

Elimination ganz oben auf der Agenda

Das dominierende Thema auf diesem Leberkongress waren die Fettlebererkrankungen. Doch auch zur Hepatitis gibt es noch Einiges zu berichten, beispielsweise über neue Möglichkeiten der Therapieverkürzung bei Hepatitis C und neue Medikamente bei Hepatitis B. Und dann sind da noch die neuen EASL-Leitlinien zur Behandlung der Hepatitis C, die für Überraschungen sorgten.

Zum EASL waren wie immer über 10.000 Leberspezialisten und Leberinteressierte aus aller Welt angereist. Die meisten kamen – wie immer – aus den USA (n=1.400) gefolgt von Franzosen, Engländern und Deutschen (559 Deutsche). Im Hinblick auf die Themen gab es zur NAFALD/NASH besonders viele neue Studien. Mehrere Firmen entwickeln hier Medikamente, einige davon sind mittlerweile bereits in der letzten Phase der Entwicklung. Doch auch zur Hepatitis C und B wurden einige spannende Arbeiten präsentiert.

ELIMINATE HEP C

Ganz oben auf der Agenda bei der Hepatitis C steht die weltweite Elimination der Infektion bis 2030. Einige Länder haben dies ernsthaft in Angriff genommen. Georgien war mit Unterstützung der amerikanischen CDC und Gilead Sciences ganz früh am Start. Von den geschätzt 150.000 Infektionen wurden seit 2015 allerdings erst rund 30% diagnostiziert und behandelt (Tsertsvadze T et al., PS 096). Island ist derzeit das einzige Land, das das Ziel sogar schon vor 2030 erreichen könnte. Auf der Insel gibt es nur 900 Patienten, von denen 518 behandelt sind. 88% dieser Personen haben sich über IVDU angesteckt, 16% sind obdachlos, 30% drogenabhängig und 5% im Gefängnis. Trotz dieser schwierigen Voraussetzungen wurden 90% geheilt. Und besonders wichtig: Die Auswertung der Daten belegt, dass Treatment as Prevention

auch bei HCV funktioniert. Die Prävalenz der Virämie bei den isländischen Drogengebrauchern ist drastisch rückläufig und im gleichen Ausmaß die Neuinfektionsrate (Runarsdottir V et al., PS-095).

GELD FÜRSTESTEN?

In den meisten Ländern geht man davon aus, dass rund zwei Drittel der HCV-Infizierten nichts von ihrer Erkrankung wissen. Wie kann man die Testrate erhöhen? Und wie steht es dabei mit der Kosten-Nutzen-Relation? In Großbritannien hat man untersucht, ob ein finanzieller Anreiz für die Ärzte weiterhilft. Das Projekt wurde in drei Regionen mit hohem Migranten-Anteil aus Ländern mit einer HBV/HCV-Prävalenz von >2% durchgeführt. Wenig überraschend wurde in Praxen, in denen der Test finanziell belohnt wurde, deutlich mehr getestet als in Vergleichspraxen (20% vs 2%). Die Trefferquote bei den Getesteten war jedoch ohne finanziellen Anreiz besser. Insgesamt wurden etwa gleich viele Diagnosen gestellt (n=90.000, HBsAg- bzw. anti-HCV-positiv 2% vs 3%) (Flanagan S et al., PS-093).

G/P IN DER PRAXIS

Bei den sogenannten „Real World“-Daten war das Deutsche Hepatitis C-Register gut vertreten. Die Daten zu Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) wurden von Prof. Thomas Berg, Leipzig, in einer Hauptsession vorgestellt. Die SVR-Rate per proto-

col war mit 100% sehr gut (Abb. 1). 34% der Patienten hatten HCV GT1, 35% HCV GT3, 7% hatten eine kompensierte Zirrhose und 26% waren substituiert. 98% waren 8 Wochen lang behandelt worden. Bei der Auswertung der Daten gab es allerdings auch einige Schwierigkeiten: 866 Patienten wurden ein-

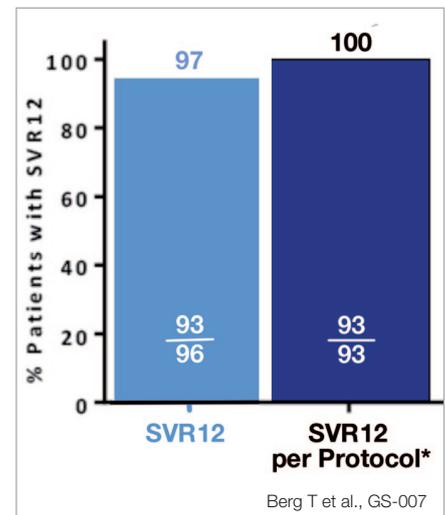


Abb. 1 Deutsches Hepatitis C-Register. Wirksamkeit von Glecaprevir/Pibrentasvir. SVR12-Raten. Kein virologisches Versagen. Ein Patient lost to follow up nach Woche 1, zwei Patienten Abbruch wegen Nebenwirkungen. Nur 2% wurden 12 Wochen lang behandelt

geschlossen, für die SVR-Rate konnten jedoch nur Daten von 96 Patienten herangezogen werden. Bei 162 Patienten fehlte die fortlaufende Dokumentation, 66 wurden nicht gemäß Zulassung behandelt, bei 317 lief die Behandlung noch und 225 hatten die Woche 12 nach Behandlung noch nicht erreicht (Berg T et al., GS-007).

THERAPIEVERKÜRZUNG?

Zur Therapieverkürzung gab es mehrere Untersuchungen. In der noch laufenden STRAEGER-Studie führte Grazoprevir/Elbasvir bei Patienten mit HCV GT1b ohne relevante Fibrose (F0-2) zu einer SVR von 97% (n=90) (Abb. 2). Es gab drei Relapser (2x GT1b, 1x GT1e). Alle drei Patienten hatten nach dem Relaps RAS und zwar alle Y93H und zwei Patienten noch zusätzliche Mutationen (Abergel A et al., LBP-10). Bei Genotyp 4 heilten 8 Wochen Grazoprevir/Elbasvir in einer ebenfalls noch laufenden Studie an Patienten ohne relevante Fibrose 93% der Teilnehmer (n= 28) (Abb. 3) (Asselah T et al., GS-006).

In Glasgow wollte man den Nutzen der HCV-Therapie bei Drogengebern maximieren, indem man substituierte Patienten mit Fibrose bevorzugt behandelt. In der Studie erhielten 92 Patienten mit GT3 und Fibrose (F2 60%, F3 31%, 9% F0-1) 8 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir. Die SVR-Rate lag bei 93%. Es wurde kein Relaps bzw. virologisches Versagen beobachtet. Zwei Patienten waren lost to follow-up, zwei brachen die Therapie ab, ein Patient starb und ein weiterer Patient hatte sich erneut infiziert (Abb. 4) (Boyle A et al., PS-034).

G/P BEI GT5 UND 6

Auch bei den seltenen Genotypen 5 und 6 reichen 8 Wochen Behandlung mit G/P. In der noch laufenden Phase-3b-Studie ENDURANCE-5, 6 erreichten 97% die SVR (n=70). Jeweils ein Patient mit GT5 und GT6 hatten ein virologisches Versagen. Der Patient mit GT5 war therapie-naiv, hatte keine Zirrhose und einen Relaps zu Woche 12 nach Therapieende. Er hatte bei Baseline und beim Relaps eine NS3-RAS D168E. Der Patient mit GT6 (6f) hatte eine kompensierte Zirrhose, war therapie-naiv, hatte einen virologischen Durchbruch zu Woche 12, zu Baseline keine RAS, aber nach Versagen die NS5A-RAS T93A und A156M. Die Prävalenz von GT6 liegt bei 5% weltweit mit einem Schwerpunkt in Südostasien und südlichem China. GT5 ist mit einer globalen Prävalenz von weniger als 1% der seltenste HCV-Genotyp. Er kommt vor allem in Chile sowie Subsahara Afrika vor. GT5 hat nur einen einzigen Subtyp (5a), während von GT6 sehr viele Subtypen (6a-u) zirkulieren (Asselah T et al., GS-012).

WIRKSAM UND BILLIG

Einige Pharmahersteller von Hepatitis-Medikamenten verzichten in armen Län-

dern auf ihr Patent, um die Behandlung erschwinglich zu machen. Schwellenländer sind manchmal von dieser Regelung ausgeschlossen. Eine Alternative für diese Länder könnte die Kombination Sofosbuvir/Ravidasvir sein. Die neue Kombination wurde bereits in Ägypten bei HCV GT4 erfolgreich getestet. Nun wurden in STORM-C in Thailand und Malaysia Patienten mit HCV GT1, 2, 3 und 6 (n=301) 12 Wochen ohne Zirrhose oder 24 Wochen mit Zirrhose behandelt. 97% der Patienten wurden geheilt, wobei die SVR-Rate bei HCV GT6 mit 81% (n=16) niedriger war. Der Preis für eine 12wöchige Therapie liegt bei rund 300 US\$ (Andrieux-Meyer I et al., LBP-032).

RIBAVIRIN ZUSÄTZLICH?

Die zusätzliche Gabe von Ribavirin ist heute in der Regel nicht mehr notwendig. Aber vielleicht hilft Ribavirin bei schwer zu behandelnden Zirrhotikern mit GT3 doch? Zwei Arbeiten kamen hier zu widersprüchlichen Ergebnissen. In der TARGET-Kohorte (n=506, MELD >10) fand man keinen additiven Nutzen von Ribavirin (Verna E et al., PS-033). In der spanischen Studie erhielten NS5A-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose GT3 (n=204) Sofosbuvir/Velpatasvir

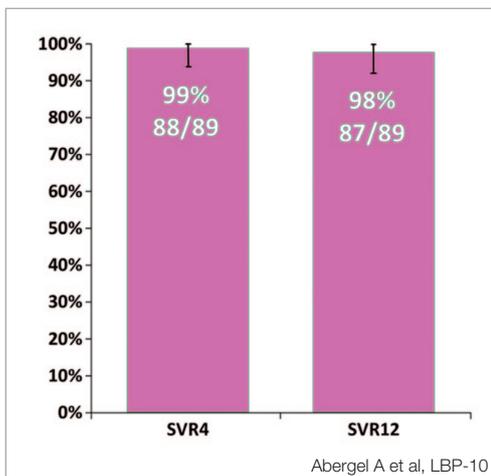


Abb. 2 Nach Ausschluss des Patienten mit GT1e

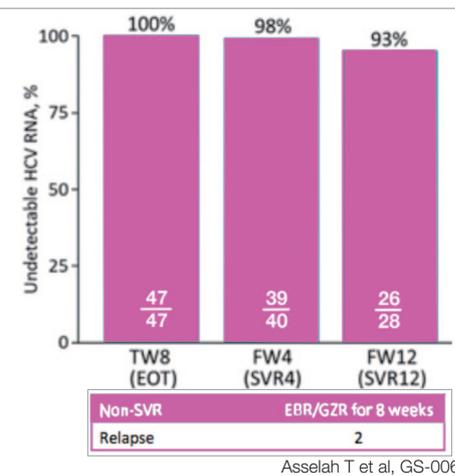


Abb. 3 8 Wochen Elbasvir/Grazoprevir bei therapie-naiven Patienten mit GT4 und F0-2. SVR12-Daten von 28 Patienten. Zwei Relapser

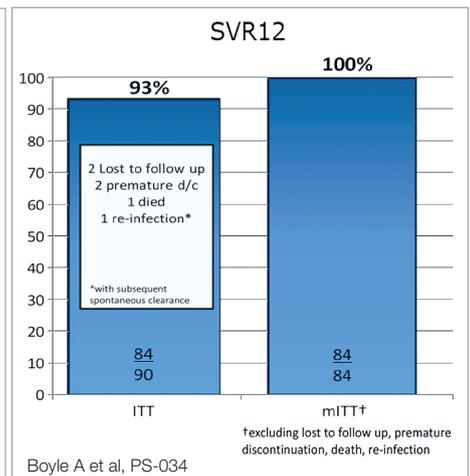


Abb. 4 Sofosbuvir/Velpatasvir 8 Wochen bei therapie-naiven Substituierten mit Fibrose. SVR12-Daten. Kein virologisches Versagen

über 12 Wochen mit/ohne Ribavirin. Die SVR-Rate in der Ribavirin-Gruppe war höher (96% vs 91%) und es kam seltener zum Relaps (2 vs 5) (Abb. 5). Von Ribavirin profitierten insbesondere Patienten mit der RAS Y93H bei Baseline (SVR 2/4 vs 8/9) (Buti M et al., PS-035).

REThERAPIE NACH DAA-VERSAGEN

Für die wenigen Patienten mit virologischem Versagen nach einer DAA-Therapie steht die zugelassene Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Verfügung. Die Frankfurter Arbeitsgruppe um Vermehren präsentierte hierzu eine retrospektive Analyse, in der 21/22 Patienten trotz mehrerer RAS geheilt wurden (Vermehren J et al., THU-347). In der noch laufenden MAGELLAN-Studie konnten mit G/P plus Sofosbuvir mit/ohne Ribavirin 22/23 Patienten geheilt werden. Alle Patienten hatten relevante RAS als Folge einer versagenden DAA-Vortherapie. Der Patient mit Relaps hatte GT1a und eine kompensierte Zirrhose. Er war mit Sofosbuvir/Ledipasvir vorbehandelt (Wyles D et al., PS-040). Bei Vortherapie mit Sofosbuvir/NS5A-Inhibitor könnten eventuell sogar G/P 12 oder 16 Wochen plus Ribavirin reichen. Die SVR4-Rate der noch laufenden Studie lag bei 95% trotz vieler NS5A-RAS. Alle Patienten mit Relaps (7/167) hatten GT1a (Lok A et al., LBO-008).

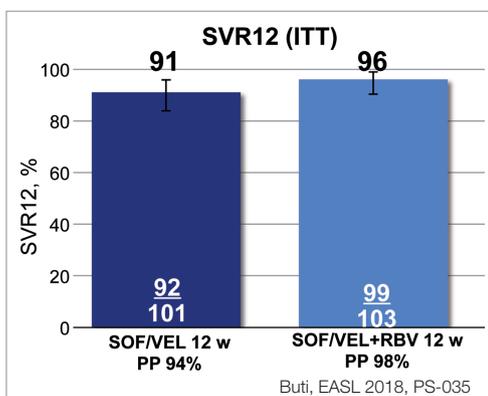


Abb. 5 Sofosbuvir/Velpatasvir mit/ohne Ribavirin bei GT3 und Zirrhose. SVR12-Daten.

KEIN HCC-RISIKO

Die Diskussion, ob DAA das Risiko eines HCC-Rezidivs oder neuen HCC erhöhen, scheint langsam zum Ende zu kommen. Eine große italienische Untersuchung (n=1.927, 8,3% HCC) zeigte – wie schon mehrere Studien zuvor – eine nicht erhöhte jährliche HCC-Inzidenz von 2,4%. Wichtigste Prädiktoren für ein HCC waren das Nicht-Erreichen der SVR, Ösophagus-Varizen und höheres Alfa-Fetoprotein (Gambato M et al., PS-135).

SVR VERBESSERT PROGNOSE

Zu Beginn der DAA-Ära wurde von Bürokraten angezweifelt, dass die SVR einen relevanten klinischen Endpunkt darstellt. Mittlerweile ist klar: Die Häufigkeit von Lebertransplantationen wegen Hepatitis C halbierte sich nach Einführung der DAA von 21% auf 11% (2014-2017) (Perricone G et al., LBP-021). In Schottland, das einen nationalen Hepatitis C Action Plan aufgelegt hat, sind Leber-Dekompensationen von 2013 bis 2016 um 29% zurück gegangen (Hutchinson S et al., GS-017). In RESIST-HCV (n=4.668) war die Mortalität 15mal höher, wenn keine SVR erreicht wurde (Calvaruso V et al., PS-149).

HEPATITIS B

Beim Thema Heilung gibt es bei Hepatitis B und HIV erstaunliche Parallelen. Für beide Viren wird eine „funktionelle Heilung“ sowie eine „komplette Heilung“ diskutiert. Für die komplette Heilung gibt es bei beiden Erkrankungen Ideen und erste Ansätze, jedoch noch keine klaren Surrogatparameter. Neue Substanzen gegen Hepatitis B gibt es dagegen viele. Die neuen Capsid-Inhibitoren von Roche, Janssen und Assembly Bioscience senkten die HBV-DNA jeweils um rund -2,5 log (Gane E et al., LBO-003; Zoulim F et al., LBO-004; Yuen MF et al., LBP-012). Kombinationen mit anderen Sub-

stanzklassen sind bereits angedacht. Surrogatparameter für die funktionelle Heilung ist die HBsAg: die HBsAg-Serokonversion. Der wichtigste Prädiktor hier ist eine niedrige HBsAg-Konzentration. Aktuelle Optionen, um die Konversionsrate zu erhöhen, sind ausgehend von einer stabilen Nukleosid-Therapie der Switch auf pegyliertes Interferon, zusätzlich pegyliertes Interferon sowie der Therapiestopp. Beide „Interferon-Strategien“ führen bei 19% der Patienten zum HBsAg-Verlust, wobei zu bemerken ist, dass hier in den Studien letztendlich Patienten mit vielen positiven Prädiktoren (langfristig unter Nukleosiden komplett supprimiert, HBeAg-negativ, niedriges HBsAg) behandelt wurden (Phyo WW et al., FRI-322; Sprinzel M et al. LBP-008). Das Absetzen der Nukleoside war in der prospektiven griechischen DARING-B Studie (n=60) genauso erfolgreich. Im ersten Jahr kam es bei 20% der Patienten, innerhalb von zwei Jahren bei rund 27% zum HBsAg-Verlust (Lens S et al., FRI-339; Papatheoridis G et al., PS-159).

NEUE LEITLINIE

Die EASL hat ihre neue Leitlinie zur Hepatitis C vorgestellt. Die Empfehlungen zur Therapie haben selbst Experten überrascht. Die wichtigsten Neuerungen bei:

Patienten ohne Zirrhose, therapienaiv oder vorbehandelt mit pegIFN, Sofosbuvir und/oder Ribavirin (Tab. 1)

- Grazoprevir/Elbasvir 8 Wochen bei Therapienaiven GT1b F0-2
- Kein Grazoprevir/Elbasvir bei pegIFN/Sofosbuvir Vorbehandelten mit GT4
- Kein Sofosbuvir/Ledipasvir bei pegIFN/Sofosbuvir Vorbehandelten mit GT1a, GT4, GT5 und GT6
- Kein Sofosbuvir/Ledipasvir bei GT2 und 3
- Glecaprevir/Pibrentasvir 12 Wochen bei Vorbehandelten mit GT3

Tab. 1 Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit HCV-Monoinfektion oder HCV/HIV-Koinfektion ohne Zirrhose, therapienaiv oder vorbehandelt mit pegIFN, Sofosbuvir und/oder Ribavirin

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Tab. 2 Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit HCV-Monoinfektion oder HCV/HIV-Koinfektion mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), therapienaiv oder vorbehandelt mit pegIFN, Sofosbuvir und/oder Ribavirin

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA ≤800,000 IU/ml)
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Patienten mit kompensierter Zirrhose (Child Pugh A) therapienaiv oder vorbehandelt mit pegIFN, SOF und/oder Ribavirin (Tab. 2)

- Kein Sofosbuvir/Velpatasvir bei GT3
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir bei GT3
- Kein Grazoprevir/Elbasvir bei Interferon/Sofosbuvir Vorbehandelten mit GT4

Retherapie nach Proteasehemmer und/oder NS5A-Inhibitor ohne/mit Zirrhose

- 12 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir
- 12 Wochen Glecaprevir/Pibrentasvir + Sofosbuvir bei negativen Prädiktoren
- 12/16/24 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oder Glecaprevir/Pibrentasvir+Sofosbuvir mit/ohne bei sehr negativen Prädiktoren

- 24 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir mit Ribavirin bei dekomensierter Zirrhose und Kontraindikation für Proteasehemmer.

Dr. Ramona Pauli, München