Ramona Pauli, München

Hier finden Sie die Leitlinie



<http://www.bng-gastro.de/mitglieder/infos/leitlinien-empfehlungen.html>



https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/2016-AG4-Therapie-Leitlinie-Hepatitis-C_23.11.2016_FINAL.pdf

* Die hepatologische Arbeitsgruppe „Therapie der Hepatitis C“ des bng (Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V.) mit Dr. P. Buggisch, PD Dr. H. Hinrichsen, Dr. D. Hüppe, Dr. S. Mauss, Prof. Dr. J. Petersen, Dr. K.-G. Simon haben als Ergänzung der ausführlichen Leitlinie zur Therapie der Hepatitis C der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselstörungen) eine praxisorientierte, komprimierte Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C formuliert.

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. Stefan Esser, Essen
Prof. Gerd Fätkenheuer, Köln
Dr. Heribert Knechten, Aachen
Ulrich Marcus, Berlin
Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn
Prof. Bernd Salzberger, Regensburg
Dr. Hauke Walter, Berlin

Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli
Berg-Isel-Str. 14a · 81547 München
redaktion@hivandmore.de

Redaktion

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Grafische Gestaltung

Renate Ziegler, Prien

Internet

www.hivandmore.de

Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

Druck

awi-printmedien, München

Erscheinungsweise

viermal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 20,- € zzgl. Versandkosten
Jahresabonnement: 70,- €
inkl. MwSt. und Versandkosten
Abonnements müssen drei Monate vor
Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
VR Bank München Land
IBAN DE63 7016 6486 0000 246484
BIC GENODEF 10HC

Copyright

ISSN: 1862-3034

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, München

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.