

European Association for the Study of the Liver: Neue Leitlinien zur Therapie der Hepatitis C jetzt online

Genotyp und Leberzirrhose – zwei Schlüsselfaktoren der Effektivität

**International Liver Congress (ILC)
der European Association for the Study
of the Liver (EASL)**

London, 9. bis 13. April 2014

Ziel der Behandlung bei einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist die Prävention von Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom und Tod. Für das therapeutische Vorgehen in der Praxis hat die European Association for the Study of the Liver (EASL) nun auf ihrem jüngsten Kongress in London neue Leitlinien veröffentlicht. Die Studiendaten zeigen, dass die Effektivität der eingesetzten Wirkstoffkombinationen von Genotyp, Mutationsstatus oder Anwesenheit einer Leberzirrhose abhängt.

.....
LYDIA UNGER-HUNT
.....

«Unser Ziel sind online abrufbare Empfehlungen, die häufig aktualisiert werden und es Ärzten überall in Europa sowie ausserhalb erlauben, die bestmögliche in ihrem Land verfügbare und bezahlbare Behandlung einzusetzen», so umreisst Prof. Dr. Jean-Michel Pawlotsky von der Universität Paris-Est die Überlegungen des Leitlinienkomitees.

Behandlungsziel und Indikationen

Behandlungsziel bei HCV-Infektion ist die Eradikation des Virus zur Prävention von Leberzirrhose oder deren Dekompensation, hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Tod. Hauptparameter ist eine nicht nachweisbare

HCV-RNA in einem sensitiven Assay (< 15 IE/ml) 12 Wochen (SVR 12) beziehungsweise 24 Wochen (SVR 24) nach Ende der Behandlung.

Grundsätzlich kommen alle unbehandelten und vorbehandelten Patienten mit kompensierter Erkrankung aufgrund von HCV für die Therapie infrage. Priorität haben dabei Patienten mit signifikanter Fibrose (METAVIR-Score F3–F4); auch bei moderater Fibrose (F2) ist die Behandlung «jedenfalls gerechtfertigt». Bei Patienten mit keiner oder leichter Erkrankung (F0–F1) ist sowohl die Indikation als auch das Timing der Therapie individuell zu bestimmen, werden doch in näherer Zukunft noch weitere vielversprechende Therapieoptionen erwartet. «Ein wichtiger Punkt ist auch die Tatsache, dass HIV-Patienten nicht mehr als spezielle Gruppe gelten. Die Indikationen für eine HCV-Behandlung bei HCV/HIV-koinfizierten Personen sind identisch zu denjenigen bei Patienten mit einer HCV-Monoinfektion», betont Pawlotsky unter Berücksichtigung potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen mit antiretroviralen Medikamenten.

Neue Wirkstoffe

Die Zulassung folgender Wirkstoffe erfolgte kürzlich beziehungsweise wird für dieses Jahr erwartet:

- ❖ Sofosbuvir (Nukleotidanalogen, in den USA, der EU und der Schweiz als Sovaldi® zugelassen), 400 mg qd, alle Genotypen;
- ❖ Simeprevir (Proteaseinhibitor, als Olysio® in den USA und der EU bereits zugelassen), 150 mg qd, Genotypen 1 und 4;
- ❖ Daclatasvir (NS5A-Hemmer, seit Januar im beschleunigten Zulassungsverfahren der EMA), 60 mg qd, alle Genotypen.

«Zu beachten sind die hohen Kosten der neuen Therapien, vor allem angesichts der angespannten Wirtschaftslage vieler Länder», so der Experte. Die Leitlinien enthalten daher auch Empfehlungen für die Fälle, in denen die neuen Optionen nicht verfügbar sind: Bei Infektion mit dem Genotyp 1 ist die Dreifachkombination PegIFN-α + Ribavirin + entweder Telaprevir oder Boceprevir weiterhin akzeptabel; bei Infektion mit den Genotypen 2–6 ist die Kombination aus PegIFN-α und Ribavirin weiterhin akzeptabel. «Für diese Optionen liegt vielleicht keine direkte Empfehlung vor, aber viele Patienten konnten damit geheilt werden, und in manchen Ländern stellen diese Wirkstoffkombinationen eine akzeptable Lösung dar.» Aufgeteilt nach Genotyp lauten die Empfehlungen der EASL:

HCV-Genotyp 1

Nützlich sind: PegIFN-α (P) + Ribavirin (R) + Sofosbuvir *oder* Simeprevir *oder* Daclatasvir sowie Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin) *oder* Daclatasvir (± Ribavirin). Die Kombination Sofosbuvir + Ribavirin gilt hingegen als nicht ideal und wird beispielsweise nur bei interferonintoleranten Patienten empfohlen.

Diese Empfehlungen beruhen auf Studien wie dem NEUTRINO-Trial, in dem 327 therapienaive Patienten die Dreifachkombination PR + Sofosbuvir erhielten und 90 Prozent damit eine SVR12 erreichten (1). Die QUEST-Studie untersuchte unter der Dreifachkombination PR + Simeprevir die Rolle des HCV-Subtyps und der Q80K-Substitution (2). Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem GT1a-Subtyp, aber ohne Q80K-Substitution eine sehr hohe Ansprechrate erreichten (SVR24: 84%), während die Behandlung bei 1a-Patienten mit Q80K-Substitution lediglich

Kasten:

Vorgehen bei speziellen HCV-Subgruppen

Niereninsuffizienz: IFN-freies, wenn möglich ribavirinfreies Regime. Für diese Population sind keine Sicherheits- oder Effektivitätsdaten vorhanden, und der Bedarf für Dosisanpassungen für Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir ist unbekannt. Cave: Kein Sofosbuvir an Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1.73 m² oder mit Nierenversagen im Endstadium, bis mehr Daten verfügbar sind.

HBV-Koinfektion: dieselbe Behandlung.

Aktiv Drogenabhängige: «Sollten auf jeden Fall eine Behandlung erhalten.» Die Behandlungsindikation ist auf individueller Basis und nach sorgfältiger multidisziplinärer Evaluierung zu stellen. Grundsätzlich sind dieselben Anti-HCV-Regime wie bei anderen Patienten einzusetzen, ein Opioidersatz ist keine Kontraindikation.

Akute Hepatitis C: IFN-freie Regime theoretisch effektiv; dieselben Schemata wie bei chronischer Hepatitis, mehr Daten stehen noch aus.

SVR24-Werte von 58 Prozent erreichen; die Therapie wird daher in dieser Patientenuntergruppe nicht empfohlen. Die Bedeutung der Unterscheidung nach Mutationsstatus zeigt sich an den Patientenstatistiken: In den USA weisen 32,5 Prozent der Genotyp-1a-Patienten die Q80K-Substitution auf. Die COMMAND-1-Studie wiederum untersuchte die Dreifachkombination PR + Daclatasvir versus PR + Placebo (3). 87 Prozent der Patienten mit Subtyp 1b erreichten unter der Dreifachkombination eine SVR24, im Vergleich zu 31 Prozent unter Placebo + PR; Subtyp-1a-Patienten erreichten unter Daclatasvir + PR nur eine SVR24-Rate von 58 Prozent, unter Placebo + PR waren es 38 Prozent. Für Patienten mit Genotyp-1a-Infektion wird diese Behandlungskombination daher nicht empfohlen. Als «sehr wertvoll» wird die Kombination Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin nach den Ergebnissen der Studie von Sulkowski et al. gesehen, wonach unbehandelte Patienten SVR12- und SVR24-Raten von 100 Prozent unter beiden Kombinationen erreichten. «Am wichtigsten ist jedoch die SVR12-Rate von 100 Prozent unter Sofosbuvir + Daclatasvir auch bei solchen Patienten, die auf vorherige Therapien mit Proteaseinhibitoren nicht angesprochen hatten», erklärt der Experte (4).

HCV-Genotyp 2

Als Standardtherapie sollte hier Sofosbuvir + Ribavirin eingesetzt werden, so die Ergebnisse des Fission- und der Fusion-Trials (1, 5). «Interessant ist die im Fusion-Trial festgestellte Verbesserung der SVR bei vorbehandelten Zirrhosepatienten zwischen den Wochen 12 und 16 von 60 auf 78 Prozent. Auf Basis dieser Daten sollte man eventuell sogar eine 20 Wochen dauernde Therapie erwägen.» Ebenfalls möglich ist die Dreifachkombination PR + Sofosbuvir für Patienten, die auf die obige Zweierkombination nicht ansprechen, wie eine kleine Studie gezeigt hat (6): 9 Patienten ohne Zirrhose erreichten damit eine SVR12-Rate von 100 Prozent, mit Zirrhose 93 Prozent (13/14).

HCV-Genotyp 3

Die drei empfohlenen Wirkstoffkombinationen sind hier Sofosbuvir + Ribavirin, PR + Sofosbuvir sowie Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirin. Zwei Studien haben die Wirksamkeit von Sofosbuvir + Ribavirin bei HCV-Genotyp 3 mit unterschiedlicher Behandlungsdauer analysiert (7, 8). Demnach erreichten 94 Prozent zuvor unbehandelter Patienten nach 24 Wochen eine SVR versus 61 Prozent nach 12 Wochen. Lag zusätzlich eine Zirrhose vor, erzielten 92 Prozent der Patienten nach 24 Wochen eine SVR, versus 34 Prozent nach 12 Wochen. «Für vorbehandelte Patienten mit Zirrhose zeigte die Kombination aus Sofosbuvir + Ribavirin allerdings enttäuschende Ergebnisse», berichtet Pawlotsky: «Eine Ansprechrate von 61 Prozent nach 16 Wochen ist nicht ideal.» (5).

Unter Sofosbuvir + Daclatasvir zeigten unbehandelte Patienten eine SVR24 von 100 Prozent, unter Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin waren es 93 Prozent; «effektive Kombinationen», kommentiert der Gastroenterologe (9).

HCV-Genotypen 4, 5 und 6

Beim Genotyp 4 ist die Datenlage noch dürftig, «doch auf Basis unserer Kenntnis dieser Virusaktivität können wir dennoch Empfehlungen ausstellen», betont Pawlotsky. Ähnlich dem Genotyp 1 wird beim Genotyp 4 PR + Sofosbuvir *oder* Simeprevir *oder* Daclatasvir empfohlen; weitere Empfehlungen sind Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin) beziehungsweise + Daclatasvir (± Riba-

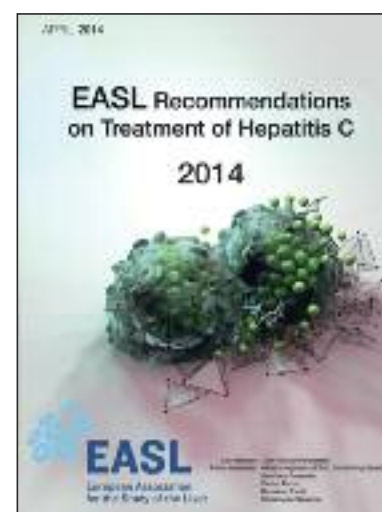
virin). «Es fehlen noch Daten über die Kombination Sofosbuvir + Simeprevir beziehungsweise Sofosbuvir + Daclatasvir, aber wir gehen davon aus, dass diese beiden Kombinationen bei Genotyp-4-Patienten ebenfalls sehr nützlich sein werden.»

Für die Genotypen 5 und 6 sind die Optionen beschränkt: Hier werden PR + Sofosbuvir über 12 Wochen oder Sofosbuvir + Ribavirin über 24 Wochen für jene empfohlen, für die Interferon nicht infrage kommt.

Vorgehen bei fortgeschrittener Erkrankung

Patienten mit kompensierter Zirrhose sollten – «natürlich in Abwesenheit von Kontraindikationen» – behandelt werden, um kurz- bis mittelfristige Komplikationen zu vermeiden. Eine «starke Empfehlung» wird für das Einsetzen IFN-freier Kombinationsregime erteilt; «überaus wichtig» ist auch die regelmässige Überwachung der Zirrhosepatienten auf HCC, unabhängig vom SVR. *Bei Patienten mit Indikation für Lebertransplantation* wird den Stadien gemäss unterschieden:

❖ *Child-Pugh A mit HCC:* Sofosbuvir + Ribavirin bis Lebertransplantation, «wahrscheinlich besser» ist Sofosbuvir + Simeprevir *oder* Daclatasvir + Ribavirin; bei finiter Situation (12 Wochen) sind PegIFN, Ribavirin und Sofosbuvir ebenfalls akzeptabel.



Die neuen Hepatitis-C-Guidelines der EASL wurden im April 2014 publiziert – erstmals nur online, damit sie in Anbetracht der kommenden Entwicklungen rasch angepasst werden können. Sie finden sie unter: www.easl.eu/clinical-practice-guideline oder direkt via QR-CODE



Hepatozelluläres Karzinom: Fortschritte bei Diagnose, Staging und Behandlung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die zweithäufigste Ursache krebisbezogener Todesfälle, so Dr. Helen Reeves, Gastroenterologin am Newcastle Hospital NHS Foundation Trust in Grossbritannien (GB). Die Optimierung klinischer Endergebnisse dieser Patienten stelle eine Herausforderung dar, doch nun zeigten einige neue, am EASL präsentierte Studienergebnisse das Potenzial, die Prognose dieser Patientengruppe zu verbessern.

Die wichtigsten Botschaften:

1. Screeningprogramme: In Japan werden etwa 80 Prozent der HCC-Fälle im Screening entdeckt, im Gegensatz etwa zu GB oder Spanien mit jeweils 15 beziehungsweise 35 Prozent. Zudem eignen sich 71 Prozent der japanischen Patienten bei Diagnosestellung für eine potenzielle kurative Behandlung versus jeweils 32 beziehungsweise 38 Prozent in GB und Spanien; das mittlere HCC-Überleben liegt bei 47 Monaten in Japan versus lediglich 20 beziehungsweise 26 Monaten in GB und Spanien. Die Ätiologie habe dabei nur wenig Einfluss, betont Reeves: «Alter, Geschlecht und Child-Pugh-Verteilung waren überall ähnlich. Es scheint tatsächlich so, dass ein intensiveres Screeningprogramm den entscheidenden Faktor für das Überleben bei HCC darstellt.»
2. Staging des HCC mit gadoxetsäureverstärktem MRT verbessert das Überleben: Nach einer kurativen Behandlung komme es bei HCC häufig zu einem frühen Rezidiv, bei dem es sich wahrscheinlich um eine bereits vor der Behandlung bestehende Metastase des Primär-

tumors handle, erklärt die Expertin. Das Gadoxetsäure-MRT hat eine höhere Sensitivität für HCC im Vergleich zur dynamischen CT oder zur MRT. In einer Studie erlaubte diese Methode bei Patienten, die laut dynamischem CT-Scan ein einziges noduläres HCC hatten, ein genaueres Staging und somit eine besser angepasste Therapie, was schliesslich zu einem signifikant niedrigeren Rezidivrisiko und einer niedrigeren Gesamtmortalität führte.

3. Die Radiofrequenzablation (RFA) ist sowohl bei kleinem HCC als auch bei fortgeschrittener Krankheit effektiv. Das zeigte eine 10-jährige Nachbeobachtungsstudie mit 837 chinesischen Patienten, die insgesamt 1020 kleine Einzel Tumore hatten. 98,8 Prozent der Patienten erreichten eine komplette Ablation, bei nur 0,59 Prozent kam es zu schwerwiegenden Komplikationen. Die geschätzten 1-, 3-, 5- sowie 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen jeweils bei 91, 71, 54 sowie 33 Prozent. Eine zweite Studie untersuchte mit 7-jähriger Nachbeobachtungszeit die Effektivität der perkutanen RFA bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Portalvenentumorthrombose, kompensierter Leberzirrhose) und zeigte auch hier signifikant längere Überlebenszeiten im Vergleich zu keiner Behandlung. «Diese beeindruckenden Langzeitdaten bestätigen die Bedeutung der perkutanen RFA für die Behandlung des HCC», kommentiert Reeves. lu❖

Quelle: «New advances in hepatocellular carcinoma diagnosis, staging and treatment all predicted to improve patient outcomes», EASL-Pressemitteilung zum ICL 2014.

❖ Bei Patienten mit Child-Pugh B oder C (mit dekompensierter Zirrhose und Warten auf Lebertransplantation) können Sofosbuvir + Ribavirin in Zentren mit entsprechender Erfahrung und unter engmaschiger Überwachung eingesetzt werden. Sofosbuvir + Simeprevir oder Daclatasvir + Ribavirin sind «die wahrscheinlich besseren Kombinationen»; allerdings mangelt es noch an Daten.

Posttransplantatpatienten mit rezidivierender HCV-Infektion sollten «absolut» für die Therapie erwogen werden, in diesen Fällen wird die IFN-freie Behandlung empfohlen.

Lang diskutiert wurde im Komitee über Patienten mit dekompensierter Zirrhose, die nicht auf der Transplantationsliste stehen. Die Empfehlung lautet, dass diesen Patienten ein IFN-freies Regime angeboten werden sollte, und zwar ausschliesslich im Rahmen einer klinischen Studie oder an Zentren mit entsprechender Erfahrung, da weder Effektivität, Sicherheit noch Outcomes für diese Gruppe feststehen, so der Experte.

Ausblick

Als nächste verfügbare Wirkstoffe werden die Fixdosiskombination Sofosbuvir + Ledipasvir sowie ABT-450/r + Ombitasvir + Dasabuvir erwartet. «Die Leitlinien für die Behandlung unserer Patienten basieren natürlich auf den Wirkstoffen, die uns zur Verfügung stehen. Die nächste Aktualisierung wird daher sehr rasch, noch vor Ende des Jahres, erfolgen, und die neuen therapeutischen Optionen ebenfalls umfassen», schliesst Pawlotsky. ❖

Lydia Unger-Hunt

Literatur:

1. Lawitz E et al., Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection; NEJM 2013; 368; 1878–1887.
2. Jacobson IM et al., Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naive patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST-1 and 2 Phase III trials, AASLD 2013 (American Association for the study of liver diseases).
3. Hézode C et al., Daclatasvir, an NS5A Replication Complex Inhibitor, Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive HCV-Genotype 1 or 4 Patients: Phase 2b COMMAND-1 SVR12 Results, AASLD 2012.

4. Sulkowski MS et al., Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection; NEJM 2014; 370: 211–221.
5. Jacobson IM et al., Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options; NEJM 2013; 368: 1867–1877.
6. Lawitz E. et al, Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin in Genotype 2 or 3, LONESTAR-2-Study, AASLD 2013.
7. Gane E et al. Phase 3 randomized controlled trial of all-oral treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks compared to 24 weeks of peg + ribavirin in treatment-naive GT2/3 HCV-infected patients (FISSION). EASL 24–28 April 2013, Amsterdam, the Netherlands. Abstract 5.
8. Zeuzem S et al. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients with HCV Genotype 2 or 3: the VALENCE trial. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Washington, DC, November 1-5, 2013. Abstract 1085.
9. Sulkowski MS et al., High Rate of Sustained Virologic Response with the All-Oral Combination of Daclatasvir (NS5A Inhibitor) Plus Sofosbuvir (Nucleotide NS5B Inhibitor), with or without Ribavirin, in Treatment-Naive Patients Chronically Infected with HCV Genotype 1, 2, or 3, AASLD 2012.

Quelle: «EASL Online Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014», Jean Michel Pawlotsky am ICL 2014, 12. April 2014, London.