

# Update Hepatitis C (HCV) Therapie

Jürgen K. Rockstroh, Universitätsklinikum Bonn

Im Jahr 2018/2019 stehen multiple, direkt wirksame antivirale (DAA) Fixdosiskombinationen zur Behandlung der Hepatitis C zur Verfügung, mit denen sich bei über 95% der Behandelten, unabhängig vom vorliegenden Genotyp oder Fibrose-Stadium, eine Ausheilung der HCV-Infektion nach 8–12 Wochen Therapiedauer erreichen lässt. Mit neuen weiteren HCV-Medikamenten ist nicht mehr zu rechnen, da spätestens beim Einsatz von DAA-Kombinationen aus allen drei verfügbaren Medikamentenklassen eine Ausheilung selbst bei vorherigem Versagen unter dualer DAA-Therapie erzielt werden kann. Damit sind die aktuellen Herausforderungen eher in der HCV-Diagnosestellung zu sehen. In Deutschland wird die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion auf 0,3–0,5 %, die Zahl der HCV Infizierten auf 250.000 geschätzt. <sup>[1,2]</sup> Etwa 100.000 kennen Ihre Diagnose nicht. Daher stehen Bemühungen zur besseren Diagnosestellung im Fokus. Hierzu gehört neben Ausweitung der Testangebote in Community Einrichtungen auch die Entwicklung vereinfachter HCV-Tests. Die Hoffnung mit Hilfe der potenten HCV-Therapiemöglichkeiten zu mindestens eine HCV-Mikroelimination in wohl definierten Patienten-

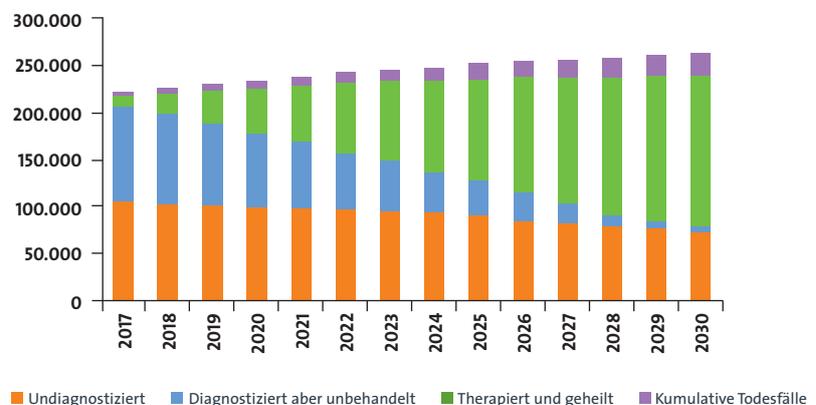
gruppen zu erreichen wie Hämophile, Dialysepatienten, HIV-Koinfektion etc. ist deutlich gewachsen. Darüber hinaus ermutigen aber auch die Vielzahl von erfolgreichen Therapieberichten von schwierig zu erreichenden Patientengruppen wie Menschen mit aktivem Drogenabusus, bei denen die Hepatitis C-Infektion ausgeheilt und Neuinfektionen mindestens drastisch vermindert werden können.

## HCV-Infizierte in Deutschland: wie kann man die Diagnoserate verbessern?

Beim diesjährigen EASL wurden von Professor Cornberg aus Hannover Daten zu Modellberechnungen der HCV-Diagnoseentwicklungen und ihre Auswirkungen auf Lebererkrankungs-assoziierte Mortalität in Deutschland bis 2030 vorgestellt. <sup>[8]</sup> Abbildung 1 gibt die künftige Entwicklung bei unveränderter Testrate wieder.

Hieraus wird deutlich, dass bei unveränderter Testrate es nur langsam zu einer Abnahme der bislang nicht diagnostizierten HCV-Infektionen kommt und es unverändert zu einem weiteren Anstieg an Todesfällen durch fortgeschrittene

Abbildung 1: Aktuelle Diagnoseentwicklung in Deutschland <sup>[8]</sup>

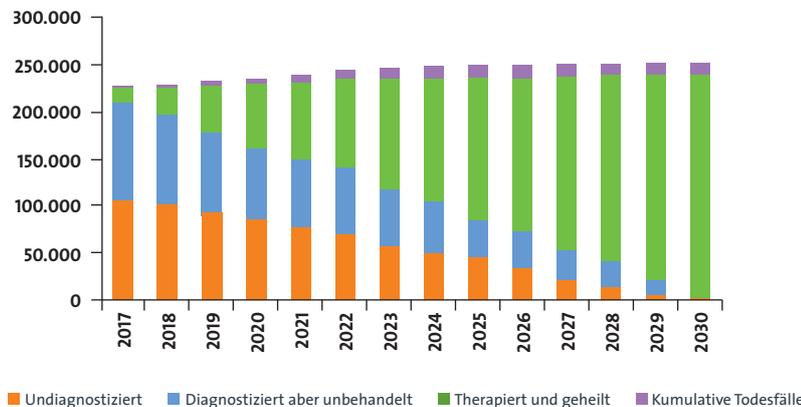


Lebererkrankungen kommt. Im Falle der direkten Umsetzung der WHO-Ziele, also 90 % diagnostiziert und 80 % aller HCV-Patienten bis 2030 erfolgreich therapiert ergibt sich eine deutliche Abnahme Lebererkrankungs-assoziiertes

im Sinne einer Zirrhose auf. Mehr als die Hälfte injizierte täglich Drogen und gut 40 % wiesen zusätzlich einen Alkoholabusus auf. Die HCV-Behandlung fand in „Drop-in“ Zentren zur Schadensminimierung („harm reduction“) in

rapierfolges assoziiert. Auch eine nicht perfekte Adhärenz hatte keinen Einfluss auf die SVR-Rate. Dies unterstreicht nochmal eindrücklich, dass auch aktive Drogengebraucher durchaus für eine HCV-Behandlung in Frage kommen.

Abbildung 2: Szenario 1. Sofortige Umsetzung der WHO-Ziele zur HCV-Elimination bis 2030 [8]



Todesfälle (siehe Abbildung 2). Darüber hinaus könnten durch die deutliche Verringerung der Patienten mit replikativer HCV-Infektion und damit des verringerten Transmissionsrisikos laut Modellrechnung bis 2030 1721 neue HCV-Infektionen vermieden werden. [8]

### HCV-Therapie bei intravenösen Drogengebern

Die HCV-Therapie bei aktiven Drogengebern wird oft zurückgehalten oder sogar verwehrt wegen vermeintlichen Adhärenz Problemen. Um entsprechende Barrieren bei der HCV-Therapie bei dieser besonderen Patientengruppe zu verhindern, sind entsprechende Pilotprojekte bei Drogengebern auch mit unverändert vorhandenem Drogengebrauch von größter Wichtigkeit. Bei dem diesjährigen amerikanischen Leberkongress (AASLD) wurden hierzu Daten aus den USA präsentiert. [3] Ziel der Studie war es, bei Opioid-abhängigen Menschen mit aktivem fortwährenden Drogengebrauch (es sollte mindestens eine Spritze innerhalb der letzten 3 Monate vorliegen) die Adhärenzspiegel zu messen und deren mögliche Auswirkungen auf die erzielte SVR-Rate zu untersuchen. Die Baseline-Charakteristika der teilnehmenden Patienten sind in der Tabelle 1 festgehalten. Gut ein Drittel der Patienten wies bereits eine fortgeschrittene Lebererkrankung

Washington DC statt. Die Adhärenz bei den vorgesehenen Studienvisiten war 88 % zu Woche 4, 83 % zu Woche 8 und nur noch 70 % zu Woche 12. Die vorgesehene Medikamentenausgabe zu Woche 8 fand bei 92 % der teilnehmenden Patienten statt. Eine HCV-Ausheilung wurde bei 78 % der Patienten erreicht, 10 % wiesen ein virologisches Versagen und 9 % waren lost-to-follow-up.

Interessanterweise war keines der Baseline-Charakteristika (also auch nicht aktiver Drogenabusus oder Obdachlosigkeit) mit Nicht-Erreichen eines The-

### Was gab es sonst neues zur HCV-Therapie?

Für großes Interesse sorgte eine Studie (EXPEDITION-8), die eine verkürzte 8-Wochentherapie mit Glecaprevir/ Pibrentasvir (G/P) bei Patienten mit Genotyp (GT) 1–6 und kompensierter Zirrhose untersuchte. [4] Bislang galt ja für Patienten mit kompensierter Zirrhose die Empfehlung, G/P für 12 Wochen zu verabreichen. Beim AASLD wurden nun die Daten für alle Genotypen bis auf GT 3 vorgestellt. Die entsprechenden GT 3-Daten sollen bei einer der nächsten Lebertagungen vorgestellt werden. Das Studiendesign ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

Insgesamt wurden 280 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wiesen 83 % (n=231) einen Genotyp 1 auf (1a/1b n=95/136), 9 % (n=26) einen Genotyp 2 und lediglich 5 % (n=13) einen Genotyp 4, < 1 % (n=1) einen Genotyp 5 und 3 % (n=9) einen Genotyp 6 auf. Die mediane HCV-Viruslast bei Baseline betrug 6.3 (3.4–7.5) log<sub>10</sub> IU/ml. Der mittlere Fibrosegrad nach FibroScan betrug 23.7 kPa (SD, standard deviation/Standardabweichung 11.1 kPa). 26 % der Patienten hat-

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der ANCHOR-Studie

Baseline Charakteristika	Sofosbuvir/Velpatasvir (N=100)
Männlich, n (%)	76 (76)
Medianes Alter, Jahre (IQR)	57 (53-62)
Schwarze Rasse, n (%)	93 (93)
Zirrhose, n (%)	33 (33)
Nicht sichere Wohnsituation, n (%)	51 (51)
Vorheriger Gefängnis Aufenthalt, n (%)	92 (92)
Kein Einkommen oder nur Einkommen über Sozialversicherung, n (%)	92 (92)
Medianes Alter bei Erstinjektion bei Drogengebrauch, Jahre (IQR)	21 (17.0-30.5)
Täglicher Drogengebrauch, n (%)	58 (58)
Substitutionsbehandlung, n (%)	33 (33)
Teilen von Spritzenbesteck innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)	29 (29)
Vermehrter Alkoholgebrauch nach AUDIT-C, n (%)	40 (40)

Abbildung 3: Studien Design EXPEDITION-6

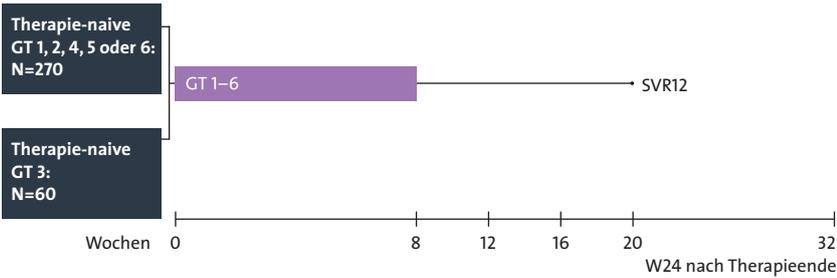


Abbildung 4: SVR12 Raten in EXPEDITION-8

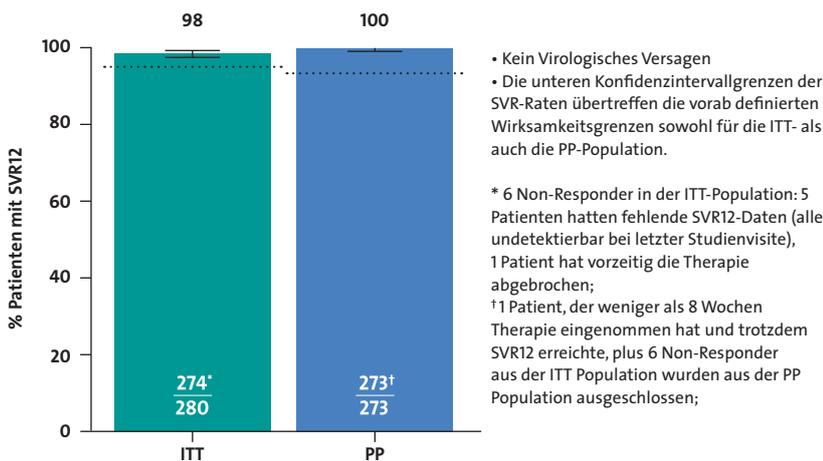
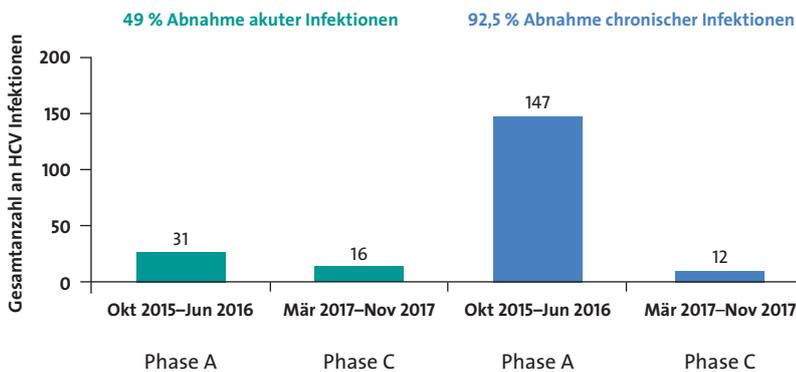


Abbildung 5: Erfolgreiche Therapie-Intervention bei HIV/HCV-koinfizierten MSM in der Schweiz: „HCVfree study“.<sup>[7]</sup>



ten als HCV-Transmissionsgrund intravenösen Drogengebrauch, 6 % waren auf fortlaufender Substitutionstherapie. Die SVR-Ansprechraten 12 Wochen nach 8-wöchiger G/P Behandlung sind in der Abbildung 4 dargestellt. Es zeigten sich exzellente Ansprechraten von 98 und 100 % jeweils in der „Intent-to-treat“ (ITT) wie auch in der „Per-Protocol“ (PP) Analyse.

Verkürzte Behandlungsdauern sind klinisch relevant, da sie gerade für Patienten mit zu erwartenden Adhärenz-Problemen sehr attraktiv sind.

Aktuell wird in der Fachinformation für G/P allerdings noch eine 12-Wochen Therapie bei kompensierter Zirrhose empfohlen.

### Ist HCV-Mikroelimination möglich in wohl definierten Patientengruppen?

Erste Berichte zur erfolgreichen HCV-„Mikroelimination“ bei HCV-infizierten Hämophilie-Patienten stammen

aus Irland und Slowenien.<sup>[5]</sup> Darüber hinaus gibt es auch HCV-Eradikationsprogramme für HCV-infizierte Dialysepatienten in verschiedenen Ländern. Da Hämophilie- und Dialysepatienten sich in regelmäßiger medizinischer Betreuung befinden und auch regelmäßig auf Hepatitis C untersucht werden, ist die erfolgreiche HCV-Behandlung und Eradikation derart gut charakterisierter Patientengruppen einfach umsetzbar. Dabei ist die Gefahr von Reinfektionen äußerst gering bei den heutigen Blutprodukte-Screening-Programmen. Wie sieht es nun mit HIV/HCV-koinfizierten Patientengruppen aus? Auf Grund der antiretroviralen Behandlung der HIV-Infektion finden zum einen regelmäßige medizinische Vorstellungen statt und zum anderen wird ein HCV-Screening bei HIV-Koinfektion zumindest bei Risikogruppen mindestens einmal jährlich empfohlen. Ein Problem könnte allerdings insbesondere bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), die hohe Reinfektionsrate sein, die bei bis zu 25 % liegt innerhalb der ersten zwei Jahre nach erstmaliger Infektion und erfolgreicher Ausheilung (sei es spontan oder durch HCV-Therapie).<sup>[6]</sup> Daten aus der Schweizer HIV-Kohorte, die auf der CROI 2018 vorgestellt wurden, belegen aber eindeutig, dass mit verbessertem HCV-Therapieangebot sich nicht nur der Anteil chronisch HIV/HCV-infizierter reduziert, sondern auch gleichzeitig es zu einer fast 50 %igen Reduktion an Neuinfektionen kommt (siehe Abbildung 5).<sup>[7]</sup> So wurden in der Schweizer HIV-Kohorte alle HIV-seropositiven MSM auf HCV-gescreent. Insgesamt konnten 203 HCV-infizierte MSM identifiziert werden, von denen 89 % eine DAA-Behandlung akzeptierten. Die SVR12 betrug 99,5 %. In der sich anschließenden Nachbeobachtung (Phase C) kam es zu einer 49 % Abnahme neuer HCV-Infektionen und zu einer 92,5 % Abnahme chronischer HCV-Infektionen (siehe Abbildung 5). Damit besteht trotz hoher Reinfektionsgefahr eine realistische Chance für eine HCV-Mikroelimination in diesem besonderen Patientenkollektiv.

## Zusammenfassung

Moderne DAA-Kombinationen in 2018/2019 ermöglichen praktisch bei jedem Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig von seinen Baseline-Charakteristika eine zur Heilung führende HCV-Therapie. Die Herausforderung, die

bleibt, ist, all diejenigen zu finden, die aktuell ihre HCV-Diagnose noch nicht kennen. Hier gilt es allein in Deutschland noch ca. 100.000 HCV-Infizierte zu identifizieren. Daher wäre es sehr wichtig, dass ein allgemeines Screening in der Bevölkerung z.B. von Risikopatienten mit einer entsprechenden Vergütung eingeführt

wird. Ansonsten wird Deutschland die Ziele der BIS2030-Strategie im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern nicht erreichen. Eine Ausweitung von Testangeboten insbesondere in Community-Einrichtungen ist ebenfalls dringend empfehlenswert.



**Prof. Dr. Jürgen K. Rockstroh**  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Bonn

## Literatur

1. Poethko-Muller C, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):707-15
2. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisC.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html)
3. Kattakuzhy S et al. High SVR in PWID with HCV despite Imperfect Medication Adherence: Data from the ANCHOR Study updated. 69th AASLD; San Francisco; November 09-13, 2018; Abst. 18
4. Brown RS et al. Preliminary Efficacy and Safety of 8-week Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with HCV Genotype 1-6 infection and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 study. 69th AASLD; San Francisco; November 09-13, 2018; Abst. LB-7
5. Fitzgerald C. Hepatitis C "effectively eradicated" in haemophilia patients who were given contaminated blood [online]. December 22, 2016. Accessed December 27, 2016. Available from [http://www.thejournal.ie/hepatitis-c3154653-Dec2016/?utm\\_source=twitter\\_self](http://www.thejournal.ie/hepatitis-c3154653-Dec2016/?utm_source=twitter_self).
6. Ingiliz P et al. NEAT study group. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. J Hepatol. 2017;66:282-287.
7. Braun D, et al., for the Swiss HIV Cohort Study. A treatment as prevention trial to eliminate HCV in HIV+ MSM: The Swiss HCVREE trial. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 04-07, 2018, Boston; Abstract LB87
8. Cornberg M, et al. A Tool to Measure the Impact of Inaction Towards Elimination of Hepatitis C Virus: A Case Study in Germany. J Hepatol 2018; 68(Suppl1): S5174 (abstract and poster THU-107)



## Unsere Experten

**Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka  
**Diabetologie/Endokrinologie:** Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Gynäkologie:** PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz, PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth  
**Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken **Infektiologie:** Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen, PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH  
**Lipidologie:** Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt  
**Onkologie:** PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm. **Pneumologie:** Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann  
**Virologie:** Patrick Braun - Dipl. biol., PD Dr. med. Jens Verheyen **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



Die Auswahl der Themengebiete lag in der alleinigen Verantwortung des Autors. Die Firmen, die InXfo unterstützen, haben hierauf keinen Einfluss genommen und übernehmen für die Inhalte keine Verantwortung. Die Therapieleitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften zu den jeweiligen Erkrankungen und die Fachinformationen sind bei der Auswahl von Arzneimitteln auf jeden Fall zu beachten.

**Herausgeber:** InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg  
**Logistik-Team:** Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf  
**Technischer Support:** Stefan Preis, Clinovate  
**Foto:** iStock by Getty Images

