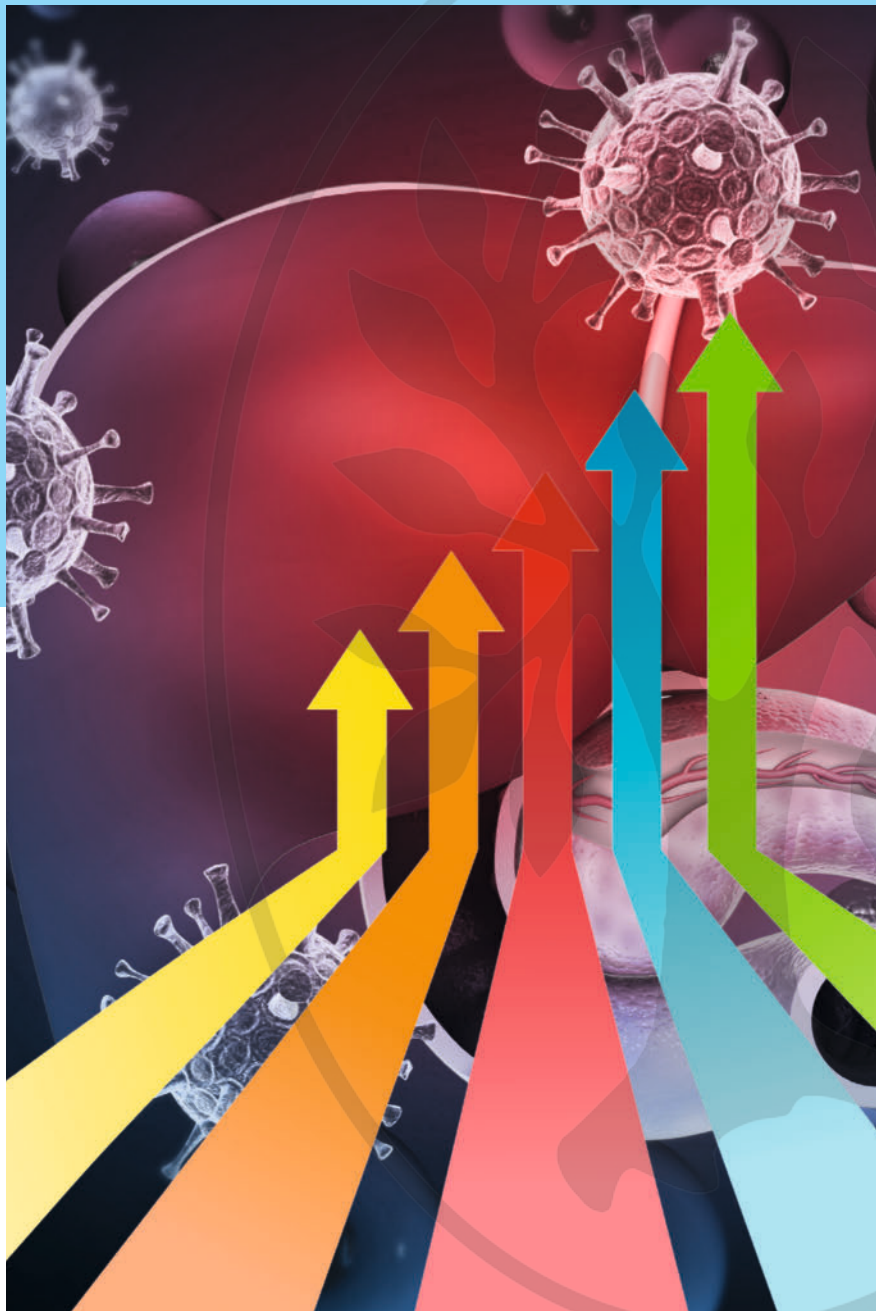


# Therapie Report

## spezial

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung



## Chronische Hepatitis C

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie

## Therapie Report Spezial

Chronische Hepatitis C  
Dezember 2020  
ISSN 2570-4591

Dieser Therapie Report Spezial ist den Zeitschriften Deutsche Medizinische Wochenschrift, Gastroenterologie up2date, Krankenhaushygiene up2date, Suchttherapie und Zeitschrift für Gastroenterologie beigelegt. Diese Ausgabe des Therapie Report Spezial entstand mit freundlicher Unterstützung der Gilead Sciences GmbH, Martinsried.

Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der Zeitschriften Deutsche Medizinische Wochenschrift, Gastroenterologie up2date, Krankenhaushygiene up2date, Suchttherapie und Zeitschrift für Gastroenterologie..

### Herausgeber

Prof. Dr. med. Johannes Vermehren  
Gastro-Praxis Wiesbaden  
medicum Facharztzentrum  
Langenbeckplatz 2, 65189 Wiesbaden  
E-Mail: vermehren@medicum-wiesbaden.de

### Für den Verlag

Joachim Ortleb, Lilian Seidt  
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

### redaktionelle Mitarbeit

Dr. Martina Reitz, KW medipoint, Bonn

### Vertrieb

Malik Zighmi  
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

### Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen  
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

### Titelbild

©Rasi/stock.adobe.com; rosifan19/stock.adobe.com

## Verlag

© 2020. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart  
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart  
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98  
www.thieme.de

## Druck

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG  
Gewerbering West 27  
39240 Calbe

## Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

## Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

## Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

## Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

# Therapie Report Spezial

2	Impressum
3	Editorial

4	<b>Chronische Hepatitis C</b>
11	Literatur



Prof. Dr. med.  
Johannes Vermehren,  
Wiesbaden

## Editorial

Seit Anfang 2020 steht die Eindämmung und Bekämpfung der Corona-Pandemie weltweit im Fokus. Gerade in diesem Kontext ist es von großer Bedeutung, auch andere potenziell lebensbedrohliche Infektionskrankheiten, wie die viralen Hepatiden und hier insbesondere die HCV-Infektion (HCV: Hepatitis-C-Virus), nicht aus dem Blick zu verlieren. Aktuelle Hochrechnungen zeigen, dass Deutschland unter unveränderten Voraussetzungen das ausgesprochene WHO-Ziel (WHO: World Health Organization) der HCV-Elimination bis zum Jahr 2030 nicht erreichen wird [1]. In diesem Zusammenhang hat die aktuelle Corona-Pandemie Auswirkungen auf die HCV-Behandlungskaskade und den Verlauf der Eliminierungsbestrebungen, denn gerade Risikogruppen, zu denen u. a. Drogengebrauchende, Substitutionspatienten und andere vulnerable Patientengruppen gehören, haben durch Einschränkungen des öffentlichen Lebens teilweise weniger Möglichkeiten HCV-Tests und Behandlungen in Anspruch zu nehmen.

In diesem Kontext kann es außerdem von großer Bedeutung sein, die Hepatitis-C-Therapien aktiv voranzutreiben. Aktuell warnt die Deutsche Leberhilfe vor der gefürchteten Komplikation einer chronischen Hepatitis, der Leberzirrhose, welche als Risikofaktor bei Covid-19 eingeschätzt wird. Jeder 3. von Covid-19 betroffene Patient mit einer Leberzirrhose verstarb [2]. Umso dringlicher ist es, die Diagnostik und Behandlung der Hepatitis C wieder verstärkt aufzunehmen.

Das Addendum zur S3-Leitlinie kommt in diesem Zusammenhang zum richtigen Zeitpunkt, denn es rückt die HCV-Risikogruppen in den Fokus der Behandlung und vereinfacht in vielen Fällen die Diagnose und Therapie. Insbesondere die Empfehlung zu einem früheren Therapiestart ermöglicht einen Schritt in Richtung einer schnellen und unkomplizierten „Test & Treat“-Strategie aufgrund des Wegfalls der 6-monatigen Wartezeit vor Behandlungsbeginn. Zudem weisen die Experten daraufhin, dass in Deutschland voraussichtlich im Jahr 2021 ein allgemeines HCV-Screening im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung zur Früherkennung von Krankheiten ab dem Alter von 18 bzw. 35 Jahren (Check-up 35) eingeführt werden soll.

Dank pangenotypischer und teils panfibrotischer Therapieregime mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (DAA) ist auch die Behandlung in Pandemiezeiten durch ein in den meisten Fällen geringes Monitoring möglich.

Jetzt heißt es, die neuen Möglichkeiten durch den vereinfachten Diagnose- und Therapiealgorithmus zu nutzen und gezielt gegen das Virus vorzugehen!

# Chronische Hepatitis C

## Aktuelle Empfehlungen zur Therapie

Herausgeber: Prof. Dr. med. Johannes Vermehren

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Einführung direkt antiviraler Arzneimittel (DAA) hat in der Vergangenheit zu einem großen Fortschritt in der Behandlung der chronischen HCV-Infektion (HCV: Hepatitis-C-Virus) geführt. Durch verschiedene Kombinationen der hoch wirksamen und nebenwirkungsarmen Wirkstoffe besteht heute die Möglichkeit, fast alle HCV-Patienten erfolgreich zu therapieren. Eine wichtige Neuerung dieses Addendums ist die Möglichkeit, auch bei einer HCV-Erstdiagnose in vielen Fällen nicht mehr die 6 Monate abwarten zu müssen, wenn die typische Konstellation für eine chronische Infektion vorliegt. Diese frühzeitige Therapie bedeutet eine enorme Vereinfachung für Behandler und Patienten. Das Risiko, Patienten durch unnötige Wartezeiten zu verlieren, kann hierdurch verringert werden.

Die Übertragung des HCV erfolgt parenteral durch Blutkontakt. Mögliche Übertragungswege sind Bluttransfusionen, Transplantate, Mutter-Kind-Transmission sowie kontaminierte Gegenstände (z. B. Hygieneartikel, Injektionsnadeln). Intravenöser Drogenkonsum stellt heute den wichtigsten Risikofaktor dar, da Konsumutensilien häufig geteilt werden. Weitere Risikofaktoren sind Sexpraktiken, bei denen es zu einem Blut-zu-Blut-Kontakt kommen kann, sowie unprofessionell gestochene Piercings und Tattoos.

### KOMMENTAR

2019 standen 64% aller in Deutschland diagnostizierten HCV-Infektionen, bei denen der Übertragungsweg bekannt war, in Zusammenhang mit intravenösem Drogenkonsum, darunter 2,9% in Haft. Sex zwischen Männern war in 6,1% der Fälle der wahrscheinliche Übertragungsweg und heterosexueller Sex mit einem HCV-infizierten Partner in 3,1% der Fälle. Bei 5,3% fand die Übertragung durch das Stechen von Piercings oder Tattoos statt. Bei 2,8% lag eine Wohngemeinschaft mit einem Virusträger vor, bei 1,8% eine berufliche Exposition (Patienten, Material). Die perinatale Übertragung lag bei 0,6% [3].

hilfe regelmäßige, gezielte Kurzinterventionen zur Übertragung von Infektionskrankheiten sowie die bedarfsorientierte Ausgabe von Konsumutensilien empfohlen. Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko sollten z. B. auch durch Sucht- oder Haftärzte regelmäßig auf Hepatitis C getestet und über das Testergebnis beratend aufgeklärt werden. Bei positivem Testergebnis und Prüfung der Therapieindikation kann eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Eine antivirale Therapie von Drogenkonsumenten sollte den aktuellen Drogenkonsum sowie somatische und psychiatrische Komorbiditäten berücksichtigen. Begünstigend für eine erfolgreiche Hepatitis-C-Therapie kann sich aufgrund der engen Patientenbindung eine Substitutionstherapie auswirken [4].

Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HCV-Infektion“ wurden die Empfehlungen gemäß dem aktuellen Stand der Forschung und Arzneimittelzulassungen angepasst. Pangenotypische DAA-Therapieregime ermöglichen eine vereinfachte Behandlung der HCV-Infektion bei unkomplizierten Patienten. Entsprechende Empfehlungen wurden in das Addendum aufgenommen [5].

### Therapieempfehlungen 11/2020

Im Anschluss an allgemeine Empfehlungen zur DAA-Therapie der chronischen Hepatitis C widmen sich die Therapieempfehlungen der initialen DAA-Therapie von fast allen Patienten (aufgeteilt in pangenotypische und

Als präventive Maßnahmen für die Hauptrisikogruppe, die intravenösen Drogenkonsumenten, wurden als Ergebnis der DRUCK-Studie [4] im Rahmen der Drogen-

## INDIKATION ZUR THERAPIE

Eine antivirale Behandlung sollte bei allen Patienten mit einer replikativen HCV-Infektion (HCV-RNA nachweisbar) erfolgen. Auch bei einer Erstdiagnose der HCV-Infektion kann sofort mit einer antiviralen Therapie begonnen werden, wenn die typische Konstellation für eine chronische Infektion vorliegt. Es handelt sich dabei immer um eine chronische Hepatitis C, wenn bei positiven HCV-Ak und nachweisbarer HCV-RNA bzw. HCV-core-Antigen klinisch und laborchemisch keine akute (ikterische) Hepatitis und anamnestisch und laborchemisch kein Risiko für eine Übertragung des Virus bzw. keine Evidenz für eine Serokonversion in den letzten 6 Monaten vorliegt. Erhöhte Transaminase-Werte und/oder ein Leberfibrose-Nachweis gelten nicht als notwendige Voraussetzung. Dringlich indiziert ist eine Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose. Unabhängig von der Krankheitsaktivität sind extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, die Elimination des Transmissionsrisikos, Ko-Infektionen mit HBV (Hepatitis-B-Virus) oder HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) und der Therapiewunsch des Patienten weitere Indikationen [5].

genotypspezifische Therapieregime) und gehen dann auf die Therapie besonderer Patientengruppen (z. B. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. Patienten mit Erfordernis einer Re-Therapie nach DAA-Therapieversagen) ein. Hinweise zur möglichen Notwendigkeit einer Resistenzanalyse, zu potenziellen Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen der DAA schließen sich an. Zuletzt werden Empfehlungen zur Überwachung der Therapie ausgesprochen.

## KOMMENTAR

Therapiestandard sind Kombinationstherapien mit oralen, Interferon-freien, direkt wirksamen DAA.

## DAA-Therapie

Zur Behandlung einer HCV-Infektion sind Interferon-freie Therapieregime einzusetzen. Liegt eine Ribavirin-Intoleranz vor oder ist mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen, sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt werden. Mit

Hepatitis B oder HIV ko-infizierte Patienten können wie mono-infizierte HCV-Patienten behandelt werden, jedoch ist zu beachten, dass in sehr seltenen Fällen durch eine DAA-Therapie eine HBV-Reaktivierung ausgelöst werden kann [6].

## DAA-Ersttherapie bei unkomplizierten Patienten

Die verschiedenen Therapieoptionen werden unterteilt in pangenotypische und ausschließlich für die Genotypen 1 und 4 empfohlene Regime. Die Zulassung pangenotypischer DAA-Regime vereinfacht die Therapie unkomplizierter HCV-Infektionen erheblich, da ohne Bestimmung des HCV-Genotyps direkt eine hocheffektive antivirale Therapie eingeleitet werden kann. Eine HCV-Genotypisierung ist für einige pangenotypische Therapieregime nur dann zur Differenzierung der Therapiedauer notwendig, wenn eine Leberzirrhose oder eine Vortherapie vorliegen. Ein zeitnaher Behandlungsbeginn ist insbesondere bei Suchtkranken sehr wichtig, da sich längere Wartezeiten negativ auf die Therapiebindung der Patienten auswirken.

## KOMMENTAR

Unkomplizierte Patienten haben

- keine Vortherapie mit einer Kombinationstherapie aus mehreren DAA,
- keine dekompensierte Leberzirrhose (Child B/C),
- keine fortgeschrittene Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min).

## Pangenotypische Therapieregime

Für eine pangenotypische Therapie DAA-naiver Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz werden die 2 Kombinationstherapien Velpatasvir plus Sofosbuvir und Glecaprevir plus Pibrentasvir gleichermaßen mit höchstem Empfehlungsgrad (A) genannt. Eine Übersicht über die verschiedenen empfohlenen Therapieregime mit diesen Wirkstoffkombinationen bietet

► **Tab. 1 auf der TherapieCard.**

## Velpatasvir plus Sofosbuvir

Velpatasvir ist ein NS5-Inhibitor (NS5: nonstructural protein 5) der 2. Generation und Sofosbuvir ist der einzige verfügbare nukleotidische NS5B-Polymerase-Inhibitor (NS5B: nonstructural protein 5B). Beide Substanzen haben eine hohe antivirale Aktivität und eine hohe bzw. sehr hohe Resistenzbarriere.

Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose kann ergänzend Ribavirin gegeben werden.

### Glecaprevir plus Pibrentasvir

Bei diesem Therapieregime ist ein NS3-Protease-Inhibitor (NS3: nonstructural protein 3) mit einem NS5A-Inhibitoren (NS5A: nonstructural protein 5A) kombiniert.

#### KOMMENTAR

Bei der Kombinationstherapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir wird über einen einheitlichen Zeitraum von 12 Wochen die Verabreichung bei Patienten mit einer HCV-Infektion unabhängig von einer Vortherapie und dem Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose empfohlen.

Abhängig von der Vortherapie, dem Genotyp und dem Fibrosegrad (Leberzirrhose) wird eine Therapieverkürzung auf eine 8-wöchige Behandlung mit Glecaprevir plus Pibrentasvir empfohlen (SVR-Raten [SVR: Sustained Virological Response] von 98 %). Für therapieerfahrene Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (Leberzirrhose) ist eine Therapie je nach Genotyp von 12 bzw. 16 Wochen erforderlich. Wie bereits erwähnt entscheiden HCV-Genotyp, der Leberstatus und eventuelle Vortherapien über die empfohlene Therapiedauer. Bei kompensierter Leberzirrhose sollen vortherapierte Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 2-, 4-, 6-Infektion über einen 12-wöchigen Zeitraum therapiert werden und vortherapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion über 16 Wochen.

### Genotypspezifische Therapieregime

Neben den pangenotypischen finden sich in dem Update der S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HCV-Infektion“ auch noch Empfehlungen zur genotypspezifischen Therapie DAA-naiver Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder 4-Infektion ohne dekompenzierte Leberzirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz. Für diese Patientengruppe werden die 2 Kombinationstherapien Ledipasvir plus Sofosbuvir und Grazoprevir plus Elbasvir gleichermaßen mit höchstem Empfehlungsgrad (A) genannt. Im Fall von Grazoprevir plus Elbasvir muss zudem der HCV-Subtyp sowie die Viruslast mitberücksichtigt werden. Dabei sollten der Vortherapiestatus, die Komedikation, eventuelle Komorbiditäten und möglicherweise vorhandene virale Resistenzen berücksichtigt werden. Eine Übersicht über die verschiedenen empfohlenen Therapieregime mit diesen Wirkstoffkombinationen bietet ► **Tab. 2 auf der TherapieCard.**

### Ledipasvir plus Sofosbuvir

Die Therapie mit der Fixkombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir wird für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder 4-Infektion für einen Zeitraum über 12 Wochen empfohlen. Bei einer Ersttherapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Leberzirrhose und mit einer Ausgangsviruslast < 6 000 000 IU/ml sollte der Behandlungszeitraum auf 8 Wochen verkürzt werden. Für Patienten mit kompensierter Leberzirrhose sollten therapeutische Ansätze ohne die Notwendigkeit einer Therapieverlängerung bzw. einer Komedikation mit Ribavirin als Alternative evaluiert werden.

### Grazoprevir plus Elbasvir +/- Ribavirin

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion wird eine 12-wöchige Behandlung mit Grazoprevir und Elbasvir empfohlen. Da die aktuelle Datenlage nicht ausreichend ist und eine entsprechende Zulassung aussteht, wird eine Verkürzung des Therapiezeitraums auf 8 Wochen nicht empfohlen.

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wird ebenfalls eine 12-wöchige Behandlung mit Grazoprevir und Elbasvir als Standardtherapie empfohlen. Liegen bei diesen Patienten eine Ausgangsviruslast > 800 000 IU/ml und/oder NS5 A-Resistenzen vor, sollte eine zusätzliche Ribavirin-Medikation erfolgen und der Therapiezeitraum auf 16 Wochen verlängert bzw. alternative Therapieregime gewählt werden.

Bei Patienten mit einer vortherapierten HCV-Genotyp-4-Infektion sollte ebenfalls eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen und eine zusätzliche Behandlung mit Ribavirin erfolgen oder alternative Therapieregime genutzt werden.

#### KOMMENTAR

Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose sollten vorzugsweise in erfahrenen Zentren behandelt werden. Grundsätzlich ist bei dieser Patientengruppe die Indikation und Möglichkeit zu einer Lebertransplantation zu prüfen. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die meisten Patienten mit einem niedrigen bis mittleren MELD-Score (MELD: Model of End-stage Liver Disease) durch eine antivirale Therapie eine anhaltende Verbesserung der Leberfunktion erreichen können, während sich bei Patienten mit höheren MELD-Werten über 20 trotz einer Viruseradikation mehrheitlich keine ausreichende klinische Verbesserung einstellt.

## DAA-Ersttherapie bei besonderen Patientengruppen

### Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und eventueller Komorbiditäten sollen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose entweder mit Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin therapiert werden oder bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 eine Behandlung mit Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin erfolgen. Der Empfehlungsgrad für beide Therapieregime ist A. Ausdrücklich nicht empfohlen sind bei dekompensierter Leberzirrhose Behandlungsregime mit Protease-Inhibitoren.

#### Velpatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollten mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über einen 12-wöchigen Zeitraum und nur im Einzelfall über 24 Wochen behandelt werden. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 sollte die Behandlung möglichst mit Ribavirin erfolgen, während bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 4–6 bei eingeschränkter Verträglichkeit auch eine Therapie unter Verzicht auf Ribavirin möglich ist.

#### Ledipasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin

Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose und einer Infektion des HCV-Genotyps 1 oder 4 sollten über 12 Wochen mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin behandelt werden. Ist die Therapie mit Ribavirin kontraindiziert, kann eine Behandlung ausschließlich mit Ledipasvir plus Sofosbuvir erfolgen; der Behandlungszeitraum ist hierbei auf 24 Wochen auszuweiten.

### Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und eventueller Komorbiditäten sollen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min bzw. Dialyse) entweder einer Therapie mit Glecaprevir plus Pibrentasvir unterzogen werden (Empfehlungsgrad A) oder bei Vorliegen des HCV-Genotyps 1 oder 4 eine Behandlung mit Grazoprevir plus Elbasvir erhalten (Empfehlungsgrad B).

Stark empfohlen wird bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin eine Dosisanpassung entsprechend der GFR. Des Weiteren wird empfohlen, keine Therapieregime mit nukleotidischen Polymerase-Inhibitoren (Sofosbuvir) zu geben.

#### Glecaprevir plus Pibrentasvir

Aufgrund aktueller Studiendaten mit SVR-Raten von 98 % und guter Verträglichkeit über alle Genotypen wird für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eine Behandlung mit Glecaprevir und Pibrentasvir, gemäß der Behandlung von Patienten ohne Niereninsuffizienz, über einen Zeitraum von 8, 12 oder 16 Wochen empfohlen.

#### Grazoprevir plus Elbasvir +/- Ribavirin

Für Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 und einer schweren Niereninsuffizienz wird eine 12- bzw. 16-wöchige Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir äquivalent zu Patienten ohne Niereninsuffizienz empfohlen. Eine zusätzliche Medikation mit Ribavirin wäre lediglich bei Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion erforderlich. Da grundsätzlich auf eine Behandlung mit Ribavirin möglichst verzichtet werden soll und mit Glecaprevir plus Pibrentasvir eine Therapiealternative zur Verfügung steht, sollte diese bevorzugt eingesetzt werden.

## Re-Therapie bei DAA-Therapieversagen

Patienten, bei denen eine vorherige Therapie mit DAAs versagt hat, sollten unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und eventueller Komorbiditäten für 12 Wochen mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir behandelt werden.

Für ein Versagen dieser Kombinationstherapie liegen bisher keine Studiendaten vor. Eine anschließende Re-Therapie sollte nach virologischen Prinzipien auf Basis einer Resistenzanalyse durchgeführt werden, d. h. eine Multitarget-Therapie mit Wahl der DAA entsprechend vorhandener Resistenzen. Gegebenenfalls ist die Gabe von Ribavirin hinzuzunehmen und der Behandlungszeitraum von 12 auf 16–24 Wochen zu verlängern.

Virale Resistenzen sind je nach Substanzklasse und Substanz unterschiedlich lang nachweisbar (wenige Monate bis zu mehreren Jahren). Gegenüber dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir wurden RAV bisher nur in sehr wenigen Fällen nachgewiesen und scheinen nur wenige Wochen nach Therapieversagen nachweisbar zu sein, sodass dieser Wirkstoff zu meist bei Re-Therapien erneut eingesetzt werden kann.

**KOMMENTAR**

Bei etwa 80–90 % der Patienten mit einem Therapieversagen können resistenz-assoziierte Varianten (RAV) nachgewiesen werden. Um eine gezielte Re-Therapie vornehmen zu können, sollte daher zunächst eine Resistenztestung in einem darauf spezialisierten Labor erfolgen. Eine wiederholte Behandlung mit dem zuvor eingesetzten DAA-Therapieregime ohne Beachtung viraler Resistenzen ist nicht zu empfehlen.

### Versagen auf Kombinationstherapien mit DAA der 1. Generation sowie auf Velpatasvir/Sofosbuvir

Bei Patienten mit einem Therapieversagen auf eine Kombinationstherapie aus einem NS5 A-Inhibitor und Sofosbuvir und auf Nukleosid-freie Therapieregime mit DAA der 1. Generation wird als 12-wöchige Re-Therapie eine Kombination aus Voxilaprevir plus Velpatasvir und Sofosbuvir empfohlen. Eine zusätzliche Gabe von Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 ist möglich.

### Versagen auf Glecaprevir/Pibrentasvir oder Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir

Auf Basis virologischer Prinzipien kann nach erfolgter Resistenzanalyse eine 12–24-wöchige Re-Therapie erfolgen. Bei Versagen auf Glecaprevir/Pibrentasvir wird die Therapie mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin empfohlen. Bei Versagen auf Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir nennen die Leitlinien weitere Behandlungsmöglichkeiten, die außerhalb der Zulassung des Arzneimittels liegen. Diese Behandlungen sollten nur im Einzelfall erwogen werden und liegen ausschließlich im Ermessen des behandelnden Arztes.

### Resistenzanalysen

Eine generelle Resistenzbestimmung vor Einleitung einer antiviralen Therapie wird nicht empfohlen. Da für die meisten derzeit verfügbaren DAA-Kombinationstherapien keine große Relevanz prä-existierender Resistenzen nachgewiesen wurde, kann bei einer Ersttherapie, bis auf wenige Ausnahmen, auf eine Bestimmung von RAV verzichtet werden. Nach Versagen einer Erst-DAA-Therapie sollte jedoch eine Resistenzbestimmung erfolgen, um gezielt ein geeignetes Therapieregime für eine Re-Therapie auswählen zu können.

## Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen

Während der Behandlung mit DAA ist eine Empfängnisverhütung für Frauen und Männer notwendig, da DAA-Therapien in der Schwangerschaft nicht zugelassen sind. Ribavirin hat eine lange Halbwertszeit im Organismus, aus diesem Grund ist eine sichere Verhütung 6 Monate über das Behandlungsende hinaus erforderlich.

Die Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie ist mit

**KOMMENTAR**

Vor einer Ersttherapie mit DAA sollte eine virale Resistenzanalyse ausschließlich in folgenden Fällen erwogen werden:

- NS5A-Resistenzanalyse bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Viruslast > 800 000 IU/ml, bei denen eine 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir plus Elbasvir geplant ist.
- NS5A-Resistenzanalyse bei (vorbehandelten) Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion bzw. bei Patienten mit Leberzirrhose, die einer Therapie mit Velpatasvir plus Sofosbuvir oder Glecaprevir plus Pibrentasvir unterzogen werden sollen.

Vor einer Re-Therapie sollte generell eine virale Resistenzanalyse durchgeführt werden.

geringen Nebenwirkungen behaftet, und diese sollten unter Berücksichtigung möglicher Medikamenteninteraktionen symptomatisch behandelt werden. Den charakteristischen Nebenwirkungen einer Ribavirin-Therapie (wie z. B. hämolytische Anämie), sollte durch eine stufenweise Dosisreduktion entgegengewirkt werden. Bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose können stärkere und, mangels umfangreicher Erfahrungswerte, auch bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten. Daher sollte diese Patientengruppe durch entsprechend erfahrene Ärzte behandelt werden. Auf die Besonderheiten der Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz wurde bereits zuvor eingegangen (siehe Kap. DAA-Ersttherapie bei besonderen Patientengruppen).

Vor dem Beginn einer DAA-Therapie ist zu prüfen, ob es zu Arzneimittelwechselwirkungen mit bereits vorhandenen Medikationen kommen könnte. Informationen hierzu sind in den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel und auf fachspezifischen Internetseiten (z. B. [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)) zu finden.

Wechselwirkungen können zwischen DAA und Substanzen auftreten, die ebenfalls über Cytochrom-P450- oder P-Glykoprotein-abhängige Prozesse verstoffwechselt werden, wodurch es zu einer Veränderung des Wirkstoffspiegels der miteinander interagierenden Substanzen kommen kann. Einige DAA (Ledipasvir, Velpatasvir) zeigen in Abhängigkeit vom pH-Wert im Magen eine veränderte Löslichkeit. Daher ist bei einer Komedikation mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren oder äquivalenten säuresupprimierenden Medikamenten auf eine um ca. 4 Stunden zeitlich versetzte Einnahme zu der entsprechenden DAA-Kombinationstherapie zu achten.

Gemäß der aktuellen EASL-Leitlinie (EASL: European Association for the Study of the Liver) ist bei injizierenden Drogenkonsumenten unter Opioid-Substitutionstherapie während einer DAA-basierten HCV-Therapie keine Dosisanpassung von Methadon oder Buprenorphin erforderlich [8].

#### KOMMENTAR

Eine Prüfung möglicher Interaktionen mit anderen Medikamenten, Heilpflanzen oder Drogen sollte vor dem Einsatz jeglicher DAA erfolgen. Möglicherweise ist es erforderlich, ein anderes DAA-Therapieregime zu wählen, die Dosierung der DAA- oder Begleittherapie anzupassen, die zeitlichen Einnahmeabstände der Komedikation zu verändern oder diese für einige Zeit gänzlich auszusetzen.

Besonders Kombinationstherapien mit Protease-Inhibitoren können ein erhöhtes Potenzial für Nebenwirkungen bergen. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat 2019 [7] einen Warnhinweis formuliert, der den Einsatz dieser Therapieregime bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion limitiert, da es bei einigen Fällen zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen kam (Leberversagen, Dekompensation). Die europäische Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) hat aktuell keine Warnhinweise diesbezüglich veröffentlicht.

## Therapieüberwachung

Generell sind die verfügbaren DAA-Therapien sehr gut verträglich. Daher sollte eine Überwachung auf Basis des verwendeten Therapieregimes und der individuellen Patientencharakteristika, wie z. B. Komedikationen und Begleiterkrankungen, durchgeführt werden. Unter der Behandlung mit Ribavirin wird eine

Überwachung des Hämoglobinspiegels und ggf. eine Dosisreduktion empfohlen.

#### KOMMENTAR

Im Allgemeinen sind engmaschige Kontrollen zur Erfassung von klinischen Nebenwirkungen und Laborveränderungen heutzutage nicht mehr erforderlich. Bei einzelnen Therapieregimen werden häufigere Kontrollen empfohlen.

Um die Adhärenz und die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen, kann während der Therapie eine HCV-RNA-Messung durchgeführt werden. Unter der Therapie und am Therapieende kann eine minimale Restvirämie (<25 IU/ml) verbleiben, die jedoch nicht als Therapieversagen interpretiert werden sollte. Eine planmäßige Durchführung der Therapie ohne Abbruch oder Verlängerung wird auch in diesen Fällen empfohlen. Um das Therapieansprechen abschließend zu ermitteln, soll eine HCV-RNA-Messung frühestens 12 Wochen nach dem Therapieende vorgenommen werden.

#### KOMMENTAR

Eine frühere Diagnose und Therapie der Hepatitis C trägt dazu bei, Spätfolgen einer Infektion zu reduzieren. Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose oder Leberzirrhose haben unabhängig vom virologischen Ansprechen im Langzeitverlauf nach Therapieende ein erhöhtes Risiko für die Entstehung möglicher Komplikationen, inklusive eines Leberzellkarzinoms. Daher wird für diese Patienten auch nach erfolgreicher HCV-Therapie die Durchführung regelmäßiger Kontrollen (inkl. Ultraschall der Leber alle 6 Monate) stark empfohlen.

## Aktuell verfügbare Therapieoptionen

Einen Überblick über aktuell im Addendum gegen HCV-Infektionen empfohlene Arzneimittel, die in Deutschland zugelassen und erhältlich sind, bietet

► **Tab. 1.**

## Fazit und Ausblick

Mit den derzeit verfügbaren DAA-Therapien stehen hocheffektive, nebenwirkungsarme Behandlungsoptionen zur Verfügung. Vereinfacht wird die Therapie der chronischen Hepatitis C durch die Möglichkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns, kurze Behandlungszeiträume und die Option einer pangenotypi-

schen und teilweise panfibrotischen Behandlung. So können Komplikationen der Lebererkrankung und extrahepatischen Manifestationen verbessert vorgebeugt werden. Darüber hinaus kann die Therapieanbindung positiv beeinflusst werden, was insbesondere mit Blick auf HCV-infizierte Suchtpatienten ein entscheidender Faktor für einen erfolgreichen Therapieabschluss ist.

Somit stellt das aktuelle Addendum der S3-Leitlinie durch die deutlichen Erleichterungen in der Behandlung der chronischen Hepatitis C einen Meilenstein dar, von dem sowohl Ärzte als auch Patienten erheblich profitieren werden.

► **Tab. 1** Substanzen zur Therapie der Hepatitis C [5].

NS3-Protease-Inhibitoren	
Glecaprevir (GPR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1–6. Verfügbarkeit nur in Fixkombination mit Pibrentasvir. Zulassung ab dem 12. Lebensjahr.
Grazoprevir (GZR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Verfügbarkeit nur in Fixkombination mit Elbasvir.
Voxilaprevir (VOX)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1–6. Verfügbarkeit nur in Fixkombination mit Velpatasvir und Sofosbuvir.
NS5A-Inhibitoren	
Elbasvir (EBR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Verfügbarkeit nur in Fixkombination mit Grazoprevir.
Ledipasvir (LDV)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6. Verfügbarkeit nur in Fixkombination mit Sofosbuvir. Zulassung ab dem 12. Lebensjahr.
Pibrentasvir (PBR)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1–6. Verfügbarkeit nur in Fixkombination mit Glecaprevir. Zulassung ab dem 12. Lebensjahr.
Velpatasvir (VEL)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1–6. Verfügbarkeit nur in Fixkombination mit Sofosbuvir sowie in Fixkombination mit Voxilaprevir und Sofosbuvir. Die Kombinationstherapie aus Velpatasvir/Sofosbuvir ist ab dem 6. Lebensjahr zugelassen.
Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren	
Sofosbuvir (SOF)	In Kombination mit anderen Substanzen zur Therapie für die HCV-Genotypen 1–6. Verfügbarkeit alleine und in Fixkombination mit Ledipasvir oder Velpatasvir sowie in 3-fachkombination mit Voxilaprevir und Velpatasvir. Zulassung ab dem 12. Lebensjahr.
Ribavirin (RBV)	Ribavirin ist formal ein nukleosidischer Polymerase-Inhibitor. Die antivirale Wirkung bei Hepatitis C ist jedoch nicht genau bekannt. Einsatz in Kombination mit anderen Substanzen für alle HCV-Genotypen.
Anmerkung: Die Behandlung mit PEG-Interferon alfa (PEG: Polyethylenglykol) ist in Deutschland ebenfalls noch zugelassen. Da hierfür in der Therapie der Hepatitis C jedoch praktisch keine Indikation mehr vorliegt, wurde sie nicht mehr ins aktuelle Addendum aufgenommen. Sofosbuvir in Kombination mit anderen Substanzen ist zusätzlich zur Therapie der HCV-Genotypen 2 und 3 ab dem 3. Lebensjahr zugelassen [9]. Die Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit anderen Substanzen ist zusätzlich zur Therapie der HCV-Genotypen 1, 3, 4, 5 und 6 ab dem 3. Lebensjahr zugelassen [10].	

## Literatur

- [1] <https://cdafound.org/dashboard/polaris/dashboard.html>; Stand: 04.08.2020
- [2] <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/corona-pandemie-gefaehrdet-hepatitis-patienten-119110/>; Stand: 04.08.2020
- [3] Robert Koch-Institut (RKI). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Hepatitis C im Jahr 2019. Epidemiol Bull 2020; 30/31: 18–31
- [4] Robert Koch-Institut (RKI). Abschlussbericht der Studie „Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland“ – DRUCK-Studie. Infektions- und Verhaltenssurvey bei Injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. Berlin: Robert Koch-Institut; 2016. doi:10.17886/rkipubl-2016-007.2
- [5] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. Z Gastroenterol 2020; 58: 1110–1131
- [6] Mücke MM, Backus LI, Mücke VT et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3 (3): 172–180
- [7] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and>; Stand: 10.08.2020
- [8] European Association for the Study of Liver (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69 (2): 461–511
- [9] Fachinformation Sovaldi Filmtabletten, Stand: Juni 2020
- [10] Fachinformation Harvoni Filmtabletten, Stand: Juli 2020





# therapie card

## Chronische Hepatitis C

### Empfehlung zum Einsatz von pangenotypischen Therapieregimen

► **Tab. 1** Empfehlung zum Einsatz von pangenotypischen Therapieregimen bei DAA-naiven (DAA: direkt wirkende antivirale Arzneimittel) Patienten ohne dekomensierte Leberzirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz [1].

Therapieregime	Dauer (Wochen)	Patienten ohne Leberzirrhose		Patienten mit kompensierter Leberzirrhose		
		TN <sup>1</sup> /TE <sup>2</sup>	GT3 + TE <sup>3</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	GT3 + TE <sup>3</sup>
GPR + PBR	8	x		x		
GPR + PBR	12				x	
GPR + PBR	16		x			x
VEL + SOF	12	x	x	x	x	x <sup>4</sup>

<sup>1</sup> TN: therapienaiv (ohne jegliche HCV-Vortherapie [HCV:Hepatitis-C-Virus]).

<sup>2</sup> TE: therapieerfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV. Zusätzlich für die Therapie mit GPR + PBR auch Vorbehandlung mit SOF in Kombination mit PEG-Interferon + RBV oder SOF + RBV. Zusätzlich für die Therapie mit VEL + SOF auch Vorbehandlung mit BPR, TPR, oder anderen NS3-Protease-Inhibitoren (NS3: nonstructural protein 3) in Kombination mit PEG-Interferon + RBV).

<sup>3</sup> GT3 + TE: Infektion mit dem HCV-Genotyp 3 und therapieerfahren im Sinne einer Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV, Sofosbuvir mit PEG-Interferon + RBV oder SOF + RBV.

<sup>4</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion und Leberzirrhose kann zu VEL + SOF zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Gegebenenfalls kann das Ergebnis einer NS5A-Resistenzanalyse (NS5A: nonstructural protein 5A) zur Festlegung der Gabe von RBV hinzugezogen werden.

BPR = Boceprevir, GPR = Glecaprevir, GZR = Grazoprevir, EBR = Elbasvir, LDV = Ledipasvir, PBR = Pibrentasvir, PEG = Polyethylenglykol, RBV = Ribavirin, VEL = Velpatasvir, SOF = Sofosbuvir, TPR = Telaprevir

► **Tab. 2** Empfehlung zum Einsatz von genotypspezifischen Therapieregimen für DAA-naïve Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder HCV-Genotyp-4-Infektion ohne dekompensierte Leberzirrhose [1].

Therapieregime	Dauer (Wochen)	Patienten ohne Leberzirrhose		Patienten mit kompensierter Leberzirrhose	
		TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
GZR + EBR (Genotyp 1a)	12	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>
GZR + EBR (Genotyp 1b/4)	12	x	x	x	x
LDV + SOF (Genotyp 1)	8	x <sup>4</sup>			
LDV + SOF (Genotyp 1/4)	12	x	x	x <sup>5</sup>	x <sup>5</sup>

<sup>1</sup> TN: therapienaiv (ohne jegliche HCV-Vorthherapie).

<sup>2</sup> TE: therapieerfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon alfa +/- RBV). Bei GZR/EBR kann bei Vorbehandlung mit BPR, TPR oder anderen NS3-Protease-Inhibitoren in Kombination mit PEG-Interferon + RBV zusätzlich RBV gegeben werden.

<sup>3</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangsviruslast > 800 000 IU/ml oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens (M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

<sup>4</sup> Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Mio. IU/ml), siehe auch Erläuterungen.

<sup>5</sup> Bei negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vorthherapie und/oder Thrombozytenzahlen < 75 000/μl kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

## Literatur

- [1] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. Z Gastroenterol 2020; 58: 1110–1131

## Impressum

### therapie • card HCV

Redaktion: Lilian Seidt, Stuttgart

**Eine Sonderpublikation unterstützt von  
Gilead Sciences GmbH, Martinsried.**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany