

RAMONA PAULI, MÜNCHEN

Neue Leitlinien Tripletherapie der Hepatitis C

Die neuen deutschen Empfehlungen zur Tripletherapie mit den HCV-Proteasehemmern Boceprevir und Telaprevir bei HCV-Monoinfektion sowie HCV/HIV-Koinfektion wurden von renommierten Experten anhand der bislang vorliegenden Daten erstellt.

Der Prozess zur Leitlinienerstellung ist standardisiert und Erstellung von S3-Leitlinien mit der höchsten Wertigkeit ist sehr aufwändig und zeitintensiv. Aus diesem Grund entschloss man sich, die bisherige S3-Leitlinien zur Hepatitis C nicht zu aktualisieren, sondern eine S1-Leitlinie zu verfassen, die formal eine Expertenmeinung darstellt.

HCV-MONOINFEKTION

Die Empfehlungen zur Therapie der HCV-Monoinfektion mit Genotyp 1 wurde von einem kleinen Expertengremium erstellt, jedoch waren alle Autoren auch an den S3-Leitlinien beteiligt. Die

Experten sprechen sich bei therapie-naiven Patienten für eine primäre Tripletherapie aus, wobei bei Patienten mit günstigen Voraussetzungen für ein rasches virologisches Ansprechen auf pegyliertes Interferon und Ribavirin (d.h. keine fortgeschrittene Fibrose, HCV-RNA < 600.000-800.000 IU/ml, günstiger IL28B-Genotyp) auch eine Standardtherapie erwogen werden kann.

Bei vorbehandelten Patienten ist eine Tripletherapie indiziert. Je besser die Patienten auf die Vortherapie angesprochen haben, umso höher sind die Chancen auf eine Heilung unter Tripletherapie. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Null-

response in der Vortherapie liegen die Heilungschancen bei Telaprevir < 15%. Bei Boceprevir waren die SVR-Raten in einer Interimanalyse einer kleinen Studie ähnlich niedrig.

Die Indikationsstellung zur antiviralen Therapie bei besonderen Patientengruppen wie Patienten mit Begleiterkrankungen, Suchterkrankungen, Organtransplantationen usw. hat sich nicht grundlegend geändert. Bei diesen Patientengruppen liegen allerdings noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Einschränkungen ergeben sich insbesondere durch Medikamentenwechselwirkungen.

PRÄDIKTOREN

Die bekannten Prädiktoren für eine Heilung (z.B. Viruslast, IL28B-Genotyp, Fibrosegrad, LDL-Cholesterin, Ansprechen auf Vortherapie) sind zwar auch bei der Tripletherapie Prädiktoren für das Ansprechen auf Interferon, ihr Stellenwert ist jedoch aufgrund der hohen direkt antiviralen Wirksamkeit der HCV-Proteasehemmer geringer. Neu ist, dass

Tripletherapie mit BOCEPREVIR plus pegIFN/RBV bei unvorbehandelten Patienten ohne Zirrhose

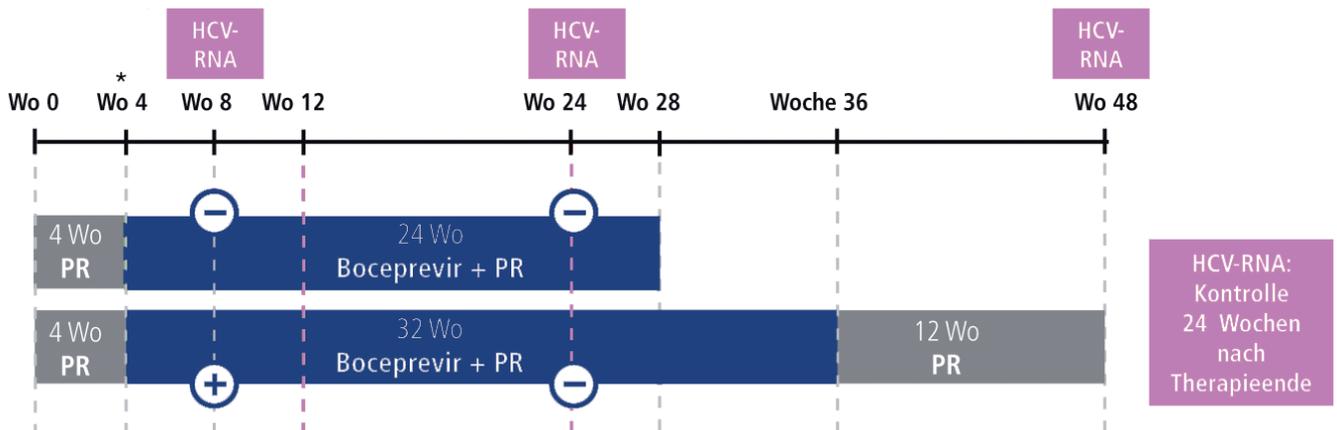
Stopregel beachten

- Absetzen aller Medikamente, wenn zu
- Woche 12 HCV-RNA \geq 100 IE/ml
 - Woche 24 HCV-RNA nachweisbar

⊖ HCV-RNA nicht nachweisbar

⊕ HCV-RNA nachweisbar

PR: pegIFN + Ribavirin



* HCV-RNA zu Woche 4 negativ: ggf. pegIFN + Ribavirin ohne Boceprevir

Abbildung 1: Unvorbehandelte Patienten ohne Zirrhose

Subtyp 1a mit einer höheren Resistenz- und niedrigeren Heilungsrate assoziiert ist. 92% aller viralen Durchbrüche traten bei HCV-Subtyp-1a auf. Wichtiges prognostisches Kriterium ist das Ansprechen zu Woche 4.

ALGORITHMEN

Es gibt für die Erst- und Retherapie mit Boceprevir (Abb. 1-3) und Telaprevir (Abb. 4 und 5) besondere Algorithmen. Ein vierwöchiges Lead in mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ermög-

licht die individuelle Evaluation der Suszeptibilität gegenüber der dualen Kombinationstherapie. Dies könnte insbesondere von Nutzen sein bei unvorbehandelten Patienten, wenn bei RVR der Verzicht auf eine Tripletherapie zur

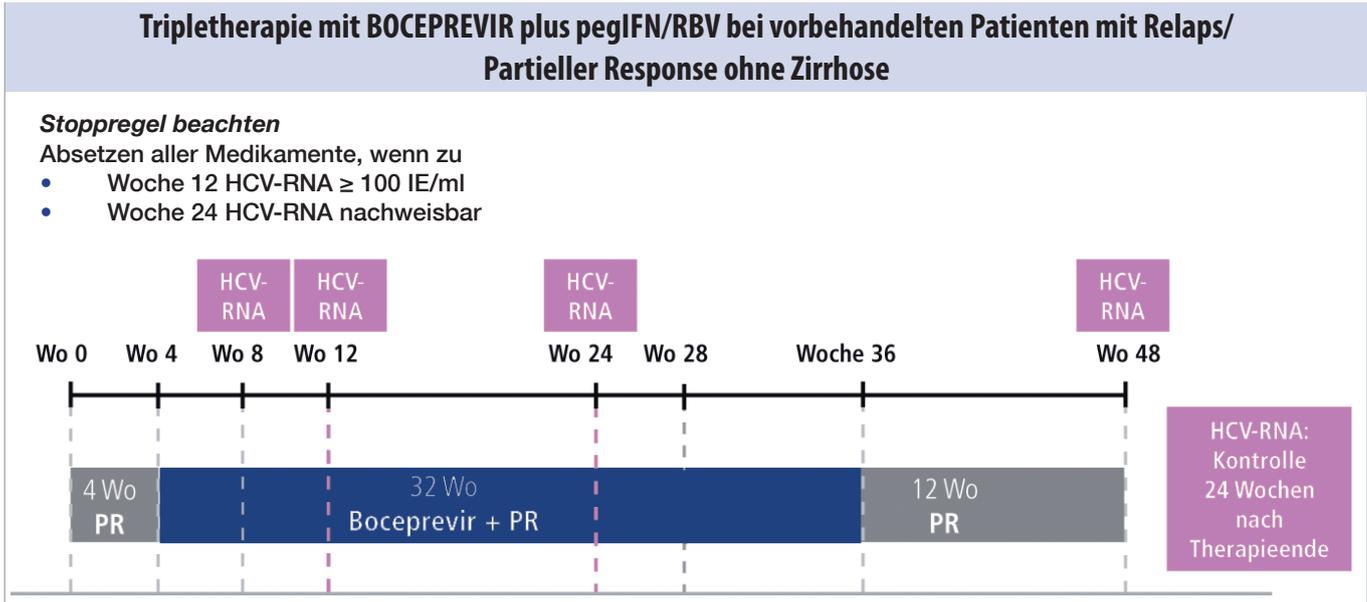


Abbildung 2: Partielle Response oder Relapse in der Vortherapie, keine Zirrhose

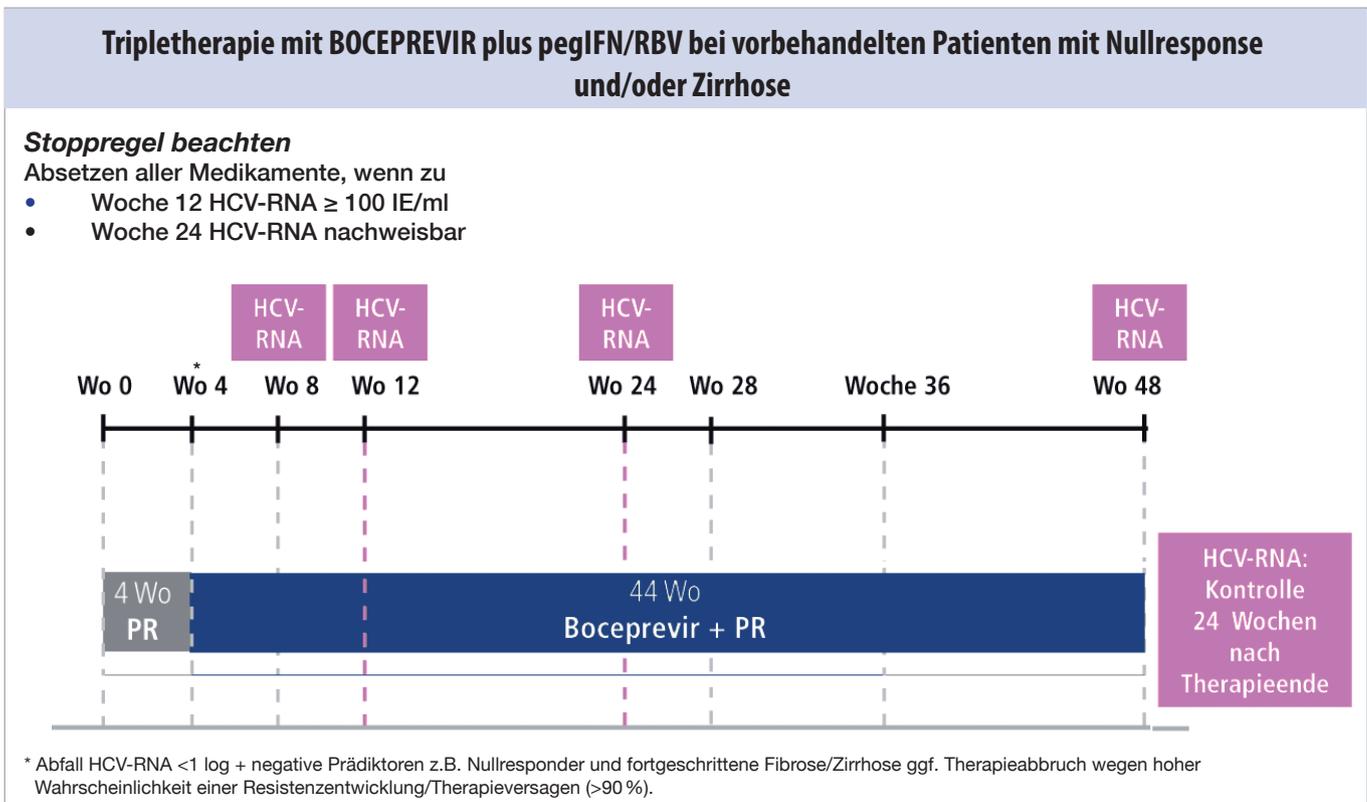


Abbildung 3: Null-Response in der Vortherapie und Patienten mit Zirrhose

Tripletherapie mit Telaprevir in Kombination mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin

Stoppregel beachten

Absetzen aller Medikamente, wenn zu

- Woche 4 und 12: HCV-RNA >1.000 IE/ml
- Woche 24: HCV-RNA nachweisbar



HCV-RNA nicht nachweisbar



HCV-RNA nachweisbar

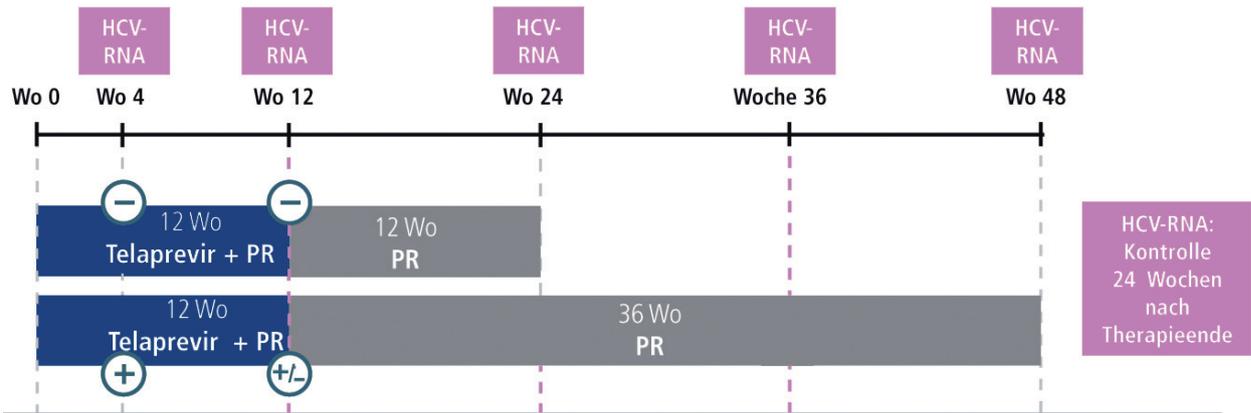


Abbildung 4: Unvorbehandelte Patienten und Patienten mit Relapse, keine Zirrhose

Tripletherapie mit Telaprevir in Kombination mit PEG-IFN alfa (PEG-IFN) und Ribavirin

Stoppregel beachten

Absetzen aller Medikamente, wenn zu

- Woche 4 und 12: HCV-RNA >1.000 IE/ml
- Woche 24: HCV-RNA nachweisbar



Abbildung 5: Partielle Response und Null-Response in der Vortherapie, alle Patienten mit Zirrhose

nach Sarrazin C, 2012

Diskussion steht sowie bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose und Nullresponse in der Vortherapie, denn bei einem Abfall der HCV-RNA beim Lead in von <math><1 \log</math> bedeutet eine SVR-Chance von nur ca. 10 %.

STOPP-REGELN

Eine Fortführung der Gabe des Proteaseinhibitors bei fehlendem virologischen Ansprechen führt zunehmend zur Selektion

von Resistenzen mit hoher Replikationseffektivität und möglicherweise langer Persistenz und sollte daher unbedingt vermieden werden. Nicht zuletzt ist ein möglichst frühzeitiges Erkennen eines Therapieversagens auch kosteneffizient. In der Analyse erreichte kein einziger Patient mit einer HCV-RNA-Viruslast >1.000 IU/ml zu Woche 4 unter Telaprevir trotz Fortsetzung der Kombinationstherapie eine SVR. Auch für Boceprevir

fand sich eine 100 % negative Prädiktion für eine fehlende SVR bei einer Viruslast >100 IU/ml zu Woche 12 (Woche 8 der Tripletherapie). Zwischen Boceprevir und Telaprevir besteht eine komplette Kreuzresistenz.

WECHSELWIRKUNGEN

Es gibt zahlreiche Wechselwirkungen mit den Boceprevir und Telaprevir, die teils klassen-, teils substanzspezifisch

sind. Hier wird die Beachtung der Fachinformation sowie die Konsultation aktueller Daten empfohlen und als Datenbank www.hep-interactions.org genannt.

NEBENWIRKUNGEN

Das Nebenwirkungsmanagement ist entscheidend für den Therapieerfolg. Zu den Nebenwirkungen von pegyliertem Interferon und Ribavirin kommen noch die Nebenwirkungen der HCV-Proteasehemmer hinzu. Eine Dosisreduktion ist bei den Proteasehemmern nicht möglich. Häufigste Nebenwirkungen von Telaprevir sind der Hautausschlag, die Verstärkung der Anämie und gastrointestinale Beschwerden. Bei Boceprevir sind es die Verstärkung der Anämie und eine Geschmacksstörung.

Die Leitlinien stehen zur Verfügung bei www.deutsche-leberstiftung.de.

HCV/HIV-KOINFEKTION

Die Leitlinien zur HCV/HIV-Koinfektion wurden von Jürgen Rockstroh, Bonn, Patrick Ingiliz, Berlin, und Axel Baumgarten, Berlin, verfasst und stellen ebenfalls S1-Leitlinien, d.h. Expertenmeinungen dar. Das Management der Patienten richtet sich nach dem HCV-Therapiestatus und dem Fibrosegrad der Leber bzw. der Fibroseprogression.

INDIKATION

Bei Patienten mit F4-Fibrose sollte man in jedem Fall mit den derzeit verfügbaren Proteasehemmern eine Tripletherapie versuchen, wobei Patienten mit Leberzirrhose in spezialisierten Zentren behandelt werden sollten. Ebenso sollte man HCV-therapienaiven Patienten und Relapser mit einer signifikanten Fibrose (F2/F3) jetzt mit Tripletherapie behandeln, denn eine schwere Fibrose/Zirrhose vermindert die Heilungschancen nach bisherigem Wissen auch bei den zukünftigen Therapieoptionen.

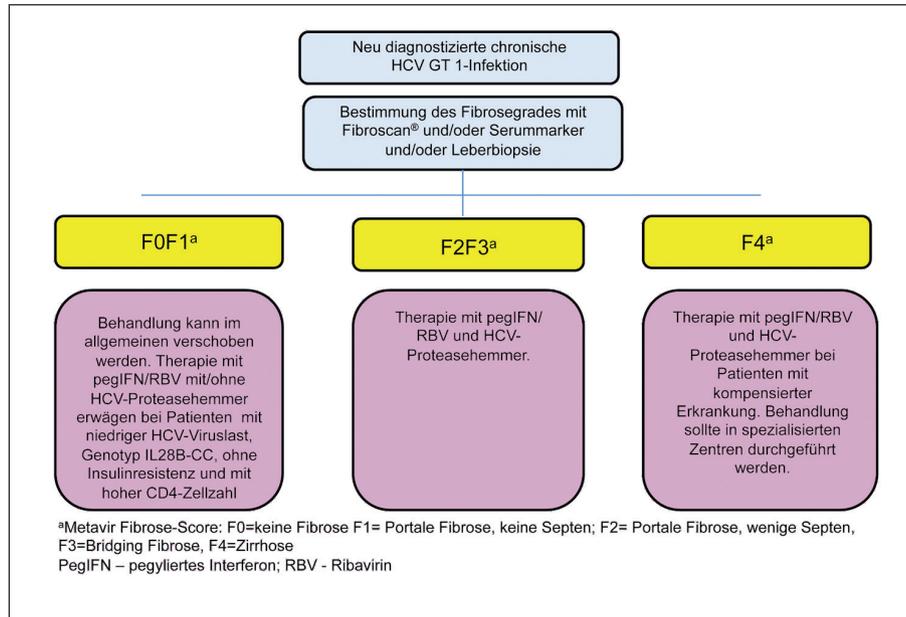


Abbildung 6: Management der neu diagnostizierten HIV/HCV Koinfektion Genotyp 1. Nach Ingiliz P, Rockstroh J Liver International 2012, in press

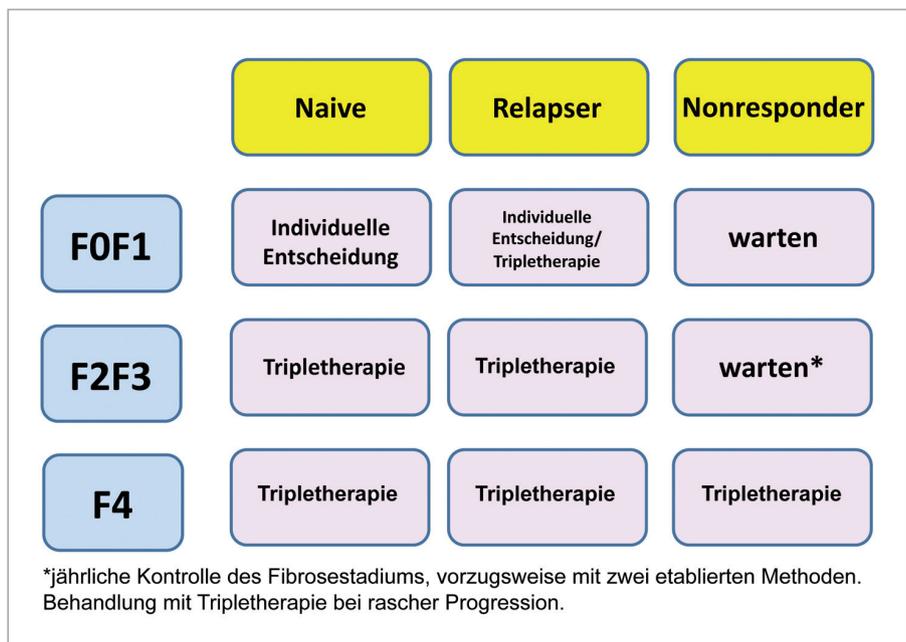


Abbildung 7: Therapie der HIV/HCV-Koinfektion Genotyp 1 gemäß Fibrosegrad und Ansprechen auf vorherige Therapie. Nach Ingiliz P, Rockstroh J Liver International 2012, in press

Lediglich bei HCV-Nonrespondern ohne Zirrhose (F0-F3) kann/sollte man auf neue Optionen warten, die besser verträglich, einfacher und möglicherweise auch noch wirksamer sind.

In diesen Fällen wird jedoch eine regelmäßige Kontrolle des Fibrosegrades empfohlen, um bei rascher Progression doch noch vor Entwicklung einer F4-Fibrose die Tripletherapie einzuleiten (Abb. 6 und 7).

HIV-Medikament	Empfehlung
Studien abgeschlossen	
Atazanavir/r	Im Allgemeinen nicht empfohlen. EMEA: Kann individuell erwogen werden, wenn keine Resistenzen vorliegen und Viruslast supprimiert ist
Darunavir/r Fosamprenavir/r Lopinavir/r	Nicht empfohlen
Efavirenz	Nicht empfohlen
Raltegravir	Keine Dosisanpassung notwendig

Abbildung 8: Wechselwirkungen von Boceprevir mit antiretroviralen Medikamenten

HIV-Medikament	Empfehlung
Studien abgeschlossen	
Atazanavir/r	Klinische und Laborkontrollen der Hyperbilirubinämie empfohlen
Darunavir/r Fosamprenavir/r Lopinavir/r	Nicht empfohlen
Efavirenz	Erhöhung der Telaprevir-Dosis (1.125 mg q8h)
Raltegravir	Keine Dosisanpassung notwendig
Tenofovir	Vermehrte klinische und Laborkontrollen notwendig

Abbildung 9: Wechselwirkungen von Telaprevir mit antiretroviralen Medikamenten

WECHSELWIRKUNGEN

Grundsätzlich können beide HCV-Proteasehemmer bei der HIV/HCV-Koinfektion eingesetzt werden. Dabei ist bei Koinfizierten als Besonderheit das unterschiedliche Wechselwirkungsprofil von Boceprevir und Telaprevir mit antiretroviralen Substanzen zu beachten (Abb. 8 und 9).

Wie schon in der Standardtherapie, sollte der Nukleosidbackbone zur Vermeidung von Toxizitäten aus ABC/3TC oder TDF/FTC bzw. 3TC bestehen.

Die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten z.B. Statinen, Antihypertensiva, usw. ist auch bei HIV-Infizierten zu beachten. Zu beachten ist ferner, dass die

Wechselwirkungen von HCV-Proteasehemmer und ART plus andere Medikamente, die am CYP 450 Cytochrom verstoffwechselt werden, nicht untersucht und schwer kalkulierbar sind. Erhöhte klinische Aufmerksamkeit sowie gegebenenfalls Spiegelmessung der antiretroviralen Substanzen können hier im Einzelfall weiterhelfen.

Dr. Ramona Pauli
Isartorplatz 6
80331 München
rpa@isarpraxis.de

RAMONA PAULI, MÜNCHEN

Neue EASL-Leitlinien Hepatitis B

Die Europäische Gesellschaft für Leberstudien (EASL) hat ihre Leitlinien zur Hepatitis B aktualisiert. Dabei wurden die Empfehlungen für bestimmte Subgruppen und Situationen spezifiziert.

Das Update der Leitlinien von 2008 wurde auf dem Internationalen Leberkongress in Barcelona vorgestellt. In den neuen Empfehlungen wurde in erster Linie das Vorgehen bei bestimmten Patientensubgruppen weiter spezifiziert.

IMMUNTOLERANTE PATIENTEN

Bei HBeAg-positiven Patienten unter 30 Jahre mit konstant normaler GPT und hoher HBV-Viruslast, aber ohne klinische Zeichen der Lebererkrankung und ohne Zirrhose oder HCC, ist keine Punktion oder Therapie indiziert. Hier sind lediglich regelmäßige Kontrollen notwendig. Ebenso brauchen HBeAg-negative Patienten mit konstant normaler GPT und einer HBV-DNA >2000 und <20.000 IU/ml keine Therapie, nur Kontrollen.

SCHWANGERSCHAFT

Frauen mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose sollten auch während der

Schwangerschaft behandelt werden. Interferon ist kontraindiziert, aber mit Tenofovir und Telbivudin ebenso wie mit Lamivudin liegen gute Erfahrungen vor. Bei Schwangeren mit hoher Viruslast (HBV-DNA >10⁶-7 IU/ml) besteht trotz entsprechender Prophylaxe ein Risiko der vertikalen Transmission von rund 10%. Die sollten deshalb ebenfalls behandelt werden.

IMMUNSUPPRESSION

Alle Patienten sollten vor immunsuppressiver Therapie auf HBsAg und anti-HBc untersucht werden und gegebenenfalls frühzeitig präventiv behandelt werden. HBsAg-negative Patienten, die eine Leber von einem anti-HBc-positiven Spender erhalten, sollten lebenslang prophylaktisch Lamivudin einnehmen.

LEBERZIRRHOSE

Pegyliertes Interferon kann bei kompensierter Zirrhose eingesetzt werden. In-

nerhalb der Gruppe der Polymerasemmer ist Lamivudin bei diesen Patienten obsolet. Empfohlen werden die Monotherapie mit Entecavir oder Tenofovir.

LEBERTRANSPLANTATION

Zur Prävention der Re-Infektion nach Lebertransplantation sind bislang HBIg in Kombination mit Lamivudin und/oder Adefovir Standard. In den Leitlinien wird auf neuere Studien zum Einsatz von Entecavir bzw. Tenofovir mit und ohne HBIg hingewiesen, jedoch keine Empfehlung in dieser Richtung ausgesprochen.

THERAPIEKONTROLLEN

Dreimonatige Kontrollen sind selbst bei initialer Therapie bei Patienten ohne Leberzirrhose nicht mehr zwingend. Kontrollen alle drei bis sechs Monate sind ausreichend. Bei stabilen Patienten auch alle sechs bis 12 Monate.

THERAPIEANSPRECHEN

Bei HBeAg-positive und hochvirämische Patienten dauert es häufig länger als 12 Monate bis die HBV-DNA unter der Nachweisgrenze liegt. Bei kontinuierlichem Abfall kann die Therapie unverändert weitergeführt werden. Bei Plateau oder viralem Durchbruch sollte die Adhärenz evaluiert werden und ggf. ein Resistenztest durchgeführt werden.

THERAPIEVERSAGEN

Die Monotherapie mit neuen potenten Substanzen Entecavir und Tenofovir hat die add on-Strategie bei unzureichendem Ansprechen oder viralem Durchbruch abgelöst

HBV-Varianten	Empfindlichkeit				
	Lamivudin	Telbivudin	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wildtyp	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Tabelle 1: Kreuzresistenz der häufigsten resistenten HBV-Varianten. Aminosäure-Substitution (links) und Empfindlichkeit für einzelne Substanzen (S-sensitiv, I-intermediär vermindert, R-resistent). Die Leitlinien stehen bei www.easl.eu zum Download zur Verfügung

Dr. Ramona Pauli
Isartorplatz 6
80331 München
rpa@isarpraxis.de