



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C

UPDATE 2024

HERAUSGEBER:

Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V.

UNTER MITARBEIT VON

P. BUGGISCH
H. HINRICHSEN
D. HÜPPE
S. MAUSS
J. PETERSEN
K.G. SIMON

Stand: Februar 2024

Vorwort zum praktischen Gebrauch

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat nach Zulassung hocheffektiver direkt antiviral wirksamer Substanzen (DAAs) seit Januar 2014 bis August 2017 mit unterschiedlichen Angriffspunkten im viralen Replikationszyklus dazu geführt, dass heute fast alle Patienten mit chronischer Hepatitis C geheilt werden können. Dies gelingt bei gleichzeitig kürzerer Therapiedauer und nebenwirkungsarmer Behandlung. Interferon ist nicht mehr erforderlich, Ribavirin wird nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Trotz deutlicher Preissenkungen der DAA-Therapie im Vergleich zu 2014 spielt die Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots weiter eine Rolle.

In diesem Update haben erfahrene Therapeuten auf dem Gebiet der Hepatitis C auf Einladung und Initiative des Berufsverbandes Niedergelassener Gastroenterologen e.V. (bng) den aktuellen Stand der Therapie und das Behandlungsmanagement zusammengefasst.

Das Update soll dem klinisch tätigen Arzt in Praxis und Klinik eine praktische Hilfe bei seiner täglichen Arbeit mit Hepatitis C - Patienten sein. Dieses Update versteht sich explizit nicht als Konkurrenz zur bestehenden Leitlinie der DGVS, sondern bemüht sich insbesondere, neben kurzer und verständlicher praktischer Hilfe für die täglichen Therapiefragen auch Aspekte wie Wirtschaftlichkeitsgebot, Struktur- und Rabattverträge zu beleuchten, um den behandelnden Kolleginnen und Kollegen Orientierung und zusätzliche Sicherheit zu geben. Für ausführlichere medizinische Informationen wird auf die S3-Leitlinie der DGVS verwiesen (*siehe „Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C“, Stand 11/2020, Veröffentlichung online unter www.DGVS.de*).

Die hier empfohlenen Dosierungen und die Therapiedauer sind aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und klinischer Erfahrungen zusammengestellt und entsprechen der Meinung der Autoren, basierend auf dem Wissensstand vom Dezember 2023. Die Empfehlungen können von den Fachinformationen der Präparate abweichen.

Inhalt

- Gesundheitspolitik – Strukturverträge, Verordnungssicherheit der HCV-Therapie
- Wer sollte therapiert werden und Basisdiagnostik

Therapie:

- Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 ohne Leberzirrhose
- Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 mit Leberzirrhose
- Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 mit dekompensierter Leberzirrhose Child B/C Meld < 19

Sonderfälle:

- Therapie der Hepatitis C bei HIV-, HBV- oder HBV/HDV-Koinfektion und akute Hepatitis C
- Re-Therapie, Therapie bei Reinfektion
- Einsatz von Ribavirin in der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C
- Therapie bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz

Was passiert nach Ende der Therapie:

- Was muss nach SVR12 beachtet werden – Reinfektion und Zirrhose

Gesundheitspolitik - Strukturverträge, Verordnungssicherheit der HCV-Therapie

Der Fortschritt der antiviralen Behandlung der Hepatitis C hat durch die kurzfristige deutliche Kostensteigerung im Gesundheitssystem 2014 und 2015 erhebliche Aufmerksamkeit erzielt. Dies betrifft alle Beteiligten, v.a. die Kostenträger, die Patienten, die Ärzteschaft, aber auch die Politik. Insbesondere die initiale Diskussion um Regressmöglichkeiten hat viele Ärzte verunsichert.

Aufgrund der besseren Verträglichkeit der neuen Therapien (Direct Acting Antivirals = DAA) können mittlerweile > 95% der behandelten Patienten geheilt werden, was einen sehr großen medizinischen Fortschritt bedeutet. Zusammen mit den gestiegenen Kosten je Therapie führte die Mengenausweitung der behandelten Patienten 2015 zunächst zu einem deutlichen Kostenanstieg.

Dies hat sich jedoch inzwischen geändert. Nach aktuellen Daten aus dem GKV-System waren die Kosten der HCV-Therapie ab 2016 kontinuierlich rückläufig durch Abnahme der behandelten Patienten und auch der Preissenkung der DAA-Therapie.

Die geschätzte Zahl bisher unbehandelter Patienten in Deutschland beträgt aktuell etwa 200.000 Personen. Die Zahl ist ungenau, weil die Infektionszahlen trotz Verbesserung des Screenings durch Implementierung des Check-Up 35 seit 1.10.2021 v.a. durch Migration nach Deutschland schwierig genau zu ermitteln sind.

Das Portfolio der antiviralen Substanzen zur Therapie der Hepatitis C ist seit der letzten Zulassung einer DAA-Kombination in Deutschland am 1.8.2017 komplett. Bei Sofosbuvir, Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir und Glecaprevir/Pibrentasvir sind mittlerweile weitere gewichtsadaptierte niedrigere Dosierungen zugelassen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Weitere Zulassungen neuer Substanzkombinationen sind in den nächsten Jahren nicht mehr zu erwarten.

Aufklärung und Dokumentation

Ärztliche Behandlungsmaßnahmen unterliegen grundsätzlich der Pflicht zur Aufklärung. Deshalb muss die Aufklärung zur antiviralen Therapie bei Hepatitis C in einem persönlichen Gespräch zwischen Arzt und Patient erfolgen und sollte in der Patientenakte dokumentiert werden. Auf die Therapietreue des Patienten sollte geachtet werden. Die Diagnose chronische Hepatitis C (ICD B18.2G) ist unbedingt bei jedem Behandlungsfall zu dokumentieren, da eine fehlende Diagnose einen Arzneimittel-Regress aus formalen Gründen rechtfertigt und nicht mehr „rückwirkend heilbar“ ist.

Um eine regelhafte Überprüfung „von Amts wegen“ durch die gemeinsame Prüfstelle der regionalen Krankenkassen in Bereichen ohne Sonderziffer zu vermeiden, hat die kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) im Oktober 2014 eine Vereinbarung mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen verhandelt, die für die direkt antiviralen Medikamente eine bundesweite Sonderziffer (90904) vorsieht. Dies unterbindet den Automatismus der Regelfallprüfung, verhindert aber nicht die Richtgrößenprüfung im Einzelfall.

Die Ausstellung der Rezepte wird in der Regel automatisch in der Praxis-EDV abgelegt. Dies ist besonders wichtig, falls Patienten angeben, ein Rezept verloren zu haben. In diesem Fall wird empfohlen sich vor Ausstellung eines neuen Rezeptes den Verlust vom Patienten schriftlich bestätigen zu lassen.

HCV-Verträge KV/AOK in Deutschland (Versorgungsverträge/ Strukturvertrag)

Strukturverträge mit den gesetzlichen Krankenkassen verbinden die Verbesserung der Behandlungsqualität der Hepatitis C durch spezialisierte Ärzte mit extrabudgetärer Honorierung der Betreuung und einer erhöhten Regresssicherheit als Vorteil für den vertragskonform behandelnden Arzt.

Erfreulicherweise werden der Strukturvertrag in der KV-Nordrhein (KVNo) mit der AOK Rheinland/Hamburg (§73a SGB V) (5) seit dem 01.11.2014 und die AOK-Strukturverträge auch in den KV-Bereichen: Niedersachsen, Berlin, Sachsen-Anhalt, Hamburg aktuell weiter fortgesetzt (Stand 12/23).

Zusätzlich gibt es 2 Versorgungsverträge (§73c SGB V) in der KV-Hessen und der KV-Baden-Württemberg (BW) mit der regionalen AOK, in BW als Rahmenvertrag auch mit weiteren Kassen. In der KVWL wurde mit der Barmer GEK ein Vertrag gemäß §140 SGB V abgeschlossen, inzwischen aber wieder gekündigt.

Rabattverträge

Rabattverträge werden zwischen den Pharmaunternehmen und den Krankenkassen nach §129 SGB V abgeschlossen. Der bng steht auf dem Standpunkt, dass Rabattverträge aufgrund der fehlenden Transparenz der Ergebnisse für den behandelnden Arzt nicht entscheidungsrelevant für eine wirtschaftliche Verordnung sein können. Maßgeblich kann nur der öffentlich einsehbare Apothekenverkaufspreis aus der Lauer Taxe sein. Dieser ist Grundlage zur Berechnung einer wirtschaftlichen Verordnung.

Inzwischen haben allerdings alle größeren Kassen durch Mitteilungsschreiben die von Ihnen präferierten Therapieregime mitgeteilt. Auf dieser Grundlage können die Rabattverträge in die Therapieentscheidung des Arztes mit einfließen.

Berücksichtigung: Zulassung, Leitlinie, G-BA-Beschluss

Nach Zulassung eines neuen Arzneimittels durch die EMA und Verfügbarkeit in Deutschland ist bis zur frühen Nutzenbewertung durch den G-BA, die nach 6 Monaten erfolgt, eine zulassungskonforme Verordnung mit guter Dokumentation der individuellen Indikationsstellung ausreichend. Die begleitende Diagnostik und Therapie sollte darüber hinaus an Praxisempfehlungen oder Leitlinien orientiert sein.

Der in der antiviralen Therapie der Hepatitis C erfahrene Behandler gewährleistet, dass Risiko und Nebenwirkungen minimiert und der Patient eine kosteneffektive Therapie angepasst an den neuesten Stand der Wissenschaft in Deutschland erhalten kann und gleichzeitig die Wirtschaftlichkeit gewahrt bleibt.

Dass in Deutschland durch eine Vielzahl von Ärzten in der Niederlassung und den Klinikambulanzen erfolgreich und kostenbewusst behandelt wird, zeigen die Publikationen des seit November 2014 unter Schirmherrschaft der deutschen Leberstiftung und des bng durchgeführten Deutschen Hepatitis C Register (DHC-R). Die Ausheilungsrate der Hepatitis C beträgt in der Gesamtkohorte 97% (SVR12, per protocol).

Wir sind davon überzeugt, dass

- die strikte Einhaltung des Zulassungslabells
- die Anwendung der deutschen Leitlinien
- die Berücksichtigung der G-BA-Entscheidung
- die Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebotes unter Berücksichtigung des Apothekenabgabepreises

einen optimalen Regresschutz darstellt. Einzelfallprüfungen auf Wirtschaftlichkeit auf Antrag der GKV sind dennoch möglich.

Wirtschaftlichkeit

Die neuen antiviralen Medikamente ermöglichen eine hocheffektive Therapie. Es gibt es in Deutschland keine Empfehlung zur Priorisierung der Therapie. Grundsätzlich kann jeder chronisch infizierte Patient behandelt werden. Nach §12 SGB V gilt eine vertragsärztliche Leistung dann als wirtschaftlich, wenn sie ausreichend und zweckmäßig ist und außerdem das Maß des Notwendigen nicht überschreitet. Das bedeutet, dass Ärzte bei mehreren Therapieoptionen, die gleich geeignet sind, die günstigere Therapie wählen sollten (siehe Tabelle 1, Stand 31.12.23).

	Preis für 4 Wochen	Preis für 8 Wochen	Preis für 12 Wochen
SOVALDI®	14.349 €		43.047 €
HARVONI®	14.995 €	29.990 €	44.985 €
EPCLUSA®	9.997 €		29.991 €
ZEPATIER®	8.667 €		26.001 €
VOSEVI®	20.033 €	40.066 €	60.099 €
MAVIRET®	14.995 €	29.990 €	43.851 €

Tabelle 1 (Stand 31.12.23 Lauertaxe Originalpräparate/ kurzfristige Aktualisierungen in der online-Version)

Eine gute Dokumentation der Indikationsstellung, in der darauf geachtet wird, dass diese zulassungs- und leitlinienkonform und nach Vorliegen der Nutzenbewertung des G-BA auch diese einbeziehend erfolgt, ist sehr zu empfehlen. In besonderen Situationen, z.B. einer Re-Therapie bei Relapse nach DAA-Therapieversagen oder vorzeitigem Abbruch einer Therapie auf Grund von mangelnder Compliance des Patienten sollten diese Sachverhalte in der Patientenakte eindeutig dokumentiert werden.

In komplizierteren oder vom Regelfall abweichenden Therapieentscheidungen ist es empfehlenswert, zusätzlich eine Zweitmeinung eines erfahrenen Arztes einzuholen und die medizinische Begründung festzuhalten, um bei Überprüfungen im Einzelfall vorbereitet zu sein.

Wer sollte therapiert werden und Basisdiagnostik

Wer sollte therapiert werden?

Behandlungsindikation ist der Nachweis der HCV-RNA, also das Vorliegen der viralen Infektion. Der Nachweis einer Leberfibrose oder Leberentzündung ist nicht erforderlich. Für die Behandlung mit direkt antiviralen Medikamenten ist bisher der Nachweis einer chronischen Infektion, d.h. mindestens 6 Monate erforderlich. In den Leitlinien der europäischen Fachgesellschaft EASL wird dieser Zeitrahmen durch eine biologische Plausibilität einer chronischen Infektion ersetzt. Dies soll einen rascheren Therapiestart ermöglichen. Dadurch soll der Verlust von Patienten während der Wartezeit bei Erstdiagnosen reduziert werden. Die akute Hepatitis C stellt eine spezielle Indikation dar (siehe späteres Kapitel).

Die Bundesregierung (April 2016) teilt das Programm der WHO, die chronische Hepatitis C bis 2030 zu eradizieren. Somit ist prinzipiell jeder Patient mit einer chronischen Hepatitis C ein Kandidat für eine Behandlung. Dennoch sollte die Behandlungsentscheidung im Einzelfall jeweils genau überprüft und mit den Patienten ausführlich diskutiert werden.

Gründe gegen eine Therapie zum Entscheidungszeitpunkt könnten sein:

- mangelnde Therapietreue
- ein unkontrollierter Alkoholkonsum
- eine deutlich reduzierte Lebenserwartung durch Begleiterkrankungen
- eine Ablehnung der Behandlung durch den Patienten

Gründe, die dafür sprechen, den Patienten eher zur Therapie zu motivieren und eine baldige Therapie zu initiieren wären z.B.:

- Anhaltspunkte für eine fortgeschrittene Fibrose
- erhöhtes Progressionsrisiko (z.B. HIV-koinfizierte Patienten)
- extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C
- Komorbiditäten, die potentiell mit der HCV in Verbindung gebracht werden können
- Tätigkeit in medizinischen/pflegerischen Berufen
- erhöhtes Transmissionsrisiko (z.B. intermittierender Drogengebrauch, Homosexualität, Prostitution)
- erhöhtes Transmissionsrisiko durch medizinische Massnahmen (Dialyse, invasive Pflegebedürftigkeit)

Eine Substitutionstherapie bei Drogengebrauchern ist kein Grund, eine Therapie zu verweigern. Die Studienlage zeigt auch für diese Patientengruppe sehr gute Therapieergebnisse mit bisher akzeptablen Reinfektionsraten, selbst bei dem Nachweis von Beikonsum.

Ein fortgeschrittenes Lebensalter ist ebenfalls kein Argument gegen eine Therapie (eine definierte Altersgrenze existiert nicht), allerdings sollte die vermutete Lebenserwartung und der zu erwartende Vorteil für den Patienten im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Wenn möglich, sollte die Entscheidung zusammen mit dem Patienten getroffen werden. Der Patientenwunsch sollte in die Entscheidung mit einbezogen werden.

Eine fortgeschrittene Leberfibrose oder Zirrhose sind wichtige Gründe für eine zeitnahe Therapie. Bei der dekompensierten Zirrhose kann durch eine erfolgreiche Therapie allerdings bei einem größeren Teil der Patienten keine wesentliche Rückbildung der Leberzirrhose und deren Folgen bewirkt werden. Als möglicher Cut off wird ein MELD-Score von etwa 18 oder Child B diskutiert. Bei diesen Patienten wäre eine primäre Lebertransplantation mit anschließender Therapie der HCV-Infektion wahrscheinlich der bessere Weg. Die Entscheidung sollte jedoch immer in Absprache mit einem erfahrenen (Transplantations-) Zentrum getroffen werden. Bei fehlender Transplantationsmöglichkeit kann auch bei fortgeschrittener Zirrhose im Einzelfall die Behandlung sinnvoll sein.

Zahlreiche extrahepatische Erkrankungen werden mit der Hepatitis C in Verbindung gebracht, dazu zählen:

- Rheumatologische Erkrankungen wie z.B. Kryoglobulinämie
- Psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Depressionen, Fatigue etc.
- Dermatologische Erkrankungen wie z.B. Lichen ruber planus, Porphyria cutanea tarda
- Hämatologische Erkrankungen wie z.B. NHL oder Immunthrombopenie
- Endokrine Erkrankungen wie z.B. Hashimoto-Thyreoiditis oder Diabetes mellitus

Diese Begleiterkrankungen können durch eine erfolgreiche HCV-Therapie zumindest teilweise gebessert werden und stellen einen zusätzlichen Grund für eine Behandlung dar.

Basisdiagnostik vor geplanter Therapie

Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese sollte die Einschätzung der zu erwartenden Therapietreue und Risikofaktoren sowie die Erkennung möglicher Begleiterkrankungen mit einschließen. Ebenso sollte die Begleitmedikation zur Einschätzung von möglichen Arzneimittelinteraktionen erhoben werden.

Sonographie

Wenn möglich sollte eine abdominelle Sonographie vor Therapiebeginn erfolgen u.a. um einen fortgeschrittenen Leberschaden, eine portale Hypertension oder ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) auszuschließen.

Nicht invasive Messung des Fibrosestadiums

Ein FIBROSCAN oder andere nicht invasive Verfahren zur Fibroseinschätzung (z.B. ARFI, FIB4) können ergänzend sinnvoll sein, sind aber keine Voraussetzung für die Entscheidung zur Therapie.

FIB4 kann das Labor automatisch berechnen $\text{Alter} \times \text{GOT} : \text{Thrombozytenzahl} \times \sqrt{\text{GPT}}$.

bei männlichen Patienten ist die Norm $\leq 1,3$

Bei einem FIB4-Score $< 1,30$ wird ein niedrigeres Risiko für eine Leberfibrose angenommen. Bei einem grenzwertigen Ausfall des FIB4-Scores zwischen 1,31-3,25 (Patient > 65 Jahre: 2,0-3,25) wird eine transiente Elastographie (TE) z.B. FibroScan® der Leber empfohlen. Werte des FIB4-Scores $> 3,25$ zeigen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine fortgeschrittene Fibrose an.

bei weiblichen Patienten ist die Norm ≤ 2

Bei einem FIB4-Score $< 2,0$ bei Patienten mit 65 Jahren und älter wird ein niedrigeres Risiko für eine Leberfibrose angenommen. Bei einem grenzwertigen Ausfall des FIB4-Scores zwischen 1,31-3,25 (Patient > 65 Jahre: 2,0-3,25) wird eine transiente Elastographie (TE) z.B. FibroScan® der Leber empfohlen. Werte des FIB4-Scores $> 3,25$ zeigen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine fortgeschrittene Fibrose an.

Leberbiopsie

Eine Leberbiopsie ist keine Voraussetzung für die HCV-Therapie.

Labor

Folgende Laborwerte sollten mindestens vorliegen, weitere können in einzelnen Fällen sinnvoll sein:

- Anti-HCV
- HCV-RNA
- HCV-Genotypisierung (optional, vor allem bei Reinfektionsrisiko oder zur Planung des Einsatzes von Elbasvir/Grazoprevir bei HCV Genotyp 1b)
- HBsAg, anti-HBs mit Titer, Anti-HBc
- Anti-HAV
- HIV-Serologie
- GOT, GPT, GGT, AP
- Bilirubin, INR, Albumin, Cholinesterase
- Ferritin
- Kreatinin
- Hb, Leukozyten, Thrombozyten
- Cholesterin, Triglyceride
- AFP

Untersuchungen während der Therapie

Die HCV-RNA unter der Behandlung kann auch zur Überprüfung der Adhärenz genutzt werden. Der Therapieerfolg sollte 12 Wochen nach Ende der Therapie überprüft werden. Er kann außerdem zum Ende der Therapie und 24 Wochen nach dem Therapieende kontrolliert werden.

Untersuchungen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose / Leberzirrhose

Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose sollte das Monitoring (Labor) während der Therapie umfassender sein und insbesondere auch eine lebenslange Nachsorge nach Ende der Therapie (alle 6 Monate Sonographie, Basislabor, fakultativ AFP) mit einbeziehen.

Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 ohne Leberzirrhose

Die Einführung der pangenotypischen Regime hat die Behandlung der chronischen Hepatitis C verändert und vereinfacht. Der HCV-Genotyp wird dadurch weniger wichtig und in den Vordergrund tritt verstärkt das Ausmaß der Leberfibrose. Durch den generellen Einsatz der interferonfreien Therapie hat sich die Patientendemographie zu dem deutlich verändert. Vortherapierte Patienten sind deutlich seltener geworden, da diese in aller Regel erfolgreich retherapiert wurden. Patienten mit Lebertransplantation, auf der Transplantationsliste und Begleiterkrankung wie Niereninsuffizienz oder HIV-Koinfektion sind, da bereits in medizinischer Betreuung, in der Regel ebenfalls erfolgreich behandelt worden. Dadurch stellen nicht vortherapierte Patienten die große Mehrzahl der aktuellen Patienten. Der Anteil der Patienten mit Leberzirrhose erscheint ebenfalls rückläufig, ist aber nicht zu vernachlässigen, da dadurch Therapiewahl und Nachsorge entscheidend beeinflusst werden.

Das Ausmaß der Leberfibrose ist ein zentrales Entscheidungskriterium für die Wahl der HCV-Therapie und der Nachsorge erfolgreich therapierter Patienten. Eine Leberzirrhose wird in spezialisierten Zentren in der Regel mittels nichtinvasiver Elastographie durch den Fibroscan oder ARFI abgeklärt. Alternativ können auch serologische Fibrosealgorithmen wie der APRI (GPT: Thrombozytenzahl 109/l, <1,0 Leberzirrhose unwahrscheinlich, >2,0 Leberzirrhose wahrscheinlich), FIB4-Score oder kommerzielle Tests wie der Fibrotest eingesetzt werden. Auch eine reduzierte Thrombozytenzahl (<100.000/ μ l) und eine eingeschränkte Lebersynthese (Albumin, Quick/INR) sprechen für eine fortgeschrittene Leberzirrhose. Sonographie (Leberparenchym und -kontur, Umgehungskreisläufe, Splenomegalie, Ascites) und die Anamnese (Ascites, Varizenblutung, Enzephalopathie) können Hinweise auf eine kompensierte oder dekomensierte Leberzirrhose geben. Bezüglich der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose wird auf das Folgekapitel verwiesen.

Ist eine Leberzirrhose unwahrscheinlich, sind weitere wichtige Parameter die Nierenfunktion und zur Feinabstimmung der HCV-Therapie auch der HCV-Genotyp. Die Höhe der HCV-RNA ist für die Entscheidung der Therapiewahl in den Hintergrund getreten.

Die Standardtherapie des nicht zirrhotischen Hepatitis C Patienten ohne eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion besteht aus entweder Glecaprevir / Pibrentasvir über 8 Wochen oder Sofosbuvir / Velpatasvir über 12 Wochen. Eine erfolglose Vortherapie mit Interferon +/- Ribavirin ändert dieses Vorgehen mit Ausnahme des Genotyp 3 nicht.

Aufgrund von ökonomischen Erwägungen kann bei gleicher Wirksamkeit bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 1b auch der Einsatz von Elbasvir/Grazoprevir mit einer Therapiedauer von 12 Wochen gewählt werden.

Therapieregime	Dauer (in Wochen)
VEL + SOF (EPCLUSA®)	12
GLE + PIB (MAVIRET®)	8
GZR + EBR (1b) (ZEPATIER®)	12

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ist derzeit keine Erstlinientherapie, sondern der Behandlung von Patienten mit einem Therapieversagen eines direkt antiviralen Regimes vorbehalten.

Kommentar

Alle Therapien erreichen für diese Patientengruppe ohne Zirrhose Heilungsraten >95%. Es existieren keine head-to-head Studien für diese neuen DAAs. Von daher ist die Effektivität dieser Substanzen als gleichwertig zu betrachten.

Bei mehreren gleichwertigen Therapiemöglichkeiten sollten somit zusätzliche Aspekte zur Differenzierung der einzelnen Therapiemöglichkeiten herangezogen werden:

- die Therapiedauer,
- die einmalige oder mehrmalige tägliche Tabletteneinnahme sowie Tablettenmenge,
- der Preis.

Therapie der Chronischen Hepatitis C, Genotyp 1-6 bei Patienten mit Leberzirrhose

Bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit einer Leberzirrhose muss unterschieden werden, ob eine kompensierte oder eine dekompenzierte Leberzirrhose vorliegt. Während die Unterscheidung zwischen nicht zirrhotischer Leber und einer kompensierten Zirrhose nicht immer einfach ist, ist die Dekompensation der Leber klinisch, sonographisch und laborchemisch eindeutig zu erfassen (Child-Pugh B+C).

In den nächsten Abschnitten werden daher nur Therapieregime für Patienten mit kompensierter Zirrhose vorgeschlagen.

Genotyp 1-6 mit kompensierter Zirrhose (therapienaiv)

Therapieregime	Dauer (in Wochen)
VEL + SOF (EPCLUSA®)	12
GZR + EBR (nur 1b) (ZEPATIER®)	12
GLE + PIB (MAVIRET®)	8

Liegt ein Therapieversagen auf eine Behandlung mit 2 DAAs vor, sollte dem Patienten eine Retherapie mit einer Kombination aus Voxilaprevir + Velpatasvir + Sofosbuvir (Vosevi®) angeboten werden.

Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (in Wochen)
VEL + SOF ¹ (EPCLUSA®)	12
GLE + PIB (therapie-naiv) (MAVIRET®)	8
GLE + PIB (therapie-erfahren) (MAVIRET®)	16

TE, (therapie-erfahren = Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV oder Sofosbuvir + RBV);

¹ Bei Vorliegen von präexistenten NS5A Resistenzen (im Wesentlichen Y93H) sind reduzierte SVR-Raten zu erwarten (VEL/SOF 84%). Die SVR-Raten waren ebenfalls bei therapie-erfahrenen Patienten und bei Patienten mit Zirrhose leicht erniedrigt. In diesen Fällen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

Der weiterhin am schwierigsten zu behandelnde Patient ist der Patient mit Genotyp 3 und Leberzirrhose. Liegt schon eine komplette, aber kompensierte Leberzirrhose vor, so reduziert sich die Heilungsrate mit Velpatasvir + Sofosbuvir (ohne Ribavirin) auf 91% versus 97% ohne Zirrhose. Die Kombination aus Glecaprevir + Pibrentasvir stellt eine aktuelle Therapiealternative dar. Bei therapienaiven Patienten wurde eine Heilungsrate von 95,2% bei einer Therapiedauer von 8 Wochen versus 97,5% bei 12 Wochen erreicht. Bei therapieerfahrenen Patienten wurde nur eine Therapiedauer von 16 Wochen untersucht, hier konnte eine Heilungsrate von 96% erreicht werden.

Liegt ein Therapieversagen auf eine Behandlung mit 2 DAAs vor, sollte dem Patienten eine Retherapie mit einer Kombination aus Voxilaprevir + Velpatasvir + Sofosbuvir (Vosevi®) angeboten werden.

Genotyp 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose

Die Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit einer Leberzirrhose bei den Genotypen 5 und 6 sind sehr limitiert. Daher wird entsprechend den Zulassungen und Empfehlungen der Leitlinie eine 12-wöchige Therapie Velpatasvir + Sofosbuvir oder 8/12 Wochen Glecaprevir + Pibrentasvir bei therapie-naiven/therapie-erfahrenen Patienten empfohlen. Individuell sollte über die zusätzliche Gabe von Ribavirin entschieden werden.

Therapie der chronischen Hepatitis C mit dekompensierter Leberzirrhose Child B/C

Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose B/C Meld-Score < 19 ist aktuell nur die pangenotypische Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir +/- Ribavirin über 12 Wochen aufgrund der Wirtschaftlichkeit noch relevant. Eine Behandlung dieser Patienten mit Regimen, die HCV-Proteaseinhibitoren enthalten, ist in der Regel kontraindiziert, da diese hepatisch eliminiert werden und akkumulieren können. Dadurch entfallen GLE/PIB, GZR/EBR und SOF/VEL/VOX.

Da die Behandlung mit Ribavirin bei diesem Patientenkontext schlechter vertragen wird, sollte der Einsatz und die Dosis von Ribavirin unter Berücksichtigung der GFR sorgfältig überdacht werden. Eine Startdosis von 800mg/d hat sich im klinischen Alltag bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und dekompensierter Leberzirrhose Child B/C Meld-Score < 19 bewährt.

Bei eingeschränkter GFR muss die Ribavirindosis unbedingt adaptiert werden! Unter Berücksichtigung der Laborwerte (Hb, Bilirubin) kann die Dosis im Verlauf gewichtsadaptiert titriert werden. Letztendlich ist nicht genau untersucht, welche minimale Ribavirindosis einen ausreichenden Vorteil bringt.

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose Child B und C sollten nur in spezialisierten Zentren unter Einbindung von Transplantationszentren behandelt werden, da in diesen Fällen eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung für oder gegen eine Therapie erfolgen muss. Besteht keine Transplantationsmöglichkeit (Alter, Patientenwunsch, Multimorbidität) sollte eine antivirale Therapie erfolgen, wohl wissend, dass bei einem MELD >19-23 der langfristige Nutzen der Behandlung nicht gesichert ist! Ein Zirrhoserückbau und eine Erholung der Leberfunktion sind dann nur in einzelnen Fällen zu erwarten.

Therapie bei HIV-, HBV- oder HBV/HDV-Koinfektion und akute Hepatitis C

Akute Hepatitis C

Die Behandlung der akuten Hepatitis C mit Interferon erzielte höhere Ausheilungsraten, als die der chronischen Hepatitis C. Durch die hohe Effektivität der DAA-Regime ist dieser Vorteil geschwunden. Die Mehrzahl der Patienten mit einer akuten Hepatitis C entwickelt einen chronischen Verlauf. Dies ist hoch wahrscheinlich, wenn bei zweimaliger HCV-RNA Messung im Abstand von mindestens 4 Wochen kein ausgeprägter Abfall der Virämie zu beobachten ist. In diesem Fall kann nach Expertenmeinung (siehe Leitlinie der EACS) insbesondere bei einem erhöhten Transmissionsrisiko eine frühzeitige Therapie analog zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingeleitet werden (Zulassung beachten!).

HIV-/HCV-Koinfektionen

Die Therapie der HIV/HCV-Koinfektion war im Interferonzeitalter weniger erfolgreich, als die der HCV-Monoinfektion und nach Einführung von Boceprevir und Telaprevir durch vermehrte Interaktionen gekennzeichnet. Dies hat sich durch die interferonfreien Therapieregime grundsätzlich geändert. Die Effektivität liegt im Bereich der Behandlung der HCV-Monoinfektion.

Dies bedeutet bei richtiger Wahl des DAA-Regime eine Elimination des HCV für über 90% der Patienten. Die Behandlung erfolgt deshalb in Analogie zur HCV-Monoinfektion. Eine Verlängerung oder Intensivierung der Therapie ist nicht erforderlich. Ein Einfluß niedrigerer CD4-Lymphozyten auf den Therapieerfolg ist nicht gesichert und stellt keine Kontraindikation für eine HCV-Therapie mehr dar.

Zu berücksichtigen sind im Wesentlichen derzeit Medikamentenwechselwirkungen insbesondere mit der antiretroviralen Therapie. Wegen niedrigerer DAA-Spiegel sind Kombinationen mit Efavirenz oder Nevirapin zu vermeiden. Rilpivirin, Dolutegravir, Raltegravir, Tenofovir, Abacavir, Lamivudin, Emtricitabin sind unproblematisch. Bei den HIV-Proteaseinhibitoren Darunavir (Glecaprevir/Pibrentasvir, Elbasvir/Grazoprevir) u. Atazanavir (Glecaprevir/Pibrentasvir, Elbasvir/Grazoprevir, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) ist der gemeinsame Einsatz mit den in Klammern stehenden DAA-Regimen nicht empfohlen. Elvitegravir/Cobicistat wird nicht zur gemeinsamen Anwendung mit DAA-Regimen empfohlen.

Wechselwirkungen mit weiteren Begleitmedikationen sollten im Vorfeld einer HCV-Therapie überprüft werden.

Dabei ist die Website der Universität Liverpool eine aktuelle und fundierte Informationsquelle: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>

HBV/HCV-Koinfektion

Im Falle einer simultanen Infektion mit HBV dominiert meist die HCV-Infektion, d.h. die HBV-Infektion ist niedrig replikativ. Mit Interferon konnte in Studien vor allem aus Asien beachtliche HBsAg-Serokonversionsraten erzielt werden. Die HCV-spezifischen DAA-Regime haben hingegen keinen direkten Effekt auf die HBV-Replikation. Die Elimination der HCV kann prinzipiell die Aktivierung der HBV-Infektion nach sich ziehen. In Einzelfällen wurden deutliche entzündliche Schübe nach Elimination des Hepatitis C Virus beschrieben. Aus diesem Grund sollte während der Therapie eine simultane Behandlung mit Entecavir oder Tenofovir erfolgen. Es wird eine engmaschige Kontrolle dieser Patienten nach Absetzen des HBV-Polymeraseinhibitors nach Abschluss der HCV-Therapie empfohlen.

HBV/HCV/HDV-Koinfektion

Ein therapeutisch unbefriedigendes Kapitel sind die Tripelinfektionen mit HCV und HBV/HDV, die vereinzelt insbesondere bei intravenösen Drogengebrauchern aus Rumänien oder dem Mittelmeerraum zu finden sind. Das HDV ist nur bedingt einer Interferon alfa Therapie zugänglich. Als weitere therapeutische Option steht Bulivirtide (Hepcludex™) zur Therapie der HDV-Infektion zur Verfügung. Der Effekt einer Eliminierung der HCV- Infektion ist bei diesen Patienten bisher unklar. Ein engmaschigeres Monitoring in Analogie zur HBV-Koinfektion wird empfohlen.

Re-Therapie, Therapie bei Reinfektion

Nach einem antiviralen Therapieversagen mit DAA sollte bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne dekompensierte Leberzirrhose eine Re-Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir über 12 Wochen erfolgen. Dies ist die einzige für die Retherapie eines DAA-Versagens von der EMA zugelassene Kombination.

Liegt eine Reinfektion nach erfolgreicher antiviraler Therapie vor, ist dieser Patient wie ein therapienaiver Patient zu behandeln.

Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min), normaler Leberfunktion oder kompensierter Leberzirrhose Child A

Glecaprevir/Pibrentasvir und Elbasvir/Grazoprevir werden, im Gegensatz zu den übrigen aktuell eingesetzten DAA-Regimen, rein hepatisch metabolisiert. Studien belegen die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit beider Therapieregime für niereninsuffiziente inklusive dialysepflichtige Patienten in der Standarddosierung. Somit ist bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz/Dialyse eine DAA-Therapie primär mit Glecaprevir/Pibrentasvir (pangenotypisch) oder Elbasvir/Grazoprevir (nur Genotyp 1b) empfohlen.

Was muss nach SVR12 beachtet werden? Reinfektion und Zirrhose

Die amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA stimmen darin überein, dass die SVR12 als Endpunkt von Studien mit dem Ziel der virologischen Heilung gilt. Eine weitere Kontrolle zu Woche 24 ist für Studien nicht mehr notwendig. Die späte Relapserate zwischen Woche 12 und Woche 24 ist zu vernachlässigen und beträgt in Studien maximal 1%. Die SVR-Raten bleiben in der großen Mehrheit der Patienten über 5 Jahre stabil. In den Untergruppen von Personen mit i.v. Drogengebrauch oder schwulen Männern mit HIV-Koinfektion kam es in Studien zu relevanten Reinfektionsraten, jedoch nur selten zu einem späten Relapse. Zur Detektion einer Reinfektion nach SVR12 rät die EASL derzeit dementsprechend zu jährlichen HCV-RNA Nachkontrollen nur noch in solchen Risikogruppen, nicht aber mehr bei allen geheilten Patienten.

Rückbildung von Fibrose oder Zirrhose nach Heilung von der Hepatitis C ?

Die Reversibilität von Fibrose ist in unterschiedlichsten Szenarien von Lebererkrankungen im Sinne eines „proof-of-principle“ nachgewiesen worden. Auch bei Hepatitis C Patienten kann es in der Leber nach SVR zur Inaktivierung, Seneszenz oder Apoptose hepatischer Sternzellen und Myofibroblasten, zu verstärkter Kollagenaseaktivität und Hepatozytenrepopulation und zu einem Remodeling von Mikrogefäßstrukturen kommen, was schließlich in einer Degradation extrazellulärer Matrix mündet und als Fibroseregression kenntlich wird.

Bislang gibt es allerdings nur wenige Daten von geheilten HCV Patienten mit gepaarten Leberbiopsien, um den Verlauf von Fibrose quantitativ genauer zu untersuchen. Aufgrund dieser spärlichen Daten scheint es sich bei einer Fibroseregression nach SVR nicht nur um einen sehr langsamen Prozess zu handeln, sondern auch um einen heterogenen, nicht uniformen Vorgang, der individuell bislang nur schwer prognostizierbar ist. Der Verlauf der Fibrose wird zudem durch andere Leber-assoziierte Komorbiditäten getriggert.

Inwieweit eine komplette Leberzirrhose nach SVR reversibel ist, bleibt vermutlich auch die nächsten Jahre umstritten. Trotz verschiedener Untersuchungstechniken sind die beobachteten Ergebnisse bislang heterogen: einer Regression einer Zirrhose in Einzelfällen steht häufig auch eine nicht erkennbare Veränderung bei anderen Patienten gegenüber. Doch scheint die mittlerweile übereinstimmende Meinung in der Literatur zu sein, dass in Einzelfällen eine Zirrhoseregression mit Verschwinden von micro-shunts, Reduktion von Kollagengehalt, und mit einem sogenannten Remodeling der Leber nach SVR möglich ist. Die große Mehrheit von Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose scheint jedoch keine wirkliche Regression zu zeigen. Die Elastographie der Leber (z.B. FibroScan©) kann Hinweise auf einen Fibrosrückbau in der Leber liefern.

Leber-assoziierte Morbidität und Mortalität in Patienten nach SVR – Zirrhose bleibt ein Problem

Nach einer virologischen Ausheilung der Hepatitis C sinkt das leberbedingte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht erfolgreich therapierten Patienten – allerdings trifft diese Beobachtung nur für Patienten ohne Zirrhose zu. Patienten mit Zirrhose zu Baseline weisen auch nach Heilung von der Hepatitis C ein weiterhin erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch Leberdekompensation, Blutungskomplikationen und hepatozelluläre Karzinome auf und sollen gezielt Nachsorge-Programmen zugeführt werden.

Derzeitige Nachsorge - Empfehlungen für Patienten nach SVR

Die EASL empfiehlt ein zeitlich unbegrenztes HCC-Screening mittels Abdomensonographie für Patienten mit Zirrhose und auch für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose, üblicherweise in sechsmonatlichen Intervallen, auch nach SVR. Die Rationale für dieses Screeningintervall liegt folgender Überlegungen zugrunde: Die mittlere Verdopplungszeit der Größe eines HCC liegt bei etwa 140-200 Tagen. Ein Screeningintervall von 12 Monaten würde die Sensitivität des Screenings um etwa 20% (von etwa 70% auf 50%) reduzieren. Die zusätzliche Bestimmung des Markers Alpha Fetoproteins (AFP) wird aufgrund der geringen Spezifität in den Leitlinien kritisch bewertet. Dennoch wird die AFP-Bestimmung vielerorts routinemäßig weiterhin durchgeführt, weil durch wiederholte Abnahmen in Einzelfällen doch eine Tumorentwicklung früher erkannt werden kann.

Risikofaktoren für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms aber auch der Leberdekompensation sind das Vorliegen einer Fettlebererkrankung (MAFLD), von Diabetes mellitus oder fortgesetztem regelmäßigem Alkoholkonsum.

Weitere Information:

Die S3 Leitlinie der DGVS zur Hepatitis C Virusinfektion findet sich unter:

<https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs>

Die Guidelines der EASL zur Hepatitis C Virusinfektion finden sich unter:

<https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/10/EASL-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>