



1

Was sagt die aktuelle EASL Leitlinie?

Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series¹

European Association for the Study of the Liver²

Summary

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major cause of chronic liver disease, with approximately 71 million chronically infected individuals worldwide. Clinical care for patients with HCV-related liver disease has advanced considerably thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease, as well as developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention. These therapies make it possible to eliminate hepatitis C as a major public health threat, as per the World Health Organization target, although the timeline and feasibility vary from region to region. These European Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C describe the optimal management of patients with recently acquired and chronic HCV infections in 2020 and onwards.

© 2020 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Background

In 2015 it was estimated that there were approximately 71

occurs in less than 0.2% of cases beyond 6 months of follow-up.³ An SVR is generally associated with normalisation of liver enzymes and improvement or regression of liver necroinflammation and fibrosis, and improvement in liver function.^{4–6} The risk of HCC and liver-related mortality is significantly reduced, but not eliminated, in patients with cirrhosis who clear HCV compared to untreated patients and non-sustained virological responders, especially in the presence of cofactors of liver morbidity, such as the metabolic syndrome, harmful alcohol consumption and/or concurrent hepatitis B virus (HBV) infection.^{6,9–17} HCV is also associated with a number of extrahepatic manifestations, but viral elimination can reduce all-cause mortality.^{18–25}

This final update of the EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C series started in 2014 is intended to assist physicians and other healthcare providers, as well as patients and other interested individuals, in the clinical decision-making process, by describing the current optimal management of patients with acute and chronic HCV infections. These recommendations apply to therapies that have been approved by the European Medicines Agency and other national European agencies at the time of their publication. The panel

J Hepatol 2020; 73:1170–1218

2

EASL - Politische Terminologieänderung

- „recently acquired hepatitis C“
- Infektionszeitpunkt unklar, HCV Ak positiv, HCV RNA positiv oder HCV core Antigen positiv
- Ersetzt weitgehend den Begriff der akuten Hepatitis C
- Wird als Therapieindikation definiert
- Findet sich allerdings bisher nicht in der ICD Codierung

3

Brauchen wir noch die Genotypisierung?

- W, 55 Jahre, Thailand, seit 3 Jahren in der BRD
- 60 kg, 159 cm
- Anti-HBc+, HAV-IgG+
- 2019 Augenbrauentätowierung in Thailand
- Hysterektomie 2009
- GPT 101 U/l, GOT 83 U/l, GGT 54 U/l
- HCV RNA 9,7 Mio IU/ml, HCV Genotyp 3b
- Abdomen-Sonographie: o. B.

4

Therapie

- Maviret -> Relapse
- Vosevi -> SVR

Recommendations

- Treatment with pangenotypic regimens, including sofosbuvir/velpatasvir or glecaprevir/pibrentasvir, can be initiated without knowledge of the genotype and subtype with a high probability of success **(A1)**.
- It is still useful to determine the HCV genotype and subtype where such determination is available and does not limit access to care, to identify patients who may benefit from treatment tailoring **(A1)**.
- Migrants from countries where distinct, less treatment-susceptible HCV subtypes are known to be prevalent may benefit from determination of genotype and subtype by means of population or deep sequencing of the NS5B or another coding region followed by phylogenetic analysis, to identify HCV subtypes inherently resistant to NS5A inhibitors (such as subtypes 11, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v and other undetermined subtypes) in order to avoid treatment failure **(B1)**.
- In geographical areas or settings where HCV subtypes inherently resistant to NS5A inhibitors (such as subtypes 11, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v and other undetermined subtypes) are present, the HCV genotype and subtype should be determined whenever possible by means of population or deep sequencing of the NS5B or another coding region followed by phylogenetic analysis (but population or deep sequencing methods are not available for patients in most low- and middle-income countries where these HCV subtypes are present) **(B2)**.

5

Multinationale Daten zur DAA Therapie - Asien

REAL-C Study, n=14.676, Genotypen 1, 2, 3, 4 und 6

Table 1. Baseline characteristics of the patients (n=14,676)

Age	62.4(14.0)
Male (n=14,676)	7221 (49.2)
Ethnicity	
Chinese, Mainland/Hong Kong/Taiwan	3757 (25.6)
Korean	852 (5.8)
Japanese	7742 (53.1)
Vietnamese	416 (2.9)
Malaysian	499 (3.4)
South Asian	169 (1.1)
Other Asian	65 (0.4)
White	782 (5.4)
Black/African-American	139 (0.9)
Hispanic/Latino	197 (1.4)
Genotype	
GT1	9672 (65.9)
1b	8066 (54.9)
GT2	3486 (23.8)
2a	1858 (12.7)
GT3	999 (6.8)
3a	500 (3.4)
3b	149 (1.0)
GT4	44 (0.3)
GT6	436 (3.0)
Mixed	38 (0.3)
Cirrhosis	5122 (34.9)
HCC	1277 (8.7)
Prior treatment	
None	11107 (75.7)
Interferon-based	3023 (20.6)
DAA	543 (3.7)
Treatment regimen	
SOF/LDV+RBV	4614 (31.4)
SOF+RBV	2640 (18.0)
DCV+ASV	2261 (15.4)
2D/3D+RBV	1436 (9.8)
SOF/VEL+RBV	1377 (9.4)
GLE/PIB	1109 (7.6)
EBR/GZR	768 (5.2)
SOF+DCV+RBV	322 (2.2)
SIM+SOF+RBV	108 (0.7)
SOF/VEL/VOX+RBV	33 (0.2)

Table 2. SVR12 by GTs, cirrhosis and treatment history

	n/N	SVR (%) (95%CI)
Overall	14198/14676	96.7 (96.4-97.0)
GT1	9374/9672	96.9 (96.6-97.3)
1b	7819/8066	96.9 (96.5-97.3)
No-LC, TN	4537/4618	98.2 (97.8-98.6)
No-LC, TE	1455/1504	96.7 (95.7-97.6)
LC, TN	2178/2261	96.3 (95.5-97.1)
LC, TE	1118/1200	93.2 (91.6-94.5)
GT2	3363/3486	96.5 (95.8-97.1)
2a	1788/1858	96.2 (95.2-97.1)
No-LC, TN	2000/2052	97.5 (96.7-98.1)
No-LC, TE	424/436	97.2 (95.2-98.6)
LC, TN	721/756	95.4 (93.6-96.8)
LC, TE	195/217	89.9 (85.1-93.5)
GT3	953/999	95.4 (93.9-96.6)
3a	493/500	98.6 (97.1-99.4)
3b	138/149	92.6 (87.2-96.3)
No-LC, TN	528/534	98.9 (97.6-99.6)
No-LC, TE	20/22	90.9 (70.8-98.9)
LC, TN	341/371	91.9 (88.7-94.5)
LC, TE	59/67	88.1 (77.8-94.7)
GT6	429/436	98.4 (96.7-99.4)
No-LC, TN	239/240	99.6 (97.7-99.9)
No-LC, TE	40/41	97.6 (87.1-99.9)
LC, TN	118/121	97.5 (92.9-99.5)
LC, TE	29/31	93.5 (78.6-99.2)

LC, Liver cirrhosis; TN, treatment-naïve; TE, treatment-experienced

Fanpu et al., #947; AASLD 2021

6

Warum noch Genotypisierung?

- Seltene Genotypen mit primärer NS5a Resistenz
- Kosten (G/E)
- G/P mit Vortherapie (GT3)
- Unterscheidung Relapse/Reinfektion

7

Resistenzbestimmung noch erforderlich?

- Bei Ersttherapie nicht notwendig
- Nur noch für Retherapie nach Durchbruch oder Relapse
- Aber warum? -> Vosevi

8

Leberzirrhose

Weiterhin kein Einsatz von HCV Proteaseinhibitoren bei Leberzirrhose Child-Pugh C

- Voxilaprevir (AUC 3-5-fach)
- Glecaprevir (AUC 2-11-fach)
- Grazoprevir (AUC 5-12-fach)

Child-Pugh A/B

- SOF/VEL+/-RBV (GT3)
12 Wochen
- G/P
8 Wochen
(16 Wochen GT3 vortherapiert)
- SOF/VEL/VOX
12 Wochen

Child-Pugh C

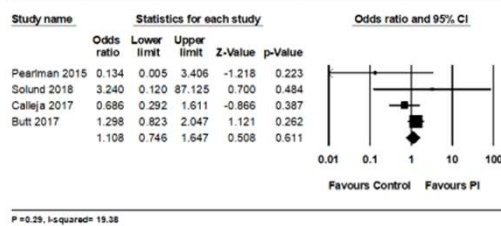
SOF/VEL + RBV (1000/1200 mg) 12 Wochen
(24 Wochen ohne RBV)

9

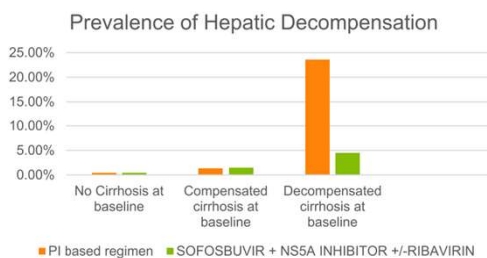
Sicherheit von Protease-Inhibitoren bei Zirrhose

Meta-Analyse PIs versus non-PIs bei Child A/B Zirrhose

Odds of Hepatic Decompensation on PI regimen in patients with compensated cirrhosis



n=55.930 Patienten aus
n=149 Studien



- Protease-Inhibitoren bei Child A/B sicher
- Aber bei dekompensierter Zirrhose häufiger mit Leberversagen assoziiert

Jamaly et al., #937 + #938; AASLD 2021

10

Niere und Interaktionen

- Wegfall einer Einschränkung von Sofosbuvir bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz
- Interaktionen
 - Glecaprevir/Pibrentasvir, Grazoprevir/Elbasvir oder SOF/VEL/VOX: Statine (Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin)
Carbamazepin, Oxacarbazepin, Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Ritonavir, Cobicistat
- Sofosbuvir und Amiodaron (cave $t_{1/2} > 3$ Monate!)

11

Kontraindikationen und Interaktionen

Antikoagulantien und Thrombozytenaggregation

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Clopidogrel	◆	◆	◆	◆	◆
Dabigatran	◆	■	●	●	■
Ticagrelor	◆	■	■	■	■
Rivaroxaban	◆	■	■	■	■
Apixaban	◆	■	■	■	■
Edoxaban	◆	■	●	■	■
Warfarin	■	■	■	■	■

Das Monitoring von Rivaroxaban und Apixaban, direkte Faktor Xa-Inhibitoren, erfolgt über Anti-Xa-Teste mit substanzspezifischen Kalibratoren. Für das Management von Dabigatranetexilat, direkter Thrombininhibitor, steht eine modifizierte Thrombinzeit (TZ) zur Verfügung.

12

Kinder

- 12- 17 Jahre = Erwachsene
- 3 -12 Jahre

SOF/VEL > 17 kg 200/50 mg
< 17 kg 150/37,5 mg

G/P 30-44 kg 250/150 mg
20-24 kg 200/80 mg
12-19 kg 150/60 mg

Achtung! Die pädiatrische Dosierung kommt in der Praxissoftware oft vor der Standarddosis für Erwachsene.

13



Wie häufig ist eine fehlende Normalisierung der GPT oder GGT?

- **Baseline**

GPT (>35/50 U/l) 5157/6982 (73.9%),
GPT (>19/30 U/l, AASLD) 6545/6982 (93.7%),
GGT (>40/60 U/l) 4981/6982 (70.1%)

- **SVR24**

GPT (>35/50 U/l) 657/6982 (9.4%),
GPT (>19/30 U/l, AASLD) 2609/6982 (37.4%)
GGT (>40/60 U/l) 1777/6982 (25.5%).

Tacke F and Mauss S Hepatol Communication 2022, in press

14

Risikofaktoren für eine fehlende Normalisierung der GPT oder GGT

- Leberzirrhose
- Alkohol >30/40 g/d
- BMI >30 kg/qm Körperoberfläche
- Diabetes mellitus

Tacke F and Mauss S Hepatol Communication 2022, in press

15

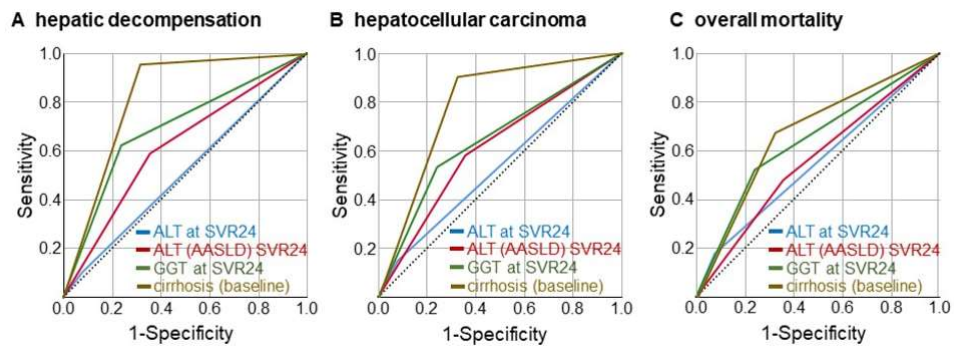
Ist eine fehlende Normalisierung der GPT oder GGT relevant? (Kaplan-Meyer-Analyse)

	Hepatocellular carcinoma		Liver decompensation		Death	
	univariate	multivariate	univariate	multivariate	univariate	multivariate
elevated ALT at SVR24	1.98 (1.03-3.80)	0.81 (0.36-1.66)	1.70 (1.04-2.78)	0.58 (0.34-0.99)	2.36 (1.44-3.87)	1.29 (0.72-2.39)
elevated ALT (AASLD) at SVR24	2.54 (1.54-4.18)	1.83 (1.05-3.19)	2.76 (1.92-3.95)	1.87 (1.25-2.78)	1.72 (1.67-2.54)	1.04 (0.66-1.66)
elevated GGT at SVR 24	3.69 (1.82-5.33)	3.12 (1.82-5.33)	5.43 (3.77-7.82)	4.88 (3.29-7.21)	3.57 (2.41-5.28)	3.30 (2.14-5.09)

Tacke F and Mauss S Hepatol Communication 2022, in press

16

Wie wichtig ist die Leberzirrhose?



Tacke F and Mauss S Hepatol Communication 2022, in press

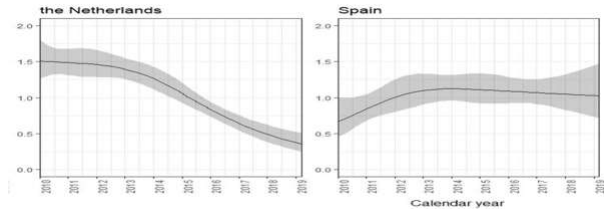
17

Gibt es noch neue Patienten?

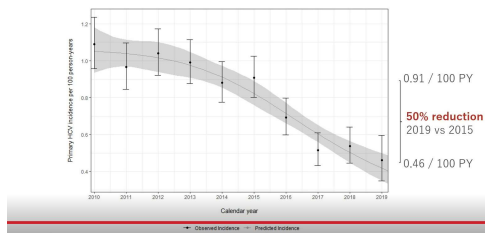
18

Inzidenz der akuten HCV Infektion bei HIV+ in der Ära der DAA prä-COVID (Spanien, Frankreich, Niederlande, Schweiz, Australien)

- 6 Kohorten
- Zeitraum 2010 – 2019
- N=45943
- Akute HCV + = 2051



Trends in primary HCV incidence: pooled

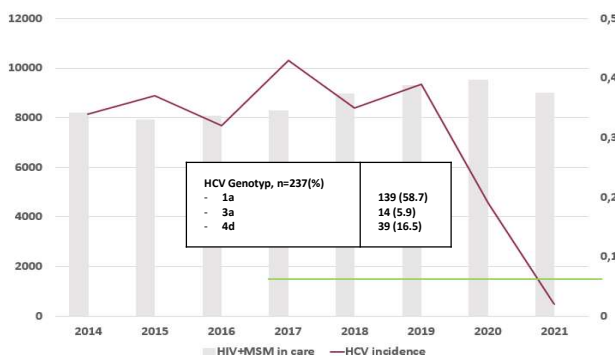


- Die akute HCV Infektion ist vor COVID in der Kohorte rückläufig, aber das ist regional unterschiedlich

Van Santen DK et al CROI 2022 #73

19

Inzidenz der akuten HCV Infektion für HIV+ in der Ära der DAA und COVID-19



- 6 Zentren in Deutschland
- >8000 HIV+ positive Patienten
- Inzidenz fällt nicht mit DAA Einführung, sondern erst mit COVID
- Testung und Betreuung in den Praxen nicht wesentlich eingeschränkt
- Andere STD weniger betroffen

Ingiliz P et al CROI 2022 #539

20

Aber HCV, Lues und anderes ist wieder auf dem Vormarsch



21

HBV/HCV Screening

- Integration der GPT in den check up 35 ab 10/2021
- Aber passagerer Einfluß der COVID-19 Pandemie auf die initiale Inanspruchnahme

Diese Tabelle bezieht sich auf:

Kassenart: Gesetzliche Krankenkassen insgesamt, **Versichertengruppen:** GKV-Versicherte insgesamt (GKV)

Jahr (absteigend)	Beteiligung am Gesundheits-Check-Up	
	Anspruchsberechtigte <small>Info ▲▼</small>	davon: Inanspruchnahme des Check-up in % <small>▲▼</small>
☞ 1993	39.499.846	10,91
☞ 1995	40.087.891	16,99
☞ 2000	42.457.574	18,17
☞ 2005	44.072.722	18,84
☞ 2010	44.380.376	42,04
2015	45.212.358	33,48
2016	45.595.837	33,84
2017	45.949.934	32,81
2018	46.316.601	34,27
2019	46.506.498	31,61
2020	46.768.722	20,29

- Bisher nach meiner Wahrnehmung mehr HBV, als HCV diagnostiziert

<https://www.gbe-bund.de/gbe/> 29.5.22 besucht

22

Zum Abschluß die Ukraine



Versorgung von ukrainischen Patientengruppen mit Infektionskrankheiten

7. März 2022

Durch den russischen Angriffskrieg in der Ukraine kommt es zu einer großen Flüchtlingsbewegung in Europa. Aufgrund der vergleichsweise hohen Prävalenz chronischer Infektionskrankheiten in der ukrainischen Bevölkerung ist ein erhöhter Versorgungsbedarf in Deutschland zu erwarten. So leben bspw. in der Ukraine ca. 260.000 Menschen mit einer HIV-Infektion – davon sind ca. 3.000 Kinder.¹ Auch die Prävalenz chronischer Virushepatitiden liegt in der Ukraine deutlich höher, so sind ca. 3% der ukrainischen Bevölkerung von einer chronischen Hepatitis C betroffen.² Eine regionale Besonderheit stellt der hohe Anteil betroffener Frauen und Kinder dar.³

Die Inzidenz der Tuberkulose in der Ukraine liegt bei ca. 70 pro 100.000 Einwohner, davon ein Drittel mit multiresistentem Erreger.⁴ Viele dieser Infektionserkrankungen – insbesondere HIV und Tuberkulose – bedürfen einer kontinuierlichen Therapie und sofortigen medizinischen Betreuung zum Schutz der Gesundheit der Einzelnen, der normalen Entwicklung bei Kindern und Verhinderung der Übertragung. Ein Beispiel ist die Mutter-Kind-Übertragung, die bei adäquater und kontinuierlicher Betreuung fast vollständig verhindert werden kann.

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (**dagnä e.V.**), die Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (**PAAD e.V.**) und die Deutsche AIDS Gesellschaft (**DAIG e.V.**) sehen den erhöhten Versorgungsbedarf dieser vulnerablen Patientengruppen und stehen mit ihrer Kompetenz und einem langjährig etablierten, flächendeckenden Netzwerk von infektiologischen Schwerpunktpraxen und Ambulanzen zur Verfügung.

Zur Vermeidung schwerer Verläufe und zur Sicherstellung der kontinuierlichen medizinischen Betreuung muss eine zeitnahe und vor allem unbürokratische Überführung dieser Menschen in die Regelversorgung erfolgen.

Eine weitere Koordination und Absprache ist über die Geschäftsstelle der dagnä e. V. kurzfristig möglich.

23

Aber die Integration in das Gesundheitssystem läuft nicht von alleine

- Einreise ohne Visum möglich
- Unterbringung häufig bei Privatpersonen
- Kontakt mit dem Medizinsystem ohne Kostenregelung
- Behörden wieder einmal überfordert und meist nicht proaktiv tätig
- Medizinische Hotline zum Sozialamt wäre hilfreich
- Arbeitskreise und politische Kontakte aktivieren!

24