

Hepatitis C: Interferon ist nicht mehr Standardtherapie

Durch die Zulassung direkt antiviral wirksamer Medikamente hat sich die Behandlung der chronischen Hepatitis C verändert. Interferonbasierte Regime gehören nicht mehr zu den Standardoptionen. In einer neuen Leitlinie haben deutsche, österreichische und schweizerische Fachgesellschaften ihre aktuellen Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis bei Erwachsenen zusammengefasst. Die Zulassungen von Swissmedic weichen teilweise von den Zulassungen der EMA ab. Daher können unter Umständen nicht alle Empfehlungen der Guidelines 1:1 auch in der Schweiz umgesetzt werden.

Leitlinie

Neben den konventionellen Substanzen PEG-Interferon alpha (PEG = Polyethylenglykol) und Ribavirin sind derzeit auch einige direkt antiviral wirksame Medikamente zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) zugelassen, die sich gegen verschiedene Proteine des HCV richten (siehe *Kasten*). Somit ist jetzt bei fast allen Patienten eine hochwirksame, nebenwirkungsarme, interferonfreie Kombinationstherapie mit relativ kurzer Dauer möglich. Interferonbasierte Regime werden zur Erst- oder Re-Therapie aufgrund der besser verträglichen Therapiealternativen meist nur noch für ausgewählte Fälle empfohlen. Für unterschiedliche Ausprägungen und Erscheinungsformen der HCV-Infektion stehen mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Auswahl geeigneter Kombinationen

MERKSÄTZE

- ❖ Fast alle Hepatitis-C-Patienten können mit interferonfreien, nebenwirkungsarmen, direkt antiviral wirkenden Regimen behandelt werden.
- ❖ Die Auswahl geeigneter Medikamentenkombinationen richtet sich nach dem Zirrhosestatus, dem HCV-Subtyp, der Vorbehandlung und nach viralen Resistenzen.
- ❖ Interferonbasierte Regime gelten nicht mehr als Standardoption.

richtet sich nach dem Zirrhosestatus, dem HCV-Subtyp, der Vorbehandlung und nach viralen Resistenzen.

HCV-Genotyp 1

Für noch nicht behandelte und vorbehandelte Patienten mit Infektionen vom HCV-Genotyp 1 empfehlen die Leitlinienexperten die Applikation von Sofosbuvir plus Ledipasvir über einen Zeitraum von 12 Wochen. Bei der Erstbehandlung von Patienten, die keine Zirrhose und eine Ausgangsviruslast von weniger als 6 Millionen IU/ml aufweisen, sowie bei der erstmaligen Behandlung von Frauen ohne Leberzirrhose sollte der Behandlungszeitraum auf 8 Wochen verkürzt werden. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose können zusätzlich Ribavirin erhalten. Eine Verlängerung auf 24 Wochen ist bei therapienaiven und bereits behandelten Patienten nur in Einzelfällen zu erwägen.

Zur Erstbehandlung von Patienten mit Genotyp-1b-Infektionen empfehlen die Experten die Dreifachkombination aus mit Ritonavir geboostetem Paritaprevir (Paritaprevir/r) plus Ombitasvir plus Dasabuvir über 12 Wochen. Patienten mit Leberzirrhose erhalten zusätzlich Ribavirin. Für die Erstbehandlung von Patienten mit einer Genotyp-1a-Infektion empfehlen sie die Dreifachkombination plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1a, einer Leberzirrhose und ungünstigen Prädiktoren (AFP \geq 20 ng/ml, Thrombozyten $<$ 90/nl oder Albumin $<$ 35 g/l) sollte die Behandlung über 24 Wochen fortgesetzt werden. Zur Re-Therapie nach einem Versagen von PEG-Interferon/Ribavirin empfehlen die Leitlinienexperten die gleiche Vorgehensweise, bis weitere Studienergebnisse vorliegen.

Die Zulassung der Kombination Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin beruht derzeit auf den Daten einer Phase-II-Studie und beschränkt sich auf die Anwendung bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Interferon alpha und dringender Therapieindikation. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse grösserer Phase-III-Studien wird die Anwendung dieser Kombination über 12 Wochen deshalb nicht allgemein empfohlen. Auch zur Applikation der Kombination Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin über 12 bis 24 Wochen wird derzeit aufgrund limitierter Daten nicht generell geraten.

HCV-Genotyp 2

Für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektionen empfehlen die Experten die Kombination Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen zur Erst- und Re-Therapie als Standardbehandlung. Für Patienten mit Leberzirrhose, die eine Re-The-

Kasten:

Zur Behandlung bei Hepatitis C zugelassene Medikamente*

Konventionelle Substanzen

- ❖ PEG-Interferon alpha (Pegasys®, PegIntron®); zur Erst- und Re-Therapie aller HCV-Genotypen.
- ❖ Ribavirin (Copegus®, Rebetol®); in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.

Proteaseinhibitoren

- ❖ Simeprevir (Olysio®); in Kombination mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4.
- ❖ Paritaprevir (Viekirax®; Kombinationspräparat aus Paritaprevir, Ombitasvir und Ritonavir); in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4, in der Schweiz nur bei Genotyp 1. Paritaprevir wird mit Ritonavir geboostet und ist nur in einer Fixkombination mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir und Ritonavir verfügbar.
- ❖ Telaprevir (Incivo®) und Boceprevir (Victrelis®) werden mittlerweile nicht mehr als Standardsubstanzen empfohlen.

NS5A-Inhibitoren

- ❖ Daclatasvir (in der Schweiz in Zulassung); in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und zur Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6.
- ❖ Ledipasvir (Harvoni®; Fixkombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir); in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und zur Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1, 3, 4 und 6, in der Schweiz lediglich zur Therapie des Genotyps 1. Ledipasvir ist nur in einer Fixkombination mit dem NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.
- ❖ Ombitasvir (Viekirax®; Kombinationspräparat aus Paritaprevir, Ombitasvir und Ritonavir); in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4, in der Schweiz nur bei Genotyp 1. Ombitasvir ist nur in einer Fixkombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Paritaprevir und Ritonavir verfügbar.

Nicht nukleosidische Polymerase-(NS5B-)Inhibitoren

- ❖ Dasabuvir (Exviera®); in Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1.

Nukleosidische/nukleotidische Polymerase-(NS5B-)Inhibitoren

- ❖ Sofosbuvir (Sovaldi®); als Kombinationstherapie zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.

* Die Zulassungen von Swissmedic weichen teilweise von den Zulassungen der EMA ab. Daher können unter Umständen nicht alle Empfehlungen der Guidelines 1:1 auch in der Schweiz umgesetzt werden.

rapie benötigen, kann eine Verlängerung auf 16 Behandlungswochen erwogen werden. Bei kompensierter Zirrhose kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Tripeltherapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin durchgeführt werden. Für Patienten, die unter Sofosbuvir plus Ribavirin einen virologischen Rückfall erleiden, kann die zusätzliche Gabe von Daclatasvir von Nutzen sein. Im Einzelfall sollte auch eine Dreifachtherapie mit Sofosbuvir, Ribavirin und Daclatasvir über 12 Wochen erwogen werden.

HCV-Genotyp 3

Therapienaiven und bereits behandelten Patienten mit Infektionen vom Genotyp 3 empfehlen die Experten eine Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen. Bei kompensierter Leberzirrhose kann alternativ eine konventionelle Dreifachtherapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin durchgeführt werden.

Für Patienten ohne Leberzirrhose wird auch eine Behandlung mit Sofosbuvir und Daclatasvir über 12 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Versagen einer Vortherapie ist nach Ansicht der Experten wahrscheinlich eine Dreifachkombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin über 24 Wochen von Nutzen.

Die Gabe von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin über 12 Wochen stellt eine Alternative zur 24-wöchigen Behand-

lung mit Sofosbuvir und Ribavirin oder zur 12-wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir und Daclatasvir dar. Für Patienten mit Leberzirrhose ist das optimale Regime bis anhin nicht bekannt.

HCV-Genotyp 4

Für Patienten mit Genotyp-4-Infektion wird – wie beim Genotyp 1 – eine Erst- oder Re-Behandlung mit Sofosbuvir plus Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen. Patienten mit Leberzirrhose sollten zusätzlich Ribavirin erhalten. Als Alternative raten die Experten für Patienten ohne Leberzirrhose zu einer Behandlung mit Paritaprevir/r plus Ombitasvir über 12 Wochen. Bei entsprechender Verträglichkeit kann das Regime mit Ribavirin ergänzt werden. Eine Behandlung mit Sofosbuvir plus Simeprevir wird nur in Einzelfällen empfohlen. Dies gilt auch für die Anwendung von Daclatasvir plus Sofosbuvir. Die Kombination Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin kann im Einzelfall zur Re-Therapie angewendet werden.

HCV-Genotypen 5 und 6

Für die in der westlichen Welt sehr seltenen Genotypen 5 oder 6 wird eine Standardbehandlung mit Sofosbuvir plus Ledipasvir plus Ribavirin über 12 Wochen empfohlen. In Einzelfällen ist auch eine Kombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir

und Ribavirin möglich. Bei entsprechender Verträglichkeit kann eine Dreifachtherapie mit Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin über 12 Wochen erwogen werden.

Resistenzen

Bereits zuvor existierende Resistenzen oder selektionierte resistenzassoziierte Varianten (RAV) beeinflussen die antivirale Aktivität einzelner Substanzen und können mit einer Verringerung der Viruseradikationsrate verbunden sein.

In Sequenzuntersuchungen von 2323 Teilnehmern wurden bei 16 Prozent der Patienten RAV gegenüber Ledipasvir vor Therapiebeginn nachgewiesen. Gegenüber Sofosbuvir wurden vor Therapiebeginn dagegen keine RAV beobachtet.

Bei Versagen auf eine direkt antivirale Therapie können unmittelbar nach Behandlungsende bei 72 bis 85 Prozent der Betroffenen RAV nachgewiesen werden. Bei der Behandlung mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurden in 58 Prozent aller Fälle RAV gegenüber allen drei Wirksubstanzen beobachtet.

Die Frequenz von RAV gegenüber den NS3-Protease-Inhibitoren fällt meist nach einigen Monaten unter die Nachweisgrenze ab. RAV gegenüber den NS5A-Inhibitoren scheinen dagegen längerfristig zu persistieren. Zur Persistenz von RAV gegenüber nicht nukleosidischen Polymeraseinhibitoren liegen bis anhin noch keine ausreichenden Daten vor. Unter der Behandlung mit Sofosbuvir kam es bisher nur bei einzelnen Patienten zu RAV, die zudem innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar waren.

Zur Re-Therapie nach Versagen eines interferonfreien Regimes liegen bis anhin keine systematischen Daten vor. Deshalb empfehlen die Experten bei dringlicher Indikation eine Re-Therapie mit einem nicht kreuzresistenten Regime. Gegebenenfalls kann die Behandlungsdauer auf 24 Wochen verlängert und zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen

Bei allen direkt antiviral wirksamen Substanzen muss während der Behandlung eine Empfängnisverhütung sichergestellt werden. Bei Ribavirin ist aufgrund der langen Halbwertszeit zusätzlich eine Kontrazeption für 6 Monate über den Behandlungszeitraum hinaus erforderlich.

Sofosbuvir ist mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil verbunden. Zudem ist das Medikamenteninteraktionspotenzial wesentlich günstiger als bei den Proteaseinhibitoren. Dennoch sind einzelne Interaktionen zu beachten. Da es sich bei Sofosbuvir um ein Substrat von P-Glykoprotein handelt, kommt es unter der gleichzeitigen Applikation von Analeptika, Antikonvulsiva, bestimmten Antibiotika, Tuberkulostatika oder Johanniskraut zu einer Verminderung der Sofosbuvirkonzentration. Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte Sofosbuvir nicht angewendet werden, weil die Metaboliten renal eliminiert werden und noch keine Daten zur Dosisanpassung vorliegen.

Der NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir weist ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf als die Substanzen der ersten Generation, Boceprevir und Telaprevir. Aufgrund von Wechselwirkungen mit dem Zytochrom-P-450-System sind bei Simeprevir jedoch entsprechende Medikamenteninteraktionen zu berücksichtigen. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder dekompensierter Leberzirrhose lie-

gen bis anhin keine Daten vor.

Der NS5A-Inhibitor Daclatasvir hat sich in klinischen Studien als sehr gut verträglich erwiesen, wurde bis anhin jedoch nur bei wenigen Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Daclatasvir ist ein Substrat von Zytochrom P 450 3A4 und von P-Glykoprotein. Die gleichzeitige Applikation von starken Induktoren dieser Systeme ist daher aufgrund des Wirksamkeitsverlusts von Daclatasvir kontraindiziert. Des Weiteren ist Daclatasvir mit einer Inhibition des Organo-Anion-Transporters (OATP) 1B1, des Organo-Kation-Transporters (OCT) 1 und des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP) verbunden.

Ledipasvir ist ausschliesslich in Kombination mit Sofosbuvir verfügbar und hat sich in Studien als sehr gut verträglich erwiesen. Bei der Anwendung sind die bereits aufgeführten Medikamenteninteraktionen für Sofosbuvir zu beachten. Bei leichter und schwerer Niereninsuffizienz bleibt die Pharmakokinetik von Ledipasvir unverändert.

Paritaprevir/r ist nur in Kombination mit Ombitasvir verfügbar. Diese Kombination weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir sind jedoch mit zahlreichen induzierenden und inhibierenden Interaktionen untereinander und mit anderen Medikamenten verbunden, die verschiedene Resorptions- und Metabolisierungswege betreffen. Der Einsatz dieser Substanzen ist auch bei schwerer Niereninsuffizienz möglich.

Dasabuvir ist nur in Verbindung mit Paritaprevir/r und Ombitasvir verfügbar. Bezüglich der Verträglichkeit und des Interaktionspotenzials verweisen die Experten daher auf die Stellungnahme zu Paritaprevir/r und Ombitasvir. ❖

Petra Stölting

Sarrazin C et al.: Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis-C-Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften (2/15): Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis/Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V. www.dgvs.de/leitlinien/therapie-der-chronischen-hepatitis-c/

Interessenkonflikte: 13 der 14 Autoren haben Vortrags- oder Beratungshonorare von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.