

Hepatitis C – aktuelle Therapieempfehlungen

Die Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) hat in Zusammenarbeit mit der Swiss Society for Infectious Diseases (SSI) ein Update der Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C herausgegeben. In der aktualisierten Fassung werden auch neu zugelassene Medikamente und Kombinationen berücksichtigt. Jetzt stehen zur Behandlung aller HCV-Genotypen wirksame interferonfreie Regime zur Verfügung.

SASL/SSI

In der Schweiz leiden etwa 80 000 Personen (1% der Bevölkerung) unter einer chronischen Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektion. Die Hälfte der Betroffenen wurde gemäss Schätzungen noch nicht diagnostiziert.

Der Verlauf der chronischen Hepatitis C steht mit einer Reihe modifizierbarer Faktoren wie dem Alkoholkonsum oder Koinfektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) in Zusammenhang. Nicht modifizierbare Faktoren sind Alter, Geschlecht, Infektion mit HCV-Genotyp 3 und genetische Merkmale des Betroffenen. Bei 2 bis 20 Prozent der HCV-Patienten entwickelt sich innerhalb der ersten 20 Jahre und bei etwa 15 bis 30 Prozent nach 30 Jahren eine Leberzirrhose. Als Indikationen zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C gelten Fibrosierungen entsprechend einem Metavir-Score \geq F2 und extrahepatische Manifestationen.

Sofosbuvir

Bei Sofosbuvir (SOF) handelt es sich um einen Nukleotidpolymeraseinhibitor mit ausgeprägter pangenotypischer Aktivität und hoher Resistenzbarriere. SOF wird mit Ribavirin

(RBV; Copegus[®], Rebetol[®]), PEG-Interferon-alpha (PEG-INF- α)/RBV, Ledipasvir (LDV) oder einer anderen direkt antiviral wirksamen Substanz (direct antiviral agent, DAA) kombiniert (Tabelle 1). Die Kombination von SOF mit PEG-INF- α kann für Patienten mit HCV-Genotyp 3 immer noch eine sehr gute Option darstellen. Bei Patienten mit anderen HCV-Genotypen ist das INF-haltige Regime jedoch nicht mehr erste Wahl.

SOF ist mit einem geringen Risiko für Medikamentenwechselwirkungen verbunden. Dies gilt auch bei gleichzeitiger Applikation von Immunsuppressiva zur Verhinderung einer Organabstossung oder von antiretroviralen Substanzen. Die gleichzeitige Verabreichung starker P-Glykoprotein-Induktoren wie Rifampicin (z.B. Rimactan[®]), Carbamazepin (Tegretol[®] und Generika), Phenytoin (Phenydan[®], Phenytoin-Gerot[®]) oder Johanniskraut (z.B. Jarsin[®], Rebalance[®]) sollte jedoch vermieden werden, da sie den SOF-Serumspiegel stark sinken lassen. Die Kombination von SOF und einem anderen DAA mit Amiodaron (Cordarone[®] und Generika) kann zu schwerer Bradykardie führen und ist daher kontraindiziert. SOF und der Hauptmetabolit GS-331007 werden vorwiegend über die Nieren eliminiert. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $<$ 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium sollten SOF daher nicht erhalten. Bei geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion verändert sich die SOF-Serumkonzentration nicht signifikant; bei mittlerer oder schwerer Leberfunktionsstörung steigt sie jedoch auf das 2- bis 2,5-Fache an, Dosierungsanpassungen sind in dieser Situation allerdings nicht erforderlich.

Fixkombination: Ledipasvir und Sofosbuvir

Der NS5A-Inhibitor Ledipasvir (LDV) weist eine ausgeprägte Wirksamkeit gegenüber 1a, 1b, 4, 5 und 6 sowie eine geringere gegenüber den HCV-Genotypen 2a und 3a auf. LDV (90 mg) steht als Fixkombination mit SOF (400 mg) als Einzeltablette zur Verfügung.

Bei Patienten, die mit LDV/SOF nicht erfolgreich behandelt werden können, lassen sich meist NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten (RAV) nachweisen, die oft viele Jahre und manchmal sogar lebenslang persistieren.

Das Risiko von LDV/SOF für Medikamentenwechselwirkungen ist gering und entspricht dem von SOF als Einzelsubstanz. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) können in einer Dosierung, die 20 mg Omeprazol (Antramups[®] und Generika) entspricht, sicher zusammen mit LDV/SOF gegeben werden. Höhere PPI-Dosierungen sollte man vermeiden, weil dadurch der LDV-Serumspiegel sinken kann. LDV/SOF sollte nicht mit Ritonavir-geboostetem Tipranavir (Aptivus[®]) oder Rosuvastatin (Crestor[®]) kombiniert werden. Bei einer Kombination von LDV/SOF mit Tenofovir (Viread[®]) ist ein engmaschiges Monitoring im Hinblick auf renale Toxizitäten erforderlich. LDV/SOF sollte – wie SOF als Einzelsubstanz –

MERKSÄTZE

- ❖ Zur Behandlung aller HCV-Genotypen stehen interferonfreie Regime zur Verfügung.
- ❖ Neu zugelassene Medikamente:
 - SOF (Sovaldi[®])
 - SMV (Olysio[®])
 - DCV (Daklinza[®]).
- ❖ Neu zugelassene Fixkombination:
 - LDV/SOF (Harvoni[®]).
- ❖ Neu zugelassene Kombination:
 - PTV/r/OBV (Viekirax[®]) und DSV (Exviera[®]).
- ❖ Indikationen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C sind Metavir-Scores \geq F2 und extrahepatische Manifestationen.

Tabelle 1:

Empfohlene Optionen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C¹

Genotyp	HCV ohne Leberzirrhose	HCV mit Leberzirrhose (Child Pugh A)
1	LDV/SOF für (8–)12 Wochen ² PTV/r/OBV + DSV ± RBV für 12 Wochen ⁵ SMV + SOF für 12 Wochen DCV + SOF für 12–24 Wochen ⁷	LDV/SOF + RBV für (12–)24 Wochen ³ LDV/SOF für 24 Wochen ⁴ PTV/r/OBV + DSV + RBV 12–24 Wochen ⁶ SMV + SOF + RBV für 12 Wochen SMV + SOF für 24 Wochen DCV + SOF + RBV für 12 Wochen DCV + SOF für 24 Wochen
2	SOF + RBV für 12 Wochen SOF + PEG-INF-α + RBV für 12 Wochen DCV + SOF für 12 Wochen	SOF + RBV für 16–24 Wochen ⁸ SOF + PEG-INF-α + RBV für 12 Wochen DCV + SOF für 12 Wochen
3	DCV + SOF für 12 Wochen SOF + PEG-INF-α + RBV für 12 Wochen SOF + RBV für 24 Wochen	DCV + SOF + RBV für 24 Wochen SOF + PEG-INF-α + RBV für 12 Wochen
4	LDV/SOF für 12 Wochen PTV/r/OBV + RBV für 12 Wochen SMV + SOF für 12 Wochen DCV + SOF für 12 Wochen SOF + PEG-INF-α + RBV für 12 Wochen	LDV/SOF + RBV für (12–)24 Wochen LDV/SOF für 24 Wochen PTV/r/OBV + RBV für 24 Wochen SMV + SOF + RBV für 12 Wochen SMV + SOF für 24 Wochen DCV + SOF + RBV für 12 Wochen DCV + SOF für 24 Wochen SOF + PEG-INF-α + RBV für 12 Wochen

HCV: Hepatitis-C-Virus; SOF: Sofosbuvir; LDV: Ledipasvir; PTV/r: Ritonavir-geboostetes Paritaprevir; OBV: Ombitasvir; DSV: Dasabuvir; SMV: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirin. Farben: grün = zugelassen und erstattungsfähig; blau = entsprechend der Zulassung in der Schweiz, aber mit potenziellen Modifikationen der Behandlungsdauer und/oder Hinzufügen von RBV; bordeaux = «Off-label»-Anwendung von in der Schweiz zugelassenen Medikamenten; orange = in der Schweiz zugelassen, aber nicht erstattungsfähig.

¹ Die Empfehlungen gelten für therapie-naive Patienten und solche, bei denen mit einer vorherigen Behandlung mit PEG-Interferon-alpha (PEG-INF-α) und RBV kein Behandlungserfolg erzielt werden konnte. Bei vorherigem Fehlschlag eines DAA-(direct antiviral agent)-haltigen Regimes sowie bei dekompensierter Zirrhose oder einer Niereninsuffizienz, vor oder nach Lebertransplantationen, bei hepatozellulären Karzinomen, akuter Hepatitis C und bei Infektionen mit den HCV-Genotypen 5 und 6 sollte ein Spezialist hinzugezogen werden.

² Die Behandlung kann bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose auf 8 Wochen verkürzt werden, wenn die HCV-RNA zu Behandlungsbeginn < 6-mal 10 (6,8 log) IU/ml beträgt.

³ Die Zugabe von RBV bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten mit einer Zirrhose wird von der European Association for the Study of the Liver (EASL) empfohlen. In der Schweizer Zulassung sowie in den Empfehlungen der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) ist die Zugabe von RBV nicht vorgesehen. LDV/SOF über 12 Wochen ist auch für therapie-naive Patienten ohne Zirrhose eine geeignete Option; dies ist in der Schweizer Zulassung nicht vorgesehen. Eine

Verlängerung der Behandlung mit LDV/SOF + RBV auf 24 Wochen kann bei therapieerfahrenen zirrhotischen Patienten mit negativen Prädiktoren für ein Ansprechen – wie einer Plättchenzahl < 75 G/l – in Betracht gezogen werden; dies ist in der Schweizer Zulassung nicht vorgesehen.

⁴ Für Patienten mit Zirrhose und Kontraindikationen oder unzureichender Verträglichkeit gegenüber RBV wird eine Verlängerung auf 24 Wochen ohne RBV empfohlen. In der Schweizer Zulassung ist eine Verlängerung auf 24 Wochen ohne RBV für therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose vorgesehen.

⁵ Patienten mit dem HCV-Genotyp 1a sollten dieses Regime mit RBV erhalten. Nicht zirrhotische Patienten mit dem Subtyp 1b sollten das Regime ohne RBV erhalten.

⁶ Eine Verlängerung auf 24 Wochen ist in der Schweizer Zulassung nur für Patienten mit dem Subtyp 1a und vorherigem Nichtansprechen vorgesehen. Die EASL empfiehlt, alle zirrhotischen Patienten mit dem Subtyp a 24 Wochen lang zu behandeln. Ein Verzicht auf RBV kann bei Patienten mit dem Subtyp 1b in Betracht gezogen werden.

⁷ Entsprechend der Zulassung in der Schweiz ist DCV zur Behandlung therapie-naiver und therapieerfahrener nicht zirrhotischer Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 in Kombination mit SOF über 12 und 24 Wochen zugelassen, jedoch nicht erstattungsfähig.

⁸ Die EASL empfiehlt für Patienten mit Zirrhose eine Verlängerung auf 16 bis 20 Wochen, vor allem für therapieerfahrene Patienten; in der Schweizer Zulassung ist dies nicht vorgesehen.

nicht mit Amiodaron kombiniert oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion appliziert werden.

Dreierkombi: Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir

Die Dreifachkombination aus dem Ritonavir-geboosteten Proteaseinhibitor Paritaprevir (PTV/r), dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir (OBV) und dem Nichtnukleosidpolymeraseinhibitor Dasabuvir (DSV) ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis vom Genotyp 1 zugelassen. PTV/r (75/50 mg) und OBV (12,5 mg) sind in einer Einzeltablette koformuliert (Viekirax®). DSV (250 mg, Exviera®) wird separat eingenommen.

Da die Kombination ein signifikantes Potenzial für Medikamenteninteraktionen aufweist, wird empfohlen, sich in kontinuierlich aktualisierten Datenbanken wie www.hep-drug-interactions.org der Universität Liverpool (Grossbritannien) zu informieren.

Für Patienten mit Genotyp 1a oder Leberzirrhose werden PTV/r, OBV und DSV mit RBV kombiniert. Bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1b kann RBV weggelassen werden. Die Kombination aus PTV/r und OBV wirkt auch zuverlässig gegen Genotyp 4, ist in der Schweiz jedoch nur bei Genotyp 1 zugelassen.

Tabelle 2:

Aktuelle Vergütungsregelung für zugelassene direkte antivirale Agenzien

DAA	HCV-Genotyp	Metavir-Score F2 Lebersteifheit $\geq 7,5$ und $< 9,5$ kPa ¹	Metavir-Score F3 und F4 Lebersteifheit $\geq 9,5$ kPa ¹
SOF	1–6	vergütet	vergütet
LDV/SOF	1	vergütet ²	vergütet ²
PTV/r/OBV + DSV	1	vergütet	vergütet
SMV ³	1 und 4	vergütet	vergütet
DCV ⁴	3 und 4	nicht vergütet	vergütet

HCV: Hepatitis-C-Virus; SOF: Sofosbuvir; LDV: Ledipasvir; PTV/r: Ritonavir-geboostetes Paritaprevir; OBV: Ombitasvir; DSV: Dasabuvir; SMV: Simeprevir; DCV: Daclatasvir

¹ Entsprechend dem FibroScan® an 2 verschiedenen Terminen innerhalb von 3 Monaten

² Die Vergütung beschränkt sich auf 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose und einer Serum-HCV-RNA < 6 -mal 10^6 IE/ml

³ SMV ist nur in Kombination mit PEG-INF- α + RBV zugelassen und erstattungsfähig.

⁴ DCV ist in Kombination mit PEG-Interferon-alpha (PEG-INF- α) und RBV zur Behandlung der Infektion vom HCV-Genotyp 4 für die Dauer von 24 Wochen und in Kombination mit SOF zur Behandlung von Infektionen des HCV-Genotyps 3 für die Dauer von 12 Wochen zugelassen und erstattungsfähig. (DAA; Schweiz, September 2015)

Aus ersten Daten geht hervor, dass PTV/r, OBV und DSV auch bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion sicher angewendet werden können, es sollte jedoch ein Spezialist konsultiert werden. Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wird die Dreifachkombination nicht empfohlen.

Simeprevir

Der Proteaseinhibitor Simeprevir (SMV) ist in vitro gegen die HCV-Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 wirksam. SMV wird in Kombination mit PEG-INF- α und RBV oder in Kombination mit einem anderen DAA wie SOF oder DCV \pm RBV als Teil eines INF-freien Regimes angewendet.

In der Schweiz ist SMV nur in Kombination mit PEG-INF- α und RBV bei Genotyp 1a (ohne NS3-Q80K-Polymorphismus), Genotyp 1b oder Genotyp 4 zugelassen.

Die Kombination aus SMV mit SOF \pm RBV ist in den USA und in Europa als effektives IFN-freies Regime zur Behandlung von Genotyp 1 und 4 zugelassen (in der Schweiz «Off-label»-Anwendung).

SMV weist ein signifikantes Potenzial für Medikamenteninteraktionen auf. Zu den kontraindizierten Medikamenten gehören Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital (z.B. Aphenylbarbit®), Clarithromycin (Klacid® und Generika), Rifampicin, Fluconazol (Diflucan® und Generika), Voriconazol (Vfend® und Generika), Mariendistel (z.B. Iberogast®), Johanniskraut, einige antiretrovirale Substanzen (inkl. Proteaseinhibitoren \pm Ritonavir-Boosting), Efavirenz (Stocrin® und Generika), Delavirdin (nicht im AK der Schweiz), Etravirin (Intelence®), Nevirapin (Viramunde® und Generika) und Ritonavir (Norvir®).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich; bei dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh-Score B und C) sollte SMV nicht angewendet werden.

Daclatasvir

Bei Daclatasvir (DCV) handelt es sich um einen NS5A-Inhibitor mit pangenotypischer Aktivität. Das Medikament wird vorwiegend über die Zytochrom-P-450-Isoenzyme 3A4 und P-Glykoprotein verstoffwechselt. Somit sind starke Indukto-

ren dieser Systeme wie Rifampicin, Dexamethason (z.B. Fortecortin®) oder Johanniskraut kontraindiziert. Die Dosierung muss bei gleichzeitiger Applikation von CYP3A4-Inhibitoren wie Atazanvir (Reyataz®)/Ritonavir auf 30 mg verringert und bei Kombination mit CYP3A4-Induktoren wie Efavirenz auf 90 mg erhöht werden. In Kombination mit Darunavir (Prezista®)/Ritonavir wird eine DCV-Dosis von 60 mg gegeben. Bei älteren Patienten sowie bei Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

In der Schweiz ist DCV in Kombination mit PEG-INF- α und RBV zur Behandlung von HCV-Genotyp-4- und mit SOF von Genotyp-3-Infektionen zugelassen. Die Kombination von DCV mit SOF \pm RBV ist zur Behandlung des HCV-Genotyps 3 eine bevorzugte Option, weil andere derzeit verfügbare DAA hier nur unzureichend wirksam sind.

Vergütung

Eine Vergütung der neuen DAA erfolgt derzeit nur bei Verschreibung durch Gastroenterologen, Spezialisten für Infektionskrankheiten und weitere namentlich gelistete Spezialisten. Zudem beschränkt sich die Vergütung auf bestimmte Fibrostadien entsprechend einer Leberbiopsie oder entsprechend zwei FibroScans®, die bei verschiedenen Terminen mit einem Abstand von mindestens drei Monaten durchgeführt wurden, sowie auf Patienten mit symptomatischen extrahepatischen Manifestationen der Hepatitis C und auf HCV-Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten (Tabelle 2). Für alle anderen Patienten muss die Vergütung mit einer Krankenversicherung oder auf individueller Basis abgestimmt werden. ❖

Petra Stölting

Quelle: Müllhaupt B et al.: Treatment of Chronic Hepatitis C – September 2015 Update; Swiss Association for the Study of the Liver and Swiss Society for Infectious Diseases. https://sasf.unibas.ch/guidelines/SASL-SSI_HepC_EOS_Sept2015.pdf.

Interessenkonflikte: keine Angaben dazu vorhanden.

Die vorliegende Online-Version dieses Beitrags wurde am 23. November 2015 gegenüber der gedruckten Ausgabe korrigiert.