

REINHART ZACHOVAL, MÜNCHEN

HCV-Therapie bei Leberzirrhose

Die Zulassung neuer direkt antiviraler Substanzen (DAAs) in der EU in 2014/2015 hat die „Therapielandschaft“ der chronischen Hepatitis C völlig verändert, dies gilt auch in besonderem Maße für Patienten mit Zirrhose.

Am Anfang jeder Therapie steht neben der Frage nach HCV-Genotyp/Subtyp, eventueller Vorbehandlung, Viruslast und Laborparametern, die Überlegung, ob eine hochgradige Fibrose/Zirrhose beim Patienten vorliegt; und wenn ja, in welchem Stadium (kompensiert – Stadium Child A oder dekomensiert – Stadium

Child B/C). Leider sind nicht wenige Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon im fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Die Diagnose einer Zirrhose hat – abgesehen von den Konsequenzen bei der Hepatitis-Therapie – zur Folge, dass bzgl. Komplikationen der portalen Hypertension abge-

klärt werden muss und ein regelmäßiges HCC-Screening erfolgt.

GOLDSTANDARD: ELSTOGRAPHIE

Im klinischen Alltag geben der Ultraschall (B-Mode) mit Beachtung der Leberinnenstruktur, der Leberoberfläche und Leberränder sowie der Pforta-

NICHT-INVASIVE EVALUATION DES SCHWEREGRADS DER LEBERERKRANKUNG

Auf der Jahrestagung der EASL erschienen erstmals Leitlinien zur Evaluation des Schweregrads der Lebererkrankung und Prognose. Die Leitlinien wurden in Zusammenarbeit mit der lateinamerikanischen Lebergesellschaft ALEH erstellt. Berücksichtigt wurden alle derzeit verfügbaren Verfahren, d.h. Elastographie, patentierte Serummarker-Tests (FibroTest®, FibroMeter® und HepaScore®) sowie die MRT-Elastographie. Die Gesellschaft bewertete die vorhandenen Studien für alle Lebererkrankungen. Bei der viralen Hepatitis sowie HIV/HCV-Koinfektion ist die Elastographie der neue Goldstandard. Die Methode ist besser geeignet, um eine Zirrhose auszuschließen (negativer prädiktiver Wert > 90 %) als zu diagnostizieren, und gleichzeitig besser im Nachweis einer Zirrhose als einer Fibrose.

Die Gesellschaft empfiehlt, bei jedem Patienten mit Hepatitis C vor der Behandlung eine transiente Elastographie durchzuführen. Bei Zirrhose ist eine Leberbiopsie zur Bestätigung nicht erforderlich. Ist kein Gerät verfügbar, sollte ein Serummarker-Test gemacht werden. Patienten mit Zirrhose sollten auf eine portale Hypertension und ein hepatozelluläres Karzinom untersucht werden.

Empfehlungen zur Durchführung der Elastographie

Nichtinvasive Verfahren sollten stets von einem Leberspezialisten interpretiert werden in Zusammenhang mit der Klinik und anderen Tests (biochemisch, radiologisch, endoskopisch) und unter Berücksichtigung der Qualitätskriterien und Einschränkungen der Verfahren.

Serum-Biomarker können im klinischen Alltag eingesetzt werden aufgrund der breiten Anwendbarkeit (> 95 %) und guten Labor-Reproduzierbarkeit. Sie sollten beim nüchternen Patienten abgenommen werden (insbesondere die mit Hyaluronsäure) gemäß den Empfehlungen der Hersteller.

Die transiente Elastographie ist ein schnelles, einfaches, sicheres und einfach zu erlernendes Verfahren, das breit verfügbar ist. Die wichtigsten Einschränkungen sind Aszites, Adipositas per magna und die Unerfahrenheit des Anwenders.

Die transiente Elastographie sollte von einem erfahrenen Anwender (> 100 Untersuchungen) nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt werden: Abstand mindestens zwei Stunden von der letzten Mahlzeit, im Liegen, rechter Arm in voller Abduktion, Sonde in der mittleren Axillarlinie im Bereich des 9-11 Interkostalraums, mindestens 10 Messungen.

Bei der Interpretation sollten folgende Parameter berücksichtigt werden:

- IQR/Median (< 30 %)
- GPT (< 5 x ULN)
- BMI (XL-Sonde > 30 kg/M² oder Hautsonden-Abstand > 25 mm)
- Keine extrahepatische Cholestase
- Kein Rechtsherz-Versagen oder andere Gründe für Leberstauung
- Kein akuter exzessiver Alkoholkonsum

Die alternativen Methoden sSWE/AFRI oder 2D-SWE scheinen einige Limitationen der transienten Elastographie nicht zu haben, die Qualitätskriterien für die korrekte Interpretation sind aber noch nicht gut definiert.

Derzeit sollte bei der Interpretation von pSWE/AFRI folgende Parameter berücksichtigt werden: Mindestens 2 Stunden nüchtern, Transaminasen (< 5xULN), keine extrahepatische Cholestase und kein Rechtsherz-Versagen.

Die MRT-Elastographie ist derzeit zu teuer und zeitaufwändig für die klinische Routine und vielmehr zur Forschung geeignet.

derweite und Milzgröße in Kombination mit Duplex-Sonographie, ergänzt durch die aussagekräftige Thrombozytenzahl und Lebersyntheseparameter (Albumin, Bilirubin, Gerinnung, PCHE) einen ersten Anhalt für das Vorliegen einer Leberzirrhose. In weniger ausgeprägten Fällen ist diese Verdachtsdiagnose aber erst durch die Elastographie abzusichern. Die neuen Leitlinien der EASL – ALEH empfehlen die Elastographie in Kombination mit Serumbiomarkern (z.B. Fibro Test®, APRI oder NAFLD Fibrose Score) als Fibrosediagnostik der Wahl (siehe Kasten). Eine Leberbiopsie wird bei korrekter Anwendung nichtinvasiver Methoden in vielen Fällen überflüssig. Der Grenzwert für eine Zirrhose/F4 mittels ARFI liegt bei 1.87 m/sec (AUROC 0.93; Nierhoff 2013) mittels Fibroscan bei 13.0 kPa (AUROC 0.94; Friedrich-Rust 2008).

PRÄDIKTOREN BEI LEBERZIRRHOSE

In den Leitlinien der Fachgesellschaften sowie in den Zulassungstexten der DAA wird zwischen „Zirrhose“ und „keine Zirrhose“ unterschieden. Somit ist der Ausschluss einer Leberzirrhose essentiell. Patienten mit Zirrhose gelten als schwerer zu behandeln, wobei hier verschiedene weitere Prädiktoren eine Rolle spielen. In den aktuellen Studien waren insbesondere ein Albumin < 40 bzw. 35 bzw 28 g/l, eine Thrombozytenzahl < 90.000/µl, ein Alfa-Fetoprotein > 20 ng/ml, ein Stadium Child C bei Dekompensation und eine erfolglose Vortherapie negative Prädiktoren. In aller Regel sollte bei Zirrhosepatienten Ribavirin in das Behandlungskonzept integriert werden. Die Ribavirin-Dosis beträgt 1200/1000 mg/d. Bei entsprechender Indikation kann die Therapie auch mit 600 mg/d (oder weniger) begonnen werden und im Verlauf ggf. nach oben angepasst werden. Bei Patienten mit mehre-

Kombination	Dauer	SVR-Rate	Ref.	Bemerkungen
Genotyp 1				
SOF/LDV/Riba	12 Wo	96-98 %	Afdhal 2014 Bourliere 2014	TN,TE,BOC/TVP GT 1a/1b dek Ci, DAA Vortx
SOF/LDV/Riba	24 Wo	97-100 %	Bourliere 2014	
PTVr/OMV/DSV + Riba	12 Wo	99 % (92 %)	Poordad 2014	GT 1b (1a)
PTVr/OMV/DSV + Riba	24 Wo	95 %	Everson 2014	GT 1a + neg. Prädiktoren
SOF/SMV ± Riba	12 Wo		Lawitz 2014	kein Standard, keine Phase III
Genotyp 2				
SOF/Riba	12 Wo	72%	Jacobson 2013	TN, TE evtl. Triple SOF/IFN/Riba (SVR 92-93%)
Genotyp 3				
SOF/Riba	24 Wo	92 %	Zeuzem 2014	TN
SOF/DCV/Riba	24 Wo	?		TE (SOF/IFN/Riba 12 Wo?)
Genotyp 4				
SOF/LDV/Riba	12 Wo	95%	Kapoor 2014	TN/TE

Tabelle 1: Hepatitis C-Therapieoptionen bei Zirrhose

Abkürzungen:

SOF = SOFOSBUVIR, LDV = Ledipasvir, Riba = Ribavirin, PTVr = Paritaprevir/geboostet mit Ritonavir, OMV = Ombitasvir, DSV = Dasabuvir, SMV = Simeprevir, DCV = Daclatasvir, TN = Therapienaiv, TE = Therapieerfahren, BOC = Boceprevir, TVP = Telaprevir

ren negativen Prädiktoren kann es sinnvoll sein, die Therapie von 12 auf 24 Wochen zu verlängern (Sarrazin 2015).

THERAPIEOPTIONEN

Derzeit können alle zugelassenen DAA auch bei Zirrhose eingesetzt werden. Die Datenlage ist jedoch unterschiedlich. Auch sind die SVR-Raten in den Studien nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar, denn die Patientenpopulationen bzw. der Schweregrad der Zirrhose waren in den Studien unterschiedlich. Im Einzelnen sind derzeit folgende Therapieoptionen – aufgeschlüsselt nach HCV-Genotyp – bei kompensierter Zirrhose verfügbar (Tab.1).

DEKOMPENSIERTE ZIRRHOSE

Die Behandlung von Patienten mit dekompensierter Zirrhose Child B/C sollte nur in spezialisierten Zentren erfolgen. Für die Therapie mit den 3D-Substanzen Paritaprevir/r/Ombitasvir und Dasabuvir in dieser Patientengruppe gibt es bisher noch keine belastbaren Daten. Im Gegensatz hierzu ist die Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit der Kombination Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin über 12 (bzw. 24) Wochen bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B und C) in mehreren Studien nachgewiesen (Reddy 2014, Flamm 2014, Manns 2015). Es zeigte sich eine hohe antivirale Wirksamkeit mit SVR-Raten von

85 – 96 % (Child B) und 70 – 90 % (Child C) unabhängig von der Therapiedauer 12 vs 24 Wochen.

Bei vielen Patienten kommt es zu einer funktionellen Verbesserung der Leberzirrhose und Verminderung des hepatisch-venösen Druckgradienten bei guter Verträglichkeit und einer geringen Anzahl ernsthafter Nebenwirkungen (Abb.1). In Einzelfällen kann es jedoch

auch zu einer Verschlechterung der Leberfunktionsparameter kommen, auch mit Todesfällen selbst bei effektiver HCV-Suppression.

So kam es im englischen EAP-Programm bei rund 40 % der Patienten zu einer Verbesserung des MELD um mehr als 2 Punkte, allerdings auch bei 10 % zu einer Verschlechterung um mehr als 2 Punkten. Erneut war das Albumin ein Prädik-

tor. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung war bei einem Albumin > 35 g/l höher (Abb. 2). In SOLAR-2 wurde eine ähnliche Beobachtung gemacht.

Prof. Reinhart Zachoval
Leberzentrum in München
Sendlinger-Tor-Platz 9
80336 München

zachoval@leberzentrum-muenchen.de

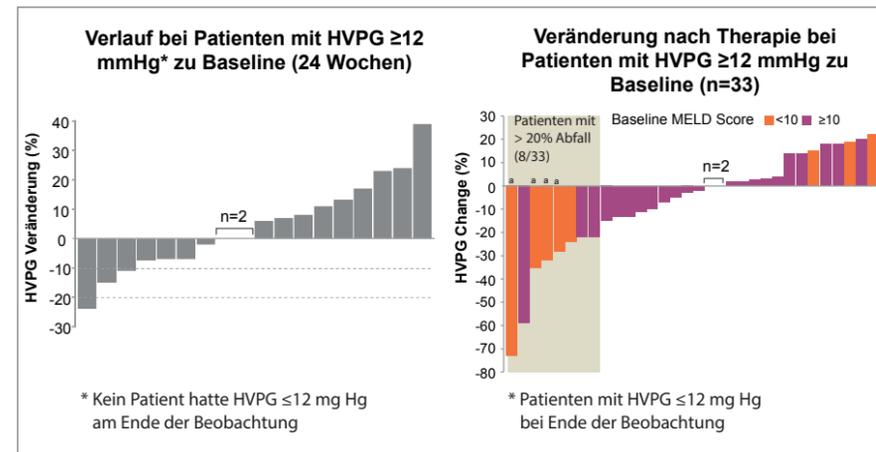


Abbildung 1: Sofosbuvir + Ribavirin bei kompensierter und dekompensierter Zirrhose mit portaler Hypertension. Veränderungen des portal-venösen Druckgradienten (HVPG) im Verlauf.

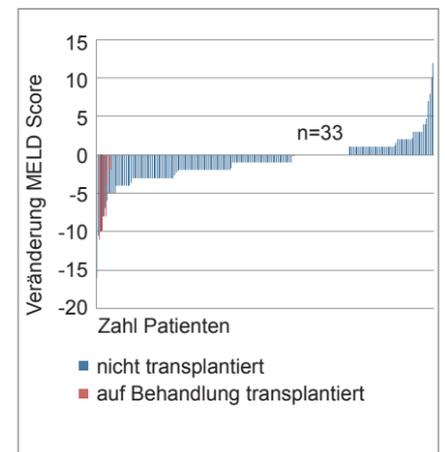


Abbildung 2: Englischsprachiges EAP-Programm bei dekompensierter Zirrhose. Änderung des MELD-Score von Baseline zu Follow Up Woche 4. n=200

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N.Engl.J.Med. 2014;370:1889-1898.

Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M, et al. An Integrated Safety and Efficacy Analysis of > 500 Patients with Compensated Cirrhosis Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without Ribavirin. Hepatology 2014;60:239a-239a

EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis J Hepatol 2015 (in press)

Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, et al. Integrated Efficacy Analysis of Four Phase 3 Studies in HCV Genotype 1a-Infected Patients Treated with ABT450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With or Without Ribavirin. Hepatology 2014; 60:239a-240a.

Flamm SL, Everson GT, Charlton M, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. Hepatology 2014;60:320a-321a.

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treat-

ment options. N.Engl.J.Med. 2013;368:1867-1877.

Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, et al. All Oral Treatment for Genotype 4 Chronic Hepatitis C Infection with Sofosbuvir and Ledipasvir: Interim Results from the NIAID SYNERGY Trial. Hepatology 2014;60:321a-321a.

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014.

Manns M, Forns X, Samuel D, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the prospective SOLAR 2 trial. J Hepatol 105;62:S187

Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008; 134:960-974.

Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, et al. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Eur Radiol 2013; 23:3040-3053

Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1973-82.

Reddy KR, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Post Transplant Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. Hepatology 2014;60:200a-201a.

Sarrazin C, Berg T, Buggisch P et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Z Gastroenterol. 2015 ;53:320-34.

van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis

JAMA 2012; 308(24):2584-93

Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N.Engl.J.Med. 2014; 370:1993-2001