

Erfolgreicher und kürzer behandeln mit direkten antiviralen Substanzen

Systematischer Review zur Therapie der Hepatitis C

Weltweit sind schätzungsweise 185 Mio. Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Etwa jeder fünfte chronisch Infizierte entwickelt im Laufe der Zeit eine Leberzirrhose. Ein US-amerikanischer systematischer Review hat die publizierte Evidenz zu Sicherheit, Effektivität und Verträglichkeit der derzeit durch die US-Arzneimittelbehörde zugelassenen Wirkstoffe zur HCV-Therapie zusammengestellt und gibt Behandlungsempfehlungen für Praktiker wie auch für Spezialisten.

JAMA

Etwa 80 Prozent der akuten HCV-Infektionen chronifizieren, und in rund 20 Prozent dieser Fälle entwickeln die betroffenen Patienten innerhalb von

25 Jahren eine Leberzirrhose, darunter wiederum jeder Vierte ein Leberzellkarzinom und/oder eine dekompensierte Lebererkrankung. In den USA ist HCV die Hauptursache für Lebertransplantationen.

Es sind sechs verschiedene HCV-Genotypen bekannt, die häufigsten sind in den USA Genotyp 1 (60–75%, Subtypen 1a und 1b) sowie Genotyp 2 und 3 (20–29%), die zusammen für etwa 97 Prozent aller Infektionen verantwortlich sind. Genotyp 3 ist mit einer höheren Rate von Lebersteatose («Fettleber»), Genotyp 1b mit einer höheren Rate von Leberzellkarzinomen assoziiert.

Therapiefortschritte durch direkte antivirale Substanzen

Seit der Entdeckung des HCV im Jahr 1989 sind beträchtliche Fortschritte in der Therapie der Infektion erzielt worden. Die ersten erfolgreich zur Behandlung von HCV eingesetzten Substanzen waren Alfa-Interferone – Immunmodulatoren, die subkutan injiziert werden. In der Folgezeit wurde zusätzlich Ribavirin, ein orales antivirales Nukleosidanalogen, verabreicht, um die Heilungsraten zu erhöhen. Jüngste Entwicklung sind die oralen direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA), die gegen verschiedene Stadien des HCV-Lebenszyklus gerichtet sind.

Die Erkrankung gilt definitionsgemäss als geheilt bei einer anhaltenden virologischen Antwort («sustained viral response», SVR), das heisst ohne nachweisbare Plasmalevel von HCV-RNA 12 beziehungsweise 24 Wochen nach Therapieende. Die moderne HCV-Forschung zielt darauf ab, Strategien zu entwickeln, mit denen sich eine HCV-Eradikation ganz ohne den Einsatz von Interferonen und/oder Ribavirin erzielen lässt. Die sich daraus ergebenden

Vorteile liegen in einer einfacheren, nebenwirkungsärmeren und kürzeren Behandlung bei gleichbleibenden oder sogar besseren SVR-Raten.

Durch die Ergänzung mit DAA hat die HCV-Therapie bereits einen deutlichen Aufschwung erfahren: Zunächst waren es die Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir, die jeweils in Kombination mit pegyliertem Interferon (Peginterferon) und gewichtsbasiertem Ribavirin bei Genotyp 1 zu verbesserten Heilungsraten führten. Inzwischen haben Sofosbuvir und Simeprevir aufgrund ihrer höheren Wirksamkeit und Sicherheit Telaprevir und Boceprevir in der Behandlung von HCV-Typ 1 abgelöst. Die Kombination von Sofosbuvir und gewichtsbasiertem Ribavirin allein ersetzt inzwischen die interferonbasierte Therapie bei HCV-Typ 2 und -Typ 3.

Umfangreiche Datenbankrecherche

In einem systematischen Review haben US-amerikanische Wissenschaftler nun die bisher veröffentlichte Evidenz hinsichtlich Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von zurzeit durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen interferonbasierten sowie oralen interferonfreien Therapieregimen zur Behandlung von HCV-Infektionen oder HCV/HIV-Koinfektionen zusammengefasst.

Zu diesem Zweck wurde eine Online-Datenbank-Recherche über im Zeitraum zwischen Januar 2009 und Mai 2014 publizierte Phase-II-, -III- und -IV-Studien durchgeführt, welche sich mit der Evaluation von HCV-Therapien befasst hatten. Es wurden 41 Studien (33 randomisierte, kontrollierte Studien [RCT], 8 Kohortenstudien) mit insgesamt 19063 Patienten in die Analyse eingeschlossen.

Wie die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen, ist zur Behandlung von HCV-Genotyp 1 die 12-wöchige kombinierte Gabe von Sofosbuvir, Peginterferon und gewichtsbasiertem Ribavirin aufgrund der insgesamt kurzen Therapiedauer und der hohen SVR-Raten (89–90%) zu bevorzugen (Empfehlungsgrad A für therapie-naive Patienten, B für therapieerfahrene P.). Als Zweitlinienalternative für therapie-naive Patienten sowie solche mit Rückfall (nicht nachweisbare HCV-RNA unter Therapie, nachweisbare HCV-

Merksätze

- ❖ Ein Therapieregime, bestehend aus Peginterferon plus Ribavirin, kombiniert mit Sofosbuvir oder Simeprevir, sollte bei mit dem HCV-Genotyp 1 infizierten Patienten zum Einsatz kommen.
- ❖ Die alleinige Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin kann bei HCV-Genotyp-2- und -3-infizierten Patienten verabreicht werden.
- ❖ HCV-Typ-1/HIV-koinfizierte Patienten sollten mit Peginterferon, Ribavirin und Sofosbuvir durch einen mit der HIV-Therapie und potenziellen Medikamenteninteraktionen vertrauten Arzt behandelt werden.

Tabelle:

Therapieempfehlungen bei Hepatitis-C-Infektionen*

Empfehlung	Empfehlungsgrad ^a	Vergleich mit aktuellen AASLD/IDSA-Leitlinien
Genotyp 1		
Therapienaive Patienten: Sofosbovir (400 mg/Tag) in Kombination mit Peginterferon + gew.-bas. Ribavirin	A	Gleich, ausser dass in diesem Review keine Empfehlung für die Kombination Sofosbovir + Simeprevir aufgrund hierzu fehlender publizierter Daten ausgesprochen wird
Alternative für therapienaive Patienten mit HCV 1b oder 1a ohne Baseline-Q80K-Mutation: Simeprevir (150 mg/Tag) für 12 Wochen in Kombination mit Peginterferon + gew.-bas. Ribavirin für 24 Wochen	A	
Simeprevirhaltige Therapieregime sollten beendet werden bei Patienten mit unter Behandlung inadäquater virologischer Antwort (quantifizierbare HCV-Last in den Wochen 4, 12 und/oder 24)	B	
Für interferonintolerante/-ungeeignete Patienten kann eine Therapie mit Sofosbovir + Ribavirin für 24 Wochen erwogen werden	B	
Diese Kombination ist evtl. nicht so wirksam bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (METAVIR-Score-3/4-Fibrose)	C	
Therapieerfahrene Patienten: Sofosbovir (400 mg/Tag) in Kombination mit Peginterferon + gew.-bas. Ribavirin	B	Gleich, ausser dass in diesem Review keine Empfehlung für die Kombination Sofosbovir + Simeprevir aufgrund hierzu fehlender publizierter Daten ausgesprochen wird
Alternative für therapieerfahrene Patienten mit HCV 1b oder 1a ohne Baseline-Q80K-Mutation: Simeprevir (150 mg/Tag) in Kombination mit Peginterferon + gew.-bas. Ribavirin für 48 Wochen	A	
Zuvor rückfällige HCV-1b/1a-Patienten ohne Baseline-Q80K-Mutation sollten für eine kürzere Zeit mit Simeprevir (150 mg/Tag) für 12 Wochen in Kombination mit Peginterferon + gew.-bas. Ribavirin für 24 Wochen behandelt werden	A	
Jegliche Therapie sollte beendet werden bei Patienten mit unter Behandlung inadäquater virologischer Antwort (quantifizierbare HCV-Last in den Wochen 4, 12 und/oder 24)	B	
Bei therapieerfahrenen Patienten sollten Sofosbovir + Ribavirin allein nicht eingesetzt werden	B	
Genotypen 2 und 3		
Therapienaive und -erfahrene Patienten mit Genotyp 2: Sofosbovir + gew.-bas. Ribavirin für 12 Wochen	A	Gleich, ausser dass in diesem Review keine Empfehlung für die Kombination Sofosbovir + Peginterferon + Simeprevir aufgrund hierzu fehlender publizierter Daten ausgesprochen wird
Therapienaive und -erfahrene Patienten mit Genotyp 3: Sofosbovir + gew.-bas. Ribavirin für 24 Wochen	B	
HCV/HIV-Koinfektion		
Gleiche Therapieregime wie bei Patienten ohne HIV nach sorgfältiger Evaluation von Medikamenteninteraktionen durch einen Spezialisten	B	Gleich, ausser dass in diesem Review keine Empfehlung für die Kombination Sofosbovir + Simeprevir aufgrund hierzu fehlender publizierter Daten ausgesprochen wird
Zirrhose^b		
Gleiche Therapieregime und -dauer wie bei Patienten ohne Zirrhose	B	Gleich

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; IDSA: Infectious Diseases Society of America

^a A: basierend auf konsistenten Level-1-Studien; B: basierend auf konsistenten Level-2- oder -3-Studien oder Extrapolationen von Level-1-Studien; C: basierend auf Level-4-Studien oder Extrapolationen von Level-2- oder -3-Studien; D: basierend auf Level-5-Evidenz oder widersprüchliche oder uneindeutige Studien jeglichen Levels

^b kompensiert mit keinerlei oder minimaler portaler Hypertension

*(nach Kohli et al.)

RNA nach Therapieende) kommen Peginterferon und gewichtsbasiertes Ribavirin für 24 Wochen, in Verbindung mit Simeprevir in den ersten 12 Wochen, in Frage (SVR: 79–86%; Empf.-Grad A). Bei Teil- (> 2-log-Reduktion der HCV-RNA, jedoch nachweisbare HCV-RNA nach 12-wöchiger Therapie) oder Null-Respondern (≤ 2 -log-Reduktion der HCV-RNA nach 12-wöchiger Therapie) können Peginterferon und Ribavirin für 48 Wochen zusammen mit Simeprevir in den ersten 12 Wochen verabreicht werden (Empf.-Grad A). Simeprevirhaltige Regime sollten bei unzureichendem Ansprechen (quantifizierbare HCV-Last in den Wochen 4, 12 und/oder 24) gestoppt werden (Empf.-Grad B). Vor einer Therapie mit Simeprevir sollten Patienten mit HCV-Typ 1 auf eine mögliche Q80K-Mutation untersucht werden, welche einen Therapieerfolg weniger wahrscheinlich macht.

Interferonfreies Therapieregime bei HCV-Genotypen 2 und 3

Patienten mit HCV-Typ 2 können für 12 Wochen mit Sofosbovir und gewichtsbasiertem Ribavirin (SVR: 82–93%, therapie-naive P: Empf.-Grad A, therapieerfahrene P: B), Patienten mit HCV-Typ 3 mit derselben Kombination für 24 Wochen (SVR: 80–95%; Empf.-Grad B) behandelt werden.

Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion sowie solche mit kompensierter Zirrhose (intakte synthetische Leberfunktion)

sollten die gleiche Therapie erhalten wie HCV-Monoinfizierte (Empf.-Grad B); die SVR-Raten unter einer Behandlung mit Sofosbovir und gewichtsbasiertem Ribavirin waren vergleichbar. Allerdings sollte die Therapie von HCV/HIV-Koinfizierten erfahrenen Ärzten vorbehalten sein, da es unter Sofosbovir und mehr noch unter Simeprevir, Telaprevir und Boceprevir zu erheblichen Wechselwirkungen mit antiretroviralen HIV-Medikamenten kommen kann, was bei diesen Patienten vor Beginn der Behandlung abgeklärt werden muss.

Ebenfalls vor Behandlungsbeginn sollte bei allen HCV-Patienten das Stadium der Leberzirrhose mittels Leberbiopsie oder nicht-invasiver Marker bestimmt werden. Patienten mit Zirrhose sollten zur Abklärung von Folgeschäden (Leberzellkarzinom, hepatische Dekompensation) und zur eventuellen Weiterbehandlung an einen Spezialisten weitergewiesen werden.

Wegen des möglichen Auftretens von Neutropenie und Anämie unter Interferonbehandlung wird empfohlen, die Patienten zwei Wochen nach Therapiestart und danach mindestens monatlich diesbezüglich zu überwachen.

Alle auf diesem Review basierenden Empfehlungen zur Therapie von HCV-beziehungsweise HCV/HIV-Koinfektionen sind in der *Tabelle* zusammengefasst.

Die Autoren räumen ein, dass ihr Review gewissen Limitationen unterliegt.

So waren die in den RTC zu Sofosbovir und Simeprevir sowie zu den neueren DAA untersuchten Studienpopulationen nicht unbedingt demografisch repräsentativ für sämtliche HCV-Infizierte. Insbesondere war nur eine geringe Anzahl an Patienten mit Zirrhose, vorbehandelten Patienten, Angehörigen ethnischer Minderheiten sowie HCV/HIV-Koinfizierten eingeschlossen. Zukünftige Studien müssen diejenigen DAA-Kombinationen und die jeweils geeignete Therapiedauer ermitteln, mit denen für alle HCV-Subgruppen ein größtmöglicher Behandlungseffekt bei minimalen Nebenwirkungen erzielt werden kann, sowie potenzielle Medikamenteninteraktionen und die Folgen antiviraler Resistenzen untersuchen.

Leitlinien im Umbruch

Durch die Entwicklung und Zulassung neuer, meist interferonfreier Therapieregime ist zu erwarten, dass sich die Leitlinienempfehlungen zur HCV-Therapie in naher Zukunft verändern werden. Interferonfreie Regime haben in Phase-III-Studien bereits hohe SVR-Raten bei nur geringen Nebenwirkungen gezeigt. ❖

Ralf Behrens

Kohli A et al.: Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(6): 631–640.

Interessenkonflikte: keine Angaben