

Hepatitis C – Aktuelle Leitlinien

In diesem Jahr wurden die europäischen Leitlinien und die Empfehlungen des Bundes der niedergelassenen Gastroenterologen (bng) aktualisiert. Die aktuelle Ergänzung zu den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS) lässt noch auf sich warten.

Anlass der Aktualisierung war für die europäische Fachgesellschaft EASL die Zulassung neuer Medikamente, für den bng sicherlich zudem auch die deutlichen Veränderungen bei den Medikamentenpreisen vor einigen Monaten. Die DGVS hat ihre S3-Leitlinie 2017 aktualisiert. Vor dem Hintergrund, dass nach der Konsensuskonferenz neue Medikamente zugelassen wurden, die aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden konnten, soll „in Kürze“ ein Addendum zur Therapie nachgereicht werden, so DGVS auf ihrer Webseite.

Die Leitlinien der EASL, die auf dem Jahreskongress im Frühjahr publiziert wurden, weichen in einigen Punkten von den deutschen Empfehlungen ab. So wird zum Beispiel Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir bei therapienaiven Patienten mit GT3 empfohlen. Diese unterschiedlichen Empfehlungen sehen deutsche Experten sehr kritisch. Aus diesem Grund werden im folgenden Beitrag nur die deutschen Empfehlungen des bng berücksichtigt.

Anti-HCV, HVC-RNA, HCV-Genotypisierung

HBsAg, Anti-Hbc

Anti-HAV

HIV-Serologie

GOT, GPT, GGT, AP

Bilirubin, INR, Albumin

Transferin-Sättigung (oder Ferritin)

Kreatinin (U-Stix)

Hb, Leukozyten, Thrombozyten

Cholesterin, Triglyceride

Tab. 1 Basislabor vor HCV-Therapie gemäß Empfehlungen des bng

INDIKATION

Nach wie vor gibt es in Deutschland keine Empfehlung zur Priorisierung der Therapie. Grundsätzlich kann jeder Patient mit chronischer Hepatitis C behandelt werden. Es ist auch politischer Wille, die chronische Hepatitis C in Deutschland bis 2030 zu eradizieren. Dennoch sollte – so der bng – die Behandlungsentcheidung im Einzelfall genau überprüft werden. Gründe gegen eine Therapie zum Entscheidungszeitpunkt könnten sein:

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

Gründe, die dafür sprechen, lieber früher als später zu behandeln, wären:

- fortgeschrittene Fibrose
- erhöhtes Progressionsrisiko
- extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C
- Komorbiditäten, die potentiell mit der HCV-Infektion in Verbindung gebracht werden können
- Tätigkeit in medizinischen/pflegerischen Berufen
- Erhöhtes Transmissionsrisiko

Eine Substitutionstherapie bei Drogengebrauchern ist kein Grund eine Therapie zu verweigern, selbst bei Beikonsum. Ein höheres Lebensalter spricht ebenfalls nicht grundsätzlich gegen eine Therapie, der zu erwartende Vorteil sollte allerdings im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

SONDERFÄLLE

Die Schwangerschaft ist die einzige absolute Kontraindikation zur Behandlung. Die Niereninsuffizienz bzw. Dialyse stellt kein Problem mehr da, lediglich Sofosbuvir sollte nicht eingesetzt werden. Zur Therapie der akuten Hepatitis C gibt es mittlerweile erfolgsversprechende Daten, aber es fehlt die Zulassung der Medikamente für die akute Infektion, was das Risiko eines Regressverfahrens mit sich bringt. Bei dekompensierter Zirrhose sollte die Leberfunktion und der MELD-Score berücksichtigt werden. Bei einem höheren MELD-Score ist eventuell günstiger erst nach der Lebertransplantation zu behandeln. Besteht keine Möglichkeit der Transplantation, sollte laut bng die Hepatitis C behandelt werden, wobei der langfristige Nutzen bei einem MELD >19-23 nicht gesichert ist. Für Patienten mit Child B/C MELD <19 und einer Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/Min) steht derzeit keine Therapieoption zur Verfügung.

DIAGNOSTIK

Standard sind Anamnese, körperliche Untersuchung, Sonographie (Leberschaden? Portale Hypertension? Hepatozelluläres Karzinom?) und Labor (Tab. 1). Wichtig für die Auswahl der Therapie sowie für die weitere Betreuung des Patienten ist die Diagnose bzw. der Abschluss einer Leberzirrhose.

Während der Behandlung kann die HCR-RNA zum Überprüfen der Adhärenz bestimmt werden. Der Erfolg der Behandlung sollte 12 Wochen nach Therapieende dokumentiert werden. Weitere

Kontrolloptionen sind die HCV-RNA Bestimmung zum Ende der Therapie sowie 24 Wochen nach Ende der Behandlung.

Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose sollten engmaschiger überwacht werden sowie nach Abschluss der Therapie alle 6 Monate zum HCC-Screening kommen.

THERAPIE

Die wichtigsten Aspekte bei der Auswahl eines Therapieregimes sind:

- Vorbehandlung? Mit DAA?
- Zirrhose?
- Niereninsuffizienz? (GFR <30 ml/Min)?
- Begleitmedikation?
- Genotyp?
- GT1 Subtyp?
- Kosten?

Wechselwirkungen können auf der Website der Universität Liverpool überprüft werden: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

THERAPIENAIV, KEINE ZIRRHOSE

Bei nicht vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose, ohne deutliche Einschränkung der Nierenfunktion ist bei GT1-6 Glecaprevir/Pibrentasvir über 8 Wochen oder Sofosbuvir/Velpatasvir über 12 Wochen Standard. Bei GT1b bzw. GT1a kann aus ökonomischen Überlegungen bei gleicher Wirksamkeit auf Grazoprevir/Elbasvir gewählt werden. Sofosbuvir/Ledipasvir 8 Wochen kann bei GT1 oder 4 bei einer HCV-RNA <6 Millionen IU/ml eingesetzt werden.

| Therapieregime | Dauer (Wochen) |
|--------------------------|----------------|
| SOF+VEL (Epclusa®) | 12 |
| GLE+PIB (Maviret®) | 8 |
| GRZ+EBR (1b) (Zepatier®) | 12 |

Tab. 2 Empfehlungen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose

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.

VORBEHANDELT, KEINE ZIRRHOSE

Bei Patienten, die mit Interferon+Ribavirin oder Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir+Ribavirin vorbehandelt sind, gelten die gleichen Empfehlungen wie bei therapienaiven Patienten – mit Ausnahme von GT3. Hier ist bei Glecaprevir/Pibrentasvir eine Therapieverlängerung auf 16

| Therapieregime | Dauer (Wochen) |
|--|----------------|
| SOF+VEL (Epclusa®) ggf. plus Ribavirin | 12 |
| GLE+PIB (Maviret®) | 16 |

Tab. 3 Empfehlungen für mit IFN, Ribavirin +/- Sofosbuvir vorbehandelte Patienten mit GT3

Wochen zu empfehlen, bei Sofosbuvir/Velpatasvir sollte man die zusätzliche Gabe von Ribavirin erwägen.

Empfehlungen zu DAA-vorbehandelten Patienten siehe weiter unten.

KOMPENSIERTE ZIRRHOSE GT1/2/4

Bei kompensierter Zirrhose beträgt die Therapiedauer hier bei Sofosbuvir/Velpatasvir genauso wie bei Patienten ohne Zirrhose 12 Wochen. Gleiches gilt für Grazoprevir/Elbasvir bei GT1b. Dagegen sollte bei GT1a und einer Ausgangsviruslast von >800.000 IU/ml und/oder NS5A-Resistenzen Grazoprevir/Elbasvir nicht eingesetzt werden.

| Therapieregime | Dauer (Wochen) |
|--------------------------|----------------|
| SOF+VEL (Epclusa®) | 12 |
| GLE+PIB (Maviret®) | 12 |
| GRZ+EBR (1b) (Zepatier®) | 12 |

Tab. 4 Empfehlungen bei kompensierter Zirrhose GT1/2/4

KOMPENSIERTE ZIRRHOSE GT3

Diese Patienten sind besonders schwer zu heilen. Bei Sofosbuvir/Velpatasvir wird die gleiche Therapiedauer empfohlen, die SVR-Rate von 97% ohne Zirrhose auf 91% mit Zirrhose (ohne Ribavirin). Kommt eine NS5A-Resistenz dazu (insbesondere Y93H) sinkt die SVR-Rate auf 84%. In dieser speziellen Situation kann ein Resistenztest vor Therapiebeginn sowie die zusätzliche Gabe von Ribavirin weiterhelfen. Die SVR-Raten bei Glecaprevir/Pibrentasvir lagen bei therapienaiven Patienten (12 Wochen) bei 98%, bei vorbehandelten Patienten (16 Wochen) bei 96%.

| Therapieregime | Dauer (Wochen) |
|---------------------------------|----------------|
| SOF+VEL (Epclusa®) | 12 |
| GLE+PIB (Maviret®) therapienaiv | 12 |
| GLE+PIB (Maviret®) vorbehandelt | 16 |

Tab. 5 Empfehlungen bei kompensierter Zirrhose GT3

| Apothekenverkaufspreis (AVP) | 4 Wochen | 8 Wochen | 12 Wochen |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Epclusa® | 9.996,65 € | | 29.989,95 € |
| Harvoni® | 14.995,00 € | 29.990,00 € | 44.985,00 € |
| Maviret® | 14.995,00 € | 29.990,00 € | 44.985,00 € |
| Sovaldi® | 16.808,56 € | | 50.425,68 € |
| Vosevi® | 20.036,23 € | | 60.108,60 € |
| Zepatier® | 8.666, 67 € | | 26.001,00 € |

Die hier genannten Informationen wurden gewissenhaft erstellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit der gemachten Angaben kann trotz aller Bemühungen NICHT übernommen werden!

Tab. 6 Preisübersicht verfügbare HCV-DAA (Rabattverträge nicht berücksichtigt) Stand 08/2018

KOMPENSIERTE ZIRRHOSE GT5/6

Zu diesen Konstellationen liegen nur wenig Daten vor. Daher wird der Einsatz entsprechend der Zulassung empfohlen, d.h. 12 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir.

DEKOMPENSIERTE ZIRRHOSE

Der Einsatz von HCV-Proteaseinhibitoren ist in der Regel kontraindiziert. In Frage kommt Sofosbuvir/Velpatasvir 12 Wochen ggf. mit Ribavirin, sofern die Nierenfunktion ausreichend ist. Eine solche Therapie sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem Transplantationszentrum durchgeführt werden.

DAA-VORBEHANDELTE PATIENTEN

Vor dem Beginn einer Retherapie nach DAA-Versagen empfiehlt sich eine Genotyp-Bestimmung zum Ausschluss einer neuen Infektion sowie eine Resistenzanalyse. Zugelassen zur Retherapie nach DAA-Versagen ist Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir. Bei anderen Kombinationen als Einzelfall-Entscheidung ist die Einholung einer Zweitmeinung sinnvoll. Nicht empfohlen wird eine primäre Resistenzanalyse vor Therapiebeginn sowie nach Versagen unter Interferon/Ribavirin plus Telaprevir oder Boceprevir bzw. Interferon/Ribavirin plus Sofosbuvir.

RIBAVIRIN

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogen, dessen genauer Wirkmechanismus im Zusammenhang mit der Therapie bei Hepa-

titis C nicht bekannt ist. Der Einsatz von Ribavirin kann erwogen werden bei:

Patienten ohne/mit kompensierter Zirrhose Child A bei Interferon-vorbehandelten Patienten HCV GT3 und insbesondere relevante NS5A-Resistenz. Hier ist die SVR₁₂ unter Sofosbuvir/Velpatasvir um 10% geringer und eine Ergänzung mit Ribavirin zu empfehlen.

Patienten mit Dekompensierter Zirrhose Child B/C MELD <19. Sofosbuvir/Velpatasvir +/- Ribavirin über 12 Wochen ist hier aufgrund der Wirtschaftlichkeit Standard. Der Einsatz von Ribavirin sollte aufgrund der schlechten Verträglichkeit sorgfältig überdacht und überwacht werden. Eine Startdosis von 400-600 mg/d hat sich im klinischen Alltag bewährt. Unter Berücksichtigung der Laborwerte (Hb, Bilirubin) kann die Dosis im Verlauf gewichtsadaptiert titriert werden.

Patienten nach Versagen von DAA-Kombinationen und GT1a und GT3 kann Ribavirin Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir unter Berücksichtigung der Resistenzlage erwogen werden, auch wenn dafür eine Studien-Evidenz vorliegt.

KOINFEKTION HIV UND HBV

Patienten mit einer HIV-Koinfektion sollen genauso behandelt werden wie HCV-Monoinfizierte, wobei Interaktionen der DAA mit den antiretroviralen Medikamenten zu beachten sind.

Nach Elimination von HCV wurden

deutliche entzündliche Schübe der HBV-Infektion beschrieben. Aus diesem Grund empfehlen alle Leitlinien engmaschige Kontrollen nach Ende der HCV-Therapie. Eine gleichzeitige Gabe eines HBV-Polymeraseinhibitors bei HCV-Therapie kann in Einzelfällen sinnvoll sein. Tripleinfektionen HCV/HBV/HDV werden insbesondere bei Drogengebrauchern aus Rumänien oder dem Mittelmeerraum beobachtet. Zum Verlauf der HBV/HDV-Infektion nach Heilung der Hepatitis C gibt es derzeit keine aussagekräftigen Daten.

WIRTSCHAFTLICHKEIT

Eine vertragsärztliche Leistung gilt als wirtschaftlich, wenn sie ausreichend und zweckmäßig ist und das Maß des Notwendigen nicht überschreitet. Das bedeutet, dass bei Therapieoptionen, die gleich geeignet sind, die günstigere Therapie verordnet werden muss. Rabattverträge sind nach Meinung des bng aufgrund der fehlenden Transparenz nicht entscheidungsrelevant für eine wirtschaftliche Verordnung. Maßgeblich ist der öffentlich einsehbare Apothekenverkaufspreis aus der Lauer Taxe. Mitteilungsschreiben von Kassen zu ihren präferierten Regimen können in die Therapieentscheidung des Arztes mit einfließen. Die Bedeutung der Nutzenbewertung des G-BA nach endgültiger Festlegung des Erstattungsbetrages für die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung ist bisher nicht abschließend geklärt.

Dr. Ramona Pauli, München

Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Update September 2018

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