



Leser von APOTHEKE + MARKETING können hier **Fortbildungspunkte** sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten.

Die Fortbildung für Apotheker wurde am 13.12.2017 unter der Veranstaltungsnummer BAK/FB/2017/385-11 durch die Bundesapothekerkammer akkreditiert. Die Akkreditierung ist gültig vom 27.11.2018 bis 26.11.2019.

Das ist neu in der Therapie der Hepatitis C

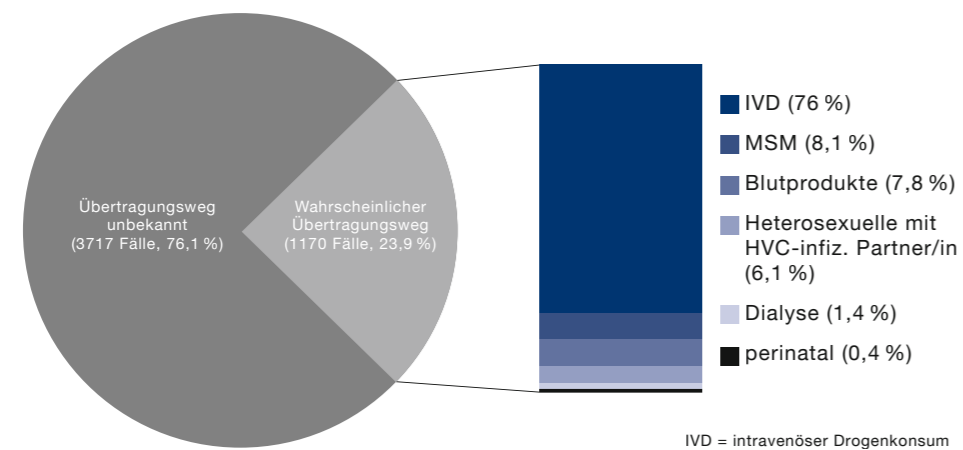
Zertifizierte Fortbildung

von Prof. Dr. med. Nektarios Dikopoulos, Dr. med. Johanna Backhus, Prof. Dr. med. Dr. phil. Matthias Dollinger

Die Einführung der neuen direkt antiviral wirksamen Medikamente hat die Therapie der chronischen Hepatitis C revolutioniert. Dank dieser Entwicklung sind wir heute in der Lage, den überwiegenden Teil der Hepatitis-C-Patienten dauerhaft zu heilen. Eine gezielte Hepatitis-C-Diagnostik ist von großer Bedeutung, um infizierte Patienten identifizieren und behandeln zu können.

Bei der akuten Hepatitis-C-Infektion haben 75 Prozent der Patienten keine oder nur unspezifische, grippeähnliche Symptome wie Fieber, Gliederschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Etwa ein Viertel der Patienten zeigen eine mild verlaufende Hepatitis mit mäßig erhöhten Transaminasen. In den seltensten Fällen kommt ein schwerer ikterischer Verlauf vor. Aufgrund der meist unspezifischen Symptomatik wird die Hepatitis C nur selten in ihrer akuten Phase diagnostiziert.

Abb. 1: Übertragungswege und Risikogruppen der gemeldeten Hepatitis-C-Infektionen (Mod. n. [3])



IVD = intravenöser Drogenkonsum

Prozent der Bevölkerung [3]. Das HCV besitzt eine ausgeprägte genetische Variabilität mit sieben verschiedenen Genotypen. Weltweit dominiert der Genotyp 1, gefolgt von den Genotypen 3 und 4 [7, 8]. In Deutschland ist der Genotyp 1 (vorwiegend Subtyp 1b) mit ca. 62 Prozent der Fälle der am häufigsten vorkommende Genotyp. Der Genotyp 3 kommt in etwa 28 Prozent

15 bis 50 Prozent der akuten Hepatitis-C-Infektionen heilen von selbst aus [1, 2, 3].

Chronische Hepatitis C

Eine chronische Hepatitis C ist definiert als eine über mindestens sechs Monate nachweisbare Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV). Die Patienten berichten über anhaltende Müdigkeit, Abgeschlagenheit, teilweise auch über Oberbauchbeschwerden und Juckreiz. Bei ca. 60 Prozent der Patienten sind die Transaminasen mäßig erhöht. Eine spontane Ausheilung gibt es in diesem Stadium selten. Nach 20 bis 25 Jahren entwickelt sich bei etwa 20 bis 35 Prozent der Patienten eine Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom [1, 2, 4, 5].

Extrahepatische Manifestationen

Bei 40 bis 76 Prozent der Patienten treten im Verlauf der Erkrankung extrahepatische Manifestationen auf. Die wichtigsten hiervon sind:

- > Kryoglobulinämie und vaskulitische Purpura
- > membranproliferative Glomerulonephritis
- > pulmonale Fibrose
- > follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome und Marginalzell-Lymphom
- > Polyarthritiden
- > Porphyria cutanea tarda
- > Lichen ruber planus.

Es ist wichtig, bei Patienten mit diesen Symptomen oder Erkrankungen auch an eine zugrundeliegende HCV-Infektion zu denken und die entsprechende Diagnostik durchzuführen.

Epidemiologie

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit 130 bis 150 Millionen Menschen mit dem HCV infiziert, etwa 14 Millionen davon in Europa. Deutschland gehört zu den Ländern mit niedriger Prävalenz von etwa 0,3 bis 0,5

der Fälle vor, der Genotyp 2 macht etwa 8 Prozent der Infektionen aus, der Genotyp 4 ist hierzulande sehr selten, könnte aber durch Zuwanderung aus den Endemiegebieten des Nahen Ostens und Nordafrikas zunehmen [3, 9, 10].

Übertragung und Risikogruppen

Das höchste Risiko für die Übertragung des HCV besteht bei Kontakt mit kontaminiertem Blut. Bei hoher Viruslast lassen sich auch in Körperflüssigkeiten Viren nachweisen.

Hauptrisikogruppe sind Menschen mit intravenösem Drogenkonsum und Nadelaustausch, an zweiter Stelle homosexuelle Männer, vor allem solche mit wechselnden Partnerschaften und ungeschütztem Geschlechtsverkehr. Daneben sind auch Patienten mit Transfusionen von Blut- und Blutprodukten vor der Ära der routinemäßigen HCV-Testung der Blutprodukte gefährdet. Die Übertragung bei der Dialyse und die perinatale Infektion sind weitaus seltener [3, 11, 12, 13].

Patienten mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) haben generell ein höheres Risiko für eine HCV-Infektion [12, 13, 14, 15]. Darüber hinaus sind Flüchtlinge aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz (z. B. Pakistan, Afghanistan, Nordafrika) eine mögliche Risikogruppe, daneben natürlich auch berufsbedingt Angehörige in Pflege- und Gesundheitsberufen [3]. Eine Übersicht über die Übertragungswege einer Hepatitis-C-Infektion bietet Abb. 1. Bei der Mehrheit der dem Robert Koch-Institut gemeldeten Hepatitis-C-Virus-Infektionen bleibt der Übertragungsweg ungeklärt. Bei den möglichen bekannten Übertragungswegen dominiert weiterhin der intravenöse Drogenkonsum (IVD), vor homosexuellen Männern (men having sex with men [MSM]) und Empfängern von Blut- und Blutprodukten.

Screening hinsichtlich einer HCV-Infektion

Auf Grund der niedrigen Prävalenzrate in Deutschland ist ein allgemeines Hepatitis-C-Screening nicht sinnvoll. Bei allen Patienten mit einer über sechs Monate anhaltenden Erhöhung

der Transaminasen sollte jedoch eine Diagnostik bezüglich einer HCV-Infektion erfolgen. Ein Screening sollte auch bei den oben genannten Risikogruppen durchgeführt werden, darüber hinaus auch bei Inhaftierten, Transplantatempfängern, Sexualpartnern von HCV-positiven Personen und Kindern HCV-positiver Mütter.

Eine HCV-Infektion sollte auch bei der Abklärung einer klinisch manifesten akuten Hepatitis differenzialdiagnostisch einbezogen werden. In dieser Situation ist zu beachten, dass in der frühen Phase, etwa zwei Wochen nach der Infektion, die anti-HCV-Antikörper im Serum noch negativ sind, die HCV-RNA aber bereits nachweisbar wird und damit die Infektion beweist. Zudem sollte eine HCV-Diagnostik bei Patienten mit unspezifischen Allgemeinbeschwerden und bei möglichen extrahepatischen Manifestationen einer Hepatitis C durchgeführt werden [1, 16].

Meldepflicht-- Die erstmalige Diagnose einer Hepatitis-C-Infektion ist nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig. Gemäß der seit 1.1.2015 gültigen Falldefinition sollten nur die Fälle gemeldet werden, bei denen sowohl anti-HCV-Antikörper als auch HCV-RNA nachgewiesen werden konnten [3].

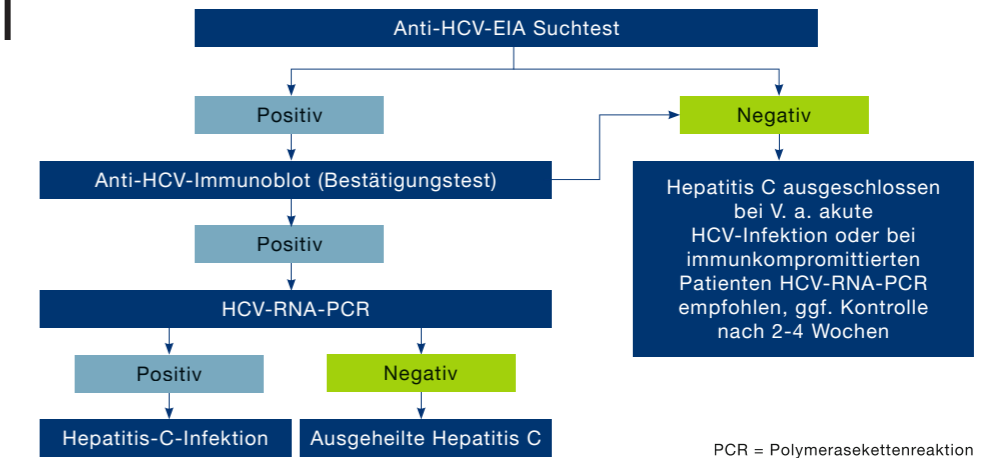
Spezifische Diagnostik

Als Suchtest („Screeningtest“) dient die anti-HCV-Antikörperbestimmung durch einen Enzyme-Immuno-Assay (EIA). Dieser Test besitzt eine hohe Sensitivität mit geringer Spezifität, weshalb immer wieder falsch positive Ergebnisse auftreten können. Daher wird bei einem positiven Test immer auch ein Bestätigungstest, der Anti-HCV-Immunoblot, durchgeführt. Der positive Nachweis von Antikörpern gelingt erst etwa sechs Wochen nach der Infektion. Der Nachweis von anti-HCV-Antikörpern ohne HCV-RNA-Nachweis kann auf eine zurückliegende oder nach einer Therapie ausgeheilte Infektion hinweisen. Nur der gleichzeitige Nachweis von anti-HCV-Antikörpern und der HCV-RNA beweist eine aktive Infektion [1, 16].

HCV-RNA und HCV-Genotypisierung

Der Nachweis einer aktiven Vermehrung des HCV erfolgt durch die Bestimmung und Quantifizierung der HCV-RNA im Serum. Die modernen, sehr sensitiven Methoden zur HCV-RNA-Quantifizierung basieren auf dem Verfahren der Polymerasekettenreaktion (PCR) mit einer sehr niedrigen

Abb. 2: Diagnostischer Ablauf bei Erstdiagnose einer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion



PCR = Polymerasekettenreaktion

Nachweisgrenze. Die HCV-RNA wird etwa zwei Wochen nach dem Infektionszeitpunkt nachweisbar und damit früher als die anti-HCV-Antikörper. Eine diagnostische Lücke besteht innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infektion. Eventuell muss die HCV-RNA-Bestimmung daher wiederholt werden. Die Bestimmung des HCV-Genotyps erfolgt ebenfalls durch ein sehr spezifisches PCR-Verfahren und ist für die Entscheidung der antiviralen Therapie wichtig [1, 16]. Eine Empfehlung zum diagnostischen Ablauf bietet Abb. 2. Bei positivem Anti-HCV-Antikörper-Suchtest wird ein Anti-HCV-Antikörper-Bestätigungstest durchgeführt. Fällt dieser ebenfalls positiv aus, erfolgt die Bestimmung und Quantifizierung der HCV-RNA im Serum. In seltenen Fällen bei V. a. eine frühe HCV-Infektion oder bei immunkompromittierten Patienten wird auch bei negativen anti-HCV-Antikörpern eine HCV-RNA-Bestimmung durchgeführt.

Hepatitis-B- und HIV-Screening

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das humane Immundefizienz-Virus (HIV) haben dieselben Übertragungswege wie HCV. Daher sollte bei allen Patienten mit einer bekannten Hepatitis C, insbesondere bei Patienten aus entsprechenden Risikogruppen, ein Screening nach einer Koinfektion mit HBV und HIV erfolgen. Zum Screening nach einer HBV-Infektion dient die Bestimmung von HBsAg und anti-HBc-Antikörpern. Zum Screening auf eine HIV-Infektion erfolgt ein anti-HIV-Antikörpertest [3, 16].

Nicht invasive Fibrosediagnostik

Der Grad der Leberfibrose bzw. das Vorliegen einer Leberzirrhose ist ein entscheidender Parameter für die Prognose einer chronischen Hepatitis C. Die Quantifizierung der Leberfibrose erfolgt heutzutage mittels nicht invasiver sonografischer Verfahren, die auf einer Quantifizierung der Lebersteifigkeit beruhen (Elastografie). Eine Leberbiopsie zur histologischen Diagnostik ist in der Regel nicht mehr notwendig.

Die gebräuchlichsten und am besten validierten Verfahren sind die transiente Elastografie (Fibroscan) und die Scherwellen-Elastografie (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging [ARFI]), die auch im B-Bild-Modus von Ultraschallgeräten verschiedener Anbieter integriert werden kann [17]. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose sollte zum Screening auf ein hepatozelluläres Karzinom alle sechs Monate eine Sonografie der Leber und eine Bestimmung des alpha-Fetoproteins (AFP) im Serum durchgeführt werden [16].

Therapie der chronischen Hepatitis C

Die heutige moderne Therapie der chronischen Hepatitis C wird mit einer Kombination direkt antiviral wirksamer Medikamente (direct antiviral acting agents, DAA) durchgeführt. Diese Medikamente sind hochspezifisch gegen das HCV gerichtet und hemmen den intrazellulären Vermehrungszyklus auf unterschiedlichen Ebenen. Durch die Kombination mehrerer dieser Substanzen ist es möglich, die intrazelluläre HCV-Vermehrung massiv zu hemmen, aufkommende resistente Virusvarianten zu unterdrücken, die Neubildung, Zusammensetzung und Ausschleusung von HCV aus der Zelle zu stoppen und dadurch letztendlich eine Ausheilung der Hepatitis C zu erreichen [18, 19, 20].

Die DAA werden entsprechend ihrem Angriffspunkt im intrazellulären Replikationszyklus in drei Substanzklassen eingeteilt (Abb. 3):

- > Inhibitoren der viralen NS5B-RNA-Polymerase: Polymeraseinhibitoren
- > Inhibitoren der viralen NS3/4-Protease: Proteaseinhibitoren
- > Inhibitoren des viralen NS5A-Proteins: NS5A-Inhibitoren

Die direkt antiviral wirksamen Medikamente hemmen gezielt und hochspezifisch unterschiedliche Ebenen des intrazellulären Vermehrungszyklus des Hepatitis-C-Virus. Durch die Kombination verschiedener direkt antiviral wirksamer Medikamente ist es möglich, das Virus komplett aus der Zelle zu eliminieren. Diese molekularbiologischen Mechanismen sind die Grundlage der exzellenten antiviralen Wirksamkeit der neuen Hepatitis-C-Therapie.

Fixe Kombinationen

In der Regel werden DAA als fixe Kombinationspräparate in Tablettenform verabreicht. Es können aber in bestimmten Fällen auch

Einzelsubstanzen in freier Kombination eingesetzt werden. Die Medikamente haben eine unterschiedliche antivirale Wirksamkeit gegenüber den verschiedenen HCV-Genotypen. Die Dauer der Therapie beträgt bisher meistens zwölf Wochen. Unter bestimmten Bedingungen kann die Therapiedauer mit den bisher verfügbaren DAA auch auf acht Wochen verkürzt werden. Eine Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen ist nur in seltenen Ausnahmen notwendig [21].

Durch die aktuelle Zulassung von zwei neuen fixen Kombinationspräparaten der zweiten Generation (Voxilaprevir/Sofosbuvir/Velpatasvir und Glecaprevir/Pibrentasvir) ist es möglich, die meisten HCV-Patienten ohne Leberzirrhose und ohne DAA-Vorbehandlung über alle Genotypen hinweg für eine Dauer von acht Wochen zu behandeln (s. u.).

SOF- oder PI-basiert-- Wir unterscheiden Kombinationspräparate, die den nukleosidischen Polymeraseinhibitor Sofosbuvir (SOF) enthalten von Kombinationspräparaten, die auf einem Proteaseinhibitor (PI) basieren. Sowohl die SOF-basierten Kombinationen als auch die PI-basierten Therapien enthalten als Kombinationspartner einen NS5A-Inhibitor und im Fall des einzigen Dreierkombinationspräparates auch einen nicht nukleosidischen Polymeraseinhibitor (Abb. 4).

Die direkt antiviral wirksamen Medikamente werden prinzipiell eingeteilt in sofosbuvirhaltige Kombinationen und proteaseinhibitorhaltige Kombinationen. Sofosbuvir ist ein nukleosidischer Polymeraseinhibitor und wird i. d. R. mit einem NS5A-Inhibitor kombiniert. Die verschiedenen Proteaseinhibitoren werden ebenfalls mit einem NS5A-Inhibitor und/oder mit nicht nukleosidischen Polymeraseinhibitoren kombiniert. Heutzutage werden überwiegend fixe Kombinationen eingesetzt.

Abb. 3: Molekularbiologische Mechanismen der neuen Hepatitis-C-Therapie (Mod. n. [18])

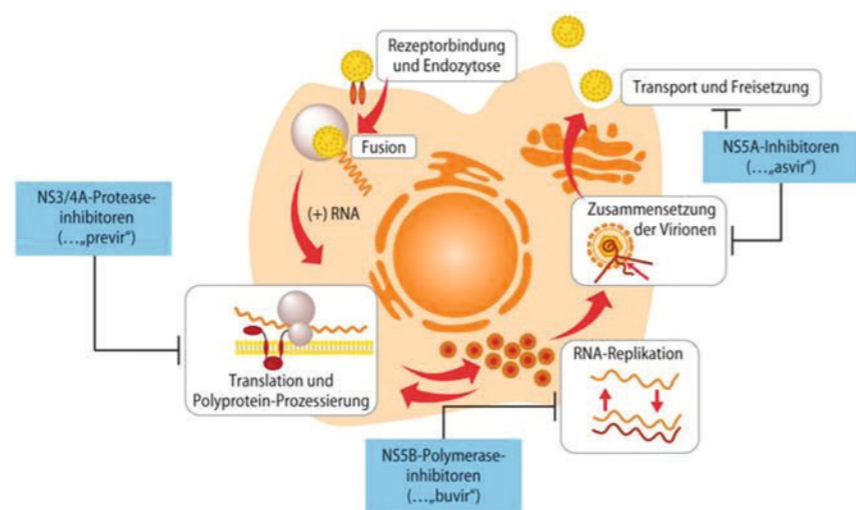


Abb. 4: Fixe Kombinationen von DAA in der Hepatitis-C-Therapie

Protease-Inhibitoren	Polymerase-Inhibitoren			
	nukleosidisch	nicht-nukleosidisch		
Simeprevir	Sofosbuvir		Ledipasvir	Ribavirin
	Sofosbuvir		Velpatasvir	
Voxilaprevir	Sofosbuvir		Velpatasvir	
Paritaprevir/ritonavir		Dasabuvir	Ombitasvir	
			Daclatasvir	
Grazoprevir			Elbasvir	
Glecaprevir			Pibrentasvir	

Fixe Kombinationen
 Sofosbuvir/Ledipasvir
 Sofosbuvir/Velpatasvir
 Voxilaprevir/Sofosbuvir/Velpatasvir
 Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir
 Grazoprevir/Elbasvir
 Glecaprevir/Pibrentasvir
 Aktuelle Neuzulassungen

Auswahlkriterien

Die entscheidenden prognostischen Faktoren für die Auswahl der am besten geeigneten Kombination sind der Genotyp und Subtyp, das Vorliegen einer Leberzirrhose und die Art der Vortherapie. Durch den gezielten und auf diese Faktoren ausgerichteten Einsatz der DAA ist es möglich, nahezu alle Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion zu heilen [22].

Relapse-- Eine spezielle Gruppe sind Patienten, die bereits mit einer DAA-Kombination behandelt wurden und ein virologisches Versagen mit erneutem Virusnachweis nach Ende der Therapie aufweisen („Relapse“). Bei den meisten dieser Patienten sind virale Resistenzen, sogenannte resistenzassoziierte Substitutionen (RAS) nachweisbar, die zu einer deutlich verminderten Empfindlichkeit des HCV gegenüber den bisher verfügbaren DAA führen.

Es handelt sich hier vor allem um RAS gegenüber allen bisher verfügbaren NS5A-Inhibitoren (sog. NS5A-RAS). Daher war eine erfolgsversprechende erneute Therapie dieser Patienten mit den bisher zugelassenen fixen DAA-Kombinationen in den meisten Fällen nicht möglich.

Ausheilungskriterien-- Die Ausheilung der Hepatitis C wird definiert durch den fehlenden Nachweis der viralen Nukleinsäure (HCV-RNA) zwölf Wochen nach Ende der antiviralen Therapie (dauerhaftes virologisches Ansprechen oder sustained virologic response, SVR) [23, 24].

Übliche Therapieschemata

Eine Übersicht über die derzeit zugelassenen und in der klinischen Praxis eingesetzten Kombinationstherapien unter Angabe der Tagesdosierung bietet Tabelle 1. Sie gibt zudem eine Übersicht über den bevorzugten klinischen Einsatz bei den verschiedenen Hepatitis-C-Virus-Genotypen und die Thera-

piedauer. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist häufig die zusätzliche Gabe von Ribavirin erforderlich.

Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion

Sowohl SOF- als auch PI-basierte Kombinationen führen bei richtigem Einsatz zu Ausheilungsraten von über 95 Prozent. Für die Therapie des HCV-Genotyps 1 ist die fixe Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir (SOF/LDV) zugelassen. Die Tablette wird einmal täglich mit einer Mahlzeit

ingenommen. Die Therapiedauer beträgt in der Regel zwölf Wochen und kann auf acht Wochen verkürzt werden: wenn weder eine Leberzirrhose vorliegt noch eine Vortherapie durchgeführt wurde und wenn die Viruslast (HCV-RNA im Serum) weniger als sechs Millionen Internationale Einheiten pro Milliliter beträgt [21, 25].

> Ebenfalls zugelassen ist die Dreifachkombination bestehend aus dem PI Paritaprevir („geboostert“ mit Ritonavir), dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir und dem nicht nukleosidischen Polymeraseinhibitor Dasabuvir. Diese Kombination wird zweimal täglich eingenommen. Die Therapiedauer beträgt zwölf Wochen und kann ebenfalls bei Vorliegen definierter Kriterien auf acht Wochen verkürzt werden, nämlich bei Infektion mit einem HCV-Genotyp 1b und wenn keine fortgeschrittene Leberfibrose oder Leberzirrhose vorliegen sowie wenn keine Vortherapie durchgeführt wurde.

Subtyp 1a--Eine Besonderheit dieser PI-basierten Kombination ist die leicht verminderte Wirksamkeit gegenüber dem Subtyp 1a. Daher wird hier die zusätzliche Gabe von Ribavirin empfohlen. Eine Therapieverkürzung ist beim Subtyp 1a prinzipiell nicht möglich [21, 25].

Grazoprevir und Elbasvir

Eine zweite PI-basierte fixe Kombination enthält den PI Grazoprevir und den NS5A-Inhibitor Elbasvir. Diese Kombination wird zwölf Wochen lang als Tablette einmal täglich zur Mahlzeit verabreicht. Eine Besonderheit auch dieser PI-basierten Kombination ist die leicht verminderte Wirksamkeit gegenüber dem Subtyp 1a. Daher muss die Therapie unter bestimmten Bedingungen (HCV-RNA > 800.000 IU/ml und/oder Leberzirrhose) auf 16 Wochen verlängert und zusätzlich Ribavirin verabreicht werden [27, 28].

Tab. 1: Fixe und freie Kombinationen direkt antiviral wirksamer Substanzen

Wirkstoffe (Tagesdosierung)	Genotyp (GT)	Therapiedauer	Ribavirin zusätzlich
Sofosbuvir/Ledipasvir (400 mg/90 mg)	GT 1 und 4	8 bis 12 Wochen	bei Leberzirrhose
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg)	GT 1, 2, 3, 4–6 (bevorzugt bei GT 2 und 3)	12 Wochen	bei Leberzirrhose
Voxilaprevir/Sofosbuvir/Velpatasvir (100 mg/400 mg/100 mg) ¹	GT 1 bis 6	8 Wochen (12 Wochen bei Leberzirrhose oder erfolgloser DAA-Vorbehandlung)	
Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir (150 mg/100 mg/25 mg + 500 mg)	GT1 und 4 (bevorzugt bei GT 1b)	8 bis 12 Wochen	bei GT 1a und bei Leberzirrhose
Grazoprevir/Elbasvir (100 mg/50 mg)	GT 1 und 4 (bevorzugt bei GT 1b)	12 Wochen (16 Wochen*)	* bei GT 1a und HCV-RNA > 800.000 IU/ml oder GT 1a mit Leberzirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg) ²	GT 1-6	8 Wochen (12 Wochen bei Leberzirrhose/16 Wochen bei GT 3)	
Freie Kombinationen			
Sofosbuvir + Daclatasvir (400 mg + 60 mg)	GT 3	12 Wochen	bei Leberzirrhose
Sofosbuvir + Simeprevir (400 mg + 150 mg)	GT 1 und 4	12 Wochen	
Sofosbuvir + Ribavirin (400 mg + 800–1.000 mg)	GT 2 (bei GT 2 ohne Vorbehandlung und ohne Leberzirrhose)	12 Wochen	

^{1,2}Aktuell neu zugelassene fixe Medikamentenkombinationen mit DAA der zweiten Generation

Ergänzung von Ribavirin

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose ist die Wirksamkeit der antiviralen Therapie auf Grund verschiedener Mechanismen eingeschränkt, da sich neben dem Immunstatus auch Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der antiviralen Medikamente verändern. Daher wird empfohlen, die Therapie mit der Kombination Sofosbuvir/Ledipasvir durch die Hinzunahme von Ribavirin zu ergänzen.

Bei den PI-basierten Kombinationen sollte beim Subtyp 1a ebenfalls Ribavirin eingesetzt und unter bestimmten Bedingungen die Therapiedauer sogar auf 16 bzw. 24 Wochen verlängert werden. Da die Wirksamkeit der PI-basierten Kombinationen beim Subtyp 1b höher ist als beim Subtyp 1a, erfolgt beim Subtyp 1b die Therapie über zwölf Wochen ohne Ribavirin [21].

Therapie der HCV-Genotyp-2- Infektion

Eine Infektion mit dem bei uns sehr seltenen Genotyp 2 wird mit einer freien Kombination aus Sofosbuvir und Ribavirin oder mit der fixen Kombination aus Sofosbuvir und dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir (SOF/VEL) behandelt. Die Therapiedauer beträgt zwölf Wochen. Sofosbuvir wird als Tablette einmal täglich zur Mahlzeit verabreicht. Ribavirin wird in

Form mehrerer Tabletten morgens und abends gegeben. Die fixe Kombination SOF/VEL wird einmal täglich in Form einer Tablette zur Mahlzeit eingenommen [29, 30, 31].

Therapie der HCV-Genotyp-3- Infektion

Die Therapie der Genotyp-3-Infektion wird mit Sofosbuvir in der freien Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Daclatasvir durchgeführt. Die Therapiedauer beträgt zwölf Wochen. Beide Medikamente werden einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen.

Eine gleichwertige Therapieoption ist die Therapie mit der fixen Kombination aus Sofosbuvir und dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir, ebenfalls über eine Therapiedauer von zwölf Wochen. Die fixe Kombination SOF/VEL wird einmal täglich mit der Mahlzeit eingenommen.

Die Gruppe der Genotyp-3-Patienten, die bereits in der Vergangenheit mit Peg-Interferon und Ribavirin vorbehandelt waren und die Patienten mit Leberzirrhose stellen eine besondere Herausforderung dar. Bei diesen Patienten liegen die Heilungsraten im Bereich von etwa 80 bis 90 Prozent, wobei die Heilungsrate durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin gesteigert werden kann [21, 30, 31, 32].

Therapie der HCV-Genotyp-4-Infektion

Der Genotyp 4 ist bei uns extrem selten und wird bevorzugt entweder mit der fixen Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir oder mit einer der PI-basierten Kombinationen, also Paritaprevir/Ritonavir-geboostert/Ombitasvir plus Dasabuvir oder der fixen Kombination aus Grazoprevir/Elbasvir behandelt. Die Therapiedauer beträgt zwölf Wochen und die Ausheilungsraten belaufen sich auf über 90 Prozent [21].

Aktuelle Neuzulassungen

Die rasante Weiterentwicklung der DAA-Therapie hat aktuell zur Zulassung zweier weiterer fixer Kombinationen von DAA der zweiten Generation geführt. Das erste Präparat ist eine Dreifachkombination und besteht aus der bekannten Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir ergänzt durch den zusätzlichen PI Voxilaprevir.

Die fixe Kombination aus Voxilaprevir/Sofosbuvir/Velpatasvir wirkt bei allen HCV-Genotypen (pangenotypisch) und ist zur Therapie aller HCV-Genotypen für eine Therapiedauer von acht Wochen zugelassen. Patienten mit Leberzirrhose oder DAA-Vorbehandlung sollten zwölf Wochen lang behandelt werden. Diese neue fixe Kombination ist insbesondere bei erfolglos mit DAA vorbehandelten Patienten mit Nachweis von resistenzassoziierten Substitutionen (RAS) des HCV exzellent wirksam und erbringt auch bei diesen schwer zu behandelnden Patienten SVR12-Raten von bis zu 95 Prozent [33, 34].

Die zweite neue fixe Kombination besteht aus einem PI und einem NS5A-Inhibitor der zweiten Generation (Glecaprevir/Pibrentasvir) und ist zur Behandlung aller bisher nicht vortherapierten Patienten für eine Dauer von acht Wochen zugelassen. Bei Patienten mit Leberzirrhose beträgt die Therapiedauer zwölf Wochen, bei Genotyp 3 Patienten sogar 16 Wochen [35, 36, 37].

Pangenotypisch-- Die Bedeutung der beiden neuen fixen DAA-Kombinationen der zweiten Generation liegt in der sehr hohen Wirksamkeit über alle Genotypen hinweg und in der Möglichkeit, die Therapiedauer bei den allermeisten nicht vortherapierten Patienten ohne Leberzirrhose auf acht Wochen verkürzen zu können. Darüber hinaus ist insbesondere die Kombination Voxilaprevir/Sofosbuvir/Velpatasvir als Reservemedikament bei bereits erfolglos mit DAA vorbehandelten Patienten mit Ausbildung viraler Resistenzen (RAS) gegen die bisherigen DAA-Kombinationen (insbesondere Resistenzen gegen die bisherigen NS5A-Inhibitoren) von eminenter Bedeutung für diese ansonsten nicht therapierbare Patienten-Gruppe.

Nebenwirkungen und Verträglichkeit

Insgesamt ist die moderne Hepatitis-C- Therapie sehr gut verträglich mit überschaubaren Nebenwirkungen und Medikamenten-Interaktionen. Sofosbuvirhaltige Therapiekombinationen können zu Kopfschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit führen. Die Kombination mit Amiodaron ist kontraindiziert, da hierunter ausgeprägte Bradykardien aufgetreten sind. Proteaseinhibitorhaltige Kombinationen können zur Erhöhung des indirekten Bilirubins und zu milden Transaminasenerhöhungen führen, darüber hinaus auch zu leichten Kopfschmerzen und Juckreiz. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose im Stadium CHILDC sind Proteaseinhibitor-haltige Kombinationen kontraindiziert, da ihre Elimination hauptsächlich hepatisch erfolgt.

Erwägungen zur Wirtschaftlichkeit

Entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot (§12 SGB V) müssen Leistungen „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein“. Daher spielen die Kosten der immer noch sehr hochpreisigen Medikamente bei der Auswahl einer antiviralen Therapie eine große Rolle.

Erschwerend kommt hinzu, dass es mittlerweile eine Vielzahl an Rabattverträgen zwischen Kostenträgern und Arzneimittelherstellern gibt, die eine direkte Vergleichbarkeit der tatsächlichen

Therapiekosten nicht erlauben, weil der im Rahmen des Rabattvertrages verhandelte Preis in der Regel nicht offengelegt wird. Als weiterer Faktor, der bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden sollte, ist der durch den gemeinsamen Bundesausschuss (GB-A) ermittelte „Zusatznutzen“ gegenüber einer entsprechenden Vergleichstherapie.

Fazit für die Praxis

1. Bei unklaren chronischen Allgemeinbeschwerden, extrahepatischen Manifestationen, erhöhten Transaminasen und bei Patienten aus entsprechenden Risikogruppen sollte differenzialdiagnostisch an eine Hepatitis C gedacht werden.
2. Für die Diagnose einer aktiven Hepatitis C sind die Bestimmung der anti-HCV-Antikörper und der HCV-RNA im Serum wegweisend.
3. Die Therapie der chronischen Hepatitis C wird heute mit einer Kombination verschiedener hoch aktiver direkt antiviral wirksamer Medikamente über einen Zeitraum von acht bis zwölf Wochen durchgeführt.
4. Die Therapie mit den neuen direkt antiviral wirksamen Medikamenten (DAA) führt zu Ausheilungsraten von über 90 Prozent über alle HCV-Genotypen hinweg und ist insgesamt gut verträglich.
5. Prinzipiell sind Kombinationen, die den Polymeraseinhibitor Sofosbuvir enthalten von Kombinationen, die auf einen Proteaseinhibitor basieren, bezüglich ihrer Wirksamkeit und Genotypen-Spezifität zu unterscheiden.
6. Die Auswahl der geeigneten antiviralen Kombinationstherapie richtet sich nach dem Hepatitis-C-Genotyp, dem Vorliegen einer Leberzirrhose und der Vortherapie. Darüber hinaus spielen Erwägungen bezüglich der Wirtschaftlichkeit bei dieser nach wie vor hochpreisigen Therapie eine große Rolle.
7. Die aktuelle Zulassung von zwei neuen fixen Kombinationen von DAA der zweiten Generation erlaubt es, die Therapiedauer bei den meisten Patienten ohne Leberzirrhose oder Vortherapie über alle Genotypen hinweg auf acht Woche zu verkürzen. Darüber hinaus können auch DAA-Versager mit viralen Resistenzen gegen die bisherigen DAA-Kombinationen erfolgreich erneut behandelt werden.

INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Sie legen folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: Frau Dr. Backhus: Vortragshonorar der Firma Gilead; Prof. Dikopoulos: Vortragshonorare der Firmen Gilead, AbbVie und MSD. Prof. Dollinger: Vortrags- und Beratertätigkeit sowie Studiendurchführung für die Firmen Gilead, AbbVie, Merck, BMS und Janssen. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Erstpublikation

MMW – Fortschritte der Medizin
Ausgabe Sonderheft 3/2017
DOI <https://doi.org/10.1007/s15006-017-9595-4>

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Nektarios Dikopoulos.
Zeppelinstraße 16
D-89160 Dornstadt
E-Mail: n.dikopoulos@praxis-endoskopie.de

Literatur:

1. Webster DP, Klenermann P et al. Hepatitis C. *Lancet*. 2015;385:1124–35 CrossRefPubMedPubMedCentral
2. Blachier M, Leleu H et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593–608 CrossRefPubMed
3. Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 29, 25. Juli 2016
4. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD: Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48:418–31 CrossRefPubMed
5. El-Serag HB, Ruddolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557–76 CrossRefPubMed
6. Ramos-Casals M, Zignego AL et al. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2017;66:1282–99 CrossRefPubMed
7. Smith DB, Bukh J et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59:318–27 CrossRefPubMed
8. Messina JP, Humphreys I et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61:77–87 CrossRefPubMed
9. Hüppe D, Zehnter E et al. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany - an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Z Gastroenterol*. 2008;46:34–44 CrossRefPubMed
10. De Luca A, Di Giambenedetto S et al. Two Distinct Hepatitis C Virus Genotype 1a Clades Have Different Geographical Distribution and Association With Natural Resistance to NS3 Protease Inhibitors. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2 - <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv043>
11. Zimmermann R, Marcus U et al. A multicentre sero-behavioural survey for hepatitis B and C, HIV and HTLV among people who inject drugs in Germany using respondent driven sampling. *BMC Public Health*. 2014;14:845 CrossRefPubMedPubMedCentral
12. Schmidt AJ, Rockstroh JK et al. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany — a case-control study. *PloS one* 2011;6:e17781 CrossRefPubMedPubMedCentral
13. Jansen K, Thamm M et al. High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany. *PLoS One* 2015;10:e0142515 CrossRefPubMedPubMedCentral
14. Hagan H, Jordan AE et al. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *Aids*. 2015;29:2335–45 CrossRefPubMedPubMedCentral
15. McFaul K, Maghlaoui A et al. Acute hepatitis C infection in HIV-negative men who have sex with men. *J Viral Hepat*. 2015;22:535–8 CrossRefPubMed
16. Sarrazin C, Berg T et al. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on the Management of HCV Infection. *Z Gastroenterol*. 2010;48:289–351 CrossRefPubMed
17. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237–264
18. Zeuzem S. Treatment options in hepatitis C — the current state of the art. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:11–21 PubMedPubMedCentral
19. Lange CM, Jacobson IM et al. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med*. 2014;6:4–15 CrossRefPubMed
20. Sarrazin C, Hézode C et al. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2012;56(Suppl 1):88–100 CrossRef
21. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C. www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c
22. Ioannou GN, Beste LA et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology* 2016;151:457–71 CrossRefPubMedPubMedCentral
23. Bruno S, Stroffolini T et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*. 2007;45:579–87 CrossRefPubMed
24. Van der Meer AL, Veldt BJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis c and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584–93 CrossRefPubMed
25. Kowdley KV, Gordon SC et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879–88 CrossRefPubMed
26. Ferenci P, Bernstein D et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983–92 CrossRefPubMed
27. Welzel TM, Asselah T et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr 13. pii: S2468-1253(17)30071 7. doi: 10.1016/S2468-1253(17) 30071-7 (Epub ahead of print)
28. Zeuzem S, Ghalib R et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:1–13 CrossRefPubMed
29. Zeuzem S, Dusheiko GM et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993–2001 CrossRefPubMed
30. Feld JJ, Jacobson IM et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599–607 CrossRefPubMed
31. Foster GR, Afdhal N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2608–17 CrossRefPubMed
32. Sulkowski MS, Gardiner DF et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211–21 CrossRefPubMed
33. Bourlière M, Gordon SC et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134–46 CrossRefPubMed
34. Jacobson IM, Lawitz E et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153:113–22 CrossRefPubMed
35. Forns X, Lee SS et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;14. pii: S1473–3099(17)30496–6
36. Kwo PY, Poordad F et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67:263–71 CrossRefPubMed
37. Poordad F, Felizarta F et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66:389–97 CrossRefPubMedPubMedCentral

CME-Fragebogen

Hepatitis C

Welche Aussage zur akuten und chronischen Hepatitis C ist richtig?

- Die Ausheilung nach einer akuten Hepatitis C liegt bei über 80 Prozent.
- Wenn das Hepatitis-C-Virus länger als sechs Monate nachgewiesen wird, liegt eine chronische Hepatitis C vor.
- Die allermeisten Patienten entwickeln unter einer chronischen Hepatitis C eine Leberzirrhose.

Welche Aussage ist richtig?

- Bei Vorliegen einer Hepatitis C sollten sowohl eine Hepatitis B als auch eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden.
- Aufgrund der hohen Prävalenz der Hepatitis C ist ein Screening in Deutschland sinnvoll.
- Zu extrahepatischen Manifestationen kommt es nur bei einer Koinfektion mit HIV.

Welche Aussage zur Risikogruppe trifft zu?

- Da eine Übertragung des Hepatitis-C-Virus von Mutter zu Kind nicht möglich ist, bedarf es keiner Testung der Kinder HCV-positiver Mütter.
- Die Übertragung des Hepatitis-C-Virus bei Gefängnisinsassen ist niedrig, weshalb kein Screening empfohlen wird.
- Homosexuelle Männer mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern gehören zu den Risikogruppen.

Welche Aussage zur Diagnostik trifft zu?

- Bei negativem HCV-EIA-Suchtest ist eine akute Hepatitis C ausgeschlossen.
- Bei positivem HCV-EIA-Suchtest ist die Diagnose einer Hepatitis C gesichert.
- Bei über sechs Monaten anhaltenden erhöhten Transaminasen sollte eine Hepatitis C ausgeschlossen werden.

Welche Aussage zur HCV-Infektion trifft zu?

- Die HCV-RNA kann ab dem Zeitpunkt der Infektion in der PCR sofort nachgewiesen werden.
- Hepatitis-C-Antikörper sind zwei Wochen nach der Infektion nachweisbar.
- HCV-Antikörper können auch noch Jahre nach Ausheilung einer Hepatitis C vorliegen.

Welche Therapiekombination ist heute eine der Standardtherapien bei HCV-Genotyp 1?

- Sofosbuvir/pegyliertes Interferon/Ribavirin
- Sofosbuvir/Ledipasvir
- Sofosbuvir/Ribavirin

Die Therapie der chronischen Hepatitis C erfolgt mit Medikamenten aus folgenden Substanzklassen:

- Fusions-Inhibitoren
- NS5A-Inhibitoren
- TNF α -Inhibitoren

Welche Aussage zur Therapie der HCV-Infektion trifft zu?

- Die Heilungsraten mit den neuen direkt antiviral wirksamen Medikamenten betragen etwa 30 bis 50 Prozent.
- Typische Nebenwirkungen der direkt antiviral wirksamen Medikamente sind grippale Symptome und Depressionen.
- Die Therapiedauer der heutigen antiviralen Therapie beträgt in der Regel zwischen 8 und 12 Wochen mit Heilungsraten von über 90 Prozent.

Wie erfolgt in der Regel die Therapie des HCV-Genotyp 3?

- Pegyliertes Interferon/Ribavirin für zwölf Wochen
- Sofosbuvir/Velpatasvir für zwölf Wochen
- Simeprevir/Sofosbuvir für zwölf Wochen

Bei Patienten mit einer HCV-induzierten Leberzirrhose wird häufig ...

- eine antivirale Therapie gar nicht durchgeführt.
- ein Screening auf ein hepatozelluläres Karzinom alle zwölf Monate durchgeführt.
- Ribavirin zu einer Therapie mit den neuen, direkt antiviral wirksamen Medikamenten hinzugefügt.