

Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Update September 2018

Herausgeber:

Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen e.V. unter Mitarbeit von

P. Buggisch

H. Hinrichsen

D. Hüppe

S. Mauss

J. Petersen

K.G. Simon

Stand: 1.09.2018

Vorwort zum praktischen Gebrauch

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat sich in den letzten 5 Jahren dramatisch gewandelt. Interferon ist nicht mehr erforderlich, 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. Trotz deutlicher Preissenkungen der DAA-Therapie im Vergleich zu 2014 spielt die Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots weiter eine wichtige Rolle.

Das 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.

Das 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 medizinische Informationen wird auf die aktuelle S3-Leitlinie der DGVS verwiesen (*siehe „Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C“, Stand 7/2018, Veröffentlichung online unter 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 August 2018. Die Empfehlungen können von den Fachinformationen der Präparate abweichen.

Inhalt

- Gesundheitspolitik – Strukturverträge, Verordnungssicherheit der HCV –Therapie
- Wer sollte therapiert werden und Basisdiagnostik

Therapie:

- Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 ohne Leberzirrhose
- Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 mit Leberzirrhose

Sonderfälle:

- Therapie der Hepatitis C bei HIV-, HBV- oder HBV/HDV-Koinfektion und akute Hepatitis C
- Resistenzen und Re-Therapie
- Einsatz von Ribavirin in der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C

Was passiert nach Ende der Therapie:

- Was muss nach SVR12 beachtet werden – Reinfektion und Zirrhose

Gesundheitspolitik - Strukturverträge, Verordnungssicherheit der HCV - 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 mittlerweile > 95% der behandelten Patienten geheilt werden, was einen sehr großen medizinischen Fortschritt bedeutet. Zusammen mit den gestiegenen Kosten je Therapie führte die Mengenausweitung der behandelten Patienten 2015 zunächst zu einem deutlichen Kostenanstieg. Dies hat sich jedoch inzwischen geändert. Nach aktuellen Daten aus dem GKV-System waren die Kosten der HCV-Therapie ab 2016 kontinuierlich rückläufig durch Abnahme der behandelten Patienten und der Preissenkung der DAA-Therapie.

Die geschätzte Zahl bisher unbehandelter Patienten in Deutschland beträgt aktuell maximal noch 200.000 Personen. Die Zahl ist ungenau, weil durch die bisher fehlende Finanzierung eines konsequenten Screenings von Lebererkrankungen im Gesundheitswesen Unklarheit über die wirkliche Prävalenz der Hepatitis C besteht.

Das Portfolio der antiviralen Therapien der Hepatitis C ist seit der letzten Zulassung einer DAA-Kombination in Deutschland am 1.8.2017 komplett. Weitere Zulassungen neuer Substanzkombinationen sind in den nächsten Jahren nicht mehr zu erwarten. Eine wichtige Richtschnur für die ärztliche Behandlung sind Leitlinien. Diese bedürfen regelmäßiger Aktualisierungen. Dies kann nicht immer im Rahmen von S3-Leitlinien der Fachgesellschaften geleistet werden, die zu dem oft recht umfangreich sind. Aus diesem Grund haben wir ein Update, 1 Jahr nach Veröffentlichung der ersten Praxisempfehlung des bng zur Therapie der Hepatitis C mit DAA geschrieben, um in kurzer und verständlicher Form weiter eine aktuelle Orientierungshilfe zu bieten.

Verfügbare Substanzen zur Therapie der Hepatitis C in Deutschland

Konventionelle Substanzen

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

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

Protease-Inhibitoren

- Glecaprevir (GLE): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Glecaprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Pibrentasvir verfügbar.
- 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 geboostert (PTV/r) und ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir verfügbar (*In Deutschland nicht mehr vertrieben*).
- Simeprevir (SMV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4 (*In Deutschland nicht mehr vertrieben*).
- Voxilaprevir(VOX): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Voxilaprevir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleotidischen NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir und dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir verfügbar.

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 (*In Deutschland nicht mehr vertrieben*).
- Pibrentasvir (PIB) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Pibrentasvir ist nur in fixer Kombination mit dem Protease-Inhibitor Glecaprevir 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, bzw. mit Sofosbuvir + dem Protease-Inhibitor Voxilaprevir verfügbar.

Nicht-nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

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

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 bzw. in fixer Kombination mit Velpatasvir und dem Protease-Inhibitor Voxilaprevir 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 Verordnungsweise 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 Verordnungsweise 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 bisher nicht abschließend geklärt.

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. Alle existierenden Strukturverträge HCV werden bisher weitergeführt (Stand 8/2018).

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.

Inzwischen haben allerdings alle größeren Kassen durch Mitteilungsschreiben die von Ihnen präferierten Therapieregime mitgeteilt. Auf dieser Grundlage können die Rabattverträge in die Therapieentscheidung des Arztes mit einfließen.

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, die nach 6 Monaten erfolgt, 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 durchgeführten Deutschen Hepatitis C Register (DHC-R). Die Ausheilungsrate der Hepatitis C beträgt in der Gesamtkohorte 97% (SVR12, per protocol).

Wir sind davon überzeugt, dass

- die strikte Einhaltung des Zulassungsetiketts
- die Anwendung der deutschen Leitlinien
- die Berücksichtigung der G-BA-Entscheidung
- 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. Es 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 01.09.18).

	Preis für 4 Wochen	Preis für 8 Wochen	Preis für 12 Wochen
SOVALDI®	14.349 €		43.047 €
DAKLINZA®	8.964 €		26.892 €
HARVONI®	14.995 €	29.990 €	44.985 €
EPCLUSA®	9.997 €		29.990 €
ZEPATIER®	8.667 €		26.000 €
VOSEVI®	20.036 €	40.072 €	60.108 €
MAVIRET®	14.995 €	29.990 €	44.985 €

Tabelle 1 (Stand 01.09.18 Lauertaxe / 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-Therapieversagen oder vorzeitigem Abbruch einer Therapie auf Grund von mangelnder Compliance des Patienten sollten diese Sachverhalte in der Patientenakte eindeutig dokumentiert 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 einer Leberfibrose 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 einer chronischen Hepatitis C 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 hepatozelluläres Karzinom (HCC) auszuschließen.

Nicht invasive Messung des Fibrosestadiums

Ein FIBROSCAN oder andere nicht invasive Verfahren zur Fibroseinschätzung (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 12 Wochen nach Ende der Therapie überprüft werden. Er kann außerdem zum Ende der Therapie und 24 Wochen nach dem Therapieende kontrolliert 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) mit einbeziehen.

Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 ohne Leberzirrhose

Die Einführung der pangenotypischen Regime hat die Behandlung der chronischen Hepatitis C verändert und vereinfacht. Der HCV Genotyp wird dadurch weniger wichtig und in den Vordergrund tritt verstärkt das Ausmaß der Leberfibrose. Durch den generellen Einsatz der interferonfreien Therapie hat sich die Patientendemographie zu dem deutlich verändert. Vortherapierte Patienten sind deutlich seltener geworden, da diese in aller Regel erfolgreich retherapiert wurden. Patienten mit Lebertransplantation, auf der Transplantationsliste und Begleiterkrankung wie Niereninsuffizienz oder HIV-Koinfektion sind, da bereits in medizinischer Betreuung, in der Regel ebenfalls erfolgreich behandelt worden. Dadurch stellen nicht vortherapierte Patienten die große Mehrzahl der aktuellen Patienten. Der Anteil der Patienten mit Leberzirrhose erscheint ebenfalls rückläufig, ist aber nicht zu vernachlässigen, da dadurch Therapiewahl und Nachsorge entscheidend beeinflusst werden.

Das Ausmaß der Leberfibrose ist ein zentrales Entscheidungskriterium für die Wahl der HCV-Therapie und der Nachsorge erfolgreich therapierter Patienten. Eine Leberzirrhose wird in spezialisierten Zentren in der Regel mittels nichtinvasiver Elastographie durch den Fibroscan oder ARFI abgeklärt. Alternativ können auch serologische Fibrosealgorithmen wie der APRI (GPT : Thrombozytenzahl $10^9/l$, $<1,0$ Leberzirrhose unwahrscheinlich, $>2,0$ Leberzirrhose wahrscheinlich) oder kommerzielle Tests wie der Fibrotest eingesetzt werden. Auch eine reduzierte Thrombozytenzahl ($<100.000/\mu l$) und eine eingeschränkte Lebersynthese (Albumin, Quick/INR) sprechen für eine fortgeschrittene Leberzirrhose. Auch die Sonographie (Leberparenchym und –kontur, Umgehungskreisläufe, Splenomegalie, Ascites) und die Anamnese (Ascites, Varizenblutung, Enzephalopathie) können Hinweise auf eine kompensierte oder dekompenzierte Leberzirrhose geben. Bezüglich der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose wird auf das Folgekapitel verwiesen.

Ist eine Leberzirrhose unwahrscheinlich, sind weitere wichtige Parameter die Nierenfunktion und zur Feinabstimmung der HCV-Therapie auch der HCV Genotyp. Die Höhe der HCV RNA ist für die Entscheidung der Therapiewahl in den Hintergrund getreten.

Therapie

Die Standardtherapie des nicht zirrhotischen Hepatitis C Patienten ohne eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) besteht aus entweder Glecaprevir/Pibrentasvir über 8 Wochen oder Sofosbuvir/Velpatasvir über 12 Wochen. Eine erfolglose Vortherapie mit Interferon +/- Ribavirin ändert dieses Vorgehen mit Ausnahme des Genotyp 3 nicht. Für den mit auf Interferon basierten Therapien vorbehandelten Patienten mit Genotyp 3 ist für Glecaprevir/Pibrentasvir eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen zu empfehlen. Für Sofosbuvir/Velpatasvir sollte der zusätzliche Einsatz von Ribavirin erwogen werden.

Auf Grund von ökonomischen Erwägungen kann bei gleicher Wirksamkeit bei Patienten mit dem HCV Genotyp 1b(1a) auch der Einsatz von Elbasvir/Grazoprevir mit einer Therapiedauer von 12 Wochen gewählt werden.

Therapieregime	Dauer (Wo.)
VEL + SOF (Epclusa®)	12
GLE + PIB (Maviret®)	8
GZR + EBR (1b) (Zepatier®)	12

Für Sofosbuvir/Ledipasvir ist für Patienten mit dem HCV Genotyp 1 und 4 ohne Vortherapie und einer HCV RNA <6 Millionen IU/ml eine Therapieverkürzung von 12 auf 8 Wochen möglich ohne den Therapieerfolg zu verringern. Dies kann in einigen Fällen einen Vorteil darstellen. Sofosbuvir/Ledipasvir ist auf die HCV Genotypen 2 und 3 nur unzureichend wirksam und sollte deshalb bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden.

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ist derzeit keine Erstlinientherapie, sondern der Behandlung von Patienten mit einem Therapieversagen eines direkt antiviralen Regimes vorbehalten.

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir ist nach der Zulassung von Glecaprevir/Pibrentasvir in Deutschland vom pharmazeutischen Unternehmer aus dem Vertrieb genommen worden. Simeprevir kann ab 5/18 in Deutschland ebenfalls nicht mehr verordnet werden. Daclatasvir ist durch die Kombination mit Sofosbuvir unwirtschaftlich.

Im Falle einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) sind auf Sofosbuvir basierende Regime problematisch, da Sofosbuvir und seine Metaboliten renal eliminiert werden und eine Akkumulation des Metaboliten stattfindet. Daten kleinere Studien legen die Möglichkeit des Einsatzes einer halbierten Tagesdosis von Sofosbuvir nahe, dies ist jedoch auf Grund der Koformulierung von Sofosbuvir/Velpatasvir in der Praxis nicht möglich. Glecaprevir/Pibrentasvir und Elbasvir/Grazoprevir werden hingegen hepatisch metabolisiert. Studien belegen die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit beider Therapieregime für niereninsuffiziente Patienten in der Standarddosierung.

Für Patienten, die ein virologisches Versagen einer direkt antiviralen Therapie erlitten haben, sind die oben genannten Therapien ohne vorhergehende Resistenzanalyse nicht zu empfehlen. Es wird diesbezüglich auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

Kommentar

Alle Therapien erreichen für diese Patientengruppe ohne Zirrhose Heilungsraten >90%. Es existieren keine head-to-head Studien für diese neuen DAAs. Von daher ist die Effektivität dieser Substanzen 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,
- die ggf. aufwendigere Labordiagnostik wie das Testen auf virale Resistenzen,
- der Preis.

Hinsichtlich des Wirtschaftlichkeitsgebots sind kürzere Therapien in der Regel kostengünstiger als längere Therapien. Eine derzeitige Ausnahme mit Stand September 2017 stellt hier die Kombination von GZR + EBR für 12 Wochen Therapiedauer dar. Ausführliche Erläuterungen zu den einzelnen Therapieregimen sind in der aktuellen S3-Leitlinie der DGVS dargestellt.

Therapie der Chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 bei Patienten mit Leberzirrhose

Bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit einer Leberzirrhose muss unterschieden werden, ob eine kompensierte oder eine dekompenzierte Leberzirrhose vorliegt. Während die Unterscheidung zwischen nicht zirrhotischer Leber und einer kompensierten Zirrhose nicht immer einfach ist, ist die Dekompensation der Leber klinisch, sonographisch und laborchemisch eindeutig zu erfassen (Child-Pugh B+C).

In den nächsten Abschnitten werden daher nur Therapieregime für Patienten mit kompensierter Zirrhose vorgeschlagen.

Genotyp 1/2/4 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)
VEL + SOF (Epclusa®)	12
GZR + EBR (nur 1b) ¹ (Zepatier®)	12
GLE + PIB (Maviret®)	12

¹ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast > 800.000 IU/ml und/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 diese Therapie wegen Alternativen nicht mehr erfolgen

Liegt ein Therapieversagen auf eine Behandlung mit 2 DAAs vor, sollte dem Patienten eine Retherapie mit einer Kombination aus Voxilaprevir + Velpatasvir + Sofosbuvir (Vosevi) angeboten werden.

Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)
VEL + SOF ¹ (Epclusa®)	12
GLE + PIB (therapie-naiv) (Maviret®)	12
GLE + PIB (therapie-erfahren) (Maviret®)	16

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

¹ 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.

Der weiterhin am schwierigsten zu behandelnde Patient ist der Patient mit Genotyp 3 und Leberzirrhose. Liegt schon eine komplette, aber kompensierte Leberzirrhose vor, so reduziert sich die Heilungsrate mit Velpatasvir + Sofosbuvir (ohne Ribavirin) auf 91% versus 97% ohne Zirrhose. Die Kombination aus Glecaprevir + Pibrentasvir stellt eine aktuelle Therapiealternative dar. Bei therapienaiven Patienten wurde eine Heilungsrate von 98% bei einer Therapiedauer von 12 Wochen erreicht. Bei therapieerfahrenen Patienten wurde nur eine Therapiedauer von 16 Wochen untersucht, hier konnte eine Heilungsrate von 96% erreicht werden.

Liegt ein Therapieversagen auf eine Behandlung mit 2 DAAs vor, sollte dem Patienten eine Retherapie mit einer Kombination aus Voxilaprevir + Velpatasvir + Sofosbuvir (Vosevi®) angeboten werden.

Genotyp 5 und 6 mit Zirrhose

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 Velpatasvir + Sofosbuvir oder Glecaprevir + Pibrentasvir empfohlen. Individuell sollte über die zusätzliche Gabe von Ribavirin entschieden werden.

Patienten mit dekompenzierter Zirrhose

Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose Child B und C sollten 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. Besteht keine Transplantationsmöglichkeit (Alter, Patientenwunsch, Multimorbidität) sollte eine antivirale Therapie erfolgen wohl wissend, dass bei einem MELD >19-23 der langfristige Nutzen der Behandlung nicht gesichert ist. Ein Zirrhoserückbau und eine Erholung der Leberfunktion sind dann nur in einzelnen Fällen zu erwarten.

Eine Behandlung dieser Patienten mit Regimen, die HCV-Proteaseinhibitoren enthalten, ist in der Regel kontraindiziert, da diese hepatisch eliminiert werden und akkumulieren können. Dadurch entfallen GLE/PIB, GZR/EBR und SOF/VEL/VOX. Damit schränkt sich die Wahl der möglichen Therapieoptionen deutlich ein. Es bleiben in der Praxis SOF/VEL oder SOF/LDV als Therapieoptionen übrig.

Für die Behandlung dieser Patienten liegen ausreichende Daten für die Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen vor. In dieser Situation sollte der Einsatz von Ribavirin unter Berücksichtigung der möglichen Komplikationen erwogen werden und die Dosis sorgfältig überdacht werden. (siehe eigenes Kapitel)

Eine Therapie der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose Child B/C Meld-Score <19 und Niereninsuffizienz (GFR <30ml/min) ist nicht möglich, da auch die Sofosbuvir-basierten Regime SOF/VEL oder SOF/LDV mit renaler Elimination in dieser Konstellation kontraindiziert sind.

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

Akute 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. Die Mehrzahl der Patienten mit einer akuten Hepatitis C entwickelt einen chronischen Verlauf. Dies ist hoch wahrscheinlich, wenn bei zweimaliger HCV RNA Messung im Abstand von mindestens 4 Wochen kein ausgeprägter Abfall der Virämie zu beobachten ist. In diesem Fall kann nach Expertenmeinung insbesondere bei einem erhöhten Transmissionsrisiko eine frühzeitige Therapie analog zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingeleitet werden (Zulassung beachten!).

HIV- /HCV-Koinfektionen

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 Behandlung der HCV-Monoinfektion.

Dies bedeutet bei richtiger Wahl des DAA Regime eine Elimination des HCV für über 90% der Patienten. Die Behandlung erfolgt deshalb in Analogie zur HCV-Monoinfektion. Eine Verlängerung oder Intensivierung der Therapie ist nicht erforderlich. 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 insbesondere mit der antiretroviralen Therapie. Wegen niedrigerer DAA Spiegel sind Kombinationen mit Efavirenz oder Nevirapin zu vermeiden. Rilpivirin, Dolutegravir, Raltegravir, Tenofovir, Abacavir, Lamivudin, Emtricitabin sind unproblematisch. Bei den HIV-Proteaseinhibitoren Darunavir (Glecaprevir/Pibrentasvir, Elbasvir/Grazoprevir) und Atazanavir (Glecaprevir/Pibrentasvir, Elbasvir/Grazoprevir, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) ist der gemeinsame Einsatz mit den in Klammern stehenden DAA Regimen nicht empfohlen. Elvitegravir/Cobicistat wird nicht zur gemeinsamen Anwendung mit DAA-Regimen empfohlen.

Wechselwirkungen mit weiteren Begleitmedikationen sollten im Vorfeld einer HCV Therapie überprüft werden.

Dabei ist die Website der Universität Liverpool eine aktuelle und fundierte Informationsquelle: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

HBV/HDV-Koinfektion

Im Falle einer simultanen Infektion mit HBV dominiert meist die HCV-Infektion, d.h. die HBV-Infektion ist niedrig replikativ. Mit Interferon konnte 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 wird eine engmaschige Kontrolle dieser Patienten nach Abschluss der HCV-Therapie empfohlen. Gegebenenfalls ist eine zeitgleiche Therapie mit einem HBV-Polymeraseinhibitor ergänzend zur HCV-Therapie sinnvoll.

HBV/HCV/HDV-Koinfektion

Ein therapeutisch unbefriedigendes Kapitel sind die Tripelinfektionen mit HCV und HBV/HDV, die vereinzelt insbesondere bei intravenösen Drogengebrauchern aus Rumänien oder dem Mittelmeerraum zu finden sind. Das HDV ist nur bedingt einer Interferon- α -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.

Resistenzen und Re-Therapie

Vor Auswahl einer Re-Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Kombinationstherapie sollte eine Resistenzanalyse und Genotyp-Bestimmung in jedem Fall erfolgen. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion kann auch vor der Ersttherapie eine NS5A Resistenzanalyse vor einer Therapie mit Velpatasvir/Sofosbuvir 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 in der Regel nicht empfohlen wird.

Eine Ausnahme stellt der HCV-Genotyp 3 dar. Dort kann eine NS5A-Resistenzanalyse durchgeführt werden, da im Falle des Nachweises relevanter NS5A-Resistenzmutationen die SVR Rate für Sofosbuvir/Velpatasvir um etwa 10% gemindert ist.

Für Patienten, die keinen Therapieerfolg mit Interferon und Ribavirin +/- Telaprevir oder Boceprevir erzielten und retherapiert werden sollen, wird keine Resistenztestung empfohlen. Dies gilt auch für die Kombination Interferon + Ribavirin + Sofosbuvir.

Nach Therapieversagen einer interferonfreien DAA-Kombinationstherapie sollte eine Resistenzbestimmung erfolgen. Lassen sich Resistenzmutationen nachweisen, sollte bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne dekompensierte Leberzirrhose eine Re-Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir über 12 Wochen erfolgen. Dies ist die einzige für die Retherapie eines DAA-Versagens von der EMA zugelassene Kombination.

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30ml/min) ist Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir kontraindiziert.

Die Auswahl einer Re-Therapie sollte unter Berücksichtigung der Resistenzanalyse bei diesen Patienten als Einzelfallentscheidung fallen, die die Dringlichkeit und die Therapieadhärenz des Patienten mit einbezieht. Die Einholung einer Zweitmeinung ist empfohlen und erhöht die Sicherheit des verordnenden Arztes im Falle eines Prüfantrages.

Einsatz von Ribavirin in der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogen mit Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren. Der genaue Wirkmechanismus im Zusammenhang mit der Therapie bei Hepatitis C ist immer noch nicht bekannt.

Chronische Hepatitis C ohne Leberzirrhose / mit kompensierter Leberzirrhose Child A

Für den Interferon basierten Therapien vorbehandelten Genotyp 3 Patienten, insbesondere bei Nachweis relevanter NS5A-Resistenz - Mutationen ist die SVR-Rate bei Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir über 12 Wochen um 10 % gemindert, somit bei Einsatz von VEL/SOF in diesen Fällen eine Ergänzung mit Ribavirin zu empfehlen.

Da die Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit einer Leberzirrhose bei den Genotypen 5 und 6 sehr limitiert sind, sollte der Einsatz und die Dosis von Ribavirin sorgfältig überdacht werden.

Chronische Hepatitis C mit dekomensierter Leberzirrhose Child B/C Meld-Score < 19

Bei Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose ist aktuell nur die pangenotypische Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir +/- Ribavirin über 12 Wochen aufgrund der Wirtschaftlichkeit in Deutschland noch relevant. Da die Behandlung mit Ribavirin bei diesem Patientenkiel schlechter vertragen wird, sollte der Einsatz und die Dosis von Ribavirin unter Berücksichtigung der GFR (**nur bei GFR >30ml/min möglich, da bei GFR <30ml/min auch Sofosbuvir-basierte Regime kontraindiziert sind**) sorgfältig überdacht werden. Eine Startdosis von 400-600mg/d hat sich im klinischen Alltag bewährt. Unter Berücksichtigung der Laborwerte (Hb, Bilirubin) kann die Dosis im Verlauf gewichtsadaptiert titriert werden. Letztendlich ist nicht genau untersucht, welche minimale Ribavirindosis einen ausreichenden Vorteil bringt.

Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose Child B und C sollten nur in spezialisierten Zentren unter Einbindung von Transplantationszentren behandelt werden.

Patienten mit Re-Therapie nach Versagen auf eine DAA-Kombinationstherapie

Da bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a oder HCV-Genotyp 3a auch bei Re-Therapie nach DAA-Vorbehandlung die höchsten Relapse-Raten auftreten, kann die Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir mit Ribavirin unter Berücksichtigung der Resistenztestung bei diesen Genotypen erwogen werden auch wenn dafür keine eindeutige Evidenz nach Studienlage vorliegt.

Was muss nach SVR12 beachtet werden? Reinfektion und Zirrhose

Die amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA stimmen darin überein, dass die SVR12 als Endpunkt von Studien mit dem Ziel der virologischen Heilung gilt. Eine weitere Kontrolle zu Woche 24 ist für Studien nicht mehr notwendig. Die späte Relapserate zwischen Woche 12 und Woche 24 ist zu vernachlässigen und beträgt in Studien maximal 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 bei anderen Patienten 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 nach SVR möglich ist. Die große Mehrheit von Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose scheint jedoch keine wirkliche Regression zu zeigen.

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

Nach einer virologischen Ausheilung 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 Nachsorge - 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 der Größe 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 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>