

# **Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C**

**Update Dezember 2016**

**Herausgeber:**

**Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen e.V. unter Mitarbeit von**

P. Buggisch

H. Hinrichsen

D. Hüppe

S. Mauss

J. Petersen

K.G. Simon

Stand: 27.12.2016

## **Vorwort zum praktischen Gebrauch**

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat sich in den letzten 3 Jahren dramatisch gewandelt. Interferon ist nicht mehr erforderlich und Ribavirin wird nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Die Zulassung hocheffektiver direkt antiviral wirksamer Substanzen (DAAs) seit Januar 2014 mit unterschiedlichen Angriffspunkten im viralen Replikationszyklus hat dazu geführt, dass heute fast alle Patienten mit chronischer Hepatitis C geheilt werden können. Dies gelingt bei gleichzeitig kürzerer Therapiedauer und nebenwirkungsarmer Behandlung. Die Therapie ist jedoch teuer und hat auch durch die Ausweitung der behandelbaren Patienten zu Kostensteigerungen geführt. Dies stellt die Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots viel mehr in den Vordergrund als in der Vergangenheit.

In diesem update haben erfahrene Therapeuten auf dem Gebiet der Hepatitis C auf Einladung und Initiative des Berufsverbandes Niedergelassener Gastroenterologen e.V. (bng) den aktuellen Stand der Therapie und das Behandlungsmanagement zusammengefasst.

Dieses update soll dem klinisch tätigen Arzt in Praxis und Klinik eine praktische Hilfe bei seiner täglichen Arbeit mit Hepatitis C - Patienten sein. Dieses update versteht sich explizit nicht als Konkurrenz zur bestehenden Leitlinie der DGVS, sondern bemüht sich insbesondere, neben kurzer und verständlicher praktischer Hilfe für die täglichen Therapiefragen auch Aspekte wie Wirtschaftlichkeitsgebot, Struktur- und Rabattverträge zu beleuchten, um den behandelnden Kolleginnen und Kollegen Orientierung und zusätzliche Sicherheit zu geben. Für ausführlichere Informationen wird auf die aktuelle S3-Leitlinie der DGVS verwiesen (*siehe „Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C“, Stand 12/2016, Vorveröffentlichung online unter [www.DGVS.de](http://www.DGVS.de)*).

Die hier empfohlenen Dosierungen und die Therapiedauer sind aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und klinischer Erfahrungen zusammengestellt und entsprechen der Meinung der Autoren, basierend auf dem Wissenstand vom Dezember 2016. Die Empfehlungen können von den Fachinformationen der Präparate abweichen.

## **Inhalt**

- Gesundheitspolitik – Strukturverträge, Verordnungssicherheit der Hepatitis C – Therapie
- Wer sollte therapiert werden und Basisdiagnostik
- Therapie der Hepatitis C mit Genotyp 1 ohne Zirrhose
- Therapie der Hepatitis C mit Genotyp 2 und 3 ohne Zirrhose
- Therapie der Hepatitis C mit Genotyp 4 ohne Zirrhose
- Therapie der Hepatitis C mit Genotyp 5 und 6 ohne Zirrhose
- Therapie der Hepatitis C bei Patienten mit Leberzirrhose
- Therapie der Hepatitis C bei HIV-, HBV- oder HBV/HDV-Koinfektion und akute Hepatitis C
- Resistenzen und Re-Therapie
- Was muss nach SVR12 beachtet werden – Reinfektion und Zirrhose

## **Gesundheitspolitik - Strukturverträge, Verordnungssicherheit der Hepatitis C - Therapie**

Der Fortschritt der antiviralen Behandlung der Hepatitis C hat durch die kurzfristige deutliche Kostensteigerung im Gesundheitssystem 2014 und 2015 erhebliche Aufmerksamkeit erzielt. Dies betrifft alle Beteiligten, v.a. die Kostenträger, die Patienten, die Ärzteschaft, aber auch die Politik. Insbesondere die initiale Diskussion um Regressmöglichkeiten hat viele Ärzte verunsichert.

Aufgrund der besseren Verträglichkeit der neuen Therapien (Direct Acting Antivirals = DAA) können jetzt immer mehr Patienten mit deutlich höheren Erfolgsaussichten im Vergleich mit der bis Ende 2013 gültigen Standardtherapie mit PEG-Interferon + Ribavirin + Erstgenerations - Proteaseinhibitoren (PIs) behandelt werden. Zusammen mit den gestiegenen Kosten je Therapie führte die Mengenausweitung der behandelten Patienten 2015 zu einem deutlichen Kostenanstieg. Sofosbuvir/Ledipasvir und Sofosbuvir als Monotherapie fanden sich unter den 10 umsatzstärksten Medikamenten im GKV-System wieder. Dies scheint sich jedoch bereits wieder zu ändern.

Nach Expertenmeinung und ersten Daten aus dem GKV-System ist bereits 2016 mit einem deutlichen Rückgang der Kosten zum einen durch einen Rückgang der zu behandelnden Patienten und zum anderen auch durch die Abnahme der Behandlungskosten des einzelnen Patienten zu rechnen. Vor diesem Phänomen erscheint die geschätzte Zahl von 300.000 bisher unbehandelten Patienten in Deutschland zu hoch gegriffen. Die Zahl ist auch deshalb ungenau, weil durch bisher fehlende Finanzierung eines konsequenten Screenings von Lebererkrankungen im Gesundheitswesen Unklarheit über die wirkliche Prävalenz der Hepatitis C besteht.

Was gestern noch als medizinischer Goldstandard angesehen wurde, kann heute schon überholt sein. Dies gilt derzeit insbesondere für die antivirale Therapie der Hepatitis C. Eine wichtige Richtschnur für die ärztliche Behandlung sind Leitlinien. Diese bedürfen durch die rasche Abfolge der Zulassung neuer HCV Medikamente einer raschen Aktualisierung. Dies kann nicht immer im Rahmen von S3-Leitlinien der Fachgesellschaften geleistet werden, die zu dem oft recht umfangreich sind. Aus diesem Grund wurde diese Praxisempfehlung geschrieben, um in kurzer und verständlicher Form eine Orientierungshilfe zu bieten.

## **Verfügbare Substanzen zur Therapie der Hepatitis C in Deutschland**

### **Konventionelle Substanzen**

PEG-Interferon alfa: Zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen (PEG Interferon wird generell nicht mehr empfohlen)

Ribavirin (RBV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.

### **Protease-Inhibitoren**

Grazoprevir (GZR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Grazoprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Elbasvir verfügbar.

Paritaprevir (PTV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Paritaprevir wird mit Ritonavir geboostet (PTV/r) und ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir verfügbar.

Simeprevir (SMV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4.

### **NS5A-Inhibitoren**

Daclatasvir (DCV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6.

Elbasvir (EBR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Elbasvir ist nur in fixer Kombination mit dem Protease-Inhibitor Grazoprevir verfügbar.

Ledipasvir (LDV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6. Ledipasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.

Ombitasvir (OBV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Ombitasvir ist nur in fixer Kombination mit dem NS3 Protease-Inhibitor Paritaprevir und Ritonavir verfügbar.

Velpatasvir (VEL) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Velpatasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.

#### **Nicht-nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren**

Dasabuvir (DSV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1.

#### **Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren**

Sofosbuvir (SOF): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Sofosbuvir ist alleine und in fixer Kombination mit den NS5A Inhibitoren Ledipasvir und Velpatasvir verfügbar.

#### **Zulassungsverfahren und frühe Nutzenbewertung nach AMNOG**

Nach erstmaliger Zulassung eines Arzneimittels durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) ist ein Medikament in Deutschland kurzfristig verordnungsfähig. Den Preis legt zu diesem Zeitpunkt alleine der pharmazeutische Unternehmer fest.

Danach ist der Zeitablauf durch das AMNOG-Verfahren, das jedes neue in Deutschland zugelassene Arzneimittel seit dem 1.1.2011 durchlaufen muss, einheitlich vom Gesetzgeber strukturiert.

In den ersten 6 Monaten bis zur frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist eine zulassungskonforme Verordnung entsprechend der Fachinformation möglich. Mit der Zulassung muss der pharmazeutische Unternehmer ein Dossier zu dem neuen Medikament einreichen. Dieses Dossier wird nach Beauftragung durch den G-BA von dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet. Diese Bewertung wird drei Monate nach Zulassung des Arzneimittels veröffentlicht. Diese Bewertung hat noch keinen unmittelbaren Einfluss auf die wirtschaftliche Ordnungsweise eines neuen Medikamentes.

Erst die im Bundesanzeiger veröffentlichte Nutzenbewertung des G-BA hat bindende Wirkung. Diese erfolgt 6 Monate nach Zulassung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens und der abschließenden Beratung durch den G-BA. Das Ausmaß des Zusatznutzens spielt bei der Einstufung der wirtschaftlichen Ordnungsweise gegenüber der Vergleichstherapie keine Rolle. Nur bei der Bewertung: „Fehlender Zusatznutzen“ durch den G-BA wird eine Weiterverordnung im Falle höherer Kosten gegenüber der Vergleichstherapie nicht mehr als wirtschaftlich eingestuft.

Auf der Basis der veröffentlichten Nutzenbewertung durch den G-BA verhandeln Pharmaindustrie und GKV-Spitzenverband in den darauf folgenden Monaten den

endgültigen Erstattungsbetrag für das Arzneimittel. Ob die Festlegung des neuen Erstattungsbetrages dazu führt, dass die Therapie unabhängig von der Nutzenbewertung durch den GBA im Rahmen der europäischen Zulassung generell als wirtschaftlich angesehen wird, ist derzeit strittig.

### **Aufklärung, Dokumentation**

Ärztliche Behandlungsmaßnahmen unterliegen grundsätzlich der Pflicht zur Aufklärung. Deshalb muss die Aufklärung zur antiviralen Therapie bei Hepatitis C in einem persönlichen Gespräch zwischen Arzt und Patient erfolgen und sollte in der Patientenakte dokumentiert werden. Auf die Therapietreue des Patienten sollte geachtet werden.

Um eine regelhafte Überprüfung „von Amts wegen“ durch die gemeinsame Prüfstelle der regionalen Krankenkassen in Bereichen ohne Sonderziffer zu vermeiden, hat die kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) im Oktober 2014 eine Vereinbarung mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen verhandelt, die für die direkt antiviralen Medikamente eine bundesweite Sonderziffer (90904) vorsieht. Dies unterbindet den Automatismus der Regelfallprüfung, verhindert aber nicht die Richtgrößenprüfung im Einzelfall.

Die Ausstellung der Rezepte wird in der Regel automatisch in der Praxis-EDV abgelegt. Dies ist besonders wichtig, falls Patienten angeben, ein Rezept verloren zu haben. In diesem Fall wird empfohlen sich vor Ausstellung eines neuen Rezeptes den Verlust vom Patienten schriftlich bestätigen zu lassen.

### **HCV-Verträge KV/AOK in Deutschland (Versorgungsverträge/ Strukturvertrag)**

Strukturverträge mit den gesetzlichen Krankenkassen verbinden die Verbesserung der Behandlungsqualität der Hepatitis C durch spezialisierte Ärzte mit extrabudgetärer Honorierung der Betreuung und einer erhöhten Regresssicherheit als Vorteil für den vertragskonform behandelnden Arzt.

Erfreulicherweise hat der Abschluss des bundesweit 1. Strukturvertrags in der KV-Nordrhein (KVNo) mit der AOK Rheinland/Hamburg (§73a SGB V) (5) am 01.11.2014 dazu geführt, dass auch in fast allen übrigen KV-Bereichen Verhandlungen mit der lokalen AOK in Bezug auf analoge Verträge laufen. Abgeschlossen sind die AOK-Strukturverträge in den KV-Bereichen: Niedersachsen, Berlin, Sachsen-Anhalt, Hamburg.

Aber es gibt auch KV-Bereiche, wie z.B. Rheinland-Pfalz/Saarland und Bayern, wo der regionale AOK-Vorsitzende den Abschluss des AOK-Strukturvertrags abgelehnt hat.

Aktuell gibt es 2 Versorgungsverträge (§73c SGB V) in der KV-Hessen und der KV-Baden-Württemberg (BW) mit der regionalen AOK, in BW als Rahmenvertrag auch mit weiteren Kassen. In der KVWL wurde mit der Barmer GEK ein Vertrag gemäß §140 SGB V abgeschlossen. Mit weiteren gesetzlichen Krankenversicherungen laufen derzeit Verhandlungen.

## **Rabattverträge**

Rabattverträge werden zwischen den Pharmaunternehmen und den Krankenkassen nach §129 SGB V abgeschlossen.

Der bng steht auf dem Standpunkt, dass Rabattverträge aufgrund der fehlenden Transparenz der Ergebnisse für den behandelnden Arzt nicht entscheidungsrelevant für eine wirtschaftliche Verordnung sein können. Maßgeblich kann nur der öffentlich einsehbare Apothekenverkaufspreis aus der Lauer Taxe sein. Dieser ist Grundlage zur Berechnung einer wirtschaftlichen Verordnung. Es sei denn, Krankenkassen vermitteln durch ein „Ampelsystem“ eine empfohlene Behandlungspräferenz.

## **Berücksichtigung: Zulassung, Leitlinie, G-BA-Beschluss**

Nach Zulassung eines neuen Arzneimittels durch die EMA und Verfügbarkeit in Deutschland ist bis zur frühen Nutzenbewertung durch den G-BA nach 6 Monaten eine zulassungskonforme Verordnung mit guter Dokumentation der individuellen Indikationsstellung ausreichend. Die begleitende Diagnostik und Therapie sollte darüber hinaus an Praxisempfehlungen oder Leitlinien orientiert sein.

Der in der antiviralen Therapie der Hepatitis C erfahrene Behandler gewährleistet, dass Risiko und Nebenwirkungen minimiert und der Patient eine kosteneffektive Therapie angepasst an den neuesten Stand der Wissenschaft in Deutschland erhalten kann und gleichzeitig die Wirtschaftlichkeit gewahrt bleibt.

Dass in Deutschland durch eine Vielzahl von Ärzten in der Niederlassung und den Klinikambulanzen erfolgreich und kostenbewusst behandelt wird, zeigen die Publikationen des seit November 2014 unter Schirmherrschaft der deutschen Leberstiftung und des bng gestarteten Deutschen Hepatitis C Register (DHC-R). Die Ausheilungsrate der Hepatitis C beträgt in der Gesamtkohorte 96% (SVR12, per protocol).

Wir sind davon überzeugt, dass

- die strikte Einhaltung des Zulassungslabels
- die Anwendung der deutschen Leitlinien
- die Berücksichtigung der G-BA-Entscheidung (Vorliegen eines Zusatznutzens)
- die Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebotes unter Berücksichtigung des Apothekenabgabepreises

einen optimalen Regresschutz darstellt. Einzelfallprüfungen auf Wirtschaftlichkeit auf Antrag der GKV sind dennoch möglich.

## Wirtschaftlichkeit

Die neuen antiviralen Medikamente ermöglichen eine hocheffektive Therapie. Im Gegensatz zu den aktuellen europäischen Leitlinien der EASL gibt es in Deutschland keine Empfehlung zur Priorisierung der Therapie. Grundsätzlich kann jeder chronisch infizierte Patient behandelt werden.

Nach §12 SGB V gilt eine vertragsärztliche Leistung dann als wirtschaftlich, wenn sie ausreichend und zweckmäßig ist und außerdem das Maß des Notwendigen nicht überschreitet.

Das bedeutet, dass Ärzte bei mehreren Therapieoptionen, die gleich geeignet sind, die günstigere Therapie wählen müssen (siehe Tabelle 1, Stand 27.12.16).

	Preis für 4 Wochen	Preis für 8 Wochen	Preis für 12 Wochen
SOVALDI®	16.808 €		50.424 €
OLYSIO®	9.360 €		28.080 €
DAKLINZA®	8.964 €		26.892 €
HARVONI®	20.026 €	40.052 €	60.078 €
VIEKIRAX®	16.148 €	32.296 €	48.445 €
EXVIERA®	1.575 €	3.150 €	4.725 €
EPCLUSA®	22.261 €		66.783 €
ZEPATIER®	11.797 €		35.390 €
Ribavirin	708 €		2.124 €

Tabelle 1 (Stand 27.12.16/ kurzfristige Aktualisierungen in der online-Version)

Eine gute Dokumentation der Indikationsstellung, in der darauf geachtet wird, dass diese zulassungs- und leitlinienkonform und nach Vorliegen der Nutzenbewertung des G-BA auch diese einbeziehend erfolgt, ist sehr zu empfehlen.

In besonderen Situationen, z.B. einer Re-Therapie bei Relapse nach DAA-Therapie-Versagen oder vorzeitigem Abbruch einer Therapie auf Grund von mangelnder Compliance des Patienten sollten diese Sachverhalte in der Patientenakte eindeutig notiert werden. In komplizierteren oder vom Regelfall abweichenden Therapieentscheidungen ist es empfehlenswert, zusätzlich eine Zweitmeinung eines erfahrenen Arztes einzuholen und die medizinische Begründung festzuhalten, um bei Überprüfungen im Einzelfall vorbereitet zu sein.

## Wer sollte therapiert werden und Basisdiagnostik

### Wer sollte therapiert werden ?

Behandlungsindikation ist der Nachweis der HCV-RNA, also das Vorliegen der viralen Infektion. Der Nachweis von Fibrose oder Leberentzündung ist nicht erforderlich. Für die Behandlung mit direkt antiviralen Medikamenten ist bisher der Nachweis einer chronischen Infektion, d.h. mindestens 6 Monate erforderlich. Die akute Hepatitis C stellt eine spezielle Indikation dar (siehe späteres Kapitel).

Die Bundesregierung (April 2016) teilt 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 jeweils genau überprüft werden.

Gründe gegen eine Therapie zum Entscheidungszeitpunkt könnten sein:

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

Gründe, die dafür sprechen, den Patienten eher zur Therapie zu motivieren und eine baldige Therapie zu initiieren wären z.B:

- Anhaltspunkte für eine fortgeschrittene Fibrose
- erhöhtes Progressionsrisiko ( z.B. HIV-koinfizierte Patienten)
- extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C
- Komorbiditäten, die potentiell mit der HCV in Verbindung gebracht werden können
- Tätigkeit in medizinischen/pflegerischen Berufen
- erhöhtes Transmissionsrisiko (z.B. intermittierender Drogengebrauch, Homosexualität, Prostitution)

Eine Substitutionstherapie bei Drogengebern ist kein Grund, eine Therapie zu verweigern. Die Studienlage zeigt auch für diese Patientengruppe sehr gute Therapieergebnisse mit bisher akzeptablen Reinfektionsraten, selbst bei dem Nachweis von Beikonsum.

Ein fortgeschrittenes Lebensalter ist ebenfalls kein Argument gegen eine Therapie (eine definierte Altersgrenze existiert nicht), allerdings sollte die vermutete Lebenserwartung und der zu erwartende Vorteil für den Patienten im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Wenn möglich sollte die Entscheidung zusammen mit dem Patienten getroffen werden. Der Patientenwunsch sollte in die Entscheidung mit einbezogen werden.

Eine fortgeschrittene Leberfibrose oder Zirrhose sind wichtige Gründe für eine zeitnahe Therapie. Bei der dekompensierten Zirrhose kann durch eine erfolgreiche Therapie allerdings bei einem größeren Teil der Patienten keine wesentliche Rückbildung der Leberzirrhose und deren Folgen bewirkt werden. Als möglicher Cut off wird ein MELD-Score von etwa 18 oder Child B diskutiert. Bei diesen Patienten wäre eine primäre Lebertransplantation mit anschließender Therapie der HCV-Infektion wahrscheinlich der bessere Weg. Die Entscheidung sollte jedoch immer in Absprache mit einem erfahrenen (Transplantations-) Zentrum getroffen werden. Bei fehlender Transplantationsmöglichkeit kann auch bei fortgeschrittener Zirrhose im Einzelfall die Behandlung sinnvoll sein.

Zahlreiche extrahepatische Erkrankungen werden mit der Hepatitis C in Verbindung gebracht, dazu zählen:

- Rheumatologische Erkrankungen wie z.B. Kryoglobulinämie
- Psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Depressionen, Fatigue etc.
- Dermatologische Erkrankungen wie z.B. Lichen ruber planus, Porphyria cutanea tarda
- Hämatologische Erkrankungen wie z.B. NHL oder Immunthrombopenie
- Endokrine Erkrankungen wie z.B. Hashimoto-Thyreoiditis oder Diabetes mellitus

Diese Begleiterkrankungen können durch eine erfolgreiche HCV-Therapie zumindest teilweise gebessert werden und stellen einen zusätzlichen Grund für eine Behandlung dar.

## **Basisdiagnostik vor geplanter Therapie**

### *Anamnese und körperliche Untersuchung*

Die Anamnese sollte die Einschätzung der zu erwartenden Therapietreue und Risikofaktoren sowie die Erkennung möglicher Begleiterkrankungen mit einschließen. Ebenso sollte die Begleitmedikation zur Einschätzung von möglichen Arzneimittelinteraktionen erhoben werden.

### *Sonographie*

Wenn möglich sollte eine abdominelle Sonographie vor Therapiebeginn erfolgen u.a. um einen fortgeschrittenen Leberschaden, eine portale Hypertension oder ein hepatocelluläres Carcinom (HCC) auszuschließen.

### *Nicht invasive Messung des Fibroestadiums*

Ein FIBROSCAN oder andere nicht invasive Verfahren zur Fibroseeinschätzung (z.B. ARFI) können ergänzend sinnvoll sein, sind aber keine Voraussetzung für die Entscheidung zur Therapie.

### *Leberbiopsie*

Eine Leberbiopsie ist keine Voraussetzung für die HCV-Therapie

### *Labor*

Folgende Laborwerte sollten mindestens vorliegen, weitere können in einzelnen Fällen sinnvoll sein:

Anti-HCV  
HCV-RNA  
HCV-Genotypisierung

HBsAg, Anti-HBc  
Anti-HAV  
HIV-Serologie

GOT, GPT, GGT, AP  
Bilirubin, INR, Albumin  
Transferrin-Sättigung (oder Ferritin)  
Kreatinin (U-Stix)  
Hb, Leukozyten, Thrombozyten  
Cholesterin, Triglyceride

### **Untersuchungen während der Therapie**

Die HCV-RNA unter der Behandlung kann auch zur Überprüfung der Adhärenz genutzt werden. Der Therapieerfolg sollte zum Ende der Therapie, sowie 12 und 24 Wochen nach dem Therapieende überprüft werden.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose sollte das Monitoring (Labor) während der Therapie umfassender sein und insbesondere auch eine Surveillance nach der Therapie (alle 6 Monate Sonographie, fakultativ AFP) umfassen.

## Therapie der Hepatitis C mit Genotyp 1 ohne Zirrhose

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a oder 1b-Infektion werden unter Berücksichtigung des HCV Subtyps und des Vortherapiestatus folgende Therapieoptionen empfohlen:

### Genotyp 1a und 1b ohne Zirrhose<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen

<sup>2</sup> TN, therapie-naiv; <sup>3</sup> TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

<sup>4</sup> BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin;

<sup>5</sup> Für Frauen und für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml)

<sup>6</sup> Bei Patienten mit einer HCV Genotyp-1b-Infektion sollte eine Therapie über 8 Wochen erfolgen

<sup>7</sup> 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.

## **Kommentar**

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass für den Genotyp 1 ohne Zirrhose verschiedene Therapiemöglichkeiten vorliegen. Diese Therapien erreichen alle Heilungsraten >90%. Es existieren keine head-to-head Studien für diese neuen DAAs. Von daher ist die Effektivität dieser neuen Substanzen für den Genotyp 1 zunächst als gleichwertig zu betrachten.

Bei mehreren gleichwertigen Therapiemöglichkeiten sollten somit zusätzliche Aspekte zur Differenzierung der einzelnen Therapiemöglichkeiten herangezogen werden: die Therapiedauer, die Notwendigkeit zum Einsatz von Ribavirin, die einmalige oder mehrmalige tägliche Tabletteneinnahme sowie Tablettenmenge, ggf. die aufwendigere Labordiagnostik wie das Testen auf virale Resistenzen, und der Preis.

Hinsichtlich des Wirtschaftlichkeitsgebots sind kürzere Therapien in der Regel kostengünstiger als längere Therapien. Eine derzeitige Ausnahme mit Stand Dezember 2016 stellt hier die kürzlich zugelassene Kombination von GZR + EBR für 12 Wochen bei Genotyp 1b dar.

Nur für ganz wenige Sonderfälle kann die Verwendung von Daclatasvir oder Simeprevir in Frage kommen, siehe hierzu Erläuterungen der aktuellen S3 - Leitlinie.

Ausführliche Erläuterungen zu den einzelnen Therapieregimen sind in der aktuellen S3-Leitlinie dargestellt.

## Therapie der Hepatitis C mit Genotyp 2 und 3 ohne Zirrhose

### Genotyp 2:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion werden unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und evtl. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen:

### Genotyp 2 alle Subtypen ohne Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
VEL + SOF	12	x	x
SOF + RIBA	12	X	

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

### Kommentar

Mit der Zulassung von Sofosbuvir und Ribavirin schien die optimale Therapie für diesen Genotyp gefunden. Daten der Versorgungsforschung (Deutsches Hepatitis C Register, DHC-R) zeigen jedoch, dass eine weitere Optimierung nötig ist. Mit der Zulassung des pangentypischen NS5A-Inhibitors Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir (Epclusa®) über 12 Wochen scheint diese gefunden. Die Therapie wurde in großen Zulassungsstudien evaluiert und erreicht eine SVR von bis zu 100 %. Auch Patienten mit hoher Viruslast oder einer vermeintlichen GT1-Chimäre können mit diesen Medikamenten erfolgreich behandelt werden, da sie auch gegenüber Genotyp 1 Patienten eine hohe Effektivität aufweisen. Bei einer solchen viralen Chimäre handelt es sich typischerweise um eine virale Rekombination aus einem HCV-Genotyp 2k/1b, die häufig bei Patienten mit einem Migrationshintergrund aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion gefunden wird. Werden diesen Patienten mit Sofosbuvir und Ribavirin behandelt, ist mit einer hohen Relapserate zu rechnen.

Diese Therapie ist gut verträglich, da Ribavirin in der Kombination fehlt. Damit stellt unserer Meinung nach die Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Zirrhosestatus die Standardtherapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion dar. Auch das IQWiG konstatiert für diese Behandlung einen beträchtlichen Zusatznutzen (IQWiG, 13.10.2016).

### **Sofosbuvir plus Ribavirin**

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion besteht weiterhin eine Zulassung für Sofosbuvir und Ribavirin mit einer Therapiedauer von 12 Wochen.

Zurzeit ist der Preis dieser Therapie noch deutlich günstiger als der von Sofosbuvir und Velpatasvir. Deshalb kann eine Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen als Ersttherapie erwogen werden, wenn keine Zirrhose oder Ribavirin-Unverträglichkeit vorliegt und epidemiologische Aspekte dem nicht im Wege stehen.

### Genotyp 3:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Komedikation sowie evtl. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen:

#### Genotyp 3 alle Subtypen ohne Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
VEL + SOF	12	x	x
DCV+ SOF	12	X	X <sup>3</sup>

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

<sup>3</sup> Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose

#### Kommentar

Seit Anfang 2014 war eine interferonfreie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen zugelassen. Das DHC-R zeigt jedoch, dass die SVR-Raten unbefriedigend sind. Bessere Behandlungsmöglichkeiten sind wünschenswert. Mit der Zulassung von Velpatasvir und Sofosbuvir ist dies für diesen Genotyp gegeben. Die Therapie dauert 12 Wochen. Eine SVR-Rate von 95% ist für Patienten ohne Leberzirrhose zu erwarten.

Handelt es sich um eine Retherapie, so reduziert sich die Heilungsaussicht auch mit einer Velpatasvir und Sofosbuvir Therapie (mit und ohne Vortherapie: 90% versus 97%).

Vor der Einleitung einer Retherapie mit Sofosbuvir und Velpatasvir kann eine Resistenzbestimmung erwogen werden, da ein wesentlicher Prädiktor für ein Therapieversagen bei diesem Genotyp die Existenz von Baseline-NS5A-Resistenzen sind. Beim Vorliegen einer solchen Resistenz empfehlen wir den zusätzlichen Einsatz von Ribavirin.

Das IQWiG bewertet die Kombination aus Velpatasvir und Sofosbuvir positiv und konstatiert für diese Therapie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. (IQWiG, 13.10.2016)

### **Daclatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin**

Bei Patienten ohne Leberzirrhose konnte mit der zwölfwöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir unabhängig vom Vortherapiestatus eine hohe SVR-Rate erreicht werden (96%). Damit ist die Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen für Patienten ohne Leberzirrhose medizinisch weiterhin eine Therapieoption. Auf Grund des Preises der Kombinationstherapie und der fehlenden Bewertung des Therapieregimes durch IQWiG und des GBA erscheint Zurückhaltung bei der Verordnung gegeben, da alternative, gut evaluierte und deutlich preisgünstigere Therapieoptionen verfügbar sind.

### **Sofosbuvir und Ribavirin**

Im Vergleich zu einer 12 wöchigen Kombinationstherapie mit Velapatasvir und Sofosbuvir lagen die SVR-Raten mit 80% nach Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen in einer randomisierten Vergleichsstudie signifikant niedriger. Damit wird die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen von uns angesichts vorhandener, besser evaluierter, effektiverer und preisgünstigerer Therapieregime nicht mehr als primäre Therapieoption empfohlen.

## Therapie der Hepatitis C mit dem Genotyp 4 ohne Zirrhose

Für Patienten mit einer HCV Genotyp 4 Infektion ohne Zirrhose werden folgende Therapieoptionen mit virologischer Ausheilung (SVR) >90% empfohlen:

### **Genotyp 4 alle Subtypen ohne Zirrhose**

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

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

<sup>3</sup> RBV gewichtsadaptiert (800 – 1400 mg je nach Körpergewicht)

<sup>4</sup> 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

### **Kommentar**

Nach Einführung der DAA Therapie wurde der HCV Genotyp 4 in der Regel als behandlungsgleich mit dem HCV Genotyp 1 angesehen. Dies beruhte teilweise auf in vitro Daten. Die Studienlage war längere Zeit recht übersichtlich, da Studien in den Hochprävalenzgebieten wie Ägypten oder die afrikanischen Mittelmeeranrainerstaaten aus politischen Gründen schwierig waren. Inzwischen haben sich jedoch einige Differenzierungen und Möglichkeiten für die Therapie des Genotyp 4 ergeben.

Eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen wurde für den HCV Genotyp 4 bisher nicht untersucht. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann eine Therapieverlängerung oder die Zugabe von Ribavirin sinnvoll sein (s. separates Kapitel). Eine Retherapie nach Versagen einer DAA Therapie sollte nach Resistenzanalyse des HCV möglichst in Absprache mit erfahrenen Therapeuten erfolgen.

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

Insgesamt sind die HCV Genotypen 5 und 6 in Deutschland selten. Auch international sind die Studiendaten überschaubar und beschränken sich im Wesentlichen auf Sofosbuvir/Ledipasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir. Für beide Therapieregime wurde eine virologische Ausheilung unter einer 12-wöchigen Therapie in  $\geq 90\%$  der Studienpatienten erzielt. Die Therapieempfehlung lautet für diese Patienten deshalb:

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

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

## Therapie der Hepatitis C bei Patienten mit Leberzirrhose

Bei der Behandlung der chronischen Hepatitis bei Patienten mit einer Leberzirrhose muss unterschieden werden, ob eine kompensierte oder eine dekomensierte Leberzirrhose vorliegt. Grundsätzlich gilt, dass Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose (d.h. Child A 5-6 Punkte) ambulant gemäß der Fachinformation behandelt werden können.

Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose Child B und C sollten hingegen 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.

Daher werden in der vorliegenden Praxisempfehlung nur Therapieregime für Patienten mit kompensierter Zirrhose vorgeschlagen.

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Leberzirrhose muss zwischen Patienten ohne negative prädiktive Faktoren und solchen mit negativen prädiktiven Faktoren für das Ansprechen auf eine antivirale Therapie unterschieden werden, so dass diese Parameter vor Behandlung erfasst und für die Therapieplanung berücksichtigt werden müssen.

**Tabelle 1: Mögliche negative prädiktive Faktoren bei Patienten mit einer Leberzirrhose**

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)

## Genotyp 1a und 1b mit kompensierter Zirrhose

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

<sup>1</sup> Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen

<sup>2</sup> TN, therapie-naiv; <sup>3</sup> TE, therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

<sup>4</sup> BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin;

<sup>5</sup> 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;

<sup>6</sup> 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;

<sup>7</sup> 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;

Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen. Für die Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir sowie Sofosbuvir und Velpatasvir ist bei Patienten mit Leberzirrhose im Gegensatz zur Kombination aus PTV/r + OBV + DSV oder GZR + EBR keine Unterscheidung in die Subtypen 1a und 1b erforderlich. 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. Bei mehreren möglichen Therapiealternativen sollte insbesondere bei Patienten mit einer Leberzirrhose

geprüft werden, ob ein Ribavirin-freies Regime angewendet werden könnte. Ausführliche Erläuterungen zu den einzelnen Therapieregimen sind in der aktuellen Leitlinie dargestellt.

### Genotyp 2 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
VEL + SOF	12	x	x

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

Für die Therapie von Patienten mit Genotyp 2 und einer Leberzirrhose steht entsprechend der aktuellen Leitlinie nur ein geeignetes Therapieregime zur Verfügung.

Eine Unterscheidung von unbehandelten und PEG-Interferon/RBV-erfahrenen Patienten findet nicht statt. Ausführliche Erläuterungen zu dem Therapieregime sind in der aktuellen Leitlinie dargestellt.

### Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose

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

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

<sup>3</sup> 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.

Einer der aktuell am schwierigsten zu behandelnden Patienten stellt der Patient mit Genotyp 3 und einer Leberzirrhose dar. Liegt schon eine komplette, aber kompensierte Leberzirrhose vor, so reduziert sich die Heilungsrate mit Velpatasvir und Sofosbuvir auf 91% versus 97% ohne Zirrhose. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B) sollte Ribavirin zusätzlich zur Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir hinzugefügt werden, da diese Kombination deutlich überlegen ist (SVR 85% versus 50%).

Die SVR-Rate kann bei zusätzlichem Vorliegen einer präexistenten relevanten NS5a-Resistenz deutlich niedriger liegen, so dass in dieser Situation die Indikation zur Resistenzbestimmung vor der Therapie großzügig gestellt werden sollte. Beim Vorliegen einer solchen Resistenz empfehlen wir den zusätzlichen Einsatz von Ribavirin. Ausführliche Erläuterungen zu den Therapieregimen sind in der aktuellen DGVS-Leitlinie dargestellt.

### Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose

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

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

<sup>3</sup> Bei Patienten mit Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

<sup>4</sup> 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);

Für die beiden Therapieregime mit Sofosbuvir und Ledipasvir sowie Grazoprevir und Elbasvir ist die Frage der zusätzlichen Ribaviringabe und bei Grazoprevir/Elbasvir die Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht hinreichend geklärt, so dass bei den wenigen Patienten mit Genotyp 4 und Leberzirrhose den etablierten Regimen mit Velpatasvir und Sofosbuvir oder Paritaprevir/r + Ombitasvir und Ribavirin der Vorzug gegeben werden sollte. Ausführliche Erläuterungen zu den Therapieregimen sind in der aktuellen Leitlinie gegeben.

### Genotyp 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose

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

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

Die Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit einer Leberzirrhose bei den Genotypen 5 und 6 sind sehr limitiert. Daher wird entsprechend den Zulassungen und Empfehlungen der Leitlinie eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir oder Sofosbuvir und Velpatasvir empfohlen. Individuell sollte über die zusätzliche Gabe von Ribavirin entschieden werden. Ausführliche Erläuterungen zu den Therapieregimen sind in der aktuellen Leitlinie zu finden.

## Therapie bei HIV-, HBV- oder HBV/HDV-Koinfektion und akute Hepatitis C

### **HIV/HCV Koinfektion**

Die Therapie der HIV/HCV-Koinfektion war im Interferonzeitalter weniger erfolgreich, als die der HCV-Monoinfektion und nach Einführung von Boceprevir und Telaprevir durch vermehrte Interaktionen gekennzeichnet. Dies hat sich durch die interferonfreien Therapieregime grundsätzlich geändert. Die Effektivität liegt im Bereich der Ergebnisse der HCV-Monoinfektion. Dies bedeutet bei richtiger Wahl des DAA Regime in der Regel eine Elimination des HCV in über 90% der Patienten. Nach den Ergebnissen von Kohortenstudien ist sogar eine Verkürzung der Therapie auf 8 Wochen in Analogie zur HCV-Monoinfektion bei entsprechender Patientenauswahl zumindest für Sofosbuvir/Ledipasvir möglich. Ein Einfluss niedrigerer CD4-Lymphozyten auf den Therapieerfolg ist nicht gesichert und stellt keine Kontraindikation für eine HCV Therapie mehr dar. Zu berücksichtigen sind im Wesentlichen derzeit Medikamentenwechselwirkungen. Wegen niedrigerer DAA-Spiegel sind Kombinationen mit Efavirenz oder Nevirapin in der Regel zu vermeiden. Rilpivirin, Dolutegravir, Raltegravir, Tenofovir, Abacavir, Lamivudin, Emtricitabin sind unproblematisch. Bei den HIV-Proteaseinhibitoren Darunavir und Atazanavir sind mögliche Interaktionen zu prüfen. Im Falle des Einsatzes von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir kann Ritonavir als zusätzlicher Booster der HIV-Therapie für die Dauer der HCV-Behandlung pausiert werden.

### **HBV/HCV Koinfektion**

Im Falle einer simultanen Infektion mit HBV dominiert meist die HCV-Infektion, d.h. die HBV Infektion ist niedrig replikativ. Mit Interferon konnten in Studien vor allem aus Asien beachtliche HBsAg-Serokonversionsraten erzielt werden. Die HCV-spezifischen DAA Regime haben hingegen keinen direkten Effekt auf die HBV-Replikation. Die Elimination des HCV kann prinzipiell die Aktivierung der HBV-Infektion nach sich ziehen. In Einzelfällen wurden deutliche entzündliche Schübe nach Elimination des Hepatitis C Virus beschrieben. Aus diesem Grund werden 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.

### **HBV/HDV/HCV Tripleinfektion**

Ein therapeutisch unbefriedigendes Kapitel sind die Tripelinfektionen mit HCV und HBV/HDV, die vereinzelt insbesondere bei iv Drogengebrauchern aus Rumänien oder dem Mittelmeerraum zu finden sind. Das HDV ist nur bedingt einer Interferon alfa Therapie zugänglich. Der Effekt einer Eliminierung der HCV Infektion ist bei diesen Patienten bisher unklar. Ein engmaschigeres Monitoring in Analogie zur HBV-Koinfektion wird empfohlen.

### **Therapie der akuten Hepatitis C**

Die Behandlung der akuten Hepatitis C mit Interferon erzielte höhere Ausheilungsraten als die der chronischen Hepatitis C. Durch die hohe Effektivität der DAA Regime ist dieser Vorteil geschwunden. 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 der HCV Therapie für die Behandlung der akuten Hepatitis C und der Möglichkeit der spontanen Ausheilung in einem Teil der Patienten wird deshalb zur Zurückhaltung bei dieser Indikation geraten.

## Resistenzen und Re-Therapie

Vor einer Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir für 12 Wochen sollte bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion und HCV-RNA > 800.000 IU/ml eine NS5A Resistenzanalyse erfolgen. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion kann eine NS5A Resistenzanalyse vor einer Therapie mit Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir erfolgen. Zur Auswahl einer Re-Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Kombinationstherapie sollte eine Resistenzanalyse erfolgen.

Generell ist zwischen Resistenzmutationen zu unterscheiden, die als spontane Mutationen bei noch nicht behandelten Patienten im HCV Genom nachgewiesen werden können und solchen, die nach einem Therapieversagen einer Behandlung mit DAAs nachzuweisen sind. Präexistenten Resistenzmutationen bei nicht behandelten Patienten kommt in der Regel keine oder nur eine sehr untergeordnete Bedeutung für den Behandlungserfolg zu, so dass eine (primäre) Resistenztestung vor einer Ersttherapie mit DAAs nicht empfohlen wird.

Eine Ausnahme stellt die Therapie mit Grazoprevir/Elbasvir des HCV Genotyp 1a dar, bei der bei höher virämischen Patienten eine Resistenztestung empfohlen wird, da das Vorliegen von relevanten NS5A-Resistenzmutationen entweder eine Therapieverlängerung von 12 auf 16 Wochen und zusätzliche Gabe von Ribavirin zur Sicherung hoher SVR Raten oder die Anwendung eines alternativen Therapieregimes zur Folge hat. Auch bei HCV-Genotyp 3 kann eine NS5A-Resistenzanalyse durchgeführt werden, da im Falle des Nachweises relevanter NS5A-Resistenzmutationen die SVR Rate für Sofosbuvir plus Velpatasvir um etwa 10% gemindert wurde. Für Patienten, die keinen Therapieerfolg mit Interferon und Ribavirin +/- Telaprevir/Boceprevir erzielten und retherapiert werden sollen, wird keine Resistenztestung empfohlen.

Anders sieht dies für Patienten mit einem Therapieversagen auf ein DAA basiertes Therapieregime aus. Hier wird generell eine Resistenztestung vor der Re-Therapie empfohlen, da in diesem Falle nachweisbare Resistenzen in der Regel einen deutlichen Einfluss auf den Erfolg der Re-Therapie haben.

Für die Re-Therapie des HCV Genotyp 3 bei Relapse nach Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin steht Sofosbuvir/Velpatasvir zur Verfügung, da Resistenzen gegen Sofosbuvir in der Regel nicht auftreten.

Bei dem Einsatz von NS5A-Inhibitoren oder NS3-Proteaseinhibitoren sind meist Resistenzmutationen gegen diese Substanzen nachweisbar. Bei einer Re-Therapie ist deshalb der Austausch der jeweiligen Substanzklasse gegen ein nicht kreuzresistentes Medikament sinnvoll (z. B. NS5A-Inhibitor gegen NS3-Inhibitor).

Relevante Resistenzmutationen gegenüber Sofosbuvir sind bisher selten nachweisbar, so dass Sofosbuvir in der Regel in der Re-Therapie erneut eingesetzt werden kann.

Derzeit wird empfohlen im Anschluss an ein Versagen einer Therapie mit Sofosbuvir plus Simeprevir eine Re-Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir oder Velpatasvir, d.h. einem NS5A-Inhibitor, durchzuführen. Je nach der Gesamtsituation und der gewählten Therapie können eine Therapieverlängerung und/oder die Zugabe von Ribavirin sinnvoll sein. Bei einem Verlust oder fehlenden Nachweis der Proteaseinhibitor-Resistenzen wäre auch eine Re-Therapie mit Paritaprevir/Ombitasvir/r + Dasabuvir möglich.

Analog wird nach einem Therapieversagen einer Therapie von Sofosbuvir mit Ledipasvir, Velpatasvir oder Daclatasvir in der Regel ein Wechsel auf Sofosbuvir plus Simeprevir für eine Re-Therapie sinnvoll sein.

Resistenzen nach einem Therapieversagen von Paritaprevir/Ombitasvir/r + Dasabuvir können komplex sein und können Kombinationstherapien im off label Bereich erforderlich machen.

Die Auswahl der Re-Therapie sollte unter Berücksichtigung der Resistenzanalyse als Einzelfallentscheidung fallen, die die Dringlichkeit (Leberzirrhose) und die Therapieadhärenz des Patienten mit einbezieht. Die Einholung einer Zweitmeinung ist empfohlen und erhöht die Sicherheit des Verordners.

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

## **Was muss nach SVR12 beachtet werden ? Reinfektion und Zirrhose**

Die amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA stimmen aktuell darin überein, dass die SVR12 als Endpunkt von Studien mit dem Ziel der Heilung gilt. Eine weitere Kontrolle zu Woche 24 ist für Studien nicht mehr notwendig. Die späte Relapserate zwischen Woche 12 und Woche 24 beträgt bis zu 1%. Die SVR Raten bleiben in der großen Mehrheit der Patienten über 5 Jahre stabil. In den Untergruppen von Personen mit iv Drogengebrauch oder schwulen Männern mit HIV Koinfektion kam es in Studien zu relevanten Reinfektionsraten, jedoch nur selten zu einem späten Relapse. Zur Detektion einer Reinfektion nach SVR12 rät die EASL derzeit dementsprechend zu jährlichen HCV-RNA Nachkontrollen nur noch in solchen Risikogruppen, nicht aber mehr bei allen geheilten Patienten.

## **Rückbildung von Fibrose oder Zirrhose nach Heilung von der Hepatitis C ?**

Die Reversibilität von Fibrose ist in unterschiedlichsten Szenarien von Lebererkrankungen im Sinne eines „proof-of-principle“ nachgewiesen worden. Auch bei Hepatitis C Patienten kann es in der Leber nach SVR zur Inaktivierung, Seneszenz oder Apoptose hepatischer Sternzellen und Myofibroblasten, zu verstärkter Kollagenaseaktivität und Hepatozytenrepopulation und zu einem Remodeling von Mikrogefäßstrukturen kommen, was schließlich in einer Degradation extrazellulärer Matrix mündet und als Fibroseregression kenntlich wird.

Bislang gibt es allerdings nur wenige Daten von geheilten HCV Patienten mit gepaarten Leberbiopsien, um den Verlauf von Fibrose quantitativ genauer zu untersuchen. Aufgrund dieser spärlichen Daten scheint es sich bei einer Fibroseregression nach SVR nicht nur um einen sehr langsamen Prozess zu handeln, sondern auch um einen heterogenen, nicht uniformen Vorgang, der individuell bislang nur schwer prognostizierbar ist. Der Verlauf der Fibrose wird zudem durch andere Leber-assoziierte Komorbiditäten getriggert.

Inwieweit eine komplette Leberzirrhose nach SVR reversibel ist, bleibt vermutlich auch die nächsten Jahre umstritten. Trotz verschiedener Untersuchungstechniken sind die beobachteten Ergebnisse bislang heterogen: einer Regression einer Zirrhose in Einzelfällen steht häufig auch eine nicht erkennbare Veränderung gegenüber. Doch scheint die mittlerweile übereinstimmende Meinung in der Literatur zu sein, dass in Einzelfällen eine Zirrhoseregression mit Verschwinden von micro-shunts, Reduktion von Kollagengehalt, und mit einem sogenannten Remodeling der Leber über einige Jahre nach SVR möglich erscheint. Die große Mehrheit von Patienten mit Zirrhose scheint jedoch keine wirkliche Regression zu zeigen.

## **Leber-assoziierte Morbidität und Mortalität in Patienten nach SVR – Zirrhose bleibt ein Problem**

Nach einer Heilung von der Hepatitis C sinkt das leberbedingte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht erfolgreich therapierten Patienten – allerdings trifft diese Beobachtung nur für Patienten ohne Zirrhose zu. Patienten mit Zirrhose zu Baseline weisen auch nach Heilung von der Hepatitis C ein weiterhin erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auf und sollen gezielt Surveillance-Programmen zugeführt werden.

### **Derzeitige Surveillance Empfehlungen für Patienten nach SVR**

Die EASL empfiehlt ein zeitlich unbegrenztes HCC-Screening mittels Abdomensonographie für Patienten mit Zirrhose und auch für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose, üblicherweise in sechsmonatlichen Intervallen, auch nach SVR. Die Rationale für dieses Screeningintervall liegt folgender Überlegungen zugrunde: Die mittlere Verdopplungszeit eines HCC liegt bei etwa 140-200 Tagen. Ein Screeningintervall von 12 Monaten würde die Sensitivität des Screenings um etwa 20% (von etwa 70% auf 50%) reduzieren. Die zusätzliche Bestimmung des Markers Alpha Fetoproteins (AFP) wird aufgrund der geringen Spezifität in den Leitlinien zunehmend kritisch bewertet. Dennoch wird die AFP-Bestimmung vielerorts routinemäßig weiterhin durchgeführt, weil durch wiederholte Abnahmen in Einzelfällen doch eine Tumorentwicklung früher sichtbar werden kann.

Es ist von großer Bedeutung, zu beobachten, ob die vermehrte Anzahl von HCV-Patienten mit weit fortgeschrittener Zirrhose, die in den IFN Zeiten nicht behandelt werden konnten, nunmehr aber mit den DAAs in vielen Fällen geheilt werden können, von dieser Behandlung wirklich profitieren. Deshalb bedarf es nach einer SVR mit DAAs einer gesonderten, Überwachung, um das HCC-Risiko trotz der Ausheilung der Hepatitis C beurteilen zu können. So hat auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA im April 2016 diese Frage aufgegriffen und eine systematische Untersuchung aller HCC Fälle nach DAA Therapie angeordnet. Eine intensivierete Überwachungsstrategie sollte auch fortgesetzt werden, wenn sich ein erkennbarer Rückbau der initial vorhandenen Zirrhose nach einer SVR nachweisen lässt.

### **Weitere Information:**

Die S3 Leitlinie der DGVS zur Hepatitis C Virusinfektion findet sich unter:

<https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs>